

## 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、因果関係は必ずしも明確では無いことから、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についての因果推論を行った。1年目は健康寿命の延伸、認知症、肥満・低体重、不整脈、仕事の欠勤について解析を実施した。2年目は健康寿命の延伸、歯の本数と死亡、認知症、身体活動量、時間外労働時間、糖尿病について検討を行った。それぞれの項目において口腔の状況との関連が示唆された。

### 研究分担者

辻 一郎 東北大学大学院医学系研究科  
相田 潤 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科  
澤田 典絵 国立がん研究センターがん対策研究所  
葭原 明弘 新潟大学大学院医歯学総合研究科  
岩崎 正則 東京都健康長寿医療センター研究所自立促進と精神保健研究チーム  
財津 崇 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科  
大城 暁子 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科  
大野 幸子 東京大学大学院医学系研究科

成人の口腔の健康と全身の健康の関連を検討した。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」、並びに日本老年学的評価研究機構JAGESのデータが用いられた。

（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。

### A. 研究目的

大規模な住民コホートデータやレセプトなどのリアルワールドデータを用いて、成人の口腔の健康と全身の健康の関連について明らかにすること。

### B. 研究方法

既存のコホート研究やレセプトのデータから、

### 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。

1日2回以上の歯磨き実施の有無では、「0～9本」群と「10～19本」群の両方において、「歯磨きあり」群の健康寿命が「歯磨きなし」群と比較して男女ともに約2年長かった(表3)。義歯使用の有無では、「義歯あり」群の健康寿命が「義歯なし」群と比較して、男女ともに「0～9本」群で約3年、「10～19本」群で0.8年長かった。歯科健診受診の有無では、「0～9本」群と「10～19本」群の両方において、「受診あり」群の健康寿命が「受診なし」群と比較して男女ともに約0.5年長かった。

### 認知症

口腔と認知症のメカニズムのシステマティックレビューが存在した。動物研究を中心に、咬合支持の喪失が認知機能低下に影響する経路が調べられていた。26本の研究より、咬合支持の喪失と認知機能低下の間のメカニズムは次の3つに分類された：1)メカニカルパルスウェイ：咀嚼刺激の減少による神経経路の結合強度の低下による脳領域の変性、2)昂進経路：歯の喪失がアポトーシスやミトコンドリアのオートファジーにより神経叢賞を加速し脳内のアミロイド沈着を増加、3)長期的な炎症性ストレス経路：口腔内の炎症が炎症性細胞を活性化、脳の神経細胞の炎症状態が促進された。全ての共変量を調整後、所得の低い人は認知症リスクが1.13倍有意に高かった(ハザード比[95%信頼区間]:男性:1.13[1.04, 1.23]、女性:1.12[1.03, 1.21])。残存歯数を調整したモデルではハザード比が減少した(ハザード比[95%信頼区間]:男性:1.12[1.03, 1.22]、女性:1.10[1.02, 1.20])。残存歯数の媒介効果は男性で4.8%、女性で5.3%だった。

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。

### 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<sub>g</sub>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)

### 死亡

32,827人の解析の結果、歯が20本以上ある人と比べて、歯が20本未満の人は6年後の死亡リスクが10～33%、高いことがわかった(10-19補綴あり:RR=1.10、10-19補綴なし:RR=1.16、0-9補綴あり:RR=1.26、0-9補綴なし:RR=1.33)。

別の研究では最終的な対象者は34,510人であ

り、歯を20本以上有する者と比べて19本以下の者では、死亡リスクが1.28倍高いことが示された。このうち、5%超の体重減少がその関連のうち13.1%を説明しており、5%超の体重増加は1.3%を説明していた。

#### 身体活動量

身体活動量、歯の喪失、脳卒中の既往に関する関連については、ロジスティック回帰分析の結果から、脳卒中の既往と歯の喪失および既往総身体活動量が少ないことが関連していることが示された。

身体活動量と歯周病の関連については身体活動の種類によらず、全体的によく動いている女性で歯周病の頻度・重症度が低いことが示された。

#### 時間外労働

2,764人(男性2,178人、女性586人)の労働者(平均年齢44.6±10.0歳)のうち、残業時間が長い人ほどOHQoLが低い傾向にあった。時間外労働をしなかった人と5時間以上の時間外労働をした人の平均OHIP-49スコアは、それぞれ27.93±28.53と40.97±38.86でした。共変量で調整した結果、残業をしなかった人と比較して、5時間以上の残業をした人の平均OHIP-49スコアは1.41倍(95%CI 1.38-1.44)であった。

