

マスティックおよびフルボ酸配合歯磨剤の歯周病症状に対する 効果に関するランダム化比較対照試験

渡辺 久 江尻 健一郎 妻沼 有香

東京医科歯科大学 (TMDU) 大学院医歯学総合研究科 医歯学系専攻 生体支持組織学講座 歯周病学分野

抄録

目的: 30名の歯周病患者に対し, マスティック樹脂から抽出されたマスティックエッセンシャルオイルを従来よりも低用量で配合した歯磨剤, およびバイオフィームに対し効果が認められるフルボ酸を付加したマスティック配合歯磨剤の, 歯周病に伴う諸症状に対する効果を, ランダム化比較対照試験により評価した。

材料と方法: マスティックエッセンシャルオイルを配合した歯磨剤 (A群), マスティックエッセンシャルオイルにフルボ酸を付加した歯磨剤 (B群) およびこれを除いたもの (プラセボ群) の3群とした。観察期間は初診から13週間とし, 初診時にブラッシング指導を行い, 1週間後から歯磨剤を使用させた。研究開始時と4週間および12週に, 臨床パラメータによる臨床評価を行った。加えて, 研究開始時と12週に細菌検査を実施した。統計学的解析には Wilcoxon の符号付き順位和検定, χ^2 検定および分散分析検定を用いた。

結果および考察: プラセボ群・A群・B群のそれぞれで研究開始時と比較して, ほとんどすべての評価項目が有意差をもって, 症状が改善していた。群間において, プラセボ群に対して「プラーク」の項目でA群が12週で有意差が認められた ($p < 0.05$)。 「排膿」の項目でA群とB群が4週で有意差 ($p < 0.05$) があり, 「口臭」の項目でプラセボ群に対しA群とB群において4週でそれぞれ有意差 ($p < 0.01$, $p < 0.001$) が認められた。

細菌検査について, 群間内の統計学的有意差は認められなかった。本実験の結果はマスティック単独あるいはマスティックとフルボ酸配合歯磨剤の臨床的效果は確認できたが, その効果が細菌レベルまでは達していなかった。

結論: マスティック単独あるいはマスティックとフルボ酸配合歯磨剤が, 歯周病臨床症状改善に有効であることが示唆された。

キーワード: マスティックエッセンシャルオイル, フルボ酸, 歯磨剤, 歯周病

責任著者連絡先: 渡辺 久

〒113-8549 東京都文京区湯島1-5-45 東京医科歯科大学 (TMDU) 大学院医歯学総合研究科医歯学系専攻生体支持組織学講座歯周病学分野

TEL: 03-5803-5487, FAX: 03-5803-0196, E-mail: watanabe.peri@tmd.ac.jp

受付: 平成29年3月15日/受理: 平成29年4月24日

DOI:10.11471/shikahozon.60.135

緒言

健康日本21によれば、歯の喪失の主要な原因疾患は、う蝕と歯肉炎および歯周炎の歯周病であり、歯・口腔の健康のためには、う蝕と歯周病の予防は必須の項目である。従来の歯科保健対策は、小児期におけるう蝕予防を中心として実施され、その結果、乳歯のう蝕は明らかに減少かつ軽症化の傾向を示し、着実に成果が上がっている。一方、55～64歳における歯周病の有病者率は82.5%となり、ほかの疾患に類をみないほど高率を示し、歯周病予防は国民保健の観点から依然として大きな課題である。さらに、平成23年歯科疾患実態調査結果が示すように、40歳代の37.3%が進行した歯周炎を有しており、20歳代で歯肉炎に関する自覚症状を有している者の割合は31.7%にのぼり、いまだに多くの国民がなんらかの歯周病を有している状況である。これらのことから、成人期および高齢期において、より一層の歯周病予防対策を推進する必要があると考えられる。一方、歯周病が全身疾患と関連することが報告され、超高齢社会を迎えたわが国をはじめ先進諸国では、口腔ケアの重要性が指摘されている¹⁾。口腔ケアのターゲットは約750菌種ともいわれる口腔内の細菌であり、宿主に強い病原性を示す菌が主体のバイオフィームである。このバイオフィームの除去には、物理的な方法が最も推奨される²⁻⁴⁾。

