

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
：レセプトデータを用いた研究のレビュー

研究分担者 大野幸子（東京大学 東京大学 医学系研究科 特任助教）
研究協力者 石丸美穂（東京大学 東京大学 医学系研究科 大学院生）

研究要旨：予算や倫理的な問題等により、無作為化比較試験が困難な領域では、エビデンスギャップを補完する手段として大規模診療データベースを用いた観察研究が発展してきた。近年は統計学の発達とともに、観察データから因果関係を推測する手法が注目を集めている。しかしながら歯科領域でのデータベース研究は、医科と比較して非常に少なく、各種大規模データベースの歯科臨床疫学研究への利用実態は不明である。そこで本研究では、大規模診療データベースを用いて口腔と全身の健康の関連を検討した文献を網羅的にレビューし、既存の研究の研究デザインを注目し検討を行うとともに、同テーマに対し因果推論手法の提案を行った。その結果、PubMed、Web of Science から 49 本の文献を同定した。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変数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。

A. 研究目的

口腔の健康は、生涯にわたる全身の健康に寄与することが先行研究で示されてきた。しかしながら、口腔状態と全身疾患の因果関係は必ずしも明らかではない¹⁾。エビデンスが乏しい理由の一つとして、口腔内状況を長年にフォローした大規模臨床研究の欠如、歯科の受療行動に介入する無作為化比較試験は倫理的に困難であることが挙げられる。

予算や倫理的な問題等により、無作為化比較試験が困難な領域では、エビデンスギャッ

プを補完する手段として大規模診療データベースを用いた観察研究が発展してきた。近年は統計学の発達とともに、観察データから因果関係を推測する手法が注目を集めている。

そこで本研究では、大規模診療データベースを用いて口腔と全身の健康の関連を検討した文献を網羅的にレビューし、既存の研究の研究デザインを注目し検討を行うとともに、同テーマに対し因果推論手法の提案を行うことを目的とした。

B. 研究方法

2019年10月29日までに掲載された文献を対象にPubMedおよびWeb of Science内でキーワード検索を行い、その後titleとabstractから大規模診療データベースを利用した口腔と全身の健康の関連を検討した文献を同定した。口腔疾患と全身疾患の病名ごとに文献を分類し、結果について記述した。口腔疾患と全身疾患の病名別、研究デザイン別に文献を分類した。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。

(倫理面への配慮)

この研究では、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

データベースを検索し、重複、取得不可能な文献を除いた結果、49本の文献²⁻⁵⁰を同定した(表1、表2)。同定した論文にシステマティックレビューは含まれなかった。

循環器疾患

広義のcardio vascular disease(心血管疾患)全体をアウトカムとした研究は3篇²⁶⁻²⁸で、それぞれ根管内細菌²⁶、根管治療の中断²⁷、歯周病²⁸を暴露としていた。3篇全てで暴露とアウトカムの関連は有意であったものの、時間的な前後関係の考慮が行われていない^{26,28}、あるいは因果の逆転の可能性が排除できないことから因果関係は不明であった²⁷。心血管疾患の中でinfective endocarditis(感染性心内膜炎)をアウトカムとした研究は6篇^{11,12,15,22,39,44}あり、そのうち4篇がcase cross overまたはself-controlled case seriesデザインを用いて未測定の間非依存性交絡に対処していた。一つの副解析³⁹を除

く6篇のすべての解析で、暴露である歯科処置と感染性心内膜炎との関連は有意ではなかった。結果が有意であったself-controlled case seriesデザインを用いた副解析(Incidence rate ratio = 1.14, 95% confidence interval, 1.02-1.26)も、論文中で臨床上有意味のある効果量ではないと結論付けられていた³⁹。他に、Carotid arterial calcification(頸動脈石灰化)²、Myocardial infarction(心筋梗塞)¹³、Atrial fibrillation(心房細動)³⁸、coronary heart disease(冠状動脈性心疾患)⁴⁰をアウトカムとした研究がそれぞれ1篇ずつ存在し、その全てで歯科診療行為、あるいは口腔内健康状態とアウトカムとの関連が有意であった。しかしながら、頸動脈石灰化、心筋梗塞をアウトカムにした研究では共変量の調整が充分でないこと、冠状動脈性心疾患をアウトカムにした研究では、暴露群の患者が積極的に医療機関を受療しているために、心筋梗塞診断というアウトカムが増加した可能性を否定できない。

