

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第6055623号
(P6055623)

(45) 発行日 平成28年12月27日(2016. 12. 27)

(24) 登録日 平成28年12月9日(2016. 12. 9)

(51) Int. Cl.	F 1
A 6 1 K 36/185 (2006. 01)	A 6 1 K 36/185
A 6 1 K 36/48 (2006. 01)	A 6 1 K 36/48
A 6 1 K 36/22 (2006. 01)	A 6 1 K 36/22
A 6 1 K 36/752 (2006. 01)	A 6 1 K 36/752
A 6 1 K 36/30 (2006. 01)	A 6 1 K 36/30
請求項の数 6 (全 15 頁) 最終頁に続く	

(21) 出願番号	特願2012-164617 (P2012-164617)	(73) 特許権者	508365850
(22) 出願日	平成24年7月25日(2012. 7. 25)		有限会社漢方歯科医学研究所
(65) 公開番号	特開2014-24771 (P2014-24771A)		神奈川県中郡大磯町西小磯56-1 大磯 プレイス3-103
(43) 公開日	平成26年2月6日(2014. 2. 6)	(74) 代理人	110002354
審査請求日	平成27年2月10日(2015. 2. 10)		特許業務法人平和国際特許事務所
		(74) 代理人	100086759
			弁理士 渡邊 喜平
		(74) 代理人	100100608
			弁理士 森島 なるみ
		(72) 発明者	渡辺 秀司
			神奈川県三浦郡葉山町下山口1118
		(72) 発明者	鈴木 光雄
			東京都千代田区平河町二丁目16番2-1 713号
		最終頁に続く	

(54) 【発明の名称】 歯周病予防・治療用組成物及び化粧品用保存剤

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

ハスの葉の超臨界抽出物及び鶏血藤の超臨界抽出物を有効成分とする歯周病予防・治療用組成物の製造方法であって、

前記超臨界抽出に用いる抽出溶媒が二酸化炭素である方法。

【請求項2】

さらに、マスティック、グレープフルーツ、シコン（紫根）、ニクズク、ビンロウジ、ヨモギ、オオバク、ボタンビ、オウゴン、ダイオウ（大黃）、ノギクカ、ヤクモソウ、熊笹、及びプロポリスからなる群から選択される植物成分を含有する請求項1に記載の歯周病予防・治療用組成物の製造方法。

【請求項3】

塗布剤、歯磨き剤、洗口含嗽剤（うがい薬）、リンス液又はパップ剤の形態で使用される請求項1又は2に記載の歯周病予防・治療用組成物の製造方法。

【請求項4】

前記塗布剤が、ジェル状である請求項3に記載の歯周病予防・治療用組成物の製造方法。

【請求項5】

前記ハスの葉の抽出物の含有量が、0.5重量%以上である請求項1～4のいずれかに記載の歯周病予防・治療用組成物の製造方法。

【請求項6】

ハスの葉の超臨界抽出物及び鶏血藤の超臨界抽出物を有効成分とするインプラント周囲炎（ペリインプラントタイティス）予防・治療用組成物の製造方法であって、

前記超臨界抽出に用いる抽出溶媒が二酸化炭素である方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、歯周病予防・治療用組成物及び化粧品用保存剤に関する。

【背景技術】

【0002】

慢性（成人性）歯周炎は、歯肉溝細菌叢を構成する常在菌のうち、主にグラム陰性嫌気性桿菌と呼ばれる細菌群の増殖により、歯周組織に引き起こされる慢性感染症である。加齢とともに罹患率が上昇し、40歳代以降の多くが限局性あるいは広汎性の歯周炎に罹患していると言われている。本疾患の実体は、歯周組織の慢性化膿性炎である。本疾患の予防及び治療は、歯ブラシによる機械的清掃による日常的な手入れや、外科的処置に依存する部分が多く、予防及び又は治療手段にさらなる向上が望まれている。また、近年では、歯周病や齲蝕等によって失った歯を補うためのインプラントの使用が広がりを見せており、インプラント周囲炎（ペリインプラントタイティス）の問題も生じている。

【0003】

特許文献1には、ビンロウジ（檳榔子）、カンゾウ（甘草）、ニクズク（肉蔻）、及びヤクモソウ（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が開示されている。

【0004】

ポルフィロモナス・ジンジヴァーリス（*Porphyromonas gingivalis*（P. g.））は歯周病患者に高頻度かつ特徴的に検出される細菌であり、強いタンパク分解活性や、骨吸収誘導活性の強い内毒素を持つことから、慢性歯周炎の原因菌の一つと考えられている。歯周ポケットにおける本菌の増減が慢性歯周炎の病態の変化に一致することから、本菌に対する直接的な抗菌性あるいは、歯周病の主症状の一つである骨吸収の阻害作用のある物質は、慢性歯周炎の予防や進行の抑制に有効である。特許文献1の組成物は主に、歯周病原細菌を抑制することで効果を発揮する。

【0005】

本発明者は、特許文献1の組成物とは異なる作用機序で歯周病の予防及び又は治療に効果のある成分を探索し、鶏血藤と呼ばれる植物が、強い破骨細胞の分化・延命抑制作用、歯周病の原因菌に対する抗菌作用、活性酸素種除去作用を有することを見出し、特許出願を行っている（特許文献2）。

