



【症例報告】

広汎性重度慢性歯周炎患者に対する 乳酸菌生成エキス経口投与の臨床効果

笹間康弘¹⁾ / 山口貴子²⁾ / 王 宝禮³⁾

● 要旨

症例は、広汎性重度慢性歯周炎と診断され、歯周基本治療終了後メンテナンスへ移行し、初診時より7年経過後の臨床パラメーターでプロービング時の出血（BOP：bleeding on probing）部位の割合が低く維持できていたものの、プロービングポケット深さ（PPD：probing pocket depth）の改善が進まない患者であった。そこでメンテナンス期の補助療法として、乳酸菌生成エキス（アルベックス[®]：1日2回）を12週間投与した結果、4mm以上のポケット数、全歯の平均PPD、および歯周病原菌（*Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythensis*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*）とレッドコンプレックスの比率が減少し、歯周病所見の改善が認められた。本論文では、本症例の経験について文献的考察も加えて報告する。

キーワード：乳酸菌生成エキス、大豆乳酸菌発酵抽出液、歯周病、広汎性重度慢性歯周炎、アルベックス[®]

緒 言

現在、歯科医療は従来の歯の形態回復に特化した治療から、予防と管理、さらには口腔内の健全さから全身への健康へ寄与するという方向に向かいつつある。口腔内には700種類以上の微生物が存在するが、プラークコントロールの不良が微生物数に影響し、口腔内のみならず全身にも様々な影響を及ぼすことが想定される。歯周病管理のなかで特に重要なのは、メンテナンスあるいは歯周組織維持療法（SPT）であり、口腔内細菌を含めた口腔内環境の維持が重要となる。

乳酸菌は特に腸内環境の維持に活用されているが、歯科領域においても乳酸菌を利用した口腔ケアが提案されている。しかしながら、乳酸菌製剤や発

酵物製剤の歯科領域に対する効果に関する臨床研究の報告は少ない。

乳酸菌生成エキスの経口投与による、歯科の2大疾患である歯周病やう蝕の改善における基礎・臨床研究において有効性を示唆する報告もあることから、今回、広汎性重度慢性歯周炎の症例に対し、補助療法として乳酸菌生成エキスを投与したところ、歯周病臨床パラメーターと歯周病原菌の変化に良好な経過が得られたので報告する。

症 例

患者：60歳 男性

現病歴（初診時）：左下前歯のぐらつき、受診1カ月前からの右下奥に咬む時の痛み、半年程前の左下奥ブリッジの脱離で来院。口腔内所見として、全顎的に歯肉の退縮と発赤、腫脹を認め、エックス線所見では全顎的に重度の水平性骨吸収を認めた。プロービングポケット深さ（PPD：probing pocket depth）7mm以上の割合が41.9%、プロービング

