依 頼 論 文

◆企画：第 129 回学術大会／メインシンポジウム 日本学術会議主催（後援 日本生命科学アカデミー）
「食力向上による健康寿命の延伸：補綴歯科の意義」

補綴歯科治療は生命予後の延伸に貢献できるか？

窪木拓男，前川賢治

Can prosthodontic treatment improve mortality in various life stages?

Takuo Kuboki DDS, PhD and Kenji Maekawa DDS, PhD

抄　録

われわれ歯科医は補綴治療を毎日患者に施しているが，その治療がどのような効果を患者に及ぼしているかを十分認識していない．たとえば，自立した地域在住高齢者においては，補綴治療の主目的は，口腔関連 QOL の向上に加えて，介護予防，フレイル予防，認知機能低下予防であり，補綴治療による口腔機能の維持は多様な食物や栄養素を摂取するという観点から重要な意味があると言われている．本論説では，近年発表された質の高いシステマティックレビューと原著論文を精読し，地域在住高齢者においては，現在歯数が多いほど，生命予後が良好であること，また，現在歯数よりも機能歯数の方が生命予後に強く関連するという日本補綴歯科学会と東京都健康長寿医療センターの共同研究結果を紹介した．一方，日常生活動作がまだまだ保たれている前期要支援･要介護高齢者においては，歯列欠損の修復に加えて，栄養摂取強化と広義の摂食嚥下リハビリテーションが重要な意味を持つ．また，日常生活動作が著しく低下する後期要介護高齢者においては，食環境や食形態の調整，栄養補助食品の利用，多様な栄養摂取ルートの活用などが必要になる．これらの臨床エビデンスをライフステージに合わせて読み解くことにより，われわれ補綴歯科医の医学的，社会的な責務が，どのライフステージにおいても甚大であることを訴えたい．

キーワード
補綴歯科治療の効果，寿命，栄養，機能歯数，ライフステージ

ABSTRACT

While dentists routinely provide prosthodontic treatment in patients with teeth missing, we do not fully understand its effectiveness on their lives. Maintaining oral function by prosthodontic treatment enables patients to intake a variety of foods and nutrition. Through the advantage, prosthodontic treatment can not only improve oral health related quality of life, but also prevent long-term care and frailty, and cognitive decline in independent community-dwelling older individuals. In this article, we introduce the evidences from the results of recent high quality systematic reviews and original articles, that depict higher number of present teeth can improve their life prognosis more in community-dwelling older individuals. Additionally, the joint research by Japan Prosthodontic Society and Tokyo Metropolitan Institute of Gerontology also demonstrated that number of functional teeth can more strongly predicts all-cause mortality than number of present teeth in those individuals. In older people at the earlier stage requiring support/long-term care, mastication and dysphagia rehabilitation combined with nutritional therapy is also important as well as routine prosthodontic restoration, while in significantly disabled older people at the latter stage requiring long-term care, adjustment of eating environment and food texture as well as dietary supplements administration combining with various nutritional intake routes are important. By interpreting clinical evidences according to various life stages, we would like to emphasize that medical and social responsibilities of prosthodontic specialists are pivotal at any life stage.

Key words:
Efficacy of prosthodontic treatment, Life prognosis, Nutrition, Number of functional teeth, Life stage

岡山大学学術研究院・医歯薬学域インプラント再生補綴学分野
Department of Oral Rehabilitation and Regenerative Medicine, Okayama University Institute of Academic and Research, Medicine, Dentistry and Pharmaceutical Sciences

Ⅰ．はじめに

われわれ歯科医は補綴治療を毎日患者に施しているが，その治療がどのような効果を患者に及ぼすのかを十分認識していないことが多い．あらゆる医療現場の治療効果は，ハードな指標からソフトな指標にわたる多様な評価指標（アウトカム指標）で捉えられ，補綴治療の効果は多面的であることが知られている．例えば，欠損補綴治療の効果を例にとると，そのハードな指標の代表格として，咬合力，咬合面積，咀嚼能率，舌圧などがあげられる．それら客観的な指標は，個々の患者における補綴治療やリハビリテーションの効果に関する非常に重要な基盤的評価を提供するが，それだけでは補綴治療がもたらす患者の立場に立った包括的なインパクトを表現しているとは言いがたい．したがって，それらのハードな指標に加えて，患者の個性や人生観を通して感じられる主観的な困りごとの改善程度を評価するべきとの主張がある．すなわち，咀嚼障害，審美障害，発音･発語障害，嚥下障害，違和感，清掃性など，もともと患者の困りごと disability を解決するのが補綴治療であるから，患者の立場に立ってそれらが改善されているかどうかを測定できる指標で治療効果を測る必要があるというのである．最近では，それをまとめ，患者立脚型アウトカム patient-oriented outcomes（口腔関連 QOL）として，広く歯科治療の効果を判定するために使用されるようになったのはご存じのとおりである．

一方，補綴治療の目的とアウトカムを再検討しようという動きも盛んである．つまり，医科・歯科二元論に立脚してきた歯科の歴史の中で，われわれ歯科医はとかく目の前の患者がわれわれに求める口腔内の問題にのみ集中し，患者の全身健康に補綴治療がどのように役立つかを考えてこなかった．国民皆保険のお陰で，失った歯を補うのがわれわれの仕事と思いがちであったからでもあるだろう．一方，歯周病と全身疾患が相互に多大なる影響を与え合っていることが知られるようになると，補綴治療にもそのような考え方をフィットさせられないのかという機運が高まった．よく考えて見ると，超高齢社会においては，食べることは，すなわち生きることを意味する．高齢者においては，食べることを支えるのは補綴装置であることが多いため，補綴治療が命を支えていると言っても過言ではない．この食べることを再評価する流れの中で，介護予防，フレイル予防，認知機能低下予防が脚光をあび，さらには，誤嚥性肺炎の予防，介護負担の軽減などにも目が向いてきた．その中でも，究極の目標は生命予後の延伸ということになるだろう．すなわち，ヒトはなぜ補綴治療を受けるのか，われわれはなぜ補綴治療を行っているのかという本質的な問いに答えるべき時機が来たのである．

