



# 歯周病に対する歯磨きペーストの改善効果

内藤洋介<sup>1)</sup>／松村浩道<sup>2)</sup>／金子 剛<sup>3)</sup>／竹村 舟<sup>1)</sup>／津田祐嗣<sup>1)</sup>／加藤正喜<sup>4)</sup>

## Improvement Effect of Toothpaste for Periodontal Disease

Yosuke NAITO<sup>1)</sup>／Hiromichi MATSUMURA<sup>2)</sup>／Takeshi KANEKO<sup>3)</sup>  
Syu TAKEMURA<sup>1)</sup>／Yuji TSUDA<sup>1)</sup>／Masayoshi KATOH<sup>4)</sup>

1) Lagform Tokyo Omotesando FM Clinic

2) Kamakura genki Clinic

3) JACTA (Japan Clinical Trial Association)

4) VATA Co., Ltd.

### はじめに

歯周疾患は、う蝕（むし歯）と並ぶ歯科の二大疾患と言われており、平成 28 年歯科疾患実態調査によると、歯周ポケット（4 mm 以上）保有者は 25 歳以上で 3 割を超え、歯肉出血については 15 歳以上から 3 割を超えている状況である<sup>1)</sup>。

歯周疾患は、歯の支持組織が細菌の感染によって起こされる炎症性疾患である。辺縁歯肉部の炎症や出血などから始まり、症状が悪化すると、歯が抜けてしまう原因となる。歯周疾患の主な原因は辺縁歯肉部の歯垢とされることから、歯周疾患の予防は歯面のブラッシングにより歯垢を除去することが最も基本的で効果的な手段である。また、ブラッシングの効果をより高めるために、歯周病予防に対する有効成分を含んだ歯磨剤を使い、歯垢除去と歯肉の炎症を緩和することが有効と考えられている<sup>2)</sup>。有効成分としては、歯肉の血行・収斂作用のある塩化ナトリウム<sup>3)4)</sup>、歯肉の炎症を抑えるトラネキサム酸<sup>2)5)</sup>、歯のエナメル質を修復するヒドロキシアパタイト<sup>6)</sup> などがある。

今回、我々が試験対象とした「VATA 歯磨きペースト」は、ミネラル塩、ヒト脂肪細胞順化培養エキス、グリチルリチル酸ジカリウムを配合した歯磨きペーストである。本試験品は、薬剤による菌の殺滅ではなく、身体に調和したミネラルを配合することで、口腔内 pH の変化による細菌叢の適正化を目的とし、食品レベルの安全性を確保した製品開発が行われた。本試験品を、GI Index や PMA Index などの歯周病に関する選択基準を満たした 80 歳以下の成人男女を対象に使用し、歯周ポケットの深さ（PPD）、PPD 測定時の出血有無（BOP）、歯垢の付着指数（PCR）、菌数などについて検証を行ったので報告する。

### I. 対象および方法

#### 1. 被験者

##### 1) 対象

株式会社 VATA（東京都）が、株式会社スピック（神奈川県）を通じて一般募集し、下記の選択基準を満たし、除外基準に合致せず、被験品の摂取を自ら希望する者を被験者とした。

1) Lagform Tokyo 表参道 FM クリニック 2) 鎌倉元氣クリニック 3) 日本臨床試験協会（JACTA） 4) 株式会社 VATA

**Key words** : 歯磨きペースト（toothpaste）、歯周ポケットの深さ（probing depth）

## 2) サンプルサイズ

先行研究により得られた知見をベースに、有意水準5%、検出力80%とし、サンプルサイズは20±2例とした。

## 3) 選択基準

以下の3項目のうち、1つ以上該当する者

- ① 80歳以下の成人男女
- ② GI Index 1～3
- ③ PMA Index 1以上
- ④ 歯周基本検査における中等度歯周炎（クリニカルアタッチメントレベル4 mm以上）

