

口腔の健康と全身の健康の関連の文献レビューと因果推論手法の提案
：口腔の健康と認知症のレビュー

研究総括者 相田 潤（東北大学 歯学研究科 准教授）
研究協力者 山本貴文（東北大学 歯学研究科 助教）
木内 桜（東北大学 歯学研究科 大学院生）
Hazem Abbas（東北大学 歯学研究科 大学院生）

研究要旨：認知症は現在の超高齢社会において、要介護状態となる原因の一つであり、対策が望まれる喫緊の課題である。認知症高齢者は、認知機能の低下により、口腔の状態を健康に保つことが困難と考えられる。Maldonado らのシステマティックレビューでは、認知症であることが、口腔の健康の悪化と関連していることが示されている。しかし、口腔の健康の悪化が認知症につながることを示唆する先行研究も存在する。そこで本研究では、口腔の健康と認知機能との関連について文献レビューを行い研究手法及び、そのエビデンスを確認した。まず、口腔の健康状態が認知症発症につながるという方向性の研究のシステマティックレビューを検索した。次に、そのシステマティックレビュー以降の文献を PubMed と Web of Science で検索した。検索された 31 本の論文の内、3 本が認知症の発症から口腔の健康の悪化への経路を検証しており、口腔の健康の悪化から認知症の発症の経路を検証した論文は 28 本であった。いずれの文献でも有意な関連が認められた。しかし研究デザインに不備がある研究（未測定の交絡因子の存在など）も多く、因果関係の存在を結論付けることは難しい。今後は操作変数法などを用いた未知の交絡因子の除外、因果推論を行うための媒介分析などの分析手法、より適切な研究デザイン（RCT、コホートなど）の設計、NDB データなどのビッグデータの活用など、多角的な視点で因果関係の再検討を行う必要がある。

A. 研究目的

認知症は超高齢社会である我が国において、高齢者の要介護状態となる原因の一つであり、対策が望まれる喫緊の課題である¹。2018 年のアルツハイマーレポートにおいては、認知症高齢者は全世界で約 5000 万人程度存在することが報告されており、2050 年に 1 億 5000 万人まで増加すると推計されている²。日本においては、2012 年時点で 462 万人が認知症であり、軽度認知障害（MCI）を含めると 65 歳以上の約 4 人に 1 人が認知症もしくはその予

備群といわれている。

認知症高齢者においては、認知機能の低下により、口腔の状態を健康に保つことが難しいと考えられる。これまでの先行研究から認知症患者や認知機能が低下した者の口腔内の状態が悪いことが報告されている。2018 年に発表された Maldonado らのシステマティックレビューでは、健康な対象者と比べ認知症の対象者において、口腔状態の悪化が報告されている³。

一方で、歯周疾患や口腔の状態が認知症の

進行や認知機能の低下に影響を与える可能性も先行研究から報告されている。メカニズムとしては歯周疾患の慢性炎症の増悪が認知機能に影響を与えるという報告⁴や、咀嚼運動に伴う脳への刺激が認知機能（海馬依存性認知機能）に影響を与えうる可能性⁵などがあるが、疫学的な検証は必ずしも十分ではない。

そこで本研究では、現段階でのシステマティックレビューの検索とそのレビュー以降の文献のシステマティックレビューを行い、口腔の状態と認知機能との関連について最新のエビデンスを確認することを目的とした。

B. 研究方法

PubMed および Web of Science 内でキーワード検索(検索式: ("oral health" OR "tooth loss" OR "number of remaining teeth" OR "number of teeth" OR "edentulous" OR "caries" OR "periodontal disease" OR "gingivitis") AND "dementia" AND "systematic review")を行い、その後 title と abstract から口腔の健康と認知症との関連を検討した文献を同定した。得られた結果に基づき、以下の3つを行った: ①検索で得られたシステマティックレビューをまとめる、②直近で最も対象範囲が広く、かつ重要と判断されたシステマティックレビューを1つ選択し、その概要を記載、③そのシステマティックレビュー以降に出版された口腔の健康と認知症に関する文献をエビデンステーブルにまとめ、結果について記述した。口腔の健康の定義を、歯周病と現在歯数の2つに分けて検索を行い、結果にまとめた。暴露とアウトカム、及び研究デザインが多岐にわたることから、テーマごとのメタアナリシスは行わなかった。最終検索は2020年1月17日に行った。