#### 糖尿病

研究対象者は42,772名とする解析では、咀嚼に問題がない対象者(咀嚼1)と比較して咀嚼に困難がある対象者(咀嚼2、3)で有意にHbA1cが高かった。また、対象者は8,131名とする解析では、歯周病治療の有無あるいは頻度により翌年のHbA1cに有意な差は認めなかった。ベースラインの血糖コントロールで層別し、歯周病治療の有無と翌年の血糖コントロールの関連を調べたところ、ベースラインHbA1cが7.0から7.9のグループで有意にHbA1cの減少が認められた(-0.02 vs 0.76)。傾向スコアを用いた分析でも

同様の傾向が認められた

#### D. 考察

##### 健康寿命

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

先行研究における口腔と認知症のメカニズム、および認知症のリスク要因を調べた。その結果、口腔と認知症のメカニズムとして、先行研究では考慮されていない領域が存在すると考えられた。

具体的な解析では、残存歯数は高齢者の所得と認知症の関連を一部媒介した。その経路として、社会経済状況が低い人は歯を失いやすく、それによる栄養状態の低下やコミュニケーションの機会の減少が認知症の発生に影響することが考えられる。

##### 死亡

歯の喪失は高齢者において有病率の高い健康問題の一つであり<sup>7</sup>、本研究結果から、歯が少ない状態が続くと、栄養状態が悪化して、死亡リスクの上昇につながる可能性が示唆された。

##### 身体活動量

本研究では、地域在住の40歳以上を対象として、脳卒中の既往と歯の喪失との関連および脳卒中の

既往と総身体活動量との関連を明らかにするとともに、脳卒中の既往と歯の喪失との関連要因として総身体活動量について検討した

#### 時間外労働

時間外労働が口腔関連QOLの重要な因子であり、関連する変数を調整しても時間外労働のある群の労働者は、時間外労働がない群に比べ口腔関連QOLが低いことが明らかになった。

本研究の結果から、今後、この問題を解決するためには、労働環境や就労条件の改善など、社会環境の改善などの対応が必要であること、5時間以上の時間外労働が特に強い負の影響を与えることが明らかとなった。このような長時間の時間外労働を規制することは、職域における歯科保健推進を考える上で、貴重なエビデンスを提供するものと期待される。

#### 糖尿病

本研究では、糖尿病患者において咀嚼困難と血糖コントロールの状況は正の相関があることを確認した。その一方、歯科受診の有無、および頻度はその後の血糖管理と関連しなかった。既存の研究では、歯周病治療がその後の血糖管理に与える影響について異なる結果が得られており、その効果は一貫していない

#### E. 結論

口腔と全身疾患のなかで、健康寿命、認知症、不整脈、死亡、身体活動量、仕事の欠勤、時間外労働、糖尿病との関係が示された。

#### F. 健康危険情報

該当なし。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

Kusama T, Takeuchi K, Kiuchi S, Aida J,

Kondo K, Osaka K. Weight Loss Mediated the Relationship between Tooth Loss and Mortality Risk. *J Dent Res.* 2022;102(1):45-52. doi:10.1177/00220345221120642.

Yamato M, Matsuyama S, Murakami Y, Aida J, Lu Y, Sugawara Y, Tsuji I. Association between the number of remaining teeth and disability-free life expectancy, and the impact of oral self-care in older Japanese adults: a prospective cohort study. *BMC Geriatrics*, 2022 Oct 24;22(1):820.

Tanemura T, Zaitzu T, Oshiro A, Inoue Y, Kawaguchi Y, Aida J. Association of overtime work duration with oral health-related quality of life in Japanese workers. *Journal of oral science.* 2023; 65 (1): 44-47.

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.

Kiuchi S, Aida J, Cooray U, Osaka K, Chan A, Malhotra R, Peres MA. Education-related inequalities in oral health among older adults. *Community Dent Oral Epidemiol.* (Online ahead of print.) 2023.

Iwasaki M, Yoshihara A, Suwama K, Zaitzu T, Suzuki S, Ihira H, Sawada N, Aida J. A cross-sectional study of the association between periodontitis and physical activity in the Japanese population. *J Periodontal Res.*

2023;58(2) 350-359..

