症例報告

剥離性歯肉炎患者に対するエクオール検査とサプリメント
(第2報)：6ヵ月以上経過した3症例川本 亜紀^{*1}, 菅野 直之^{*2,3}, 荻澤 翔平^{*4}, 白土 博司^{*5},
関 啓介^{*6}, 間中 総一郎^{*2,3}, 吉沼 直人^{*2,3}, 佐藤 秀一^{*2,3}^{*1} 日本大学歯学部附属歯科病院歯科衛生室^{*2} 日本大学歯学部歯科保存学教室歯周病学講座^{*3} 日本大学歯学部総合歯学研究所高度先進医療研究部門^{*4} 日本大学歯学部口腔外科学第I講座^{*5} 日本大学歯学部口腔外科学第II講座^{*6} 日本大学歯学部総合歯科学分野

(受付日：2021年8月20日 受理日：2021年9月16日)

要旨：剥離性歯肉炎は、歯肉に剥離性びらんや浮腫性紅斑、小水疱を生じる歯肉病変で、その多くは閉経後の女性にみられる。第1報では、エストロゲンに類似した化学構造を持つエクオールに着目し、剥離性歯肉炎患者のエクオール産生能の欠如とエクオールサプリメントの1ヵ月摂取による症状の改善を報告した。本論文では、メンテナンスおよびSPTで定期的に来院している閉経後の剥離性歯肉炎患者を対象にエクオール摂取(10 mg/日)効果について摂取開始から6ヵ月以上経過した3症例について検討した。

エクオールの長期摂取により、尿中エクオール値の上昇、BOPの改善、歯肉の疼痛の軽減および肉眼所見の改善が認められた。剥離性歯肉炎患者に対し、エクオールサプリメントを摂取することは、本症に対する新たな治療法となる可能性が示唆された。

日本歯周病学会誌(日歯周誌) 63 (4) : 205-218, 2021

キーワード：剥離性歯肉炎, エクオール, 尿検査, サプリメント

緒 言

剥離性歯肉炎は、歯肉に剥離性びらんや浮腫性紅斑、小水疱を生じる歯肉病変¹⁾である。その多くが閉経後の女性に観察されることから、著者らは、エストロゲンに類似した化学構造を持つエクオール産生能の有無が発症に関与する仮説を考え、メンテナンスおよびサポーティブペリオドンタルセラピー(以下、SPT)で定期的に来院している閉経後の女性を対象にエクオール産生能の有無と剥離性歯肉炎の関連および1ヵ月間

のエクオールサプリメント摂取による症状の改善効果を検討し、本学会誌にて第1報を報告した²⁾。本論文では、その続報として、エクオールサプリメント(10 mg/日)摂取開始より6ヵ月以上経過したメンテナンスおよびSPT期間中の3症例を報告する。なお、本研究は、日本大学歯学部倫理委員会において承認されており(承認番号：倫2019-14)、事前に研究の内容について書面および口頭にて説明し、書面にて患者の同意を得ている。歯肉・頬粘膜・舌の疼痛の頻度および程度、大豆摂取頻度および食事摂取状況、口腔清掃習慣等についてアンケート調査²⁾を実施し、疼痛の程度に関しては、Visual Analogue Scale (VAS)法を用いて調査した。刺激時唾液量測定に関しては、パラフィンガムを5分間噛み、その間の唾液を採取し唾液量を測定した。

連絡先：川本亜紀

〒101-8310 東京都千代田区神田駿河台1-8-13

日本大学歯学部附属歯科病院歯科衛生室

E-mail: kawamoto.aki@nihon-u.ac.jp

doi: 10.2329/periodo.63.205

図 1-1 症例 1 (エクオール摂取前)