【0006】

歯槽骨等の骨組織は、骨芽細胞により形成され、破骨細胞により破壊・吸収が絶え間なく繰り返される動的な組織である。この骨吸収と骨形成のバランスが崩れて発生するのが骨粗鬆症であるが、歯周病においても、類似のメカニズムで歯槽骨が破壊され、歯を失う原因となる。

【0007】

鶏血藤は、強い破骨細胞の分化・延命抑制作用を有する。さらに、鶏血藤は、インプラント周囲炎（ペリインプラントタイティス）（*Peri-implantitis*）の予防又は治療用としても有効である（特許文献2）。

【0008】

一方、ハス（蓮、学名：*Nelumbo nucifera*）は、スイレン科のハスの成熟果実を生薬名「石蓮子」、果皮を除いた種子を生薬名「蓮肉」あるいは「蓮子」と呼び、鎮静、滋養強壮薬として利用されてきた。

近年、口臭の原因となるメチルメルカプタン発生のカギとなる口腔細菌由来のメチオナーゼを阻害することによる口臭抑制のために、各種の生薬を用いることが提案されており、この目的でハスを用いることができることが開示されている（特許文献3）。

10

20

30

40

50

しかしながら、ハスが、歯周病原細菌や齲蝕原性細菌等の口腔内細菌に対して殺菌効果を有していることは知られていなかった。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0009】

【特許文献1】特許第3389556号公報

【特許文献2】特開2010-138100号公報

【特許文献3】特開2012-17338号公報

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

10

【0010】

鶏血藤は、強い破骨細胞の分化・延命抑制作用、活性酸素種除去作用を有しているが、鶏血藤のみでは歯周病菌の抑制という点では満足できる効果が得られない場合もあることを本発明者は見出した。

そこで、本発明者は、歯周病原細菌の抑制に効果のある新たな植物由来成分を探索し、ハスが歯周病原細菌及び齲蝕原性細菌に対して顕著に優れた殺菌効果を示すことを見出した。

さらに、鶏血藤とハスとを組み合わせると、重度の歯周病患者や、インプラントを移植した患者においても、高い治療効果が得られることを見出し、本発明を完成させた。

【0011】

20

本発明の目的は、ハスの抽出物を有効成分とする歯周病予防・治療用組成物を提供することである。

また、本発明の他の目的は、ハスの抽出物及び鶏血藤を有効成分とするインプラント周囲炎（ペリインプラントタイティス）予防・治療用組成物を提供することである。

【課題を解決するための手段】

【0012】

本発明によれば、以下の歯周病予防・治療用組成物、インプラント周囲炎（ペリインプラントタイティス）予防・治療用組成物、及び化粧品及び口腔化粧品用保存剤が提供される。

1. ハスの抽出物を有効成分とする歯周病予防・治療用組成物。

30

2. さらに、鶏血藤又はその抽出物を含有する1に記載の歯周病予防・治療用組成物。

3. さらに、マスティック、グレープフルーツ、シコン（紫根）、ニクズク、ビンロウジ、ヨモギ、オオバク、ボタンピ、オウゴン、ダイオウ（大黃）、ノギクカ、ヤクモソウ、熊笹、及びプロポリスからなる群から選択される植物成分を含有する1又は2に記載の歯周病予防・治療用組成物。

4. 塗布剤、歯磨き剤、洗口含嗽剤（うがい薬）、リンス液又はパップ剤の形態で 사용되는1～3のいずれかに記載の歯周病予防・治療用組成物。

5. 前記塗布剤が、ジェル状である4に記載の歯周病予防・治療用組成物。

6. 前記ハスの抽出物の含有量が、0.5重量%以上である1～5のいずれかに記載の歯周病予防・治療用組成物。

40

7. 前記ハスの抽出物が、二酸化炭素を抽出溶媒とする超臨界抽出法によって得られたものである1～6のいずれかに記載の歯周病予防・治療用組成物。

8. ハスの抽出物及び鶏血藤を有効成分とするインプラント周囲炎（ペリインプラントタイティス）予防・治療用組成物。

9. ハスの抽出物を含む化粧品及び口腔化粧品用保存剤。

【発明の効果】

【0013】

本発明によれば、ハスの抽出物を有効成分とする歯周病予防・治療用組成物が提供できる。

【図面の簡単な説明】

50

【0014】

【図1】被験者Aの治療効果の推移を示すグラフである。

【図2】被験者Bの治療効果の推移を示すグラフである。

【図3】被験者Cの治療効果の推移を示すグラフである。

【図4】被験者Dの治療効果の推移を示すグラフである。

【図5】被験者Eの治療効果の推移を示すグラフである。

【図6】被験者Fの治療効果の推移を示すグラフである。

【図7】被験者Gの治療効果の推移を示すグラフである。

【図8】被験者Hの治療効果の推移を示すグラフである。

【図9】被験者Iの治療効果の推移を示すグラフである。

10

【図10】被験者Jの治療効果の推移を示すグラフである。

【図11a】被験者Aのジェル使用前のインプラント歯周炎患部を示す写真である。

【図11b】被験者Aのジェル使用約3ヶ月後のインプラント歯周炎患部を示す写真である。

【発明を実施するための形態】

【0015】

以下、本発明を詳細に説明する。

本発明のハスの抽出物を有効成分とする歯周病予防・治療用組成物は、ハスの抽出物を有効成分として含有することを特徴とする。

【0016】

20

本発明で用いる「ハス（蓮）」は、学名*Nelumbo nucifera*、英名Lotusであり、インド原産のハス科多年性水生植物である。

【0017】

本発明で用いる「ハスの抽出物」は、ハスの植物体から抽出したものであれば部位は特に問わないが、葉から抽出したものであることが特に好ましい。

抽出方法は、特に限定されないが、超臨界抽出法が好ましい。超臨界抽出法によれば、低温での抽出が可能であり、抽出物に溶媒が残留せず、抽出成分の劣化や変性が起こりにくい。また、抽出溶媒は特に限定されず、抽出物のその後の加工に応じて適切なものを選択すればよいが、二酸化炭素を用いることが好ましい。

