



Title	地域在住高齢者における咀嚼能力と心理的フレイル発症の関連
Author(s)	明間, すずな
Citation	大阪大学, 2025, 博士論文
Version Type	VoR
URL	https://doi.org/10.18910/101550
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

学位論文

地域在住高齢者における
咀嚼能力と心理的フレイル発症の関連

大阪大学大学院歯学研究科

口腔科学専攻

有床義歯補綴学・高齢者歯科学講座

明間すずな

指導教員

大阪大学大学院歯学研究科

口腔科学専攻

有床義歯補綴学・高齢者歯科学講座

池邊一典 教授

緒言

フレイルとは、高齢期において、健康な状態と要介護状態の中間を示し、生活機能障害、入院、死亡などの転帰に陥りやすい状態である^{1,4)}。しかし、適切な介入により、健康状態へ回復できる点が特徴⁵⁾であり、我が国のような超高齢社会においては、フレイルを早期発見、介入することが重要である。フレイルは、筋力の低下により動作の俊敏性が失われるような身体的問題のみならず、認知機能低下や抑うつなどの精神・心理的問題、独居や経済的困窮などの社会的問題といった多面性を持つ⁶⁾。フレイルの精神・心理的側面である心理的フレイルは、ストレスの存在下で認知機能および気分の回復力が低下している状態^{7,8)}であり、単独および他のフレイルと併存し、生活の質の低下⁹⁾、医療費の増加¹⁰⁾、入院¹¹⁾、死亡¹⁰⁾などに関連することが報告されている。したがって、心理的フレイル発症を予防することは、個人の生活の質を維持し、高齢期において健やかで心豊かに生活するために、重要な課題である。

これまでに、心理的フレイルの関連因子として、年齢^{12,13)}、教育年数¹⁴⁾、経済状況^{15,16)}、高血圧^{17,18)}、糖尿病^{19,20)}などが報告されている。高齢者の精神・心理的健康には、多数の要因が関連すると考えられており、近年、心理的フレイルの主症状である認知機能低下と抑うつ状態に関連する因子として、口腔健康状態が注目されている。2024年に発表された、28のシステマティックレビューを統合したアンブレラレビューにおいて、無歯顎や重度の歯周炎など、不良な口腔健康状態は、一貫して認知症との強い関連があることが示されている²¹⁾。また、40歳以上の成人1,668名を対象とした、平均12.9年の前向き研究において、残存歯数が10本未満では、20本以上の場合と比較して、うつ病の発症率が高いことが示されている²²⁾。これらの論文において、口腔健康状態が認知機

能低下や抑うつ状態に関連する中間因子の一つとして、歯の喪失によって生じる咀嚼能力の低下に伴う食習慣や栄養摂取状況の変化が述べられている。しかし、咀嚼能力を客観的に評価し、認知機能低下や抑うつ状態との関連やその中間因子について縦断的に検討した報告はきわめて少ない²³⁾。残存歯数は容易に測定できるため、咀嚼能力の代替値としてしばしば利用されている^{24,25)}。一方で、歯を喪失した高齢者であっても、義歯を使用することで咀嚼能力が回復することが示されている²⁶⁾。したがって、高齢者の咀嚼能力を評価するためには、実際に発揮される機能を測定することが、より適切であると考えられる。

そこで本研究では、自立した地域在住高齢者を対象とする縦断研究により、身体的・社会的交絡因子を考慮したうえで、咀嚼能力が心理的フレイル発症に及ぼす影響について明らかにすることを目的とした。

研究方法

本研究は、疫学における観察研究の報告に関するガイドラインである、STROBE

(STrengthening the Reporting of OBservational studies in Epidemiology) ガイドライン²⁷⁾に準拠して行った。

現在、我々は、70 歳、80 歳、90 歳および 100 歳以上の高齢者を対象に、3 年ごとの長期縦断調査を行う SONIC (Septuagenarian, Octogenarian, Nonagenarian Investigation with Centenarian) Study を行っており²⁸⁾、本研究はその一部である。SONIC Study は、大阪大学大学院歯学研究科だけでなく、同医学系研究科、同人間科学研究科、東京都健康長寿医療センター研究所、慶応義塾大学医学部、東京大学大学院医学系研究科と共同で、さまざまな専門分野から高齢者の健康長寿の要因を探索する異分野共同研究である。

なお、本研究は、大阪大学大学院歯学研究科・歯学部および歯学部附属病院倫理審査委員会の承認を得て実施した（承認番号：H22-E9, H27-E4）。

1. 対象者

本研究の対象者は、SONIC Study における 70 歳群、80 歳群の参加者とした。SONIC Study は、兵庫県伊丹市、朝来市、東京都板橋区、西多摩郡の特定の地域の住民基本台帳から、2010 年度に 69～71 歳の者（70 歳群 4,267 名）、2011 年度に 79～81 歳の者（80 歳群 5,378 名）、2012 年度に 89～91 歳の者（90 歳群 3,281 名）に対して依頼状を送付した悉皆調査であり、指定の日時に調査会場に自力で来場し、研究の同意を得られた者に対して調査を行った。各年齢群において 3 年ごとに追

跡調査を行っており，2010 年度（70 歳群），2011 年度（80 歳群），2012 年度（90 歳群）の調査を wave 1，2013 年度（70 歳群），2014 年度（80 歳群），2015 年度（90 歳群）の調査を wave 2，2016 年度（70 歳群），2017 年度（80 歳群），2018 年度（90 歳群）の調査を wave 3，2019 年度（70 歳群），2021 年度（80 歳群，90 歳群）の調査を wave 4 と定義している．なお，2020 年度は新型コロナウイルス感染症（COVID-19）の影響により，対面での調査は実施せず，郵送によるアンケート調査のみを実施した（付録）．

本研究におけるベースラインは，咀嚼能力の評価を開始した 2013 年度（70 歳群 wave 2，71～75 歳）ならびに 2014 年度（80 歳群 wave 2，82～85 歳）とした．さらに，それぞれの年齢群の 3 年後の追跡調査（wave 3），6 年後の追跡調査（wave 4）の両方に参加した者を，本研究の調査対象者とした．

2. 調査項目

本研究では，アウトカムを心理的フレイルの状態，暴露因子を咀嚼能力，中間因子を食品摂取量とし，それぞれの項目を 3 回の調査（wave 2，wave 3，wave 4）において評価した．先行研究に基づき，心理的フレイルに関連すると考えられる年齢^{12,13)}，性別^{29,30)}，教育年数¹⁴⁾，経済状況^{15,16)}，同居状況^{31,32)}，居住地域^{33,34)}，全身疾患の既往（悪性新生物^{35,36)}，脳血管疾患^{37,38)}，心疾患^{39,40)}，高血圧^{17,18)}，糖尿病^{19,20)}），体格指数（Body Mass Index：BMI）¹⁴⁾，握力^{41,42)}，手段的日常生活動作（Instrumental Activities of Daily Living：IADL）^{43,44)}を交絡因子として評価した．

各項目の評価方法を以下に示す．

1) 心理的フレイルの評価

本研究では、認知機能低下と抑うつ状態の併存を心理的フレイルと定義した。

(1) 認知機能の評価

認知機能の評価は、MoCA-J⁴⁵⁾ (The Japanese version of Montreal Cognitive Assessment⁴⁶⁾) を用い、大阪大学大学院人間科学研究科ならびに東京都健康長寿医療センター研究所の心理学を専門とする研究者が担当した。MoCA-J は、個別面接式の認知機能評価検査であり、記憶、言語、実行機能、注意機能、視空間認知、概念的思考、見当識など、多面的に認知機能进行评估する課題構成となっている。30 点満点で評価が行われ、高得点であるほど、高い認知機能を有するとされる。また、教育年数が 12 年以下であった場合には、合計点に 1 点付加することで、教育年数を考慮している。検査にあたり、調査会場では参加者にヘッドホンを装着させ、周囲の騒音を遮断した状態で、検査者がパーソナルコンピュータ画面上の課題を見せ、マイクロフォンを通じて指示を与えた。本研究では、認知機能低下の指標として MoCA-J のカットオフスコア 22/23⁴⁷⁾を用いた。

(2) 抑うつ状態の評価

抑うつ状態の評価は、日本語版 WHO-5 (5-item World Health Organization Well-Being Index) ⁴⁸⁾を用い、大阪大学大学院人間科学研究科ならびに東京都健康長寿医療センター研究所の心理学を専門とする研究者が担当した。WHO-5 は、世界保健機関が精神的健康を評価するスクリーニングツールとして開発したものであり、さまざまな研究分野における精神的健康の一般的尺度として広く用いられている ⁴⁹⁾。5 つの自己評価項目について、6 段階のリッカート尺度で精神的健康を評価するもの

で、高得点であるほど精神的健康状態が良好であることを示す。本研究では、抑うつ状態の指標として、WHO-5 のカットオフスコア 12/13⁴⁸⁾を用いた。

(3) 心理的フレイルの診断基準

心理的フレイルを MoCA-J スコア < 23 かつ WHO-5 スコア < 13、心理的プレフレイルを MoCA-J スコア ≥ 23 かつ WHO-5 スコア < 13 または、MoCA-J スコア < 23 かつ WHO-5 スコア ≥ 13、心理的健常を MoCA-J スコア ≥ 23 かつ WHO-5 スコア ≥ 13 とした。

2) 咀嚼能力の評価

咀嚼能力の評価は、大阪大学歯学部附属病院咀嚼補綴科ならびに同口腔治療・歯周科所属の歯科医師が行った。咀嚼能力の測定には、咀嚼能力測定用グミゼリー（UHA 味覚糖社、大阪）を用いた⁵⁰⁾。まず、参加者に咀嚼能力測定用グミゼリー1個を、嚥下しないように指示して30回自由咀嚼させた後、咬断片を紙コップ上部に置いたガーゼの上にすべて吐き出させた。その粉碎度を、10段階（0～9段階）のスコア⁵⁰⁾で分類することで、咀嚼能力スコアを算出した。なお、義歯使用者については、義歯装着時の咀嚼能力を測定した。

3) 質問票による評価

ベースライン時の年齢、性別、教育年数、経済状況、同居状況、居住地域を評価した。評価は、大阪大学大学院人間科学研究科ならびに東京都健康長寿医療センター研究所の研究者が担当した。教育年数は、小学校から大学院まで教育を受けた年数を合計し、「10 年未満」,「10 年～12 年」,「13 年以上」の 3 件法で、経済状況は、「ゆとりがない」,「ふつう」,「ゆとりがある」の 3 件法で、同居状況は「家族その他と同居している」,「独居」の 2 件法で評価した。居住地域については、兵庫県伊丹市、東京都板橋区に在住の参加者を「都市部」、兵庫県朝来市、東京都西多摩郡に在住の参加者を「非都市部」の 2 件法で評価した。

4) 全身疾患の評価

全身疾患の評価は、大阪大学大学院医学系研究科、東京都健康長寿医療センター研究所ならびに慶應義塾大学医学部所属の医師が行った。問診により、ベースライン時の悪性新生物、脳血管疾患、心疾患の既往を確認した。高血圧については、日本高血圧学会の 2019 年ガイドライン⁵¹⁾に従い、最高血圧 ≥ 140 mmHg または最低血圧 ≥ 90 mmHg、あるいは降圧剤服用中の者を、高血圧と診断した。糖尿病については、空腹時血糖値 ≥ 7.0 mmol/L (126 mg/dL) または随時血糖値 ≥ 11.1 mmol/L (200 mg/dL)、あるいは HbA1c (National Glycohemoglobin Standardization Program) $\geq 6.5\%$ もしくは糖尿病治療薬服用中のいずれかに該当する者を、糖尿病と診断した⁵²⁾。

5) BMI の評価

BMI の評価は、大阪大学大学院医学系研究科、東京都健康長寿医療センター研究所の研究者が行った。身長は、身長計を用いて 1 mm 単位まで、体重は、体重計を用いて 0.1 kg 単位まで記録した。BMI は、実際に測定した体重 (kg) を身長 (m) の 2 乗で除して算出した。本研究では、BMI が 25.0 kg/m^2 未満であったものを正常、 25.0 kg/m^2 以上を肥満とした⁵³⁾。

6) 握力の評価

運動機能の代表として、握力を測定した。大阪大学大学院人間科学研究科ならびに東京都健康長寿医療センター研究所の研究者が、利き手の握力を椅子座位で 2 回測定し、平均値 (kgf) を算出した。

7) IADL の評価

大阪大学大学院人間科学研究科ならびに東京都健康長寿医療センター研究所の研究者が IADL を評価した。老研式活動能力指標⁵⁴⁾を用いて、特定の活動（公共交通機関の利用、買い物、食事の準備、請求書の支払い、銀行口座の取り扱い）を完遂できるかどうかについて、「はい」、「いいえ」の 2 件法で評価した。「はい」に該当する項目数が IADL スコアを示し、得点が高いほど自立度が高いことを示す。

8) 食品摂取量の評価

本研究では、心理的フレイルに関連すると考えられる食品である、野菜類、果実類、肉類、魚介類、豆類、穀類の摂取量を評価した⁵⁵⁻⁵⁸⁾。食品摂取量の評価には、簡易型自記式食事歴法質問票 (a Brief-type self-administered Diet History Questionnaire : BDHQ) を用いた。これは、我が国において一般的な 58 種類の食品について、過去 1 か月間の摂取頻度を回答する質問票である。日本人の食事摂取基準に基づいて開発された専用の栄養価計算プログラムにより、食品の摂取頻度から、摂取量を算出することができる⁵⁹⁾。東京大学大学院医学系研究科の研究者（管理栄養士）または大阪大学歯学部附属病院咀嚼補綴科に所属している歯科医師が、参加者が自宅で回答した BDHQ を確認した。自己申告に基づく食品摂取量の測定誤差を小さくするために、各食品群の摂取量に対して、密度法を用いてエネルギー調整を行い、エネルギー調整済み摂取量を算出した。（エネルギー調整済み摂取量 (g/1,000 kcal) = 各食品の摂取量 (g) / エネルギー摂取量 (kcal) × 1,000）。

