

図 7.  
歯周病と老化の関係

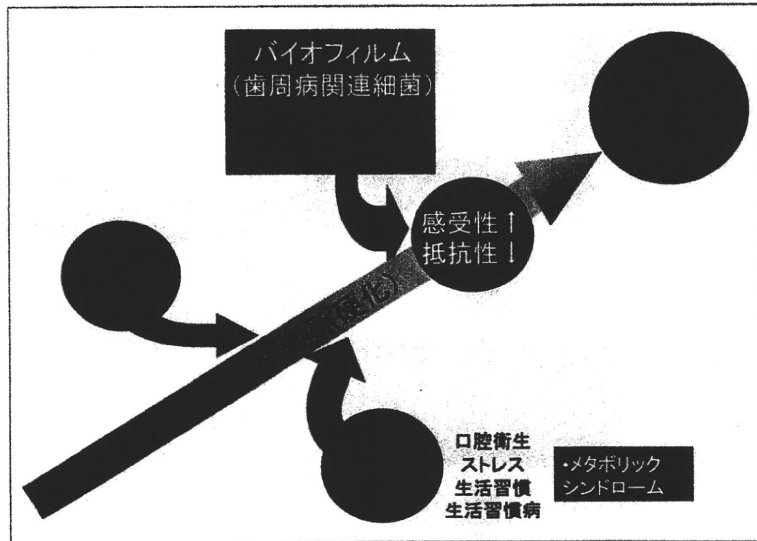
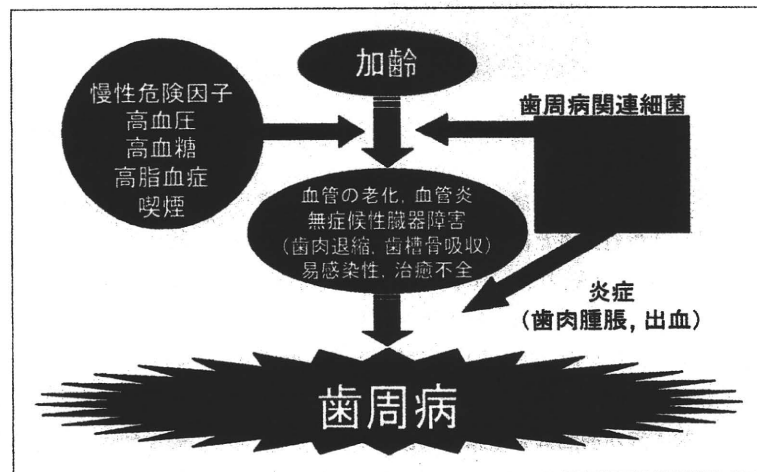


図 8.  
歯周病と動脈硬化の関連



早産，低体重児出産などのリスク因子となることが示唆されている。しかし，その一方で両者の因果関係はまだ十分明らかにされていないのが現状である。特に，加齢に伴って発症率が増加する糖尿病は，歯周病と強い相関関係を示すことが報告されている。糖尿病患者が重度の歯周病に罹患していること，また糖尿病患者の歯周病が難治性であることなどから，歯周病は糖尿病の合併症と考えられている。1型と2型に大別される糖尿病であるが，これまで両タイプの糖尿病と歯周病との関連性が報告されている。欧米で行われたいくつかの横断研究の結果でも，1型糖尿病患者では重度の歯周病を有している患者が多いこと<sup>8)</sup>，また血糖コントロールの悪い患者において高度の歯槽

骨が認められること<sup>9)</sup>などが報告されている。また本邦で行われた若年者の1型糖尿病の調査でも，同年代の健常者に比べ，歯周病の罹患率が有意に高いことが報告されている<sup>10)</sup>。以上のことから，1型糖尿病は歯周病のリスクファクターと考えることができる。一方，2型糖尿病と歯周病についても有意な相関がみられる。米国ピマインディアンを対症にした調査では，2型糖尿病患者では非糖尿病患者に比べて歯周病発症率が2.6倍高いことが報告されている<sup>11)</sup>。加えて，血糖コントロールの悪い2型糖尿病患者では，コントロールが良好な患者に比べ歯周ポケットが深くなる傾向にあることも報告されている<sup>12)</sup>。以上の研究結果は，歯周病が糖尿病の合併症であることを示唆

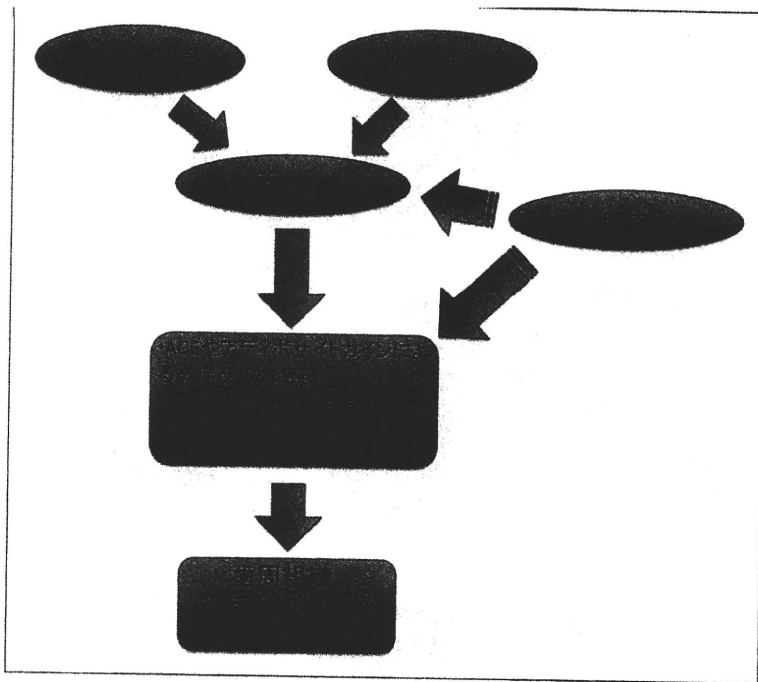


図 9.  
糖尿病が歯周病に及ぼす影響

している。また、歯周病を合併している糖尿病患者に対して歯石除去と抗生剤の経口投与等の歯周治療を積極的に施すと、血中の tumor necrosis factor (TNF- $\alpha$ ) 値や HbA<sub>1c</sub> 値が減少したという報告もある<sup>13)</sup>。したがって、歯周病が糖尿病の増悪因子となっている可能性も示唆される。

#### 1. 糖尿病が歯周病を増悪する機序

多くの疫学調査によって、歯周病と糖尿病の相関関係はある程度解明されたが、両者の因果関係を説明するにはまだ十分なエビデンスが蓄積されていないように思われる。糖尿病が歯周病を増悪する機序について、いくつかのことが想定される。その重要なファクターとして高血糖が挙げられる。高血糖は心血管疾患の主要なリスクファクターとして認知されている<sup>14)</sup>。高血糖は非酵素的に生体のタンパク質を糖化する。そして、これらの糖化最終産物 (advanced glycation endproducts : AGE) は、マクロファージをはじめとする炎症性細胞を活性化する<sup>15)</sup>。AGE によって活性化された炎症性細胞は、動脈硬化巣へ集積し、TNF- $\alpha$ 、interleukin-6 (IL-6)、MCP-1 などの炎症性サイトカインや活性酸素を産生し、血管の炎症を増悪して、動脈硬化を進展させる。AGE は、

血管内皮細胞における一酸化窒素 (NO) の産生を傷害し、血管内皮機能を低下させ、大小血管の循環障害を引き起こす<sup>16)</sup>。また、糖尿病患者の歯周組織には AGE が沈着していることが報告されている<sup>17)</sup>。したがって、AGE による動脈硬化の進展機序と同様に AGE による全身性の炎症惹起と細小動脈を含む血管機能の障害によって、歯周組織の炎症の増悪と創傷治癒の遅延が起こっている可能性が考えられる (図 9)。

#### 2. 歯周病が糖尿病を増悪する機序

歯周病は歯周局所の感染症であり、歯周病関連細菌とそれに対する生体応答が全身に波及し糖尿病を増悪する可能性がある。歯周病原細菌の多くはグラム陰性菌であり、その細胞壁成分であるリポ多糖 (LPS) は強力な炎症惹起物質であり、TNF- $\alpha$  やインターロイキン-6、-8 といったサイトカインの血中濃度の上昇に寄与する。また、最も重要な歯周病関連細菌の 1 つである *Porphyromonas gingivalis* は、強力なトリプシン様プロテアーゼジンジバインを産生し、血液凝固反応を亢進するとともに血管の炎症を強力に惹起する<sup>18)~20)</sup>。歯周病原細菌由来のこれらの因子は、協調して局所・全身血管の炎症を増強し、インシュ

