

《原著》

一般住民健診における認知機能と口腔機能の関係

榊原毅<sup>1</sup>、小林恒<sup>2</sup>、沢田かほり<sup>1</sup>、  
徳田糸代<sup>1</sup>、高橋一平<sup>3</sup>、川谷健一<sup>4</sup>

- 1 弘前大学大学院医学研究科社会医学講座
- 2 弘前大学大学院医学研究科歯科口腔外科講座
- 3 医療法人社団リラ溝口病院
- 4 弘前大学 COI 研究推進機構

キーワード

- 1. 認知機能
- 2. 記憶力
- 3. MMSE
- 4. 歯数
- 5. ウェクスラー記憶検査

高齢一般住民において、歯数と認知機能(MMSE)及び記憶力(ウェクスラー記憶検査:WMS)との関係を年齢階級別に検討した。対象者は、2017年の岩木健康増進プロジェクトに参加した60歳以上の男女1,428人であった。調査項目は、身長、体重、BMI、教育歴、歯数、MMSE、ウェクスラー記憶検査であった。性別、年代階級別(60-74歳と75歳以上)に、歯数とMMSE及びWMSとの関係を重回帰分析で検討した。調整項目はBMI、喫煙習慣、飲酒習慣、教育歴であった。その結果、女性では75歳以上で、歯数とMMSEの間に正の相関関係がみられたが、女性の60-74歳と男性ではみられなかった。一方、男女とも60-74歳で、歯数とWMSの間に有意な正の相関が認められた。以上より、60歳以上の高齢者では、歯数と認知機能、記憶力の関連性が示唆され、その関連性は女性でより顕著であった。

体力・栄養・免疫学雑誌 第29巻 第1号 46-53頁 2019年

【緒言】

高齢化社会の進展に伴って、認知症の罹患率が上昇しており、2012年には、462万人であった認知症患者が2025年には、700万人となることが想定されている<sup>1)</sup>。加えて、認知症の予備軍ともいえるMild Cognitive Impairment(以下MCI)の該当者が2012年時点で400万人存在すると推計されており<sup>2)</sup>、認知症への対策、特に早期対策、予防の重要性が年々増してきている。

また、慢性疾患をかかえる高齢者が、加齢に伴い、骨、関節などに支障をきたすロコモティブシンドローム、運動不足や栄養低下を基盤として筋肉が減少するサルコペニアなどを介して全身の機能低下(不活発、虚弱)を起こしたフレイルなどが社会問題化している<sup>3)</sup>。

一方、近年、口腔機能の低下を口腔フレイルという視点でとらえる動きがあり<sup>4)</sup>、口腔フレイルあるいはその予備軍と全身健康との関係が注目されるようになってきた。具体的には、口腔機能を表す代表的な指標である歯数と心血管疾患や糖尿病の関係などである<sup>5)</sup>。このような流れの中、口腔機能と認知症発症、認知機能低下との関係についての研究もなされるようになってきた。

例えば、米国で144人を12年間追跡した研究で歯数が少ないほどアルツハイマー型認知症発症のリスクが上昇する<sup>6)</sup>とした報告<sup>7)</sup>、日本人4,425人を4年間追跡したコホート研究で、20歯以上の者を基準とし

た場合、歯がほとんどない者の認知症のハザード比は1.85であった<sup>8)</sup>、などの報告などがなされている。また、認知機能低下に着目した研究では、米国人597人について32年間追跡し、10年間当たりの喪失歯数が多い者ほど認知機能の低下が有意であったこと<sup>9)</sup>、糖尿病患者11,140人を5年間追跡した調査では、歯数が22本以上の者と比し、1-21本の者は認知機能低下のハザード比が1.23と有意に高かったこと<sup>10)</sup>、日本の地域住民210人の歯数とMMSEスコアを調査したところ歯数とMMSEスコアに有意な正の相関があったこと<sup>11)</sup>などが報告されている。

認知機能評価の簡便な方法としてMini Mental State Examination(以下MMSE)が広く知られており、前述の論文の多くでも、MMSEで評価した認知機能と歯数との関係が検討されているが、性差に加えて年代別の影響を考慮して解析した研究はない。

一方、認知症は、単なる記憶力の低下にとどまらず、見当識が障害されるなど認知機能低下に伴って日常生活が障害される状態を指し、言語能力、判断力、計算力、遂行力なども幅広く侵された状態を指す<sup>10)</sup>。認知症と診断されるかなり以前から、認知機能の低下が始まっていることが分かっているが、MMSEなどの簡易スクリーニング検査では認知機能障害がある程度進行した状態でないと検出できないとされている<sup>11,12)</sup>。

