

成人期における口腔の健康と全身の健康の関係性の解明のための研究

研究代表者 小坂健 東北大学・大学院歯学研究科

研究要旨

口腔と全身の健康の関連が指摘されているが、不良な口腔の健康状態が循環器疾患などの全身疾患を引き起こしているのか、因果関係は必ずしも明確では無い。歯周病を中心とした歯科疾患は長期的・慢性的な経過をたどるが、長期間追跡する介入研究の実施が困難なことや、歯科治療や歯みがきなどを研究のために中止させることは倫理上不可能であり、介入・非介入群に介入量の差をつけにくいこと、歯科保健行動の実施はライフコースを通じた社会的決定要因に影響され、交絡の除去が難しいことなどが理由として挙げられる。そのため、観察データから因果推論を行うことへの注目が集まっており、医科・歯科の複数の大規模コホートデータを用いることで、成人の口腔の健康と全身の健康の関連の因果推論を行った。今年度は、健康寿命の延伸、認知症、肥満・低体重、不整脈、仕事の欠勤について取り組んだ。

研究協力者

大野幸子 東京大学大学院医学系研究科
竹内研二 東北大学大学院歯学研究科

A. 研究目的

口腔の健康に関連する疾患には、どのようなものが存在し、どの程度の関連があるのかを明確にし、施策に貢献する知見を得る。そのため、国内の大規模な住民コホートデータを用いることで、成人の口腔の健康と全身の健康の関連の因果推論を行うこと。

B. 研究方法

本研究では既存のコホート研究やレセプトのデータから、成人の口腔の健康と全身の健康の関連を検討した。そのため研究の最初には、各データから本研究の分析用のデータベースの構築を行った。

具体的に活用するデータは、歯科検診も実施しており国立がん研究センターの多目的コホート研究「JPHC Study」および次世代多目的コホ

ート研究「JPHC-Next Study」、生活習慣や全身の健康で多くの論文を生み出している「大崎2006コホート研究」、近年活用が注目されるレセプトデータからは「JMDC歯科レセプトデータ」、歯科検診結果や生活習慣だけでなく遺伝要因も考慮できる国内最大級の遺伝疫学データベースである「東北メディカルメガバンクコホート」、歯科患者の詳細な歯科健診結果と関連要因の考慮できる8020推進財団の「歯科医療による健康増進効果に関する調査研究」である(図1)。ここから口腔の健康と全身の健康の関連の因果推論を実施するためのデータベースを令和4年度中に構築をし、各研究者が分析を開始できる体制を整備する。

(倫理面への配慮)

すべてのコホート解析において、各研究機関の研究倫理専門委員会からの承認を得て実施している。また、個人情報保護には最大限留意し、匿名化されたデータのみ解析に使用した。

C. 研究結果

健康寿命

大崎コホートを解析した。その結果、現在歯数が少ないほど健康寿命は短かったが、現在歯数が少ない群において、義歯を使用する者は使用しない者と比較し、健康寿命が長いことが観察された。

認知症

日本老年学的評価研究（JAGES）を調査対象とした解析の結果、歯の喪失と認知症発症との間に有意な関連が見られ男性では特に友人・知人との交流人数、女性では特に野菜や果物摂取が、歯の本数と認知症発症の因果関係を仲立ちする役割を果たしていた。

また、JPHC-NEXT研究の倫理申請を行うとともに、過去の認知症と口腔の関係についての論文レビューを実施し、考慮すべき因子などについての知見を得た。

肥満・低体重

過去の論文検索を実施し、5編の論文について精査した。歯の喪失の数が多い人はより肥満であること、低社会経済グループの肥満女性は、他のどのグループよりも有意に高い歯の喪失があることが示された。また遺伝子欠損との関連を示した研究もある。日本保健所管内次世代前向き調査（JPHC-NEXT）において、2012～2016年に計2,454名を対象に歯科調査も実施しており、このコホートを対象に研究を開始した。

不整脈

魚沼コホート研究の参加者を対象とした解析により、心房細動の危険因子によって調整した後も抗P_g抗体価と心房細動の既往との間に有意な関連性が認められ、そのオッズ比〔95%信頼区間; p値〕は2.13〔1.23-3.69; p<0.01〕であった。