(倫理面への配慮)

この研究では、個人を対象とした調査等は

行っていない文献レビューであり、倫理委員会への申請は行っていない。また、企業等との利益相反はない。

C. 結果

まず、システマティックレビューを検索した結果、PubMed より 29 本、Web of Science より 26 本の論文が検索された。このうち、重複を除いた 22 本がシステマティックレビューとして選択された^{2, 3, 12-21, 4, 22, 23, 5-11}。対象となる研究デザインは RCT, Cohort, Case-control, Cross-sectional と幅広くレビューが行われていた。

重要なシステマティックレビューの紹介

認知症と歯周疾患との関連についてのシステマティックレビュー³

Clinical periodontal variables in patients with and without dementia—a systematic review and meta-analysis. Clin Oral Investig. 2018 Sep;22(7):2463-2474. doi: 10.1007

この文献では、認知症発症と歯周疾患に関連があるかを明らかにするために、MEDLINE と EMBASE を用いてシステマティックレビューを行い、その後メタアナリシスを行った。文献検索を行い、476 件中最終的に 7 編の論文がシステマティックレビューに含められた。その後、メタアナリシスに適しているものが 5 編選ばれた。7 編のうち、Case-control が 2 編、Cohort 研究が 2 編、Cross-sectional が 3 編であった。対象年齢は 50 歳～107 歳、参加者の人数は 25 名～180 名であった。メタアナリシスに選択された各文献の評価は Newcastle-Ottawa Scale で評価され、いずれも高いスコアとなっていた(9 点満点中 9 点が 2 編、9 点満点中 6 点が 1 編、7 点満点中 6 点が 2 点)。歯周疾患に関する定義を、以下に示

す5項目とし、これらについてメタアナリシスを行い、最後にすべてを統合して解析を行った；BOP (bleeding on probing) と認知症との関連は 35.72 (31.95–39.50) と有意な関連を認めた。GBI (gingival bleeding index) と認知症との関連は 6.98 (–0.11–14.07) と有意な関連は認めなかった。PI (plaque index) と認知症との関連は 15.95 (8.26–23.64) と有意な関連を認めた。PPD (Periodontal probing depth) と認知症との関連は 1.46 (1.30–1.62) と有意な関連を認めた。CAL (clinical attachment level) と認知症との関連は 2.53 (2.42–2.63) と有意な関連を認めた。すべての歯周疾患要件と、認知症との関連は 0.53 (0.44–0.62) と有意な関連を認めた。各検討において問題となる異質性は確認されなかった。結果として、歯周病と認知症の関連が確認された。

重要なシステマティックレビュー以降の研究

次にこのシステマティックレビュー以降の研究において文献検索を行った。2017年1月1日以降について (Alzheimer's disease OR Alzheimer OR cognitive decline OR dementia) AND (periodontal disease OR periodontitis) で検索をかけたところ、19件の文献が該当した^(21, 24, 33-41, 25-32)。結果を表1に示す。横断研究が3件、縦断研究が11件、レビューが3件、システマティックレビューが1件、メタアナリシスが1件であった。すべての文献において、Maldonadoらのシステマティックレビューの結果と同様の関連が認められた。

さらに、検索語句に "tooth loss" OR "edentulous" を追加したところ、更に12件の文献が該当した^{22, 23, 50, 51, 42-49}。結果を表2に示す。横断研究が1件、コホート研究が9件、システマティックレビューが2件であった。歯周疾患と認知症のシステマティックレビュ

