

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 5 月 22 日現在

機関番号：17201

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25463274

研究課題名(和文) 肝炎患者の口腔環境が肝病態の進展や抗ウイルス治療効果に及ぼす影響の解明

研究課題名(英文) Elucidation of the impact that the oral environment in patients with hepatitis gives to progression of liver disease and an effect of antiviral therapy

研究代表者

長尾 由実子 (Nagao, Yumiko)

佐賀大学・医学部・教授

研究者番号：90227992

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：C型肝炎ウイルスは肝外病変を引き起こす。本研究では口腔環境と肝線維化との関係を探索した。IFN治療患者について経時的にカンジダ菌定性定量検査、粘膜診査、唾液量、血液検査、腹部エコー検査を行い、ウイルス性肝疾患患者について歯周病と肝疾患の病態を解析した。IFN治療中に唾液量が減少したが、終了後に改善した。多変量解析によるカンジダ菌検出のリスク因子は、粘膜疾患の存在であった。多変量解析による歯周病のリスク因子は、血小板数 $8万/\mu l$ 未満・歯磨き1回/日・IFN治療中・65歳以上・肥満であった。肝疾患の病態には口腔粘膜疾患だけでなく歯周病も関与する可能性がある

研究成果の概要(英文)：HCV causes extrahepatic manifestations. We investigated relationship between oral environment and liver disease. The patients with HCV-infected liver diseases treated with IFN therapy examined for Candida infection, oral lesions, salivary flow, and serological assays. We also evaluated the association between periodontitis and liver diseases in patients with HCV and/or HBV infection. Salivary flow decreased in all subjects throughout the course of IFN treatment and returned after the end of treatment. According to multivariate analysis, one factor, the presence of oral mucosal lesions, was associated with the detection of Candida. According to multivariate analysis, five factors were associated with periodontal disease as platelet count below 80000, brushing teeth only once a day, current IFN treatment, aged 65 years or older and obesity. Not only the disease of the oral mucosa but also periodontal disease may be involved in pathologic condition of a liver disease.

研究分野：肝炎ウイルスの肝外病変とくに口腔疾患

キーワード：C型肝炎ウイルス 肝外病変 口腔粘膜疾患 扁平苔癬

1. 研究開始当初の背景

(1) C型肝炎ウイルス(HCV)感染者の治療法と対策は急速な進歩を遂げている。しかし、わが国は他国と比べHCV感染者が高齢化しており、肝癌のハイリスク群が多い。一方、HCVは肝疾患だけでなく肝臓以外の臓器や組織にも障害を引き起こすことが知られている。口腔領域における肝外病変としては、口腔扁平苔癬、シェーグレン症候群、口腔扁平上皮癌が報告されている。また、口腔粘膜疾患や歯牙疾患はインターフェロン(IFN)治療の有害事象として問題視されている。

(2) 歯周病菌は心血管系疾患、2型糖尿病等の全身疾患と関連し、なかでも *Porphyromonas gingivalis* (*P.gingivalis*) はNAFLDの原因となりうるということがわかっている。しかし、HCVやHBV感染のある肝疾患の病態進展と *P.gingivalis* に関するデータは存在しない。HCVは種々の病態を引き起こすことが知られ、扁平苔癬もその1つである。

(3) 日本では年間の肝がん死亡者数が3万人を超え、社会的対策が急務である。患者セミナーを通して最新の治療法や日常生活について知識の普及啓発を図る必要がある。高血圧や糖尿病患者に対する教育は慢性疾患のコントロール状態を改善させる。しかし、肝疾患患者に関するエビデンスはあまり知られていない。

2. 研究の目的

(1) 本研究では、口腔環境と肝臓疾患との相互関係を検討する目的で、IFN治療時の口腔カンジダ症と口腔粘膜疾患の発現ならびに歯周病菌について探索した。

(2) 歯周病菌がウイルス性肝疾患の病態進展に関わるリスク因子になりうるかを検討した。

(3) 本研究では、10年間の市民公開講座「消化器病教室」(延べ4,896名)を通して聴講者の意識と行動を調査・解析した。

3. 研究の方法

(1) 2008年7月30日~2009年10月28日までに久留米大学を受診し、IFN治療導入のためのクリニカルパスとして消化器病センターで口腔診査を受けた患者は124名であった。IFN治療導入後に同センター内で肝臓と口腔のコンサルトを毎月同時に受けた17名を対象とした。17名中14名がIFN治療を完遂した。IFN治療前・治療2週・治療3ヶ月・治療6ヶ月・終了・終了6ヶ月時点において、舌苔からのスワブ法によるカンジダ菌の定性・定量検査、口腔粘膜病変の診査、唾液分泌測定を行なった。IFN治療中に少なくとも一度はカンジダ菌が検出された患者(グループ1)と全く同菌が検出されなかった患者(グループ2)について比較検討した。加えて、体重測定、生化学検査、HCV RNA量測定、腹部エコー検査も行なった。

