原 著

Coenzyme Q の歯槽膿漏症に対する臨床的効果

松 村 敏 治* 常 光 旭* 可 児 瑞 夫*
本 所 邦 男* 中 村 亮* 根 岸 達 郎*

CLINICAL EFFECT OF COENZYME Q ADMINISTRATION ON HYPERCITRICEMIA OF PATIENTS WITH PERIODONTAL DISEASE

BY

Toshiharu MATSUMURA, Akira TSUNEMITSU, Mizuo KANI,
Kunio HONJO, Ryo NAKAMURA and Tatsuro NEGISHI

It has been previously observed that the blood citric acid content of patients with severe early destructive periodontal disease is significantly higher than normal, and that the cellular metabolic activity in the periodontal tissues is depressed under the hypercitrismic conditions. It seems, therefore, likely that in the treatment on some patients with periodontal disease whose blood citrate levels are high, a systemic therapy should be considered for the specific purpose of lowering blood citrate in an effort to stimulate cellular activity in the periodontal tissues.

More recently, we and our coworkers have newly found that coenzyme Q (ubiquinone) improves the disturbed metabolism of citric acid induced by alloxan-diabetes or ascorbic acid deficiency. These experiments urged us to administrate this drug to patients with periodontal disease.

This communication deals with the clinical investigations regarding the effect of coenzyme Q₇ on the hypercitrismicemia of patients with periodontal disease.

The oral administration of coenzyme Q₇, at a daily dose of 30 mg., everyday for 10 days was effective to improve the hypercitrismicemia of 35 cases with periodontal disease. The side effect of this drug was not found in all test subjects. Those individuals whose blood citrate levels were remarkably restored to normal levels exhibited a good periodontal response to local treatment with the improvement of systemic conditions.

緒 言

歯槽膿漏症の予防, 治療に際して充分な効果を期待しようとするならば, 局所療法を優先的に

つ徹底に行ない局所原因を除去することは勿論であるが, 同時に局所療法の効果を増強せしめ再発を防止するために, 是非とも全身療法が必要な場合がある。一体, 歯槽膿漏症の患者にはどのような代謝障害があり, その代謝障害が歯周組織の細胞の代謝活性にどのように反映して抵抗減弱状態を誘発しているのか, さらに, その代謝障害を正常化することによつて歯周組織がどのように健康な状態に回復するものか等の諸問題を明確に把

* 大阪大学歯学部予防歯科学教室
(主任: 松村敏治教授)

Department of Preventive Dentistry, Osaka University Dental School (Director: Toshiharu Matsumura)

昭和 42 年 10 月 2 日受付

握しなければ、歯槽膿漏症の全身療法の意味は極めてあいまいなものとなるであろう。

既に、われわれは歯槽膿漏症の高度なものには血液クエン酸レベルが高く、クエン酸負荷試験の結果、クエン酸代謝に酸化障害がある場合が多いことを見出した¹⁾²⁾。また、実験的に動物をアロキサン投与、あるいはビタミンC欠乏などの手段で蛋白異化を亢進せしめた状態におくと、血液クエン酸のレベルは上昇してくる。かかる高クエン酸血症下では病理組織学的にも生化学的にも、歯周組織の代謝活性は著しく低下していることが明らかにされている³⁻⁹⁾。近時、Tanner¹⁰⁾は高クエン酸食飼育、またはクエン酸ソーダ注射をラットに長期間行なつて、実験的に歯槽骨にびまん性の骨萎縮と吸収を作り出すことに成功し、クエン酸と歯周疾患の関係について興味深い裏付けを行なった。かかる動物実験から、ヒトの場合でも高クエン酸血症状態下では歯周組織が局所的原因に対して抵抗減弱状態にあり、特に歯槽骨が脆弱になっていると考えられる。それ故、患者の全身機能を調べ、もし血中クエン酸レベルが高い場合には、全身療法によつてクエン酸レベルを下げる療法を行なうことが是非とも必要なことである。

