

口臭とラクトフェリン

昭和大学歯学部歯科理工学教室講師

臨床ラクトフェリン研究会代表

清水 友

昔から口臭は社会的な人々にとって悩みの種でした。ものすごい口臭をまき散らす人と電車で隣り合わせになると、鼻をつまんで逃げ出したい衝動に駆られます。今月封切りになるドイツ映画「ヒトラー最後の日々」の主人公、アドルフ・ヒトラーは吸い込まれるような瞳の持ち主で、見つめられると殆どの方は、あたかも催眠術をかけられたように言いなりになったそうです。反ナチス派将校でヒトラー暗殺グループに属しながら生き残ったシュターベルグは、上官に随行してヒトラーと会った際の印象を次のように描写しています。「他の伝令将校と話に夢中になっていた私は、不意に自分の右肩に手が置かれるのを感じた。見上げると、そこにはこの家の主人公の顔があった。私は立とうとしたが、彼は私の肩を押さえて、「座ったままでいい、中尉。ケーキはうまいかね」と言った。私はりんごを誉めた。それから彼は次のテーブルに移り私はほっとした。ものすごい口臭を発していたからだ」¹⁾。世界を相手の戦争を指揮するため昼夜逆転の生活を送っていた彼は、極度のストレスから慢性的に胃が悪く常に胃のクスリを侍医から処方されていました。周囲を辟易させた彼の口臭は、ストレスによる神経性胃炎のためだったのでしょう。当時、ドイツで最高の侍医団も、彼の口臭を治療できなかったのです。この状況は現代も大きく変わったとは云えません。口臭を発生させるメカニズムが今一つ明確でないためでしょうか。

以前からラクトフェリン腸溶錠を内服した人々のなかから「口の中がツルツルになった」とか「舌がスベスベになった」などの声が上がっていました。舌を厚く覆っていた舌苔が薄く正常化したためであることに気付いたのはごく最近のことです。この発見には予期しないメリットがともなっていました。異常に厚い舌苔は口臭の原因だからです。舌苔をブラシで掻き落したり、パパインのようなタンパク分解酵素で舌苔を消化すると、一時的に口臭を減らすことができます。しかし、それはあくまで一時しのぎの対症

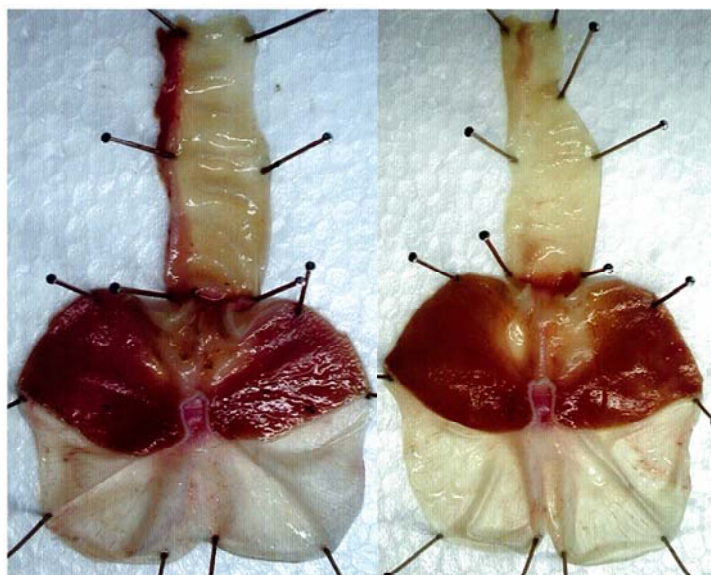


図1. アルコール摂取2時間後の胃粘膜

左；対照、右；ラクトフェリン投与

ウイスター系雄性ラット (n=6) 使用。ラクトフェリン群は1%のラクトフェリンを含むラット用標準飼料で8週間飼育。対照群は標準飼料で8週間飼育した。一夜絶食し、アルコール (5 ml/kg) を経口投与し、2時間後に胃を摘出した。

