



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

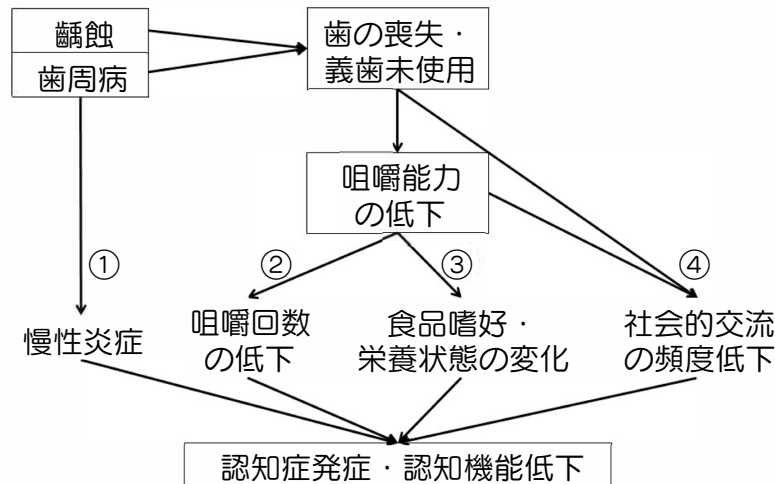


図1 口腔機能から認知症に至る想定経路

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