

●歯周病予防

漢方生薬の洗口液による歯周病予防のための開発と研究 (2)

—マスティック (洋乳香) —

神奈川県開業 渡辺秀司

歯周病の治療の最大の目標に置かれるのは、歯周病原細菌の定着の防止と活動抑制である。これらは、健康な口腔環境を形づくる基本であり、そこに、咬合、免疫系が関わり合っている。

感染は免疫系による生体反応であり、炎症として現れる。多少の組織障害を伴う生体の基本的防衛反応である。炎症は免疫反応の結果であり、それ自身問題はない。しかし、この炎症が拡大し、長期化すること、そして慢性化することは、反応の結果、生産される生理活性物質により、組織障害を生じる。

そのため、洗口剤を利用して炎症を軽減し、免疫系をコントロールできれば、口腔内の治療環境をよくすることができ、治療の結果をよい方向へと導く。また、予防やメンテナンスに応用することで、環境保持に効果を現すことができる。

歯周炎への応用を目的にするには、抗菌性の洗口剤は限界があり、治療目標の設定はあまり期待できない。しかし、手軽さ、コストパフォーマンスの側面から考えると、洗口液での治癒の促進、また、ケアの方法という点で利点がある。

マスティック(洋乳香)

マスティックはギリシャ南東部エーゲ海に面したヒオス島だけに自生する木から採取した樹脂で、粘性が高くギリシャでは5000年以上前から樹液をガムのように噛む習慣があり、その習慣を持つ地方の人々は消化器疾患が極めて少ないことが知られている (図 3、4)。

中国の漢方古典である「図経本草」には、薰陸香 (くんろくこう) と記されているもので、現在の乳香と称するものは、アフリカ東北部～アラビア沿岸に産する、カンラン科 (Burseraceae) の *Boswellia* 属植物の樹脂であり、ギリシャ産のマスティックとは違うものである。今日では、アロマセラピーなどに応用される古代アラビアでは儀式に不可欠とされ、オイルを肌に塗り腹痛や疼痛を鎮める薬として使われた。古来の「乳香」は、本草書に書かれた薰陸香と同一物で、地中海沿岸地方に分布するウルシ科 (Anacardiaceae) の植物の樹脂、すなわち MASTICHE RESINA であろうと思われる。これを今日漢方では、「洋乳香」と称している。

洋乳香は、ウルシ科 ((Anacardiaceae) の *Pistacia lentiscus* L. から得られる樹脂で、

マスティック (Mastic : Chios Mastic) と呼ばれているが、エーゲ海の Chios 島産のものが有名であり、薬理作用としては、強い抗菌作用があると言われ、漢方で「証」として捕らえてみると、気を調べ、血を活かし、痛みを止めるとされる。すなわち駆瘀血を主体とする生薬で、内服のみならず、外用して外科の要薬ともなると記載されている。

マスティックが世界的に注目されるようになったのは、1998 年、英国の医学誌「NEW England Journal of Medicine」に「マスティックガムはピロリ菌を殺す」という論文が発表されたことがきっかけになった。日本では、静岡県立大学 (食品科学部微生物学教室) にて実験が行われ、マスティックがピロリ菌に対して強い抗菌作用があることが確認されている。

また、ギリシャではマスティックがケアガムとして製品化されているため、唾液性細菌の抑制効果を調べたが、プラセボガムを使用した二重盲検法にて調べた結果、唾液性細菌の抗菌効果が認められた (高橋、宮田 (明海大学歯周病講座))。また、大室、出口 (神奈川歯科大学歯周病講座) においても、食物残渣や細菌生体細胞由来のタンパク質が分解されることにより生じる口臭原因物質である、揮発性硫化物の口腔内濃度の変化を Halimeter (口臭測定機械) にて測定、口腔内濃度を減少させることがわかった。

そこで、今回マスティックの口腔内における細菌群に対して最小発育濃度を調べた (MIC 試験)。この実験方法と結果は次の通りである (表 1~3、図 5)。

試験結果から、マスティック抽出エキスは、歯周病関連細菌に対し、抗菌性を有することが明らかになった。特に生薬エキスでは効果がなかった *A,A* 菌 (アクチノバシラス・アクチノマイセテムコミタンス) に対して、マスティック抽出エキスは MIC が 0.2% で抗菌性を示すことがわかった (表 1)。