療法です。また、舌苔をとり過ぎるとかえって弊害があるとも云われています。ところが、ラクトフェリンは内服すると舌苔を正常化して口臭を軽減するのですから原因療法です。今回は「ラクトフェリン」と「舌苔」「口臭」の関係に焦点を当ててみました。

上部消化管障害

口臭について調査すると、決まって上部消化管障害と関係があると書かれています。そこで、原田等が古典的な病態モデルであるラットのストレス潰瘍に対しラクトフェリンが有効であることを証明した実験を紹介します²⁾。この潰瘍モデルは、アルコールを飲ませたラットを身動きできないよう拘束ケージに収容し、23℃の温水に2時間浸す単純な実験です。拘束して6時間水浸するだけでも胃粘膜にビランと出血を生じますが、同時にアルコールを経口投与すると短時間で胃潰瘍が増強されます。溺死の恐怖に駆られたラットは、胃粘膜に強いビランと出血を起こすのです。つまり、この病態モデルは、アルコールの潰瘍誘発作用に加え、拘束と溺死の恐怖という強度のストレスが発症の原因になっています。

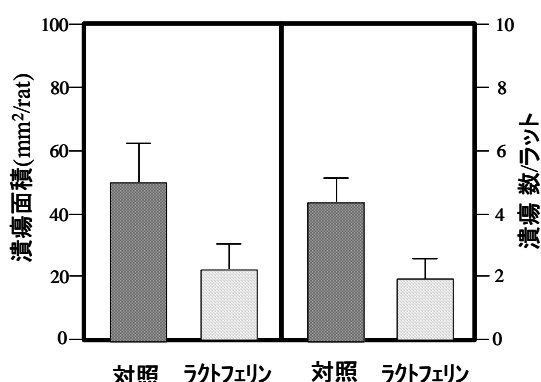


図 2. ラクトフェリンによるラットのストレス潰瘍防御効果

ウイスター系雄性ラット (n=6) 使用。ラクトフェリン群は 1%のラクトフェリンを含むラット用標準飼料で 8 週間飼育。一夜絶食し、アルコール (5 ml/kg) を経口投与し、温度 23±1℃ の水槽に 2 時間浸して拘束ストレスを与えた。胃を摘出して潰瘍面積 (左) と 4 mm² 以上の潰瘍数 (右) を数え Mean±SE として図示した。

けで胃粘膜のビランと数カ所に小さな出血が認められ、胃潰瘍が起こっていることがわかります。図 1 右に示すように、拘束ストレスを与えなかったラクトフェリン群ラットの胃粘膜は出血が認められません。つまり、ラクトフェリンはラットのアルコールにより誘発される胃潰瘍を防御する効果を示します。さらに拘束ストレスを加えると、胃潰瘍はいっそう増悪します。図 2 に示すようにラクトフェリン投与は潰瘍数と面積を対照と比べ約 60%減少させました。これらの例から明らかなように、ラクトフェリンはストレスによる胃粘膜の障害を予防します。ラクトフェリンは種々のストレスに起因する病態モデルでストレスを緩和する効果を示すので、このストレス潰瘍防御効果は内因性 μ オピオイド作用の増強

効であることを証明した実験を紹介します²⁾。この潰瘍モデルは、アルコールを飲ませたラットを身動きできないよう拘束ケージに収容し、23℃の温水に 2 時間浸す単純な実験です。拘束して 6 時間水浸するだけでも胃粘膜にビランと出血を生じますが、同時にアルコールを経口投与すると短時間で胃潰瘍が増強されます。溺死の恐怖に駆られたラットは、胃粘膜に強いビランと出血を起こすのです。つまり、この病態モデルは、アルコールの潰瘍誘発作用に加え、拘束と溺死の恐怖という強度のストレスが発症の原因になっています。

