

## 口腔疾患を含めた修正可能なリスク因子が死亡率にもたらす

### 寄与の比較検討

研究分担者	相田 潤（東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科）
研究協力者	中澤 典子（東北大学大学院歯学研究科）
	草間 太郎（東北大学大学院歯学研究科）
	山本 貴文（国立保健医療科学院生涯健康研究部）
	木内 桜（東北大学大学院歯学研究科）
	Abbas Hazem（東北大学大学院歯学研究科）
	山本 龍生（神奈川歯科大学歯学部）
	近藤 克則（千葉大学予防医学センター、国立長寿医療 研究センター老年学・社会科学研究センター）
	小坂 健（東北大学大学院歯学研究科）

#### 研究要旨

健康長寿を考える上で、生存に影響する修正可能なリスク因子の同定と改善に注目が集まっている。口腔疾患は、予防可能、そして修正可能であるにもかかわらず、その有病率は世界的にも著しく高い。特に歯の喪失は高齢化社会において重要な問題の1つである。しかしながら、修正可能なリスクが死亡にもたらす人口寄与割合（PAF）などを算出するような研究において、これまで口腔状態は評価されてこなかった。そこで本研究では口腔状態を含め、修正可能なリスクが死亡にもたらす影響の大きさを明らかにすることを目的に研究を行った。その結果、男性では修正可能なリスク因子の中で無歯顎が最も高いハザード比（HR=1.67, 95%CI[1.51-1.86]）を示し、女性では喫煙に次いで2番目に高いハザード比（1.37 [1.19-1.56]）を示した。これらのハザード比をもとに PAF を算出したところ、男性では歯の本数による PAF が最も大きな値（18.2%）を示した。このように、口腔疾患による影響は大きいにも関わらず、まだまだ多くの研究においてはそのリスクが見過ごされている。健康寿命の延伸を考える上で健康リスクの1つとして、口腔の健康状態を含めた検討を行っていくことが重要である。

#### A. 研究目的

健康長寿を考える上で、修正可能なリスク因子の同定と改善に注目が集まっている[1]。これまでに死亡率に影響を与える修正可能なリスク因子として高血圧や身体活動量の欠如、喫煙、飲酒などが同定されてきた[1], [2]。しかし、高齢化社会においては高

齢者集団における修正可能なリスク因子を同定し、その改善を行っていく必要がある。高齢者では、口腔の健康状態は加齢に関連した健康状態全般に重要な影響を及ぼす。特に歯の喪失は高齢化社会において重要な健康問題の1つである[3]。例えば、歯の喪失は栄養摂取[4]を減少させ、虚弱[5]や死亡[6]の

リスクを増加させることが知られている。口腔機能の低下もまた、フレイルや死亡率のリスクとなることが報告されている[7]。さらに、歯周病やう蝕を含む口腔障害は300を超える疾患や症状の中でも有病者は世界的に極めて多く、2019年時点で約34.8億人である[8]。口腔の健康状態による人口寄与リスクを考える上で、この高い有病率は多くの人々に負担を課していると考えられる。

2021年5月に開かれた世界保健機関の第74回世保総会にて、口腔保健に関する決議がなされた[11]。これまでの口腔保健活動が評価された結果であるが、その一方で未だ口腔の健康状態のもたらすリスクについての認識は十分ではない[12]。実際、死亡率に影響を及ぼす修正可能なリスクに関する研究において、口腔の健康状態をリスクの1つとして検討しているものはほとんど存在していない。集団を対象に疾病による負担を考える場合、その疾病の有病率を考慮することが重要である。しかし、口腔疾患はその高い有病率にも関わらず、集団への疾病負担といった観点での研究があまり行われてこなかった。

そこで本研究では、口腔の状態（現在歯数、咀嚼機能の低下、口渇、嚥下機能の低下）を修正可能なリスクとして加え、死亡率に与える影響を評価した。加えて、各修正可能なリスク因子の死亡率への人口寄与割合を算出した。

## B. 研究方法

### 1. 対象者

本研究では、全国31の自治体を対象に行われた自記式質問紙調査である日本老年学的評価研究[11] (JAGES) 2010年、2016年調査のデータを用い、65歳以上の地域在住自立高齢者を解析対象とした。