Ⅱ．地域在住高齢者における現在歯数と生命予後の関係に関するレビュー論文

この問いに答えるための大規模なシステマティックレビューが，2018年以降にいくつか発表されているので，まずはこれらのシステマティックレビューを紐解いてみたい．すべての原著論文を読み込むには厖大な時間が必要となるからでもあるが，ここでピックアップしたシステマティックレビューは，ほぼ関連するすべての原著論文を網羅的に検索しているため，これまでの優れた論文の良い検索源として読者に紹介できるメリットもある．本論説では，「現在歯数」とは患者が観察時点に維持している歯の本数とする．後半で述べる「機能歯数」とは，この現在歯数に，口腔インプラント義歯を含めた固定性ならびに可撤性補綴装置により人工的に補われた歯を加えた歯数とする．

Koka and Gupta（2018）は，Journal of Prosthodontic Research 誌に49編もの原著論文を引用しながら欠損歯数と生命予後の関係についてのシステマティックレビューを発表し，結論としては，歯の欠損が増えると，全死亡や循環器疾患関連死亡が増加すると結論付けた[1]．加えて，他の因子（喫煙，医療機関へのアクセスの容易さ，ベースラインの全身疾患，歯周病，補綴物の有無，患者の社会経済学的な状況）も重要であろうと述べている．本システマティックレビューの欠点は，現在歯数と機能歯数を明確に区別していないことである．

Peng et al.（2019）は，同様に，全死亡や，心血管疾患，冠動脈疾患による死亡と欠損歯数の関係について，システマティックレビュー及び用量反応性メタアナリシスを行い，その結果を報告している[2]．本システマティックレビューにおいては，良質な前向きコホート研究18編を厳選して選択し，欠損歯数と全死亡のリスクには有意な正の関係（Adjusted Relative Ratio［RR，変量効果モデル］：1.15［10歯以上の欠損］，1.33［20歯以上の欠損］，1.57［32歯欠損：全部欠損］）があったが，循環器疾患による死亡と歯の欠損との関係ははっきりしなかったと述べている．本メタアナリシス論文は欠損歯数と全死亡の間に明らかな関係があることを明確に統計学的に示した点で非常に優れた論文である．ただ，著者らは，この結果をもってしても，

歯の欠損が全死亡を悪化させる直接的原因であると単純に言えるかどうかははっきりせず，もしかすると歯の欠損は死亡のマーカー因子と言えるかもしれないと述べている．この考察は非常に秀逸である．

また，Watanabe et al.（2020）は，システマティックレビューではないが，良質な 11 編の論文を精読した総説論文を発表し，欠損歯数と全死亡には関係があると結論付けている[3]．しかし，本論文でも同様に補綴装置の効果については明確でないと述べている．本論文の問題点は，予測因子として現在歯数と機能歯数を取り上げた論文を混在させている点にある．その結果，補綴装置の効果に関して明らかな結論を導きにくくなっているように思える．また，扱っている論文には施設入所者と地域在住高齢者を両方含んだものがある点も問題である．

これらの論文は，明らかに欠損歯数（現在歯数）と生命予後の悪化に関連があることを示唆しているが，おのおのの原著論文の内的妥当性は優れていても，補綴装置がもたらす咬合接触や修復歯数を疫学研究でどのように扱うかが統一されていないために，システマティックレビューを行うプロセスにおいて無理矢理結果を統合することにより，むしろ混乱が生じているように見受けられる．したがって，ここからは，まず，「地域在住高齢者」を対象にした質の高い原著論文を集め，現在歯数と生命予後に的を絞って原著論文を読み解いてみたい．

Ⅲ．地域在住高齢者における現在歯数と生命予後に関する原著論文

地域在住高齢者における欠損歯数（現在歯数）と生命予後に関する原著論文を検索するために，PubMed を用いて，「tooth loss」「mortality」「community-dwelling」「older adults or older people」をキーワードに，上記のシステマティックレビュー論文が発表された後の 2019 年以降の論文を検索し，それについて精読，以下のようにまとめた．

Lee et al.（2019）は，韓国の National Health Insurance Service（NHIS）のデータベースを用いたメガサーベイを行い，2007 年から 2008 年の間に定期的な歯科検診と全身健康診断を受けた 20 歳以上の地域在住者 4,440,970 名を追跡調査し，虚血性心疾患，心不全，脳卒中，全死亡の発生と現在歯数の関係について調査した[4]．その結果，7.56 年の追跡期間中に，歯の欠損 1 本に対して虚血性心疾患が約 1%（HR: 1.010, Cox 比例ハザード解析），心不全が約 1.5%（HR: 1.016），脳卒中が約 1.5%（HR: 1.015），全死亡が約 2% 増加（HR: 1.022）したことがわかった．驚くべきことに，5 本以上の歯の欠損はこれらのリスクを明らかに上昇させたが，1～4 本の欠損においても心筋梗塞，心不全，脳卒中，全死亡に有意に関係したというのである．この関係は，65 歳よりも若いほど，また歯周病に罹患しているほど強かった．すなわち，歯の欠損は，量依存的に，心筋梗塞，心不全，脳卒中の発症，全死亡の発現に関与し，歯の欠損が心血管アウトカムのよい予測因子と言えるかもしれないと言う．