また、それぞれの生薬エキスが *Pg* 菌 (ポルフィロモナス・ジンジヴァリス) に対して、0.25~2% であるのに対して、マスティック抽出エキスでは <0.05% と細菌に対しマスティック抽出エキスが極めて高い抗菌性を示すことがわかった。0.05% 以下で感受性を有することは、この菌の特性から考えてみると、タンパク質分解能が高いため、口臭予防に利用できることがわかった。

マスティックの組成成分は表 5 のとおりである。

組成成分のうち注目すべきは精油成分であり、一般的に精油 (エッセンシャルオイル) は抗菌作用がありグラム陽性菌のほうが、グラム陰性菌のより感受性が高いとされているが、マスティックにおいては特定のグラム陰性菌に対して、特に感受性があり極めて特徴的である。精油の細菌抑制活性の程度は芳香核にあり、フェノール類によるものでオイゲノール、カルバコール、チモール、バニリン、サルチルアルデヒド等であるが、精油中の抗菌化合物に関しては研究が限られており、抗菌作用は細菌のエネルギー生産や構造物質の合成に対して、各種酵素システムを弱体化することと関係があるといわれている。

マスティックの安全性

天然物であるマスティックは長い歴史を持つもので、その経験的側面から見ると安全性は高く 5000 年に及ぶ食用、薬用の歴史があるが、今回、日本において平成 8 年度の厚生科学特別研究事業として「既存天然添加物などの変異原性を中心とした安全性の研究」が行われ、平成 13 年度に総括分担研究がしめされたので、そのレポートを参考に報告する。

(1) 研究の目的

添加物に対する安全性に関して食事を通じての長期暴露に伴う発がん性が最大の懸念であり、DNA 損傷性、遺伝子突発変異誘発性、染色体異常誘発性などに関するデータから被験物質の発がん性リスクを類推することが可能となる。情報が無いことから、消費者が漠然と抱く不安に対して、これら基本データに基づき、網羅的に天然添加物の安全性を確認、類推することにより、一定の安心感を与える意義は大きい。

(2) 研究方法

既存食品添加物 16 品目について変異原性試験を各分担研究所で分担して行う。試験を実施したものは以下のとおり。

- ア. 細菌を用いる復帰突然変異試験 (A)
- イ. 哺乳類培養細胞を用いる染色体異常試験 (C)
- ウ. げっ歯類を用いる小核試験 (M)

(3) ガムベースについて

16 品目のうちガムベースについては次のものが取り上げられた。() は上記試験内容を示す。

- ア. コパール樹脂 (M)
- イ. サンドラック樹脂 (A、M)
- ウ. ホホバロウ (A、M)
- エ. マスティック (A、C、M)
- オ. モンタンロウ (A、C、M)

(4) マスティックに関する結果

本品に関しては細菌を用いる復帰突然変異試験、哺乳類培養細胞を用いる染色体異常試験、小核試験が全て実施された。復帰突然変異試験は標準的な菌株の組み合わせ、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 $500 \mu\text{g}/\text{plate}$ 、または菌の生育阻害が認められてい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 $2000\text{mg}/\text{kg}$

まで試験されており、結果は陰性であった。

その為、全身的なまた、局所的な原因の度合いの比率を確認することが大切である。

歯周病は、宿主の免疫低下による二次的原因で生じることが多く、二次的原因とは、全身的なものと同所的なものがある。

P62 図1 (文字のみ)

歯周組織の血管循環

象牙質 歯肉血管叢 セメント質 歯槽骨 歯膜上血管 歯根膜内血管 歯肉血管叢
毛細血管ループ 輪走線維群 歯間線維群 歯根膜線維群 歯槽骨内血管
歯根膜内血管 歯槽骨

P62 図2

生薬配合のうがい薬

◇ビンロウジ、カンゾウ、ニクズキ、ヤクモソウ、紫根

◇口腔内唾液細菌に対する抗菌効果
◇歯周組織細胞の活性化
◇気炎物質の産生抑制
◇サイトカインの生産(IL-8)

P63 図3 図4 (写真)

P64 (数値入手後変更、マスティックガム四角で囲む)