Coenzyme Q (ubiquinone とともいう) は最も新しく発見された補酵素の1つである。この物質は人体にはイソプレノイド基の数が10のもの、すなわち CoQ₁₀ として存在し主として細胞のミトコンドリア内に分布し、肝、肺、腸に多く含まれている¹¹⁾。本物質は終末酸化系の中で flavoprotein と cytochrome b の間に位置し、その化学構造および生理作用上では共にビタミンE およびビタミンK₁, K₂ に類似した点が少なくないが、終末酸化の電子伝達以外の作用はまだよく知られていない。それ故、臨床的応用に関する報告も非常に少ない現状である。

著者ら¹²⁾¹³⁾はビタミンC欠乏、あるいはアロキサン糖尿時にみられる高クエン酸血症は CoQ₇ 投与によつてある程度正常化されるという基礎実験から、歯槽膿漏症患者にみられる高クエン酸血症に対して臨床的使用を試みた。その結果、はなはだ興味ある成績をえたので報告する。

検査材料と方法

本検査に用いた材料は3月から8月の間に大阪大学歯学部付属病院の外来を訪れた患者35名であり、歯槽膿漏症の3大徴候を有し、空腹安静時の血液クエン酸値が何れも3.0mg/dl以上(正常健康人の血液クエン酸値は1.0~2.5mg/dlである¹⁾²⁾)のものである。患者の年齢および性は表1に示すごとくである。血液クエン酸値が高まる特定の内科疾患、すなわち糖尿病、動脈硬化症、副甲状腺機能亢進症などのある患者はこの検査から除外した。

(1) 前処置

数日にわたつて歯石除去、咬合調整、噴霧洗滌などを行ない、局所的原因と思われる諸因子を除去した。このような処置で歯肉の自・他覚的症状はかなり改善されるが、完全には消退しない。通常ある程度改善された状態は前処置完了後1週間位で、余り軽快も悪化もせずに安定しているものが多い。この時期に血液クエン酸量¹⁴⁾と局所的、全身的症状を詳細に記載した。

(2) CoQ₇ 投与法

前処置終了1週間後に患者に CoQ₇ 粉末1日30mgを毎食後10mgづつ経口投与した。投与10日目に再来院させ、再び血液クエン酸量を測定し、局所ならびに全身症状を記載した。この間、ビタミン剤やホルモン剤などの薬剤はとらないように指導した。また、観察期間中に来院したものには、リパノール液での洗滌以外の一切の局所療法は避けた。

(3) 効果判定の基準

CoQ₇ 投与による臨床的効果の判定基準は血液クエン酸レベルの変動を主とし、併せて、歯肉所見：盲嚢内よりの出血、排膿や歯肉の腫脹、歯牙動揺度を投与前後についてできるだけ主観を排し、自覚的並びに他覚的に scoring methods によつて詳細に記載し、併せて全身的自覚症状も併記した。