糖尿病

レセプトデータを用いて糖尿病と口腔健康状態の関連を検討した研究は4篇存在した^{9,10,35,41}。そのうちの2篇^{9,41}では糖尿病を暴露として歯牙喪失をアウトカムとしていた。そのうち1篇¹⁰は共変量の調整が行われておらず、1篇⁴¹は傾向スコアマッチングが行われているものの、傾向スコアを作成する際に口腔内の状況を表す変数は用いられていなかった。

認知症

各テーマの中で、歯周病と認知機能障害について検討した文献は6篇^{5,25,30,33,42,46}であり、6編全てで両者の関連は有意であった。そのうち1篇は、歯周病治療を暴露、認知症診断をアウトカムとしており、認知症の発症

が先行した結果として歯周病治療を受けにくくなったという因果の逆転の可能性を排除できないものであった。他に抜歯と認知機能障害の関連、アマルガム充填とアルツハイマー病の関連を検討した研究がそれぞれ1篇ずつ存在し、その関連は有意であった^{42,47}。抜歯と認知機能障害の関連を検討した研究では、説明変数とアウトカム変数を同時期に同定していることから因果関係については不明であった。

呼吸器疾患

呼吸器疾患をテーマとした研究では、3篇が口腔ケアを暴露、肺炎をアウトカムとしており^{7,18,34}、うち2篇が口腔ケアにより肺炎が減少したことを報告していた^{18,34}。小臼歯の欠損とObstructive sleep apnea(閉塞性睡眠時無呼吸)の関連を検討した文献が1篇、口腔内状態とallergic rhinitis(アレルギー性鼻炎)の関連を検討した文献が3篇、歯周病とAsthma(喘息)の関連を検討した文献が1篇存在した。

その他

その他、口腔との関連を検討した全身疾患としては、Crohn's disease(クローン病)、erectile dysfunction(勃起不全)が1篇、rheumatoid arthritis(関節リウマチ)が2篇^{36,37}、脳血管疾患が2篇、生活習慣病全般が2篇^{8,48}、他に医療費が1篇⁴³、palindromic rheumatism(回帰性リウマチ)が1篇⁶、Parkinson's disease(パーキンソン病)が2篇^{16,31}、prostate cancer(前立腺がん)が1篇⁵⁰、urinary tract stone(尿路結石)が1篇²⁹存在した。

研究デザイン

49篇のうちbefore-after studyが2篇、case-control studyが4篇、nested case

control studyが1編、case-crossover studyが3篇、self-controlled case seriesが1篇、cohort studyが23篇、matched cohort studyが9篇、cross sectional studyが7篇(一部重複あり)であった。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変数に対する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。一部の研究では統計手法の詳細が不明であった。

D. 考察

大規模診療データベースを用いた観察研究の多くは交絡の調整が不十分で、エビデンスの蓄積に乏しいことがわかった。また、一部の研究グループからの報告が多くを占め、大規模データの解析に必要な研究デザインや統計手法が研究者間で充分共有されていないことが伺えた。

大規模診療データベースの特性から、口腔内の詳細情報を取得することは困難である場合が多い。そのため、感染性心内膜炎等の間欠的なアウトカム発生に対しては時間非依存性交絡の調整を行うことができるcase-crossover studyあるいはself-controlled case series等の統計手法を用いた因果推論が行われていた。これらの結果は、時間依存性交絡の影響が存在しないという仮定の下ではあるものの、現状得られる因果推論の結果としては最善と考えられる。一方、一定期間以上のinduction periodやlag timeが想定される認知機能障害や糖尿病などの疾患に関しては、前述の統計手法の仮定を満たさないため、通常の変数回帰が用いられていた。従来の手法は未測定の変数に対する対処できない

