

令和 6 年 6 月 13 日現在

機関番号：16301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2021～2023

課題番号：21K10212

研究課題名(和文) 歯周病は妊娠糖尿病のリスク因子か？

研究課題名(英文) Is periodontal disease a risk factor for gestational diabetes?

研究代表者

日野 聡史 (Hino, Satoshi)

愛媛大学・医学部附属病院・講師

研究者番号：90359927

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：疾病予防の概念は古くから歯科診療に根付いているが、未だに全年齢層で歯周病患者は増加し、中年期以降のう蝕患者も増加している。妊娠中は最も健康への意識が高まる時期であるとともに、ヒト(新生児)の歯が形成される時期でもある。出生後、ヒトの口腔細菌叢は主として母親とのスキンシップを通じて移植・形成されていくため、妊娠中のみならず出産後も母体の良好な口腔環境は極めて重要である。本研究では、妊婦の口腔環境を把握し、周産期合併症等のリスク因子となる妊娠糖尿病と歯周病の関連を細菌学的見地から分析することを目指した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

口腔の2大疾患、う蝕と歯周病はいずれも細菌感染症である。それらの罹患予防には確立された方法があるにもかかわらず、今なお多くの人々が歯を失う原因であり続け、種々の全身疾患の増悪因子や原因にもなっている。う蝕や歯周病を予防・治療して歯を大事にし、全身の健康に資するというマインドを国民の間に広く醸成するため、まずは妊婦を対象に周産期合併症のリスクを軽減し、児に良好な口腔環境を授け、健康な口腔を育むよう指導することは意義深い。

研究成果の概要(英文)：Although the concept of disease prevention has long been ingrained in dental practice, the number of patients with periodontal disease is still increasing in all age groups, and the number of patients with dental caries after middle age is also increasing. Pregnancy is the time of greatest health consciousness, and it is also the time when human (newborn) teeth are being formed. After birth, the human oral microflora is transferred and formed mainly through skin contact with the mother, so a good maternal oral environment is extremely important not only during pregnancy but also after delivery. In this study, we aimed to understand the oral environment of pregnant women and analyze the association between gestational diabetes and periodontal disease, which is a risk factor for perinatal complications, from a bacteriological perspective.

研究分野：口腔外科学

キーワード：歯性感染症 歯周病 妊娠糖尿病 口腔ケア 口腔細菌

1. 研究開始当初の背景

口腔の2大疾患はう蝕と歯周病であり、原因菌は異なるがいずれも細菌感染症である。う蝕も歯周病も、日々のブラッシング、定期的な歯科受診による検診と専門的歯周清掃という、確立された予防法があるにもかかわらず、多くの人が歯を失う原因であり続けている。近年、う蝕や歯周病を含む歯性感染症、また口腔細菌が全身の健康や、種々の疾患に悪影響を及ぼしていることが直接的に証明されるようになってきた。う蝕によって歯質が崩壊すると、歯髓腔が露出して細菌の血管内侵入門戸となり、歯周病患者ではブラッシングや咀嚼などの日常活動によって口腔細菌の菌血症を生じることが示されている (J Clin Periodontol 33: 401 - 407, 2006)。菌血症により血液中に侵入した細菌は、肝臓などの細網内皮系組織によって速やかに血液から排除される。そのため、健常人ではほとんど問題とならないが、基礎疾患を有する患者にとってはこの限りではない。さらに、生体内では日常的、反復的な菌血症に伴う免疫応答が常に起きており、サイトカインストーム発症の素地になる可能性も示唆されている。菌血症、サイトカイン血症、手術創部感染症、感染性心内膜炎、動脈硬化、心筋梗塞、脳出血、糖尿病、早産、低体重児出産などの発症、増悪に関わることが広く知られている。これらが明らかにされるにつれ、我が国の高齢化社会に対応した、生涯にわたる歯科保健対策の充実が、国の定める骨太の方針に盛り込まれるようになった。