## 4) 除外基準

- ① 粘膜皮膚病変による歯肉炎の者（扁平苔癬・類天疱瘡・尋常性天疱瘡・エリテマトーデス・金属アレルギー・外傷）
- ② 遺伝疾患による歯周炎の者（低フォスファターゼ症・Ehlers-Danlos症候群・周期性好中球減少症・白血球接着不全症・Papillon-Lefevre症候群・組織球性症候群・Chédiak-Higashi症候群）
- ③ その他、試験総括責任医師が不適切と判断した者

## 5) 被験者の同意

被験者に同意説明文書を渡し、文書および口頭により本試験の目的と方法を十分に説明したのち、被験者から自由意思による同意を文書で得て実施された。

## 2. 試験機関

本試験は、試験実施機関をLagform Tokyo表参道FMクリニック、鎌倉元氣クリニック、試験総括責任医師を内藤洋介（Lagform Tokyo表参道FMクリニック 院長）として実施した。

## 3. 試験デザイン・試験品・試験スケジュール

## 1) 試験デザイン

試験品を使用する期間と、対照品を使用する期間を設定し、無作為化プラセボ対照二重盲検クロスオーバー比較試験を実施した。測定は、Lagform Tokyo表参道FMクリニック、鎌倉元氣クリニックにて行い、日本臨床試験協会（JACTA）がデータの提供を受け、解析と監修を行った。

## 2) 試験品

試験品は、歯磨きペースト「VATA 歯磨きペースト」（以下、試験品）で、株式会社VATAより提

供された。試験品と対照品は毎朝晩使用させた。配合全成分を表1に示す。

## 3) 試験スケジュール

試験期間は2021年3月から5月とした。Aグループは第1使用期間に試験品、第2使用期間に対照品を使用し、Bグループは第1使用期間に対照品、第2使用期間に試験品を使用した。試験期間中は、全被験者が新たな口腔ケア製品の使用を開始しないこと、歯周病や口腔内環境に影響する医薬品や健康食品の摂取、治療等を開始しないこと、通常的生活を維持することを指示した。試験スケジュールを図1に示す。

## 4) 無作為化

試験総括責任医師の判断により、選択基準を満たし、除外基準に合致しない20人を選択したのち、試験に関係のない割付責任者が、偏りを防ぐために年齢を考慮したうえでA、Bの2グループに10人ずつ割り付けた。割付内容は割付責任者が厳重に保管し、データ固定後に試験実施機関に開示した（キーオープン）。

## 5) 被験者の制限事項および禁止事項

すべての被験者に対し、試験期間中は試験参加前の通常的生活を送るとともに、以下の事項を遵守するよう指導した。

① 試験期間中は、試験参加前からの食事、運動、飲酒、喫煙、睡眠時間等の生活習慣を変えずに維持する。

② 試験期間中は、日常範囲を大きく逸脱する過度な運動、睡眠不足、ダイエットおよび暴飲暴食（宴会、食べ放題、バイキング等）を避ける。

③ 試験期間中は、本試験で検討する有効性と同様もしくは関連する効果効能を標榜あるいは強調した医薬品や医薬部外品あるいは健康食品などの使用を禁止する。

④ 試験期間中は、やむを得ない場合を除き、医薬品を使用しない。医薬品を使用する場合は日誌に医薬品名と使用量を記録する。

⑤ 医薬部外品および健康食品を試験参加前から使用している場合は、使用量、使用頻度、使用方法を変更せずに継続して使用する。新たな医薬部外品・健康食品の使用は禁止する。

