臨床報告

切迫早産妊婦に対する口腔機能管理のケースシリーズ研究

齋藤 勇起 榊 宏 剛* 伊藤 良 平**
成田 紀彦** 田中 祐介** 小林 恒**

A Case Series Study of Oral Management in Pregnant Women with Threatened Premature Delivery

YUKI SAITO, HIROTAKA SAKAKI*, RYOHEI ITO**,
NORHIKO NARITA**, YUSUKE TANAKA** AND WATARU KOBAYASHI**

Abstract : Recently, a relationship between periodontal disease and premature/low-birth-weight infant delivery has been suggested. Here, we investigated whether oral management in women at risk of premature delivery could help reduce rates of premature/low-birth-weight delivery. We retrospectively examined patients admitted to the Hachinohe City Hospital Perinatal Center between October 2014 and October 2015. We assigned 8 pregnant women at risk of premature delivery who had received oral management at our hospital's Department of Oral and Maxillofacial Surgery to the oral management intervention group; 24 pregnant women at risk of premature delivery who had not received oral management were assigned to the non-intervention group. No significant differences were observed between these two groups upon comparing various parameters by the *t*-test. Mean C-reactive protein level tended to be lower after oral management intervention than before. In addition, there were no significant between-group differences in the relationship between premature/low-birth-weight delivery and oral management. However, reduction of the rate of premature delivery was observed in the oral management intervention group (Fisher, $P=0.07$). Oral management intervention in the case of a risk of premature delivery could ameliorate inflammation in pregnant women, suggesting the possibility of reducing the rate of premature delivery. Further investigations of the influence of oral management on delivery are needed.

Key words : premature delivery (早産), low birth weight (低体重児出産), periodontal disease (歯周病), risk of premature delivery (切迫早産), oral management (口腔機能管理)

〔Received Mar. 12, 2018〕

緒 言

近年、歯周病と早産・低体重児出産との関連性が示唆されている。早産・低体重児出産とは、妊娠22週以降37週未満の出産である「早産」と2,500g未満の新生児の出産である「低体重児出産」のことをいい、その発生率は妊娠女性の5～20%と言われている¹⁾。これらの原因として絨毛羊膜炎などの炎症性疾患が挙げられている²⁾。リスク因子

としては、痩せ^{3,4)}、喫煙⁵⁾、年齢^{6,7)}、人種などがあるが、原因やリスク因子が不明な症例もあるとされている¹⁾。一方、「切迫早産」は出産予定日より早く(22週以降37週未満)出産の始まりを示す陣痛や子宮頸管口の拡大がみられ、早産に至る危険性が高い臨床状態を指す。Leonらは切迫早産の妊婦の羊水に、歯周病菌である *Porphyromonas gingivalis* が検出されたと報告しており⁸⁾、Hasegawaらは、切迫早産の妊婦の羊水中から同菌が検出され、正常妊娠妊

公立野辺地病院歯科口腔外科 (主任：齋藤勇起医長)

* 八戸市立市民病院歯科口腔外科 (主任：榊 宏剛部長)

** 弘前大学大学院医学研究科医科学専攻歯科口腔外科学講座 (主任：小林 恒教授)

Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Noheji County Hospital (Chief: Dr. YUKI SAITO) 9-12 Narusawa, Noheji-machi, Kamikita-gun, Aomori 039-3141, Japan.

* Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Hachinohe City Hospital (Chief: Dr. HIROTAKA SAKAKI)

** Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Hirosaki University Graduate School of Medicine (Chief: Prof. WATARU KOBAYASHI)

婦よりも血清中の炎症性物質 (Interleukin 8, Interleukin 1- β) 濃度が有意に高いと報告をしている⁹⁾。

その後も歯周病と早産・低体重児出産との有意な関連については海外で多くの報告があるが^{10, 11)}、介入研究において、歯周治療による早産・低体重児出産予防の効果を否定する報告もあり^{12, 13)}、その関係性についてはいまだに議論が分かれている。また、先行研究の中でも切迫早産妊婦を対象とし比較した研究報告は少ない。このように、早産・低体重児出産と歯周病の有意な関連は報告されているが、早産・低体重児出産の高リスク状態である切迫早産に対する歯周治療を含めた口腔機能管理介入の効果と影響を検討した先行研究は少ない。

