

認知症と口腔機能 Dementia and Oral Function

1 巻 1 号 (令和 7 年 5 月 30 日)
Volume 1, Issue 1 (30 May, 2025)

目 次 Contents

《巻頭言》

認知症と口腔機能研究会の誕生から、機関誌創刊号の発刊へ 窪木 拓男 1

President's Preface:

Japan Research Society for Dementia and Oral Function is growing to give birth the first issue
of the official publication
Takuo Kuboki 1

《原著論文》

認知症医療における医科歯科連携の現在地点：ECCO プロジェクト
..... 釘宮 嘉浩, 笛木 賢治, 佐々木啓一, 眞鍋 雄太, 木本 克彦, 上田 貴之,
安部 友佳, 稲用 友佳, 白石 成, 齋藤 壮, 小林 琢也, 橋本 衛,
石川 智久, 内海久美子, 池田 学, 馬場 一美, 窪木 拓男 3

Original article:

Status of medical–dental collaboration in dementia care: The ECCO project
Yoshihiro Kugimiya, Kenji Fueki, Keiichi Sasaki, Yuta Manabe, Katsuhiko Kimoto,
Takayuki Ueda, Yuka Abe, Yuka Inamochi, Naru Shiraishi, Takeshi Saito,
Takuya Kobayashi, Mamoru Hashimoto, Tomohisa Ishikawa, Kumiko Utsumi,
Manabu Ikeda, Kazuyoshi Baba and Takuo Kuboki..... 3

《レクチャー》

高齢者の口腔の健康と認知機能：大阪大学の学際的研究（SONIC study）から 池邊 一典 9

Lecture:

Oral health and cognitive function in old people: From an interdisciplinary study (SONIC study)
at Osaka University
Kazunori Ikebe 9

《総 説》

疫学研究から見た口腔機能と認知症の関係 山本 龍生 15

Review:

Association between Oral Function and Dementia from Epidemiological Studies
Tatsuo Yamamoto 15

Published

by

Japan Research Society for Dementia and Oral Function under CC-BY-NC license.

Editor-in-Chief: Youngnam Kang

Associate Editor-in-Chief: Kenji Fueki

Address: Department of Oral Rehabilitation and Regenerative Medicine,
Okayama University Graduate School of Medicine, Dentistry, and Pharmaceutical Sciences
2-5-1, Shikata-cho, Kita-ku, Okayama, Okayama 700-8525, Japan

巻 頭 言

認知症と口腔機能研究会の誕生から，機関誌創刊号の発刊へ

認知症と口腔機能研究会

会長 窪木拓男

Japan Research Society for Dementia and Oral Function is growing to give birth
the first issue of the official publication

Japan Research Society for Dementia and Oral Function

President Takuo Kuboki

認知症と口腔機能研究会（Japan Research Society for Dementia and Oral Function: JRSDOF）の設立準備会が開催されたのは2018（平成30）年8月5日である。場所は山手線田町駅近傍のキャンパス・イノベーションセンター東京であり、代表世話人である平井敏博先生（北海道医療大学名誉教授）と姜 英男先生（大阪大学名誉教授，ソウル大学招へい教授：2016～2021年）のお声がけにより，臨床系と基礎系の著名な研究者が初めて参集した。現会長を仰せつかつている窪木も，この先生方に研究会設立の構想を強く説かれ，お誘いを受けたのである。この設立準備会で，本研究会の発足が認められ，西道隆臣先生（理化学研究所チームリーダー），代表世話人の姜 英男先生，山本龍生先生（神奈川歯科大学教授）からこの分野に関する最新情報をご講演いただき，臨床と基礎，医科と歯科など学際性をメインテーマとする研究会のあり方，この分野の将来性や可能性について熱く語り合ったことを今でも鮮明に覚えている。

その後，第1回学術集会在，「認知症と歯科が交わるとき基礎と臨床の融合」というテーマで，2019年8月3日，4日に，老年歯科がご専門の水口俊介先生（東京医科歯科大学教授）のお世話により東京医科歯科大学歯学部特別講堂で開催され，基礎系セッション（口腔機能や歯周炎と認知機能低下の関係）と臨床系セッション（歯の喪失や栄養と認知機能の関係）を合わせた幅広い学際性を持つ現在の学術集会の構造が確立された。この後，コロナ禍に見舞われて，1年間開催を見合わせた後，第2回学術集会は，「歯科疾患起因性認知症の疫学的研究とその発現メカニズムの探求」をテーマに，Zoom ミーティング形式で2021年8月7日，8日に開催された。本研究会に加えて，日本老年精神医学会，日本補綴歯科学会による「認知機能と口腔機能の相関に関する探索的研究（ECCO）プロジェクト」が開始され，道川 誠先生（名古屋市立大学教授）には，歯周病（炎症）や，歯牙欠損あるいは粉末・液体餌による咀嚼低下が認知機能低下に関与するこれまでの基礎研究のまとめとも言えるすばらしい特別講演をいただいたのを覚えている。また，診療ガイドライン委員会が設置され，システムティックレビューを開始したのもこの時期である。第3回学術集会は，「医科歯科連携による認知症に対する新たなアプローチ」をテーマに，同様にZoom ミーティング形式で2022年8月6日，7日に開催され，木本克彦先生（神奈川歯科大学教授）が企画された医科歯科連携シンポジウムや岩坪 威先生（東京大学教授）にご講演いただいたアルツハイマー病の疾患修飾薬のお話には強い感銘を受けた。第4回学術集会は，後藤哲哉先生

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教授

Professor at Department of Oral Rehabilitation and Regenerative Medicine, Okayama University Faculty of Medicine, Dentistry and Pharmaceutical Sciences

(鹿児島大学教授)のお世話により、2023年8月19日、20日に鹿児島大学稲盛会館で行われ、認知症に関与する歯科基礎と臨床のカッティングエッジの研究が議論された。特に、抜歯による三叉神経中脳路核の変性とアルツハイマー病の病態との関係に関する最新の知見を後藤先生がご発表され、また、認知機能低下に伴う摂食嚥下機能障害の関係を枝広あや子先生がご発表され、本会の学際性に磨きがかかったように感じたものである。第5回学術集会は、「認知症と歯科疫学研究の新たな潮流」をテーマに、2024年8月24日、25日に、東京医科歯科大学歯学部特別講堂に戻り、ハイブリッド開催で実施した。老年精神医学会の池田 学理事長の招待講演をはじめ、ECCO プロジェクトの進捗状況が笛木賢治集会長により紹介された。充実した基礎研究セッションも開催され、姜先生により、本研究会の根幹をなす基礎医学的な考え方がまとめられ、認知症と口腔機能の関係に関する優れた解説がなされた。この学術集会では、多くの一般口演を発表いただいたことも特筆すべきである。

2025年3月31日現在、本会会員は214名、世話人42名に達しており、この分野が多数の臨床家や研究者の興味を惹き付けていることは間違いがない。今年の第6回学術集会は、代表世話人のおひとりである平井先生のお膝元の北海道医療大学にて、會田英紀集会長に多大なるお世話をいただいて、2025年8月23日、24日に開催される予定である。

このように、本学術集会を年に一度重ねるごとに、提供される貴重な情報は急激に増え、多くの会員から、学術雑誌の発刊を期待されるようになった。初代編集委員長である佐原資謹先生（岩手医科大学教授）にはその準備に多大なるご苦勞をかけた。一方で、創刊号発刊の期待は年を追うごとに大きくなるとともに、オープンアクセス（OA）ジャーナルの台頭とともに、出版界にも大きな著作権の変革の波が押し寄せることになった。J-STAGEへデジタル掲載する実績作りのためにも、和文混交誌として創刊号を至急発刊する必要がある。代表世話人である姜先生に編集委員長が引き継がれることになった。編集委員会細則や投稿規定の整備、OA対策に多大なるご尽力をいただいた姜先生をはじめとした編集委員会の先生方、すばらしい論文をご寄稿いただいた著者の先生方、誌面のデザインをご担当いただいた福田印刷編集室の熊谷氏にも厚く御礼を申し上げたい。

今般こうして電子出版される認知症と口腔機能研究会誌は、研究者や国民に多くの貴重な情報を提供することが期待され、本創刊号の発刊にこぎ着けることができたことは本研究会の大きな成果である。一方で、本誌の出版を長年継続させるには、本会会員各位の情熱が必要不可欠である。本誌が、関係各位のご尽力により、末永く、世界の学術活動に貢献できることを願ってやまない。



原 著 論 文

認知症医療における医科歯科連携の現在地点：ECCO プロジェクト

釘宮嘉浩^a, 笛木賢治^{b,c}, 佐々木啓一^{b,d,e}, 眞鍋雄太^{b,f}, 木本克彦^{b,g}, 上田貴之^{b,h},
安部友佳^{b,i}, 稲用友佳^{b,c}, 白石 成^j, 齋藤 壮^h, 小林琢也^k, 橋本 衛^l,
石川智久^m, 内海久美子ⁿ, 池田 学^o, 馬場一美ⁱ, 窪木拓男^{b,p,q}

Status of medical–dental collaboration in dementia care: The ECCO project

Yoshihiro Kugimiya^a, Kenji Fueki^{b,c}, Keiichi Sasaki^{b,d,e}, Yuta Manabe^{b,f}, Katsuhiko Kimoto^{b,g}, Takayuki Ueda^{b,h},
Yuka Abe^{b,i}, Yuka Inamochi^{b,c}, Naru Shiraishi^j, Takeshi Saito^h, Takuya Kobayashi^k, Mamoru Hashimoto^l,
Tomohisa Ishikawa^m, Kumiko Utsumiⁿ, Manabu Ikeda^o, Kazuyoshi Babaⁱ and Takuo Kuboki^{b,p,q}

抄 録

超高齢社会の日本において、認知症は既に歯科医療従事者にとって身近な疾患の一つとなった。認知症に関する国家戦略である認知症施策推進大綱においても、歯科医師は認知症の早期発見・早期対応の一端を担うことを期待されており、認知症対応力の向上や口腔機能の管理、かかりつけ医との連携が求められている。ECCO プロジェクトが認知症専門医と歯科医師を対象として実施した意識調査では、認知症専門医、歯科医師ともに医科歯科連携の重要性を強く認識しており、両者の有機的連携の素地は十分にあることが示された。一方で、臨床の現場で実際に医科歯科連携が行われている場面はいまだに少ないことも報告された。また、認知症施策推進大綱の重要業績評価指標の一つである歯科医師認知症対応力向上研修の受講者数は2025年の目標値の54.6%であり、他の医療職種と比べて低い値となっている。認知症者を日常生活圏域で支える社会の実現を目指すため、歯科医療従事者は今後より一層認知症に関する知識を深め、関連職種との連携強化を図る必要がある。歯科医師認知症対応力向上研修への参加や自身の地域の認知症ケアパスの把握に止まらず、多職種連携研修会や認知症疾患医療センターの主催する研修会へ参加し、市町村単位で顔の見える関係を構築するといった端緒を開くための積極的な取り組みが必要であると考えられる。

キーワード

認知症、医科歯科連携、地域医療連携、地域包括支援センター、認知機能と口腔機能の相関に関する探索的研究プロジェクト

ABSTRACT

Dementia is a common concern among dental professionals in Japan's super-aged society. The National Guidelines for the Promotion of Dementia Policies, expect dentists to play a role in early detection and response to dementia. The strategy involves enhancing their ability to cope with dementia, manage oral function, and collaborate with primary-care physicians. A survey conducted under the ECCO project, that targeted dementia specialists and dentists, revealed a strong recognition of the importance of medical–dental collaboration among both groups, indicating a solid foundation for their cooperation. However, instances of medical–dental collaboration in the care of people with dementia are rare in clinical settings. Moreover, dentists' participation rate in training in dementia response, a key performance indicator in the National Guidelines for the Promotion of Dementia Policies, is 54.6% of the target for 2025, which is low compared to that of other medical professions. To support people with dementia in their everyday lives, dental professionals need to deepen their knowledge of dementia and strengthen interprofessional collaboration. Dentists should not only to participate in dementia-response training to understand the dementia-care pathway in their own region but should also actively work to establish face-to-face relationships with other professionals by participating in workshops for interprofessional cooperation and workshops organized by the Medical Center for Dementia.

Key words:

Dementia, Medical–dental collaboration, Regional medical cooperation, Community comprehensive support center, Exploratory research project on the Correlation between Cognitive and Oral function project

- ^a 国立長寿医療研究センター歯科口腔外科部
^b 公益社団法人日本補綴歯科学会研究企画推進委員会 (2021-2022 年度)
^c 東京科学大学大学院医歯学総合研究科咬合機能健康科学分野
^d 宮城大学
^e 東北大学大学院歯学研究科先端フリーラジカル制御学共同研究講座
^f 神奈川歯科大学歯学部臨床先端医学系認知症医科学分野認知症・高齢者総合内科
^g 神奈川歯科大学クラウンブリッジ補綴学分野
^h 東京歯科大学老年歯科補綴学講座
ⁱ 昭和医科大学歯学部歯科補綴学講座
^j 東北大学大学院歯学研究科口腔システム補綴学分野
^k 岩手医科大学歯学部歯科補綴学講座有床義歯・口腔リハビリテーション学分野
^l 近畿大学医学部精神神経科学教室
^m 医療法人洗心会荒尾こころの郷病院精神科
ⁿ 滝川メンタルクリニック
^o 大阪大学大学院医学系研究科精神医学教室
^p 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科インプラント再生補綴学分野
^q 認知症と口腔機能研究会
^a Department of Dentistry and Oral Surgery, National Center for Geriatrics and Gerontology
^b Research planning and promotion committee (2021-2022), Japan Prosthodontic Society
^c Masticatory Function and Health Science, Graduate School of Medical and Dental Sciences, Institute of Science Tokyo
^d Miyagi University
^e Laboratory for Redox Regulation, Tohoku University Graduate School of Dentistry
^f Department of Dementia and Geriatric Medicine, Division of Advanced Clinical Medicine, School of Dentistry, Kanagawa Dental University
^g Department of Fixed Prosthodontics, Kanagawa Dental University
^h Department of Removable Prosthodontics and Gerodontology, Tokyo Dental College
ⁱ Department of Prosthodontics, School of Dentistry, Showa Medical University
^j Division of Advanced Prosthetic Dentistry, Tohoku University Graduate School of Dentistry
^k Division of Removable Prosthodontics and Oral Rehabilitation, Department of Prosthodontics, School of Dentistry, Iwate Medical University
^l Department of Neuropsychiatry, Faculty of Medicine, Kindai University
^m Department of Psychiatry, Arao Kokoronosato Hospital
ⁿ Takikawa Mental Clinic
^o Department of Psychiatry, Graduate School of Medicine, Osaka University
^p Department of Oral Rehabilitation and Regenerative Medicine, Okayama University Faculty of Medicine, Dentistry and Pharmaceutical Sciences
^q Japan Research Society for Dementia and Oral Function

受領：2023 年 4 月 14 日／受理：2024 年 4 月 15 日／公開：2025 年 5 月 30 日
 Received on April 14, 2023/Accepted on April 15, 2024/Published on May 30, 2025

I. はじめに

認知症高齢者の推定有病者は 2025 年で 675 万人になると報告されている¹⁾。これは高齢者の約 5 人に 1 人が認知症になるという推計である。超高齢社会の日本において、認知症は既に歯科医療従事者にとっても身近な疾患の一つとなっている。増加する認知症者とその家族への支援体制の構築が求められるなか、認知症に関する国家戦略として認知症施策推進大綱が取りまとめられた²⁾。認知症施策推進大綱において、歯科医師は認知症の早期発見・早期対応の一端を担ってお

り、認知症対応力の向上や口腔機能の管理、かかりつけ医との連携が求められている。また、日本歯科医師会より発刊された 2040 年を見据えた歯科ビジョンにおいても地域医療の拡充のため医科歯科連携の強化・推進が重要課題として取り上げられている³⁾。本稿では、認知症者を対象とした医科歯科連携の現状と課題を Exploratory research project on the Correlation between Cognitive and Oral function (ECCO) プロジェクトの活動成果を踏まえて明らかにするとともに、歯科医療従事者が取り組むべき医科歯科連携について改めて整理したい。