マスティックは、ギリシャのキオス島だけに自生する木(コショウボク)から採取した樹脂で、木自身が病気や外敵から守るために粘度の高い樹液を分泌している。ギリシャでは、5,000年以上前から樹液をガムのように噛む習慣があり、その習慣をもつ地方の人々は消化器疾患がきわめて少ないことが知られている。マスティックが歯周病に有用であるとの報告がされており、著者らもその有用性を確認している⁵⁻⁷⁾。

一方フルボ酸は、化学構造による物質の定義ではなく、土壌あるいは水などから、国際腐植物質学会の分離・精製法に従って得た最終画分を指す。歯周病の原因となるバイオフィームに対し、抗菌剤が適用される場合もあるが、耐性菌や副作用の観点から長期間の使用は推奨されない。

フルボ酸由来のCarbohydrateは、複数菌種で構成されるバイオフィームに対し抗凝集作用を示すことが報告されている⁸⁾。また、カンジダ菌に対する効果も知られている⁹⁾。

本研究の目的は、今回新たに従来よりも低用量のマスティックでも効果が*in vitro*で確認できたので(未発表データ)、歯周病患者に対し、マスティック樹脂から抽出されたマスティックエッセンシャルオイルを従来よりも

低用量で配合した歯磨剤、およびバイオフィームに対し効果が認められるフルボ酸を付加したマスティック配合歯磨剤の、歯周病に伴う諸症状に対する効果を、ランダム化比較対照試験により評価することにある。なお、本研究は東京医科歯科大学歯学部倫理委員会の承認(D2016-021)を得て実施した。また、UMIN登録番号はUMIN000023456である。

材料および方法

1. 被験者

試験は、東京医科歯科大学歯学部附属病院歯周病科患者30名で実施した。性別は問わず、年齢は20歳以上とした。被験者には説明文書を基に当該試験の目的、試験の概要、安全性、個人情報の保護等について説明を行い、同意書により同意を得た。

被験者は、外来患者で臨床所見において慢性歯周炎と診断され、過去6カ月以内に観察部位についてスケーリング・ルートプレーニングを実施しておらず、初診またはプラークコントロール中の患者を対象とし、以下に該当する患者は除外した。すなわち、歯周組織に影響を与える全身疾患を有する、重症な歯周疾患に罹患している、前歯部に欠損歯または矯正装置を装着している、妊婦・授産婦および3カ月以内に抗生物質の投与経験を有する患者を除外した。

2. 歯磨剤

本試験に用いる歯磨剤の処方をTable 1に示した。マスティックエッセンシャルオイルを配合したもの(A群)、マスティックエッセンシャルオイルにフルボ酸を付加したもの(B群)およびこれを除いたもの(プラセボ群)の3群とした。試験検体とプラセボ検体とは色調・香味が同一となるように調整し、検体の受け渡し時に被験者および担当歯科医師にはどちらの検体かは不明となるようにした。

3. 検体受け渡し

検体番号を記入し、初診時から1週後の試験開始時に試験検体を被験者に手渡した。なお検体はコントローラーが管理し、室温保管とした。

4. 検体の割付方法

試験検体とプラセボ検体には乱数表に従い検体番号を割り付け、キーコードはコントローラーにより厳密に保管され、試験終了まで開封しないこととした。なお、試験検体とプラセボ検体の割り付けについて、被験者および担当歯科医師にはブラインドとした。

5. 試験方法

被験者に同一の歯ブラシ(Dent Ex 34 slim, M, ライオン)を提供し、初診時にスクラビング法によるブラッ

Table 1 Ingredient list of dentifrices used in this study

Ingredients	Group A	Group B	Placebo group
Dipotassium glycyrrhizinate	0.05 g	0.05 g	0.05 g
Sodium fluoride	0.2 g	0.2 g	0.2 g
Tranexamic acid	0.05 g	0.05 g	0.05 g
Mastic essential-oil	0.01 g	0.01 g	—
Fulvic acid	—	0.25 g	—
Viscosity modifier	16.4 g	16.4 g	16.4 g
Cleaning agent	18.0 g	18.0 g	18.0 g
Ethanol	5.0 g	5.0 g	5.0 g
Refrigerant	0.36 g	0.36 g	0.36 g
Flavoring agent	optimum	optimum	optimum
pH regulator	optimum	optimum	optimum
Purified water	optimum	optimum	optimum
Total	100 g	100 g	100 g

Tranexamic acid has anti-plasmin activity which remedy swelling, redness and bleeding, and dipotassium glycyrrhizinate has anticomplement and phospholipase A2 inhibitor activity which remedy swelling and redness are reported¹⁰⁾.

