

原 著

新規口腔保湿ジェルの塗布を併用した口腔清掃の口腔内環境に及ぼす
効果の検討

米 永 崇 利¹⁾ 東 哲 司¹⁾ 岩 井 浩 明¹⁾ 横 矢 隆 二²⁾
服 部 景 太²⁾ 岩 尾 慧²⁾ 野 村 玲 奈³⁾
長 屋 優 里 菜³⁾ 真 鍋 果 歩⁴⁾ 中 川 麻 衣 子⁴⁾
佐 々 木 裕 之⁴⁾ 藤 原 周⁵⁾ 友 藤 孝 明¹⁾

Effects of oral cleaning including novel oral moisturizing gel on oral conditions

YONENAGA TAKATOSHI¹⁾, AZUMA TETSUJI¹⁾, IWAI KOMEI¹⁾, YOKOYA RYUJI²⁾,
HATTORI KEITA²⁾, IWAO SATOSHI²⁾, NOMURA RENA³⁾,
NAGAYA YURINA³⁾, MANABE KAHU⁴⁾, NAKAGAWA MAIKO⁴⁾,
SASAKI HIROYUKI⁴⁾, FUJIWARA SHU⁵⁾, TOMOFUJI TAKAAKI¹⁾

ケオラオーラルモイスタージェル (keora[®]) は、 γ -グルタミルトランスペプチダーゼの阻害剤 (ナールスゲン[®]) を配合した新規の口腔保湿ジェルである。本研究では、学生ボランティアを対象に、keora[®] による口腔内環境への効果を検討することを目的とした。

朝日大学歯学部の学生ボランティア 10 名 (男性 5 名, 女性 5 名) を対象とした。keora[®] の塗布を併用した口腔清掃を 8 週間行った。実験開始時 (ベースライン) と 8 週間後に、口腔水分量, TCI (Tongue coating index), および舌表面の細菌数を評価した。さらに、唾液検査システムを用いた測定も行った。

ベースラインにおいて、全被験者の口腔水分量, TCI, および舌表面の細菌数の平均値 (標準偏差) は、それぞれ 27.5 (0.8), 27.8 (21.8) %, および 5.9 (5.5) \log_{10} CFU/ml であった。一方、8 週間後の全被験者の口腔水分量, TCI, および舌表面の細菌数の平均値 (標準偏差) は、それぞれ 29.0 (0.8), 7.8 (7.5) %, 1.4 (1.1) \log_{10} CFU/ml となった。いずれの指標についても、ベースラインと 8 週間後との間にそれぞれ有意差を認めた ($p < 0.05$)。また、唾液検査システムによる測定結果は、ベースラインと比べて 8 週間後の洗口吐出液中の齶触原性菌の値は有意に小さく ($p < 0.05$)、そして蛋白質の値が有意に大きくなることを示した ($p < 0.05$)。

keora[®] の塗布を併用した口腔清掃を 8 週間行ったところ、学生ボランティアの口腔水分量と洗口吐出液中の蛋白質の値は増加した。また、TCI, 舌表面の細菌数, および洗口吐出液中の齶触原性菌の値は減少することが分かった。

キーワード: 口腔保湿ジェル, 口腔水分量, 口腔衛生状態, 唾液検査

¹⁾ 朝日大学歯学部口腔感染医療学講座社会口腔保健学分野
〒 501-0296 岐阜県瑞穂市穂積 1851

²⁾ 朝日大学歯学部包括支援歯科医療部
〒 501-0296 岐阜県瑞穂市穂積 1851

³⁾ 朝日大学医科歯科医療センター歯科衛生部
〒 501-0296 岐阜県瑞穂市穂積 1851

⁴⁾ 株式会社ニッシン 化工品グループ
〒 621-0001 京都府亀岡市旭町樋ノ口 88

⁵⁾ 朝日大学歯学部口腔機能修復学講座歯科補綴学分野
〒 501-0296 岐阜県瑞穂市穂積 1851

¹⁾ Department of Community Oral Health, Division of Oral Infections and Health Sciences, School of Dentistry, Asahi University
1851 Hozumi Mizuho-city Gifu Japan 501-0296

²⁾ Community Dental Support Center, School of Dentistry, Asahi University

1851 Hozumi Mizuho-city Gifu Japan 501-0296

³⁾ Division of Dental Hygienists, Asahi University Medical and Dental Center

1851 Hozumi Mizuho-city Gifu Japan 501-0296

⁴⁾ Chemical Products Group, Nissin Corporation

88 Hinokuchi Asahi-cho Kameoka-city Kyoto Japan 621-0001

⁵⁾ Department of Prosthodontics, Division of Oral Functional Science and Rehabilitation, School of Dentistry, Asahi University

1851 Hozumi Mizuho-city Gifu Japan 501-0296

(2021 年 9 月 1 日受理)

Keora Oral Moisture Gel (keora®) is a novel oral moisturizing gel containing Nahlsgen®. The purpose of this study was to investigate the effect of keora® on the oral environment in student volunteers.