3. 分析

本研究では、データ欠損値のない者を分析対象群、追跡調査不参加者およびデータ欠損値を有する者を除外群とした（図 1）。分析対象群について、咀嚼能力と心理的フレイル発症との関連を検討するうえで、以下の 4 つの段階で分析を行った。本研究における統計学的有意水準は 0.05 とし、統計解析には統計ソフト STATA 18.0（StataCorp LLC, College Station, USA）を用いた。

1) 分析 1：分析対象群の特性

カテゴリ変数に対しては百分率を算出し、連続変数に対しては中央値、四分位範囲を算出した。

(1) 分析対象群と除外群の比較

分析対象群と除外群のベースライン時の各検査項目について、記述統計による特性の把握および 2 群間の比較を行った。2 群間の比較は、カテゴリ変数についてはカイ二乗検定、連続変数については Mann-Whitney の U 検定を用いた。

(2) 心理的フレイル状態別の特性ならびにアウトカム、暴露因子の時系列的推移

分析対象群において、ベースライン時の心理的フレイルの状態別（心理的健常、心理的プレフレイル、心理的フレイル）に、各調査項目を確認した。また、心理的フレイル状態、および咀嚼能力スコアについて、3 時点での推移を確認した。

2) 分析 2：咀嚼能力と心理的フレイル状態の時系列的関係

咀嚼能力がその後の心理的フレイルの状態に影響するのか、あるいは心理的フレイルの状態がその後の咀嚼能力に影響するのかを検討するために、一般化構造方程式モデリング（Generalized Structural Equation Model：GSEM）における交差遅延効果モデルを用いた。交差遅延効果モデルは、2つの変数を同時にモデルに取り入れることで、時間的な要素を考慮しながら、変数間の影響の方向性を分析できるモデルである⁶⁰⁾。このモデルでは、各変数が自身の将来の状態に及ぼす影響（自己回帰効果）と、一方の変数が他方の変数に及ぼす影響（交差遅延効果）を評価する。本分析では、3時点の咀嚼能力スコアと心理的フレイル状態のそれぞれの変化を追跡する自己回帰パスと、互いに及ぼす影響を示す交差遅延パスから構成される回帰モデルを、主なフレームワークとした。おのこのパスに対し、回帰係数を算出し、その有意性を検証することで、咀嚼能力と心理的フレイル状態の時系列的関係を検討した。なお、交絡因子（年齢、性別、教育年数、経済状況、同居状況、居住地域、全身疾患の既往、BMI、握力、IADL スコア）から、各調査時点における咀嚼能力スコアと心理的フレイル状態に対するパスを設定することで、これらの因子の影響を調整した。

3) 分析 3：咀嚼能力が心理的フレイル発症に及ぼす影響

心理的フレイル状態は可逆的であるため、咀嚼能力が心理的フレイル発症に及ぼす影響を検討する際は、影響の方向性を限定する必要がある。そのため、ベースライン時の心理的健常群のみを本分析の対象とし、ベースライン時の咀嚼能力スコアが、3年後、6年後の心理的フレイル発症に及ぼす影響について検討した。同一対象者内の経時測定データの相関を考慮するため、本分析では混合効果順序ロジットモデル（Mixed-effects Ordinal Logit Model：MOLM）を用いた。その際、各変数を標準化することで、モデル内の変数の尺度を揃え、心理的フレイル発症に対するオッズ比（OR）を比較した。各変数の標準化は、各変数の値から平均値を減じ、標準偏差で除すことで行った。

4) 分析 4：咀嚼能力が心理的フレイル発症に影響を及ぼす中間因子

本分析では、BDHQ の回答内容の過大評価や過小評価および外的要因の影響を小さくするため、食品摂取量が 600 kcal 以下または 4,000 kcal 以上の者、医師や栄養士に食事指導を受けて食事のコントロールをしている者、またはこの 3 年間に意識的に食事習慣を変更した者を除外した⁶¹⁾。まず、各食品群（野菜類、果実類、肉類、魚介類、豆類、穀類）のエネルギー調整済み摂取量の 3 時点の推移を、ベースライン時の心理的フレイル状態別で確認した。さらに、分析 4 においては、分析 3 と同様に、ベースライン時に心理的健常であった者のみを対象とした。咀嚼能力と心理的フレイル状態の時系列的な関係について、各食品群の摂取量を中間因子とする GSEM による媒介分析を行った。図 2 に、GSEM を用いた媒介分析のフレームワークを示す。分析 2 で使用した交差遅延効果モデルの自己回帰パスと交差遅延パスに加えて、咀嚼能力スコア、心理的フレイル状態のそれぞ

れと、各食品群の摂取量をつなぐパスを設定した。6種類の食品群（野菜類、果実類、肉類、魚介類、豆類、穀類）について、それぞれ媒介分析を行った。おのおののパスに対し、回帰係数を算出し、その有意性を検証することで、各食品群の媒介効果を検討した。

結果

1. 分析 1：分析対象群の特性

本研究のフローチャートを図 1 に示す。ベースライン（wave 2）調査に参加した者は、1,839 名（70 歳群 910 名，80 歳群 929 名）であった。ベースライン調査に参加した者のうち，3 年後の追跡調査（wave 3）に参加した者は，1,473 名（80.1%）で，6 年後の追跡調査（wave 4）に参加した者は，683 名（37.1%）であった。この 683 名から，各調査項目のデータが 1 つでも欠損していた者 88 名を除外し，最終的に 595 名（70 歳群 469 名，80 歳群 126 名）を分析対象群とした。一方，3 年後，6 年後いずれかの追跡調査に不参加であった者は，1,156 名であり，先のデータ欠損値を有した 88 名と合わせて 1,244 名（70 歳群 441 名，80 歳群 803 名）を除外群とした。

1) 分析対象群と除外群の比較

ベースライン時の各検査項目について，分析対象群と除外群を比較した結果を示す（表 1）。年齢（ $P<0.01$ ），教育年数（ $P<0.01$ ），経済状況（ $P=0.03$ ），同居状況（ $P=0.02$ ），高血圧の既往（ $P<0.01$ ），咀嚼能力スコア（ $P<0.01$ ），握力（ $P<0.01$ ），IADL スコア（ $P<0.01$ ）に関して，2 群間に有意差を認めた。一方で，性別（ $P=0.25$ ），居住地域（ $P=0.80$ ），悪性新生物（ $P=0.37$ ），脳血管疾患（ $P=0.16$ ），心疾患（ $P=0.14$ ），糖尿病（ $P=0.54$ ）の既往，BMI（ $P=0.77$ ）に関して，2 群間に有意差を認めなかった。

2) 心理的フレイル状態別の特性ならびにアウトカム、暴露因子の時系列的推移

分析対象群における、ベースライン時の心理的フレイル状態別の各調査項目を表 2 に示す。ベースライン時の心理的健常群は、363 名 (61.0%)、心理的プレフレイル群は、203 名 (34.1%)、心理的フレイル群は、29 名 (4.9%) であった。図 3 に、分析対象群における心理的フレイル状態の 3 時点の推移を示す。ベースライン時に心理的健常群であった 363 名のうち、6 年後に心理的フレイルであった者は 18 名 (5.0%) であった (図 3 a)。それに対して、ベースライン時に心理的プレフレイル群 (203 名)、心理的フレイル群 (29 名) であった者のうち、6 年後に心理的フレイルであった者は、それぞれ 24 名 (11.8%)、9 名 (31.0%) であった (図 3 b,c)。

また、分析対象群におけるベースライン時の咀嚼能力スコアの分布を図 4 に示す。咀嚼能力スコアの中央値 (四分位範囲) は、6.0 (4.0–7.0) 本であった。さらに、分析対象群における咀嚼能力スコアの 3 時点の推移を図 5 に示す。咀嚼能力スコアの中央値 (四分位範囲) は、ベースライン時で 6.0 (4.0–7.0)、3 年後で 5.0 (3.0–7.0)、6 年後で 5.0 (2.0–7.0) であった。

2. 分析 2：咀嚼能力と心理的フレイル状態の時系列的関係

図 6 に、咀嚼能力スコアと心理的フレイル状態の交差遅延効果モデル分析で得られた各パスの非標準化回帰係数 (B)、95%信頼区間 (CI)、P 値を示す。咀嚼能力スコアから心理的フレイル状態に向かうパスに関しては、ベースライン時から 3 年後で $B = -0.09$ (95%CI: $-0.17 - -0.01$, $P < 0.01$) と有意であった。しかし、心理的フレイル状態から咀嚼能力スコアに対しては、いずれも有意なパスを認めなかった。

3. 分析 3：咀嚼能力が心理的フレイル発症に及ぼす影響

本分析の対象者は、ベースライン時に心理的健常であった者、363 名（70 歳群 284 名，80 歳群 79 名）であった。表 3 に標準化された変数を用いた，MOLM 分析の結果を示す。心理的フレイル発症に対して有意である標準化された OR は，咀嚼能力スコア 0.79（95%CI：0.67－0.94， $P<0.01$ ），性別 0.59（95%CI：0.43－0.81， $P<0.01$ ），教育年数 0.80（95%CI：0.67－0.95， $P=0.01$ ），握力 0.76（95%CI：0.51－0.98， $P=0.04$ ），経過年数 2.87（95%CI：2.52－3.26， $P<0.01$ ）であり，咀嚼能力は，教育年数，握力と同程度であった。

4. 分析 4：咀嚼能力が心理的フレイル発症に影響を及ぼす中間因子

本分析では，3 回の調査のうち，いずれかの調査でエネルギー摂取量が 600 kcal 以下または 4,000 kcal 以上であった者 25 名，医師や栄養士に食事指導を受けて食事のコントロールをしている者，またはこの 3 年間に食習慣を変更した者 25 名を除外し，545 名を分析対象とした。545 名のうち，ベースライン時の心理的健常群は，331 名（60.7%），心理的プレフレイル群は 186 名（34.1%），心理的フレイル群は 28 名（5.1%）であった。図 7 に，ベースライン時における心理的フレイル状態別の，各食品群（野菜類，果実類，肉類，魚介類，豆類，穀類）のエネルギー調整済み摂取量の 3 時点の推移を示す。野菜類，果実類については，いずれの調査時点においても，健常からプレフレイル，心理的フレイルに移行するにつれて，エネルギー調整済み摂取量が減少する傾向が認められた（図 7 a,b）。一方で，穀類については，各調査時点において，健常から心理的フレイルに移行するにつれてエネルギー調整済み摂取量が増加する傾向が認められた（図 7 f）。

ベースライン時に心理的健常であった者における、咀嚼能力と心理的フレイル状態の時系列的な関係について、各食品群の摂取量を中間因子とする媒介分析を行った結果を図 8 に示す。分析 2 と同様に、咀嚼能力スコアから心理的フレイル状態のパスは有意であった。次に、咀嚼能力スコアから各食品群の摂取量へのパスが有意であったのは、野菜類 ($B=4.07$, 95%CI: 0.33–7.81, $P=0.03$, ベースライン時→3 年後), 果実類 ($B=1.62$, 95%CI: 0.06–3.17, $P=0.04$, 3 年後→6 年後), 肉類 ($B=0.83$, 95%CI: 0.12–1.65, $P=0.04$, ベースライン時→3 年後), 魚介類 ($B=1.85$, 95%CI: 0.64–3.05, $P<0.01$, ベースライン時→3 年後) であった (図 8 a-d)。そのうち、各食品群の摂取量から心理的フレイル状態へのパスが有意であったのは、野菜類 ($B=-0.003$, 95%CI: -0.001–-0.003, $P=0.03$, ベースライン時→3 年後), 果実類 ($B=-0.01$, 95%CI: -0.01–-0.007, $P=0.02$, ベースライン時→3 年後) であった (図 8 a,b)。

考察

本研究は、地域在住高齢者を対象に、身体的・社会的交絡因子を調整したうえで、多時点における縦断データを用いて、時系列的に咀嚼能力が心理的フレイル発症に関連していることを示した。

以下に研究方法、結果についての考察を示す。

1. 研究方法について

1) 分析対象者について

本研究は、時系列変化に伴う咀嚼能力と心理的フレイルの状態を厳密に評価するため、3年間隔の3回の調査に参加し、すべての調査項目について検査を終了することができた者を分析対象とした。したがって、本研究の分析対象者は、比較的健康である者が抽出されている可能性がある。そこでまず、分析1-(1)において、分析対象群と除外群との比較を行った。この結果、分析対象群は、除外群と比較し、ベースライン時の多くの調査項目で良好な状態を示す傾向があった。そこで、本研究における分析対象者と、過去の報告における同年代の地域在住高齢者の MoCA-J スコアについて比較を行った。本研究における分析対象者のベースライン時の MoCA-J スコアの平均は、70 歳群（平均年齢 73.0 歳，標準偏差 0.9 歳）で 25.7 点，80 歳群（平均年齢 82.9 歳，標準偏差 0.9 歳）で 25.4 点であった。MoCA-J スコアの平均について，65 歳以上の地域在住高齢者 897 名（平均年齢 73.5 歳，標準偏差 5.0 歳）を調査した横断研究では，23.2 点⁶²⁾，65 歳以上の地域在住高齢者 436 名（平均年齢 74.1 歳，標準偏差 5.8 歳）を調査した横断研究では，24.5 点⁶³⁾，65 歳から 84 歳の地域在住高齢者 496 名（平均年齢 74.0 歳，標準偏差 4.8 歳）を対象とした研究では，23.7 点⁶⁴⁾で

