

政策声明

認知症に対する口腔保健の予防的役割



日本口腔衛生学会

概要：認知症に影響する口腔関連の要因には、歯周組織の慢性炎症状態、口腔への刺激および咀嚼運動による脳への刺激、口腔機能の低下による低栄養、長期間にわたるバランスの良い食事スタイル、生活習慣病および社会交流が挙げられる。これらのエビデンスとして国内外での多くの縦断または介入研究において、認知機能の低下・認知症の発症と口腔健康状態との間で有意な関連が報告されている。

したがって、口腔保健は認知症予防に寄与する蓋然性が高いと考えられ、口腔保健に従事する関係者は、このことを念頭に置いて一次～三次予防（口腔疾患の予防、早期発見・早期治療による歯の喪失の予防、喪失部位に対する補綴治療）を系統的に今後進めていく必要がある。また、口腔保健からのアプローチは他職種との連携を通して行われる必要がある。加えて、政策面においては高齢者における介護予防プログラムへの歯科保健の導入を一層促進すべきであり、研究面においては認知機能の低下・認知症の発症に及ぼす口腔保健の効果についてエビデンスをさらに積み重ね、認知症予防に向けた認知症施策の推進と評価に資する根拠と実践を図ることが必要である（図）。

日本口腔衛生学会疫学研究委員会および政策声明委員会委員

荻原 明弘^{1,2)} (新潟大学), 安藤 雄一²⁾ (国立保健医療科学院),
深井 穂博²⁾ (深井保健科学研究所), 安細 敏弘¹⁾ (九州歯科大学),
伊藤 博夫^{1,2)} (徳島大学), 佐々木 健¹⁾ (北海道保健福祉部),
山本 龍生¹⁾ (神奈川歯科大学)

ワーキンググループメンバー

皆川久美子 (新潟大学), 宮本 茜 (新潟大学),
岩崎 正則 (九州歯科大学), 竹内 研時 (九州大学)

声 明

世界の多くの国で高齢化が進行している現在、認知症は各国の政策決定の方向性まで影響を及ぼしかねない大きな健康課題になっている。認知症はその大半が原因疾患の治療が困難であるゆえ不可逆性であり、根本治療薬も開発されていない。したがって、認知症と診断された人への対応と同等かそれ以上に、発症予防と早期発見の重要性が認識されている。こうした実情を踏まえ、国の認知症施策推進総合戦略（新オレンジプラン）では、認知症対策の主なポイントとして①医療・介護等の連携による認知症の方への支援、②認知機能の低下・認知症の発症予防・治療のための研究開発、③認知症高齢者等にやさしい地域づくりが挙げられている¹⁾。同プランでは、「口腔に係る機能の向上が認知機能低下の予防に繋がる可能性が高い」ことが指摘されている。この背景として、近年、認知機能の低下や認知症発症の予防の観点から、生活習慣に関連する要因に対する注目の高まりがある。不健康な生活習慣、生活習慣病の延長線上に認知機能の低下が、さらにその先に認知症がある、という考え方である。口腔保健も不健康な生活習慣、生活習慣病と密接な関連があることから、認知機能の低下や認知症の発症の予防に口腔保健が直接または間接的に貢献でき

る可能性がある。一方、同プランでは、早期発見と適切な対応により、認知症の人もある程度 QOL が維持できることを踏まえ、歯科関係者が臨床を通じて認知症の疑いがある人に早期に気付くこと、かかりつけ医等と連携し、その後も認知症の人の状況に応じた口腔機能の管理を適切に行うことが示されるなど、認知症の人の支援ネットワークへの歯科関係者の参画も期待されている²⁾。

そこで本学会では認知機能の低下や認知症の発症と口腔保健の関連について文献レビュー（後述）を行ったところ、口腔保健は認知機能の低下や認知症の発症予防に寄与する蓋然性が高いと考えられた。さらに、認知機能の低下や認知症の発症に対する口腔保健分野からの対応について検討を行った。これらを踏まえ、国民が認知症への理解を深めることや、認知機能の低下や認知症の発症の予防に口腔保健や歯科専門職が一定の役割を果たせるようになるため、さらに、認知症の人に対して適切な歯科保健医療が提供されるようになるための対応として、以下のように表明する。