1) ササマ歯科クリニック

2) フリーランス歯科医師

3) 大阪歯科大学歯学部

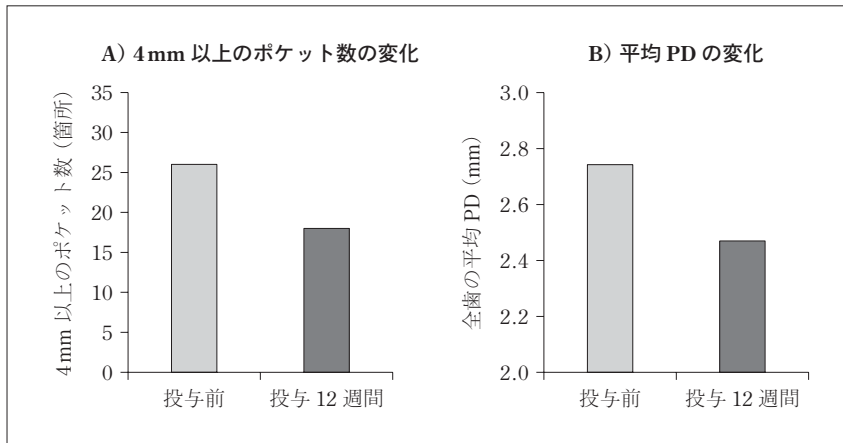


図1 乳酸菌生成エキス投与後の4mm以上のポケット数と全歯の平均PD (pocket dept) の比較

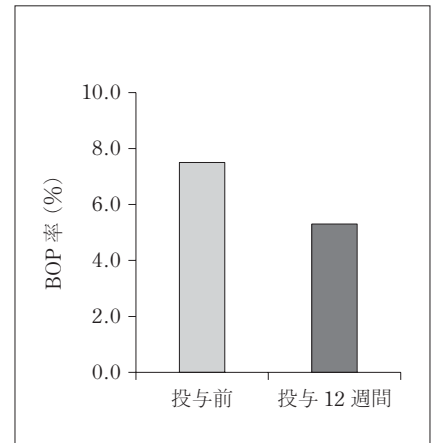


図2 乳酸菌生成エキス投与後のBOP (bleeding on probing) 率の比較

時の出血 (BOP : bleeding on probing) 部位の割合が92.2%であった。細菌性プラークを原因とする広汎性重度慢性歯周炎と診断, 治療を開始した。

歯周病基本治療終了時にはプラークコントロールも安定し, メンテナンス期へと移行したが, 初診時から7年ほど経過した時点での臨床パラメーターは, BOP率7.5%, PPD 4mm以上が132箇所中26箇所であった。

全身既往歴: 大腸ポリープ, 狭心症

口腔既往歴: 右上第一大臼歯, 右上第二大臼歯, 左上第一大臼歯, 左上第二大臼歯, 左下第一大臼歯, 左下第二大臼歯の欠損

臨床経過① (被験食品と投与方法):

重度慢性歯周炎の診断下で標準的な治療を行い, メンテナンスへの移行後7年の経過で, 自身によるプラークコントロールおよびクリニックでの歯科衛生士によるクリーニングを通常通りに行っても, BOP率は少ないもののPDが改善せず, 平均的な患者よりも反応が悪い印象を持つ症例であった。全身的な問題として免疫応答を含めた回復力・再生力の低下等が原因である可能性を考え, 乳酸菌生成エキスであるアルベックス®(株式会社ビーアンドエス・コーポレーション, 東京, 日本)の投与を補助療法として行い, 投与開始前から投与12週間後までの歯周病臨床パラメーターと歯周病原因菌数を追跡した。

被験食品は, 1日朝食前および夕食前の2回, 1包10mLを各1包/回として12週間服用させた。なお, 投与期間中は抗菌薬を服用していないことを

確認した。

臨床経過② (評価項目):

引続き臨床パラメーターとして全歯を対象にPPDおよびBOPを測定した。PPDは, 4mm以上のポケット数, 全歯PD平均値で評価し, BOPはBOP率を評価した。

加えて, 口腔内の歯周ポケット内の歯肉溝内滲出液をペーパーポイントで採取し, リアルタイムPCR法にて, 総細菌数に加え, *Porphyromonas gingivalis* (*P.g*菌), *Tannerella forsythensis* (*T.f*菌), *Treponema denticola* (*T.d*菌), *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (*A.a*菌), *Prevotella intermedia* (*P.i*菌)の5種の菌数を計測し, 対総菌数比率(%)を算出した。

PPDおよびBOPの測定は投与開始を起点として, 0(投与前), 2, 4, 8, 12週の計5回, 口腔内細菌の検査は, 0, 2, 4, 12週の計4回とした。

なお, これらの測定はサリバチェックラボ(株式会社ジーシー, 東京, 日本)で実施した。

臨床経過③ (結果):

図1に歯周病と判断される4mm以上のポケット数と全歯の平均PDの変化を示す。4mm以上のポケット数は26箇所から18箇所に減少した(図1A)。また, 全歯の平均PDは2.74mmから2.27mmと減少した(図1B)。なお, これらのパラメーターは経時的に変化し, 投与開始2週間でも改善傾向が認められ, 投与開始4週間で安定する傾向であった。また, 歯肉におけるBOP率は変化がなく, 良好に維持されていた(図2)。