### 2. 従属変数

2010年調査から2016年調査までの追跡期間中の死亡を従属変数とした。死亡に関する情報は、各自治体の介護保険の資格喪失情報から得られたものである。

### 3. 修正可能なリスク因子

修正可能な口腔状態として、一般的に死亡率やフレイルのリスクファクターとしてよく用いられる現在歯数（20本以上、10-19本、1-9本、0本）と基本チェックリストにもある咀嚼能力の低下（半年前に比べて固いものが食べにくくなりましたか。）、口渇（口の渇きが気になりますか。）、嚥下機能の低下（お茶や汁物などでむせることはありますか。）[12]を含めた。併存疾患として、高血圧、脳卒中、心疾患、糖尿病の既往を用いた。また、精神的な健康状態については、老年期うつ病評価尺度（Geriatric Depression Scale: GDS）[13]を用いた。健康関連行動のリスク因子として、身体活動量（1日の歩行時間：30分未満、30-59分、60分以上）、飲酒歴（飲む、やめた、飲まない）、喫煙歴（吸う、やめた、吸わない）、を使用した。

### 4. 共変量

共変量として社会人口学的特性（年齢、婚姻状態、社会経済状況）を含めた。社会経済状況には、等価所得（200万未満、200-299万、300万以上）と教育歴（9年未満、10-12年、13年以上）を用いた。

### 5. 統計解析

修正可能なリスク因子と死亡との関連を評価するため、まずCox比例ハザードモデルを用いた。単変量、多変量調整モデルを用意し、粗ハザード比、調整ハザード比、および95%信頼区間を算出した。その後調整ハザード比を用い、修正可能なリスク因子の死亡率にもたらす影響を評価するために人口寄与

割合 (Population attributable fraction: PAF) を算出した。PAFは、もしそのリスク因子による暴露がなかった場合、どのくらいそのアウトカムの発生が減少するかを表すことのできる指標である。PAFを算出する際、各リスク因子の最もハザード比が低いものを参照カテゴリーとして使用した。解析に先立ち、連鎖方程式による多重代入法によって欠損値の補完を行い、20個のデータセットを作成した。Rubinの法則に従い、推定値と分散を結合した[14]。また、社会経済状況と死亡との関連に性差の報告があることから[15]、解析は性別によって層別化を行った。本研究の統計解析はすべてStata (version 15.1, stata Corporation, College Station, TX, USA) を用いて実施した。

(倫理面への配慮)

研究は国立長寿医療研究センター(承認番号:992-3)および千葉大学(承認番号:2493)の研究倫理委員会の承認を受けた後、実施された。

## C. 研究結果

### 1. 対象者の特性と死亡率

追跡期間は2010年8月から2017年3月であり、最大の追跡期間は2,416日(平均追跡期間:2,042.1[426.3]日)であった。2010年調査では、62,418名より回答が得られ(回答率=65.1%)、性別やIDが不一致でないものは54,539名であった。そのうち、普段の生活に介護は必要ないと回答したものの52,063名を最終的な解析対象者とした。解析対象者のうち、男性は24,175名(46.4%)、平均年齢は男性で73.8歳(6.0標準偏差[SD])、女性で74.2(6.1SD)であった。追跡期間中に男性の16.1%、女性の7.9%が死亡した。表1と表2にそれぞれ男性、女性の記述統計の結果を示す。口腔状態が悪い人では死亡率が高く、修正可能なリスク因子のうち無歯顎では最も高い死亡

率を示し、100人年当たり男性で5.69、女性で4.02であった。併存疾患の中では、男性では脳卒中の既往による死亡率が4.02、女性では心疾患の死亡率が2.09であり、その他の併存疾患より死亡率が高かった。また、健康関連行動のリスク因子では、男性で飲酒の死亡率が高く4.88、女性では現在の喫煙で高く2.07であった。

### 2. Cox比例ハザードモデル

表3にCox比例ハザードモデルの結果を示す。多変量調整モデルの結果より、無歯顎は男性において修正可能なリスク因子の中で最も高いハザード比(HR=1.67, 95%CI[1.51-1.86])を示した。一方女性では、現在の喫煙(1.82 [1.46-2.25])が最も高く、次いで過去の喫煙歴(1.43 [1.19-1.73])が高いハザード比を示した。無歯顎は3番目に高いハザード比(1.37 [1.19-1.56])をであった。また、その他の口腔の状態として、女性で咀嚼能力の低下(1.14 [1.03-1.25])と口渇(1.12 [1.01-1.24])が、男性では口渇(1.17 [1.08-1.26])が有意な結果を示したが、嚥下機能の低下は男女ともに死亡率との有意な関連は認められなかった。