## 2. 学会発表

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。

Jun Aida, Epidemiology of oral health on nutrition and food intake, 22nd IUNS-ICN International congress of nutrition, 2023, Tokyo, Japan

木野志保、玉田雄大、竹内研時、中込敦士、芝孝一郎、草間太郎、山本貴文、相田潤。高齢者における口腔の健康と健康状態・ウェルビーイングとの関連：アウトカムワイド縦断研究、第33回日本疫学会学術集会、口頭講演

中村夢衣、諏訪間加奈、柴田佐都子、岩崎正則、葭原明弘：脳卒中と現在歯数および身体活動の関連：魚沼コホート研究、第71回、日本口腔衛生学会・総会、口腔衛生学会誌 72 (Suppl) :80, 2022. 2022年5月13日～5月27日、Web

種村 崇, 財津 崇, 大城 暁子, 相田 潤. 時間外労働時間と口腔関連QOLとの関連につ

いて. 第81回日本公衆衛生学会総会.2022年  
10月7日～9日. 山形

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)

1. 特許取得

該当無し

2. 実用新案登録

該当無し

3. その他

該当無し

<文献>

R3 年度

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. Papananou 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, Vlachoianis 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.
- R4 年度  
<小坂>
1. Qi X, Zhu Z, Plassman BL, Wu B. Dose-Response Meta-Analysis on Tooth Loss With the Risk of Cognitive Impairment and Dementia. *J Am Med Dir Assoc*. 2021;22(10):2039-2045. doi:10.1016/j.jamda.2021.05.009
  2. Komiyama T, Ohi T, Tomata Y, et al. Dental Status is Associated With Incident Functional Disability in Community-Dwelling Older Japanese: A Prospective Cohort Study Using Propensity Score Matching. *J Epidemiol*. 2020;30(2):84-90. doi:10.2188/jea.JE20180203
  3. Peng J, Song J, Han J, et al. The relationship between tooth loss and mortality from all causes, cardiovascular diseases, and coronary heart disease in the general population: systematic review and dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. *Biosci Rep*.



2019;39(1). doi:10.1042/BSR20181773

4. Imai K, Keele L, Tingley D, Yamamoto T. Unpacking the black box of causality: Learning about causal mechanisms from experimental and observational studies. *Am Polit Sci Rev*. 2011;105(4):765-789.
  5. Alharbi TA, Paudel S, Gasevic D, Ryan J, Freak-Poli R, Owen AJ. The association of weight change and all-cause mortality in older adults: a systematic review and meta-analysis. *Age Ageing*. 2020;50(3):697-704. doi:10.1093/ageing/afaa231
  6. Kusama T, Nakazawa N, Kiuchi S, Kondo K, Osaka K, Aida J. Dental prosthetic treatment reduced the risk of weight loss among older adults with tooth loss. *J Am Geriatr Soc*. 2021;69(9):2498-2506. doi:10.1111/jgs.17279
  7. Kassebaum NJ, Bernabé E, Dahiya M, Bhandari B, Murray CJL, Marcenes W. Global Burden of Severe Tooth Loss : A Systematic Review and Meta-analysis. *JDR clinical Res Suppl*. 2014;93(7):20s-28s. doi:10.1177/0022034514537828.
- <相田>
1. Seitz MW, Listl S, Bartols A, Schubert I, Blaschke K, Haux C, et al. Current knowledge on correlations between highly prevalent dental conditions and chronic diseases: An umbrella review. *Prev Chronic Dis*. 2019;16:E132.
  2. Adolph M, Darnaud C, Thomas F, Pannier B, Danchin N, Batty GD, et al. Oral health in relation to all-cause mortality: the IPC cohort study. *Sci Rep*. 2017;7:44604.
  3. Hansen PR, Holmstrup P. Cardiovascular Diseases and Periodontitis. *Adv Exp Med Biol*. 2022;1373:261-80.
  4. Matsuyama Y, Listl S, Jürges H, Watt RG, Aida J, Tsakos G. Causal Effect of Tooth Loss on Functional Capacity in Older Adults in England: A Natural Experiment. *J Am Geriatr Soc*. 2021;69(5):1319-27.
  5. GBD 2019 Ageing Collaborators. Global, regional, and national burden of diseases and injuries for adults 70 years and older: systematic analysis for the Global Burden of Disease 2019 Study. *Bmj*. 2022;376:e068208.
  6. Kondo K. Progress in Aging Epidemiology in Japan: The JAGES Project. *Journal of Epidemiology*. 2016;26(7):331-6.
  7. Kondo K, Rosenberg M, World Health O. Advancing universal health coverage through knowledge translation for healthy ageing: lessons learnt from the Japan gerontological evaluation study. Geneva: World Health Organization; 2018 2018.
  8. Abbas H, Aida J, Kondo K, Osaka K. Association among the number of teeth, dental prosthesis use, and subjective happiness: A cross-sectional study from the Japan Gerontological Evaluation study (JAGES). *J Prosthet Dent*. 2022.
  9. Rosing K, Christensen LB, Øzhayat EB. Associations between tooth loss, prostheses and self-reported oral health, general health, socioeconomic position and satisfaction with life. *J Oral Rehabil*. 2019;46(11):1047-54.
  10. VanderWeele TJ. Principles of confounder selection. *Eur J Epidemiol*. 2019;34(3):211-9.
  11. Zou G. A modified poisson regression approach to prospective studies with binary data. *Am J Epidemiol*. 2004;159(7):702-6.
  12. Rubin DB. Multiple imputation for nonresponse in surveys: John Wiley & Sons; 2004.
  13. Peng J, Song J, Han J, Chen Z, Yin X, Zhu J, et al. The relationship between tooth loss and mortality from all causes, cardiovascular diseases, and coronary heart disease in the general population: systematic review and dose-response meta-analysis of prospective cohort