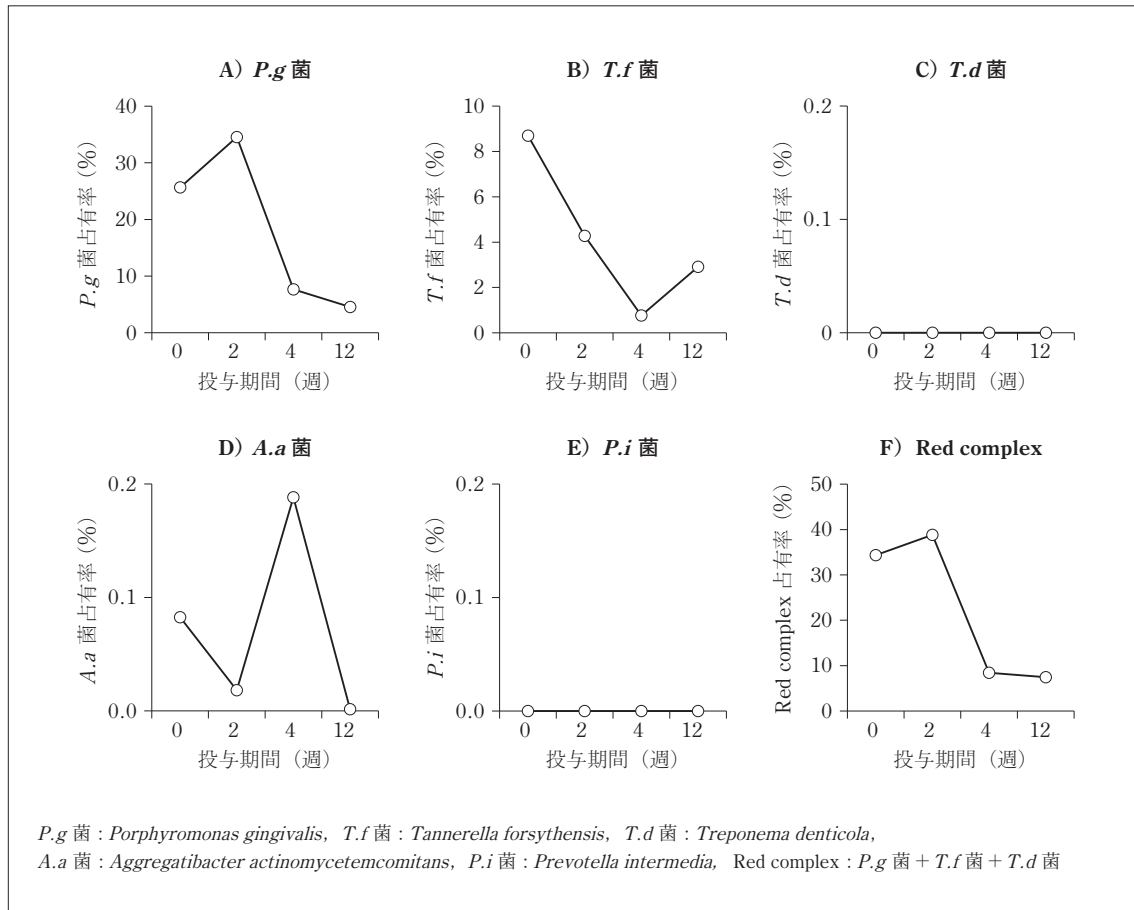


図3 乳酸菌生成エキス投与後の歯周病原菌の割合の推移

歯周病原菌の対総菌数比率の変化を図3に示す。投与前検査では、検査した5菌種のうち*P.g*菌、*T.f*菌、*A.a*菌の3菌種が検出され、これらは増減を繰り返すものの、摂取開始12週間ではいずれも減少へ転じ、*P.g*菌比率は26%から4.5% (図3A)、*T.f*菌比率は8.6%から2.9% (図3B)、*A.a*菌比率は0.083%から0.0015% (図3D)へとそれぞれ減少していた。なお、*T.d*菌と*P.i*菌は検出されなかった (図3C, E)。*P.g*菌、*T.f*菌および*T.d*菌は、病原性の高い歯周病原菌レッドコンプレックスを構成する菌種であるが、これらの対総菌数比率は、34.5%から7.4%への減少となった (図3F)。この変化は、投与開始4週間で認められた。なお、口腔内の総細菌数は、観察期間中 $2 \times 10^6 \sim 1 \times 10^7$ cell/唾液 mLで、大きな変化は認められなかった。

