

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 5 月 19 日現在

機関番号：14401

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2012～2014

課題番号：24593088

研究課題名(和文) 歯科領域からの早期低体重児出産予防システムの構築

研究課題名(英文) Construction of system in dentistry field to prevent preterm low birth weight delivery

研究代表者

大川 玲奈 (Okawa, Rena)

大阪大学・歯学部附属病院・助教

研究者番号：80437384

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,100,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、早期低体重児出産を経験した母親を対象に歯周状態を評価し、早期低体重児出産と歯周病の関連性を疫学的に調査した。また、唾液中の歯周病原細菌の分布を分子生物学的手法によって検討したところ、低体重児出産群における検出総菌数は0～8菌種であり、その平均は4.67菌種であった。各菌種別の比較では、低体重児出産群においてPorphyromonas gingivalisの検出率が対照群よりも高い値を示した。想定よりも分析対象者数が少なかったため、早期低体重児出産を経験した母親における歯周病原性細菌分布の特異性を現段階で明確にできていないが、今後さらに分析対象数を増やした解析を行う予定である。

研究成果の概要(英文)：In this study, we analyzed the occurrence of periodontitis in Japanese mothers with low weight and preterm birth infants. We enrolled 51 mothers who came to the Center for Maternal, Fetal and Neonatal medicine at Osaka University Hospital 1 month after childbirth for a check-up. Periodontal and epidemiologic examinations of the mothers were performed to analyze correlations among periodontal conditions and medical parameters. Bacterial DNA was extracted from saliva samples, then PCR analysis was performed to detect 10 selected periodontopathic species using specific primers for each. The number of specimens detected in mothers with low birth weight children ranged from 0 to 8, with an average of 4.67 as compared to 4.05 in the control group. Porphyromonas gingivalis was the most frequently detected organism. In the future, we intend to analyze additional samples to develop a system for improving the oral environment of pregnant women.

研究分野：小児歯科学

キーワード：早期低体重児出産 歯周病 唾液 母親 子ども

1. 研究開始当初の背景

近年、歯周病と様々な全身疾患との関連が取りざたされているが、小児歯科領域では、母親の歯周病と早期低体重児出産との関連が注目されている。

早期低体重児出産とは、早産（妊娠24週以降37週未満の出産）あるいは低体重児出産（出生体重2500グラム未満の低出生体重児の出産）と定義されている。

一般に、分娩期に至る前に産科器官の感染などにより胎盤に炎症が引き起こされると、それにより血清中のサイトカインやプロスタグランジン濃度が上昇し、早期に子宮収縮や頸管熟化を引き起こして早産に至ることが知られている。歯周病患者においては、歯肉局所におけるサイトカインやプロスタグランジンが上昇することが報告されており、歯周病に罹患している母親では上述の機序が働いて、早産を引き起こすのであらうと考えられている。また早産した母親において、臍帯血血清中の歯周病原細菌に対するIgM抗体価が満産期の母親のそれと比較して有意に高いという報告がある。これは、歯周病原細菌による感染が引き起こされ、そのためにIgM抗体価が上昇した結果と考えられている。このようなケースでは、胎児は歯周病原細菌に感染した状態で出産されると考えられ、早期低体重児出産では歯周病原細菌が口腔内細菌叢に組み込まれた形で早期に成立し、成長していくこととなる。

母親の歯周病と早期低体重児出産との関連性については、1996年にOffenbacherらが、はじめて報告した。以後、世界各国にて多くの疫学研究が行われているものの、関連性があるとする報告もあれば、関連性がないとする報告もみられる。総合的にみると、関連性があるという報告が多く、関連性がある可能性は高いと考えられている。しかし、日本人を対象とした大規模研究はなされていない現状にある。欧米諸国では、妊婦が歯周病に罹患していることが胎児に悪影響を及ぼすという考えが認知され定着しているが、日本では未だ広く受け入れられていない。本研究によって、日本人における現状を明確に示すことができると考えた。

早期低体重児の出産と母親の歯周状態との関連に関する知見は、出産、分娩における早期低体重児出産の予防のための歯科的健康管理の重要性を母親および医療関係者に啓発することにおいて意義を有するだけでなく、歯科的なアプローチによって早期低体重児出産のリスクを減少させることを可能にすると思われた。我が国の産科医療の重要拠点である大阪大学医学部総合周産期医療センターとタイアップし、早期低体重児出産予防システムを構築することは、全国の医科と歯科の連携医療のモデルケースとなることが期待できる。

