

学位論文の内容の要旨

論文提出者氏名	姜 順花
論文審査担当者	主 査 小野 卓史 副 査 川口 陽子、 宮新 美智世
論 文 題 目	Association between Maternal Smoking during Pregnancy and Missing Teeth in Adolescents
(論文内容の要旨) <要旨> 永久歯の欠損（先天性欠如および萌出障害）は広範囲に認められる疾患であり、遺伝的要因、環境的要因ならびにその二つの相互作用によって発症するとされている。歯胚発生はそのほとんどが胎生期に開始するとされており、永久歯の欠損は妊娠期の環境要因の影響が疑われる。しかしながら、未だ明確な知見は得られておらず、さらに一般集団を追跡調査した研究は認められない。そこで本研究では、山梨県甲州市の一般集団を対象にした縦断調査の資料を用い、母親の妊娠期の環境要因とその子どもの永久歯の欠損の発症との関連性を検討することを目的とした。対象は山梨県甲州市で行われている甲州市母子保健継断調査の参加者のうち、母親の妊娠初期から追跡可能な子ども、およびその母親とした。妊娠届出時に母親が回答した質問票から母親の妊娠中の環境要因を調査した。また、子どもの永久歯の欠損の有無に関しては、中学校における学校歯科健診にて視診により調査した。母親の妊娠期の環境要因と、その子どもの永久歯の欠損との関連については、多重ロジスティック回帰分析を行った。母親の妊娠期から、その子どもが中学生に至るまで追跡可能であったのは 772 人であり、永久歯の欠損を有する子どもの割合は 4.9%であった。親の妊娠初期の 1 日 6 本以上の喫煙は、妊娠中に喫煙しなかった母親と比較して、その子どもの永久歯の欠損の発症を有意に高めていた（調整オッズ比:4.59、95%信頼区間: 1.07-19.67）。本調査により、山梨県甲州市における一般集団において、母親の妊娠中の喫煙習慣と、その子どもの永久歯の欠損の発症との関連性が示唆された。 <緒言> 不正咬合は顎骨および歯の発達不全であり、個々の有する機能的、精神的、社会的要因とも密接に関連する。とりわけ歯の本数の不調和は不正咬合の一種であり、叢生や空隙歯列などを引き起こす可能性があることから、咬合機能の回復には矯正歯科治療のみならず、場合によっては補綴歯科治療を含め集学的な治療を必要とする。 永久歯の欠損、すなわち先天性欠如および萌出障害の病因は未だ十分に明らかとなっていない。ヒトの乳歯の発生は胎生 6 週から、永久歯の発生は胎生 10 週から 13 週の間から開始	

し、第三大臼歯を除く永久歯はおよそ 13 歳までに萌出が完了する。歯の発生、形成、萌出は成長因子、転写因子、および上皮間葉相互作用を調節する受容体をコードする遺伝子を含む、一連の誘導事象に依存しているが、この臨界期における何らかの環境要因が、歯の発生ならびにその後の萌出過程に影響を与える可能性があることが考えられる。

母親の妊娠期の喫煙によって、その子どもの口唇口蓋裂の発症リスクが上昇することが複数の研究で報告されていることから、同じ顎顔面領域にある歯においても何らかの影響を与えている可能性があると考えられる。過去の報告では、母親の妊娠中の喫煙によってその子どもの永久歯の先天性欠如の発症率が上昇することが示されたが、研究対象が病院患者集団であり、また母親の喫煙歴は思い出しによる評価のため、バイアスが存在する。よって、本研究では一般集団を対象にした縦断研究により、母親の妊娠期における環境要因とその子どもの永久歯の欠損との関連について検討を行った。

<方法>

1. 対象および研究デザイン

対象者は 1988 年に開始された日本における妊婦とその子どもたちからなる、現在も進行中の縦断調査である甲州市母子保健継断調査の参加者である。本研究では 1996 年 4 月 2 日から 1999 年 4 月 1 日および 2000 年 4 月 2 日から 2003 年 4 月 1 日の間に山梨県甲州市にて出生した子どもと、その母親を研究対象とした。妊娠中の女性が甲州市役所に妊娠届出の際に行った生活習慣を調査するための自記式の質問紙ならびに母子手帳を用い、妊娠中・出産時の母親の環境要因を調査した。甲州市では小学校 4 年生から中学校 3 年生の全児童・生徒を対象に生活習慣に関する質問票調査を毎年実施し、さらに定期健康診断資料を収集している。本研究では市が用いている住民番号を用い、妊娠届出時から学校健診時に至るまでの資料の連結を行った。妊娠届出時から追跡可能であった 1,052 人のうち、妊娠届出時の喫煙状況、中学校定期歯科健診において永久歯の欠損の資料が存在している 772 人の資料を用いた。

