

厚生労働科学研究費補助金

環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業

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

令和元年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 相田 潤

令和2（2020）年 5月

目 次

I. 総括研究報告

- 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 ----- 1
東北大学 大学院歯学研究科 相田潤

II. 分担研究報告

- 1 口腔の健康と認知症のレビュー ----- 30
東北大学 大学院歯学研究科 相田潤
- 2 口腔の健康と呼吸器疾患との関連についてのレビュー ----- 42
名古屋大学 大学院医学系研究科 竹内研時
- 3 レセプトデータを用いた研究のレビュー ----- 60
東京大学 医学系研究科 大野幸子
- 4 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 ----- 76
東北大学 大学院歯学研究科 山田聡
- 5 歯周病治療と糖尿病との関連についての研究のレビュー ----- 81
東北大学 大学院歯学研究科 小坂健

- III. 研究成果の刊行に関する一覧表 ----- 88

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

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
：口腔の健康と認知症のレビュー

研究総括者 相田 潤（東北大学 歯学研究科 准教授）
研究協力者 山本貴文（東北大学 歯学研究科 助教）
木内 桜（東北大学 歯学研究科 大学院生）
Hazem Abbas（東北大学 歯学研究科 大学院生）

研究要旨：認知症は現在の超高齢社会において、要介護状態となる原因の一つであり、対策が望まれる喫緊の課題である。認知症高齢者は、認知機能の低下により、口腔の状態を健康に保つことが困難と考えられる。Maldonado らのシステマティックレビューでは、認知症であることが、口腔の健康の悪化と関連していることが示されている。しかし、口腔の健康の悪化が認知症につながることを示唆する先行研究も存在する。そこで本研究では、口腔の健康と認知機能との関連について文献レビューを行い研究手法及び、そのエビデンスを確認した。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。しかし研究デザインに不備がある研究（未測定の交絡因子の存在など）も多く、因果関係の存在を結論付けることは難しい。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。

A. 研究目的

認知症は超高齢社会である我が国において、高齢者の要介護状態となる原因の一つであり、対策が望まれる喫緊の課題である¹。2018 年のアルツハイマーレポートにおいては、認知症高齢者は全世界で約 5000 万人程度存在することが報告されており、2050 年に 1 億 5000 万人まで増加すると推計されている²。日本においては、2012 年時点で 462 万人が認知症であり、軽度認知障害（MCI）を含めると 65 歳以上の約 4 人に 1 人が認知症もしくはその予

備群といわれている。

認知症高齢者においては、認知機能の低下により、口腔の状態を健康に保つことが難しいと考えられる。これまでの先行研究から認知症患者や認知機能が低下した者の口腔内の状態が悪いことが報告されている。2018 年に発表された Maldonado らのシステマティックレビューでは、健康な対象者と比べ認知症の対象者において、口腔状態の悪化が報告されている³。

一方で、歯周疾患や口腔の状態が認知症の

進行や認知機能の低下に影響を与える可能性も先行研究から報告されている。メカニズムとしては歯周疾患の慢性炎症の増悪が認知機能に影響を与えるという報告⁴や、咀嚼運動に伴う脳への刺激が認知機能（海馬依存性認知機能）に影響を与えうる可能性⁵などがあるが、疫学的な検証は必ずしも十分ではない。

そこで本研究では、現段階でのシステマティックレビューの検索とそのレビュー以降の文献のシステマティックレビューを行い、口腔の状態と認知機能との関連について最新のエビデンスを確認することを目的とした。

B. 研究方法

PubMed および Web of Science 内でキーワード検索(検索式: ("oral health" OR "tooth loss" OR "number of remaining teeth" OR "number of teeth" OR "edentulous" OR "caries" OR "periodontal disease" OR "gingivitis") AND "dementia" AND "systematic review")を行い、その後 title と abstract から口腔の健康と認知症との関連を検討した文献を同定した。得られた結果に基づき、以下の3つを行った: ①検索で得られたシステマティックレビューをまとめる、②直近で最も対象範囲が広く、かつ重要と判断されたシステマティックレビューを1つ選択し、その概要を記載、③そのシステマティックレビュー以降に出版された口腔の健康と認知症に関する文献をエビデンステーブルにまとめ、結果について記述した。口腔の健康の定義を、歯周病と現在歯数の2つに分けて検索を行い、結果にまとめた。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。最終検索は2020年1月17日に行った。

(倫理面への配慮)

この研究では、個人を対象とした調査等は

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

まず、システマティックレビューを検索した結果、PubMed より 29 本、Web of Science より 26 本の論文が検索された。このうち、重複を除いた 22 本がシステマティックレビューとして選択された^{2, 3, 12-21, 4, 22, 23, 5-11}。対象となる研究デザインは RCT, Cohort, Case-control, Cross-sectional と幅広くレビューが行われていた。

