原 著

乳酸菌生成エキスが歯周病に及ぼす影響について

吉峰正彌^{*1}, 鴨井久博^{*1}, 米倉圭介^{*2},
貴家康尋^{*2}, 鴨井久一^{*3}^{*1} 日本医科大学千葉北総病院歯科^{*2} 株式会社ビーアンドエス・コーポレーション^{*3} 日本歯科大学

(受付日: 2018 年 1 月 16 日 受理日: 2018 年 7 月 4 日)

要旨: 乳酸菌生成エキスは、整腸作用をはじめ、免疫賦活化作用などを有することが示唆されている。本研究の目的は、乳酸菌生成エキスの摂取による口腔内環境の変化を臨床パラメーターに加えて、唾液検査、細菌 DNA 検査により観察することである。被験者は、SPT に移行した成人男女 20 名とし、無作為に 10 名ずつ研究群とプラセボ群に分け、研究群に 8 週間、乳酸菌生成エキスを服用させた。なお、本研究は二重盲検法にて行った。測定項目は、臨床パラメーターとして Probing pocket depth (PD), Bleeding on probing (BOP), Gingival Index (GI), Plaque index (PII) を、唾液検査項目として免疫グロブリン (S-IgA), 遊離ヘモグロビン (Hb), 乳酸脱水素酵素 (LD), 細菌検査項目として *Porphyromonas gingivalis* (P.g), *Treponema denticola* (T.d), *Tannerella forsythia* (T.f), 唾液内総菌数を研究開始より 0 (飲用前), 2, 4, 8 週で計 4 回測定した。その結果、研究群において、4 週後では BOP および GI に、また 4 週から 8 週後にかけては、総細菌数の改善傾向が認められた。PD についても研究群において経時的改善率が高い傾向が認められた。S-IgA 値に 2 群間の差は認められなかったが、乳酸菌生成エキスの服用が歯周炎の改善に影響を与えた可能性が示唆された。

日本歯周病学会誌 (日歯周誌) 60 (3): 139-146, 2018

キーワード: 乳酸菌生成エキス, 唾液検査

緒 言

抗生物質の汎用により、近年耐性菌・院内感染症の増加が顕著である。1929 年にペニシリンが発見されてから、各種の抗生物質の開発が急速に行われてきたが、1961 年にはメチシリン耐性黄色ブドウ球菌が既に出現した。結果として、巷では院内感染症の増加が顕著となり現在、抗生剤の汎用による薬剤耐性問題には注意が必要である。歯周治療においては、歯周炎の急性症状が認められる際の応急処置として、抗生剤の経口投与および、軟膏の歯周ポケットへの注入などが有効な治療法として行われている。しかしながら抗生剤は、

有益菌も含めて殺菌するため、通常治療において汎用は避けたい。長期投与により、腸内細菌に影響を及ぼし、悪心・吐き気・下痢などの消化器系の異常を来すとの報告がある¹⁾。

バイオジェニックスは、腸内の免疫を刺激したり、コレステロール・血糖・血圧を安定させたり、活性酸素を減少させるなど、体全体に作用することで生活習慣病や老化を防止する食品成分と定義される²⁾。その中で、乳酸菌の分泌物とその菌体物質は、腸内に存在する乳酸菌の菌体内酵素の活性化、増加を促進する。また、悪玉菌の増殖を抑制して、菌数を減少させる働きがある。乳酸菌の分泌物である乳酸菌生成エキスは、整腸作用をはじめ、免疫賦活化作用などを有し^{3,4)}、腸管免疫を活性化させ、自己免疫力、疾病への抵抗力を向上させることが期待できる。乳酸菌生成エキスの摂取により全身の免疫力を増強させ、結果として歯周病原細菌の抑制などの口腔内環境の改善または良好な状態の維持が抗生物質の使用を極力抑えて可能にすることができれば、歯周病や齲蝕を対象とした生体に優しいメンテナンス治療に繋がると考えられる。