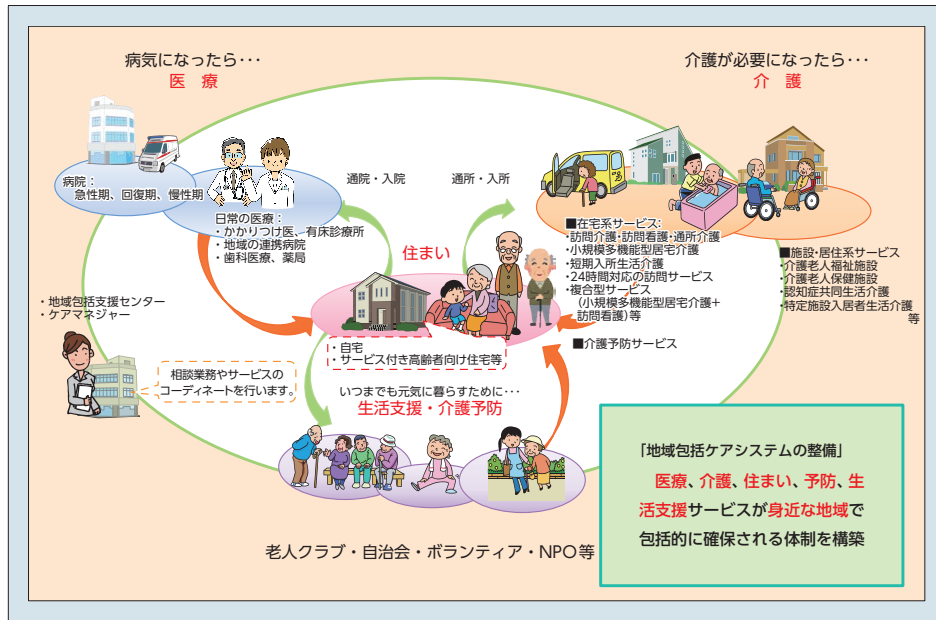


図1 地域包括ケアシステム

高齢者を日常生活圏域（具体的には中学校区）で支えるため、地域包括支援センターには高齢者の情報が集約される。

出典：平成28年版厚生労働白書149 page

[cited 2024 January 5] Available from: <https://www.mhlw.go.jp/wp/hakusyo/kousei/16/dl/all.pdf>

II. 認知症者の口腔内環境

認知症者は、発症の初期段階から最近のことを忘れてしまう近時記憶障害や段取りや計画立案が難しくなる実行機能障害が出現する⁴⁾。また、物の位置関係を認識する視空間認知能力や手指の巧緻性も低下することから、認知症の初期からセルフケアによる口腔衛生状態の維持が困難となる^{5,6)}。さらに、認知症の進行とともに不安や興奮、攻撃性といった周辺症状が出現することで、家族や介護者による口腔ケアも困難となる。そのような認知症者は、口腔の問題について自分自身で適切に訴えられない場合があり、重度の齲蝕や歯周病、口内炎といった歯科的問題を抱えている割合が高いことが報告されている^{5,7,8)}。認知症の進行に伴って認知機能障害から身体機能の低下へとさまざまな課題を抱えていく認知症者は、軽度認知障害の段階から人生の最終段階に至るまで、認知症の容態に応じた継続的な口腔健康管理が必要となる。

III. 認知症者に歯科は関わっているのか

認知症者は潜在的に歯科ニーズを抱えている者の割合が高い^{5,7,8)}。一方で、調査年度が異なるため単純比

較はできないが、認知症の有病者率が大きく増加する75歳以上では⁹⁾、歯科診療所の受療者数が減少する傾向にあり¹⁰⁾、認知症の発症リスクと歯科受診率の間に乖離が生じている。また、チューリッヒ大学の調査研究では、認知症の重症化に伴い歯科訪問診療も含めて歯科サービスの利用率が低下することが報告されている⁵⁾。認知症者とその家族を対象とし、平野らが実施したアンケート調査では、認知症発症前にかかりつけ歯科医院があった者は56.2%と報告されている¹¹⁾。日本歯科医師会が実施したアンケート調査では、60代でかかりつけ歯科医院をもつ者は84.3%、70代では89.1%と報告されている¹²⁾。このことから、認知症者は健常高齢者に比べてかかりつけ歯科医院をもつ者の割合が低く、認知症の診断がつく以前から歯科通院が途切れている可能性があると考えられる。さらに、平野らの報告ではかかりつけ歯科医院をもたない認知症者の48.2%が認知症発症後、一度も歯科受診をしていないと回答しており、長く歯科受診をしていなかった者の多くは認知症発症後も歯科医療と関わっていないことが明らかとなっている。また、認知症発症後に歯科受診をしたケースでも、認知症を理由に受診を断られたことがあるという回答が7.4%あり、歯科医療機関側の認知症者の受け入れ態勢についても課題が浮き彫りとなっている。

認知症ケアパスとは「認知症の人の状態に応じた適切なサービス提供の流れ」をまとめたものです。
 認知症の人やその家族が「いつ」「どこで」「どのような」医療や介護サービスが受けられるのか、
 認知症の状態で応じたサービス提供の流れを地域ごとにまとめた「認知症ケアパス」を各市町村で作成しています。

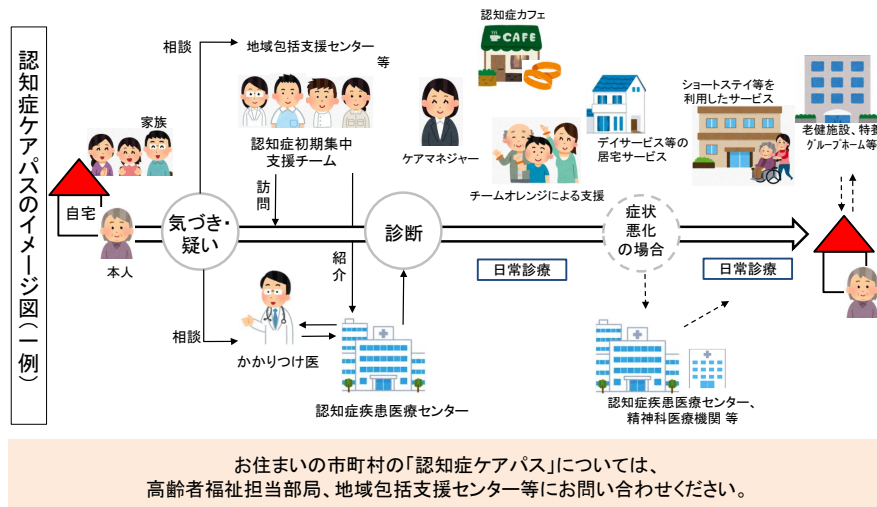


図2 認知症ケアパス

認知症ケアパスは自治体ごとに作成されており、2019年度現在で作成率は85.5%（1,488市町村）となっている。

出典：厚生労働省 認知症施策 Web ページ

[cited 2024 January 5] Available from: <https://www.mhlw.go.jp/content/000686391.pdf>

Ⅳ. 認知症ケアパスを活用した医科歯科連携

認知症者の口に関する困りごとが生じた場合、本人またはその家族が相談する相手としては、歯科医師・歯科衛生士のほかに、介護施設職員やケアマネジャー（介護支援専門員）・ソーシャルワーカー（生活相談員）、医師・病院職員などが選ばれている¹¹⁾。認知症者の口腔の困りごとについては、歯科医療従事者以外の職種が相談を受ける機会も多いことから、歯科医師・歯科衛生士が地域包括ケアシステム（図1）へ加わり医療連携をすることの意義は大きい。地域包括ケアシステムとは高齢者の地域での生活を支える仕組みであり、対象者に関わる医療者や介護者、ケアマネジャーなどが連携し、必要なサービスを日常生活圏域（おおむね30分以内）で包括的に提供するネットワークの構築を目指している¹³⁾。地域包括ケアシステムの中核は、高齢者のための総合相談窓口である地域包括支援センターが担っており、2022年4月末現在、支部を含めて全国で7,409か所に設置されている。特に認知症者への支援に関しては認知症施策推進総合戦略（新オレンジプラン）にのっとり各市町村で認知症ケアパス（図2）が作成されており、認知症の容態に応じたサービス提供の流れが自治体ごとに

まとめられている¹⁴⁾。認知症ケアパスにおいても相談窓口や関連機関との連携の中心は地域包括支援センターが担っている。

現状、歯科医療機関のかかりつけ患者に認知機能低下の予兆が認められた際の紹介先としては、主に患者のかかりつけ医が選択されている¹¹⁾。しかしながら、患者のかかりつけ医が認知症の主治医ではない場合もあり、適切な医科歯科連携が行えていない可能性も否定できない。かかりつけ患者に認知機能低下の疑いや気づきが生じた場合の問い合わせ先の一つとして、地域の高齢者の情報が集約される地域包括支援センターを活用することで、認知症の主治医との医科歯科連携が円滑となるだけでなく、担当ケアマネジャーとの連携も可能となり、市町村レベルでの地域医療連携に歯科医師・歯科衛生士が参画する契機となり得ると考えられる。

Ⅴ. 医科歯科連携についての意識調査

認知症専門医と歯科医師をそれぞれ対象としECCOプロジェクトが実施した医科歯科連携に関する意識調査の結果を図3に示す^{15, 16)}。Q3-1 医科歯科連携の必要性に関する質問では、その必要性が「大いにある」または「少し思う」と回答した者の割合が、

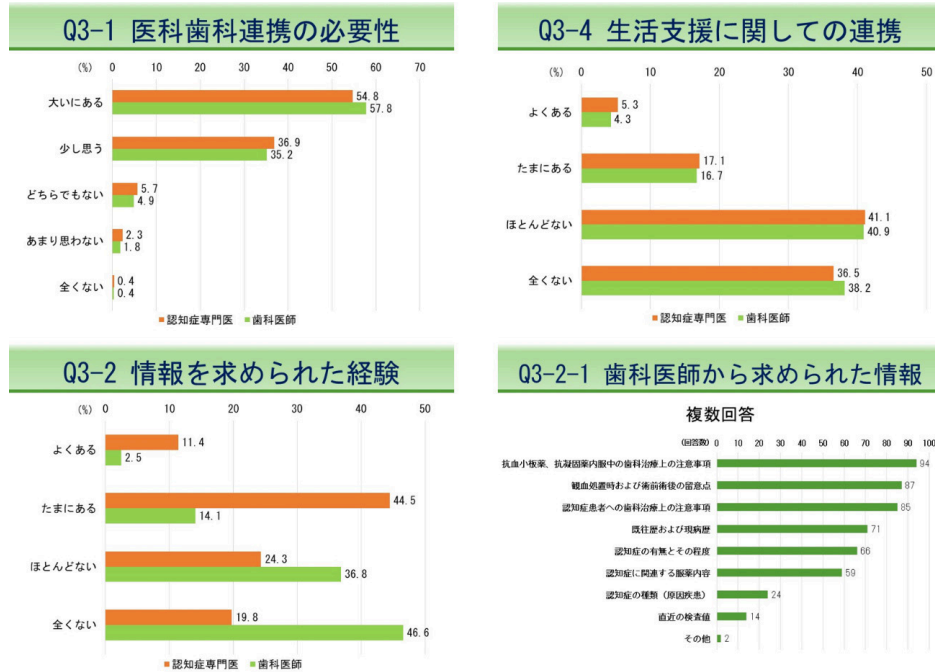


図3 ECCO プロジェクトによる医科歯科連携に関する意識調査の結果
出典：参考文献 15, 16

認知症専門医で 91.6%，歯科医師で 93.0% となり，認知症専門医，歯科医師ともに連携の必要性を強く意識していることが明らかとなった。一方で，Q3-4 認知症患者の生活支援に関して医科または歯科の主治医に情報を求めたことがあるか，という質問では「全くない」または「ほとんどない」という回答の割合が認知症専門医で 77.6%，歯科医師で 79.0% であった。この結果は，認知症患者の生活支援を行う場において医科歯科連携が積極的にとられていないことを示している。また，Q3-2 医科または歯科の主治医から歯科口腔内の問題や歯科治療上の留意点等の情報を求められたことがあるか，という質問では「全くない」または「ほとんどない」という回答が，認知症専門医で 44.1%，歯科医師で 83.4% であった。認知症専門医は歯科医師から情報を求められた経験が多いことが示されたが，Q3-2-1 に示した主に求められた情報は，抗血小板薬，抗凝固薬内服中の歯科治療上の注意事項，観血処置時および術前術後の留意点，認知症患者への歯科治療上の注意事項となっており，認知症の種類や程度，認知症に関する服薬内容などよりも観血処置に関する問い合わせが多いという結果であった。この結果は，歯科医師側から医師側への照会状を活用することで，認知症患者に関する医科歯科連携を推進する余地があることを示している。認知機能低下が疑われる患者のかかりつけ医に観血処置に関する問い合わせ

を行う際，現在の認知機能についても照会することで患者の認知機能の状態または認知症の主治医についての情報を得られる可能性がある。また，照会状に口腔内環境に関する情報を併記することで，かかりつけ医と歯科の問題点について情報共有を図ることも可能となる。

VI. おわりに

ECCO プロジェクトが実施した認知症専門医と歯科医師への意識調査によって，認知症専門医，歯科医師ともに医科歯科連携の重要性を強く認識しており，両者の有機的連携の素地は十分にあることが示された。しかしながら，これまでの報告をまとめると実際に医科歯科連携が行われている場面は少ないことも明らかとなった。認知症患者が住み慣れた地域で日常生活を過ごせる社会の実現を目指して開始された地域包括ケアシステムや認知症施策推進総合戦略（新オレンジプラン），認知症施策推進大綱は，そのどれもが団塊の世代が 75 歳以上となる 2025 年を一つの区切りとしている。それらの政策の中で歯科医療従事者に求められている役割と現時点での医科歯科連携の状況を踏まえると，認知症医療における医科歯科連携の取り組みは，政策が求めるロードマップの道半ばであることがわかる。また，認知症施策推進大綱の重要業績評

価指標の一つである認知症対応力向上研修において、歯科医師の受講者数は 2022 年 6 月末現在で目標値の 54.6% となっている¹⁷⁾。同じく認知症対応力向上研修の対象である他の医療職種と比較すると、かかりつけ医が 80.3%，薬剤師が 70.9%，病院勤務の看護師等が 64.7% となっており、歯科医師は対象職種の中で最も低い達成率である。認知症者を日常生活圏域で支える社会の実現を目指すため、歯科医療従事者は今後より一層認知症に関する知識を深め、関連職種との連携強化を図る必要がある。歯科医師認知症対応力向上研修への参加や自身の地域の認知症ケアパスの把握に止まらず、多職種連携研修会や認知症疾患医療センターの主催する研修会へ参加し、市町村単位で顔の見える関係を構築するといった端緒を開くための積極的な取り組みが必要であると考えられる。

