

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 5 日現在

機関番号：32622

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2016

課題番号：25463227

研究課題名(和文) 妊娠糖尿病患者における早産低体重児出産リスクとしての歯周病の影響

研究課題名(英文) The Effects of Periodontal Disease as a Risk for Preterm Birth and Low Birth-Weight Infants in Women with Gestational Diabetes Mellitus.

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

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,900,000円

研究成果の概要(和文)：これまでに『歯周病と糖尿病』、『歯周病と早産』、『歯周病と肥満』に関する研究は数多く行われている。しかし、『歯周病と妊娠糖尿病』に関する報告は少なく、日本における歯周病と妊娠糖尿病に関する調査報告はない。本研究では、妊娠糖尿病と診断された妊婦を被験者とし、早産低体重児出産リスクにおける歯周病の影響度を調査した。その結果、今回調査した被験者において、早産はなかったが低体重児の出産が15%だった。また、妊娠糖尿病と診断された妊婦の多くに脂質代謝のパラメーターの異常値がみられたが、歯周病との関連はみられなかった。調査した被験者数が少なかったため、今後被験者数を増やした調査が必要である。

研究成果の概要(英文)：There have been many studies about periodontal medicine. However, there have been little studies about the association between periodontitis and preterm low birth-weight infants in women with gestational diabetes. The purpose of this prospective cohort study is to investigate whether periodontal disease is risk factors of the preterm low birth-weight infants in Japanese women with gestational diabetes. In the present finding, 15% of subjects gave birth to low weight infant, and none was preterm birth. The values of serum cholesterol elevated over normal range among many subjects. The weakness of this study was that the sample size was small. Therefore, the present findings were unable to suggest that there were relationship between periodontitis and preterm birth, low birth-weight infants, and obesity in subjects. Additional study with sufficient sample size may be needed to assess the relationship between periodontitis and adverse pregnancy outcome.

研究分野：歯周病学

キーワード：歯周病 妊娠糖尿病 早産 低体重児出産

1. 研究開始当初の背景

これまでに『歯周病と糖尿病』、『歯周病と早産』に関する研究は数多く行われている。しかし、『歯周病と妊娠糖尿病』に関する報告は海外の3グループのみで、米国のXiongらの横断研究(2006)と症例対照研究(2009)、追跡調査(2012)と他グループの観察研究(Novak et al. 2006)、ブラジルの横断研究(Ruiz et al. 2011)がある。

ゲノム研究により、アジア人は人種的にDMを発症しやすいと報告(Cho et al. 2011)があるが、日本を含むアジアのグループ、黄色人種での歯周病と妊娠糖尿病に関する調査報告はない。

2. 研究の目的

妊娠糖尿病での早産低体重児出産リスクにおける歯周病の影響度を調査するため、妊娠糖尿病と診断された妊婦を被験者とし、歯周病に関する評価を行う。

3. 研究の方法

(1) 被験者の選定

昭和大学病院産婦人科にて分娩予定で妊婦健診を受診している妊婦のうち、妊娠糖尿病と診断されて研究協力を同意が得られた者を被験者とした。

(2) 研究デザイン

前向きコホート研究

(3) 使用した試料および調査項目

妊娠糖尿病と診断されて妊娠糖尿病の治療が開始される前に、研究への参加説明および同意取得をし、試料を採取した。

採取した試料は、血液、唾液、口腔内所見である。血液は、血清生化学検査および炎症性サイトカイン(IL-6、IL-8、高感度TNF- α 、高感度CRP、高感度IL-4、IL-10、アディポネクチン)を測定した。唾液は、ガム咀嚼による刺激時唾液を用い、歯周病原細菌5菌種[*Porphyromonas gingivalis* (*P.g*)、*Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (*A.a*)、*Treponema denticola* (*T.d*)、*Tannerella forsythia* (*T.f*)、*Prevotella intermedia* (*P.i*)]の細菌数をPCR法にて測定した。血液検査は株式会社ビー・エム・エル、唾液検査はジーシー株式会社に委託した。口腔内所見は、プラーク付着状態(Silness & LoeのPlaque index (PII))、歯肉の炎症状態(Loe & SilnessのGingival index (GI))、歯周ポケット深さ及び臨床的アタッチメントレベル、プロービング時の出血(BOP)、動揺度(1歯6点法)を全顎の残存歯を対象に測定した。