### 3. 修正可能なリスク因子の死亡率への人口寄与割合 (PAF)

図1、2に多変量調整Cox比例ハザード比を用いて算出した各リスク因子の死亡率へのPAFを示す。

男女ともに、年齢が最も高いPAFを示した(男性:55.1%、女性:59.8%)。

修正可能なリスク因子では、男性において現在歯数が年齢に次いで大きなPAF(18.2%)を示し、続いて身体活動量(16.8%)、喫煙(16.0%)、高血圧(10.4%)が10%以上のPAFを示した。一方女性では、飲酒のPAFが14.8%と大きく、続いて身体活動量(13.3%)、教育歴(11.7%)が10%以上となった。

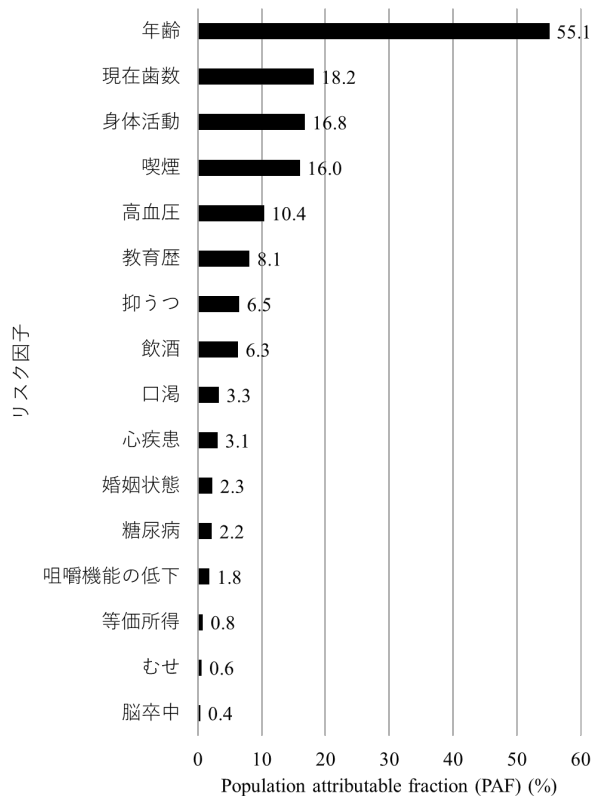


図1. 各リスク因子の死亡へのPAF (男性)

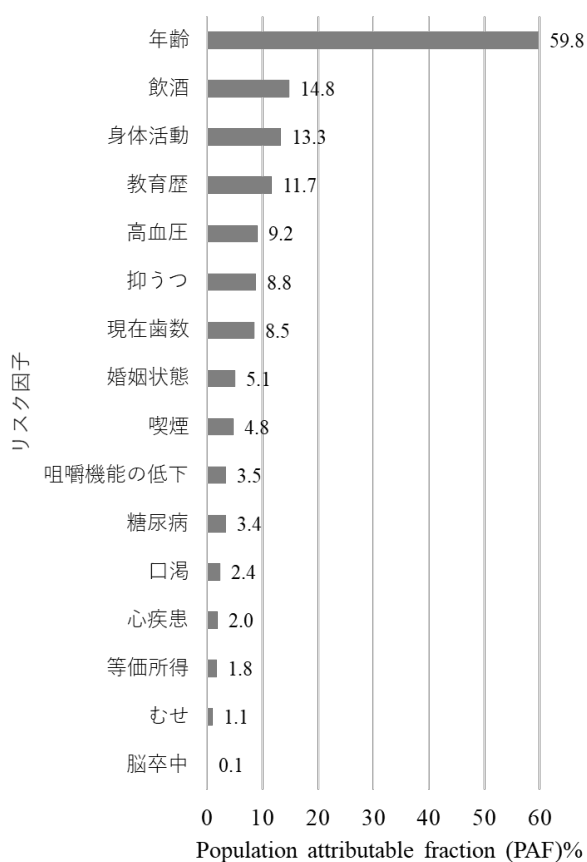


図2. 各リスク因子の死亡へのPAF (女性)