シング指導を行い、検体1回約1 cm (約1 g)を同歯ブラシにとり、1日2回(朝/晩)7分間ずつブラッシングするように指示した。しかし、補助用具の使用については指示を出さなかった。

被験者には、観察期間中に配布された検体以外の歯磨剤・含嗽剤・口中清涼剤・トローチ剤は使用しないように指示した。また、やむをえない場合を除き、本研究の判定に影響を及ぼすと考えられる治療、薬剤の併用は行わないこととした。

6. 評価方法と評価基準

観察期間は初診から13週間とし、初診から1週間から検体を使用させた。研究開始時と4週および12週に臨床症状の診査を行った。

初診時に調査カードを作成し、年齢・性別・歯磨き習慣ほか、以下の観察項目を記入した。観察項目は、腫脹・発赤・出血・プラーク・排膿・ポケットの深さ・動揺・口臭・歯の白さとした。また観察部位は、歯周炎の認められる2歯を選択し、当該歯の頬側近心・頬側中央・頬側遠心・舌側近心・舌側中央・舌側遠心のなかから最深ポケットを有する部位を観察部位とした。口臭は、症例ごとに評価した。

診査日にTable 2の判定基準に従って診査を行い、おのおの診査部位ごとに各症状につき判定点数を与えた。ただし、ポケット深さについては、測定値を判定点数とみなした。各群についての評価は、研究開始時と4、8週および12週の総判定点数を症状ごとに比較した。ただし、各判定部位において研究開始時の判定点数0でそ

の後の変化が認められない症状については当該症状なしとし、解析から除外した。

7. 細菌検査

研究開始時および12週に細菌検査用検体を採取した。プラークの採取には、#30のペーパーポイント2、3本を6の項で決定した観察部位の歯周ポケット内に挿入し、10秒間保持後、引き抜いて小チューブに密閉保存した。代表的な歯周病原細菌である *Porphyromonas gingivalis* (Pg) についてPCR、インベグダー法により定量分析を行った。検査値が検出限界以下の場合は0として扱った。なお、細菌検査はビー・エム・エルに依頼した。

8. 統計学的処理

統計学的評価にはWilcoxonの符号付き順位和検定、 χ^2 検定および分散分析検定を用いて解析し、試験結果を評価した(Statcel 2, オーエムエス出版)。

結 果

被験者の特性について、A群・B群・プラセボ群それぞれの群間の症例数・年齢・男女比については有意差がなかった(Table 3)。研究開始時の症状について唯一「動揺」の項目でB群がプラセボ群に対して有意差($p < 0.05$)が認められたが、それ以外の項目では群間で有意差はなかった(Table 4)。