症 例 1

患者：58 歳，女性 職業：主婦

主訴：食事や歯磨きで歯ぐきが痛いのが気になる。
口の乾燥感が気になる。

現病歴：約 3 年前に「歯ぐきがヒリヒリして痛いのが気になる。」を主訴に他院より日本大学歯学部付属歯科病院（以下，日大歯科病院）に紹介された。他大病院の皮膚科および口腔外科にて，金属アレルギーおよび口腔扁平苔癬（以下，扁平苔癬）の疑いで血液検査・病理組織検査が行われ，結果はすべて陰性であったが臨床症状から扁平苔癬の疑い（口腔苔癬様病変）と診断された。皮膚科にて処方された副腎皮質ステロイド含有口腔用軟膏デキサメタゾン（日本化薬株式会社，東京，以下，デキサメタゾン®）を約 1 ヶ月間 1 日 2，3 回塗布しても改善されず，使用を中止した。その後，当院にて 1～3 ヶ月ごとに口腔清掃指導およびスクレーピング・ルートプレーニング（SRP）を行いやや改善傾向にあったが，口腔内の疼痛はなくならなかった。塩辛い物は食べることはできたが，唐辛子等の刺激物は食べることができなかった。

全身的既往歴：なし

服用薬：5 年前よりしみ改善のためにビタミン C

（トランシーノ®ホワイト C クリア，第一三共ヘルスケア株式会社，東京）服用

アレルギー：花粉症 金属アレルギー：なし

口腔外の皮膚疾患：第 3 子を出産（30 歳）してから特に皮膚の状態が変化し，紫外線アレルギーの症状が出るようになり，化粧品も出来なくなった。

BMI：22.4 喫煙歴：なし 閉経年齢：55 歳

家族歴：家族で口腔内に同症状を示すものはない。

1. 診査・検査所見

1) エクオール摂取前口腔内診査

歯数：27 本

歯周ポケット深さ（PD）：平均 PD 2.06 mm，PD ≥ 4 mm の割合 0.6%

プロービング時の出血（BOP）：11.7%

歯肉所見：上下顎臼歯部頬舌側歯間乳頭部辺縁歯肉発赤腫脹（図 1-1）

頬粘膜所見：両側頬粘膜には網状の白斑（ウィッカム線条）とびらん（図 1-4）

舌所見：異常なし

2) 口腔清掃状態

エクオール摂取前の O'Leary らのプラークコントロールレコード（PCR）は 58.3% で（図 4），とくに上

図 1-2 症例 1 (エクオール摂取 2 ヶ月後)

顎臼歯部および下顎での清掃不良が認められた。1 日 2 回のブラッシングおよび 1 日 1 回 (夜) 歯間ブラシ・ワンタフトブラシによる口腔清掃を行っている。

2. 診断

扁平苔癬の疑い (口腔苔癬様病変)、広汎型軽度慢性歯周炎 ステージ II+ 限局型重度慢性歯周炎 (17, 16, 26, 47) ステージ III グレード A

3. 尿中エクオール量 (図 5)

0.64 $\mu\text{mol/g cre}$ (規定値 $\geq 1 \mu\text{mol/g cre}$)

4. エクオール摂取後の経過

エクオール摂取 1 ヶ月後には、歯肉、頬粘膜および舌各々の疼痛の頻度および程度は若干改善したもの、摂取 2 ヶ月後 (図 1-2) には摂取前 (図 1-1) より疼痛の頻度および程度が悪化してしまった (図 1-5)。この時期の心理的背景としては、COVID-19 による緊急事態宣言下でストレスを感じているうえに、家族内の事情で睡眠不足になっているとのことであった。また、同時期にアレルギー症状として、花粉症の症状悪化も認めた。全顎的に歯間乳頭部辺縁歯肉には発赤腫脹が、両側頬粘膜にはウィッカム線条およびびらんが顕著に認められ (図 1-4)、口をゆすぐのでさえ激痛を

感じ、塩辛い物および刺激物ともに食べることができなくなった。急性症状を治めるために、アズレン含嗽液 (アズノール®うがい液, 日本点眼薬研究所, 愛知) での洗口およびベクロメタゾンプロピオン酸エステル製剤口腔噴霧カプセル (以下、サルコート®, 帝人ファーマ株式会社, 東京) を約 3 ヶ月間 1 日 1~3 回程度疼痛部位に噴霧した。摂取 5 ヶ月後には改善傾向にあり、サルコート®の噴霧は 2 日に 1 回程度に減少した。摂取 5 ヶ月後から塩辛い物および刺激物ともに食べることができるようになった。摂取 6 ヶ月後以降はサルコート®の使用なしで過ごすことができ、摂取 10 ヶ月後には「ほぼ完全に治った気がする。エクオール摂取前とは口の中の状態は明らかに違って良くなった。」とのことであった。摂取 1 年後、依然両側頬粘膜に発赤・白斑が若干混在しているものの (図 1-4)、摂取 2 ヶ月後 (図 1-2) と比較すると歯肉の発赤腫脹、歯肉・頬粘膜・舌各々の疼痛の頻度および程度は大幅に改善が認められた (図 1-3, 図 1-5)。摂取前と摂取 1 年後を比較すると、PCR は 58.3% から 25.0%, BOP は 11.7% から 0.1% と改善し (図 4)、唾液量は 6.5 ml から 10 ml と徐々に増加し、口腔の乾燥感も「いつもある」から「たまにある」に改善した。平均 PD および PD $\geq 4 \text{ mm}$ の割合に変化はなかった。尿中エクオール量に関しては、摂取前は規定値 ($1 \mu\text{mol/g cre}$) 以下