Ten student volunteers (5 males and 5 females) from the School of Dentistry, Asahi University, Japan, were subjected to 8 weeks of oral cleaning combined with application of keora®. At the beginning of the experiment (baseline) and after 8 weeks, oral water content, TCI (tongue coating index), and the number of bacteria on the back of the tongue were evaluated. In addition, measurements were made using a saliva testing system.

At baseline, the mean values (standard deviation) of oral water content, TCI, and bacterial count on the dorsal surface of the tongue for all subjects were 27.5 (0.8), 27.8 (21.8) %, and 5.9 (5.5) log₁₀ CFU/ml, respectively. On the other hand, the mean (standard deviation) values of oral water content, TCI, and bacterial count on the dorsal surface of the tongue for all subjects after 8 weeks were 29.0 (0.8), 7.8 (7.5) %, and 1.4 (1.1) log₁₀ CFU/ml, respectively. There was a significant difference in all indices between baseline and after 8 weeks ($p < 0.05$). The results of the saliva testing system showed significantly smaller ($p < 0.05$) and significantly larger ($p < 0.05$) values of dental caries-producing bacteria and protein in the mouthwash discharge after 8 weeks compared to baseline.

After 8 weeks of oral cleaning combined with keora® application, the oral water content and the protein in the mouthwash discharge of the student volunteers increased. TCI, the number of bacteria on the dorsal surface of the tongue, and dental caries-producing bacteria in the mouthwash solution were found to decrease.

Key words : oral moisturizing gel, oral water content, oral hygiene condition, saliva tests

緒 言

ケオラオーラルモイスタージェル (keora®) は、ナールスゲン®を配合した新規の口腔保湿ジェルである。ナールスゲン®は、 γ -グルタミルトランスペプチダーゼの強力な阻害剤であり、GGsTop®の名称で知られている¹⁾。過去の基礎研究から、GGsTop®にはコラーゲンの発現やエラスチンの合成を促す作用があることが報告されている²⁾。これらの作用は、皮膚のバリア機能の保持による保湿などの効果が期待され、皮膚科の領域において、GGsTop®は化粧品の有効成分として広く使われている^{3, 4)}。

近年、皮膚科の領域と同様に歯科の領域でもGGsTop®の効果が検証されている。例えば、動物実験からは、5-フルオロウラシル誘発性口腔粘膜の治療効果を高めることが示されている^{5, 6)}。また、マウスを用いた実験で歯肉をはじめとした口腔粘膜の創傷治癒促進剤として有用であるとの報告がある⁷⁾。さらに、GGsTop®は歯根膜細胞の増殖と移動を促して歯根膜の恒常性に関与していることを示した基礎研究の結果もある⁸⁾。すなわち、GGsTop®が配合されているkeora®は、口腔内の健康の保持、増進に有益な効果をもたらす可能性が高い。また、keora®にはGGsTop®の他に保湿力を高める2-メタクリロイルオキシエチルホスホリルコリンとメタクリル酸ブチルの共重合体 (リピジュア®)⁹⁾が配合されていることか

ら、口腔内の保湿を高める効果が特に大きいと期待される。しかし、keora®の口腔内への臨床的有用性についてはまだエビデンスが少ない。そこで、本研究では学生ボランティアを対象に、keora®の塗布を併用した口腔清掃による口腔内環境への効果を検討することを目的とした。

被験者および方法

1. 被験者

朝日大学歯学部の学生ボランティア10名(男性5名、女性5名、平均年齢 [標準偏差], 22.7 [2.8] 歳)を対象にした。本研究の内容は、朝日大学倫理審査委員会承認 (承認番号: 32005) を得た。また、すべての被験者に対して、研究に参加する同意を文書で取得した。