重要なシステマティックレビューの紹介

認知症と歯周疾患との関連についてのシステマティックレビュー³

Clinical periodontal variables in patients with and without dementia—a systematic review and meta-analysis. Clin Oral Investig. 2018 Sep;22(7):2463-2474. doi: 10.1007

この文献では、認知症発症と歯周疾患に関連があるかを明らかにするために、MEDLINE と EMBASE を用いてシステマティックレビューを行い、その後メタアナリシスを行った。文献検索を行い、476 件中最終的に 7 編の論文がシステマティックレビューに含められた。その後、メタアナリシスに適しているものが 5 編選ばれた。7 編のうち、Case-control が 2 編、Cohort 研究が 2 編、Cross-sectional が 3 編であった。対象年齢は 50 歳～107 歳、参加者の人数は 25 名～180 名であった。メタアナリシスに選択された各文献の評価は Newcastle-Ottawa Scale で評価され、いずれも高いスコアとなっていた(9 点満点中 9 点が 2 編、9 点満点中 6 点が 1 編、7 点満点中 6 点が 2 点)。歯周疾患に関する定義を、以下に示

す5項目とし、これらについてメタアナリシスを行い、最後にすべてを統合して解析を行った；BOP (bleeding on probing) と認知症との関連は 35.72 (31.95–39.50) と有意な関連を認めた。GBI (gingival bleeding index) と認知症との関連は 6.98 (–0.11–14.07) と有意な関連は認めなかった。PI (plaque index) と認知症との関連は 15.95 (8.26–23.64) と有意な関連を認めた。PPD (Periodontal probing depth) と認知症との関連は 1.46 (1.30–1.62) と有意な関連を認めた。CAL (clinical attachment level) と認知症との関連は 2.53 (2.42–2.63) と有意な関連を認めた。すべての歯周疾患要件と、認知症との関連は 0.53 (0.44–0.62) と有意な関連を認めた。各検討において問題となる異質性は確認されなかった。結果として、歯周病と認知症の関連が確認された。

重要なシステマティックレビュー以降の研究

次にこのシステマティックレビュー以降の研究において文献検索を行った。2017年1月1日以降について (Alzheimer's disease OR Alzheimer OR cognitive decline OR dementia) AND (periodontal disease OR periodontitis) で検索をかけたところ、19件の文献が該当した^(21, 24, 33-41, 25-32)。結果を表1に示す。横断研究が3件、縦断研究が11件、レビューが3件、システマティックレビューが1件、メタアナリシスが1件であった。すべての文献において、Maldonadoらのシステマティックレビューの結果と同様の関連が認められた。

さらに、検索語句に "tooth loss" OR "edentulous" を追加したところ、更に12件の文献が該当した^{22, 23, 50, 51, 42-49}。結果を表2に示す。横断研究が1件、コホート研究が9件、システマティックレビューが2件であった。歯周疾患と認知症のシステマティックレビュ

一の結果と同様に、すべての文献で現在歯数と認知症との間の関連を認めていた。

31本のうち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いた。一方で、口腔の健康の悪化から、認知症の発症の経路を検証した文献は28本であった。いずれの文献でも、両者の間には関連が認められていた。

D. 考察

口腔の健康と認知症の間には、双方向性の関係があり、口腔の健康が認知症発生に影響する方向性の関連を示す文献が複数確認された。しかし注意すべき点として、母集団の数の不足、社会経済状況などの変数の調整不足、認知症の診断基準や口腔の健康の調査指標の統一性の欠落、未知の交絡因子への対応の不足など、研究デザインや統計学的手法に改良の余地がある研究も多い。

認知症の転帰は長期的であるため、無作為化比較試験は現実性が必ずしも高いとはいえないため、観察研究から因果推論を行う必要があると考えられる。今後求められる研究として、差の差の分析や固定効果分析など個人の時間に依存しない未知の交絡要因を調整する手法による分析、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を、大規模コホート研究や医療ビッグデータのデータに適用した因果推論を行う必要がある。