⑥ 検査日前3日間は夜更かし、徹夜および激しい運動（息が上がるようなランニング、水泳、登山

表1 配合全成分

|   |
|---|
| <p><b>【試験品】</b> 水・グリセリン・セルロースガム・ミネラル塩・ヒト脂肪細胞順化培養エキス・グルコン酸亜鉛・ヒドロキシアパタイト・乳酸桿菌/ダイコン根発酵液・ポリ-ε-リシン・含水シリカ・炭酸水素ナトリウム・グリチルリチル酸ジカリウム・オレンジ油・セイヨウハッカ油</p>                    |
| <p><b>【対照品】</b> 水・グリセリン・セルロースガム・グルコン酸亜鉛・ヒドロキシアパタイト・乳酸桿菌/ダイコン根発酵液・ポリ-ε-リシン・含水シリカ・炭酸水素ナトリウム・オレンジ油・セイヨウハッカ油<br/>(試験品からミネラル塩・ヒト脂肪細胞順化培養エキス・グリチルリチル酸ジカリウムの3成分を除いた)</p> |

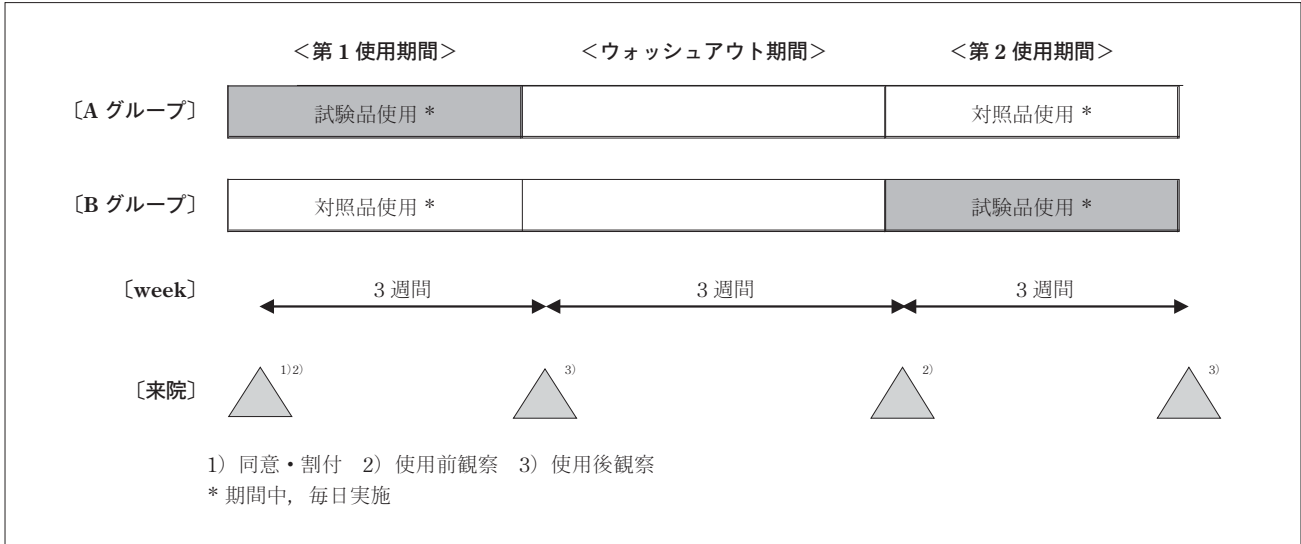


図1 試験スケジュール

など)を禁止する。

⑦ 検査日前日は禁酒とし、十分に睡眠をとり、体調を整える。

4. 評価項目

1) PPD 平均・BOP 率・PCR

被験者は初回観察日の3日前から歯磨きの際はブラッシングのみとし、洗口液の使用も不可とした。来所後、歯科医師がコンタクトプローブ(日本歯研工業)を用い、20gの圧で歯周ポケットの深さ(PD: probing depth)測定の際のBOP率(PD測定時の出血有無, BOP: bleeding on probing)と歯垢の付着指数(PCR: plaque control record)を検査した。算定にはチャート作成プログラムJSP-Chart(日本歯周病学会)を使用した。(PPD平均・BOP率・PCRのいずれも数値が低い方が改善とする。)

2) 菌数

ミュータンス菌・総連鎖球菌・乳酸桿菌・う蝕菌・*Porphyromonas gingivalis*菌を検査した。検体の採取はペーパーポイントを用いた。被験者は初回