ーの結果と同様に、すべての文献で現在歯数と認知症との間の関連を認めていた。

31本のうち3本が認知症の発症から、口腔の健康の悪化への経路を検証していた。一方で、口腔の健康の悪化から、認知症の発症の経路を検証した文献は28本であった。いずれの文献でも、両者の間には関連が認められていた。

D. 考察

口腔の健康と認知症の間には、双方向性の関係があり、口腔の健康が認知症発生に影響する方向性の関連を示す文献が複数確認された。しかし注意すべき点として、母集団の数の不足、社会経済状況などの変数の調整不足、認知症の診断基準や口腔の健康の調査指標の統一性の欠落、未知の交絡因子への対応の不足など、研究デザインや統計学的手法に改良の余地がある研究も多い。

認知症の転帰は長期的であるため、無作為化比較試験は現実性が必ずしも高いとはいえないため、観察研究から因果推論を行う必要があると考えられる。今後求められる研究として、差の差の分析や固定効果分析など個人の時間に依存しない未知の交絡要因を調整する手法による分析、操作変数法を用いた疑似的な無作為化比較試験、因果媒介分析といった因果推論手法を、大規模コホート研究や医療ビッグデータのデータに適用した因果推論を行う必要がある。

E. 研究発表

特になし

F. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

特になし

文献

1. 2 健康・福祉 | 平成30年版高齢社会白書 (全体版) - 内閣府. Available at: https://www8.cao.go.jp/kourei/whitepaper/w-2018/html/zenbun/s3_2_2.html. (Accessed: 14th January 2020)
2. Christina Patterson. World Alzheimer Report 2018 - The State of the Art of Dementia Research: New Frontiers; World Alzheimer Report 2018. *Alzheimer's Dis. Int.* 48 (2018). doi:10.1111/j.0033-0124.1950.24_14.x
3. Maldonado, A., Laugisch, O., Bürgin, W., Sculean, A. & Eick, S. Clinical periodontal variables in patients with and without dementia—a systematic review and meta-analysis. *Clin. Oral Investig.* **22**, 2463–2474 (2018).
4. Kamer, A. R. *et al.* Inflammation and Alzheimer's disease: Possible role of periodontal diseases. *Alzheimer's Dement.* **4**, 242–250 (2008).
5. Chen, H., Inuma, M., Onozuka, M. & Kubo, K. Y. Chewing maintains hippocampus-dependent cognitive function. *Int. J. Med. Sci.* **12**, 502–509 (2015).
6. Nangle, M. R. *et al.* Oral Health and Cognitive Function in Older Adults: A Systematic Review. *Gerontology* **65**, 659–672 (2019).
7. Alvarenga, M. O. P. *et al.* Masticatory Dysfunction by Extensive Tooth Loss as a Risk Factor for Cognitive Deficit: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front. Physiol.* **10**, (2019).
8. Acharya, A. *et al.* Dental conditions associated with preventable hospital admissions in Australia: a systematic literature review. *BMC Health Serv. Res.* **18**, 1–12 (2018).
9. Delwel, S. *et al.* Oral hygiene and oral health in older people with dementia: a comprehensive review with focus on oral soft tissues. *Clin. Oral Investig.* **22**, 93–108 (2018).
10. Gusman, D. J. R. *et al.* Periodontal disease severity in subjects with dementia: A systematic review and meta-analysis. *Arch. Gerontol. Geriatr.* **76**, 147–159 (2018).
11. Foley, N. C., Affoo, R. H., Siqueira, W. L. & Martin, R. E. A systematic review examining the oral health status of persons with dementia. *JDR Clin. Transl. Res.* **2**, 330–342 (2017).
12. Delwel, S. *et al.* Oral health and orofacial pain in older people with dementia: a systematic review with focus on dental hard tissues. *Clin. Oral Investig.* **21**, 17–32 (2017).
13. Tonsekar, P. P., Jiang, S. S. & Yue, G. Periodontal disease, tooth loss and dementia: Is there a link? A systematic review. *Gerodontology* **34**, 151–163 (2017).
14. Hoben, M. *et al.* Effective strategies to motivate nursing home residents in oral care and to prevent or reduce responsive behaviors to oral care: A systematic review. *PLoS One* **12**, 1–20 (2017).
15. Tada, A. & Miura, H. Association between mastication and cognitive status: A systematic review. *Arch. Gerontol. Geriatr.* **70**, 44–53 (2017).
16. Wu, B., Fillenbaum, G. G., Plassman, B. L. & Guo, L. Association between Oral Health and Cognitive Status: A Systematic Review. *J. Am. Geriatr. Soc.* **64**, 739–751 (2016).
17. Cerutti-Kopplin, D. *et al.* Tooth loss increases the risk of diminished cognitive function: A systematic review and meta-analysis. *JDR Clin. Transl. Res.* **1**, 10–19 (2016).
18. Yi Mohammadi, J. J., Franks, K. & Hines, S. Effectiveness of professional oral health care intervention on the oral health of residents with dementia in residential aged care facilities: a systematic review protocol. *JBIR database Syst. Rev. Implement. reports* **13**, 110–122 (2015).
19. Low, L. F. *et al.* A systematic review of interventions to change staff care practices in order to improve resident outcomes in nursing homes. *PLoS One* **10**, 1–60 (2015).
20. Rozas, N. S., Sadowsky, J. M. & Jeter, C. B. Strategies to improve dental health in elderly patients with cognitive impairment: A systematic review. *Journal of the American Dental Association* **148**, 236-245.e3 (2017).
21. Nascimento, P. C. *et al.* Association Between Periodontitis and Cognitive Impairment in Adults: A Systematic Review. *Front. Neurol.* **10**, (2019).