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. 2 健康・福祉 | 平成30年版高齢社会白書 (全体版) - 内閣府. Available at: https://www8.cao.go.jp/kourei/whitepaper/w-2018/html/zenbun/s3_2_2.html. (Accessed: 14th January 2020)
2. Christina Patterson. World Alzheimer Report 2018 - The State of the Art of Dementia Research: New Frontiers; World Alzheimer Report 2018. *Alzheimer's Dis. Int.* 48 (2018). doi:10.1111/j.0033-0124.1950.24_14.x
3. Maldonado, A., Laugisch, O., Bürgin, W., Sculean, A. & Eick, S. Clinical periodontal variables in patients with and without dementia—a systematic review and meta-analysis. *Clin. Oral Investig.* **22**, 2463–2474 (2018).
4. Kamer, A. R. *et al.* Inflammation and Alzheimer's disease: Possible role of periodontal diseases. *Alzheimer's Dement.* **4**, 242–250 (2008).
5. Chen, H., Iinuma, M., Onozuka, M. & Kubo, K. Y. Chewing maintains hippocampus-dependent cognitive function. *Int. J. Med. Sci.* **12**, 502–509 (2015).
6. Nangle, M. R. *et al.* Oral Health and Cognitive Function in Older Adults: A Systematic Review. *Gerontology* **65**, 659–672 (2019).
7. Alvarenga, M. O. P. *et al.* Masticatory Dysfunction by Extensive Tooth Loss as a Risk Factor for Cognitive Deficit: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front. Physiol.* **10**, (2019).
8. Acharya, A. *et al.* Dental conditions associated with preventable hospital admissions in Australia: a systematic literature review. *BMC Health Serv. Res.* **18**, 1–12 (2018).
9. Delwel, S. *et al.* Oral hygiene and oral health in older people with dementia: a comprehensive review with focus on oral soft tissues. *Clin. Oral Investig.* **22**, 93–108 (2018).
10. Gusman, D. J. R. *et al.* Periodontal disease severity in subjects with dementia: A systematic review and meta-analysis. *Arch. Gerontol. Geriatr.* **76**, 147–159 (2018).
11. Foley, N. C., Affoo, R. H., Siqueira, W. L. & Martin, R. E. A systematic review examining the oral health status of persons with dementia. *JDR Clin. Transl. Res.* **2**, 330–342 (2017).
12. Delwel, S. *et al.* Oral health and orofacial pain in older people with dementia: a systematic review with focus on dental hard tissues. *Clin. Oral Investig.* **21**, 17–32 (2017).
13. Tonsekar, P. P., Jiang, S. S. & Yue, G. Periodontal disease, tooth loss and dementia: Is there a link? A systematic review. *Gerodontology* **34**, 151–163 (2017).
14. Hoben, M. *et al.* Effective strategies to motivate nursing home residents in oral care and to prevent or reduce responsive behaviors to oral care: A systematic review. *PLoS One* **12**, 1–20 (2017).
15. Tada, A. & Miura, H. Association between mastication and cognitive status: A systematic review. *Arch. Gerontol. Geriatr.* **70**, 44–53 (2017).
16. Wu, B., Fillenbaum, G. G., Plassman, B. L. & Guo, L. Association between Oral Health and Cognitive Status: A Systematic Review. *J. Am. Geriatr. Soc.* **64**, 739–751 (2016).
17. Cerutti-Kopplin, D. *et al.* Tooth loss increases the risk of diminished cognitive function: A systematic review and meta-analysis. *JDR Clin. Transl. Res.* **1**, 10–19 (2016).
18. Yi Mohammadi, J. J., Franks, K. & Hines, S. Effectiveness of professional oral health care intervention on the oral health of residents with dementia in residential aged care facilities: a systematic review protocol. *JBI database Syst. Rev. Implement. reports* **13**, 110–122 (2015).
19. Low, L. F. *et al.* A systematic review of interventions to change staff care practices in order to improve resident outcomes in nursing homes. *PLoS One* **10**, 1–60 (2015).
20. Rozas, N. S., Sadowsky, J. M. & Jeter, C. B. Strategies to improve dental health in elderly patients with cognitive impairment: A systematic review. *Journal of the American Dental Association* **148**, 236-245.e3 (2017).
21. Nascimento, P. C. *et al.* Association Between Periodontitis and Cognitive Impairment in Adults: A Systematic Review. *Front. Neurol.* **10**, (2019).

