

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 24 年 5 月 25 日現在

機関番号：32622

研究種目：若手研究（B）

研究期間：2010 年度～2011 年度

課題番号：22792096

研究課題名（和文） 早産および低出生体重児出産と歯周病との関係

研究課題名（英文） The Relationship between Maternal Periodontal Disease and Preterm Low Birth-Weight Infants.

研究代表者

小出 容子 (Koide Yoko)

昭和大学・歯学部・助教

研究者番号：40407466

研究成果の概要（和文）：歯周病が早産・低体重児出産のリスクファクターとなるかについては、諸外国でさまざまな調査が行われているが、未だ定まった見解は得られていない。一方、日本では妊婦の歯周病に関する研究自体が少なく、妊婦の歯周病罹患状態には不明な点が多い。本研究の目的は、日本在住妊婦の歯周病罹患状態が早産のリスクファクターとなり得るか前向きコホート研究にて調査することである。本研究の結果より、歯周病は、日本在住妊婦に対して早産・低体重児出産の発症に関与する可能性が示唆された。

研究成果の概要（英文）：Since 1996, there have been many studies about the association between maternal periodontal disease and the preterm low birth-weight infants in foreign countries. However, there is no consensus about the association between maternal periodontal disease and the preterm low birth-weight infants. On the other hand, there are few studies about the association between maternal periodontal disease and the preterm low birth-weight infants in Japan. It is also unknown the prevalence of periodontal disease in Japanese pregnant women.

The purpose of this prospective cohort study is to investigate whether maternal periodontal disease is risk factors of the preterm low birth-weight infants in Japanese women.

The present study suggested that maternal periodontal disease may be related to preterm low birth-weight infants in Japanese women.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2010 年度	2,000,000	600,000	2,600,000
2011 年度	1,100,000	330,000	1,430,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,100,000	930,000	4,030,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：歯学・歯周治療系歯学

キーワード：歯周病、早産

1. 研究開始当初の背景

歯周病と早産および低出生体重児出産との関係は、1996年に Offenbacher らによって報告され、5年間の前向き研究の結果、歯周病に罹患した妊婦ではそうではない妊婦と比較して早産、低出生体重児を出産するリスクが高いことがわかった (*J Periodontol* 1996 Oct;67(10 Suppl):1103-13.)。その後、多くの研究が世界中で行われ、細菌感染による動物モデル、疫学調査、介入研究により、歯周病と早期低体重児出産との関連は報告されている。日本においては2003年に長谷川らによって、切迫早産だった妊婦ではそうではない妊婦と比較して口腔内の歯周病の状態が悪く、血清中の IL-1 β と IL-8 の値が有意に高かったことが報告された (*J Periodontol* 2003; 74: 1764-1770.)。歯周病が関与するメカニズムとして、(a) 歯周病巣から産生される炎症性サイトカインの関与 (b) 歯周病原性細菌自体の直接感染などが考えられる。

これまでの研究では、歯周病との関連を示唆する結果がある一方で、歯周病との関連を否定する結果もある。これらの研究だけでは、早産や低出生体重児出産と歯周病との関連を証明するには十分とは言えず、今後、更なる研究が必要と思われる。

また、近年日本では医療技術の進歩や女性の社会進出の増加、晩婚化に伴って、妊婦の高齢化が進んでいる。

2. 研究の目的

本研究では、①都市部の妊婦の口腔内状況を調査する ②都市部の妊婦の歯周病原性細菌への感染状態を把握する ③早産だった妊婦の胎盤を精査する (細菌感染の有無) ことにより早産や低出生体重児出産など妊娠の異常と歯周病との関連を前向きコホートにて調査することを目的とする。

3. 研究の方法

(1)被験者の選定：昭和大学病院産婦人科で分娩を予定していて妊婦健診を受けている、研究参加に書面による同意が得られた妊娠初期 (16週未満) の妊婦を被験者とした。

(2)研究デザイン：前向きコホート研究

(3)倫理的配慮：本研究計画は、昭和大学医学部医の倫理委員会 (No.2010-882)、歯学部

医の倫理委員会 (No.2008-52) にて承認されたものを用いて行った。

(4)調査項目

①妊娠初期 (16週まで) に行うこと：全被験者の a.口腔内検査 (総歯数、Plaque Index (PII, Silness & Løe)、Gingival Index (GI, Løe & Silness)、プロービング深さ (PD)、臨床的アタッチメントレベル (AL)、プロービング時の出血 (BOP) の有無) b.歯周病原性細菌に対する血清抗体価の測定 (*P. gingivalis*, *A. actinomycetemcomitans*, *P. intermedia*, *E. corrodens*) c. 血清中の炎症性サイトカイン (IL-6, IL-8, TNF- α) の測定 (ELISA法, 初産婦 56名、経産婦 45名のみ測定) を行った。PII, GI は、代表歯 6歯を検査した。また、PD, AL, BOP は 1歯 6点法で全顎検査した。なお、身長、体重、血清生化学・尿・腔内細菌検査の結果は、通常の妊婦健診時のデータを使用した。