臨床的評価の結果はTable 5に示した。A群・B群・プラセボ群のすべてで研究開始時と比較して、「腫脹」「発赤」「出血」「プラーク」「排膿」「口臭」の各項目にお

Table 2 Criteria for determination and judgment score of clinical evaluation

Swelling
0 : Not recognized
1 : Mild inflammation, slight color change, mild alteration of gingival surface, no bleeding
2 : Moderate inflammation, erythema, swelling, bleeding on probing or when pressure applied
3 : Severe inflammation, severe erythema and swelling, tendency toward spontaneous hemorrhage, some ulceration
Redness
0 : Not recognized
1 : Recognized a part of the papilla gingiva
2 : Recognized papilla gingiva and marginal gingiva
3 : Extends to attached gingiva
Bleeding
0 : Not recognized at all by probing
1 : Slightly recognized by probing
2 : Recognized by probing
3 : Naturally bleeding
Plaque index
0 : Not recognized
1 : Although it is not visible to the naked eye on the gingival margin, it is recognized by rubbing with a probe
2 : Small or moderately recognized
3 : Large quantities recognized
Discharge of pus
0 : Not observed at all in the acupressure
1 : Slightly recognized by acupressure
2 : Recognized by acupressure
3 : Naturally discharged
Periodontal pocket depth
The measured value was regarded as the judgment score
Mobility of teeth
0 : Within physiological range of mobility
1 : Horizontal, bucco-lingal movement : Slightly
2 : Horizontal, bucco-lingal movement : 1 mm or more than 1 mm and less than 2 mm
3 : Horizontal, bucco-lingal movement : 2 mm or more than 2 mm
Halitosis
0 : No smell at all
1 : Slightly smell
2 : Smell
3 : It smells even with a mask
Whiteness of teeth
0 : Physiological whiteness range
1 : Slight coloration is recognized
2 : Coloration is recognized

Table 3 Characteristics of the subject

	Item	Group A	Group B	Placebo group	Verification
Sex	Male	4	2	3	ns (Chi-square test)
	Female	6	8	7	
Age	Number of cases	10	10	10	ns (analysis of variance)
	Average	59.0	63.6	61.4	
	Standard deviation	20.0	12.3	13.5	
	Maximum	84.0	81.0	78.0	
	Median	59.0	66.0	62.0	
	Minimum	23.0	42.0	38.0	

いて、4, 12週で有意に症状が改善していた。例外は「動揺」の項目において、A群の4週、B群の4週と12週は有意差なし、「歯の白さ」の項目において、プラセボ群の4週、A群の4週は有意差がなかった。群間比較において、プラセボ群に対して「プラーク」の項目でA群が12週で有意差が認められた ($p < 0.05$)。「排膿」の項目でA群とB群が4週で有意差 ($p < 0.05$)があり、「口臭」の項目でプラセボ群に対しA群とB群において4週でそれぞれ有意差 ($p < 0.01$, $p < 0.001$)が認められた。

細菌検査の結果を Table 6, 7 に示した。総菌数の平均は各群とも、研究開始時から12週にかけて減少する傾向が認められた。一方、Pg菌数の平均では研究開始時から12週にかけてプラセボ群では増加する傾向がみられたが、A群・B群とも減少する傾向が認められた。さらに、総菌数に対するPg菌の割合でみると、3群とも減少傾向が認められたがA群の減少傾向がより強いようであった。しかし、いずれの場合も統計学的有意差は認められなかった。

考 察

本臨床研究の結果から、臨床的評価においては歯磨剤の相違により臨床症状に対する効果の違いが明らかとなった。プラセボ群に対して「プラーク」の項目でA群が12週で有意差が認められた ($p < 0.05$)。このことは、マスティックのもつ抗菌効果が発揮されたものと思われた。以前行った研究でも同様の効果が確認された⁵⁻⁷⁾。B群ではプラセボ群と差が認められなかったが、これは、成分であるマスティックとフルボ酸のミックスの濃度が抗菌作用を発揮する有効濃度に達していなかったためと思われた。「排膿」の項目でA群とB群が4週で有意差 ($p < 0.05$)があり、「口臭」の項目でプラセボ群に対しA群とB群において4週でそれぞれ有意差 ($p < 0.01$, $p < 0.001$)が認められた。このことは、マスティックのもつ複数菌種で構成されるバイオフィルムに対する抗菌作用

およびフルボ酸由来の Carbohydrate のもつバイオフィルムに対する抗凝集作用が発揮されたものと推察された。「腫脹」「発赤」「出血」については、A群・B群ともプラセボ群と比較して有意差がなかった。これは、共通に入っているトラネキサム酸のもつ抗プラスミン作用¹⁰⁾がマスティックやフルボ酸の効果をマスクしたものと思われた。「動揺」「歯の白さ」の項目についても有意差がなかった。「動揺」については、研究開始時にB群でプラセボ群に対し有意差があったこともその結果に影響しているのかもしれない。「歯の白さ」については、基本的にマスティックやフルボ酸にその効果がないように思われた。