22. Fang, W. L. *et al.* Tooth loss as a risk factor for dementia: Systematic review and meta-analysis of 21 observational studies. *BMC Psychiatry* **18**, 1–11 (2018).
23. Oh, B. *et al.* Association between residual teeth number in later life and incidence of dementia: A systematic review and meta-analysis. *BMC Geriatr.* **18**, 1–9 (2018).
24. Iwasaki, M. *et al.* Longitudinal relationship of severe periodontitis with cognitive decline in older Japanese. *J. Periodontal Res.* **51**, 681–688 (2016).
25. Tzeng, N. S. *et al.* Are Chronic periodontitis and gingivitis associated with dementia? A nationwide, retrospective, matched-cohort study in Taiwan. *Neuroepidemiology* **47**, 82–93 (2016).
26. Harding, A., Gonder, U., Robinson, S. J., Crean, S. J. & Singhrao, S. K. Exploring the association between Alzheimer's disease, oral health, microbial endocrinology and nutrition. *Front. Aging Neurosci.* **9**, 1–13 (2017).
27. Zenthöfer, A. *et al.* Poor dental hygiene and periodontal health in nursing home residents with dementia: an observational study. *Odontology* **105**, 208–213 (2017).
28. Pritchard, A. B., Crean, S. J., Olsen, I. & Singhrao, S. K. Periodontitis, microbiomes and their role in Alzheimer's Disease. *Front. Aging Neurosci.* **9**, 1–10 (2017).
29. Chen, C. K., Wu, Y. T. & Chang, Y. C. Association between chronic periodontitis and the risk of Alzheimer's disease: A retrospective, population-based, matched-cohort study. *Alzheimer's Res. Ther.* **9**, 1–7 (2017).
30. Leira, Y. *et al.* Is Periodontal Disease Associated with Alzheimer's Disease? A Systematic Review with Meta-Analysis. *Neuroepidemiology* **48**, 21–31 (2017).
31. Lee, Y. L., Hu, H. Y., Huang, L. Y., Chou, P. & Chu, D. Periodontal Disease Associated with Higher Risk of Dementia: Population-Based Cohort Study in Taiwan. *J. Am. Geriatr. Soc.* **65**, 1975–1980 (2017).
32. Lee, Y. T. *et al.* Periodontitis as a Modifiable Risk Factor for Dementia: A Nationwide Population-Based Cohort Study. *J. Am. Geriatr. Soc.* **65**, 301–305 (2017).
33. Sørensen, C. E. *et al.* Hyposalivation and poor dental health status are potential correlates of age-related cognitive decline in late midlife in Danish men. *Front. Aging Neurosci.* **10**, 1–7 (2018).
34. Nilsson, H., Sanmartin Berglund, J. & Renvert, S. Longitudinal evaluation of periodontitis and development of cognitive decline among older adults. *J. Clin. Periodontol.* **45**, 1142–1149 (2018).
35. Nilsson, H., Berglund, J. S. & Renvert, S. Periodontitis, tooth loss and cognitive functions among older adults. *Clin. Oral Investig.* **22**, 2103–2109 (2018).
36. Lee, J. H., Choi, J. K., Jeong, S. N. & Choi, S. H. Charlson comorbidity index as a predictor of periodontal disease in elderly participants. *J. Periodontal Implant Sci.* **48**, 92–102 (2018).
37. Pazos, P. *et al.* Association between periodontal disease and dementia: A literature review. *Neurologia* **33**, 602–613 (2018).
38. Dorina Lauritano *et al.* Aging and oral care: An observational study of characteristics and prevalence of oral diseases in an Italian cohort. *Int. J. Environ. Res. Public Health* **16**, (2019).
39. Yoo, J. J., Yoon, J. H., Kang, M. J., 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* **19**, 1–10 (2019).
40. Bevilacqua, L. *et al.* Constructional apraxia screening and oral health among hospitalized older adults: A cross-sectional study. *Spec. Care Dent.* **39**, 491–496 (2019).
41. Choi, S. *et al.* Association of Chronic Periodontitis on Alzheimer's Disease or Vascular Dementia. *J. Am. Geriatr. Soc.* **67**, 1234–1239 (2019).
42. Takeuchi, K. *et al.* Tooth Loss and Risk of Dementia in the Community: the Hisayama Study. *J. Am. Geriatr. Soc.* **65**, e95–e100 (2017).
43. Chen, J. *et al.* Tooth Loss Is Associated With Increased Risk of Dementia and With a Dose-Response Relationship. *Front. Aging*

- Neurosci.* **10**, 1–9 (2018).
44. Hatta, K. *et al.* Influence of lack of posterior occlusal support on cognitive decline among 80-year-old Japanese people in a 3-year prospective study. *Geriatr. Gerontol. Int.* **18**, 1439–1446 (2018).
 45. Saito, S. *et al.* Association between tooth loss and cognitive impairment in community-dwelling older Japanese adults: A 4-year prospective cohort study from the Ohasama study. *BMC Oral Health* **18**, 1–8 (2018).
 46. Dintica, C. S. *et al.* Tooth loss is associated with accelerated cognitive decline and volumetric brain differences: a population-based study. *Neurobiol. Aging* **67**, 23–30 (2018).
 47. Kato, H. *et al.* Tooth loss-associated cognitive impairment in the elderly: A community-based study in Japan. *Intern. Med.* **58**, 1411–1416 (2019).
 48. Ki, S., Yun, J., Kim, J. & Lee, Y. Association Between Dental Implants and Cognitive Function in Community-dwelling Older Adults in Korea. *J. Prev. Med. Public Health* **52**, 333–343 (2019).
 49. Nakahori, N. *et al.* Socioeconomic status and remaining teeth in Japan: Results from the Toyama dementia survey. *BMC Public Health* **19**, 1–9 (2019).
 50. Iwasaki, M. *et al.* Periodontitis, periodontal inflammation, and mild cognitive impairment: A 5-year cohort study. *J. Periodontal Res.* **54**, 233–240 (2019).
 51. Wright, F. A. C. *et al.* Chewing function, general health and the dentition of older Australian men: The Concord Health and Ageing in Men Project. *Community Dent. Oral Epidemiol.* 134–141 (2018).
doi:10.1111/cdoe.12435