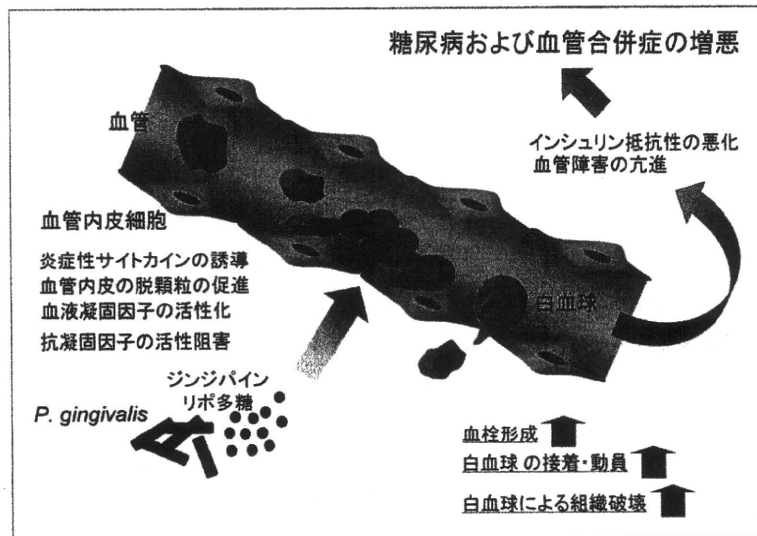


図 10.  
歯周病関連細菌が血管合併症を  
増悪する機序

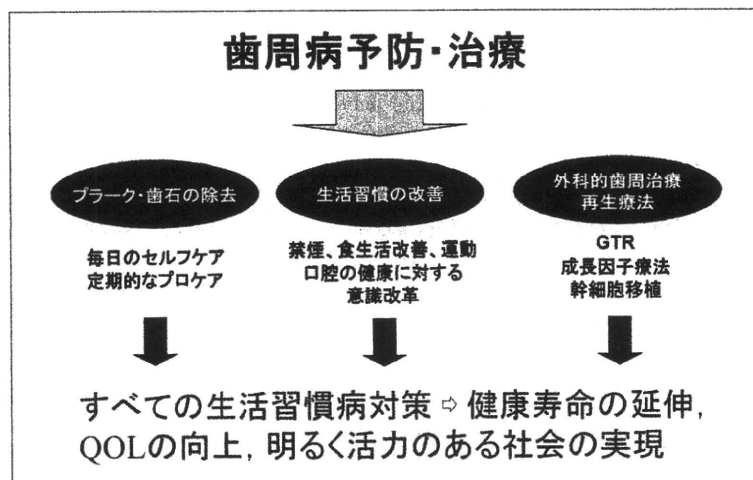


図 11.  
“よく老いる” ための歯周病対策

リン抵抗性の増強や大小血管合併症の増悪に関与している可能性がある(図 10)。

#### 血管病としての歯周病対策とその意義

歯周病に対する従来の治療は、プラークコントロールとスケーリング・ルートプレーニングによるバイオフィームおよび歯石の除去にはじまり、化学療法の併用、GTR などによる再生療法が行われている。また最近では、幹細胞や成長因子を応用した高度な再生療法も試みられつつある。多くの疾病の病態形成に血管の関与が必須であり、それは歯周病も然りである。したがって、血管病としての歯周病対策も今後ますます重要になってくる。メタボリックシンドローム克服のための生

活習慣の改善は、歯周病の予防と改善のためにも重要である。また、歯周病の予防と治療は全身性血管病の予防と改善にもつながるので、口腔の健康だけでなく全身の健康維持のためにも極めて重要である。特に、高齢者の長期寝たきりの最大の原因は脳血管障害であることから、歯周病の予防と治療の重要度は今後ますます大きくなるであろう。高齢者における歯周病対策は、脳卒中や血管性認知症のリスクを低下し、寝たきりの防止に寄与する。また、誤嚥性肺炎を予防し、自分の歯で美味しく食べることに貢献する。つまり、歯周病対策は健康寿命の延伸と“よく老いる”ための生活習慣として必須であるといえる(図 11)。

## おわりに

歯周病と老化の関連について、主に血管の老化との関係について解説した。まだ十分なデータの蓄積がなく両者の因果関係まで証明できていないのが現状であり、仮説の域を出ていないことをお断りしておきたい。ただ、本稿が高齢化社会における口腔の健康の重要性を考えるきっかけとなれば甚だ幸いである。

## 参考文献

- 1) 李 載仁：科学の老化に関する病理組織学的研究。九州歯会誌, 32 : 564-589, 1979.
- 2) Streckfus CF, et al : Relationship between oral alveolar bone loss and aging among African-American and Caucasian individuals. *Gerontology*, 45 : 110-114, 1999.
- 3) Rivaldo EG, et al : Alveolar bone loss and aging : a model for the study in mice. *J Periodontol*, 76 : 1966-1971, 2005.
- 4) 浦郷篤史：口腔諸組織の加齢変化。クインテッセンス, 1991.
- 5) Grundy SM : Cholesterol and coronary heart disease. *JAMA*, 256 : 2849-2858, 1986.
- 6) Kuro-o M, et al : Mutation of the mouse *klotho* gene leads to a syndrome resembling ageing. *Nature*, 390 : 45-51, 1997.
- 7) Doyle JL, et al : Experimental atherosclerosis and the periodontium. *J Periodontol*, 40 : 350-354, 1969.
- 8) Cianciola LJ, et al : Prevalence of periodontal disease in insulin-dependent diabetes mellitus (juvenile diabetes). *J Am Dent Assoc*, 104 : 653-660, 1982.
- 9) Rylander H, et al : Prevalence of periodontal disease in young diabetics. *J Clin Periodontol*, 14 : 38-43, 1987.
- 10) Takahashi K, et al : Subgingival microflora and antibody responses against periodontal bacteria of young Japanese patients with type 1 diabetes mellitus. *J Int Acad Periodontol*, 3 : 104-111, 2001.
- 11) Taylor GW, et al : Glycemic control and alveolar bone loss progression in type 2 diabetes. *Ann Periodontol*, 3 : 30-39, 1998.
- 12) Novaes AB Jr, et al : Periodontal disease progression in type II non-insulin-dependent diabetes mellitus patients (NIDDM). Part I -- Probing pocket depth and clinical attachment. *Braz Dent J*, 7 : 65-73, 1996.
- 13) Iwamoto Y, et al : The effect of antimicrobial periodontal treatment on circulating tumor necrosis factor- $\alpha$  and glycated hemoglobin level in patients with type 2 diabetes. *J Periodontol*, 72 : 774-778, 2001.
- 14) Ludwig DS : The glycemic index : physiological mechanisms relating to obesity, diabetes, and cardiovascular disease. *JAMA*, 287 : 2414-2423, 2002.
- 15) Schmidt AM, et al : Regulation of human mononuclear phagocyte migration by cell surface-binding proteins for advanced glycation end products. *J Clin Invest*, 91 : 2155-2168, 1993.
- 16) Goldin A, et al : Advanced glycation end products : sparking the development of diabetic vascular injury. *Circulation*, 114 : 597-605, 2006.
- 17) Schmidt AM, et al : Advanced glycation end-products (AGEs) induce oxidant stress in the gingiva : a potential mechanism underlying accelerated periodontal disease associated with diabetes. *J Periodontol Res*, 31 : 508-515, 1996.
- 18) Inomata M, et al : Degradation of vascular endothelial thrombomodulin by arginine- and lysine-specific cysteine proteases from *Porphyromonas gingivalis*. *J Periodontol*, 80 : 1511-1517, 2009.
- 19) Inomata M, et al : Arginine-specific gingipain A from *Porphyromonas gingivalis* induces Weibel-Palade body exocytosis and enhanced activation of vascular endothelial cells through protease-activated receptors. *Microbes Infect*, 9 : 1500-1506, 2007.
- 20) Into T, et al : Arginine-specific gingipains from *Porphyromonas gingivalis* deprive protective functions of secretory leucocyte protease inhibitor in periodontal tissue. *Clin Exp Immunol*, 145 : 545-554, 2006.