図 1-3 症例 1 (エクオール摂取 1 年後)

($0.64 \mu\text{mol/g cre}$) であったが、摂取後は規定値以上を維持している ($35.26 \mu\text{mol/g cre}$ (摂取 1 ヶ月後) $\rightarrow 4.78 \mu\text{mol/g cre}$ (摂取 6 ヶ月後) $\rightarrow 13.02 \mu\text{mol/g cre}$ (摂取 1 年後)) (図 5)。口腔外の皮膚に関して、異常所見は認められなかった。

症 例 2

患者：72 歳，女性 職業：主婦

主訴：辛い物が歯ぐきや粘膜にしみるのが気になる。

現病歴：約 13 年前に、剥離性歯肉炎で他院より日大歯科病院に紹介された。金属アレルギー検査の結果が陽性であったため、歯科用金属の除去およびカリエス処置を行なった。この間、疼痛時にはデキサメタゾン®を自身で塗布していたが、症状は一進一退で、軽減期と増悪期を繰り返していた。当院にて、血液検査 (BP 180, IgG) および病理組織検査の結果より、類天疱瘡と診断された。

全身的既往歴：約 20 年前から高血圧および脂質異常症、約 5 年前からは不眠症である。

服用薬： β 遮断薬 (アテノロール®, 沢井製薬株式会社, 大阪), スタチン系薬 (ロスバスタチン®, 沢井製薬株式会社, 大阪), ベンゾジアピン系睡眠薬 (トリア

ゾラム®, 日医工株式会社, 富山)

アレルギー：なし 金属アレルギー：あり

口腔外の皮膚疾患：なし

BMI：26.7 喫煙歴：なし 閉経年齢：52 歳

家族歴：姉 (82 歳) も口腔内に同症状が出ているが軽度である。

1. 診査・検査所見

1) 口腔内診査

歯数：27 本

PD：平均 PD 2.25 mm, PD ≥ 4 mm の割合 3.1%

BOP：14.2%

歯肉所見：全顎的歯間乳頭部辺縁歯肉発赤腫脹。上顎口蓋側歯肉には深い瘢痕があり、下顎臼歯部舌側歯肉には水疱形成が認められる (図 2-1)。

頬粘膜所見：異常なし

舌所見：異常なし

2) 口腔清掃状態

エクオール摂取前の PCR 値は 58.3% で (図 4)、全顎的に歯頸部隣接面での清掃不良が認められた。1 日 3 回のブラッシングおよび 1 日 1 回 (夜) 歯間ブラシ・ワンタフトブラシによる口腔清掃を行っている。

エクオール 摂取前

エクオール 摂取 2 ヶ月後

エクオール 摂取 1 年後

図 1-4 症例 1 (頬粘膜の変化)

症例 1

疼痛の頻度

疼痛の程度

図 1-5 疼痛の頻度および程度 (症例 1)

図 2-1 症例 2 (エクオール摂取前)

2. 診断

類天疱瘡, 広汎型中等度慢性歯周炎 ステージ II+限局型重度慢性歯周炎 (17) ステージ III グレード A

3. 尿中エクオール量 (図 5)

0.44 $\mu\text{mol/g cre}$ (規定値 $\geq 1 \mu\text{mol/g cre}$)