観察日の3日前から歯磨きの際はブラッシングのみとし、洗口液の使用も不可とした。来所後、歯科医師が滅菌した綿球で歯縁上のプラークを除去・防湿した後、ペーパーポイント(Gapadent)の先端を歯周ポケット底部まで挿入し、10秒以上の時間を置いて採取した。検体は検体提出用ポリスピットに入れ、株式会社ビー・エム・エルへ送り、PCR-Invador法により解析した。

5. 有害事象および副作用

有害事象とは、試験期間中に生じたあらゆる好ましくない事象であり、試験品との因果関係を問わないものをいう。また副作用とは、試験品摂取後に発現した好ましくない事象であり、試験品との因果関係において、合理的な可能性があり、因果関係が否定できないものをいう。いずれの事象に関しても、発現および経過の詳細、重篤度、処置の有無、処置の内容および予後(治療後の経過)を記録し、試験に関与する医師が試験品との因果関係について判定することとした。

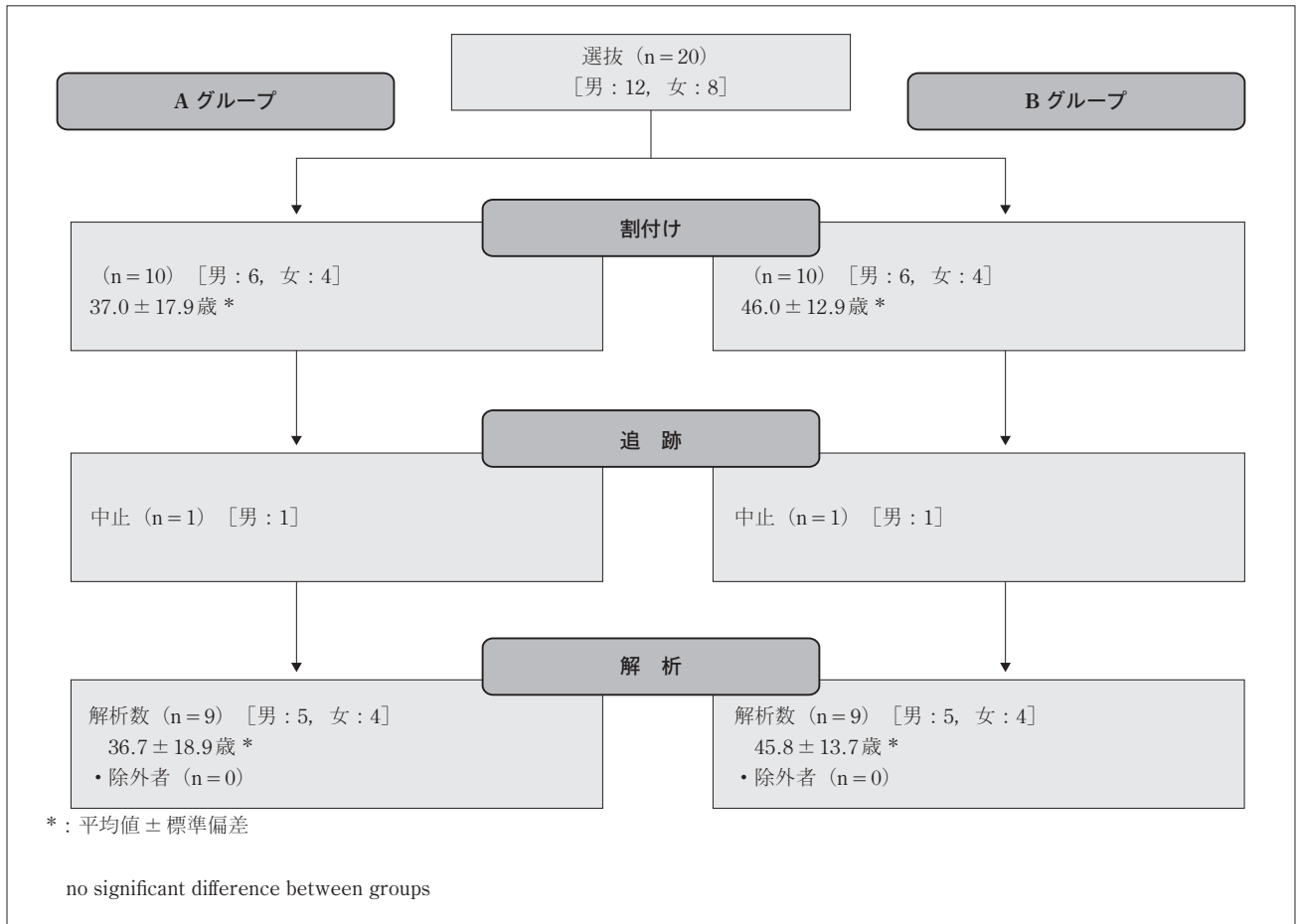


図2 解析対象者決定のプロセス

## 6. 統計処理

解析対象はFASとした。各測定値と評価点は平均値±標準偏差で示した。各使用期間の使用前との比較は対応のあるt検定を行い、各群の使用前と使用後の変化量の比較についてはStudentのt検定を行った。被験者背景の偏りについてはStudentのt検定を行った。データの多重性は考慮せず、欠損値はなかった。いずれも両側検定で危険率5%未満( $p < 0.05$ )を有意差ありと判定した。統計解析ソフトは、Statcel 4 (柳井久江, 2015)を使用した。

## II. 結 果

### 1. 被験者背景

選択基準に合致する20人が試験を開始し、自己都合により観察日に来院できなかった2人が中止となり、18人が試験を完遂した。解析対象は18人(24～80歳,  $41.2 \pm 16.7$ 歳)であった。解析までのフローを図2に示す。

### 2. PPD 平均・BOP 率・PCR の結果

結果の推移を表2に示す。対照品群との比較で、試験品群はPPD平均に有意な減少の差(改善)がみられた。使用前との比較では、PPD平均に有意な減少がみられた。対照品群には有意な変化はみられなかった。

### 3. 菌数の結果

結果の推移を表3に示す。対照品群との比較、使用前との比較のいずれにおいても有意な変化はみられなかった。

### 4. 安全性

本試験において有害事象の発現はなく試験品の安全性には問題がないと考えられた。