Darnaud et al.（2020）は，フランスの National Health Insurance により支援される無料の健康診断データーベースを利用して，参加者 85,830 名（16 歳～94 歳）にも及ぶコホート研究を実施した[5]．追跡調査は，2001 年から 2014 年に行われ，平均の追跡期間は 8.06 年である．口腔内の情報は，プラークの堆積状況，歯石の沈着状況，歯肉の炎症の程度，欠損歯数，そして天然歯もしくは補綴物により咬合している上下顎の同名臼歯のペアーの数を咀嚼ユニットとして測定した．その結果，すべての交絡因子を調整した統計モデルにおいて，測定した口腔関連の予測因子すべてが全死亡やがん死亡，非心血管系・非がん関連死亡に関連していたという．特に，咀嚼ユニット数（<5）は，有意に全死亡（HR: 1.72, Cox 比例ハザード解析），心血管死亡（HR: 1.41），がん死亡（HR: 1.76），非心血管系・非がん関連死亡（HR: 1.85）と関係しており，咀嚼ユニット数の低下が心血管死亡と明らかに関係していることは注目に値すると述べている．

また，Nomura et al.（2020）は，岩手県の 80 歳の地域在住高齢者 608 名を 20 年（1996 年から 2017 年）にわたって追跡調査し，8020 Data Bank Survey としてまとめている[6]．その結果，20 年の追跡期間が終了した際には，たった 12 名が生存するのみとなった．生命予後の予測因子としては，現在歯数（男性 HR: 0.98, p=0.041；女性 HR: 1.01，p=0.655，Cox 比例ハザード解析），血清アルブミン値（男性 HR: 2.14, p=0.007；女性 HR: 2.01，p=0.015），Body Mass Index（BMI，<18.5）値（男性 HR：1.90，p=0.021，女性 HR: 0.81, p=0.478），喫煙状態（男性 HR: 0.86, p=0.18；女性 HR: 1.42，p=0.492），アルコール摂取状態（毎日 vs 経験がない）（男性 HR: 0.86, p=0.414；女性 HR: 1.13，p=0.681），自己記入式咀嚼機能評価を測定した．摂取可能食品に関するアンケート調査結果（15 種の食品のうち少なくとも 1 つが食べられない）は，男性においてのみ生命予後と関係があったという（男性 HR: 1.72，p=0.028；女性 HR: 0.85, p=0.361）．女性においても血清アルブミン値が生命

予後と明らかに関係しており，義歯の使用や調理方法の工夫が女性の栄養摂取や生存を上手にサポートしている可能性があると考察している．

Goto et al.（2020）は，岐阜の高山研究の二次アンケート調査を行い，11,273名もの被検者をフォローアップする前向きコホート研究を行い，冠動脈疾患，脳卒中，がんの既往者を除外したうえで関連することがわかっている因子を投入した多変量解析を行った[7]．その結果，現在歯数が0歯から9歯の者は，20歯以上の者と比較して，全死亡（HR: 1.19，Cox比例ハザード解析）とがん死亡（HR: 1.31）が有意に増加することがわかったという．がん死亡の部位に関しては，現在歯数が0歯から9歯の者は，20歯以上の者と比較して，肺がんが有意に高く（HR: 1.75），喫煙歴がない被検者群ではさらにその傾向が明確であったという．ただ，本研究では，最も重要な予測因子である現在歯数をアンケートで被検者に自己申告させており，その現在歯数の測定の信頼性に若干の問題があるかもしれない．

Hiratsuka et al.（2020）は，70歳以上の全地域在住高齢者を対象にした前向きコホート研究を，仙台市鶴ヶ谷地区を対象にしたTsurugaya Projectの一環として行い，現在歯数に関する口腔内診査と血液検査を行うことができた891名の追跡調査を行った[8]．その結果，現在歯数が少ないほど，全死亡のリスクが有意に上昇したという（無歯顎HR: 1.84, 1-9歯HR: 1.75, 10-19歯HR: 1.11，20歯以上HR: 1.0［基準］，Cox比例ハザード解析）．この全死亡のリスクは，血液検査における栄養の指標である血清アルブミン値と有意に関係があり，炎症の指標である好感度CRP値とは明らかな関係を認めなかったという．本研究では，歯周ポケットやプロービング時の出血を計測しているわけではないのでやや間接的ではあるが，生命予後に影響を及ぼすのは栄養摂取状況（血清アルブミン値）であり，歯周炎などの慢性炎症（CRP値）はこのサンプルにおいては生命予後に有意な影響を与えるとは言えなかったと述べている．このように，重度の歯周炎の結果抜歯が行われ，欠損が生ずるという連関が考えられるため，歯周炎の多寡と現在歯数，咀嚼機能は疫学調査においては交絡する可能性がある．ただ，抜歯をした後には歯周炎の全身への影響は減ずるとも考えられるため，歯周炎の多寡と現在歯数が単純に同質の影響を及ぼすとは言えない．したがって，今後とも，十分な信頼性と妥当性を確認したうえでそれらの因子を測定し，他の因子とともに多変量解析に一括投入する必要があるだろう．

その良い例として，Tada et al.（2017）の研究をあげておきたい．著者らは，70歳の伊丹市と朝来市の地域在住高齢者468名を用いた横断研究（SONIC研究）を行い，脳卒中や心筋梗塞のサロゲートエンドポイントとして重要な動脈硬化の程度を（頸動脈エコーによる中膜内膜複合体厚さ）測定した[9]．その結果，性別（女性Odds比［OR］: 0.451，Logistic回帰分析），喫煙歴（現在喫煙中OR: 3.22），糖尿病（ありOR: 2.45）に加えて，咬合支持の喪失（アイヒナーの分類B4-C群のOR: 1.87，A群OR: 1.0［基準］）と最大歯周ポケット深さ（6 mm以上OR: 2.01，3 mm以下OR: 1.0［基準］）が有意に独立して動脈硬化の程度に関連したと報告している．すなわち，少なくとも動脈硬化という病態においては，咬合支持の喪失の影響と歯周炎が引き起こす慢性炎症の影響は独立して動脈硬化に関連していると言えるだろう．