特別企画

# インプラントの核心にせまるために

竹澤保政・高井基普・高添一郎・須田立雄・山田 正  
松下健二・山田好秋・春日昇平・吉成正雄・安彦善裕・高橋信博

**歯界展望**  
DENTAL OUTLOOK

別刷

Vol. 116 No. 5 ~ 6

2010-11 ~ 12

## 高齢化社会のなかでインプラントをどう考えるか？

松下健二 Kenji Matsushita

独立行政法人国立長寿医療研究センター 研究所・口腔疾患研究部

日本人の平均寿命は女性で 86.05 歳（世界 1 位）、男性で 72.29 歳（世界 4 位）に達しており（厚生労働省発表平成 20 年簡易生命表）、今や日本は世界最長寿国となっている。しかしながら、現在の社会システムや生活環境はそのような超高齢社会に適応したものにはなっておらず、その結果、長寿を喜べないお年寄りが数多く存在していることも事実である。こうした問題を解決し長生きを喜べる社会を構築するためには、高齢化社会に適応した新たな価値観の創造や社会システムの抜本的な見直しが必要であり、そのためには学際的な知の結集が不可欠である。そのなかで、歯科医療・医学がどのような役割を果たせるか早急に検討する必要がある（図 1）。

老化（aging）は生物共通の不可逆的な現象で、現在の科学技術でそれを止めることはできない。したがって、治療のゴールは完全な治癒ではなく、その改善にとどまる場合が多い。歯科医療においても、補綴処置や機能訓練などを施し、摂食・咀嚼・嚥下機能の改善をはかることは当然重要である。しかし、究極の目標は良好な咬合状態を維持し、自分の歯でおいしく食べられるようにすることである。

そのためには、老年期、衰退期を想定した歯科医療を歯科医療従事者が心がけるとともに、国民みずからが老後に備える意識を高めなければならない（図 2）。

“健やかに老いるための口腔の重要性”に関するヘルスプロモーションの実施などによる啓発を行うとともに、高齢者においてリスクの高まる疾患などを考慮した歯科医療を実践する必要がある。加えて、高齢者の医療は EBM だけでなく「VBM (Value Based Medicine)：患者の価値観に基づく医療」も十分考慮されるべきである。患者の価値観・人生観や尊厳に配慮した医療を実践することは、今後の高齢者医療のあり方として十分考慮するべきである。歯科医はこのような多様なニーズに応じた医療を実施しなければならず、それが高齢者における歯科医療の難しさともいえるが、その実践こそが国民から信頼される歯科医療であろう。

昨今、歯科医療に関する暗いニュースが蔓延しているが、そのなかでインプラント治療の医療過誤などの記事も新聞、雑誌などに取り上げられ、インプラント治療に対する国民の不安や不信感が高まって

- ① 長生きを喜べる社会の構築
- ② 健やかに老いるための自己努力
- ③ 健やかに老いるためのサポート

図 1 “健やかに老いる”ための必須事項

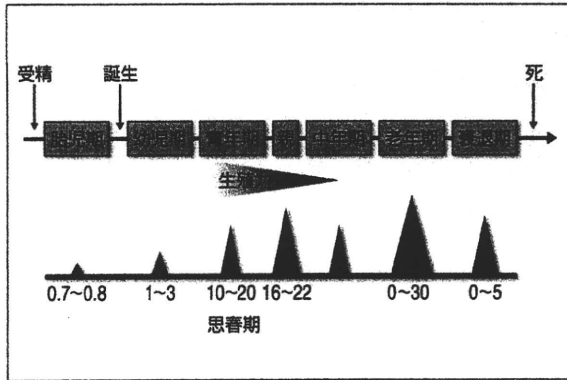


図2 人間の一生  
 老年期～衰退期は個人差が大きい。老年期・衰退期を見据えた医療を实践することが、長生きを喜べるようにするために重要

**老年期・衰退期を見据えた治療の实践**

- 高齢者の特性に配慮した治療とメンテナンス
- 医科やコメディカルとの緊密な連携
- 健やかに老いるための啓発
- インプラントに関する基盤研究の推進
- エビデンス・ベースのインプラント医療の实践

↓

高齢化に適応した新しい社会構築における歯科の貢献

図3 “健やかに老いる” ためのインプラントの考え方

いる。高齢化社会に適応したインプラント医療のあり方とはどうあるべきなのであろうか。まずは、老年期、衰退期を見据えたインプラントの適応の可否を十分に検討するべきである(図3)。

高齢者は個人差が大きく、また多くの疾患に罹患しているケースが多く見受けられる。したがって、患者個々の既往歴や心身の状態に十分配慮し、慎重に治療方針を決定する必要がある。また、高齢者に比較的特有で発症頻度の高い老年病があり、この発症などを考慮する必要がある。具体的には、アルツハイマー病などの認知症や骨粗鬆症などに罹患している高齢者には、当然のことながらインプラント治療を適用すべきでないが、家族歴などにも十分注意し、その素因や徴候を見逃さないように注意することも重要である。認知症が進行してくると口腔の清掃や歯科治療がきわめて困難となるため、インプラントのメンテナンスはほぼ不可能な状態になるケースもある。

骨粗鬆症のリスクの高い患者もインプラント治療の予後は不良となるケースが考えられ、さらにビスフォスフォネートなどの投薬が必要になれば、腐骨形成のリスクも生じる。また、高齢になって糖尿病を発症する患者は多く、その発症後に急速にインプラント周囲の状態が悪化することも考えられる。こ

のようなことから、インプラント治療を施す場合には、医科との連携のもと、術前の治療計画の策定から長期的な予後観察を注意深く行っていくことが必須であると考えられる。

また、これまでの多くのインプラント長期経過症例を集積し、それを科学的に分析して、老年期・衰退期の患者におけるインプラントの問題点を洗い出すことが必要である。そのなかで、何らかの要素と予後との相関関係が明らかになれば、それをもとに対策を講じることができるようになる。たとえばビスフォスフォネートによる腐骨形成の機序が明らかになれば、骨粗鬆症患者やそのリスクを有する患者におけるインプラント治療の方策を立てることも可能となるであろう。

インプラント体と生体の相互作用については現在まで十分解明されておらず、そのような basic science を推進することはインプラント医療の発展にきわめて重要である。インプラントに関する社会医学研究と細胞・分子生物学的研究を集約することによって、初めてエビデンス・ベースのインプラント医療を实践することが可能となる。歯科におけるこのような取り組みは、高齢化に適応した新たな価値観の創造と新しい社会システムの構築に必ずや貢献できるものと確信している。

特集 | 禁煙支援と歯周病予防

Q&A 糖尿病と歯周病

## 歯周病と合併症の関係は？

血管障害を基盤とした歯周病と糖尿病の関連性について教えてください。

松下健二

肥満と糖尿病 Vol.9 No.5(通巻59号) : 729-731, 2010 別刷

丹水社





Question

# 歯周病と合併症の関係は？

血管障害を基盤とした歯周病と糖尿病の関連性について教えてください。

松下健二

国立長寿医療研究センター研究所口腔疾患研究部

Answer

1. はじめに

従来から歯周病は糖尿病合併症として認知されてきましたが、歯周病も糖尿病、特に血管合併症の増悪に関わっている可能性があります。糖尿病患者においては血液中の糖化蛋白質や炎症性サイトカインの上昇が認められ、それが全身の血管を間接的、直接的に血管を障害しますが、それは歯周組織においても認められ、その結果歯周組織の炎症増悪と創傷治癒の遅延が起

こります。一方、歯周病関連細菌の産生するプロテアーゼやリポ多糖、あるいはそれらによって誘導される炎症性サイトカインは血管を介して全身に波及し、全身の血管を障害して糖尿病の病態を増悪する可能性が考えられます。

2. 糖尿病が歯周病を増悪する機序

糖尿病患者が重度の歯周病に罹患していることが多いこと、また糖尿病患者の歯周病が治りにくいことなどから、歯周病は糖尿病の合併症と考えられています。これまで行われた多くの疫学研究の結果でも、糖尿病と歯周病の相関関係が明らかとなっており、1型糖尿病、2型糖尿病ともに歯周病のリスクファクターと考えることができます<sup>1-3)</sup>。糖尿病患者では、血中の糖化最終産物(AGE: advanced glycation endproducts)の上昇が認められますが、マクロファージをはじめとする炎症細胞や血管内皮細胞を活性化し、血管の炎症を増強します。また、血管内皮細胞における一酸化窒素の産生を障害し、血管内皮機能を低下させ、大小血管の循環障害を引き起こしますが、それらは歯周組織においても同様に起こり、歯周組織の炎症の増悪と創傷治癒の遅延が起こっている可能性が考えられます。また、肥満を合併しているケースでは、脂肪細胞からアディポサイトカインの影響を受け、歯周病が増悪することも考えられます。