超臨界抽出法によって抽出されたハスの抽出物は、通常、薄い琥珀色のやや粘性のある液体である。

30

【0018】

得られたハスの抽出物は、そのまま、希釈又は濃縮して用いることができる。

ハスの抽出物を希釈液とした場合のハス成分濃度は、目的に応じて適宜調整すればよい。例えば、ハス抽出物を保存剤、特に後述する化粧品及び口腔化粧品用の保存剤として使用する場合であれば、ハス成分濃度を0.1重量%以上とすることが好ましい。抗菌剤として使用する場合であれば、0.5重量%以上とすることが好ましく、1重量%以上とすることがより好ましく、3重量%以上とすることが特に好ましい。

また、ハスの抽出物はさらに濃縮してエキス状としてもよいし、凍結乾燥して粉末又は顆粒等としてもよい。

40

【0019】

本発明で用いるハスの抽出物は、後記する試験例で示す通り、歯周病原細菌や齲蝕原性細菌等の口腔内細菌全般に対して高い殺菌効果を有する。従って、ハスの抽出物を有効成分として含有する本発明の歯周病予防・治療用組成物は、歯周病の予防及び治療に有効である。

【0020】

また、本発明のインプラント周囲炎（ペリインプラントタイティス）予防・治療用組成物は、ハスの抽出物及び鶏血藤を有効成分とすることを特徴とする。

ハスの抽出物には各種の口腔内細菌に対する強力な殺菌作用があり、鶏血藤には歯槽骨吸収を抑制する作用がある（特許文献2）。これらを併用したところ、歯周病原細菌や齲

50

蝕原性細菌全般を抑制しながら、歯槽骨を強固にするという相乗的な効果が得られ、優れたインプラント周囲炎の予防・治療効果が得られた。

【0021】

ハスの抽出物に、さらに鶏血藤又はその抽出物を配合することにより、ハスの抽出物の歯周病原細菌及び齦蝕原性細菌に対する高い殺菌効果と、鶏血藤の強い破骨細胞の分化・延命抑制作用による相乗効果によって、歯周病に対してだけでなく、インプラント周囲炎（ペリインプラントタイティス）に対しても顕著な予防・治療効果が得られる。

【0022】

本発明で用いる「鶏血藤」は公知の生薬であり、例えば、マメ科に属する密花豆（*Spatholobus suberectus* Dunn）、光葉密花豆（*S. harmandi* Gagnep）、紅血藤（*S. sinensis* Chun et T, Chen）、香花崖豆藤（*Millettia dielsiana* Harms）、豊城崖豆藤（*M. nitida* Benth. var. *hirsutissima* Z. Wei）、崖豆藤（*M. gentiliana* Level）、美麗根崖豆藤（*M. speciosa* Champ.）、網羅崖豆藤（*M. reticulata* Benth）、常春油麻藤（*Mucuna sempervirens* Hemsl.）、白花油麻藤（*M. birdwoodiana* Tutcher）、褐毛藜豆（*M. castanea* Merr）、巴豆藤（*Craspedolobium schochii* Harms）、マツブサ科に属する内南五味子（*Kadsura interior* A. C. Smith）、異型南五味子（*K. heteroclita* (Roxb.) Craib）、鉄箍散（*Schisandra propinqua* (Wall.) Baill. var. *sinensis* Oliv.）を包含する。

【0023】

本発明では、上記各種の植物からなる鶏血藤の乾燥した茎、つる、根をそのまま、若しくは切断、粉碎等したものをを用いてもよいし、或いは、鶏血藤の乾燥した茎、つる、根と、適当な溶媒（例えば、水又は熱水）とを接触させ、得られた抽出物を用いることもできる。また、抽出物の形状も特に制限されず、液状、軟稠エキス状、粉末状、顆粒状等のものをを用いることができる。

【0024】

本発明で用いる鶏血藤の抽出物は、例えば、次のようにして製造することができる。

鶏血藤の茎、つる、根の乾燥物を、水若しくは熱水、アルコール等の有機溶媒に接触させ、必要に応じて加熱することによって抽出する。若しくは超臨界抽出法によって抽出してもよい。

鶏血藤の抽出物中の鶏血藤成分濃度は、必要に応じて適宜調整すればよいが、例えば、鶏血藤の乾燥物200gを1Lの水に加え、加熱することで20%とすることができる。得られた20%抽出物を、さらに必要に応じて希釈して用いることができる。