他覚的症状の判定には盲嚢よりの出血、排膿として：歯肉縁を軽く指で触れることにより出血・

表 1 CoO_7 の歯槽膿漏症に対する臨床効果

症 例	患 者 名	年 令	性 别	血 液 力 エ ン 酸 mg/dl		投 与 前												投 与 后												總 合 得 点		總 合 得 点 差
						自覚の症状						他覚の症状						自覚の症状						他覚の症状								
						司 所			全 身			司 所			全 身			司 所			全 身											
				不快 感	出血 血	咬合 力	食 欲 減	疲 勞 感	排 膿 痛	歯 牙 動 搖	不快 感	出血 血	咬合 力	食 欲 減	疲 勞 感	排 膿 痛	歯 牙 動 搖	不快 感	出血 血	咬合 力	食 欲 減	疲 勞 感	排 膿 痛	歯 牙 動 搖								
I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X	XI	XII	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X	XI	XII	投 与 前	投 与 后							
1.		27 ♀		3.4	3.7	2	2	2	2	2	1	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	23	23	0						
2.		29 ♀		4.4	4.7	1	2	3	3	1	2	1	2	1	2	1	3	1						20	24	4						
3.		28 ♀		3.0	2.3	3	1	2	2	2	2	1	1	2	2	1	2							21	21	0						
4.		33 ♀		4.2	3.7	2	3	3	2	2	2	2	2	2	2	3	2							27	29	2						
5.		27 ♀		4.0	3.4	2	2	2	2	2	1	1	1	2	2	2	1							20	22	2						
6.		36 ♀		4.5	3.5	2	2	3	2	2	1	1	2	2	2	2	2							24	25	1						
7.		30 ♀		3.3	2.1	2	2	3	2	2	3	2	2	2	2	2	2							26	28	2						
8.		22 ♀		3.2	2.0	3	2	2	3	2	3	3	2	3	3	3	3							32	33	1						
9.		40 ♀		3.6	2.4	3	2	3	2	3	3	3	2	2	3	3	3							32	32	0						
10.		29 ♀		3.0	1.7	3	2	3	3	2	2	3	3	3	3	2	3							32	33	1						
11.		36 ♀		3.2	1.9	2	3	3	2	2	2	2	2	1	2	3	3							27	29	2						
12.		40 ♀		3.2	1.9	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2								24	29	5						
13.		35 ♀		3.3	2.0	2	1	2	2	1	2	3	3	2	2	2	1							23	30	7						
14.		35 ♀		3.1	1.7	2	2	2	3	2	2	1	1	2	2	2	2							25	28	3						
15.		26 ♂		3.5	2.1	2	2	2	2	3	3	1	1	2	3	2	2							25	27	2						
t=4.1																																
16.		49 ♀		3.7	2.2	1	2	1	2	2	2	3	3	2	2	1	2	1							22	24	2					
17.		33 ♂		4.0	2.5	2	2	3	3	2	3	1	1	2	2	2	2							25	30	5						
18.		25 ♂		3.5	2.0	1	2	3	3	1	2	2	2	3	2	3	1							25	29	4						
19.		33 ♀		3.7	2.1	2	2	3	3	2	2	2	1	1	2	2	2	3						25	29	4						
20.		42 ♀		3.9	2.2	2	2	2	2	2	2	1	2	2	2	2	2	2						23	23	0						
21.		31 ♀		3.3	1.6	2	2	2	3	2	2	3	3	2	2	2	2							27	28	1						
22.		32 ♀		4.2	2.5	1	2	3	2	1	3	2	2	2	2	2	1							23	26	3						
23.		37 ♀		4.2	2.5	1	2	3	3	1	2	2	2	2	1	2	1							21	27	6						
24.		26 ♀		3.7	1.9	2	3	3	3	1	1	1	1	1	2	3	2							23	28	5						
25.		31 ♀		5.4	3.5	1	2	2	2	1	1	1	1	2	2	2	2							19	22	3						
26.		30 ♀		3.7	1.8	2	2	2	3	2	1	2	2	2	2	2	2							24	30	6						
27.		22 ♀		4.3	2.2	2	2	2	3	2	2	3	3	2	2	2	2							27	28	1						
28.		28 ♂		4.1	2.0	1	2	3	2	2	3	1	1	2	3	2	2							24	28	4						
29.		27 ♂		5.2	2.9	2	2	2	2	3	2	1	1	2	2	2	2							23	26	3						
30.		31 ♀		3.9	1.7	2	2	3	3	2	2	2	2	3	2	2	2							27	28	1						
31.		29 ♀		3.6	1.3	2	2	2	3	3	1	2	2	2	1	1	2							23	27	4						
32.		27 ♀		5.6	3.1	2	2	3	3	2	2	1	1	1	2	2	2							23	26	3						
33.		22 ♂		5.0	2.0	3	2	3	3	2	2	2	2	3	2	2	2							28	30	2						
34.		24 ♀		4.4	1.9	2	2	2	2	2	3	2	2	2	2	2	3							27	27	0						
35.		24 ♀		3.2	1.6	2	2	2	3	2	3	2	1	2	3	3	3							29	30	1						

t=6.9

排膿するものを1, 強く圧迫することにより出血・排膿するものを2, 強く圧迫しても出血・排膿しないものを3と判定した。歯肉の充血, うつ血, 浮腫などを総合判断して腫脹の強いものを1, 弱いものを2, 肉眼的にみられないものを3とした。歯の動揺度はその程度により1, 2, 3と判定した。

