

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

研究総括者 相田 潤（東北大学 歯学研究科 准教授）
研究分担者 竹内研時（名古屋大学大学院医学系研究科 准教授）
大野幸子（東京大学 東京大学 医学系研究科 特任助教）
山田 聡（東北大学 歯学研究科 教授）
小坂 健（東北大学 歯学研究科 教授）

研究要旨：口腔の健康と全身の健康の関連が数多く報告されている。しかしながら、歯科疾患の特性や研究の倫理上の制約などから、エビデンスのレベルは様々である。口腔と全身の健康の間の因果関係を確認するために、どのような研究が必要なのか明らかにする必要がある。そこで本研究では、今後必要な研究を明らかにするために、関連が指摘される主要な4つの疾患（認知症、呼吸器疾患、循環器疾患、糖尿病）について文献レビューを行った。さらに、近年利用できるようになり注目されるレセプトなどの大規模診療データベースを活用した研究のレビューも行った。認知症に関しては、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。いずれの文献でも口腔の健康と認知症の間に有意な関連が認められた。呼吸器疾患に関しては、1) う蝕は誤嚥性肺炎のリスク因子である可能性、2) 歯周炎と喘息やCOPD、肺炎との中等度から強度の関連、3) 歯の喪失は肺がんリスクの上昇と関連、4) 嚥下障害は高齢者の誤嚥性肺炎のリスク因子である可能性、5) 専門家による口腔ケアが施設入所高齢者の肺炎関連死亡に対し予防的な役割を果たす可能性、が示された。循環器疾患については、最新のシステマティックレビュー以降の3件のコホート研究において、歯周病の治療群のCVDアウトカム発生のリスクは対照群に比べ低いことが示されていた。糖尿病については、最新のシステマティックレビュー以降の10本の無作為化試験から、歯周病治療後3か月程度の短期的には血糖コントロールが改善するが、6か月以上の追跡を行っている研究ではその効果は不明瞭であった。これらの文献の内、観察研究では、未測定の交絡因子によるバイアスが危惧されるものも多かった。こうしたバイアスを軽減しうる研究として、大規模診療データベースのレビューからは、時間非依存性の未測定の交絡に対し統計的な対処を試みた研究としてcase-crossover studyあるいはself-controlled case seriesを用いた論文が3本存在した。今後、口腔の健康と全身の健康の関係をより確かに評価していくためには、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、時間非依存性の未測定の交絡に対処する固定効果分析やcase-crossover studyあるいはself-controlled case seriesなどを活用した研究が求められる。

A. 研究目的

口腔の健康と全身の健康の関連が数多く報告されている。しかしそのエビデンスのレベルは様々である。この理由としては、薬を服薬するような介入と異なり、歯科疾患が長期に慢性的な経過を辿るため、介入の有無の区別をつけにくいことや、全身の健康として関連が言われる疾患の多くが生活習慣病であり大規模な歯科治療介入と長期のフォローアップが費用の点で現実的でないこと、歯みがきや歯科受診など日常的に行われている行動を止めさせるような介入は倫理上難しいことなどが挙げられる。

このように、エビデンスレベルの高い無作為化対照試験 (RCT) が困難な状況は、実は医学分野に広く存在する^{1, 2, 3)}。RCT には内的妥当性は高いが、外的妥当性が低いという欠点、費用がかかるため対象者数や観察期間が短くなりがちで長期効果や発生がレアなイベントの検証が難しい欠点、そのため代用エンドポイントが多用されるという問題、介入が複雑だったり困難(地域の緑地を増やしたり、大気汚染を減らすような RCT は困難である)である場合には実施ができないという問題、喫煙を割り付けたり現在の良い生活習慣を止めさせるような非倫理的な介入が出来ない欠点が存在する。

RCT が実施できなかつたり困難である場合に、要因と疾病の間の因果推論を行うという課題に対し、近年急速に手法や環境が整ってきつつある。介入が難しいことが多い経済学分野などで用いられていた手法が医学分野で利用され始めたり、レセプトなどの大規模診療データベースの特性を活用した因果推論が試みられるようになってきているのである。

そこで本研究では、口腔の健康と全身の健康の関連のレビューを、関連が指摘される主な疾患(認知症、呼吸器疾患、循環器疾患、糖尿病)について行うとともに、大規模診療

データベースを用いた研究のレビューを行い、これまでの研究の限界を把握し、それを補い因果推論を行うためにどのようなデザインの研究が求められるか考察を行った。

B. 研究方法

文献データベースにて、認知症、呼吸器疾患、循環器疾患、糖尿病のそれぞれについてシステマティックレビューを行った。ただし、それぞれ多くのシステマティックレビューがすでに存在するため、重要なシステマティックレビューについて把握し、個別の論文に関してはそのシステマティックレビュー以降に出版された論文についてレビューを行った。また、大規模診療データベースを用いた研究に関しては、これまでに出版された文献についてレビューを行った。

レビューによる口腔の健康と全身の健康の関連を確認したのち、今後の研究に必要な事項を考察した。

(倫理面への配慮)

本研究班の研究は、個人を対象とした調査等を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

1. 口腔の健康と認知症の関連

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(表1, 2)。しかしいずれも観察研究であり、未測定の交絡因子への対応がほとんど行われていないなど、因果関係の存在を結論付けることは難しいと思われた。

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と考えられた。

2. 口腔の健康と呼吸器疾患の関連

口腔の健康をう蝕、歯周疾患、歯の喪失、嚥下障害、口腔ケアの5つのテーマに分け、それぞれについて呼吸器疾患との関連を検討したこれまでのシステマティックレビューを網羅的に検索した。さらに、そのレビュー以降に出版された文献についても研究デザインに注視したレビューを行った。その結果、1) う蝕は誤嚥性肺炎のリスク因子である可能性が示され、2) 歯周炎は喘息やCOPD、肺炎と中等度から強度の関連があることが示され、3) 歯の喪失は肺がんリスクの上昇と関連することが示され、4) 嚥下障害は高齢者の誤嚥性肺炎のリスク因子である可能性が示され、5) 専門家による口腔ケアが施設入所高齢者の肺炎関連死亡に対し予防的な役割を果たす可能性が示された(表3, 4)。

課題として、1)から4)の結果が観察研究のエビデンスに基づくことから、時間依存性の喫煙状況(呼吸器疾患の特性上、最大の残差交絡)への対処が不十分なことがあげられる。今後は、複数時点の口腔の健康の曝露情報と喫煙状況が把握可能なパネルデータを用いた