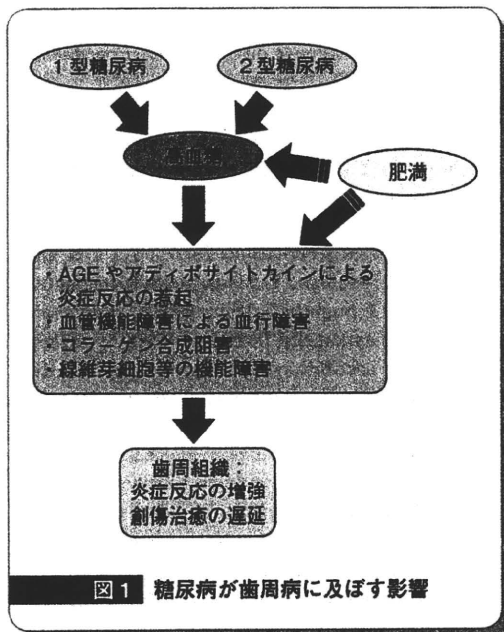
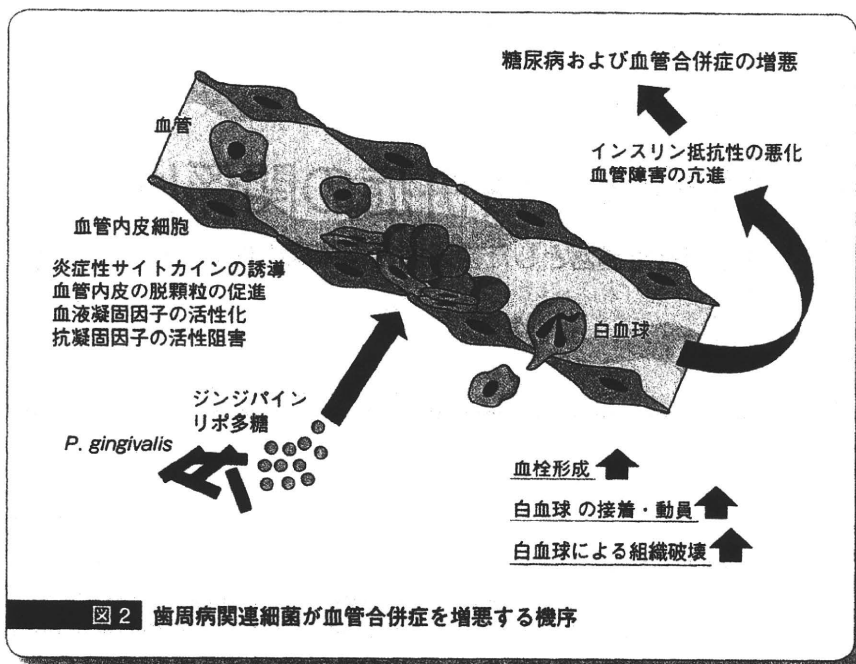


図1 糖尿病が歯周病に及ぼす影響



### 3. 歯周病が糖尿病を増悪する機序

歯周病は糖尿病の増悪因子として考えられ、歯周治療によって糖尿病患者血中のCRP値やHbA<sub>1c</sub>の有意な低下がみられたとする報告があります<sup>4)</sup>。歯周病は歯周局所の感染症であり、歯周病関連細菌とそれに対する生体応答が全身に波及し糖尿病を増悪する可能性があります。歯周病原細菌の多くはグラム陰性菌であり、その細胞壁成分であるリポ多糖(LPS)は強力な炎症惹起物質であり、TNF- $\alpha$ やインターロイキン-6、-8といったサイトカインの血中濃度の上昇に寄与します。また、最も重要な歯周病関連細菌の一つである *Porphyromonas gingivalis* は、強力なトリプシン様プロテアーゼ ジンジパインを産生し、血液凝固反応を亢進するとともに血管の炎症を強力に惹起します<sup>5-7)</sup>。歯周病原細菌由来のこれらの因子は、協調して局所・全身血管の炎症を増強し、インスリン抵抗性の増強や大小血管合併症の増悪に関与している可能性があります。

#### 文献

1) Cianciola LJ, Park BH, Bruck E, Mosovich L, Genco

RJ: Prevalence of periodontal disease in insulin-dependent diabetes mellitus (juvenile diabetes). *J Am Dent Assoc* **104** (5) : 653-660, 1982

2) Rylander H, Ramberg P, Blohme G, Lindhe J: Prevalence of periodontal disease in young diabetics. *J Clin Periodontol* **14** (1) : 38-43, 1987

3) Taylor GW, Burt BA, Becker MP, Genco RJ, Shlossman M: Glycemic control and alveolar bone loss progression in type 2 diabetes. *Ann Periodontol* **3** (1) : 30-39, 1998

4) Iwamoto Y, Nishimura F, Nakagawa M, Sugimoto H, Shikata K, Makino H, Fukuda T, Tsuji T, Iwamoto M, Murayama Y: The effect of antimicrobial periodontal treatment on circulating tumor necrosis factor-alpha and glycated hemoglobin level in patients with type 2 diabetes. *J Periodontol* **72** (6) : 774-778, 2001

5) Inomata M, Ishihara Y, Matsuyama T, Imamura T, Maruyama I, Noguchi T, Matsushita K: Degradation of vascular endothelial thrombomodulin by arginine- and lysine-specific cysteine proteases from *Porphyromonas gingivalis*. *J Periodontol* **80** (9) : 1511-1517, 2009

6) Inomata M, Into T, Ishihara Y, Nakashima M, Noguchi T, Matsushita K: Arginine-specific gingipain A from *Porphyromonas gingivalis* induces Weibel-Palade body exocytosis and enhanced activation of vascular endothelial cells through protease-activated receptors. *Microbes Infect* **9** (12-13) : 1500-1506, 2007

7) Into T, Inomata M, Kanno Y, Matsuyama T, Machigashira M, Izumi Y, Imamura T, Nakashima M, Noguchi T, Matsushita K: Arginine-specific gingipains from Porphyromonas gingivalis deprive protective

functions of secretory leucocyte protease inhibitor in periodontal tissue. *Clin Exp Immunol* 145 (3) : 545-554, 2006

**KEY WORD**

**歯周病と動脈硬化:** 歯周病は動脈硬化症のリスクファクターと考えられています。歯周病関連細菌が炎症を伴う血管病巣で見つかり、それらの菌が動脈硬化の進展に関わっている可能性が考えられています。



**「歯周病を予防して血管を健康に保つ」**  
毎食後の口腔内の清掃は、歯周病関連細菌の口腔内への定着を予防するために重要ですが、全身の血管を健康に保つためにも重要です。全身の健康を保つために、口腔清掃習慣を見直しましょう。

**新刊情報**



**世界で一番やさしい胃がん**  
—知ってなおすシリーズ

高橋信一著

エクスナレッジ

195 ページ, 21cm, 価格: 1,575 円 (税込)

ISBN: 978-4-7678-1002-7

本シリーズは、いまだ糖尿病をテーマとして取り上げられていないが、知ってなおすシリーズは漫画を組み合わせた新しいスタイルの医療知識の普及書として紹介したい。内容は1) 胃がんとは?、2) 胃がんの検査と診断を知る、3) 胃がんの治療・対策法とがんの転移を知る、4) 胃がんの最新検査・治療法を知る、5) 知って安心・胃がんの最新知識と情報の5章に分かれている。主人公が消化器症状を感じ、心配しながら胃の検査を受けたが、がんでないことがわかり安心するのが、1)、2)のストーリーであるが、どういう風にして受診し、検査を受け、診断されたかを漫画とイラストの入った、ちょうど医師が患者さんに説明するような記載でわかりやすく解説している。3章以降ではいろいろの対処法があり、治療の可能性も大であることも細かく述べている。一般の方々に読んでいただくのに大変よい本である。コメディカルの方々も、こんなこと知っているといわずに読んでみることをお勧めする。非常に気を遣って書かれた良い書物である。

(書評: 金澤康徳 自治医科大学名誉教授)

## 高齢者住民における保有歯数と認知機能

今井 剛, 西永正典, 中村知子  
奥宮清人, 松林公蔵, 土居義典  
松下健二

Association with Lipid and Sugar Metabolism Parameters, Number of Teeth  
and Cognitive Function in Elderly Population

TAKESHI IMAI, MASANORI NISHINAGA, TOMOKO NAKAMURA  
KIYOTO OKUMIYA, KOZO MATSUBAYASHI, YOSHINORI TSUCHIYA  
and KENJI MATSUSHITA

愛知学院大学歯学会誌別刷  
第48巻 第2号 平成22年6月

*Reprinted from*  
THE AICHI-GAKUIN JOURNAL OF DENTAL SCIENCE  
Vol.48, No. 2 June 2010

## 高齢者住民における保有歯数と認知機能

今井 剛<sup>1)</sup>, 西永正典<sup>3)</sup>, 中村知子<sup>4)</sup>  
奥宮清人<sup>5)</sup>, 松林公蔵<sup>6)</sup>, 土居義典<sup>3)</sup>  
松下健二<sup>2)</sup>