連絡先: 吉峰正彌

〒270-1694 千葉県印西市鎌苅 1715

日本医科大学千葉北総病院歯科

E-mail: yoshimine9110@nms.ac.jp

doi: 10.2329/periodo.60.139

一方で、歯周治療のメインテナンス、SPTにおいて、唾液中の生化学的検査、細菌検査を使用することは、臨床パラメーターの検査と同じく有用であるとの報告があり^{5,6)}、特に遊離ヘモグロビン (Hb)、乳酸脱水素酵素 (LD)、細菌検査項目として *Porphyromonas gingivalis* (P.g)、*Treponema denticola* (T.d)、*Tannerella forsythia* (T.f) は歯周病との関係が示されている。また、口腔粘膜における分泌型 IgA (S-IgA) は、微生物、ウイルスの体内侵入を防ぐ第一の防御機構として作用する⁷⁾。従って S-IgA は免疫能の指標になると考えられる。

本研究は、バイオジェニックスである乳酸菌生成エキスの飲用が歯周炎に及ぼす効果を調べるためのパイロット研究として、乳酸菌生成エキスの飲用による臨床パラメーター、ならびに唾液検査結果値の変化を解析するものである。

材料と方法

1. 被験者

被験者は、日本医科大学千葉北総病院歯科通院中の患者で、軽度～中等度歯周炎患者で、歯周基本治療を終了し SPT に移行した成人男女 20 名とした (男性 4 名、女性 16 名、平均年齢 70.4 ± 9.2 歳)。全身疾患のある患者、3 か月以内に抗生物質を服用している患者は対象から除外した。また唾液サンプルを採取する研究のため、シェーグレン症候群などの自己免疫疾患により、唾液腺からの唾液分泌が抑制され、口腔内が乾燥している者、あるいは常用薬により唾液分泌が著明に抑制され、唾液採取が困難と考えられる者は、被験者から除外した。

2. 被験食品と研究デザイン

被験食品は乳酸菌生成エキス、アルベックス®(株式会社ビーアンドエス・コーポレーション)を用いた。大豆(豆乳)をベースに複数株乳酸菌による高密度発酵から得られる抽出エキスであり、腸内環境を改善・維持する食品成分である。形状は液体、原材料は乳酸菌生成エキス・クエン酸・乳酸・水、1包は 10 ml であった。これに対しプラセボ食品は、成分内に乳酸菌生成エキスを含まないものとし、株式会社ビーアンドエス・コーポレーションにて作製されたものを用いた。なお、被験食品・プラセボ食品ともに、いずれかの区別がつかないよう株式会社ビーアンドエス・コーポレーションより提供されたものを用いた。

被験者には、1日2回、朝食前および夕食前に各1包を服用させた。飲用チェック表を被験者に渡し毎日記入させて、飲み忘れを防止した。また、上記のタイミングで飲み忘れた場合は、合計で1日2包飲用するように指示した。被験者10名は、研究期間である8週間、

毎日アルベックス®を飲用させてその効果を判定する研究群とし、プラセボ群10名との比較検討を行った。研究群・プラセボ群の割付は無作為割付として封筒法にて行い、本研究はランダム化プラセボ対照二重盲検平行群間比較試験とした。

3. 検査項目

すべての測定項目は研究開始より0(飲用前)、2、4、8週で計4回測定した。

1) 臨床パラメーター

臨床パラメーターとして Probing depth (PD)、Bleeding on probing (BOP)、Gingival Index (GI)、Plaque Index (PII) を測定した。対象歯は Ramfjord の6歯、すなわち 16、21、24、36、41、44 歯とした。なお、修復物や欠損で測定不能の場合は、反対側の代替歯を測定歯とした。

2) 唾液パラメーター

口腔内より、唾液を採取し以下の項目について測定した。なおこれらの測定は株式会社ビー・エム・エルに外注依頼した。

(1) 唾液免疫グロブリン (S-IgA)

静的唾液の採取より行い S-IgA 測定用唾液サンプルを採取した。唾液採取用器具として Saliva Collection Aid (SCA)、Cryovial 2 ml (Salimetrics 社) を使用し、口を容器につけて唾液を垂れ流すようにして約 1 ml 採取した。採取後すぐに凍結保管した。