利益相反：

本稿に関連して開示すべき利益相反はない。

文 献

- 1) 二宮利治, 清原 裕, 小原知之, 米本孝二, 厚生労働科学研究費補助金 厚生労働科学特別研究事業 日本における認知症の高齢者人口の将来推計に関する研究 平成 26 年度 総括・分担研究報告書. 2015. [updated 2015 May 13; cited 2024 January 5]. Available from: <https://mhlw-grants.niph.go.jp/project/23685>
- 2) 認知症施策推進関係閣僚会議. 認知症施策推進大綱. 2019. [updated 2019 June 18; cited 2024 January 5]. Available from: https://www.kantei.go.jp/jp/singi/ninchisho_kaigi/pdf/shisaku_taikou.pdf
- 3) 公益社団法人日本歯科医師会. 2040 年を見据えた歯科ビジョンー令和における 歯科医療の姿ー. 2020. [updated 2020 October 15; cited 2024 January 5]. Available from: <https://www.jda.or.jp/dentist/vision/pdf/vision-all.pdf>
- 4) Scheltens, P, De Strooper B, Kivipelto M, Holstege H, Chételat G, Teunissen CE et al. Alzheimer's disease. Lancet 2021; 397(10284): 1577-90.
- 5) Jockusch J, Hopfenmüller W, Nitschke I. Influence of cognitive impairment and dementia on oral health and the utilization of dental services : Findings of the oral health, bite force and dementia study (OrBiD). BMC Oral Health 2021; 21: 399.
- 6) Shirobe M, Eda Hiro A, Motokawa K, Morishita S, Ohara Y, Motohashi Y et al. Association between dementia severity and oral hygiene management issues in older adults with alzheimer's disease: A cross-sectional study. Int J Environ Res Public Health 2023; 20: 3841.
- 7) Lauritano D, Moreo G, Della Vella F, Di Stasio D, Carinci F, Lucchese A et al. Oral health status and need for oral care in an aging population: A systematic review. Int J Environ Res Public Health 2019; 16: 4558.
- 8) Delwel S, Binnekade TT, Perez RSGM, Hertogh CMPM, Scherder EJA, Lobbezoo F. Oral hygiene and oral health in older people with dementia: a comprehensive review with focus on oral soft tissues. Clin Oral Investig 2018; 22: 93-108.
- 9) 朝田 隆, 泰羅雅登, 石合純夫, 清原 裕, 池田 学, 諏訪さゆりほか. 厚生労働科学研究費補助金 厚生労働科学特別研究事業 都市部における認知症有病率と認知症の生活機能障害への対応 平成 24 年度 総括・分担研究報告書. 2013. [updated 2013 July 30; cited 2024 January 4]. Available from: <https://mhlw-grants.niph.go.jp/project/21048>
- 10) 厚生労働省 政策統括官. 令和 2 年 (2020) 患者調査. 2022. [updated 2022 June 24; cited 2024 January 5]. Available from: <https://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/kanja/20/index.html>
- 11) 平野浩彦, 栗田主一, 井藤佳恵, 今井 裕, 岩崎正則, 枝広あや子ほか. 令和 2 年度老人保健事業推進費等補助金 老人保健健康増進等事業 認知症の状況に応じた高齢者の継続的な口腔機能管理等に関する調査研究事業 報告書. 2021. [updated 2021 April 13; cited 2024 January 5]. Available from: https://www.tmgig.jp/research/info/cms_upload/9e6c20c84c4e29fb8573154e1b1689de_2.pdf
- 12) 公益社団法人 日本歯科医師会. 歯科医療に関する一般生活者意識調査 2022 について【第 2 弾】. 2022. [updated 2022 November 7; cited 2024 January 5]. Available from: https://www.jda.or.jp/jda/release/cimg/Dental-MedicalAwarenessSurvey_R4_11.pdf
- 13) 厚生労働省, 平成 28 年版厚生労働白書 ー人口高齢化を乗り越える社会モデルを考えるー. 2016. [updated 2016 December 14; cited 2024 January 5]. Available from: <https://www.mhlw.go.jp/wp/hakusyo/kousei/16/dl/all.pdf>
- 14) 厚生労働省, 認知症施策推進総合戦略ー認知症高齢者等にやさしい地域づくりに向けてー (新オレンジプラン). 2015. [updated 2015 January 27; cited 2024 January 5]. Available from: https://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-12300000-Roukenkyoku/nop1-2_3.pdf
- 15) 釘宮嘉浩, 眞鍋雄太, 笹木賢治, 上田貴之, 橋本 衛, 白石 成ほか. 認知症および軽度認知障害患者に関する医科歯科連携の意識調査 : ECCO プロジェクト. 日補綴会誌 2022 ; 14 (特別号) : 347.
- 16) 笹木賢治, 佐々木 啓一, 眞鍋雄太, 木本克彦, 窪木拓男, 上田貴之ほか. 認知機能と口腔機能の相関に関する探索的研究 (ECCO) プロジェクト : 活動の趣旨と内容. 日補綴会誌 2023 ; 15 : 72-8.
- 17) 認知症施策推進関係閣僚会議, 認知症施策推進大綱 実施状況 (KPI). 2022. [updated 2022 January 23; cited 2024 January 5]. Available from: https://www.kantei.go.jp/jp/singi/ninchisho_kaigi/pdf/r04taikou_kpi.pdf

著者連絡先：釘宮 嘉浩

〒 474-8511 愛知県大府市森岡町 7-430
国立研究開発法人国立長寿医療研究センター
歯科口腔外科部
Tel: 0562-46-2311
Fax: 0562-48-2373
E-mail: kugimiyay@ncgg.go.jp



レクチャー

高齢者の口腔の健康と認知機能：大阪大学の学際的研究（SONIC study）から

池邊一典

Oral health and cognitive function in old people: From an interdisciplinary study (SONIC study)
at Osaka University

Kazunori Ikebe

抄 録

まず、認知症、認知機能低下に関する疫学研究を行うにあたって理解すべき背景を述べる。すなわち、認知症が生涯にわたってさまざまな原因を有する多因子性疾患であるという概念、現在までに確定された認知症のリスクファクター、新たにリスクファクターとして加えられるために必要な要件、遺伝要因の重要性および遺伝要因と環境（後天）要因の交互作用を紹介する。そのうえで、近年増加している“歯の状態や口腔機能が認知機能に関連する”という研究結果に対する批判的意見も紹介する。

次に、我々が2010年に開始した疫学研究（SONIC研究）の結果を紹介する。SONIC研究は、高齢者を対象とした文理融合型の老年学の学際的研究であり、医学、心理学・社会学、栄養疫学、そして歯科医学の各分野の専門家がそれぞれの研究領域のデータを取得している。そのため、我々は、質の高いさまざまな長期縦断データを用いて、口腔と心身の健康との関連について検討をすることができ、多くのエビデンスを構築してきた。本稿では、特に、口腔と認知機能についての結果を紹介する。

キーワード

高齢者、口腔機能、認知機能障害、疫学研究、学際研究

ABSTRACT

First, I explain the background necessary for conducting epidemiological studies of dementia and cognitive impairment. I present the concept of dementia and cognitive decline as a lifelong multifactorial disease, their risk factors identified to date, the requirements for adding a new risk factor, and the importance of genetic factors and genetic-environmental interactions. In addition, I introduce a critical view of the research, which has increased in recent years, that “dental status or oral function is related to cognitive function”.

Next, I present an epidemiological study (SONIC study) that we started in 2010. The SONIC study is an interdisciplinary gerontological study that combines the arts and sciences, with experts in medicine, psychology/sociology, nutritional epidemiology and dentistry. As a result, we have been able to use high quality data to examine the relationship between oral health and mental and physical health, and have generated a large body of evidence. In this article, I will focus on the findings relating to oral health and cognitive function.

Key words:

Elderly people, Oral function, Cognitive impairment, Epidemiological study, Interdisciplinary study

総説 (講演内容要旨)

1. 認知症、認知機能低下に関する疫学研究を行うにあたって理解すべき背景

1. 究極の多因子性疾患としての認知症

Fratiglioni らの総説¹⁾によれば、認知機能の低下は、小児期から高齢期に至るまで、非常に長い年月をかけ、さまざまな遺伝要因と環境 (後天的) 要因が相乗的に相互に作用して進行する。そして細胞毒性、神経変性、循環器系メタボリック負荷、酸化ストレス、炎症などによって中枢神経に一連の病理学的変化が生じ、最終的には症状の発現と認知症の発症に至る。認知症に至るまでの病理学的、機能的、臨床的变化は、一定のスピードで進むわけではなく、個人差も大きい。

また、ライフコースに沿って以下のような環境要因が、認知症の発症に関係すると言われている。すなわち、10 歳代では大気汚染、社会経済的状况、両親からの影響；20～30 歳代では教育、性格、飲酒、受け身 (指示されるのみ) の職業；40 歳代では食生活、喫煙、頭部外傷、肥満；50～60 歳代では高血圧、身体的不活発 (運動不足)、仕事のストレス、糖尿病；70 歳代では感覚障害 (視力、聴力の低下)、心血管・脳血管疾患、うつ；80 歳代では精神的刺激の減少、社会的孤立などの要因が挙げられている。

したがって、例えば口腔の健康状態が、上記に加えて認知機能の低下に影響を及ぼすことを検証するとすれば、遺伝要因に加え、生涯にわたりこれらの環境要因をすべて含む分析をしなければならないことになる。多くの人の一生に関わる気の遠くなるような壮大な研究が必要である。

2. 認知症のリスクファクター

Livingston らは、認知症にはライフコースに沿って人生前半 (45 歳以前) の低教育、中盤 (45～65 歳) の高血圧、肥満、聴力障害、頭部外傷、アルコール過剰摂取、後半 (65 歳以上) の喫煙、うつ、運動不足、糖尿病、社会的孤立、大気汚染の 12 要因が、修正可能な (後天的な・環境要因としての) リスクファクターとして関与するとした²⁾。これらの中には、高血圧、糖尿病、肥満、喫煙、運動不足などのように相互に関連の強いと思われる項目が多い。また、聴力障害、うつ、運動不足や社会的孤立は認知症の原因であるとともに結果であるとも考えられる。このような双方向の関係をどのように考えるのか疑問である。

各リスクファクターの重要度については、PAF (population attributable fraction, 人口寄与割合) を用いて比較されている。認知症の PAF は、各リスクファクターの相対危険度 (relative risk) と発現頻度 (prevalence) から計算される。相対危険度は、1.1～1.9 と大きな差がないため、発現頻度の高いファクターの PAF が高い傾向にある (もともと、相対危険度は、閾値によって変わるので、その数値自体は重要でないかもしれない)。PAF は、聴力障害、低教育、喫煙が高いとされている。興味深いことに、アメリカのデータでは、認知症に対する PAF が高いのは、高血圧、肥満、運動不足であり、いずれも同国では発現頻度が高く生活習慣病の原因である³⁾。肥満大國アメリカの国情を表している。

一方、多くの栄養素が認知機能に関連しているとされ、栄養素の摂取量と食事パターンも認知機能低下に影響を与えることが数多く報告されている⁴⁻⁶⁾。歯の状態、口腔機能や栄養がリスクファクターに含まれていないことは、私には不思議に思える。

3. 歯の状態や口腔機能が認知機能のリスクファクターとして追加されるためには

今まで述べた重要なリスクファクターに加えて、歯の状態や口腔機能が認知機能と関連があることが、医学領域に広く認められるためには、既存の論文の方法論にのっとったエビデンスを示すことが近道である。そこで参考になる論文を紹介する。

前述のように、認知症には 12 のリスクファクターが確立されてきたが、そこに視覚障害を加えることを試みた論文がある⁷⁾。アメリカのビッグデータを用いた横断分析の結果、視覚障害は、PAF が 1.8% と高血圧、肥満、運動不足の 1/5 以下とはるかに小さいが、社会的孤立と同程度である。それでも視力を健康に保つことで、全米で 10 万人の認知症を予防できると推算している。また、視覚障害の多くは、眼鏡や白内障の手術など、比較的安価でしかも普及率の低い治療で対応可能であるので、今後の改善目標になり得るとしている。

歯科疾患は、罹患率が極めて高く、治療法も確立されている。したがって、ひとたびエビデンスが得られれば、歯の健康や口腔機能の維持は、認知機能低下の有効な予防策の一つとして推奨されるべきである。

4. 遺伝要因と環境要因の交互作用

Dekhtyar らは、遅発性認知症の要因として最もよく知られている遺伝因子である apolipoprotein ε4

(APOE-ε4) と環境要因との関係を報告した⁸⁾。スウェーデン人を対象に、構造方程式モデリングを使用して、これまでの研究で確認された4つの環境要因(幼少期の教育、中年期の仕事の複雑さ、高齢期の余暇活動、高齢期のソーシャルネットワーク)から認知機能予備力の指標を生成した。平均年齢73歳の約2,500人の中で、APOE-ε4キャリア(少なくとも一つのアレルを有する者)は28.5%であり、平均6.3年縦断調査した結果、認知症発症率は、年間1.5%であった。認知機能予備力が低い場合、APOE-ε4キャリアの認知症発症のリスクを1とすると、ノンキャリアは0.42であり大きな差があった。一方、認知機能予備力が高い場合、ε4キャリアの認知症発症のリスクは0.29であり、予備力が低い場合と比べて著しく低く、ノンキャリアで予備力が高い場合の0.24とほとんど差がなかった。すなわち、認知機能予備力で示される修正可能な4つの環境要因による予防効果は絶大で、認知症の遺伝的リスクが高い人において特に効果的である可能性が示された。

アメリカの修道女(生活習慣がほぼ等しい)を対象とした研究では、APOE-ε4のキャリアかつ9歯以下の者では、それぞれ単独のリスクファクターを持つ者に比べて、遅延再生課題の成績が悪いと報告されている⁹⁾。日本では、軽度記憶障害は、APOE-ε4キャリアかつ9歯以下の人のみで高く(OR, 2.82; 95% CI, 1.15-6.91)、片方のリスクファクターのみでは、リスクなし群とほとんど差がなかったという報告もある¹⁰⁾。

これらの結果からすると、歯の状態や口腔機能と認知機能との関連を検討する際には、遺伝的要因との交互作用(Effect Modification)も考慮すべきであろう。

5. 歯の状態や口腔機能が認知機能と関連に対する批判的意見

一方、歯の状態や口腔機能が認知機能と関連があるという論文が近年急増してきたことに対して、Thomson らのような批判的な意見が出てきている¹¹⁾。彼らは、「観察研究からは両者に関連があると言えるかもしれない、しかし、幼少期に知能指数の高い人は、歯の状態がよく、定期的なケアも受け、生涯にわたり歯を失うことも少ない¹²⁾。彼らは、高齢期においても認知機能が高い。逆に、幼少期に知能指数が低い人は、疾患にかかる頻度が高く、治療を受ける機会も少なく、歯を失う。その差が顕著になるのは高齢期であるというだけである」と述べている。要するに、歯の喪失は、生涯にわたる認知機能、生活習慣、

社会経済的状況の結果であり、歯の状態が認知機能に影響を及ぼすのではないと論じている¹¹⁾。そしてこのことが、高齢者に対する不必要な歯科補綴介入を招きかねないと危惧している。

しかし、幼少期の知能指数や生活習慣、社会経済状況は、歯科疾患のみならず、すべての生活習慣病に関連していると考えられ、そのような考え方であれば、歯の状態と同様に高血圧、肥満、運動不足などをリスクファクターに含めることができない。歯科疾患だけ排除することは公平でない。

幼少期の知能、教育歴や社会経済状況と歯の状態とは必ずしも一致するとは限らない。したがって、教育歴や社会経済状況など、既知のリスクファクターを調整して分析した研究の結果は、事実として認めるべきである。確かに歯科補綴介入による認知症予防や遅延のエビデンスは得られていないが、歯や口腔機能を維持すれば、その後認知機能の低下が著しいという事実から、認知症の予防として認めるべきである。少なくとも、咀嚼機能が低下している人には、認知症のリスクを説明し、歯科補綴治療を行うかは別にして、生活習慣の改善を勧めても、社会や個人にとって何の不利益はないと考えられる。

II. 大阪大学の学際的研究 (SONIC study)

1. 概要

我々は、健康長寿の要因を探索することを目的に、2010年より、70歳(准高齢者)約1,000名、80歳(高齢者)約1,000名、90歳(超高齢者)約300名と100歳以上(百寿者)を対象にして、前向きコホート研究を始めた。Septuagenarian (70歳), Octogenarian (80歳), Nonagenarian (90歳) Investigation with Centenarian (100歳)の頭文字を取って、SONIC研究と名づけている(図1)。

SONIC研究は、大阪大学大学院人間科学研究科と東京都健康長寿医療センター研究所(老年心理学)、大阪大学大学院医学系研究科と慶應義塾大学医学部(老年内科学)、大阪大学大学院歯学研究科(歯科補綴学、歯周病学)、東京大学医学系研究科(栄養疫学)の研究者らによる文理融合型の学際的な研究である。各年齢別コホートは、3年ごとに追跡調査を行い、心身の健康状態の変化や死亡について情報を収集している。我々の研究グループには、さまざまな分野の専門家が参加しているため、社会経済的要因、性格傾向、ライフスタイル、趣味や余暇活動、生活習慣病とその治療状況、血圧、動脈硬化、換気機能など理学検

