

大規模コホートとリアルワールドデータを用いた口腔と全身疾患の関連についての研究

研究代表者 小坂健 東北大学・大学院歯学研究科

研究要旨

大規模コホートである JAGES 日本老年学的評価研究機構、久山町研究、LIFE STUDY、東北メディカル・メガバンク機構、Tokyo Longitudinal Study on Aging、北九州市職域コホート、国民健康栄養調査・歯科疾患実態調査、リアルワールドデータである JMDC を用いて、口腔と全身疾患との関係について解析を行った。その結果、口腔の健康状態と 1) 骨代謝、2) 腎機能、3) 認知機能低下、4) アルツハイマー型認知症)、5) 肺炎球菌感染症、6) Well-being との関係が示された。7) 2 型糖尿病における歯周病治療による血糖値への良い影響も示された。8) また根面う蝕とうつの関係も示された。更に、9) 歯の喪失要因、10) メタボローム解析により、認知機能低下と栄養成分との関係が示され、11) 歯磨きの回数が多いほど肺炎のリスクを減らす可能性があることが分かった。

研究分担者

相田 潤 東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究科・教授

葭原 明弘 新潟大学・大学院医歯学総合研究科・教授

岩崎 正則 北海道大学・大学院歯学研究院・教授

財津 崇 東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究科・助教

大野 幸子 東京大学・医学系研究科・特任講師

福田 治久 九州大学・医学研究院・准教授

二宮 利治 九州大学・医学研究院・教授

古田 美智子 九州大学・歯学研究院・准教授

寶澤 篤 東北大学・東北メディカル・メガバンク機構・教授

竹内 研時 東北大学・歯学研究科・准教授

芝 孝一郎 ポストン大学疫学分野

中込 敦士 千葉大学予防医学センター

近藤 克則 千葉大学予防医学センター、国立長寿医療研究センター

笛木 賢治 東京医科歯科大学大学院

白井 ころろ 大阪大学公衆衛生学分野

竹下 徹 九州大学大学院歯学研究院

佐藤 美寿々 北海道大学大学院歯学研究院

木内 桜 東北大学・学際フロンティア科学研究所

中谷 久美 東北大学・東北メディカル・メガバンク機構

小柴 生造 東北大学・東北メディカル・メガバンク機構

麦倉 俊司 東北大学・東北メディカル・メガバンク機構

井上 裕子 東京医科歯科大学大学院

Upul Cooray 東北大学大学院歯学研究科

石丸 美穂 東京医科歯科大学統合教育機構

齋藤 孔良 新潟大学大学院医歯学総合研究科

研究協力者

草間 太郎 東北大学大学院歯学研究科

玉田 雄大 東北大学大学院歯学研究科

前田 恵 九州大学大学院医学研究院

村田 典子 九州大学大学院医学研究院

WANG Kewei 東京医科歯科大学大学院

木野 志保 東京医科歯科大学大学院

松山 祐輔 東京医科歯科大学大学院

A. 研究目的

1) 2) 口腔の健康状態と全身の健康状態および食事の質との関連について解析を行った。

3) 口腔状態と認知機能が互いに影響し合うこと

による相互作用を除外したより適切な統計学的手法を用いて、口腔状態と認知機能との関連を評価すること。

4) 5) 日本の65歳以上の高齢者において、歯科レセプトから推計した現在歯数と、アルツハイマー病および肺炎球菌感染症との関連を生存時間分析により検討すること。

6) 高齢者の口腔の健康と包括的に測定されたWell-beingの関連を明らかにすること

7) 歯の喪失リスクを把握するための予測モデルを検討すること。

8) リアルワールドデータ (JMDCデータベース) を用いて、2型糖尿病患者における歯周病治療が血糖コントロールに与える影響を分析すること。

9) 自立高齢者における鬱症状と根面う蝕との関連を評価すること

10) メタボロームと認知機能低下との関連について検討すること。

11) 自立高齢者を対象に、日常的な歯みがきと肺炎の関係を検証すること。

B. 研究方法

1) 2) Tokyo Longitudinal Study on Aging、北九州市職域コホート、及び国民健康栄養調査・歯科疾患実態調査の各調査参加者を対象に、口腔の健康状態と全身の健康状態および食事の質との関連について解析を行った。