他方、認知機能低下の中核症状として、見当識障害

表1 対象者の内訳

岩木健康増進プロジェクト・プロジェクト健診

	75- (歳)	60-74 (歳)
男性	28名	104名
女性	55名	187名

いきいき健診

	75- (歳)	60-74 (歳)
男性	78名	332名
女性	107名	537名

とならんで、記憶力の低下が挙げられ、アルツハイマー型認知症に特徴的な症状である。アルツハイマー型認知症では、記憶力の低下は見当識障害と比して早い段階から出てくることが報告されている<sup>10)</sup>。このような観点から記憶力低下に着目することは、認知症の早期発見の観点からも重要であると考えられるが、記憶力低下と歯数との関係を調査した論文はない。

歯数を保つことは、アルツハイマー型認知症予防に重要である可能性が指摘されてきたが、これまで認知機能障害がある程度施行した状態を表す MMSE なスコアなどを用いていたことから、検出力が弱かった可能性がある。本研究では、アルツハイマー病で早期から障害されてくる近時記憶に着目して歯数との相関をみれば、より早期に歯数とアルツハイマー型認知症の関係性を明らかにできるのではないかと仮説のもと、青森県弘前市岩木地区の 65 歳以上の一般住民を対象に、認知機能低下の代表的な指標である MMSE に加え、記憶力に関する代表的な指標であるウェクスラー記憶検査を実施し、歯数と認知機能、記憶力との関係について、性別、年代ごとに調査・検討した。

### 【対象及び方法】

#### 1. 対象者

対象は 2017 年の岩木健康増進プロジェクト・プロジェクト健診及び 2017 年のいきいき健診を受診した一般高齢住民である。岩木健康増進プロジェクトとは、青森県弘前市岩木地区の一般成人を対象とし生活習慣病予防と健康の維持・増進、寿命の延伸を目的として企画されたものである。また、いきいき健診は、青森県弘前市内の 65 歳以上の成人を対象とする認知症の大規模コホート研究として企画されたものである。

解析対象者は、60 歳以上の両健診受診者 1782 名のうち歯数や認知機能に影響を及ぼす可能性が大きい悪性腫瘍、脳卒中、心疾患及び精神疾患の既往を有する者、欠損値のある者を除外した男性 542 名、女性 886 名、合計 1,428 名であった。(表 1)

#### 2. 測定項目と測定方法

#### 1) MMSE

認知症スクリーニングテストとして MMSE を用いた。MMSE は下位尺度として、時間の見当識、場所の見当識、物品名の復唱、計算、物品名の想起、物品名の呼称、文章の反復、3 段階の命令実行、文章による指示、自発的文章作成、図形模写の 11 項目の質問から構成されており、最高得点は 30 点となっている<sup>13)</sup>。

2) ウェクスラー記憶検査 (Wechsler Memory Scale Revised、以下 WMS) WMS の下位項目であるロジカルメモリ (LM) の遅延再生課題を実施した。WMS の LM 課題は、A と B の 2 種類の刺激文を、受検者にそれぞれ聴覚提示し、直後再生 (LM-I) および 30 分後に遅延再生 (LM-II) させる課題である。現行の日本語版 WMS-R<sup>14)</sup> においては逐語様の採点法が起用され、流通している。具体的には、25 文節に含まれるキーワードを何文節分、再生できているかを評価し、刺激文 A について 25 点、刺激文 B について 25 点の計 50 点満点で課題成績を評価する。

最近の研究の中では、多様な項目の一部として LM を扱うため、課題時間の圧縮をはかる目的で、刺激文 A のみを部分実施する簡略法がしばしば採用されている<sup>15)</sup>。この場合、LM 直後再生、遅延再生ともに、最高点は 25 点となる。本研究においても、簡略法を採用しており、刺激文 A のみを部分実施して LM の遅延再生を行っており、25 文節に含まれるキーワードを何文節分、再生できているかを評価し、25 点で課題成績を評価した<sup>16)</sup>。

#### 3) 歯数

診査は、1 人の歯科医師が自然光と人工照明との併用下にデンタルミラーを用いて視診で実施した。全ての歯を 32 本 (第三大臼歯を含む) とした時、残根状態の歯牙、半埋伏歯は残存歯数として数え、ブリッジのボンティック、部分床義歯に見られた人工歯等、完全埋伏歯は歯数としては数えなかった。

