

「ラクトフェリンによる口臭治療・腸溶製剤と非腸溶製剤との二重盲検試験」

臨床ラクトフェリン研究会

代表・歯学博士 清水 友

ウシ・ラクトフェリン(bLF と略す)の腸溶製剤と非腸溶製剤が口臭改善に及ぼす効果を二重盲検方式により検討したので報告する。われわれは、これまで3回¹⁻³⁾にわたり本誌でbLF と口臭・歯周病との関係を取り上げてきた。それらの研究からbLF 腸溶製剤の口腔疾患領域における効果は、次のように要約される。

- 1) 歯周疾患：経口投与で慢性炎症に対する消炎作用
- 2) ドライマウス：降圧剤、鎮痛消炎剤投与により誘発された本症に対する治療効果(経口投与)
- 3) 口臭：経口投与による舌苔の正常化と呼気に含まれる揮発性硫黄化合物の濃度低下
- 4) 口内炎、口角炎、舌痛症、ドライソケット：局所貼付による鎮痛効果と治癒促進

これまで数多くの論文が示すようにbLFは、実験動物の病態モデル、特に発ガン実験で、他の化学予防剤をはるかに凌駕する予防効果を示すことが報告⁴⁾されている。その一方で、大学病院を含む多数の医療機関が行った大規模な二重盲検臨床試験は、ほとんど見るべき成果を収めていない⁵⁻⁷⁾。たとえば、C型肝炎を対象とするbLFの二重盲検試験は、国立がんセンター、東邦大学、北海道大学が中心となって実施されたが、インターフェロン、リバビリン併用の有無にかかわらず、bLF群と対照群とのあいだに治療上の有意差は認められていないのである。さらに、国立がんセンターが昨秋に発表した大腸ポリープ予防に関する二重盲検試験も、再発率はbLF群と対照群のあいだに有意差がなかった⁸⁾。一方、今年11月に発表されたbLFとインターフェロン、リバビリンを併用した三重大学医学部の論文⁹⁾によると、8週間のbLF前投与に引き続き24週間、インターフェロン、リバビリンと併用すると、bLF前処置期間にHCVの血中タイターが無処置群と比べて低下し、併用24週間後では治療に反応して改善された割合は、対照群の18%から55%に高まったとしている(P<0.05)。

bLFの動物実験と臨床試験のあいだの大きな落差は、如何なる原因よるのかについては殆ど検討がなされていない。可能性としては(1)bLFは実験動物には有効だが、ヒトには効果がない、(2)臨床試験のbLF投与量が不足したため、動物実験の効能効果が再現されない、(3)ヒトの胃ではbLFが殆ど加水分解されるので効果が発現しない等々が考えられる。既にわれわれはbLFの腸溶製剤を用いると、C型肝炎における投与量の1/5~1/10で上記1)~3)の有意な改善効果を認めている。そこで、(3)が落差の原因であろうと推定し、口臭を対象として腸溶剤と非腸溶剤のあいだで二重盲検試験を行った。

『方法』

bLFの腸溶製剤：bLFはオーストラリア・マレーゴルバン社製造で、水分含量4.3%、乾物換算の純度が98.4%の原末を使用した。原末100mgをゼラチンのハードカプセルに封入し、トウモロコシ穀粒から抽出された酸性たんぱく質ツェインのアルコール溶液をカプセルに吹き付け、乾燥して腸溶製剤化した。腸溶および非腸溶カプセルは、それぞれ84個をプラスチック・ボトルに封入し、番号を付けた後、腸溶、非腸溶のいずれであることを明示せず試験担当の歯科医師に送付した。ボトルが腸溶、非腸溶のいずれに属するかを示す文書は(株)NRLファーマが保管し、試験終了とともに歯科ラクトフェリン研究会の代表に送付することにした。

参加者：参加者は口臭を併訴している通院患者である。あらかじめ試験の目的を説明し同意を得た通院患者14名(男性5名、女性9名；年齢32~75歳)と契約書を取り交わし、患者は歯科の初期治療が終了したのちも通院することとした。参加者は無作為に4週間分の腸溶製剤ないし非腸溶製剤のいずれかを手交した。

試験方法：参加者には朝食を摂らずかつ歯磨きをしないで早朝に来院するよう依頼した(1~2杯の飲水は許容)。試験の開始前に最初の検査・測定を行い、腸溶ないし非腸溶bLFカプセル84個を封入したボトルを参加者に手交し、来院は1週間ごととすること、bLFカプセルを一日3個夕食後に噛まずに内服するよう指示した。各通院時に呼気の揮発性硫黄化合物(VSC)濃度を測定するため、一定量の口腔内ガスをシリンジに吸引し、即日、VSC濃度を簡易型ガスクロマトグラフィーにより測定した。同時に口腔内環境について質問する4項目のVisual Analog Scale(VAS)記入用紙を患者に渡し、記入のうえ回収し保管した。