本研究は、切迫早産妊婦に対する口腔機能管理が早産・低体重児出産の減少に寄与するか検討することを目的とした。

研究方法

1. 対象者

本研究は切迫早産妊婦 32 例を対象としたケースシリーズ研究として行われた。2014 年 10 月から 2015 年 10 月までの間に八戸市立市民病院周産期センターに入院して、産科的に原因不明の炎症反応を示し、産科医師からの依頼により、同院歯科口腔外科で口腔機能管理を行った切迫早産妊婦 11 名の中から、歯周治療を行わなかった 1 名、多胎妊娠した 2 名を除外した 8 名を分析対象とし、口腔機能管理介入群とした。同群に対して、残存歯数および未処置歯数の測定、歯周組織検査 (Probing Depth: PD) を行い、口腔清掃指導と歯肉縁上歯石の除去、必要に応じて抜歯、う蝕治療を行った。本研究における原因不明の炎症反応とは、産科的・全身的に明らかな炎症の原因はないが C 反応性蛋白 (CRP) 値が施設基準より高値を示した状態であった。

それに対して、同期間に同院周産期センターに入院して、同院歯科口腔外科で口腔機能管理を行わなかった切迫早産妊婦 30 名の中から、多胎妊娠した 6 名を除外した 24 名を分析対象とし、口腔機能管理非介入群とした。非介入群は CRP 値が正常範囲内であったか、CRP 高値を認めたがその原因が明らかで、口腔以外に存在したため産科から口腔機能管理の依頼がなかった症例であった。

すべての対象者に対して出産後、新生児の体重、出産時の妊娠週数および妊娠期間中の全身状態等に関して、電子カルテ上で後方視的に調査した。新生児の体重が 2,500g 未満での出産を低体重児出産、出産時の妊娠週数が 22 週以降 37 週未満を早産と定義した。

また、口腔機能管理介入群では、口腔機能管理施行前後での炎症反応の変化を評価する目的として CRP 値の変動を調査した。

2. 分析方法

統計解析は、IBM SPSS Statistics22 を用いて、 $p < 0.05$ を有意水準とした。口腔機能管理介入群において、口腔機能管理施行前後での CRP についてウィルコクソンの符号付き順位検定を用いて比較検討した。口腔機能管理介入群と非介入群との間で年齢、妊娠週数、新生児の体重、BMI (Body Mass Index) の項目について t 検定を用いて比較検討した。また、早産および低体重児出産と口腔機能管理との関連性については、Fisher の直接確率検定を用いて評価を行った。

3. 倫理的配慮

本研究は、オプトアウト方式 (あらかじめ本人に対して個人データを第三者提供することについて通知または認識し得る状態にしておき、本人がこれに反対をしない限り、同意したものとみなし、第三者提供をすることを認めること) による手続きを取り、八戸市立市民病院倫理委員会の承認を得て実施した (承認番号: 1701)。

結 果

1. 口腔機能管理介入群の特徴

口腔機能管理介入群 8 名の特徴として、口腔機能管理介入時の平均妊娠週数は 30 週 4 日であり、妊娠中期が 1 名で妊娠後期は 7 名であった。同群の中で早産の者はみられず、低体重児出産の者は 1 名であった。早産・低体重児出産のリスクファクターとして、出産時の年齢が 17 歳以下、35 歳以上の者は 2 名、BMI が 18.5 未満の者は 4 名、喫煙歴のある者は 4 名だった。

口腔内の特徴として、4 mm 以上の PD を有する者は 4 名、残存歯数は 28.4 ± 1.3 本、未処置歯数は 1.1 ± 1.0 本であった (いずれも平均値 $\pm$ 標準偏差を示す)。歯科治療の内容として、歯肉縁上歯石の除去を対象者全員が受け、抜歯は 1 名が、う蝕治療は 7 名が受けた。口腔機能管理介入群の特徴を表 1 に示す。

口腔機能管理施行前後の CRP の変化について、口腔機能管理施行前が平均で 0.72mg/dL 、口腔機能管理施行後が平均で 0.35mg/dL であった。口腔機能管理施行前後での比較を図 1 に示す。CRP について統計学的な有意差はみられなかった ($p = 0.18$)。なお、口腔機能管理施行期間中に抗生剤の投与が行われている者、肥満 (BMI: 25 以上) の者はともにいなかった。