22. Fang, W. L. *et al.* Tooth loss as a risk factor for dementia: Systematic review and meta-analysis of 21 observational studies. *BMC Psychiatry* **18**, 1–11 (2018).
23. Oh, B. *et al.* Association between residual teeth number in later life and incidence of dementia: A systematic review and meta-analysis. *BMC Geriatr.* **18**, 1–9 (2018).
24. Iwasaki, M. *et al.* Longitudinal relationship of severe periodontitis with cognitive decline in older Japanese. *J. Periodontal Res.* **51**, 681–688 (2016).
25. Tzeng, N. S. *et al.* Are Chronic periodontitis and gingivitis associated with dementia? A nationwide, retrospective, matched-cohort study in Taiwan. *Neuroepidemiology* **47**, 82–93 (2016).
26. Harding, A., Gonder, U., Robinson, S. J., Crean, S. J. & Singhrao, S. K. Exploring the association between Alzheimer's disease, oral health, microbial endocrinology and nutrition. *Front. Aging Neurosci.* **9**, 1–13 (2017).
27. Zenthöfer, A. *et al.* Poor dental hygiene and periodontal health in nursing home residents with dementia: an observational study. *Odontology* **105**, 208–213 (2017).
28. Pritchard, A. B., Crean, S. J., Olsen, I. & Singhrao, S. K. Periodontitis, microbiomes and their role in Alzheimer's Disease. *Front. Aging Neurosci.* **9**, 1–10 (2017).
29. Chen, C. K., Wu, Y. T. & Chang, Y. C. Association between chronic periodontitis and the risk of Alzheimer's disease: A retrospective, population-based, matched-cohort study. *Alzheimer's Res. Ther.* **9**, 1–7 (2017).
30. Leira, Y. *et al.* Is Periodontal Disease Associated with Alzheimer's Disease? A Systematic Review with Meta-Analysis. *Neuroepidemiology* **48**, 21–31 (2017).
31. Lee, Y. L., Hu, H. Y., Huang, L. Y., Chou, P. & Chu, D. Periodontal Disease Associated with Higher Risk of Dementia: Population-Based Cohort Study in Taiwan. *J. Am. Geriatr. Soc.* **65**, 1975–1980 (2017).
32. Lee, Y. T. *et al.* Periodontitis as a Modifiable Risk Factor for Dementia: A Nationwide Population-Based Cohort Study. *J. Am. Geriatr. Soc.* **65**, 301–305 (2017).
33. Sørensen, C. E. *et al.* Hyposalivation and poor dental health status are potential correlates of age-related cognitive decline in late midlife in Danish men. *Front. Aging Neurosci.* **10**, 1–7 (2018).
34. Nilsson, H., Sanmartin Berglund, J. & Renvert, S. Longitudinal evaluation of periodontitis and development of cognitive decline among older adults. *J. Clin. Periodontol.* **45**, 1142–1149 (2018).
35. Nilsson, H., Berglund, J. S. & Renvert, S. Periodontitis, tooth loss and cognitive functions among older adults. *Clin. Oral Investig.* **22**, 2103–2109 (2018).
36. Lee, J. H., Choi, J. K., Jeong, S. N. & Choi, S. H. Charlson comorbidity index as a predictor of periodontal disease in elderly participants. *J. Periodontal Implant Sci.* **48**, 92–102 (2018).
37. Pazos, P. *et al.* Association between periodontal disease and dementia: A literature review. *Neurologia* **33**, 602–613 (2018).
38. Dorina Lauritano *et al.* Aging and oral care: An observational study of characteristics and prevalence of oral diseases in an Italian cohort. *Int. J. Environ. Res. Public Health* **16**, (2019).
39. Yoo, J. J., Yoon, J. H., Kang, M. J., Kim, M. & Oh, N. The effect of missing teeth on dementia in older people: A nationwide population-based cohort study in South Korea. *BMC Oral Health* **19**, 1–10 (2019).
40. Bevilacqua, L. *et al.* Constructional apraxia screening and oral health among hospitalized older adults: A cross-sectional study. *Spec. Care Dent.* **39**, 491–496 (2019).
41. Choi, S. *et al.* Association of Chronic Periodontitis on Alzheimer's Disease or Vascular Dementia. *J. Am. Geriatr. Soc.* **67**, 1234–1239 (2019).
42. Takeuchi, K. *et al.* Tooth Loss and Risk of Dementia in the Community: the Hisayama Study. *J. Am. Geriatr. Soc.* **65**, e95–e100 (2017).
43. Chen, J. *et al.* Tooth Loss Is Associated With Increased Risk of Dementia and With a Dose-Response Relationship. *Front. Aging*