1. 歯科医療機関での対応について

地域の歯科医療機関（臨床医）は、口腔機能の維持が認知機能の低下や認知症の発症の予防に繋がるなど、口腔保健が認知機能の低下や認知症の発症の予防に寄与す

¹⁾ 疫学研究委員会

²⁾ 政策声明委員会

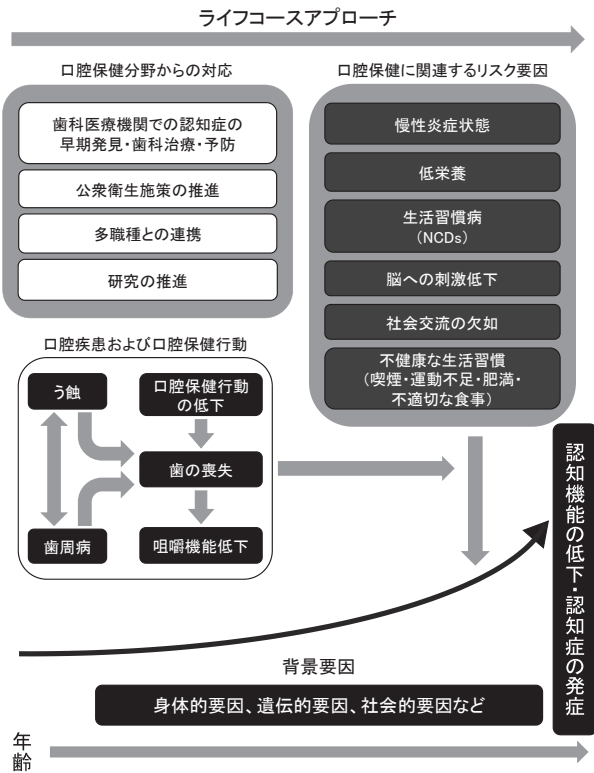


図 認知機能の低下や認知症の発症に影響する口腔保健関連図

る蓋然性が高いこと、また口腔保健では長期間にわたるう蝕や歯周病の発症・進行の蓄積が歯の喪失を招き咀嚼機能低下に繋がるというライフコースアプローチ【注】の視点が必要であることを念頭に置き、臨床に携わるべきである(図)。認知機能の低下や認知症の発症の予防の観点からも、歯の喪失防止の重要性を患者の保健指導の際に強調するとともに、歯を失った者には義歯等による補綴治療を行い咬合支持や口腔機能の回復等に努める重要性を伝える必要がある。

また、地域において、かかりつけ歯科医は長期にわたり一人ひとりの患者と付き合うことが可能である。したがって、患者自身が気づかないような認知症の初期症状を早期に発見し、平成30年4月以降には全市町村で整備される計画となっている認知症初期集中支援チームに繋ぐなど、地域包括ケアを担う一員として果たす役割は大きい。う蝕や歯周病予防対策としての公衆衛生的なアプローチもライフコースという視点から有効である。

2. 多職種との連携について

歯科関係者は口腔管理によって、地域住民の歯の喪失予防のサポートを行うとともに、管理栄養士等と積極的に連携することが求められる。咀嚼・嚥下能力に応じた

食形態・水分量など、口腔状態に合った過不足のない栄養の摂取を調整してもらうことで、認知機能の低下や認知症の発症の予防および進行の遅延を図ることが可能となる。この他、認知機能に応じた食事介助や食事時の姿勢、ペース、一口量の工夫について、医師、薬剤師、看護師、言語聴覚士、理学療法士、作業療法士、介護福祉士、社会福祉士等多職種との協力も必要となる。また、嚥下機能、口腔乾燥、食欲等は服薬との関連もあることから、医師、薬剤師、看護師、ケアマネジャー等との連携を一層図ることが必要である。

3. 公衆衛生施策の推進について

政策決定者は、認知機能の低下や認知症の発症の予防に口腔保健が寄与することを理解し、高齢者における介護予防プログラムへの歯科医療関係者の参画を図るとともに、認知症関連の施策や計画において口腔保健の要素を盛り込むことが必要である。

4. 研究の推進について

認知機能の低下や認知症の発症に及ぼす口腔保健の効果に関するエビデンスは不足しており、日本口腔衛生学会をはじめ関連学会が、研究を推進する必要がある。また、メカニズムについては、人を対象にした研究に加えて、動物実験や基礎研究を進め、歯周病および歯の喪失が認知機能の低下と認知症の発症を引き起こすメカニズムの解明を目指す必要がある。

文献レビュー：認知機能の低下や認知症の発症に関連する要因

1. 認知機能の低下や認知症の発症に影響する要因

口腔保健に関連する促進または防御因子として以下の6つが挙げられる。

〔促進因子〕

① 慢性炎症状態

歯周組織などの持続的感染は全身に波及し、アルツハイマー型認知症と関連することが報告されている³⁾。歯周病慢性炎症病巣から産出されるサイトカインや歯周病原細菌由来の菌体内毒素が、血管障害性あるいは神経障害性の認知症を惹起する⁴⁾。アルツハイマー型認知症患者では、TNF- α などの炎症性サイトカインおよび歯周病原菌に対する抗体などの増加が認められている⁴⁻⁶⁾。

② 生活習慣病(非感染性疾患 [NCDs])

生活習慣病(高血圧、糖尿病、脂質異常症等)も認知症の発症を促進する重要な因子となっている⁷⁾。これまでの研究から、メタボリックシンドロームは認知機能の低下および血管性認知症の発症リスクに関係があり⁸⁻¹³⁾、軽度認知障害(MCI)となるリスクや¹⁴⁻¹⁹⁾、MCIから

認知症へ移行するリスクを高めることが報告されている¹⁴⁾。

メタボリックシンドロームの診断基準のうち、肥満²⁰⁻²⁵⁾、糖代謝異常(糖尿病)^{20,26-30)}、脂質代謝異常^{20,23,29,31-33)}、高血圧^{20,31,32)}はそれぞれ歯周病と関連があることが明らかになっており、この疾患の集積であるメタボリックシンドロームと歯周病の関連も指摘されている³⁴⁾。

心血管疾患の危険因子の中でも、特に高血圧の合併が認知症の進行により深く関与しており^{35,36)}、さらに脳虚血の悪化や血管性病変の合併によって、認知症の中でも特に血管性認知症の進行が加速されるものと推察される^{37,38)}。中年期の高血圧に加えて老年期の重症高血圧や重度な低血圧も老年期の認知機能障害や認知症(アルツハイマー型認知症を含む)の発症に関与すると報告したレビューもみられる³⁹⁾。

これらの心血管性危険因子はアルツハイマー型認知症の危険因子であり^{40,41)}、治療しないとアルツハイマー型認知症の進行が促進されるという報告もある⁴²⁾。たとえ適切に治療されていたとしても、複数の血管性危険因子を持つ場合は一つも持たない場合と比べて、アルツハイマー型認知症の進行が加速され、脳血流低下の悪化も著しい⁴³⁾。