分析等を行い、因果推論を進める必要がある。

3. 口腔の健康と循環器疾患の関連

介入研究にだけ焦点を絞り、システマティックレビューを検索した。結果、1件が検索された。このLi C, et al.のシステマティックレビューでは該当する先行研究が1件のみであり、エビデンスの質はlow qualityと評価されていた。そこで本研究では、このシステマティックレビュー以降に歯周病治療とCVDの関連を検討した研究をレビューした。2014年5月以降に出版された歯周病を有する者を対象として、その治療とCVDの関連を検討した文献をPub MedおよびWeb of Science内で検索した。結果、3件のコホート研究が該当したが、RCTは行われていなかった。歯周病の治療内容はそれぞれ異なっていたが、いずれも治療群のCVDアウトカム発生のリスクは対照群に比べ低かった(表5)。

介入研究が少なかったのは、実現可能性の問題から世界的にも実施が困難だからだと考えられる。コホート研究の場合、歯周病の治療を受ける者と受けない者では集団特性が異なっており比較可能性が十分に担保されているとは限らない。従って、因果関係を明らかにするためには、時系列的に追跡ができるコホートデータやレセプトデータを用いて、傾向スコアを利用した解析、固定効果分析、ケースクロスオーバー研究などのセルフ・コントロール・スタディなどの準実験的なデザインの研究が必要であろう。

4. 口腔の健康と糖尿病の関連

まず、既存のメタアナリシスについて、PubMedとWeb of Scienceを検索した結果、3本のランダム化比較試験(RCT)の結果についてのメタアナリシス論文が検索された。また、

これらの内、最も多くの研究結果（35本）を分析していた Simpson らによる論文の内容について精査した。同時に同論文のレビュー期間後の新たな RCT の論文の有無についても検索した結果、10本の新たな論文が検索された。検索された研究から、3 か月程度の短期的には血糖コントロールが改善することが多くの研究から支持されていた。しかし、6 か月以上の追跡を行っている研究ではその効果は不明瞭であった（表 6, 7）。

今後の糖尿病患者への歯周病治療による血糖コントロールの有効性についての因果推論行っていくうえでの提案事項は、①多くの被験者を対象とした、長期にわたる介入研究の実施、②十分に長い wash-out 期間を設けた crossover randomized controlled trial の実施、③時間非依存性の未測定の個人特性の影響を調整できる差の差分法 (Difference in difference method) などの手法を用いた研究、④操作変数法を用いた疑似的な無作為化対照試験、⑤歯周病治療の中断による血糖コントロールの悪化の有無についての検証、の 5 点が考えられた。

5. 大規模診療データベースを用いた口腔の健康と全身の健康の関連

表 8 の検索式を用い、PubMed、Web of Science から 49 本の文献を同定した（表 9）。口腔内健康状態の詳細を変数として調整している研究は存在しなかったものの、49 篇のうち暴露とアウトカムの時間的な前後関係を考慮した解析を行っている研究は 28 篇、時間非依存性の未測定の交絡に対し統計的な対処を試みた研究は case-crossover study あるいは self-controlled case series を用いた 3 篇であった。また一部の研究では統計手法の詳細が不明であった。

以上のことから、データベースを用いた歯科臨床疫学研究は発展途上であり、因果推論

を適切に行うために必要な、データベースの妥当性の検証、検査値データとの連結、適切な統計手法の選択がほぼすべての既存研究で不十分であることが明らかになった。今後は本レビュー中の既存研究で有意差が報告されたテーマに対し、上記手法を適応して因果効果について再検討を行う必要がある。

D. 考察

今回のレビューから、口腔の健康と全身の健康の間には、一定の関係が示唆されるものの、研究デザインを向上させる余地があることが分かった。ただし、文献レビューで明らかになったように、大規模で長期間の RCT は世界的にも存在せず、大きな予算がない限り実現は難しいと考えられる。そこで、観察データから、RCT に近い因果推論を行っていく必要がある。このためには、下記のような手法の活用が必要であろう。

・操作変数法を用いた研究

歯科医院へのアクセスを反映する指標を操作変数として、そこから推定された歯科受診や口腔の健康と全身の健康の関連を調べるといった方法が考えられる。操作変数法は、未測定のバイアスにも対処が可能である。

・メンデルランダムマイゼーションを用いた研究

歯科疾患のリスク遺伝子を用い、そこから推定された歯科疾患と全身の健康の関連を推定する。メンデルランダムマイゼーションも、未測定のバイアスに対処が可能である。

・回帰不連続デザイン

特定の政策に影響を受ける時期の前後にいる人々の違いを検討するといった方法であり、これも未測定のバイアスにも対処が可能であ

る。

・固定効果分析

繰り返し調査されたパネルデータで主に利用される分析であり、時間非依存性の未測定のバイアスにも対処が可能である。

・セルフ・コントロールド・スタディ

大規模診療データベースのような大規模で長期間追跡しているデータにおいて、自己を対象とする case-crossover study や self-controlled case series が実施しやすい。これらの手法も、時間非依存性の未測定のバイアスにも対処が可能である。

これらの手法は近年、医学分野で利用が始まりつつあり、まだ歯科分野での研究は少ない。しかし RCT が困難な特徴を備えている歯科分野では、これらの手法の積極的な活用により、エビデンスの検証を行っていくことが求められる。

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) Frieden TR. Evidence for Health Decision Making - Beyond Randomized, Controlled Trials. N Engl J Med 2017;377(5):465-475.
- 2) Victora CG, Habicht JP, Bryce J. Evidence-based public health: moving beyond randomized trials. Am J Public Health 2004;94(3):400-5.
- 3) Listl S, Jürges H, Watt RG. Causal inference from observational data. Community Dent Oral Epidemiol 2016;44(5):409-15.

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/comunnity- dwelling)	No. of partici- pants	expousure	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 disease	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-sectional	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, Microbiomes	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 Sørensen	2018	Front Aging Neurosci. 2018	middle-aged men with no cognitive decline at baseline	193	xerostomia (daytime & nocturnal)	2 Intelligence tests, Børge Priens Prove (BPP), Intelligence-Struktur-Test (I-S-T2000 R)	Cross-sectional	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 periodontitis	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 Lauritano	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, periodontal tissues, bone crests	Cohort	The correlation index r showed the presence of a linear correlation
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 Periodontal 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.	Aurthours (, et al.)	year	Journal	Setting(Inpatient/comun- nity-dwelling)	No. of participants	expousure	outcome	design	effectsize/result
1	B Oh	2018	BMC Geri- atr. 2018	419 articles and 11 studies(age 52 to 75)	11 studies	tooth loss	risk of dementia	System- atic 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 partici- pants at base line	2715	tooth loss	MMSE, Regional brain volumes (mL) and white matter hyperin- tensities	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 individu- als	number of natu- ral 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 pa- tients.	8 cohort studies were included, containing a total of 14,362 sam- ples and 2,072 demen- tia 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 poste- rior occlusal support	cognitive func- tion	Cohort	A lack of posterior occlusal support was a significant variable (odds ratio 1.55, P = 0.03) for cognitive decline

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 Periodontal 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).

