

(19)日本国特許庁 (J P)

(12) 特 許 公 報 (B 2)

(11)特許番号

特許第3389556号
(P3389556)

(45)発行日 平成15年3月24日(2003.3.24)

(24)登録日 平成15年1月17日(2003.1.17)

(51)Int.Cl.⁷

A 6 1 K 35/78

識別記号

7/26

9/70

4 0 1

F I

A 6 1 K 35/78

7/26

9/70

C

J

Q

4 0 1

請求項の数7(全5頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願2000-216596(P2000-216596)

(22)出願日 平成12年7月17日(2000.7.17)

(65)公開番号 特開2002-29982(P2002-29982A)

(43)公開日 平成14年1月29日(2002.1.29)

審査請求日 平成12年7月31日(2000.7.31)

(73)特許権者 500192078

渡辺 秀司

神奈川県三浦郡葉山町下山口1118

(73)特許権者 399050644

株式会社中村カイロ協会

東京都渋谷区桜丘町3番4号

(72)発明者 渡辺 秀司

神奈川県三浦郡葉山町下山口1118

(74)代理人 100097250

弁理士 石戸 久子 (外3名)

審査官 鶴見 秀紀

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 歯周病予防又は治療用組成物

1

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】 ピンロウジ(檳榔子)、カンゾウ(甘草)、ニクズク(肉寇)、およびヤクモソウ(益母草)のうち、少なくとも2種以上の抽出エキス及びマスティック(乳香)の抽出エキスを有効成分とする歯周病予防又は治療用組成物。

【請求項2】 シコン(紫根)の抽出エキスをさらに含有することを特徴とする、請求項1に記載の歯周病予防又は治療用組成物。

【請求項3】 マスティックの抽出エキスが、食用油で抽出したものであることを特徴とする、請求項1又は2に記載の歯周病予防又は治療用組成物。

【請求項4】 食用油が、ヤシ精製油であることを特徴とする、請求項3に記載の歯周病予防又は治療用組成物。

2

【請求項5】 洗口含漱剤である、請求項1~4のいずれか1項に記載の歯周病予防又は治療用組成物。

【請求項6】 歯磨き剤である、請求項1~4のいずれか1項に記載の歯周病予防又は治療用組成物。

【請求項7】 パップ剤である、請求項1~4のいずれか1項に記載の歯周病予防又は治療用組成物。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、歯周病の予防・治療に有効な歯周病予防又は治療用組成物、及びこれと生薬抽出物を含む洗口含漱剤とを組み合わせて用いることを特徴とする歯周病の予防・治療方法に関する。

【0002】

【従来の技術】高齢化が進む我が国において、特に高齢者に頻発する歯周病(一般に、歯槽膿漏と呼ばれる)の

10

予防及び治療は極めて重大な問題である。

【0003】いわゆる歯周病の原因菌（歯周病関連細菌）として知られている細菌には、次のようなものがある：

ポルフィロモナス・ジンジヴァーリス 381 (Porphyromonas gingivarlis 381)

ポルフィロモナス・エンドドンタリス ATCC12104 (Porphyromonas endodontalis ATCC35406)

プレボテラ・インターメディア ATCC25261 (Prevotella intermedia ATCC25261)

フソバクテリウム・ヌクレアウム ATCC25580 (Fusobacterium nucleaum ATCC25580)

アクチノバシルス・アクチノマイセテム・コミタンス ATCC29523 (Actinobacillus actinomycetem comitans ATCC29523)

【0004】また、虫歯の原因菌（う食関連細菌）として知られている細菌には、次のようなものがある：

ストレプトコッカス・ミュータンス 6751 (Streptococcus mutans 6751)

ストレプトコッカス・サンギス E206 (Streptococcus sanguis E206)

ストレプトコッカス・ミティス ATCC9811 (Streptococcus mitis ATCC9811)

アクチノミセス・ビスコスス ATCC15987 (Actinomyces viscosus ATCC15987)

アクチノミセス・ネスルンディイ ATCC12104 (Actinomyces naeslundii ATCC12104)

ラクトバシラス・カセイ ATCC393 (Lactobacillus casei ATCC393)