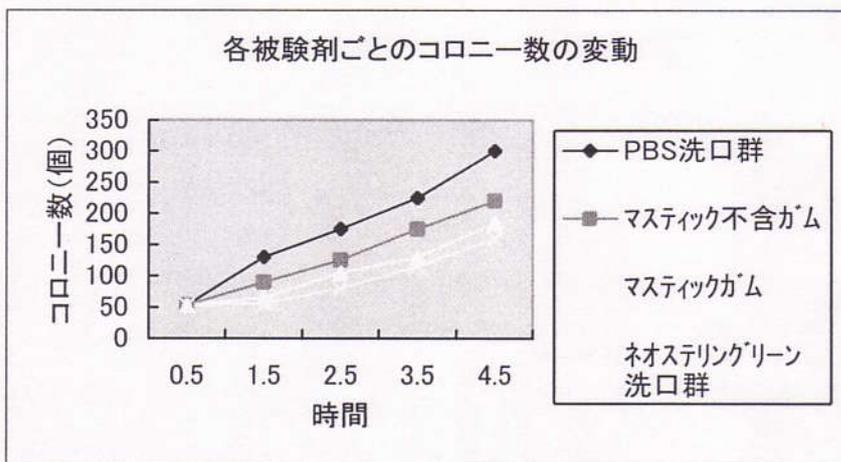


図5 (明海大学歯学部歯周病学講座)

表 1 消化器疾患患者から採取されたピロリ菌に対する
マスティックの増殖阻止濃度

ピロリ菌の由来	マスティックの 最小増殖阻止濃度
胃潰瘍患者	25ppm
胃がん患者	40ppm
十二指腸潰瘍患者	123ppm
消化器疾患患者	225ppm
標準株ピロリ菌	50ppm

(静岡県立大学食品栄養科学部微生物学教室)

表 2 歯周病原細菌に対する MIC 抗菌性試験

使用薬剤	マスティックオイル (マスティック 50%、ヤシ精製油 50%)
使用菌株 (14種類)	
齧蝕関連細菌 (虫歯菌)	<i>Streptococcus mutans</i> 6751 <i>Streptococcus sanguinis</i> E206 <i>Streptococcus mitis</i> ATCC9811 <i>Actinomyces viscosus</i> ATCC15987 <i>Actinomyces naeslundii</i> ATCC12104 <i>Lactobacillus casei</i> ATCC393
歯周病関連細菌	<i>Porphyromonas gingivaris</i> 381 <i>Porphyromonas endodontalis</i> ATCC35406 <i>Prevotella intermedia</i> ATCC25580 <i>Fusobacterium nucleatum</i> ATCC25580 <i>Actinobacillus actinomycetem comitans</i> ATCC29523
標準菌	<i>Escherichia coli</i> MC1061 <i>Staphylococcus aureus</i> 209P <i>Bacillus subtilis</i>
使用培地	齧蝕関連細菌および標準菌の培養、実験には Brain heart infusion(BHI 培地)、Brain heart infusion Agar(BHI 寒天培地)を使用 歯周病関連細菌の培養、実験には Yeast, hemin, VK1 含有 Brain heart infusion(BHIY+H, VK1 培地) Yeast, hemin, VK1 含有 Brain heart infusion Agar(BHIY+H, VK1 寒天培地)を使用
実験方法	1. マスティックオイルを EtOH で 20%になるように希釈し、これを滅菌後 55℃に保温した各 BHI 培地に加え平坦培地とした。 2. 各平坦培地に 14 種類の菌を塗抹し歯周病関連細菌は嫌気条件下で、他の菌を好気条件下で 37℃、3 日間培養した。 3. 培養後、肉眼で集落の形成がまったく認められない最小温度(%)を最小発育阻止濃度(MIC)とした。

(神奈川歯科大学 口腔細菌学教室)

表 3. マスティックの歯周病原細菌に対する最小発育阻止濃度 (MIC)

齶蝕関連細菌 (虫歯菌)	
<i>Streptococcus mutans</i> 6751	0.4%
<i>Streptococcus sanguinis</i> E206	0.4%
<i>Streptococcus mitis</i> ATCC9811	0.4%
<i>Actinomyces viscosus</i> ATCC15987	0.2%
<i>Actinomyces naeslundii</i> ATCC12104	0.2%
<i>Lactobacillus casei</i> ATCC393	
歯周病関連細菌	
<i>Porphyromonas gingivaris</i> 381	<0.05%
<i>Porphyromonas endodontalis</i> ATCC35406	1.6%
<i>Prevotella intermedia</i> ATCC25580	1.6%
<i>Fusobacterium nucleum</i> ATCC25580	<0.05%
<i>Actinobacillus actinomycetem comitans</i> ATCC29523	0.2%
標準菌	
<i>Escherichia coli</i> MC1061	1.6%
<i>Staphylococcus aureus</i> 209P	0.8%
<i>Bacillus subtilis</i>	0.2%