studies. *Biosci Rep.* 2019;39(1).

14. Koka S, Gupta A. Association between missing tooth count and mortality: A systematic review. *J Prosthodont Res.* 2018;62(2):134-51.
  15. Zelig R, Goldstein S, Touger-Decker R, Firestone E, Golden A, Johnson Z, et al. Tooth Loss and Nutritional Status in Older Adults: A Systematic Review and Meta-analysis. *JDR Clin Trans Res.* 2022;7(1):4-15.
  16. Kusama T, Takeuchi K, Kiuchi S, Aida J, Kondo K, Osaka K. Weight Loss Mediated the Relationship between Tooth Loss and Mortality Risk. *J Dent Res.* 2022:220345221120642.
  17. Scannapieco FA, Cantos A. Oral inflammation and infection, and chronic medical diseases: implications for the elderly. *Periodontol* 2000. 2016;72(1):153-75.
  18. Kusama T, Kiuchi S, Umehara N, Kondo K, Osaka K, Aida J. The deterioration of oral function and orofacial appearance mediated the relationship between tooth loss and depression among community-dwelling older adults: A JAGES cohort study using causal mediation analysis. *J Affect Disord.* 2021;286:174-9.
- <澤田>
1. Qi X, Zhu Z, Plassman BL, Wu B: **Dose-Response Meta-Analysis on Tooth Loss With the Risk of Cognitive Impairment and Dementia.** *J Am Med Dir Assoc* 2021, **22**(10):2039-2045.
  2. Wang X, Hu J, Jiang Q: **Tooth Loss-Associated Mechanisms That Negatively Affect Cognitive Function: A Systematic Review of Animal Experiments Based on Occlusal Support Loss and Cognitive Impairment.** *Front Neurosci* 2022, **16**:811335.
  3. Livingston G, Huntley J, Sommerlad A, Ames D, Ballard C, Banerjee S, Brayne C, Burns A, Cohen-Mansfield J, Cooper C *et al*: **Dementia prevention, intervention, and care: 2020 report of the Lancet Commission.** *The Lancet* 2020, **396**(10248):413-446.
  4. Blustein J, Weinstein BE, Chodosh J: **It is time to change our message about hearing loss and dementia.** *J Am Geriatr Soc* 2023.
  5. Abbas H, Aida J, Cooray U, Ikeda T, Koyama S, Kondo K, Osaka K: **Does remaining teeth and dental prosthesis associate with social isolation? A six-year longitudinal study from the Japan Gerontological Evaluation Study (JAGES).** *Community Dent Oral Epidemiol* 2022.
  6. \*Koyama S, Aida J, Kondo K, Yamamoto T, Saito M, Ohtsuka R, Nakade M, Osaka K: **Does poor dental health predict becoming homebound among older Japanese?** *BMC Oral Health* 2016, **16**(1):51.
  7. 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* 2022, **168**:105732.
  8. Kusama T, Kiuchi S, Tani Y, Aida J, Kondo K, Osaka K: **The lack of opportunity to eat together is associated with an increased risk of weight loss among independent older adults: a prospective cohort study based on the JAGES.** *Age Ageing* 2022, **51**(3).
  9. Kusama T, Nakazawa N, Kiuchi S, Kondo K, Osaka K, \*Aida J: **Dental prosthetic treatment reduced the risk of weight loss among older adults with tooth loss.** *J Am Geriatr Soc* 2021, **69**(9):2498-2506.
  10. Wang C, Fu W, Cao S, Jiang H, Guo Y, Xv H, Liu J, Gan Y, Lu Z: **Weight Loss and the Risk of Dementia: A Meta-analysis of Cohort Studies.** *Curr Alzheimer Res* 2021, **18**(2):125-135.