#### 4) 体格評価

調査当日に身長と体重を測定し、それらの測定値から body mass index (BMI : kg/m<sup>2</sup>) を算出し、体格の指標とした。

表 2 対象者の特徴

	男性			女性			60-74 歳	75 歳以上
	60-74 歳 (n=436)	75 歳以上 (n=106)	p 値	60-74 歳 (n=724)	75 歳以上 (n=162)	p 値	男 vs 女 p 値	男 vs 女 p 値
年齢(歳)	67.9 ± 3.3	77.7 ± 3.0	<0.001	67.9 ± 3.3	77.2 ± 2.8	<0.001	0.887	0.138
BMI(kg/m <sup>2</sup> )	23.5 ± 2.9	23.0 ± 3.0	0.168	22.5 ± 3.3	22.6 ± 2.9	0.988	<0.001	0.195
喫煙習慣あり	292(67.0)	63(59.4)	0.143	74(10.2)	7(4.3)	0.019	<0.001	<0.001
飲酒習慣あり	379(86.9)	73(68.9)	0.013	223(30.8)	39(24.1)	0.090	<0.001	<0.001
歯数(本)	20.4 ± 8.2	16.9 ± 9.9	0.001	19.3 ± 8.1	12.3 ± 9.5	<0.001	0.033	<0.001
MMSE(点)	27.9 ± 2.1	26.9 ± 2.6	<0.001	28.3 ± 2.0	27.7 ± 2.4	0.002	<0.001	0.007
WMS(点)	9.2 ± 3.9	7.9 ± 4.0	0.002	11.0 ± 4.2	7.9 ± 4.2	<0.001	<0.001	0.965
教育年数(年)	12.4 ± 2.4	12.1 ± 2.5	0.195	12.1 ± 1.9	11.3 ± 2.3	<0.001	0.005	0.005
高学歴 (13 年以上)	125(29.7)	29(27.4)	0.766	184(25.4)	29(17.9)	0.043	0.024	0.066

数値は平均±標準偏差, または n(%)

60-74 歳と 75 歳以上の比較、および、男女の比較: 対応のない t 検定、 $\chi^2$  検定

### 5) アンケート調査

自記式アンケート用紙を送付し、性別、年齢、病歴(悪性腫瘍、脳卒中、心疾患)、喫煙習慣、飲酒習慣、教育年数について事前に回答させ、調査当日に本人に内容について確認し回収した。

### 3. 統計解析方法

歯数と認知機能、記憶力に関する指標について、以下の解析を男女別、年代別に実施した。

まず、対象者を 75 歳以上、60-74 歳の 2 年齢階級に分けて、それぞれ男女ごとに MMSE、WMS、歯数、年齢、BMI、教育年数について t 検定、 $\chi^2$  乗検定を実施し、特徴の比較を行った。

次に、歯数と MMSE スコア、WMS スコアの相関関係を求めるとともに、①調整項目を加えない場合、②年齢、BMI、喫煙習慣の有無、飲酒習慣の有無、高等教育の有無(13 年以上)の有無による調整を加える場合の比較を行った。

統計学的解析は、統計ソフト SPSS23 (日本 IBM 株式会社, 東京) を用い、統計学的に有意確率が 5%未満をもって有意差ありとした。

### 4. 倫理的配慮

対象者には、研究の趣旨、研究協力の中絶の保証、匿名性の確保及びデータの管理方法について文書及び口頭にて本人に説明した。その上で、本人に研究協力の承認を文書で得た。岩木健康増進プロジェクト・プロジェクト健診は、弘前大学大学院医学研究科倫理委員会の承認(2017-026)を得て実施された。

### 5. 利益相反

全ての著者に、本研究内容に関する利益相反はない。

### 【結果】

#### 1. 対象者の特徴

男女を年代ごとに比較した場合、75 歳以上で MMSE は、女性 27.7 点が男性 26.9 点より有意に高値を示した ( $P=0.007$ )。歯数は男性 16.9 本が女性 12.3 本より有意に多かった ( $P=0.000$ )。また、教育年数は、男性 12.1 年が女性 11.3 年より有意に長かった ( $P=0.005$ )。喫煙習慣ありの割合は、男性 59.4%が女性 4.3%より有意に高かった、飲酒習慣ありの割合は、男性 77.4%が女性 24.1%より有意に高かった (いずれも  $P=0.000$ ) (表 2)。

60-74 歳でも、MMSE は、女性 28.3 点が男性 27.9 点より有意に高値を示し、WMS は、女性 11.0 点が男性 9.2 点より高値を示した (いずれも  $P=0.000$ )。教育年数は、男性 12.4 年が女性 12.1 年より有意に長かった ( $P=0.005$ )。喫煙習慣ありの割合は、男性 67.0%が女性 10.2%より、飲酒習慣ありの割合は、男性 86.9%が女性 30.8%より有意に高かった (いずれも  $P=0.000$ ) (表 2)。

#### 2. 認知機能と歯数の単相関 (表 3,4)

MMSE と歯数は、女性 60-74 歳、75 歳以上で両者の間に有意な正の相関関係が認められた (それぞれ  $P=0.004, P=0.007$ )。これに対して、男性ではいずれも有意な相関関係が認められなかった。

WMS と歯数について、女性 60-74 歳、75 歳以上で有意な正の相関関係が認められた (それぞれ  $P=0.000, P=0.007$ )。また、男性も 60-74 歳、75 歳以上で有意な正の相関関係が認められた (それぞれ  $P=0.001, P=0.047$ )、