さらに、5%以上のPAFを示したものは、男性で教育歴 (6.5%)、抑うつ (6.5%)、飲酒 (6.3%)、女性では高血圧 (9.2%)、抑うつ (8.8%)、現在歯数 (8.5%)、婚姻状況 (5.1%)であった。婚姻状況と喫煙を除き、5%以上のPAFを示すリスク因子は男女で共通していた。

#### D. 考察

本研究では、これまで報告されてきた高齢者の死亡率と関連する修正可能なリスク因子だけでなく、口腔状態も新たにリスク因子として考慮し、比較を行った。修正可能なリスク因子のうち、男性において無歯顎は最も高いハザード比、女性では喫煙に次いで2番目に高いハザード比を示した。また、男性では現在歯数が最も大きなPAFを示した。

本研究から得られた知見はこれまでの報告と一貫した結果を示した。現在歯数と死亡の関連をみたメタアナリシスでは、無歯顎は最も死亡リスクが高いことが報告されている (相対リスク比=1.57 [1.41-1.75]) [8]。また、口渇と死亡率との関連の報告[16]もあり、本研究の結果と一貫している。一方で、本研究では、嚥下機能の低下が男女ともに死亡との有意な関連を示さず、以前の研究[17]と矛盾した結果となった。その理由として本研究では口腔の複数の指標 (咀嚼機能、口渇、嚥下機能) について同時に考慮したため、過調整となることで嚥下機能の低下と死亡率との関連が過小評価となった可能性がある。

現在歯数と死亡率との有意な関連を示すメカニズムとして、栄養摂取状況と社会相互作用が考えられる。低栄養[18]や社会関係の欠如[19]は死亡率のリスク因子であることが報告されている。高齢者において無歯顎または多数歯欠損では低栄養のリスクが高い[6]。また歯の喪失と社会的関係の関連[20]についても報告がある。社会的関係の欠如は

認知症のリスク[21]の一つであり、認知症はまた死亡と関連するリスクの1つ[22]であり、こうした経路で死亡率へと寄与したことが考えられる。

さらに、現在歯数が少ないということは、う蝕や歯周病といった口腔疾患の既往を反映している。歯周病は慢性炎症の1つであり、多くの全身疾患と関連する[23]ことが報告されており、そうした全身疾患は死亡の原因となる可能性がある。

また、先行研究と同様に、身体活動量の欠如、喫煙についても死亡率へのPAFは大きかった。身体活動量の増加は世界的にも推奨されており[24]、日本も例外ではない。本研究結果を踏まえても、高齢者において身体活動量を増加させることは死亡率の減少へと寄与すると考えられる。一方、喫煙は男性では死亡率への大きなPAFを示したが、女性では5%未満であった。これは日本における喫煙率の性差に起因している可能性がある。2019年の国民健康・栄養調査[25]によると、現在の喫煙率は男性で27.1%と3割弱の一方で、女性は7.6%である。PAFはリスク因子の有病率の影響を受けるため、このような喫煙率の性差が女性のPAFを小さくした可能性がある。

本研究では、高血圧既往のない対象者の死亡リスクが高いという結果となったが、これはこれまでの報告[3]、[4]と矛盾するものであった。その理由として、次のようなことが考えられる。まず、本研究では自己申告による既往歴に基づいて高血圧の有無を定義した。そのため、高血圧と答えた人は、すでに診断を受けて通院し、降圧薬などの血圧コントロールが十分に行われている可能性がある。適切な降圧薬の使用により血圧が良好にコントロールされると死亡率が低下する[26]ことから、本研究においては高血圧が死亡率に及ぼす影響を減少させた可能性がある。

次に、高血圧ではないと回答した対象者に潜在的な高血圧有病者が含まれていた可能性がある。2019年の日本高血圧学会の高血圧治療ガイドライン[27]によると、2016年現在、高血圧有病率は60代男性で68.8%、女性では58.5%、また70代男性で74.7%、女性では69.2%とされている。しかし、本研究対象者のうち高血圧有病者は男性で50.3%、女性では53.1%であり、無自覚・未治療の対象者が「高血圧なし」に多く含まれた可能性がある。そのため、適切な評価を行うには血圧測定等、客観的な指標を用いた研究を行う必要がある。

