

令和 4 年 6 月 13 日現在

機関番号：32710

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2021

課題番号：19K19339

研究課題名(和文)炎症性腸疾患患者の寛解期維持に寄与する口腔保健管理についての臨床研究

研究課題名(英文)Clinical study on oral-health management in sustaining the condition of inflammatory bowel disease patients in remission

研究代表者

大塚 良子(Otsuka, Ryoko)

鶴見大学・歯学部・非常勤講師

研究者番号：00803701

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,100,000円

研究成果の概要(和文)：炎症性腸疾患寛解期( IBD)の患者と健常者を対象に3DSを含む専門的口腔ケアを介入項目として臨床試験を行った。介入前後で口腔内から唾液、歯面プラーク、舌苔、および糞便サンプルを採取した。評価項目は、歯周組織検査、唾液・糞便カルプロテクチン量、口腔・腸内細菌叢の解析とした。介入後は上記評価項目において改善がみられたケースが多かった。以上より、唾液カルプロテクチンは、IBDの病態把握マーカーの候補として可能性を有することがわかった。また専門的口腔ケアは、口腔と腸内環境を健常化に寄与することが示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

炎症性腸疾患( IBD)は、再燃と寛解を繰り返す病態であるため、寛解期が長く続けば患者の生活の質は上がり、負担も大きく軽減される。そのためには継続的な病態把握が可能なマーカーの探索は必要不可欠である。本研究で採用した唾液カルプロテクチンはすでに保険収載されている便中カルプロテクチンと同様の傾向を示した。得られた知見は、今後のIBDバイオマーカーを対象とした臨床研究に寄与することが考えられる。

研究成果の概要(英文)：A chronic immune-mediated inflammatory disease of the gastrointestinal tract known as inflammatory bowel disease (IBD) is being widely investigated with growing attention for possible involvement of oral pathogens. This study focused on the effects of a progressive oral-health care on the conditions of IBD patients in remission comparing with healthy volunteers. In addition, salivary calprotectin; a calcium-binding antimicrobial protein complex was targeted aiming to assess the inflammatory activity in IBD patients to monitor disease activity as a biomarker instead of fecal calprotectin. It was indicated that a progressive oral-health management including self-oral care using a custom-tray and hypochlorous acid electrolyzed water (twice a day) contributes to the improvement of the oral environment of IBD patients in remission. Salivary calprotectin might be a useful marker for monitoring IBD disease state.

研究分野：社会歯学

キーワード：炎症性腸疾患 口腔保健管理 次世代シーケンス解析 唾液カルプロテクチン ELISA

### 1. 研究開始当初の背景

炎症性腸疾患 (Inflammatory Bowel Disease: IBD) とは、腸の粘膜に炎症を引き起こす病気であり、大腸で発症する潰瘍性大腸炎と消化管全域において発症するクローン病がある。いずれも下痢、血便や腹痛を伴った難治性慢性炎症疾患であるため国の難病 (特定疾患) に指定されている。患者数はここ数十年で急増し、平成 26 年度末で 21 万人を超えた。本症の根本原因は未だ解明されていないが、遺伝的素因 環境因子および免疫学的異常が絡み合って発症すると考えられている。そのため、根治療法はなく、寛解導入・維持を目的とした薬物療法が中心である。使用される薬剤の重い副作用は皆無ではない。また再燃の有無を確認するために定期的に行われる大腸内視鏡検査は侵襲が高く、繰り返しの検査施行には患者負担が大きい。IBD の危険因子を探索し、薬物に依存しない再燃予防の方法を見出すことが喫緊の課題である。また、侵襲性が低い病態把握可能なマーカーをより多く見出すことも重要と考える。