(2) 乳酸脱水素酵素 (LD)・唾液中のヘモグロビン (Hb)・細菌数

これら3項目の測定には刺激時唾液を採取して測定用検体とした。すなわち、被験者に5分間無味無臭のガムを咀嚼させて、LD 用検体容器に 3 ml 刺激時唾液を採取した。採取した唾液から、スポイトを用いて Hb 検体 0.1 ml・歯周病原細菌用検体 1 ml を作成した。2 検体採取後、検体容器の残存唾液を LD 用検体とした。

歯周病原細菌数の測定は、PCR インベーター法⁸⁾を用いて測定した。同一チューブで、PCR 反応とインベーター反応を同時に行わせることにより、高感度に定量的な検出が可能である。

対象は *Porphyromonas gingivalis* (P.g)、*Treponema denticola* (T.d)、*Tannerella forsythia* (T.f) の Red complex 3 種類と、唾液 10 μ l あたりの総菌数とした。

なお、唾液内の細菌数は、日内変動することを考慮したが、すべての被験者において、厳密に唾液の採取時間を規定することが困難であったため、静的唾液の採取時期と同様に、午後昼食後の 13 時以降の時間帯に採取するようにした。

4. アンケート

飲用前には、生活習慣アンケート調査を行い、現在の被験者の生活環境・習慣を把握することとした。す

表 1 研究開始時の研究群とプラセボ群のデーター比較 *: (P<0.05).

Variable	Test group (n=10)	Placebo group (n=10)	P value
Male, n (%)	1 (10)	3 (30)	
Female, n (%)	9 (90)	7 (70)	
GI	0.6(0.31)	0.9(0.33)	0.082
PII	0.48(0.25)	0.79(0.38)	0.104
PD(mm)	2.60(0.56)	2.67(0.75)	0.791
BOP	0.31(0.16)	0.35(0.12)	0.649
Total Bacteria (Copy no. / 10 μ l)	6.2E+06(4.1E+06)	5.6E+06(2.2E+06)	0.821
<i>P.gingivalis</i> (Copy no. / 10 μ l)	2332.9(3508.7)	3555.0(3581.0)	0.121
<i>T.forsythia</i> (Copy no. / 10 μ l)	5463.0(8486.8)	6480.0(5458.3)	0.199
<i>T.denticola</i> (Copy no. / 10 μ l)	1268.8(2001.0)	1152.0(1192.1)	0.364
IgA(μ g/ml)	209.9(117.9)	165.3(107.6)	0.345
LD(U/L)	369.7(158.36)	680(346.2)	0.021 *
Hb(μ g/ml)	12.1(16.3)	20.0(17.4)	0.322

2 群間の研究開始時のパラメーターの比較。() 内は標準偏差。LD はプラセボ群において有意に高い値を示した。

なわち、飲食の習慣・睡眠・運動・喫煙・飲酒・常用薬の有無・サプリメントの服用の有無であった。また腹部症状等問診票として、腹部症状・皮膚症状・体調・精神・生理の状態などを調査した。免疫状態は、ストレスとも関連があるため、簡易ストレス度チェックリスト⁹⁾を用いて評価した。また、歯周病リスクを調べるため歯周病リスク換算表を用いた。飲食・歯磨き、口腔内の様子、生活習慣、喫煙状況などについてアンケートを行った。なお生活習慣アンケート調査以外のアンケートは、0 週、2 週、4 週、8 週の 4 回全てにおいて行った。

5. 統計解析

群内比較には Fridman の検定による多重比較を、群間比較は対応のない t 検定または Mann-Whitney の U 検定を用いた。危険率 5% 未満を有意水準とした。解析には XLSTAT Ver.17.01 を用いた。

6. インフォームド・コンセントおよび倫理委員会規定

本研究はヘルシンキ宣言、医学系研究に関する倫理指針に準拠しており、日本医科大学千葉北総病院薬物治験審査委員会の承認を得ている(受付番号: 527006)。その他、NPO 法人日本歯周病学会の倫理規定