あったと報告されている。これらの地域在住高齢者を対象とした過去の報告と比較して、本研究の分析対象者は、やや良好な点数となっている。本研究は、咀嚼能力と心理的フレイルの発症との関連を明らかにすることを目的としており、心理的フレイルをすでに発症している対象者を含めると、時系列的な関係性の特定が困難となる。そのため、比較的健康な高齢者を対象とした本研究のデザインは妥当であると考えられる。

2) 心理的フレイルの評価方法について

心理的フレイルは、主に、認知機能低下、抑うつ状態で構成される概念である⁶⁵⁾が、統一された診断基準は存在しない。これまでの研究で、高齢者において認知機能の低下と抑うつ状態が併存することが多いこと^{7,8)}、また、その併存によって、おのものの症状は悪化しやすくなり、死亡のリスクが上昇することが報告されている⁶⁶⁾。したがって、本研究では、認知機能の低下と抑うつ状態の併存を心理的フレイルと定義した。

統一された診断基準が存在しないため、先行研究では、さまざまな評価尺度を用いて心理的フレイルを評価している。Zhao らは、レビュー論文において、対象となった 58 論文の中で、28 種類の評価尺度があったと報告している⁶⁷⁾。このうち、Tilburg Frailty Indicator (TFI) が最も頻繁に使用された評価尺度であった。TFI は、Gobbens らにより開発され、認知、抑うつ、不安感、問題への対処に関する 4 つの質問により心理的フレイルを評価する⁶⁸⁾。しかし、認知機能については、高齢者において、主観的および客観的な評価は一致しなかったという報告がある⁶⁹⁾。したがって、我々は、高齢者の認知機能をより正確に評価するために、主観的評価尺度ではなく、客観的評価尺度で

ある MoCA-J を使用した。従来、認知機能検査としては Mini-Mental State Examination (MMSE) や改定長谷川式簡易知能評価スケール (HDS-R) が用いられてきたが、MoCA-J は、MMSE や HDS-R と比較してより軽度な認知機能低下の検出を目的として作成されている。抑うつ状態の評価については、高齢者においても信頼性と妥当性^{48,49)}が確認されている。WHO-5 を使用した。WHO-5 は肯定的な質問のみで構成されており、他の方法と比較しても、軽度うつ病の検出力が高かったとの報告⁷⁰⁾がある。本研究では、比較的健康な高齢者を対象としているため、軽度の認知機能の低下や抑うつ状態を検出することが可能な MoCA-J と WHO-5 を使用した。

3) 統計学的分析について

心理的フレイル発症のリスク因子を明らかにするためには、縦断研究が必要である。2 時点における縦断解析と比較し、3 時点における縦断解析では、時間的な変化をより詳細に分析することができる。フレイルは可逆的な変化を示すため、健常からフレイルへと進行する場合もあれば、逆にフレイルから健常へ戻る場合もあり、変化の方向は一定ではない。したがって、本研究では、3 時点のデータを用いてそれぞれの解析を行った。

(1) 交差遅延効果モデルについて

2 つの要因が双方向に影響を及ぼし合う因果構造を、時系列的な関係も含めて分析する統計的手法の一つに、交差遅延効果モデルがある。交差遅延効果モデルは、初回調査時点の 2 変数の値が、追跡調査時の両変数の変化に影響を及ぼすか否かを検討するモデルである。本研究では、心理的フ

レイル状態を、健常、プレフレイル、フレイルの3つの順序尺度にて評価したため、非正規分布を持つデータにも適応可能な GSEM による交差遅延効果モデルを用いて分析を行った。

(2) 混合効果順序ロジットモデル (MOLM) について

本研究は、同一の対象者に対して複数の調査を実施しているため、対象者個人の特性について配慮する必要がある。重回帰分析に代表される従来の統計分析は、データの独立性を前提としているため、本分析のように繰り返し測定によって各変数に個人内相関が存在する場合、第一種の過誤が生じる確率が増加することが知られている⁷¹⁾。これに対して、混合効果モデルに代表されるマルチレベル分析は、個人の違いによるデータの偏りを考慮したうえで、各因子がアウトカムに及ぼす影響を評価することができる。そのため、本分析では混合効果モデルを用いて、3時点における縦断解析を行った。本研究では、心理的フレイル状態を3つの順序尺度にて評価したため、混合効果モデルの順序ロジットモデルを用いて分析を行った。

2. 研究結果について

1) 咀嚼能力と心理的フレイル状態の時系列的関係について

分析2の結果より、年齢、性別、教育年数、経済状況、同居状況、居住地域、全身疾患の既往、BMI、握力、IADLといった交絡因子を調整したうえで、咀嚼能力の低下が心理的フレイル発症に先行していることが示唆された。これまで、口腔関連因子とフレイルの関連を検討した縦断研究は多数存在するが、時系列的関係性を明確に示した研究は限られている。その中でも、口腔関連因子と認知機能の双方向の関連を報告した論文はいくつかあるが、いずれも主観的な評価によって口腔関連因子が評価されている^{72,73)}。本研究は、客観的な評価に基づいて、咀嚼能力と心理的フレイル発症の双方向の関連を検討した初めての研究である。

2) 咀嚼能力が心理的フレイル発症に及ぼす影響について

分析3の結果より、ベースライン時の咀嚼能力が低いと、3年後、6年後の心理的フレイル発症のリスクが高くなることが示唆された（OR=0.79, 95%CI：0.67–0.94）。また、そのORは、教育年数（OR=0.80, 95%CI：0.67–0.95）、握力（OR=0.76, 95%CI：0.51–0.98）と同程度であった。ランセット認知症予防、介入、ケアに関する国際委員会において、教育年数は、晩年期の認知症発症を予防するのに重要な因子であることが報告されている¹⁴⁾。認知症のリスク因子のうち、45%は可変な因子であり、その中で教育年数は5%を占めている重要な因子である。また、メタアナリシスにおいて、握力の低下が認知症発症と関連すること⁴¹⁾、握力の低下が抑うつ状態の悪化に関連すること⁴²⁾が報告されている。握力の維持は、全身の炎症反応を抑制し、神経可塑性を高めるなどの

メカニズムを介して、精神・心理的状态に好ましい影響を及ぼすとされている^{41,42)}。分析3の結果から、咀嚼能力は、教育年数や握力といった既知の有力な因子と比較しても、心理的フレイルに対して同程度の影響を有すると考えられる。

他に、心理的フレイル発症に対して有意な関連を示した変数は、性別（OR=0.59, 95%CI: 0.43–0.81）および経過年数（OR=2.87, 95%CI: 2.52–3.26）であった。性別については、男性の方が女性よりも心理的フレイル発症のリスクが高いことが示された。70歳から89歳の地域在住高齢者を対象とした15か月の前向き研究では、男性の方が、女性よりも軽度認知障害の発生率が高いことが報告されている²⁹⁾。また、介護施設に入所している2,830名を対象とした横断研究では、65歳以上の高齢者において、男性は女性と比較してWHO-5スコアが有意に低いことが報告されている³⁰⁾。さらに、経過年数に関しては、経過が長くなるほど、心理的フレイル発症のリスクとなることが示された。45歳以上を対象とした6年間の認知機能の変化に関する研究では、認知機能は、時間の経過とともに低下する傾向があることが示されている⁷⁴⁾。また、抑うつ状態も加齢に伴い変化することが知られており、高齢者は、身体機能の低下や社会的孤立、人生の喪失経験など、複数の要因により抑うつ状態に陥りやすいことが報告されている⁷⁵⁾。

一方で、心理的フレイル発症に対して有意な関連を示さなかった変数は、年齢、経済状況、同居状況、居住地域、全身疾患の既往、BMI、IADLであった。年齢については、過去の研究で、認知機能や抑うつと関連することが報告されている^{12,13)}。本研究においても、有意差は認められなかったものの、年齢のORは1.18（95%CI: 0.97–1.49）であり、年齢が80代である方が、心理的フレイル発症のリスクが高い傾向があった。本研究は比較的健康な高齢者を対象としているため、年代

間での差が現れにくかった可能性がある。しかし、経過年数は、心理的フレイル発症と強く関連していたことから、健康な高齢者であっても、時間の経過が心理的フレイル発症のリスクとなることが示された。経済状況（OR=0.84, 95%CI: 0.67–1.05）および同居状況（OR=1.08, 95%CI: 0.88–1.33）についても、有意な関連は認められなかったものの、過去の報告^{15,16,31,32)}と同様に、経済状況が悪いこと、独居であることは、心理的フレイル発症のリスクが高い傾向があった。居住地域については、OR=1.02（95%CI: 0.86–1.22）とオッズ比は1に近かった。過去の報告では、都市部の住民は社会的孤立のリスクが高く、非都市部では医療や社会的支援が不足していることが示されている⁷⁶⁾。しかし、本研究の参加者は、会場調査に参加する意欲的な者であり、都市部でもコミュニティが充実していた可能性や、非都市部でも個々が十分な社会的支援を受けていた可能性があり、本分析では、居住地域が心理的フレイル発症に影響を及ぼさなかった可能性がある。全身疾患の既往について、過去の報告では、悪性新生物^{35,36)}、脳血管疾患^{37,38)}、心疾患^{39,40)}、高血圧^{17,18)}、糖尿病^{19,20)}の既往が心理的フレイル状態と関連することが報告されているが、本研究では、いずれの疾患においても有意な関連は認められなかった。考察1-1)で述べた通り、本研究における対象者は、比較的健康な高齢者であり、既往がある者も比較的軽症であった可能性がある。BMIについては、心理的フレイル発症との有意な関連は認められなかった。中年期における肥満は、認知症の危険因子であることが報告¹⁴⁾されている。一方で、高齢期においては、BMIが高いほど認知機能が良好であり、死亡率が減少するとの報告⁷⁷⁾もあり、一貫した結果が得られていない。本研究で、BMIと心理的フレイル発症との間に有意な関連を認めなかった理由として、心理的フレイル発症がBMI以外の要因により強く影響されていることが考えられる。IADLについても、心理的フレイ

ル発症に対して有意な関連を認めなかった。本研究の分析対象者の IADL スコアの中央値（四分位範囲）は、5.0（5.0–5.0）であり、ほとんどの対象者が最高スコアを示していたことから、IADL は心理的フレイル発症に影響を及ぼさなかった可能性がある。

3) 咀嚼能力が心理的フレイル発症に及ぼす中間因子について

分析 4 より、咀嚼能力と、野菜類、果実類、肉類、魚介類のエネルギー調整済み摂取量が関連していることが示された。また、野菜類、果実類は心理的フレイル発症とも関連しており、咀嚼能力と心理的フレイル状態の時系列的な関係を部分的に媒介していることが示された。

咀嚼能力の低下は、高齢者の食事の質に直接的な影響を及ぼすことが知られている⁷⁸⁻⁸⁰⁾。65 歳以上の 1,053 名を対象とした横断研究では、咀嚼が困難であると、野菜類、果実類、肉類といった硬い食品の摂取量が少ないことが示された⁷⁸⁾。また、75 歳以上の 267 名を対象とした横断研究では、咀嚼能力は、野菜類、果実類、魚介類と関連していることが示されている⁷⁹⁾。さらに、75 歳から 80 歳の 286 名を対象とした 5 年間の前向き研究では、咬合支持数が少ないことが、野菜類、肉類の摂取量の減少に関連していることが示された⁸⁰⁾。咬合支持数の低下は、咀嚼能力の低下につながることを知られている⁸¹⁾。本研究においても、先行研究と同様に、咀嚼能力と、野菜類、果実類、肉類、魚介類のエネルギー調整済み摂取量の正の相関が認められた。

また、咀嚼能力との関連が認められた食品群のなかでも、野菜類と果実類は、心理的フレイル発症とも関連が認められた。野菜類や果実類には、葉酸、ビタミン C、ポリフェノール・フラボノイドなど、多くの生理活性物質が含まれており、これらの栄養素は、体内の炎症反応を抑制し、スト

レスに対する抵抗力を高めることで、心理的フレイル発症の予防に寄与する可能性がある⁸²⁻⁸⁸⁾。システマティックレビューでは、葉酸摂取量の増加とアルツハイマー型認知症の発症率低下との関連が示されており、葉酸を含む食事が、認知機能低下の予防にプラスの効果があることが示されている⁸²⁾。35歳から60歳の1,864名を対象とした8年間の縦断研究では、葉酸の摂取量が少ない男性において、再発性うつ病の発症率が増加することが示されている⁸³⁾。ビタミンCは、酸化を防ぐ強力な水溶性抗酸化物質であり、電子を供給して有害なフリーラジカルを除去する。複数のコホート研究により、ビタミンC摂取量の増加がアルツハイマー病の発症率の低下と関連することが示されている⁸⁴⁾。また、メタアナリシスにおいて、ビタミンCの摂取と、うつ病の発症が逆相関することが示されている⁸⁵⁾。ポリフェノール・フラボノイドは、抗酸化作用、抗炎症作用、抗コリンエステラーゼ活性等を有し、これらを豊富に含む食事は、神経変性疾患のリスクを低減する可能性があるという報告がある^{86,87)}。さらに、ポリフェノールは、抗炎症環境を促進する遺伝子発現を調整し、うつ病に対して保護作用があるといった報告がある⁸⁸⁾。分析4の結果から、野菜類、果実類が不足すると、これらの生理活性作用が不十分となり、心理的フレイルの症状である、認知機能の低下や抑うつが起こりやすくなる可能性が示された。