### Association with Lipid and Sugar Metabolism Parameters, Number of Teeth and Cognitive Function in Elderly Population

TAKESHI IMAI<sup>1)</sup>, MASANORI NISHINAGA<sup>3)</sup>, TOMOKO NAKAMURA<sup>4)</sup>  
KIYOTO OKUMIYA<sup>5)</sup>, KOZO MATSUBAYASHI<sup>6)</sup>, YOSHINORI TSUCHIYA<sup>3)</sup>  
and KENJI MATSUSHITA<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup>Department of Aging Intervention, <sup>2)</sup>Department of Oral Disease Research,  
National Institute for Longevity Science, National Center for Geriatrics  
and Gerontology, Aichi, Japan

<sup>3)</sup>Department of Medicine and Geriatrics, Kochi Medical School, Kochi, Japan

<sup>4)</sup>Hyogo Rehabilitation Center, Hyogo, Japan

<sup>5)</sup>Research Institute for Humanity and Nature, Kyoto, Japan

<sup>6)</sup>Center for Southeast Asian Studies Kyoto University, Kyoto, Japan

Dementia is one of the most popular neurological disorders in the elderly. Some longitudinal studies have found significant associations between some lifestyle-related diseases such as diabetes mellitus, hyperlipidemia, and dementia. It has also been reported that the number of teeth possessed is associated with cognitive function in elderly populations with dementia. However, little is known about these associations in an ordinary elderly population. We evaluated this relationship in a Japanese population of elderly people aged from 65 to 92 years ( $n = 339$ ; 119 males and 220 females) residing in Kahoku-chou (now Kami City) in Kochi Prefecture, Japan. Blood and dental examinations were performed for all subjects using the Mini-Mental State Examination (MMSE) for assessing cognitive function. Associations were not found between total cholesterol (TC), high density lipoprotein (HDL), triglyceride (TG), hemoglobin (Hb)-A<sub>1c</sub>, blood sugar (BS) in blood, and MMSE score in total subjects or in males or females. However, associations were found between the number of residual teeth and MMSE scores in males and females. These results suggest that cognitive function may be associated with the number of teeth in ordinary elderly people. In addition, the number of residual teeth might be useful for predicting cognitive function in the elderly.

**Key words:** cognitive function, dementia, diabetes, hyperlipidemia, teeth, elderly

<sup>1)</sup> 国立長寿医療センター研究所老化制御研究部

<sup>2)</sup> 同口腔疾患研究部

<sup>3)</sup> 高知大学医学部老年病科

<sup>4)</sup> 兵庫県立リハビリテーションセンター

<sup>5)</sup> 総合地球環境学研究所

<sup>6)</sup> 京都大学東南アジア研究所

(平成22年2月19日受付)

(平成22年4月13日受理)

## I. 緒 言

超高齢社会に突入した日本において、健康寿命の延伸は喫緊の課題である。特に、高齢者における認知機能の低下やうつ状態は、高齢者の生活の質 (Quality of Life; QOL) を著しく低下することが指摘されており、認知機能の改善、認知機能低下の予防対策は急務である。

現代日本人はそのライフスタイルの変化によって高血圧、糖尿病、高脂血症、肥満などの生活習慣病危険因子の有病者が増加していることは周知の事実である。これらの疾患は加齢とともに発症率が高まるが、高齢者においてはそれらを重複して罹患しているケースが多い。一方、高齢者にみられる認知症も加齢に伴って増加する疾患であるが、近年の研究から認知症が生活習慣病およびその危険因子と相互に密接な関連があることが明らかにされつつある<sup>1-5)</sup>。脳の機能障害は脳組織における微小循環障害と深く関連している。脳内の細動脈は、高血圧、血清脂質、血糖の影響を受けやすい。従って、高血圧、高脂血症、糖尿病は認知機能障害と深く関わっている。これらの事実は、高齢者における生活習慣病およびその危険因子が単に脳血管障害のリスクであるというだけでなく、認知症のリスクとしてもきわめて重要であることを示唆している。

自分の歯ですごすことは高齢者の栄養状態の維持に重要であるばかりでなく、全身状態にも良い影響を及ぼしていることが明らかにされつつある。我が国においては、1989年に厚生省（現厚生労働省）から“80歳で自分の歯を20本保持しよう”という8020運動が提唱され、それを機に自分の歯を残す意義について検証が始まった。そして、関連する疫学研究の結果から歯・咀嚼機能とQOL、咀嚼機能と日常生活動作（Activities of Daily Living; ADL）、咀嚼機能と運動能力、咀嚼機能と認知能力等との関連性が明らかになった<sup>6)</sup>。歯の喪失がAlzheimer病（AD）発症の危険因子の一つであるとの報告があり、ADでは保有指数が少ないことが指摘されて

いる<sup>7,8)</sup>。また、咬合力と認知能力との正の相関も指摘されてきた<sup>9)</sup>。簡易認知機能検査法であるMini-Mental State Experiment（MMSE）<sup>10)</sup>を用いた保有歯数とMMSEとの間に有意な正の相関が認められることも報告されている<sup>11)</sup>。以上の結果は、保有歯数と認知能に関連性があることを示唆している。

本研究では、高知県香北町において1991年から2001年にかけて行われた高齢者の長期縦断疫学調査の調査結果<sup>12-28)</sup>の中から1994年のデータを抽出し、高脂血症や糖尿病といった生活習慣病のパラメータとなる血清中の脂質・糖代謝関連因子および歯の保有歯数と認知機能との関連性について検討した。

## Ⅱ. 対象ならびに方法

本研究は、1991年から2001年にかけて高知県香北町において行われた縦断的検診事業「香北町健康長寿研究」（KAHOKU LONGITUDINAL AGING STUDY；“KALS”）の調査結果の内1994年度に行われたデータを分析した横断研究である<sup>12-28)</sup>。また、本調査は高知医科大学（現高知大学医学部）の倫理委員会において承認の得られた研究計画書に則って行われたものである。加えて、被験者の同意のもとにすべての検査が行われた。

### 1. 対象者

対象者は、同町在住の65歳以上の老年者1,488名のうち、血液検査、保有歯数検査、認知機能検査を受けた者で、低酸素性脳症、脳卒中後遺症等については除外した339名（男：女=119：220）である（図1）。平均年齢と標準誤差は男性78.9±0.45才で、女性は77.4±0.34

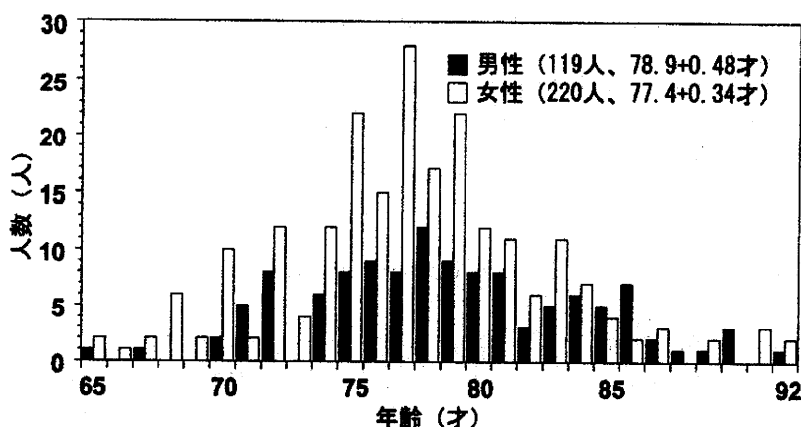


図1. 被験者の年齢分布  
65歳から92歳までの男性（119人、平均年齢78.9±0.48才）、女性（220人、平均年齢77.4±0.34才）について、横軸に年齢を、縦軸にその人数を示した。

才である。

## 2. 検査項目

本結果で示されている保有歯数とは、齲蝕の有無あるいは処置の有無にかかわらず、口腔内に保有する歯の総数を表している。認知機能については、MMSEテスト、改訂長谷川式簡易知能評価スケール (HDS-R)、簡易板 Kohs テストを用いて評価した。また、検査した血液成分のうち、ヘモグロビン Alc (Hb-A1c)、血糖 (BS)、アスパラギン酸アミノ基転移酵素 (AST)、総コレステロール (TC)、高比重リポ蛋白コレステロール (HDL)、中性脂肪 (TG) のデータを抽出し、認知機能との関連性を調べた。

## 3. 統計学的解析

ノンパラメトリックの相関・回帰解析として、相関分析はスピアマンの順位相関にて解析を行った。相関係数  $r$  及び  $p$  値を各グラフ中に記した。また、これらの解析は StatView5.0 を用いた。

## Ⅲ. 結 果

### 1. 各認知機能検査の相互関係

図2に、年齢と MMSE スコアの関係を示した。年齢、MMSE スコアの相関関係をノンパラメトリックのスピアマン相関分析法を用いて解析した結果、男女ともに統計学的に有意な両者の相関関係は認められなかった。