図 1 はラットにアルコールを飲ませ 2 時間後の胃粘膜を示しま

した。図左に示すように、アルコールだ

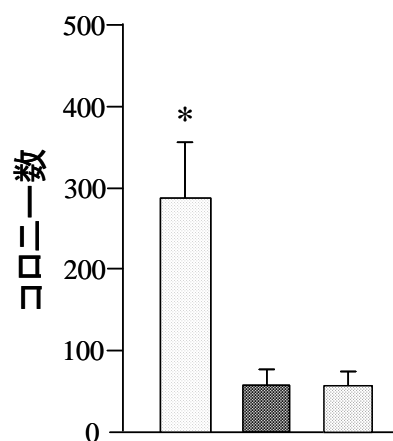


図 3. ラクトフェリンによるマウス胃

の *H. pylori* のコロニー形成阻害
無菌の BALB/c 系、6-8 週令を使用。菌液 10⁸ CFU/0.1 ml を 2 日おきに 3 回経口的に与えて感染させ、4 週後からラクトフェリンを毎日 1 回 10 日間連続して経口投与。最終投与直後に屠殺して胃を摘出。胃粘膜を寒天培地に重層して培養し、生ずる *H. pylori* のコロニーを算定した。バーは Mean±SE、左；対照、中央；鉄フリー、右；鉄飽和とラクトフェリン

に基づいているのでしょうか。

図3はBALB/c系無菌マウスに *Helicobacter pylori* EU317p 株を感染させ、それぞれ鉄フリー・ラクトフェリンと鉄飽和ラクトフェリンを感染4週間後から一日あたり400 mg/kg、10日間連続経口投与して、胃粘膜上のヘリコバクター・コロニーを数えた成績を示します³⁾。対照群マウスのコロニー数は胃全体で287ですが、ラクトフェリンを投与した群はいずれも50以下 (P<0.01) でした。つまり、ラクトフェリンは胃に定着した *H. pylori* の増殖を強く抑制することがわかります。ラクトフェリンはストレスによる胃粘膜の障害およびヘリコバクターの胃粘膜感染を予防・改善するのです。

日本歯科医師会ホームページ

日本歯科医師会 (<http://www.iiha-jda.com/>) は啓蒙のためホームページを設けています。採りあげられているのは、①歯周病、②虫歯、③口臭、④顎関節症の4テーマですから、口臭に如何に大きなウエイトを割いているかわかります。その一部をご紹介します。

表1. 口臭の自己診断

自己診断～こんなことが当てはまったら要注意！～

- 自分で口臭があると思う
- 家族や他人に口臭を指摘されたことがある
- たばこをよく吸う
- 食事後すぐには歯を磨かない
- 治療をしていないむし歯がある
- 歯石がある
- 舌が白っぽい
- 口の中がネバネバする

口臭予防は現代人のエチケット；口臭に悩む人は少なくありません。口臭は悩むより、まず正しい知識をもつことが大切です（表1）。実際に口臭がある場合には必ず原因があり、その原因を解決することで口臭は解消できます。

口臭のメカニズム

口腔には500種類以上の細菌が1兆個ぐらい生活しています。これら細菌の一部である偏性嫌気性菌が舌苔、食べカスなどを分解する際に悪臭物質を作り出します。主な悪臭成分は3種類の揮発性硫黄化合物、硫化水素、メチルカプタン、ジメチルサルファイド等です

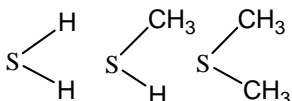


図4. 主要な悪臭物質

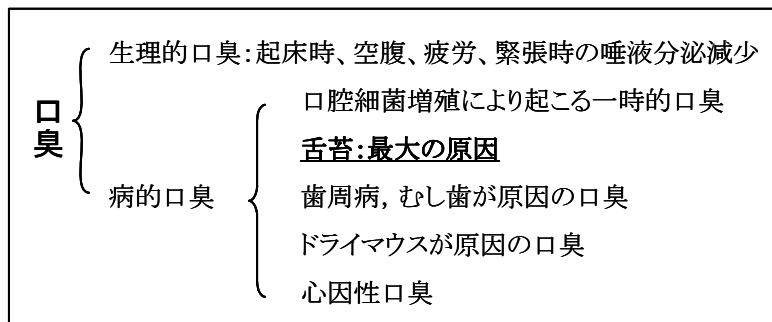
左；硫化水素
中央；メチルメルカプタン
右；ジメチルサルファイド

(図4)。図から明らかなように、三つはよく似た化合物です。腐った卵の匂いである硫化水素は、火山ガスにも含まれる猛毒です。今年5月20日の読売新聞は、日本歯科大歯学部八重垣健教授(衛生学)らが硫化水素に発がん性があることを突き止めたと報道しました。硫化水素は活性酸素を除去する酵素を失活させるので、酸化ストレスにより発がんを増加させるという仮説が根拠になっ