以上のように、プラークコントロールのみでは改善が認められなかったPDが、乳酸菌生成エキスの投与により改善へ転じ、また歯周病原菌比率が投

与前に比べて低く維持できていることから、重度慢性歯周炎患者のメンテナンス期において、再発させず、より良好な状態で維持できたと考えられた。

考 察

口腔内には700種類以上の微生物が存在するが、プラークコントロールの不良が微生物数に影響し、口腔内だけでなく全身へ様々な影響を及ぼす¹⁾。口腔内の代表的な疾患としてう蝕と歯周病が挙げられるが、歯周病などの口腔感染症が糖尿病や動脈硬化、自己免疫疾患、心臓血管障害、腎臓病や肥満などさまざまな全身疾患の誘因となることが報告されている²⁾。歯周病は高齢者層で保有割合が高値を示し、45歳以上で過半数を占め、歯を喪失する原因の一つとなっているが³⁾、歯周病管理のなかで特に重要なのは、メンテナンスあるいは歯周組織維持療法 (SPT) であると言え、これには口腔内細菌を含めた口腔内環境の維持が重要となる。

乳酸菌は、免疫賦活化作用、整腸作用およびコレ

ステロール低減作用などがあり、比較的容易に摂取できることから一般的に広く普及しており、特に腸内環境の維持に活用されている⁴⁾⁵⁾。歯科領域においても乳酸菌を利用した口腔ケアが提案されており、乳酸菌配合の歯磨剤、ガム、タブレット、洗口剤やジェルなどが開発・市販されている⁶⁾⁷⁾。このような利用の流れは、生菌であるプロバイオティクス以外にもバイオジェニクスあるいはポストバイオティクスと呼ばれる細菌による発酵を利用した製品へと広がりつつある⁸⁾⁹⁾。しかしながら、乳酸菌製剤や発酵物製剤の歯科領域に対する効果に関する臨床研究の報告は少ない。

今回用いた乳酸菌生成エキスであるアルベックス[®]は、大豆(豆乳)を基質に多数株の乳酸菌を高密度に培養し、その発酵物から得られるエキス成分を含有する食品である。本成分についてはこれまで多くの検討がなされており、抗大腸腺腫瘍効果や腸管免疫賦活効果の可能性が示されているほか、予備的な研究では、大腸ポリープへの効果、腸内細菌叢の変動誘導効果、腸内環境改善効果なども報告されている^{10)~13)}。現在、乳酸菌生成エキスは、補完代替医療(補助療法)として、便秘や下痢、各種胃腸疾患、がんやアレルギー疾患、生活習慣病など多岐にわたる分野で利用されている。腸内環境改善は様々な治療の土台となるため、ベースサプリメントとして活用されていると考えることができる。

歯科領域においても、山口は、乳酸菌生成エキスを成人男女9名に2カ月間服用後、唾液中の総菌数には有意差はなく、*P.g*菌については減少または低値を維持、歯周ポケットが改善したとする成績を示し、乳酸菌生成エキスが口腔病原性細菌の増殖を抑制し、プラークコントロールに有用である可能性があると報告している⁸⁾。また、吉峰らは、SPTに移行した成人男女20名を無作為に10名ずつ試験群とプラセボ群に分け、8週間乳酸菌生成エキスを服用させた結果、4週後ではBOPおよび歯肉炎指数(GI: gingival index)の、また4週から8週間後に総細菌数の改善傾向が認められ、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を示唆している⁹⁾。

今回の症例は、基本的歯周病治療後のメンテナンス期において低BOP率にもかかわらずPDがなかなか回復しづらく、平均的な患者よりも反応の悪

い症例であった。免疫応答を含めて、全身の回復力や再生力の低下を疑い、免疫応答の向上を視野に入れて、乳酸菌生成エキスの補助的な利用を試みた結果、投与前メンテナンスにおいて変化のなかったPDが改善され、また歯周病原菌の劇的な抑制効果も認められた。この結果は、既報⁸⁾⁹⁾の成績を支持するものと考えられる。