3) 65歳以上の高齢者約3万8千人を対象とした9年間の追跡調査を解析対象とした。

4) 5) Longevity Improvement & Fair Evidence Studyのレセプトデータを用いて、日本の65歳以上の高齢者において、歯科レセプトから推計した現在歯数と、アルツハイマー病および肺炎球菌感染症との関連を生存時間分析により検討した。アルツハイマー病をアウトカムとした分析は30,207人(平均年齢:76.1±7.2歳、男性:40.9%)が分析対象となり、3年間の追跡期間とした。

6) 日本老年学的評価研究の2022年の質問紙調査を分析し横断研究を実施した(N = 174,623人、平均年齢74.87歳)。曝露変数は現在歯数(0-9本、

10-19本、20本以上)と補綴物の有無の組み合わせで6カテゴリに定義した。目的変数は包括的なWell-being得点とした。共変量は、性別、年齢、学歴、所得、配偶者の有無、喫煙の有無、糖尿病歴、手段的日常生活動作、抑うつ症状とした。線形回帰分析を用いた。欠損値は多重代入法で補完した。

7) 40~79歳の久山町住民1,755人を対象とし、5年間の歯の喪失状況を評価した。

8) 日本のリアルワールドデータ (JMDCデータベース) を用いて、2型糖尿病患者における歯周病治療が血糖コントロールに与える影響を分析した。特に歯科介入の効果およびその異質性に焦点を当てた検討を行い、さらに歯科受診状況の推移と糖尿病診療ガイドラインの改定が歯科受診に及ぼす影響を評価した。

9) 2003年から2008年までに6回の年次検査を受けた303人の参加者を対象としている。観察期間中、各年の疾患イベントがカウントされた。刺激唾液流量 (SSFR) が測定され、3 mL/3分未満の場合は低い流量と分類された。簡易自己管理式食事歴調査票 (BDHQ) は、訓練された栄養士によってチェックされた。コーヒーや紅茶中のショ糖の摂取量は、エネルギー調整により1000 kcal当たりで計算された。鬱症状は、30項目の一般健康アンケート (GHQ-30) を使用して評価された。GHQ-30スコアが< 7および≥ 7の場合、それぞれ低いGHQ-30スコアグループと高いGHQ-30スコアグループに分類された。また、食欲、主観的健康感、過去1年間のスケーリング経験 (なし/あり)、学校教育の年数、喫煙習慣 (なし/現在または過去の経験)、および歯間ブラシやデンタルフロスの使用に関する情報を得るために個人面接も実施した。

10) 東北メディカル・メガバンク機構が2013年~2016年に実施した宮城県在住の60歳以上高齢者を対象としたデータを用い、メタボロームと認知機能低下との関連について検討した。説明変数は43種類のメタボロームとし、目的変数は認知機能低下の有無とした。メタボロームに対

し主成分 (PC) 分析で次元削減を行った後、ロジスティック回帰分析を行い、認知機能低下のオッズ比 (OR) と95%信頼区間 (CI) を算出した。

11) 2016年の日本老年学評価研究 (JAGES) のデータを用いた横断研究である。1日の歯みがき回数と過去1年間の肺炎経験の関連を、過去5年以内の肺炎球菌ワクチン接種の有無によって層別化し、機械学習を用いて分析した。

(倫理面への配慮)

すべての研究において、不必要な場合を除き、当該研究における研究倫理専門委員会の了解を得て研究が行われた。

C. 研究結果

1) 炎症制御や骨代謝と関連する血中25(OH)D濃度は歯周ポケット炎症面積PISAと非線形な関連を示された。

2) 舌苔を検体とする歯周ポケット測定によらない評価法から得られる歯周組織の健康状態は腎機能と関連することが示された。

3) 認知症発症のリスクが歯数19本以下の人では1.12倍、歯がない人では1.20倍高くなることが示された。咀嚼困難のある人で1.11倍、口腔乾燥のある人で1.12倍、認知症のリスクが高いことも明らかになった。

