

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  
：口腔の健康と呼吸器疾患との関連についてのレビュー

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）

研究協力者 門松由佳（名古屋大学大学院医学系研究科 大学院生）

研究要旨：喘息や肺炎、慢性閉塞性肺疾患に代表される呼吸器疾患の国民医療費への負担は大きく、発症予防や進行抑制は喫緊の課題と言える。呼吸器疾患の主たる原因は喫煙であるが、近年は喫煙以外のリスク因子として口腔の健康状態の存在が報告されつつある。そこで、われわれは口腔の健康をう蝕、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い、最新のエビデンスと課題をまとめた。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) 歯の喪失は肺癌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。一方で課題としては、特に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、慎重に因果推論を進める必要がある。

#### A. 研究目的

厚生労働省の統計によると、本邦の2017年度の国民医療費は43兆710億円で、診療種類別にみると、医科診療医療費が30兆8,335億円と全体の約7割を構成する。医科診療医療費を主傷病による傷病分類別にみると、呼吸器疾患は2兆2,895億円と5番目に多い。さらに、呼吸器疾患の内訳の上位を見ると、喘息や肺炎、慢性閉塞性肺疾患（Chronic Obstructive Pulmonary Disease：COPD）が並ぶ（肺癌は新生物に分類）。特に、COPDによる死亡者数は世界的に増加中で年間約300万人が命を落とす重大な社会問題（WHOの推計

で2016年に世界の死因の第3位）であり、国内でも2017年の死亡者数は18,523人に達し、過去最多を記録した。このように、呼吸器疾患の発症予防や進行抑制は喫緊の課題と言える。呼吸器疾患の主な原因は喫煙だが、近年はわれわれの研究<sup>1,2</sup>を含め国内外複数の研究から、喫煙以外のリスク因子として歯周炎等の口腔の健康状態の存在が報告されている。しかし、呼吸器疾患の中でもCOPD等の一部の疾患は、口腔の健康との関連を検討した研究の大半が横断研究に限られており、それ以外にも残差交絡や対象集団の一般化可能性の問題、診断基準の違いなどから、両者の関連に

については一貫した結論に至っていない。そこで、われわれは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、さらにそのレビュー以降に出版された文献について研究デザインに注視したレビューを行うことで、口腔の健康と呼吸器疾患との関連について最新のエビデンスと課題をまとめることを目的とした。

## B. 研究方法

文献検索には電子検索データベースのPubMed およびWeb of Science を用いた（検索年月日、2020年1月6日）。レビューの実施に際して、口腔の健康はう蝕、歯周疾患、歯の喪失、嚥下障害、口腔ケアの5つのテーマに分けて検討した。Preliminary searchの結果、いずれも複数のシステマティックレビューが存在したため、①直近で最も重要かつテーマに適していると判断したシステマティックレビューを1つずつ選択し、その概要を記載した。次に、②上記で選択したシステマティックレビューの文献検索期間以降に出版された原著論文をエビデンステーブルにまとめた。

検索キーワードは以下の通りである。

### #1. システマティックレビュー

“systematic review” OR “meta analysis”

### #2. 原著論文

“clinical trials” OR “prospective cohort” OR “retrospective cohort” OR “case-control”

### #3. 呼吸器疾患

“COPD” OR “pneumonia” OR “tuberculosis” OR “interstitial lung disease” OR “pneumothorax” OR “lung cancer” OR “respiratory distress syndrome” OR “bronchiectasis” OR “asthma”

### #4. う蝕

“dental caries” OR “dental decay”

### #5. 歯周疾患

“periodontal disease” OR “periodontal health” OR “periodontitis” OR “gingivitis”

### #6. 歯の喪失

“tooth loss” OR “edentulous” OR “edentulism” OR “missing teeth” OR “tooth retention”

### #7. 嚥下障害

“swallowing disorder” OR “swallowing dysfunction” OR “dysphagia”

### #8. 口腔ケア

“oral health” OR “dental health”

次に、検索式はそれぞれ①(#1) AND (#3) AND (#4 から#8の口腔の健康の5つのテーマのいずれか)、②(#2) AND (#3) AND (#4 から#8の口腔の健康の5つのテーマのいずれか)とし、必要に応じてハンドサーチも実施した。