め、口腔内の情報が欠測した場合に、得られた結果は暴露とアウトカムの因果効果を正確に反映していない可能性がある。

経過の長いアウトカムに対して因果効果を検討する際、理想的には時点ごとの暴露とアウトカムの正確な記録が存在することが望ましい。暴露に関しては、本邦の歯科診療報酬制度のもとで歯科レセプトデータに記録された病名、歯式、歯科処置の項目の妥当性を個別に検証するとともに、重度歯周病を同定するアルゴリズムを開発する必要がある。アウトカムに関しては、近年増加しつつある検査値データと連結したレセプトデータを活用することで糖尿病などのアウトカムを厳密に定義することが可能である。さらに、未測定の変数に対する統計的対処として、高次元傾向スコアを用いて代理変数の調整を行う、あるいは操作変数法により擬似的にランダム化を行うなどが考えられる。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。

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. Lockhart PB, Bolger AF, Papapanou PN, et al. Periodontal disease and atherosclerotic vascular disease: Does the evidence support an independent association?: A scientific statement from the American heart association. *Circulation*. 2012;125(20):2520-2544.

- doi:10.1161/CIR.0b013e31825719f3
2. Bengtsson VW, Persson GR, Berglund J, Renvert S. A cross-sectional study of the associations between periodontitis and carotid arterial calcifications in an elderly population. *Acta Odontol Scand*. 2016;74(2):115-120.
doi:10.3109/00016357.2015.1050603
3. Hung S-H, Tsai M-C, Lin H-C, Chung S-D. Allergic Rhinitis Is Associated With Periodontitis: A Population-Based Study. *J Periodontol*. 2016;87(7):749-755.
doi:10.1902/jop.2016.150539
4. Lee JH, Choi JK, Kim SH, et al. Association between periodontal flap surgery for periodontitis and vasculogenic erectile dysfunction in Koreans. *J Periodontal Implant Sci*. 2017;47(2):96-105.
doi:10.5051/jpis.2017.47.2.96
5. Sung CE, Huang RY, Cheng WC, Kao TW, Chen WL. Association between periodontitis and cognitive impairment: Analysis of national health and nutrition examination survey (NHANES) III. *J Clin Periodontol*. 2019;(April):790-798.
doi:10.1111/jcpe.13155
6. Lin CH, Chen DY, Chao WC, Liao TL, Chen YM, Chen HH. Association between periodontitis and the risk of palindromic rheumatism: A nationwide, population-based, case-control study. *PLoS One*. 2017;12(8):1-13.
doi:10.1371/journal.pone.0182284
7. Ishimaru M, Ono S, Matsui H,

- Yasunaga H. Association between perioperative oral care and postoperative pneumonia after cancer resection: conventional versus high-dimensional propensity score matching analysis. *Clin Oral Investig*. 2019. doi:10.1007/s00784-018-2783-5
8. Lee JH, Lee JS, Park JY, et al. Association of lifestyle-related comorbidities with periodontitis: A nationwide cohort study in Korea. *Med (United States)*. 2015;94(37):1-5. doi:10.1097/MD.0000000000001567
 9. Lee CY, Kuan YH, Tsai YF, Tai CJ, Tsai TH, Huang KH. Correlation between diabetes mellitus and periodontitis in Taiwan: A nationwide cohort study. *Diabetes Res Clin Pract*. 2019;150:245-252. doi:10.1016/j.diabres.2019.03.019
 10. Mayard-Pons ML, Rilliard F, Libersa JC, Musset AM, Farge P. Database analysis of a French type 2 diabetic population shows a specific age pattern of tooth extractions and correlates health care utilization. *J Diabetes Complications*. 2015;29(8):993-997. doi:10.1016/j.jdiacomp.2015.09.007
 11. Chen PC, Tung YC, Wu PW, et al. Dental procedures and the risk of infective endocarditis. *Med (United States)*. 2015;94(43):1-6. doi:10.1097/MD.0000000000001826
 12. Tubiana S, Blotière PO, Hoen B, et al. Dental procedures, antibiotic prophylaxis, and endocarditis among people with prosthetic heart valves: Nationwide population based cohort and a case crossover study. *BMJ*. 2017;358:1-9. doi:10.1136/bmj.j3776
 13. Lee YL, Hu HY, Chou P, Chu D. Dental prophylaxis decreases the risk of acute myocardial infarction: A nationwide population-based study in Taiwan. *Clin Interv Aging*. 2015;10:175-182. doi:10.2147/CIA.S67854
 14. Chuang CY, Sun HL, Ku MS. Allergic rhinitis, rather than asthma, is a risk factor for dental caries. *Clin Otolaryngol*. 2018;43(1):131-136. doi:10.1111/coa.12912
 15. Chen SJ, Liu CJ, Chao TF, et al. Dental Scaling and Risk Reduction in Infective Endocarditis: A Nationwide Population-Based Case-Control Study. *Can J Cardiol*. 2013;29(4):429-433. doi:10.1016/j.cjca.2012.04.018
 16. Chen CK, Huang JY, Wu YT, Chang YC. Dental scaling decreases the risk of Parkinson's disease: A nationwide population-based nested case-control study. *Int J Environ Res Public Health*. 2018;15(8). doi:10.3390/ijerph15081587
 17. Lin HW, Chen CM, Yeh YC, et al. Dental treatment procedures for periodontal disease and the subsequent risk of ischaemic stroke: A retrospective population-based cohort study. *J Clin Periodontol*. 2019;(February):642-649. doi:10.1111/jcpe.13113
 18. Shin J, Kunisawa S, Fushimi K, Imanaka Y. Effects of preoperative oral