4) アルツハイマー病をアウトカムとした分析は30,207人 (平均年齢: 76.1±7.2歳、男性: 40.9%) が分析対象となり、3年間の追跡期間中のアルツハイマー病の発生リスクは、現在歯数が20本以上の人と比較して、10-19本の人では1.06倍 (95%信頼区間: 0.94-1.18)、1-9本の人では1.19倍 (95%信頼区間: 1.04-1.35) であった。

5) 肺炎球菌感染症の発生リスクは、現在歯数が20本以上の人と比較して、10-19本の人では1.12倍 (95%信頼区間: 1.04-1.21)、1-9本の人では1.29倍 (95%信頼区間: 1.17-1.42) であった。

6) 0-9本で補綴物なしの人に比べ、20本以上で補綴物なしの人はWell-being得点が0.33点 (95%

信頼区間: 0.28-0.39) 高かった。推定されたWell-being得点は現在歯数10-19本で補綴物ありの人で6.54点 (95%信頼区間: 6.51-6.56)、現在歯数0-9本で補綴物ありの人で6.49点 (95%信頼区間: 6.24-6.50)、現在歯数10-19本で補綴物なしの人で6.44点 (95%信頼区間: 6.40-6.48)、現在歯数0-9本で補綴物なしの人で6.31点 (95%信頼区間: 6.26-6.36) だった。

7) 歯周治療を受けた患者は血糖コントロールが改善する傾向があり、特にHbA1c値7.0-7.9%の群で有意な改善が見られた。

8) 歯の喪失の予測因子として、年齢、喫煙、糖尿病、歯周治療経験、職業、少数歯の残存が挙げられた。

9) ポアソン回帰分析によると、GHQ-30スコアは、根面う蝕の増加と独立してかつ有意に正の関連があることが示された (調整IRR: 5.74、p=0.008)。

10) 2,940人が解析に含まれ (男性:49.0%、平均年齢:67.6歳)、1.9%に認知機能低下がみられた。多変量解析の結果、必須アミノ酸が多いPC1は、認知機能が良好な方向に関連し (OR=0.89;95%CI,0.80-0.98)、ケトン体が多いPC2は、認知機能低下と関連していた (OR=1.29;95%CI,1.11-1.51)。

11) 高齢者17,217人 (平均年齢73.4±5.8歳、男性46.1%) において過去5年以内に肺炎球菌のワクチン接種を受けた人は43.4%、受けていない人は56.5%であった。対象者の4.5%が過去1年間に肺炎を経験した。機械学習を用いた分析の結果、肺炎球菌ワクチン未接種群では、歯みがき1日に1回以下の群では、1日3回以上の群と比較して、肺炎経験を有するオッズが1.57倍 (95%信頼区間: 1.15-2.14) 高かった。一方、肺炎球菌ワクチン接種を受けた群では、歯みがきの回数と肺炎経験との間には有意な関連は見られなかった。

D. 考察

1) 血中25(OH)Dは炎症や骨代謝を制御する働きがあるとされている。非線形メンデルランダム化分析により血中25(OH)D濃度はCRPと非線形

な関連を示すことが報告されている¹。血中25(OH)Dはある閾値以下になると体内の炎症が制御しづらくなることが考えられ、本研究で認められた25(OH)D濃度とPISAの間の非線形の関連と一致している。

2) 血中25(OH)Dは炎症や骨代謝を制御する働きがあるとされている。非線形メンデルランダム化分析により血中25(OH)D濃度はCRPと非線形な関連を示すことが報告されている¹。血中25(OH)Dはある閾値以下になると体内の炎症が制御しづらくなることが考えられ、本研究で認められた25(OH)D濃度とPISAの間の非線形の関連と一致している。

3) より適切な分析手法を用いても①歯の喪失が認知症のリスクを上昇させること、②咀嚼困難や口腔乾燥といった口腔機能低下も認知症のリスクを上昇させることが明らかになった。認知症の予防のためにも、歯を失うことを予防するだけでなく、口腔機能の維持が重要である。