以上を考え合わせると、生活習慣病への対策は、認知症の予防的な観点からだけではなく、認知症を発症してからの進行抑制や一時的な改善にも繋がり、ひいては健康寿命の延伸に寄与すると考えられる⁴⁴⁾。

③ 低栄養

近年の研究により、認知症患者には広く低栄養を認めること、認知症の発症や進行には低栄養や微量栄養素の欠乏が影響することが示唆されている⁴⁵⁾。体重減少はアルツハイマー型認知症発症および発症後の認知機能低下に関連する危険因子である⁴⁶⁻⁴⁹⁾。

認知症患者において、歯の喪失は健常高齢者以上に栄養摂取に影響を与える⁵⁰⁾。口腔機能の低下は微量栄養素の摂取不足に繋がり、さらに果物や野菜などの摂取不足と関連性があるという報告がある⁴⁸⁾。

臼歯部咬合の崩壊は低栄養のリスクが大きき⁵¹⁾、上下無歯顎で義歯も使用していない者はBMIが低い⁵²⁾。しかし、義歯治療により半年後の体重と血清アルブミン値が増加したという報告や⁵³⁾、認知症患者でも義歯装着により、必要摂取カロリーが維持されるという長期的な縦断研究がある⁵⁴⁾。

口腔乾燥による咀嚼障害は栄養障害に関係しているが⁵⁵⁾、歯科関係者による口腔ケアの継続実施は栄養状態

の低下を防ぎ⁵⁶⁾、栄養補助食品の導入に加えて口腔機能訓練を実施した群では有意に栄養状態が改善したという報告がある^{57,58)}。

〔防御因子〕

④ 健康な食事

2000年以降、欧米の研究者から縦断的疫学調査や5~10年にわたる大規模な追跡調査の結果が相次いで発表され、アルツハイマー型認知症の発症に食事栄養が密接に関係することが報告されている^{59,60)}。低カロリーの食事は酸化ストレスを減らし、認知機能低下に対して保護的な効果を発揮し^{61,62)}、高カロリーの食事は酸化ストレスの増加を招き、認知機能障害の危険因子と考えられる^{63,64)}。食事パターンとしては、特に欧米型の食生活がうつ病および認知機能の低下のリスクを増加させ⁶⁵⁻⁶⁷⁾地中海型の食生活が認知機能の低下に予防的に作用することが報告されている^{59,68-71)}。

大塚らは、日本人の認知症患者の食事調査を行い、アルツハイマー型認知症患者は対象者と比べて偏食傾向があることを報告している⁷²⁾。この調査の結果、アルツハイマー型認知症患者は魚と緑黄色野菜、他の野菜、海藻の摂取が有意に少ないという結果を得た。また、小澤らの行った調査(久山町研究)では、牛乳・乳製品⁷³⁾、大豆・大豆製品、緑黄色野菜、淡色野菜、藻類の摂取量が多く、米の摂取量が少ないという食事パターンが認知症の発症リスクを下げると報告されている⁷⁴⁾。

⑤ 脳への刺激

口腔への刺激^{75,76)}および咀嚼運動^{49,77,78)}は脳を活性化させる。たとえ在宅酸素療法患者や寝たきり患者でも、身体を刺激する方法で間接的にアルツハイマー型認知症は予防できると考えられる⁷⁹⁾。口腔ケアはその刺激により、咀嚼機能を改善させ、認知機能低下を防ぐ可能性がある⁸⁰⁾。

⑥ 社会交流

社会参画⁸¹⁾や知的活動の維持⁸²⁾、継続的な勤労⁸³⁾、および活動的な余暇や趣味^{84,85)}は認知症の発症リスクを低下させることがわかっている。また、歯の健康状態が積極的自尊感情や老年うつの気分を経由しながら外出状態に影響するとの報告⁸⁶⁾や、口腔の清掃状況が不良である人は、認知機能やADL、IADLが低下し、活動範囲が狭められ、自身の趣味や食を楽しめていない状況がある⁸⁷⁾との報告がある。高齢者の食欲や咀嚼不自由感は、残存歯数や口腔の自覚症状だけでなく、家族や友人との交流などの社会的要因や主観的な日常的健康観と関連することも報告されている⁸⁸⁾。口腔の健康への認識が高いと残存歯数が維持され口腔の健康が保持されると同

時に、活動能力の維持にも繋がり、社会と関わる機会となる外出への自己効力感を高める要因になると考えられている^{86,89)}。

2. 認知機能の低下や認知症の発症と口腔保健との関連

歯科疾患は蓄積性の疾患とこれまで捉えられていて、小児期からのう蝕予防をはじめとする対策が、生涯における歯の喪失防止および口腔機能の保持にかかわる。

認知症が発症するのは高齢期だが、口腔保健の影響は高齢期に限るわけではなく、ライフコースのなかで時間をかけて蓄積的に進行した結果であることに留意しなければならない。健全な口腔機能の維持を図るためにはライフコースアプローチの視点が必要である。

次に関連要因について示す。

1) 歯周病

8編のコホート研究^{48,90-96)}と2編の症例対照研究^{97,98)}によって歯周組織の状態とその後の認知機能の低下または認知症の発症との関連が検討された結果、関連が有意であったとする報告がある一方で、なかったとする報告もあった。認知症の発症をアウトカムとした2つのコホート研究^{90,91)}では有意な関連がみられなかったが、2編の症例対照研究^{97,98)}では有意な関連がみられた。認知機能低下をアウトカムとした報告は7編^{48,91-96)}あり、そのうち4編^{48,92-94)}では有意な関係がみられたが、残りの3編^{91,95,96)}では有意な関係はみられなかった。