に準拠した。

結 果

1) 被験者データーとアンケート結果

試験参加に同意した 21 名のうちプラセボ群 1 名が腹部の不調を訴え途中で脱落した。最終的な解析対象者は研究群 10 名、プラセボ群 10 名の計 20 名であった。研究開始時、2 群間で LD において有意差が認められたが、他の項目において有意差は認められなかった(表 1)。

簡易ストレス度チェックに関しては、特に 2 群間で、ストレスの差は観察されなかった。また、研究に対して影響を及ぼすような重度ストレスを有する被験者は認められなかった。飲用によるストレスの顕著な軽減は認められなかった。

また歯周病リスクのアンケートに関しても、8 週を通してリスクの増減は認められなかった。

2) 臨床パラメーター

PD, BOP, GI, PII の測定結果を図 1 に示した。研究群およびプラセボ群ともに良好なメンテナンスが行われており、臨床パラメーターが大きく悪化した者は認められなかった。4 週間後において BOP および

図1 臨床パラメーターの推移 * : ($P < 0.05$)

4週間後においてBOPおよびGIにおいて2群間で有意差が認められ、研究群で改善が認められた。4週から8週間後にかけても、開始時と比較した場合には改善傾向を維持していた。PIIには両群ともに大きな経時的変化はなかったが、PDについては研究群の経時的改善率が大きい傾向が認められた。

GIにおいて2群間で有意差が認められ、研究群で改善が認められた(図1)。その後、4週から8週間後にかけてBOPとGIはやや悪化傾向を示したが、開始時と比較した場合には改善傾向を維持していた。PIIには両群ともに大きな経時的変化はなかったが、PDについては研究群の経時的改善率が大きい傾向が認められた。

3) 唾液細菌数

総細菌数は、4週から8週間後にかけて研究群において減少傾向が認められた。また、Red Complex 3菌種の菌数については大きな変動は認められなかった(表2)。

4) 唾液パラメーター

アルベックス®服用開始前からLDは8週を通し

て、研究群で低値を示し、8週までプラセボ群よりも低値を維持した。HbならびにIgAについては有意な群間差は認められなかった。健常者における基準値であるLD350 U/L、Hb2 $\mu\text{g/ml}$ に対して両群ともに高値を示しており、SPT期にはあるものの、歯周炎活動性のあることが伺えた(図2)。

考 察

本研究では被験者のうち1名が、腹部の不快感により、途中で脱落した。まれにアルベックス®の服用により、腸内細菌叢の様相が変化することで、腹部のハリ、ガスが多くなることがあると添付文書にも記載があり、主訴から判断して、その状況が実際に起こったものと推察された。従って、特にアルベックス®の服用が、被験者に対して為害作用を及ぼしたものではない