本研究における文献の包含基準は、1) タイトルおよび抄録に対するスクリーニング、2) 全文論文に対する適格性の評価の各段階に対し設けた。1) における包含基準は、「ヒトを対象とした研究であること」と「英語で出版された文献であること」、「口腔の健康と呼吸器疾患との関連について言及していること」とした。2) における包含基準は、「口腔の健康を曝露因子と捉え、呼吸器疾患の存在・発症との関連をデータに基づき言及していること」と「交絡因子等の影響を考慮した研究方法を用いていること」とした。

(倫理面への配慮)

本研究は文献レビューであり、ヒトを対象とした調査等を行っていないため、倫理委員会への申請は行っていない。また、利益相反関係にある企業・団体等は存在しない。

## C. 結果

### 1. う蝕

#### 重要なシステマティックレビュー

PubMedより10本、Web of Scienceより12本の論文が検索され、重複を除いた17本の中から、Azarpazhoohらの2006年の文献<sup>3</sup>を重要なシステマティックレビューとして紹介する(表1)。この文献では、口腔の健康と呼吸器疾患との関連を検討した19本の論文をシステマティックレビューの対象に含めていた。その内、2本がう蝕と誤嚥性肺炎との関連を検討したコホート研究であり、メタアナリシスは実施されなかった。いずれも、高齢男性を対象とした報告で、う蝕が1本増えるにつれて誤嚥性肺炎発生リスクが有意に上昇するという結果であった。このことから、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。

#### 重要なシステマティックレビュー以降の研究

2005年7月以降に出版された原著論文を対象に、PubMedより163本、Web of Scienceより174本の論文が検索され、重複を除いた242本に対し包含基準を当てはめたところ、1本が同定された。さらにハンドサーチにより1本が追加され、最終的に2本の原著論文がレビュー対象となった<sup>4,5</sup>(表2)。Mehtonenらのコホート研究<sup>4</sup>は、う蝕を原因とした処置歯数が0本の者に比べて10本以上ある者は下気道感染症のリスクが有意に高いことを報告しており(リスク比2.30(95%CI:1.27-4.17))、これは上記のシステマティックレビューの結果と一致している。一方、Yoonらのケースコントロール研究<sup>5</sup>は、う蝕のない者と比べてう蝕を6本以上有する者は肺がん罹患のリスクが有意に高いことを報告した(オッズ比1.65(95%CI:1.18-2.31))。いずれの研究においてもう蝕経験の情報は自記式調査票に基づいていた。

### 2. 歯周疾患

#### 重要なシステマティックレビュー

PubMedより17本、Web of Scienceより21本の論文が検索され、重複を除いた27本の中から、Gomes-Filhoらの2019年の文献<sup>6</sup>を重要なシステマティックレビューとして紹介する(表1)。この文献では、歯周炎と3種類の呼吸器疾患(喘息、COPD、肺炎)との関連を検討した13本の論文(3本のコホート研究と8本のケースコントロール研究、2本の横断研究)をシステマティックレビューの対象に含めており、その内10本の論文はメタアナリシスに選択された。喘息は3本の論文のメタアナリシスの結果からオッズ比が3.54(95%CI:2.47-5.07)、COPDは4本の論文のメタアナリシスの結果からオッズ比が1.78(95%CI:1.04-3.05)、肺炎は3本のメタアナリシスの結果からオッズ比が3.21(95%CI:2.00-5.17)といずれも歯周炎により有意にリスクが上昇していた。また、選ばれた論文は方法的に質が高く、かつ低度から中等度の異質性を示していた。このことから、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。

#### 重要なシステマティックレビュー以降の研究

2019年6月1日以降に出版された原著論文を対象に、PubMedより32本、Web of Scienceより56本の論文が検索され、重複を除いた69本に対し包含基準を当てはめたところ、最終的に1本のケースコントロール研究がレビュー対象となった<sup>5</sup>(表2)。この文献は、自記式調査票に基づく歯周病の病歴と肺がん罹患との関連を検討しており、歯周炎の病歴がある場合に肺がん罹患のリスクは有意に上昇した(オッズ比1.44(95%CI:1.09-1.91))。