- Neurosci.* **10**, 1–9 (2018).
44. Hatta, K. *et al.* Influence of lack of posterior occlusal support on cognitive decline among 80-year-old Japanese people in a 3-year prospective study. *Geriatr. Gerontol. Int.* **18**, 1439–1446 (2018).
 45. Saito, S. *et al.* Association between tooth loss and cognitive impairment in community-dwelling older Japanese adults: A 4-year prospective cohort study from the Ohasama study. *BMC Oral Health* **18**, 1–8 (2018).
 46. Dintica, C. S. *et al.* Tooth loss is associated with accelerated cognitive decline and volumetric brain differences: a population-based study. *Neurobiol. Aging* **67**, 23–30 (2018).
 47. Kato, H. *et al.* Tooth loss-associated cognitive impairment in the elderly: A community-based study in Japan. *Intern. Med.* **58**, 1411–1416 (2019).
 48. Ki, S., Yun, J., Kim, J. & Lee, Y. Association Between Dental Implants and Cognitive Function in Community-dwelling Older Adults in Korea. *J. Prev. Med. Public Health* **52**, 333–343 (2019).
 49. Nakahori, N. *et al.* Socioeconomic status and remaining teeth in Japan: Results from the Toyama dementia survey. *BMC Public Health* **19**, 1–9 (2019).
 50. Iwasaki, M. *et al.* Periodontitis, periodontal inflammation, and mild cognitive impairment: A 5-year cohort study. *J. Periodontal Res.* **54**, 233–240 (2019).
 51. Wright, F. A. C. *et al.* Chewing function, general health and the dentition of older Australian men: The Concord Health and Ageing in Men Project. *Community Dent. Oral Epidemiol.* 134–141 (2018).
doi:10.1111/cdoe.12435