【0005】従来、歯周病（いわゆる歯槽膿漏）の原因菌に対する治療方法としては、消毒剤による洗口液が一般に用いられている。

【0006】しかしながら、このような洗口液は、殺菌力が強く、口腔内に存在する全ての細菌に対して殺菌的な作用を及ぼし、一過性に細菌数の減少を引き起こしてしまう。そのため、歯周病原細菌と一緒に、口腔内の免疫をつかさどる、生体にとって有益な常在菌までも殺菌してしまう。

【0007】また、歯周病の予防・治療には、ブラッシング（歯磨き）による口腔内の清掃と同時に、口腔内の免疫力の強化が非常に重要であることもすでに知られている。

【0008】そこで、歯周病原細菌の増殖は十分に抑制するが、有益な常在菌までは抑制しないことによって、口腔内の免疫力を低下させず、さらに、破壊された歯周組織の回復を促進し、加えて歯槽骨細胞の増殖をも促進することのできる口腔用組成物の開発が望まれていた。

【0009】上記要請に応えるべく、本発明者は、「ピンロウジ、カンゾウ、ニクズクおよびヤクモソウのうち、少なくとも2種以上の抽出エキスを含有することを

特徴とする口腔用組成物。」を発明し、すでに特許出願を行っている（特開平6 157259号公報、以下、「先願発明」という）。

【0010】しかしながら、この先願発明の口腔用組成物では、前記の歯周病関連細菌のうち、アクチノバシルス・アクチノマイセテム・コミタンス ATCC29523に対する抗菌性が不十分であった。

【0011】

【発明が解決しようとする課題】本発明の目的は、歯周病原細菌を十分に抑制でき、かつ、口腔内の有益な常在菌に悪影響を与えないという適度な殺菌力があり、歯肉を強化でき、しかも口腔内の免疫力を向上させることができる、口腔内の洗浄や、歯周病の予防、治療などに用いることができる生薬配合の歯周病予防又は治療用組成物を提供することである。

【0012】

【課題を解決するための手段】本発明者は、各種生薬の口腔細菌に対する抗菌性や歯周組織への影響について鋭意研究を重ねた結果、歯周病原細菌、特に、先願発明の口腔用組成物では不十分であったアクチノバシルス・アクチノマイセテム・コミタンス ATCC29523に対しても高い抗菌性を示し、かつ歯周組織に対して障害性を示さない生薬を見出すことにより本発明に到達したものである。

【0013】すなわち、本発明は、「マスティック（乳香）の抽出エキスを含むことを特徴とする歯周病予防又は治療用組成物。」を提供するものである。

【0014】「マスティック」は、乳香とも呼ばれ、地中海沿岸の低木である、ウルシ科のピスタチア・レンチスクス (Pistacia lentiscus) の樹脂状浸出液であり、チューインガムや腸被膜剤に用いられ、また歯科においては一時的な充填材として用いられているものである。

【0015】マスティックは、樹脂状であるため、水でエキスを抽出することは困難であり、通常は、油（オイル）を用いて抽出することが行われる。特に、本発明は、歯周病予防又は治療用組成物であるため、生体にとって安全な食用油を用いて抽出するのが好ましい。食用油としては、ヤシ精製油、中鎖脂肪酸トリグリセリドが好ましい。

【0016】マスティックの抽出エキスを得るための方法としては、次のとおりである。

【0017】マスティック（例えば、1000g）と中鎖脂肪酸トリグリセリド（1000g）とを混合し、60の湯浴にて約30分間攪拌して完全にマスティックを溶解し、次に、これを目開きの網等（約50μm程度の目）に通過、濾過させて不純物を取り除いた後、約25に冷却して、マスティックを溶解した油液とした抽出エキスを得るようにする。

【0018】なお、油液以外には、マスティックをエタノールに溶解し、濾過等により不純物を除去した後、乾

燥してエタノール分を揮発させることで、不純物のない細かな粉体を得ることができる。その粉体を再び油液に溶解させて油液とした抽出エキスとしても良い。

【0019】マスティックの抽出エキスは、後記試験例1に記載のとおり、種々の歯周病原細菌、う食関連細菌に対して高い抗菌性を有する。特に、前記先願発明の口腔用組成物では、抗菌性が不十分であった、アクチノバシルス・アクチノマイセテム・コミタンス ATCC29523に対しても、有効性が認められる。