(神奈川歯科大学 口腔細菌学教室)

表 4

マスティックの最小発育阻止濃度 (MIC)			
(マスティックオイル 50%含む)			
<i>St. mutans</i>	0.4	<i>Actinomyces</i>	0.2
<i>St. sanguis</i>	0.4	<i>P. gingivalls</i>	<0.05
<i>St. mitis</i>	0.4	<i>P. endodontalis</i>	1.6
<i>Lactbacillus</i>	0.2	<i>P. Intermedia</i>	1.6
<i>St. aureus</i>	0.8	<i>Actionobacillus</i>	0.2
<i>Bacillus</i>	0.2	<i>Fusobactirium</i>	<0.05

表 5

精油		約 2.0%
マステキニン酸	(C23H36O4)	4.0%
マステイコール酸	(C23H36O4)	0.5%
マステイコン酸	(C23H48O4)	38.0%
マスティック樹脂	(C35H56O4)	0.0%
苦味成分および不純物		5.5%

P67

図 6

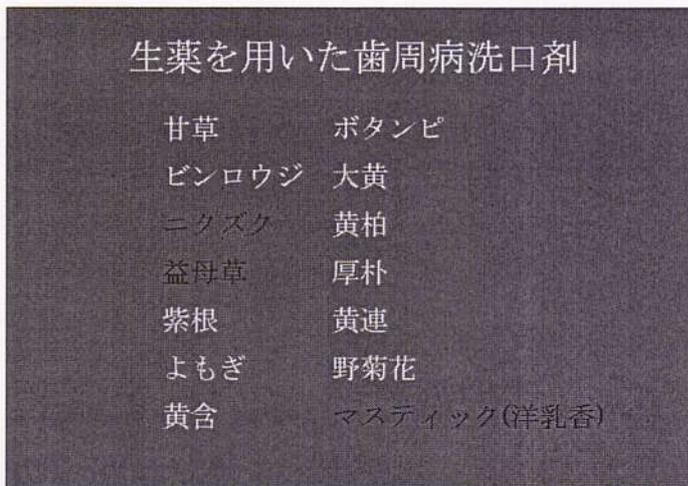


図 7 M : (↓を修正してください!!)

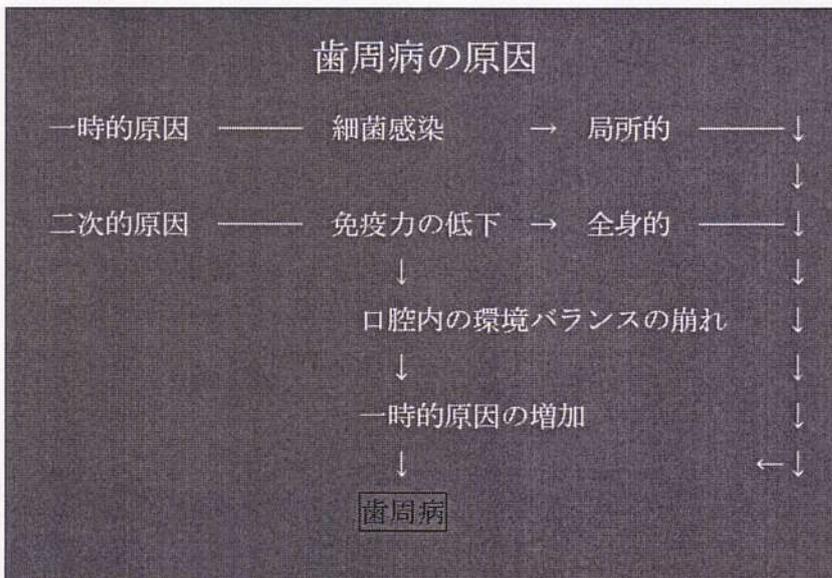


図 8、9、10 は写真+コメント少々

？渡辺秀司（わたなべ・しゅうじ）

とつかグリーン歯科医院院長

昭和22年 山口県に生まれる

昭和47年 神奈川歯科大学卒業

同大学麻酔科研修

昭和63年 神奈川県横浜市にて開業

現在 神奈川歯科大学口腔細菌学教室研究生

(財)漢方医薬研究振興財団常任理事

漢方歯科医学研究所所長を兼任

日本歯周病学会会員

著書に「歯周病は自分で防げる治せる」（マキノ出版）他