

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
：歯周病治療介入による循環器疾患への影響の研究レビュー

研究分担者 山田 聡（東北大学 歯学研究科 教授）
研究協力者 永井 雅人（東北大学 歯学研究科 助教）
Upul cooray（東北大学 歯学研究科 大学院生）
Tselmuun Chinzorig（東北大学 歯学研究科 大学院生）
木山 朋美（東北大学 東北メディカル・メガバンク機構 助教）
相田 潤（東北大学 歯学研究科 准教授）

研究要旨：多くの観察研究が、歯周病が循環器疾患（CVD）と関連することを示している。しかしながら、すでに歯周病を有する者に対してその治療を行うことで CVD を予防できるかどうかは明らかではない。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、最新のエビデンスに更新することを目的とした。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。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・コントロールド・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。

A. 研究目的

これまでの研究より、歯周病が循環器疾患（CVD）と関連することが示されている。しかしながら、すでに歯周病を有する者に対してその治療を行うことで CVD を予防できるかどうか、介入の効果は明らかではない。

そこで本研究では、歯周病治療と CVD のシステマティックレビューを検索し、さらに最

新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、エビデンスの更新を行うことを目的とした。

B. 研究方法

システマティックレビューは 1 本しか存在しておらず¹、この研究以降の 2014 年 5 月 1

日から 2019 年 11 月 25 日までに収載された歯周病治療と CVD に関する文献を Pub Med および Web of Science 内で以下のワードで検索した。

(“longitudinal” OR “cohort” OR “cross-sectional” OR “case-crossover” OR “time series” OR “repeated cross-sectional” OR “natural experiment” OR “quasi-experiment” OR “nested case-control” OR “case-control”) AND (“periodontal disease”) AND (“cardio vascular disease” OR “stroke” OR “cerebral infarction” OR “cerebral hemorrhage” OR “subarachnoid hemorrhage” OR “myocardial infarction” OR “coronary heart disease” OR “ischemic heart disease” OR “heart failure”) AND (“regression analysis” OR “regression model” OR “mediation analysis” OR “survival analysis” OR “cox proportional hazard model” OR “generalized estimating equation” OR “multilevel” OR “instrumental variable” OR “causal mediation analysis” OR “mendelian randomization” OR “propensity score” OR “fixed-effect model” OR “difference-in-differences” OR “Regression discontinuity” OR “marginal structural model” OR “g-formula” OR “g-estimation” OR “inverse probability of treatment weighting”)

その後 title と abstract から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同定し、エビデンステーブルを作成した。

(倫理面への配慮)

この研究では、個人を対象とした調査等に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) 歯周病治療と CVD のシステマティックレビュー

歯周病治療と CVD のシステマティックレビューは 2014 年に実施された 1 本だけであった¹。この中では、無作為化比較試験または疑似無作為化比較試験による研究は 1 件しか報告されていない。この研究の対象者は 3 年以内に冠動脈イベントを発症または 1 つの冠動脈が 50%以上閉塞している 303 人であり、歯周病治療群とコミュニティケア群に割り付けられた。研究は多施設、一重盲検の無作為化比較試験 (RCT) である。6~25 ヶ月の追跡期間中、死亡は報告されず、慢性歯周炎患者の CVD 再発リスクは低下したものの統計学的に有意な治療効果は示されなかった (リスク比: 0.72、95%信頼区間: 0.23 - 2.22)。また、研究は high risk of bias に分類され、エビデンスの質は low quality と評価された。

2) システマティックレビュー以降の研究レビュー

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、歯周病を有する者を対象としてその治療と CVD の関連を検討した新たな研究は、3 件のコホート研究のみであり²⁻⁴、RCT は行われていなかった (Table)。内 1 件は、コホート内で治療の有無の確率を propensity score でマッチさせるとともに、競合リスクを考慮して解析していた。3 件のコホート研究の内 2 件は歯周病の治療・ケアと脳卒中との関連を検討していた。他の 1 件は CVD による入院について検討していた。

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 アウトカムリスクは対照群に比し低かった。

D. 考察

歯周病治療が CVD リスクを低下させる傾向が、先行のシステマティックレビューに含まれた 1 件の RCT で示されていた。ただし、この研究は統計学的に有意な関連を示しておらず、研究デザインも質が低いとされており、注意が必要である。対象者数の少なさが、リスクを減らす傾向であるものの、有意差が認められなかった理由かもしれない。このシステマティックレビュー以降の研究では、観察研究しか存在しなかったが、いずれも歯周病治療が CVD のリスクを下げる方向の関連を示していた。これまで実施された観察研究からは、歯周病を有する者に対してその治療を行うことで CVD アウトカムリスクが低下することが一貫して示唆されていたが、今回レビューされた研究も同様の結果であった。

Li C, et al. のシステマティックレビュー以降に新しい RCT が実施されていない理由として、対象者が歯周病を有する者であるため、治療介入を行わないことの倫理的な問題が考えられる。観察研究においてはこうした倫理的な問題は存在しないが、RCT と異なりバイアスの問題が生じる。コホート研究が観察研究として信頼性が高いものの、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る可能性があり、比較可能性が十分に担保されているとは限らない。また、歯周病も CVD も長期的な経緯をたどるため、長期間フォローアップする大規模な介入研究の実施可能性が低いことも理由として挙げられる。

こうした RCT の実現可能性の問題が存在するため、歯周病を有する者に対してその治療をすることが CVD リスク低下に有効かどうか、因果関係を明らかにするためには、コホートデータを用いて疑似 RCT のデザインを組む必要があるだろう。例えば、Huang ST, et al. の研究は傾向スコア (propensity score) を用いて治療を受ける確率をマッチさせた上で

治療群と非治療群の比較を行っている。今後はこのようなデザインの研究や、propensity score を用いた解析という点では、inverse probability of treatment weighting を用いた解析など複数実施し、再度メタアナリシスを行うことで歯周病を有する者においてもその治療が CVD リスクの低下に寄与するかどうか明らかとなる。こうした準実験的なデザインの研究としては、個人の時間に依存しない要因 (未測定の変因も含む) の影響を取り除ける固定効果分析やケースクロスオーバー研究などのセルフ・コントロールド・スタディ、疑似的な RCT といえる操作変数法を用いた研究などが望まれる。時系列的に対象者を追跡しているコホート研究やレセプトデータでこうした解析を実施する研究は最近増えつつある。日本は国民皆保険制度で歯周病治療がカバーされており、国際的に歯周治療が受診しやすい国である。日本におけるこれらの手法を用いた研究による検証が望まれる。

結論として、歯周病治療による CVD への影響の研究は少なく、介入研究の実施の難しさがうかがえた。先端的な手法を用いた、観察研究からの因果推論を実施する研究が求められる。

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. Li C, et al. Periodontal therapy for the management of cardiovascular disease in patients with chronic periodontitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 11: CD009197.
2. Huang ST, et al. Intensive

Periodontal Treatment Reduces Risks of Hospitalization for Cardiovascular Disease and All-Cause Mortality in the Hemodialysis Population. *J Clin Med* 2018; 7: pii: E344.

3. Lin HW, 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; 46: 642-649.
4. Huang JL, et al. Association between intensive periodontal treatment and spontaneous intracerebral hemorrhage-a nationwide, population-based cohort study. *Medicine* 2019; 98: e14814.

Table. 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.