## E. 結論

現在歯数は死亡率に対し、その他の修正可能なリスク因子と比較しても、男女ともに高いリスクを有していた。特に男性においては、修正可能なリスク因子の中で最も高いハザード比とPAFを示した。このように、口腔状態による影響は大きいにも関わらず、そのリスクは未だ多くの研究においても見過ごされている。健康リスクの1つとして、口腔の健康状態を適切に評価していくことが重要である。

## 【参考文献】

- [1] S. Yusuf et al., “Modifiable risk factors, cardiovascular disease, and mortality in 155 722 individuals from 21 high-income, middle-income, and low-income countries (PURE): a prospective cohort study,” *Lancet*, vol. 395, no. 10226, pp. 795-808, 2020, doi: 10.1016/S0140-6736(19)32008-2.
- [2] M. Kessler et al., “Modifiable risk factors for 9-year mortality in older English and Brazilian adults: The ELSA and SIGa-Bagé ageing cohorts,” *Sci. Rep.*, vol.

- 10, no. 1, pp. 1-13, 2020, doi: 10.1038/s41598-020-61127-7.
- [3] N. J. Kassebaum, E. Bernabé, M. Dahiya, B. Bhandari, C. J. L. Murray, and W. Marcenes, "Global Burden of Severe Tooth Loss: A Systematic Review and Meta-analysis," *J. Dent. Res.*, vol. 93, no. July, pp. 20S-28S, 2014, doi: 10.1177/0022034514537828.
- [4] R. Zelig et al., "Tooth Loss and Nutritional Status in Older Adults: A Systematic Review and Meta-analysis.," *JDR Clin. Transl. Res.*, p. 2380084420981016, Dec. 2020, doi: 10.1177/2380084420981016.
- [5] Y. Gu et al., "Association between the number of teeth and frailty among Chinese older adults: a nationwide cross-sectional study," *BMJ Open*, vol. 9, p. 29929, 2019, doi: 10.1136/bmjopen-2019-029929.
- [6] J. Peng, "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," vol. 0, pp. 1-19, 2019.
- [7] T. Tanaka et al., "Oral frailty as a risk factor for physical frailty and mortality in community-dwelling elderly," *Journals Gerontol. - Ser. A Biol. Sci. Med. Sci.*, vol. 73, no. 12, pp. 1661-1667, 2018, doi: 10.1093/gerona/glx225.
- [8] The Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME), "Oral disorders - Level 3 cause," *The Lancet*. [http://www.healthdata.org/results/gbd\\_summaries/2019/oral-disorders-level-3-cause](http://www.healthdata.org/results/gbd_summaries/2019/oral-disorders-level-3-cause) (accessed Mar. 01, 2021).
- [9] H. Benzian, C. C. Guarnizo-Herreño, C. Kearns, M. W. Muriithi, and R. G. Watt, "The WHO global strategy for oral health: an opportunity for bold action," *Lancet*, vol. 398, pp. 192-194, 2021, doi: 10.1016/s0140-6736(21)01404-5.
- [10] M. A. Peres et al., "Oral diseases: a global public health challenge," *The Lancet*, vol. 394, no. 10194. Lancet Publishing Group, pp. 249-260, Jul. 20, 2019, doi: 10.1016/S0140-6736(19)31146-8.
- [11] K. Kondo, M. Rosenberg, and W. H. Organization, *Advancing universal health coverage through knowledge translation for healthy ageing: lessons learnt from the Japan gerontological evaluation study*. Geneva PP - Geneva: World Health Organization, 2018.
- [12] H. Arai and S. Satake, "English translation of the Kihon Checklist," *Geriatr. Gerontol. Int.*, vol. 15, no. 4, pp. 518-519, Apr. 2015, doi: 10.1111/ggi.12397.
- [13] W. J. Burke, W. H. Roccaforte, and S. P. Wengel, "The short form of the Geriatric Depression Scale: a comparison with the 30-item form.," *J. Geriatr. Psychiatry Neurol.*, vol. 4, no. 3, pp. 173-178, 1991, doi: 10.1177/089198879100400310.
- [14] I. R. White, P. Royston, and A. M. Wood, "Multiple imputation using chained equations: Issues and guidance for practice.," *Stat. Med.*, vol. 30, no. 4, pp. 377-399, Feb. 2011, doi: 10.1002/sim.4067.
- [15] Y. Nagamine et al., "Gender