調査項目

1. 歯科健診：現在歯、BOP、補綴物、床義歯装着状況、
2. 口臭検査(アビリット社製オ-ラルクマ)：硫化水素ガス、メチルメルカプタン
3. VAS：起床時の口内ベタベタ度合い、就寝中の口内カラカラ度合い、乾いた食物の飲み込み具合、長時間の会話の不自由度

『結果および考察』

臨床試験は実薬が投与される処置群と、既存薬あるいは効果のない偽薬が投与される対照群に分けて行うのが常道である。その際、処置群と対照群は無作為に選択される必要がある。医療側が処置内容を知りえたとき、

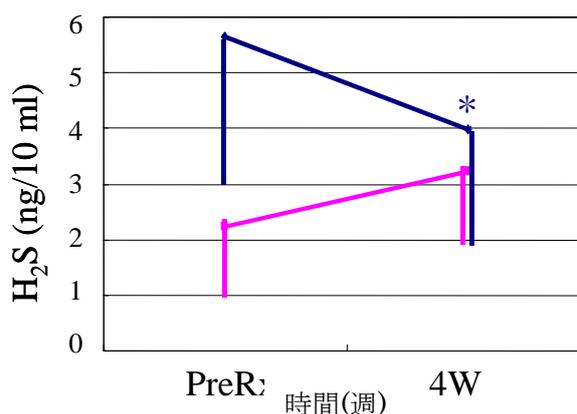


図1. 呼気硫化水素濃度の変化

図は平均値±標準誤差を示す。青；腸溶製剤群(n=7)、ピンク；非腸溶製剤群(n=7)

*P<0.05 in paired t-test

効果が期待される患者に対して処置を実施するなどの故意が生じたり、処置を実施したのだから効果があるはずといった先入観が評価に反映される可能性を排除するためである。一方、患者側が知った場合も、その処置への反応、評価に影響が生じる。そのため臨床試験は、医療側および患者側が処置内容を知り得ない状況をつくることが望ましい。本臨床試験は、このような環境下に行われた。

図 1 に呼気硫化水素濃度の変化を示す。腸溶製剤を内服した群の呼気硫化水素は 4 週後に 41%低下した ($P<0.05$)。しかし、非腸溶製剤群のそれは 4 週後に 40%上昇した。

さらに、図 2 に示すように腸溶製剤群の硫化水素にメチルメルカプタン、ジメチルサルファイドを加えた呼気 VSC が 52%減少 ($P<0.1$) したのに対し、非腸溶製剤群では呼気 VSC は逆に 36%上昇した。すなわち、両群における呼気揮発性硫黄化合物の動向はあまりにも

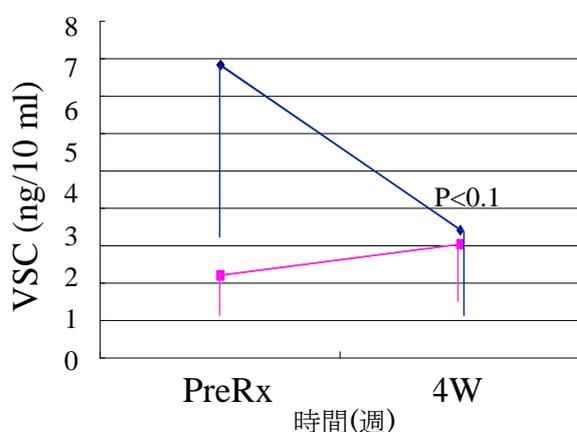


図 2. 呼気 VSC 濃度の変化

図は平均値－標準誤差を示す。青；腸溶製剤群(n=7)、ピンク；非腸溶製剤群(n=7)

* $P<0.1$ in paired t-test

対照的ある。非腸溶製剤は、まったく無効といっても過言でない。

ほとんどの口臭の原因は口の中にある。口の粘膜は皮膚の垢(あか)と同じように、角化した上皮細胞が剥がれ落ちて、舌に白く溜まり腐敗する。これが舌苔((ぜったい)である。舌苔は舌背奥に付着するペースト状の沈着物で、角化した上皮細胞に白血球、細菌そして食物の残渣が付着したもので、食物を咀嚼嚥下すると減少する。舌苔は最大の口臭源で、口臭の 6 割がそこから発生する。試験開始直前と bLF 内服した 4 週間後に舌背を写真撮影し、表 1 の基準で舌苔の状態を比

較した。その結果、腸溶製剤群に限り投与前と比べ舌苔の改善が認められたが、非腸溶製剤群では改善が認められない。

表 1. bLF 投与前後における舌苔の比較

舌背の状態		+++	++	+	±
腸溶製剤群	投与前	2	4	1	0
	4 週後	0	0	3	4
非腸溶製剤群	投与前	4	3	0	0
	4 週後	4	2	1	0

+++；舌背奥に分厚く盛り上がる舌苔、++；舌背奥の厚い舌苔、+；舌背部に舌苔あり、±；舌背部に薄い舌苔。腸溶製剤群； $P<0.1$ in X^2 test.