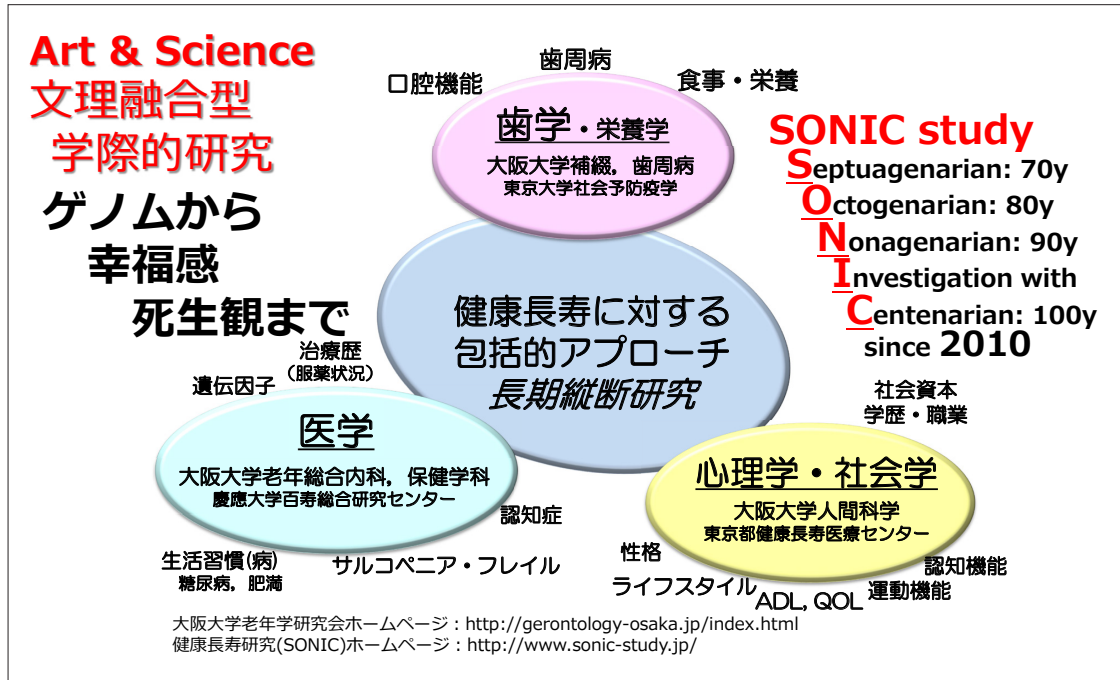


図 1 SONIC 研究の概要

SONIC 研究は、健康長寿の要因を探索することを目的とした、大阪大学を中心とした文理融合型の学際的な長期縦断研究である。

査項目、認知機能、運動機能、身体計測値、食品摂取状況、栄養状態、血中の老化指標、APOE を含む疾患や老化関連遺伝子、歯科疾患や口腔機能など、健康長寿に関連する多種多様な膨大なデータを収集している。対象地域は、兵庫県の伊丹市と朝来市、東京都の板橋区と西多摩郡・青梅市とし、各地区の該当年齢の全住民を対象としている。4 地区は関西と関東のそれぞれの都市部と農村部であり、地域差の検証も可能である。

本研究の最大の特長は、各専門領域のデータを統合し、健康長寿にとって真に何がどの程度重要なのかについて多角的かつ公平に検討し、健康長寿の要因を包括的に探求する学際的な老年学の研究を目指していることである。これまでの健康長寿に関する疫学研究については、それぞれの領域が独立して、関心のある項目を検討しているものがほとんどであった。さらに歯や口腔機能と医学や生理学系の項目あるいは心理学、社会学的項目を、それぞれの専門家が取得した信頼性の高い検査に基づいたデータで検討を行った研究はほとんどない。認知症に限らず、健康長寿の要因を包括的に捉えるには、関係があるとされるすべての要因を同時に考慮に入れる必要があり、それぞれの専門の研究者による共同研究は必須である。SONIC 研究は、

これを達成した世界でも数少ない研究のうちの一つである。

2. 口腔と認知機能

これまで、本研究から歯の喪失の過程と要因、口腔機能とその変化、口腔と栄養、口腔と動脈硬化、口腔と運動機能、口腔と認知機能などについて報告してきた¹³⁾。口腔と心身の健康との関係には、ほぼすべて栄養が媒介しているが、その他の要因も示唆されている。

高齢期の生活機能を著しく低下させる認知症の増加は、社会的な問題となっており、その予防についてさまざまな分野で研究が行われている。歯科の分野においても、歯数の減少が、認知症の発症に関与している可能性について報告されているが、これまでの研究では、歯科の指標として残存歯数が主に用いられており、咬合支持状態や客観的な口腔機能に焦点を当てたものはほとんどなかった。そこで我々は、咬合支持・口腔機能と認知機能との関連について、多変量解析を用いて包括的な検討を行った。以下の研究は、教育歴、経済状況、独居か否か、外出頻度、家族以外との交流、飲酒、高血圧、糖尿病、脂質異常症、脳卒中の既往、悪性腫瘍、うつ傾向、握力、歩行速度、歯周病

など、これまで認知症のリスクファクターとされてきたほぼすべての要因を調整している。

最初に、横断的な検討において、咬合力の低下が認知機能低下に関連するかを示すために、生活機能が高く保たれた者のみを対象とした解析を行った。その結果、重回帰分析によって、交絡因子を調整したうえでも、咬合力は認知機能低下と有意な関連が認められた¹⁴⁾。さらに、APOEを含めたパス解析を用いた検討では、咬合力は、直接的に、また食物摂取を介して間接的に認知機能と関連することが明らかとなった¹⁵⁾。また、口腔感覚と認知機能との関連を検討した解析では、口腔感覚が低い人は認知機能が低下していることが明らかとなった¹⁶⁾。

次に、3年間の縦断的な検討により、臼歯部の咬合支持喪失が認知機能低下に与える影響について検討した結果、臼歯部の咬合支持喪失は、認知機能低下に有意な関連を示した¹⁷⁾。さらに、咬合力と3年間での認知機能の低下との関連について多変量解析を用いて検討した結果、咬合力を高く維持できている者は、低い者に比べて、さまざまな交絡因子を調整したうえでも、認知機能低下が緩やかであることが示された。その一方で、歯数は認知機能と有意な関連が認められず、認知機能を維持するためには、歯の数ではなく咀嚼機能が重要であることが示唆された¹⁸⁾。最近では、認知機能の低下とうつ傾向を併せ持つものを心理的フレイルと定義し、傾向スコアを用いた分析によって、咬合力は歯数を調整したうえでも心理的フレイルに関連があることを示した¹⁹⁾。

口腔状態と認知機能低下との関連を説明するメカニズムとして、歯周疾患による感染、歯根膜感覚の減少、栄養摂取、共通の遺伝因子などが推察されているが、本研究の結果から考えると、咀嚼機能と関係が強い栄養摂取の影響が少なくないと考えられる。さまざまなリスク因子を考慮に入れたうえでも、咬合支持・口腔機能の低下が認知機能に影響すること、また歯の数よりも咬合力の方がより重要であることが示唆されたことから、適切な欠損補綴治療によって口腔機能を回復することが、認知機能を維持するうえでも重要であると考えられる。

利益相反

本稿に関連し、開示すべき利益相反はない。

文 献

- 1) Fratiglioni L, Marseglia A, Dekhtyar S. Ageing without dementia: can stimulating psychosocial and lifestyle experiences make a difference?. *Lancet Neurol* 2020; 19: 533-43.
- 2) Livingston G, Huntley J, Sommerlad A, Ames D, Ballard C, Banerjee S et al. Dementia prevention, intervention, and care: 2020 report of the Lancet Commission. *Lancet* 2020; 396: 413-46.
- 3) Lee M, Whitsel E, Avery C, Hughes TM, Griswold ME, Sedaghat S et al. Variation in population attributable fraction of dementia associated with potentially modifiable risk factors by race and ethnicity in the US. *JAMA Netw Open* 2022; 5: e2219672.
- 4) Canevelli M, Lucchini F, Quarata F, Bruno G, Cesari M. Nutrition and dementia: evidence for preventive approaches?. *Nutrients* 2016; 8: 144.
- 5) Katherine LT. Nutrient intake, nutritional status, and cognitive function with ageing. *Ann N Y Acad Sci* 2016; 1367: 38-49.
- 6) Di Marco LY, Marzo A, Muñoz-Ruiz M, Ikram MA, Kivipelto M, Ruefenacht D et al. Modifiable lifestyle factors in dementia: a systematic review of longitudinal observational cohort studies. *J Alzheimers Dis* 2014; 42: 119-35.
- 7) Ehrlich JR, Goldstein J, Swenor BK, Whitson H, Langa KM, Veliz P. Addition of vision impairment to a life-course model of potentially modifiable dementia risk factors in the US. *JAMA Neurol* 2022; 79: 623-6.
- 8) Dekhtyar S, Marseglia A, Xu W, Darin-Mattsson A, Wang HX, Fratiglioni L. Genetic risk of dementia mitigated by cognitive reserve: A cohort study. *Ann Neurol* 2019; 86: 68-78.
- 9) Stein PS, Kryscio RJ, Desrosiers M, Donegan SJ, Gibbs MB. Tooth loss, apolipoprotein E, and decline in delayed word recall. *J Dent Res* 2010; 89: 473-7.
- 10) Okamoto N, Morikawa M, Amano N, Yanagi M, Takasawa S, Kurumatani N. Effects of tooth loss and the apolipoprotein e ε4 allele on mild memory impairment in the fujiwara-kyo study of Japan: A nested case-control study. *J Alzheimers Dis* 2017; 55: 575-83.
- 11) Thomson WM, Barak Y. Tooth loss and dementia: A critical examination. *J Dent Res* 2021; 100: 226-31.
- 12) Thomson WM, Broadbent JM, Caspi A, Poulton R, Moffitt TE. Childhood IQ predicts age-38 oral disease experience and service-use. *Community Dent Oral Epidemiol* 2019; 47: 252-8.
- 13) 八田昂大, 室谷有紀, 池邊一典. 人生100年時代における歯科の重要性について: 高齢者を対象とした10年間にわたる文理融合型研究から得られたエビデンスより. *日歯医師会誌* 2023; 76: 347-54.
- 14) Takeshita H, Ikebe K, Gondo Y, Inagaki H, Masui Y, Inomata C et al. Association of occlusal force with cognition in independent older Japanese people. *JDR Clin Trans Res* 2016; 1: 69-76.
- 15) Ikebe K, Gondo Y, Kamide K, Masui Y, Ishizaki T, Arai

- Y et al. Occlusal force is correlated with cognitive function directly as well as indirectly via food intake in community-dwelling older Japanese: From the SONIC study. *PLoS One* 2018;13: e0190741.
- 16) Fukutake M, Ogawa T, Ikebe K, Mihara Y, Inomata C, Takeshita H et al. Impact of cognitive function on oral perception in independently living older people. *Clin Oral Investig* 2019; 23: 267-71.
- 17) Hatta K, Ikebe K, Gondo Y, Kamide K, Masui Y, Inagaki H et al. 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: 1439-46.
- 18) Hatta K, Gondo Y, Kamide K, Masui Y, Inagaki H, Nakagawa T et al. Occlusal force predicted cognitive decline among 70- and 80-year-old Japanese: A 3-year prospective cohort study. *J Prosthodont Res* 2020; 64: 175-81.
- 19) Akema S, Mameno T, Nakagawa T, Inagaki H, Fukutake M, Hatta K et al. Relationship between occlusal force and psychological frailty in Japanese community-dwelling older adults: The Septuagenarians, Octogenarians, Nonagenarians Investigation with Centenarians study. *J Am Geriatr Soc* 2023; 71: 1819-28.

著者連絡先：池邊 一典
〒 565-0871 大阪府吹田市山田丘 1 番 8 号
Tel: 06-6879-2954
Fax: 06-6879-2957
E-mail: ikebe.kazunori.dent@osaka-u.ac.jp



総 説

疫学研究から見た口腔機能と認知症の関係

山本龍生

Association between Oral Function and Dementia from Epidemiological Studies

Tatsuo Yamamoto

抄 録

地球規模で高齢化が進む中、要介護になる原因として認知症が大きな問題となっている。認知症の者は歯科口腔保健状態が不良であることが横断研究によって示された。縦断研究によって、歯科口腔保健がその後の認知症発症や認知機能低下に影響するという報告がなされるようになった。著者らが歯科口腔保健と認知症に関するコホート研究を論文発表した2012年頃までは縦断研究が少なく、歯の喪失が認知症発症や認知機能低下に関連するという結果と関連しなかったという結果が混在していた。その後2014年に著者がレビューを行ったところ、歯数に関しては認知症発症や認知機能低下との間に有意な関連を認めたという原著論文が増えていた。2023年5月に文献検索すると、システマティックレビューが複数存在し、歯数に関しては7編あり、そのうち5編はメタ分析であり、有意な関連が得られていた。一方で、ライフコースアプローチの視点からの批判が出ており、高齢期の歯数と認知機能との関連は、認知機能の正常な小児と低い小児との違いが高齢期に現れているだけであるという指摘がなされた。今後はこれらの批判に耐え得るエビデンスを創出するため、因果推論を含めた更なる疫学研究や、疫学研究と臨床研究及び基礎研究などとのコラボレーションが望まれる。

キーワード

認知症, 疫学研究, 歯数, システマティックレビュー, 歯周病

ABSTRACT

As the global population ages, dementia has emerged as a prominent concern in terms of long-term care. Cross-sectional studies have shown that individuals affected by dementia have poor oral health. Although longitudinal studies have demonstrated the association of oral health with the onset of dementia and cognitive decline before 2012, these studies were limited and presented inconsistent findings; for example, the association between tooth loss and the onset of dementia and cognitive decline was inconsistent among them. In 2014, a review performed by the authors identified several relevant original articles that found an association between the number of teeth in an individual and the incidence of dementia and cognitive decline. A literature search performed in May 2023 found seven systematic reviews, of which five were meta-analyses, that investigated and substantially supported this association. However, critiques from a life course perspective have been raised, contending that the association between the number of teeth and cognitive function in the older population simply reflects the disparities between children with normal cognitive function and those with impaired cognitive function at an older age. To generate robust evidence capable of withstanding such criticisms, further epidemiological research that incorporates causal inference and fosters collaboration among epidemiological, clinical, and fundamental research groups is highly desirable.

Key words:

Dementia, Epidemiological study, Number of teeth present, Systematic review, Periodontal disease

神奈川歯科大学歯学部社会歯科学系社会歯科学講座口腔衛生学分野

Department of Preventive Dentistry and Dental Public Health, Kanagawa Dental University

受領: 2023年6月23日/受理: 2024年5月14日/公開: 2025年5月30日

Received on June 23, 2023/Accepted on May 14, 2024/Published on May 30, 2025

I. はじめに

2018年8月5日に認知症と口腔機能研究会の第1回世話人打ち合わせ会／設立世話人会が開催され、そこで著者は「疫学調査から見た認知症と口腔機能の関係」と題した講演をさせていただく機会を得た。講演では、認知症の現状（有病率）、疫学研究における歯科口腔保健と認知機能・認知症との関係（歴史的変遷、近年の動向、想定される経路）、疫学研究における今後の展望についてお話をさせていただいた。本総説では、この講演内容に沿って、さらに新たな知見も追加して、それらをもとに私見を述べさせていただく。

II. 認知症の定義と分布

認知症とは正常に達した知的機能が後天的な器質性障害によって持続的に低下し、日常生活や社会生活に支障をきたすようになった状態で、それが意識障害のないときにみられると定義されている¹⁾。認知症患者は、記憶、見当識、行為、言語、感情などの高次脳機能が複数傷害され、自分のおかれた状況に対しての判断や行動が傷害された状態となる。また、認知症は多様な原因で引き起こされる症候群と位置づけられ、中枢神経変性疾患、脳血管障害、脳腫瘍などの脳における疾患の他、腎不全や肝不全などの臓器不全、内分泌機能異常症などの脳以外の疾患などが含まれ、その病態や症状は極めて多彩である。

地球規模で高齢化が進むなか、認知症患者の増加が大きな問題となっている。2040年には世界の約8,100万人が認知症に罹患すると推計されている²⁾。厚生労働省の研究班の推計では、2012年現在の認知症患者は462万人と、65歳以上人口の15.0%であり、2025年には700万人（65歳以上人口の5人に1人）になるとされている³⁾。厚生労働省が実施した2019年国民生活基礎調査の結果によると、認知症は要支援を含む要介護の原因の17.6%、要介護に限定するとその原因の24.3%を占め、それぞれ最も多かった⁴⁾。すなわち、認知症への対策は国内外における最も重要かつ喫緊の課題であると言える。

