

歯の喪失と死亡リスクの上昇についての研究

研究分担者 小坂 健（東北大学大学院 歯学系研究科 教授）
研究協力者 竹内研時（東北大学大学院 歯学系研究科 准教授）
草間太郎（東北大学大学院 歯学系研究科 助教）

研究要旨：これまでの多くの研究から口腔の健康状態の悪化が全身の健康状態の悪化につながることを示唆されている。しかしながら、その関連の背後にあるメカニズムについて疫学研究から直接的には明らかにできていない。本研究では自立高齢者を対象とした大規模コホートデータに因果媒介分析を応用して、歯の喪失と死亡リスク上昇との関連において体重変化がどの程度その関連を説明するのかを明らかにすることを目的とした。対象者は日本老年学的評価研究（JAGES）に参加した 65 歳以上の自立高齢者であり、2010 年時点での歯の本数を曝露変数、2010-2013 年間の 5%超の体重変化を媒介変数として用いて、2013-2020 間での死亡との関連を体重変化が、どの程度説明するのかを因果媒介分析を用いて評価した。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。これらの結果から、歯の喪失と死亡リスク上昇との関連において栄養状態の悪化が、メカニズムの一つとして存在する可能性が示唆された。口腔状態の悪い者に対して、適切な補綴治療や栄養指導を行っていくことが、その後の栄養状態の悪化の予防につながり可能性がある。

A. 研究目的

これまでの縦断研究の結果から、残存歯数の少ない者において、認知症やフレイル・死亡のリスクが上昇することが報告されており¹⁻³、口腔の健康状態の悪化が、その後の全身の健康状態の悪化につながることは多くの研究により支持されている。口腔の健康状態の悪化が全身の健康状態の悪化につながるメカニズムとしては、主に①栄養状態の変化、②全身的な炎症状態の亢進、③社会的な活動の低下の3つが挙げられている³。しかしながら、それらのメカニズムは同一個人を追跡した疫学研究により、直接確かめられているわけではない。近年、このようなメカニズムを反事実条件に基づいて直接的に因果推論する方法として、因果媒介分析が用いられている⁴。

本研究では、一般高齢者集団を対象としたコ

ホートデータを用いて、特に①栄養状態の変化に着目し、高齢者における大幅な体重減少または体重増加が、歯の喪失と死亡リスクの上昇という関連において、そのメカニズムにどの程度寄与しているのかを因果媒介分析を用いて定量的に評価した。

B. 研究方法

本研究では、2010 年及び 2013 年に実施された JAGES（Japan Gerontological Evaluation Study; 日本老年学的評価研究）調査に参加した要介護認定を受けていない 65 歳以上の自立高齢者を対象として、2010 年時点での歯の本数（20 本以上/19 本以下）、2010 年 - 2013 年間の 5%超の体重減少または体重増加、および要介護認定データから 2013 年 - 2020 年間の死亡の有無について追跡調査を行った。5%超

の体重減少は栄養状態の悪化の指標の一つであり、過去の研究から死亡リスクの上昇と関連することが示されている⁵。本研究における各変数間の関係についての因果ダイアグラムを図1に示す。

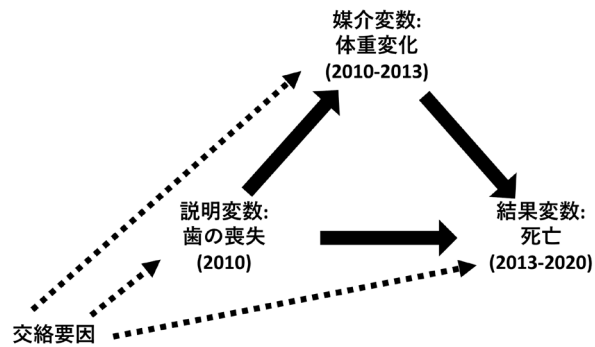


図1. 本研究で用いた各変数間の関係

分析ではコックス比例ハザードモデルを用いた因果媒介分析を行い、歯数が『20本以上』と比較したときの『19本以下』における相対的な死亡リスクである総合効果および、総合効果のうち、歯数が少ないことが5%超の体重減少または5%超の体重増加を通じて死亡リスク上昇につながった部分の効果である自然な間接効果についてそれぞれハザード比および95%信頼区間を算出した。また、総合効果のうち、自然な間接効果が占める大きさを表す媒介割合も算出した。分析に際しては、交絡因子である性別・年齢・教育歴・等価所得・婚姻状況・併存疾患（がん・脳卒中・糖尿病）・歩行時間・喫煙歴・飲酒習慣・うつ・歯科補綴装置の使用の有無・2010年時点でのBMIの影響を取り除いた。