歯科保健対策上最初の重要なステップは、母子歯科保健であることは言うまでも無い。妊娠中は最も健康への意識が高まる時期であるとともに、ヒト(新生児)の歯が形成される時期でもある。出生後、ヒトの口腔細菌叢は主として母親とのスキンシップを通じて移植・形成されていくため、妊娠中のみならず出産後も母体の良好な口腔環境は極めて重要である。一方で、妊娠中はホルモン環境の変化、特に性ステロイドホルモンの増加に起因する歯肉炎が高頻度に見られ、悪阻による歯口清掃不良、唾液性状の変化が相まって、歯周炎へ移行するリスクが高いことが知られている。上述の早産、低体重児出産のみならず、近年は歯周病と妊娠糖尿病との関わりも示唆されるようになったが、報告数はまだわずかであり (J Clin Periodontol 45: 920 - 931, 2018)、日本国内での研究はほとんどなされていない。

2. 研究の目的

本研究の最終的な目的は、う蝕や歯周病を予防して歯を大事にし、健康に資するというマインドを国民の間に広く醸成することである。腫脹や疼痛が無くても定期的に歯科受診し、検診や専門的歯周清掃を受けることで、常日頃から良好な口腔内環境を維持することが当然のことと考えられる社会を目指している。その足がかりとして、妊娠期の女性をターゲットにした研究計画を立案した。妊娠期にはホルモンバランスの変化や悪阻の影響で口腔内環境が悪化することが知られているが、これが母児に対してどのような問題を及ぼすのかなどの詳細な分析はなされていない。妊娠期の口腔環境悪化が常識的にとらえられるあまり、積極的な研究対象にされてこなかったのではないかと。この着眼点にこそ独自性があり、本研究から得られる結果は目的に示すマインドを創造する一助となる。

3. 研究の方法

愛媛県の直近 5 年の平均出生数は、9,540 人/年である。妊婦歯科健康診査は市町村単位での取り組みで、受診率や健診結果を系統立てて公表している自治体は見られない。狩猟し得た範囲では妊婦の 5 - 20% 程度が健診を受診しているようで、愛媛県に当てはめると 500 - 2,000 人/年程度が妊婦歯科健診を受けているということになる。一方で、愛媛大学医学部附属病院を受診した妊娠糖尿病患者は、直近 3 年の平均で 30 人/年である。

歯科医院を健診目的に受診した妊婦、愛媛大学医学部附属病院を受診した妊娠糖尿病の妊婦、妊娠可能年齢の非妊婦の各 50 人ずつの本研究へのエントリーを目標にする。厚生労働省が示す歯周病検診票例に準拠して、研究代表者および研究協力者は自覚症状、歯科健診や歯科医療機関受診状況、生活習慣や全身的因子、食習慣などの問診を行う。また、口腔内診査、現在歯・喪失歯の状況、歯周組織の状況 (CPI: 地域歯周疾患指数)、口腔清掃状態、その他の所見を記録する。研究代表者は、吐き出し法により採取された唾液から口腔内細菌 DNA を抽出し、PCR インベーター法で 6 種の歯周病原菌 (*Porphyromonas gingivalis*、*Treponema denticola*、*Tannerella forsythia*、*Prevotella intermedia*、*Aggregatibacter actinomycetemcomitans*、*Fusobacterium nucleatum*) を定量的に検出する。総口腔内菌数に対する各歯周病菌の存在比を算出し、妊婦あるいは妊娠糖尿病の妊婦に特有の変化について検討する。同様に、問診および口腔内診査で得られた各種パラメーター別に、歯周病菌の存在比に差がないかを検討する。次に、プロービング時の出血を伴う 4 mm 以上の歯周ポケットから、ペーパーポイントを使用して検体を採取する。次世代シーケンサーを用いて 16S rRNA メタゲノム解析を行う。結果は、研究分担者とともに分析する。研究代表者は、上述の各群間、各パラメーター間での比較検討を行い、妊娠糖尿病の妊婦に特有の細菌の存在について調査する。最後に、周産期合併症の有無を追跡調査し、検出細菌、各パラメーターとの関連性の有無を検討する。