鶏血藤の抽出物はさらに濃縮してエキス状としてもよいし、凍結乾燥して粉末又は顆粒等としてもよい。

【0025】

本発明の化粧品及び口腔化粧品用保存剤は、ハスの抽出物を含むことを特徴とする。

上記本発明で用いるハスの抽出物は、口腔内細菌に対して高い抗菌性を有し、化粧品、特に口腔化粧品用の保存剤として有用である。

【0026】

また、本発明の歯周病予防・治療用組成物及びインプラント歯周炎予防・治療用組成物（以下、両方を合わせて本発明の組成物という）には、上記有効成分以外に、歯周病の予防・治療に有効な薬効成分を配合することもできる。このような成分としては、例えば、歯周病原細菌に対する抗菌活性を有する成分、消炎剤等が挙げられる。上記の成分は、1種のみを用いてもよいし、2種以上を組み合わせ用いてもよい。

【0027】

歯周病原細菌に対する抗菌活性を有する成分としては、公知の抗菌剤を用いることがで

き、例えば、マスティック、グレープフルーツ、シコン（紫根）、ニクズク、ビンロウジ、ヨモギ、オオバク、ボタンピ、オウゴン、ダイオウ（大黄）、ノギクカ、ヤクモソウ、熊笹、プロポリス等の植物成分が好ましく、マスティック、グレープフルーツ等の植物成分がより好ましい。

【0028】

本発明の組成物は、各種の剤形で用いることができるが、塗布剤、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か、歯磨き剤、洗口含嗽剤（うがい薬）、リンス液として用いることが好ましい。

塗布剤としては、ジェル状であることが好ましい。

【0029】

本発明の組成物には、上記成分の他、用途や剤形に応じて、溶媒、香料、清涼剤、甘味剤、着色剤、界面活性剤、潤滑剤、増粘剤、pH調整剤、防腐剤、賦形剤、消炎剤、薬用成分等の通常口腔用に用いられている添加剤をさらに含むことができる。上記添加剤は、1種のみを用いてもよいし、2種以上を組み合わせて用いてもよい。

【0030】

溶媒としては、エタノール、水等の生体適合性の良いものを用いることが好ましい。

【0031】

香料としては、メントール、ペパーミント油、スペアミント油、オレンジ油、レモン油、ユーカリ油、ハッカ油、アカシア油、ウイキョウ油、クエントウ油、カラムス油、ショウノウ油、ニッケイ油、ケイ皮油、ケイ葉油、バラ油、ビャクダン油、チョウジ油、ハーブ油、バナナ油、リンゴ油、サリチル酸メチル、カルボン、アネトール、リモネン等のテルペン類；及び調合香料等が挙げられる。

【0032】

甘味料としては、サッカリン、サッカリンナトリウム、キシリトール、ステビオサイド、ステビアエキス、レバウディオサイド、パラメトキシシンナミックアルデヒド、ネオヘスベリジルジヒドロキシカルコン、ペリラルチン、タウマチン、グリチルチン、グリチルリチンモノグルコサイド、ヘルナンズルチン、トレハロース、アスパルテーム、ソルビット等が挙げられる。

また、調味剤として、梅果実エキス、乳酸、乳酸ナトリウム等を配合してもよい。

【0033】

着色剤としては、青色1号、黄色4号等の法定色素、二酸化チタン、カルメル等が挙げられる。

【0034】

界面活性剤としては、アニオン界面活性剤、カチオン界面活性剤、両性界面活性剤、非イオン界面活性剤等が挙げられる。具体的には、アルキル硫酸塩、アルキルベンゼンスルホン酸塩、ショ糖脂肪酸エステル、ラクトース脂肪酸エステル、ラウロイルサルコシン塩、N-アシルグルタミン酸塩、 α -オレフィンスルホン酸塩、2-アルキル-N-カルボキシー-N-ヒドロキシエチルイミダゾリウムベタイン、N-アシルタウリン塩、アルキロールアマイド、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油又はその脂肪酸エステル、ポリグリセリン脂肪酸エステル、ソルビタン脂肪酸エステル、脂肪酸エステル、ポリエチレングリコール脂肪酸エステル、プロピレングリコール脂肪酸エステル等が挙げられる。

【0035】

潤滑剤としては、ソルビトール、マルチトール、キシリトール、ラクチトール等の糖アルコール；グリセリン、1, 3-ブチレングリコール、1, 2-ペンタンジオール、ポリエチレングリコール、ポリプロピレングリコール、ジプロピレングリコール等の多価アルコール等が挙げられる。

【0036】

増粘剤としては、カルボキシビニルポリマー、カルボキシメチルセルロースナトリウム（セルロースガム）、メチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、カラギーナン、

10

20

30

40

50

アルギン酸ナトリウム等のアルギン酸アルカリ金属塩、ジュランガム、キサントガム、グアガム、トラガントガム、カラヤガム、ビーガム、アラビアガム等のガム類；ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、シリカゲル、アルミニウムシリカゲル等が挙げられる。

【0037】

pH調整剤としては、クエン酸、リンゴ酸、リン酸、酢酸等の有機酸及びその塩類；炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素カリウム、炭酸カルシウム、炭酸水素カルシウム、炭酸アンモニウム、炭酸水素アンモニウム、炭酸カリウムナトリウム、炭酸リチウム、尿素、アミノ酸オリゴマー、塩化ナトリウム、塩化カルシウム、硝酸カルシウム、硫酸カルシウム、グリセロリン酸カルシウム、水酸化カルシウム等の無機酸カルシウム塩、乳酸カルシウム、酢酸カルシウム、マロン酸カルシウム、クエン酸カルシウム、グルコン酸カルシウム、グリセリン酸カルシウム、酒石酸カルシウム、フィチン酸カルシウム等の有機酸カルシウム塩等が挙げられる。