- management by dentists on postoperative outcomes following esophagectomy. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(17):e15376. doi:10.1097/md.00000000000015376
19. Ono S, Ishimaru M, Yamana H, et al. Enhanced Oral Care and Health Outcomes Among Nursing Facility Residents: Analysis Using the National Long-Term Care Database in Japan. *J Am Med Dir Assoc*. 2017;18(3):277.e1-277.e5. doi:10.1016/j.jamda.2016.11.024
 20. Larsen AJ, Rindal DB, Hatch JP, et al. Evidence supports no relationship between obstructive sleep apnea and premolar extraction: An electronic health records review. *J Clin Sleep Med*. 2015;11(12):1443-1448. doi:10.5664/jcsm.5284
 21. Shen TC, Chang PY, Lin CL, et al. Impact of periodontal treatment on hospitalization for adverse respiratory events in asthmatic adults: A propensity-matched cohort study. *Eur J Intern Med*. 2017;46:56-60. doi:10.1016/j.ejim.2017.06.005
 22. DeSimone DC, Tleyjeh IM, Correa De Sa DD, et al. Incidence of infective endocarditis caused by viridans group streptococci before and after publication of the 2007 American heart association's endocarditis prevention guidelines. *Circulation*. 2012;126(1):60-64. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.112.095281
 23. Siao MJ, Chen GS, Lee WC, Horng JT, Chang CW, Li CH. Increased risk of dental trauma in patients with allergic rhinitis: A nationwide population-based cohort study. *PLoS One*. 2017;12(7):1-9. doi:10.1371/journal.pone.0182370
 24. Chi YC, Chen JL, Wang LH, et al. Increased risk of periodontitis among patients with Crohn's disease: a population-based matched-cohort study. *Int J Colorectal Dis*. 2018;33(10):1437-1444. doi:10.1007/s00384-018-3117-4
 25. Tzeng NS, Chung CH, Yeh C Bin, et al. Are Chronic periodontitis and gingivitis associated with dementia? A nationwide, retrospective, matched-cohort study in Taiwan. *Neuroepidemiology*. 2016;47(2):82-93. doi:10.1159/000449166
 26. Messing M, Souza LC de, Cavalla F, et al. Investigating Potential Correlations between Endodontic Pathology and Cardiovascular Diseases Using Epidemiological and Genetic Approaches. *J Endod*. 2019;45(2):104-110. doi:10.1016/j.joen.2018.10.014
 27. Pitiphat W. Limited Evidence Suggested That Unfinished Root Canal Treatments May Increase the Risk of Cardiovascular Disease. *J Evid Based Dent Pract*. 2016;16(4):249-250. doi:10.1016/j.jebdp.2016.11.001
 28. Chou SH, Tung YC, Lin YS, et al. Major adverse cardiovascular events in treated periodontitis: A population-based follow-up study from Taiwan. *PLoS One*. 2015;10(6):1-13.