表3：解析項目の相関行列

男性(60-74歳) n=436								
	MMSE	WMS	歯数	年齢	BMI	喫煙有無	飲酒有無	高等教育有無
MMSE		0.325**	<b>0.080</b>	-0.227**	<b>0.079</b>	-0.106*	<b>-0.024</b>	0.109*
WMS	<b>0.325**</b>		<b>0.152**</b>	-0.142**	<b>0.043</b>	-0.017	<b>-0.057</b>	0.180**
歯数	<b>0.080</b>	0.152**		-0.103*	<b>0.106*</b>	-0.056	<b>0.061</b>	0.137**
年齢	<b>-0.227**</b>	-0.142**	<b>-0.103*</b>		<b>-0.120*</b>	0.082	<b>0.087</b>	-0.056
BMI	<b>0.079</b>	0.043	<b>0.106*</b>	-0.120*		-0.057	<b>-0.031</b>	0.051
喫煙有無	<b>-0.106*</b>	-0.017	<b>-0.056</b>	0.082	<b>-0.057</b>		<b>0.176**</b>	-0.019
飲酒有無	<b>-0.024</b>	-0.057	<b>0.061</b>	0.087	<b>-0.031</b>	0.176**		-0.055
高等教育有無	<b>0.109*</b>	0.180**	<b>0.137**</b>	-0.056	<b>0.051</b>	-0.019	<b>-0.055</b>	
男性(75歳以上) n=106								
	MMSE	WMS	歯数	年齢	BMI	喫煙有無	飲酒有無	高等教育有無
MMSE		0.364**	<b>-0.021</b>	-0.052	<b>0.021</b>	0.077	<b>0.004</b>	0.170
WMS	<b>0.364**</b>		<b>0.201*</b>	-0.192**	<b>-0.014</b>	0.247*	<b>-0.125</b>	0.126
歯数	<b>-0.021</b>	0.201*		-0.047	<b>0.051</b>	0.023	<b>0.175</b>	0.285**
年齢	<b>-0.052</b>	-0.192**	<b>-0.047</b>		<b>-0.072</b>	-0.164	<b>0.007</b>	0.008
BMI	<b>0.021</b>	-0.014	<b>0.051</b>	-0.072		-0.095	<b>-0.058</b>	-0.006
喫煙有無	<b>0.077</b>	0.247*	<b>0.023</b>	-0.164	<b>-0.095</b>		<b>0.150</b>	-0.010
飲酒有無	<b>0.004</b>	-0.125	<b>0.175</b>	0.007	<b>-0.058</b>	0.150		-0.073
高等教育有無	<b>0.170</b>	0.126	<b>0.285**</b>	0.008	<b>-0.006</b>	-0.010	<b>-0.073</b>	
女性(60-74歳) n=724								
	MMSE	WMS	歯数	年齢	BMI	喫煙有無	飲酒有無	高等教育有無
MMSE		0.308**	<b>0.097**</b>	-0.239**	<b>-0.003</b>	0.031	<b>-0.020</b>	0.072
WMS	<b>0.308**</b>		<b>0.134**</b>	-0.237**	<b>-0.068</b>	0.067	<b>0.074*</b>	0.156**
歯数	<b>0.097**</b>	0.134**		-0.141**	<b>-0.067</b>	-0.098**	<b>0.064</b>	0.147**
年齢	<b>-0.239**</b>	-0.237**	<b>-0.141**</b>		<b>-0.016</b>	-0.118**	<b>-0.086**</b>	-0.029
BMI	<b>-0.003</b>	-0.068	<b>-0.067</b>	-0.016		-0.030	<b>-0.081**</b>	0.006
喫煙有無	<b>0.031</b>	0.067	<b>-0.098**</b>	-0.118**	<b>-0.030</b>		<b>0.140**</b>	-0.029
飲酒有無	<b>-0.020</b>	0.074*	<b>0.064</b>	-0.086**	<b>-0.081**</b>	0.140**		0.002
高等教育有無	<b>0.072</b>	0.156**	<b>0.147**</b>	-0.029	<b>0.006</b>	-0.029	<b>0.002</b>	
女性(75歳以上) n=162								
	MMSE	WMS	歯数	年齢	BMI	喫煙有無	飲酒有無	高等教育有無
MMSE		0.348**	<b>0.208**</b>	-0.091	<b>-0.017</b>	-0.134	<b>-0.061</b>	0.089
WMS	<b>0.348**</b>		<b>0.223**</b>	-0.158*	<b>-0.228**</b>	-0.002	<b>-0.016</b>	0.127
歯数	<b>0.208**</b>	0.223**		-0.244**	<b>0.114</b>	-0.196*	<b>-0.015</b>	0.201*
年齢	<b>-0.091</b>	-0.158*	<b>-0.244**</b>		<b>-0.076</b>	0.073	<b>0.042</b>	-0.064
BMI	<b>-0.017</b>	-0.228**	<b>0.114</b>	-0.076		0.059	<b>-0.080</b>	-0.032
喫煙有無	<b>-0.134</b>	-0.002	<b>-0.196*</b>	0.073	<b>0.059</b>		<b>0.235**</b>	0.059
飲酒有無	<b>-0.061</b>	-0.016	<b>-0.015</b>	0.042	<b>-0.080</b>	0.235**		0.114
高等教育有無	<b>0.089</b>	0.127	<b>0.201*</b>	-0.064	<b>-0.032</b>	0.059	<b>0.114</b>	