4) 5) 現在歯数が少ない高齢者は、アルツハイマー病および肺炎球菌感染症の発症リスクが高い傾向にある可能性が日本のレセプトデータから示唆された。

6) 補綴物を使っている人では現在歯数減少によるWell-being得点の低下が小さかった。現在歯数がWell-beingに影響することおよび、歯の喪失によるWell-being低下は補綴物を使うことで軽減される可能性が示唆された。

7) 歯周病治療の効果には異質性が存在することが示唆された。一方で、糖尿病患者の歯科受診は限定的であり、糖尿病診療ガイドラインによる推奨も実際の診療行動の変化には影響を与えていないことが明らかになった。

8) リスク要因をスコア化したモデルを検討した結果、予測精度が高く、さらに、う蝕や歯周病の状況を考慮したモデルでは予測精度がより高くなった。本研究で検討した予測モデルを用いることによって、歯の喪失リスクを数値化して容易に把握することが可能である。

9) 鬱症状は自立高齢の日本人において根面齶蝕

を発症するリスクを増加させる可能性が示唆された。

10) メタボロームのモニタリングは、将来の認知機能低下の予測に有用な可能性がある。

11) ワクチン未接種の高齢者では、日常的な歯みがきの回数が多いことが肺炎経験の減少につながる可能性が示唆された。

E. 結 論

口腔の健康状態と1) 骨代謝、2) 腎機能、3) 認知機能低下、4) アルツハイマー型認知症)、5) 肺炎球菌感染症、6) Well-beingとの関係が示された。7) 2型糖尿病における歯周病治療による血糖値への良い影響も示された。8) また根面う蝕とうつの関係も示された。更に、9) 歯の喪失要因、10) メタボローム解析により、認知機能低下と栄養成分との関係が示され、11) 歯磨きの回数が多いほど肺炎のリスクを減らす可能性があることが分かった。

F. 健康危険情報

該当なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Iwasaki M, Motokawa K, Shirobe M, Hayakawa M, Ohara Y, Motohashi Y, Edahiro A, Kawai H, Fujiwara Y, Sakata Y, Ihara K, Watanabe Y, Obuchi S, Hirano H. Serum levels of vitamin D and periodontal inflammation in community-dwelling older Japanese adults: The Otassha Study. *Journal of Clinical Periodontology*. 2023. 50(9): 1167–1175.
2. Iwasaki M, Inoue M, Usui M, Ariyoshi W, Nakashima K, Nagai-Yoshioka Y, Nishihara T. The association between trypsin-like protease activity in the oral cavity and kidney function in Japanese workers. *Journal of Clinical Periodontology*. 2024. 51(3): 265–273.
3. Iwasaki M, Sato M, Takahashi D, Yamamoto T.

Dietary inflammatory index and number of functional teeth in middle-aged and older Japanese adults: A cross-sectional study using national survey data. *Journal of Prosthodontic Research*. 2024. In press.

4. Kusama, T., Takeuchi, K., Kiuchi, S., Aida, J., & Osaka, K. (2023). Poor Oral Health and Dementia Risk under Time-varying Confounding: A Cohort Study Based on Marginal Structural Models *Journal of the American Geriatric Society*, adv.pub. DOI:10.1111/jgs.18707
5. Tamada Y, Kusama T, Ono S, Maeda M, Murata F, Osaka K, et al. Validity of claims-based definition of number of remaining teeth in Japan: Results from the Longevity Improvement and Fair Evidence Study. *PLoS One*. 2024;19: e0299849. doi:10.1371/journal.pone.0299849
6. Sato M, Ono S, Yamana H, Okada A, Ishimaru M, Ono Y, Iwasaki M, Aida J, Yasunaga H. Effect of periodontal therapy on glycaemic control in type 2 diabetes. *J Clin Periodontol*. 2024 Apr;51(4):380-389.
7. Inoue Y, Cooray U, Ishimaru M, Saito K, Takeuchi K, Kondo K, Aida J: Oral Self-Care, Pneumococcal Vaccination, and Pneumonia Among Japanese Older People, Assessed With Machine Learning. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2023, 78(11):2170-2175.