2. 口腔機能管理介入群と非介入群との比較

平均年齢は介入群で 30.5 ± 7.7 歳、非介入群で 32.3 ± 5.5 歳であり、出産までの平均妊娠週数は介入群で 38 週 5 $\pm$ 1.3 日、非介入群で 37 週 5 $\pm$ 1.8 日であった。新生児の平均体重は介入群で $2971.1 \pm 426.6\text{g}$ 、非介入群で $2748.0 \pm 490.2\text{g}$ であり、BMI の平均値は介入群で 19.8 ± 2.5 、非介入群で 23.6 ± 6.1 であった。介入群と非介入群との間で、上記の項目について統計学的な有意差はみられなかった。

表 1 口腔機能管理介入群の特徴

	4 mm 以上 PD の有無	残存歯数	未処置歯数
1	+	28	1
2	-	30	2
3	-	29	0
4	+	28	1
5	-	28	1
6	+	26	3
7	+	30	1
8	-	28	0

PD : Probing Depth

表 2 口腔機能管理介入群と非介入群との比較

	口腔機能管理 介入群 n = 8	口腔機能管理 非介入群 n = 24	p 値
年齢 (歳)	30.5 ± 7.7	32.3 ± 5.5	0.48
妊娠週数	38 週 5 ± 1.3 日	37 週 5 ± 1.8 日	0.22
新生児の体重 (g)	2971.1 ± 426.6	2748.0 ± 490.2	0.26
BMI	19.8 ± 2.5	23.6 ± 6.1	0.10

平均値 ± 標準偏差

BMI : Body Mass Index

図 1 口腔機能管理介入群における口腔機能管理施行前後の CRP 値の変化

図 2 スタディモデル

2 群の比較を表 2 に示す。

また、早産・低体重児出産のリスクファクターを 2 群で比較すると、出産時の年齢が 17 歳以下、35 歳以上の者は、介入群では 8 名中 2 名で、非介入群では 24 名中 8 名であった。BMI が 18.5 未満の者は、介入群では 8 名中 4 名で、非介入群では 24 名中 2 名、喫煙歴のある者は、介入群では 8 名中 4 名で、非介入群では 24 名中 10 名であった。

3. 早産・低体重児出産と口腔機能管理との関連性

本研究の対象者 24 名のうち、早産は 8 名（口腔機能管理介入群：0 名，非介入群：8 名）でみられ，統計学的な有意差はみられなかった（Fisher の直接確率検定， $p=0.07$ ）。早産と口腔機能管理との関連性について，図 2 に示す。また，低体重児出産は 8 名（口腔機能管理介入群：1 名，非介入群：7 名）でみられ，これについても統計学的な有意差はみられなかった（Fisher の直接確率検定， $p=0.3$ ）。

考 察

口腔機能管理介入群の特徴より，口腔機能管理介入時の

平均妊娠週数は 30 週 4 日であった。口腔機能管理の介入が最も早いものでは，24 週 5 日であり，最も遅いものでは 34 週 6 日であった。今回は切迫早産が判明し入院処置がとられてからの口腔機能管理介入であるため，介入の時期としては遅い傾向であり，歯周治療の影響も限定的になると考えられる。同群の中で，低体重児出産を認めた 1 名では，口腔機能管理施行前後での CRP が介入前 1.16mg/dL から 1.28mg/dL へとわずかに上昇していた。口腔機能管理介入群と非介入群との比較では，統計学的有意差はみられなかったものの，口腔機能管理介入群は非介入群と比べて，平均年齢が低いこと，平均妊娠週数が長いこと，新生児の平均体重は多いこと，BMI は少ないことが結果であった。早産・低体重児出産のリスクファクターについては，口腔機能管理介入群で早産はなく，低体重児出産の 1 名では，2 つのリスクファクター（BMI：18.5 未満，喫煙歴あり）を認めていた。非介入群では，早産の 8 名中 6 名がリスクファクターを認め，低体重児出産の 8 名中 4 名がリスクファクターを認めた。また，早産と口腔機能管理の関連については，Fisher の直接確率検定の結果では，統計学的有意差はみられなかったが，早産が介入群では 8 例

中 0 例, 非介入群で 24 例中 8 例と介入群で早産が少ない傾向を認めた ($p=0.07$)。

切迫早産は出産の始まりを示す陣痛や子宮頸管口の拡大が, 出産予定日より早く (22 週以降 37 週未満) 始まった早産に至る危険性が高い臨床状態を指す¹⁴⁾。近年, 歯周病と早産・切迫早産の関連性が示唆されている。Hasegawa らは, 切迫早産妊婦は通常出産妊婦と比較し歯周組織健康状態が悪化しており, 実際早産であった妊婦は正期産であった妊婦と比較し, 歯肉縁下プラーク中の *Tannerella forsythia* の割合が増加していることを報告し, さらに切迫早産の妊婦の羊水中から *Porphyromonas gingivalis* が検出され, 正常妊娠妊婦よりも血清中の炎症性物質 (Interleukin 8, Interleukin 1- β) 濃度が有意に高いと報告をしている⁹⁾。このことから歯周病原菌が血流性に羊膜炎を惹起することで切迫早産となり, 結果的に早産・低体重児出産を引き起こしている可能性がある。