表 3： 口腔の健康と呼吸器疾患との関連—重要なシステマティックレビューのまとめ—

Theme	Authors	Year	Journal	Search period	Inclusion criteria for study design	Exposure	Outcome	No. of articles included	Effect size/result	Comments
う蝕	Azarpa-zhooh et al. ³	2006	J Peri-odontol	Until July 2005	Randomized controlled clinical trials Longitudinal study Cohort study Case-control study Epidemiological study	Number of decayed teeth	Aspiration pneumonia	Total: 2 (non-meta-analysis) 2: cohort	1 cohort: OR = 1.2 (95% CI: 1.1-1.4) 1 cohort: OR = 1.23 (95%CI: 1.07-1.41)	う蝕は誤嚥性肺炎の有意なリスク因子である可能性が示された。 論文全体では 19 編を対象としており、う蝕と誤嚥性肺炎関連しては 2 編のみ。
歯周疾患	Gomes-Filho et al. ⁶	2019	Oral Dis	January 1, 2010 to June 19, 2019	Cross-sectional study Case-control study Cohort study Randomized, controlled clinical trials	Periodontitis	Asthma Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) Pneumonia	Total: 13 (10 for meta-analysis) Asthma: 3 case-control COPD: 3 case-control, 2 cohort, 2 cross-sectional Pneumonia: 2 case-control, 1 cohort	Asthma: OR = 3.54 (95% CI: 2.47-5.07) COPD: OR = 1.78 (95% CI: 1.04-3.05) Pneumonia: OR = 3.21 (95% CI: 2.00-5.17)	方法的に質が高く、かつ低度から中等度の異質性を示す選ばれた論文から、歯周炎は喘息や COPD、肺炎と中等度から強度の関連があることが示された。
歯の喪失	Shi et al. ⁷	2018	Onco-target	Until March 2017	Case-control study Cohort study	Tooth loss	Lung cancer	Total: 2 (2 for meta-analysis) 1:case control 1:cohort	RR: 1.66 (95% CI: 1.34-1.97) compared with lowest tooth loss RR: 1.19 (95% CI: 1.04-1.35) for each additional 10 tooth loss	歯の喪失は肺がんリスクの有意な上昇と関連することが示された。 論文全体では 25 編を対象としており、歯の喪失と肺がんに関しては 2 編のみ。
嚥下障害	van der Maarel-Wierink et al. ¹⁰	2011	J Dent Res	January 2000 to April 2009	Case-control Cohort Cross-sectional Case-cohort	Dysphagia	Aspiration pneumonia	Total: 9 (6 for meta-analysis in frail older people, 4 for meta-analysis in in older patients with a cerebrovascular disease) 2: case-control 5: cohort	Frail older people: OR = 9.84 (95%CI: 4.15-23.33) Older patients with a cerebrovascular disease: OR = 12.93 (95%CI: 8.61-19.44)	嚥下障害は虚弱高齢者にとって誤嚥性肺炎の重篤なリスク因子であり、特に脳血管疾患の既往のある高齢者ではその傾向が顕著であることが示された。 入院患者か施設入所、もしくは地域在住の 60 歳以上の虚弱高齢者を対象とした研究のみが含まれた。

1: cross-sectional
1: case-cohort

口腔ケア	Liu et al. ¹⁵	2018	Cochrane Database Syst Rev	Until November 2011	Randomised controlled trials	Professional oral care (brushing, swabbing, denture cleaning mouth-rinse, or combination) versus usual oral care	Incidence rate of nursing home-acquired pneumonia (NHAP) (Follow-up: 18 months) Incidence proportion of NHAP (Follow-up: 24 months) Pneumonia-associated mortality (Follow-up: 24 months)	Total: 4 (2 for meta-analysis for pneumonia-associated mortality) Incidence rate of NHAP: 1 RCT Incidence proportion of NHAP: 1 RCT Pneumonia-associated mortality: 2 RCT	Incidence rate of NHAP: HR: 0.65 (95% CI: 0.29-1.46) Incidence proportion of NHAP: RR: 0.61 (95% CI: 0.37-1.01) Pneumonia-associated mortality: RR: 0.41 (95% CI: 0.24-0.72)	エビデンスレベルは低いものの、通常の口腔ケアと比較して、専門家による口腔ケアが施設入所高齢者の肺炎関連死亡に対し予防的な役割を果たす可能性が示唆された。どういった口腔ケア法が施設入所高齢者の肺炎予防に効果的であるかを明らかにする質の高いエビデンスは未だ存在しないことが示された。口腔ケア実施群と未実施群を比較する研究は存在しなかった。
------	--------------------------	------	----------------------------	---------------------	------------------------------	--	---	--	--	---

CI = confidence interval, HR = hazard ratio, OR = odds ratio, RR = relative risk.

表 4： 口腔の健康と呼吸器疾患との関連—重要なシステマティックレビュー以降の原著論文のまとめ—

Theme	Authors	Year	Journal	Nation	Sample	Study design	Follow-up period	Exposure (Intervention)	Outcome	Covariates	Analytical approach	Effect size/result
う蝕	Mehtonen et al. ⁴	2019	Respir Med	Finland	1,592 Finnish young adults	Prospective cohort study	6-year follow-up and 20-year follow-up	Cumulative number of filled teeth (FT) in the self-reported questionnaire	Lower respiratory tract infections during the preceding 12 months (identified with ICD-code and also on the questionnaire)	Age, gender, smoking status, family socioeconomic status	Multivariable poisson regression	RR of 1.24 per interquartile range of FT (95% CI: 1.06-1.44) RR = 2.30 (95% CI: 1.27-4.17) for 10 or more filled teeth compared with 0 filled teeth
う蝕	Yoon et al. ⁵	2019	Lung Cancer	USA	403 incident lung cancer cases and 1612 matched controls	Nested case-control study	Between March 2002 and September 2009	Tooth decay based on self-reported data	Lung cancer (identified with ICD-code)	BMI, smoking status, education, alcohol drinking, household income, COPD	Multivariable logistic regression model	OR = 1.65 (95% CI: 1.18-2.31) for 6 or more tooth decay compared with no tooth decay.
歯周疾患	Yoon et al. ⁵	2019	Lung Cancer	USA	403 incident lung cancer cases and 1612 matched controls	Nested case-control study	Between March 2002 and September 2009	Ever diagnosed with periodontal diseases (gingivitis or periodontitis) based on self-reported data	Lung cancer (identified with ICD-code)	BMI, smoking status, education, alcohol drinking, household income, COPD	Multivariable logistic regression model	OR = 1.44 (95% CI: 1.09-1.91)
歯の喪失	Suma et al. ⁹	2018	PLoS One	Japan	19,775 practicing dentists	Prospective cohort study	Baseline: 2001-2006 Median follow-up: 9.5 years	Number of teeth lost based on self-administered questionnaire	Mortality from pneumonia (identified with ICD-code)	Age, sex, BMI, smoking status, DM, physical activity.	Multivariable Cox proportional hazard model	HR = 2.07 (95% CI: 1.09-3.95) for edentulous compared with loss of 0-14 teeth HR = 1.031 (95% CI, 1.004-1.060) for each one additional tooth loss