値はspeamanの相関係数

3. 年齢、BMI、喫煙習慣の有無、飲酒習慣の有無、高等教育の有無 (13年以上) の有無による調整を加える場合 (表4)

MMSE と歯数について女性 75 歳以上で有意な正の相関関係が認められた (P=0.030)。これに対して、男

性はいずれの年代においても有意な相関関係が認められなかった。

WMS と歯数について、男性 60-74 歳で有意な正の相関関係が認められ (P=0.005)、女性 60-74 歳でも有意な正の相関関係が認められた(P=0.020)。

男性		60 - 74 歳		75 歳以上	
		r	p 値	R	p 値
単相関	MMSE	0.074	0.123	0.003	0.976
	WMS	0.157**	0.001	0.193*	0.047
偏相関*	MMSE	0.038	0.432	-0.082	0.416
	WMS	0.134**	0.005	0.174	0.082
女性		60 - 74 歳		75 歳以上	
		r	p 値	R	p 値
単相関	MMSE	0.108**	0.004	0.212**	0.007
	WMS	0.143**	0.000	0.210**	0.007
偏相関*	MMSE	0.062	0.098	0.174*	0.030
	WMS	0.087*	0.020	0.155	0.052
*調整項目：年齢、BMI、喫煙、飲酒、高等教育有無					
**p<0.01, *p<0.05					

【考察】

本研究は、弘前市内の60歳以上の一般住民1,428人を対象に、認知機能の代表的な指標であるMMSEに加え、記憶力に関する代表的な指標であるウェクスラー記憶検査を実施し、歯数と認知機能、記憶力それぞれとの関係について、性別、年代ごとに調査し、その関係性にどのような違いがあるかを調べた最初の大規模な横断研究である。

認知機能は記憶、知覚、判断、理解、推論、言語等様々な要素からなる。認知症のスクリーニング検査であるMMSEでは認知機能を、記憶（即時再生、遅延再生）だけではなく、見当識（時間、場所）、計算、命令実行、文書作成、図形模写等の11の質問で多面的に評価をしており、30点中23点以下の低スコアは、MCIとして扱われる<sup>10)</sup>。

一方、アルツハイマー型認知症の中核的な症状の一つは記憶の障害であり、見当識の障害等に先行して症状が出てくることが報告されている<sup>11)</sup>。

記憶には様々な分類法があるが、意味などを記憶する陳述的記憶と比して、体の動かし方などを記憶する手続的記憶は障害されにくい。陳述的記憶を、記憶の保持時間で、即時記憶、近時記憶、遠隔記憶と分類した場合には、近時記憶が障害されやすいことが指摘されている。このような記憶には海馬が強く関わっており、海馬は、記憶を一時的に保持し、必要に応じて大脳皮質にこれを移して長期の記憶としていると考えられている<sup>17)</sup>。ウェクスラー記憶検査には、即時記憶を測定する即時再生課題と、近時記憶を測定する遅延

再生課題があるが、本研究では認知機能の低下に当たって障害を受けやすい近時記憶（遅延再生課題）の測定を実施した。説明文含まれる25のキーワードを30分後に再生させ、最高点25点のうち、再生できたキーワードの数がスコアとなる。

歯数減少と認知機能低下については、両者の間に有意な関連を認める報告が多い。その機序としては、歯数の減少により咀嚼による脳への刺激の減少により、脳の認知領域の退行性変化が生じていることが指摘されている<sup>18)</sup>が、生野菜の摂取が減少する等の食生活の変化により、認知症のリスク要因であるビタミン等が減少する影響<sup>19)</sup>、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の関与<sup>20)</sup>、あるいは歯周組織の炎症を介した影響<sup>21)</sup>等多くの複雑なメカニズムの存在も指摘されている。

以下、今回の結果に関する考察を行う。

まず、歯数とMMSEとの関係であるが、単相関については、女性の各年代（60-74歳、75歳以上）で正の相関関係が認められるのに対して、男性では認められなかった。また、年齢、BMI、喫煙習慣の有無、飲酒習慣の有無、高等教育の有無で調整しても、女性では75歳以上で有意な正の相関関係が認められ、男性では相関はみられなかった。歯数とMMSEとの関係性については、75歳以上の女性でのみ相関があったと要約できる。