なお、本研究は東京医科歯科大学歯学部倫理審査委員会（承認番号：1171）及び山梨大学倫理審査委員会（承認番号：332）による承認を得て行われた。

2. 喫煙習慣の評価

母親の喫煙習慣に関する情報は、母親が市役所への妊娠届出時に、妊娠前・妊娠中の喫煙状況に関する自記式の質問紙から取得した。以前に喫煙していたが妊娠中に喫煙していない母親は「過去の喫煙者」として分類した。妊娠中に喫煙していた人は「現在の喫煙者」に分類され、さらに 1 日あたりの喫煙本数（1-5 本/日：軽度、6 本以上/日：重度）によって分類した。

3. 永久歯の欠損の評価

子どもの永久歯の欠損の評価は、東京医科歯科大学顎顔面矯正学分野に在籍する矯正歯科医により視診にて行われた。う蝕や矯正歯科治療による永久歯の欠損は問診にて除外した。第 3 大臼歯以外の 1 本以上の永久歯が欠損している場合に、永久歯の欠損有りと診断した。

4. 共変量

子どもの性別、妊娠期間（在胎 37 週以上、在胎 37 週未満）、母親の妊娠前の BMI（標準、過体重：25–30 kg/m²、肥満：≥30kg/m²）、出産時における母親の年齢（20 歳以下、21–30 歳、31–40 歳、40 歳以上）、母親の教育歴（中学校または高校卒業、短大・専門学校卒業、大学・大学院卒業）、妊娠中の母親の飲酒習慣（あり、なし）、母親の妊娠中の父親の喫煙習慣（あり、なし）、および妊娠中の母親の朝食摂取習慣（毎日、週に 3–5 回、週に 1–2 回、なし）を共変量として用いた。

5. 統計解析

永久歯の欠損と母親およびその子どもの属性との関連についてはカイ二乗検定を用い、永久歯の欠損と母親の喫煙習慣との関連は、多重ロジスティック回帰を用いた。母親の妊娠中の喫煙習慣は 3 段階に分類した（吸わない・または妊娠前にやめた、1 日 1–5 本の喫煙、1 日 6 本以上の喫煙）。全ての解析の有意水準は $p < 0.05$ とした。

< 結果 >

母親の妊娠届出時から、その子どもが中学生に至るまで追跡可能であったのは、772 人であった（追跡率：73.3%）。永久歯の欠損を認める子どもは 38 人（4.9%）であり、参加者の属性と永久歯の欠損の有無に関して有意な関連性は認められなかった。また、妊娠中に喫煙していた母親は 46 人（6.0%）であった。妊娠中の母親の喫煙習慣は、出産時年齢が低い母親の方に有意に多く認められた。

子どもの永久歯の欠損に関連する母親の環境要因の解析では、母親の妊娠初期の 1 日 6 本以上の喫煙は、妊娠中に喫煙しなかった母親と比較して、その子どもの永久歯の欠損の発症を有意に高めていた（オッズ比：3.47、95%信頼区間：1.14–10.56）。さらに共変量を調整しても有意に高い結果であった（調整後オッズ比：4.59、95%信頼区間：1.07–19.67）。さらに統計学的に有意差を認めないが、母親の妊娠初期の 1 日 1–5 本の喫煙習慣は、その子どもの永久歯の欠損の発症リスクが上昇する傾向も示していた（調整後オッズ比 2.80、95%信頼区間：0.52–15.06）。さらに妊娠中の母親の喫煙本数と永久歯の欠損の発症は、用量反応関係を示した（調整後 p 値 = 0.024）。

< 考察 >

本研究により、山梨県甲州市における一般集団において、母親の妊娠中の喫煙はその子どもの永久歯の欠損の発症を有意に高めるという結果を得ることができた。この関連性は共変量を調整した後も認め、さらに喫煙本数と永久歯の欠損の発症リスクとの間に用量反応関係も示していた。

過去の研究においては、母親の妊娠中の喫煙とその子どもの永久歯先天性欠如との間に有意な関連性が認められたとの報告もあるが、これらの研究の対象は病院患者集団であり、また喫煙習慣は思い出しによる評価のため、バイアスが存在すると考えられる。本研究は一般集

団を対象にした縦断調査において、母親の喫煙習慣とその子どもの永久歯の欠損の発症との関連性を明らかにした最初の報告である。

母親の妊娠中の喫煙により、さまざまな妊娠合併症や出生後の乳幼児に関する障害のリスクが上昇することが知られているが、子どもの永久歯の欠損を引き起こす機序として下記の理由が考えられる。

第一は、酸化ストレスの影響である。顎顔面領域における骨、神経、結合組織などの顎顔面構造は、すべて神経堤細胞から発生するが、妊娠中の喫煙によって酸化ストレスのレベルが高まること、また神経堤細胞は酸化ストレスに非常に敏感であることが認められている。喫煙に伴う酸化ストレスによって引き起こされるアシドーシスの結果、歯の発生、形成、萌出が妨げられる可能性が考えられる。第二は、ニコチンの影響である。ニコチンの人体(呼吸・循環器系、脳神経系)への悪影響は既に明らかにされており、母親の喫煙による胎児のニコチン汚染は、子どもの成長・発達に大きな悪影響を与える。母親の喫煙中に胎盤を通じて胎児へ吸収されるニコチンの量に応じて、細動脈の収縮、毛細血管の血流速度の低下、および周囲組織への酸素および栄養素の供給の阻害が組織損傷を引き起こす可能性がある。さらにニコチンは血管新生と赤血球の増殖を阻害し、線維芽細胞の増殖と接着、コラーゲン合成、および骨形成、骨芽細胞のアポトーシスを誘発し、破骨細胞の活性を高めることから、ニコチンが乳歯の歯根吸収または永久歯の正常な発生に影響し、結果として永久歯の欠損に繋がることが考えられる。