2) 歯数

歯数とその後の認知機能の低下または認知症の発症に及ぼす影響を検討した縦断研究を17編入手した。認知症発症をアウトカムとした11論文のうち、2編は症例対照研究^{99,100)}、残りの9編はコホート研究^{90,91,99-107)}であった。また、そのうち7編^{91,101-103,107)}が歯の喪失がその後の認知症の発症のリスクとなることを示し、残りの4編のうち3編¹⁰⁴⁻¹⁰⁶⁾では有意な関係はみられず、1編⁹⁰⁾では喪失歯数が多いほどリスクが低くなるという結果であった。

認知機能低下をアウトカムとした論文を6編^{94,96,108-111)}入手でき、そのうちの4編^{94,109-111)}では有意な関係がみられたが、残りの2編^{96,108)}では有意な関係がみられなかった。

認知機能の低下および認知症の発症と歯の本数との関連を検討した研究は2編^{112,113)}あった。認知症の発症について検討した症例対照研究では、歯の喪失数および喪失率は認知症患者のほうが高い傾向を示したが、有意な差はなかった¹¹²⁾。認知機能低下については、コホート研究が1編みられ、50歳あるいは60歳時点で高い認知

機能を有した者は70歳時点での現在歯数が多い傾向にあった¹¹³⁾。

3) 口腔保健行動

口腔保健行動とその後の認知症の発症との関連を検討したコホート研究が2編^{102,103)}報告されていた。認知症の発症のハザード比は、口腔衛生に気を付けていると回答した者を基準として、気を付けていないと回答した者で1.76 (0.96-3.20)、何でもよく噛めると答えた者を基準として、ほとんど噛めないと答えた者で1.47 (0.95-2.25)、かかりつけの歯科医院のある者を基準として、ない者で1.44 (1.04-2.01)であった¹⁰²⁾。また、女性において1日に3回歯磨きをする者を基準として毎日しない者で1.65 (1.05-2.62)、過去1年に2回以上歯科受診をした者を基準として受診しなかった者で1.89 (1.21-2.95)であった¹⁰³⁾。

口腔ケアと認知機能の低下に関する介入研究は2編^{80,114)}報告されており、どちらも口腔ケアを受けている者は口腔ケアを受けていない者に比べて、MMSEによる評価で有意に認知機能の低下が抑制されていた。

う蝕と認知症に関する研究は3編¹¹⁵⁻¹¹⁷⁾報告されていた。認知症患者で歯冠および根面う蝕のリスクが有意に高く¹¹⁵⁾、根面う蝕が有意に重症化しやすいという結果や¹¹⁶⁾、認知症患者ではう蝕および処置歯面数の増加が多い傾向は示したものの、有意な差はなかったという結果が報告されていた¹¹⁷⁾。

その他、アルツハイマー型認知症患者は唾液流量の低下や口腔衛生状態の低下が認められたが、その他の口腔内状態(歯肉、歯周、歯、口腔粘膜など)の経年的な変化は健常者と比較して有意な差はなかったという研究¹¹⁸⁾や、攻撃性および行動障害を有する者は、これらの2つの症状を有さない者よりも義歯装着率が有意に低かったとする研究が報告されている¹¹⁹⁾。

【注】口腔保健におけるライフコースアプローチの必要性について(図)

咀嚼機能の低下は主として歯の喪失によって生じる。歯の喪失は歯科の二大疾患であるう蝕と歯周病によるものが全体の約9割を占めている¹²⁰⁾。う蝕は小児期から好発し、歯の実質欠損を伴い不可逆的に進行する。一方、歯周病は壮年期から好発し、歯槽骨の欠損を伴い不可逆的に進行する。さらに進行すると、う蝕・歯周病ともに歯の喪失に至る。歯の喪失は歯周病の進行を加速する。このように、咀嚼機能の低下は高齢期になってから発現するわけではなく、ライフコースのなかで時間をかけて蓄積的に進行した結果であることから、口腔保健で