仕事の欠勤

インターネット調査の解析により、口腔の問題により仕事に支障があると答えた者は全体の6.2%だ

った。「ストレスを感じて仕事に影響した」と回答した割合は、歯や歯茎が健康である者と比較して健康ではない者で4倍高く（OR:4.00; 95%CI:1.80-1.88）、また歯の本数が19本以下の者は20本以上の者と比較して約2倍高かった（OR:2.19; 95%CI:1.57-3.05）。また、歯磨きをするときに出血がある者は出血のない者と比較して「仕事に集中できなかった」と回答した割合が3.6倍高かった（OR:3.59, 95%CI:2.18-5.92）

D. 考 察

健康寿命

その結果、男女ともに現在歯数が少ないほど健康寿命は短かったが、現在歯数が少ない場合でも、口腔ケアの実践（義歯の使用）により健康寿命が延伸しうる可能性が示唆された。

現在歯数および口腔ケアと死亡や要介護リスクとの関連を検討した先行研究では、口腔ケアの実践により、死亡および要介護のリスクが46%低下することが報告された。本研究では、相対的なリスク評価ではなく、健康寿命という指標を用いて現在歯数と口腔ケアの健康影響を定量的に評価し、現在歯数の少ない群において口腔ケアを実践することにより健康寿命の延伸が期待できることを明らかにした。

認知症

様々な要因を統計学的な手法を用いて解析し、認知症発症の要因として、男性と女性とで経路が異なることが示唆されている。このような知見を基にして、JPHEC-NEXTなどの他のコホートをも一手、成人期から介入することの効果の検証を検討する。

肥満・低体重

これまでの研究では、BMIと関連する口腔保健状態が現在歯数、臼歯数、う蝕、歯周疾患、咬合力等であり、残存歯数から機能を評価した機能歯ユニット（FTU）をアウトカムとしたBMIの状態との関連を調査した研究は行われていない。またBMI

に大きく関連する要素として、食事摂取の栄養状態、運動習慣を調査した研究は少ないため、これらを考慮した解析を実施する。

不整脈

ロジスティック回帰分析の結果、抗*P. g*抗体価高値群で、より心房細動の既往が認められる傾向があった。抗*P. g*抗体価は歯周病とよく相関していることが先行研究で報告されている。歯周病は、他の心房細動の危険因子とは独立して心房細動の発症に関連があることが示唆された。今後、縦断研究やより精密なデータによる解析が望まれる。

仕事の欠勤

口腔の問題と様々な仕事への支障との関連が示され、口腔の問題の解消が仕事の生産性の向上につながる可能性が示唆された。

E. 結論

口腔と全身疾患のなかで、健康寿命、認知症、肥満・低体重、不整脈、仕事の欠勤との関係が示された。

F. 健康危険情報

該当無し

G. 研究発表

1. 論文発表

Kiuchi S, Cooray U, Kusama T, Yamamoto T, Abbas H, Nakazawa N, Kondo K, Osaka K, *Aida J: Oral Status and Dementia Onset: Mediation of Nutritional and Social Factors. *J Dent Res* 2021;220345211049399.

Kinugawa A, Kusama T, Yamamoto T, Kiuchi S, Nakazawa N, Kondo K, Osaka K, *Aida J: Association of poor dental status with eating alone: A cross-sectional Japan gerontological evaluation study among independent older adults. *Appetite* 2021, 168:105732.

2. 学会発表

大和真弥、松山紗奈江、村上義孝、相田 潤、陸 兪凱、菅原由美、辻 一郎。現在歯数および口腔ケアと健康寿命との関連:大崎コホート2006研究。第32回日本疫学会学術総会(口演)、千葉(オンライン)、2022年。

田所大典、相田潤、草間太郎、荒川浩久、井下英二、竹内研時、濃野要、松山祐輔、三宅達郎、小坂健。コロナ禍における歯磨き及び集団フッ化物洗口等の実施状況報告。第80回日本公衆衛生学会総会。2021年12月21日(火)~23日(木)。京王プラザホテル。東京大学伊藤国際学術研究センター。

草間太郎他。地域在住高齢者における普段の共食相手と体重変化との関連: JAGES による縦断研究第80回日本公衆衛生学会総会。2021年12月21日(火)~23日(木)。京王プラザホテル。東京大学伊藤国際学術研究センター。ポスター発表。

中澤 典子他。日本の高齢者における歯周病の健康格差の評価: JAGES2019 横断研究。第80回日本公衆衛生学会総会。2021年12月21日(火)~23日(木)。京王プラザホテル。東京大学伊藤国際学術研究センター。口演。