表2 口腔内細菌数の推移

		開始時				2週後				4週後				8週後			
		mean	±se	p value *1	p value *2	mean	±se	p value *1	p value *2	mean	±se	p value *1	p value *2	mean	±se	p value *1	p value *2
Total bacteria ($\times 10^6$)	Test	6.20	± 1.30	-	0.821	8.97	± 3.21	0.822	0.791	5.76	± 1.10	0.973	0.427	4.45	± 0.88	0.267	0.037
	Placebo	5.55	± 0.69	-		5.67	± 0.70	0.822		6.23	± 0.70	0.674		6.20	± 0.65	0.456	
<i>T. denticola</i> (T.d)	Test	1268.8	± 632.8	-	0.3642	1716.0	± 675.7	0.620	0.970	1253.0	± 466.5	0.998	0.705	947.4	± 433.3	0.510	1.000
	Placebo	1192.1	± 377.0	-		1083.0	± 454.0	0.900		1421.0	± 424.8	0.864		667.5	± 272.3	0.092	
<i>T. forsythensis</i> (T.f)	Test	5463.0	± 2683.8	-	0.1986	5826.0	± 1661.5	0.954	0.791	4847.0	± 466.5	0.727	0.241	6359.0	± 2576.4	0.620	0.427
	Placebo	6480.0	± 1726.1	-		8260.0	± 3478.4	0.986		8180.0	± 1775.3	0.776		7170.0	± 2595.8	0.973	
<i>P. gingivalis</i> (P.g)	Test	1636.0	± 972.9	-	0.121	1643.0	± 964.1	1.000	0.140	1645.0	± 965.9	0.930	0.161	1319.0	± 706.9	0.900	0.082
	Placebo	3555.0	± 1132.4	-		4411.0	± 2498.1	1.000		3715.0	± 1692.9	0.973		3368.0	± 1526.8	0.986	
Red complex	Test	8367.8	± 4200.1	-	0.1400	9185.0	± 2982.8	0.900	0.734	7745.0	± 1828.7	0.674	0.241	8620.4	± 3488.3	0.776	0.307
	Placebo	11187.0	± 2592.4	-		13754.0	± 6118.0	0.986		13316.0	± 3312.2	0.727		11205.5	± 4256.0	1.000	

p value *1: 開始時との比較 (Friedman 検定) < 0.05

p value *2: 群間比較 (Mann-Whitney 検定) < 0.05

口腔内細菌数の8週目までの推移。Mean ± SE。P 値*1 は、開始時の値との比較を表す (Friedman の検定, Nemenyi の手順による比較)。また P 値*2 は、プラセボ群との比較を表す (Mann-Whitney 検定)。

図2 唾液パラメーターの推移 * : (P<0.05)

LD は、研究開始時に 2 群間で有意差が認められた。Hb ならびに IgA については有意な群間差は認められなかった。

と考えられた。

簡易ストレス度チェック、歯周病リスクのアンケートに関しては、8 週間を通してスコア、リスクの増減は

認められず、アルベックス®の飲用による明らかな改善は認められなかった。

唾液の分泌量に関しては、平均年齢を考慮すると減

少傾向にあると考えられるが、唾液の採取量・採取時間に関して、支障は認められなかった。予め、被験者の選定の際に、唾液分泌を抑制するような疾患を有する者、あるいは薬剤を服用する者を除外したことで、唾液採取が円滑に遂行したものと推察された。

研究開始時の臨床パラメーターは、4項目全てにおいて2群間で有意差は認められなかった。また、総細菌数・Red Complex3種の細菌数4項目においても、2群間で有意差は認められなかった。これらのことから、2群間の被験者の口腔内状況には概ね顕著な偏りがなく、研究開始時の被験者選定には問題がなかったこと、また外来患者における研究開始までのSPTが適切に行われていたことが推察された。

研究期間中の臨床パラメーターの推移は、4週目のBOP・GIにおいて研究群にてプラセボ群と比較して有意に減少が認められた。また細菌数に関しては、総細菌数が4週目から8週目にかけて減少傾向を示した。さらにPDについても、有意差はないものの、プラセボ群と比較して研究群で改善傾向が大きい結果を得た。一方で、BOPとGIの値は、開始時と比較して改善傾向は維持しているものの、4週目と比較した場合、8週目では若干の悪化傾向を示している。歯周炎は多因子疾患であり、様々な因子に影響を受けて病態が変化する。アルベックス®の効果を評価するためには、短期間の検査結果の変動を解析するだけでは不十分であり、今後はより長期的な臨床研究が必要になると考える。

乳酸菌生成物質が、ヒト好中球からの過剰な活性酸素の遊離を抑制して、正常組織の障害、あるいは治癒の遅延を防止することが判明し、炎症部位における組織障害を緩和する作用が示唆されている。また、ラットに対して、乳酸菌生成物質を含有した飼料を摂取させ、さらに乳酸菌生成物質を創部に塗布することにより、創傷治癒が促進されたとの報告¹⁰⁾もある。本研究では、PIIに変化がないにもかかわらず臨床パラメーターに改善傾向がみられた。これは、乳酸菌生成エキスの摂取による、炎症抑制効果に起因する可能性もある。