歯の喪失	Goto et al. ⁸	2019	J Epidemiol	Japan	11273 individuals aged 35-70 years old	Prospective cohort study	Baseline: 1992 Median follow-up: 10.2 years	Number of remaining teeth based on self-administered questionnaire	Lung cancer mortality (identified using death certificates provided by the Legal Affairs Bureau, Japan)	Age, sex, BMI, smoking status, alcohol drinking, education level, marital status, physical exercise, medical history of hypertension, DM	Multivariate Cox proportional hazard model	HR = 1.75 (95% CI: 1.08-2.83) for 0-9 teeth compared with 20 or more teeth
歯の喪失	Yoon et al. ⁵	2019	Lung Cancer	USA	403 incident lung cancer cases and 1612 matched controls	Nested case-control study	Between March 2002 and September 2009	Tooth loss based on self-reported data	Lung cancer (identified with ICD-code)	BMI, smoking status, education, alcohol drinking, household income, COPD	Multivariate logistic regression model	OR = 1.64 (95% CI: 1.00-2.69) for more than 10 teeth lost compared with zero tooth loss
嚥下障害	Cabret et al. ¹³	2014	J Gerontol A Biol Med Sci	Spain	2,359 elderly individuals aged 70 or older discharged from an acute geriatric unit	Prospective cohort study	Baseline: June 2002 to December 2009 Mean follow-up: 24 months	Dysphagia (evaluated using a validated adaptation of the water swallow test)	Readmission for pneumonia (identified with ICD-code)	Age, Barthel index, dementia, chronic pneumopathy, MNA (Mini Nutritional Assessment)	Multivariate Cox proportional hazard model	Hospitalization for pneumonia: HR = 1.6 (95% CI: 1.15-2.2) Aspiration pneumonia: HR = 4.48 (95% CI: 2.01-10.0) Nonaspiration pneumonia: HR = 1.44 (95% CI: 1.02-2.03)

嚥下障害	Ta-shiro et al. ¹¹	2019	Geriatr Gerontol Int	Japan	1,785 older individuals residing in 31 long-term care facilities in which dental hygienists were involved in instruction on daily oral care	Prospective cohort study	Baseline: August and September 2009 Follow-up: 6 months	Dysphagia (evaluated using the modified water swallowing test)	Incident pneumonia (made by physicians involved in each nursing-care facility, by physicians in the hospitals to which participants were transferred for inpatient treatment, or by new pulmonary infiltration found in chest radiographs with any presence of cough, a fever of $\geq 37.5^{\circ}\text{C}$ or awareness of difficulty in breathing)	BMI, pneumococcal vaccination, independence of oral care, food residue, dysphagia, ADL	Multivariate Cox proportional hazard model	HR = 2.02 (95% CI: 1.16-3.52)
嚥下障害	Takeuchi et al. ¹²	2019	Int J Environ Res Public Health	Japan	156 residents aged >70 years from nursing homes	Prospective cohort study	Baseline: February to June 2014 Follow-up: 1 year	Aspiration risk (evaluated using the Modified Water Swallowing Test)	Incident pneumonia (from medical records)	Age, sex, BMI, Barthel Index, Charlson Comorbidity Index, plaque index score, occupation	Multivariate Cox proportional hazard model	HR = 4.4 (95% CI: 1.16-16.43)
嚥下障害	Lo et al. ¹⁴	2019	J Dent Sci	Taiwan	6,979 newly diagnosed cases of dysphagia and 20,937 individuals without dysphagia matched for age, sex and comorbidity	A non-randomized, pair-matched cohort study	Baseline: January 1, 2000, to December 31, 2009 Average follow-up: 3.88 \pm 2.73 years	Dysphagia (identified with ICD-coding)	Aspiration pneumonia (identified with ICD-coding)	Age, sex, comorbidity, medications	Multivariate Cox proportional hazard model	HR = 2.499 (95% CI = 2.089-2.99)

口腔ケア	Sou- tome et al. ¹⁶	2018	Jour- nal of Clini- cal Oncol- ogy	Japan	539 pa- tients with esophageal cancer un- dergoing surgery at 1 of 7 uni- versity hospitals (306pa- tients re- ceived periopera- tive oral care and 233 did not)	Case- control study	Between 2011 and 2015	Oral care interven- tion from a dentist and dental hygienist (including oral health instruction, removal of dental calculus (scaling), professional mechani- cal tooth cleaning, removal of tongue coating with a tooth- brush, cleaning den- ture, and extraction of teeth with severe periodontitis showing pain, pus discharge, mobility, or marked alveolar bone loss by X-ray examination)	Postoperative pneumonia (from medical records)	Age, smoking status, alco- hol drinking, stages 3-4, operation time, postoperative dysphagia	Multivari- ate lo- gistic re- gression model	OR = 0.365 (95% CI: 0.204- 0.653)
口腔ケア	Ta- shiro et al. ¹¹	2019	Geri- atr Geron- tol Int	Japan	1,785 older individuals residing in 31 long- term care facilities in which dental hy- gienists were in- volved in instruction on daily oral care	Pro- spec- tive cohort study	Baseline: August and Sep- tember 2009 Follow- up: 6 months	Independence of oral care (participants carried out by them- selves)	Incident pneumonia (made by physi- cians involved in each nursing-care facility, by phy- sicians in the hospitals to which participants were transferred for inpatient treat- ment, or by new pulmonary infil- tration found in chest radiographs with any presence of cough, a fever of $\geq 37.5^{\circ}\text{C}$ or awareness of dif- ficulty in breath- ing)	BMI, pneumo- cocci vaccina- tion, inde- pendence of oral care, food residue, dysphagia, ADL	Multivari- ate Cox propor- tional haz- ard model	HR = 1.26 (95% CI: 0.55-2.56)

口腔ケア	Fujiwara et al. ¹⁷	2019	Gerodontology	Japan	46 patients older than 65 years admitted to a core hospital	Prospective cohort study	Baseline: April 15, 2010 Follow-up: 32 months	Loss of oral self-care ability (based on ability to brush independently, denture use and ability to rinse their mouths based on a modified manual of oral functional improvement (Brushing, Denture Wearing and Mouth Rinsing index))	Incidence of pneumonia (from medical records)	Sex, hyposalivation, nutrition status, tooth missing pattern, systematic disease	Cox proportional hazards analysis	HR = 8.97 (95% CI: 1.70-47.4)
------	-------------------------------	------	---------------	-------	---	--------------------------	--	---	---	--	-----------------------------------	-------------------------------

ADL = activities of daily living, BMI = body mass index, CI = confidence interval, COPD = chronic obstructive pulmonary disease, DM = diabetes mellitus, HR = hazard ratio, ICD = international classification of diseases, OR = odds ratio, RR = risk ratio.