以上をまとめると，この数年間に大変優れた疫学研究が多数発表されたことがわかる．これらを精読すると，医療現場において歯科がいかに注目を浴びつつあるかを実感することができる．これだけの証拠が概ね同じ方向を向いていることから，ほぼ間違いなく，地域在住高齢者においては，欠損歯数が多ければ多いほど生命予後が悪い（短命である）と言えるだろう．また，その生命予後に及ぼす影響の機序としては，欠損歯数が多い患者に併発しているプレクリニカルな歯周炎の全身への悪影響という側面と，咬合支持，ひいては咀嚼機能が低下することにより，食物摂取多様性を含めた栄養摂取状況が長期にわたって害されるという2つの独立した影響を考えることができるだろう．後者のメカニズムに関しては，臼歯部の咬合支持が失われた場合に，認知機能に影響がある可能性が強く示唆されており[10]，歯を失うことが及ぼす生物学的，社会学的，栄養学的影響をさらに深く突き詰める必要があろう[11]．

これらの考察を深めるために，栄養のサロゲートエンドポイントと言われているBody Mass Index（BMI）について述べておきたい．BMIと全死亡の関係に関しては信頼性の高いデータが多数存在する．なかでも，Hozawa et al.（2019）は，日本人における全死亡とBMIの関係における13のコホート研究（被検者数：179,987名，追跡期間：9.9年）のデータを統合したIndividual Participant Data（IPD）によるメタアナリシスの結果を報告している[12]．その結果，年齢・性別・喫煙歴調整後の全死亡リスクが低かったのは，BMIが22.0-24.9 kg/m^{2}であり，BMI<19，19-19.9，20-20.9，そして>30 kg/m^{2}においては有

意に全死亡 HR が高かったという．すなわち，U 型もしくは逆 J 型の関係があったという．この BMI の影響は，年齢，性別，喫煙歴と有意な交互作用をもたなかったが，年齢が上昇するにつれて，BMI<19 の全死亡 HR が上昇する傾向にあった．すなわち，肥満（過栄養）及び低栄養の高齢者は死亡リスクが相対的に高いが，年齢が増すとより低栄養の死亡リスクが大きくなるという．ちなみに，壮年期においては歯の欠損に加えて，炭水化物を中心とした暴飲暴食により肥満となり，ついにはメタボリック症候群が生み出す弊害により生命予後が悪化することがある．この際，咀嚼せず，飲み込む運動に終始するため，消化管ホルモン GIP の分泌抑制を介したインスリンの分泌抑制や食欲増進ホルモンの過剰分泌が生じることも知られている[13,14]．また，高齢～超高齢期においては，歯の欠損が容易に低栄養を来すばかりか，食物繊維やタンパク質，ビタミン，ミネラルの摂取量が減少し[15-18]，除脂肪体重の減少によりサルコペニア，フレイルに移行しやすくなると言われている[19]．これらに対して，補綴装置による機能回復のみでなく，機能訓練，栄養摂取指導が有効であることが知られているが，BMI が低下した状態においては，すぐに急激なリハビリを行うことはむしろ筋肉量を失う結果になるため生命予後が悪化することが知られている．したがって，栄養改善を先行させる，もしくは同時に栄養改善を行いながらリハビリテーションを行うことが推奨され，リハ栄養という専門分野も生まれるにいたっている[20]．このように，歯の欠損が広義の栄養障害（過栄養，低栄養）を介して，生命予後を悪化させることは容易に考えられるのである．

今後は，欠損歯数が高い（う蝕や歯周炎になりやすい）という状況と，生命予後が悪いという状況に交絡している要因，例えば老化，炎症，免疫力（腸内細菌叢），骨粗鬆症，神経変性疾患などのリスクの遺伝的な形質を合わせて，検討していく必要があるだろう．なぜなら，歯を失いやすい（う蝕や歯周炎になりやすい）という面と生命予後が悪いという面の両面に「老化しやすい」という遺伝的な素因が関係あるとすると，歯の欠損や歯周炎が生命予後に影響をしているのではなく，その老化という遺伝的な素因が，やや早く歯周病を発症させ，欠損を生じ，生命予後を悪化させるという考え方もできるからである[21]．この考えは，もしかすると歯の欠損は死亡のマーカー因子と言えるかもしれないと述べた Peng et al. (2019)[2] の考え方と似通っている．一方で，歯の欠損に対して行われた補綴治療が生命予後にどのような影響を与えるかという問いに関しては，有史以来，歯科医師によって大規模な介入研究が日常臨床として多数行われているという考え方もできる．すなわち，歯列欠損の影響を見た Loss of Function Model に，その歯列欠損を補綴装置で補うことによってどのような改善が得られるかを明らかにした Gain of Function Model を合わせて考察することにより，より強い因果関係を推測することができる．このように，因果関係の必要十分条件を合わせて検討できる分野であることは，他の全身疾患ではあまり経験されない特別なメリットを今後も提供するだろう．これ以後は，この Gain of Function Model に焦点を当てたい．

Ⅳ．補綴歯科治療が健康寿命の延伸や生命予後に貢献できるという証拠はあるか？

現在歯数のみではなく，補綴治療の結果生まれた咬合支持域が生命予後にどのような影響を及ぼすかという問いに答えるべく，これまでに発表された重要な臨床疫学研究を紹介したい．まず，Yoshida et al. (2005) により実施された呉市のランダムに選択された地域在住退職高齢者 988 名を対照にした 8 年間にわたる前向きコホート研究[22] を紹介する．すべての被検者において口腔内診査を行い，現在歯の咬合を 3 群（A 群：両側小臼歯の咬合あり，B 群：片側臼歯と前歯，もしくは前歯のみ咬合あり，C 群：上下歯の咬合接触なし）に分け, 生命予後を検討した．その結果，グループ A が最も長命であり，グループ C が最も生命予後が悪かった．その結果，グループ A と C には有意差が認められたという（グループ A に対するグループ C の死亡 HR: 1.282，p<0.0001，性別と年齢を調整，Cox 比例ハザード解析）．さらに，Group C を義歯使用者と不使用者に分けると，義歯使用者の生命予後が有意に良好であったという (死亡 HR: 0.658, p<0.0001，性別と年齢を調整，Cox 比例ハザード解析)．つまり，上下顎の咬合接触が認められないすれ違い咬合や全部欠損患者においては，義歯を使用することが明らかに生命予後を向上させることがわかった．