4. エクオール摂取後の経過

摂取開始から 1 ヶ月間, 歯肉および舌の疼痛の程度に改善が認められ, デキサメタゾン®を塗布することは 1 度も無かった。しかし摂取 2 ヶ月以降, 歯ブラシおよび歯間ブラシで容易に歯肉に傷が付き, 出血後すぐに水疱性腫脹ができた。ただちにデキサメタゾン®を極少量塗布するとエクオール摂取前より早期に治癒した。摂取 5~8 ヶ月後には「以前からあった歯ぐきの傷が浅くなり, 厚くなってきている気がする。」, 摂取 10 ヶ月後には「口の中の痛みはほとんど無く, 違和感がある程度である。」とコメントしている。摂取 1 年後, 全顎的に歯肉の発赤および瘢痕は改善が認められた (図 2-2)。歯肉, 頬粘膜および舌の疼痛の頻度に関して, 依然として変動が認められるが, 各々の疼痛の程度は改善され (図 2-3), 主訴であった刺激物も食べることができるようになった。摂取前と摂取 1 年後を比較すると, PCR は 58.3% から 19.4% (図 4), BOP は 14.2%

から 4.3% (図 4), 平均 PD は 2.25 mm から 1.63 mm, $\text{PD} \geq 4 \text{ mm}$ の割合は 3.1% から 0.1% に改善が認められた。唾液量は 7.5 ml から 8 ml とほぼ変化は見られなかった。尿中エクオール量に関しては, 摂取前は規定値以下 ($0.44 \mu\text{mol/g cre}$) であったが, 摂取後は規定値以上を維持している ($33.29 \mu\text{mol/g cre}$ (摂取 1 ヶ月後) $\rightarrow 42.88 \mu\text{mol/g cre}$ (摂取 6 ヶ月後) $\rightarrow 14.81 \mu\text{mol/g cre}$ (摂取 1 年後)) (図 5)。

症 例 3

患者: 52 歳, 女性 職業: 会社員

主訴: 歯ぐきや粘膜に痛みがあるのが気になる。

現病歴: 約 3 年前に他大学病院皮膚科より日大歯科病院を紹介され, 受診した。特に上下顎臼歯部歯肉に発赤およびびらんが認められ, ガーゼで擦過すると歯肉は容易に剥離した (ニコルスキー現象) (図 3-1)。血液検査および病理組織検査の結果では確定診断できなかったが, 臨床症状から尋常性天疱瘡の疑いと診断され, 皮膚科で内科的治療 (ステロイド内服治療) が必要とされたが, 患者自身が副作用を心配し, 内科的治療を希望しなかった。当院にてアズレンスルホン酸ナトリウム (ハチアズレ®, 小野薬品工業株式会社, 大阪), サルコート®およびデキサメタゾン®を使用し治

図 3-1 症例 3 (エクオール摂取前)

アレルギー：花粉症 金属アレルギー：なし

口腔外の皮膚疾患：なし

BMI：24.6 喫煙歴：なし 閉経年齢：52 歳

家族歴：家族で口腔内に同症状を示すものはない。

1. 診査・検査所見

1) 口腔内診査

歯数：28 本

PD：平均 PD 2.32 mm, PD $\geq$ 4 mm の割合 0%

BOP：16.1%

歯肉所見：上下顎臼歯部頬側歯肉には水疱とびらんが認められ、特に上顎臼歯部口蓋側歯肉では剥離が顕著である (図 3-1)。

頬粘膜所見：異常なし

舌所見：異常なし

2) 口腔清掃状態

エクオール摂取前 PCR は 58.93% (図 4) で、特に臼歯部での清掃不良が認められた。1 日 2 回のブラッシングおよび 1 日 1 回 (夜) フロスによる口腔清掃を行っている。

2. 診断

尋常性天疱瘡の疑い、歯肉炎

3. 尿中エクオール量 (図 5)

12.18 μ mol/g cre (規定値 $\geq$ 1 μ mol/g cre)