咀嚼能力との関連が認められた食品群のうち、肉類、魚介類については、その摂取量と心理的フレイル発症との間に関連は認められなかった。肉類および魚介類の摂取量と認知機能、抑うつ状態との関連については一貫した結論は得られていない。65歳以上を対象とした横断研究では、肉類を含む高タンパク質摂取の食事パターンが良好な認知機能と関連していることが示されている⁸⁹⁾。一方で、肉類には飽和脂肪酸とコレステロールが多く含まれており、肉類の摂取は、高血圧や、高コ

レステロール血症などアルツハイマー型認知症の原因となる疾患と関連していることが報告されている⁹⁰⁾。また、抑うつ状態との関連については、赤身肉や加工肉の摂取量とうつ病の発症率との間に正の関連があることが示されている⁹¹⁾。一方で、肉類の摂取量が少ないと、うつ病の発症率が上昇するとの報告⁹²⁾もあり、一貫した結論は得られていない。魚介類と、認知機能の関連については、地中海式食事法にて、魚介類摂取の有意性が示されている一方で、 $\omega 3$ 脂肪酸については、アルツハイマー型認知症との関連は認められなかったとの報告がある⁹³⁾。また、魚介類の摂取量は、うつ病のリスクを低減させるとの報告もある⁹⁴⁾。本研究において、肉類の摂取量から心理的フレイル状態へ向かうパスは、ベースライン時から3年後で ($B = -0.001$, 95%CI: $-0.14 - 0.14$) , 3年後から6年後で ($B = 0.01$, 95%CI: $-0.02 - 0.23$) , 魚介類の摂取量から心理的フレイル状態へ向かうパスは、ベースライン時から3年後で ($B = -0.03$, 95%CI: $-0.12 - 0.05$) , 3年後から6年後で ($B = 0.004$, 95%CI: $-0.004 - 0.01$) であった。肉類、魚介類のいずれにおいても、ベースライン時から3年後と、3年後から6年後で影響の方向が逆転していることは、上記のような背景が複雑に影響している可能性がある。

4) 本研究の限界

本研究の限界として、以下に示す点が挙げられる。1つ目は、咀嚼能力が心理的フレイル発症に及ぼす影響を媒介する中間因子として、食品摂取量しか調査できていない点である。咀嚼能力が心理的フレイル発症に及ぼす影響を媒介する中間因子としては、食品摂取量以外に、社会的な要因なども存在すると考えられる。先行研究では、歯の喪失は、社会的交流の減少と関連していることが

示されている⁹⁵⁾。歯の喪失と歯槽骨の吸収は、顔貌、発音明瞭度の変化につながる可能性がある^{96,97)}。これらの要因は、特定の食品を食べるときに恥ずかしい思いをし、他者との食事を避けることにつながる可能性がある⁹⁸⁾。このように、歯の喪失といった口腔機能の低下は、社会的孤立の一因となり、精神・心理的健康状態を悪化させる可能性がある⁹⁹⁾。咀嚼能力が心理的フレイル発症に関連する中間因子をより詳細に探るためには、さらなる研究が必要であると考えられる。2つ目は、因果関係の立証は困難である点である。因果関係を立証するには、前向きランダム化比較試験が必要であるが、本研究は観察研究であるため、介入による要因の影響を直接検討することはできない。しかし、現在のところ、咀嚼能力と心理的フレイル発症の関連について、時系列的関係性を考慮して中間因子を検討しているものは皆無である。本研究で得られた結果は、心理的フレイル発症のメカニズムを解明する一助となることが期待され、その意義は大きいと考えられる。

総括ならびに結論

本研究では、自立した地域在住高齢者を対象とした6年間の縦断研究により、咀嚼能力が心理的フレイルの発症に及ぼす影響について明らかにすることを目的とした。

その結果、以下の知見が得られた。

1. 身体的・社会的交絡因子を調整したうえでも低い咀嚼能力は、心理的フレイル発症に影響を及ぼすことが明らかとなった。
2. 咀嚼能力が心理的フレイル発症に及ぼす影響の一部を、野菜類、果実類の摂取量が媒介することが示された。

謝辞

本稿を終えるにあたり、研究の機会を与えて下さり、御指導と御校閲を賜りました大阪大学大学院歯学研究科有床義歯補綴学・高齢者歯科学講座 池邊一典教授、ならびに終始御懇篤なる御指導を賜りました豆野智昭助教に甚大なる感謝の意を示します。また、本研究課題を遂行するにあたり、詳細、多岐にわたるご教示、ご指導を賜った SONIC Study の研究グループの先生方（大阪大学大学院人間科学研究科 権藤恭之教授、大阪大学大学院医学系研究科 神出計教授、楽木宏実名誉教授、東京都健康長寿医療センター研究所 石崎達郎先生、増井幸恵先生）に心から感謝いたします。最後に本研究を進めるにあたり、御理解、御協力をいただきました本学有床義歯補綴学・高齢者歯科学分野の教室員各位ならびに研究参加者の皆様に深く御礼申し上げます。

本研究の成果の一部は、JST 次世代研究者挑戦的研究プログラム JPMJSP2138 の支援を受けたものです。

文献

- 1) Fried LP, Tangen CM, Walston J, Newman AB, Hirsch C, Gottdiener J, *et al.* Frailty in older adults: Evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2001;56:M146-56.
- 2) Bandeen-Roche K, Xue QL, Ferrucci L, Walston J, Guralnik JM, Chaves P, *et al.* Phenotype of frailty: Characterization in the women's health and aging studies. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2006;61:262-6.
- 3) Kojima G. Frailty as a Predictor of future falls among community-dwelling older people: A systematic review and meta-analysis. *J Am Med Dir Assoc.* 2015;16:1027-33.
- 4) Vermeiren S, Vella-Azzopardi R, Beckwée D, Habbig AK, Scafoglieri A, Jansen B, *et al.* Frailty and the prediction of negative health outcomes: A meta-analysis. *J Am Med Dir Assoc.* 2016;17:1163.e1-1163.e17.
- 5) Rodríguez-Laso Á, García-García FJ, Rodríguez-Mañas L. Transitions between frailty states and its predictors in a cohort of community-dwelling spaniards. *J Am Med Dir Assoc.* 2022;23:524.e1-524.e11.
- 6) Walston J, Hadley EC, Ferrucci L, Guralnik JM, Newman AB, Studenski SA, *et al.* Research agenda for frailty in older adults: toward a better understanding of physiology and etiology: summary from the American Geriatrics Society/National Institute on Aging Research Conference on Frailty in Older Adults. *J Am Geriatr Soc.* 2006;54:991-1001.
- 7) Mehta KM, Yaffe K, Langa KA, Sands L, Whooley MA, Covinsky KE. Additive effects of cognitive function and depressive symptoms on mortality in elderly community-living adults. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2003;58:461-7.
- 8) Tetsuka S. Depression and dementia in older adults: A neuropsychological review. *Aging Dis.* 2021;12:1920-34.
- 9) Gobbens RJJ, van der Ploeg T. The prediction of quality of life by frailty and disability among dutch community – dwelling people aged 75 years or older. *Healthcare (Basel).* 2024;12:874.
- 10) Lee Y, Kim E, Yun J, Chuck KW. The influence of multiple frailty profiles on institutionalization and all-cause mortality in community-living older adults. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2022;13:2322-30.
- 11) Calciolari S, Luini C. Effects of the bio-psycho-social frailty dimensions on healthcare utilisation among elderly in Europe: A cross-country longitudinal analysis. *Soc Sci Med.* 2023;339:116352.
- 12) Stordal E, Mykletun A, Dahl AA. The association between age and depression in the general population: A multivariate examination. *Acta Psychiatr Scand.* 2003;107:132-41.
- 13) Barnes JN. Exercise, cognitive function, and aging. *Adv Physiol Educ.* 2015;39:55-62.
- 14) Livingston G, Huntley J, Liu KY, Costafreda SG, Selbæk G, Alladi S, *et al.* Dementia prevention, intervention, and care: 2024 report of the Lancet standing Commission. *Lancet.* 2024;404:572-628.
- 15) Lorant V, Delière D, Eaton W, Robert A, Philippot P, Ansseau M. Socioeconomic inequalities in depression: a meta-analysis. *Am J Epidemiol.* 2003;157:98-112.

- 16) Takasugi T, Tsuji T, Nagamine Y, Miyaguni Y, Kondo K. Socio-economic status and dementia onset among older Japanese: A 6-year prospective cohort study from the Japan Gerontological Evaluation Study. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2019;34:1642-50.
- 17) Niu K, Hozawa A, Awata S, Guo H, Kuriyama S, Seki T, *et al*. Home blood pressure is associated with depressive symptoms in an elderly population aged 70 years and over: a population-based, cross-sectional analysis. *Hypertens Res*. 2008;31:409-16.
- 18) Hughes D, Judge C, Murphy R, Loughlin E, Costello M, Whiteley W, *et al*. Association of blood pressure lowering with incident dementia or cognitive impairment: A systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2020;323:1934-44.
- 19) Ninomiya T. Diabetes mellitus and dementia. *Curr Diab Rep*. 2014;14:487.
- 20) Roy T, Lloyd CE. Epidemiology of depression and diabetes: A systematic review. *J Affect Disord*. 2012;142:S8-21.
- 21) Lin CS, Chen TC, Verhoeff MC, Lobbezoo F, Trulsson M, Fuh JL. An umbrella review on the association between factors of oral health and cognitive dysfunction. *Ageing Res Rev*. 2024;93:102128.
- 22) Chu WM, Nishita Y, Tange C, Zhang S, Furuya K, Shimokata H, *et al*. Association of a lesser number of teeth with more risk of developing depressive symptoms among middle-aged and older adults in Japan: A 20-year population-based cohort study. *J Psychosom Res*. 2023;174:111498.
- 23) Maekawa K, Motohashi Y, Igarashi K, Mino T, Kawai Y, Kang Y, *et al*. Associations between measured masticatory function and cognitive status: A systematic review. *Gerodontology*. 2024. in press
- 24) Yoshihara A, Watanabe R, Nishimuta M, Hanada N, Miyazaki H. The relationship between dietary intake and the number of teeth in elderly Japanese subjects. *Gerodontology*. 2005;22:211-8.
- 25) Iwasaki M, Kimura Y, Yoshihara A, Ogawa H, Yamaga T, Takiguchi T, *et al*. Association between dental status and food diversity among older Japanese. *Community Dent Health*. 2015;32:104-10.
- 26) Huraib WM, Al-Ghalib TA, Niyazi AAT, Bamigdad MS. Assessment of nutritional and psychosocial status of elderly patients wearing removable dental prosthetics. *J Pharm Bioallied Sci*. 2022;14:S429-32.
- 27) von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gotsche PC, Vandenbroucke JP, *et al*. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: Guidelines for reporting observational studies. *Ann Intern Med*. 2007;45:247-51.
- 28) Gondo Y, Masui Y, Kamide K, Ikebe K, Arai Y, Ishizaki T. SONIC study: A longitudinal cohort study of the older people as part of a centenarian study. In: Pachana NA, editor. *Encyclopedia of Geropsychology*. Singapore: Springer Singapore; 2015,1-10.
- 29) Roberts RO, Geda YE, Knopman DS, Cha RH, Pankratz VS, Boeve BF, *et al*. The incidence of MCI differs by subtype and is higher in men: The Mayo Clinic Study of Aging. *Neurology*. 2012;78:342-51.
- 30) Hara K, Nakabe T, Tanaka M, Imanaka Y. Measuring the quality of life of long-term care service users in Japan: a cross-sectional questionnaire study. *BMC Geriatr*. 2022;22:955.