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/community-dwelling)	No. of par- ticipants	exposure	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 dis- ease	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- sec- tional	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, Mi- crobiomes	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 Soren- sen	2018	Front Aging Neurosci. 2018	middle-aged men with no cognitive de- cline at baseline	193	xerostomia (day- time & nocturnal)	2 Intelligence tests, Børge Priens Prøve (BPP), Intelligence-Struktur- Test (I-S-T 2000 R)	Cross- sec- tional	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 periodon- titis	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 Lauri- tano	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, peri- odontal tissues, bone	Cohort	The correlation index r showed the presence of a linear correlation

							crests		
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.	Aurhours (, et al.)	year	Journal	Setting(Inpatient/comunnity-dwelling)	No. of participants	expousure	outcome	design	effectsize/result
1	B Oh	2018	BMC Geriatr. 2018	419 articles and 11 studies(age 52 to 75)	11 studies	tooth loss	risk of dementia	Systematic 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 participants at base line	2715	tooth loss	MMSE, Regional brain volumes (mL) and white matter hyperintensities	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 individuals	number of natural 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 patients.	8 cohort studies were included, containing a total of 14,362 samples and 2,072 dementia 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 posterior occlusal	cognitive function	Cohort	A lack of posterior occlusal support was a significant variable (odds ratio 1.55, P = 0.03) for cognitive decline

						support			
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 Periodontol 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).

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煙の課題と言える。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。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（肺がんは新生物に分類）。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煙の課題と言える。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^{1,2}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³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^{4,5}(表2)。Mehtonenらのコホート研究⁴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⁵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⁶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⁵(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⁷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^{5,8,9}(表 2)。Goto らのコホート研究⁸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⁵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⁹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¹⁰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¹¹⁻¹⁴(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¹¹⁻¹³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¹⁵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^{11,16,17}(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¹⁶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¹¹とFujiwaraら¹⁷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¹¹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¹⁷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³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⁴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を示された。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⁶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¹⁸。

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⁷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⁸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¹⁰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¹⁵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¹⁶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. ³	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. 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. 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	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. 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 older patients with a cerebrovascular disease) 2: case-control 5: cohort 1: cross-sectional 1: case-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。
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	Incidence rate of nursing home-acquired pneumonia (NHAP) (Follow-up: 18 months) Incidence proportion of NHAP (Follow-up: 24 months) Pneumonia-associated mortality	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:	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。

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. ⁴	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. ⁵	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. ⁵	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. 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.	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. 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 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	Cabre et al. ¹³	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. ¹¹	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. ¹²	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)

			Public Health				up: 1 year			score, occupation		
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 ± 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. ¹⁶	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. 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	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 ≥ 37.5 or
awareness of dif-
ficulty in breath-
ing)

口腔ケア	Fuji- wara et al. ¹⁷	2019	Gerodo ntol- ogy	Japan	46 patients older than 65 years admitted to a core hos- pital	Prospec- tive co- hort study	Baseline: April 15, 2010 Follow- up: 32 months	Loss of oral self-care ability (based on ability to brush inde- pendently, denture use and ability to rinse their mouths based on a mod- ified manual of oral functional improvement (Brushing, Denture Wearing and Mouth Rinsing index))	Incidence of pneu- monia (from medical rec- ords)	Sex, hyposali- vation, nutri- tion status, tooth missing pattern, sys- tematic disease	Cox propor- tional haz- ards analy- sis	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.

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。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

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.