非妊娠時の身長および体重、家族歴の情報は、診療録の記録を使用した。

妊娠糖尿病での早産低体重児出産リスクへの歯周病の影響度のアウトカムは、妊娠期間と児の出生時体重とした。

(4) 倫理的配慮

本研究のプロトコルは、昭和大学医学部における人を対象とする研究等に関する倫理委員会の承認を受けたものを用いて実施した(平成28年2149号)。

(5) 統計学的解析

患者の背景に関する項目(連続変数)の群間比較は、正規性、等分散の検定の結果より、Student's t-test、Welch's t-test、Wilcoxon rank sum testを用いた。正規性のみられた項目は平均値と標準偏差、正規性のみられなかった項目は中央値と四分位範囲を表記した。患者の背景に関する項目(名義変数・順序変数)およびアウトカムの群間比較は、Fisher's exact testを用いた。また、患者背景に関する項目(連続変数)の関係は、Spearman's rank-correlation coefficientを用いて調べた(JMP® Pro12 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA))。

(6) 申請時との変更点

申請時、遺伝子多型の調査を行う予定であった。しかし、日本における歯周病と妊娠糖尿病に関する一般的な調査報告がなく、学内のゲノム研究に関する審査を受ける前に、まず妊娠糖尿病患者と歯周病に関する一般的な調査をすることとし、遺伝子多型の調査は実施しないことに変更した。

当初、先行研究の早産と歯周病に関する研究と同様に妊娠初期の妊婦を被験者とする計画であった。しかし、妊娠初期(8週前後)に血糖値に異常がみられる場合、妊娠前から糖尿病を罹患しているが自覚していないケース(overt diabetes)が含まれる可能性があった。そのため、妊娠初期または中期の2回の50gGCT検査で陽性となった者を被験者の候補者とし、研究協力の説明を行うことに変更した。

歯周病原細菌に関する調査は、細菌数と血清抗体価の測定(受託)を予定していた。しかし、使用する予定であった血清抗体価の受託測定が企業の都合で中止されたため、血清抗体価の測定は実施しないこととした。歯周病原細菌5菌種の細菌数の測定のみ実施した。

4. 研究成果

(1) ベースライン時の一般的特徴

昭和大学病院産婦人科で分娩を予定している妊婦のうち、昭和大学病院産婦人科または協力医療機関での妊婦健診時に50gGCT検査の結果、妊娠糖尿病と診断された妊婦を対象とした。昭和大学病院糖尿病代謝内分泌内科の妊娠糖尿病外来を受診することになった際、研究に関する説明を受けて同意が得られた16名を被験者とした。このうち、分娩結果(アウトカム)が得られた13名の結果

を示す。

口腔内検査の結果、4mm以上の歯周ポケットが1部位以上ある、あるいはBOPのある部位が15%以上ある場合を“歯周病あり”、4mm以上の歯周ポケットがなく、BOPのある部位が15%未満の場合を“歯周病なし”と群分けして、解析を行った。

年齢、身長、非妊娠時の体重、非妊娠時のBMI、妊娠糖尿病と診断された時期に関して、歯周病の有無による統計学的な相違はみられなかった(表1)。

【表1 ベースライン時の被験者の特徴】

	歯周病なし (n=6)	歯周病あり (n=7)	P
年齢	34.00±5.18	34.57±5.74	0.8550
非妊娠時の身長	1.588±0.054	1.568±0.06	0.5347
非妊娠時の体重	60(84.25, 42)	55(57, 45)	0.9425
非妊娠時のBMI	24.57±8.31	20.91±1.85	0.3345
GDMと診断された妊娠週数	32(34, 30.5)	29(34, 16)	0.2156

BMIに関して、やせ(<18.5)標準(18.5~25<)軽度肥満(25~30<)中等度肥満(30~35<)のカテゴリー別で解析した。その結果、“歯周病なし”と肥満に統計学的に有意差がみられた(P=0.0047、表2)。

【表2 BMIの程度と歯周病との関係】

	やせ	標準	軽度肥満	中等度肥満	計
歯周病なし	3(23.08)	0(0.00)	1(7.69)	2(15.38)	6(46.15)
歯周病あり	1(7.69)	6(46.15)	0(0.00)	0(0.00)	7(53.85)
計	4(30.77)	6(46.15)	1(7.69)	2(15.38)	13