## III. 考 察

今回、我々はミネラル塩、ヒト脂肪細胞順化培養エキス、グリチルリチル酸ジカリウムを配合した歯磨きペースト「VATA 歯磨きペースト」を試験品として、GI Index や PMA Index などの歯周病に関

表2 PPD平均・BOP率・PCRの推移

| 項目 (単位)    | 群   | 測定値           |               |               | p 値 <sup>1)</sup> | p 値 <sup>2)</sup> |
|------------|-----|---------------|---------------|---------------|-------------------|-------------------|
|            |     | 使用前           | 使用后           | 使用前後の変化量      |                   |                   |
| PPD平均 (mm) | 試験品 | 2.78 ± 0.67   | 2.69 ± 0.70   | - 0.09 ± 0.16 | 0.028*            | 0.042#            |
|            | 対照品 | 2.68 ± 0.68   | 2.68 ± 0.66   | 0.00 ± 0.10   | 1.000             |                   |
| BOP率 (%)   | 試験品 | 0.59 ± 2.11   | 0.16 ± 0.47   | - 0.43 ± 1.67 | 0.287             | 0.428             |
|            | 対照品 | 0.20 ± 0.85   | 0.09 ± 0.40   | - 0.11 ± 0.45 | 0.331             |                   |
| PCR (%)    | 試験品 | 25.81 ± 12.61 | 24.47 ± 13.16 | - 1.34 ± 5.96 | 0.354             | 0.411             |
|            | 対照品 | 20.36 ± 10.56 | 20.47 ± 10.30 | 0.11 ± 4.38   | 0.916             |                   |

