



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 (もっとも、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

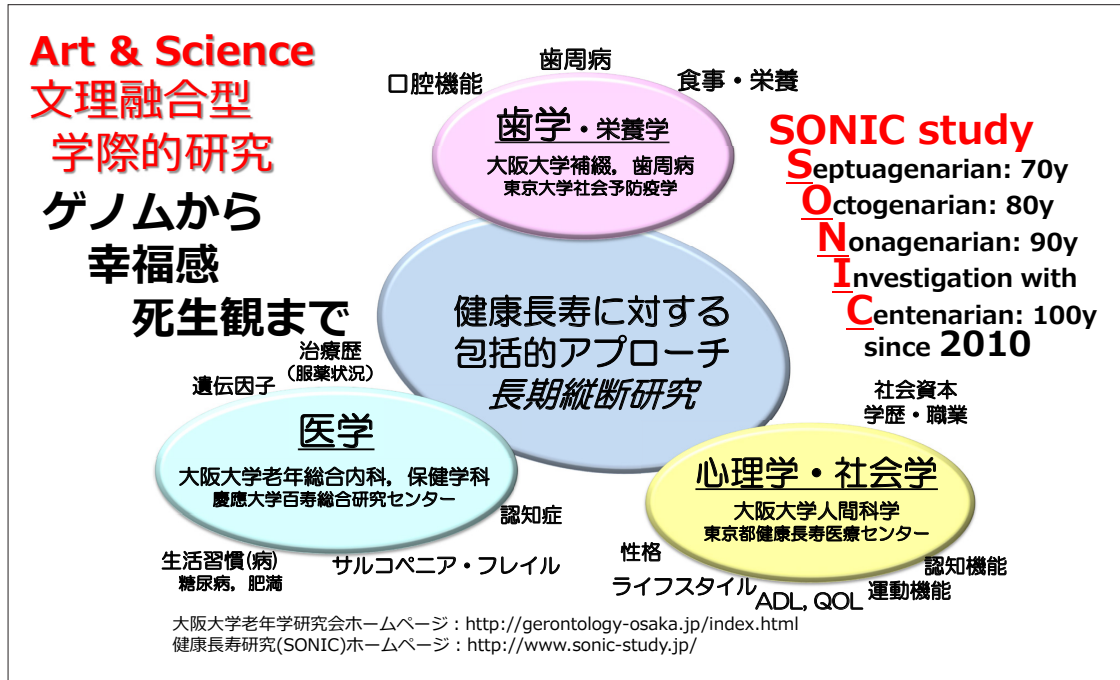


図 1 SONIC 研究の概要

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 4 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