- doi:10.1371/journal.pone.0130807
29. Huang IS, Huang SE, Kao WT, et al. Patients with chronic periodontitis are more likely to develop upper urinary tract stone: A nation-wide populationbased eight-year follow up study. *PeerJ*. 2018;2018(7):1-11. doi:10.7717/peerj.5287
 30. Lee YL, Hu HY, Huang LY, Chou P, Chu D. Periodontal Disease Associated with Higher Risk of Dementia: Population-Based Cohort Study in Taiwan. *J Am Geriatr Soc*. 2017;65(9):1975-1980. doi:10.1111/jgs.14944
 31. Chen CK, Wu YT, Chang YC. Periodontal inflammatory disease is associated with the risk of Parkinson's disease: A population-based retrospective matched-cohort study. *PeerJ*. 2017;2017(8):1-14. doi:10.7717/peerj.3647
 32. Chen HH, Chen DY, Lai KL, et al. Periodontitis and etanercept discontinuation risk in anti-tumor necrosis factor-naive rheumatoid arthritis patients: A nationwide population-based cohort study. *J Clin Rheumatol*. 2013;19(8):432-438. doi:10.1097/RHU.0000000000000041
 33. Lee YT, Lee HC, Hu CJ, et al. Periodontitis as a Modifiable Risk Factor for Dementia: A Nationwide Population-Based Cohort Study. *J Am Geriatr Soc*. 2017;65(2):301-305. doi:10.1111/jgs.14449
 34. Ishimaru M, Matsui H, Ono S, Hagiwara Y, Morita K, Yasunaga H. Preoperative oral care and effect on postoperative complications after major cancer surgery. *Br J Surg*. 2018;105(12). doi:10.1002/bjs.10915
 35. Suzuki S, Yoshino K, Takayanagi A, et al. Relationship between Blood HbA1c Level and Decayed Teeth in Patients with Type 2 Diabetes: A Cross-sectional Study. *Bull Tokyo Dent Coll*. 2019;60(2):89-96. doi:10.2209/tdcpublication.2018-0039
 36. Chen HH, Huang N, Chen YM, et al. Association between a history of periodontitis and the risk of rheumatoid arthritis: A nationwide, population-based, case-control study. *Ann Rheum Dis*. 2013;72(7):1206-1211. doi:10.1136/annrheumdis-2012-201593
 37. Chou YY, Lai KL, Chen DY, Lin CH, Chen HH. Rheumatoid arthritis risk associated with periodontitis exposure: A nationwide, population-based cohort study. *PLoS One*. 2015;10(10):1-10. doi:10.1371/journal.pone.0139693
 38. Chen DY, Lin CH, Chen YM, Chen HH. Risk of atrial fibrillation or flutter associated with periodontitis: A nationwide, population-based, cohort study. *PLoS One*. 2016;11(10):1-14. doi:10.1371/journal.pone.0165601
 39. Chen TT, Yeh YC, Chien KL, Lai MS, Tu YK. Risk of infective endocarditis after invasive dental treatments. *Circulation*. 2018;138(4):356-363. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.117.033131
 40. Kim K, Choi S, Chang J, et al. Severity