11. 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* 2022, **101**(4):420-427.
- < 葎原・岩崎 >
1. GBD 2016 Stroke Collaborators.: Global, regional, and national burden of stroke, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol* 18(5):439-458, 2019.
  2. Sarikaya H, Ferro J, Arnold M: Stroke prevention--medical and lifestyle measure. *Eur Neurol* 73(3-4):150-157, 2015.
  3. Cheng F, Zhang M, Wang Q et al.: Tooth loss and risk of cardiovascular disease and stroke: A dose-response meta analysis of prospective cohort studies. *PLoS One* 28:13(3), 2018.
  4. Fagundes NCF, Couto RSD, BrandãoAPT et al.: Association between Tooth Loss and Stroke: A Systematic Review. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 29(8), 2020.
  5. Joshipura KJ, Hung HC, Rimm EB et al.: Periodontal disease, tooth loss, and incidence of ischemic stroke. *Stroke* 34(1):47-52, 2003.
  6. Del Brutto OH, Mera RM, Zambrano M et al.: Severe edentulism is a major risk factor influencing stroke incidence in rural Ecuador (The Atahualpa Project). *Int J Stroke* 12(2): 201-204, 2017.
  7. Choe H, Kim YH, Park JW et al.: Tooth loss, hypertension and risk for stroke in a Korean population. *Atherosclerosis* 203:550-556, 2009.
  8. You Z, Cushman M, Jenny NS et al.: Tooth loss, systemic inflammation, and prevalent stroke among participants in the reasons for geographic and racial difference in stroke (REGARDS) study. *Atherosclerosis* 203(2):615-619, 2009
  9. Abnet CC, Qiao Y-L, Dawsey SM et al: Tooth loss is associated with increased risk of total death and death from upper gastrointestinal cancer, heart disease, and stroke in a Chinese population-based cohort. *Int J Epidemiol* 34(2):467-474, 2005.
  10. Wu T, Trevisan M, Genco RJ et al.: Periodontal disease and risk of cerebrovascular disease: the first national health and nutrition examination survey and its follow-up study. *Arch Intern Med* 9:160(18):2749-2755, 2000.
  11. Joshy G, Arora M, Korda RJ et al.: Is poor oral health a risk marker for incident cardiovascular disease hospitalization and all-cause mortality? Findings from 172630 participants from the prospective 45and Up Study. *BMJ Open* 30:6(8), 2016.
  12. Syrjälä AMH, Ylostalo P, Hartilainen S et al: Number of teeth and myocardial infarction and stroke among elderly never smokers. *J Negat Result Biomend* 22:8:6, 2009.
  13. Okuyama N, Yamaga T, Yoshihara A et al.: Influence of dental occlusion on physical fitness decline in a healthy Japanese elderly population. *Arch Gerontol Geriatr* 52(2):172-176, 2010.
  14. Tada A, Watanabe T, Yokoe H et al.: Relationship between the number of remaining teeth and physical activity in community-dwelling elderly. *Arch Gerontol Geriatr* 37(2):109-117, 2003.
  15. Kabasawa K, Tanaka J, Nakamura K et al.: Study Design and Baseline Profiles of Participants in the Uonuma CKD Cohort Study in Niigata, Japan. *J Epidemiol* 30:170-176, 2020.
  16. Fujii H, Yamamoto S, Takeda-Imai et al.:

- Validity and applicability of a simple questionnaire for the estimation of total and domain-specific physical activity. *Diabetology International* 2:47-54, 2011.
17. Kikuchi H, Inoue S, Odagiri Y et al.: Intensity-specific validity and reliability of the Japan Public Health Cent-er-based prospective study-physical activity questionnaire. *Prev Med Rep*6:20, 2020.
  18. Nakamura M, Ojima T, Nagahata T et al.: Having few remaining teeth is associated with a low nutrient intake and low serum albumin levels in middle-aged and older Japanese individuals: findings from the NIPP-ON DATA2010. *Environ Health PrevMed* 5:24(1):1, 2019.
  19. 富永一道, 安藤雄一: 咀嚼能力の評価における主観的評価と客観的評価の関係. *口腔衛生会誌* 57:166-175, 2007.
  20. Shen J, Qian S, Huang L et al.: Association of the number of natural teeth with dietary diversity and nutritional status in older adults: A cross-sectional study in China. *J Clin Periodontol* 10:1-10, 2022.
  21. Autenrieth CS, Evenson KR, Yatsuya H et al.: Association between physical activity and risk of stroke subtypes: the atherosclerosis risk in communities study. *Neuroepidemiology* 40(2):109-116, 2013.
  22. Hu G, Sarti C, Jousilahti P et al.: Leisure Time, Occupational, and Commuting Physical Activity and the Risk of Stroke. *Stroke* 39(9):1994-1999, 2005.
  23. Chiuve SE, Rexrode KM, Spiegelman D et al.: Primary prevention of stroke by healthy lifestyle. *Circulation* 26:118(9):947-954, 2008.
  24. Armstrong ME, Green J, Reeves G et al.: Frequent physical activity may not reduce vascular disease risks much as moderate activity; large prospective study of women in the United Kingdom. *Circulation* 24:131(8):721-729, 2015.
  25. Gallanagh S, Quinn T, Alexander J et al.: Physical activity in the prevention and treatment of stroke. *ISRN Neurol* 1-10, 2011.
  26. Ueno M, Shimazu T, Sawada N et al.: Validity of self-reported tooth counts and masticatory status study of a Japanese adult population. *J Oral Rehabil* 45(5):393-398, 2018.
- <財津>
1. Wang X, Hu J, Jiang Q: **Tooth Loss-Associated Mechanisms That Negatively Affect Cognitive Function: A Systematic Review of Animal Experiments Based on Occlusal Support Loss and Cognitive Impairment.** *Front Neurosci* 2022, **16**:811335.
  2. 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* 2022, **101**(4):420-427.
  3. Livingston G, Huntley J, Sommerlad A, Ames D, Ballard C, Banerjee S, Brayne C, Burns A, Cohen-Mansfield J, Cooper C *et al*: **Dementia prevention, intervention, and care: 2020 report of the Lancet Commission.** *The Lancet* 2020, **396**(10248):413-446.
- <大城>
1. Caruso CC, Bushnell T, Eggerth D, Heitmann A, Kojola B, Newman K, et al. (2006) Long working hours, safety, and health: toward a National Research Agenda. *Am J Ind Med* 49, 930-942.
  2. Virtanen M, Stansfeld SA, Fuhrer R, Ferrie JE, Kivimäki M (2012) Overtime work as a predictor of major depressive episode: a 5-year follow-up of the Whitehall II study. *PloS One* 7,

e30719.