10

【0038】

防腐剤としては、メチルパラベン、エチルパラベン、ブチルパラベン、イソプロピルパラベン、プロピルパラベン等のパラオキシ安息香酸エステル類、安息香酸ナトリウム等の安息香酸塩、塩酸アルキルジアミノエチルグリシン、フェノキシエタノール、ソルビン酸等が挙げられる。

【0039】

消炎剤としては、例えば、グリチルリチン酸及びその塩類、グリチルレチン酸及びその塩類、トラネキサム酸、塩化リゾチーム、オウバクエキス、トウキ軟エキス、酢酸d l- α トコフェロール、ニコチン酸d l- α トコフェロール、イブシロアミノカプロン酸、アズレンスルホン酸塩、ジヒドロコレステロール、エピジヒドロコレステリン等が挙げられる。

20

【0040】

薬効成分としては、アラントイン、酢酸トコフェロール、イソプロピルメチルフェノール、デキストラーゼ、クロロフィル、銅クロロフィルナトリウム、フラボノイド、ムタナーゼ、リゾチーム、アミラーゼ、プロテアーゼ、溶菌酵素、スーパーオキシドディスムターゼ、イブシロンアミノカプロン酸、アルミニウムアラントイン、アルミニウムクロロヒドロキシアラントイン、ジヒドロコレスタノール、ビスボロール、グリセロフォスフェート、水溶性無機リン酸化合物、フッ化ナトリウム、モノフルオロリン酸ナトリウム、フッ化スズ、フッ化カリウム、フッ化ケイ素酸ナトリウム、フッ化アルミニウム、フッ化銀、フッ化水素酸ヘキシルアミン、フッ化水素酸デカノールアミン、フッ化水素酸オクタデセニルアミン等のフッ化物、エデト酸、クエン酸亜鉛、塩化亜鉛、グルコン酸銅、グルコン酸クロルヘキシジン、塩化銅、ポリリン酸塩、ピロリン酸塩、ビタミンA、ビタミンC、ビタミンE、ビタミンB₆、パントテン酸塩等のビタミン類、グリシン、リジン、ヒスチジン等のアミノ酸類、塩化ナトリウム、重曹、乳酸アルミニウム、硝酸カリウム、ザルコシネート、カテキン類等のポリフェノール化合物類、生薬等が挙げられる。

30

【実施例】

【0041】

40

〔試験例1〕

下記試験により、ハスの抽出物が歯周病原細菌及び齲蝕原性細菌に対して殺菌作用を有することを検証する。

【0042】

(1) ハス抽出物の製造

乾燥したハス葉1kgを裁断・粉碎し、熱水に2時間浸漬した後、食品用酵母を加えて3日間発酵させ、加温、殺菌後、布フィルターで濾過して濾液を得た。この濾液から、二酸化炭素を抽出溶媒として用いる超臨界抽出法によって、薄い琥珀色でやや粘性の有るハス抽出物5mLを得た。

【0043】

50

(2) 鶏血藤、熊笹、グレープフルーツ、及びプロポリスの抽出物の製造

ハスの抽出物と同様に、超臨界抽出法によって、鶏血藤、熊笹、グレープフルーツ、及びプロポリスの抽出物を得た。

【0044】

(3) 供試菌株及び培地

口腔内細菌 *Streptococcus mutans* Ingbritt 株 (表1中では、S. mと略す。以下同様。)、*Streptococcus gordonii* DL-1 株 (S. g)、*Lactobacillus casei* ATCC393 株 (L. c)、*Actinomyces viscosus* ATCC15987 株 (A. v)、*Porphyromonas gingivalis* ATCC33277 株 (P. g)、*Fusobacterium nucleatum* ATCC25586 株 (F. n) 及び *Prevotella nigrescens* ATCC25261 株 (P. n)、並びに一般細菌として、*Staphylococcus aureus* ATCC10231 株 (S. a) 及び *Escherichia coli* HB101 株 (E. c) を供試した。

【0045】

上記細菌の培養を、brain heart infusion 培地 (BHI; Becton, Dickinson and company, sparks, MD) に、イーストエクストラクト (5mg/mL)、ヘミン (5µL/mL)、及びビタミンK₁ (1µL/mL) を添加した培地 (BHI・Y・H・VK₁ 液体培地) を使用し、口腔内細菌は嫌気条件下 (N₂: 80%、H₂: 10%、CO₂: 10%)、37℃で48時間培養した後、試験に用いた。

【0046】

(4) 最小発育阻止濃度 (MIC) の測定

上記 (1) 及び (2) で得られた供試抽出液原液を、滅菌リン酸緩衝生理食塩水 (PBS) で 2^{-14} まで2倍段階希釈し、各希釈液 1mL 中に上記 (3) で調整済みの供試菌株を 100µL 加えた後、1mL の BHI・Y・H・VK₁ 液体培地に接種して48時間培養した。発育阻止が認められた抽出液濃度を最小発育阻止濃度 (MIC) とした。希釈倍率で示した結果を表1に示す。