### 2. 各認知機能検査の相互関係

認知機能検査法には多くの種類がありそれぞれに特徴

があるが、本調査においては我が国においてもっとも使用頻度の高い検査である HDS-R および MMSE が導入されている。また、動作性認知機能の評価を細くするために簡易板 Kohs テストが同時に実施されている。我々は、それらの検査の相互関係について検討した。すなわち、被験男女を MMSE スコアと HDS-R スコア、あるいは Kohs スコアを比較した。その結果、それぞれのスコア間に有意な相関関係が認められ、MMSE スコアが高くなると HDS-R スコアも有意に高くなった (図3A, B)。また、MMSE スコアが高い値になると、Kohs スコアも有意に高い値を示した (図3C, D)。以上の結果から、MMSE スコアを指標にして、認知機能と血液データあるいは保有歯数との関連性を検討することとした。

### 3. 脂質・糖代謝関連パラメータと認知機能の関係

次に我々は、血液成分中の脂質代謝および糖代謝に関連するデータを抽出し、それらのデータと認知機能との関連性を検討した。すなわち、脂質代謝に関しては、総コレステロール (TC)、高比重リポ蛋白コレステロール (HDL)、中性脂肪 (TG) を、糖代謝についてはヘモグロビン Alc (Hb-A1c)、血糖 (BS) の各数値と MMSE スコアとの関連性についてそれぞれ検討した。その結果、TC、HDL、TG の脂質関連パラメータの数値と MMSE 値との間には有意な相関は認められなかった (図4A-F)。また、糖代謝の指標である Hb-A1c や BS についても MMSE スコアとの間で有意な相関関係はみられなかった (図4G-J)。

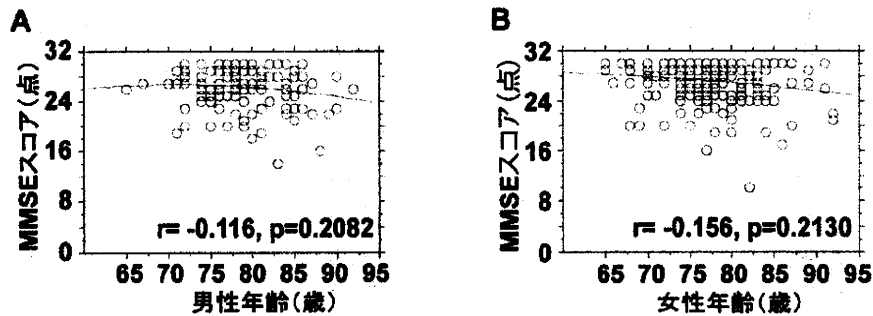


図2. 性別高齢者年齢と MMSE の関係

男性 (A)、女性 (B) 別に各年齢 (横軸) に対して MMSE スコアを縦軸に表した回帰グラフを示した。年齢、MMSE スコアの相関関係はノンパラメトリックのスピアマン相関分析法にて解析した。相関係数  $r$ 、 $p$  値を各グラフ内に表記した。男女とも相関関係はみられなかった ( $p > 0.05$ ,  $r < 0.4$ )。

## 4. 保有歯数と認知機能の関係

最後に、認知機能と保有歯数との関連性について MMSE スコアを指標にして解析した (図 5)。その結果、MMSE スコアと保有歯数との間に統計学的に有意な相関関係があることが明らかになった。すなわち、MMSE スコアと保有歯数の関係をノンパラメトリックのスペアマン相関分析法で解析した結果、MMSE スコアが高い者は保有歯数が多い傾向が認められ、男女ともに統計学的に有意な相関関係が存在した。

## IV. 考 察

香北町健康長寿研究のデータから血液中の脂質・糖代謝の指標を抽出し、それらと認知機能との関連性を調べた。その結果、脂質代謝の指標となる TC, HDL, および TG あるいは糖代謝の指標となる Hb-A1c および BS と認知機能との間には有意な相関関係は認められないことが明らかになった。一方、保有歯数と認知機能の間には有意な相関がみられたことから、高齢者において保有歯数は、認知機能の指標になる可能性が示唆された。

脳機能と脳の血液循環とは密接な関係があり、脳の大血管や中小血管に循環障害が発生した場合に起こる脳梗

塞では当然のことながら脳機能の高次障害が引き起こされるが、臨床的に顕著な症状の認められない微小循環の障害によっても脳機能障害が引き起こされることが知られている。脳内の微小血管は、二酸化炭素 (CO<sub>2</sub>) や一酸化窒素 (NO) による化学的調節を受ける一方で、血糖値、血清脂質、フリーラジカル、赤血球変形能、血液粘度、血小板凝集などの影響を受けやすい。拡張期血圧の高い高齢者は認知機能が低下していること、また高血圧は認知障害の発症に先行するので、認知障害予防には高血圧治療が有効であることが提唱されている<sup>29)</sup>。中年期における TC 値が 250mg/dl 以上であった場合、高年期以降に発症するアルツハイマー病発症リスクが 2 倍に増加するといったこと<sup>30)</sup> や、アルツハイマー病患者で高コレステロール血症を合併しているケースや ApoE4 タイプの Apo リポタンパク質を有する者において、認知機能の著しい増悪がみられることも報告されている<sup>31)</sup>。アルツハイマー病患者の脳内のアミロイド β 蛋白 (Ab) 産生部位は、脳細胞膜上の脂質ラフトと呼ばれるコレステロールが豊富な部位であり、そこで生成される Ab オリゴマーやその凝集に高コレステロールが重要な影響を及ぼしていることが明らかにされつつある<sup>32)</sup>。

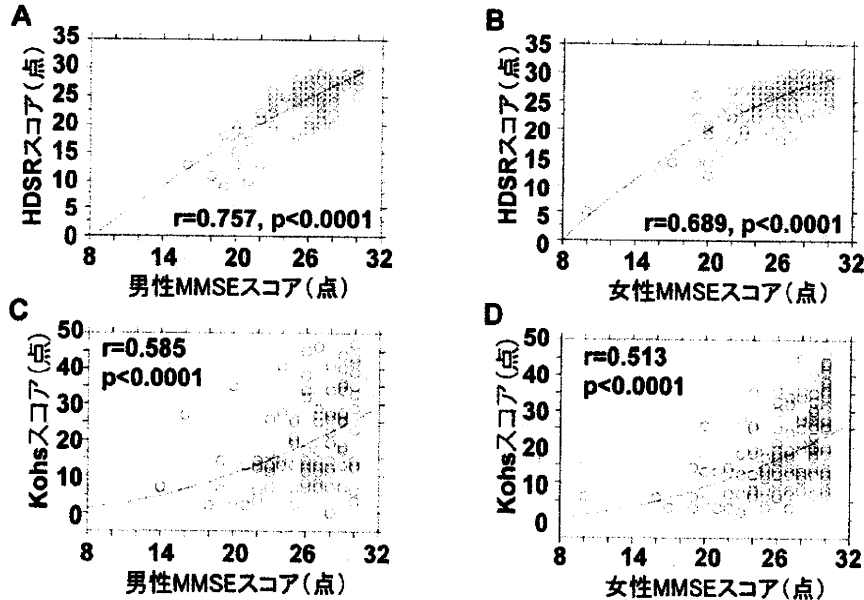


図 3. MMSE と HDSR 及び簡易版 Kohs テストの相互関係

65-92歳の男 (パネル A, C) 女 (パネル B, D) について MMSE, HDSR, 簡易版 Kohs テストを行った。MMSE スコアを横軸に、HDSR (パネル A, B), 簡易版 Kohs (パネル C, D) を縦軸に表した。MMSE スコアと HDSR ないしは Kohs スコアの相関関係はノンパラメトリックのスペアマン相関分析法にて解析した。相関係数  $r$ ,  $p$  値を各々グラフ内に表記した。男女とも、HDSR および Kohs スコアとの正の相関関係がみられた ( $p < 0.05$ ,  $r > 0.4$ )。