本研究では口腔機能管理介入群において統計学的有意差はみられなかったが, 口腔機能管理施行前後での CRP は介入前 0.72mg/dL から 0.35mg/dL へと減少しており, 口腔機能管理によって CRP が減少する傾向がみられた。CRP は組織の炎症や崩壊があると血中に増加するタンパク質で, 代表的な急性相反応物質としてあらゆる炎症のモニターに有用である。あくまで全身の炎症反応の目安となるものであり, 口腔内の状態のみを反映している評価項目ではない¹⁵⁾ が, 口腔機能管理介入により歯肉炎や歯周炎などの口腔内の慢性炎症が改善することで CRP が低下した可能性が示唆された。

歯周治療の介入により実際に早産・低体重児出産が減少するかを調査した報告としては, 2002 年に Lopez らが, チリの妊婦に対し歯周治療の介入の有無による早産の発生率を検討した結果, 歯周治療を行わなかったグループでは早産の発生率が 6.4%であったのに対し, 歯周治療を行ったグループでは早産の発生率は 1.2%に減少したとの報告がある¹⁶⁾。アメリカでは 2009 年と 2010 年に調査が行われて, 妊娠中の歯周治療は早産・低体重児出産の発生率を減らす効果はなかったとの報告もある^{17, 18)}。しかしながら, 2011 年に Han らが, 研究施設数, 対象者の歯周病の程度, 歯周治療の内容などの研究手法の違いが歯周治療の介入効果に影響を与えている可能性を指摘した¹⁹⁾。また, 同年に Xiong らは, 研究手法に加え歯周治療の時期が影響を与えることも指摘し, 妊娠前の口腔内環境の改善の必要性を検討する必要があるとしている²⁰⁾。このように多くの研究報告がされたが, 早産と歯周治療との関係性についてはいまだに議論が分かれている。本研究では統計学的有意には至らなかったが, 口腔機能管理介入により早産・低体重児出産の減少傾向を認めた。前述の口腔機能管理による CRP の減少傾向の結果と併せて考えると, 口腔機能管理

介入により炎症反応が改善し, 早産が減少した可能性を示唆すると考えられる。

本研究では歯周病の判断を行った検査時期 (妊娠週数) が対象妊婦によって異なることや, 口腔機能管理の介入を行った時期 (妊娠週数) が平均で 30 週 4 日と遅い傾向であったため, 治療効果が限定的になる可能性が考えられる。また, 分析対象者数が少なく, 早産の妊婦と低体重児出産の妊婦がともに 8 名のため早産, 低体重児出産の関連要因を過小評価している可能性が考えられる。そのため, さらに対象者を増やし, 口腔機能管理介入前後における PD の推移など, より詳細な口腔内状況を含めて分析する必要性がある。口腔内状況と CRP および早産・低体重児出産の関連と, さらに口腔機能管理介入による早産・低体重児出産への効果を明らかにできれば, より効果的な妊婦への口腔機能管理の方法, 介入時期を決定できると考える。すなわち, どの程度の PD や CRP で歯周治療の介入を行うべきかのカッティングオフ値の決定や, 縁上歯石の除去だけでなくルートプレーニングまで行うべきかなどの具体的な介入方法の検討や, 妊娠前期もしくは妊娠前が望ましい²⁰⁾とされる歯周治療の介入時期についてのさらなる検討を行っていく方針である。さらに, 妊婦に対して定期的な歯科受診率を上げるために, 病院歯科・開業歯科医院・行政間で連携を図り, 妊婦への啓発に努めることが必要である。

結 論

本研究では口腔機能管理と早産・低体重児出産との関連性について立証することはできなかったが, 切迫早産への口腔機能管理介入が早産を減少させる可能性が示唆された。今後被験者数の増加や口腔機能管理の内容を検討し, 口腔機能管理が早産へ与える影響について更なる研究が必要と考えられた。