【0047】

【表 1】

	菌種	グラム 染色性	希釈倍率				
			鶏血藤	熊笹	グレープフルーツ	プロポリス	ハス
一般細菌	S. a	陽性	32	>8192	4096	8192	>8192
	E. c	陰性	>8192	>8192	1024	16	8192
齧蝕原性 細菌	S. m	陽性	4	>8192	512	256	8192
	S. g	陽性	8	4	2048	8192	>8192
	L. c	陽性	4	>8192	2048	4096	8192
	A. v	陽性	32	4	4096	256	8192
歯周病原 細菌	F. n	陰性	16	8	4096	2048	>8192
	P. g	陰性	>8192	512	4096	>8192	>8192
	P. n	陰性	>8192	128	>8192	>8192	>8192
真菌	C. a	—	64	8	8192	2048	>8192

【0048】

ハスの抽出液は、歯周病原細菌、齧蝕原性細菌及び一般細菌のいずれに対しても、8192倍希釈液又はそれ以上の希釈液で殺菌効果が得られることがわかる。

これに対し、鶏血藤、熊笹、グレープフルーツ及びプロポリスでは、細菌によって、優れた殺菌効果を示すものもあるが、4～16倍希釈程度までしか殺菌効果を示さないものもあることがわかる。

歯周病原細菌である *Fusobacterium nucleatum* に対しては、ハスの抽出物は、他の抽出液に比べて顕著に高い殺菌効果を示す。

【0049】

〔試験例2〕

試験例1(1)で得たハスの抽出物に(2)で得た鶏血藤の抽出物を添加した組成物を用いた下記処方 of ジェル剤を製造し、歯周病及びインプラント周囲炎(ペリインプラントタイティス)のいずれか一方又は両方を患っている患者(10名)に一日1~3回、歯磨き後にジェルを手指で患部に塗布、マッサージすることを、1~3ヶ月間継続してもらい、歯周病及びインプラント周囲炎いずれか一方又は両方の改善状況を歯科医の外観観察(所見・評価)及び患者の感覚で調査した結果を図1~10にグラフ及び表で示す。

10

尚、被験者として選択された患者10名はいずれも、一定期間以上の歯科医による基本歯周病治療及び患者本人による歯磨き等の手入れを行っても、歯周病又はインプラント周囲炎の改善が見られないか、現状以上の改善が望めそうにない症例を有していた。

【0050】

(ジェル剤処方)

ハスの抽出物	3重量%
鶏血藤の抽出物	30重量%
グリセリン	30~50重量%
クエン酸(20%水溶液)	0.1重量%
セルロースガム	5~10重量%
ステビア	0.01~0.05重量%
精製水	残量
合計	100重量%

20

【0051】

図1~10における各所見項目の評価基準は次の通りである。

腫脹：

- [5] 乳頭及び付着歯肉に及んでいる
- [3] 乳頭及び歯肉縁に認められる
- [1] 乳頭の一部に認められる
- [0] 全く認められない

30

【0052】

発赤：

- [5] 乳頭及び付着歯肉に及んでいる
- [3] 乳頭及び歯肉縁に認められる
- [1] 乳頭の一部に認められる
- [0] 全く認められない

【0053】

出血：

- [5] 自然に出血している
- [3] 指圧で認められる
- [1] 指圧でわずかに認められる
- [0] 指圧で全く認められない

40

【0054】

排膿：

- [5] 自然に排膿している
- [3] 指圧で認められる
- [1] 指圧でわずかに認められる
- [0] 指圧で全く認められない

【0055】

歯肉の色：

50

- [5] 暗紅紫
- [3] 暗紅
- [1] 鮮紅
- [0] 淡紅

【 0 0 5 6 】

動揺：

- [5] 唇舌的及び上下に認められる
- [3] 唇舌的に強く認められる
- [1] 唇舌的にわずかに認められる
- [0] 生理的動揺の範囲

10

尚、患者Aについては、インプラントを移植しているため、動揺は無かった。

【 0 0 5 7 】

患者の感覚：

- [5] 変わらない
- [3] 少し良くなった
- [1] 引き締まった
- [0] 大変良くなった

【 0 0 5 8 】

これまで通常の歯周病治療では、なかなか治療効果が上がらなかったいずれの患者でも、歯周病の症状が大きく改善していることが歯科医の所見・評価として認められた。また、歯科医の所見では評価できない患者本人の感覚からも症状が大きく改善していることがわかる。

20

【 0 0 5 9 】

患者Aは、歯周病のみでなく、インプラント周囲炎も伴った症例である。試験開始時のインプラント周囲炎患部の状態、及び試験開始から約3ヶ月後の患部の状態を示す写真を図11a及び図11bに示す。

図11aでは、インプラント部分が見えないほどに赤く腫れ、鬱血していた患部が、図11bのように、腫れが治まり、インプラント部分が完全に見えるまでになったことがわかる。

【 0 0 6 0 】

30

ハスの抽出物と鶏血藤を含む組成物は、歯槽骨を強固にしながら、歯周病原細菌や齲蝕原性細菌を抑制する相乗的な効果が得られ、従来よりも高い歯周病の予防・治療効果、及びインプラント周囲炎の予防・治療効果が期待できる。