また、乳酸菌生成エキスの2か月の飲用により、*P.g*数と*P.g*菌比率が低値に維持され、歯周ポケットの改善が認められた¹¹⁾との報告、あるいは*S.mutans*の有意な減少が認められたとの報告^{11,12)}もある。さらに、*in vitro*において、乳酸菌生成エキ스가*P.g*の増殖を抑制し、乳酸菌などの有用菌に対しては増殖・促進作用を示し、腸内細菌叢の正常化に有効である可能性も示唆されている¹⁰⁾。これらの報告と同様に、本研究においても、乳酸菌生成エキスの成分が、直接的に口腔内細菌に作用し、細菌数を減少させたことにより、臨床パラメーターの改善に結びついた可能性も考えられる。

唾液パラメーターに関しては、アルベックス®服用開始前にLDにおいて2群間に有意な差が認められ、研究期間を通して、プラセボ群よりも研究群で低値を維持した。LDは歯根膜細胞の破壊状況を反映し、歯周病原細菌および歯周病態の変動の指標となり、またHbの量は、歯肉炎症の程度を表している。実際に、唾液検査の項目として、LD・Hbが妥当であることが既に報告されており¹³⁾、本研究でもこれらを指標として用いるに至った。今回の研究においては、服用開始時点で群間に差があったことから、アルベックス®の効果を示唆することはできないが、今後、被験者数を増やし、これら唾液パラメーターを活用していくことで、アルベックス®の効果をより詳細に検証できるものと考ええる。

近年、腸内細菌と宿主の生理機能との関連性が判明してきており、大腸疾患、ストレス等の体調と腸内細菌との関係が報告されている¹⁴⁾。また、これまでに、乳酸菌生成エキスによる、便通の改善効果や腸内環境の改善効果、*in vitro*での腸管免疫の賦活化¹⁵⁾、あるいは大腸内抗腫瘍効果¹⁶⁾等が報告されている。また、乳酸菌生成エキスの飲用により、腸内細菌叢および腸内環境因子が変動し、特にビフィズス菌の顕著な増加が認められたことも示されている⁴⁾。

また、プレバイオティクスであるラフィノースが、腸内のビフィズス菌の増加を促進して免疫賦活作用を示し、歯周病発症因子として生体の防御機能の低下が挙げられることから、これが歯周病予防に有効であるという報告¹⁷⁾がある。

これらの報告から、本研究においても、乳酸菌生成エキスであるアルベックス®を飲用することにより、ビフィズス菌の増加をはじめとした腸内細菌叢の変化が予想される。前述したように、被験者の腹部の違和感の訴え等からも、腸内環境の変化が本研究においても推察される。しかしながら、本パイロット研究においては実際の腸内細菌叢の変化、あるいはそれに伴う腸内環境の改善を実際に解析していない。今後は、乳酸菌生成エキス飲用前後の糞便採取などから、ビフィズス菌などの特定腸内細菌群の定量解析⁴⁾および比較が必要になると考えられる。

本研究では、生体防御・免疫機能の関連項目として、唾液内のS-IgAの分泌量に着目した。IgAは涙腺、唾液腺、乳腺、呼吸器系、泌尿生殖器系、消化管の粘膜細胞近傍のBリンパ球により産生され、細胞内部を通過し、粘液性分泌物として分泌される免疫グロブリンである。粘膜免疫において重要な役割を有しており、口腔や肺、消化管などの脆弱な器官を侵入病原体から守る役割があることから、全身の免疫力の向上により、その分泌量が増加することが推察される。