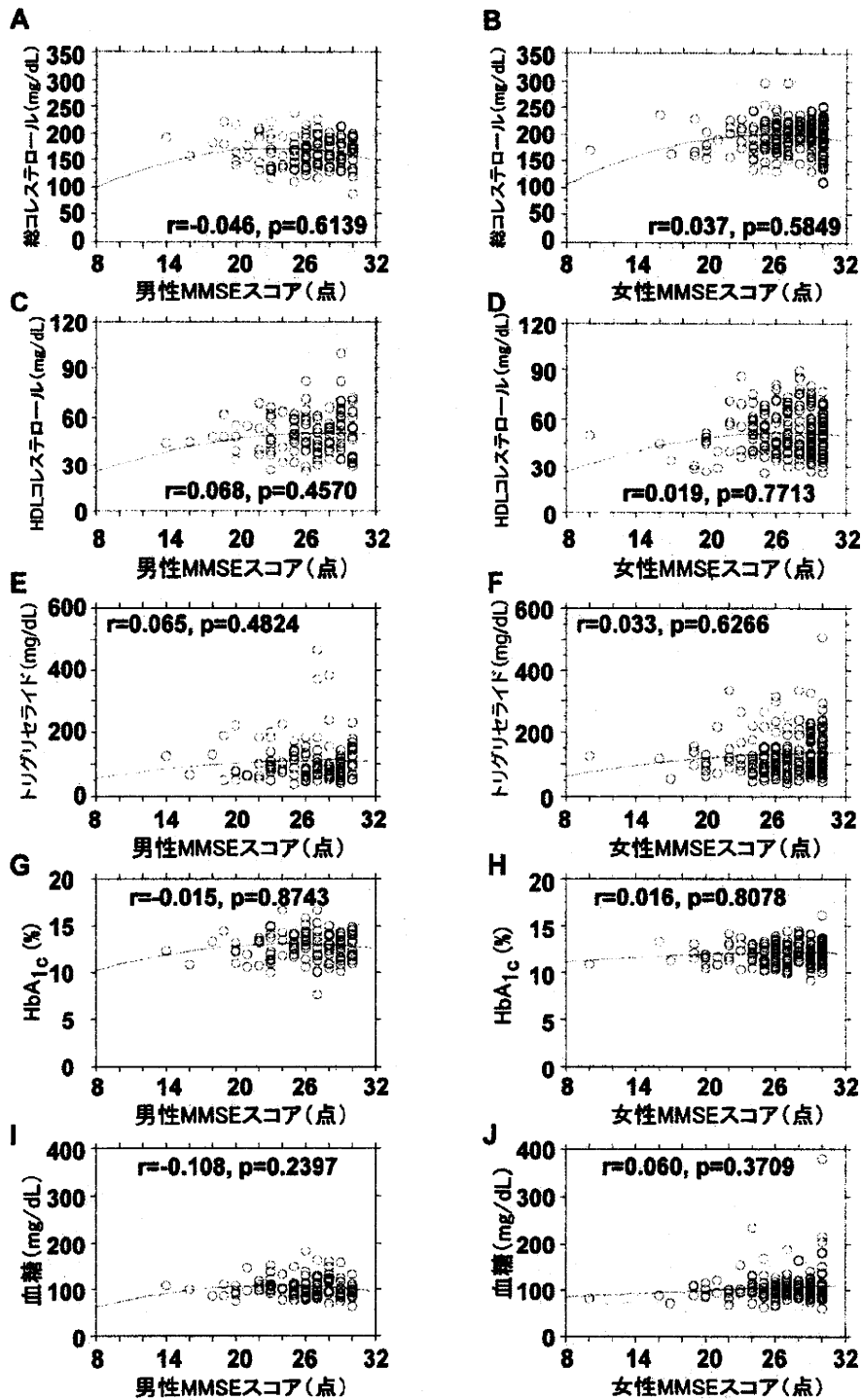


図4. 脂質・糖代謝関連パラメータと認知機能の関係  
MMSEスコアと脂質・糖代謝パラメータとの相関関係はノンパラメトリックのスピアマン相関分析法にて解析した。相関係数r, p値を各々グラフ内に表記した。男女とも相関関係はみられなかった (p>0.05, r<0.4)。

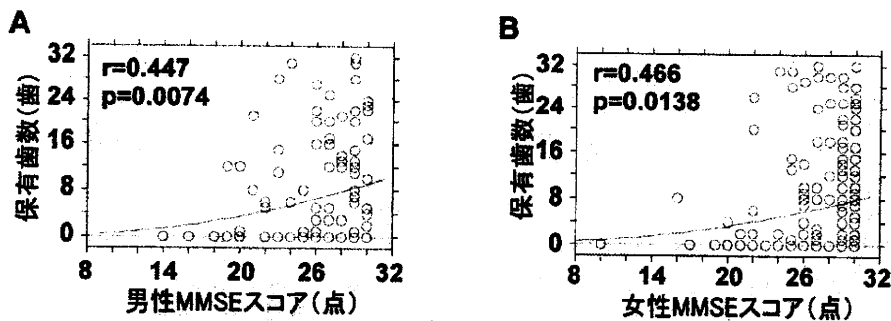


図5. 保有歯数と認知機能の相関関係

65-92歳の男女についてMMSEテスト、保有歯数の検定を行った。MMSEスコアと保有歯数の相関関係はノンパラメトリックのスペアマン相関分析法にて解析した。相関係数 $r$ 、 $p$ 値を各々グラフ内に表記した。男女とも、MMSEと保有歯数との正の相関関係がみられた ( $p<0.05$ ,  $r>0.4$ )。

今回の解析結果では、高齢者の血清脂質と認知機能には有意な相関がみられなかった。その理由として、今回の被験者に血清脂質の数値が高い者がほとんど認められず、ほとんどの者が正常範囲内であったこと、高年期における血清脂質の異常は、認知機能低下のリスクにならない可能性などが考えられる。一方、中年期における高脂血症や肥満の有無は認知機能に影響を与えた可能性は考えられるが、それらの既往については調査されなかったため、過去の病歴との関連性を調べることはできなかった。糖尿病と認知機能との相関についても報告があり、特に2型糖尿病との関連性が指摘されている<sup>33,34)</sup>。加えて、中年期の糖尿病患者は将来的な認知機能低下のリスクが高いことが示されている<sup>35,36)</sup>。今回の解析結果では、血清脂質の結果と同様に糖代謝マーカーと認知機能との間に有意な相関関係は認められなかった。従って、高年期における糖代謝異常は認知機能に影響を及ぼしていない可能性が考えられた。

歯の保有歯数あるいは機能歯の数と認知機能との間には有意な相関関係があることが報告されている<sup>11,37,38)</sup>。本解析結果においても、被験高齢者の保有歯数とMMSEスコアとの間に有意な正の相関がみられた。本調査では検査項目が多岐にわたっていたことや時間の制約があったことから、口腔内の検査は保有歯数に限られており、齲蝕歯や健全歯の区別、義歯の有無、歯周病の有無等の検査が行われていない。従って、口腔疾患や口腔機能等との総合的な相関はみることができなかった。しかし、血液の各種指標と認知機能との相関はみられなかったにもかかわらず、認知機能と保有歯数との間に相関関係がみられたことは極めて興味深い。高齢者の歯数

は、高齢者の認知機能を推し量る、簡便なサロゲートマーカーとなり得る可能性がある。認知症患者あるいは認知機能が低下した高齢者は歯科を受診する機会が少なく、また自宅や施設における口腔清掃状態も不良であるケースが多くなるため、歯を喪失しやすくなることが考えられる。加えて、歯の喪失は咀嚼機能の低下に繋がり、それは脳血流の低下を引き起こして、認知機能の低下を助長するかもしれない。また、歯の喪失の大きな原因として歯周病や齲蝕が考えられるが、それらは食習慣をはじめとした生活習慣が深く関わる疾患である。特に、歯周病は糖尿病、肥満、心血管病等の生活習慣病との相関関係が指摘されている<sup>39,40)</sup>。従って、歯の喪失の背景には、生活習慣の問題が隠されており、それが認知機能の低下に直接あるいは間接的に関与した可能性も考えられる<sup>41,42)</sup>。本研究の結果は、歯を残すことが単に口腔のQOLの維持に重要であるばかりでなく、健やかに老いるための重要な要素となっていることを示唆しているものと考えられる。

## V. 結 論

高知県香北町の高齢者を対象とした疫学調査について解析した結果、認知機能と脂質・糖質代謝パラメータとの間に有意な相関関係は認められなかったが、認知機能と保有歯数との間には相関関係があることが明らかになった。

## 参考文献

- 1) Saunders AM, Schmeider K, Breitner JC, Benson MD, Brown WT, Goldfarb L, Goldgaber D., Manwaring MG, Szymanski MH, McCown N: Apolipoprotein E epsilon 4 allele distributions