はライフコースアプローチ¹²¹⁾の視点を持ち、生涯にわたる対応を考えていくことが必要である。

文 献

- 1) 厚生労働省：認知症施策推進総合戦略～認知症高齢者等にやさしい地域づくりに向けて～（新オレンジプラン）」について。2015.
- 2) 枝広あや子, 渡邊 裕, 平野浩彦ら：認知症患者の歯科的対応および歯科治療のあり方 学会の立場表明2015. 老年歯医 30 : 3-11, 2015.
- 3) Shaik MM, Ahmad S, Gan SH et al.: How do periodontal infections affect the onset and progression of Alzheimer's disease?. *CNS Neurol Disord Drug Targets* 13: 460-466, 2014.
- 4) Kamer AR, Craig RG, Pirraglia E et al.: TNF-alpha and antibodies to periodontal bacteria discriminate between Alzheimer's disease patients and normal subjects. *J Neuroimmunol* 216: 92-97, 2009.
- 5) Kamer AR, Craig RG, Dasanayake AP et al.: Inflammation and Alzheimer's disease: possible role of periodontal diseases. *Alzheimers Dement* 4: 242-250, 2008.
- 6) Kamer AR, Dasanayake AP, Craig RG et al.: Alzheimer's disease and peripheral infections: the possible contribution from periodontal infections, model and hypothesis. *J Alzheimers Dis* 13: 437-449, 2008.
- 7) Fratiglioni L, Paillard-Borg S, Winblad B: An active and socially integrated lifestyle in late life might protect against dementia. *Lancet Neurol* 3: 343-353, 2004.
- 8) Siervo M, Harrison SL, Jagger C et al.: Metabolic syndrome and longitudinal changes in cognitive function: a systematic review and meta-analysis. *J Alzheimers Dis* 41: 151-161, 2014.
- 9) Solfrizzi V, Scafato E, Capurso C et al.: Metabolic syndrome, mild cognitive impairment, and progression to dementia. The Italian longitudinal study on aging. *Neurobiol Aging* 32: 1932-1941, 2011.
- 10) Dearborn JL, Knopman D, Sharrett AR et al.: The metabolic syndrome and cognitive decline in the Atherosclerosis Risk in Communities study (ARIC). *Dement Geriatr Cogn Disord* 38: 337-346, 2014.
- 11) Kalmijn S, Foley D, White L et al.: Metabolic cardiovascular syndrome and risk of dementia in Japanese-American elderly men. The Honolulu-Asia aging study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 20: 2255-2260, 2000.
- 12) Roriz-Cruz M, Rosset I, Wada T et al.: Cognitive impairment and frontal-subcortical geriatric syndrome are associated with metabolic syndrome in a stroke-free population. *Neurobiol Aging* 28: 1723-1736, 2007.
- 13) Raffaitin C, Gin H, Empana JP et al.: Metabolic syndrome and risk for incident Alzheimer's disease or vascular dementia: the Three-City Study. *Diabetes Care* 32: 169-174, 2009.
- 14) Yaffe K, Kanaya A, Lindquist K et al.: The metabolic syndrome, inflammation, and risk of cognitive decline. *JAMA* 292: 2237-2242, 2004.
- 15) Yaffe K, Haan M, Blackwell T et al.: Metabolic syndrome and cognitive decline in elderly Latinos: findings from the Sacramento Area Latino Study of Aging study. *J Am Geriatr Soc* 55: 758-762, 2007.
- 16) Dik MG, Jonker C, Comijs HC et al.: Contribution of metabolic syndrome components to cognition in older individuals. *Diabetes Care* 30: 2655-2660, 2007.
- 17) van den Berg E, Biessels GJ, de Craen AJ et al.: The metabolic syndrome is associated with decelerated cognitive decline in the oldest old. *Neurology* 69: 979-985, 2007.
- 18) Ho RC, Niti M, Yap KB et al.: Metabolic syndrome and cognitive decline in Chinese older adults: results from the Singapore longitudinal ageing studies. *Am J Geriatr Psychiatry* 16: 519-522, 2008.
- 19) Komulainen P, Lakka TA, Kivipelto M et al.: Metabolic syndrome and cognitive function: a population-based follow-up study in elderly women. *Dement Geriatr Cogn Disord* 23: 29-34, 2007.
- 20) Morita T, Ogawa Y, Takada K et al.: Association between periodontal disease and metabolic syndrome. *J Public Health Dent* 69: 248-253, 2009.
- 21) Keller A, Rohde JF, Raymond K et al.: Association between periodontal disease and overweight and obesity: a systematic review. *J Periodontol* 86: 766-776, 2015.
- 22) Suvan JE, Petrie A, Nibali L et al.: Association between overweight/obesity and increased risk of periodontitis. *J Clin Periodontol*, 2015.
- 23) Andriankaja OM, Sreenivasa S, Dunford R et al.: Association between metabolic syndrome and periodontal disease. *Aust Dent J* 55: 252-259, 2010.
- 24) Suvan J, D'Aiuto F, Moles DR et al.: Association between overweight/obesity and periodontitis in adults. A systematic review. *Obes Rev* 12: e381-404, 2011.
- 25) Chaffee BW, Weston SJ: Association between chronic periodontal disease and obesity: a systematic review and meta-analysis. *J Periodontol* 81: 1708-1724, 2010.
- 26) D'Aiuto F, Sabbah W, Netuveli G et al.: Association of the metabolic syndrome with severe periodontitis in a large U.S. population-based survey. *J Clin Endocrinol Metab* 93: 3989-3994, 2008.
- 27) Lamster IB, Cheng B, Burkett S et al.: Periodontal findings in individuals with newly identified pre-diabetes or diabetes mellitus. *J Clin Periodontol* 41: 1055-1060, 2014.
- 28) Kwon YE, Ha JE, Paik DI et al.: The relationship between periodontitis and metabolic syndrome among a Korean nationally representative sample of adults. *J Clin Periodontol* 38: 781-786, 2011.
- 29) Tu YK, D'Aiuto F, Lin HJ et al.: Relationship between metabolic syndrome and diagnoses of periodontal diseases among participants in a large Taiwanese cohort. *J Clin Periodontol* 40: 994-1000, 2013.
- 30) Benguigui C, Bongard V, Ruidavets JB et al.: Metabolic syndrome, insulin resistance, and periodontitis: a cross-sectional study in a middle-aged French population. *J Clin Periodontol* 37: 601-608, 2010.
- 31) Morita T, Yamazaki Y, Mita A et al.: A cohort study on the association between periodontal disease and the develop-

