

キーワード:chronic periodontitis, disease progression, epidemiology, periodontal attachment loss, periodontal diseases, systematic review

Mean annual attachment, bone level, and tooth loss:

A systematic review

年次平均の付着、骨レベル、歯牙の喪失：システマティックレビュー

Ian Needleman, Raul Garcia, Nikos Gkranias Keith L. Kirkwood Thomas Kocher, Anna Di Iorio
Federico Moreno, Aviva Petrie

J Periodontol. 2018;89(Suppl 1):S120–S139

概要

背景:

歯周病の進行程度は、歯周疾患の分類の設計をつくるために用いられてきた。しかし、このトピックの根底にあるエビデンスは不明であり、体系的なレビューはまだ行われていない。

項目:

このシステマティックレビューでの焦点を絞った質問は、成人において、CAL、放射線学的な骨量減少および歯の喪失の点で歯周病の進行はどう評価されるか。

データソース:

OpenGL で 2016 年 2 月まで、MEDLINE、EMBASE、LILACS、および未発表の灰色文献に公開されたデータについて、非常に敏感な電子検索が行われた。潜在的に適切な研究について、全文スクリーニングおよびレビューのために検索された研究の参照リストを手作業で検索した。

適格基準と参加者:

成人(18 歳以上)で、少なくとも 12 ヶ月のフォローアップを行う予定の長期観察研究と、得られる主要アウトカム、臨床的アタッチメントレベルの変化に関するデータ。副次的アウトカム、歯の喪失および骨のレベルの変化は、主要転帰を報告した研究においてのみ評価された。特定の疾患集団または治療された歯周病患者のみを調査する研究は除外された。

研究の評価と合成の方法:

バイアスリスクと方法論は、ニューカッスル・オタワスケールを用いてアウトカム評価の安全性に関する 2 つの追加の質問とともに評価された。研究は、年平均の付着または骨レベルの変化および毎年の歯の喪失を抽象化または推定することによってプールされた。潜在的な修飾因子の影響を可能な限り調査して、ランダム効果メタ分析を行った。

結果:

画像・文書・情報について複製や無断転載・複製を一切禁じます。
Copyright (C) 5-D Japan All Rights Reserved.

合計 11,482 件の記録が適格性についてスクリーニングされた。最終的には 8,600 人以上の参加者を報告する、16 のオリジナル研究の 33 の出版物がレビューの対象となった。この研究は、発展途上国と先進国の両方からの集団を代表している。年間平均付着喪失は 0.1 mm /年であった(95%CI 0.068,0.132; I2 = 99%)、年平均欠損歯数は 0.2 歯/年であった(95%CI 0.10,0.33; I2 = 94%)。最高および最低の平均付着変化の 5 分位の観察分析は、最低の 5 分位の変化が最小であるグループと、一年ごとに平均 0.45 mm のアタッチメントロスを示す、変化が最大のグループ間で明らかな差があることを示唆した。歯周病単独では、この値は年間 0.6 mm 増加した。アタッチメントレベルの変化には、驚くほど年齢や性別の影響はなかった。地理的位置は、スリランカと中国(0.20 mm, 95% CI 0.15, 0.27; I2 = 83%)、北米とヨーロッパ(0.056 mm, 95% CI 0.025, 0.087; I2 = 99%) P < 0.001. となり、平均年間付着喪失の 3 倍以上の増加と関連していた。

序文

歯周病は、不可逆的な組織破壊によって特徴づけられ、経時的な付着喪失をもたらし、最終的には歯の喪失につながる。重度の歯周病は、人類の最も一般的な病気のうち6番目に位置しており、広く普及し、障害、生活の質の低下、社会的不平等の原因となるため、公衆衛生上の問題である。歯周組織の健康は、最近の高所得国における、数十年間の代表的な国家的および地域的疫学調査では改善の兆候を示しているが、歯周病の罹患率は世界的に高いままである。さらに、最も重度の歯周病は常に高いままであり、調査対象の人口の約 10%に影響を及ぼしている。病気の性質を理解することは、より効果的な健康促進、疾病予防、治療の研究開発に不可欠である。例えば、歯周病の種類が異なる場合は、管理戦略を種類に合わせて調整する必要があるだろうか。歯周病が一連の明らかな病態(慢性歯周病、侵襲性歯周病)なのか、または様々な症状を伴う症候群を含むかどうかは不明である。これらの問題に対処するために、最後の半世紀またはそれ以上の期間、歯周病分類の類似性および相違を評価するために使用された最も一般的な 2 つの基準は、疾患の発症年齢および進行速度を含む。「速度」という言葉は、病気の影響を受ける人々の割合を示す通常の疫学的な感覚ではなく、病気の悪化の程度の意味で使用される。発症年齢はこのレビューの話題ではなく、別のレビューで調査されているが、それ以上は対処されない。進行速度は、歯周病の形態を区別する基準として重要であり、大部分の疾患定義には、状態の主要な評価の一つが付着レベルの変化であるという一般的な合意が存在する。急速な疾患の進行は、ほぼ半世紀前の歯周病の基準であった。進行の速度は、急性の歯周病および侵襲性歯周病のような標識を用いた特定の分類の中に組み込まれた。しかし、この基準を明確な特性に促進しても、その分類が真実であるかどうかについて大きな不安があった。アタッチメントロスの進行に関して多くの不確実性が残っていることは明らかである。システマティックレビューは、可能な限り、エビデンスの全体を組み立て、評価し、意味づけるように設計されている。これまでのシステマティックレビューでは、付着喪失の進行の速度を扱ったものはなかった:したがって、この研究の目的は、歯周病の進行および関連する進行の決定要因についての批判的かつ総合的な評価をすることである。

方法

焦点を当てた質問

成人では、臨床的な付着の喪失、放射線学的な骨減少および歯の喪失の点で歯周病の進行はどうか捉えられているか。調査を成人(18歳以上)に制限する理由は、2017年の歯周疾患およびインプラント周囲炎の疾患および状態の分類ワークショップにおいて、若年者の歯周病に関する別の調査との重複を避けるため、かつ、このような調査を制限する要求があったためである。

-項目-

・歯周病進行の証拠を調査するために、12ヶ月以上の期間の付着レベル変化として定義した。

・進行速度の異なる平均値の証拠は何か。

・歯周病の異なる進行速度の平均値に関連する危険因子は何か。

・歯周病の異なる進行速度の平均値にどの病因が関連しているか。

プロトコールは、PROSPERO データベース(CRD42016035581 (www.crd.york.ac.uk/PROSPERO))で試験を開始する前に登録した。写本は、系統的レビューの報告のために PRISMA 声明の後に作成されている。

ポピュレーション

18歳以上の歯周治療を受けていない成人に関する研究も含まれていた。大人と若者の両方を区別なく含む研究は適格であり、この基準を階層化する予定であった。歯周病个体群、非歯周病个体群、および可能であれば混在/不明瞭个体群のベースライン状態に基づいて、データを階層化する計画であった。歯周治療後の継続的なメンテナンス参加者に関する研究は除外された。

暴露

主要アウトカムの指標は、臨床的付着レベル(CAL)の変化(または相対的な付着レベルの変化を含む変化)であった。すべてのプロービング方法(手動、制御された力など)が含まれていた。プロービング深度(PD)の変化は考慮されなかった。二次アウトカムの測定は、最初にアタッチメントレベルの変化を示した研究にのみ行われた。放射線学的骨量減少については、すべての方法(フィルム、デジタル、サブトラクション、カスタマイズされたフィルムホルダー)が適格であった。歯の喪失の原因が報告されたかどうかにかかわらず、歯の喪失のデータが含まれていた。明らかに、歯の喪失は歯周病以外の要因に関連している可能性がある。

病因決定因子、危険因子、および病原体

付着レベルの進行と疾患決定因子との関連性は、性差、年齢、社会経済的地位、遺伝学、生活様式、健康行動、栄養および微生物学的要因などが、入手可能な場合に記録された。可能な限り、決定要因/暴露の測定の質を評価した(下記参照)。