### 3. 歯の喪失

#### 重要なシステマティックレビュー

PubMedより3本、Web of Scienceより7本

の論文が検索され、合計 10 本の中から、Shiらの 2018 年の文献<sup>7</sup>を重要なシステマティックレビューとして紹介する (表 1)。この文献では、歯の喪失と種々のがんとの関連を検討した 25 本の論文をシステマティックレビューの対象に含めていた。その内、2 本 (1 本のコホート研究と 1 本のケースコントロール研究) が歯の喪失と肺がんとの関連を検討した研究であり、メタアナリシスが実施された。メタアナリシスの結果、歯の喪失本数が 10 本増えるに従い、肺がんのリスク比は有意に 19%上昇した。このことから、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。

#### 重要なシステマティックレビュー以降の研究

2017 年 3 月 1 日以降に出版された原著論文を対象に、PubMed より 29 本、Web of Science より 57 本の論文が検索され、重複を除いた 67 本に対し包含基準を当てはめたところ、2 本が同定された。さらにハンドサーチにより 1 本が追加され、最終的に 3 本の原著論文がレビュー対象となった<sup>5,8,9</sup> (表 2)。Goto らのコホート研究<sup>8</sup>は、残存歯数が 20 本以上の者と比べて 9 本以下の者は肺がんによる死亡リスクが有意に高いことを報告している (ハザード比 1.75 (95% CI:1.08-2.83))。また、Yoon らのケースコントロール研究<sup>5</sup>は、喪失歯数が 0 本の者と比べて 10 本以上の者は肺がん罹患のリスクが有意に高いことを報告している (オッズ比 1.64 (95% CI:1.00-2.69))。これらは上記のシステマティックレビューの結果と一致している。一方、Suma らのコホート研究<sup>9</sup>は、喪失歯数が増加するにつれて肺炎による死亡リスクが有意に上昇することを報告した (ハザード比 1.03 (95% CI:1.00-1.06))。いずれの研究においても歯数の情報は自記式調査票に基づいていた。

#### 4. 嚥下障害

#### 重要なシステマティックレビュー

PubMed より 87 本、Web of Science より 90 本の論文が検索され、重複を除いた 111 本の中から、van der Maarel-Wierink らの 2011 年の文献<sup>10</sup>を重要なシステマティックレビューとして紹介する (表 1)。この文献では、嚥下障害と誤嚥性肺炎との関連を検討した 9 本の論文 (5 本のコホート研究と 2 本のケースコントロール研究、1 本の横断研究、1 本のケースコホート研究) をシステマティックレビューの対象に含めており、その内の虚弱高齢者を対象とした 6 本の論文と脳血管疾患の既往のある高齢者を対象とした 4 本の論文について、それぞれメタアナリシスを実施した。メタアナリシスの結果、虚弱高齢者では誤嚥性肺炎のオッズ比が 9.84 (95% CI:4.15-23.33)、脳血管疾患の既往がある高齢者では誤嚥性肺炎のオッズ比は 12.93 (95% CI:8.61-19.44) といずれも嚥下障害により有意にリスクが上昇していた。このことから、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。

#### 重要なシステマティックレビュー以降の研究

2009 年 4 月 1 日以降に出版された原著論文を対象に、PubMed より 116 本、Web of Science より 134 本の論文が検索され、重複を除いた 180 本に対し包含基準を当てはめたところ、最終的に 4 本のコホート研究がレビュー対象となった<sup>11-14</sup> (表 2)。いずれも嚥下障害がある場合に有意に肺炎または誤嚥性肺炎の発症リスクが高いことを報告しており、これは上記のシステマティックレビューの結果と一致している。嚥下障害の評価については、4 本中 3 本の研究<sup>11-13</sup>が嚥下障害の評価には水飲みテストを用いていた。

#### 5. 口腔ケア

### 重要なシステマティックレビュー

PubMedより36本、Web of Scienceより36本の論文が検索され、重複を除いた48本の中から、Liuらの2018年のコクランレビュー<sup>15</sup>を重要なシステマティックレビューとして紹介する(表1)。