原田真奈実他。多数歯欠損の高齢者の所得と義歯不使用の関連は医療費自己負担割合により異なるか。第80回日本公衆衛生学会総会。2021年12月21日(火)~23日(木)。京王プラザホテル。東京大学伊藤国際学術研究センター。口演。

山元絹美、草間太郎、木内桜、近藤克則、小坂健、相田潤。子どもの頃の経済状況は高齢期の口腔の健康に関連するか: 因果媒介分析による検討。第32回日本疫学会学術総会。2022年1月27日(木)。オンライン。一般口演

国際学会での発表

Abbas Hazem, Aida Jun, Cooray Upul, Ikeda Takaaki, Koyama Shihoko, Kondo Katsunori, Osaka Ken. Does Remaining Teeth And Dental Prosthesis Associate With Social Isolation? A prospective cohort study from Japan gerontological Evaluation study (JAGES). 2021 IADR/AADR/CADR General Session (Virtual Experience). Poster Session. Thursday, 07/22/2021, 11:00AM - 12:00PM **【IADR Lion Dental Research Award 受賞】**

Cooray Muthuthanthrige, Aida Jun, Watt Richard, Tsakos Georgios, Heilmann Anja, Yamamoto Takafumi, Osaka Ken. Oral and General Health Associations Using Machine Learning Prediction Algorithms. 2021 IADR/AADR/CADR General Session (Virtual Experience). Oral Session. Wednesday, 07/21/2021, 01:30PM - 03:00PM

Kiuchi Sakura, Kusama Taro, Cooray Upul, Yamamoto Takafumi, Abbas Hazem, Umehara Noriko, Kondo Katsunori, Osaka, Ken, Aida Jun. The Relationship Between Oral Status and Dementia: Mediation Analysis. 2021 IADR/AADR/CADR General Session (Virtual Experience). Oral Session. Friday, 07/23/2021, 02:00PM - 03:30PM

Umehara, Noriko, Aida Jun, Kusama Taro, Kiuchi Sakura, Yamamoto Takafumi, Cooray Upul, Abbas Hazem, Yamamoto Tatsuo, Kondo Katsunori, Osaka Ken. The Association Between Multiple Aspects of Oral Health and Mortality. 2021 IADR/AADR/CADR General Session (Virtual Experience). Oral Session. Friday, 07/23/2021, 02:00PM - 03:30PM.

Speakers: Professor Ken Osaka, Tohoku University and Associate Professor Anna Sandgren, Linnaeus University. Keynote: Ageing in Japan and

Sweden (15-20 minutes). Presentations and reflections on the view of ageing in Japan and Sweden. MIRAI 2.0 TEG Ageing Workshop. Unlocking potential for new collaborations. September 28: 9:00 am-12 noon (CEST) - 16 pm-19 pm (JST) Zoom.
<https://lnu.se/en/ageingworkshop2021>

星野剛志、金子昇、葭原明弘、諏訪間加奈、小川祐司：高齢者における血漿中 *Porphyromonas gingivalis* 抗体価と心房細動との関連、令和3年度新潟歯学会総会。新潟市，2021年7月10日。

- H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）
1. 特許取得
なし
 2. 実用新案登録
なし
 3. その他
なし

<文献>

1. Alzheimer Report 2018 - The state of the art of dementia research: New frontiers: <https://www.alz.co.uk/research/WorldAlzheimerReport2018.pdf>.
2. Livingston Gill, Huntley Jonathan, Sommerlad Andrew, Ames D, Ballard C, Banerjee S, Brayne C, Burns A, Cohen-Mansfield J, Cooper Claudia, et al. 2020. The Lancet Commissions Dementia prevention, intervention, and care: 2020 report of the Lancet Commission. *Lancet*. 396(10248):413–446.
3. Kohler U, Berlin W, Eu K, Karlson KB, Holm A. 2011. Comparing coefficients of nested nonlinear probability models. *Stata Journal*. 11(3):420–438.
4. Thomson WM, Barak Y.: **Tooth Loss and**