III. 疫学研究における口腔機能と認知症

1. 疫学研究の概要

疫学とは、人間集団を対象として、疾病、異常、障害などのあらゆる健康事象の原因を、宿主、環境、病

因の各面から包括的に分析して、そうした疾病、異常、障害を予防し、健康の増進をはかる学問である。疫学研究における分析の進め方は以下のとおりである。

1) 記述疫学

疾病を観察・記録し、集団における発現状況の特徴を解析することで疾病の関連要因に関する仮説を立てることを記述疫学という。対象集団の全体像把握・説明を目的としている。記述疫学は横断研究ともいい、後述の分析疫学と介入研究を含む縦断研究と区別される。

2) 分析疫学

記述疫学によって得られた疾病の関連要因に関する仮説を検証することを分析疫学という。分析疫学には症例対照研究（患者対照研究）とコホート研究（要因対照研究）がある。前者は、患者群と対照群における仮説要因の強弱を比較する方法であり、主として過去に遡って調査する。後者は仮説要因をもつ（または多い）集団ともたない（または少ない）集団について、疾病の発生率や有病率を調査比較する方法であり、主に将来にわたって追跡観察を行う。

3) 介入研究

記述疫学や分析疫学で疾病との関連が強く疑われた仮説要因について、その要因を与えることで疾病が発生し、与えなければ発生しないかを実験的に確かめる。

因果関係を証明する能力は、介入研究が最も高く、続いてコホート研究、症例対照研究、横断研究の順である。

2. 口腔機能と認知症の横断研究

多くの横断研究によって認知症患者の歯科口腔保健状態が不良であることが示されている。すなわち、認知症患者は健常な者よりも齲蝕が多く⁵⁻⁷⁾、喪失歯が多く^{5,6,8-14)}、歯周病が多く^{6,7,11,13,15)}、義歯が不安定で¹⁶⁾、歯と義歯の清掃状態が不良である^{7,16)}。しかし、横断研究では関連の時間性、すなわち認知症が先か、歯科口腔保健状態の悪化が先なのかという時間的な前後関係が不明であるために、それらの結果から因果関係を結論づけることはできない。一般に考えられるのは、認知症になった結果として口腔内が不良になったということであり¹⁷⁾、これまでこのような理解がなされてきた。しかし、以下に示すように口腔内の状態が認知症発症や認知機能低下に影響するという観点からの研究も行われていた。

3. 著者らが論文発表した2012年頃までの口腔機能と認知症に関する縦断研究

著者らは2010年に、愛知老年学的評価研究（現在は、日本老年学的評価研究）の高齢者のコホートデータを用いて歯科口腔保健状態と認知症発症の関連を分析する機会を得た。分析に先だって先行研究を検索した結果、口腔機能と認知症に関する縦断研究がすでに存在していた。

症例対照研究は2編あった。Kondoらは、49歳以上のアルツハイマー型認知症患者60人と性・年齢をマッチングさせた健常者120人を対象として、半分以上の歯の喪失経験と総義歯の使用はアルツハイマー型認知症のリスク因子となることを明らかにした¹⁸⁾。Gatzらは、65歳以上のアルツハイマー型認知症患者310人と健常者3,063人を対象として、35歳以前の歯の喪失経験が認知症とアルツハイマー型認知症のリスク因子となることを報告した¹⁹⁾。

コホート研究は3つあった。Steinらは、75～98歳の尼144人を対象とした12年間の追跡によって、歯が少ないほどアルツハイマー型認知症のリスクが上がる（0～9歯は10～28歯に対してハザード比が2.20（95%信頼区間：1.1～4.5））を明らかにした²⁰⁾。Kayeらは、28～72歳の597人を32年間追跡し、歯の喪失や歯周病が認知機能（Mini-Mental State Examination）の低下と関連することを報告した²¹⁾。一方、Shimazakiらは、59歳以上の517人を6年間追跡し、歯と認知機能（ベースラインに比べて、よい、変化なし、悪い）の関連はなかったことを報告した²²⁾。

4. 著者らの研究発表の反響

著者らが高齢者のコホートデータを用いて分析した結果、歯がほとんどなく義歯未使用の者は20歯以上の者よりも、年齢、性別、社会経済状態、生活習慣などの要因を考慮しても1.85（1.04～3.31）倍、認知症発症リスクが高くなることが明らかになった²³⁾。この研究結果は2011年1月の第21回日本疫学会学術総会で発表され、多くの新聞や雑誌等で取り上げられた。また、当時の日本歯科医師会会長であった大久保満男先生の目にとまり、さまざまな場面で紹介され、歯科関係者が広く知るところとなった。そして、2011年8月に交付された歯科口腔保健の推進に関する法律に関しての国会での議論にも、この研究成果が取り上げられ、歯科口腔保健の推進の重要性を説明する根拠となった。著者らが論文発表した2012年頃から、国内外で同様の研究成果が報告されるようになった。

5. 著者が2014年に行った口腔機能と認知症のレビュー

2014年には、口腔機能を含む歯科口腔保健状態と認知症または認知機能低下との関連に関する国内外の縦断研究の原著論文を整理する機会を得た²⁴⁾。2014年4～5月に、歯科口腔保健状態とその後の認知症発症または認知機能低下との関連を検討した縦断研究で、英語または日本語で書かれた原著論文を、医中誌WebとPubMedで検索した。医中誌Webでは、「認知症」と「口」または「歯」の検索用語で文献検索し、会議録を除く251編の文献リストを得たが、これらの中で該当する原著論文は得られなかった。PubMedでは「dental health」と「dementia」を検索用語として文献検索し、484編の文献リストを得、タイトルと抄録から必要なものを入手した。得られた文献を、口腔衛生、歯周病、歯数、咬合、咀嚼、その他に分類してレビューを行った。それらのうち本総説の口腔機能と関連が深い歯周病、歯数、咬合、咀嚼についての概略は以下のとおりである。

1) 歯周病

5つのコホート研究によって歯周組織の状態とその後の認知症発症または認知機能低下との関連が検討された。

認知症の診断をアウトカムとした3編の研究のうちの1編では有意な関連がみられたが、その他は有意な関連がみられなかった。米国の158人を対象としたコホート研究では、アルツハイマー型認知症になった者は認知機能が正常のままであった者に比較して歯周病菌に対する血清抗体価が有意に高かった²⁵⁾。フランスの405人を15年以上追跡した研究や2型糖尿病の者11,140人を5年間追跡調査した研究では歯周組織の状態と認知症発症との間に有意な関係はみられなかった^{26, 27)}。

認知機能低下をアウトカムとした3編のうち2編は有意な関係がみられた。米国の男性597人を32年間追跡したコホート研究では、45.5歳よりも高齢に限ると10年間あたりの歯槽骨の吸収とポケットの深さの増大が大きい者ほど、認知機能の低下が有意であった²¹⁾。また、米国の947人の認知機能を2年間追跡した研究では、歯肉炎の指数が高いほど認知機能の低下が有意であった²⁸⁾。一方、前述した2型糖尿病の11,140人を5年間追跡調査した研究では、歯肉の状態と認知機能低下との間に有意な関係はみられなかった²⁷⁾。

2) 歯数

歯数が認知症発症や認知機能低下に及ぼす影響を検

表 1 口腔機能と認知症発症・認知機能低下との関連に関する縦断研究のシステマティックレビュー

出版年	著者	口腔 ^a				認知機能				メタ分析 あり	横断 研究 を含む	収集期間 (検索時期)	引用 論文 数 ^b
		歯数	歯周病	口腔 保健	補綴	認知症	認知機能 低下	Alzheimer 型	脳血管 性				
2016	Cerutti-Kopplin et al.	◎	△			●	●			● (歯数のみ)		～2014年12月	10
2016	Shen et al.	○				●					●	～2015年6月	11
2016	Wu et al.	△	△			●	●					～2013年3月	11
2019	Nangle et al.			○			●				●	(2018年8月)	23
2019	Nascimento et al.		△				●				●	(2018年9～10月)	8
2020	Nadim et al.		◎			●				●		～2018年11月	12
2021	Ahmed et al.				○		●				●	2000～2019年	15
2021	Borsa et al.		○					●			●	2010～2021年6月	5
2021	Qi et al.	◎				●	●			●		～2020年3月	14
2022	Asher et al.	◎	◎			●	●			●		～2022年4月	24
2023	Larvin et al.	◎				●	●			●	●	～2022年2月	39
2023	Li et al.	◎				●	●	●	●	●		～2022年5月	21
2023	Said-Sadier et al.		○			●	●	●			●	～2021年9月	11

^a 口腔における記号の説明：

◎：メタ分析による有意な関連

○：システマティックレビューによる有意な関連の結論

△：更なる検討が必要であるとの記載

^b システマティックレビューまたはメタ解析に用いた論文数

討した縦断研究の原著論文 8 編のうち 6 編は、歯の喪失が認知症発症または認知機能低下のリスクとなることを示し、1 編は有意な関係はみられず、1 編は喪失歯数が多いほどリスクが低くなるという逆の結果であった。

アウトカムを認知症発症とした 6 編のうち、2 編はすでに紹介した症例対照研究^{18,19)}、残りの 4 編はすでに紹介した 2 編^{20,23)}を含むコホート研究であり、すでに紹介した 1 編のコホート研究²²⁾を除き、いずれも歯の喪失がその後の認知症発症のリスクとなることを示した。未紹介のコホート研究 1 編は、2 型糖尿病の者 11,140 人を 5 年間追跡調査し、歯数が 22 以上の者を基準とした認知症発症のハザード比が、1～21 歯の者では 1.24 (1.05～1.46)、無歯者では 1.48 (1.24～1.78) と有意に高くなった²⁷⁾。

フランスで行われた 405 人を 15 年以上追跡したコホート研究では、低学歴者では 11 歯未満を失った者を基準として 11 歯以上を失った者の認知症発症のハザード比が 0.30 (0.11～0.79) と有意に低くなった²⁶⁾。

アウトカムを認知機能低下とした論文 3 編のうち 2 編では有意な関係がみられた。米国の男性 597 人を 32 年間追跡したコホート研究では、10 年間あたりの喪失歯数の多い者ほど、認知機能の低下が有意であった²¹⁾。2 型糖尿病の 11,140 人を 5 年間追跡調査した研究では、歯数が 22 以上の者を基準として認知機能低下のハザード比が、1～21 歯の者では 1.23 (1.10～1.38)、無歯者では 1.39 (1.21～1.59) と有意に高くなった²⁷⁾。一方、すでに紹介した日本のコホート研究では歯数と認知機能の関連はみられなかった²²⁾。

3) 咬合

咬合に関しては、義歯使用の有無と認知症発症との関連を検討した 2 編のコホート研究がいずれも有意な関係を報告している。著者らが行った 65 歳以上の 4,425 人を 4 年間追跡したコホート研究では、20 歯以上の者を基準として、歯がほとんどなく義歯未使用の者は、認知症発症のハザード比が 1.85 (1.04～3.31) であったが、歯がほとんどなくても義歯を使用している者のハザード比は 1.16 (0.78～1.74) と 20 歯以上の者との間に有意差は認められなかった²³⁾。米国民 5,468 人を 18 年間追跡した研究では男性において、上顎に 10 歯以上かつ下顎に 6 歯以上を有する者を基準として、上下顎に有する歯がそれ未満で、なおかつ義歯未使用の者は、ハザード比が 1.91 (1.13～3.21) と有意に高かった²⁹⁾。

義歯使用の有無と認知機能低下の関連を検討したコホート研究は 1 編あり、日本の施設入所者 517 人を 6 年間追跡した結果、歯数および義歯使用の有無と認知機能との間に有意な関連はみられなかった²²⁾。

4) 咀嚼

咀嚼能力と認知症発症の関連を検討したコホート研究は著者らの報告 1 編であり、何でもよくかめると答えた者を基準として、ほとんどかめないと答えた者は、認知症発症のハザード比が 1.47 (0.95～2.25) であったが有意ではなかった²³⁾。

6. システマティックレビューに関する近年の動向

2023 年 5 月に PubMed により「oral health」または「dental health」と「dementia」で原著と総説を含めた論文の検索を行った。その結果、著者が 2014 年にレビューを行った頃の 1974 年～2013 年には 466

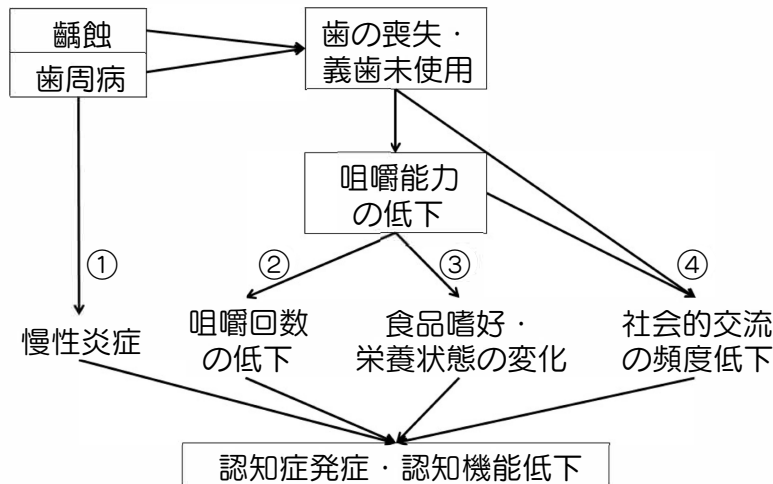


図1 口腔機能から認知症に至る想定経路

編であったが、その後の2014年～2023年には3倍以上の1,556編となっていた。さらに、タイトルまたは抄録に「systematic review」を含む論文に限定したところ94編となり、抄録から口腔機能と認知症に関連する論文を13編入手した（表1）³⁰⁻⁴²⁾。

歯数に関しては7編のシステマティックレビューがあり、そのうち5編はメタ分析もなされており、有意な関連が得られた。歯周病については、2019年までに発表されたシステマティックレビューでは、更なる検討を要するというコメントが多かったが、それ以降は引用論文数の増加とともにメタ分析による検討もなされ、次第に有意な関連が報告されるようになってきた。その他、歯数や歯周病などの口腔内状態を総括した口腔保健の指標や欠損補綴治療に関するシステマティックレビューも出始めた。

7. 口腔機能から認知症に至る想定経路

口腔機能から認知症発症や認知機能低下への想定経路を図1に示した。疫学研究のみならず、臨床研究や基礎研究の結果を踏まえると、少なくとも4つの経路が想定される。

まず、図の①の経路は以下のように説明できる。歯周病は歯の喪失原因であるとともに⁴³⁾、長期の慢性炎症であるために、歯周組織の炎症からさまざまな物質が血液を介して全身の臓器への影響する可能性が指摘されている⁴⁴⁾。一方、血中の炎症性マーカーが認知症の原因や増悪因子として注目されている⁴⁵⁾。したがってこれらの歯周病から認知症発症・認知機能低下への経路が考えられる。

図の②の経路として、歯の喪失によって咀嚼能力が低下し、かむことによる脳への刺激が少なくなるため

に、脳の認知領域の退行性変化が起こる可能性がある⁴⁶⁾。さらに、図の③の経路として、咀嚼能力の低下によって生野菜等の摂取が減り、ビタミン等の栄養不足が起こると予想される⁴⁷⁾。これらビタミン等の栄養不足は認知症発症のリスク因子であり、このような栄養からの経路も考えられる⁴⁸⁾。栄養の経路は横断データを用いたパス解析によっても明らかにされている⁴⁹⁾。また6年間のコホートデータを用いた媒介分析では、高齢女性において歯の喪失から認知症発症までの経路に野菜や果物の摂取不足が大きな役割を果たすことが明らかにされた⁵⁰⁾。

そしてこの媒介分析では、高齢男性において歯の喪失から認知症発症までの経路に友人・知人との交流人数が影響すること、すなわち歯の喪失によって社会的な交流が減少した結果、認知症発症リスクが高まっていることが明らかにされている（図の④の経路）⁵⁰⁾。

IV. 疫学研究における今後の展望

これまで述べてきたように、歯数と認知症発症・認知機能低下との関係は、かなり多くの縦断研究から同様の有意な関連がみられており、システマティックレビューでも明らかな関連であるとの共通認識となってきた。歯周病と認知症発症・認知機能低下との関連についても、システマティックレビューが出されるようになってきているが、まだ十分な共通認識には至っていないと思われる。歯周病は歯数と異なり、その評価法がさまざまであることも、研究結果の多様性につながっている可能性がある。