マスティックの安全性については、厚生科学特別研究事業発表の「既存天然添加物等の変異原性を中心とした安全性研究」の平成13年の総括分担研究に示されている。試験は、細菌を用いる復帰突然変異試験、ほ乳類培養細胞を用いる染色体異常試験、小核試験のすべてが実施された。復帰突然変異試験は標準的な菌株の組合せ、すなわちネズミチフス菌 TA100, TA1535, TA98, TA1537 および大腸菌 WP2uvrA/pKM101 の5菌株を用い、限界用量である $5,000 \mu\text{g}/\text{plate}$ または菌の生育阻害が認められる用量まで試験されたが、結果は陰性であった。*In vitro* 染色体異常試験は、細胞毒性が認められる用量まで行われた。その結果、代謝活性化系の存在下において統計学的に有意な増加が観察された。ただし、構造異常を有する細胞の出現頻度は6%と、高いものではなかった。また、ほかの試験条件下では陰性の結果であった。小核試験に関しては限量である $2,000 \text{ mg}/\text{kg}$ まで試験されており、結果は陰性であった¹¹⁾。また、前出の文献⁵⁻⁷⁾でも副作用がないことが記載されている。一方、フルボ酸の安全性については、南アフリカで30名の男性アトピー患者に対してフルボ酸由来の Carbohydrate を投与し、急性毒性・亜急性毒性を評価した結果、下痢、喉の熱感・痛みはあるものの、重篤な副作用は認められず、肝臓・腎臓における臨床検査値はベースライ

Table 4 Clinical index at base line of each group (Characteristics of the subject)

Symptom	Decision points	Group A	Group B	Placebo group	Comparison with placebo group ^{※1}
Swelling	0	0	0	0	ns
	1	10	12	10	
	2	10	8	9	
	3	0	0	1	
Redness	0	0	0	0	ns
	1	10	7	9	
	2	10	13	10	
	3	0	0	1	
Bleeding	0	0	0	0	ns
	1	11	6	7	
	2	9	14	13	
	3	0	0	0	
Plaque index	0	0	0	0	ns
	1	12	11	9	
	2	8	9	11	
	3	0	0	0	
Discharge of pus	0	0	4	2	ns
	1	18	16	14	
	2	2	0	4	
	3	0	0	0	
Periodontal pocket depth	Number of cases of a disease	20	20	20	ns (analysis of variance)
	Average	5.6	5.1	5.4	
	Standard deviation	1.7	1.3	1.0	
	Maximum	10	8	8	
	Minimum	4	1	4	
Mobility of teeth	0	2	4	0	group B ; p<0.05
	1	13	15	17	
	2	4	1	2	
	3	1	0	1	
Halitosis	0	0	4	2	ns
	1	20	16	18	
	2	0	0	0	
	3	0	0	0	
Whiteness of teeth	0	1	0	0	ns
	1	14	17	15	
	2	5	3	6	
	3	0	0	0	

※1 : Wilcoxon test

ンと変わらなかった¹²⁾。今回の研究を通じて、有害事象および歯磨剤に対する副作用は観察されなかった。このことにより、マスティックおよびフルボ酸の安全性が改めて確認された。

歯科領域では、プラークコントロールの薬物療法とし

て抗生物質および合成抗菌剤が汎用されてきた¹³⁾。その流れのなかで植物由来マスティックガムの唾液中の細菌に及ぼす抗菌作用についても検討されてきた¹³⁻¹⁶⁾。これまでの研究で、マスティックは細菌に対して選択的にアプローチができ、嫌気性グラム陰性菌に対して強い抗菌

Table 5 The judgment score at the beginning of use of dentifrices and after 4 weeks and 12 weeks