- 31) Desai R, John A, Stott J, Charlesworth G. Living alone and risk of dementia: A systematic review and meta-analysis. *Ageing Res Rev.* 2020;62:101122.
- 32) Sakurai R, Kawai H, Suzuki H, Kim H, Watanabe Y, Hirano H, *et al.* Association of eating alone with depression among older adults living alone: Role of poor social networks. *J Epidemiol.* 2021;31:297-300.
- 33) Contador I, Bermejo-Pareja F, Puertas-Martin V, Benito-Leon J. Childhood and adulthood rural residence increases the risk of dementia: NEDICES Study. *Curr Alzheimer Res.* 2015;12:350-7.
- 34) Gruebner O, Rapp MA, Adli M, Kluge U, Galea S, Heinz A. Cities and mental health. *Dtsch Arztebl Int.* 2017;114:121-7.
- 35) Krebber AM, Buffart LM, Kleijn G, Riepma IC, de Bree R, Leemans CR, *et al.* Prevalence of depression in cancer patients: a meta-analysis of diagnostic interviews and self-report instruments. *Psychooncology.* 2014;23:121-30.
- 36) Wefel JS, Kesler SR, Noll KR, Schagen SB. Clinical characteristics, pathophysiology, and management of noncentral nervous system cancer-related cognitive impairment in adults. *CA Cancer J Clin.* 2015;65:123-38.
- 37) Lenzi GL, Altieri M, Maestrini I. Post-stroke depression. *Rev Neurol (Paris).* 2008;164:837-40.
- 38) Kuźma E, Lourida I, Moore SF, Levine DA, Ukoumunne OC, Llewellyn DJ. Stroke and dementia risk: A systematic review and meta-analysis. *Alzheimers Dement.* 2018;14:1416-26.
- 39) Lichtman JH, Bigger JT, Jr., Blumenthal JA, Frasure-Smith N, Kaufmann PG, Lespérance F, *et al.* Depression and coronary heart disease: Recommendations for screening, referral, and treatment: A science advisory from the American Heart Association Prevention Committee of the Council on Cardiovascular Nursing, Council on Clinical Cardiology, Council on Epidemiology and Prevention, and Interdisciplinary Council on Quality of Care and Outcomes Research: Endorsed by the American Psychiatric Association. *Circulation.* 2008;118:1768-75.
- 40) Schievink SHJ, van Boxtel MPJ, Deckers K, van Oostenbrugge RJ, Verhey FRJ, Köhler S. Cognitive changes in prevalent and incident cardiovascular disease: A 12-year follow-up in the Maastricht Aging Study (MAAS). *Eur Heart J.* 2022;43:e2-9.
- 41) Cui MZ, Zhang SW, Liu YJ, Gang XK, Wang GX. Grip strength and the risk of cognitive decline and dementia: A systematic review and meta-analysis of longitudinal cohort studies. *Front Aging Neurosci.* 2021;13:625551.
- 42) Zasadzka E, Pieczynska A, Trzmiel T, Kleka P, Pawlaczyk M. Correlation between handgrip strength and depression in older adults-A systematic review and a meta-analysis. *Int J Environ Res Public Health.* 2021;18:4823.
- 43) Jekel K, Damian M, Wattmo C, Hausner L, Bullock R, Connelly PJ, *et al.* Mild cognitive impairment and deficits in instrumental activities of daily living: A systematic review. *Alzheimers Res Ther.* 2015;7:17.

- 44) Maier A, Riedel-Heller SG, Pabst A, Lupp M. Risk factors and protective factors of depression in older people 65+. A systematic review. *PLoS One*. 2021;16:e0251326.
- 45) Fujiwara Y, Suzuki H, Yasunaga M, Sugiyama M, Ijuin M, Sakuma N, *et al*. Brief screening tool for mild cognitive impairment in older Japanese: validation of the Japanese version of the Montreal Cognitive Assessment. *Geriatr Gerontol Int*. 2010;10:225-32.
- 46) Nasreddine ZS, Phillips NA, Bédirian V, Charbonneau S, Whitehead V, Collin I, *et al*. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: A brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc*. 2005;53:695-9.
- 47) Carson N, Leach L, Murphy KJ. A re-examination of Montreal Cognitive Assessment (MoCA) cutoff scores. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2018;33:379-88.
- 48) Awata S, Bech P, Yoshida S, Hirai M, Suzuki S, Yamashita M, *et al*. Reliability and validity of the Japanese version of the World Health Organization-Five Well-Being Index in the context of detecting depression in diabetic patients. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2007;61:112-9.
- 49) Topp CW, Østergaard SD, Søndergaard S, Bech P. The WHO-5 Well-Being Index: a systematic review of the literature. *Psychother Psychosom*. 2015;84:167-76.
- 50) Nokubi T, Yoshimuta Y, Nokubi F, Yasui S, Kusunoki C, Ono T, *et al*. Validity and reliability of a visual scoring method for masticatory ability using test gummy jelly. *Gerodontology*. 2013;30:76-82.
- 51) Umemura S, Arima H, Arima S, Asayama K, Dohi Y, Hirooka Y, *et al*. The Japanese Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension (JSH 2019). *Hypertens Res*. 2019;42:1235-481.
- 52) Haneda M, Noda M, Origasa H, Noto H, Yabe D, Fujita Y, *et al*. Japanese Clinical Practice Guideline for Diabetes 2016. *Diabetol Int*. 2018;9:1-45.
- 53) 一般社団法人日本肥満学会. 肥満症診療ガイドライン 2022. <medicareguide2022_05.pdf>; 2022 [accessed 24.12.1].
- 54) Koyano W, Shibata H, Nakazato K, Haga H, Suyama Y. Measurement of competence: Reliability and validity of the TMIG Index of Competence. *Arch Gerontol Geriatr*. 1991;13:103-16.
- 55) Daly RM, Gianoudis J, Prosser M, Kidgell D, Ellis KA, O'Connell S, *et al*. The effects of a protein enriched diet with lean red meat combined with a multi-modal exercise program on muscle and cognitive health and function in older adults: Study protocol for a randomised controlled trial. *Trials*. 2015;16:339.
- 56) Román GC, Jackson RE, Gadhia R, Román AN, Reis J. Mediterranean diet: The role of long-chain ω -3 fatty acids in fish; polyphenols in fruits, vegetables, cereals, coffee, tea, cacao and wine; probiotics and vitamins in prevention of stroke, age-related cognitive decline, and Alzheimer disease. *Rev Neurol (Paris)*. 2019;175:724-41.
- 57) Cui C, Birru RL, Snitz BE, Ihara M, Kakuta C, Lopresti BJ, *et al*. Effects of soy isoflavones on cognitive function: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutr Rev*.

2020;78:134-44.

- 58) Głabaska D, Guzek D, Groele B, Gutkowska K. Fruit and vegetable intake and mental health in adults: A systematic review. *Nutrients*. 2020;12:115.
- 59) Kobayashi S, Murakami K, Sasaki S, Okubo H, Hirota N, Notsu A, *et al.* Comparison of relative validity of food group intakes estimated by comprehensive and brief-type self-administered diet history questionnaires against 16 d dietary records in Japanese adults. *Public Health Nutr*. 2011;14:1200-11.
- 60) Perrino T, Mason CA, Brown SC, Spokane A, Szapocznik J. Longitudinal relationships between cognitive functioning and depressive symptoms among Hispanic older adults. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci*. 2008;63:P309-17.
- 61) 村上健太郎. 基礎から学ぶ栄養学研究. 東京都: 建帛社; 2022,117.
- 62) Ohara Y, Hirano H, Watanabe Y, Obuchi S, Yoshida H, Fujiwara Y, *et al.* Factors associated with self-rated oral health among community-dwelling older Japanese: A cross-sectional study. *Geriatr Gerontol Int*. 2015;15:755-61.
- 63) Iizuka A, Suzuki H, Ogawa S, Takahashi T, Murayama S, Kobayashi M, *et al.* Association between the frequency of daily intellectual activities and cognitive domains: A cross-sectional study in older adults with complaints of forgetfulness. *Brain Behav*. 2021;11:e01923.
- 64) Suzuki H, Kawai H, Hirano H, Yoshida H, Ihara K, Kim H, *et al.* One-year change in the Japanese version of the Montreal Cognitive Assessment performance and related predictors in community-dwelling older adults. *J Am Geriatr Soc*. 2015;63:1874-9.
- 65) Fitten LJ. Psychological frailty in the aging patient. *Nestle Nutr Inst Workshop Ser*. 2015;83:45-53.
- 66) Tetsuka S. Depression and dementia in older adults: A neuropsychological review. *Aging Dis*. 2021;12:1920-34.
- 67) Zhao J, Liu YWJ, Tyrovolas S, Mutz J. Exploring the concept of psychological frailty in older adults: a systematic scoping review. *J Clin Epidemiol*. 2023;159:300-8.
- 68) Gobbens RJ, Luijkx KG, Wijnen-Sponselee MT, Schols JM. Towards an integral conceptual model of frailty. *J Nutr Health Aging*. 2010;14:175-81.
- 69) Saito H, Matsue Y, Suzuki M, Kamiya K, Hasegawa Y, Endo Y, *et al.* Discordance between subjective and objective evaluations of cognitive function in old Japanese patients with heart failure. *Australas J Ageing*. 2019;38:57-9.
- 70) Allgaier AK, Kramer D, Saravo B, Mergl R, Fejtkova S, Hegerl U. Beside the Geriatric Depression Scale: The WHO-Five Well-being Index as a valid screening tool for depression in nursing homes. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2013;28:1197-204.
- 71) Kreft IG, de Leeuw J, Aiken LS. The effect of different forms of centering in hierarchical linear models. *Multivariate Behav Res*. 1995;30:1-21.
- 72) Kang J, Wu B, Bunce D, Ide M, Aggarwal VR, Pavitt S, *et al.* Bidirectional relations between cognitive

- function and oral health in ageing persons: A longitudinal cohort study. *Age Ageing*. 2020;49:793-9.
- 73) Lu N, Wu B, Pei YL. Exploring the reciprocal relationship between cognitive function and edentulism among middle-aged and older adults in China. *Age Ageing*. 2021;50:809-14.
 - 74) Cui K, Meng WH, Li ZQ, Zeng XN, Li XZ, Ge XY. Dynamics, association, and temporal sequence of cognitive function and frailty: A longitudinal study among Chinese community-dwelling older adults. *BMC Geriatr*. 2023;23:658.
 - 75) Blazer DG. Depression in late life: Review and commentary. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2003;58:249-65.
 - 76) Zhao Y, Tang SL, Mao WH, Akinyemiju T. Socio-economic and rural-urban differences in healthcare and catastrophic health expenditure among cancer patients in China: Analysis of the China health and retirement longitudinal study. *Front Public Health*. 2022;9:779285.
 - 77) García-Ptacek S, Faxén-Irving G, Cermáková P, Eriksdotter M, Religa D. Body mass index in dementia. *Eur J Clin Nutr*. 2014;68:1204-9.
 - 78) Watson S, McGowan L, McCrum LA, Cardwell CR, McGuinness B, Moore C, *et al*. The impact of dental status on perceived ability to eat certain foods and nutrient intakes in older adults: Cross-sectional analysis of the UK national diet and nutrition survey 2008-2014. *Int J Behav Nutr Phys Act*. 2019;16:43.
 - 79) Wu XQ, Xu YQ, Liu YJ, Ma AG, Zhong F, Gao TL, *et al*. Relationships between oral function, dietary intake and nutritional status in older adults aged 75 years and above: A cross-sectional study. *BMC Public Health*. 2024;24:465.
 - 80) Iwasaki M, Yoshihara A, Ogawa H, Sato M, Muramatsu K, Watanabe R, *et al*. Longitudinal association of dentition status with dietary intake in Japanese adults aged 75 to 80 years. *J Oral Rehabil*. 2016;43:737-44.
 - 81) Kosaka T, Ono T, Yoshimuta Y, Kida M, Kikui M, Nokubi T, *et al*. The effect of periodontal status and occlusal support on masticatory performance: the Suita study. *J Clin Periodontol*. 2014;41:497-503.
 - 82) Martinez VG, Salas AA, Ballestin SS. Vitamin supplementation and dementia: A systematic review. *Nutrients*. 2022;14:1033.
 - 83) Astorg P, Couthouis A, de Courcy GP, Bertrais S, Arnault N, Meneton P, *et al*. Association of folate intake with the occurrence of depressive episodes in middle-aged French men and women. *Br J Nutr*. 2008;100:183-7.
 - 84) Zhou F, Xie X, Zhang H, Liu T. Effect of antioxidant intake patterns on risks of dementia and cognitive decline. *Eur Geriatr Med*. 2023;14:9-17.
 - 85) Ding J, Zhang Y. Associations of dietary vitamin C and E intake with depression. A meta-analysis of observational studies. *Front Nutr*. 2022;9:857823.
 - 86) Wedick NM, Pan A, Cassidy A, Rimm EB, Sampson L, Rosner B, *et al*. Dietary flavonoid intakes and risk of type 2 diabetes in US men and women. *Am J Clin Nutr*. 2012;95:925-33.
 - 87) Panche AN, Diwan AD, Chandra SR. Flavonoids: An overview. *J Nutr Sci*. 2016;5:e47.

- 88) Sureda A, Tejada S. Polyphenols and depression: From chemistry to medicine. *Curr Pharm Biotechnol*. 2015;16:259-64.
- 89) Sakurai K, Okada E, Anzai S, Tamura R, Shiraishi I, Inamura N, *et al*. Protein-balanced dietary habits benefit cognitive function in Japanese older adults. *Nutrients*. 2023;15: 770.
- 90) Ballard C, Gauthier S, Corbett A, Brayne C, Aarsland D, Jones E. Alzheimer's disease. *Lancet*. 2011;377:1019-31.
- 91) Nucci D, Fatigoni C, Amerio A, Odone A, Gianfredi V. Red and processed meat consumption and risk of depression: A systematic review and meta-analysis. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17:6686.
- 92) Dobersek U, Teel K, Altmeyer S, Adkins J, Wy G, Peak J. Meat and mental health: A meta-analysis of meat consumption, depression, and anxiety. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2023;63:3556-73.
- 93) Sydenham E, Dangour AD, Lim WS. Omega 3 fatty acid for the prevention of cognitive decline and dementia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;13:CD005379.
- 94) Li F, Liu XQ, Zhang DF. Fish consumption and risk of depression: A meta-analysis. *J Epidemiol Community Health*. 2016;70:299-304.
- 95) Igarashi A, Aida J, Yamamoto T, Hiratsuka Y, Kondo K, Osaka K. Associations between vision, hearing and tooth loss and social interactions: The JAGES cross-sectional study. *J Epidemiol Community Health*. 2021;75:171-6.
- 96) Sveikata K, Balciuniene I, Tutkuvienė J. Factors influencing face aging. Literature review. *Stomatologija*. 2011;13:113-6.
- 97) Budalǎ DG, Lupu CI, Vasluianu RI, Ioanid N, Butnaru OM, Baciú ER. A contemporary review of clinical factors involved in speech-perspectives from a prosthodontist point of view. *Medicina (Kaunas)*. 2023;59:1322.
- 98) Hyland R, Ellis J, Thomason M, El-Feky A, Moynihan P. A qualitative study on patient perspectives of how conventional and implant-supported dentures affect eating. *J Dent*. 2009;37:718-23.
- 99) Ong AD, Uchino BN, Wethington E. Loneliness and health in older adults: A mini-review and synthesis. *Gerontology*. 2016;62:443-9.