2. keora®の塗布を併用した口腔清掃

8週間の実験期間中、指定した歯ブラシ (ビトイーン®; ライオン歯科材株式会社, 東京) と歯磨剤 (クリニカ®; ライオン歯科材株式会社, 東京) を用いた。歯ブラシによるブラッシングを普段通りに行った後、スポンジブラシにkeora® (株式会社ニッシン, 京都) をつけて舌表面および口腔粘膜を清掃した。続けてうがいをを行い、再度、スポンジブラシでkeora®を口腔内全体に塗布した。keora®の塗布は、被験者自身で1日2~3回行った。なお、keora®には保湿剤として

のナールスゲン®とリピジュア®の他に、グリセリン、水、キシリトール、イソマルト、キサントガム、アルギニン、マンダリンオレンジ果実エキス、ビターオレンジ果実エキス、オレンジ果皮エキス、セイヨウハッカ油、ミリスチン酸ポリグリセリル-10、クエン酸が配合されている。

3. 起床時の口腔乾燥の評価

被験者は、起床時における口腔乾燥の有無を、「あり」もしくは「なし」の二択で記録した。この記録は、実験期間中、毎日行われた。各被験者の実験開始日から2週間ごとに、14日間における「あり」の回数の百分率(%)を、口腔乾燥頻度として求めた。

4. 口腔内診査

一人の歯科医師が、実験開始時(ベースライン)と実験終了時の8週間後に、以下の項目について口腔内診査を行った。なお、これらの診査は、1時間以上の飲食と口腔清掃を避けた状態で、16:00~18:00の間に行われた。

(1) 口腔水分量

舌表面の水分量を、Mucus®(株式会社ライフ、埼玉)を用いて測定した¹⁰⁾。

(2) 口腔衛生状態の評価

舌表面を9分割して舌苔の付着を3段階(スコア0, 1または2)で評価した。合計スコアの最大値18に対する百分率(%)をTongue Coating Index (TCI)として求めた¹¹⁾。また、滅菌綿棒で舌背中央部を擦過して採取した検体の総微生物数を細菌カウンタで計測した¹²⁾。

(3) 唾液検査

唾液検査システム(SiLL-Ha®;アークレイ株式会社、京都)を用いて計測した。蒸留水を口に含み、10秒間軽く洗口した後の吐出液を、検査試料とした。6項目(齶蝕原性菌、酸性度、酸緩衝能、白血球、蛋白質、アンモニア)の試験片を貼り付けたストリップ状試験紙に試料を10μlずつ滴下し、各試験片の色調変化を反射率(%)として数値化した¹³⁾。

5. 統計解析

データは平均値(標準偏差)で表した。起床時の口腔乾燥頻度について、1名の記録を得ることができなかったため、6-8週目のN数は9で計算した。

統計分析には、SPSS statistics version 24 (IBM Japan, 東京)を用いた。2群間の平均値の比較には対応のあるt検定を用いて、 $p < 0.05$ で有意差があると判定した。

結 果

口腔乾燥に関する結果を表1に示す。被験者集団における起床時の口腔乾燥頻度について、最後の2週間(6-8週目)の値は、最初の2週間(0-2週目)と比べて有意に小さい値となった($p < 0.05$)。一方、8週目の口腔水分量は、ベースラインと比べて有意に高い値を示した($p < 0.05$)。

口腔衛生状態の評価結果を表2に示す。8週目のTCIの平均は、ベースラインと比べて半分に減少し、有意差があった($p < 0.05$)。同様に、8週目の舌表面の細菌数の平均もまた、ベースラインと比べて25%未満まで減少し、有意差を示した($p < 0.05$)。

唾液検査の結果を表3に示す。8週目の齶蝕原性菌

表1 口腔乾燥に関する指標の変化(平均値〔標準偏差〕)

指 標	0 - 2 週 目	6 - 8 週 目	p 値
	(n = 10)	(n = 9)	
起 床 時 の 口 腔 乾 燥 頻 度 (%)	44.3 (34.6)	22.2 (26.6)	0.006
口 腔 水 分 量	0 週 目	8 週 目	p 値
	(n = 10)	(n = 10)	
	27.5 (0.8)	29.0 (0.8)	0.003

表2 口腔衛生状態に関する指標の変化（平均値〔標準偏差〕）

指標	0 週 目 (n = 10)	8 週 目 (n = 10)	p 値
TCI (%)	27.8 (21.8)	7.8 (7.5)	0.007
舌表面の細菌数 (Log ₁₀ CFU/ml)	5.9 (5.5)	1.4 (1.1)	0.028