次に、歯数とウェクスラー記憶検査の関係であるが、単相関については、男性60-74歳、女性60-74歳、75歳以上で正の相関関係が認められ、男性75歳以上で

正の相関傾向がみられた。年齢、BMI、喫煙習慣の有無、飲酒習慣の有無、高等教育の有無で調整すると、男性及び女性の 60-74 歳で有意な正の相関関係が認められた。60-74 歳で男女とも歯数とウェクスラー記憶検査による近時記憶に正の相関が認められた。しかしこの傾向は高齢者でも認められたと要約できる。

歯数の減少と認知機能の相関は、75 歳以上の女性のみで認められたのに対して、歯数とウェクスラー記憶検査による記憶力との相関が男女とも 60-74 歳で認められたことについては、歯数の減少がアルツハイマー型認知症発症と相関が認められている多くの報告があること、アルツハイマー型認知症の中核的症状の一つである記憶力の低下は見当識の障害等に先行して生じるという先行研究の知見とも整合している。したがって、歯数の減少と MMSE による認知機能の低下との相関が必ずしも一般的ではない 60-74 歳においても歯数とウェクスラー記憶検査による記憶力との相関がみられたものと解することが可能である。

先行研究でも、記憶力判定テストの 10 分間の咀嚼運動の有無により、その後を受けたテストのスコアに有意な差がでることが報告されている<sup>22)</sup>など、短時間の咀嚼運動の有無でも記憶力に影響を与えうることが指摘されている。その機序の詳細については、明らかではないが、①咀嚼運動が脳内の血流量を増加させることが明らかとされており<sup>23)24)</sup>、咀嚼による海馬等による血流の差が必要な酸素や栄養を十分供給し、脳が活性化されること、②また、咀嚼運動は顎口腔からの感覚入力が入る脳に送られ、大脳皮質連合の感覚野、運動野、これらの情報が送られる大脳皮質連合野等非常に多くの脳領域の各部位と連携し賦活するとされていること<sup>22)</sup>、などが考えられている。こうした原因が繰り返されることにより、老人斑、神経原線維の変異等の器質変化が生じることが一般的でないより若い年代でも、性別を問わず、歯数の減少により記憶力の低下が生じることは十分考えられる。

なお、男女とも 60-74 歳では、歯数とウェクスラー記憶検査による記憶力との相関が認められるのに対して、75 歳以上では歯数とウェクスラー記憶検査による記憶力との相関関係が弱くなっていたのは、高齢となるに従い記憶力低下の他の因子もかかわってくる比重が大きくなること、男女とも 75 歳以上の対象者が 60-74 歳と比して少なかったことも原因であると考えられた。

また、75 歳以上の女性では歯数と MMSE の相関が認められるのに対して、75 歳以上の男性については認められなかったことについては以下のように考察される。

① 咀嚼筋の活動度や咬合力と咀嚼能力の有意な

関係<sup>25)26)27)28)</sup>：咀嚼力は、歯数のみならず咬合力も影響すると考えられるところ、咀嚼力と歯数、咬合力それぞれと正の相関が認められている<sup>25)</sup>。また、咬合力については、男性が有意に高いことと、年齢と負の相関が報告されている<sup>29)</sup>。また、性別、年齢別に咀嚼力を測定し、男性は年齢による低下を認めず、80 歳以上の女性のみ咀嚼力低下を認めたという報告<sup>25)</sup>もあり、咀嚼力について、男性は歯数が少なくなっても筋肉量が多いことから咀嚼能力が維持された可能性が考えられる。

② 活性酸素 (ROS) によるストレスが神経変性を発症させ、海馬機能低下の原因となる<sup>30)</sup>：ESR 法を用いてマウスの脳内の活性化酸素を測定すると粉末飼料を与えたラットは学習記憶に関与する海馬内において活性酸素が有意に亢進していることが確認された<sup>31)</sup>。また、活性酸素を消去する機能を有するスーパーオキシドデスムターゼ (SOD) は、粉末飼料を与えたラットの海馬内で有意に低下していることが確認されている<sup>31)</sup>。単位血中の SOD は男性が多い<sup>32)</sup>ことから、単位血中の SOD が少ない女性においては活性酸素の影響をより強く受けた可能性が考えられる。

また、本調査の対象となった者のうち、尿中のストレスマーカーである 8-OHdG<sup>33)</sup>のデータが得られている男性 181 名、女性 273 名について調査したところ、女性 11.1 ng/ml が男性 9.4 ng/ml より有意に高く ( $P=0.000$ )、女性がより強い酸化ストレスにさらされていると考えられた。