フォローアップ期間

少なくとも12ヶ月間の試験期間またはフォローアップ間隔が含まれていた。データは全ての追跡調査について記録され、最も長い追跡調査が選択された。

研究のタイプ

その研究の目的は包括的なものであり、この研究課題の適格な基準を設計するための多くの可能なアプローチが存在する。適格と認められたのは、成人(18歳以上)のCAL(または相対的な付着レベルを含む変種)の変化を評価した ≥ 12 ヶ月のフォローアップを伴う縦断的、前向き、観察研究であった。副次的な結果は、最初にCALのデータを報告し、放射線学的骨量減少、歯の喪失、および臨床的付着喪失に関連するリスク因子を含む研究でのみ評価された。介入研究、横断研究、およびレビューは除外された。含まれたものは人口ベースであろうと施設ベースであろうと、前向きの縦断的研究であった。糖尿病などの特定疾患の集団に関する研究は、レビューの目的が一般集団における歯周病の可能な限りの証拠を確立することであったため除外した。人口調査の中で、正確な一般的な健康状態は分かっていないかもしれない。さら

に、治療された歯周病患者のデータを排他的に報告している研究は、全体的な人口値を表すものではない。

包括基準

- ・前向き縦断研究
- ・最低でも12ヶ月の研究期間
- ・18歳以上の成人。データは別々に階層化したものの、組み合わせられたデータセット内にはより若い参加者も含む研究が含まれていた
- ・アタッチメントレベルアセスメントを使用して歯周病の進行を報告をした研究
- ・歯周病的に健全、または歯周病の治療を行っていない参加者は歯周病治療の調査の一部に含まれていない。これは、人口調査が参加者の歯周治療の詳細な状態を報告しないと予想されていたため、広く設定された。
- ・喫煙は適格基準ではなかった。人口調査には、喫煙と非喫煙の両方のユーザーが含まれる。データが入手できれば歯周病の健康への影響を分析する予定であった。

除外基準

- ・特定の全身疾患集団、例えば糖尿病のみを調査する研究。
- ・歯周病に対する介入の効果を試験する実験的研究。
- ・横断または後ろ向き研究。
- ・歯周病治療のための参加者を募集したり、以前に歯周病治療を行っていた研究。

論文の選択

検索で特定された研究のタイトルと要約(可能であれば)は、2人のレビュー著者(NGとFM)によって、重複かつ独立してスクリーニングされた。その後、包括基準を満たすと思われるすべての出版物の全文、またはタイトルと要約に十分な情報がなく、決定を下すための十分な情報が得られなかった。この第1段階では、少なくとも1人の査読者によって潜在的に関連性があると考えられる研究は、次のスクリーニング段階に含まれた。続いて、全文の刊行物も、同じ査読者によって二重に、かつ独立して評価された。査読者は最初の全文、連続10編で校正を行った。研究の適格性に関する意見の不一致が起こった場合は、両方の査読者間の議論を通じてコンセンサスが達成されるか、または第3査読者(IN)による仲裁によって解決された。潜在的に関連するすべての研究のうち、適格基準を満たさなかったものは除外され、除外の理由が指摘された。英語、ギリシャ語、ポルトガル語、スペイン語以外の言語での出版物は、包含基準と除外基準に関する明確な指示で通訳者に送られた。全文評価に続く内部査読官の合意は、 κ 統計を介して計算された。加えて、妥当でない研究の評価のために、適格な研究の最終リストをレビューグループの全メンバーおよびワークショップ委員長の間で回覧を行った。異なる経過観察間隔で同じ集団を調査する刊行物および/または同じデータの二次分析を見つけることは一般的であったので、内容の重複する2つ以上の出版物がいくつか存在した。このため、これらの主要研究すべての関連出版物をまとめることが決定された。FMとNGはプールされた試験を独立して評価し、元の試験のサンプルについてこのレビューで評価された第1次および/または第2次結果に関するデータのみを報告した。研究の選択に関する意見の不一致は、前の段階と同じ方法で解決された。

不明確または欠落したデータ

全文評価を行った後、適格性に関する明確な決定ができなかった研究や、欠けているデータについては、最終決定を補助するために必要な情報を得るために対応する著者に最大2回、1ヶ月間連絡を取った。応答がない場合、および/またはデータが使用できない場合、これらの試験は最終レビューから除外された。

データの抽出と管理

研究の詳細は、このレビューのデータ抽出用に特別に設計されたフォームを使用して収集され、少数の研究で最初に試行された。2人のレビュー著者(NGおよびFM)は、英語、ギリシャ語、ポルトガル語またはスペイン語以外の言語で書かれた出版物を除いて、すべての関連するデータをすべて独立して抽出した。こ

の場合、データ収集フォームを使用してデータを収集する方法に関する明確な指示を受けた通訳者によって、データ抽出(および品質評価)が完了した。不一致は議論とコンセンサス、または3人の査読者(IN)の評価を通じて解決された。

以下の研究の詳細が抽出された:

- 研究のタイプ
- センター数
- サンプルフレーム(コミュニティ、大学など) - 参加者の年齢
- 歯周病
- 歯周病症例の定義
- フォローアップ期間
- アタッチメントレベル測定の種類(プロービングアタッチメントレベル(PAL)、CAL、相対アタッチメントレベル(RAL)など)
- アタッチメントレベル測定の方法(例えば、手動プローブ、感圧プローブなど)
- CAL 測定の頻度
- 骨欠損の X 線写真評価の方法 - 研究で報告された歯の喪失の原因(はい/いいえ)
- 研究で報告された危険因子
- 参加者の数(ベースライン/最後のフォローアップ)
- 結果
 - 平均アタッチメントレベルの変化
 - サブグループ別に階層化した平均アタッチメントレベルの変化
 - 平均 X 線写真による骨量減少
 - サブグループによって階層化された平均 X 線写真の骨欠損
 - 平均歯欠損
 - サブグループによって階層化された平均歯欠損

質の評価

バイアスリスクはニューカッスル・オタワ尺度を用いて評価された。疫学研究のために最も広く使用されているツールであるため、適切に修正された(Journal of Periodontology 誌の付録 2 参照)。

方法論的品質の他の領域は、

- アタッチメントレベル測定の見直し。試験は、訓練がなされていない場合に不安定であるか、報告されていない場合に不十分であるか不明確であるかどうかについては、試験者の適切な訓練および校正を伴う方法であれば安全であると評価された。
- 骨レベルの変化の評価の安全性。放射線写真の標準化された配置を含む場合、この研究は適切であると評価された。例えば、セファロスタットまたはカスタマイズされたフィルムホルダーは、標準化されていない場合は不安定であり、報告されない場合は不十分または不明確である。

データ合成

データは、研究設計によって階層化されたエビデンステーブルに最初に入力された。メタアナリシスに含める研究の決定は、各研究課題に関連する主な研究特性の類似性、すなわち、歯周病の平均進行および進行と疾患決定因子との関連性に依存して決定された。ある研究が既知の時点での進行の程度を提供した場合、平均進行速度、すなわち 1 年当たりの平均進行を推定するために、進行は時間と共に一定であると仮定した。研究がサブグループ(例えば、性別または年齢群)に関する進行情報のみを提供した場合、研究の平均年次進行は加重平均として推定され、加重は、後者が計算され得る場合には分散に反比例するか、そうでない場合には頻度に直接比例する。年齢 30 歳未満、30 歳～50 歳、50 歳以上の 3 つの年齢亜群のそれぞれについて、平均年次進行を推定する場合にも同じアプローチが用いられた。各研究においてデータが正常に分布していると仮定すると、各研究について、その平均および標準偏差から、年間進行の最低および最高五分位数(すなわち、20 および 80 パーセンタイル)を計算した。関連する研究間の平均年次進行の統計的異質性を、 χ^2 検定および I² 統計量の両方を用いて評価した。I² 統計量は、Cochrane Handbook の指針に従って解釈された。