ています。

舌苔

口臭を生ずる最大の原因は舌苔の異常です（図 5）。舌苔は舌表面の糸状乳頭という上皮組織が毛の様に伸び、そこに口腔粘膜の剥離上皮、白血球、食物残渣、細菌などが付着して白っぽく見えるようになったものです。乳頭は、食物を食べたり口に物をくわえたりした



たときに舌が傷付かないように保護するためと食物を舌の表面でしっかりと捉えるためにあると考えられています。糸状乳頭の先端は毎日少しずつ伸びていますが、咀嚼や会話などの舌運動に伴って少

図 5. 口臭の分類

しずつ削り落とされるので、通常は落屑と再生の平衡が保たれ、短い毛のように見えます。入れ歯が適合していないと、食事に際してあまりしっかり噛んで食べられないため、糸状乳頭の先端が削り落とされることがなく、どんどん伸びてしまって舌表面に白っぽい毛のようなものがびっしり生え、そこに口腔内の種々のものが付着して舌表面に苔が生えたように見えるようになります。これが異常な舌苔です。

異常な舌苔が付着しやすい誘因として、ドライマウス、シェーグ

レン症候群、胃腸障害、糖尿病、腎疾患、血液疾患、喫煙、抗生物質連用、飲酒などが挙げられていますが、これらと舌苔との関係は必ずしも明確ではありません。舌苔の異常な伸長は、防御反応として起こるようです。上部消化管の吸収障害がある場合、舌糸状乳頭の栄養血管に糖や蛋白質が増え、糸状乳頭の角化が亢進して伸びます。これに白血球、食べ滓が付いて舌苔が出来ます。これは吸収障害で弱った粘膜を保護する目的と、消化管に食物があまり来ないようにするためと考えられます。したがって、上部消化管の症状を改善させれば、舌苔の症状は改善できるはずです（図 6）。

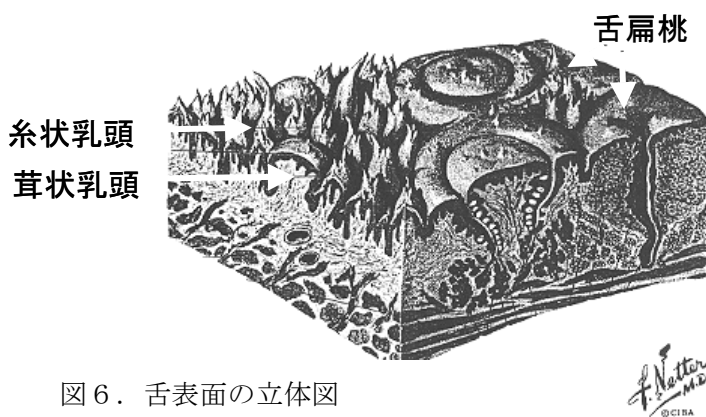


図 6. 舌表面の立体図

F.H.Netter 著、:The CIBA Collection of Medical Illustrations Vol.3, Part II, 日本チバガイギー、1978 より引用