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
：歯周病治療と糖尿病との関連についての研究のレビュー

研究分担者 小坂 健（東北大学 歯学研究科 教授）
研究協力者 草間太郎（東北大学 歯学研究科 大学院生）
梅原典子（東北大学 歯学研究科 大学院生）

研究要旨：平成 29 年度患者調査より、日本国内における糖尿病患者数は約 330 万人にのぼり、重症化による糖尿病性腎症をはじめとする合併症の予防が必要とされている。過去の研究から歯周病と糖尿病との関連性が指摘されてきており、糖尿病患者に対して歯周病治療を行うことにより血糖値を低下させることができる可能性が指摘されてきた。これまで、その効果を実証するために世界中で多くの研究が行われてきた。そこで本研究では、それらの研究についてのレビューを行い研究手法及び、そのエビデンスの確認を行うことを目的とした。また、それを踏まえて因果推論を中心に据えた今後の研究の方向性、実際の医療の現場における有効性について考察した。第一段階として、既存のメタアナリシスの有無を確認した。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、これらの中、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。今までの研究を踏まえた上での、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。

A. 研究目的

平成 29 年度患者調査より、日本国内における糖尿病患者数は約 330 万人にのぼり、大きな健康問題の一つである。糖尿病は重症化することにより糖尿病性腎症をはじめとする重篤な合併症の発症につながる。これらの合併症は患者の QoL を著しく低下させるだけでなく¹、透析治療をはじめ医療費の増加にもつながってしまう²。そのため、糖尿病患者においては重症化の予防が重要となる。過去の研究

から歯周病と糖尿病との関連性が指摘されてきている。そのため、糖尿病患者に対して歯周病治療を行うことにより、血糖値の低下およびコントロールができるとの仮説が立てられた。これまで、糖尿病患者に対する歯周病治療による血糖コントロールの可能性について、多くの臨床研究により検証が行われてきた。本研究の目的は、それら過去の研究をレビューするとともに、その結果について因果推論の観点からも考察し、今後の研究方法の

提案を行っていくことである。

B. 研究方法

本研究は、文献データベースを基にしたシステマティック・レビューである。PubMedおよびWeb of Scienceのデータを検索した。

レビューの実施手順は次のとおりである。まず、既存のシステマティック・レビューの有無についてデータベースにて検索した。検索キーワードとしては、“periodontal therapy” OR “periodontal treatment” AND diabetes AND “systematic review”を用い、糖尿病患者に対する歯周病治療による血糖コントロールの効果について検証した論文のみを含めた。次に、検索されたシステマティック・レビューの内、最も多くの研究を含んだレビュー以降の新たな研究の有無を検索した。

ここで検索されたシステマティック・レビューがランダム化比較試験(RCT)についてのメタアナリシスを行っていたため、そのレビュー以降の新たな研究の検索は、RCTのみに絞って行った。検索キーワードは、“periodontal therapy” OR “periodontal treatment” AND diabetes AND “randomized controlled study” OR “randomized controlled trial”を用いた。

(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

最終検索は2020年1月10日に行った。まず、システマティック・レビューを検索した結果、PubMedより36本、Web of Scienceより36本の論文が検索された。そのうち、3本の論文が包含基準と合致した(表1)。このうち、最も多くの論文をレビューしていたSimpsonらの論文³を精読することとした。ま

た、同論文は2014年12月までの論文について、レビューを行っていたため、追加で2015年1月から現在までのRCTの論文を検索したところ、その後の新たな論文が10本同定された。

Simpsonらの論文³では35本の糖尿病を有する歯周病患者に対する歯周病治療(mechanical debridement, surgical treatment and antimicrobial therapy)の血糖コントロールへの効果を検討したRCTについての研究を収集していた。2014年までに行われた35個のRCTが含まれていた。対象者は18~80歳、follow-upは3~12か月であった。29個の研究はhigh risk of biasであった。14個の研究のメタアナリシスから一般的な歯周病治療(mechanical debridement) vs 経過観察でHbA1cが3~4か月後に0.29% (95%CI, -0.48% to -0.10%)、6か月後に0.02% (95%CI, -0.20% to +0.16%) 低くなることが明らかとなった。その他、各歯周病治療の内容間での比較においては、血糖コントロールに有意な差は認められなかったと結論付けられていた。

2015年1月以降に出版された、糖尿病患者に対する歯周病治療の血糖コントロールの効果を検討した論文10本の詳細を表2に示す。Follow-upの期間についてはそれまでの研究と同様に3か月または6か月のものであった。Nishiokaらの研究⁴においてcrossover randomized controlled trial(crossover RCT)が用いられていたものの、介入群と非介入群を入れ替える際にwash-outの期間が十分に設けられていなかった。また、多くの研究においてt検定のような有意性の検定のみ解析が多く、変化量についての解析が不十分であった。

非外科的歯周病治療への追加的な処置の効果を検討した研究も存在した^{5,6}。

D. 考察

本研究結果より、短期的には歯周病治療により HbA1c のような血糖コントロールの指標が改善することが多くの研究から示されていることが明らかとなった。しかしながら、長期的な効果の追跡を行った研究はなく、メタアナリシスでは6か月時点では有意な差が見られなくなることが示されており、大規模研究などにより長期的な効果の検証を行っていく必要があると言える。