- 0%～40%: 重要でないかもしれない

- 30%～60%: 中等度異質性を示す可能性がある
- 50%～90%: 実質的な異質性を示し得る
- 75%～100%: かなりの異質性

メタアナリシスが適切と思われる場合は、平均年次進行の全体的な見積もりを提供するために使用され、統計的異質性の証拠がある場合はランダム効果アプローチを用い、それ以外の場合は固定効果アプローチを用いて、95%信頼区間(CI)を用いて評価する。統計的異質性が予測され、バイアスリスク、疾患進行方法の安全性、および集団のタイプ、すなわち開始時の健康または歯周病の調査を計画した。同様の方法を、平均進行と潜在的修飾因子との間の関連性を評価するために計画した。しかし、利用可能なデータはメタアナリシスでは限られており、探索的な分析はほとんどできなかった。これらの関連分析では、潜在的な修飾因子(例えば、男性と女性)の各サブグループの全体的な平均年次進行間の異質性に関する χ^2 乗検定を実施し、因子(すなわち、性別、または年齢群)の平均年次進行量を算出する。統計分析は、体系的なレビューとメタアナリシスの編集経験のある生物統計学者 AP によって行われた。0.05 の有意水準をすべての統計的仮説検定に用いた。データに関しては適切なソフトウェアを用いて分析した。

結果

調査

詳細な情報の検索を通して、合計 11,482 件の潜在的に適格な論文が見つかった。タイトルと抄録のレビューに続いて、合計 11,286 の論文が除外され、最後に 196 件の論文の全文が検索された(図 1)。内部審査員のフルテキストスクリーニングでの合意は良好であった(κ スコア= 0.756)。全文を慎重に評価した後、116 件の論文が除外された。残りの 80 の記録のうち、1 つの刊行物のみを扱う 4 つの元の研究が最終レビューに含まれた一方で、76 の刊行物は、2 つ以上の刊行物(例えば、異なる追跡間隔)を有する、元の 12 の研究に含まれた。最終的に、29 のネストされた出版物も含まれ、データ抽出および品質評価のための 16 の研究を含む、合計 33 編の出版物が得られた。全文レビューの段階に含まれなかったすべての研究の除外の理由が記録された(Journal of Periodontology の付録 3 を参照)。

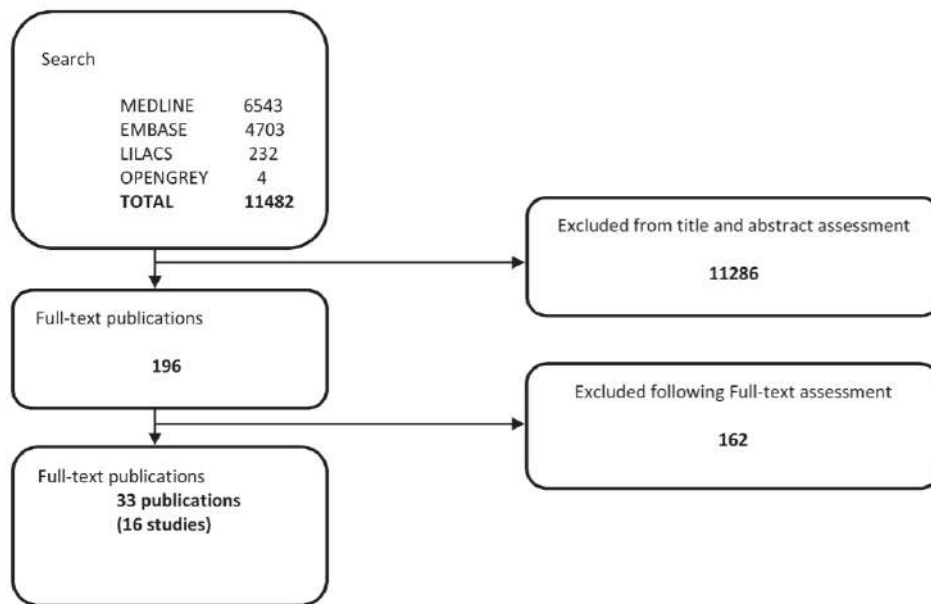


FIGURE 1 Flow chart of inclusion of studies

研究の特徴

ロケーション

以下の調査地理的位置 (Journal of Periodontology の補足表 1) が見つかった。: ブラジルからの 2 つの研究、中国からの 2 つの研究、ドイツからの研究、インドネシアからの研究、日本からの研究、ニュージーランドからの研究、ノルウェーとスリランカからの研究、そして米国からの研究である。

サンプルの特徴

8 つの研究は疫学的サンプルであり、1 つは出産コホート、1 つはコミュニティコホート、2 つは専門歯科医院またはプラクティス患者、4 つの状態は不明であった。参加者の年齢層は様々であった。5 つの研究では 50 歳未満の参加者のみのデータが報告され、3 つの研究では 50 歳以上が報告され、7 つの研究には幅広い年齢層が含まれ、1 つの研究は不明であった。男性と女性の両方の参加者は 11 の研究に、女性は 2 つの研究でのみ、男性は 1 つの研究でのみ、そして 1 つの研究では不明であった。研究期間/追跡調査は、9 つの研究では 5 年以下、4 つの研究では 6 年から 10 年、3 つの研究では 10 年以上であった。開始時点でのサンプル追跡の完全性は、2 つの研究で少なくとも 80%、5 つの研究で 50%~79%、4 つの研究で 50% 未満、5 つの研究で不明であった。

一般的に、正常な集団所見であるように、集団調査の参加者は歯周炎の有無にかかわらず含まれていた。研究中のそれぞれの割合は、ほとんどの出版物に記載されていなかった。歯周病は 2 つの研究のための包含基準であり、1 つは「重度の」歯周炎を除外した。

CAL は、ほとんどの研究で手動プロービングによって測定された。4 つの研究において、自動のプローブは、PD 成分のみについて完全に用いられた。全ての試験で線形測定を用いて歯科用 X 線写真で骨のレベルを評価した。

バイアスリスクと方法論的品質

ニューカッスル・オタワ・スケール (表 1) に基づいて、最大 7 つ星の評価の中、7 つの刊行物は 6 または 7 つ星と評価され、8 つは 4 または 5 つ星と評価され、1 つは 3 つ星に分類された。主要アウトカム、アタッチメントレベル変化の測定の安全性は、16 の研究のうちの 14 の研究では安全と評価され、残りの 2 つにつ

いては不安定であった。2つの研究の骨レベルの測定に関して、1つは安全であると評価され、もう1つは安全でないと評価された。



TABLE 1 Risk of bias (Newcastle-Ottawa Scale [NOS]) and methodologic quality of included studies

Study (ID)	Selection		Comparability		Outcome					
	Representativeness of exposed cohort	Ascertainment of exposure	Demonstration that outcome of interest was not present at start of study	Comparability of cohorts on basis of design or analysis	Assessment of outcome	Adequacy of follow-up of cohorts				
Cheng-de China Suda et al. 2000 (23) Pei et al. 2015 (24)	1*	1*	1*	1*	1*	4	5	Secure	Security of measurement of bone level change	n/a
Dunedin, New Zealand Thomson et al. 2013 (35)	1*	1*	1*	1*2*	1*	2*	7	Secure	Security of measurement of attachment level change	n/a
Gusheng village, China Baelum et al. 1997 (25) Dahlen et al. 1995 (26)	1*	1*	1*	3	1*	2*	5	Secure	NOS total stars, maximum = 7	n/a
Java, Indonesia Timmerman et al. 2000 (31) Van der Velden et al. 2006 (32)	2*	1*	1*	2*	1*	2*	7	Secure	Security of measurement of attachment level change	n/a
Niigata, Japan Hiretomi et al. 2002, 2010 (33, 34)	1*	1*	1*	1*2*	1*	2	6	Secure	Security of measurement of attachment level change	n/a
Buffalo, NY OstcoPerio, LaMonte 2013 (42)	3	1*	1*	1*2*	1*	2	5	Secure	Security of measurement of attachment level change	Secure
Piedmont, USA Brown et al. 1994 (51) Beck et al. 1997 (49) (unpublished data)	1*	1*	1*	1*2*	1*	2*	7	Secure	Security of measurement of attachment level change	n/a

(Continues)