③ アルツハイマーの人の脳内では、神経伝達物質の作動系全般が障害されることが知られており、なかでも学習や記憶に関連するアセチルコリンが極端に減り、アセチルコリンの合成酵素であるアセチルコリントランスフェラーゼ活性が著しく低下することが知られている<sup>34)</sup>。他方、女性ホルモンの分泌が記憶や学習にかかわるアセチルコリンの合成を促す働きがあることが知られており、否定する報告もあるものの、ホルモン補充療法 (HRT) を受けている者は、アルツハイマーが少ないという報告もある<sup>35)</sup>。

こうしたことから、特に、高齢の女性では、閉経後の女性ホルモンの大幅な減少が認知機能の低下に影響した可能性が考えられる。

なお、今回の研究は、横断的研究であり、認知機能の低下が歯数減少につながっている可能性を考慮しておく必要があるが、これまでの内外のコホート研究の結果からは、否定的である<sup>2)5)</sup>。

今後の課題としては以下のことが挙げられる。

これまで歯数の減少が認知機能の低下と相関があることが指摘されてきたが<sup>8)9)</sup>、本研究の結果から、実際には MMSE で捉えられる認知機能が減少低下する

前から、日常生活に支障はなくても記憶能力の低下等にも影響が生じていると考えられた。歯数減少のリスクはこれまで考えられていた以上に大きく、若年期からその影響が及んでいるものと推測され、若い年代からの口腔ケアの重要性が示唆された。本調査では、50歳以上に対するウェクスラー記憶検査は行っていないが、このような若い世代でも歯数の減少により記憶力低下等の影響がでているのかどうか解明が待たれる。

#### 謝辞

本論文を作成するにあたり、立案、統計解析、論文作成にわたりご指導いただいた高橋一平先生に感謝申し上げます。

(受稿 2019/6/10 受理 2019/6/28)

#### 【参考文献】

- 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)」. <https://a.msip.securewg.jp/docview/viewer/docN375E8A5298403594d95a8e6184e911405d7f45b55ef80dc458071d8b4c322c7bf9874925888c>
- 2) Hidenori Arai: Latest findings of world sarcopenia research. *J Integr Stud Diet Habits* 2018;29-2:81-4.
- 3) Katsuya Iijima: Upstream preventive strategy for age-related sarcopenia in the elderly: Why do the elderly fall into inadequate nutrition? *Ann Jpn Prosthodont Soc* 2015;7:92-101.
- 4) 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. *日本歯科医師会*.2015:72-81, 112-7.
- 5) 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.
- 6) Yamamoto T, Konodo 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.
- 7) 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.
- 8) Batty GD, Li Q, Huxley R, Zoungas S, Taylor BA, Neal B, de Galan B, et al: Oral disease in relation to future risk of dementia and cognitive decline: prospective cohort study based on Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicon Modified-Release Controlled Evaluation (ADVANCE) trial. *Eur Psychiatry* 2013; 28:49-52.
- 9) Hajime Kato, Yoshimi Takahashi, Chifumi Iseki, Ryosuke Igari, Hidenori Sato, Hiroyasu Sato, Shingo Koyama et al: Tooth Loss-associated cognitive Impairment in the elderly: a community-based study in Japan. *Intern Med* 2019;58:1411-6.
- 10) 認知症疾患治療ガイドライン 2010.日本神経学会監修.2010;24,29,47
- 11) 杉山孝博:認知症・アルツハイマー病. *PHP*;2011. 22-7.
- 12) Yamamoto Y, Sakaguchi R, Nagata H: A simple cognitive test which detects early decline in cognitive function. *Japanese journal of geriatrics*. 2010;47:235-42.
- 13) Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR: "Mini-mental state": A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of Psychiatric Research* 1975;12:189-98.
- 14) 杉下守弘: 日本版ウェクスラー記憶検査法 (WMS-R) .東京: 日本文化科学社; 2001.
- 15) Kawano N: A pilot Study of Standardization of WMS-R Logical Memory for Japanese old-old people. *Otsuma journal of social information studies* 2012; 21: 223-31.
- 16) Weintraub S, Salmon D, Mercaldo N, Ferris S, Graff-Radford N R, Chui H, Cummings J, et al: The Alzheimer's Disease Centers' Uniform Data Set (UDS): The neuropsychologic test battery. *Alzheimer's Disease and Associated Disorders* 2009;23:91-101.
- 17) Kitamura T, Ogawa SK, Roy D S, Okuyama T, Morrissey MD, Smith LM, Redondo L: Engrams and circuits crucial for systems consolidation of a memory. *Science* 2017;356:73-8.
- 18) 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.
- 19) Ramesh BN, Rao TS, Prakasam A, Sambamurti K, Rao KS: Nuronutrition and Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis* 2010;19:1123-39.
- 20) Heneka MT, O'Banion MK: Inflammatory processes in Alzheimer's disease. *J Neuroimmunol* 2007;184:69-91.
- 21) Pihlstrom BL, Michalowicz BS, Johnson NW. Periodontal diseases. *Lancet* 2005;366:1809-20.
- 22) Tomida M, Nakamura K, Fukui K: The effect of mastication on short-term memory. *J Jpn Stomatol Soc* 2007;56:330-55.
- 23) Momose I, Nishikawa J, Watanabe T, Sasaki Y, Senda M, Kubota K, Sato Y et al: Effect of mastication on regional cerebral blood flow in humans examined by positron-emission tomography with 150-labelled water and magnetic resonance imaging. *Arch Oral Biol* 1997; 42:57-61.
- 24) Sesay M, Tanaka A, Ueno Y, Lecaroz P, De Beaufort DG. Assessment of regional cerebral blood flow by xenon-enhanced computed tomography during mastication in humans. *Keio J Med* 2000;49: A125-8.
- 25) Tanimoto Y, Watanabe M, Kono R, Hirota C, Takasaki K, Kono K: Utility of color-changeable chewing gum to evaluate masticatory ability in community-dwelling elderly persons. *Japanese Journal of Public Health* 2009; 56:383-90.
- 26) 松田秀人: 女子大生の咀嚼活動度と咀嚼能力の関係. *名古屋文理短期大学紀要*. 2001;26:13-7.