4. エクオール摂取後の経過

摂取 1 ヶ月後に歯肉および頬粘膜の疼痛の頻度は減少したが、疼痛の程度には変化はなかった (図 3-5)。摂取 3 ヶ月後 (図 3-2) には塩辛い物および刺激物ともに食べる事ができるようになっていたが、患者自身が「エクオールの効果は感じられない。」と考え、自己判断で摂取を中止した。摂取中止より 1 ヶ月経過したところで、「歯磨き粉がしみる。」とのことで歯磨剤の使用中止を指示した。歯磨剤中止 1 ヶ月後 (PCR 32.1%) に疼痛の程度は減少したが、エクオール摂取中断期間が 2 ヶ月 (PCR 26.8%) 過ぎた頃に (図 3-3), BOP の増加傾向 (摂取 3 ヶ月後：5.4%→1 ヶ月中止：11.9%→2 ヶ月中止：19.6%) が認められた (図 4)。摂取中断により「全体的に歯ぐきがむけている気がする。」と患者自ら自覚したため、摂取を再開した。摂取再開 2 ヶ月および 4 ヶ月後に PCR は増加したものの、BOP は減少した (BOP 7.2%：図 4)。再開後、継続的に歯肉、粘膜および舌の疼痛の頻度および程度は大幅に改善が認められた (図 3-5)。特に舌口蓋側歯肉での剥離は認められなかった (図 3-4)。摂取再開 6 ヶ月後には患者自身が症状の改善を自覚した。唾液量は摂取前 14 ml

図 3-2 症例 3 (エクオール摂取 3 ヶ月後)

図 3-3 症例 3 (エクオール摂取中止 2 ヶ月)

図 3-4 症例 3 (エクオール摂取再開 6 ヶ月後)

図 3-5 疼痛の頻度および程度 (症例 3)

であったが、再開 6 ヶ月後では 12.5 ml であった。尿中エクオール量に関しては、12.18 $\mu\text{mol/g cre}$ (摂取前) ~ 46.79 $\mu\text{mol/g cre}$ (摂取 1 ヶ月後) ~ 37.35 $\mu\text{mol/g cre}$

(摂取 3 ヶ月後) ~ 7.43 $\mu\text{mol/g cre}$ (再開 6 ヶ月後) と変化した。摂取前後ともに規定値以上であった (図 5)。摂取前は尿中エクオール量が有効値 (10 $\mu\text{mol/g}$

図4 PCR, BOP の変化

図5 尿中エクオール量の変化

cre 以上)であったが、検査時のみ普段より多くの大豆製品をコンスタントに摂取していた為、利便性や有効濃度維持の観点からエクオールサプリメント摂取を試みた。

考察および結論

剥離性歯肉炎は広範囲の疾患が関連している可能性がある。その中でも、扁平苔癬、類天疱瘡、尋常性天疱瘡が代表的疾患である^{3,4)}。その内訳は、扁平苔癬が24~80%、類天疱瘡が14~48%、尋常性天疱瘡が3~15%と推定されており、それらが剥離性歯肉炎の原因の80%以上を占めている⁵⁻⁸⁾。扁平苔癬は角化異常を伴う慢性炎症疾患で、網状（ウィッカム線条）や丘疹の両側性病変は最も特徴的な臨床症状である^{3,4)}。類天疱瘡および尋常性天疱瘡は自己免疫性水疱症に分類され、水疱やびらんを生じる自己免疫疾患である⁹⁾。とくに、類天疱瘡は痒みの強い浮腫性紅斑を伴い、破けにくい緊満性水疱を特徴とする。一方、尋常性天疱瘡は一見正常な部位に圧力をかけると上皮が剥離しびらんを生じるニコルスキー現象が特徴で、破けやすい弛緩性水疱を形成する^{3,4,9)}。扁平苔癬、類天疱瘡、尋常性天疱瘡ともに歯肉、頬粘膜、舌、口蓋にも発生する。

本研究では、3症例すべて、エクオール摂取以前から歯科衛生士による口腔清掃指導を来院毎に行っていた。患者はそれ以前、バス法でのブラッシングを行っていたが、歯肉に歯ブラシが当たること歯肉の疼痛

が増加している傾向が認められたため、スクラッピング法での刷掃法に変更した。歯ブラシはヘッド部分になるべく小さく、刷毛が細く軟らかいもの（Systema SP-T[®]、ライオン歯科材料株式会社、東京）と歯磨剤はラウリル硫酸ナトリウム無配合¹⁰⁾（ペプチサルジェントルトゥースペースト[®]、T&K株式会社、福岡）に変更した。エクオール摂取前は3症例ともにブラッシング時の接触痛を訴えており、歯頸部に歯ブラシを当てるのを避ける傾向が認められた。しかし、摂取後は歯肉の疼痛の軽減により、逆にオーバーブラッシングとなり、歯肉も磨いてしまう傾向が3症例とも認められた。そのため、一時的に疼痛の頻度の増加につながったと考えられる（図1-5、図2-3、図3-5）。