4. 研究成果

愛媛大学医学部附属病院歯科口腔外科、同 糖尿病内科、同 産科婦人科、同 小児科、愛媛県歯科医師会が連携して Dental Diabetes 研究会なる Study group を組織した。すなわち、糖尿病からとらえるライフステージ別の医科歯科連携を推進する会として、最も健康への意識が高まる妊娠期の女性をターゲットとした本研究の遂行組織を構築した。

吐き出し法により採取された唾液、および、歯周ポケットからペーパーポイントを使用して採取した検体から口腔内細菌 DNA を抽出し、PCR インベーター法で 6 種の歯周病原菌 (*P. gingivalis*、*T. denticola*、*T. forsythia*、*P. intermedia*、*A. actinomycetemcomitans*、*F. nucleatum*) を定量的に検出するための各種条件検討を行った。また、歯垢サンプルを採取して、次世代シーケンサーを利用したマイクロバイーム分析に着手した。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計6件（うち査読付論文 6件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 5件）

1. 著者名 Kuribayashi N, Tokuzen N, Goda H, Hino S, Uchida D	4. 巻 16
2. 論文標題 A Case of Nonocclusive Mesenteric Ischemia During Bioradiotherapy With Cetuximab	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Cureus	6. 最初と最後の頁 e57229
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.7759/cureus.57229	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Adachi T, Goda H, Shinriki S, Tokuzen N, Kuribayashi N, Hino S, Nakashiro K, Uchida D	4. 巻 16
2. 論文標題 Prognostic Significance of Serum Interleukin6 Levels in Oral Squamous Cell Carcinoma	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Cureus	6. 最初と最後の頁 e54439
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.7759/cureus.54439	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Goda H, Nakashiro K, Sano Y, Adachi T, Tokuzen N, Kuribayashi N, Hino S, Uchida D	4. 巻 13
2. 論文標題 KRT 13 and UPK 1B for differential diagnosis between metastatic lung carcinoma from oral squamous cell carcinoma and lung squamous cell carcinoma	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Sci Rep	6. 最初と最後の頁 22626
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41598-023-49545-9	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Shimane T, Koike K, Fujita S, Kurita H, Isomura E, Chikazu D, Kanno N, Sasaki K, Hino S, Hibi H, Koyama T, Nakamura S, Nomura T, Mori Y, Tojyo I, Yamamoto T, Yamamori I, Aota K, Tanzawa H	4. 巻 102
2. 論文標題 Positive impact of perioperative oral management on the risk of surgical site infections after abdominal surgery: Sixteen universities in Japan	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Medicine	6. 最初と最後の頁 e35066
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1097/MD.0000000000035066	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 徳善紀彦, 日野聡史, 山崎悠貴, 相原祐奈, 栗林伸行, 合田啓之, 中城公一, 内田大亮	4. 巻 31
2. 論文標題 口腔内細菌が起因菌と考えられた頸椎硬膜外膿瘍の1例	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 有病者歯科医療学会誌	6. 最初と最後の頁 372-378
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Yamada S, Koike K, Isomura E, Chikazu D, Yamagata K, Iikubo M, Hino S, Hibi H, Katsura K, Nakamura S, Nomura T, Mori Y, Tojyo I, Kanamura N, Yamamori I, Aota K, Fujita S, Tanzawa H, Kurita H	4. 巻 100
2. 論文標題 The effects of perioperative oral management on perioperative serum albumin levels in patients treated surgically under general anesthesia A multicenter retrospective analysis in Japan	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Medicine	6. 最初と最後の頁 e25119
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/MD.00000000000025119	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

〔学会発表〕 計13件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 6件)