- Dementia: A Critical Examination.** *J Dent Res.* 2021;100(3):226-231. doi:10.1177/0022034520957233.
5. Deraz O, Rangé H, Boutouyrie P, Chatzopoulou E, Asselin A, Guibout C, Van Sloten T, Bougouin W, Andrieu M, Védié B, Thomas F, Danchin N, Jouven X, Bouchard P, Empana JP. **Oral Condition and Incident Coronary Heart Disease: A Clustering Analysis.** *J Dent Res.* 2021;7:220345211052507. doi: 10.1177/00220345211052507.
 6. Graves DT, Corrêa JD, Silva TA. **The Oral Microbiota Is Modified by Systemic Diseases.** *J Dent Res.* 2019;98(2):148-156. doi: 10.1177/0022034518805739.
 7. Larsson P, Bondemark L, Häggman-Henrikson B. **The impact of oro-facial appearance on oral health-related quality of life: A systematic review.** *J Oral Rehabil.* 2021;48(3):271-281. doi: 10.1111/joor.12965.
 8. McKeown L. **Social relations and breath odour.** *Int J Dent Hyg.* 2003;1(4):213-7. doi: 10.1034/j.1601-5037.2003.00056.x.
 9. Zaitso T, Ueno M, Shinada K, Wright FA, Kawaguchi Y. **Social anxiety disorder in genuine halitosis patients.** *Health Qual Life Outcomes.* 2011; 3;9:94. doi: 10.1186/1477-7525-9-94.
 10. Haag DG, Peres KG, Balasubramanian M, Brennan DS. **Oral Conditions and Health-Related Quality of Life: A Systematic Review.** *J Dent Res.* 2017;96(8):864-874. doi: 10.1177/0022034517709737.
 11. Nigatu YT, Reijneveld SA, Penninx BW, Schoevers RA, Bültmann U. **The longitudinal joint effect of obesity and major depression on work performance impairment.** *Am J Public Health.* 2015 ;105(5):e80-6. doi: 10.2105/AJPH.2015.302557.
 12. Brey JK, Wolf TJ. **Socioeconomic disparities in work performance following mild stroke.** *Disabil Rehabil.* 2015;37(2):106-12. doi: 10.3109/09638288.2014.909535.
 13. Baughman BC, Basso MR, Sinclair RR, Combs DR, Roper BL. **Staying on the job: The relationship between work performance and cognition in individuals diagnosed with multiple sclerosis.** *J Clin Exp Neuropsychol.* 2015;37(6):630-40. doi: 10.1080/13803395.2015.1039963.
 14. Listl S, Galloway J, Mossey PA, Marcenes W. **Global Economic Impact of Dental Diseases.** *J Dent Res.* 2015;94(10):1355-61. doi: 10.1177/0022034515602879.
 15. Haug SR, Marthinussen MC. **Acute Dental Pain and Salivary Biomarkers for Stress and Inflammation in Patients with Pulpal or Periapical Inflammation.** *J Oral Facial Pain Headache.* 2019;33(2):227-233. doi: 10.11607/ofph.2007.
 16. Lin CS, Niddam DM, Hsu ML, Hsieh JC. **Pain catastrophizing is associated with dental pain in a stressful context.** *J Dent Res.* 2013 ;92(2):130-5. doi: 10.1177/0022034512467804.
 17. Altman DG, Emdin CA. **Atrial fibrillation and risks of cardiovascular disease, renal disease, and death: systematic review and meta-analysis.** *Bmj* 2016;354:i4482.
 18. Inoue H, Fujiki A, Origasa H, Ogawa S, Okumura K, Kubota I, et al. **Prevalence of atrial fibrillation in the general population of Japan: an analysis based on periodic health examination.** *Int J Cardiol* 2009;137:102-7
 19. Nso N, Bookani KR, Metzl M, Radparvar F. **Role of inflammation in atrial**