(2) 2010年2月~2014年6月までに受診した患者433名のうち、HCVもしくはB型肝炎ウイルス(HBV)感染のいずれかが陽性の感染患者351名に対し歯周病と肝疾患の病態を解析した。歯周病の存在有無は唾液潜血反応を用いると共に、唾液中の *P.gingivalis*、*Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (*A.actinomycetemcomitans*)、*Prevotella intermedia* (*P.intermedia*)、*Tannerella forsythensis* (*T.forsythensis*)、*Treponema denticol* (*T.denticol*)、*Fusobacterium necrophorum* (*F.necrophorum*)を定性定量した。さらに、28名のHCV感染者に対して *P.gingivalis* の線毛関連遺伝子型(I, Ib, II, III, IV, V)を同定した。

(3) 第1回(2005年10月)~第22回消化器病教室(2014年2月)に少なくとも1回参加したことのある代表登録者1,106名に対して、2014年7月に開催する第23回教室の案内を郵送した。申込み者246名、参加者178名(代表登録参加者130名)。代表登録参加者全員を対象として参加回数別に匿名による郵便調査法を実施した。調査項目は年齢、肝疾患名、医療知識の認知度、積極性、情報収集力、会話量、不安感、意欲、コミュニ

ケーション力、医師への信頼感、幸福度等であった。

4. 研究成果

(1) 14名中7名(50%)の舌苔からIFN治療中にカンジダ菌が検出された。最も多く検出したカンジダ菌はアルビカンスであった。口腔粘膜疾患の発現は、14名中7名(50%)に認められた。その内訳は、口腔扁平苔癬3名(21.4%、IFN治療前1名、治療中1名、治療後1名)、口角炎3名(21.4%)、再発性アフタ1名(7.1%)であった。グループ1と2において有意差を認めた項目は、口腔粘膜疾患の存在・外用副腎皮質ホルモン剤の使用歴・体重減少であった(各々P=0.0075、P=0.0308、P=0.0088)。全ての患者が、IFN治療中に唾液分泌量が減少したが、終了後6ヶ月でIFN治療前の唾液量に戻った。IFN治療開始6ヶ月時点のアルブミン値は、グループ2よりグループ1の方が低い傾向を認めた(P=0.0550)。多変量解析によりカンジダ菌検出のリスク因子は、口腔粘膜疾患の存在であった(オッズ比36.00)。IFN治療を受けるC型慢性肝疾患患者は、口腔粘膜疾患の存在や体重減少に注意を払う必要がある。

(2) 対象351名のうち、唾液潜血反応強陽性76名と弱陽性/陰性275名の2群間で有意な因子は、肥満・血液生化学検査値異常・Alb・AFP・血小板数・HOMA-IR・IFN治療中・歯磨き回数であった。肝硬変の存在は有意な傾向を示した。多変量解析により歯周病のリスク因子は、血小板数8万/μl未満・歯磨き1回/日・IFN治療中・65歳以上・肥満であった(各オッズ比は5.80, 3.46, 2.87, 2.50, 2.33)。C型肝炎/肝硬変患者(14名)は、C型肝炎患者(14名)よりも進行性歯周炎と関連が深い *fimA* genotype II の保有率が高かった(50% vs. 21.4%)。歯周病患者には、AFP高値、血小板減少、低アルブミン血症、高ビリルビン血症を認め、肝硬変患者には *fimA* genotype II の保有率が高かった。以上より歯周病は、ウイルス性肝疾患の病態進展に関与する可能性があり、歯科医師と肝臓専門医との医療連携が望まれる。