2. 学会発表

1. Sato M, Ono S, Yamana H, Okada A, Ishimaru M, Ono Y, Iwasaki M, Aida J, Yasunaga H. Effect of Periodontal Therapy on Glycemic Control in Type2 Diabetes. 2024 IADR/AADOCR/CADR New Orleans 2024 年 3 月 24 日
2. 佐藤美寿々, 大野幸子, 山名隼人, 石丸美穂, 岡田啓, 大野洋介, 横田勲, 岩崎正則,

康永秀生. 糖尿病をもつ人における歯科受診状況の推移と糖尿病ガイドライン改定の影響 第 34 回日本疫学会学術総会 2024 年 2 月 2 日

3. 佐藤美寿々, 大野幸子, 山名隼人, 岡田啓, 石丸美穂, 大野洋介, 岩崎正則, 相田潤, 康永秀生. 2 型糖尿病のある人における歯周治療が血糖管理に与える影響. 第 6 回日本臨床疫学会学術総会 2023 年 11 月 12 日
4. 木内桜, 中谷久美, 竹内研時, 小柴生造, 麦倉俊司, 小坂健, 寶澤篤「地域住民コホート調査によるメタボロームと認知機能低下の関連」第 82 回日本公衆衛生学会総会 2023 年 11 月 1 日
5. 井上裕子, 財津崇, 大城暁子, 木野志保, 石丸美穂, 相田潤. 自立高齢者の口腔ケアと肺炎経験の関連: 機械学習 (TMLE) 分析. 第 81 回日本公衆衛生学会総会、山梨、2022 年 11 月

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
該当なし。

<文献>

- 1)
 1. Zhou A, Hyppönen E. Vitamin D deficiency and C-reactive protein: a bidirectional Mendelian randomization study. *Int J Epidemiol* 2022
 2. Iwasaki M, Usui M, Ariyoshi W, et al. Evaluation of the ability of the trypsin-like peptidase activity assay to detect severe periodontitis. *PLoS One* 2021; 16: e0256538.
 3. Fisher MA, Taylor GW, West BT, McCarthy ET. Bidirectional relationship between chronic kidney and periodontal disease: a study using

- structural equation modeling. *Kidney Int* 2011; 79: 347-55.
4. Maekawa K, Ikeuchi T, Shinkai S, et al. Number of functional teeth more strongly predicts all-cause mortality than number of present teeth in Japanese older adults. *Geriatr Gerontol Int* 2020; 20: 607-614.
 5. Shivappa N, Steck SE, Hurley TG, Hussey JR, Hébert JR. Designing and developing a literature-derived, population-based dietary inflammatory index. *Public Health Nutr* 2014; 17: 1689-96.
 6. Ji M, Hong X, Chen M, Chen T, Wang J, Zhang N. Dietary inflammatory index and cardiovascular risk and mortality: A meta-analysis of cohort studies. *Medicine (Baltimore)* 2020; 99: e20303.
 7. Iwasaki M, Taylor GW, Manz MC, et al. Oral health status: relationship to nutrient and food intake among 80-year-old Japanese adults. *Community Dent Oral Epidemiol* 2014; 42: 441-50.
- 2)
1. Nichols E, Steinmetz JD, Vollset SE, et al. Estimation of the global prevalence of dementia in 2019 and forecasted prevalence in 2050: an analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet Public Health*. 2022;7:e105-e125.2.
 2. Livingston G, Huntley J, Sommerlad A, et al. Dementia prevention, intervention, and care: 2020 report of the Lancet Commission. *Lancet*. 2020;396:413-446.
 3. Asher S, Stephen R, Mäntylä P, Suominen AL, Solomon A. Periodontal health, cognitive decline, and dementia: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *J Am Geriatr Soc*. 2022;70(9):2695-2709.
 4. Kiuchi S, Cooray U, Kusama T, et al. Oral status and dementia onset: mediation of nutritional and social factors. *J Dent Res*. 2021;101:420-427.
 5. Sørensen CE, Hansen NL, Mortensen EL, Lauritzen M, Osler M, Pedersen AML. Hyposalivation and poor dental health status are potential correlates of age-related cognitive decline in late midlife in Danish men. *Front Aging Neurosci*. 2018;10:10.
 6. Kim M-S, Han D-H. Does reduced chewing ability efficiency influence cognitive function? Results of a 10-year national cohort study. *Medicine*. 2022;101:e29270.
 7. Tada A, Miura H. Association between mastication and cognitive status: a systematic review. *Arch Gerontol Geriatr*. 2017;70:44-53.
 8. Takeuchi K, Ohara T, Furuta M, et al. Tooth loss and risk of dementia in the community: the Hisayama study. *J Am Geriatr Soc*. 2017;65(5):e95-e100.
- 3)
1. Botelho J, Mascarenhas P, Viana J, et al. An umbrella review of the evidence linking oral health and systemic noncommunicable diseases. *Nat Commun*. 2022;13(1):1-11. doi:10.1038/s41467-022-35337-8
 2. Dörfer C, Benz C, Aida J, Campard G. The relationship of oral health with general health and NCDs: a brief review. *Int Dent J*. 2017;67 Suppl 2(Suppl 2):14-18. doi:10.1111/idj.12360
 3. Hajishengallis G, Chavakis T. Local and systemic mechanisms linking periodontal disease and inflammatory comorbidities. *Nat Rev Immunol*. 2021;21(7):426-440. doi:10.1038/s41577-020-00488-6
 4. Noble JM, Scarmeas N, Papapanou PN. Poor oral health as a chronic, potentially modifiable dementia risk factor: review of the literature. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2013;13(10):384. doi:10.1007/s11910-013-0384-x