自覚的症状の判定には患者に対し次の事項について質問を行ない、症状のないときは3、症状の少ないときは2、症状の強いときは1とした。

I 歯ぐきがむずむずするような不快感があり

ますか。

Ⅱ 朝起きたとき口が粘るような不快感がありますか。

Ⅲ 人から口が臭いといわれますか。

IV 歯ブラシを使ったり、リンゴを食べると血が出ますか。

V かたいものがかみにくいですか。

VI ものをかんだ時痛みを感じますか。

VII 朝食はおいしいですか。

VIII 朝起きたとき気分は爽快ですか。

IX 身体の調子はいかがでしょうか。

検 査 成 績

全症例 35 例を CoQ₇ 投与後、血液クエン酸レベルが 1.4 mg/dl 以内の変動を示したものの 15 例、1.5 mg/dl 以上の降下を示したものの 20 例の 2 群に分ち、自・他覚的症状を比較検討した。その結果、臨床症状の改善はクエン酸レベルの正常化が著しいもの程、総合得点において改善がみられ、統計的処置によっても有意であった ($t=2.8$, $0.01 < P < 0.02$)。

CoQ₇ 投与により血液クエン酸レベルが明らかに改善されたものは、35 例中約 29 例(同 1 人の日常変動は 0.6 mg/dl 以内であるので、1.2 mg/dl 以上の減少のあるものを有効とした)であり、有効率は 83 % であった。臨床症状を各項目について統計的に t 検定してみたが、特異的に差異が認められる症状は見出せなかった。

本剤投与による副作用には 1 例も遭遇しなかった。

考 察

歯槽膿漏症患者にみられるクエン酸代謝障害を如何にして正常化せしめるかが、多年の懸案事項であった。血中クエン酸が著しく増加する典型的な内科疾患は糖尿病であり、インシュリン療法でクエン酸レベルは速かに正常化する。しかし、正常値の 2 倍前後の血中クエン酸増加の膿漏患者には、糖負荷試験ではそれ程強い血糖曲線型の異常はみられず、糖尿もみられない場合が多い。それ故、インシュリン以外の代謝活性物質でクエン酸レベルの正常化を促す薬剤の臨床的開発が必要であった。

クエン酸が aconitate hydratase によりシスアコンニット酸、イソクエン酸に分解され、この酵素がビタミン C, SH 化合物によつて賦活されることから¹⁵⁾、ビタミン C, グルタチオンの大量投与によつて本酵素の活性賦活を、膿漏患者に試みたことがあったが、必ずしもクエン酸代謝の改善がみられるとは限らなかった。今回試用した CoQ₇ は経口投与により 10~15 日以内に血中クエン酸

レベルを確実に正常化せしめることができた。全症例中、ビタミン C, グルタチオン, パロチン投与によつてクエン酸レベルの改善が全くみられなかった数例に、CoQ₇ 投与が明らかに著効を示したことは興味あることである。

現在、CoQ の作用機序に関しては不明であるが、投与された CoQ が生体内で還元型 CoQ となり aconitate hydratase の活性を賦活し、クエン酸の酸化分解を促進せしめるのであらうとわれわれは考えている。秋吉¹⁶⁾によればビタミン C 欠乏モルモットの初期壊血病性病変を CoQ₇ が改善せしめる所見を得、CoQ₇ には間葉組織系の賦活作用があるという。したがつて、CoQ₇ がクエン酸レベルの高い歯槽膿漏症に対して治癒効果を現わす機序の 1 部には、CoQ のもつ間葉組織系への賦活作用、特に歯根膜コラーゲンと歯槽骨の代謝改善が考えられる。今後さらに症例を追加し、遠隔成績をも調査する予定である。