### 2. 研究の目的

上記の背景から、本研究では、口腔と腸の連関に着目し、IBD の病態把握に寄与できる歯科領域のマーカーを探索することを主な目的とした。

#### (1) 口腔・腸内細菌叢の多様性と均衡

近年のメタゲノミクスの進展に伴い、IBD を含む消化器疾患の既往のある被験者の糞便サンプルから口腔病原細菌が検出された報告が増えている。そこで、本研究では健康者と IBD 寛解期の患者を対象に、口腔と腸内細菌叢を解析し、バイオマーカーの候補菌を探索し、歯科的介入 (専門的口腔ケア) により制御できるかを検討した。

#### (2) 便中カルプロテクチン

便中カルプロテクチンは、腸管の炎症度を反映する非侵襲性のマーカーとして着目され、2017 年に IBD の病態把握補助として保険収載となった。これにより、大腸内視鏡検査を実施するか否かの判断を補助し、効率的な検査の実施が期待される。一方で、カルプロテクチンは唾液中にも存在し、歯周病などの慢性炎症下では上昇することが知られている。したがって、健康者と IBD の唾液と糞便から抽出したカルプロテクチンを比較検討し、唾液カルプロテクチンの有効性を検証した。

### 3. 研究の方法

本研究は鶴見大学歯学部と東京医科歯科大学医学部の両倫理審査委員会の承認のもと、健康ボランティアと東京医科歯科大学医学部附属病院潰瘍性大腸炎・クローン病先端治療センター外来に通院中で寛解期の IBD 患者を対象に介入研究を行った、図1に研究デザインを示す。健康ボランティア、IBD患者合計25名から、本研究に対する同意が得られた。試験開始時に各被験者の口腔サンプル (唾液、舌と歯周ポケット内のプラーク) と糞便サンプルを採取した。次に歯周組織検査後に、歯周基本処置を行い、カスタムトレーと次亜塩素酸電解水を用いた Dental Drug Delivery System (3DS) による歯面除菌を行った。そしてセルフケアとして、被験者が通常実施する口腔ケアに加え、3DSを1日2回12週間継続実施した。12週後の試験終了時にも開始時と同様にサンプル採取を行った。

その後、全てのサンプルはメタゲノム解析 (next generation sequencing; NGS) により口腔・腸内細菌叢の解析を行った。また、唾液と糞便中のカルプロテクチン量を測定 (ELISA法) した。

上記の統計解析は Pearson の相関係数、対応のある t 検定、t 検定を用いた。

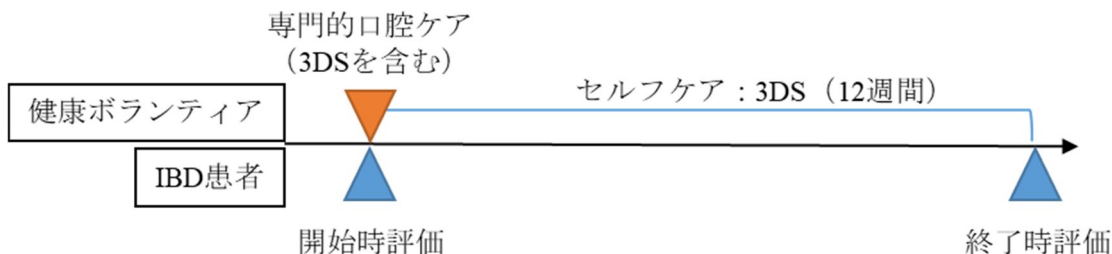


図1 研究デザイン

#### 4. 研究成果

試験終了後、全ての項目の解析を行えた被験者は、健康ボランティア 10 名、IBD 患者 9 名であった。

##### (1) 歯周組織検査の結果

健康ボランティアと IBD 患者の歯周組織検査の結果を表 1 に示す。健康ボランティアの PD は介入前後で有意差を認めなかったが、IBD 患者群では有意差を認めた ( $p < 0.05$ )。健康ボランティアと IBD 患者ともに、BOP については介入前後で有意差を認めた ( $p < 0.05$ )。終了時の PD、BOP いずれも両群間に有意差は認められなかった。