Symptom	Group	Group A				Group B				Placebo group				Comparison with placebo group ^{※3}
	Decision points	3	2	1	0	3	2	1	0	3	2	1	0	
Swelling	baseline	0 ^{※1}	10	10	0	0	8	12	0	1	9	10	0	***
	4 weeks	0	2	5	13	0	0	11	9	0	1	6	13	
	12 weeks ^{※2}	0	0	3	11	0	0	2	18	0	0	3	13	
Redness	baseline	0	10	10	0	0	13	7	0	1	10	9	0	***
	4 weeks	0	1	12	7	0	0	13	7	0	0	10	10	
	12 weeks	0	0	4	10	0	0	6	14	0	0	3	13	
Bleeding	baseline	0	9	11	0	0	14	6	0	0	13	7	0	***
	4 weeks	0	1	8	11	0	0	7	13	0	1	10	9	
	12 weeks	0	0	5	9	0	0	10	10	0	0	5	11	
Plaque index	baseline	0	8	12	0	0	9	11	0	0	11	9	0	***
	4 weeks	0	0	10	10	0	1	10	9	0	1	7	12	
	12 weeks	0	1	7	6	0	0	9	11	0	1	2	13	
Discharge of pus	baseline	0	2	18	0	0	0	16	4	0	4	14	2	***
	4 weeks	0	0	0	20	0	0	0	20	0	0	4	16	
	12 weeks	0	0	0	14	0	0	0	20	0	0	0	16	
Mobility of teeth	baseline	1	4	13	2	0	1	15	4	1	2	17	0	**
	4 weeks	0	4	10	6	0	1	10	9	1	1	11	7	
	12 weeks	0	1	7	6	0	2	7	11	1	0	5	10	
Halitosis	baseline	0	0	20	0	0	0	16	4	0	0	18	2	***
	4 weeks	0	0	2	18	0	0	0	20	0	0	11	9	
	12 weeks	0	0	0	14	0	0	0	20	0	0	0	16	
Whiteness of teeth	baseline	0	5	14	1	0	3	17	0	0	6	15	0	***
	4 weeks	0	1	18	1	0	0	16	4	0	3	14	3	
	12 weeks	0	0	10	4	0	1	11	8	0	0	9	7	

Wilcoxon signed rank sum test, * : p<0.05, ** : p<0.01, *** : p<0.001

※1 : Number of cases

※2 : Number of cases is 60 at the beginning of use of dentifrices and after 4 weeks, and 50 after 12 weeks.

※3 : Wilcoxon test

Table 6 List of the mean number of bacteria

Group	Number of cases	Measurement time	Number of total oral bacteria ^{※1}	Number of <i>P. gingivalis</i> ^{※1}
Group A	20	baseline	40,240.000	2,203.500
		12 weeks	34,184.615	356.923
Group B	20	baseline	72,230.000	1,041.300
		12 weeks	43,384.211	602.263
Placebo group	20	baseline	83,670.000	1,366.500
		12 weeks	39,153.333	1,951.333

※1 : Regard less than minimum detectable quantity as 0

Table 7 Change of *P. gingivalis*'s ratio to the total number of bacteria at pre and post of dentifrices use

Group	Number of cases	Measurement time	<i>P. gingivalis</i> 's ratio to total number of bacteria (%)		p-value ^{※1}
Group A	20	baseline	6.98	ns	0.36
		12 weeks	1.61		
Group B	20	baseline	2.73	ns	0.58
		12 weeks	1.06		
Placebo group	20	baseline	3.70	ns	1.00
		12 weeks	1.53		

※1: Wilcoxon signed rank sum test, ns: no significant difference

作用を示し、宿主の健康維持に必要な菌にはあまり作用しないため、歯周病の治療に適していると考えられた¹⁷⁻¹⁹⁾。一方、フルボ酸由来の Carbohydrate は、細菌の細胞外マトリックスの減少や細胞膜の穿孔 (perturbation) を生じさせ、口腔内の *Streptococcus mutans* や Pg の菌数を減少させることが確認され、報告されている⁸⁾。今回の臨床研究では、歯周病症状に対する臨床的効果は確認できたが、細菌学的検査では確認できなかった。その理由としては、サンプルサイズが小さいこと、使用期間が短いことおよび検体の適正濃度が低かったことなどが挙げられる。事実、著者らは過去に歯周病患者に対し今回の10倍濃度の高いマスティックエッセンシャルオイル配合歯磨剤を用いた比較臨床試験を行い、細菌学的・臨床学的に有用であることを報告した⁵⁻⁷⁾。In vitro レベルで効果があっても実際の臨床の間では、唾液や歯肉溝滲出液によりその濃度が薄まる可能性が考えられる。一方、有意差がなかったものの、従来のものより低用量のマスティックエッセンシャルオイル配合歯磨剤において総菌数に対する Pg 菌の割合の減少率がプラセボに比較してより強い傾向にあったことは、臨床効果の結果と考え合わせれば低用量のマスティックエッセンシャルオイル配合歯磨剤の臨床応用の可能性を示唆するものである。