13 のデータセットを用いた 9 つの研究の無作為抽出メタアナリシスは、かなりの異質性 ($I^2 = 99\%$) を有する 0.10mm (95%CI 0.068,0.132) の年間平均付着喪失を示した (図 2)。歯間の部位のみを考慮すると、年平均付着喪失は 0.093 mm (95%CI 0.022,0.16; $I^2 = 99\%$) で、すべての部位の推定値に非常に類似していた (図 3)。歯周病のみのデータを報告している 4 つの研究の推定値は、非常に広い不確実性 (95%CI 0.34,1.51) および高い異質性 ($I^2 = 99\%$) (図 4) があるものの、 0.57mm でかなり高かった。閉経後女性のデータを報告している 2 つの研究の合計推定値は 0.052mm (95%CI $\geq 0.084, 0.19$; $I^2 = 90\%$) であった (図 5)。1mm 未満の小さな値の変化はもちろん測定できないが、平均変化を計算する効果はある。



TABLE 2 Summary table of meta-analyses: mean annual attachment level change

Analysis	Mean annual attachment level change (mm)	95% CI	Number of data sets	I ² %
General population, including both full-mouth and partial-mouth recording	0.100	0.068, 0.13	13	99
Only interproximal sites	0.093	0.022, 0.16	6	99
Only periodontitis	0.57	-0.38, 1.51	5	99
Postmenopausal women	0.052	-0.084, 0.19	2	89
Subgroup analyses				
Effect of geographic location				
North America and Europe	0.056	0.025, 0.087	8	99
Sri Lanka and China only	0.20	0.15, 0.26	5	82
Difference between North America/Europe and Sri Lanka/China, <i>P</i> < 0.001				
Effect of gender				
Males only	0.067	0.023, 0.11	2	50
Females only	0.070	0.064, 0.076	2	0
Difference between males and females, <i>P</i> = 0.893				
Effect of age				
Age <30 years	0.12	0.068, 0.16	8	99
Age 30–50 years	0.074	0.052, 0.096	5	95
Age >50 years	0.13	0.072, 0.19	4	98
Difference between age groups, <i>P</i> = 0.093				

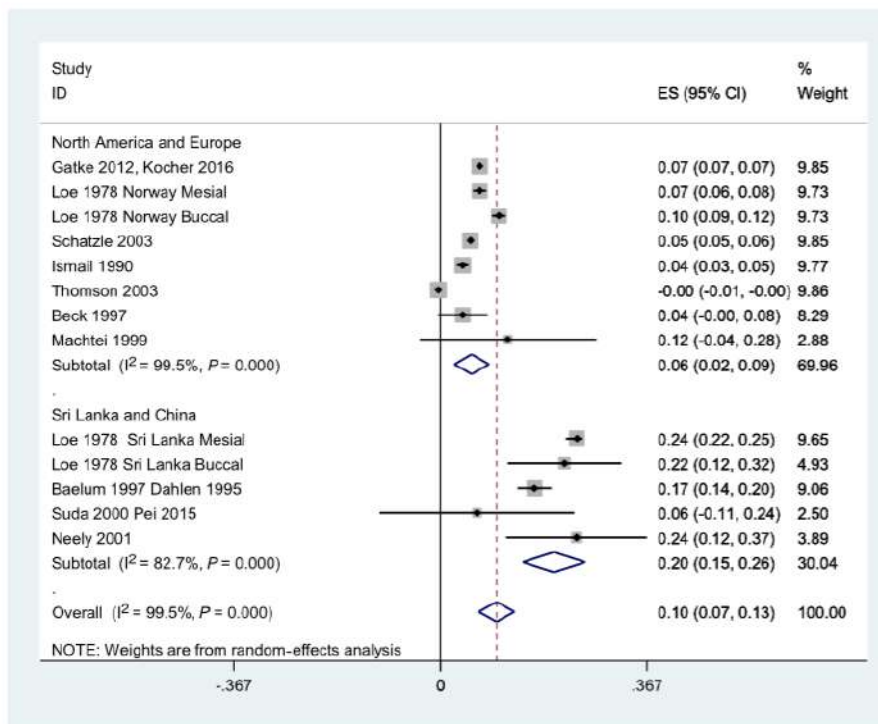


FIGURE 2 Random effects of meta-analysis: Mean annual attachment level change

サブグループの探索

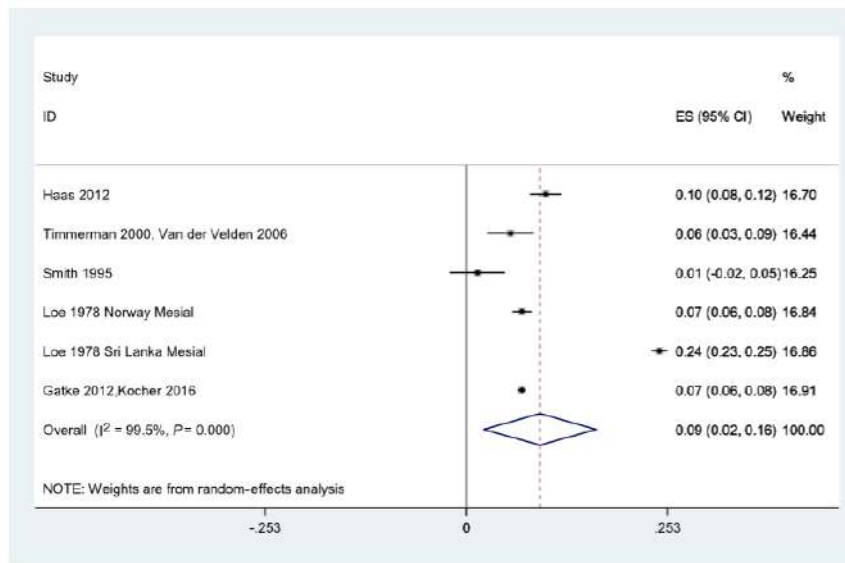


FIGURE 3 Random effects of meta-analysis: Mean annual attachment level change, interproximal sites only

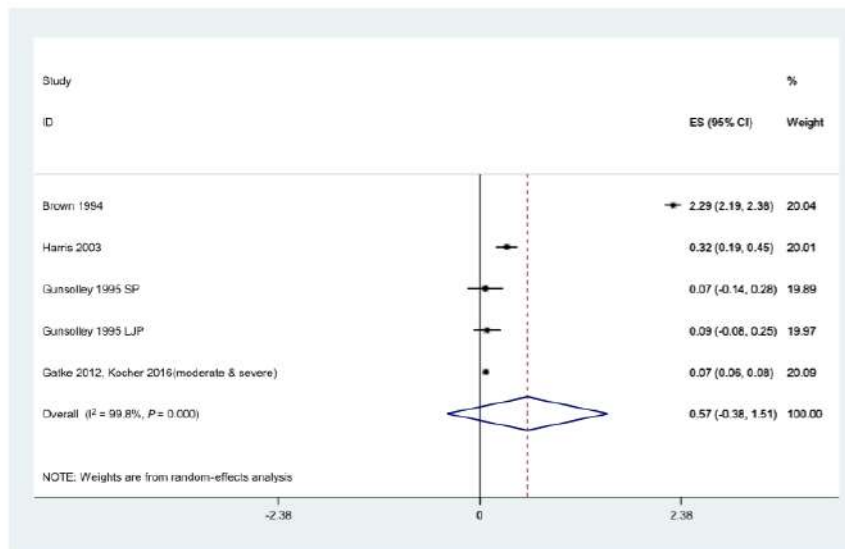


FIGURE 4 Random effects of meta-analysis: Mean annual attachment level change, periodontitis only

2

地理的位置は、スリランカ&中国(0.20 mm, 95% CI 0.15, 0.27; I = 83%)と北米&ヨーロッパ(0.056mm, 95% CI 0.025, 0.087; I = 99%) P<0.001 (表 2, χ^2)で統計的に有意な年平均付着喪失と関連していた。性別の違いはなかった。男性は 0.067 mm (95% CI 0.023, 0.11; I2 = 51%), 女性は平均 0.070 mm (95% CI 0.064, 0.076; I2 = 0.0%) P = 0.89 (図 6)。

同様に年齢層の違いは統計的に有意ではなかった。30歳未満で 0.16 mm (95% CI 0.068, 0.16; I2 = 99%)、30~50歳で 0.074 mm (95% CI 0.052, 0.096; I2 = 96%)、50歳以上で 0.13 mm (95% CI, 0.072, 0.19; I2 = 99%) P = 0.093 (図 7)。