さらに、エクオール摂取後に疼痛の改善がみられ始めると、3症例とも、患者自身が歯ブラシおよび補助的清掃用具の適切な操作方法によるプラークコントロールの重要性を自ら口にするようになった。とくに、症例2では、歯ブラシおよび歯間ブラシで容易に歯肉に傷が付き、出血後すぐに水疱性腫脹ができた。通常の歯間ブラシを使用し適切な方法で操作しても、歯肉を痛める確率が高かったため、ラバータイプの歯間ブラシ（TePe イージーピック[®]XS/S、TePe Munhygien-produker AB, Sweden）に変更した。ラバータイプの歯間ブラシは通常の歯間ブラシよりは清掃効果は劣るが、擦過創は改善された。

エクオールはエストロゲンβ受容体(ERβ)への結合親和性が高く¹¹⁾、更年期症状、骨粗鬆症、シワの進行

等を抑制する効果が報告されている¹²⁾。口腔内の重層扁平上皮の細胞層において、ER β の発現が広範囲に多数認められており¹³⁾、本症例では口腔上皮のER β に作用することで、歯肉、頬粘膜および舌において、上皮の正常なターンオーバーと物理的バリア機能の形成促進^{14, 15)}につながったものと推測している。また、エクオール摂取前後で上皮の改善による疼痛の減少により、患者が口腔清掃できる範囲が広がり、PCRが減少したと考えられる。さらに、PCRの減少に伴いBOPも減少し、疼痛や肉眼的所見も改善したと考えられる。しかしながら、症例3では、エクオール摂取を2ヵ月間中止したところ、PCRが減少しているのにも関わらず、BOPの増加が認められた(図4)。一方、症例1と2ではBOPの減少が認められた。このことは、エクオールによる上皮の改善効果によりBOPの減少を示唆するものである。

ER β の発現は唾液腺にも認められており¹³⁾、エクオールによる唾液量の増加の可能性が報告されている¹⁶⁾。唾液腺は薬物やホルモンに対する感受性が比較的高い組織であり、エストロゲンを投与するとエストロゲン受容体(ER)は顎下腺の腺房細胞の核で増加する¹⁷⁾。ER β は唾液腺では、主に顎下腺に存在し、顎下腺の形成と維持、生理的機能に関与している¹⁷⁾。このことから、エクオール摂取により顎下腺のER β が増加し、唾液分泌量が増える可能性が考えられる。症例1では明らかな唾液量の増加が認められた。しかしながら、症例2では、ほぼ変化が無かった。これは降圧剤および入眠剤の影響と考えられる。また、症例3では摂取再開4ヵ月後から花粉症のためアレルギー疾患治療薬(ピラノア[®]、大鵬薬品工業株式会社、東京)を服用していたため、唾液量が摂取再開6ヵ月後には減少したと考えられる。ピラノア[®]には口渇の副作用が報告されており、今回の唾液量減少の一因となったと推測される。

エクオール産生者は尿中エクオール量が1 $\mu\text{mol/g cre}$ を超えた場合と定義されている¹²⁾。症例1および2はエクオール非産生者、症例3はエクオール産生者であった。サプリメント摂取後の血中エクオール濃度は約1~3時間後に最大値となり(半減期は約8時間後)、12時間以内に尿中に排泄されると報告されている^{18, 19)}。そのため、本研究では尿検査を行う前日の夕食時にサプリメントを摂取し、翌朝にソイチェック[®](株式会社ヘルスケアシステムズ、愛知県)にて尿検査を行った。エクオール産生者は、大豆イソフラボンからダイゼインを経て、腸内細菌によりエクオールが生成される。また、エクオールは腸管から吸収され、血中には8時間後に出現し、12~24時間に最大となり、72時間で体内から消失する¹⁷⁾。したがってエクオール産生者である症例3は、大豆製品摂取よりもサプリメント摂取により安定したエクオール濃度を保つことが