【産業上の利用可能性】

【 0 0 6 1 】

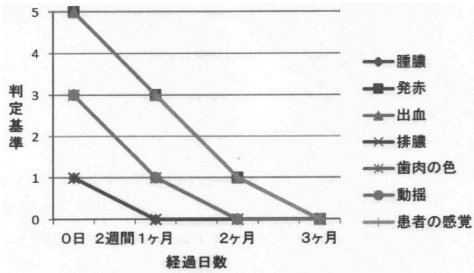
本発明の組成物は、歯周病予防・治療に有用である。

本発明の組成物、特にハスの抽出物に鶏血藤を配合した組成物は、インプラント周囲炎（ペリインプラントタイティス）の予防・治療に有用である。

本発明の組成物は、化粧品、特に口腔化粧品の保存剤としても有用である。

40

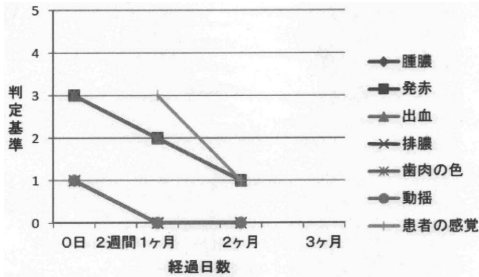
【図 1】



(患者A)

経過日数	0日	2週間	1ヶ月	2ヶ月	3ヶ月
腫脹	1		0	0	0
発赤	5		3	1	0
出血	5		3	1	0
排膿	1		0	0	0
歯肉の色	3		1	0	0
動揺	3		1	0	0
患者の感覚			3	1	0

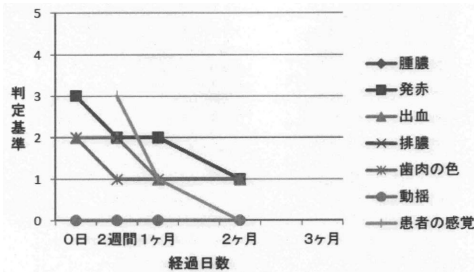
【図 2】



(患者B)

経過日数	0日	2週間	1ヶ月	2ヶ月	3ヶ月
腫脹	1		0	0	0
発赤	3		2	1	0
出血	3		2	1	0
排膿	1		0	0	0
歯肉の色	3		2	1	0
動揺	1		0	0	0
患者の感覚			3	1	0

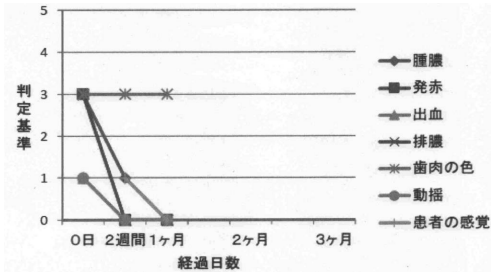
【図 3】



(患者C)

経過日数	0日	2週間	1ヶ月	2ヶ月	3ヶ月
腫脹	3	2	2	1	
発赤	3	2	2	1	
出血	2	2	1	1	
排膿	3	2	2	1	
歯肉の色	2	1	1	1	
動揺	0	0	0	0	
患者の感覚		3	1	0	

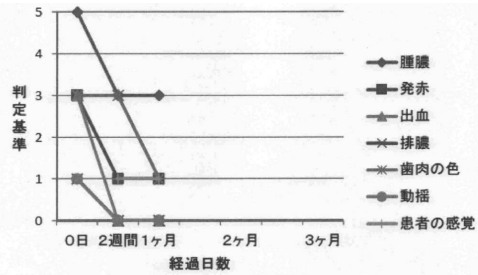
【図 4】



(患者D)

経過日数	0日	2週間	1ヶ月	2ヶ月	3ヶ月
腫脹	3	1	0		
発赤	3	0	0		
出血	1	0	0		
排膿	3	0	0		
歯肉の色	3	3	3		
動揺	1	0	0		
患者の感覚		1	0		

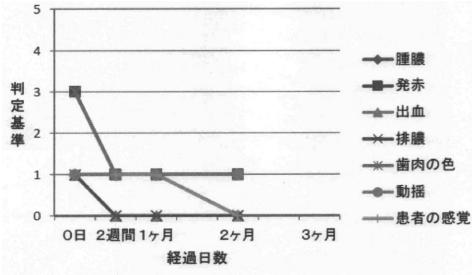
【図 5】



(患者E)

経過日数	0日	2週間	1ヶ月	2ヶ月	3ヶ月
腫脹	5	3	3		
発赤	3	1	1		
出血	3	0	0		
排膿	1	0	0		
歯肉の色	3	3	1		
動揺	1	0	0		
患者の感覚		1	1		

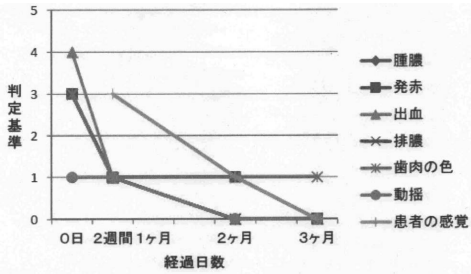
【図 6】



(患者F)