- 27) 東和夫. 咀嚼運動と咀嚼筋活動の関連性に関する臨床的究. Osaka University Knowledge Archive1989;299-301.
- 28) 小池雅子, 岩森大: 高齢者の咀嚼能力と日常食事の物性との関係について. 日本食生活学会誌 2011;22:3-12.
- 29) Shinkawa T, Hayashida N, Morishita M, Taira Y, Sekitani Y, Irie S, Teraoka S, et al: Bite force and QOL in Elderly Individuals. Health and Science Research 2011;23:29-34.
- 30) Fukui K, Omoi N, Hayasaka T, Shinikai T, Suzuki S, Abe K, Urano S: Cognitive impairment of rats caused by oxidative stress and aging, and its prevention by vitamin E. Annals of the New York Academy of Sciences 2002;959:275-84.
- 31) Ohno A, Kimoto K. The effect of cognitive function by occlusion and mastication. Ann Jpn Prosthodont Soc 2016;8:364-8.
- 32) Ishiguo I, Ohta Y, Sasaki E, Ito Y, Shinohara R: Effect of aging and sex difference on superoxide dismutase content in human red blood cell. Journal of Japan Society of Clinical Chemistry 1984;13:85-92.
- 33) Sakai K, Ochi T, Takeuchi M: An oxidative stress marker: 8-OHdG. Journal of analytical science 2009;32:297-300.
- 34) Whitehouse PJ, Price DL, Struble RG, Clark AW, Coyle JT, Delon MR: Alzheimer's disease and senile dementia: loss of neurons in the basal forebrain. Science 1982;215:1237-9.
- 35) Zandi P, Carlson M, Plassman B, Welsh-Bohmer K, Mayer L, Steffens D, Breitner J: Hormone Replacement Therapy and Incidence of Alzheimer Disease in Older Women 2002:JAMA;288:2123-9.

## Association between Cognitive Function and Oral Function in a Community-Dwelling Population in Japan

Takeshi SAKAKIBARA<sup>1</sup>, Wataru KOBAYASHI<sup>2</sup>, Kaori SAWADA<sup>1</sup>,  
Itoyo TOKUDA<sup>1</sup>, Kenichi KAWATAN<sup>3</sup>, Ippei TAKAHASHI<sup>4</sup>

1 Department of Social Medicine, Hirosaki University Graduate School of Medicine

2 Department of Dentistry and Oral Surgery, Hirosaki University Graduate School of Medicine

3 Center for Health Aging Innovation, Hirosaki University

4 Medical Corporation LYRE Mizoguchi Hospital

The associations between the number of teeth and cognitive function (MMSE) and memory (WMS, Wechsler Memory Scale) in different age group were examined among the elderly general population. The subjects were 1,428 adults who were aged 60 years and over who participated in the Iwaki Health Promotion Project 2017. During the project, subjects' height, body weight, BMI, educational history, number of teeth, MMSE and Weschler Memory test were measured and carried out. The data was divided according to subjects' gender and age, then the association was analyzed using the multiple linear regression analysis. As a result, there was a positive correlation between number of teeth and MMSE in females over 75 years old, however, no correlation was observed in males or any other age groups in females. On the other hand, the number of teeth showed significant positive correlation with WMS in both males and females between 60 and 74 years old. In conclusion, number of teeth was suggested to have associations with cognitive function and memory ability in both genders, with females showing more notable association than in males.

**Keywords;** cognitive function, memory, number of teeth, Mini-Mental State Examination, Wechsler Memory Scale

別刷請求先：榊原毅

弘前大学医学部社会医学講座

青森県弘前市在府町5

電話0172-39-5041

FAX0172-39-5038

メールアドレス takeshi.sakakibara.i2d@cas.go.jp