乳酸菌生成エキスには、消化管の粘膜免疫において1型ヘルパーT細胞(Th1)と2型ヘルパーT細胞(Th2)の免疫バランスの調整作用とNatural killer T(NKT)細胞の増加作用があることが報告されている¹³⁾。特に口腔内の歯周病原菌の抑制効果は、腸管免疫系を介した自然免疫/獲得免疫系の調節と口腔常在菌との直接的な相互作用という両面の結果、効果が発揮されたものと考えられる。また、唾液中には分泌型IgAを主体とした免疫グロブリンが含まれ、他の唾液タンパク質と共同して口腔内細菌の凝集に関与し、粘膜への付着を防御している¹⁴⁾。この唾液の分泌型IgAの産生は腸管関連リンパ組織(GALT)によって制御されていると考えられており、腸管免疫系と口腔への分泌型IgAには深い関係がある¹⁵⁾。これまで乳酸菌生成エキスの分泌型IgAに関する研究成果の報告はないものの、モデル動物における血中IgAの増加が確認されている(未発表データ)。以上を踏まえると、乳酸菌生成エキスの服用による腸管免疫系の調節に際して、分泌型IgAの量的あるいは質的な変化を介し、口腔内環境を維持している可能性は高い⁹⁾。また、歯周病原菌の総細菌に占める割合が著しく抑制されたが、口腔内の総細菌数には大きな変化が認められなかった。つまり、腸管免疫あるいは粘膜系免疫が整うことで、口腔内の細菌バランスの適正化につながったと考えられる。抗生物質を含めた抗菌薬は、歯周病原菌を確実に抑制するが、他の有益な口腔内細菌叢および腸内細菌叢にも負の影響を及ぼしてしまう恐れがある。このような観点からも乳酸菌生成エキスのような自身の免疫バランスを調節し、口腔内の細菌バランスを維持できる食品は、歯周病の治療、あるいはそのメンテナンス期において極めて有用であると考えられる。

本症例に関連する興味深い報告がある。*P.g*菌をマウスの口腔から投与した結果、腸内細菌叢が大きく変化し、全身的な炎症が引き起こされたとする報

告である¹⁶⁾。このことから、腸内細菌と全く異なる病的口腔細菌が腸内細菌のバランスを崩すことで腸の透過性が亢進し、そこから取り込まれた内毒素が血流を介して様々な臓器・組織に軽微な炎症を持続させるという機序が想定される。これは歯周病と全身性の疾患を結びつける有力なメカニズムと考えられる。腸内細菌叢の改善は、便秘改善に始まり、消化吸収・血液浄化、解毒作用の向上を促すとされるが、それに加えて口腔細菌と腸内細菌の関係が、全身の健康を保つ大きな要因となると考えられる。

近年、口腔内微生物叢の調節を目的として、プロバイオティクスの利用が進められてきており、経口プロバイオティクスの口腔における利点を示す証拠が蓄積されつつある¹⁶⁾。バイオジェニクスあるいはポストバイオティクス素材の口腔領域への応用は十分に期待が持てるものであり、今回の症例においても、乳酸菌生成エキスの服用は、口腔細菌叢と腸内細菌叢を正常叢に戻し、腸管-口腔の相互バランスを維持し、口腔内のみならず全身の健全さの維持増進に寄与することを示唆するものであった。

本報告はあくまでも一例の報告であり、歯周病は多くのファクターが影響する疾患であることを考えると、本報告をもって乳酸菌生成エキスの歯周病に対する有用性を結論づけることはできないが、本症例をきっかけとして、今後多数の症例で検討する価値があると考えられる。

結 論

重度慢性歯周炎患者の治療後のメンテナンス期に対する補助療法として、乳酸菌生成エキスの投与を継続的に行った結果、歯周病臨床パラメーターと歯周病に関連する細菌検査から改善効果が得られた。近年、歯周組織の健康の保持増進に関する栄養・食品による介入研究が活発になってきている中で、本臨床報告から乳酸菌生成エキスは口腔健康増進に期待できる。

利 益 相 反

本論文に使用した被験食品は、製造/販売元である株式会社ビーアンドエス・コーポレーションから提供を受けた。

参 考 文 献

1) Deo PN, Deshmukh R: Oral microbiome: Unveiling the

fundamentals. *J Oral Maxillofac Pathol* **23**: 122-128, 2019.