一方で、口腔は消化管の入口に位置しているが、消化管は腸管関連リンパ組織(GALT)という腸間膜リン

パ節, Peyer 板, 孤立リンパ節などから成り立つ免疫系を有し, 唾液の S-IgA 産生も, GALT より制御されていると考えられている¹⁸⁾。消化管における S-IgA の産生は, Peyer 板などの抗原特異的リンパ球の活性を図る S-IgA の誘導組織, および活性化したリンパ球の帰巢 (ホーミング) により抗体を産生する唾液腺などの影響組織で行われる¹⁹⁾。粘膜固有層に存在するリンパ球は, 粘膜関連リンパ組織を構成しており, 粘膜を介した免疫応答における実効組織, 誘導組織間の経路が存在する, いわゆる粘膜免疫循環帰巢経路 (CMIS) の概念がある。口腔内の免疫システムはこの CMIS の影響下にあると考えられている。

乳酸菌生成エキスの飲用により, 腸内ビフィズス菌の増加など, 腸内細菌叢の変化が惹起された場合, これにより S-IgA の誘導組織である Peyer 板をはじめとした GALT が何らかの刺激を受ける可能性が考えられる。CMIS により, 分泌型細胞が誘導され, 実効組織である唾液腺にそれらのホーミングが惹起されると, 口腔内 S-IgA の分泌量が増加すると考えられる。本研究においては, 予想に反して S-IgA の分泌量増加は認められなかった。今後アルベックス®の効果を検証する際には, より長期的に S-IgA 量の変化を調べるとともに, 他の免疫学的因子の解析が必要となるかもしれない。

結 論

乳酸菌生成エキスの服用が, 歯周炎の臨床パラメーターの改善, および口腔内細菌数の減少に効果を示す可能性が示唆された。

今回の論文に関連して, 開示すべき利益相反状態はありません。

文 献

- 1) Ciancio SG: Tetracyclines and periodontal therapy. J periodontol, 47: 155-159, 1976.
- 2) 光岡知足: 人の健康は腸内細菌で決まる! —善玉菌と悪玉菌を科学する—, 第 1 版, 技術評論社, 東京, 2011, 96-97.
- 3) 貴家康尋: 乳酸菌生成エキスと疾患・腸内細菌叢. BIO Clinica, 29: 75-81, 2014.
- 4) 島 幸夫, 貴家康尋: 乳酸菌生成エキス飲用による腸内細菌叢変動のパイロット解析. 日本未病システム学会誌, 20(1): 71-75, 2014.
- 5) 歯周疾患の予防 治療技術の評価に関する研究—中等度・重度歯周疾患の治療技術の研究—, 平成 12 年, 平

- 成 13 年, 平成 14 年厚生科学研究費補助金 (医療技術評価総合研究事業) 分担報告書 2001, 分担報告書 2002, 分担報告書 2003.
- 6) 歯周病のリスク判定および予防体系の開発, 平成 15 年, 平成 16 年, 平成 17 年厚生科学研究費補助金 (医療技術評価総合研究事業) 分担報告書 2004, 分担報告書 2005, 分担報告書 2006.
- 7) Mckey, DM, Perdue, MH: Intestinal epithelial function; The case for immunophysiological regulation cells and mediators. Dig Dis Sci, 38: 1377-1387, 1993.
- 8) 工 穰, 宇佐美真一: 1. 遺伝子的検査の方法. Equilibrium Res, 73(4): 187-195, 2014.
- 9) 折津政江, 生島壮一郎, 小松淳子, 中本 弘, 山本亮二, 村上正人, 桂 戴作: 人間ドックにおけるストレスチェックリストの応用と有用性. 日本人間ドック学会誌, 7(1): 152-156, 1992.
- 10) 小野田繁: 乳酸菌生成物質とは何か? またその歯科応用について. 日本歯科東洋医学会誌, 26(1・2): 1-9, 2007.
- 11) 山口貴子: 乳酸菌生成物質 (大豆乳酸発酵抽出液) の歯科応用に関する一考察. 日本補完代替医療学会誌, 13(1): 29-31, 2016.
- 12) 比嘉貴子, 鴨井久一: 口腔プロバイオティクス&アンチバイオティクス—検査から始まる細菌の新しいコントロール法—, 鴨井久一, 2013, 123-124.
- 13) 唾液検査標準化に関する研究, 8020 推進財団 指定研究事業報告書.
- 14) 光岡知足: 腸内細菌研究の歩み. 腸内細菌学雑誌, 25: 113-124, 2011.
- 15) Takahashi S, Kawamura T, Kanda Y, Taniguchi T, Nishizawa T, Iiai T, Hatakeyama K, Abo T: Activation of CD1d-independent NK1.1⁺ T cell in the large intestine by Lactobacilli. Immunol Lett, 102: 74-78, 2006.
- 16) Fukui M, Fujino T, Tsutsui K, Maruyama T, Yoshimura H, Shinohara T, Fukui M, Nada O: The tumor preventing effect of a mixture of several lactic acid bacteria on 1,2-dimethylhydrazine-induced colon carcinogenesis in mice. Oncol Rep, 8: 1073-1078, 2001.
- 17) 清信浩一, 大崎忠夫, 東 綾美, 大澤銀子, 神田美姫, 鴨井久一: 免疫細胞に対するオリゴ糖 (ラフィノース) の影響. 歯学, 85(4): 551-558, 1998.
- 18) 荒蒔まや, 長澤敏行, 石川 烈: 歯周病原性細菌に対する唾液 S-IgA 抗体の役割. 日歯周誌, 38(3): 330-338, 1996.
- 19) McDermott MR, Bienenstock J: Evidence for a common mucosal immunologic system. I. Migration of B immunoblasts into intestinal, respiratory, and genital tissues. J Immunol, 5: 1892-1898, 1979.