一方で近年、歯数と認知症発症・認知機能低下との関係は見せかけであるという批判が投げかけられてい

る⁵¹⁾。彼らの主張はライフコースアプローチの視点からであり、その論理は以下のとおりである。小児期の認知機能が高い人は、生涯を通じて口腔の健康状態が良く、定期的な歯科治療を受けることができるため、ライフコースを通じて失う歯が少なくなる。また、高齢になっても認知機能が良好である可能性が高くなる。それに対して認知機能の低い小児は、歯科疾患の有病率が高く、ケアへのアクセスも悪いため歯を失う本数も多くなる。20歳代半ば以降の年齢で2つのグループを比較すると、幼少期に認知能力が低かったグループのほうがより多くの歯を失い、老年期に最も顕著に現れるという仮説である。

疫学研究においては、この批判に耐えられる知見を蓄積する必要がある。今後は観察研究のデータを用いた因果推論や、介入研究が進められることを期待する。また、疫学研究を補完する臨床研究や、メカニズムに踏み込んだ基礎研究との連携も必要となってくると思われる。疫学に関わる研究者、臨床研究や基礎研究を行う者、そして歯学のみならず医学やさまざまな領域の研究者や臨床家、行政や政策立案者などが一堂に会する本研究会の役割はますます重要となると考える。

【利益相反】

本論文には利益相反に相当する事項はない。

文 献

- 1) 日本認知症学会. 認知症テキストブック. 東京: 中外医学社; 2014, 8.
- 2) Ferri CP, Prince M, Brayne C, Brodaty H, Fratiglioni L, Ganguli M et al. Global prevalence of dementia: a Delphi consensus study. *Lancet* 2005; 366: 2112-7.
- 3) 内閣府. 平成 28 年版高齢社会白書 (概要版). <<https://www8.cao.go.jp/kourei/whitepaper/w-2016/html/gaiyou/index.html>>; 2016.
- 4) 厚生労働省. 2019 年国民生活基礎調査の概況. <<https://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/k-tyosa/k-tyosa19/index.html>>.
- 5) Avlund K, Holm-Pedersen P, Morse DE, Viitanen M, Winblad B. Tooth loss and caries prevalence in very old Swedish people: the relationship to cognitive function and functional ability. *Gerodontology* 2004; 21: 17-26.
- 6) Wu B, Plassman BL, Crout RJ, Liang J. Cognitive function and oral health among community-dwelling older adults. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2008; 63: 495-500.
- 7) Syrjala AM, Ylostalo P, Ruoppi P, Komulainen K, Hartikainen S, Sulkava R et al. Dementia and oral health among subjects aged 75 years or older. *Gerodontology* 2012; 29: 36-42.
- 8) Henriksen BM, Engedal K, Axell T. Cognitive impair-

- ment is associated with poor oral health in individuals in long-term care. *Oral Health Prev Dent* 2005; 3: 203-7.
- 9) Kim JM, Stewart R, Prince M, Kim SW, Yang SJ, Shin IS et al. Dental health, nutritional status and recent-onset dementia in a Korean community population. *Int J Geriatr Psychiatry* 2007; 22: 850-5.
 - 10) Stewart R, Hirani V. Dental health and cognitive impairment in an English national survey population. *J Am Geriatr Soc* 2007; 55: 1410-4.
 - 11) Stewart R, Sabbah W, Tsakos G, D'Aiuto F, Watt RG. Oral health and cognitive function in the Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *Psychosom Med* 2008; 70: 936-41.
 - 12) Grabe HJ, Schwahn C, Volzke H, Spitzer C, Freyberger HJ, John U et al. Tooth loss and cognitive impairment. *J Clin Periodontol* 2009; 36: 550-7.
 - 13) Sabbah W, Watt RG, Sheiham A, Tsakos G. The role of cognitive ability in socio- economic inequalities in oral health. *J Dent Res* 2009; 88: 351-5.
 - 14) Okamoto N, Morikawa M, Okamoto K, Habu N, Hazaki K, Harano A et al. Tooth loss is associated with mild memory impairment in the elderly: the Fujiwara-kyo study. *Brain Res* 2010; 1349: 68-75.
 - 15) Noble JM, Borrell LN, Papapanou PN, Elkind MS, Scarmeas N, Wright CB. Periodontitis is associated with cognitive impairment among older adults: analysis of NHANES-III. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009; 80: 1206-11.
 - 16) Adam H, Preston AJ. The oral health of individuals with dementia in nursing homes. *Gerodontology* 2006; 23: 99-105.
 - 17) Naorungroj S, Slade GD, Beck JD, Mosley TH, Gottesman RF, Alonso A et al. Cognitive decline and oral health in middle-aged adults in the ARIC study. *J Dent Res* 2013; 92: 795-801.
 - 18) Kondo K, Niino M, Shido K. A case-control study of Alzheimer's disease in Japan-significance of life-styles. *Dementia* 1994; 5: 314-26.
 - 19) Gatz M, Mortimer JA, Fratiglioni L, Johansson B, Berg S, Reynolds CA et al. Potentially modifiable risk factors for dementia in identical twins. *Alzheimers Dement* 2006; 2: 110-7.
 - 20) Stein PS, Desrosiers M, Donegan SJ, Yepes JF, Kryscio RJ. Tooth loss, dementia and neuropathology in the Nun study. *J Am Dent Assoc* 2007; 138: 1314-22; quiz 1381-1312.
 - 21) Kaye EK, Valencia A, Baba N, Spiro A, 3rd, Dietrich T, Garcia RI. Tooth loss and periodontal disease predict poor cognitive function in older men. *J Am Geriatr Soc* 2010; 58: 713-8.
 - 22) Shimazaki Y, Soh I, Saito T, Yamashita Y, Koga T, Miyazaki H et al. Influence of dentition status on physical disability, mental impairment, and mortality in institutionalized elderly people. *J Dent Res* 2001; 80: 340-5.
 - 23) Yamamoto T, Kondo K, Hirai H, Nakade M, Aida J, Hirata Y. Association between self-reported dental health status and onset of dementia: a 4-year prospective cohort study of older Japanese adults from the

- Aichi Gerontological Evaluation Study (AGES) Project. *Psychosom Med* 2012; 74: 241-8.
- 24) 日本歯科医師会・健康長寿社会に寄与する歯科医療・口腔保健のエビデンス 2015：日本歯科医師会；2015.
 - 25) Sparks Stein P, Steffen MJ, Smith C, Jicha G, Ebersole JL, Abner E et al. Serum antibodies to periodontal pathogens are a risk factor for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 2012; 8: 196-203.
 - 26) Arrive E, Letenneur L, Matharan F, Laporte C, Helmer C, Barberger-Gateau P et al. Oral health condition of French elderly and risk of dementia: a longitudinal cohort study. *Community Dent Oral Epidemiol* 2012; 40: 230-8.
 - 27) Batty GD, Li Q, Huxley R, Zoungas S, Taylor BA, Neal B et al. Oral disease in relation to future risk of dementia and cognitive decline: prospective cohort study based on the Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron Modified-Release Controlled Evaluation (ADVANCE) trial. *Eur Psychiatry* 2013; 28: 49-52.
 - 28) Stewart R, Weyant RJ, Garcia ME, Harris T, Launer LJ, Satterfield S et al. Adverse oral health and cognitive decline: the health, aging and body composition study. *J Am Geriatr Soc* 2013; 61: 177-84.
 - 29) Paganini-Hill A, White SC, Atchison KA. Dentition, dental health habits, and dementia: the Leisure World Cohort Study. *J Am Geriatr Soc* 2012; 60: 1556-63.
 - 30) Cerutti-Kopplin D, Feine J, Padilha DM, de Souza RF, Ahmadi M, Rompre P et al. Tooth loss increases the risk of diminished cognitive function: A systematic review and meta-analysis. *JDR Clin Trans Res* 2016; 1: 10-9.
 - 31) Shen T, Lv J, Wang L, Wang W, Zhang D. Association between tooth loss and dementia among older people: a meta-analysis. *Int J Geriatr Psychiatry* 2016; 31: 953-5.
 - 32) Wu B, Fillenbaum GG, Plassman BL, Guo L. Association between oral health and cognitive status: A systematic review. *J Am Geriatr Soc* 2016; 64: 739-51.
 - 33) Nangle MR, Riches J, Grainger SA, Manchery N, Sachdev PS, Henry JD. Oral health and cognitive function in older adults: A systematic review. *Gerontology* 2019; 65: 659-72.
 - 34) Nascimento PC, Castro MML, Magno MB, Almeida A, Fagundes NCF, Maia LC et al. Association between periodontitis and cognitive impairment in adults: A systematic review. *Front Neurol* 2019; 10: 323.
 - 35) Nadim R, Tang J, Dilmohamed A, Yuan S, Wu C, Bakre AT et al. Influence of periodontal disease on risk of dementia: a systematic literature review and a meta-analysis. *Eur J Epidemiol* 2020; 35: 821-33.
 - 36) Ahmed SE, Mohan J, Kalaignan P, Kandasamy S, Raju R, Champakesan B. Influence of dental prostheses on cognitive functioning in elderly population: A systematic review. *J Pharm Bioallied Sci* 2021; 13: S788-S794.
 - 37) Borsa L, Dubois M, Sacco G, Lupi L. Analysis the link between periodontal diseases and Alzheimer's disease: A systematic review. *Int J Environ Res Public Health* 2021; 18: 9312.
 - 38) 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: 2039-45.
 - 39) Asher S, Stephen R, Mantyla P, Suominen AL, Solomon A. Periodontal health, cognitive decline, and dementia: A systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *J Am Geriatr Soc* 2022; 70: 2695-709.
 - 40) Larvin H, Gao C, Kang J, Aggarwal VR, Pavitt S, Wu J. The impact of study factors in the association of periodontal disease and cognitive disorders: systematic review and meta-analysis. *Age Ageing* 2023; 52: afad015.
 - 41) Li L, Zhang Q, Yang D, Yang S, Zhao Y, Jiang M et al. Tooth loss and the risk of cognitive decline and dementia: A meta-analysis of cohort studies. *Front Neurol* 2023; 14: 1103052.
 - 42) Said-Sadier N, Sayegh B, Farah R, Abbas LA, Dweik R, Tang N et al. Association between periodontal disease and cognitive impairment in adults. *Int J Environ Res Public Health* 2023; 20: 4707.
 - 43) Aida J, Ando Y, Akhter R, Aoyama H, Masui M, Morita M. Reasons for permanent tooth extractions in Japan. *J Epidemiol* 2006; 16: 214-9.
 - 44) Pihlstrom BL, Michalowicz BS, Johnson NW. Periodontal diseases. *The Lancet* 2005; 366: 1809-20.
 - 45) Heneka MT, O'Banion MK. Inflammatory processes in Alzheimer's disease. *J Neuroimmunol* 2007; 184: 69-91.
 - 46) Ono Y, Yamamoto T, Kubo KY, Onozuka M. Occlusion and brain function: mastication as a prevention of cognitive dysfunction. *J Oral Rehabil* 2010; 37: 624-40.
 - 47) Wakai K, Naito M, Naito T, Kojima M, Nakagaki H, Umemura O et al. Tooth loss and intakes of nutrients and foods: a nationwide survey of Japanese dentists. *Community Dent Oral Epidemiol* 2010; 38: 43-9.
 - 48) Ramesh BN, Rao TS, Prakasam A, Sambamurti K, Rao KS. Neuronutrition and Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis* 2010; 19: 1123-39.
 - 49) Ikebe K, Gondo Y, Kamide K, Masui Y, Ishizaki T, Arai Y et al. Occlusal force is correlated with cognitive function directly as well as indirectly via food intake in community-dwelling older Japanese: From the SONIC study. *PLoS One* 2018; 13: e0190741.
 - 50) Kiuchi S, Cooray U, Kusama T, Yamamoto T, Abbas H, Nakazawa N et al. Oral status and dementia onset: Mediation of nutritional and social factors. *J Dent Res* 2022; 101: 420-7.
 - 51) Thomson WM, Barak Y. Tooth loss and dementia: A critical examination. *J Dent Res* 2021; 100: 226-31.

著者連絡先：山本 龍生

〒238-8580 神奈川県横須賀市稲岡町82番地
 神奈川歯科大学歯学部社会歯科学系
 社会歯科学講座口腔衛生学分野
 Tel & Fax: 046-822-8838
 E-mail: yamamoto.tatsuo@kdu.ac.jp

Review

Neurophysiology in mild cognitive impairment: focusing on the default-mode network

Hiroshi Yoshimura

ABSTRACT

Cognitive ability tends to decline with age and in some cases becomes severe cognitive impairment. The intermediate transition state is named “mild cognitive impairment” (MCI), identifying the onset of MCI is difficult. This difficulty is caused by the fact that current knowledge of MCI is limited. Amyloid beta (A β) and tau are widely recognized as causative agents of Alzheimer’s disease (AD). Abnormal pathophysiological changes lie below the threshold of detection for AD-related biomarkers, such as A β 42 and tau protein in cerebrospinal fluid. The A β -tau interaction is initially generated in the brainstem and parahippocampal gyrus before the onset of MCI, and A β and tau propagate into a default-mode-network (DMN) that is involved in endogenously mediated, self-referential mental activity. The DMN is frequently found to be abnormal due to the progression of AD. A β -tau interactions affect not only functional connectivity, but also local synaptic activities, resulting in a lowered oscillation frequency by disturbing the balance of activity between excitatory and inhibitory networks (E/I balance). These changes reflect electroencephalogram (EEG) rhythms. The EEG alpha rhythm observed during the resting state tends to decrease, but theta rhythm increases. Before the emergence of clear symptoms of cognitive decline, a lowered frequency of EEG in the resting state becomes apparent. Thus, in the process of transitioning from normal to cognitive impairment, A β and tau accumulate in the DMN, and A β -tau interactions disturb the E/I balance. This lowers EEG frequency in the resting state, which may provide a sign of the onset of MCI.

Key words:

Mild cognitive impairment, Default-mode-network, Electroencephalogram, E/I balance, A β -tau interaction

What is MCI?

Cognitive ability is particularly essential for performing daily activities throughout life. However, cognitive ability tends to decline with age, and in some cases the cognitive decline is accelerated compared with normal aging. In some of these cases, the accelerated cognitive decline transfers to severe cognitive impairment at the level of dementia¹⁻³). Identification of this intermediate transitional state seems to be important for preventing the progression of cognitive impairment. This transition state is termed “mild cognitive impairment” (MCI).

Clinical criteria for MCI are based on symptoms, and are used in daily medical treatment. Outlines of the criteria have

been proposed as follows. The basic criterion is the presence of a cognitive complaint. Sub-features include a cognitive ability that is not normal for age, but essential activities of daily living remain normal⁴). Although symptoms are variable, MCI is generally divided into two broad types: amnesic MCI; and non-amnesic MCI. The former is an MCI with memory loss, while the latter is an MCI involving “domains” of cognition other than memory⁴). However, making a diagnosis of MCI is currently difficult. This difficulty is because longitudinal population-based studies on cognitive aging and MCI are lacking, and the current state of knowledge regarding MCI is limited by inconsistent findings⁴⁻⁶).

Recent advances in neuroimaging have enabled the detection of brain biomarkers in cognitively impaired patients.

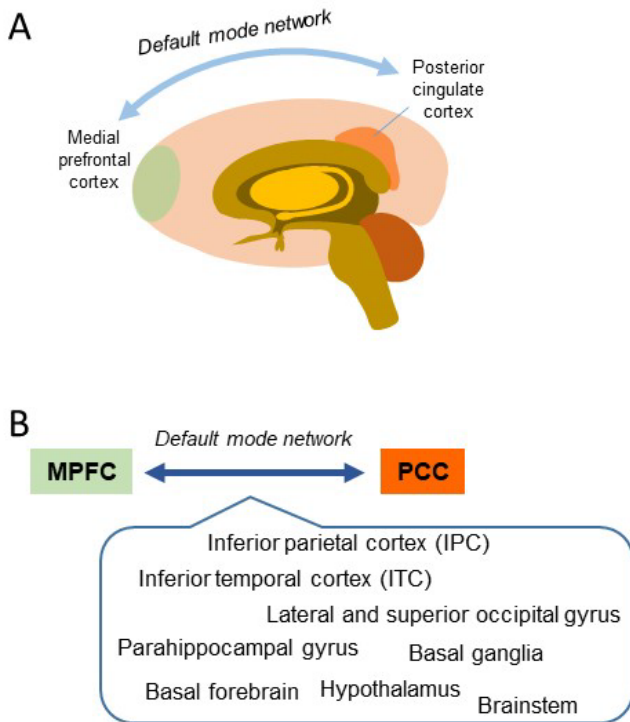


Fig. 1 DMN and subsystem areas of the DMN. **A)** Core functional hubs of the DMN. MPFC and PCC are functionally connected and form the DMN. **B)** Several areas functionally connected with the DMN form subsystem of the DMN.