5. Weijnenberg RAF, Delwel S, Van Ho B, van der Maarel-Wierink CD, Lobbezoo F. Mind your teeth-The relationship between mastication and cognition. *Gerodontology*. 2019;36(1):2-7. doi:10.1111/ger.12380
 6. Paju S, Scannapieco FA. Oral biofilms, periodontitis, and pulmonary infections. *Oral Dis*. 2007;13(6):508-512. doi:10.1111/j.1601-0825.2007.01410a.x
- 4)
1. Abbas H, Aida J, Kondo K, Osaka K. Association among the number of teeth, dental prosthesis use, and subjective happiness: A cross-sectional study from the Japan Gerontological Evaluation study (JAGES). *J Prosthet Dent*. 2022. Online ahead of print.
 2. Gerritsen AE, Allen PF, Witter DJ, Bronkhorst EM, Creugers NHJ. Tooth loss and oral health-related quality of life: a systematic review and meta-analysis. *Health Qual Life Out*. 2010;8:126
 3. Azevedo MS, Correa MB, Azevedo JS, Demarco FF. Dental prosthesis use and/or need impacting the oral health-related quality of life in Brazilian adults and elders: Results from a National Survey. *J Dent*. 2015;43(12):1436-41.
- 5)
1. Tsakos G, Watt RG, Rouxel PL, de Oliveira C, Demakakos P. Tooth loss associated with physical and cognitive decline in older adults. *J Am Geriatr Soc*. 2015;63(1):91-9.
 2. 厚生労働省: 令和 4 年歯科疾患実態調査. <https://www.mhlw.go.jp/toukei/list/62-17.html>
 3. Kassebaum NJ, Bernabe E, Dahiya M, Bhandari B, Murray CJ, Marcenes W. Global Burden of Severe Tooth Loss: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Dent Res*. 2014;93(7 Suppl):20s-8s.
 4. Cooray U, Watt RG, Tsakos G, Heilmann A, Hariyama M, Yamamoto T, et al. Importance of socioeconomic factors in predicting tooth loss among older adults in Japan: Evidence from a machine learning analysis. *Soc Sci Med*. 2021;291:114486.
 5. Krois J, Graetz C, Holtfreter B, Brinkmann P, Kocher T, Schwendicke F. Evaluating Modeling and Validation Strategies for Tooth Loss. *J Dent Res*. 2019;98(10):1088-95.
 6. Papapanou PN, Sanz M, Buduneli N, Dietrich T, Feres M, Fine DH, et al. Periodontitis: Consensus report of workgroup 2 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. *J Periodontol*. 2018;89 Suppl 1:S173-s82.
 7. Tonetti MS, Greenwell H, Kornman KS. Staging and grading of periodontitis: Framework and proposal of a new classification and case definition. *J Periodontol*. 2018;89 Suppl 1:S159-s72.
 8. Sullivan LM, Massaro JM, D'Agostino RB, Sr. Presentation of multivariate data for clinical use: The Framingham Study risk score functions. *Stat Med*. 2004;23(10):1631-60.
 9. Schwendicke F, Arsiwala LT, Krois J, Bäumer A, Pretzl B, Eickholz P, et al. Association, prediction, generalizability: Cross-center validity of predicting tooth loss in periodontitis patients. *J Dent*. 2021;109:103662.
 10. Furuta M, Takeuchi K, Takeshita T, Shibata Y, Suma S, Kageyama S, et al. 10-year trend of tooth loss and associated factors in a Japanese population-based longitudinal study. *BMJ Open*. 2021;11(8):e048114.