喫煙歴に関して、妊娠発覚時まで喫煙していた者が1名、夫が喫煙者である受動喫煙の者が2名であった。歯周病の有無による統計学的な相違はみられなかった(P=1.00、表3)。

【表3 喫煙状態と歯周病との関係】

	喫煙歴なし	受動喫煙	妊娠発覚まで喫煙	計
歯周病なし	5(38.46)	1(7.69)	0(0.00)	6(46.15)
歯周病あり	5(38.46)	1(7.69)	1(7.69)	7(53.85)
計	10(76.92)	2(15.38)	1(7.69)	13

分娩経験に関して、初産8名、経産4名、不明1名であったが、歯周病の有無による統計学的な相違はみられなかった(P=0.5455、表4)。

【表4 分娩経験と歯周病との関係】

	初産	経産	計
歯周病なし	3(25.00)	3(25.00)	6(50.00)
歯周病あり	5(41.67)	1(8.33)	6(50.00)
計	8(66.67)	4(33.33)	12

(2) ベースライン時の糖尿病パラメーター

血糖(グルコース、基準値61-139mg/dL)、HbA1c(NGSP値、基準値4.6-6.2)、グルコアルブミン(GA、基準値11.7-16.1)の値は、歯周病の有無による統計学的な相違はみられず、基準値の範囲内だった(表5)。

【表5 ベースライン時の被験者の糖尿病パラメーター】

	歯周病なし (n=6)	歯周病あり (n=7)	P
血糖	95.00±13.71	100.00±26.24	0.6836
HbA1c	5.47±0.30	5.26±0.37	0.2914
GA	12.72±0.69	13.34±1.38	0.3373

糖尿病の家族歴に関して、血縁のある2親等までの糖尿病罹患者を調べた。その結果、5名に家族歴がみられたが、歯周病の有無による統計学的な相違はみられなかった(P=1.00、表6)。

【表6 糖尿病の家族歴の有無と歯周病との関係】

	DM家族歴なし	DM家族歴あり	計
歯周病なし	3(25.00)	3(33.33)	6(50.00)
歯周病あり	4(33.33)	2(16.67)	6(50.00)
計	7(58.33)	5(41.67)	12

(3) ベースライン時の歯周病パラメーター

口腔内検査の結果、4mm以上の歯周ポケットが1部位以上ある、あるいはBOPのある部位が15%以上ある“歯周病あり”と群分けされた者が7名、4mm以上の歯周ポケットがなく、BOPのある部位が15%未満の“歯周病なし”と群分けされた者が6名であった。

平均歯周ポケット深さ(平均PD)、平均アタッチメントレベル(平均AL)、歯周ポケット4mm以上の歯面数の割合は、歯周病の有無による統計学的な相違がみられた。しかし、口腔内の炎症に関するパラメーターである平均GIやBOPの項目は、歯周病の有無による統計学的な相違はみられなかった(表7)。

【表7 被験者のベースライン時の歯周病パラメーター】

	歯周病なし (n=6)	歯周病あり (n=7)	P
平均PII	0.66±0.54	0.69±0.39	0.9083
平均GI	0.46±0.33	0.57±0.28	0.5424
平均PD	1.83(1.865, 1.778)	2.04(2.23, 1.91)	0.0266
平均AL	1.83±0.10	2.11±0.24	0.0222
PD4mm以上の歯面数の割合	0(0, 0)	1.79(4.76, 1.19)	0.0020
BOP	9.33±4.61	13.31±9.16	0.3578
総歯数	28(28, 26.75)	28(28, 28)	0.1399

唾液中の歯周病原細菌の状態を調べた結果、T.dのみ歯周病の有無による統計学的な相違がみられた(表8)。

【表8 被験者のベースライン時の歯周病原細菌の状態】

	歯周病なし (n=6)	歯周病あり (n=7)	P
唾液中の総菌数	1.09×10 ⁸ ±6.29×10 ⁸	1.37×10 ⁸ ±8.02×10 ⁸	0.9083
P.g(%)	0.000046(0.000365, 0)	0(0.00011, 0)	0.4154
A.a(%)	0(0, 0)	0(0, 0)	-
T.d(%)	0(0.000295, 0)	0.00026(0.00094, 0.00019)	0.0492
T.f(%)	0(0.000695, 0)	0.00063(0.003, 0.00011)	0.0662
P.i(%)	0(0.001625, 0)	0.00014(0.0012, 0)	0.9381
Red complex(%)	0.00012(0.001575, 0)	0.0012(0.0034, 0.00019)	0.1309

