

# 8

特集 糖尿病第6の合併症：歯周病

## 歯周病が関連する疾患2 妊娠

古市保志

北海道医療大学 歯学部 口腔機能修復・再建学系 歯周歯内治療学分野 教授

歯周病に罹患した歯周組織内では、接合上皮による歯と上皮のシールが破壊され、歯周病関連細菌とその内毒素の組織内への侵入が容易になっている。また、炎症の進展に伴って炎症性細胞が組織内へ浸潤し、その浸潤部位ではさまざまな炎症性伝達物質が産生されて血流へ流入している。一方出産には、ホルモンやサイトカインなどの生体活性物質の産生が複雑に関与しており、出産に影響を与える因子として、上行性膣炎などの慢性炎症が注目を集めている。近年、歯周病の慢性炎症としての側面が着目され、早産・低体重児出産に対するリスクファクター候補のひとつとして、さかんに研究が行われている。

本稿では、歯周病と早産・低体重児出産との相関の有無、そのメカニズムに関する研究、また、歯周治療による早産・低体重児出産への介入研究結果についてのエビデンスを紹介しながら、歯周病が出産に与える影響について考察してみたい。

### 出産とその発現メカニズム

出産は、エストロゲン (estrogen) とプロゲステロン (progesteron) の分泌レベルの変化、プロスタグランジン (prostaglandin) とオキシトシン (oxytocin) 産生の上昇、副腎皮質刺激ホルモン放出ホルモン (corticotropin-releasing hormone ; CRH) とコルチゾール (cortisol) の増加などの過程をたどる複雑な生命事象であり、その詳細の解明は現在進行中である<sup>1)</sup>。

胎児の発育と発達は、本来無菌的な環境であるはずの羊水中で進行し、正常産の妊婦における子宮内感染の頻度は1%未満と報告されている。それゆえ、羊水からの細菌の検出は病的であり、羊膜内腔への細菌侵入 (microbial invasion of the amniotic cavity ; MIAC) として定義されている。ほとんどのMIACには臨床症状はなく、羊

水穿刺で確認される。しかし、早産においては健康な羊膜を有する場合の25%でMIACが認められ、早期破水 (premature rupture of the membranes ; PROM) では32.4%、さらに出産時には75%まで上昇しているとの報告がある。また、近年のDNAプローブ (bacterial 16S rRNA) を用いた研究では、帝王切開時に得られた正常産妊婦のうち70%の胎盤切片から細菌が検出されたことが報告されており、微生物の子宮内への不顕性感染は、予想以上に高頻度である可能性が高い<sup>1)</sup>。

分娩は、子宮筋の収縮に帰結するが、正常産あるいは早産のいずれにおいても、分娩に至るプロセスとして炎症性サイトカインの関与が認知されている<sup>1,2)</sup>。正常産の場合は、妊娠35週前後からホルモンバランスの変化に伴って羊膜におけるIL-1、IL-8などのサイトカイン濃度の上昇、それに続くPGE<sub>2</sub>の産生によって、子宮筋が収縮する (図1)。ところが妊娠早期に上行性膣炎を併発した場合、細菌が羊水内へ流入し、羊膜へ定着することによって局所的な

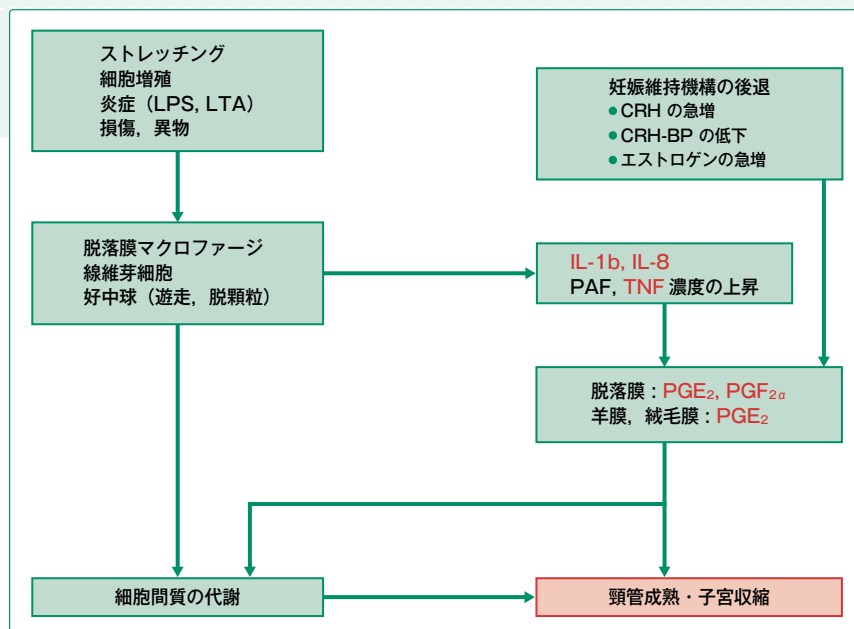


図1 分娩のメカニズムを表す模式図(文献37改変)

一般的な早産や低体重児出産に見られる産婦人科器官における炎症では、膈内のグラム陰性菌のLPSなどによって炎症が惹起される。このような炎症性サイトカインの発現により、早期の子宮筋に収縮が起こることによって早産に至るメカニズムが提唱されている。しかし、20%くらいが原因不明のケースがあるといわれている。そこで、原因不明のサイトカインの上昇の原因として考えられたのが、歯周病である。

サイトカイン産生の上昇を招き、切迫早産、早産・低体重児出産などを誘発する可能性が示されている<sup>3,4)</sup>。

## 歯周病と妊娠糖尿病

歯周病に罹患した患者群に糖尿病が多数みられることは、臨床上よく経験することである。1990年代後半から、世界各国で糖尿病と歯周病の関連性をテーマとする研究が数多く実施され、本特集の他章で詳細に解説されるように、糖尿病罹患によって歯周病の発現と進行に悪影響を及ぼしていることがエビデンスとして蓄積されてきている。

一方、妊娠糖尿病 (gestational diabetes mellitus ; GDM) と歯周病の相関に関する研究報告は少なく、2000年以降に3つの研究結果が報告されているのみである。以下に、その3つの研究を紹介する。

Novakら(2006)<sup>5)</sup>は、アメリカのThe Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III)に参加した4244名の女性(年齢:20~59歳)につい

て、歯周組織の健康状態とGDMの既往あるいは現在の糖尿病(DM)の罹患状況について分析を行っている。問診の結果、113名の被験者にGDMの既往(GDM+)があり、そのうち25名は、NHANS III健診時にDMと診断(DM+)されている。分析の結果、歯周病(プロービング深さが4mm以上、あるいはアタッチメントロスが2mm以上の部位がある被験者)の罹患率は、GDM+DM+、GDM+DM-、GDM-DM+、GDM-DM-の被験者群でそれぞれ、30.5%、9%、11.6%、4.8%であり、年齢、歯石沈着、喫煙、収入で補正したロジスティック解析において、GDM+DM+群では、他の3群より歯周病罹患率が高かったと報告している。

Mittasら(2006)<sup>6)</sup>は、妊娠34~36週の妊婦152名を対象に症例対照研究を行っている。64名のGDM患者群と88名の対照群において、プラークの付着状況、歯肉の健康状態などを比較したところ、歯肉炎の発現頻度はGDM群において高かったが、多重回帰分析では、歯肉炎がプラークの付着量と相関していたと報告している。

Xiongら(2009)<sup>7)</sup>は、妊娠平均30週の妊婦159名を対象に症例対照研究を行っている。53名のGDM患者群と106名の対照群における歯周病患者(プロービング深さ