結 語

高クエン酸血症を伴う歯槽膿漏症患者に CoQ₇ を経口的に投与した結果、クエン酸レベルの正常化と共に全身状態並びに歯周組織の自・他覚的症状の改善が認められた。

本研究に用いた Coenzyme Q₇ は武田薬品工業株式会社より提供して戴いたものであり、その御好意に対し感謝の意を表します。

引 用 文 献

- 1) Tsunemitsu, A.: Blood citrates in severe early destructive periodontal disease. J. Dent. Res., 42 ; 783, 1963.
- 2) Tsunemitsu, A., Honjo, K., Kani, M. and Matsumura, T.: Citric acid metabolism in periodontitis. Arch. Oral Biol., 9 ; 83, 1964.
- 3) Glickman, I.: The relation of experimental diabetes to periodontal disease. Amer. J. Orthodont. and Oral Surg., 33 ; 703, 1947.
- 4) Glickman, I.: Acute vitamin C deficiency and periodontal disease. I. The periodontal tissue of the guinea pig in acute vitamin C deficiency. J. Dent. Res., 27 ; 9, 1948.
- 5) Matsumura, T. and Tsunemitsu, A.: Effects of experimental hypercitricemia on the periodontal tissues. Dent. Bull. Osaka Univ., 1 ;

- 51, 1960.
- 6) Tsunemitsu, A., Fosdick, L. S. and Hutchinson, A. C. W. : Periodontal lesions in hypercitræmia : Effect of adrenal cortical hormones on the blood citric acid level and the periodontal tissues. *J. Dent. Res.*, 42 ; 87, 1963.
- 7) Suzuki, T., Tunemitsu, A. and Fosdick, L. S. : Periodontal lesions in hypercitræmia : Effect of insulin and some aconitase-activating substances on the blood citric-acid level and the periodontal tissues. *J. Dent. Res.*, 44 ; 309, 1965.
- 8) Honjo, K. Tsukamoto, Y., Nakamura, R. Tsunemitsu, A. and Matsumura, T. : Citric acid metabolism in scurvy. *Arch. Oral Biol.*, 10 ; 299, 1965.
- 9) Nakamura, R., Tsukamoto, Y., Honjo, K., Tsunemitsu, A. and Matsumura, T. : Alkaline and acid phosphatase activities in the gingiva and alveolar bone in scurvy. *Arch. Oral Biol.*, 10 ; 765, 1965.
- 10) Tanner, H. A. : The relationship of citrates to periodontal disease. *J. Periodont.*, 38 ; 242, 1967.
- 11) Gale, P. H., Koniuszy, F. R., Page, A. C. Jr. and Folkers, K. : Coenzyme Q. XXIV. On the significance of coenzyme Q₁₀ in human tissues. *Arch. Biochem. Biophys.*, 93 ; 211, 1961.
- 12) Honjo, K., Tsukamoto, Y., Nakamura, R., Tsunemitsu, A. and Matsumura, T. : Effect of coenzyme Q₇ on citric acid metabolism in scurvy. *Arch. Oral Biol.*, 11 ; 543, 1966.
- 13) 松村敏治, 常光旭, 可児瑞夫, 本所邦男, 中村亮 : アロキサン 糖尿時のクエン酸代謝障害に及ぼす Coenzyme Q の影響, 口腔衛生学会雑誌, 17 ; 109, 1968.
- 14) Ettinger, R. H., Goldbaum, L. R. and Smith, L. H. : A simplified photometric method for the determination of citric acid in biological fluids. *J. Biol. Chem.*, 199 ; 531, 1952.
- 15) Dickman, S. R. and Cloutier, A. A. : Factors affecting the activity of aconitase. *J. Biol. Chem.*, 188 ; 379, 1951.
- 16) 秋吉正豊 : CoQ₇ の壊血病性病変に対する影響 (私信).