【0020】本発明の「マスティックの抽出エキス」は、先願発明の口腔用組成物の有効成分と組み合わせることにより、さらに優れた抗菌性を有する歯周病予防又は治療用組成物が得られる。なお、先願発明の口腔用組成物には、適度な抗菌作用と歯肉を活性化させる強い作用が有ることも確認されている。

【0021】すなわち、本発明は、マスティックの抽出エキスの他に、「ピンロウジ（檳榔子）、カンゾウ（甘草）、ニクズク（肉蔻）、およびヤクモソウ（益母草）のうち、少なくとも2種以上の抽出エキスをさらに含有することを特徴とする歯周病予防又は治療用組成物。」をも提供する。

【0022】ピンロウジ、カンゾウ、ニクズク、およびヤクモソウは、それぞれの生薬を個別に煎じた後、固形物を濾別し、濾液を濃縮して軟稠なエキスとする。次に、これらの軟稠エキスのいずれか2種以上を適当な割合で混練した後、例えば、乾燥して細粒化する。あるいは上記4種類の生薬のいずれか2種以上を適当な割合で混合したものを煎じた後、固形物を濾別し、濾液を濃縮して軟稠なエキスとしてもよい。

【0023】先願発明の4種の有効成分の抽出、抗菌性等の詳細に関しては、先願発明の特許公開公報（特開平6157259号）を参照されたい。

【0024】本発明はまた、マスティックの抽出エキスの他に、「シコン（紫根）の抽出エキスをさらに含有することを特徴とする歯周病予防又は治療用組成物。」を提供する。

【0025】「シコン（紫根）」は、ムラサキあるいはマクロトミア・ユークローマ・ポールス（*Macrotomia e uchroma* Pauls.、ムラサキ科）などの根であり、漢方で解熱、解毒薬、あるいは火傷、凍傷などに外用される生薬であり、成分は紫色色素のアセチルシコン（acetylshikonin）などであることが知られている。

【0026】シコンには、上記のように傷付いた生体組織を回復させる効果があることが知られており、従って、歯周病によって破壊された歯周組織の回復を促進する効果が期待できる。

【0027】シコンの抽出エキスを得るための方法は、次のとおりである。

【0028】シコン（ムラサキの根）から精製水又は日局常水、エタノール、プロピレングリコール、1,3-ブチレングリコール又はこれらの混液にて抽出してエキスを得る。

【0029】上記本発明の歯周病予防又は治療用組成物は、歯周病の予防薬又は治療薬として使用できる。本発明の歯周病予防又は治療用組成物は、その細粒を水で希釈して洗口含嗽剤（うがい薬）として用いたり、歯磨き剤として使用したり、あるいはパップ剤として口内等の患部に貼り付けて用いることができる。これにより、歯周病の予防又は治療に効果がある。

【0030】

【実施例】以下、本発明を製造例、試験例、製剤例により、さらに具体的に説明する。

【0031】

製造例1：マスティック抽出エキスの製造

マスティック1000gと中鎖脂肪酸トリグリセリド1000gとを混合し、60の湯浴にて約30分間攪拌して完全にマスティックを溶解し、次に、これを約50μm程度目開きの網等に通過、濾過させて不純物を取り除いた後、約25に冷却して、マスティックを溶解した油液とした抽出エキスを得た。

【0032】試験例1：マスティック抽出エキスの歯周病原細菌に対するMIC抗菌性試験

1)試験方法

①製造例1で調製したマスティックオイル（マスティック50%、ヤシ精製油50%）にエタノールを加え、20%エタノール溶液となるように希釈した。この20%エタノール溶液を、種々の濃度で、滅菌後55に保温した各BHI（Brain heart Infusion）培地に加え、平板培地を作製した。

【0033】なお、BHI培地は、被験細菌の種類によって、以下の処方のものを使用した。

【0034】歯周病関連細菌：Yeast. hemin. VK1含有Brain heart Infusion（BH1Y+H. VK1培地）及びYeast. hemin. VK1含有Brain heart Infusion Agar（BH1Y+H. VK1寒天培地）