表1:重要なシステマティックレビュー³以降（2017年1月1日以降）の歯周病と認知症との関連の研究

No.	Aurthours (, et al.)	year	Journal	Setting(Inpatient/community-dwelling)	No. of par- ticipants	exposure	outcome	Design	effectsize/result
1	A Harding	2017	Front Aging Neurosci. 2017	記載なし(レビュー論文のため)	記載なし(レ ビュー論文 のため)	Periodontal dis- ease	Alzheimer' s disease	Review	Healthy diet based interventions that together with improved life style may reduce the incidence of Alzheimer' s disease.
2	A Zenthöfer	2017	Odontology. 2017	nursing home residents	219	Gingival Bleeding Index (GBI) and Denture Hygiene Index (DHI)	MMSE	Cross- sec- tional	A 2.9 times increased risk among demented participants (p = 0.006).
3	AB Pritchard	2017	Front Aging Neurosci. 2017	記載なし(レビュー論文のため)	記載なし(レ ビュー論文 のため)	Periodontitis, Mi- crobiomes	Alzheimer' s disease	Review	Preventative measures must include dental care as an intervention for all members of the society from an early age.
4	CE Soren- sen	2018	Front Aging Neurosci. 2018	middle-aged men with no cognitive de- cline at baseline	193	xerostomia (day- time & nocturnal)	2 Intelligence tests, Børge Priens Prøve (BPP), Intelligence-Struktur- Test (I-S-T 2000 R)	Cross- sec- tional	MCI Participants in midlife had significantly lower unstimulated whole saliva flow rates, higher prevalence of hyposalivation and daytime xerostomia and a higher caries experience
5	CK Chen	2017	Alzheimers Res Ther. 2017	population-based	18,672	chronic periodon- titis	Alzheimer' s disease	Cohort	Patients with 10 years of CP exposure exhibited a higher risk of developing AD than unexposed groups (adjusted HR 1.707, 95% CI 1.152-2.528, p = 0.0077).
6	D Lauri- tano	2019	Int J Environ Res Public Health. 2019	two groups of elderly patients suffering from dementia, living in two different residential care institutions	39 patients	dementia	number of remaining teeth, oral mucosa, peri- odontal tissues, bone	Cohort	The correlation index r showed the presence of a linear correlation

							crests		
7	H Nilsson	2018	J Clin Periodontol. 2018	Swedish National Study on Ageing and Care	715	Periodontitis	Mini- Mental State Examination	Cohort	The fully adjusted model odds ratio for participants with bone-loss over 4 mm at over 30% of readable sites compared to those without for incident cognitive decline were 2.2 (CI 1.2-3.8)
8	H Nilsson	2018	Clin Oral Investig. 2018	population-based longitudinal multicentre cohort study, 60 to 99 years of age	775	Periodontitis, tooth loss	(MMSE) and clock test	Cohort	The results demonstrate that bone loss, over 4 mm at over 30% of readable sites, was associated with cognitive test outcome (MMSE under 25) after adjustments (OR 2.7; p = 0.013)
9	JH Lee	2018	J Periodontal Implant Sci. 2018	Nationwide representative samples of 149,785 adults aged ≥60 years with PD	149,785 adults	Charlson comorbidity index	periodontal diseases	Cohort	the CCI in elderly comorbid participants was significantly and positively correlated with the presence of PD (grade 1: hazard ratio [HR], 1.11; P<0.001; grade ≥2: HR, 1.12, P<0.001).
10	JJ Yoo	2019	BMC Oral Health. 2019	the National Health Insurance Service-Elderly Cohort Database (NHIS-ECD)	209,806 individuals	history of tooth extraction and the number of extracted teeth	the onset of dementia	Cohort	The incidence of dementia decreased with periodontal treatment (OR = 0.96; 95% CI: 0.932-0.992) and increased with dental caries (OR = 1.07; 95% CI: 1.035-1.101).
11	L Bevilacqua	2019	Spec Care Dentist. 2019	478 hospitalized older adults	478 hospitalized subjects	apraxia	oral diseases	Cross-sectional	IPT proved to be an independent predictor of dependence in oral care, reaching 61.5% sensitivity in identifying dependent patients.