(3) アンケート調査回収率は91.5%(119名)(男性46名、女性73名) 119名のうち肝疾患のある者は98名、ない者は21名であった。C型肝炎・肝硬変が最も多く(46.9%) IFN SVR例16.3%、B型肝炎・肝硬変11.2%、HCV関連肝癌9.2% 他。多変量解析により肝疾患のある98名が消化器病教室に5回以上参加した際に影響を及ぼす因子は次に示す5つであった。() 肝外病変に対する認識度、)60歳以上、)消化器病教室への参加が「楽しい」「どちらかと言えば楽しい」と感じる幸福度、)肝疾患に関する情報収集に対する意識の向上、)肝疾患に関する会話量の増加。本研究により教室に5回以上参加すると、疾患に対する知識の向上だけでなく積極的な行動を導くことがわかった。患者教育により自己効力感を身につけることが患者にとって療養上の問題解決に有効である。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計13件)

Nagao Y, Kawahigashi Y, Kimura K, Sata M. Increased awareness of the possibility of HBV reactivation through use of patient HBV caution cards. *Med Sci Technol* 57: 68-73, 2016. 査読有

DOI: 10.12659/MST.898606

Nagao Y, Kawahigashi Y, Sata M, Nobayashi H. Effect of patient education seminars on awareness and behavior of individuals with viral liver disease. *Med Sci Technol* 56: 120-126, 2015. 査読有

DOI: 10.12659/MST.896508.

Kawaguchi T, Nagao Y, Abe K, Imazeki F, Honda K, Yamasaki K, Miyanishi K, Taniguchi E, Kakuma T, Kato J, Seike M, Yokosuka O, Ohira H, Sata M. Effects of branched-chain amino acids and zinc-enriched nutrient on prognosticators in HCV-infected patients: A multicenter randomized

control trial. Mol Med Rep 11: 2159-2166, 2015. 査読有
DOI: 10.3892/mmr.2014.2943.
長尾由実子. C型肝炎患者における合併症・併存疾患と薬物治療のポイント. 口腔疾患×C型肝炎. 薬局 66: 56-59, 2015.
URL:<http://www.nanzando.com/journals/yakkyoku/916612.php>
Nagao Y, Kawahigashi Y, Sata M. Association of periodontal diseases and liver fibrosis in patients with HCV and/or HBV infection. Hepat Mon 14: e23264, 2014. 査読有
DOI: 10.5812/hepatmon.23264.
Nagao Y, Sata M. Disappearance of oral lichen planus after liver transplantation for primary biliary cirrhosis and immunosuppressive therapy in a 63-year-old Japanese woman. Hepat Mon 14: e16310, 2014. 査読有
DOI: 10.5812/hepatmon.16310.
長尾由実子, 佐田通夫. C型肝炎のすべて 第5章 C型肝炎の肝外病変 C型肝炎と粘膜病変. 臨牀消化器内科 29: 263-267, 2014 査読無
URL:<http://www.nmckk.jp//thesisDetail.php?category=CLGA&vol=29&no=7&d1=5&d2=1&d3=0&lang=ja>
長尾由実子, 佐田通夫. 歯科領域における肝炎ウイルス感染症の現状. 歯界展望 124: 584-590, 2014. 査読無
URL: https://www.ishiyaku.co.jp/search/details_1.aspx?cid=1&bookcode=021243
Nagao Y, Sata M. Effect of a late evening snack of amazake in patients with liver cirrhosis: a pilot study. J Nutr Food Sci 3: 223, 2013. 査読有
DOI: 10.4172/2155-9600.1000223.
Nagao Y, Sata M. Oral verrucous carcinoma arising from lichen planus and esophageal squamous cell carcinoma in a patient with hepatitis C virus-related liver cirrhosis hyperinsulinemia and malignant transformation: A case report. Biomed Rep 1: 53-56, 2013. 査読有

DOI: 10.3892/br.2012.14.
Miyajima I, Kawaguchi T, Fukami A, Nagao Y, Adachi H, Sasaki S, Imaizumi T, Sata M. Chronic HCV infection was associated with severe insulin resistance and mild atherosclerosis: a population-based study in an HCV hyperendemic area. J Gastroenterol 48:93-100, 2013. 査読有
DOI: 10.1007/s00535-012-0610-3.
Kawaguchi T, Nagao Y, Sata M. Independent factors associated with altered plasma active ghrelin levels in HCV-infected patients. Liver Int 33: 1510-1516, 2013. 査読有
DOI: 10.1111/liv.12235.
長尾由実子, 斎藤貴史, 川口 巧, 佐田通夫. 肝硬変における栄養療法up-date. Prog Med 33: 922-927, 2013. 査読無
URL: <https://mol.medicalonline.jp/archive/search?jo=ai5prmda&ye=2013&v=33&issue=4>

〔学会発表〕(計 11 件)