研究デザインとしては、crossover RCT のような、個人の背景の影響を極力小さくできるような介入研究手法をとっているような研究も存在した。しかし、wash-out の期間が設けられていなかったことから、先に歯周病治療を行った群では、その効果が残存しており、血糖コントロールへの効果が過小評価されてしまった可能性がある。そのため、十分な wash-out 期間を設定した crossover RCT の実施も因果推論のためには重要であると言える。効果指標の統計解析について、介入・非介入群間での効果の推定に際して、ベースラインでの群間の違いを考慮できるような解析方法を用いて、効果量の差を明確に示している研究が少なかった。差の差分法 (Difference in difference method) のような、時間非依存性の交絡要因を調整して介入研究における効果の因果推論に用いる方法の使用を検討する必要があるといえる。さらに信頼性の高い因果推論を行うには、歯科介入を何らかの操作変数で表すような操作変数法を用いた疑似的な無作為化対照試験も必要であろう。

これまでの研究全てに言えることだが、歯周病治療を行うことによる効果は検証されているものの、歯周病治療を中断することによって血糖コントロールが悪化するのかどうかについて明らかにした研究は調べた限り存在しない。観察研究としては、中断の影響を調べて適切な手法で因果推論を行う研究も有効かもしれない。

以上から、今後の糖尿病患者における歯周病治療の血糖コントロールへの効果に対する因果推論を行っていくうえでは以下の研究デザインを提案することができる。

- 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因果推論を行う観察研究

①および②については、長期間の大規模研究の実施の実現性が難しいという問題が存在する。そのため、既存のコホート研究やレセプトデータを用いて③～⑤の観察研究において因果推論を行っていくことも必要であろう。

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 Jing X, Chen J, Dong Y, *et al.* Related factors of quality of life of type 2 diabetes patients: a systematic review and meta-analysis. *Health Qual Life Outcomes*

- 2018; **16**: 189.
- 2 Urakami T, Kuwabara R, Yoshida K. Economic Impact of Diabetes in Japan. *Curr Diab Rep* 2019; **19**: 2.
- 3 Simpson TC, Weldon JC, Worthington H V, *et al.* Treatment of periodontal disease for glycaemic control in people with diabetes mellitus. *Cochrane database Syst Rev* 2015; : CD004714.
- 4 Nishioka S, Maruyama K, Tanigawa T, *et al.* Effect of non-surgical periodontal therapy on insulin resistance and insulin sensitivity among individuals with borderline diabetes: A randomized controlled trial. *J Dent* 2019; **85**: 18–24.
- 5 Mauri-Obradors E, Merlos A, Estrugo-Devesa A, Jane-Salas E, Lopez-Lopez J, Vinas M. Benefits of non-surgical periodontal treatment in patients with type 2 diabetes mellitus and chronic periodontitis: A randomized controlled trial. *J Clin Periodontol* 2018; **45**: 345–53.
- 6 Kocak E, Saglam M, Kayis SA, *et al.* Nonsurgical periodontal therapy with/without diode laser modulates metabolic control of type 2 diabetics with periodontitis: a randomized clinical trial. *Lasers Med Sci* 2016; **31**: 343–53.
- 7 Teshome A, Yitayeh A. The effect of periodontal therapy on glycemic control and fasting plasma glucose level in type 2 diabetic patients: systematic review and meta-analysis. *BMC Oral Health* 2016; **17**: 31.
- 8 Corbella S, Francetti L, Taschieri S, De Siena F, Fabbro M Del. Effect of periodontal treatment on glycemic control of patients with diabetes: A systematic review and meta-analysis. *J Diabetes Investig* 2013; **4**: 502–9.
- 9 El-Makaky Y, K Shalaby H. The Effects of Non -Surgical Periodontal Therapy on Glycemic Control in Diabetic Patients (Randomized Controlled Trial). *Oral Dis* 2019; published online Dec. DOI:10.1111/odi.13256.
- 10 Quintero AJ, Chaparro A, Quirynen M, *et al.* Effect of two periodontal treatment modalities in patients with uncontrolled type 2 diabetes mellitus: A randomized clinical trial. *J Clin Periodontol* 2018; **45**: 1098–106.
- 11 Tsobgny-Tsague N-F, Lontchi-Yimagou E, Nana ARN, *et al.* Effects of nonsurgical periodontal treatment on glycated haemoglobin on type 2 diabetes patients (PARODIA 1 study): a randomized controlled trial in a sub-Saharan Africa population. *BMC Oral Health* 2018; **18**: 28.
- 12 Vergnes J-N, Canceill T, Vinel A, *et al.* The effects of periodontal treatment on diabetic patients: The DIAPERIO randomized controlled trial. *J Clin Periodontol* 2018; **45**: 1150–63.
- 13 Wang S, Liu J, Zhang J, *et al.* Glycemic control and adipokines after periodontal therapy in patients with Type 2 diabetes and chronic