3. Kivimaki M, Jokela M, Nyberg S, Singh-Manoux A, Fransson Eleanor, Alfredsson L, et al. (2015) Long working hours and risk of coronary heart disease and stroke: a systematic review and meta-analysis of published and unpublished data for 603,838 individuals. *Lancet Lond Engl* 386, 1739-1746 .
4. Lee W, Lim SS, Kim B, Won JU, Roh J, Yoon JH (2017) Relationship between long working hours and periodontitis among the Korean workers. *Sci Rep* 7, 7967.
5. GBD 2015 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators (2016) Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 310 diseases and injuries, 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet Lond Engl* 388, 1545-1602.
6. GBD 2017 Oral Disorders Collaborators (2020) 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* 99, 362-373.
7. Tan H, Peres KG, Peres MA (2016) Retention of teeth and oral health-related quality of life. *J Dent Res* 95, 1350-1357.
8. Haag DG, Peres KG, Balasubramanian M, Brennan DS (2017) Oral conditions and health-related quality of life: a systematic review. *J Dent Res* 96, 864-874.
9. Listl S, Galloway J, Mossey PA, Marcenes W (2015) Global economic impact of dental diseases. *J Dent Res* 94, 1355-1361.
10. Zaitzu T, Saito T, Oshiro A, Fujiwara T, Kawaguchi Y (2020) The impact of oral health on work performance of Japanese workers. *J Occup Environ Med* 62, e59-e64.
11. Yoshino K, Suzuki S, Ishizuka Y, Takayanagi A, Sugihara N, Kamijyo H (2017) Relationship between amount of overtime work and untreated decayed teeth in male financial workers in Japan. *J Occup Health* 59, 280-285.
12. Harada Y, Nagata T, Nagata M, Harada A, Oya R, Mori K (2021) Association between overtime work hours and preventive dental visits among Japanese workers. *BMC Public Health* 21, 87.
13. Slade GD, Spencer AJ (1994) Development and evaluation of the Oral Health Impact Profile. *Community Dent Health* 11,3-11.
14. Bortoluzzi MC, de Camargo Smolarek P, Claudino M, Campagnoli EB, Manfro (2015) Impact of dentofacial deformity on quality of life: age and gender differences evaluated through OQLQ, OHIP and SF36. *J Oral Maxillofac Res* 6, e3.
15. Jenei Á, Sándor J, Hegedűs C, Hegedus C, Bagyi Kinga, Nagy L, Kiss C, et al. (2015) Oral health-related quality of life after prosthetic rehabilitation: a longitudinal study with the OHIP questionnaire. *Health Qual Life Outcomes* 13, 99.
16. Yamazaki M, Inukai M, Baba K, John MT (2007) Japanese version of the Oral Health Impact Profile (OHIP-J). *J Oral Rehabil* 34, 159-168.
17. Tsuno K, Kawakami N (2007) The impact of work-related physical assaults on mental health among Japanese employees with different socioeconomic status: the Japan work stress and Hhealth cohort study (JSTRESS). *SSM - Popul Health* 2, 572-579.
18. Vandembroucke JP, von Elm E, Altman DG, Gøtzsche PC, Mulrow CD, Pocock SJ, et al. (2007) Strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE): explanation and elaboration. *Epidemiol Camb Mass* 18(6), 805-835.
19. Fekedulegn D, Andrew M, Violanti J, Hartley T, Charles L, Burchfiel C (2010) Comparison of

statistical approaches to evaluate factors associated with metabolic syndrome. *J Clin Hypertens Greenwich Conn* 12, 365-373.

<大野>

1. World Health Organization. Diabetes Fact sheets. Accessed March 4, 2023. [https://www.who.int/health-topics/diabetes#tab=tab\\_1](https://www.who.int/health-topics/diabetes#tab=tab_1)
2. Simpson, T. C., Clarkson, J. E., Worthington, H. V., MacDonald, L., Weldon, J. C., Needleman, I., Ihezor-Ejiofor, Z., Wild, S. H., Qureshi, A., Walker, A., Patel, V. A., Boyers, D., & Twigg J. (2022). Treatment of periodontitis for glycaemic control in people with diabetes mellitus. *Cochrane Database Systematic Review*, 4, CD004714.
3. Fee PA, Riley P, Worthington HV, Clarkson JE, Boyers D, Beirne PV. Recall intervals for oral health in primary care patients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;10:CD004346. doi:10.1002/14651858.CD004346.pub5
4. Engebretson SP, Hyman LG, Michalowicz BS, Schoenfeld ER, Gelato MC, Hou W, et al. The effect of nonsurgical periodontal therapy on hemoglobin A1c levels in persons with type 2 diabetes and chronic periodontitis: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2013;310:2523–2532.
5. D’Aiuto F, Gkraniias N, Bhowruth D, Khan T, Orlandi M, Suvan J, et al. Systemic effects of periodontitis treatment in patients with type 2 diabetes: a 12 month, single-centre, investigator-masked, randomised trial. *The Lancet Diabetes and Endocrinology*. 2018;6:954–965.