メタ分析が不可能な単一の研究では、さらなる観察が見られた。全体の年平均付着レベルの変化は、最低 3mm の CAL 喪失を示す部位が少なくとも 1 つの有する患者の方が、全参加者を合わせたものと比較して変化が大きかった。(開始当時 26 歳、0.05mm の喪失対 0.02mm のゲイン、開始当時 32 歳、0.12mm 対

0.03mm)。最も変化の大きい 30 人の参加者と変化が最も少ない中国の田舎の 30 人を選ぶと、0.12mm と比較して 0.14mm の変化を見出した。全体として民族性は、1 件の研究で白人(0.006 mm)よりも黒人(0.074 mm)の年平均付着喪失が大きかった。推定の歯周病のみのデータ(少なくとも 3mm の付着を失った部位)については、性別、民族性、年齢、または教育の影響はほとんどなかった。別の研究においては、高齢、男性、非白人、または低所得の経済的背景を持つものは、統計学的に有意に高い付着喪失と関連していた。スリランカからの二次分析では、喫煙レベルまたはブランクレベルを除いて、年齢、結石、歯肉炎の指数は統計学的に有意に関連していた。他の地域では、若年(20~29 歳)、男性、喫煙者対非喫煙者、10 年未満の学校教育、および糖尿病の罹患はすべて、付着レベルの変化に統計的に有意に関連していた。

最高平均および最低平均付着レベル変化の分布

データが各ケース(図 8, 表 3)に正規分布していると仮定して、平均および標準偏差から各研究について最下位および最上位 5 分位数(すなわち 20 分の 1 および 80 分の 1 パーセンタイル)を計算した。これらの結果を解釈するには、正常性の仮定のために注意を払うべきであり、全体的な見積もりを提供するために五分位数を組み合わせた場合の研究間の変動性が高いことも考慮している。しかし、データ全体では、最も低い五分位数に対する最高の平均アタッチメントレベルの変化が大きく異なっている。しかし、データ全体では、最高五分位数(0.45 mm の喪失)(表 3)

に対して最低五分位数(-0.23 mm, i.e., ゲイン)の平均アタッチメントレベルの変化が大きく異なっている。値は歯間近接部位でのみ類似していた。最も低い五分位数は -0.048mm、最も高い五分位数 0.23mm。歯周病のみを報告した研究ではそれぞれの値が高かった。(最低五分位 0.22mm、最高五分位 0.91mm)

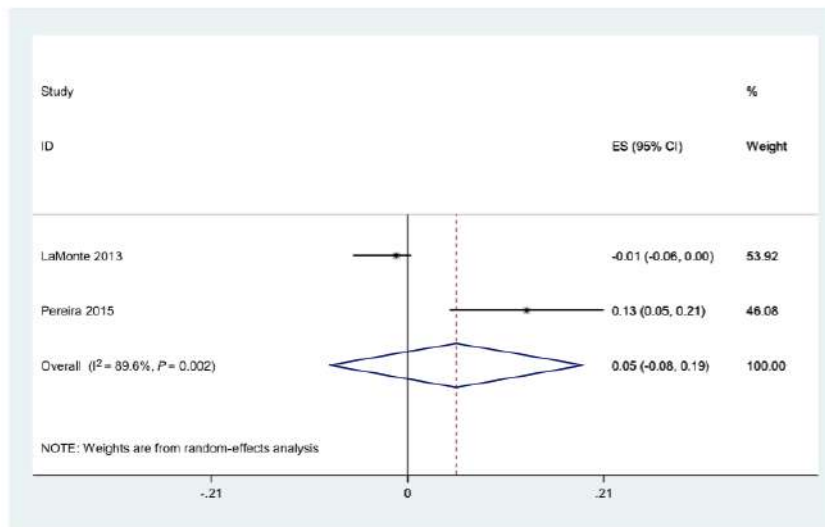


FIGURE 5 Random effects of meta-analysis: Mean annual attachment level change, postmenopausal women only

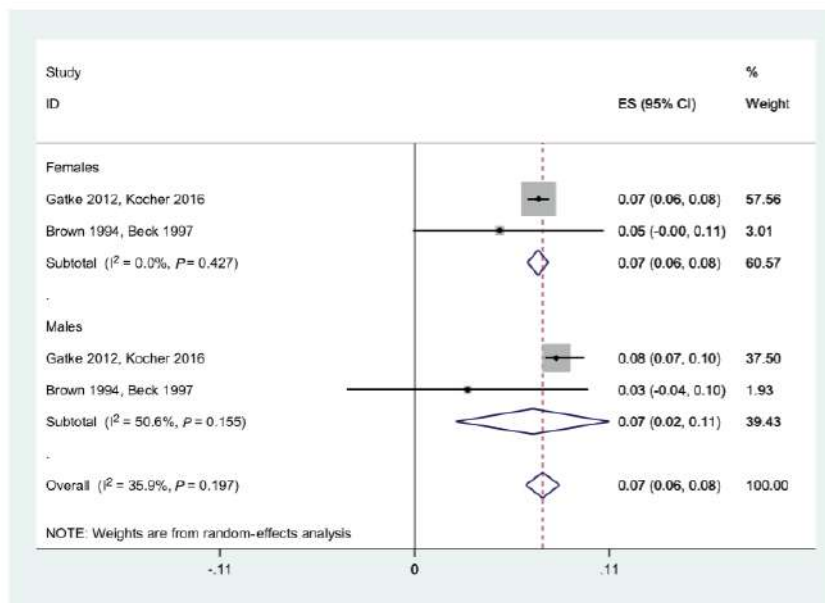


FIGURE 6 Random effects of meta-analysis: Mean annual attachment level change, subgroup analysis, effect of gender

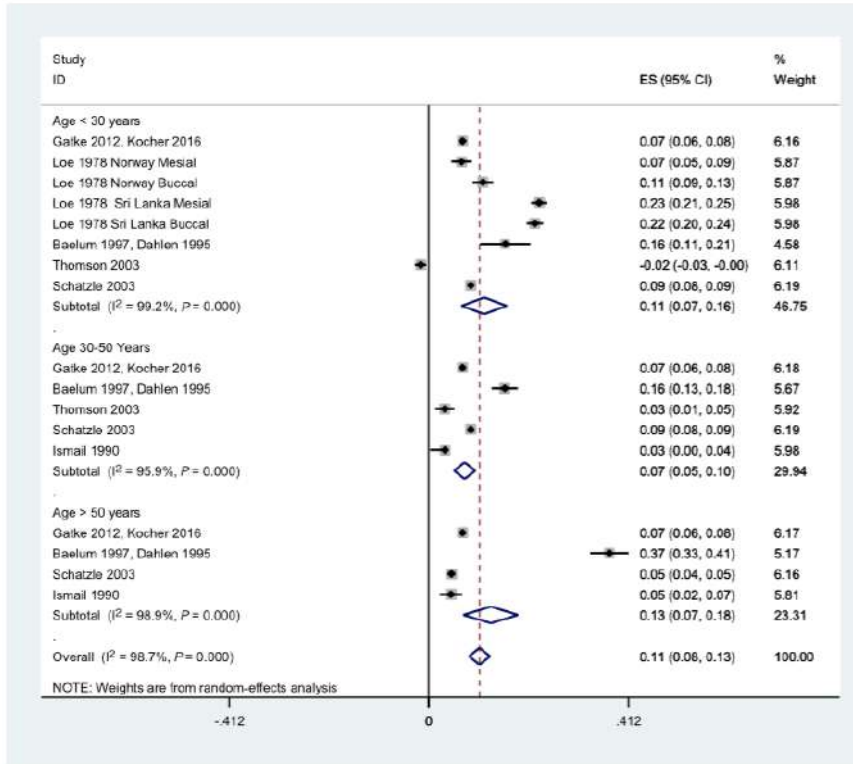


FIGURE 7 Random effects of meta-analysis: Mean annual attachment level change, subgroup analysis, effect of age