12	M Iwasaki	2016	J Periodontol Res. 2016	community-dwelling individuals	85	full-mouth periodontal examination	MMSE	Cohort	Multivariable linear regression analyses revealed that participants with severe periodontitis had a 1.8-point greater decrease (95% CI: 3.3 to 0.2) in MMSE score.
13	NS Tzeng	2016	Neuroepidemiology. 2016	nationally representative outpatient Longitudinal Health Insurance Database in Taiwan (2000-2010)	2,207	Chronic periodontitis and gingivitis	dementia (DSM-IV)	Cohort	The HR for dementia was 2.54 (95% CI 1.297-3.352, p = 0.002).
14	P Pazos	2018	Neurologia. 2018	記載なし(レビュー論文のため)	22 studies	periodontal disease	dementia	Review	The existence of a causal relationship between the two diseases is unknown.
15	PC Nascimento	2019	Front Neurol. 2019	included adults over 50 years old; only one study included participants of 20 years and older from communities, hospitals, and national epidemiological surveys	eight observational studies	patients with periodontitis	cognitive decline	Systematic review	Individuals with periodontitis reported a higher probability of developing cognitive decline or an associative relationship between both conditions.
16	S Choi	2019	J Am Geriatr Soc. 2019	the Korean National Health Insurance Service-Health Screening Cohort	262 349 participants	Chronic Periodontitis	dementia, Alzheimer's disease, and vascular dementia	Cohort	Compared with nonchronic periodontitis participants, chronic periodontitis patients had elevated risk for overall dementia (aHR = 1.06; 95% CI = 1.01-1.11) and Alzheimer's disease (aHR = 1.05; 95% CI = 1.00-1.11).
17	Y Leira	2017	Neuroepidemiology. 2017	Ranged from 42 patients to 409 patients about 5 articles. Meta analysis was done by 3 articles.	5 studies	Periodontal Disease	Alzheimer's Disease	Meta-analysis	Severe forms of PD were more intensely associated with AD (OR 2.98, 95% CI 1.58-5.62).
18	YL Lee	2017	J Am Geriatr Soc. 2017	Population-Based	182,747	Periodontal Disease	Dementia	Cohort	The incidence of dementia decreased with periodontal treatment (OR = 0.96; 95% CI: 0.932-0.992) and increased with dental caries (OR = 1.07; 95% CI: 1.035-1.101).

19	YT Lee	2019	J Am Geriatr Soc. 2017	nation wide Population-Based	3,028	Periodontal Disease	dementia	Cohort	There was a tendency toward increased vascular dementia risk among chronic periodontitis patients (aHR = 1.10; 95% CI = 0.98-1.22).
----	--------	------	------------------------	------------------------------	-------	---------------------	----------	--------	---