経過日数	0日	2週間	1ヶ月	2ヶ月	3ヶ月
腫脹	1	1	1	0	
発赤	3	1	1	1	
出血	1	0	0	0	
排膿	1	0	0	0	
歯肉の色	3	1	1	1	
動揺	1	1	1	1	
患者の感覚		1	1	0	

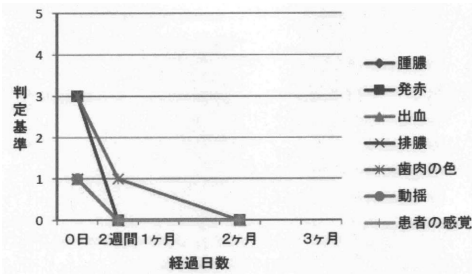
【図 7】



(患者G)

経過日数	0日	2週間	1ヶ月	2ヶ月	3ヶ月
腫脹	3	1	0	0	
発赤	3	1	1	0	
出血	4	1	0	0	
排膿	3	1	0	0	
歯肉の色	3	1	1	1	
動揺	1	1	0	0	
患者の感覚		3	1	0	

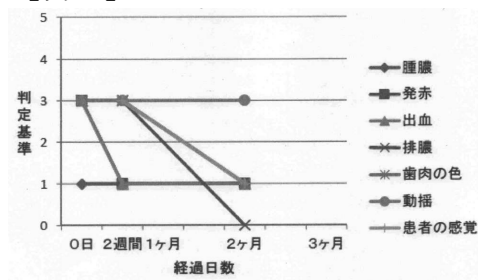
【図 8】



(患者H)

経過日数	0日	2週間	1ヶ月	2ヶ月	3ヶ月
腫脹	3	0	0	0	
発赤	3	0	0	0	
出血	1	0	0	0	
排膿	1	0	0	0	
歯肉の色	3	1	0	0	
動揺	1	0	0	0	
患者の感覚		0	0	0	

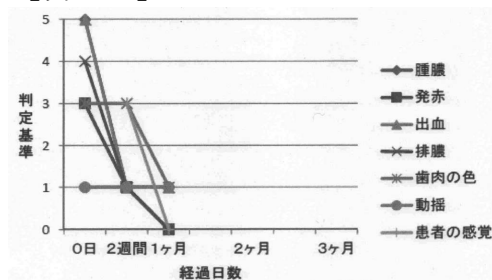
【図 9】



(患者I)

経過日数	0日	2週間	1ヶ月	2ヶ月	3ヶ月
腫脹	1	1			1
発赤	3	1			1
出血	3	1			1
排膿	3	3		0	
歯肉の色	3	3		1	
動揺	3	3		3	
患者の感覚			3		1

【図 10】



(患者J)

経過日数	0日	2週間	1ヶ月	2ヶ月	3ヶ月
腫脹	5	1	0		
発赤	3	1	0		
出血	5	1	1		
排膿	4	1	0		
歯肉の色	3	3	1		
動揺	1	1	1		
患者の感覚		3	0		

【図 11 a】



【図 11 b】



フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

A 6 1 K	36/889	(2006.01)	A 6 1 K	36/889
A 6 1 K	36/282	(2006.01)	A 6 1 K	36/282
A 6 1 K	36/68	(2006.01)	A 6 1 K	36/68
A 6 1 K	36/65	(2006.01)	A 6 1 K	36/65
A 6 1 K	36/539	(2006.01)	A 6 1 K	36/539
A 6 1 K	36/708	(2006.01)	A 6 1 K	36/708
A 6 1 K	36/287	(2006.01)	A 6 1 K	36/287
A 6 1 K	36/533	(2006.01)	A 6 1 K	36/533
A 6 1 K	35/644	(2015.01)	A 6 1 K	35/644
A 6 1 K	9/06	(2006.01)	A 6 1 K	9/06
A 6 1 K	9/08	(2006.01)	A 6 1 K	9/08
A 6 1 K	9/70	(2006.01)	A 6 1 K	9/70
A 6 1 P	1/02	(2006.01)	A 6 1 P	1/02
A 6 1 K	8/97	(2006.01)	A 6 1 K	8/97
A 6 1 K	8/98	(2006.01)	A 6 1 K	8/98
A 6 1 Q	11/00	(2006.01)	A 6 1 Q	11/00

(72)発明者 両角 旦

神奈川県川崎市宮前区神木一丁目7番地28

審査官 鶴見 秀紀

(56)参考文献 中国特許出願公開第101606981 (CN, A)

特開2005-035908 (JP, A)

特開2006-241141 (JP, A)

特開2010-138100 (JP, A)

特開2002-029982 (JP, A)

中国特許出願公開第1253169 (CN, A)

International dental journal, 2007年, Vol.57, No.5, pp. 303-306

Journal of Chinese Medicinal Materials, 2007年, Vol.30, No.4, pp.464-466, Abstract

西北植物学報, 2005年, Vol.25, No.3, pp.578-582, Abstract, 表1, 2

Journal of Medicinal Plants Research, 2009年, Vol.3, No.3, pp.138-141, (abstract)[online]STN, EMBASE, AN.2010022773

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A 6 1 K 36/00-36/9068

A 6 1 K 8/00-8/99

A 6 1 K 35/00-35/768

A 6 1 K 9/00-9/72

A 6 1 P 1/02

A 6 1 Q 11/00

JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamII)

Caplus/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS (STN)