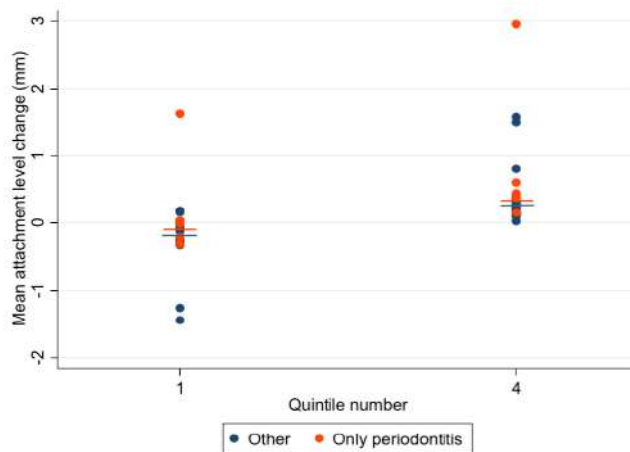


FIGURE 8 Distribution (with means) of highest and lowest quintiles, mean annual attachment level change (mm)

TABLE 3 Quintiles of mean annual attachment level change

Study	SD (mm)	N	Mean annual attachment level change (mm)	1st quintile (mm)	2nd quintile (mm)	3rd quintile (mm)	4th quintile (mm)
Kocher et al. 2016	0.09	1,892	0.07	-0.0058	0.047	0.093	0.15
Loe et al. 1978 Norway Mesial	0.077	167	0.07	0.0048	0.050	0.089	0.14
Loe et al. 1978 Norway Buccal	0.092	167	0.10	0.027	0.081	0.13	0.18
Loe et al. 1978 Sri Lanka Mesial	0.071	196	0.24	0.18	0.22	0.26	0.30
Loe et al. 1978 Sri Lanka Buccal	0.071	196	0.22	0.16	0.20	0.24	0.28
Schatzle et al. 2003	0.068	1,557	0.054	-0.0036	0.037	0.071	0.11
Neely et al. 2001	0.67	114	0.24	-0.32	0.072	0.41	0.81
Ismail et al. 1990	0.066	165	0.04	-0.016	0.023	0.057	0.096
Baelum et al. 1997, Dahlen et al. 1995	0.28	323	0.17	-0.067	0.097	0.24	0.40
Thomson et al. 2003	0.033	831	-0.0034	-0.031	-0.012	0.0049	0.024
Beck et al. 1997	0.39	292	0.04	-0.28	-0.058	0.14	0.36
Suda et al. 2000, Pei et al. 2015	1.79	413	0.065	-1.44	-0.39	0.52	1.57
Machtei et al. 1991	1.63	415	0.12	-1.25	-0.29	0.53	1.49
Overall mean				-0.23			0.45
Postmenopausal women							
LaMonte 2013, Osteoperio Buffalo	0.26	995	-0.012	-0.23	-0.078	0.054	0.21
Pereira 2015	0.15	15	0.13	0.0018	0.089	0.17	0.25
Overall mean				-0.11			0.23
Interproximal sites only							
Haas et al. 2012	0.26	697	0.1	-0.12	0.033	0.17	0.32
Timmerman et al. 2000, Van der Velden et al. 2006	0.19	155	0.056	-0.10	0.0086	0.10	0.21
Smith et al. 1995	0.29	264	0.014	-0.23	-0.059	0.088	0.26
Loe et al. 1978 Norway Mesial	0.077	167	0.07	0.0048	0.050	0.089	0.14
Loe et al. 1978 Sri Lanka Mesial	0.071	196	0.24	0.18	0.22	0.26	0.30
Kocher et al. 2016 (SHIP)	0.11	1,872	0.07	-0.023	0.042	0.099	0.16
Overall mean				-0.048			0.23
Periodontitis only							
Brown et al. 1994	0.79	260	2.3	1.62	2.09	2.48	2.95
Harris 2003	0.34	30	0.32	0.034	0.23	0.41	0.61
Gunsolley et al. 1995 SP	0.45	20	0.066	-0.31	-0.048	0.18	0.44
Gunsolley et al. 1995 LJP	0.36	21	0.086	-0.21	-0.0044	0.18	0.39
Kocher et al. 2016 (moderate and severe disease)	0.1	932	0.07	-0.014	0.044	0.095	0.15
Overall mean				0.22			0.91

平均喪失歯

含まれている研究のメタ分析は、全体的な年平均喪失歯が 0.20 (95%CI 0.13,0.26, I2 = 91%)であることを示した(表 4、図 9)。北米、ヨーロッパ、日本、オセアニアの地理的グループを比較しても差はないという証拠はなかった。南米とアジアの平均喪失歯は 0.19 (95%CI 0.11,0.28; I2 = 83%)と 0.21 (95%CI 0.10,0.33; I2 = 94%) $P = 0.80$ であった。メタアナリシスが不可能であった単一の研究からのデータは、1件の研究で男性(0.17)と女性(0.13)の間の年間平均喪失歯にほとんど差がないことを示した。ブラジルにおいても、年齢によって年平均喪失歯にわずかな差異が報告されている。30歳未満(0.02)、50歳以上、0.03歳。他の地域では、年間喪失歯は年齢が進むにつれて増加した:年齢 30歳未満:0.04(95%CI 0.027,0.053)、30~50歳:0.13(95%CI 0.16,0.15)、および 50歳より上:0.23(95%CI 0.21,0.25)。同様に、重度の歯周炎 0.38(95%CI 0.34,0.42)は中等度歯周炎 0.17(95%CI 0.15,0.19)と比較して、年間の歯の喪失は 2 倍以上大きかった。

中国の農村部におけるものでは、10年間で最悪のアタッチメントロス記録した 30 人と最も少ない 30 人を比較すると、年間の歯の喪失は 0.53 対 0.18 であった。別の研究では、進行性疾患(1つの部位 \geq

TABLE 4 Summary of meta-analyses: mean annual tooth loss

Analysis	Mean annual tooth loss	95% CI	Number of data sets	I ² %
General population. studies	0.20	0.13, 0.26	10	91
Subgroup analyses				
North America, Europe, Japan, Oceania	0.21	0.10, 0.33	6	94
South America and Asia	0.19	0.11, 0.28	4	82
Difference between groups $P = 0.80$				

2mm の付着喪失)および非進行性疾患(他のすべて)の比較では、毎年同じ歯の喪失が 0.07 であった。

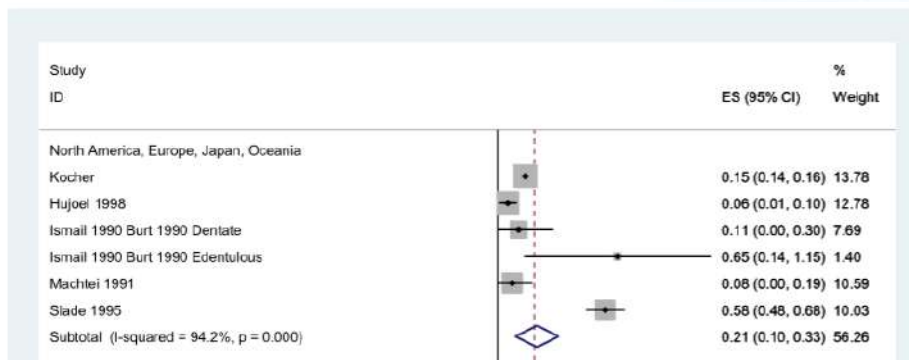


TABLE 5 Mean annual bone level change (mm): single studies (no meta-analysis)

Study	n	SD	Mean	95% CI LL	95% CI UL
General population excluding severe periodontitis					
Machtei et al. 1999	415	.002 ^a	.04	.04	.04
Postmenopausal women					
LaMonte et al. 2013	1025	.219	.038	.025	.051

^aSE given as 0.00, taken as 0.0001.

LL, lower limit; UL, upper limit.