②早産にて分娩に至った際に行うこと：被験者から同意が得られた場合、a.分娩直前に羊水穿刺を行い、羊水中の歯周病原性細菌の存在を確認 (PCR法) b.分娩後に採取した胎盤中の歯周病原性細菌の存在を確認 (免疫組織染色) した。

③出産後に行うこと：全被験者の a.妊娠週数 b.新生児の体重 を調査した。

(5)解析方法：統計学的解析は、 χ^2 -test、Student's t-test、Wilcoxon test、Spearman's rank-correlation coefficient を用いて行った (JMP[®] 9 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA))。

4. 研究成果

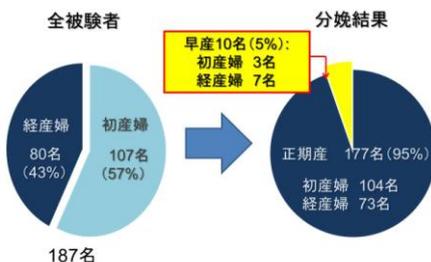
(1)被験者のベースライン時 (妊娠初期) の特徴：昭和大学病院産婦人科で分娩を予定していて妊婦健診を受けている、研究参加に書面による同意が得られた妊娠初期 (16週未満) の妊婦 187名 (初産婦 107名、経産婦 80名) を被験者とした。なお、2011年12月までに分娩終了した被験者の結果を解析した。

年齢、喫煙歴、細菌性膿症 (BV) の罹患状態、総歯数、PII、GI、PD、AL、BOP、歯周病原性細菌の血清抗体価、炎症性サイトカイン値に関して、初産婦と経産婦で比較してみたところ、統計学的な有意差は認められなかった (表1)。

	初産婦 (n=107)	経産婦 (n=80)	P
年齢	32.60±0.47	33.68±0.48	0.1162
喫煙歴	なし	70	53
妊娠発覚により禁煙	16	8	0.5369
過去に喫煙歴あり	21	19	
出産歴	0回	107	0
1回	0	65	—
2回	0	14	—
3回	0	1	—
早産(治療)歴	0	23	—
BV(細菌性陰症)	19	14	0.9636
総歯数	27.06±0.16	27.41±0.13	0.0972
PII	0.92±0.04	0.89±0.05	0.6459
GI	0.63±0.03	0.55±0.03	0.0885
PD	2.03±0.02	1.97±0.02	0.0973
AL	2.05±0.02	2.00±0.02	0.1075
PD≥4mmの歯面の割合	2.63±0.42	1.85±0.35	0.1756
BOP(+)率	13.76±1.02	11.52±1.10	0.1399
血清抗体価(P.g)	3.15±0.88	1.90±0.55	0.2654
(A.g)	-0.19±0.05	-0.31±0.03	0.1082
(P.i)	-0.24±0.03	-0.33±0.04	0.077
(E.c)	-0.29±0.05	-0.38±0.03	0.1395
IL-6	1.21±0.10	2.15±0.76	0.1747
IL-8	2.56±0.23	2.73±0.30	0.637
TNF-α	1.00±0.04	1.12±0.13	0.353
妊娠総日数	274.48±0.96	269.76±1.14	0.002
出生時体重	2934.35±36.34	2941.28±36.79	0.8956

【表1 妊娠初期における被験者の特徴】

(2)被験者の分娩結果：被験者 187 名（初産婦 107 名、経産婦 80 名）のうち、妊娠 37 週以降に出産した正産婦だった者は 177 名（95%；初産婦 104 名、経産婦 73 名）、妊娠 37 週未満で出産した早産だった者は 10 名（5%；初産婦 3 名、経産婦 7 名）だった（図 1）。