また、小児歯科領域では、歯周炎が発症すると言われている思春期においても歯周炎

に遭遇することは稀である。しかし、一旦歯周炎が発症するとその進行は早く、その予後は不良となる。これらの高リスク歯周病原細菌種の定着を早期に認知できれば、重点的に予防対策を講じることが可能となる。歯周炎のハイリスク患者と考えられる早期低体重児出産を早期からスクリーニングし、これら歯周病原細菌の出現時期を見極めて、適切な臨床アプローチを行うことは、歯周病予防システムを確立することになる。本研究の成功は、母子の健康を保つ上で非常に重要な知見となると思われた。

2. 研究の目的

本研究では、大阪大学医学部総合周産期母子医療センターとの連携のもと、早期低体重児出産を経験した母親を対象として、その歯周状態を評価し、疫学的に早期低体重児出産と歯周病の関連性を調査した。また、唾液サンプルの提供を受け、唾液中に存在する歯周病原細菌の分布を分子生物学的手法によって検討することによって、歯周病原細菌が誘発する早期低体重児出産発生メカニズムについて検討した。さらには、出産を控えた母親への歯周治療が早期低体重児出産の発現率に及ぼす影響について介入研究を行い、早期低体重児出産予防のための歯科的アプローチの有効性を検討することを目的とした。

3. 研究の方法

本研究は、大阪大学大学院歯学研究科および医学系研究科倫理委員会の承認を受けて行った。

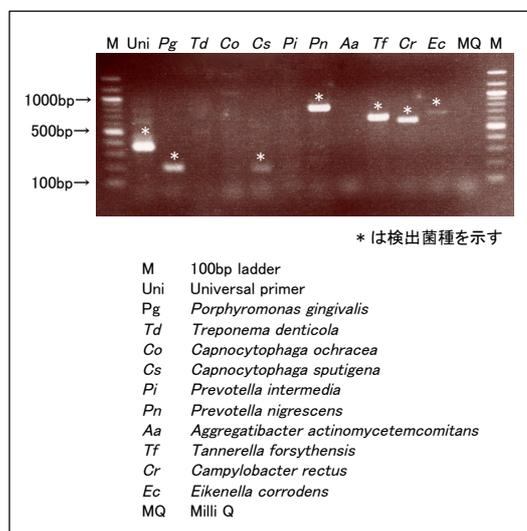
(1) 早期低体重児出産と歯周病の疫学調査

大阪大学医学部附属病院総合周産期母子医療センターにて出産を経験し、1か月後の検診を受診した母親を対象とした。研究協力に同意を得た母親の歯周精密検査を含む口腔内診査と妊娠・出産に関する問診（妊娠中の飲酒、喫煙の既往など）を実施した。これらの情報と医科的な情報（在胎週数と出生時体重、出産時の年齢、出産回数、早期低体重児出産経験、妊娠中・分娩時の異常など）と照合し、早期低体重児出産と歯周病の関連性を疫学的に調査した。

(2) 早期低体重児出産を経験した母親における歯周病原性細菌の分布の検討

大阪大学医学部附属病院総合周産期母子医療センターにて出産を経験した母親の唾液を採取した。唾液サンプル中から、通法に従って細菌DNAを抽出した。得られた細菌DNAを用いて、*Porphyromonas gingivalis* (Pg)、*Treponema denticola* (Td)、*Capnocytophaga ochracea* (Co)、*Capnocytophaga sputigena* (Cs)、*Prevotella intermedia* (Pi)、*Prevotella nigrescens* (Pn)、*Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (Aa)、*Tannerella forsythensis* (Tf)、

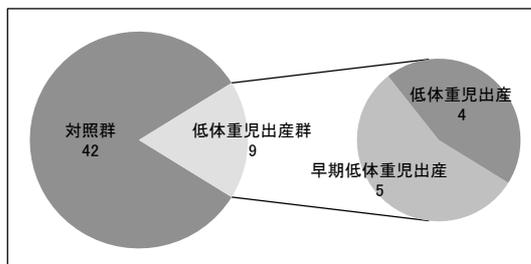
Campylobacter rectus (Cr)、*Eikenella corrodens* (Ec)といった10菌種の歯周病病原性細菌に特異的なプライマーを用いたPolymerase chain reaction (PCR) 法にて、サンプル中に含まれる歯周病病原性細菌の検出を行った(図1)。



(図1 PCR法による結果の1例)

4. 研究成果

研究協力に同意を得た母親対象者は51名であった。内訳は低体重児出産群9名(17.6%)、対照群42名(82.4%)であった。低体重児出産群のうち、早期低体重児出産は5名(9.8%)であった(図2)。