FIGURE 9 Random effects meta-analysis: Mean annual tooth loss

年平均骨量の変化

骨のレベルについて報告されたのは2つの研究のみであった(表5)。これらは比較対象とならなかった(一般的な人口統計対閉経後の女性)ので、メタアナリシスは実施されなかった。1年あたりの骨量減少は低く、両方の研究で同様の値が0.04mmと0.038mmであった。

ディスカッション

主な所見

全体として、歯周炎の有無にかかわらず一般の人口では、年平均付着喪失は0.1mm/年であり、平均歯欠損は0.2歯/年であった。最高平均および最低平均アタッチメントレベルの変化の五分位点を調べた観察研究では、最も五分位の変化が小さいグループ間で実質的な差異があり、最も高いグループでは年間平均付着喪失が0.45mmと大幅に低下することが示唆された。歯周病単独では、この値は年間0.6mmに増加した。アタッチメントレベル変化に年齢や性別の影響は驚くほどなかった。しかし、地理的位置は、先進国(0.06mm、 $P < 0.001$)と比較して、途上国(0.2mm)で3倍以上高い平均年間付着喪失と関連していた。一見すると、これらの低い値は顕著に見えるかもしれないが、被験者うち付着レベルの変化が3mmの閾値を超えて進行するのは非常に少ないと考えなければならない。したがって、ほとんどの部位は、経時的に進行していないか、ほとんど進行しておらず、歯周検査の誤差の範囲内にある可能性がある。またこれらの平均値は、アタッチメントレベルが変化するという観察によって影響を受け、さらに下がるかもしれない。測定が生物学的変化をどの程度反映しているか、また測定誤差は議論の余地があるが、これらの平均値に大きな影響を及ぼす。

エビデンス全体の完全性と適用性

歯周疫学の歴史が長いことを考慮すると、このレビューに含める適性のある研究の数が少ないことは、驚くべきことかもしれない。しかしながら、多くの先行研究は、設計上の断面であるか、1年未満の比較的短い追跡期間である。このレビューは、最低でも12ヶ月の期間中のアタッチメントレベルの変化の調査に役立つ可能性のある研究に焦点を当てており、これは部分的には適格な研究の数が限られていることを説明して

いる。前向き研究のデザインが問題に対処するために先験的に設計されていたため、より堅牢である可能性が高いという理由で、後ろ向き研究は除外された。後ろ向き研究についてはそのような設計がなされていなかった。被験者に基づく平均アタッチメントレベルの変化は、我々の主要な結果であり、その結果は疫学と疾病分類の根本的な重要性の観点から正当化される。それにもかかわらず、含まれた研究のなかで、合計 8,607 名の参加者がフォローアップデータに貢献した。他の研究では、アタッチメントレベルの変化の閾値が異なるサイト数(全体または参加者ごと)など、さまざまな形式のデータが提示されていた。それらは 2 つの理由から含まれていない。まず、進行中のサイトを構成する定義にかなりの異質性があり、メタアナリシスの統計的組み合わせを不可能または高度に選択的にしたため。2つめに、進行しているサイトの数は、存在する歯の数に依存し、緩解を含まないためレビューの目的にあまり有用ではないため。骨レベルの変化と歯の喪失に関するこのレビューのデータの完全性は、調査において、主にアタッチメントレベルの変化の結果についても提示されている場合にこれらのデータを含めるように計画されていたため、さらに少なくなっている。このアプローチの理由は、骨や歯の喪失に関するすべての研究を含めるには追加の検索が必要になり、レビューのすべての段階で大幅に作業量が増えるためである。利用可能な期間内でこれを進めることはできなかった。さらなる制限は、第 2 および第 3 の目的のエビデンスを評価することの難しさであった。すなわち、危険因子および病因因子である。データは許容範囲内で分析されたが、一般的に報告が欠如していたり、組み合わせが不可能な形式での報告であったため、より多くの調査が妨げられた。エビデンスの適用性を支持するために含まれた研究の側面は、年齢の幅を含めた、発展途上国と先進国の両方での大規模な人口ベースの調査の数である。適用性への挑戦は、主にこれ以降に述べるような一貫性の欠如によって提示される。

エビデンスの全体的な質、強さ、一貫性

ニューカッスル・オタワ・スケールは、16 の研究のうち、11 の研究が最大スコア 7 のうち少なくとも 5 つの星を獲得したことを示し、バイアスリスクがかなり低いことを示している。さらに、2 つの研究のみが、アタッチメントレベル測定的安全性の低い方法を示し、1 つが骨レベルの安全性の低い方法を示した。エビデンスの一貫性ははるかに問題が多い。含まれる参加者の総数、8,607 人という数字は相当数であるように思えるかもしれないが、高い統計的異質性と研究デザインの大きな違いは、データ概要の発展に問題を抱えている。方法論の主な違いには、サンプリングフレーム(ランダムまたは簡便な母集団ベースのサンプル、患者集団、出生コホート、プラクティスサンプル)、年齢(一部の研究は 50 歳未満、その他は 50 歳以上)、男性または女性のみ研究、試験期間(2~28 年)、口腔および口腔全体の記録およびベースラインおよびフォローアップの両方に存在する歯のみの含んだものと、フォローアップ時に喪失したかどうかにかかわらずベースライン時のすべての歯を含んだものがある。抽出されたものはより歯周的に影響を受ける傾向があるため、口腔内に残っている歯は「健康な生存者」の歯を表している可能性がある。したがって、歯周炎の進行による歯の喪失は、アタッチメントレベルの変化を過小評価する結果となり得る。いくつかの研究ではこの現象の明らかな効果が示されているが、分析をさまざまな方法でモデル化すると、ほとんど、またはまったく違いが報告されていないものもある。含まれている研究は、約 10 年の間に集められた 2 つの中国のサンプル間の違いなど、期間/コホート効果の影響を表すこともある。Gusheng では、Cheng-de コホート(0.065 mm /年)の約 3 倍の年平均アタッチメントロス(0.17 mm /年)を有していた。最初のコホートは、1978 年のスリランカコホートのような低所得国のそれに似ていて、口腔衛生は、栄養失調および個人衛生の低レベルの影響を受ける可能性があるが、Cheng-de コホートの付着の進行は欧米のコホートに匹敵する。Cheng-de コホートは、例えば栄養不良、衛生、医療へのアクセスなどが進んだ中国経済のダイナミックな変化を反映しているかもしれない。期間とコホート効果がこれらの値にどの程度まで影響を与えるかは、利用可能なデータでは説明できない。特に統計的な異質性は、説明できなかった研究間の成果に重要な違いがあることを示唆している。したがって、メタアナリシスからの全体的な推定値は、最も有効な証拠を表すにもかかわらず、慎重に使用すべきであり、エビデンスの強度は低いと思われる。歯の喪失データは、特に解釈が困難である。歯の喪失は、剥離がなければ、重篤な歯周病を含む多くの理由に起因する可能性がある。抜歯は、歯科専門家の利用可能性、既存の疾患(歯周病、虫歯、歯内疾患を含む)、患者の好み、手頃な治療価格に関する財政的配慮、専門家の慣行、文化的規範などの要因に影響される。北米、ヨーロッパ、日本、オセアニア(潜在的にはより高い経済発展)で南米とアジア(経済

発展の低さ)で行われた研究を比較すると、これらの2つの地域内の異質性はすごく高い。報告された研究では、歯の喪失が歯周病の重篤度または進行に従って報告されなかったため、歯の喪失が歯周病の状態によって起こったかについては、限られた情報しか入手できなかった。SHIP および Gusheng コホートでは、健常者と比較して歯周病を有する被験者では歯の喪失が顕著であったが、Java コホートではこのような関係は見られなかった。米国とドイツでは、慢性歯周炎は40歳以上の歯の喪失と密接に関連している。骨の高さおよび密度の定量的評価などの歯周病の進行を評価するためのさらなるアプローチは有望であり、研究でデータが提示された場合には含まれているはずである。これらの手法は人口疫学との関連性に限りがあるが、小規模でより制御された機関ベースの研究では価値がある。興味深いことに、X線撮影による評価は、最近歯周病学に推奨されている共通データセットの一部を構成していなかった。