【図1 被験者の分娩結果】

(3)分娩結果と歯周病との関係：ベースライン時（妊娠初期）の口腔内検査の結果、PD ≥4mm の歯面が 1 か所でもある あるいは BOP ≥15% を歯周病陽性、PD ≥4mm の歯面がなく BOP <15% を歯周病陰性と分類した (*J Periodontol 2011,82: 581-587*)。その結果、被験者 187 名のうち早産だった 10 名全員が歯周病陽性だった（表 2、P=0.0561）。また、口腔内検査の結果、早産群の平均 PII は、0.99±0.15、平均 GI は 0.59±0.04、正産群の平均 PII は 0.91±0.04、平均 GI は 0.60±0.02 だった（各 P=0.91, 0.94）。早産群の平均 PD は 2.09±0.04mm、平均 AL は

	早産 (n=10)	正産 (n=177)	計	P
	初産3名+経産7名	初産104名+経産73名		
歯周病が陽性の人(名)	10	129	139	0.0561*
歯周病が陰性の人(名)	0	48	48	
計	10	177	187	
年齢	34.00±1.27	33.01±0.35	0.5106**	
妊娠日数	248.20±2.16	273.83±0.65	<0.0001**	
出生時体重	2657.00±120.96	2953.15±26.20	0.0151**	

(Pearson χ^2 test*, Student's T-test **)

歯周病陽性：歯周ポケット ≥4mm あり あるいは ブローピング時の出血 ≥15%
 歯周病陰性：歯周ポケット ≥4mm なし + ブローピング時の出血 <15% と分類した

【表2 分娩結果と歯周病との関係】

2.12±0.04mm、正産群の平均 PD は 2.00 ±0.02mm、平均 AL は 2.02±0.02mm であり、統計学的に有意差が認められた（各 P=0.03）。早産群の BOP(+)率は 13.53±2.19%、正産群の BOP(+)率は 12.76±0.79% だった（P=0.82）。

(4)妊娠の結果と妊娠初期の各検査項目との相関関係：妊娠総日数、出生時体重と歯周病検査のパラメーター、炎症性サイトカインにおける相関関係を調べた（表 3）。その結果、Spearman の相関係数は、以下の項目については初産婦と経産婦で同じ傾向が認められた。出生時体重と妊娠総日数は 0.4480, 0.5302 (各 P<0.0001)、年齢と総歯数は -0.2644, -0.4258 (P<0.01, P<0.0001) だった。また、初産婦のみで総歯数と IL-6 は -0.3019 (P<0.05) だった。一方で、経産婦のみで平均 PII と TNF-α は 0.3009 (P<0.05)、PD ≥4mm の歯面の割合と妊娠総日数は -0.2408 (P<0.05)、TNF-α と妊娠総日数 -0.3434 (P<0.05)、平均 PII と妊娠総日数は -0.2145 (P=0.056) だった。

	妊娠総日数	出生時体重	年齢	平均PII	平均GI	総歯数	PD≥4mmの歯面の割合	BOP(+)率	IL-6	TNF-α
妊娠総日数	1.0000	0.4480*	-0.0590	0.2189†	0.0834	0.0708	-0.0879	0.0572	0.0181	0.1352
出生時体重	1.0000	1.0000	0.1204	-0.0023	-0.0303	0.1615	-0.0759	0.0145	0.0742	0.1471
年齢	1.0000	1.0000	-0.1609	-0.1392	-0.2644*	-0.0522	-0.1891	0.0456	-0.1399	-0.1351
平均PII	1.0000	1.0000	0.7663*	-0.0520	0.3903*	0.5306*	0.0889	-0.0889	-0.1351	-0.1351
平均GI	1.0000	1.0000	-0.0016	0.4831*	0.7283*	-0.0238	-0.0238	-0.1208	-0.1208	-0.1208
総歯数	1.0000	1.0000	-0.0514	-0.0115	-0.3019†	0.0495	0.0495	-0.0799	-0.0799	-0.0799
PD≥4mmの歯面の割合	1.0000	1.0000	0.5672*	0.0365	-0.0799	0.0365	0.0365	-0.0480	-0.0480	-0.0480
BOP(+)率	1.0000	1.0000	0.0058	0.0275	0.0275	0.0275	0.0275	0.0058	0.0058	0.0058
IL-6	1.0000	1.0000	0.0555	0.0555	0.0555	0.0555	0.0555	0.0058	0.0058	0.0058
TNF-α	1.0000	1.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0058	0.0058	0.0000