表 5. 歯周病治療による循環器疾患 (CVD) への影響の研究のレビュー (Li C, et al. のシステマティックレビュー以降の研究)

Aurthours	Year	Journal	Expousure	Outcome	Design	No. of participants	Index of effect	Results	Conclusion
Huang ST, et al.	2018	J Clin Med	Periodontal treatments (curettage, root planning, and periodontal flap surgery)	Hospitalization for cardiovascular disease, acute coronary syndrome, acute myocardial infarction, ischemic stroke hemorrhagic stroke, congestive heart failure, and suden cardiac death	Propensity score matched cohort	7,226	Subhazard ratio	CVD: 0.75 (0.69-0.81) ACS: 0.85 (0.74-0.99) AMI: 0.72 (0.58-0.89) Stroke: 0.67 (0.60-0.76) Ischemic stroke: 0.78 (0.68-0.90) Hemorrhagic stroke: 0.47 (0.47-0.59) CHF: 0.83 (0.73-0.93) SCD: 0.68 (0.48-0.95)	Intensive periodontal disease treatment was associated with reduced risks of CVDs in patients on hemodialysis.
Lin HW, et al.	2019	J Clin Periodontology	Scaling, intensive treatment, tooth extraction	Incidence of ischaemic stroke	Cohort	87,407	Hazard ratio	Scaling: 0.77 (0.66-0.89) Intensive treatment: 0.80 (0.69-0.93) Tooth extraction: 1.17 (1.04-1.33)	Both dental scaling and intensive treatment for periodontal disease are associated with a lower risk of further ischaemic stroke events.
Huang JL, et al.	2019	Medicine	Intensive surgical treatment	Incidence of intracerebral hemorrhage	Cohort	64,960	Hazard ratio	0.60 (0.45-0.79)	Compared with the control cohort, intensive periodontal treatment may reduce the overall incidence of spontaneous intracerebral hemorrhage.

表6. 検索されたシステマティック・レビュー/メタアナリシス論文

No	Authors (et al.)	Year	Journal	Intervention	Outcome	Design	No. of studies	No. of participants (range of each study)	Effectsize/result
1	Teshome A, et al. ⁷	2016	BMC Oral Health	periodontal therapy	HbA1c 空腹時血糖	RCT	7	940 (30 - 514)	平均変化量： ○HbA1c: -0.48% (95 % CI: -0.18 to -0.78), ○空腹時血糖: 8.95 mg/dl (95 % CI: 4.30-13.61)
2	Simpson TC, et al. ³	2015	Cochrane database Syst Rev	periodontal therapy	HbA1c	RCT	35	2565 (22 - 514)	平均変化量： ○HbA1c -0.29% (95%CI: -0.10% to -0.48%) (3~4か月) -0.02% (95%CI, -0.20% to +0.16%) (6か月後)
3	Corbella S, et al. ⁸	2013	J Diabetes	Non-surgical periodontal treatment	HbA1c 空腹時血糖	RCT	15	678 (40 - 157)	平均変化量： ○HbA1c -0.38% (95%CI: -0.23 to -0.53) (3~4か月後) -0.31% (95% CI 0.11 to -0.74) (6か月後) ○空腹時血糖 -9.01 mg/dL (95% CI -2.24 to -15.78) (3~4か月後) -13.62 mg/dL (95% CI 0.45 to -27.69) (6か月後)

表7：検索された2015年1月以降（Simpson³らのシステマティック・レビュー以降）の無作為化比較試験論文

No.	Authors	Year	Journal	Intervention	Outcome	Design	Follow-up	No. of participants	Result	Comments
1	Nishioka, et al ⁴ .	2019	J Dent	non-surgical periodontal therapy	HbA1c 空腹時血糖	Crossover RCT	6 か月	71	介入・非介入の両方の期間において有意な値の変化は見られなかった (p>0.05)。	Wash-out の期間を設けていない
2	El-Makaky, et al ⁹ .	2019	Oral Dis	non-surgical periodontal therapy	HbA1c	RCT	3 か月	88	非介入と比較して -1.07% (95%CI: -1.32 to -0.83)	介入群はメトロニダゾール 400 mg (1日3回を2週間) および アモキシシリン 500mg (1日3回を2週間) を併用
3	Mauri-Obradors E, et al ⁵ .	2018	J Clin Periodontol	non-surgical periodontal therapy (with vs without SRP)	HbA1c 空腹時血糖	RCT	6 か月	90	非介入と比較して HbA1c が -0.45% (p=0.023)	
4	Quintero AJ, et al ¹⁰ .	2018	J Clin Periodontol	non-surgical periodontal therapy (1回 vs 1/4 顎ずつの SRP)	HbA1c 空腹時血糖	RCT	6 か月	74	1回と比較して 1/4 顎ずつで -0.30 (p=0.455)	
5	Tsobgny-Tsague N-F, et al ¹¹ .	2018	BMC Oral Health	non-surgical periodontal therapy	HbA1c	RCT	3 か月	34	非介入と比較して -2.20% (p=0.029)	
6	Vergnes J-N, et al ¹² .	2018	J Clin Periodontol	non-surgical periodontal therapy	HbA1c	RCT	3 か月	91	非介入と比較して +0.04% (-0.16 to +0.24)	
7	Wang S, et al ¹³ .	2017	Braz Oral Res	non-surgical periodontal therapy	HbA1c	RCT	3 か月	44	非介入と比較して -0.37% (p<0.05)	
8	Kapellas K, et al ¹⁴ .	2017	Int J Dent Hyg	non-surgical periodontal therapy	HbA1c	RCT	3 か月	62	非介入と比較して +0.22mmol/mol (95%CI, -6.25 to 6.69)	
9	Kocak E, et al ⁶ .	2016	Lasers Med Sci	non-surgical periodontal therapy (with vs without diode laser)	HbA1c	RCT	3 か月	60	レーザー併用群で -0.19% (p<0.05)	
10	Kaur PK, et al ¹⁵ .	2015	J Oral Sci	non-surgical periodontal therapy	HbA1c	RCT	6 か月	100	非介入と比較して -1.06% (p<0.05)	