この文献では、口腔ケアと介護施設関連肺炎や肺炎関連死亡との関連を検討した4本のRCTをシステマティックレビューの対象に含めており、その内の肺炎関連死亡をアウトカムとした2本の論文についてはメタアナリシスを実施した。その結果、肺炎の罹患率および発生割合は専門家による口腔ケア介入で低下したものの、有意差は認めなかった。一方、メタアナリシスの結果、専門家による口腔ケア介入により肺炎関連死亡のリスク比は0.41(95% CI:0.24-0.72)と有意に低下した。このことから、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。

### 重要なシステマティックレビュー以降の研究

2017年11月1日以降に出版された原著論文を対象に、PubMedより10本、Web of Scienceより88本の論文が検索され、重複を除いた94本に対し包含基準を当てはめたところ、最終的に3本の原著論文がレビュー対象となった<sup>11,16,17</sup>(表2)。いずれも日本で行われた研究であった。Soutomeらのケースコントロール研究<sup>16</sup>は食道がん手術後の患者を対象とし、歯科医と歯科衛生士による口腔ケアの介入と術後肺炎との関連を検討していた。その結果、介入群では肺炎発生のリスクが有意に減少していた(オッズ比0.365(95% CI:0.204-0.653))。これは上記のシステマティックレビューの結果と一致している。一方、Tashiroら<sup>11</sup>とFujiwaraら<sup>17</sup>のコホート研究は、専門家による口腔ケアではなく、口腔の

セルフケア能力の喪失と肺炎発生との関連に着目し検討していた。結果はどちらもセルフケア能力の喪失が肺炎発症のリスクを高める傾向にあったが、Tashiroら<sup>11</sup>が有意差を認めなかった(ハザード比1.26(95% CI:0.55-2.56))のに対し、Fujiwaraら<sup>17</sup>は有意差を認めた(オッズ比8.97(95% CI:1.70-47.4))。

### D. 考察

われわれは、口腔の健康をう蝕、歯周疾患、歯の喪失、嚥下障害、口腔ケアと5つのテーマに分け、呼吸器疾患との関連を検討した文献を調査した。

う蝕については、5つのテーマの中でも歯の喪失と並んで最も呼吸器疾患との関連を検討した文献が少なかった。今回取り上げたAzarpazhoohらの2006年のシステマティックレビュー<sup>3</sup>は呼吸器疾患の一つである誤嚥性肺炎との関連を検討したものであった。その中で取り上げられた2本の文献はいずれも男性のみを対象とし、サンプルサイズが小さいという課題が存在した。しかし、その後のMehtonenらの2019年のコホート研究<sup>4</sup>では、男女両方を対象に大規模なサンプルサイズで、社会経済状態を含む広範な変数を調整した解析が行われ、改めてう蝕の多寡が誤嚥性肺炎のリスクと関わることが示された。しかし、同テーマでのメタアナリシスが未実施なことや、因果関係を示す経路について言及がないことは問題点として残る。

歯周疾患については、方法論的にも質の高い論文を集めたGomes-Filhoらの2019年のシステマティックレビュー<sup>6</sup>から、歯周炎が呼吸器疾患の中でも特に喘息やCOPD、肺炎のリスク上昇と一定の関連があることが示された。課題としては、肺炎の定義が研究間で異なるという問題が存在した。因果関係を示唆するものとしては、喘息やCOPDは慢性炎症疾患で肺炎が感染症であるように、その発症機序は

歯周疾患と共通する部分が多く、歯周疾患関連菌を含んだ口腔の細菌叢が発症に寄与する可能性が考えられる<sup>18</sup>。

歯の喪失については、Shi らの 2018 年のシステマティックレビュー<sup>7</sup>の中で、歯の喪失が肺がんリスクの上昇と関わることを示された。また、その後の Goto らの 2019 年の論文<sup>8</sup>では、大規模なサンプルサイズと長期の観察期間で、社会経済状態を含む広範な変数を調整した解析結果から同様の関連が確認された。しかし、因果関係を示す経路については不明確であり、歯の喪失の主たる原因がう蝕や歯周疾患であることから、両者の病歴が真の関連要因である可能性は否定できない。