【表3-1 初産婦における妊娠の結果と妊娠初期の各検査項目との相関関係】

	妊娠総日数	出生時体重	年齢	平均PII	平均GI	総歯数	PD≥4mmの歯面の割合	BOP(+)率	IL-6	TNF-α
妊娠総日数	1.0000	0.5302*	0.0545	-0.2145	-0.1973	0.0802	-0.2408†	-0.1816	-0.0971	-0.3434*
出生時体重	1.0000	1.0000	0.2469†	-0.1864	-0.1318	0.0561	-0.0648	-0.0923	0.0033	-0.2446
年齢	1.0000	1.0000	-0.2009	-0.2294*	-0.4250*	-0.0267	-0.2218*	-0.3032*	-0.1939	-0.1939
平均PII	1.0000	1.0000	0.7348*	0.0191	0.1146	0.4452*	0.1187	0.3009†	0.3009†	0.3009†
平均GI	1.0000	1.0000	-0.0088	0.2481†	0.7373*	0.0186	0.0186	0.2387	0.2387	0.2387
総歯数	1.0000	1.0000	-0.0481	-0.0386	0.2154	-0.1631	-0.1631	0.1761	0.1761	0.1761
PD≥4mmの歯面の割合	1.0000	1.0000	0.4522*	0.1761	0.0516	0.0516	0.0516	0.0958	0.0958	0.1922
BOP(+)率	1.0000	1.0000	0.0058	0.0192	0.0192	0.0192	0.0192	0.0058	0.0058	0.0058
IL-6	1.0000	1.0000	0.0555	0.0555	0.0555	0.0555	0.0555	0.0058	0.0058	0.0058
TNF-α	1.0000	1.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0058	0.0058	0.0000

【表3-2 経産婦における妊娠の結果と妊娠初期の各検査項目との相関関係】

(5) 早産および低体重児出産に対する相対

リスク：全被験者における早産に対する相対リスクは、歯周病が 1.24 (95%信頼区間 (CI) : 1.02-1.50)、喫煙歴が 1.83 (95%CI : 1.06-3.17)、出産歴ありが 3.90 (95%CI : 1.09-14.00) だった。また、全被験者における低体重児出産に対する相対リスクは、歯周病が 1.22 (95%CI : 1.02-1.45) だった。一方で、経産婦における低体重児出産に対する相対リスクは、既往妊娠での早産 (治療)・低体重児出産歴が 12.64 (95%CI : 1.60-100.06)、歯周病原細菌に対する血清抗体価の高値が 2.11 (95%CI : 1.04-4.26) だった。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

〔雑誌論文〕 (計 2 件)

①大槻克文、小出容子、太田 創、澤田真紀、岡井 崇、『周産期医学必修知識 (第 7 版)』母子保健編 (Part VI) 母子保健 妊婦と歯科保健、周産期医学、41 増刊、994-997,2011.

②小出容子、大槻克文、山本松男、岡井 崇、日本人妊婦の歯周病罹患状態が早産に及ぼす影響、産婦人科の実際、査読有、60 巻、2011、1529-1533.

〔学会発表〕 (計 4 件)

①小出容子、大槻克文、山本松男、日本在住妊婦の歯周病罹患状態が早産に及ぼす影響、第 55 回春季日本歯周病学会学術大会、2012 年 5 月 18 日、札幌コンベンションセンター

②大槻克文、小出容子、澤田真紀、岡井 崇、炎症性疾患としての歯周病は早産発症のリスクファクターとなり得るか、第 64 回日本産科婦人科学会学術大会、2012 年 4 月 13 日、神戸国際展示場

③小出容子、大槻克文、山本松男、岡井 崇、炎症性疾患としての歯周病、第 47 回日本周産期新生児医学会、2011 年 7 月 11 日、札幌コンベンションセンター

④小出容子、大槻克文、山本松男、岡井 崇、日本人妊婦の歯周病罹患状態が早産に及ぼす影響、第 46 回日本周産期新生児医学会、2010 年 7 月 12 日、神戸国際展示場

6. 研究組織

(1) 研究代表者

小出 容子 (Koide Yoko)
昭和大学・歯学部・助教
研究者番号：40407466

(2) 連携研究者

大槻 克文 (Otsuki Katsufumi)
昭和大学・医学部・講師
研究者番号：90276527

(3) 研究協力者

岡井 崇 (Okai Takashi)
昭和大学・医学部・教授
研究者番号：40126016

山本 松男 (Yamamoto Matsuo)
昭和大学・歯学部・教授
研究者番号：50332896

岡松 良昌 (Okamatsu Yoshimasa)
昭和大学・歯学部・助教
研究者番号：50286845

須田 玲子 (Suda Reiko)
昭和大学・歯学部・講師
研究者番号：90175414