同様に，現在歯と固定性補綴物を考慮に入れたアイヒナーの分類変法を用いて咬合支持を評価した研究を紹介したい．Yamaga et al. (2019) は，70 歳以上の新潟市の全住民からランダムにサンプリングした 600 名に対し，1999 年から 2004 年までの間に二度の口腔内診査が可能であった地域在住高齢者 378 人の生命予後を，8 年間にわたって前向きコホート研究で検討した[23]．その結果，現在歯数に加えて固定性補

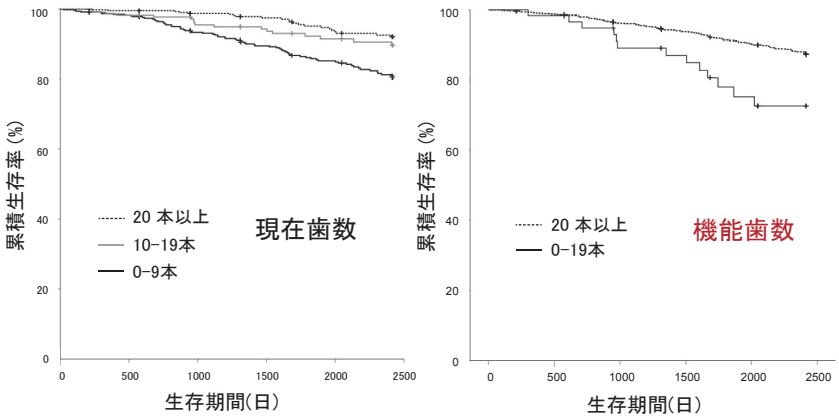

図 1　現在歯数と機能歯数の低下が生命予後に与える影響

綴物の咬合接触状態を考慮したアイヒナー変法による咬合接触分類のうち，咬合支持が二度の口腔内診査の間に悪化した群（A → B/C，B → C の死亡 HR：2.56，Class C で変化なしの死亡 HR: 1.30，安定の死亡 HR: 1.0［基準］，Cox 比例ハザード解析）は，生命予後の悪化と有意に関係があったが，補綴装置等により咬合状態が安定維持されている群（例えば，状態の良い総義歯が装着されている者）は，生命予後に影響がなかった．これらの結果は，現在歯数のみならず，欠損補綴治療により提供される咬合支持が生命予後に良い影響を与える可能性を示唆するものである．ただ，これらの研究において，やや残念であるのは，前者では，特殊なすれ違い咬合や総義歯患者における生命予後のみに注目している点であり，後者においては，固定性補綴装置のみを考慮に入れ，可撤性補綴装置を考慮に入れていない点である．そこで，日本補綴歯科学会と東京都健康長寿医療センターの共同研究では，インプラント義歯を含めたすべての補綴装置が，地域在住高齢者の生命予後にどのような影響を及ぼすのかを明らかにする包括的コホート研究を，研究企画推進委員会で企画し，現在歯数のみならず，日々歯科医が補っている欠損補綴装置が生命予後にどのような影響を及ぼしているかを，現実の疫学データから導き出すことにした．

V．日本補綴歯科学会と東京都健康長寿医療センターとの共同研究である草津研究では？

日本補綴歯科学会は，東京都健康長寿医療センターと共同で，群馬県草津町の地域在住高齢者を対象に，年 1 回実施している包括的健康診断（にっこり健診）のデータベースを解析し，それぞれの被検者における現在歯数や機能歯数が地域在住高齢者の生命予後にどのような影響を及ぼすかを検討した[24]．本研究のデザインは後ろ向きコホート研究で，2009 年から 2015 年の間に，にっこり健診に参加し，医科及び口腔内健診を受けた 65 歳以上の高齢者 1,240 名（平均年齢：76.6±7.1 歳，男性/ 女性：539/701 名）のうち，転居のためアクセスが不能となった 52 名を除いた 1,188 名を最終解析対象とした．エンドポイントは，住民基本台帳から得た死亡の発生である．追跡期間は，2016 年 2 月（7 年間）までとした．調査した予測因子は，現在歯数と機能歯数，年齢，性別，全身疾患の既往（高血圧，脂質異常症，脳卒中，心疾患，糖尿病，がん），BMI，栄養状態（血中アルブミン値，ヘモグロビン値，総コレステロール値），認知機能（Mini-Mental State Examination: MMSE），抑うつ指標（Geriatric Depression Scale: GDS），全身機能の指標（握力，歩行速度）とした．その結果，現在歯数と生命予後，機能歯数と生命予後の関係をカプランマイヤー曲線で示してみると，図 1 のようになった．すなわち，現在歯数，機能歯数を 20 本以上持つ地域在住高齢者に対して，現在歯数，機能歯数がそれぞれ 0 本～ 9 本，0 本～ 19 本までの地域在住高齢者は明らかに累積生存率が低かったのである（$p<0.001$，Log-rank test）．また，測定したすべての予測因子を一括投入し，死亡のリスク因子を多変量解析で検討したところ，高年齢（HR: 1.080，$p<0.0001$，Cox 比例ハザード解析），性別（男性の HR: 3.364，$p<0.0001$）に加えて，現在歯数ではなく，機能歯数（20 本未満の HR: 2.089，$p=0.036$），血中アルブミン値（4.0 未満の HR: 3.364，$p=0.002$）がその有意なリスク因子として同定された（論文中の解析モデル 4）．統計解析に投入した予測因子には，死亡と関連する多くの全身疾患が含まれているが，それらと比べ