Effects of extract obtained from lactic-acid-producing bacteria throughout periodontitis

Masaya Yoshimine^{*1}, Hisahiro Kamoi^{*1}, Keisuke Yonekura^{*2},
Yasuhiro Sasuga^{*2} and Kyuichi Kamoi^{*3}

^{*1}Dental Clinic, Nippon Medical School Chiba Hokusoh Hospital

^{*2}B&S corporation Co., Ltd.

^{*3}Nippon Dental University

(Received: January 16, 2018 Accepted: July 4, 2018)

Abstract: The lactic acid bacteria-produced extract, containing factors produced by lactic acid bacteria, has immunostimulatory and prokinetic functions. This study was aimed at assessing the effects of lactic acid bacteria-produced extract on the intraoral environment, based on clinical periodontal parameters, salivary test parameters, and bacterial DNA testing. Twenty adult outpatients undergoing periodontal supportive therapy at a dental clinic were selected as the study subjects. The subjects were randomly divided into the test or the placebo group. In the test group, the subjects were administered the lactic acid bacteria-produced extract daily for 8 weeks. This study was conducted in a double-blind manner. The clinical parameters assessed were the probing pocket depth (PD), bleeding on probing (BOP), gingival index (GI), and plaque index (PII). Serum secretory immunoglobulin A (S-IgA) titers, hemoglobin level (Hb), serum lactate dehydrogenase level (LD), and counts of the three periodontal disease-causing bacteria belonging to the so-called red complex group, namely, *Porphyromonas gingivalis* (*P.g*), *Treponema denticola* (*T.d*), and *Tannerella forsythia* (*T.f*), were assessed by culture of the saliva. The total intraoral bacterial count was also measured. All these parameters were measured at the start of the study (zero week), and at 2, 4, and 8 weeks after the start of the study. The BOP and GI at 4 weeks, and the total bacterial counts from 4 weeks to 8 weeks were lower in the test group than in the placebo group. The PD also tended to improve with time in the test group as compared to the placebo group. Although the S-IgA levels were not significantly different between the two groups throughout the 8-week period, our findings suggest that administration of the lactic acid bacteria-produced extract played some role in the improvement of the periodontitis.

Nihon Shishubyo Gakkai Kaishi (J Jpn Soc Periodontol) 60 (3): 139-146, 2018

Key words: lactic acid bacteria-produced extract, saliva test

Corresponding author: Masaya Yoshimine

Dental Clinic, Nippon Medical School Chiba Hokusoh Hospital

1715 kamagari, Inzai-shi, Chiba 270-1694, Japan

E-mail: yoshimine9110@nms.ac.jp