(図2 対象者の内訳)

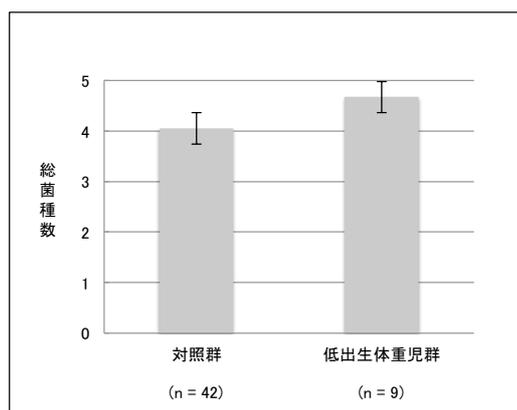
低体重児出産群と対照群において母親の出産時の平均年齢に有意差は認めなかった(表)。

	対象群 (n = 42)	低体重児出産群 (n = 9)	p 値
平均年齢(歳)	32.9 ± 1.0	32.4 ± 1.3	0.85
出生体重(g)	3120 ± 64	2208 ± 66	< 0.01
出産周期	39 ± 0.3	37 ± 0.4	< 0.05
飲酒(人)	1	0	
喫煙(人)	1	1	

(表 対照群と低体重児出産群の比較)

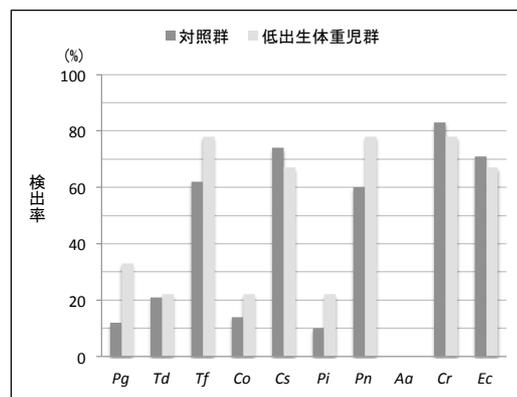
低体重児出産群における検出総菌数は0~8菌種であり、その平均は4.67菌種であ

った。一方、対照群の平均検出総菌数は4.05菌種であった(図3)。



(図3 検出総菌数の比較)

各菌種別の比較では、低体重児出産群において、Pgの検出率が対照群より高い値を示した(図4)。



(図4 各菌種別の検出率の比較)

現在のところ、早期低体重児出産を経験した母親における歯周病原性細菌分布の特異性を見出だせていない。これは事前に想定していたよりも分析対象者数が少なかったことが原因であると考えている。しかし、本研究対象全体の検出総菌種数は、一般的な同年代の成人よりも明らかに多いと思われるため、今後分析対象人数を増やし、様々な要因を考慮して分析していきたいと考えている。

これまでの研究結果をもとに、平成26年10月より大阪大学歯学部附属病院小児歯科にてマタニティ歯科外来を開設し、妊婦を対象とした歯科相談、口腔衛生指導を行っている(図5)。母親の口腔衛生管理の重要性を啓発することによって、生まれてくる子どもの健全な口腔の育成を目指している。

今後は、岡山大学病院小児歯科との連携のもと調査対象を拡大し、日本人における歯周病と早期低体重児出産との関連を調査し、発生メカニズムについての解明を進めることによって、歯科的アプローチによる早期低体重児出産予防システムの構築を目指してい

る。さらに、出産を予定している母親に歯周治療を行い、歯周治療が早期低体重児出産の発生率に及ぼす影響についても検討する予定である。

(2) 研究分担者

仲野 和彦 (NAKANO, Kazuhiko)
 大阪大学・大学院歯学研究科・教授
 研究者番号： 00379083

(図5 マタニティ歯科外来への取り組み)

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0件)

〔学会発表〕(計1件)

梶原理那, 仲 周平, 大川玲奈, 野村良太, 仲野和彦. 早期低出生体重児出産を経験した母親における歯周病原生細菌の分布. 第32回日本小児歯科学会中四国地方会. 平成25年11月24日. 岡山大学創立五十周年記念館(岡山県・岡山市).

〔図書〕(計0件)

〔産業財産権〕

○出願状況(計0件)

○取得状況(計 件)

〔その他〕

ホームページ等

http://hospital.dent.osaka-u.ac.jp/diseases/diseases_000428.html

6. 研究組織

(1) 研究代表者

大川 玲奈 (OKAWA, Rena)
 大阪大学・歯学部附属病院・助教
 研究者番号： 80437384