嚥下障害については、van der Maarel-Wierink らの 2011 年のシステマティックレビュー<sup>10</sup>から、嚥下障害が高齢者の誤嚥性肺炎のリスク因子となり得ることが示された。それ以降の論文もすべて同様の結果を支持するものであった。因果関係を示す経路については、口腔内バイオフィルムの誤嚥が機序と考えられるものの、その病因は明らかにされていない。

ここまでの 4 つのテーマについての考察は、観察研究のエビデンスに基づくものであり、口腔の健康との関連を議論する際、呼吸器疾患の特性上、時間依存性の喫煙状況が最大の残差交絡になると考えられる。そのため、今後は喫煙状況が無作為に割り振られるような RCT での検証が必要と考えられるが、呼吸器疾患は肺炎（誤嚥性肺炎を含む）を除けば転帰が長期的なものが多く、RCT の実現性は低い。そこで、観察研究による因果推論が重要となる。具体的には、喘息や COPD、肺がん等の比較的長い経過を辿る呼吸器疾患を対象に、パネルデータ構造を持つ既存のコホートやレセプトデータ等を利用し、複数時点の口腔の健康の曝露情報と喫煙状況を把握し、固定効果分析にて時間非依存性交絡を調整した結果

の報告が待たれる。

最後に、口腔ケアについては、観察研究よりもエビデンスレベルが高い RCT をまとめた Liu らの 2018 年のコクランレビュー<sup>15</sup>が存在し、専門家による口腔ケアにより口腔内バイオフィルムを除去することが高齢者の肺炎関連死亡に対し防御的役割を果たす可能性が示された。

一方、このレビューでは口腔ケア実施群と未実施群を比較する RCT が存在しないことが課題にあげられた。その後、Soutome らの 2018 年の観察研究論文<sup>16</sup>では、歯科専門職による口腔ケアの実施群と未実施群の比較が行われ、前者が有意に術後肺炎の割合が低いことが報告されているが、RCT は未だ存在しない。その理由として、研究を理由とした口腔ケアの中断を対象者に無作為に割り付けることが、倫理面や実行可能性の点から困難なことが考えられる。そこで解決策として、観察研究をベースに傾向スコアを用いた共変量調整による因果効果の推定が考えられる。

もう一つの課題として、具体的にどういった口腔ケア法が肺炎予防に効果的であるかを今後明らかにする必要がある。そのため、RCT にて種々の口腔ケア法を無作為に割り付けたり、観察研究をベースに操作変数法を用いて口腔ケア法の割り付けを疑似的に無作為化するなど、質の高いエビデンスの報告が必要となる。

#### 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. Takeuchi K, Matsumoto K, Furuta M, et al. Periodontitis is associated with