平均値 ± 標準偏差

1) \*p < 0.05 vs. 使用前

2) #p < 0.05 vs. 対照品群

表3 菌数の推移

| 項目 (単位)            | 群   | 測定値                   |                       |                        | p 値   | p 値   |
|--------------------|-----|-----------------------|-----------------------|------------------------|-------|-------|
|                    |     | 使用前                   | 使用后                   | 使用前後の変化量               |       |       |
| ミュータンス菌数 (個)       | 試験品 | 2406.1 ± 4441.1       | 12611.7 ± 33124.2     | 10205.6 ± 28834.9      | 0.152 | 0.277 |
|                    | 対照品 | 10233.9 ± 34961.9     | 4248.9 ± 5470.7       | - 5985.0 ± 32758.1     | 0.449 |       |
| 総連鎖球菌数 (個)         | 試験品 | 4804444.4 ± 2818915.6 | 5542777.8 ± 3416304.9 | 738333.3 ± 2992807.6   | 0.310 | 0.265 |
|                    | 対照品 | 4810555.6 ± 3392786.9 | 4038888.9 ± 2354532.3 | - 771666.7 ± 4001866.5 | 0.425 |       |
| 乳酸桿菌数 (個)          | 試験品 | 2936.1 ± 8662.7       | 12480.0 ± 22653.0     | 9543.9 ± 24457.9       | 0.116 | 0.931 |
|                    | 対照品 | 12753.9 ± 29177.5     | 23375.0 ± 53702.3     | 10621.1 ± 58511.3      | 0.452 |       |
| う蝕菌比率 (%)          | 試験品 | 0.16 ± 0.19           | 0.29 ± 0.73           | 0.13 ± 0.58            | 0.345 | 0.326 |
|                    | 対照品 | 0.25 ± 0.52           | 0.14 ± 0.11           | - 0.11 ± 0.45          | 0.329 |       |
| P.gingivalis (実数値) | 試験品 | 51.7 ± 176.8          | 54.4 ± 188.6          | 2.8 ± 11.8             | 0.331 | 0.331 |
|                    | 対照品 | 17.2 ± 30.6           | 45.6 ± 150.8          | 28.3 ± 120.2           | 0.331 |       |

平均値 ± 標準偏差

する選択基準を満たした80歳以下の成人男女を対象に、歯肉の出血、炎症など口腔内の状態変化を調査するための無作為化プラセボ対照二重盲検クロスオーバー比較試験を実施した。その結果、試験品群は、歯周ポケットの深さを示すPPD平均が有意に減少し、対照品群との比較でも有意な差がみられた。また、PPD測定時の出血有無を示すBOP率、歯垢の付着を示すPCRについては、有意差は得られなかったが、悪化の傾向も示されなかった。

試験品には、ミネラル塩、ヒト脂肪細胞順化培養エキス、グリチルリチル酸ジカリウムが含まれている。ミネラル塩については、塩化ナトリウムに血行作用や収斂作用があり、歯茎の血管を収縮させ、歯茎を引き締めることで、歯茎の腫れを抑え、歯茎の改善を助けるものであること<sup>3)4)7)</sup>や、ミネラルは歯周病に有効であることが報告されている<sup>8)</sup>。また、

ヒト脂肪細胞順化培養エキスについては、ヒト幹細胞を使った研究において、皮膚の若返り<sup>9)</sup>や歯周組織再生<sup>10)11)</sup>などの報告がされている。さらに、グリチルリチル酸ジカリウムについては、抗補体作用、ホスホリパーゼA2の抑制作用<sup>12)</sup>などを有し、すぐれた消炎作用があることが報告されている<sup>2)3)</sup>。今回の試験でPPDが有意に改善したことについては、これらの有効成分が効果的に影響したと考えられる。