う触関連細菌及び標準菌：Brain heart Infusion（BHI培地）及びBrain heart Infusion Agar（BHI寒天培地）

【0035】②各平板培地に、下記表1に記載の14種類の細菌を塗抹し、歯周病関連細菌は嫌気条件下で、他の細菌は好気条件下で、37、3日間培養した。

【0036】③培養後、肉眼で集落の形成が全く認められない最小濃度（%）を最小発育阻止濃度（MIC）とした。

【0037】2)試験結果を下記表1に示す。

【0038】

【表1】

表 1 : 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)

種類	菌名	MIC
歯周病関連細菌	ポルフィロモナス・ギンギヴァーリス 381 (<i>Porphyromonas gingivarlis</i> 381)	<0.005%
	ポルフィロモナス・エンドドンタリス ATCC12104 (<i>Porphyromonas endodontalis</i> ATCC35406)	1.6%
	プレボテラ・インターメディア ATCC25261 (<i>Prevotella intermedia</i> ATCC25261)	1.6%
	フソバクテリウム・ヌクレアウム ATCC25580 (<i>Fusobacterium nucleaum</i> ATCC25580)	<0.005%
	アクチノバシルス・アクチノマイセテム・コミタンス ATCC29523 (<i>Actinobacillus actinomycetem comitans</i> ATCC29523)	0.2%
歯周病関連細菌(虫歯菌)	ストレプトコッカス・ミュータンス 6751 (<i>Streptococcus mutans</i> 6751)	0.4%
	ストレプトコッカス・サンギス E206 (<i>Streptococcus sanguis</i> E206)	0.4%
	ストレプトコッカス・ミティス ATCC9811 (<i>Streptococcus mitis</i> ATCC9811)	0.4%
	アクチノミセス・ビスコスス ATCC15987 (<i>Actinomyces viscosus</i> ATCC15987)	0.2%
	アクチノミセス・ネスルンディイ ATCC12104 (<i>Actinomyces naeslundii</i> ATCC12104)	0.2%
	ラクトバシラス・カセイ ATCC393 (<i>Lactobacillus casei</i> ATCC393)	0.2%
標準菌	大腸菌 (エシェリキア・コリ) MC1061 (<i>Escherichia coli</i> MC1061)	1.6%
	黄色ブドウ球菌 (スタフィロコッカス・アウレウス) (<i>Staphylococcus aureus</i> 209P)	0.8%
	枯草菌 (バシルス・ズブチリス) (<i>Bacillus subtilis</i>)	0.2%

【0039】先願発明の口腔用組成物では、抗菌性が不十分であったアクチノバシルス・アクチノマイセテム・コミタンス ATCC29523に対しても、本発明のマスティック抽出エキスは、MICが0.2%と、非常に高い抗菌性を示すことがわかる。

【0040】また、先願発明の有効成分である4種の、それぞれの生薬抽出エキスのポルフィロモナス・ギンギヴァーリス 381に対するMICが、0.25~2%の範囲であるのに対し、本発明のマスティック抽出エキスでは、<0.005%と、この細菌に対して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る。

【0041】同様に、先願発明の有効成分である4種の、プレボテラ・インターメディア ATCC25261に対するMICが、0.25~2%の範囲であるのに対し(先願公開公報、段落番号[0023])、本発明のマスティック抽出エキスでは、1.6%と、この細菌に対してマスティック抽出エキスは、先願の4種の生薬抽出エキスと同等程度の抗菌性を示すことがわかる。

【0042】上記試験結果から、本発明のマスティック抽出エキスは、試験したいずれの歯周病関連細菌に対しても、十分な抗菌性を有することが明らかとなった。

【0043】
製造例2：先願発明の有効成分の抽出エキスを含む本発明の歯周病予防又は治療用組成物の製造

1)ピンロウジの抽出エキスの製造

ピンロウジ100 gを刻んで水1000 mlを加え、液量が500 mlになるまでとろ火で煎じた後、固形物を濾別し、濾液をシロップ状になるまで減圧濃縮してピンロウジ軟稠エキスを得た。このピンロウジ軟稠エキスの1 gは、原生薬換算8 gに相当する。

【0044】2)カンゾウ及びニクズクの抽出エキスの製造

カンゾウ100 gおよびニクズク100 gについてもそれぞれ上記1)と同様な操作を施して軟稠エキスを得た。カンゾウ軟稠エキスの1 gは、原生薬換算2.8 gに相当し、ニクズク軟稠エキスの1 gは、原生薬換算13.4 gに相当する。