口臭の原因物質である硫化水素は、温泉や火山そして下水などで発生し、時々死亡事故

を起こす毒ガスである。普通の口臭濃度である 0.3ppm でも気分が悪くなるといわれているが、吸い込む空気に薄められるので、口臭で気分が悪くなることはまれである。このような毒ガスを含むので口臭は体に有害である。たとえば、口臭は明らかに歯周病の原因となり、ミトコンドリアにおける呼吸を阻害することにより多量のヒドロキシル・ラジカルを発生させて遺伝子変異を誘発することもわかってきた。また、歯周病の病原菌は、硫化水素より悪臭の強いメチルメルカプタンを大量に産生する。歯周病は強烈な口臭があり、まわりの人から嫌がられるので予防しなければならない。

これまで口臭症の治療は、もっぱら①舌苔をかきとる舌清掃と②ある種の蛋白分解酵素により舌苔を消化して除去する対症療法が行われてきた。舌の清掃道具は大きく分けて舌ブラシと舌ベラがあるが、効果を確認した研究実績のある製品が非常に少ない。誤った研究も多く、選ぶのは難しい。加えて、歯周病が口臭に関与しているため、その予防のための定期健診・歯石除去を習慣化しないかぎり、舌清掃の効果も限られてくる。一方、酵素製剤は使われるようになって日が浅く、その口臭改善効果は今後の評価に待つ状態である。

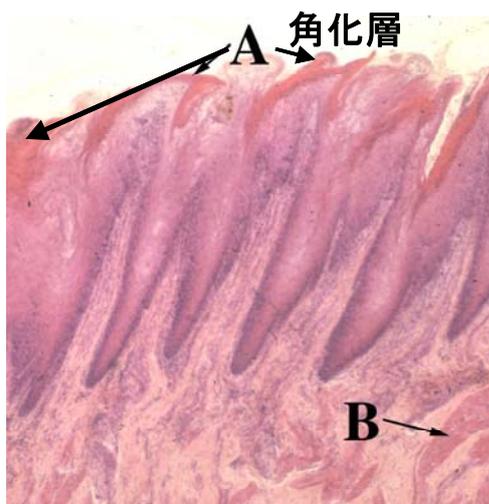


図 3. 舌表面の糸状乳頭と先端の舌苔
先端の茶褐色の部分が糸状乳頭が角化した舌苔。

本報告が示すように、bLF 腸溶製剤は呼気の硫化水素、VSC を低下させる効果および舌苔の正常化作用を示す。対照的に非腸溶製剤は同一の投与量であるにもかかわらず、腸溶製剤が示す改善効果を示さなかった。つまり、bLF は腸溶製剤化することにより、経口投与で長く伸びた舌苔を正常化し、口腔における VSC 発生を抑制することができる。bLF が舌苔の伸張を抑制する作用機作は、今後、研究の焦点となることが予測できる。意外なことに、この作用は bLF が糸状乳頭の上皮母細胞が分裂するのを bLF が抑制するためでなく、分裂増殖が抑制されていた母細胞の新陳代謝を活性化し、分裂を促進するためらしい。BLF を経口投与すると、表皮でも角層の正常化、皮膚が弾力性を取り戻し皺が伸びた結果、“化粧のり”

がよくなる現象、あるいは夏場にサンダルが履けない“かかとのひび割れ”が正常化する現象が見ついているからである。

引用文献

- 1) 佐藤保 ; 本誌 2005 年、7 月号、79-82
- 2) 清水友 ; 本誌 2005 年、9 月号 81-84
- 3) 清水友 ; 本誌 2007 年 4 月号
- 4) Drug Metab Pharmacokinet. 2004; 19: 245-63.
- 5) Ueno H et al. Cancer Sci. 2006; 97: 1105-10.
- 6) Ishibashi Y et al. Hepatol Res. 2005; 32: 218-23.
- 7) Ishii K et al. Hepatol Res. 2003; 25: 226-223.
- 8) 2006 年 9 月 26 日 読売新聞
- 9) Kaito M et al. J Gastroenterol Hepatol. 2007; 22: 1894-7.