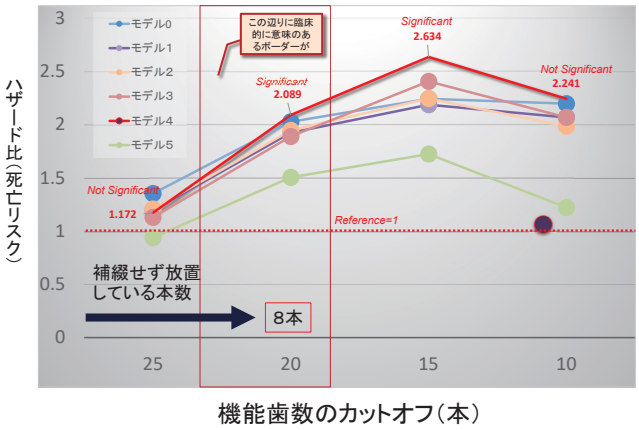

図 2 機能歯数のカットオフ値と生命予後のハザード比

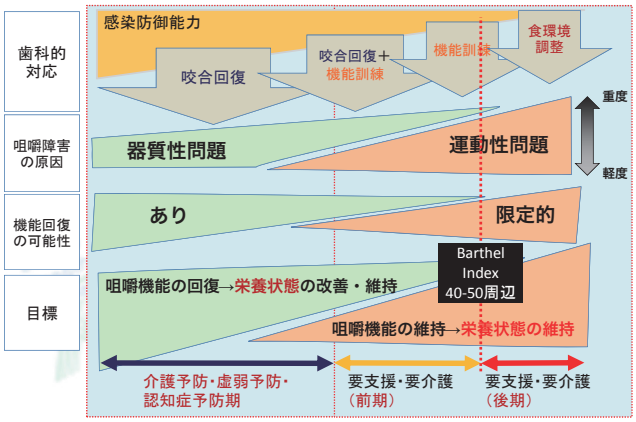

図 3 ライフステージの進展に伴う歯科の役割の変化
（菊谷，2015 を改変引用）

ても，口腔内の指標である「機能歯数が 20 本未満に低下すること」の生命予後に与えるリスクは著しく大きかった．これは，食べることがすなわち生きることを示しており，その他の疾患は食べられない状態と比較すると死亡リスクとしては小さいと考えられる．図 2 に，本研究における機能歯数と死亡リスクの関係を示す．横軸に機能歯数（便宜的に 5 本ごとに統計結果を示す），縦軸に死亡リスクの HR をプロットすると，機能歯数が減少するにしたがって，死亡リスクが上昇することがわかる．有意差を示す p 値にはサンプルサイズの影響もあるので今後の検討も必要であるが，機能歯数が 25 本（3 本程度欠損を放置）では，HR は 1.172 とその上昇は軽度で，有意な死亡リスクの上昇とは言えないが，機能歯数が 20 本（8 本分ぐらい欠損を放置）とすると HR が 2.089 と大きくなり，有意な死亡リスクを呈するようになる．したがって，臨床上意味のある死亡リスクの上昇は，3 本から 8 本ぐらい以上の歯の欠損を放置することにより生じると考えられる．よりサンプルサイズの大きな疫学研究において詳細な欠損パターンの検討が必要と思われるが，第 2 大臼歯を左右上下 4 本失ったぐらい（短縮歯列）では死亡リスクは有意に上昇しないと考えてもよいだろう．このような情報は，行政が行う予防活動においても，患者が個々に考える受診動機においても非常に重要な指標となると考えられる．現在歯数のみならず，機能歯数についてわかりやすく患者に伝えていくことが非常に重要と言えるだろう．

VI. ライフステージの進展に伴う歯科治療の役割の変化

さて，ここまでは地域在住高齢者についての臨床エビデンスを紐解いてきた．地域在住高齢者とは，自力で健診所に訪れることができる者であり，当然要支援・要介護認定を受けていない自立高齢者である．コホート研究における予測因子の測定はベースライン時に行われることが多いため，少なくとも疫学研究のベースラインにおいては，被検者は，地域在住自立高齢者である必要がある．このようなライフステージの高齢者においては，これまで述べてきた現在歯数や機能歯数をベースにした臨床エビデンスが適応できると判断してもよい．一方で，図 3 に菊谷（2015）のライフステージの進展に伴う歯科治療の役割の変化[25] を示す．高齢者の摂食・嚥下機能への対応は大きく分けて 3 つの時期に大別される．一つは，要支援・要介護認定（自立喪失）にいたる前の時期で，介護予防，虚弱予防，認知機能低下予防をめざす時期である．この時期は最も長く，歯の欠損による咀嚼障害により，食物摂取の多様性の低下による栄養素の偏りが問題になる時期である．補綴治療を中心にした咬合回復により咀嚼機能を回復し，多品目の摂取を可能とすることにより，栄養状態の改善や維持をめざし，介護予防，虚弱予防，認知機能低下予防をめざす．次の時期は，要支援・要介護前期であり，この時期にいたると，咬合回復だけでなく，摂食・嚥下リハビリテーションを併用することが必要になる．この時期は，口腔機能低下症と呼ばれる時期と合致し，補綴治療だけでは摂食・嚥下機能を回復させることが難しくなるため，多面的なリハビリテーションが必要となる．目標としては，口腔からの栄養摂取を何とか維持し，少なくとも栄養状態を維持することを目標にする．最後の時期は，要支援・要介護後期である．この期にいたると，日常生活動作が大きく障害され（Barthel Index［BI］<40 程度），機能障害の原因として運動障害性の要素が大きくなる．したがって，咬合回復や摂食・嚥下リハビリテーショ