- in late-onset Alzheimer's disease and in other amyloid-forming diseases. *Lancet*, **342**(8873):710-711, 1993.
- 2) Starr JM, Whalley LJ, Inch S, Shering PA: Blood pressure and cognitive function in healthy old people. *J Am Geriatr Soc*, **41**(7):753-756, 1993.
  - 3) Seux ML, Thijs L, Forette F, Staessen JA, Birkenhager WH, Bulpitt CJ, Girerd X, Jaaskivi M, Vanhanen H, Kivinen P, Yodfat Y, Vanska O, Antikainen R, Laks T, Webster JR, Hakamaki T, Lehtomaki E, Lilov E, Grigorov M, Janculova K, Halonen K, Kohonen-Jalonen P, Kermowa R, Nachev C, Tuomilehto J: Correlates of cognitive status of old patients with isolated systolic hypertension: the Syst-Eur Vascular Dementia Project. *J Hypertens*, **16**(7):963-969, 1998.
  - 4) Brands AM, Biessels GJ, de Haan EH, Kappelle LJ, Kessels RP: The effects of type 1 diabetes on cognitive performance: a meta-analysis. *Diabetes Care*, **28**(3):726-735, 2005.
  - 5) Allen KV, Frier BM, Strachan MW: The relationship between type 2 diabetes and cognitive dysfunction: longitudinal studies and their methodological limitations. *Eur J Pharmacol*, **490**(1-3):169-175, 2004.
  - 6) 森本 基: 8020 者データベースの構築について口腔保健と全身的な健康状態の関係について. 厚生科学研究「口腔保健と全身的な健康状態の関係」運営協議会編 財団法人口腔保健協会 (東京), 1-11, 2000.
  - 7) 重富俊雄: 口腔機能と老化に関する研究. 痴呆の危険因子に関する疫学的検討. *口腔科誌*, **47**:403-407, 1998.
  - 8) 渡邊 誠, 伊藤進太郎: 歯の喪失とアルツハイマー型認知症. *サイエンスリサーチ*, **5**:36-39, 2006.
  - 9) Miura H: Relationship between cognitive function and mastication in elderly females. *J Oral Rehabil*, **30**:808-811, 2003.
  - 10) Tombaugh TN, McIntyre NJ: The mini-mental state examination: a comprehensive review. *J Am Geriatr Soc*, **40**:922-935, 1992.
  - 11) Takata Y, Ansai T, Soh I, Sonoki K, Awano S, Hamasaki T, Yoshida A, Ohsumi T, Toyoshima K, Nishihara T, Takehara T: Cognitive function and number of teeth in a community-dwelling elderly population without dementia. *J Oral Rehabil*, **36**(11):808-813, 2009.
  - 12) 「香北町健康長寿計画」報告書 1990-1995 年 香北町, 土佐山田保健所, 高知医科大学老年科, 1996.
  - 13) 「香北町健康長寿計画」報告書 1996-2001 年 香北町, 土佐山田保健所, 高知医科大学老年科, 2002.
  - 14) 松林公蔵, 小澤利男: 後期高齢者の地域における健康管理. *Geriatric Medicine*, **32**:671-675, 1994.
  - 15) 松林公蔵, 小澤利男: 老年者の起居, 動作, 運動機能の客観的評価. *Geriatric Medicine*, **32**:533-539, 1994.
  - 16) 松林公蔵, 小澤利男: 老年者の情緒に関する評価. *Geriatric Medicine*, **32**:541-546, 1994.
  - 17) 松林公蔵, 奥宮清人, 河本昭子, 木村茂昭, 和田知子, 藤澤道子, 土居義典, 島田和幸, 小澤利男: 地域在住者の自立度に関する経時的変化. *日老医誌*, **31**:214-220, 1994.
  - 18) Shimada K, Ozawa T, Matsubayashi K: Dependency of the aged in the community. *Lancet*, **342**:185, 1993.
  - 19) Matsubayashi K, Okumiya K, Wada T, Doi Y, Ozawa T: Secular improvement in self-care independence of old people living in community in Kahoku, Japan. *Lancet*, **347**:60, 1996.
  - 20) Matsubayashi K, Okumiya K, Wada T, Osaki Y, Fujisawa M, Doi Y, Ozawa T: Postural dysregulation in systolic blood pressure is associated with worsened scoring on neurobehavioral function tests and leukoaraiosis in the older elderly living in a community. *Stroke*, **28**:2169-2173, 1997.
  - 21) Matsubayashi K, Okumiya K, Wada T, Doi Y, Ozawa T: High blood-pressure control in Japanese hypertensive population. *Lancet*, **350**:290-291, 1997.
  - 22) Matsubayashi K: Sex and examination results. *Lancet*, **350**:1711, 1997.
  - 23) Matsubayashi K, Okumiya K, Osaki Y, Fujisawa M, Doi Y: Quality of life of old people living in the community. *Lancet*, **350**:1521-1522, 1997.
  - 24) Matsubayashi K, Okumiya K, Nakamura T, Fujisawa M, Osaki Y: Global burden of disease. *Lancet*, **350**:144, 1997.
  - 25) Matsubayashi K, Okumiya K, Osaki Y, Fujisawa M, Doi Y: Frailty in elderly Japanese. *Lancet*, **353**:1445, 1999.
  - 26) Okumiya K, Matsubayashi K, Nakamura T, Fujisawa M, Osaki Y, Doi Y, Ozawa T: The timed "Up & Go" test and manual button score are useful predictors of functional decline in basic and instrumental ADL in community-dwelling older people. *JAGS*, **47**:497-498, 1999.
  - 27) 西永正典: 総合機能評価 (CGA) の臨床応用とその意義. *日老医誌*, **37**:859-865, 2000.
  - 28) 西永正典: CGA ツールとその特徴. *老年医学*, **39**:1493-1499, 2001.
  - 29) Schwartz GL, Bailey KR, Mosley T, Knopman DS, Jack CR Jr, Canzanello VJ, Turner ST: Association of ambulatory blood pressure with ischemic brain injury. *Hypertension*, **49**(6):1228-1234, 2007.
  - 30) Kivipelto M, Helkala EL, Laakso MP, Hanninen T, Hallikainen M, Alhainen K, Soininen H, Tuomilehto J, Nissinen A: Midlife vascular risk factors and Alzheimer's disease in later life: longitudinal, population based study. *BMJ*, **322**(7300):1447-1451, 2001.
  - 31) Evans RM, Hui S, Perkins A, Lahiri DK, Poirier J, Farlow MR: Cholesterol and APOE genotype interact to influence Alzheimer disease progression. *Neurology*, **62**(10):1869-1871, 2004.
  - 32) Kawarabayashi T, Shoji M, Younkin LH, Wen-Lang L, Dickson DW, Murakami T, Matsubara E, Abe K, Ashe KH, Younkin

- SG : Dimeric amyloid beta protein rapidly accumulates in lipid rafts followed by apolipoprotein E and phosphorylated tau accumulation in the Tg2576 mouse model of Alzheimer's disease. *J Neurosci*, **24**(15) : 3801-3809, 2004.
- 33) Strachan MW, Frier BM, Deary IJ: Cognitive assessment in diabetes: the need for consensus. *Diabet Med*, **14**(6) : 421-422, 1997.
- 34) Strachan MW, Deary IJ, Ewing FM, Frier BM: Is type II diabetes associated with an increased risk of cognitive dysfunction? A critical review of published studies. *Diabetes Care*, **20**(3) : 438-445, 1997.
- 35) Leibson CL, Rocca WA, Hanson VA, Cha R, Kokmen E, O'Brien PC, Palumbo PJ: The risk of dementia among persons with diabetes mellitus: a population-based cohort study. *Ann N Y Acad Sci*, **826** : 422-427, 1997.
- 36) Ott A, Stolk RP, van Harskamp F, Pols HA, Hofman A, Breteler MM : Diabetes mellitus and the risk of dementia: The Rotterdam Study. *Neurology*, **53**(9) : 1937-1942, 1999.
- 37) Grabe HJ, Schwahn C, Volzke H, Spitzer C, Freyberger HJ, John U, Mundt T, Biffar R, Kocher T : Tooth loss and cognitive impairment. *J Clin Periodontol*, **36**(7) : 550-557, 2009.
- 38) 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*, **21**(1) : 17-26, 2004.
- 39) Tonetti MS : Periodontitis and risk for atherosclerosis: an update on intervention trials. *J Clin Periodontol*, **36** Suppl 10 : 15-19, 2009.
- 40) Pischon N, Heng N, Bernimoulin JP, Kleber BM, Willich SN, Pischon T : Obesity, inflammation, and periodontal disease. *J Dent Res*, **86**(5) : 400-409, 2007.
- 41) Ship JA : Diabetes and oral health: an overview. *J Am Dent Assoc*, **134** Spec No : 4S-10S, 2003.
- 42) Kamer AR, Craig RG, Dasanayake AP, Brys M, Glodzik-Sobanska L, de Leon MJ.: Inflammation and Alzheimer's disease: possible role of periodontal diseases. *Alzheimers Dement*, **4**(4) : 242-250, 2008.
- 43) Grabe HJ, Schwahn C, Völzke H, Spitzer C, Freyberger HJ, John U, Mundt T, Biffar R, Kocher T : Tooth loss and cognitive impairment. *J Clin Periodontol*, **36** : 550-557, 2009.