表 1 歯周組織検査の結果

	健康ボランティア (n = 10)		IBD 患者 (n = 9)	
	開始時	終了時	開始時	終了時
歯数 (本)	28.4 ± 1.0	28.4 ± 1.0	28.9 ± 1.5	28.9 ± 1.5
PD (mm)	2.3 ± 0.2	2.3 ± 0.2	2.6 ± 0.3	2.4 ± 0.3
BOP (%)	25.5 ± 12.1	15.4 ± 8.0	39.9 ± 20.1	18.1 ± 9.6

##### (2) 口腔・腸内細菌叢解析の結果

介入前の IBD 寛解期患者の口腔内には、歯周病原性細菌を確認した。一方、糞便サンプルについては、健常者と比較して、Streptococcus 属を中心とする通性嫌気性細菌の数種類が存在した。介入後は、これらの菌種のうち、*Streptococcus mutans* や *Streptococcus gordonii* など口腔内で病原菌とされる菌種が減少するケースも確認できた。

##### (3) カルプロテクチンの結果

開始時の唾液カルプロテクチンは、健康ボランティア：2.0 ± 1.9 ng/mL、IBD 患者：4.5 ± 7.1 ng/mL であり、IBD 患者の方が高かったが、有意差は認められなかった。便中カルプロテクチンについても同様の傾向を示した。また、それぞれの唾液と便中カルプロテクチンの相関は認められなかった。予備的臨床試験の特徴から被験者数が少なかったこと、また唾液カルプロテクチンについては外れ値の存在が否めないため、統計的影響をもたらした可能性は高い。

以上から、唾液カルプロテクチンは、IBD の病態把握を補助するマーカー候補として可能性があることが示唆された。しかし唾液精製方法や、タンパクの抽出方法などの実験系の修正や、臨床試験デザインについての課題を検討した上で、あらためてその有効性を検証する必要がある。また、本研究で介入項目として採用した専門的口腔ケアは、歯周組織状態の健康を増進し、口腔・腸内細菌叢の健全化に寄与する可能性があることがわかった。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計16件（うち査読付論文 16件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 15件）