- chronic obstructive pulmonary disease. *Journal of dental research*. 2019;98(5):534–540.
2. Takeuchi K, Matsumoto K, Furuta M, et al. Periodontal status and lung function decline in the community: the Hisayama study. *Scientific reports*. 2018;8(1):13354.
  3. Azarpazhooh A, Leake JL. Systematic review of the association between respiratory diseases and oral health. *Journal of periodontology*. 2006;77(9):1465–1482.
  4. Mehtonen IT, Rantala AK, Hugg TT, Jaakkola MS, Jaakkola JJK. Dental caries is associated with lower respiratory tract infections: A population-based cohort study. *Respiratory medicine*. 2019;158:1–5.
  5. Yoon HS, Wen WQ, Long JR, Zheng W, Blot WJ, Cai QY. Association of oral health with lung cancer risk in a low-income population of African Americans and European Americans in the Southeastern United States. *Lung cancer (Amsterdam, Netherlands)*. 2019;127:90–95.
  6. Gomes-Filho IS, Cruz SSD, Trindade SC, et al. Periodontitis and respiratory diseases: A systematic review with meta-analysis. *Oral diseases*. 2019. (in press).
  7. Shi J, Leng W, Zhao L, et al. Tooth loss and cancer risk: a dose-response meta analysis of prospective cohort studies. *Oncotarget*. 2018;9(19):15090–15100.
  8. Goto Y, Wada K, Uji T, et al. Number of teeth and all-cause and cancer mortality in a Japanese community: The Takayama Study. *Journal of epidemiology*. 2019. (in press).
  9. Suma S, Naito M, Wakai K, et al. Tooth loss and pneumonia mortality: A cohort study of Japanese dentists. *PloS one*. 2018;13(4):e0195813.
  10. van der Maarel-Wierink CD, Vanobbergen JN, Bronkhorst EM, Schols JM, de Baat C. Meta-analysis of dysphagia and aspiration pneumonia in frail elders. *Journal of dental research*. 2011;90(12):1398–1404.
  11. Tashiro H, Kikutani T, Tamura F, et al. Relationship between oral environment and development of pneumonia and acute viral respiratory infection in dependent older individuals. *Geriatr Gerontol Int*. 2019;19(11):1136–1140.
  12. Takeuchi K, Izumi M, Furuta M, et al. Denture Wearing Moderates the Association between Aspiration Risk and Incident Pneumonia in Older Nursing Home Residents: A Prospective Cohort Study. *Int J Environ Res Public Health*. 2019;16(4):pii:E554.
  13. Cabre M, Serra-Prat M, Force L, Almirall J, Palomera E, Clave P. Oropharyngeal dysphagia is a risk factor for readmission for pneumonia in the very elderly persons: observational prospective study. *The journals of gerontology Series A, Biological sciences and medical sciences*. 2014;69(3):330–337.
  14. Lo WL, Leu HB, Yang MC, Wang DH, Hsu ML. Dysphagia and risk of aspiration pneumonia: A

- nonrandomized, pair-matched cohort study. *Journal of dental sciences*. 2019;14(3):241–247.
15. Liu C, Cao YB, Lin J, et al. Oral care measures for preventing nursing home-acquired pneumonia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2018;9: CD012416.
  16. Soutome S, Yanamoto S, Funahara M, Hasegawa T, Komori T, Yamada S. Effect of perioperative oral care on prevention of postoperative pneumonia associated with esophageal cancer surgery: A multicenter case-control study with propensity score matching analysis. *Journal of clinical oncology*. 2018;36(15\_suppl):e16017–e16017.
  17. Fujiwara A, Minakuchi H, Uehara J, et al. Loss of oral self-care ability results in a higher risk of pneumonia in older inpatients: A prospective cohort study in a Japanese rural hospital. *Gerodontology*. 2019;36(3):236–243.
  18. Sabharwal A, Gomes-Filho IS, Stellrecht E, Scannapieco FA. Role of periodontal therapy in management of common complex systemic diseases and conditions: An update. *Periodontology 2000*. 2018;78(1):212–226.

表1: 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-zhoooh et al. <sup>3</sup>	2006	J Peri-odontol	Until July 2005	Randomized controlled 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、う蝕と誤嚥性肺炎に関しては2編のみ。
歯周疾患	Gomes-Filho et al. <sup>6</sup>	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)	方法論的に質が高く、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. <sup>7</sup>	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	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。

									each additional 10 tooth loss	
嚥下障害	van der Maarel- Wierink et al. <sup>10</sup>	2011	J Dent Res to April 2009	January 2000 to April 2009	Case-control Cohort Cross-sectional Case-cohort	Dysphagia	Aspiration pneumo- nia	Total: 9 (6 for meta- analysis in frail older people, 4 for meta-analysis in in- older patients with a cerebrovascular dis- ease) 2: case-control 5: cohort 1: cross-sectional 1: case-cohort	Frail older peo- ple: OR = 9.84 (95%CI: 4.15-23.33) Older patients with a cerebrovas- cular 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。
口腔ケア	Liu et al. <sup>15</sup>	2018	Cochran e Data- base Syst Rev	Until Novem- ber 2011	Randomised con- trolled trials	Profes- sional oral care (brush- ing, swabbing, denture cleaning mouth- rinse, or	Incidence rate of nursing home-ac- quired pneumonia (NHAP) (Follow-up: 18 months) Incidence propor- tion of NHAP (Fol- low-up: 24 months) Pneumonia-associ- ated mortality	Total: 4 (2 for meta- analysis for pneumo- nia-associated mortal- ity) 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 propor- tion of NHAP: RR: 0.61 (95% CI: 0.37-1.01) Pneumonia-associ- ated mortality:	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だ 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。

combin-	(Follow-up: 24	RR: 0.41 (95% CI:	口腔ケア実施群と未実施群を比
tion)	months)	0.24-0.72)	較する研究は存在しなかった。
versus			
usual			
oral care			