- ment of metabolic syndrome. *J Periodontol* 81: 512–519, 2010.
- 32) Kushiya M, Shimazaki Y, Yamashita Y: Relationship between metabolic syndrome and periodontal disease in Japanese adults. *J Periodontol* 80: 1610–1615, 2009.
 - 33) Iwasaki M, Minagawa K, Sato M et al: Serum antibody to *Porphyromonas gingivalis* in metabolic syndrome among an older Japanese population. *Gerodontology* 33: 193–200, 2016.
 - 34) Ricci G, Pirillo I, Tomassoni D et al: Metabolic syndrome, hypertension, and nervous system injury: Epidemiological correlates. *Clin Exp Hypertens* 39: 8–16, 2017.
 - 35) Sakurai H, Hanyu H, Sato T et al: Vascular risk factors and progression in Alzheimer's disease. *Geriatr Gerontol Int* 11: 211–214, 2011.
 - 36) Goldstein IB, Bartzokis G, Guthrie D et al: Ambulatory blood pressure and brain atrophy in the healthy elderly. *Neurology* 59: 713–719, 2002.
 - 37) Yoshitake T, Kiyohara Y, Kato I et al: Incidence and risk factors of vascular dementia and Alzheimer's disease in a defined elderly Japanese population: the Hisayama Study. *Neurology* 45: 1161–1168, 1995.
 - 38) Ohara T, Doi Y, Ninomiya T et al: Glucose tolerance status and risk of dementia in the community: the Hisayama study. *Neurology* 77: 1126–1134, 2011.
 - 39) Qiu C, Winblad B, Fratiglioni L: The age-dependent relation of blood pressure to cognitive function and dementia. *Lancet Neurol* 4: 487–499, 2005.
 - 40) Li J, Wang YJ, Zhang M et al: Vascular risk factors promote conversion from mild cognitive impairment to Alzheimer disease. *Neurology* 76: 1485–1491, 2011.
 - 41) Luchsinger JA, Reitz C, Honig LS et al: Aggregation of vascular risk factors and risk of incident Alzheimer disease. *Neurology* 65: 545–551, 2005.
 - 42) Deschaintre Y, Richard F, Leys D et al: Treatment of vascular risk factors is associated with slower decline in Alzheimer disease. *Neurology* 73: 674–680, 2009.
 - 43) Kume K, Hanyu H, Sato T et al: Vascular risk factors are associated with faster decline of Alzheimer disease: a longitudinal SPECT study. *J Neurol* 258: 1295–1303, 2011.
 - 44) 羽生春夫 : 生活習慣病と認知症。 *日老医誌* 50 : 727–733, 2013.
 - 45) Roque M, Salva A, Vellas B: Malnutrition in community-dwelling adults with dementia (NutriAlz Trial). *J Nutr Health Aging* 17: 295–299, 2013.
 - 46) Johnson DK, Wilkins CH, Morris JC: Accelerated weight loss may precede diagnosis in Alzheimer disease. *Arch Neurol* 63: 1312–1317, 2006.
 - 47) Soto ME, Secher M, Gillette-Guyonnet S et al: Weight loss and rapid cognitive decline in community-dwelling patients with Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis* 28: 647–654, 2012.
 - 48) Albanese E, Taylor C, Siervo M et al: Dementia severity and weight loss: A comparison across eight cohorts. *The 10/66 study. Alzheimers Dement* 9: 649–656, 2013.
 - 49) Anstey KJ, Cherbuin N, Budge M et al: Body mass index in midlife and late-life as a risk factor for dementia: a meta-analysis of prospective studies. *Obes Rev* 12: e426–437, 2011.
 - 50) Dion N, Cotart JL, Rabilloud M: Correction of nutrition test errors for more accurate quantification of the link between dental health and malnutrition. *Nutrition* 23: 301–307, 2007.
 - 51) Kikutani T, Yoshida M, Enoki H et al: Relationship between nutrition status and dental occlusion in community-dwelling frail elderly people. *Geriatr Gerontol Int* 13: 50–54, 2013.
 - 52) Soini H, Routasalo P, Lauri S et al: Oral and nutritional status in frail elderly. *Spec Care Dentist* 23: 209–215, 2003.
 - 53) Kanehisa Y, Yoshida M, Taji T et al: Body weight and serum albumin change after prosthodontic treatment among institutionalized elderly in a long-term care geriatric hospital. *Community Dent Oral Epidemiol* 37: 534–538, 2009.
 - 54) Sadamori S, Hayashi S, Fujihara I et al: Nutritional status and oral status of the elderly with dementia: a 2-year study. *Gerodontology* 29: e756–760, 2012.
 - 55) Soini H, Routasalo P, Lagstrom H: Nutritional status in cognitively intact older people receiving home care services—a pilot study. *J Nutr Health Aging* 9: 249–253, 2005.
 - 56) Sumi Y, Ozawa N, Miura H et al: Oral care help to maintain nutritional status in frail older people. *Arch Gerontol Geriatr* 51: 125–128, 2010.
 - 57) Kikutani T, Enomoto R, Tamura F et al: Effects of oral functional training for nutritional improvement in Japanese older people requiring long-term care. *Gerodontology* 23: 93–98, 2006.
 - 58) Beck AM, Damkjaer K, Beyer N: Multifaceted nutritional intervention among nursing-home residents has a positive influence on nutrition and function. *Nutrition* 24: 1073–1080, 2008.
 - 59) Barberger-Gateau P, Letenneur L, Deschamps V et al: Fish, meat, and risk of dementia: cohort study. *BMJ* 325: 932–933, 2002.
 - 60) Morris MC, Evans DA, Bienias JL et al: Consumption of fish and n-3 fatty acids and risk of incident Alzheimer disease. *Arch Neurol* 60: 940–946, 2003.
 - 61) Mattson MP, Chan SL, Duan W: Modification of brain aging and neurodegenerative disorders by genes, diet, and behavior. *Physiol Rev* 82: 637–672, 2002.
 - 62) Budge M, Johnston C, Hogervorst E et al: Plasma total homocysteine and cognitive performance in a volunteer elderly population. *Ann N Y Acad Sci* 903: 407–410, 2000.
 - 63) Butterfield D, Castegna A, Pocernich C et al: Nutritional approaches to combat oxidative stress in Alzheimer's disease. *J Nutr Biochem* 13: 444, 2002.
 - 64) Trichopoulou A, Kyrozi A, Rossi M et al: Mediterranean diet and cognitive decline over time in an elderly Mediterranean population. *Eur J Nutr* 54: 1311–1321, 2015.
 - 65) Jacka FN, Cherbuin N, Anstey KJ et al: Dietary patterns and depressive symptoms over time: examining the relationships with socioeconomic position, health behaviours and cardiovascular risk. *PLoS One* 9: e87657, 2014.
 - 66) Jacka FN, Cherbuin N, Anstey KJ et al: Western diet is associated with a smaller hippocampus: a longitudinal investigation. *BMC Med* 13: 215, 2015.
 - 67) Jacka FN, Pasco JA, Mykletun A et al: Association of Western and traditional diets with depression and anxiety in women. *Am J Psychiatry* 167: 305–311, 2010.