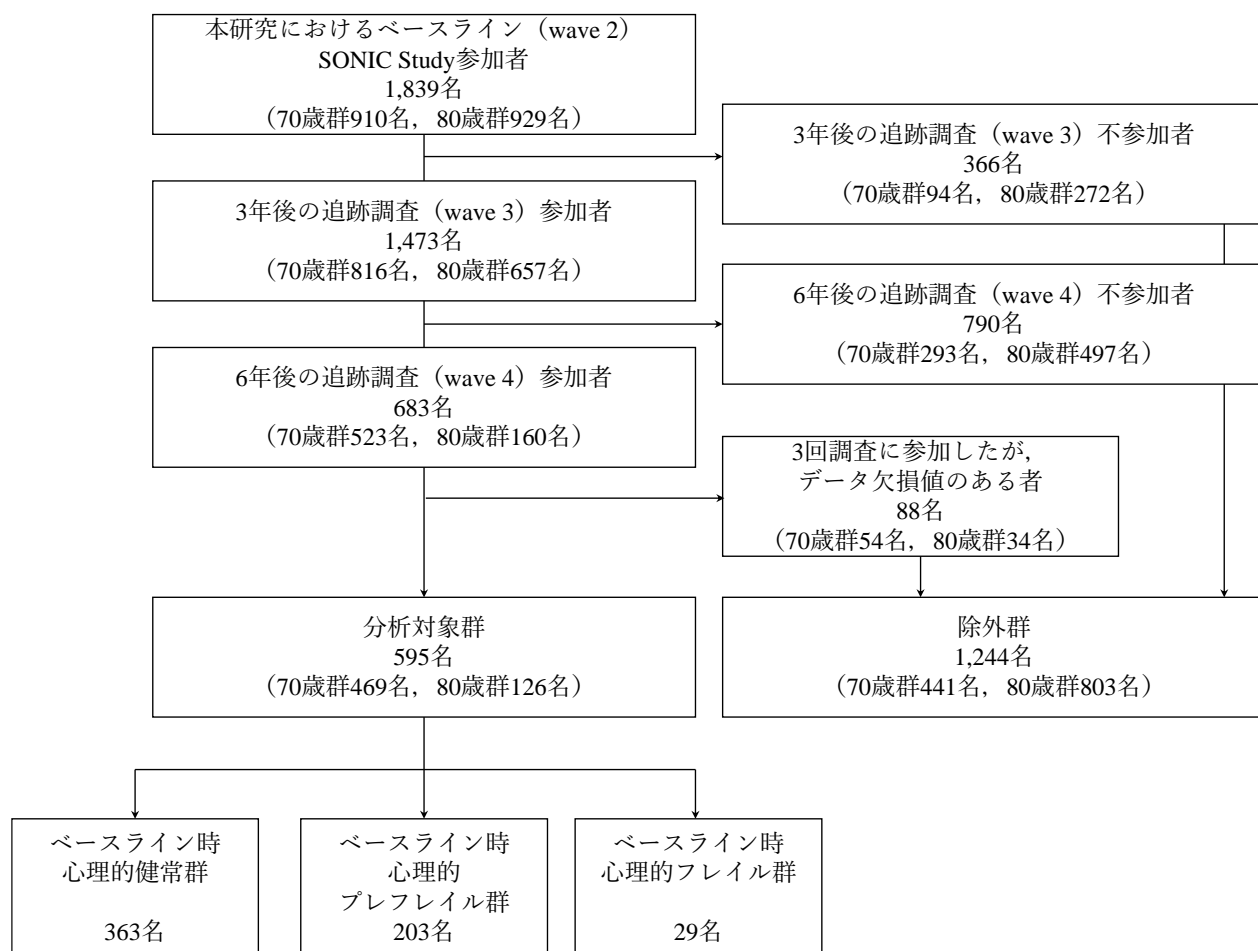


図 1. 本研究のフローチャート

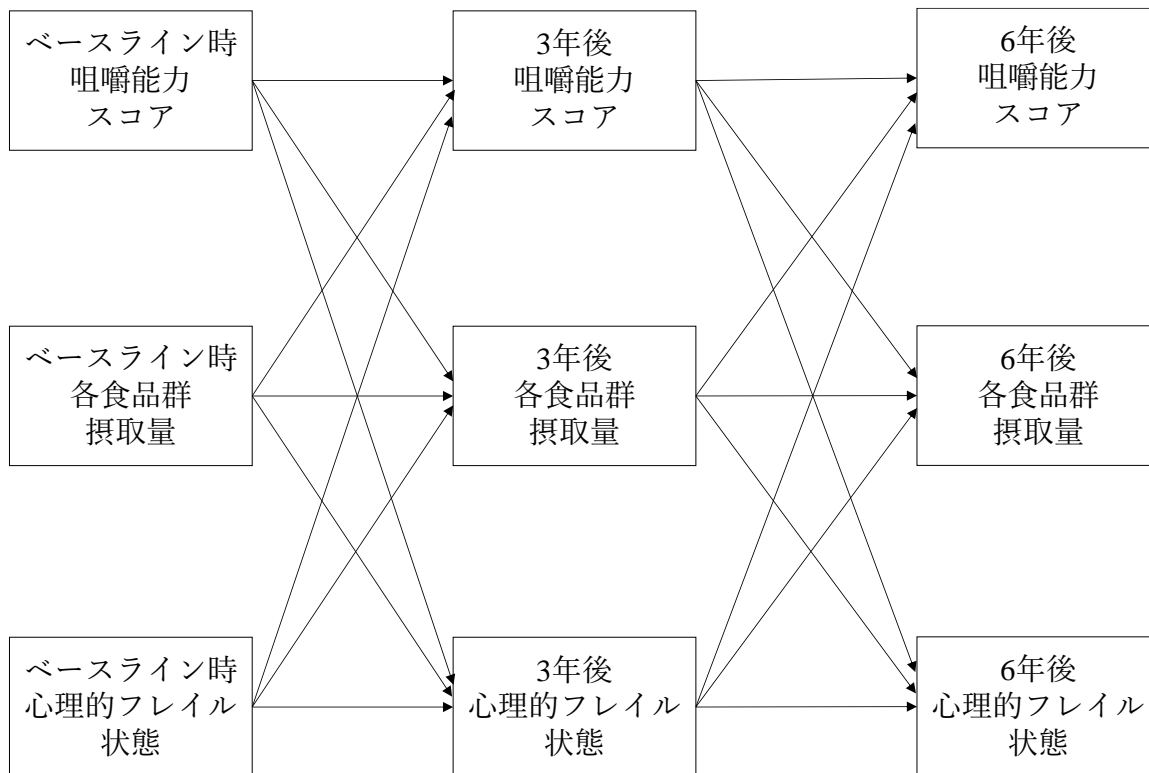
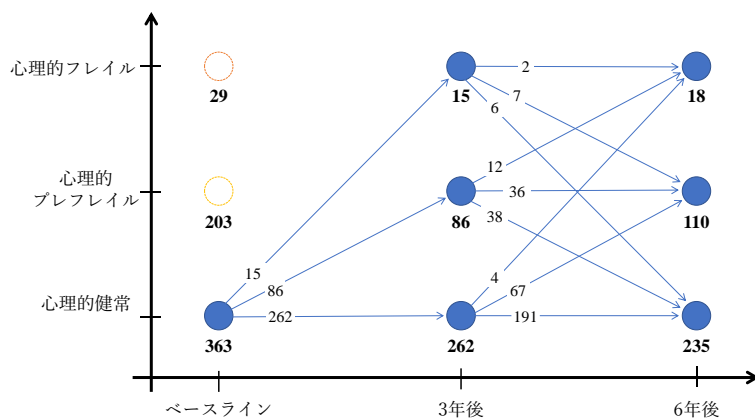


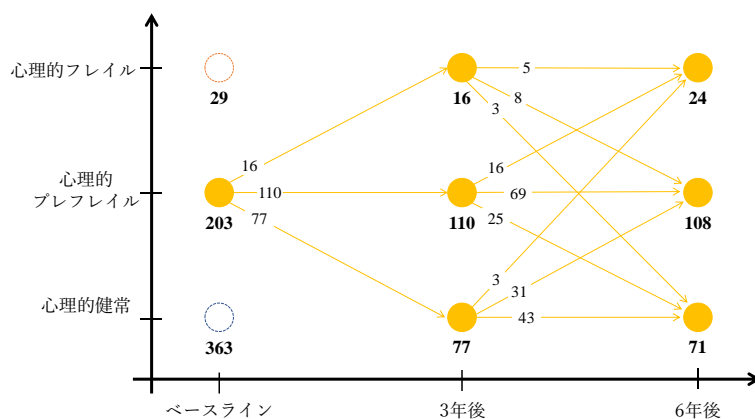
図 2. GSEM を用いた媒介分析のフレームワーク

GSEM：一般化構造方程式モデリング

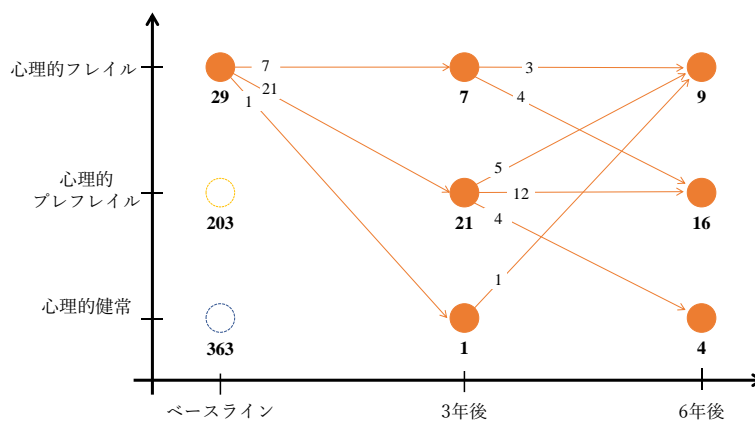
3 時点の咀嚼能力スコアと心理的フレイル状態のそれぞれの変化を追跡する自己回帰パスと，互いに及ぼす影響を示す交差遅延パスから構成される回帰モデルを，主なフレームワークとし，咀嚼能力スコア，心理的フレイル状態のそれぞれと，各食品群の摂取量をつなぐパスを設定した。