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

表2: 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	Author s	Year	Jour- nal	Nation	Sample	Study design	Follow-up period	Exposure (Interven- tion)	Outcome	Covariates	Analytical approach	Effect size/re- sult
う蝕	Mehto- nen et al. <sup>4</sup>	2019	Respir Med	Fin- land	1,592 finn- ish young adults	Prospec- tive co- hort study	6-year follow-up and 20- year fol- low-up	Cumulative number of filled teeth (FT) in the self-reported questionnaire	Lower respiratory tract infections during the preced- ing 12 months (identified with ICD-code and also on the question- naire)	Age, gender, smoking status, family socioec- onomic status	Multivaria- ble 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. <sup>5</sup>	2019	Lung Cancer	USA	403 inci- dent 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, educa- tion, alcohol drinking, household in- come, COPD	Multivari- ate lo- gistic re- gression model	OR = 1.65 (95% CI: 1.18-2.31) for 6 or more tooth decay com- pared with no tooth decay.
歯周疾患	Yoon et al. <sup>5</sup>	2019	Lung Cancer	USA	403 inci- dent lung cancer cases and 1612	Nested case- control study	Between March 2002 and September 2009	Ever diagnosed with periodontal diseases (gingivitis or perio- dontitis) based on self-reported data	Lung cancer (identified with ICD-code)	BMI, smoking status, educa- tion, alcohol drinking, household in- come, COPD	Multivari- ate lo- gistic re- gression model	OR = 1.44 (95% CI: 1.09-1.91)

matched  
controls

歯の喪失	Suma et al. <sup>9</sup>	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.	Multivariate 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. <sup>8</sup>	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 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. <sup>5</sup>	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	Cabre et al. <sup>13</sup>	2014	J Gerontol A Biol Sci 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 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	Tashiro et al. <sup>11</sup>	2019	Geri- atr Geron- tol 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. <sup>12</sup>	2019	Int J Environ Res	Japan	156 residents aged >70 years from nursing homes	Prospective cohort study	Baseline: February to June 2014 Follow-up:	Aspiration risk (evaluated using the Modified Water Swallowing Test)	Incident pneumonia (from medical records)	Age, sex, BMI, Barthel Index, Charlson Comorbidity Index, plaque index	Multivariate Cox proportional hazard model	HR = 4.4 (95% CI: 1.16-16.43)

嚥下障害	Lo et al. <sup>14</sup>	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 ± 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	Soutome et al. <sup>16</sup>	2018	Journal of Clinical Oncology	Japan	539 patients with esophageal cancer undergoing surgery at 1 of 7 university hospitals (306 patients	Case-control study	Between 2011 and 2015	Oral care intervention from a dentist and dental hygienist (including oral health instruction, removal of dental calculus (scaling), professional mechanical tooth cleaning, removal of tongue coating with a toothbrush,	Postoperative pneumonia (from medical records)	Age, smoking status, alcohol drinking, operation time, postoperative dysphagia	Multivariate logistic regression model	OR = 0.365 (95% CI: 0.204-0.653)

					received perioperative oral care and 233 did not)			cleaning denture, and extraction of teeth with severe periodontitis showing pain, pus discharge, mobility, or marked alveolar bone loss by X-ray examination)				
口腔ケア	Tashiro et al. <sup>11</sup>	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	Independence of oral care (participants carried out by themselves)	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	BMI, pneumococcal vaccination, independence of oral care, food residue, dysphagia, ADL	Multivariate Cox proportional hazard model	HR = 1.26 (95% CI: 0.55-2.56)

of  $\geq 37.5$  or awareness of difficulty in breathing)

口腔ケア	Fujiwara et al. <sup>17</sup>	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.