審査プロセスにおける潜在的なバイアス

レビュープロセスにおける偏りのリスクを最小限に抑えるために、レビュープロトコルは先験的に CRD42016035581 (www.crd.york.ac.uk/PROSPERO) に登録を行った。スクリーニング、適格性決定、およびデータ抽象化は、二重に独立して実施された。この検索は、高度で敏感な複数データベースの電子検索戦略の開発、言語の制限なし、灰色文献の検索など、バイアスを最小限に抑えるように設計されている。潜在的なバイアスの原因は、レビュープロセス中のプロトコル変更にあった。収集されたデータに基づいて2つのポストホック分析が含まれている。これらは地理的位置とアタッチメントレベル変化の五分位数の推定によってサブグループ化された。

他のレビューとの合意や不一致

私たちの知る限りでは、このトピックの体系的なレビューはなかった。歯周病の進行は、以前の総合的なレビューで検討されてきた。これらのレビューは、0.04 から 1.04mm の範囲の平均アタッチメントレベル変化の値を報告している。現行のシステムティックレビューから得られた知見とは一致しているが、ナラティブレビューには少ない研究が含まれていた。

実践と方針への示唆

この研究の限界内で、年平均アタッチメントレベルの変化は集団内および集団間でかなり変化することがデータによって示されている。この知見は、歯周病の分類と歯周健康管理の両方に重要な意味を持っている。

分類に関して、1999年の疾病分類ワークショップでは、年平均アタッチメントレベルの変化が挑戦的な概念であった。しかしながら、急速な付着レベルの低下は侵襲的な歯周病の重要な特徴であると考えられていたが、慢性の歯周病の場合でも、進行は遅いが、急速な進行の時期を示す可能性がある。したがって、進行閾値の使用は、異なるタイプの疾患を定義することに問題があると思われたが、最終的な分類にはそのような要素が組み込まれていた。これまでのワークショップでは、このような問題に苦しんでおり、付着レベルの変化の進行を含む、歯周病の提示の実質的な変動性を受け入れた。さらに、初期評価時のアタッチメントロス感度(その時点での年間付着喪失を含意することによって)は予測能力の低いものになる。侵襲的な歯周病に関する最近のレビューでは、年平均アタッチメントレベル進行の変動性が強調されたが、引用された値は現在のシステムティックレビューで見出された値内である。その変動性にもかかわらず、症例の定義に推奨される特徴的な基準の1つは、「歯周組織喪失の比較的高い進行率」であった。このような特性の操作は不明である。また、組み込まれた研究のデータは、すべての部位の平均値に基づく疾患の「進行」を表し、個々の部位での付着レベル変化の挙動または生物学的メカニズムは示さない。これは、現在の研究基盤の重大な制限である。

この問題に関して、1999年の分類に対する“The 2015 Task Force Update”が行われた。慢性的な歯周炎に関して、彼らは次のような、年付着レベル変化のスペクトルを認めた。遅い連続的な疾患進行のパターン、比較的短期間の特定の歯牙周囲の歯周破壊の破壊(ランダムバーストパターン)、一定期間の間に高い頻度で幾つもの破壊的な歯周病活動(マルチバーストパターン)慢性的な歯周炎と侵襲的なものを区別する一般的なガイドラインとして、発症年齢(検出)が推奨され、支持的なエビデンスを提供する可能性があるが、年間の付着レベルの変化ではない。全体的に、この新しいシステムティックレビューの結果は、付着レベル変化の進行に基づく歯周病の形態間の継続的な差異を支持したり、反論するものではない。歯周

炎の予防は、歯肉炎の予防、または既にそれが確立されている場合には、歯肉炎の治療が含まれる。これらのレビューでは平均的な1年間の付着喪失の低軌道または高軌道に従う人々に対する、予防的成果が異なるかどうかを調べる事はなかった。このような傾向をスクリーニングすることは現時点では不可能であるため、リスクの高い個人を特定しようとするのではなく、予防に対する普遍的なアプローチが示されている。しかしながら、歯周健康管理は、政策立案者、保健医療従事者、権限を与えられた個人の結合した取り組みを通じ、健康的なライフスタイルの推進とリスクファクターの削減を含むように広く考えられるべきである。

さらなる研究への示唆

未解明な高レベルの統計的異質性は、今後の付着レベル変化に関する研究の必要性を指摘している。多くの集団ベースの研究では、1歯につき6カ所、第3大臼歯以外のすべての歯からデータを収集している。これは、歯周病の流行を報告するために提案され、標準化されたデータセットを作成する際に推奨される。標準化された統計分析も同様に重要である。既存のデータの重要な制限は、主にベースライン時と最終評価時の間の全顎的な平均付着レベルの差を提示することである。いくつかの研究が分析方法にほとんど影響を与えないとはいえ、依然として存在する各時点で各サイトの付着レベルの変化に基づくデータ分析を行うことが推奨される。これは、歯周病に起因する歯の喪失の変化を過小評価する傾向を減少させる。数年後の最終的な評価ではなく、おそらく毎年繰り返されるフォローアップを採用することは、この効果を防ぐのにも役立つかもしれないが、これは大規模な疫学研究では実用的ではない。しかし、多くのサイトでは変化が見られないか、または最小限に抑えられるため、口腔全体の平均値を計算すると情報が失われ、歯周病の健康を適切に特徴づけられなくなる。より意味のあるデータ提示に関する合意が急務であり、回帰部位と進行部位の変更の個別の変化の推定(例えば3mmの任意の閾値を超える)だけでなく、影響を受けたサイトの割合、またはデータが正規分布している場合は平均値パーセンタイルが含まれる可能性がある。歯周病と歯の喪失の間に関連がある場合、パーセンタイルベースの分析(三分位数、四分位数、五分位数など)は、歯周病の人口内変動を解明し、理解するのに役立つかもしれない。ベースライン時の診断に基づいて参加者の特徴づけをする事、すなわち、歯周病および非歯周病の区別をする事は困難である。第1に、歯肉炎および歯周炎は連続体の一部として見られるため、診断のための任意の閾値は妥当性に欠ける可能性がある。これは、少なくとも人口のほぼ半分に影響を与える、軽度歯周病の高い罹患率の値によって強調されている。高血圧症、糖尿病などの他の慢性疾患の症例定義についても同様の困難が存在する。これらの条件の場合、疾患定義は自然科学/治療研究に基づいており、特定の閾値を超える対象は、被験者が異なる健康/治療結果を有する。それを元にし、歯周的に「健康的」または「重度」と定義する。歯周炎の類推として、より多くの付着および歯を失うようになる、特定の歯周病態のベースラインを有する被験者が存在するかどうかを決定するコホートを見ることが、出発点となる。歯周病データに加えて、遺伝的要因、生活習慣、一般的健康、および社会経済的措置を含む、付着レベルの変化の潜在的な修飾因子の標準化データセットにはコンセンサスが必要である。最後に、歯周炎の進行の尺度としての歯の喪失は、さらなる研究を必要とする。歯の喪失の予防は、間違いなく歯周炎の予防および治療が主な目的であり、口腔衛生の定義に暗示される。このパラメータは、歯周病の影響を評価するための客観的尺度および真の評価項目であると考えられるが、歯の喪失/保持(例えば、患者の好み、う蝕、歯科専門治療計画)に寄与する多くの論文が、一般的な観察を大きく超えてデータの解釈を複雑にしている。既存のデータセットと今後の研究の両方でさらにモデリングすると、歯周病と歯の喪失の関連性を解明するのに役立つ。

結論

データの多くの限界内で、年平均の付着レベルの変化は、集団内および集団間の両方において非常に変化しやすいと結論することが可能である。年平均変化の大きさの差は臨床的に重要であり、生存期間中の歯の保持と30年以内の歯の喪失に相応する可能性のある進行値を表す。地理的位置または民族の地

位、すなわち社会経済的地位(およびそれに関連するリスク決定要因)の可能性の高い者が、平均変化に統計的に有意な効果があるという証拠を示した。研究間の実質的な統計的異質性の大部分は、利用可能なデータから説明できなかった。全体的に、エビデンスは、18歳以上の成人における付着レベルの変化の進行に基づく歯周病の形態間の差異を支持または反論していない。

謝辞と開示

この研究のための外部資金はなかった。著者はそれぞれの機関によって支持された。著者らは、この研究に関連する利害の衝突はないと報告している。システムティックレビュー登録番号:PROSPERO データベース CRD42016035581。

報告者 成田 久人・船登 彰芳