ンの効果は限定的となるばかりか，認知機能の低下により義歯の装着が困難となる場合もある．Nakazawa et al.（2012）は，140箇所の要介護高齢者施設に入所した8,902名の高齢者を対象に1年間の前向きコホート研究を行った[26]．その結果，年齢，性別，BMI，施設のタイプを調整した死亡リスクHRは，BIが100の時と比較して，0の時：7.6，1-10の時：3.9，11-40の時：3.5，41-70の時：2.7，71-99の時:1.3となったという．すなわち，日常生活動作（以下ADL）の低下や認知機能の低下が重要なリスクとなることを示した．これらに加えて，低栄養[27]，低体重[28]，1年間に5kg以上の体重減少[29,30]といった栄養要因が死亡の重要なリスク因子であると認識されており，相対的に，歯の喪失が死亡のリスク因子とは言えなくなることに注意が必要である[31]．この際，口腔摂取，経鼻経管栄養，中心静脈栄養，胃瘻などすべての栄養摂取ルートを利用しながら生命を維持するために低栄養を防ぐことが目標となる．限られた摂食・嚥下機能に合わせて，誤嚥や窒息を防ぐために食環境や食形態の調整が重要な時期である．このように，この3つの時期において，補綴治療の役割やめざす目標は大きく異なるのである．本論文の紙面の多くを使って述べた地域在住高齢者における臨床エビデンスは，この3つの時期の中でも最初の自立高齢者におけるものである．臨床家や研究者が，これらの3つの時期の区別を十分行って，臨床エビデンスを創り，使う必要があるといえる．最近では，多職種の協力体制によりこの口腔栄養関連サービスを推進しようとする活動が盛んである．この多職種のグループの中に補綴歯科専門医が積極的に関わることができるための教育システムの開発が急務である[32]．

Ⅶ．まとめ

地域在住高齢者においては，現在歯数が多いほど，生命予後が良いという研究成果が多数あり，十分信頼に足る証拠とみなすことができるだろう．一方で，現在歯数よりも，失われた欠損を各種補綴装置により補綴した結果としての機能歯数の方が，より生命予後と密接な関係があるという草津研究の結果は，われわれが日々行っている補綴治療の重要性を，生命を守るという観点から指し示すものである．このような研究成果を国民に向けて広報し，予防活動の推進や歯列欠損患者の受診勧奨に繋げることが個々の患者の人生においても，医療経済学的にも急務と思われる．また，本臨床エビデンスが適応できるのは，要支援・要介護認定を受けていない自立高齢者であることにも十分な注意が必要である．今後は，補綴歯科専門医がどのライフステージにおいても研究成果に基づいて適切に国民に貢献できるよう，疫学研究だけでなく，生物学的な視点も加味しながら，口腔栄養関連サービスを支える一学問領域として力強く発展する必要があるだろう．

文　献

1) Koka S, Gupta A. Association between missing tooth count and mortality: A systematic review. J Prosthodont Res 2018; 62: 134-151.
2) Peng J, Song J, Han J, Chen Z, Yin X, Zhu J, Song J. 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): BSR20181773.
3) Watanabe Y, Okada K, Kondo M, Matsushita T, Nakazawa S, Yamazaki Y. Oral health for achieving longevity. Geriatr Gerontol Int 2020; 20: 526-538.
4) Lee HJ, Choi EK, Park JB, Han KD, Oh S. Tooth loss predicts myocardial infarction, heart failure, stroke, and death. J Dent Res 2019; 98: 164-170.
5) Darnaud C, Thomas F, Danchin N, Boutouyrie P, Bouchard P. Masticatory capacity and mortality: the preventive and clinical investigation center (IPC) cohort study. J Dent Res 2020; 99: 152-158.
6) Nomura Y, Kakuta E, Okada A, Otsuka R, Shimada M, Tomizawa Y, Taguchi C, Arikawa K, Daikoku H, Sato T, Hanada N. Effects of self-assessed chewing ability, tooth loss and serum albumin on mortality in 80-year-old individuals: a 20-year follow-up study. BMC Oral Health 2020; 20: 122.
7) Goto Y, Wada K, Uji T, Koda S, Mizuta F, Yamakawa M, Nagata C. Number of teeth and all-cause and cancer mortality in a Japanese community: The takayama study. J Epidemiol 2020; 30: 213-218.
8) Hiratsuka T, Komiyama T, Ohi T, Tanji F, Tomata Y, Tsuji I, Watanabe M, Hattori Y. Contribution of systemic inflammation and nutritional status to the relationship between tooth loss and mortality in a community-dwelling older Japanese population: a mediation analysis of data from the Tsurugaya project. Clin Oral Investig 2020; 24: 2071-2077.
9) Tada S, Ikebe K, Kamide K, Gondo Y, Inomata C, Takeshita H, Matsuda KI, Kitamura M, Murakami S, Kabayama M, Oguro R, Nakama C, Kawai T, Yamamoto K, Sugimoto K, Shintani A, Ishihara T, Arai Y, Masui Y, Takahashi R, Rakugi H, Maeda Y. Relationship between atherosclerosis and occlusal support of natural teeth with mediating effect of atheroprotective nutrients: From the SONIC study. PLoS One 2017; 12(8): e0182563.
10) Hatta K, Ikebe K, Gondo Y, Kamide K, Masui Y, Inagaki H, Nakagawa T, Matsuda KI, Ogawa T, Inomata C, Takeshita H, Mihara Y, Fukutake M, Kitamura M, Murakami S, Kabayama M, Ishizaki T, Arai Y, Sugimoto K, Rakugi H, Maeda Y. Influence of lack of posterior occlusal support on cognitive decline among