（倫理面への配慮）

本研究で用いたJAGESに係る調査は日本福祉大学の倫理委員会の承認をうけて実施している（No. 10-05 および 13-14）。また、企業等との利益相反はない。

C. 結果

最終的な対象者 34,510 人のうち、2013年 -

2020年間の追跡期間で死亡した人の割合は14.0%（n=4,825）であった。2010年時点で歯数が20本以上であった人は39.5%（n=13,639）、19本以下であった人は60.5%（n=20,871）であり、2010年 - 2013年間で体重が5%超減少した人は17.2%（n=5,927）、体重が5%超増加した人は8.4%（n=2,907）であった。表1に歯数および体重変化ごとの死亡率を示す。歯数が少ない者、体重変化がみられた者のどちらにおいても死亡率は高くなっていた。

因果媒介分析の結果、総合効果として、歯数が『20本以上』と比較した際に、『19本以下』では死亡リスクが約1.28倍（95%信頼区間：1.16-1.40）統計学的に有意に高かった。このうち、5%超の体重減少による自然な間接効果はハザード比で約1.03倍（95%信頼区間：1.02-1.04）、5%超の体重増加による自然な間接効果はハザード比で約1.003倍（95%信頼区間：1.0001-1.01）であり、ともに統計学的に有意な自然な間接効果が観察された。しかし、総合効果のうち、5%超の体重減少による自然な間接効果はその約13.1%を占めていた一方、5%超の体重増加による自然な間接効果はわずか1.3%であった。

D. 考察

本研究から高齢者において、歯の喪失と死亡リスクの上昇との関連において、大幅な体重減少がその関連の一部を説明していることが明らかとなった。一方、大幅な体重増加の媒介効果は統計学的には有意であったものの、その割合はかなり小さいものであった。

過去の研究においても、口腔の健康状態が悪い者で栄養状態悪化のリスクが高いことおよび、栄養状態の悪化が死亡のリスクにつながることは個別に報告されている^{5,6}。本研究結果はこれらの研究結果を統合するものであったといえる。

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⁷、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。歯科医療の現場において、入れ歯やブリッジ、インプラントといった補綴治療によって咀嚼能力を回復させ、歯の喪失による栄養状態の悪化を未然に防ぐことが、歯を喪失した人における死亡リスクの低減に寄与する可能性がある。また、歯科治療だけでなく、歯を喪失した人に対する栄養指導や運動指導による低栄養状態の予防もその後の健康障害の予防につながる可能性もある。

E. 研究発表

(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.

F. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)
特になし

文献

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.

表1. 歯数および体重変化ごとの死亡率 (n=34,510)

	死亡者数/人数	死亡割合 (%)	死亡率 (100 人年あたり)
全体	4,825/34,510	14.0	2.2
2010 年時点での歯の本数			
20 本以上	1,373/13,639	10.1	1.6
19 本以下	3,452/20,871	16.5	2.7
2010 年 - 2013 年間の体重変化			
±5%以内	2,991/25,676	11.6	1.8
5%超の減少	1,369/5,927	23.1	3.9
5%超の増加	465/2,907	16.0	2.6

表2. 歯数と死亡リスクとの関連における大幅な体重変化の自然な間接効果 (n=34,510)

	説明変数	
	歯数 19 本以下 (Ref.20 本以上)	
媒介変数	5%超の体重減少 (Ref. ±5%以内)	5%超の体重増加 (Ref. ±5%以内)
	ハザード比 (95%信頼区間)	ハザード比 (95%信頼区間)
総合効果	1.28 (1.16-1.40)	1.29 (1.16-1.42)
自然な間接効果	1.03 (1.02-1.04)	1.003 (1.0001-1.01)
媒介割合	13.1%	1.3%