【0045】3)抽出エキスの混合

上記製造例1で調製したマスティックオイルと、上記1)及び2)で調製した先願発明の有効成分である、ピンロウジ軟稠エキス、カンゾウ軟稠エキス及びニクズク軟稠エキスを、定法に従って、混練した後、乾燥、細粒化して本発明の歯周病予防又は治療用組成物を得た。

【0046】

製造例3：シコン抽出エキスを含む本発明の歯周病予防又は治療用組成物の製造

1)シコン抽出エキスの製造
ムラサキ0.5 mlにエタノール5 mlを加え、振り混ぜてシコン抽出エキスを得た。

【0047】2)抽出エキスの混合

上記製造例1で調製したマスティックオイルと、上記1)で調製したシコン抽出エキスを、定法に従って、混練した後、乾燥、細粒化して本発明の歯周病予防又は治療用組成物を得た。

【0048】製剤例1：洗口含嗽剤

1)処方

上記製造例2又は3で調製した細粒化された歯周病予防又は治療用組成物1gを、水で5倍に希釈して、洗口含嗽剤とした。

【0049】2)使用方法

例えば、就寝前に、歯ブラシで3分間ブラッシングした後、本発明の洗口含嗽剤で口腔内洗浄する。

【0050】製剤例2：歯磨き剤

1)処方

下記表2に示す処方でマスティックペーストを調製した。

【0051】

【表2】

表2：マスティックペーストの処方

成分	混合割合(重量%)
マスティックオイル*)	5.00
グリチルリチン酸	0.20
濃グリセリン	30.00
エタノール	20.00
エコーガム	3.00
精製水	41.80

*) 上記製造例1で調製したマスティックオイルを使用。

【0052】2)使用方法

フロントページの続き

(51)Int.Cl.¹

A 6 1 P 1/02
31/04

識別記号

F I

A 6 1 P 1/02
31/04

(56)参考文献 特開 平6 - 157259 (J P , A)
特開 平1 - 226823 (J P , A)
米国特許5637290 (U S , A)
Int. Biodeteriorat
ion & Biodegradati
on, 1995, Vol. 36, No. 3
/ 4, pp. 411 - 420

40 (58)調査した分野(Int.Cl.¹, D B 名)
A61K 35/78
A61K 7/26
A61K 9/70 401
BIOSIS (D I A L O G)
C A (S T N)
MEDLINE (S T N)

(5)

特許3389556

10

* 一般的に使用されている練り歯磨き剤を歯ブラシに加え、その上に、上記1)で調製したマスティックペースト1gを加えて通常通りのブラッシングを行う。

【0053】製剤例2の歯磨き剤と、上記製剤例1の洗口含嗽剤とを併用することで、歯周病の予防・治療において、より高い効果が得られる。

【0054】

【発明の効果】本発明の有効成分であるマスティック抽出エキスは、アクチノバシルス・アクチノマイセテム・
10 コミタンス ATCC29523を含む歯周病原細菌を十分に抑制することができ、口腔内の洗浄や、歯周病の予防、治療などに極めて有効である。また、う食を発現させる菌に対しても低濃度のマステック抽出エキスで発育防止の効果がある。

【0055】本発明のマスティック抽出エキスと、先願発明の4種の有効成分との組み合わせとからなる歯周病予防又は治療用組成物は、歯周病原細菌に対してより抗菌性が高く、かつ、口腔内の有益な常在菌に悪影響を与えないという適度な殺菌力を有し、歯肉を強化でき、しかも口腔内の免疫力を向上させることができる。

【0056】本発明のマスティック抽出エキスと、シコン抽出エキスとの組み合わせからなる歯周病予防又は治療用組成物によれば、歯周病原細菌を殺菌することができ、同時に、歯周病原細菌によって破壊された歯肉等の組織の回復を促進することができる。

【0057】本発明の洗口含嗽剤及び歯磨き剤は、それぞれ、うがい又は歯磨きをするだけで、歯周病の予防・治療に有効である。さらに、これらを併用することで、より高い歯周病の予防・治療効果が得られる。

*30