TCI (Tongue coating index)

表3 唾液検査システムに関する指標の変化（反射率, %）（平均値〔標準偏差〕）

指標	0 週 目 (n = 10)	8 週 目 (n = 10)	p 値
齲蝕原性菌	41.1 (26.2)	11.0 (19.0)	0.037
酸性度	53.6 (30.8)	52.7 (21.7)	0.936
酸緩衝能	32.4 (21.5)	28.9 (23.5)	0.700
白血球	42.3 (25.5)	33.2 (22.4)	0.395
蛋白質	34.7 (11.2)	48.0 (8.6)	0.003
アンモニア	34.6 (21.9)	26.0 (16.5)	0.219

の値は、ベースラインの値よりも有意に小さくなった ($p < 0.05$)。また、8週目の蛋白質の値は、ベースラインの値よりも有意に大きくなった ($p < 0.05$)。一方、酸性度、酸緩衝能、白血球、およびアンモニアの値は、ベースラインと8週目との間に大きな違いはなかった。

考 察

本研究は、keora®の塗布を併用した口腔清掃の口腔内環境への影響を検討することを目的とした。実験開始後2週間において被験者集団の起床時の口腔乾燥頻度の平均は44.3%であった。また、ベースライン時における口腔水分量の平均は27.5で、口腔乾燥の境界域である27.0～31.0¹⁴⁾の範囲内の値を示した。こ

れらの結果は、本研究の対象集団が“口が渴き気味”の特性を有していることを示唆している。一方、実験期間最後の2週間における口腔乾燥頻度の平均は22.2%で、最初の2週間と比べて有意に低い値であった。さらに、8週間の実験期間終了後、口腔水分量の平均もベースラインと比べて1.5増加し、有意差があった。keora®の塗布を併用した口腔清掃によって、対象集団の口腔乾燥が緩和されたと考えられる。keora®には、保湿効果が期待されるナールスゲン®とリビジュア®の2つの有効成分が配合されている。これら2つの有効成分は、口腔内の乾燥に対しても効果があると推測される。

口腔衛生状態について、8週目のTCIの値はベースラインと比べて有意に低い値を示した。同様に、舌表

面の細菌数の平均もまた、ベースラインよりも8週目で有意に小さい値となった。これらの結果は、keora[®]の塗布を併用した口腔清掃で口腔衛生状態が良くなったことを示唆している。keora[®]には抗菌作用や殺菌作用を有する成分は配合されていない。しかし、乾燥した口腔内は細菌が増殖しやすいことから¹⁵⁾、keora[®]による口腔乾燥の緩和が間接的に口腔衛生状態の改善に有益な効果をもたらしたと考えられる。

唾液検査システムを用いた評価では、8週目における齧蝕原性菌の値がベースラインと比べて有意に減少していた。本システムにおける齧蝕原性菌の値は、齧蝕経験菌数と正の相関があることが報告されている¹³⁾。このことから、keora[®]の塗布を併用した口腔清掃は、齧蝕になりにくい口腔内環境の形成に貢献し得ると思われる。また、実験期間終了後、蛋白質の値の増加も認められた。基礎研究では、keora[®]に配合されているナルスゲン[®]には、口腔粘膜におけるコラーゲン、エラスチン、およびヒートショックプロテインの産生促進等、組織を賦活させる作用があることが知られている⁵⁻⁸⁾。すなわち、実験期間終了後の蛋白質の増加は、舌や頬粘膜の細胞の賦活化を反映しているのかもしれない。しかし、keora[®]の塗布を併用した口腔清掃で、実際にどのような蛋白質が増えていたのかを検証する必要がある。

本研究の限界は次の通りである。第1に、本研究はkeora[®]の塗布の有無による口腔清掃を比較していない。そのため、本研究でみられた口腔内環境の変化について、keora[®]の塗布単独でどこまでの効果があるのかが不明である。第2に、本研究では学生ボランティアのみを対象としている。本研究の成果を一般化するためには、対象をさまざまな年齢層や健康状態に広げて同様の検討を行う必要がある。これらの問題点は、今後の研究において解決することが望まれる。

結 論

学生ボランティアを対象にkeora[®]の塗布を併用した口腔清掃を8週間行ったところ、以下の口腔内環境の変化を認めた。

1. 起床時の口腔乾燥を自覚する頻度は減少し、口腔水分量は増加した。
2. TCIと舌表面の細菌数が減少した。
3. 洗口吐出液中の齧蝕原性菌は減少する一方、蛋白質は増加した。