Neuroimaging biomarkers of AD include measurement of beta-amyloid (A β) deposition on A β -Positron Emission Tomography (PET), tau deposition with tau-PET, and brain metabolism on fluorodeoxyglucose (FDG)-PET. Various investigations into MCI using biomarkers have been undertaken⁷⁻⁹. Jack et al. proposed a model of biomarkers in the AD pathological cascade¹⁰. Candidate biomarkers include A β 42 and tau protein in cerebrospinal fluid (CSF). Recently, abnormal pathophysiological changes have been demonstrated below the threshold of biomarker detection¹¹. Tau pathology precedes A β deposition, but the emergence of A β deposition accelerates tauopathy. Due to this, biomarker levels rise above the threshold of detection. During the initial pathological cascade of AD, the important point is that these pathophysiological changes occur during the preclinical phase. For this reason, the onset of MCI is difficult to identify based on age-related biomarkers alone.

AD biomarkers and the default-mode-network (DMN)

Recently, several functional connections between nodes in the neocortex have been identified as large-scale

networks¹²⁻¹⁴. The medial prefrontal cortex (MPFC) and posterior cingulate cortex (PCC) are functionally connected and form the default-mode-network (DMN), which is involved in endogenously mediated and self-referential mental activity¹⁵⁻¹⁷. The DMN is also referred to as the task-negative network, and exhibits higher metabolic activity at rest than during the performance of externally oriented cognitive tasks¹⁸. The MPFC and PCC are core functional hubs of the DMN (Fig. 1A). The MPFC is mainly involved in self-referential mental idealization, while the PCC is mainly involved in episodic memory retrieval^{19,20}. The inferior parietal cortex, inferior temporal cortex, lateral and superior occipital gyri and parahippocampal gyrus including the hippocampus, are considered subsystem areas of the DMN^{21,22}. In addition, the brainstem, hypothalamus, basal forebrain and basal ganglia are functionally connected with the DMN, representing a subcortical DMN map²³ (Fig. 1B).

The DMN is frequently found to be abnormal, due to not only AD but also MCI. Zhong et al. reported that effective connectivity between nodes in the DMN is decreased in AD patients. In particular, according to a study using independent component analysis (ICA) to identify DMN components and Granger causality analysis to explore effective connective patterns, it is found that the PCC is strongly connected with most of the DMN regions but tends to be attenuated in AD patients²². Greicius et al. reported that resting-state metabolic activity in the PCC and hippocampus is decreased during the progression of AD, and network activity between the two regions is disrupted²⁴. Wang et al. also reported that resting state connectivity between right hippocampus and PCC is decreased in early AD²⁵. Interestingly, the right hippocampus is associated with memory performance, and a moderate decrease in DMN functional connectivity between the PCC and right hippocampus is evident in mild AD²⁶. These changes correspond to decreased glucose metabolism in the DMN, particularly in cases of amnesic MCI²⁷. Further, A β aggregation within the DMN leads to regional hypo-metabolism, and hypo-metabolism with overlapping A β aggregation is associated with subsequent cognitive declines^{8,28}.

Studies using biomarker neuroimaging techniques have revealed the distributions of A β and tau in the brain at different stages of cognitive impairment. Li et al. reported that in MCI patients, abnormal spatial distributions of tau PET correlate with abnormal spatial distributions of A β PET, both located in the DMN and subcortical networks²⁹. Multimodal imaging is an effective approach for distinguishing patients with MCI from normal controls. Even among cognitively normal older individuals, tau tangles are sometimes identified in brainstem

nuclei and the parahippocampal gyrus prior to the appearance of A β ⁸⁾; this is termed primary age-related tauopathy. Jacobs et al. reported that higher amyloid pathology strengthens the association between hippocampal-cingulum bundle diffusivity and tau accumulation in the downstream PCC, and facilitates memory declines⁹⁾.

In the earliest period of AD, the following pathological changes appear in the DMN. In the first stage, hyperphosphorylated tau appears within brainstem nuclei, the noradrenergic locus coeruleus (LC), the serotonergic dorsal raphe nucleus (DRN), and the cholinergic nucleus basalis (NB). These subcortical neurons project to DMN hub regions, where they release A β at the projecting areas, resulting in neurofibrillary changes to the DMN via A β -tau interactions³⁰⁾. In addition, the disruption of DMN functionality causes the hippocampal formation to become functionally disconnected from the DMN in the preclinical phase of AD³¹⁾. These findings suggest that the emergence of A β -tau interactions in the DMN may represent a critical event in the progression of cognitive decline³²⁾ (Fig. 1A).

Slower EEG frequency and DMN

EEG recordings offer a great advantage compared to biomarker imaging methods, in that EEG directly reflects neural activities produced by cortical neuron networks at high temporal resolution. Among various EEG frequencies, the alpha band is the most relevant frequency in the DMN³³⁾. Previous EEG frequency studies have predicted that lowering resting-state EEG rhythms might reflect neurodegenerative processes along the preclinical and clinical stages of AD³⁴⁾, and changes in EEG values between alpha and theta power may provide important predictors of MCI³⁵⁾.

Yoshimura et al. reported that as cognition ability decreases, theta band activities increase, whereas alpha band activities decrease on frontal EEGs recorded from normal subjects and patients with MCI or mild AD under comfortable situations³⁶⁾. By comparing resting state EEG rhythms between normal aged controls and patients with stable MCI, progressed MCI, or AD, the amplitudes of widespread delta and theta sources were found to be increased, whereas the amplitudes of posterior alpha and/or beta sources decreased as cognitive impairment progressed, suggesting that declines in posterior slow-frequency alpha power represent a feature in the progression from MCI to dementia³⁴⁾. MCI subjects who progressed to AD showed decreased alpha power, higher theta power, and a shift in the source of alpha activity more anteriorly in the antero-posterior localization of alpha frequency^{37,38)}.

During the resting state, alpha oscillations (8–12 Hz) are hyposynchronous in the occipital and posterior temporoparietal cortices, whereas delta-theta oscillations (2–8 Hz) are hypersynchronous in the frontal and anterior temporoparietal cortices of patients with AD compared to age-matched controls³⁹⁾. In this situation, alpha hyposynchrony colocalized strongly with tau deposition, whereas delta-theta hypersynchrony colocalized with tau and A β deposition. In addition, Garcés et al. reported that the DMN is functionally impaired in MCI, and this disruption to connectivity is specifically in the alpha frequency band³³⁾. Actually, tau and A β colocalize with the DMN and subcortical networks in patients with MCI²⁹⁾.

Sorg et al. reported that functional connectivity between the medial temporal lobes and posterior cingulate lobe of the DMN is present in healthy controls, but absent in amnesic MCI patients, and functional brain disorders can be characterized by functional disconnectivity profiles of resting state networks⁴⁰⁾. Functional coupling of resting EEG rhythms becomes progressively more abnormal in amnesic MCI and AD patients as described below^{34,41,42)}. Studies using the cortical source analysis of EEG rhythms have revealed that frontal delta (2–4 Hz) sources are greater in amplitude in amnesic MCI, and parietal and occipital alpha (8–10.5 Hz) sources show lower amplitude in amnesic and non-amnesic MCI, compared to healthy elderly subjects⁴¹⁾. Hsiao et al. reported that source-based EEG maps of resting-state activity in DMN regions show altered cortical spectral power in mild AD when compared to MCI. With the progression of AD, alpha and beta activities attenuate in the DMN, while delta and theta activities are enhanced⁴²⁾. Thus, the altered functional connectivity between the DMN and its related regions affects EEG rhythms in the resting state, dependent on the stage of cognitive impairment. Actually, the spectral magnitude of alpha EEG sources correlates with scores on the Mini-Mental State Examination (MMSE), suggesting that EEG evidence of decreased alpha power in MCI compared to normal subjects is related to behavioral cognition^{34,35)}.

Neurophysiological mechanisms

In cases where A β clearance is decreased in the brain, A β monomers accumulate and A β oligomers increase, affecting neural network activities. A β was recently found to increase the excitability of pyramidal cells, resulting in perturbation of the excitation/inhibition balance (E/I balance) of the neural circuitry through dopamine D1 receptor-dependent disruption of GABAergic inhibitory neurons⁴³⁾ and the

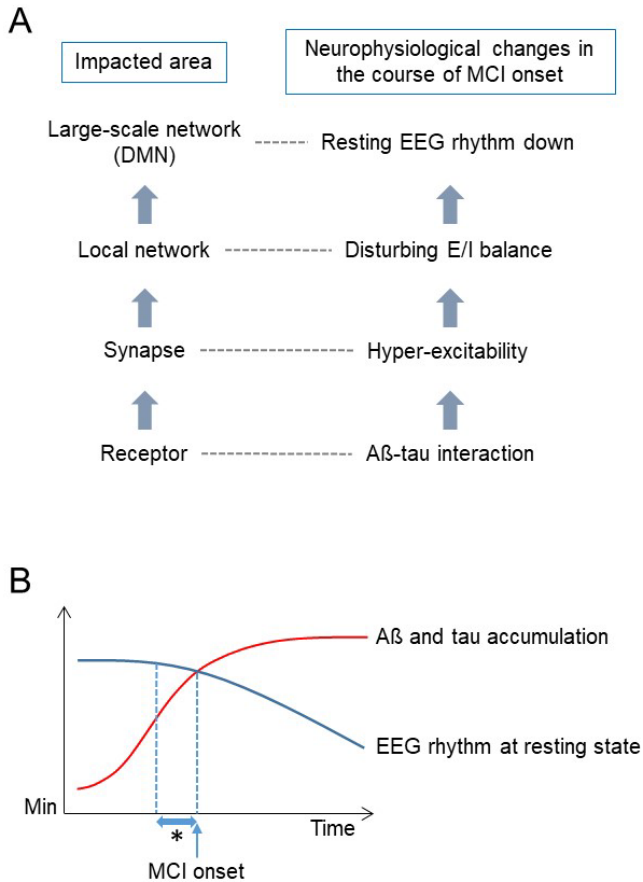


Fig. 2 Hypothetical mechanism of MCI induction and timing of MCI onset. **A)** Presumed neurophysiological changes that emerge during MCI induction, and respective areas impacted by changes are shown from the microscopic to macroscopic levels. **B)** Superimposition of the time courses of the magnitudes of Aβ and tau accumulation and EEG rhythms in the resting state. An intersection point shows the presumed timing of MCI onset. Asterisk shows the underlying period before MCI onset. Note that the decrease in resting EEG rhythm from alpha to theta band starts in the underlying period before MCI onset.

suppression of glutamate reuptake⁴⁴). A recent study using a neural mass model postulated Aβ effects, and implementation of this model onto the Janse-Rir model containing clinical data of AD and MCI revealed that the number of hyperactive neurons is increased near Aβ plaques, and EEG rhythms based on local neural activity shift from alpha to theta bands through the perturbation of E/I balance⁴⁵).

Changes in E/I balance are deeply involved in the dynamics of NMDA receptors. When Aβ stimulates alpha7-nicotinic acetylcholine receptor (nAChR) at the postsynaptic dendritic spine, synaptic NMDA receptors move to the extra-synaptic region from the intra-synaptic spine, resulting in the production of extra-synaptic NMDA (eNMDA) receptors^{46,47}. Since the GluN2B subunit is

present in eNMDA receptors, voltage-dependent Mg^{2+} block at the NMDA receptor is reduced⁴⁸⁻⁵⁰). Aβ also stimulates alpha7-nAChR at astrocytes near the glutamatergic synapse, and decreases the clearance of glutamate released from presynaptic terminals, resulting in a spillover of glutamate around glutamatergic synapses^{51,52}). A characteristic of the eNMDA receptor is the low threshold of Ca^{2+} entry. Spillover glutamate thus stimulates eNMDA receptor, resulting in the generation of hyper-synaptic activity, and excessive entry of Ca^{2+} into the neuron. This neural hyperactivity causes damage to the DMN, resulting in the gradual progression of cognitive decline.

Inhibitory networks are particularly important for the E/I balance in normal network activities, as mentioned above. Ulrich et al. reported that Aβ weakens synaptic inhibition via the endocytosis of GABA_A receptors in cases of cognitive decline and AD⁵³). Zhou et al. demonstrated another mechanism of hyperactivity for neural cells. Soluble Aβ impairs GABA inhibition by mediating K^{+} - Cl^{-} cotransporter (KCC2) levels in early APP/PS1 mice, as an animal model of early-onset AD⁵⁴). In APP/PS1 mice at 3–4 months old, soluble Aβ42 levels were significantly increased, while KCC2 and GABA_A receptor expressions were decreased. Soluble Aβ42 produces brain-derived neurotrophic factor (BDNF) via tumor necrosis factor (TNF)-α production, then BDNF-induced TrkB inhibits GABA_A synaptic responses by down-regulating the expression of K^{+} - Cl^{-} cotransporter KCC2, and impairs neuronal Cl^{-} extrusion, in which the equilibrium potential of Cl^{-} is positive relative to the resting membrane potential⁵⁵). A decrease in inhibitory neurons thus results in increased excitability of the excitatory neurons. These synaptic changes induce a lower oscillation frequency, by way of changing the E/I balance (Fig. 2A).

Cholinergic system of the basal forebrain

Cortical activity in the theta and alpha ranges and functional coupling in the theta band are modulated by the cholinergic system⁵⁶). Increased slow EEG power coupled with a decrease in alpha activity is linked to cognitive performance declines in MCI compared to normal subjects, as mentioned above. The basal forebrain is considered the major cholinergic output of the central nervous system⁵⁷), and contributes to DMN regulation⁵⁸). The cholinergic basal forebrain system is selectively vulnerable to AD-related tauopathy and is actively targeted by Aβ⁵⁹). The relative decrease in the spectral magnitude of posterior low-frequency alpha sources in MCI may be related to an initial selective impairment of the cholinergic basal

forebrain system, which could induce a sustained increase in excitatory activity in the cholinergic brainstem pathway^{34,60}. Under such circumstances, the increased excitability of the thalamocortical connections would desynchronize the resting alpha rhythms and enhance the cortical excitability. Al-Shaikh et al. reported that accumulation of neurofibrillary tangles in the nucleus basalis of Meynert (NBM), one of the major nuclei of the basal forebrain system, may underlie more widespread cholinergic deficits in early-onset AD⁶¹. Grothe et al. reported that atrophy of the posterior parts of the gray matter volume of the NBM is reduced in very mild AD, while the atrophy in AD is more extensive and includes the entire cholinergic basal forebrain system⁶². Thus, in considering decreases in DMN function, comprehensive reevaluation of the cholinergic basal forebrain system is warranted to elucidate the neurophysiological mechanisms underlying MCI.

Relationships between oral function and DMN

Hotta et al. reported that central commands from the cortical masticatory areas stimulate not only central pattern generator of mastication but also NBM neurons. Activation of NBM neurons leads to an increase in cortical regional cerebral blood flow (rCBF)⁶³. Interestingly, the increase in rCBF is independent of activating CPG. In addition, Nair et al. demonstrated that oscillatory activity of the NBM has a directional influence on a hub of the DMN⁶⁴. Takata et al. demonstrated that activation of NBM elevates intracellular Ca^{2+} of astrocytes, which provide a favorable condition for synaptic plasticity via the increased extracellular concentration of D -Ser⁶⁵. Thus, masticatory motor commands may induce increase in synaptic activity in the DMN via NBM activation. Therefore, it is suggested that motor commands from the cortical masticatory areas are especially important for maintenance of DMN function.