- fibrillation: A comprehensive review of current knowledge. *J Arrhythm* 2021;37:1-10.
20. Sanz M, Marco Del Castillo A, Jepsen S, Gonzalez-Juanatey JR, D'Aiuto F, Bouchard P, et al. Periodontitis and cardiovascular diseases: Consensus report. *J Clin Periodontol* 2020;47:268-88.
 21. Larvin H, Kang J, Aggarwal VR, Pavitt S, Wu J. Risk of incident cardiovascular disease in people with periodontal disease: A systematic review and meta-analysis. *Clin Exp Dent Res* 2021;7:109-22.
 22. Tonetti MS, Van Dyke TE. Periodontitis and atherosclerotic cardiovascular disease: consensus report of the Joint EFP/AAP Workshop on Periodontitis and Systemic Diseases. *J Periodontol* 2013;84:S24-9.
 23. Xu S, Song M, Xiong Y, Liu X, He Y, Qin Z. The association between periodontal disease and the risk of myocardial infarction: a pooled analysis of observational studies. *BMC Cardiovasc Disord* 2017;17:50.
 24. Fiorillo L, Cervino G, Laino L, D'Amico C, Mauceri R, To zum TF, et al. *Porphyromonas gingivalis*, Periodontal and Systemic Implications: A Systematic Review. *Dent J (Basel)* 2019;7.
 25. Papapanou PN, Neiderud AM, Sandros J, Dahlén G. Check erboard assessments of serum antibodies to oral microbiota as surrogate markers of clinical periodontal status. *J Clin Periodontol* 2001;28:103-6.
 26. Dye BA, Herrera-Abreu M, Lerche-Sehm J, Vlachojannis C, Pikdoken L, Pretzl B, et al. Serum antibodies to periodontal bacteria as diagnostic markers of periodontitis. *J Periodontol* 2009;80:634-47.
 27. Kudo C, Naruishi K, Maeda H, Abiko Y, Hino T, Iwata M, et al. Assessment of the plasma/serum IgG test to screen for periodontitis. *J Dent Res* 2012;91:1190-5.
 28. Kabasawa K, Tanaka J, Nakamura K, Ito Y, Yoshida K, Takachi R, et al. Study design and baseline profiles of participants in the Uonuma CKD cohort study in Niigata, Japan. *J Epidemiol* 2020;30:170-6.
 29. Kabasawa K, Tanaka J, Ito Y, Yoshida K, Kitamura K, Tsu gane S, et al. Associations of physical activity in rural life with happiness and ikigai: a cross-sectional study. *Humanit Soc Sci Commun* 2021;8:46.
 30. Chen DY, Lin CH, Chen YM, Chen HH. Risk of atrial fibrillation or flutter associated with periodontitis: A nationwide, population-based, cohort study. *PLoS One* 2016;11:e0165601.
 31. Im SI, Heo J, Kim BJ, Cho KI, Kim HS, Heo JH, et al. Impact of periodontitis as representative of chronic inflammation on long-term clinical outcomes in patients with atrial fibrillation. *Open Heart* 2018;5:e000708.
 32. Miyauchi S, Tokuyama T, Shintani T, Nishi H, Hamamoto Y, Ouhara K, et al. Periodontitis and the outcome of atrial fibrillation ablation: *Porphyromonas gingivalis* is related to atrial fibrillation recurrence. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2021.
 33. World Health Assembly Resolution paves the way for better oral health care [Internet]. World Health Organization. 2021 [cited 2022 Apr 14]. Available from: <https://www.who.int/news/item/27-05-2021-world-health-assembly-resolution->

paves-the-way-for-better-oral-health-care

34. GBD 2017 Oral Disorders Collaborators, Bernabe E, Marcenes W, Hernandez CR, Bailey J, Abreu LG, et al. Global, Regional, and National Levels and Trends in Burden of Oral Conditions from 1990 to 2017: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease 2017 Study. *J Dent Res.* 2020 Apr;99(4):362–73.
35. Hayes A, Azarpazhooh A, Dempster L, Ravaghi V, Quiñonez C. Time loss due to dental problems and treatment in the Canadian population: analysis of a nationwide cross-sectional survey. *BMC Oral Health.* 2013 Apr 15;13:17.
36. Drummond MF, Sculpher MJ, Torrance GW, O'Brien BJ, Stoddart GL. *Methods for The Economic Evaluation of Health Care Programmes.* Oxford, England: Oxford University Press; 2005.
37. Righolt AJ, Jevdjevic M, Marcenes W, Listl S. Global-, Regional-, and Country-Level Economic Impacts of Dental Diseases in 2015. *J Dent Res.* 2018 May;97(5):501–7.
38. Aldosari M, Mendes S da R, Aldosari A, Aldosari A, de Abreu MHNG. Factors associated with oral pain and oral health-related productivity loss in the USA, National Health and Nutrition Examination Surveys (NHANES), 2015–2018. *PLoS One.* 2021 Oct 11;16(10):e0258268.
39. Lima RB, Buarque A. Oral health in the context of prevention of absenteeism and presenteeism in the workplace. *Rev Bras Med Trab.* 2019 Dec 1;17(4):594–604.
40. Aida J, Fukai K, Watt RG. Global Neglect of Dental Coverage in Universal Health Coverage Systems and Japan's Broad Coverage. *Int Dent J.* 2021 Dec;71(6):454–7.