表 8. 検索式と文献数(検索日 2019/10/29)

Query	該当件数	除外			評価文献数
		title/bstract	重複	取得不可	
Total	451	73	14	8	51
PubMed					
Search (administrative data[Title/Abstract]) AND periodontitis[Title/Abstract]	4	2	0	0	2
Search ((administrative data[Title/Abstract] AND (dental[Title/Abstract] OR oral care[Title/Abstract] OR periodontitis[Title/Abstract]) AND ("Pneumonia"[Mesh] OR "Stroke"[Mesh] OR "Diabetes Mellitus"[Mesh] OR "Dementia"[Mesh] OR "Cardiovascular Diseases"[Mesh] OR "Respiratory Tract Diseases"[Mesh])) NOT Review[ptyp])	3	2	0	1	1
Search (("Electronic Health Records"[Mesh] AND (dental[Title/Abstract] OR oral care[Title/Abstract] OR periodontitis[Title/Abstract])) AND ("Pneumonia"[Mesh] OR "Stroke"[Mesh] OR "Diabetes Mellitus"[Mesh] OR "Dementia"[Mesh] OR "Cardiovascular Diseases"[Mesh] OR "Respiratory Tract Diseases"[Mesh])) NOT Review[ptyp])	12	4	0	1	3

Search ((database[Title/Abstract] AND (dental[Title/Abstract] OR oral care[Title/Abstract] OR periodontitis[Title/Abstract]) AND ("Pneumonia"[Mesh] OR "Stroke"[Mesh] OR "Diabetes Mellitus"[Mesh] OR "Dementia"[Mesh] OR "Cardiovascular Diseases"[Mesh] OR "Respiratory Tract Diseases"[Mesh])) NOT Review[ptyp])	88	24	1	1	22
---	----	----	---	---	----

Web of science

(administrative* claim* data*) AND ((dental*)OR (oral care) OR(periodontitis*)) AND((pneumonia) OR(stroke) OR(diabetes mellitus) OR(dementia)OR(cardiovascular disease)OR(respiratory* disease))	31	1	1	0	0
---	----	---	---	---	---

(database) AND ((dental*)OR (oral care) OR(periodontitis*)) AND((pneumonia) OR(stroke) OR(diabetes mellitus) OR(dementia)OR(cardiovascular disease)OR(respiratory* disease)) NOT (review)	263	38	12	5	21
--	-----	----	----	---	----

(Electronic health record*) AND ((dental*)OR (oral care) OR(periodontitis*)) AND((pneumonia) OR(stroke) OR(diabetes mellitus) OR(dementia)OR(cardiovascular disease)OR(respiratory* disease)) NOT (review)	50	0	0	0	0
---	----	---	---	---	---

表 9. 文献詳細(著者アルファベット順)

Authors (et al.)	Year	Journal	Nation	Database	Population	Oral care/oral condition (Exposure)	Systemic disease (Outcome)	Design	Statistical analysis	Number of participants	Effect size/Results	Potential causality	Comment
Bengtsson ²	2016	Acta Odontol Scan	Sweden	Swedish civil registration database	Aging population (60–96 years)	Periodontitis	Carotid arterial calcification	Cross-sectional study	Descriptive statistics	499	Pearson $\chi^2 = 4.05$ $p < 0.05$	0	
Chen ³⁶	2013	Ann Rheum Dis	Taiwan	National Health Insurance Database	Patients with rheumatoid arthritis	Periodontitis	Rheumatoid arthritis	Case control	Conditional logistic regression	151569	Odds ratio = 1.16; 95% CI 1.12 to 1.20)	1	
Chen ⁴⁶	2017	Alzheimer's Res Ther	Taiwan	National Health Insurance Database	Patients with periodontitis	Periodontitis	Alzheimer's disease	Matched cohort	Cox regression	27963	Hazard ratio = 1.707, 95% CI 1.152–2.528, $p = 0.0077$	1	
Chen ¹¹	2015	Med (United States)	Taiwan	National Health Insurance Database	Patients with infective endocarditis	Dental procedure	Infective endocarditis	Case cross over	Conditional logistic regression	739	Odds ratio (OR) was 0.93 for tooth extraction (95% confidence interval [CI] 0.54–1.59), 1.64 for surgery (95% CI 0.61–4.42), 0.92 for dental scaling (95% CI 0.59–1.42), 1.69 for periodontal treatment (95% CI 0.88–3.21), and 1.29 for endodontic treatment (95% CI 0.72–2.31).	1	
Chen ¹⁵	2013	Can J Cardiol	Taiwan	National Health Insurance Database	Patients with infective endocarditis	Dental scaling	Infective Endocarditis	Case control	Logistic regression	8096	Odds ratio = 0.845; 95% confidence interval, 0.693–1.012	1	
Chen ¹⁶	2018	Int J Environ Res Public Health	Taiwan	National Health Insurance Database	Patients with Parkinson's disease	Dental scaling	Parkinson's disease	Nested case control	Conditional logistic regression	23825	Odds ratio = 0.204, 95% CI = 0.047–0.886, $p = 0.0399$	1	
Chen ³¹	2017	PeerJ	Taiwan	National Health Insurance Database	General population	Periodontitis	Parkinson's disease	Matched cohort	Cox regression	16188	Hazard ratio = 1.431, 95% CI [1.141–1.794]	1	
Chen ³²	2013	J Clin Rheumatol	Taiwan	National Health Insurance Database	Patients with rheumatoid arthritis	Periodontitis	Etanercept discontinuation	Cohort	Cox regression	3359	Hazard ratio = 1.27 (95% CI, 1.01, 1.60)	1	Referenceが不明