結 論

歯磨剤の各種試験検体について、3カ月間使用し、歯周病症状に対する臨床効果を検討した。併せて細菌学的考察を行った。その結果、細菌学的には確認できなかったが、低用量マスティック単独あるいはマスティックとフルボ酸配合歯磨剤の臨床的有効性が示唆された。

謝 辞

本研究の遂行にあたり、実験材料を提供頂いたゼリア新薬

工業株式会社に厚く御礼申し上げます。

本論文に関して、利益相反はない。

文 献

- 1) Cullinan MP, Seymour GJ. Periodontal disease and systemic illness: will the evidence ever be enough? *Periodontol* 2000 2013; 62: 271-286.
- 2) 森 豊一, 上崎聖子, 田淵由美子, 齋藤 徹. ブラッシングシミュレーターによる振動型電動歯ブラシの振動数と振幅の清掃性に及ぼす影響. *日歯周誌* 2005; 47: 137-145.
- 3) Alelsson P, Lindhe NB. The long-term effect of a plaque control program on tooth mortality, caries and periodontal disease in adults. *J Clin Periodontol* 2004; 31: 749-757.
- 4) 深谷千絵, 穂坂康朗, 中川種昭. 音波歯ブラシと超音波歯ブラシのプラーク除去効果. *日歯保存誌* 2005; 48: 481-487.
- 5) 渡辺 久, 長谷川奈美, 石川 烈, 櫻井英知, 深堀勝博. マスティックエッセンシャルオイル配合歯磨剤の臨床的・細菌学的研究. *日歯保存誌* 2004; 47: 897-905.
- 6) 渡辺 久, 萩原さつき, 和泉雄一. 音波振動歯ブラシとマスティック配合歯磨剤の慢性歯周炎に対する臨床的・細菌学的効果. *日歯保存誌* 2010; 53: 123-132.
- 7) 渡辺 久, 萩原さつき, 福田幹久, 和泉雄一, 田村紀子, 鈴木将光, 川崎大輔, 深堀勝博. 歯周炎に対する音波振動歯ブラシ使用下でのマスティックエッセンシャルオイル配合歯磨剤の有用性に関する二重盲検無作為化比較試験. *薬理と治療* 2010; 38: 915-925.
- 8) Sherry L, Millhouse E, Lappin DF, Murray C, Culshaw S, Nile CJ, Ramage G. Investigating the biological properties of carbohydrate derived fulvic acid (CHD-FA) as a potential novel therapy for the management of oral biofilm infections. *BMC Oral Health* 2013; 24: 47.
- 9) Sherry L, Jose A, Murray C, Williams C, Jones B, Mill-