(4) ベースライン時の炎症・脂質パラメーター

血液検査の結果、IL-6、IL-8、高感度IL-4、IL-10の項目は被験者全員が検出限界値であった。高感度CRPは“歯周病あり”の群の方が若干高かったが、統計学的な有意差はみられなかった。一方で、総コレステロール(基準値51-219mg/dL)、HDL-コレステロール(基準値40-99mg/dL)、LDL-コレステロール(基準値51-139mg/dL)、中性脂肪(基準値149mg/dL以下)の脂質パラメーターは、歯周病の有無による相違はみられなかったが、基準値を上回る結果であった(表9)。

【表9 被験者のベースライン時の炎症・脂質パラメーター】

	歯周病なし (n=6)	歯周病あり (n=7)	P
IL-6	8.0	8.0	-
IL-8	8.0	8.0	-
高感度IL-4	0.25	0.25	-
IL-10	8.0	8.0	-
高感度TNF-α	0.55(0.8, 0.5)	0.5(0.5, 0.5)	0.1897
高感度CRP	0.031(0.09575, 0.01)	0.083(0.22, 0.049)	0.0741
アディポネクチン	6.31±1.08	6.93±1.63	0.4512
総コレステロール	252.33±36.86	235.57±43.21	0.4719
HDLコレステロール	75.83±13.01	73.57±10.63	0.7363
LDLコレステロール	136.00±33.92	131.00±38.51	0.8100
中性脂肪	268.33±92.11	193.71±76.30	0.1380

(5) 妊娠糖尿病の治療内容

被験者全員に対して、管理栄養士による食事指導と自己血糖測定が実施された。1週間後に食事指導と自己血糖測定により血糖コントロール目標が達成されなかった場合、インスリン療法が開始された。インスリン療法が実施されたのは3名だったが、歯周病の有無による相違はみられなかった (P=1.000、表10)。

【表10 インスリン治療と歯周病との関係】

	インスリン 治療なし	インスリン 治療あり	計
歯周病なし	5(41.67)	1(8.33)	6(50.00)
歯周病あり	4(33.33)	2(16.67)	6(50.00)
計	9(75.00)	3(25.00)	12

(6) 被験者の分娩結果

被験者全員が、37週以降の正期産で出産し、早産での出産はなかった。一方で、児が低体重だったものは2名で、そのいずれも“歯周病あり”の群であったが、統計学的な相違はみられなかった (P=0.4615、表11)。

【表11 児の出生時体重と歯周病との関係】

	児の出生時体重 ≥ 2500g	児の出生時体重 < 2500g	計
歯周病なし	6(46.15)	0(0.00)	6(46.15)
歯周病あり	5(38.46)	2(15.38)	7(53.85)
計	11(84.62)	2(15.38)	13

インスリン療法が実施された3名の妊娠期間および児の出生時体重は、食事指導と自己血糖測定のみが実施された者と比較して、統計学的な相違はみられなかった (各 P=0.3649, 0.9595)。

(7) 妊娠の結果と各検査項目との相関関係

妊娠期間、児の出生時体重、各種検査項目との相関関係を調べた。その結果、平均PIIと妊娠期間 0.6014 (P=0.0297)、総歯数と児の出生時体重 -0.6202 (P=0.0237) に統計学的に有意な相関がみられた。

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0件)

[学会発表](計0件)

[図書](計0件)

[産業財産権]

出願状況(計0件)

取得状況(計0件)

[その他]

ホームページ等 該当なし

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) 研究分担者

大槻 克文 (OTSUKI, Katsufumi)
昭和大学・医学部・准教授
研究者番号: 90276527

(3) 連携研究者

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

小出 馨子 (KOIDE, Keiko)
昭和大学・医学部・講師
研究者番号: 90384437

(4) 研究協力者

長村 杏奈 (OSAMURA, Anna)
昭和大学・医学部・講師

小橋 京子 (KOHASHI, Kyoko)
昭和大学・医学部・助教

友安 雅子 (TOMOYASU, Masako)
昭和大学・医学部・助教

大場 智洋 (OBA, Tomohiro)
昭和大学・医学部・助教