1. 著者名 Okada Ayako, Imai Susumu, Kikuchi Tomohiro, Matin Khairul, Otsuka Ryoko, Terai Tomohiko, Okumura Takekazu, Yamamoto Takatsugu, Hanada Nobuhiro	4. 巻 136
2. 論文標題 Evaluation of the cariogenic potential of a probiotic candidate strain Lactobacillus gasseri YIT 12321	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Archives of Oral Biology	6. 最初と最後の頁 105364 ~ 105364
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.archoralbio.2022.105364	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Okada Ayako, Murata Takatoshi, Matin Khairul, Ariyoshi Meu, Otsuka Ryoko, Yamashita Mamiko, Suzuki Masayuki, Wakiyama Rumi, Tateno Ken, Suzuki Megumi, Aoyagi Hitomi, Uematsu Hiromi, Imamura Akiko, Kosaka Miki, Mizukaki Tomoko, Sato Tsutomu, Kawahara Hiroshi, Hanada Nobuhiro	4. 巻 16
2. 論文標題 Effect of advanced periodontal self-care in patients with early-stage periodontal diseases on endothelial function: An open-label, randomized controlled trial	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 PLOS ONE	6. 最初と最後の頁 257247
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0257247	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Nomura Yoshiaki, Ishii Yoshimasa, Suzuki Shunsuke, Morita Kenji, Suzuki Akira, Suzuki Senichi, Tanabe Joji, Ishiwata Yasuo, Yamakawa Koji, Chiba Yota, Ishikawa Meu, Sogabe Kaoru, Kakuta Erika, Okada Ayako, Otsuka Ryoko, Hanada Nobuhiro	4. 巻 12
2. 論文標題 Nutritional Status and Oral Frailty: A Community Based Study	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Nutrients	6. 最初と最後の頁 2886 ~ 2886
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/nu12092886	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Nomura Yoshiaki, Okada Ayako, Kakuta Erika, Otsuka Ryoko, Saito Hideaki, Maekawa Hiroshi, Daikoku Hideki, Hanada Nobuhiro, Sato Tamotsu	4. 巻 2020
2. 論文標題 Workforce and Contents of Home Dental Care in Japanese Insurance System	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 International Journal of Dentistry	6. 最初と最後の頁 1 ~ 6
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1155/2020/7316796	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Nomura Yoshiaki, Otsuka Ryoko, Hasegawa Ryo, Hanada Nobuhiro	4. 巻 17
2. 論文標題 Oral Microbiome of Children Living in an Isolated Area in Myanmar	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 International Journal of Environmental Research and Public Health	6. 最初と最後の頁 4033 ~ 4033
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijerph17114033	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Nomura Yoshiaki, Otsuka Ryoko, Wint Wit Yee, Okada Ayako, Hasegawa Ryo, Hanada Nobuhiro	4. 巻 17
2. 論文標題 Tooth-Level Analysis of Dental Caries in Primary Dentition in Myanmar Children	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 International Journal of Environmental Research and Public Health	6. 最初と最後の頁 7613 ~ 7613
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijerph17207613	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Nomura Yoshiaki, Shimada Mieko, Kakuta Erika, Okada Ayako, Otsuka Ryoko, Tomizawa Yasuko, Taguchi Chieko, Arikawa Kazumune, Daikoku Hideki, Sato Tamotsu, Hanada Nobuhiro	4. 巻 17
2. 論文標題 Mortality- and Health-Related Factors in a Community-Dwelling of Oldest-Older Adults at the Age of 90: A 10-Year Follow-Up Study	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 International Journal of Environmental Research and Public Health	6. 最初と最後の頁 9584 ~ 9584
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijerph17249584	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Nomura Yoshiaki, Kakuta Erika, Okada Ayako, Otsuka Ryoko, Shimada Mieko, Tomizawa Yasuko, Taguchi Chieko, Arikawa Kazumune, Daikoku Hideki, Sato Tamotsu, Hanada Nobuhiro	4. 巻 20
2. 論文標題 Effects of self-assessed chewing ability, tooth loss and serum albumin on mortality in 80-year-old individuals: a 20-year follow-up study	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 BMC Oral Health	6. 最初と最後の頁 122 ~ 235
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12903-020-01113-7	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Nomura Yoshiaki, Kakuta Erika, Okada Ayako, Otsuka Ryoko, Shimada Mieko, Tomizawa Yasuko, Taguchi Chieko, Arikawa Kazumune, Daikoku Hideki, Sato Tamotsu, Hanada Nobuhiro	4. 巻 12
2. 論文標題 Impact of the Serum Level of Albumin and Self-Assessed Chewing Ability on Mortality, QOL, and ADLs for Community-Dwelling Older Adults at the Age of 85: A 15 Year Follow up Study	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Nutrients	6. 最初と最後の頁 3315 ~ 3315
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/nu12113315	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Nomura Yoshiaki, Ishii Yoshimasa, Chiba Yota, Suzuki Shunsuke, Suzuki Akira, Suzuki Senichi, Morita Kenji, Tanabe Joji, Yamakawa Koji, Ishiwata Yasuo, Ishikawa Mei, Sogabe Kaoru, Kakuta Erika, Okada Ayako, Otsuka Ryoko, Hanada Nobuhiro	4. 巻 9
2. 論文標題 Structure and Validity of Questionnaire for Oral Frail Screening	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Healthcare	6. 最初と最後の頁 45 ~ 45
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/healthcare9010045	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Nomura Yoshiaki, Ishii Yoshimasa, Chiba Yota, Suzuki Shunsuke, Suzuki Akira, Suzuki Senichi, Morita Kenji, Tanabe Joji, Yamakawa Koji, Ishiwata Yasuo, Ishikawa Mei, Sogabe Kaoru, Kakuta Erika, Okada Ayako, Otsuka Ryoko, Hanada Nobuhiro	4. 巻 18
2. 論文標題 Does Last Year 's Cost Predict the Present Cost? An Application of Machine Learning for the Japanese Area-Basis Public Health Insurance Database	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 International Journal of Environmental Research and Public Health	6. 最初と最後の頁 565 ~ 565
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijerph18020565	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Otsuka R, Nomura Y, Okada A, Uruguchi M, Tadokoro H, Nagai T, Fujii Y, Miura M, Kawachi R, Yamamoto M, Wakana T and Hanada N.	4. 巻 19
2. 論文標題 Real time measurement of stress by electroencephalogram during contentious mouth opening.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Asian Pac J Dent	6. 最初と最後の頁 45-50
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.47416/apjod.19-0261	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Nomura Y, Okada A, Kakuta E, Otsuka R, Sogabe K, Yamane K, Yamamoto T, Shigeta Y, Shigemoto S, Ogawa T, Hanada N.	4. 巻 19
2. 論文標題 Consistency of supplied food and dentition status of the elderly in residential care homes.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 BMC Oral Health	6. 最初と最後の頁 74
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12903-019-0770-0	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Nomura Y, Matsuyama T, Fukai K, Okada A, Ida M, Yamauchi N, Hanamura H, Yabuki Y, Watanabe K, Sugawara M, Imanishi Y, Koizumi N, Murano Y, Nishiyama A, Fukukawa Y, Otsuka R, Hanada N.	4. 巻 61
2. 論文標題 Precede-Proceed model based questionnaire and saliva tests for oral health checkup in adult.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Oral Sci	6. 最初と最後の頁 544-548
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2334/josnusd.18-0288	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Okada A, Nomura Y, Kakuta E, Otsuka R, Maekawa H, Daikoku H, Hanada N, Sato T.	4. 巻 19
2. 論文標題 Medical-dental and hospital-clinic collaboration in Iwate Prefecture in Japan.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Asian Pac J Dent	6. 最初と最後の頁 77-84
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.47416/apjod.19-0270	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Otsuka R, Nomura Y, Okada A, Uematsu H, Nakano M, Hikiji K, Hanada N, Momoi Y	4. 巻 15
2. 論文標題 Properties of manual toothbrush that influence on plaque removal of interproximal surface in vitro	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J Dent Sci	6. 最初と最後の頁 14-21
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jds.2019.07.005	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