以上のことから、keora[®]の塗布を併用した口腔清掃は、健康的な口腔内環境の保持・増進に貢献できると判断される。

利益相反 (COI)

本論文に関して、開示すべきCOIはない。

引用文献

- 1) Watanabe B, Tabuchi Y, Wada K and Hiratake J. Synthesis and evaluation of the inhibitory activity of the four stereoisomers of the potent and selective human γ -glutamyl transpeptidase inhibitor GGsTop. *Bioorg Med Chem Lett*. 2017; 27: 4920-4924.
- 2) Kojima-Yuasa A, Hayashi R, Han L, Watanabe B, Hiratake J and Matsui-Yuasa I: A γ -glutamyl transpeptidase (GGT) inhibitor enhances collagen and elastin synthesis. *J Jpn Cosmet Sci Soc*. 2012; 36: 93-100.
- 3) 湯浅 (小島) 明子, 林 綸子, 韓 立友, 渡 辺 文 太, 平 竹 潤, 湯 浅 勲. γ -グルタミルトランスペプチダーゼ (GGT) 阻害剤によるコラーゲンおよびエラスチン産生能の亢進効果とそのメカニズム. *日本化粧品学会誌*. 2012; 36: 93-100.
- 4) 多胡彰郎. エイジングケアに有効な新規アミノ酸誘導体とその作用機序. *FRAGRANCE JOURNAL*. 2013; 41: 68-71.
- 5) Shimamura Y, Takeuchi I, Terada H and Makino K. Therapeutic effect of GGsTop, selective gamma-glutamyl transpeptidase inhibitor, on a mouse model of 5-fluorouracil-induced oral mucositis. *Anticancer Res*. 2019; 39: 201-206.
- 6) Takeuchi I, Kawamata R and Makino K. Effects of GGsTop[®] on collagen and glutathione in the oral mucosa using a rat model of 5-fluorouracil-induced oral mucositis. *In Vivo*. 2021; 35: 175-180.
- 7) 佐久間圭, 田中陽子. γ -glutamyl transpeptidase 阻害剤における口腔粘膜創傷治癒への効果の検討. *日本障害者歯科学会雑誌* 2020; 41: 1-11.
- 8) Jiang Y, Wang X, Li Y, Mu S, Zhou S, Liu Y and Zhang B. GGsTOP increases migration of human periodontal ligament cells in vitro via reactive oxygen species pathway. *Mol Med Rep*. 2016; 13: 3813-3820.
- 9) 菊池克子. MPC ポリマー配合ゲル状速乾性擦式アルコール手指消毒剤使用による皮膚機能変化の検討. *日本環境感染学会誌*. 2009; 24: 36-41.
- 10) 高橋史, 小司利昭, 森田修己. 口腔水分計(モイスターチェッカー・ムーカス[®])の有用性. *日本補綴歯科学会雑誌*. 2005; 49: 283-289.
- 11) 上田貴之, 清水崇雪, 田坂彰規, 櫻井薫. 舌苔付着程度を評価する新たな方法. *歯科学報*. 2012; 112: 620-623.
- 12) 井村英人, 夏目長門, 糸田昌隆, 根岸明秀, 村松真澄, 大西徹郎, 森良之, 古賀陽子, 宮田勝, 柳澤繁孝, 菊

- 池一江, 宮浦朗子, 堤寛, 木下輝美, 大田奈央, 外山佳孝. 細菌カウンタの臨床応用とモニタリング調査. 日本口腔ケア学会雑誌. 2015; 9: 91-96.
- 13) 西永英司, 牧利一, 齊藤浩一, 深澤哲, 鈴木苗穂, 内山千代子, 山本高司, 村越倫明, 大寺基靖, 福田功, 大久保章男, 富士谷盛興, 千田彰. 唾液による総合的な口腔検査法の開発 —横断的研究における口腔内の検査結果と多項目唾液検査システム (AL-55) の検査結果の関連について—. 日本歯科保存学雑誌. 2015; 58: 219-222.
- 14) 伊藤加代子, 井上誠. 口腔乾燥症の基本的な診査・診断と治療. 老年歯科医学. 2017; 32: 305-310.
- 15) Tenovuo J. 唾液—口腔の健康に必要な液体. *J Health Care Dent.* 2002; 4: 45-55.
-