6)

1. Du M, Jiang H, Tai B, Zhou Y, Wu B, Bian Z. Root caries patterns and risk factors of middle-aged and elderly people in China. *Community Dent Oral Epidemiol.* 2009;37(3):260-266.
2. Gati D, Vieira AR. Elderly at greater risk for root caries: a look at the multifactorial risks with emphasis on genetics susceptibility. *Int J Dent.* 2011;2011:647168.
3. Block G, Dietrich M, Norkus EP, et al. Factors associated with oxidative stress in human populations. *Am J Epidemiol.* 2002;156(3):274-285.
4. Suzuki S, Onose Y, Yoshino K, Takayanagi A, Kamijo H, Sugihara N. Factors associated with development of root caries in dentition without root caries experience in a 2-year cohort study in Japan. *J Dent.* 2020;95:103304.
5. AlQobaly L, Sabbah W. The association between periodontal disease and root/coronal caries. *Int J Dent Hyg.* 2020;18(1):99-106.
6. Zhang J, Leung KCM, Chu CH, Lo ECM. Risk indicators for root caries in older adults using long-term social care facilities in Hong Kong. *Community Dent Oral Epidemiol.* 2020;48(1):14-20.
7. Hayes M, Da Mata C, Cole M, McKenna G, Burke F, Allen PF. Risk indicators associated with root caries in independently living older adults. *J Dent.* 2016;51:8-14.
8. Zhang J, Sardana D, Wong MCM, Leung KCM, Lo ECM. Factors Associated with Dental Root Caries: A Systematic Review. *JDR Clin Trans Res.* 2020;5(1):13-29.
9. Yoshihara A, Watanabe R, Hanada N, Miyazaki H. A longitudinal study of the relationship between diet intake and dental caries and periodontal disease in elderly Japanese subjects.

Gerodontology. 2009;26(2):130-136.

7)

1. Jiang Y, Zhu Z, Shi J, et al. Metabolomics in the Development and Progression of Dementia: A Systematic Review. *Front Neurosci.* 2019;13:343.
2. Glenn JM, Madero EN, Bott NT. Dietary Protein and Amino Acid Intake: Links to the Maintenance of Cognitive Health. *Nutrients.* 2019;11. doi: 10.3390/nu11061315
3. Jensen NJ, Wodschow HZ, Nilsson M, et al. Effects of Ketone Bodies on Brain Metabolism and Function in Neurodegenerative Diseases. *Int J Mol Sci.* 2020;21. doi: 10.3390/ijms21228767

8)

1. Kurasawa Y, Maruoka Y, Sekiya H, Negishi A, Mukohyama H, Shigematsu S, *et al.* Pneumonia prevention effects of perioperative oral management in approximately 25,000 patients following cancer surgery. *Clinical and experimental dental research.* 6:165-173, 2020
2. Satheeshkumar PS, Papatheodorou S, Sonis S. Enhanced oral hygiene interventions as a risk mitigation strategy for the prevention of non-ventilator-associated pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *Br Dent J.* 228:615-622, 2020
3. Gruber S, van der Laan M. tmlle: An R package for targeted maximum likelihood estimation. *Journal of Statistical Software.* 51:1-35, 2012
4. Rose S, Rizopoulos D. Machine learning for causal inference in Biostatistics. *Biostatistics.* 21:336-338, 2020