< 結論 >

山梨県甲州市における一般集団において、母親の妊娠中の喫煙習慣と、その子どもの永久歯の欠損の発症との関連性が示唆された。

論文審査の要旨および担当者

報 告 番 号	甲第 6031 号	姜 順花
論文審査担当者	主 査 小野 卓史 副 査 川口 陽子、 宮新 美智世	
論 文 題 目	Association between Maternal Smoking during Pregnancy and Missing Teeth in Adolescents	
(論文審査の要旨) 不正咬合は顎骨および歯の発達不全であり、個人の機能的、精神的、社会的要因とも密接に関連する。とりわけ歯の本数の不調和は叢生や空隙歯列などの不正咬合を引き起こす可能性がある。 永久歯の欠損（先天性欠如および萌出障害）の病因は未だ十分に明らかとなっていない。ヒトの歯の発生は胎生期より開始する。歯の発生、形成、萌出は成長因子、転写因子、および上皮間葉相互作用を調節する受容体をコードする遺伝子を含む、一連の誘導事象に依存しているが、この臨界期における何らかの環境要因が、歯の発生だけではなくその後の萌出過程にも影響を与える可能性が考えられる。母親の妊娠期の喫煙によってその子どもの口唇口蓋裂の発症リスクが上昇することが複数の研究で報告されており、同じ顎顔面領域にある歯においても、その発生から萌出過程に何らかの影響を与える可能性があると推測される。 よって、本研究では一般集団を対象にした縦断研究により、母親の妊娠期における環境要因とその子どもの永久歯の欠損との関連について検討を行った。 本研究では日本における現在も進行中の甲州市母子保健継断調査の参加者のうち、山梨県甲州市にて出生した子どもと、その母親を研究対象とした。妊娠中の女性が甲州市役所に妊娠届出の際に行った生活習慣を調査するための自記式の質問紙ならびに母子手帳を用い、妊娠中・出産時の母親の環境要因を調査した。独立変数である母親の喫煙習慣の評価については、市役所への妊娠届出時に妊娠前および妊娠中の2回、ならびに喫煙状況に関する調査を行った。子どもの永久歯の欠損に対する評価は、東京医科歯科大学顎顔面矯正学分野に在籍する矯正歯科医により視診にて行われた。第3大臼歯以外の1本以上の永久歯が欠損している場合に、欠損歯有りと診断した。 子どもの性別、妊娠期間、母親の妊娠前のBMI、出産時における母親の年齢、母親の教育歴、妊娠中の母親の飲酒習慣、母親の妊娠中の父親の喫煙習慣、および妊娠中の母親の朝食摂取習慣を共変量として用いた。 永久歯の欠損と参加者の属性との関連についてはカイ二乗検定を用い、永久歯の欠損と母親の喫煙習慣との関連は、多重ロジスティック回帰を用いた。全ての解析の有意水準は$p<0.05$とした。		

研究結果として、以下の知見を得ている。

- ・母親の妊娠届出時から、その子どもが中学生に至るまで追跡可能であったのは、772 人（追跡率：73.3%）であり、そのうち永久歯の欠損を有している子どもは 38 人（4.9%）であった。

- ・母親の妊娠初期の 1 日 6 本以上の喫煙は、妊娠中に喫煙しなかった母親と比較して、その子どもの永久歯の欠損の発症を有意に高めていた（オッズ比：3.47、95%信頼区間：1.14-10.56）。また共変量を調整した後も有意に高い結果となっていた（調整後オッズ比：4.59、95%信頼区間：1.07-19.67）。

- ・妊娠中の母親の喫煙本数とその子どもの永久歯の欠損の発症は、用量反応関係を示した（調整後 p 値 = 0.024）。

過去の研究においては、母親の妊娠中の喫煙と、その子どもの永久歯先天性欠如との間に有意な関連性が認められたとする報告もあるが、これらの研究は病院患者集団を対象としており、また喫煙習慣は思い出しによる評価であるため、バイアスが存在すると考えられる。本研究は一般集団を対象に、かつ縦断調査において、母親の喫煙習慣とその子どもの永久歯の欠損の発症との関連を明らかにした最初の報告である。

以上より、本研究の着眼点とその成果は高く評価され、基礎および臨床歯学の発展に大いに寄与することが期待される。したがって、本論文は博士（歯学）の学位を申請するに十分値するものと認められた。