Chen ³⁸	2016	PLoS One	Taiwan	National Health Insurance Database	General population	Periodontitis	Atrial fibrillation	Cohort	Cox regression	787490	Hazard ratio = 1.31; 95% CI, 1.25–1.36	1	
Chen ³⁹	2018	Circulation	Taiwan	National Health Insurance Database	Patients with infective endocarditis	Invasive dental treatment	Infective endocarditis	Case cross over Self-controlled case series design	Conditional logistic regression Conditional Poisson regression	9120 8181	Odds ratio = 1.12 (95% confidence interval, 0.94–1.34) Incidence rate ratio = 1.14 (95% confidence interval, 1.02–1.26)	1	
Chi ²⁴	2018	Int J Colorectal Dis	Taiwan	National Health Insurance Database	General population	Periodontitis(outcome)	Crohn's disease (exposure)	Matched cohort	Cox regression	33285	Hazard ratio = 1.36 (95% CI = 1.25–1.48)	1	
Chou ²⁸	2015	PLoS One	Taiwan	National Health Insurance Database	General population	Periodontitis	Cardiovascular disease	Cohort	PS match Poisson regression	32504	Incidence rate ratio = 1.26; 95% confidence interval, 1.08–1.46	0	時間的な前後関係を考慮していない Base-line characteristicsをアウトカムと同時に同定
Chou ³⁷	2015	PLoS One	Taiwan	National Health Insurance Database	General population	Periodontitis	Rheumatoid Arthritis	Cohort	Cox regression	797470	Hazard ratio = 1.91 and 1.35; 95% CIs, 1.57–2.30	1	
Chuang ¹⁴	2018	Clin Otolaryngol	Taiwan	National Health Insurance Database	Children born in 2004	Dental caries	Allergic Rhinitis (AR), asthma	Cohort	Regression?	9038	Caries were higher in AR (increased by 13%–25% and P<.001 at different age periods).	0	時間的な前後関係は考慮していない
DeSimone ²²	2012	Circulation	USA	Minnesota IE registry Nationwide Inpatient discharge database	General population	Not specified (guideline change for dental procedure)	Infective Endocarditis	Before after study	Poisson regression	22case	Rates of incidence (per 100 000 person-years) during time intervals of 1999–2002, 2003–2006, and 2007–2010 were 3.19 (95% confidence interval, 1.20–5.17), 2.48 (95% confidence interval, 0.85–4.10), and 0.77 (95% confidence	0	

											interval, 0.00–1.64), respectively (P=0.061 from Poisson regression)		
Huang ⁴⁹	2019	Medicine (Baltimore)	Taiwan	National Health Insurance Database	Patients with periodontitis	Intensive periodontal treatment	Intracerebral hemorrhage	Cohort	PS match Cox regression	64960	Hazard ratio=0.60, 95% confidence interval=0.45–0.79)	1	
Huang ²⁹	2018	PeerJ	Taiwan	National Health Insurance Database	General population	Periodontitis	Urinary tract stone	Cohort	Cox regression	65168	Hazard ratio = 1.14, 95% CI [1.08–1.20], p<0.001	0	Detection biasの可能性
Hung ³	2016	J Periodontol	Taiwan	Health Insurance Database	Patient with periodontitis	Periodontitis	Allergic Rhinitis	Case control	Generalized linear mixed model (regional random effect)	142364	Odds ratio 1.24 (95% CI: 1.22 to 1.27; P <0.001)	0	
Ishimaru ⁷	2019	Clin Oral Investig	Japan	Commercial Health Insurance Database	Cancer surgery patient	Oral care	Pneumonia	Matched cohort	hdPS match	4995	Insignificant (2.9% vs. 3.3%)	1	
Ishimaru ³⁴	2018	Br J Surg	Japan	NDB	Cancer surgery patient	Oral care	Pneumonia	Matched cohort	PS match	509179	Risk difference – 0.48 (95% CI – 0.64 to – 0.32)	1	
Kim ⁴⁸	2019	J Periodontal Implant Sci	South Korea	National Health Insurance Database	General population	Tooth loss(outcome)	Multiple health status and lifestyle (exposure)	Cohort	Cox regression	234247	DM (Hazard ratio =1.43; 95% CI, 1.38–1.48) smoking (Hazard ratio = 1.69; 95% CI, 1.65–1.73)	1	
Kim ⁴⁰	2019	Sci Rep	South Korea	National Health Insurance Database	General population	Dental caries	Coronary heart disease	Cohort	Cox regression	234597	Hazard ratio = 1.13; 95% CI: 1.04–1.22	1	Detection biasの可能性
Larsen ²⁰	2015	J Clin Sleep Med	USA	Health-Partners data	Insured members with dental encounter	Missing premolar	Obstructive sleep apnea	Cross-sectional study	Logistic regression with GEE	5584	Odds ratio = 1.14, p = 0.144	0	
Lee ⁵⁰	2017	J Cancer	South Korea	National Health Insurance Database	General population	Periodontitis	Prostate cancer	Cohort	Cox regression	187934	Hazard ratio = 1.14, 95% CI = 1.01–1.31, P = 0.042)	0	時間的な前後関係を考慮していない Baseline characteristicsをアウトカムと同

														時に 同定
Lee ⁴	2017	J Perio- dental Implant Sci	South Korea	National Health In- surance Database	Gen- eral popu- lation	Flap sur- gery for periodonti- tis	Erectile dysfunc- tion	Cohort	Lo- gistic re- gres- sion	268296	Odds ratio = 1.29; 95% CI, 1.06–1.58; P=0.002	0	時間 的な 前後 関係 を考 慮し てい ない Base- line char- acter- istics をア ウト カム と同 時に 同定	
Lee ⁸	2015	Med (United States)	South Korea	National Health In- surance Database	Gen- eral popu- lation	Periodonti- tis	Life- style- Related Comor- bidities (cere- bral in- farction, angina pectoris, myocar- dial in- farction, hyper- tension, diabetes mellitus, rheuma- toid ar- thritis, erectile dysfunc- tion, os- teoporosis, and obesity)	Cohort	Lo- gistic re- gres- sion	1025340	MI 以外 の 全てで 有意	0	時間 的な 前後 関係 を考 慮し てい ない Base- line char- acter- istics をア ウト カム と同 時に 同定	
Lee ⁹	2019	Diabe- tes Res Clin Pract	Tai- wan	National Health In- surance Database	Gen- eral popu- lation	Periodonti- tis(out- come)	Diabe- tes melli- tus(ex- posure)	Matched cohort	PS match Cox re- gres- sion	78768	Hazard ra- tio = 1.04, 95% confi- dence in- terval [CI]: 1.01–1.08	1	Diab- etes melli- tus→ Perio- donti- tisの 関連 を検 討	
Lee ¹³	2015	Clin In- terv Ag- ing	Tai- wan	National Health In- surance Database	Gen- eral popu- lation	Dental prophylaxis (oral care)	Myocar- dial in- farction	Cohort	Cox re- gres- sion	720361	Hazard ra- tio = 0.90, 95% confi- dence in- terval =0.86– 0.95(com- pared with non PD)	0	歯周 病の 重症 調整 なし 歯周 病なし 群は コン トラ ール とし て不 適 (Perio- donti- tis with- out treat- ment の方 が適 切な 可能 性)	