ラクトフェリン内服による舌苔の変化と口臭の軽減

歯科医が分厚い舌苔に遭遇する機会が多いとは云えません。患者は起床すると歯のブラッシングと口腔洗浄を済ませ、食事を摂取して来院するからです。当然、舌苔は削り落と

されるので、起床時とはかけ離れた状態で来院します。そこで口臭のある患者に治験の主旨を説明し、同意を得た上で起床後の歯のブラッシング、ウガイおよび朝食を省略して来

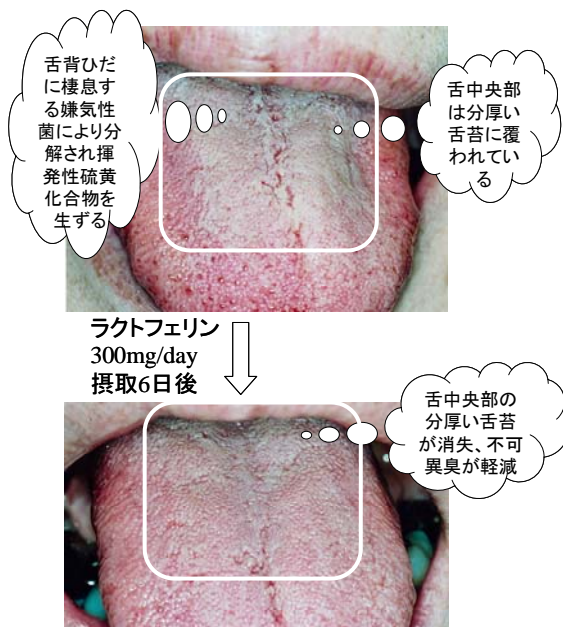


図 7. 口臭患者の舌苔

上はラクトフェリン内服前、下はラクトフェリン腸溶錠を 300 mg/day 内服して 6 日後の舌面奥を示す。

ン濃度を示しました。この患者の場合には、ラクトフェリン腸溶錠の服用は、一日に 150 mg から始めました。2 週間後に硫化水素濃度が約半分、メチルメルカプタンが 2/3 に低下しましたが、低下率が低いのでラクトフェリンを 600 mg/day に増量しました。6 週目からは再び投与量を 150 mg/day に戻し 10 週間投与しました。10 週目にラクトフェリン投与をうち切り、12 週目の揮発性硫黄化合物濃度を測定したところ、正常のレベルにまで低下したので、24 週後に再び呼気を測定しました。図から明らかなように揮発性硫黄化合物は正常なレベルを維持していました。現在、口臭がひどい

院してもらいました。そのような患者の一例を図 7 で示しました。ラクトフェリン内服前は舌面奥が分厚い舌苔で覆われていることがわかります。このような状態では、起床時の呼気に含まれる硫化水素、メチルメルカプタンの濃度は非常に高いので不快な口臭があります。ところが図 7 下に示すように、腸溶性ラクトフェリンを 300 mg/day 服用し 6 日後には分厚い舌苔が健常人並の状態になっていました。データは省略しますが、この患者の舌苔が正常化するにつれて、呼気硫化水素とメチルメルカプタン濃度が大幅に低下していることが明らかになりました。