- Difference in the Association Between Subjective Socioeconomic Mobility Across Life Course and Mortality at Older Ages: Results From the JAGES Longitudinal Study,” *J. Epidemiol.*, vol. 30, no. 11, p. 497, 2019, doi: 10.2188/jea.je20190083.
- [16] M. Iwasaki et al., “Hyposalivation and 10-year all-cause mortality in an elderly Japanese population,” *Gerodontology*, vol. 35, no. 2, pp. 87-94, Jun. 2018, doi: 10.1111/ger.12319.
- [17] T. Yamamoto et al., “Cohort Study on Laryngeal Cough Reflex, Respiratory Disease, and Death: A Mediation Analysis,” *J. Am. Med. Dir. Assoc.*, vol. 20, no. 8, pp. 971-976, 2019, doi: 10.1016/j.jamda.2019.01.155.
- [18] L. Söderström, A. Rosenblad, E. Thors Adolfsson, and L. Bergkvist, “Malnutrition is associated with increased mortality in older adults regardless of the cause of death,” *Br. J. Nutr.*, vol. 117, no. 4, pp. 532-540, Feb. 2017, doi: 10.1017/S0007114517000435.
- [19] J. Holt-Lunstad, T. B. Smith, M. Baker, T. Harris, and D. Stephenson, “Loneliness and social isolation as risk factors for mortality: a meta-analytic review,” *Perspect. Psychol. Sci. a J. Assoc. Psychol. Sci.*, vol. 10, no. 2, pp. 227-237, Mar. 2015, doi: 10.1177/1745691614568352.
- [20] A. Igarashi, J. Aida, T. Yamamoto, Y. Hiratsuka, K. Kondo, and K. Osaka, “Associations between vision, hearing and tooth loss and social interactions: The JAGES cross-sectional study,” *J. Epidemiol. Community Health*, vol. 75, no. 2, pp. 171-176, 2021, doi: 10.1136/jech-2020-214545.
- [21] J. S. Kuiper et al., “Social relationships and risk of dementia: A systematic review and meta-analysis of longitudinal cohort studies,” *Ageing Res. Rev.*, vol. 22, pp. 39-57, Jul. 2015, doi: 10.1016/j.arr.2015.04.006.
- [22] GBD 2019 Collaborators, “Global mortality from dementia: Application of a new method and results from the Global Burden of Disease Study 2019,” *Alzheimer’s Dement. (New York, N. Y.)*, vol. 7, no. 1, p. e12200, 2021, doi: 10.1002/trc2.12200.
- [23] F. Q. Bui et al., “Association between periodontal pathogens and systemic disease,” *Biomed. J.*, vol. 42, no. 1, pp. 27-35, 2019, doi: 10.1016/j.bj.2018.12.001.
- [24] World Health Organization 2018, “WHO Global action plan on physical activity 2018-2030: more active people for a healthier world,” 2018. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/272722/9789241514187-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y> (accessed Feb. 10, 2021).
- [25] Ministry of Health Labour and Welfare, “National Health and Nutrition Survey 2019,” 2020. <https://www.mhlw.go.jp/content/10900000/000687163.pdf> (accessed Feb. 10, 2021).
- [26] D. Ettehad et al., “Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: A systematic review and meta-analysis,” *Lancet*, vol. 387, no. 10022, pp. 957-967, Mar. 2016, doi: 10.1016/S0140-6736(15)01225-8.
- [27] S. Umemura et al., “The Japanese

Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension (JSH 2019).,” Hypertens. Res., vol. 42, no. 9, pp. 1235-1481, Sep. 2019, doi: 10.1038/s41440-019-0284-9.

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

1. Nakazawa N, Kusama T, Cooray U, Yamamoto T, Kiuchi S, Abbas H, Yamamoto T, Kondo K, Osaka K, Aida J: Large contribution of oral status for death among modifiable risk factors in older adults: the JAGES prospective cohort study. J Gerontol A Biol Sci Med Sci 2022.
2. 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.
3. 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.

### 2. 学会発表

なし

## H. 知的財産権の出願・登録状況

### 1. 特許取得

なし

### 2. 実用新案登録

なし

### 3. その他

なし