1. 発表者名 Satoshi Hino, Yuika Kikuchi, Anna Inagaki, Yumiko Kawamoto, Yuuki Yamasaki, Masato Saika, Norihiko Tokuzen, Nobuyuki Kuribayashi, Daisuke Uchida
2. 発表標題 Oral care intervention for patients with severe COVID-19 infection in our department
3. 学会等名 3rd Annual Meeting of the International Society of Oral Care (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Satoshi Hino, Anna Inagaki, Yuika Kikuchi, Yumiko Kawamoto, Sayaka Kojima, Saki Takeda, Norihiko Tokuzen, Nobuyuki Kuribayashi, Daisuke Uchida
2. 発表標題 Characteristic analysis of patients who required a mouthpiece for perioperative oral management
3. 学会等名 3rd Annual Meeting of the International Society of Oral Care (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Norihiko Tokuzen, Satoshi Hino, Nobuyuki Kuribayashi, Seiko Hongama, Saki Takeda, Daisuke Uchida
2. 発表標題 Efforts for hemophiliacs in our department through hemophilia comprehensive outpatient
3. 学会等名 3rd Annual Meeting of the International Society of Oral Care (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Nobuyuki Kuribayashi, Satoshi Hino, Sayaka Kojima, Yumiko Kawamoto, Yuika Kikuchi, Anna Inagaki, Sumire Tojo, Norihiko Tokuzen, Seiko Hongama, Saki Takeda, Daisuke Uchida
2. 発表標題 Clinical study of patients with risk for medication-related osteonecrosis of the jaw in Our Hospital
3. 学会等名 3rd Annual Meeting of the International Society of Oral Care (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 栗林伸行、日野聡史、児島さやか、河本裕美子、菊池結花、稲垣杏菜、東條すみれ、徳善紀彦、本釜聖子、武田紗季、内田大亮
2. 発表標題 当院における薬剤関連顎骨壊死発症リスク患者の臨床的検討
3. 学会等名 第20回日本口腔ケア学会総会・学術大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 菊池結花、日野聡史、稲垣杏菜、河本裕美子、徳善紀彦、栗林伸行、内田大亮
2. 発表標題 当科における重症COVID-19感染症患者への口腔ケア介入の現状
3. 学会等名 第20回日本口腔ケア学会総会・学術大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 稲垣杏菜、日野聡史、菊池結花、河本裕美子、徳善紀彦、栗林伸行、内田大亮
2. 発表標題 周術期口腔機能管理にマウスピースを要した患者の特徴分析
3. 学会等名 第20回日本口腔ケア学会総会・学術大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 徳善紀彦、日野聡史、河本裕美子、菊池結花、東條すみれ、稲垣杏菜、栗林伸行、本釜聖子、武田紗季、内田大亮
2. 発表標題 血友病患者の口腔管理への取り組み 血友病包括外来を通じて
3. 学会等名 第20回日本口腔ケア学会総会・学術大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 村越千夏、日野聡史、曽根司央子、松宮彩香、上原雅代、内田大亮
2. 発表標題 口腔ケアを拒否する患者に有効であった看護師による口腔ケア介入の一工夫
3. 学会等名 第20回日本口腔ケア学会総会・学術大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Satoshi Hino, Sumire Kusahara, Minami Ozawa, Yumiko Kawamoto, Sayaka Kojima, Norihiko Tokuzen, Nobuyuki Kuribayashi, Daisuke Uchida
2. 発表標題 Characteristic analysis of patients who have not had a dental visit for more than 10 years
3. 学会等名 The 2nd Annual Meeting of the International Society of Oral Care (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 楠原すみれ、日野聡史、尾澤みなみ、河本裕美子、児島さやか、徳善紀彦、栗林伸行、内田大亮
2. 発表標題 10年以上歯科受診歴のない患者の特徴分析
3. 学会等名 第19回日本口腔ケア学会総会・学術大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Sumire Kusahara, Satoshi Hino, Minami Ozawa, Yumiko Kawamoto, Norihiko Tokuzen, Nobuyuki Kuribayashi, Sayaka Kojima, Daisuke Uchida
2. 発表標題 The impact of COVID-19 on perioperative oral management in our hospital
3. 学会等名 The 1st Annual Meeting of the International Society of Oral Care (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 楠原すみれ、日野聡史、尾澤みなみ、河本裕美子、徳善紀彦、栗林伸行、児島さやか、内田大亮
2. 発表標題 当院の周術期口腔機能管理における COVID - 19 の影響
3. 学会等名 第18回日本口腔ケア学会総会・学術大会
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	内田 大亮 (Daisuke Uchida) (20335798)	愛媛大学・医学系研究科・教授 (16301)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------