- ington O, Bagg J, Ramage G. Carbohydrate derived fulvic acid: An in vitro investigation of a novel membrane active antiseptic agent against *Candida albicans* biofilms. *Front Microbiol* 2012; 29: 116.
- 10) 中尾俊一, 安井利一, 田中園治, 小野沢裕彦, 田中 入, 大高義文, 菅沼信夫, 徳光史彦, 山本瑞哉, 森田十誉子. トラネキサム酸及びグリチルリチン酸ジカリウム配合歯磨剤の歯周疾患予防効果に関する研究. *口腔衛生会誌* 1991; 41: 643-653.
 - 11) 林 真: 既存天然添加物等の変異原性を中心とした安全性研究. 厚生科学特別研究事業. 平成13年度 総括・分担研究報告書. 2002. 1-10.
 - 12) Gandy JJ, Meeding JP, Snyman JR, van Rensburg CE. Phase 1 clinical study of the acute and subacute safety and proof-of-concept efficacy of carbohydrate-derived fulvic acid. *Clin Pharmacol* 2012; 4: 7-11.
 - 13) Takahashi K, Fukazawa M, Motohira H, Ochiai K, Nishikawa H, Miyata T. A pilot study on antiplaque effects of mastic chewing gum in the oral cavity. *J Periodontol* 2003; 74: 501-505.
 - 14) Huwez FU, Thirlwell D, Cockayne A, Ala' Aldeen DA. Mastic gum kills *Helicobacter pylori*. *N Engl J Med* 1998; 24: 1946.
 - 15) 深沢宗主, 高橋慶壮, 本平一志, 杉原 薫, 難波智美, 宮田 隆. マスティックガムは抗プラーク剤として有用である. *日歯周誌* 2002; 44: 213-219.
 - 16) Marone P, Bono L, Leone E, Bona S, Carretto E, Perversi L. Bactericidal activity of *Pistacia lentiscus* Mastic gum against *Helicobacter pylori*. *J Chemother* 2001; 13: 611-614.
 - 17) Magiatis P, Melliou E, Skaltsounis A, Chinou LB, Mitaku S. Chemical composition and antimicrobial activity of the essential oils of *Pistacia lentiscus* var. *chia*. *Planta Med* 1999; 65: 749-752.
 - 18) Thuille N, Fille M, Nagl M. Bactericidal activity of herbal extracts. *Int J Hyg Environ Health* 2003; 206: 217-221.
 - 19) 川崎大輔, 三浦直良, 櫻井英知, 深堀勝博, 渡辺 久. 歯周病原細菌に対するマスティックエッセンシャルオイルの選択的な抗菌作用. *薬理と治療* 2010; 38: 257-260.

A Randomized Control Study on the Effects of Dentifrice Containing Mastic and Fluvic Acid against Periodontal Lesions

WATANABE Hisashi, EJIRI Kenichiro and TSUMANUMA Yuka

Department of Periodontology, Division of Bio-Matrix, Medical and Dental Sciences Track, Graduate School of Medical and Dental Sciences, Tokyo Medical and Dental University (TMDU)

Abstract

Purpose: We performed a randomized control study on the effects of dentifrice containing low doses of mastic essential oil and fluvic acid against periodontal disease.

Methods: Test dentifrice A containing a low dose of mastic essential oil, test dentifrice B containing mastic essential oil and fluvic acid, and placebo were used in a clinical test of 30 patients with periodontal disease. The test dentifrices were assigned randomly and used for 12 weeks. Periodontal condition was checked by various clinical parameters at the start of using the dentifrice, and at 4 and 12 weeks after testing. Bacterial examination by using the invader PCR method against *Porphyromonas gingivalis* was carried out both at the start and at 12 weeks after testing. Statistical analysis was done using Wilcoxon's rank sum test, Chi-squared test and analysis of variance.

Results: The placebo and test dentifrices A and B showed a statistically significant improvement under almost all clinical conditions after 12 weeks of use. As to plaque accumulation, test dentifrice A showed statistically significant superiority compared with placebo ($p < 0.05$) at 12 weeks. Both test dentifrices A and B showed improvement regarding the discharge of pus compared with placebo ($p < 0.05$) at 4 weeks. At 4 weeks test dentifrices A and B showed statistically significant improvement concerning halitosis compared with placebo ($p < 0.01$, $p < 0.001$). On the contrary, bacterial analysis showed no statistically significant improvement.

Conclusion: The results of this study suggest that dentifrices containing low doses of mastic essential oil and fluvic acid might be useful clinically even without microbiological proof.

Key words: mastic essential oil, fluvic acid, dentifrice, periodontal disease

Corresponding author: Dr. WATANABE, Department of Periodontology, Division of Bio-Matrix, Medical and Dental Sciences Track, Graduate School of Medical and Dental Sciences, Tokyo Medical and Dental University (TMDU), 5-45, Yushima 1-chome, Bunkyo-ku, Tokyo 113-8549, Japan

TEL: +81-3-5803-5487, FAX: +81-3-5803-0196, E-mail: watanabe.peri@tmd.ac.jp

Received for Publication: March 15, 2017/Accepted for Publication: April 24, 2017