(a) 心理的健常群（ベースライン時）



(b) 心理的プレフレイル群（ベースライン時）



(c) 心理的フレイル群（ベースライン時）

図 3. 分析対象群における心理的フレイル状態の 3 時点の推移

数字は、各時点における対象者数を示す。

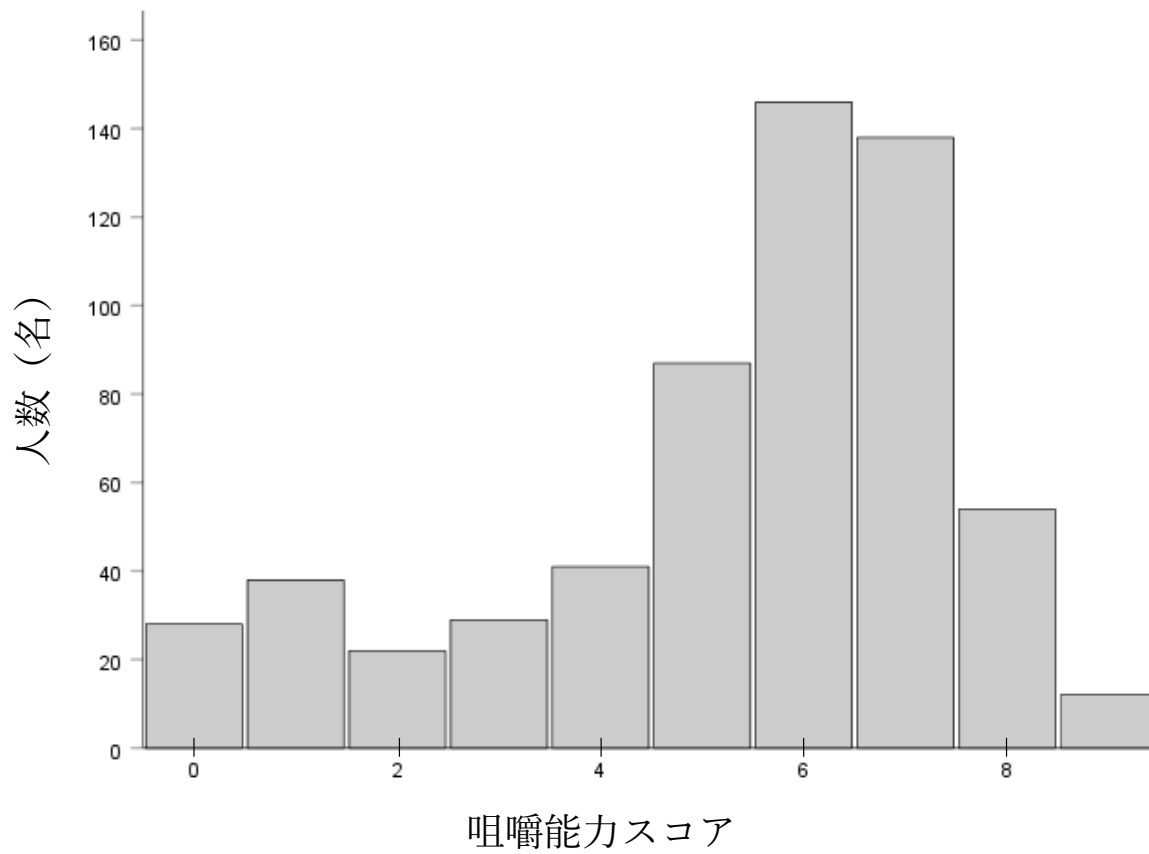


図 4. 分析対象群におけるベースライン時の咀嚼能力スコアの分布

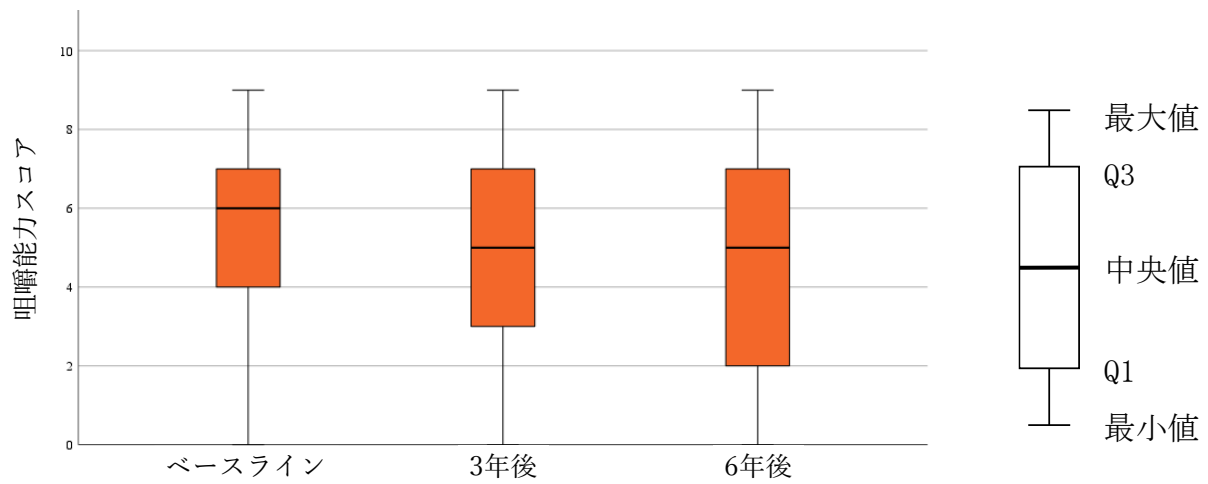


図5. 分析対象群における咀嚼能力スコアの3時点の推移

Q1：第一四分位，Q3：第三四分位

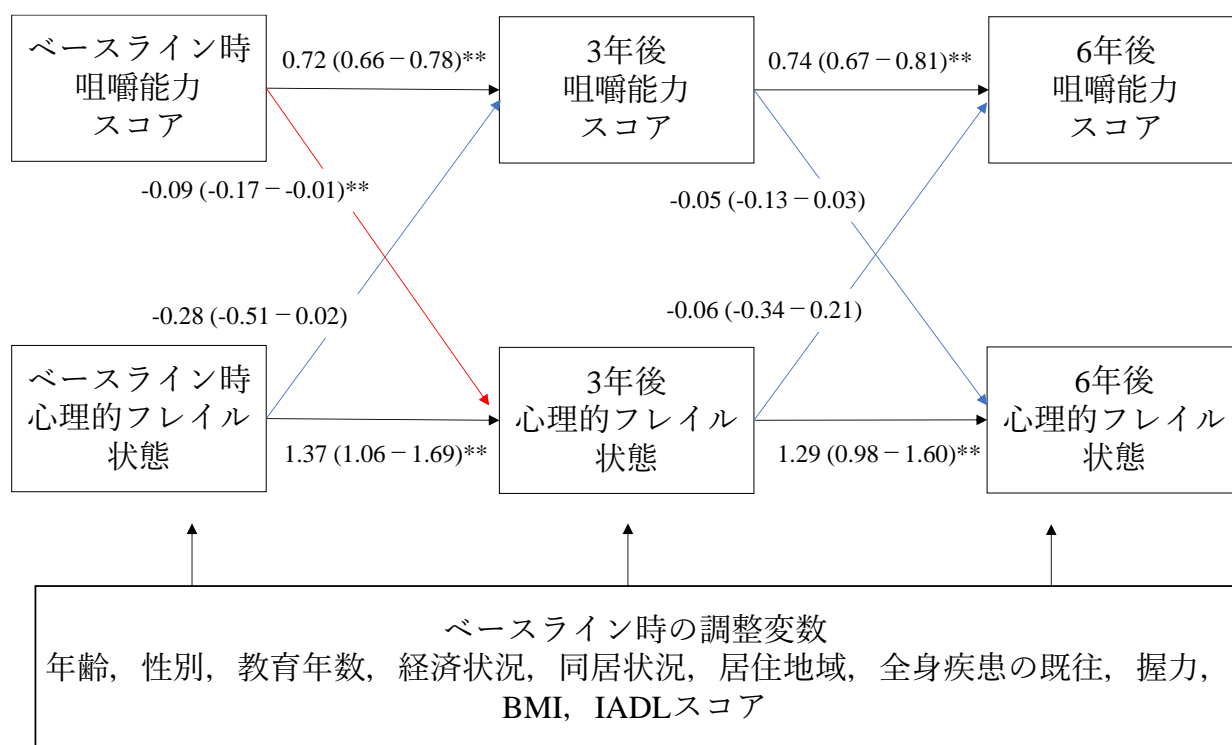


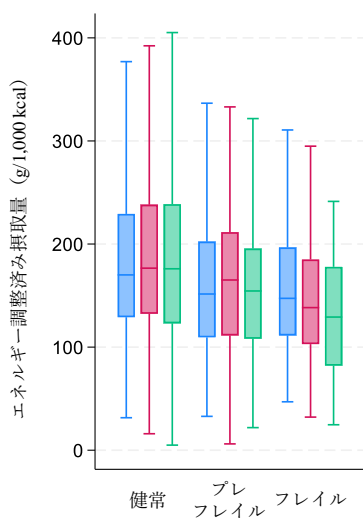
図 6. 咀嚼能力スコアと心理的フレイル状態の交差遅延効果モデル分析

**P<0.01, *P<0.05

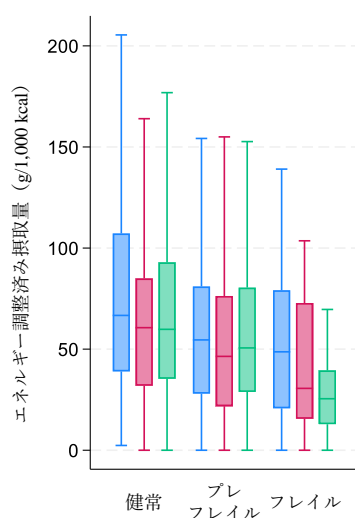
BMI：体格指数，IADL：手段的日常生活動作

数字は，各パスの非標準化回帰係数（B），95%信頼区間（CI）を示す．

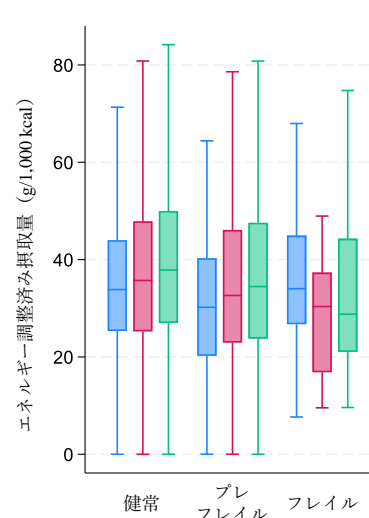
遅延交差効果のうち，赤矢印は有意であったパス，青矢印は有意でなかったパスを示す．ベースライン時の調整変数からのパスは省略した．交絡因子（年齢，性別，教育年数，経済状況，同居状況，居住地域，全身疾患の既往，BMI，握力，IADL スコア）から，各調査時点における咀嚼能力スコアと心理的フレイル状態に対するパスを設定することで，これらの因子の影響を調整した．



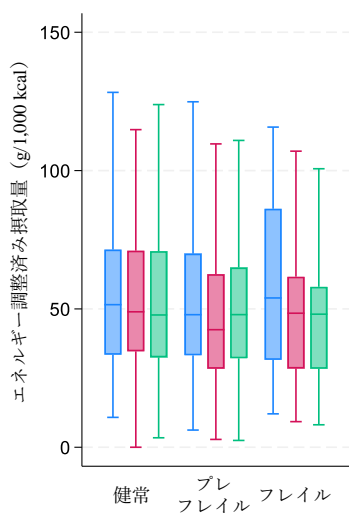
(a) 野菜類



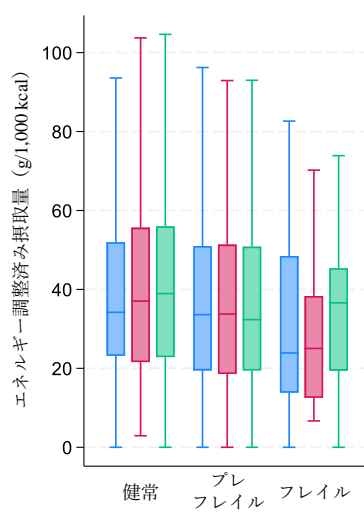
(b) 果実類



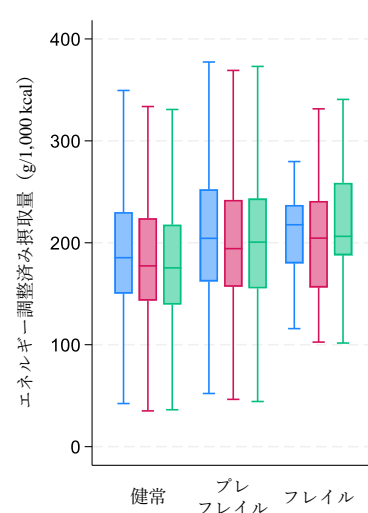
(c) 肉類



(d) 魚介類



(e) 豆類

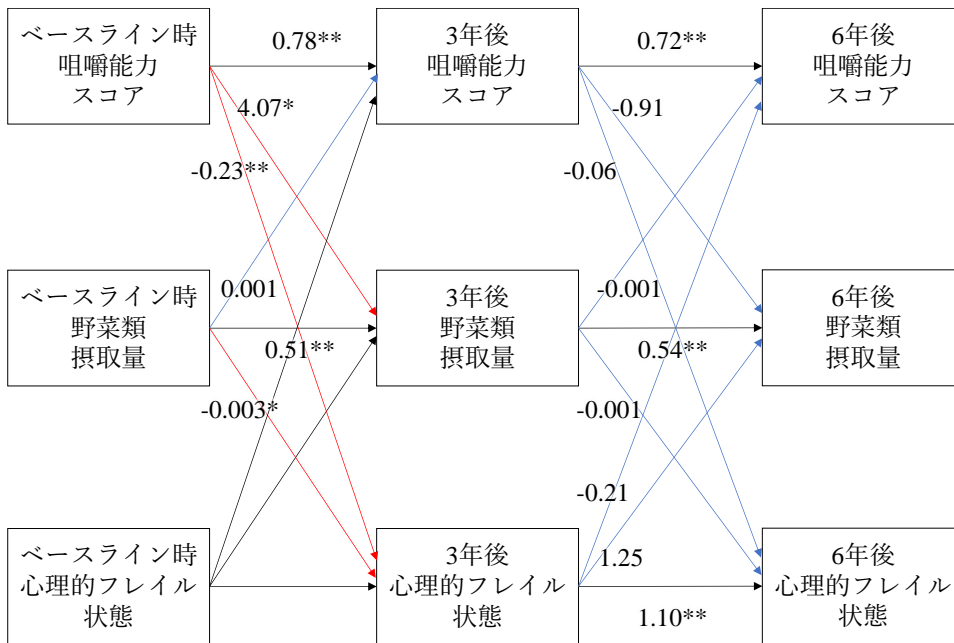


(f) 穀類

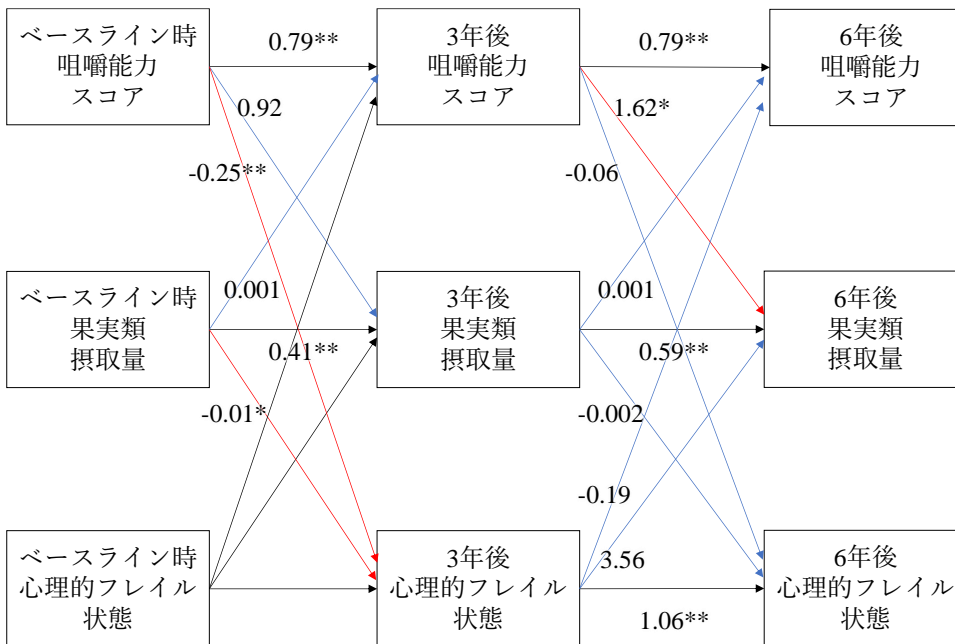
図7. ベースライン時における心理的フレイル状態別の各食品群のエネルギー調整済み摂取量の3時点の推移
Q1：第一四分位，Q3：第三四分位