現在、この治験は多数の患者が参加して進行中です。図 8 に示したのは別の患者の早朝における呼気硫化水素とメチルメルカプタン

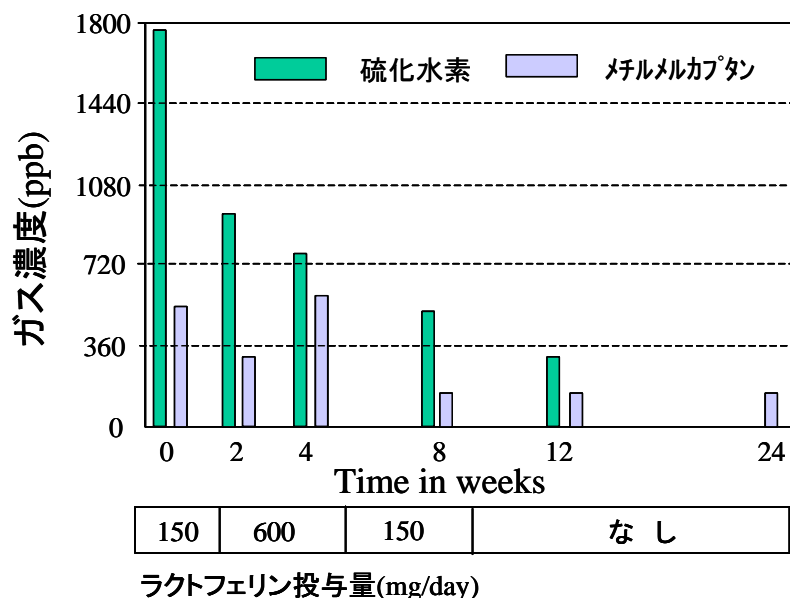


図 8. ラクトフェリン内服による口臭の軽減⁴⁾

起床時の呼気を採取し、揮発性硫黄化合物の濃度をガスクロマトグラフィーにより測定した。なお、使用機器はジメチルサルファイトの測定に不適であるため、測定値は省略した。

患者の同意を得て腸溶性ラクトフェリンの治験を継続しています。すでに相当数の症例数を
 得ており、統計処理してもラクトフェリンが舌苔を正常化し、口臭を軽減することは確
 定的です。ラクトフェリン服用者が云っていた「口の中がツルツルになった」とか「舌が
 スベスベになった」などの声は、分厚かった舌苔が正常化したためだったのです。TRAN
 スレイショナル臨床治験だから服用後の変化を正確に捉えることが可能だったのです。ネ
 ズミは口をきいてくれません。何万匹のネズミを使ったところで、舌苔と口臭の研究は動
 物実験では不可能だったでしょう。

ラクトフェリンと舌苔

舌診は漢方で重視される診断基準で、口腔は全身的な健康状態を映す鏡です。そこで舌
 苔をキーワードとして Medline で調査してみました。驚いたことに、舌苔および口臭の研
 究は他の分野と比べ遅れています。関連する幾つかのキーワードをクロスして、本研究と
 関連する研究も調べてみました。ドライマウスに関する論文はさすがに多く、9300 あり
 ます。ドライマウスとラクトフェリンをクロスさせると、論文数は 53 に激減します。これ
 らの論文はドライマウス患者の唾液に含まれるラクトフェリンを測定したもので、ドライ
 マウス患者の舌苔を正常化し、口臭をラクトフェリンによって治療しようとする臨床治験
 は見あたりませんでした。口臭症 (halitosis) をキーワードとする論文も、715 を数えます。
 その中で口臭とラクトフェリンの二つのキーワードが揃った論文は僅かに一つ、しかも、
 シェーグレン症候群の患者に N-acetylcysteine を投与した二重盲検治験の論文でした。患
 者の唾液ではラクトフェリン濃度が上昇し、涙ではリゾチーム濃度が低下していると述べ
 ており、舌苔および口臭とは無関係でした。また、口臭症と舌苔について研究した論文は
 二つありましたが、薬物治療で舌苔を正常化できるという視点が欠けています。

表 2. 関連論文の調査

キーワード	論文数
ドライマウス(xerostomia)	9315
ドライマウス/ラクトフェリン	53
口腔の悪臭(malodor/oral)	131
口臭症(halitosis)	715
口臭症/舌苔	2
口臭症/ラクトフェリン	1

口臭に関する研究で心強いことは、わが国の研究が
 世界をリードしていることです。大阪大学、北海道
 大学、九州歯科大学、鹿児島大学、その他多くの大
 学歯学部と歯科大学が口臭を研究しており、わが国
 の研究がいずれ世界標準になることでしょう。

いずれにせよ、筆者等の研究は「ラクトフェリンが
 舌苔の異常成長を改善できること、舌苔の正常化は
 口臭の軽減をもたらすことを証明した最初の研究」
 です。多数の症例を集め統計処理した結果は、専門

誌に投稿することになっています。

謝辞) 終わりにラクトフェリン腸溶製剤をご提供いただいた (株) NRL ファーマに感謝し
 ます。

引用文献

- 1) アレキサンダー・シュタールベルグ著（鈴木直訳）；“回想の第三帝国”反ヒトラー派将校の証言 1932-1945、228 ページ、1995 年、(株) 平凡社
- 2) 原田悦守等；未発表
- 3) Wadstrom et al.; J Med Microbiol. 50: 430-435, 2001
- 4) 使用した機器：