一方、出血有無を示すBOP率、歯垢の付着を示すPCRに効果が確認できなかったが、これらの指標は個々の被験者のブラッシングのやり方等に依存する点も大きい。試験前に被験者に対してブラッシングのやり方を十分指導するなどし、標準化したうえで試験を実施することで、より試験品と対照品との差が明瞭になったのではないかと推測されること

から、今後の試験の運用について検討したい。

ところで、試験品については、*in vitro*において細菌・真菌やウイルスを殺滅する作用が確認されているが、本試験においては菌数について有意な差がみられなかった。これは、使用前の観察で歯を磨いて来院した被験者と、前日から歯を磨かずに来院した被験者など、被験者ごと、また来院時ごとにバラつきがあったことが、後になって確認され、このことが大きく影響したと考えられる。この点についても、BOP率、PCRでの評価と同様、観察日の被験者の歯磨き時期を揃えるための配慮に乏しいなど、試験の実際の運用に問題があったと考えられる。今後の研究においては、各被験者の歯磨きの方法や時期の条件を整えて行うなど、より詳細な試験実施方法の吟味が必要と考える。

なお、本試験においては、有害事象および副作用の発現はなく、試験品の安全性に問題はないと考えられた。

### ま と め

80歳以下の成人男女を対象として、試験品と対照品の歯磨きペーストを用いた無作為化プラセボ対照二重盲検クロスオーバー比較試験を実施した。その結果、試験品群は、歯周ポケットの深さを示すPPD平均が有意に減少し、対照品群との比較でも有意な差がみられた。

### 利 益 相 反

本研究は、株式会社VATAの財政支援と論文の執筆依頼を受けている。

### 参 考 文 献

- 1) 厚生労働省：平成28年歯科疾患実態調査。
- 2) 中尾俊一，安井利一，田中園治，ほか：トラネキサム酸およ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。口腔衛生学会雑誌，**41**(5)：643-653，1991。
- 3) 渡辺幸男，宮田 隆，楠 公仁，ほか：塩化ナトリウムおよび抗炎症剤配合歯磨剤の歯周治療科領域における臨床効果に関する研究。歯科薬物療法，**3**(2)：164-173，1984。
- 4) 辻田 敏，江口泰輝：塩化ナトリウム水溶液および塩化ナトリウム配合歯磨剤の歯肉血流促進作用。日本歯周病学会会誌，**30**(3)：868-874，1988。
- 5) 貴志 淳：歯磨剤添加3薬物の歯周疾患予防効果に関する研究。口腔衛生学会雑誌，**24**(4)：332-363，1974。
- 6) 尾関和秀，但野ちなみ，大原盛勝，ほか：各種ハイドロキシapatite含有歯磨き剤の結晶化学的考察。バイオインテグレーション学会誌，**5**(1)：59-64，2016。
- 7) 渡辺幸男，藤橋 弘，日吉貴一郎，ほか：塩化ナトリウムおよび抗炎症剤含有歯磨剤の歯周疾患臨床効果。日本歯周病学会会誌，**24**(2)：299-308，1982。
- 8) 雫石 聡，田中宗雄，永田英樹：最近の歯周病と栄養素・食品に関するエビデンス。口腔衛生学会雑誌，**61**(1)：2-12，2011。
- 9) 市橋正光，長濱宏治：美容医療 new horizon —幹細胞への期待—。日本化粧品学会誌，**44**(1)：30-35，2020。
- 10) 岩田隆紀：細胞シート工学と幹細胞を用いた再生医療の歯周組織再生への応用。日本歯周病学会会誌，**57**(2)：53-60，2015。
- 11) Inukai T, Katagiri W, Yoshimi R, et al: Novel application of stem cell-derived factors for periodontal regeneration. *Biochem Biophys Res Commun*, **430**(2)：763-768，2013。
- 12) 河田則文，長谷川格，阪上吉秀，ほか：グリチルリチンおよびグリチルレチン酸のアラキドン酸カスケードに及ぼす影響。炎症，**9**(1)：29-32，1989。