表2: 重要なシステマティックレビュー³以降 (2017年1月1日以降) の残存歯数と認知症との関連

No.	Aurhours (, et al.)	year	Journal	Setting(Inpatient/comunnity-dwelling)	No. of participants	expousure	outcome	design	effectsize/result
1	B Oh	2018	BMC Geriatr. 2018	419 articles and 11 studies(age 52 to 75)	11 studies	tooth loss	risk of dementia	Systematic review	The higher number of remaining teeth was associated with a decreased risk of dementia by 50% (pooled OR = 0.483; 95% CI 0.32 to 0.74; I2 = 92.421%).
2	CS Din-tica	2018	Neurobiol Aging. 2018	Dementia-free participants at base line	2715	tooth loss	MMSE, Regional brain volumes (mL) and white matter hyperintensities	Cohort	MMSE, Regional brain volumes (mL) and white matter hyperintensities
3	FAC Wright	2019	Community Dent Oral Epidemiol. 2019	community-dwelling men aged 70 years and older	614 participants	edentulism	chewing capacity	Cohort	Poorer self-reported oral health was associated with inability to eat hard foods (95% CI: 1.3-2.7) and with discomfort when eating (95% CI: 2.6-5.1), while poorer self-reported general health was associated with discomfort when eating (95% CI: 1.2-2.2).
4	H Kato	2019	Intern Med. 2019	community-based study	210 elderly individuals	number of natural teeth	MMSE	Cohort	Among individuals with 19 or fewer natural teeth, those who had a total of 20 teeth or more, including both natural and artificial teeth, had significantly higher MMSE scores than those who had 19 or fewer natural and artificial teeth combined
5	J Chen	2018	Front Aging Neurosci. 2018	8 cohort studies were included, containing a total of 14,362 samples and 2,072 dementia patients.	8 cohort studies were included, containing a total of 14,362 samples and 2,072 dementia patients	tooth loss	dementia	Cohort	Patients with tooth loss faced a 1.34 times greater risk of developing dementia (RR = 1.34, 95% CI = 1.19-1.51).
6	K Hatta	2018	Geriatr Gerontol Int. 2018	community-dwelling older adults	515	those with and without posterior occlusal	cognitive function	Cohort	A lack of posterior occlusal support was a significant variable (odds ratio 1.55, P = 0.03) for cognitive decline

						support			
7	K Takeuchi	2017	J Am Geriatr Soc. 2017	Community-dwelling Japanese adults without dementia aged 60 and older	1,566	Tooth Loss	all-cause dementia, Alzheimer's disease (AD), and vascular dementia (VaD)	Cohort	An inverse association was observed between number of remaining teeth and risk of AD (P for trend = .08), but no such association was observed with risk of VaD (P for trend = .20).
8	M Iwasaki	2019	J Periodontol Res. 2019	179 community-dwelling dentate individuals	179 community-dwelling dentate individuals	dentition	MMSE	Cohort	Severe periodontitis by either definition was significantly associated with MCI (for the EWP definition: adjusted OR = 3.58, 95% confidence interval [CI] = 1.45-8.87; for the CDC/AAP definition: adjusted OR = 2.61, 95% CI = 1.08-6.28).
9	N Nakahori	2019	BMC Public Health. 2019	Toyama older adults aged above 65	1303 residents	SES	remaining teeth	Cross-sectional	The ORs for tooth loss were 2.79-3.07 among less educated participants and 1.89-1.93 among participants with a blue-collar occupational history
10	S Ki	2019	J Prev Med Public Health. 2019	3014 community-dwelling people aged 70-84 years	1115 community-dwelling people	tooth replacement(implant, pontic)	MMSE-KC score	Cohort	The association between dental implants and cognitive function remained significant (B, 0.85; standard error, 0.40; p:0.05)
11	S Saito	2018	BMC Oral Health. 2018	≥65 years (mean age: 70.9 ± 4.3 years) living in the town of Ohasama, Iwate Prefecture	140 older adults	number of teeth	Mini-Mental State Examination (MMSE)	Cohort	Tooth loss was independently associated with the development of cognitive impairment within 4 years among community-dwelling older adults.
12	WL Fang	2018	BMC Psychiatry. 2018	21 observational studies	21 observational studies	tooth loss	dementia	Systematic review	The pooled analysis about tooth loss on dementia risk were statistically significant the hypothetical studies in the adjusted model (OR 1.50; 95% CI 1.36-1.64; P < 0.001).