謝辞および利益相反 本論文に関して, 開示すべき利益相反はありません。

本論文の要旨は第 43 回日本口腔外科学会・北日本支部学術集会 (2017 年 5 月 27 日, 函館) で発表した。

引用文献

- 1) 中村 梢, 立石ふみ, 中村利明: 歯周病と産婦人科疾患の関連性. 日歯周誌, 54: 5-10, 2012.
- 2) 松田義雄: 妊娠中期の早産予防戦略を指向した, 妊娠 32 週未満の単胎早産 2500 例における case-control study. 日産婦誌, 57: 1567-1572, 2005.
- 3) 延本悦子, 沖本直輝, 早田 桂, 他: 当院におけるやせ妊婦の現状と周産期予後. 日周産期・新生児会誌, 49: 949-952, 2013.
- 4) 細坂泰子: 妊婦・やせ妊婦の低出生体重児出産予防に向けた母体体重管理モデルの構築. 母性衛生, 55: 360-367, 2014.
- 5) Barros, F.C., Bhutto, Z.A., Basra, M., et al.: Global report on preterm birth and stillbirth: evidence for effectiveness of

- interventions. BMC Pregnancy Childbirth, 10 : S1-S3, 2010.
- 6) Mukhopadhyay, P., Chaudhuri, R.N. and Paul, B.: Hospital-based perinatal outcomes and complications in teenage pregnancy in India. J Health Popul Nutr, 28 : 494-500, 2010.
- 7) 鷺尾洋介: ハイリスク新生児. 周産期医学必修知識 (周産期医学編集委員会編). 第7版, 東京医学社, 東京, pp. 476-478, 2011.
- 8) Leon, R., Silva, N., Ovalle, A., et al.: Detection of *Porphyromonas gingivalis* in the Amniotic Fluid in Pregnant Women With a Diagnosis of Threatened Premature Labor. J Periodontol, 78 : 1249-1255, 2007.
- 9) Hasegawa, K., Furuichi, Y., Shimotsu, A., et al.: Associations between systemic status, periodontal status, serum cytokine levels, and delivery outcomes in pregnant women with a diagnosis of threatened premature labor. J Periodontol, 74 : 1764-1770, 2003.
- 10) Chambrone, L., Guglielmetti, M.R., Pannuti, C.M., et al.: Evidence grade associating periodontitis to preterm birth and/or low birth weight: LA systematic review of prospective cohort studies. J Clin Periodontol, 38 : 795-808, 2011.
- 11) Vergnes, J.N. and Sixou, M.: Preterm low birth weight and maternal periodontal status: a meta-analysis. Am J Obstet Gynecol, 196 : 135-137, 2007.
- 12) Davenport, E.S., Williams, C.E., Sterne, J.A., et al.: Maternal periodontal disease and preterm low birth weight: case-control study. J Dent Res, 81 : 313-318, 2002.
- 13) Rajapakse, P.S., Nagarathne, M., Chandrasekara, K.B., et al.: Periodontal disease and prematurity among non-smoking Sri Lankan women. J Dent Res, 84 : 274-277, 2005.
- 14) 古市保志, 和泉雄一, 長谷川梢: 歯周病と早産・低体重児出産の関連性. デンタルハイジーン, 26 : 241-244, 2006.
- 15) 大西淑美, 井上侑香, 井上雅子, 他: 周術期口腔機能管理による口腔環境の変化—臨床的な効果について—. 日衛学誌, 9 : 80-87, 2015.
- 16) Lopez, N.J., Smith, P.C. and Gutierrez, J.: Periodontal therapy may reduce the risk of preterm low birth weight in women with periodontal disease: a randomized controlled trial. J Periodontol, 73 : 911-924, 2002.
- 17) Offenbacher, S., Beck, J.D., Jared, H.L., et al.: Effects of periodontal therapy on rate of preterm delivery: a randomized controlled trial. Obstet Gynecol, 114 : 551-559, 2009.
- 18) Macones, G.A., Parry, S., Nelson, D.B., et al.: Treatment of localized periodontal disease in pregnancy does not reduce the occurrence of preterm birth: results from the Periodontal Infections and Prematurity Study (PIPS). Am J Obstet Gynecol, 202 : 141-148, 2010.
- 19) Han, Y.W.: Oral health and adverse pregnancy outcomes—what's next?—. J Dent Res, 90 : 289-293, 2011.
- 20) Xiong, X., Buekens, P., Goldenberg, R.L., et al.: Optimal timing of periodontal disease treatment for prevention of adverse pregnancy outcomes: before or during pregnancy?—. Am J Obstet Gynecol, 205 : 111-116, 2011.