- 2) 山崎和久: 歯周病と全身疾患の関連—口腔細菌による腸内細菌叢への影響. *化学と生物* **54**: 633-639, 2016.
- 3) 安藤雄一: 歯周疾患の有病状況. e-ヘルスネット. 厚生労働省 生活習慣病予防のための健康情報サイト. <https://www.e-healthnet.mhlw.go.jp/information/teeth/h-03-004.html>, 2020.
- 4) Azhari Ali A: Beneficial Role of Lactic Acid Bacteria in Food Preservation and Human Health: A Review. *Res J Microbiol* **5**: 1213-1221, 2010.
- 5) Gilliland SE: Health and nutritional benefits from lactic acid bacteria. *FEMS Microbiol Rev* **7**: 175-188, 1990.
- 6) 桑田千尋, 佐藤 勉, 池田利恵: オーラルケア用乳酸菌含有食品の口腔内細菌に対する作用について. *日本口腔保健学雑誌* **9**: 27-32, 2019.
- 7) Mahasneh SA, Mahasneh AM: Probiotics: A Promising Role in Dental Health. *Dent J (Basel)* **5**: 26, 2017.
- 8) 山口貴子: 乳酸菌生成物質(大豆乳酸菌発酵抽出液)の歯科応用に関する一考察. *日本補完代替医療学会誌* **13**: 29-31, 2016.
- 9) 吉峰正彌, 鴨井久博, 米倉圭介, 他: 乳酸菌生成エキスが歯周病に及ぼす影響について. *日歯周誌* **60**: 139-146, 2018.
- 10) Fukuchi M, Yasutake T, Matsumoto M, et al: Effect of Lactic Acid Bacteria-Fermented Soy Milk Extract (LEX) on Urinary 3-Indoxyl Sulfate in Japanese Healthy Adult Women: An Open-Label Pilot Study. *Nutr Diet Suppl* **12**: 301-309, 2020.
- 11) Fukui M, Fujino T, Tsutsui K, et al: 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.
- 12) 小田代敬太, 深田光敬, 斎藤和之, 他: 大腸ポリープ患者に対する乳酸菌生成エキス(大豆乳酸菌発酵抽出液)の効果: 二重盲検比較試験によるパイロット試験. *日本食生活学会誌* **25**: 20-25, 2014.
- 13) Takahashi S, Kawamura T, Kanda Y, et al: Activation of CD1d-independent NK1.1⁺ T cells in the large intestine by Lactobacilli. *Immunol Lett* **102**: 74-78, 2006.
- 14) McKay DM, Perdue MH: Intestinal epithelial function: the case for immunophysiological regulation. *Cells and mediators (1)*. *Dig Dis Sci* **38**: 1377-1387, 1993.
- 15) 荒蒔まや, 長澤敏行, 石川 烈: 歯周病原性細菌に対する唾液 IgA 抗体の役割. *日歯周誌* **38**: 330-338, 1996.
- 16) Arimatsu K, Yamada H, Miyazawa H, et al: Oral pathobiont induces systemic inflammation and metabolic changes associated with alteration of gut microbiota. *Sci Rep* **4**: 4828, 2014.

[Case Report]

Clinical Effect of Lactic Acid Bacteria-fermented Soy Milk Extract on a Generalized Severe Chronic Periodontitis Patient

Yasuhiro SASAMA¹⁾ / Takako YAMAGUCHI²⁾ / Hourei OH³⁾

1) Sasama Dental Clinic, 2) Freelance dentist,
3) Osaka Dental University, School of Dentistry

Abstract

The case was a patient who was diagnosed as generalized severe chronic periodontitis and moved to the maintenance stage after the completion of basic periodontal therapy. The clinical parameters showed that the bleeding on probing (BOP) ratio could be maintained low, but the probing pocket depth (PPD) did not improve at seven years after the completion of basic periodontal therapy. Therefore, as an adjuvant therapy during the maintenance period, lactic acid bacteria-fermented soy milk extract (ALBEX[®]; twice daily in the morning and evening) was administered for 12 weeks. The results showed that the number of pockets of 4 mm or more, the average PPD of all teeth, and the ratio of periodontal disease-related bacteria (*Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythensis*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*) and red complex were decreased. Here, we report this case with a review of the literatures.

Key Words: lactic acid bacteria-fermented soy milk extract, soybean lactobacillus fermentation extract, periodontal disease, generalized severe chronic periodontitis, ALBEX[®]