- 68) Shah R: The role of nutrition and diet in Alzheimer disease: a systematic review. *J Am Med Dir Assoc* 14: 398-402, 2013.
- 69) Lourida I, Soni M, Thompson-Coon J et al: Mediterranean diet, cognitive function, and dementia: a systematic review. *Epidemiology* 24: 479-489, 2013.
- 70) Singh B, Parsaik AK, Mielke MM et al: Association of mediterranean diet with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. *J Alzheimers Dis* 39: 271-282, 2014.
- 71) Scarmeas N, Stern Y, Tang MX et al: Mediterranean diet and risk for Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 59: 912-921, 2006.
- 72) 大塚美恵子, 植木 彰: 【痴呆研究の最前線】痴呆患者の食事因子の解析及びエイコサペンタエン酸 (EPA) による認知機能改善効果の検討. *Dementia Japan* 15: 21-29, 2001.
- 73) Ozawa M, Ohara T, Ninomiya T et al: Milk and dairy consumption and risk of dementia in an elderly Japanese population: the Hisayama Study. *J Am Geriatr Soc* 62: 1224-1230, 2014.
- 74) Ozawa M, Ninomiya T, Ohara T et al: Dietary patterns and risk of dementia in an elderly Japanese population: the Hisayama Study. *Am J Clin Nutr* 97: 1076-1082, 2013.
- 75) Yoshino A, Ebihara T, Ebihara S et al: Daily oral care and risk factors for pneumonia among elderly nursing home patients. *JAMA* 286: 2235-2236, 2001.
- 76) Watando A, Ebihara S, Ebihara T et al: Daily oral care and cough reflex sensitivity in elderly nursing home patients. *Chest* 126: 1066-1070, 2004.
- 77) Moynihan PJ: The relationship between nutrition and systemic and oral well-being in older people. *J Am Dent Assoc* 138: 493-497, 2007.
- 78) Momose T, Nishikawa J, Watanabe T et al: Effect of mastication on regional cerebral blood flow in humans examined by positron-emission tomography with (1)(5)O-labelled water and magnetic resonance imaging. *Arch Oral Biol* 42: 57-61, 1997.
- 79) Ohrui T, Matsui T, Yamaya M et al: A new therapy for Alzheimer's disease. *Geriatr Gerontol Int* 4: 123-125, 2004.
- 80) Kikutani T, Yoneyama T, Nishiwaki K et al: Effect of oral care on cognitive function in patients with dementia. *Geriatr Gerontol Int* 10: 327-328, 2010.
- 81) Gleib DA, Landau DA, Goldman N et al: Participating in social activities helps preserve cognitive function: an analysis of a longitudinal, population-based study of the elderly. *Int J Epidemiol* 34: 864-871, 2005.
- 82) Wang HX, Karp A, Winblad B et al: Late-life engagement in social and leisure activities is associated with a decreased risk of dementia: a longitudinal study from the Kungsholmen project. *Am J Epidemiol* 155: 1081-1087, 2002.
- 83) Dufouil C, Pereira E, Chene G et al: Older age at retirement is associated with decreased risk of dementia. *Eur J Epidemiol* 29: 353-361, 2014.
- 84) Verghese J, Lipton RB, Katz MJ et al: Leisure activities and the risk of dementia in the elderly. *N Engl J Med* 348: 2508-2516, 2003.
- 85) Lazarov O, Robinson J, Tang YP et al: Environmental enrichment reduces Abeta levels and amyloid deposition in transgenic mice. *Cell* 120: 701-713, 2005.
- 86) 合田加代子, 國方弘子, 高嶋伸子ら: 戸建て団地に暮らす高齢者の歯の健康状態と積極的自尊感情・老年うつ・外出状態との関連. *日看研究会誌* 33: 51-57, 2010.
- 87) 木村裕美, 神崎匠世: 在宅高齢者の認知機能と口腔ケアに関する研究. *日認知症ケア会誌* 13: 611-617, 2014.
- 88) 橋元千久佐, 葭原明弘, 宮崎秀夫: 地域在住高齢者における食欲および咀嚼不自由感と関連要因に関する研究. *口腔衛生会誌* 64: 284-290, 2014.
- 89) 渡邊美樹, 鈴木みずえ, 長田久雄: 地域サロンに参加する女性高齢者の口腔の健康への認識と外出頻度との関連. *日公衛看会誌* 5: 116-125, 2016.
- 90) Arrivé E, Letenneur L, Matharan F et al: Oral health condition of French elderly and risk of dementia: a longitudinal cohort study. *Community Dent Oral Epidemiol* 40: 230-238, 2012.
- 91) Batty GD, Li Q, Huxley R 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* 28: 49-52, 2013.
- 92) Ide M, Harris M, Stevens A et al: Periodontitis and cognitive decline in Alzheimer's disease. *PLoS One* 11: e0151081, 2016.
- 93) Iwasaki M, Yoshihara A, Kimura Y et al: Longitudinal relationship of severe periodontitis with cognitive decline in older Japanese. *J Periodontol Res* 51: 681-688, 2016.
- 94) Kaye EK, Valencia A, Baba N et al: Tooth loss and periodontal disease predict poor cognitive function in older men. *J Am Geriatr Soc* 58: 713-718, 2010.
- 95) Naorungroj S, Slade GD, Beck JD et al: Cognitive decline and oral health in middle-aged adults in the ARIC study. *J Dent Res* 92: 795-801, 2013.