長尾由実子, 佐田通夫: 患者携帯カードの使用によるHBV再活性化予防に対する取り組み. 第102回日本消化器病学会総会 2016.4.21-23(京王プラザ、東京都・新宿区)

長尾由実子, 山崎一美, 村田礼人, 佐田通夫: 肝疾患を有する患者ならびに住民への医療情報教育による意識と行動調査～10年間の消化器病教室から. 第102回日本消化器病学会総会 2016.4.21-23(京王プラザ、東京都・新宿区)

長尾由実子: 歯周病は、ウイルス性肝疾患の病態進展に関与するか? 第70回 NPO 法人日本口腔科学会学術集会 2016.4.15-17(福岡国際会議場、福岡県・福岡市)

長尾由実子, 佐田通夫: 口腔からみた肝の病態解析. 第106回日本消化器病学会九州支部例会・第100回日本消化器内視鏡学会 2015.12.4-5(福岡国際会議場、福岡県・福岡市)

長尾由実子: 歯科医療従事者としてC型・B型肝炎患者をどう捉えるか?—口腔領域の病態と対策—. 第12回 日本口腔

ケア学会総会・学術大会 2015.6.27-28
(海峡メッセ下関、山口県・下関市)
長尾由実子、佐田通夫: 甘酒摂取が、肝硬変患者の QOL 改善に及ぼす影響:
Pilot study. 第 100 回 日本消化器病学会総会 2014.4.23-26 (東京国際フォーラム、東京都・千代田区)
長尾由実子、佐田通夫: C 型慢性肝疾患患者における口腔カンジダ症と粘膜疾患-IFN 治療前・中・後の比較. 第 58 回 公益社団法人 日本口腔外科学会総会・学術大会 2013.10.11-13 (福岡国際会議場、福岡県・福岡市)
長尾由実子、川口 巧、佐田通夫: 高齢者・肝機能低下例に対する C 型肝炎治療の適応と限界 分岐鎖アミノ酸亜鉛含有栄養補助食品の摂取によるインターフェロン治療への影響と効果. JDDW 2013 Tokyo. 2013.10.09-12 (グランドプリンスホテル新高輪、東京都・品川区)
長尾由実子、佐田通夫: 口腔扁平苔癬患者における QOL 向上をめざした口腔ケア用ジェルの効果. 第 10 回 日本口腔ケア学会総会・学術大会 2013.06.22-23 (九州大学百年講堂、福岡県・福岡市)
川口 巧、長尾由実子、佐田通夫: C 型慢性肝疾患患者における活性化グレリンの変化および代謝異常との関連. 第 50 回 日本臨床分子医学会学術集会 2013.04.12-13 (東京国際フォーラム、東京都・千代田区)
長尾由実子、佐田通夫: C 型慢性肝炎患者に対するインターフェロン受療率向上の工夫-受療を妨げる要因と受諾に至るきっかけの分析から. 第 5 回 福岡県医学会総会 2013.02.3 (福岡県医師会館、福岡県・福岡市)

[図書](計 3 件)

佐田通夫、長尾由実子: メディカルレビュー社、コホート研究からみたウイルス性肝炎の解明 第 1 章 総論 ウイルス性肝炎と肝外病変-肝疾患と他臓器相関.30-41, 2012.
長尾由実子、佐田通夫: メディカルレビュー社、コホート研究からみたウイルス性肝炎の解明 第 2 章 各論 九州X町

住民のコホート研究から得られた知見と解決策. 62-74, 2012.
山崎一美、友廣真由美、長尾由実子、佐田通夫、白濱 敏: コホート研究からみたウイルス性肝炎の解明 第 2 章 各論 C型慢性肝疾患の長期予後とインターフェロン治療のインパクト. 76-84, 2012.

[産業財産権]
出願状況(計 0 件)

名称:
発明者:
権利者:
種類:
番号:
出願年月日:
国内外の別:

取得状況(計 0 件)

名称:
発明者:
権利者:
種類:
番号:
出願年月日:
国内外の別:

[その他]

ホームページ等
佐賀大学
<http://zoukisoukan.med.saga-u.ac.jp>

久留米大学

<http://www.med.kurume-u.ac.jp/med/joho/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

長尾 由実子 (NAGAO, Yumiko)
佐賀大学・医学部臓器情報講座・教授
研究者番号: 9 0 2 2 7 9 9 2

(2) 研究分担者

佐田 通夫 (SATA, Michio)
久留米大学・先端癌治療研究センター・教授
研究者番号: 1 0 1 6 2 3 9 8