80-year-old Japanese people in a 3-year prospective study. Geriatr Gerontol Int 2018; 18: 1439-1446.
11) 窪木拓男，姜　英男，平井敏博：認知症と口腔機能の関連を科学する．歯界展望 2019：134：213-216.
12) Hozawa A, Hirata T, Yatsuya H, Murakami Y, Kuriyama S, Tsuji I, Sugiyama D, Satoh A, Tanaka-Mizuno S, Miura K, Ueshima H, Okamura T. Association between Body Mass Index and all-cause death in Japanese population: Pooled individual participant data analysis of 13 cohort studies. J Epidemiol 2019; 29: 457-463.
13) Zhu Y, Hsu WH, Hollis JH. Increasing the number of masticatory cycles is associated with reduced appetite and altered postprandial plasma concentrations of gut hormones, insulin and glucose. Br J Nutr 2013; 110: 384-390.
14) Borvornparadorn M, Sapampai V, Champakerdsap C, Kurupakorn W, Sapwarobol S. Increased chewing reduces energy intake, but not postprandial glucose and insulin, in healthy weight and overweight young adults. Nutr Diet 2019; 76: 89-94.
15) Nowjack-Raymer RE, Sheiham A. Association of edentulism and diet and nutrition in US adults. J Dent Res 2003; 82: 123-126.
16) Nowjack-Raymer RE, Sheiham A. Numbers of natural teeth, diet, and nutritional status in US adults. J Dent Res 2007; 86: 1171-1175.
17) Sahyoun NR, Lin CL, Krall E. Nutritional status of the older adult is associated with dentition status. J Am Diet Assoc 2003; 103: 61-66.
18) Ervin RB, Dye BA. The effect of functional dentition on Healthy Eating Index scores and nutrient intakes in a nationally representative sample of older adults. J Public Health Dent 2009; 69: 207-216.
19) Senoo S, Iwasaki M, Kimura Y, Kakuta S, Masaki C, Wada T, Sakamoto R, Ishimoto Y, Fujisawa M, Okumiya K, Ansai T, Matsubayashi K, Hosokawa R. Combined effect of poor appetite and low masticatory function on sarcopenia in community-dwelling Japanese adults aged ≥ 75 years: A 3-year cohort study. J Oral Rehabil 2020; 47: 643-650.
20) Nishioka S, Aragane H, Suzuki N, Yoshimura Y, Fujiwara D, Mori T, Kanehisa Y, Iida Y, Higashi K, Yoshimura-Yokoi Y, Sato C, Toyota M, Tanaka M, Ishii Y, Kosaka S, Kumagae N, Fujimoto A, Omura K, Yoshida S, Wakabayashi H, Momosaki R. Clinical practice guidelines for rehabilitation nutrition in cerebrovascular disease, hip fracture, cancer, and acute illness: 2020 update, Clinical Nutrition ESPEN, 2021.
21) Aung KT, Akiyama K, Kunitomo M, Mun AY, Tosa I, Nguyen HTT, Zhang J, Kohno T, Ono M, Hara ES, Kuboki T. Aging-affected MSC functions and severity of periodontal tissue destruction in a ligature-induced mouse periodontitis model. Int J Mol Sci 2020; 21: 8103.
22) Yoshida M, Morikawa H, Yoshikawa M, Tsuga K, Akagawa Y. Eight-year mortality associated with dental occlusion and denture use in community-dwelling elderly persons. Gerodontology 2005; 22(4): 234-237.
23) Yamaga T, Ogawa H, Miyazaki H. Influence of occlusal deterioration considering prosthetics on subsequent all-cause mortality in a Japanese elderly independent population. Gerodontology 2019; 36: 163-170.
24) Maekawa K, Ikeuchi T, Shinkai S, Hirano H, Ryu M, Tamaki K, Yatani H, Kuboki T; Kusatsu ISLE Study Working Group Collaborators, Kimura-Ono A, Kikutani T, Suganuma T, Ayukawa Y, Gonda T, Ogawa T, Fujisawa M, Ishigaki S, Watanabe Y, Kitamura A, Taniguchi Y, Fujiwara Y, Edahiro A, Ohara Y, Furuya J, Nakajima J, Umeki K, Igarashi K, Horibe Y, Kugimiya Y, Kawai Y, Matsumura H, Ichikawa T, Ohkawa S. Number of functional teeth more strongly predicts all-cause mortality than number of present teeth in Japanese older adults. Geriatr Gerontol Int 2020; 20: 607-614.
25) 菊谷　武：栄養改善を目標とした運動障害性咀嚼障害患者への取り組み．日補綴会誌 2015；7：102-105.
26) Nakazawa A, Nakamura K, Kitamura K, Yoshizawa Y. Association between activities of daily living and mortality among institutionalized elderly adults in Japan. J Epidemiol 2012; 22: 501-507.
27) Kitamura K, Nakamura K, Nishiwaki T, Ueno K, Hasegawa M. Low body mass index and low serum albumin are predictive factors for short-term mortality in elderly Japanese requiring home care. Tohoku J Exp Med 2010; 221: 29-34.
28) Nakazawa A, Nakamura K, Kitamura K, Yoshizawa Y. Association between body mass index and mortality among institutionalized elderly adults in Japan. Environ Health Prev Med 2013; 18: 502-506.
29) Wirth R, Streicher M, Smoliner C, Kolb C, Hiesmayr M, Thiem U, Sieber CC, Volkert D. The impact of weight loss and low BMI on mortality of nursing home residents - Results from the nutritionDay in nursing homes. Clin Nutr 2016; 35: 900-906.
30) Pizzato S, Sergi G, Bolzetta F, De Rui M, De Ronch I, Carraro S, Berton L, Orr E, Imoscopi A, Perissinotto E, Coin A, Manzato E, Veronese N. Effect of weight loss on mortality in overweight and obese nursing home residents during a 5-year follow-up. Eur J Clin Nutr 2015; 69: 1113-1118.
31) Fujiwara A, Minakuchi H, Uehara J, Miki H, Inoue-Minakuchi M, Kimura-Ono A, Nawachi K, Maekawa K, Kuboki T. Loss of oral self-care ability results in a higher risk of pneumonia in older inpatients: A prospective cohort study in a Japanese rural hospital. Gerodontology 2019; 36: 236-243.
32) 窪木拓男，縄稚久美子，水口真実，前田あずさ，戸原雄，高橋賢晃，菊谷　武：ミールラウンドとそれに基づくカンファレンスを模倣した多職種連携ワークショップを要介護高齢者の栄養管理に関する実務者養成教育に応用した試み．日口腔科会誌 2019；68：268-272.

著者連絡先：窪木　拓男
〒700-8525　岡山市北区鹿田町 2-5-1
岡山大学学術研究院・医歯薬学域インプラント再生補綴学分野
Tel: 086-235-6680
Fax: 086-235-6684
E-mail: kuboki@md.okayama-u.ac.jp