Conclusions and future directions

MCI represents a transitional state between normal and severe declines in cognitive ability. However, detection of the onset of MCI is difficult. The DMN, which is involved in endogenously mediated and self-referential mental activity, is frequently found to be abnormal not only in AD, but also in MCI. During the development or progression of cognitive impairment, A β and tau accumulate in the DMN, and the interaction of these molecules disturbs DMN activities. However, A β -tau interactions emerge long before the onset of MCI. In the first stage, A β -tau interactions cause

excitatory neurons to become hyper-excitable, leading to impairment of inhibitory transmission and disturbance of the E/I balance in local network activities. Various clinical studies have demonstrated that EEG alpha activities in the resting state are attenuated and delta and theta activities are instead enhanced as cognitive decline progresses. The transition of EEG rhythms is based on disturbance of the E/I balance, and initiates from the DMN at sites of co-localized A β and tau. The disruption of functional connectivity in relation to the alpha frequency band underlies these alterations in EEG rhythms. Interestingly, a large-scale computational study using a neural mass model predicted that EEG rhythms would shift from alpha to theta bands when the cellular microenvironment is adjacent to A β plaques in neuron networks. EEG analyses may thus hold potential as a predictor of MCI onset. Meanwhile, multimodal imaging of biomarkers such as CSF-A β 42, CSF-tau, A β PET and tau PET appears useful for investigating the distributions of A β and tau in the brain. The combination of biomarker imaging and EEG analysis is expected to contribute to the identification of the period leading up to the onset of MCI (Fig. 2B).

Competing Interests

The authors have no relevant financial or non-financial interests to disclose.

Acknowledgements

None

References

- 1) Morris JC, Storandt M, Miller JP, McKeel DW, Price JL, Rubin EH et al. Mild cognitive impairment represents early-stage Alzheimer Disease. *Arch Neurol* 2001; 58: 387-405.
- 2) Iwatsubo T, Iwata A, Suzuki K, Ihara R, Arai H, Ishii K et al. Japanese and north american Alzheimer's disease neuroimaging initiative studies: Harmonization for international trials. *Alzheimer's & Dementia* 2018; 14: 1077-87.
- 3) McCollum L, Karlwish JK. Cognitive impairment evaluation and management. *Med Clin N Am* 2020; 104: 807-25.
- 4) Petersen RC, Caracciolo B, Brayne C, Gauthier S, Jelic V, Fratiglioni L. Mild cognitive impairment: a concept in evaluation. *J Intern Med* 2014; 275: 214-28.
- 5) Petersen RC, Lopez O, Armstrong MJ, Getchius TSD, Ganguli M, Gloss D et al. Practice guideline update summary: mild cognitive impairment. Report of the guideline development, dissemination, and implementation subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2018; 90: 126-35.
- 6) Albert MS, DeKosky ST, Dickson D, Dubois B, Feldman HH, Fox NC et al. The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer' disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diag-

- nostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 2011; 7: 270-9.
- 7) Fortea J, Vilaplana E, Alcolea D, Carmona-Iragui M, Sánchez-Saudinos MB, Sala I et al. Cerebrospinal fluid b-amyloid and phosphor-tau biomarker interactions affecting brain structure in preclinical Alzheimer disease. *Ann Neurol* 2014; 76: 223-30.
 - 8) Jagust W. Imaging the evolution and pathophysiology of Alzheimer's disease. *Nat Rev Neurosci* 2018; 19: 687-700.
 - 9) Jacobs HIL, Hedden T, Schultz AP, Sepulcre J, Perea RD, Amariglio RE et al. Structural tract alterations predict downstream tau accumulation in amyloid positive older individuals. *Nat Neurosci* 2018; 21: 424-31.
 - 10) Jack Jr CR, Knopman DS, Jagust WJ, Shaw LM, Aisen PS, Weiner MW et al. Hypothetical model of dynamic biomarkers of the Alzheimer's pathological cascade. *Lancet Neurol* 2010; 9: 119.
 - 11) Jack Jr CR, Knopman DS, Jagust WJ, Petersen RC, Weiner MW, Aisen PS et al. Tracking pathophysiological processes in Alzheimer's disease: an updated hypothetical model of dynamic biomarkers. *Neurology* 2013; 12: 207-16.
 - 12) Bressler SL, Menon V. Large-scale brain networks in cognition: emerging methods and principles. *Trends Cogn Sci* 2010; 14: 277-90.
 - 13) Petersen SE, Sporns O. Brain networks and cognitive architectures. *Neuron* 2015; 88: 207-19.
 - 14) Qi S, Gao Q, Shen J, Teng T, Xie X, Sun T. Multiple frequency bands analysis of large scale intrinsic brain networks and its application in schizotypal personality disorder. *Front Comp Neurosci* 2018; 12: Article 64.
 - 15) Raichle ME. The brain's default mode network. *Ann Rev Neurosci* 2015; 38: 433-47.
 - 16) Davey CG, Pujol J, Harrison BJ. Mapping the self in the brain's default mode network. *NeuroImage* 2016; 132: 390-7.
 - 17) Menon V. 20 years of the default mode network: a review and synthesis. *Neuron* 2023; 111: 1-19.
 - 18) Uddin LQ, Kelly AMC, Biswal BB, Castellanos FX, Milham MP. Functional connectivity of default mode network components: Correlation, anticorrelation, and causality. *Hum Brain map* 2009; 30: 625-37.
 - 19) Yang H, Wang C, Zhang Y, Xia L, Feng Z, Li D et al. Disrupted causal connectivity anchored in the posterior cingulate cortex in amnesic mild cognitive impairment. *Front Neurol* 2017; 8: Article 10.
 - 20) Xue C, Yuan B, Yue Y, Xu J, Wang S, Wu M et al. Distinct disruptive patterns of default mode subnetwork connectivity across the spectrum of preclinical Alzheimer's disease. *Front Aging Neurosci* 11; Article 307.
 - 21) Damoiseaux JS, Rombouts SARb, Barkhof F, Scheltens P, Stam CJ, Smith SM et al. Consistent resting-state networks across healthy subjects. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006; 103: 13848-53.
 - 22) Zhong Y, Huang L, Cai S, Zhang Y, von Deneen KM, Ren A et al, For the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Altered effective connectivity patterns of the default mode network in Alzheimer's disease: An fMRI study. *Neurosci Lett* 2014; 578: 171-5.
 - 23) Li J, Curley WH, Guerin B, Dougherty DD, Dalca AV, Fischl B et al. Mapping the subcortical connectivity of the human default mode network. *NeuroImage* 2021; 245: 118758.
 - 24) Greicius MD, Srivastava G, Reiss AL, Menon V. Default-mode network activity distinguishes Alzheimer's disease from healthy aging: evidence from functional MRI. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004; 101: 4637-42.
 - 25) Wang L, Zang Y, He Y, Liang M, Zhang X, Tian L et al. Changes in hippocampal connectivity in the early stage of Alzheimer's disease: Evidence from resting state fMRI. *Neuroimage* 2006; 31: 496-504.
 - 26) Grieder M, Wang DJJ, Dierks T, Wahlund LO, Jann K. Default mode network complexity and cognitive decline in mild Alzheimer's disease. *Front Neurosci* 2018; 23: Article 770.
 - 27) Theriault J, Ng KP, Pascoal TA, Mathotaarachchi S, Kang MS, Struyfs H et al, For the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Anosognosia predict default mode network hypometabolism and clinical progression to dementia. *Neurology* 2018; 90: e932-e939.
 - 28) Pascoal TA, Mathotaarachchi S, Kang MS, Mohaddes S, Shin M, Park AY et al. Aβ-induced vulnerability propagates via the brain's default mode network. *Nat Commu* 2019; 10: 2353.
 - 29) Li Y, Yao Z, Yu Y, Zou Y, Fu Y, Hu B. Brain network alterations in individuals with and without mild cognitive impairment: parallel independent component analysis of AV1451 and AV45 positron emission tomography. *BMC Psychiatry* 2019; 19: 165.
 - 30) Simic G, Babic M, Borovecki F, Hof PR. Early failure of the default-mode network and the pathogenesis of Alzheimer's disease. *CNS Neurosci & Therap* 2014; 20: 692-8.
 - 31) Hedden T, Van Dijk KRA, Becker JA, Mehta A, Sperling RA, Jhonson KA et al. Disruption of functional connectivity in clinically normal older adults harboring amyloid burden. *J Neurosci* 2009; 29: 12686-94.
 - 32) Busche MA, Hyman BT. Synergy between amyloid-β and tau in Alzheimer's disease. *Nat Neurosci* 2020; 23: 1183-93.
 - 33) Garces P, Pineda-Pardo JA, Canuet L, Aurenietxe S, López ME, Marcos A et al. The default mode network is functionally and structurally disrupted in amnesic mild cognitive impairment-a bimodal MEG-DTI study. *NeuroImage: Clinical* 2014; 6: 214-21.
 - 34) Lizio R, Vecchio F, Frisoni GB, Ferri R, Rodriguez G, Babiloni C. Electroencephalographic rhythms in Alzheimer's disease. *Int J Alz Dis* 2011; 2011: Article ID 927573.
 - 35) Jelic V, Johansson SE, Almkvist O, Shigeta M, Julin P, Nordberg A et al. Quantitative electroencephalography in mild cognitive impairment: longitudinal changes and possible prediction of Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 2000; 21: 533-40.
 - 36) Yoshimura H, Morimoto S, Okuro M, Segami N, Kato N. Evaluations of dementia by EEG frequency analysis and psychological examination. *J Physiol Sci* 2010; 60: 383-8.
 - 37) Huang C, Wahlund LO, Dierks T, Julin P, Winblad B, Jelic V. Discrimination of Alzheimer's disease and mild cognitive impairment by equivalent EEG sources: a cross-sectional and longitudinal study. *Clin Neurophysiol* 2000; 111: 1961-7.
 - 38) Jeric V, Johansson SE, Almkvist O, Shigeta M, Julin P, Norberg A et al. Quantitative electroencephalography in mild cognitive impairment: longitudinal changes and possible prediction of Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 2000; 21: 533-40.
 - 39) Ranasinghe KG, Cha J, Iaccarino L, Hinkley LB, Beagle AJ, Pham J et al. Neurophysiological signatures I Alzheimer's disease are distinctive associated with TAU, amyloid-β accumula-

- tion, and cognitive decline. *Sci Transl Med* 2020; 12: 534.
- 40) Sorg C, Riedl V, Mühlau M, Calhoun VD, Eichele T, Lärer L et al. Selective changes of resting-state networks in individuals at risk for Alzheimer's disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007; 104: 18760-5.
 - 41) Babiloni C, Visser PJ, Frisoni G, De Deyn PP, Bresciani L, Jelic V et al. Cortical sources of resting EEG rhythms in cognitive impairment and subjective memory complaint. *Neurobiol Aging* 2010; 31: 1787-98.
 - 42) Hsiao FJ, Wang YJ, Yan SH, Chen WT, Lin YY. Altered oscillation and synchronization of default-mode network activity in mild Alzheimer's disease compared to mild cognitive impairment: an electrophysiological study. *PLOS ONE* 2013; 8(7): e68792.
 - 43) Ren SQ, Yao W, Yan JZ, Jin C, Yin JJ, Yuan J et al. Amyloid- β causes excitation/inhibition imbalance through dopamine receptor 1-dependent disruption of fast-spiking GABAergic input in anterior cingulate cortex. *Nat Com* 2018; 8: 302.
 - 44) Zott B, Simon MM, Hong W, Unger F, Chen-Engerer HJ, Froesch MP et al. A vicious cycle of β amyloid- dependent neuronal hyperactivation. *Science* 2019; 365(6453): 559-65.
 - 45) Stefanovski L, Triebkorn P, Spiegler A, Diaz-Cortes MA, Solodkin A, Jirsa V et al. Linking molecular pathways and large-scale computational modeling to assess candidate disease mechanisms and pharmacodynamics in Alzheimer's disease. *Front Comp Neurosci* 2019; 13: Article 54.
 - 46) Gladding CM, Raymond LA. Mechanisms underlying NMDA receptor synaptic/extrasynaptic distribution and function. *Molec Cell Neurosci* 2011; 48: 308-20.
 - 47) Karpova A, Mikhaylova M, Bera S, Bär J, Reddy PP, Behnisch T et al. Encoding and transducing the synaptic or extrasynaptic origin of NMDA receptor signals to the nucleus. *Cell* 2013; 152: 1119-33.
 - 48) Zamzow DR, Elias V, Shumaker M, Larson C, Magnusson KR. An increase in the association of GluN2B containing NMDA receptors with membrane scaffolding proteins was related to memory declines during aging. *J Neurosci* 2013; 33: 12300-5.
 - 49) Avila J, Lliorens-Martín M, Pallas-Bazarra N, Bolós M, Perea JR, Rodríguez-Matellán A et al. Cognitive decline in neuronal aging and Alzheimer's disease: role of NMDA receptors and associated proteins. *Front Neurosci* 2017; 11: Article 623.
 - 50) Fedele L, Newcombe J, Topf M, Gibb A, Harvey RJ, Smart TG. Disease-associated missense mutations in GluN2B subunit alter NMDA receptor ligand binding and ion channel properties. *Nat Com* 2018; 9: 957.
 - 51) Revett TJ, Baker GB, Jhamandas JJ, Kar S. Glutamate system, amyloid β peptides and tau protein: functional interrelationships and relevance to Alzheimer disease pathology. *J Psychiatry Neurosci* 2013; 38: 6-23.
 - 52) Rudy CC, Hunsberger HC, Weitzner DS, Reed MN. The role of the tripartite glutamatergic synapse in the pathophysiology of Alzheimer's disease. *Aging and Disease* 2015; 6: 131-48.
 - 53) Ulrich A. Amyloid- β impairs synaptic inhibition via GABAA receptor endocytosis. *J Neurosci* 2015; 35(24): 9205-10.
 - 54) Zhou Y, Cheng Y, Li Y, Ma J, Wu Z, Chen Y et al. Soluble β -amyloid impaired the GABA inhibition by mediating KCC2 in early APP/PS1 mice. *Biosci trends Adv Pub* 2021; P1-P11.
 - 55) Miles R. A homeostatic switch. *Nature* 1999; 397: 215-6.
 - 56) Osipova D, Ahvenien J, Kaakkola S, Jääskeläinen IP, Huttunen J, Pekkonen E. Effects of scopolamine on MEG spectral power and coherence in elderly subjects. *Clin Neurophysiol* 2003; 114: 1902-7.
 - 57) Goad M, Dan Y. Basal forebrain activation enhances cortical coding of natural scenes. *Nat Neurosci* 2009; 12: 1444-9.
 - 58) Nair J, Klaassen AL, Arato J, Vyssotski AL, Harvey M, Rainer G. Basal forebrain contributes to default mode network regulation. *Proc Natl Acad Sci USA* 2018; 115: 1352-7.
 - 59) Berry AS, Harrison TM. New perspectives on the basal forebrain cholinergic system in Alzheimer's disease. *Neurosci & Biobehav Rev* 2023; 150: 105192.
 - 60) Villa AEP, Tetko IV, Dutoit P, Vantini G. Non-linear cortico-cortical interactions modulated by cholinergic afferences from the rat basal forebrain. *BioSystems* 2000; 58: 219-28.
 - 61) Al-Shaikh FSH, Duara R, Crook JE, Lesser ER, Schaefferbeke J, Hinkle KM et al. Selective vulnerability of the nucleus basalis of Meynert among neuropathologic subtypes of Alzheimer's disease. *JAMA Neurol* 2020; 77: 225-33.
 - 62) Grothe M, Heinsen H, Teipel S. Atrophy of the cholinergic basal forebrain over the adult age range and in early stages of Alzheimer's disease. *Biol Psychiatry* 2012; 71: 805-13.
 - 63) Hotta H, Suzuki H, Inoue T, Stewart M. Involvement of the basal nucleus of Meynert on regional cerebral cortical vasodilation associated with masticatory activity in rats. *J Cerebral Blood Flow & metabolism* 2020; 40 : 2416-28.
 - 64) Nair J, Klaassen A-L, Arato J, Vyssotski A, Harvey M, Rainer G. Basal forebrain contributes to default mode network regulation. *Proc Natl Acad Sci USA* 2018; 115: 1352-7.
 - 65) Takata N, Mishima T, Hisatsune C, Nagai T, Ebisui E, Mikoshiba K et al. Astrocyte calcium signaling transforms cholinergic modulation to cortical plasticity in vivo. *J Neurosci* 2011; 31: 18155-65.

Author Contact: Hiroshi Yoshimura

Department of Molecular Oral Physiology, Institute of Biomedical Sciences, Tokushima University Graduate School

3-18-15 Kuramoto, Tokushima 770-8504, Japan

Tel: +81-88-633-7323; Fax: +81-88-633-7324

E-mail: hyoshimu@tokushima-u.ac.jp