- periodontitis. *Braz Oral Res* 2017; **31**: e90.
- 14 Kapellas K, Mejia G, Bartold PM, *et al.* Periodontal therapy and glycaemic control among individuals with type 2 diabetes: reflections from the PerioCardio study. *Int J Dent Hyg* 2017; **15**: e42–51.
- 15 Kaur PK, Narula SC, Rajput R, K Sharma R, Tewari S. Periodontal and glycemic effects of nonsurgical periodontal therapy in patients with type 2 diabetes stratified by baseline HbA1c. *J Oral Sci* 2015; **57**: 201–11.

表1：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か月後) -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2：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.	Aurthours	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)	

III. 研究成果の刊行に関する一覧表
現時点でなし。

令和 2年 3月 24日

厚生労働大臣 殿

機関名 国立大学法
所属研究機関長 職名 総長
氏名 大野 英男

(公印)

次の職員の令和元年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業
2. 研究課題名 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
3. 研究者名 (所属部局・職名) 大学院歯学研究科 准教授
(氏名・フリガナ) 相田 潤 (アイダ ジュン)

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無 有 無	左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
		審査済み	審査した機関	未審査(※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/> 有 <input checked="" type="checkbox"/> 無	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/> 有 <input checked="" type="checkbox"/> 無	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/> 有 <input checked="" type="checkbox"/> 無	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/> 有 <input checked="" type="checkbox"/> 無	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/> 有 <input checked="" type="checkbox"/> 無	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項) 文献レビューのため、倫理審査は不要

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (有の場合はその内容: 研究実施の際の留意点を示した)

(留意事項) ・該当する口にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和 2年 3月 4 日

厚生労働大臣 殿

機関名
所属研究機関長 職 名
氏 名

名古屋大学
大学院医学系
門松 健

(公印)

次の職員の令和元年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業
2. 研究課題名 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
3. 研究者名 (所属部局・職名) 大学院医学系研究科・准教授
(氏名・フリガナ) 竹内 研時・タケウチ ケンジ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無 有 無	左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
		審査済み	審査した機関	未審査(※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/> 有 <input checked="" type="checkbox"/> 無	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/> 有 <input checked="" type="checkbox"/> 無	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/> 有 <input checked="" type="checkbox"/> 無	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/> 有 <input checked="" type="checkbox"/> 無	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/> 有 <input checked="" type="checkbox"/> 無	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他(特記事項) 文献レビューのため、倫理審査は不要

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。

・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和2年5月25日

厚生労働大臣 殿

機関名 国立大学法人東
所属研究機関長 職名 総長
氏名 五神 真

承認済み

次の職員の令和元年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 研究事業名 循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業
- 研究課題名 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
- 研究者名 (所属部局・職名) 大学院医学系研究科・特任助教
(氏名・フリガナ) 大野 幸子・オオノ サチコ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。

・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和 2年 3月 24日

厚生労働大臣 殿

機関名 国立大学
所属研究機関長 職名 総長
氏名 大野 英

(公印)

次の職員の令和元年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業
2. 研究課題名 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
3. 研究者名 (所属部局・職名) 大学院歯学研究科 教授
(氏名・フリガナ) 山田 聡 (ヤマダ サトル)

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無 有 無	左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
		審査済み	審査した機関	未審査(※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/> 有 <input checked="" type="checkbox"/> 無	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/> 有 <input checked="" type="checkbox"/> 無	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/> 有 <input checked="" type="checkbox"/> 無	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/> 有 <input checked="" type="checkbox"/> 無	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/> 有 <input checked="" type="checkbox"/> 無	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項) 文献レビューのため、倫理審査は不要

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (有の場合はその内容: 研究実施の際の留意点を示した)

(留意事項) ・該当する口にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和 2年 3月 24日

厚生労働大臣 殿

機関名 国立大学
所属研究機関長 職名 総長
氏名 大野 英

(公印)

次の職員の令和元年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業
2. 研究課題名 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
3. 研究者名 (所属部局・職名) 大学院歯学研究科 教授
(氏名・フリガナ) 小坂 健 (オサカ ケン)

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無 有 無	左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
		審査済み	審査した機関	未審査(※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/> 有 <input checked="" type="checkbox"/> 無	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/> 有 <input checked="" type="checkbox"/> 無	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/> 有 <input checked="" type="checkbox"/> 無	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/> 有 <input checked="" type="checkbox"/> 無	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/> 有 <input checked="" type="checkbox"/> 無	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項) 文献レビューのため、倫理審査は不要

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (有の場合はその内容: 研究実施の際の留意点を示した)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。