- of dental caries and risk of coronary heart disease in middle-aged men and women: a population-based cohort study of Korean adults, 2002–2013. *Sci Rep.* 2019;9(1):1-7. doi:10.1038/s41598-019-47029-3
41. Yoo J-J, Kim D-W, Kim M, Kim Y-T, Yoon J-H. The effect of diabetes on tooth loss caused by periodontal disease: A nationwide population-based cohort study in South Korea. *J Periodontol.* 2019;90(6):576-583. doi:10.1002/JPER.18-0480
 42. Yoo JJ, Yoon JH, Kang MJ, 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.* 2019;19(1):1-10. doi:10.1186/s12903-019-0750-4
 43. Nasseh K, Vujicic M, Glick M. The Relationship between Periodontal Interventions and Healthcare Costs and Utilization. Evidence from an Integrated Dental, Medical, and Pharmacy Commercial Claims Database. *Heal Econ (United Kingdom).* 2017;26(4):519-527. doi:10.1002/hec.3316
 44. Pasquali SK, He X, Mohamad Z, et al. Trends in endocarditis hospitalizations at US children's hospitals: Impact of the 2007 American Heart Association antibiotic prophylaxis guidelines. *Am Heart J.* 2012;163(5):894-899. doi:10.1016/j.ahj.2012.03.002
 45. Teng PR, Lin MJ, Yeh LL. Utilization of dental care among patients with severe mental illness: A study of a National Health Insurance database. *BMC Oral Health.* 2016;16(1):1-7. doi:10.1186/s12903-016-0280-2
 46. Chen CK, Wu YT, Chang YC. Association between chronic periodontitis and the risk of Alzheimer's disease: A retrospective, population-based, matched-cohort study. *Alzheimer's Res Ther.* 2017;9(1):1-7. doi:10.1186/s13195-017-0282-6
 47. Sun YH, Nfor ON, Huang JY, Liaw YP. Association between dental amalgam fillings and Alzheimer's disease: A population-based cross-sectional study in Taiwan. *Alzheimer's Res Ther.* 2015;7(1):1-6. doi:10.1186/s13195-015-0150-1
 48. Kim YT, Choi JK, Kim DH, Jeong SN, Lee JH. Association between health status and tooth loss in Korean adults: Longitudinal results from the National Health Insurance Service-Health Examinee Cohort, 2002-2015. *J Periodontal Implant Sci.* 2019;49(3):158-170. doi:10.5051/jpis.2019.49.3.158
 49. Huang JL, Chen WK, Lin CL, et al. Association between intensive periodontal treatment and spontaneous intracerebral hemorrhage-a nationwide, population-based cohort study. *Medicine (Baltimore).* 2019;98(10):e14814. doi:10.1097/MD.00000000000014814
 50. Lee JH, Kweon HHI, Choi JK, Kim YT, Choi SH. Association between

periodontal disease and prostate
cancer: results of a 12-year
longitudinal cohort study in South
Korea. *J Cancer*. 2017;8(15).
doi:10.7150/jca.20532

表 1. 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
		ti- tle/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 2. 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
Bengts-son 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 interval, 0.00–1.64), respectively (P=0.061 from Poisson regression)	0	
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	HealthPartners data	Insured members with dental encounter	Missing pre-molar	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 Base-line characteristicsをアウトカムと同時に同定
Lee ⁴	2017	J Periodontal Implant Sci	South Korea	National Health Insurance Database	General population	Flap surgery for periodontitis	Erectile dysfunction	Cohort	Logistic regression	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 characteristicsをアウトカムと同時に同定
Lee ⁸	2015	Med (United States)	South Korea	National Health Insurance Database	General population	Periodontitis	Lifestyle-Related Comorbidities (cerebral infarction, angina pectoris, myocardial infarction, hypertension, diabetes mellitus, rheumatoid arthritis, erectile dysfunction, osteoporosis, and obesity)	Cohort	Logistic regression	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 characteristicsをアウトカムと同時に同定
Lee ⁹	2019	Diabetes Res Clin Pract	Taiwan	National Health Insurance Database	General population	Periodontitis(outcome)	Diabetes mellitus(exposure)	Matched cohort	PS match Cox regression	78768	Hazard ratio = 1.04, 95% confidence interval [CI]: 1.01–1.08	1	Diabetes mellitus→Periodontitisの関連を検討
Lee ¹³	2015	Clin Interv Aging	Taiwan	National Health Insurance Database	General population	Dental prophylaxis (oral care)	Myocardial infarction	Cohort	Cox regression	720361	Hazard ratio = 0.90, 95% confidence interval =0.86–0.95(compared with non PD)	0	歯周病の重症度調整なし 歯周病なし群

													はコントロールとして不適 (Periodontitis without treatment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 Soc	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 differences	338420	discharge to home odds ratio = 1.07; 95% confidence interval: 1.02~1.12; P = .008	1	
Pasqualetto ⁴	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 Pract	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 Baseline 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 Baseline 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