〔学会発表〕 計4件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 大塚良子、菊地朋宏、岡田彩子、今井 奨、花田信弘
2. 発表標題 ミュータンスレンサ球菌とLactobacillus gasseriの相互作用について
3. 学会等名 第11回口腔保健用機能性食品研究会・総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 山田秀則、宮之原真由、大塚良子、石川芽生、曾我部薫、岡田彩子、武内博朗、村田貴俊、野村義明、花田信弘.
2. 発表標題 全身的な健康を歯科から考える“予防医学”としての概念を歯科へ「3DS除菌外来」の試み.
3. 学会等名 第68回日本口腔衛生学会・総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 岡田彩子、村田貴俊、有吉芽生、大塚良子、山下万美子、鈴木 恵、青柳ひとみ、植松裕美、今村安芸子、佐藤 勉、マティン カイルール、花田信弘.
2. 発表標題 血管内皮機能に対する歯周組織健康状態改善の有効性評価：ランダム化並行群間比較試験.
3. 学会等名 第68回日本口腔衛生学会・総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 大塚貴俊、上谷公之、矢吹義秀、福澤洋一、古藤真実、吉野浩和、三穂乙暁、西辻直之、谷村秀樹、長井博昭、角田衣理加、大塚良子、岡本公彰、岡田彩子、山下万美子、村田貴俊、野村義明、花田信弘.
2. 発表標題 唾液検査を用いた歯周病のスクリーニング検査による地域健康診断システム構築.
3. 学会等名 第68回日本口腔衛生学会・総会
4. 発表年 2019年



〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
--	---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------