ベースライン時
3年後
6年後

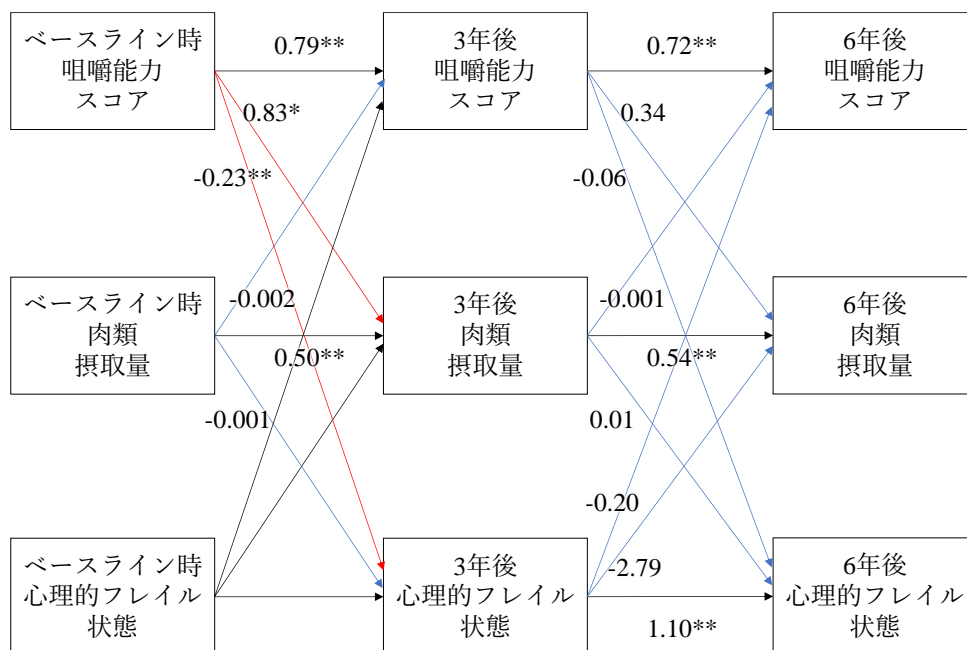
最大値
Q3
中央値
Q1
最小値



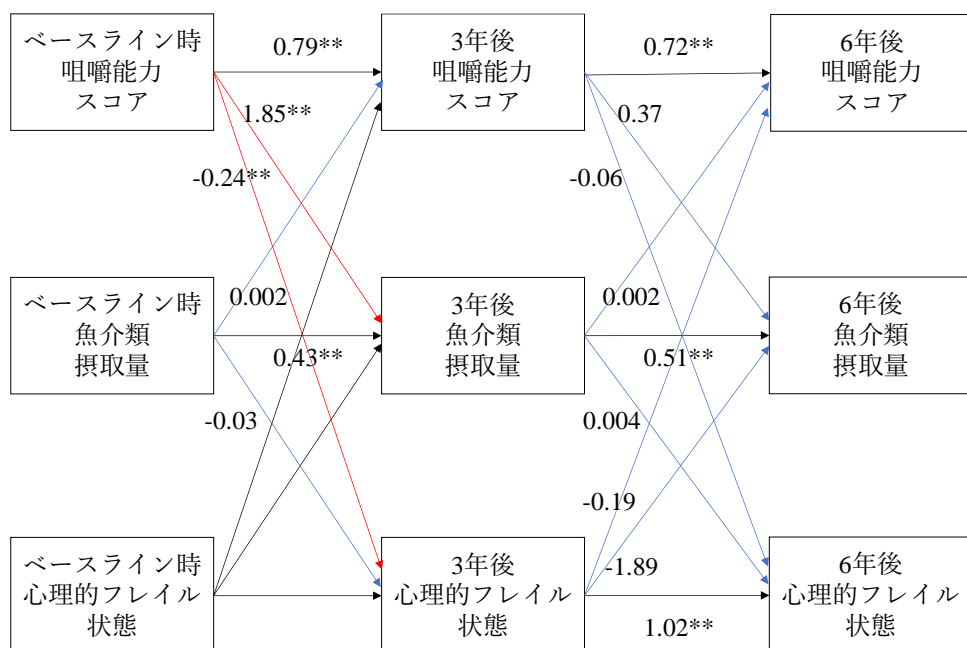
(a) 野菜類



(b) 果実類



(c) 肉類



(d) 魚介類

図 8. 各食品群における媒介分析の結果

** $P < 0.01$, * $P < 0.05$ 数字は、各パスの非標準化回帰係数 (B) を示す。遅延交差効果のうち、赤矢印は有意であったパス、青矢印は有意でなかったパスを示す。

表 1. 分析対象群と除外群の比較

		分析対象群		除外群		欠損値数		P 値 ^{ab}
カテゴリ変数		n	%	n	%	n	%	
合計		595		1244				
年齢	70 歳群	469	78.8	441	35.5	0	0	<0.01 ^a
	80 歳群	126	21.2	803	64.5			
性別	男性	298	50.1	587	47.2	0	0	0.25 ^a
	女性	297	49.9	657	52.8			
教育年数	10 年未満	132	22.2	334	26.8	129	10.4	<0.01 ^a
	10-12 年	280	47.0	465	37.4			
	13 年以上	183	30.8	316	25.4			
経済状況	不満	101	17.0	229	18.4	155	12.4	0.03 ^a
	普通	365	61.3	609	49.0			
	満足	129	21.7	251	20.2			
同居状況	同居	494	83.0	853	68.6	155	12.4	0.02 ^a
	独居	101	17.0	236	19.0			
居住地域	非都市部	236	39.7	501	40.3	0	0	0.80 ^a
	都市部	359	60.3	743	59.7			
悪性新生物の既往	なし	501	84.2	861	69.2	199	16.0	0.37 ^a
	あり	94	15.8	184	14.8			
脳血管疾患の既往	なし	559	93.9	962	77.3	199	16.0	0.16 ^a
	あり	36	6.1	83	6.7			
心疾患の既往	なし	498	83.7	844	67.8	199	16.0	0.14 ^a
	あり	97	16.3	201	16.2			
高血圧の既往	なし	325	54.6	467	37.5	199	16.0	<0.01 ^a
	あり	270	45.4	578	46.5			
糖尿病の既往	なし	525	88.2	910	73.2	199	16.0	0.54 ^a
	あり	70	11.8	135	10.8			
BMI	25 kg/m ² 未満	481	80.8	897	81.3	140	11.3	0.77 ^a
	25 kg/m ² 以上	114	19.2	207	18.7			
連続変数		中央値 (四分位範囲)		中央値 (四分位範囲)				
咀嚼能力スコア		6.0		5.0		174		<0.01 ^b

	(4.0－7.0)	(2.0－6.0)		
握力 (kgf)	24.0 (19.3－31.5)	20.8 (16.0－26.8)	93	<0.01 ^b
IADL スコア	5.0 (5.0－5.0)	5.0 (5.0－5.0)	84	<0.01 ^b

BMI：体格指数，IADL：手段的日常動作，kgf：kilogram force

a カイ二乗検定の P 値，b Mann-Whitney の U 検定の P 値

表 2. ベースライン時の心理的フレイル状態別の各調査項目

カテゴリ変数		分析対象群		心理的 健常		心理的 プレフレイル		心理的 フレイル	
		n	%	n	%	n	%	n	%
合計		595		363		203		29	
年齢	70 歳群	469	78.8	284	78.2	161	79.3	24	82.8
	80 歳群	126	21.2	79	21.8	42	20.7	5	17.2
性別	男性	298	50.1	169	46.6	112	55.2	17	58.6
	女性	297	49.9	194	53.4	91	44.8	12	41.4
教育年数	10 年未満	132	22.2	60	16.5	61	30.0	11	37.9
	10-12 年	280	47.0	178	49.1	90	44.4	12	41.4
	13 年以上	183	30.8	125	34.4	52	25.6	6	20.7
経済状況	不満	101	17.0	55	15.1	36	17.8	10	34.4
	普通	365	61.3	223	61.5	130	63.9	12	41.5
	満足	129	21.7	85	23.4	37	18.3	7	24.1
同居状況	同居	494	83.0	298	82.1	170	83.7	26	89.7
	独居	101	17.0	65	17.9	33	16.3	3	10.3
居住地域	非都市部	236	39.7	147	40.5	78	38.4	11	37.9
	都市部	359	60.3	216	59.5	125	61.6	18	62.1
悪性新生物の既往	なし	501	84.2	308	84.8	171	84.2	22	75.9
	あり	94	15.8	55	15.2	32	15.8	7	24.1
脳血管疾患の既往	なし	559	93.9	343	94.5	188	92.6	28	96.6
	あり	36	6.1	20	5.5	15	7.4	1	3.4
心疾患の既往	なし	498	83.7	304	83.7	170	83.7	24	82.8
	あり	97	16.3	59	16.3	33	16.3	5	17.2
高血圧の既往	なし	325	54.6	210	57.9	101	49.8	14	48.3
	あり	270	45.4	153	42.1	102	50.2	15	51.7
糖尿病の既往	なし	525	88.2	326	89.8	173	85.2	26	89.7
	あり	70	11.8	37	10.2	30	14.8	3	10.3
BMI	25 kg/m ² 未満	481	80.8	299	82.4	161	79.3	21	72.4
	25 kg/m ² 以上	114	19.2	64	17.6	42	20.7	8	27.6
連続変数		中央値 (四分位範囲)		中央値 (四分位範囲)		中央値 (四分位範囲)		中央値 (四分位範囲)	
咀嚼能力スコア		6.0 (4.0－7.0)		6.0 (4.0－7.0)		6.0 (4.0－6.0)		7.0 (4.5－7.0)	

握力 (kgf)	24.0 (19.3－31.5)	24.0 (19.3－32.3)	24.0 (18.8－30.8)	24.0 (20.9－31.0)
IADL スコア	5.0 (5.0－5.0)	5.0 (5.0－5.0)	5.0 (5.0－5.0)	5.0 (5.0－5.0)

BMI：体格指数，IADL：手段的日常動作，kgf：kilogram force

表 3. 標準化変数を用いた MOLM 分析の結果

標準化変数	OR (95% CI)	P 値
咀嚼能力スコア	0.79 (0.67 – 0.94)**	<0.01
年齢	1.18 (0.97 – 1.49)	0.10
性別	0.59 (0.43 – 0.81)**	<0.01
教育年数	0.80 (0.67 – 0.95)**	0.01
経済状況	0.81 (0.69 – 1.06)	0.09
同居状況	1.08 (0.88 – 1.33)	0.45
居住地域	1.02 (0.86 – 1.22)	0.80
悪性新生物の既往	1.09 (0.92 – 1.30)	0.32
脳血管疾患の既往	0.77 (0.56 – 1.08)	0.33
心疾患の既往	1.02 (0.85 – 1.23)	0.84
高血圧の既往	0.84 (0.70 – 1.01)	0.07
糖尿病の既往	1.04 (0.88 – 1.23)	0.63
BMI	1.00 (0.84 – 1.18)	0.96
握力	0.76 (0.51 – 0.98)*	0.04
IADL スコア	1.01 (0.89 – 1.15)	0.85
経過年数	2.87 (2.52 – 3.26)**	<0.01

MOLM：混合効果順序ロジットモデル，OR：オッズ比，CI：信頼区間，BMI：体格指数，IADL：手
段的日常動作

**P <0.01, *P <0.05, 太字は，P <0.05 を示す．

各変数の標準化は，各変数の値から平均値を減じ，標準偏差で除すことで行った．

付録. SONIC 研究における調査年度と年齢群について

	2010年	2011年	2012年	2013年	2014年	2015年	2016年	2017年	2018年	2019年	2020年	2021年
	wave 1			wave 2			wave 3			wave 4		
平均年齢 (標準偏差)	70歳群 70.0 (0.9)			70歳群 73.0 (0.9)			70歳群 76.1 (1.0)			70歳群 79.0 (0.8)	新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) の 影響により対面調査は実施 せず.	
平均年齢 (標準偏差)		80歳群 80.0 (0.9)			80歳群 83.0 (0.9)			80歳群 86.0 (0.9)				80歳群 89.9 (0.8)
平均年齢 (標準偏差)			90歳群 90.0 (0.9)			90歳群 93.0 (0.9)			90歳群 96.0 (0.8)			90歳群 99.0 (0.9)