- 96) Naorungroj S, Schoenbach VJ, Wruck L et al: Tooth loss, periodontal disease, and cognitive decline in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Community Dent Oral Epidemiol* 43: 47-57, 2015.
- 97) Noble JM, Scarmeas N, Celenti RS et al: Serum IgG antibody levels to periodontal microbiota are associated with incident Alzheimer disease. *PLoS One* 9: e114959, 2014.
- 98) Lee YT, Lee HC, Hu CJ et al: Periodontitis as a Modifiable Risk Factor for Dementia: A Nationwide Population-Based Cohort Study. *J Am Geriatr Soc* 65: 301-305, 2017.
- 99) Kondo K, Niino M, Shido K: A case-control study of Alzheimer's disease in Japan-significance of life-styles. *Dementia* 5: 314-326, 1994.
- 100) Gatz M, Mortimer JA, Fratiglioni L et al: Potentially modifiable risk factors for dementia in identical twins. *Alzheimers Dement* 2: 110-117, 2006.
- 101) Stein PS, Desrosiers M, Donegan SJ et al: Tooth loss, dementia and neuropathology in the Nun study. *J Am Dent Assoc* 138: 1314-1322; quiz 1381-1312, 2007.
- 102) Yamamoto T, Kondo K, Hirai H et al: 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* 74: 241-248, 2012.
- 103) Paganini-Hill A, White SC, Atchison KA: Dentition, dental health habits, and dementia: the Leisure World Cohort Study. *J Am Geriatr Soc* 60: 1556-1563, 2012.
 - 104) Hansson P, Eriksson Sörman D, Bergdahl J et al: Dental status is unrelated to risk of dementia: a 20-year prospective study. *J Am Geriatr Soc* 62: 979-981, 2014.
 - 105) Okamoto N, Morikawa M, Tomioka K et al: Association between tooth loss and the development of mild memory impairment in the elderly: the Fujiwara-kyo Study. *J Alzheimers Dis* 44: 777-786, 2015.
 - 106) Stewart R, Stenman U, Hakeberg M et al: Associations between oral health and risk of dementia in a 37-year follow-up study: the prospective population study of women in Gothenburg. *J Am Geriatr Soc* 63: 100-105, 2015.
 - 107) Takeuchi K, Ohara T, Furuta M et al: Tooth loss and risk of dementia in the community: the Hisayama study. *J Am Geriatr Soc* 65: 95-100, 2017.
 - 108) Shimazaki Y, Soh I, Saito T et al: Influence of dentition status on physical disability, mental impairment, and mortality in institutionalized elderly people. *J Dent Res* 80: 340-345, 2001.
 - 109) Stein PS, Kryscio RJ, Desrosiers M et al: Tooth loss, apolipoprotein E, and decline in delayed word recall. *J Dent Res* 89: 473-477, 2010.
 - 110) Reyes-Ortiz CA, Luque JS, Eriksson CK et al: Self-reported tooth loss and cognitive function: Data from the Hispanic Established Populations for Epidemiologic Studies of the Elderly (Hispanic EPESE). *Colomb Med (Cali)* 44: 139-145, 2013.
 - 111) Tsakos G, Watt RG, Rouxel PL et al: Tooth loss associated with physical and cognitive decline in older adults. *J Am Geriatr Soc* 63: 91-99, 2015.
 - 112) Chen X, Shuman SK, Hodges JS et al: Patterns of tooth loss in older adults with and without dementia: a retrospective study based on a Minnesota cohort. *J Am Geriatr Soc* 58: 2300-2307, 2010.
 - 113) Bachkati KH, Mortensen EL, Bronnum-Hansen H et al: Midlife cognitive ability, education, and tooth loss in older danes. *J Am Geriatr Soc* 65: 194-199, 2017.
 - 114) Yoneyama T, Yoshida M, Ohru T et al: Oral care reduces pneumonia in older patients in nursing homes. *J Am Geriatr Soc* 50: 430-433, 2002.
 - 115) Jones JA, Lavalley N, Alman J et al: Caries incidence in patients with dementia. *Gerodontology* 10: 76-82, 1993.
 - 116) Chalmers JM, Carter KD, Spencer AJ: Caries incidence and increments in community-living older adults with and without dementia. *Gerodontology* 19: 80-94, 2002.
 - 117) Ellefsen B, Holm-Pedersen P, Morse DE et al: Assessing caries increments in elderly patients with and without dementia: a one-year follow-up study. *J Am Dent Assoc* 140: 1392-1400, 2009.
 - 118) Ship JA, Puckett SA: Longitudinal study on oral health in subjects with Alzheimer's disease. *J Am Geriatr Soc* 42: 57-63, 1994.
 - 119) Fujihara I, Sadamori S, Abekura H et al: Relationship between behavioral and psychological symptoms of dementia and oral health status in the elderly with vascular dementia. *Gerodontology* 30: 157-161, 2013.
 - 120) 安藤雄一, 相田 潤, 森田 学ら: 永久歯の抜歯原因調査報告書. 東京, 8020推進財団, 2005.
 - 121) 藤原武男: ライフコースアプローチによる胎児期・幼児期の成人疾病の予防. *保健医療科* 46: 90-98, 2007.