Lee ³⁰	2017	J Am Geriatr Soc	Taiwan	National Health Insurance Database	Patients with periodontitis	Periodontal treatment	Dementia	Cohort	Cox regression	182747	Higher risk of dementia in the group with PD who did not undergo treatment (hazard ratio (HR) = 1.14, 95% confidence interval (CI) = 1.04–1.24)	1	因果の逆転の可能性 (認知症だから治療を受けなかった)
Lee ³³	2017	J Am Geriatr So	Taiwan	National Health Insurance Database	Patients with periodontitis	Periodontitis	Dementia	Cohort	Cox regression	6056	Hazard ratio = 1.16, 95% confidence interval = 1.01–1.32, P = .03	1	
Lin ⁶	2017	PLoS One	Taiwan	National Health Insurance Database	General population	Periodontitis	Palindromic rheumatism	Case control	Logistic regression	48631	Odds ratio = 1.51; 95% CI, 1.41–1.61	1	
Lin ¹⁷	2019	J Clin Periodontol	Taiwan	National Health Insurance Database	General population	Periodontitis	Stroke	Cohort	Cox regression	161923	Hazard ratio = 1.16; 95% CI = 1.04–1.29	1	
Mayard-Pons ¹⁰	2015	J Diabetes Complications	France	National database of a French population of railways transport workers	General population	Tooth loss(outcome)	Diabetes mellitus(exposure)	Cross-sectional study	Descriptive statistics	533378	Tooth extractions in the type 2 diabetic population is 1.88 higher than the non-diabetic population.	0	Diabetes mellitus→tooth extractionの関連を検討
Messing ²⁶	2018	J Endod	USA	BigMouth Dental Data from 7 dental school	General population	Endodontic pathology	Cardiovascular disease	Cross-sectional study	chi-square and Fisher exact tests	23301	Significant associations were found between the presence of endodontic pathology and a history of hypertension, myocardial infarction, cerebrovascular accident, pacemaker, congestive heart failure, heart block, deep vein thrombosis, and cardiac surgery (0.0001 < P < .008)	0	
Nassen ⁴³	2017	Heal Econ	USA	Commercial claims from Truven MarketScan	Patients with diabetes mellitus	Periodontal treatment	Medical costs	Cohort	IPTW	15002	-\$1,799	1	
Ono ¹⁹	2017	J Am Med Dir Assoc	Japan	nationwide long-term care database	Nursing home residents	Oral care	Severe condition discharge to home	Cohort	PS match Difference in	338420	discharge to home odds ratio = 1.07; 95% confidence	1	

									differences		interval: 1.02~1.12; P =.008		
Pasqual ⁴⁴	2012	Am Heart J	USA	Pediatric Health Information Systems Database	Children	Dental procedure	Infective endocarditis	Before after study	Poisson regression Negative binomial regression	1157 case	Difference between the 2 periods was not significant (P = .15).	0	
Pitphat ²⁷	2016	J Evid Based Dent Prac	Taiwan	National Health Insurance Database	General population	Unfinished root canal treatment	Cardiovascular disease	Cohort	Cox regression	283590	Hazard ratio = 1.22 (95% confidence interval [CI] 1.11-1.35)	0	アウトカムの発症のために歯科治療中断した可能性
Shen ²¹	2017	Eur J Intern Med	Taiwan	National Health Insurance Database	Patients with asthma and periodontitis	Periodontal treatment	Hospitalization for asthma	Matched cohort	PS match Poisson regression	4771	5.41 vs. 6.07 per 100 person-years, 95% confidence interval (CI)=0.78–0.92	1	歯周病の重症度未調整
Shin ¹⁸	2019	Medicine (Baltimore)	Japan	DPC data	Esophagectomy patients	Oral care	Pneumonia	Cohort	IPTW	3412	-2.49% to -2.02%	1	
Siao ²³	2017	PLoS One	Taiwan	National Health Insurance Database	General population	Dental trauma(outcome)	Allergic rhinitis (exposure)	Matched cohort	Cox regression	153498	Hazard ratio = 1.92; 95% CI = 1.459–2.525; P < 0.001	1	
Sun ⁴⁷	2015	Alzheimer's Res Ther	Taiwan	National Health Insurance Database	Beneficiaries aged > 65	Amalgam	Alzheimer's disease	Cross-sectional study	Logistic regression	207587	Odds ratio = 1.105, 95 % confidence interval, CI = 1.025-1.190)	0	
Sung ⁵	2019	J Clin Periodonto	USA	National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) database	General population	Periodontitis	Cognitive impairment	Cross-sectional study	Linear regression	4663	p values for trend = 0.014 and 0.038	0	
Suzuki ³⁵	2018	Bull Tokyo Dent Coll	Japan	MinaCare database	Patients with diabetes mellitus	Decayed teeth	HbA1c	Cross-sectional study	Logistic regression	1897	Odds ratio = 1.69; 95% confidence interval, 1.24–2.29	0	
Teng ⁴⁵	2016	BMC Oral Health	Taiwan	National Health Insurance Database	Patients with mental illness	Dental visit(outcome)	NA	Cohort	Logistic regression	642748	Odds ratio [OR] = .72, 95 % confidence interval [CI] = .69–.74; P <0.0001	0	時間的な前後関係を考慮していない Base-line characteristics をアウトカムと同時に同定

Tubiana ¹²	2017	BMJ	France	National hospital discharge database (SNIRAM-PMSI) by	Patients with infective endocarditis	Dental procedure and antibiotics use	Infective endocarditis	Case-cross over	Conditional logistic regression	267	Odds ratio = 1.57; 95%CI 0.90 to 2.53; P=0.08)	1	
Tzeng ²⁵	2016	Neuroepidemiology	Taiwan	National Health Insurance Database	Patients with periodontitis	Periodontitis	Dementia	Matched cohort	Cox regression	8828	Hazard ratio = 2.54 (95% CI 1.297–3.352, p = 0.002)	1	
Yoo ⁴²	2019	BMC Oral Health	South Korea	National Health Insurance Database	General population	Tooth extraction	Dementia	Cohort	PS match Logistic regression	209806	Odds ratio [OR] = 1.18; 95% confidence interval [CI]: 1.146–1.215	0	時間的な前後関係を考慮していない Base-line characteristicsをアウトカムと同時に同定 口腔内の状況未調整
Yoo ⁴¹	2019	J Periodontol	South Korea	National Health Insurance Database	Patients with diabetes mellitus	Tooth loss(outcome)	Diabetes mellitus(exposure)	Cohort	PS match Cox regression	10215	Hazard ratio = 1.298, 95% confidence interval [CI]: 1.233 ≤ HR ≤ 1.366; P < 0.01	0	口腔内の状況未調整