できたため、剥離性歯肉炎に対する改善効果がみられたのではないかと考えた。尿中エクオール量は3症例ともにエクオール摂取1ヵ月後には大幅に増加し、その後は減少する傾向がみられた(図5)。これは、尿中エクオール量が食事内容^{20, 21)}、水分摂取量および排尿回数¹⁸⁾などにより変動するためと考えられる。症例3のようなエクオール産生者では、大豆製品の摂取量に左右される可能性が高い²¹⁾。エクオール非産生者の大豆製品摂取に対する影響は不明であるが、3症例ともに、エクオール摂取1ヵ月後に一番大豆製品を摂取していたが、その後は摂取量が減少したことを確認している。

剥離性歯肉炎に対する治療法は、プラークコントロールの徹底²²⁾および副腎皮質ホルモン製剤の局所塗布などによる対症療法が行われているが^{23, 24)}、完全な治療法はいまだ確立されていない。本論文の3症例のうち、症例1および2では急性期症状および水疱形成時に副腎皮質ホルモン製剤の局所塗布の併用を指示した。副腎皮質ホルモン製剤は、長期使用することで口腔カンジダ症を引き起こす副作用もあるため^{23, 24)}、剥離性歯肉炎患者への常用には注意が必要である。エクオールサプリメント摂取により、副腎皮質ホルモン製剤の使用頻度の減少および中止につながったことからこのような副作用防止にも有効と思われる。扁平苔癬、類天疱瘡、尋常性天疱瘡などの疾患を治癒に導くことは、現時点では困難と考えられる。しかし、これらの疾患の症状を緩和し、新たな治療法としてエクオールサプリメント摂取の有効性が本症例から示唆された。

結 論

剥離性歯肉炎の女性患者に対し、エクオールサプリメントの長期摂取により、尿中エクオール値の上昇、BOPの改善、歯肉の疼痛の軽減および肉眼所見の改善が認められた。剥離性歯肉炎患者に対し、エクオールサプリメントを摂取することはQOLの向上に寄与する可能性が示唆された。

謝 辞

稿を終えるにあたり、本研究にご助言頂きました日本大学名誉教授村井正大先生、株式会社ヘルスケアシステムズ細谷吉勝様、小林縁様に深く感謝申し上げます。

今回の論文に関連して、開示すべき利益相反状態は以下の通りです。

本試験は株式会社ヘルスケアシステムズよりソイチェック[®]検査キットの提供を受けた。エクオールサプリメントに関して、利益相反のある企業はない。

文 献

- 1) 日本歯周病学会：歯周病学用語集，第3版，医歯薬出版，東京，2019，73.
- 2) 川本亜紀，菅野直之，吉沼直人，佐藤秀一：剥離性歯肉炎患者に対するエクオール検査とサプリメントーション（第1報）．日歯周誌，62: 200-208, 2020.
- 3) Lo Russo L, Fedele S, Guiglia R, Ciavarella D, Lo Muzio L, Gallo P, Di Liberto C, Campisi G: Diagnostic pathways and clinical significance of desquamative gingivitis. *J Periodontol*, 79: 4-24, 2008.
- 4) Position paper: oral features of mucocutaneous disorders. *J Periodontol*, 74: 1545-1556, 2003.
- 5) Lo Russo L, Fierro G, Guiglia R, Compilato D, Testa NF, Lo Muzio L, Campisi G: Epidemiology of desquamative gingivitis: evaluation of 125 patients and review of the literature. *Int J Dermatol*, 48: 1049-1052, 2009.
- 6) Leao J C, Ingafou M, Khan A, Scully C, Porter S: Desquamative gingivitis: retrospective analysis of disease associations of a large cohort. *Oral Dis*, 14: 556-560, 2008.
- 7) Suresh L, Neiders M E: Definitive and differential diagnosis of desquamative gingivitis through direct immunofluorescence studies. *J Periodontol*, 83: 1270-1278, 2012.
- 8) Mignogna M D, Lo Russo L, Fedele S: Gingival involvement of oral lichen planus in a series of 700 patients. *J Clin Periodontol*, 32: 1029-1033, 2005.
- 9) 山上 淳，天谷雅行：天疱瘡・類天疱瘡を起こす自己抗体．モダンメディア，65: 16-20, 2019.
- 10) Garcia-Pola MJ, Rodriguez-López S, Fernánz-Vigil A, Bagán L, Garcia-Martín JM: Oral hygiene instructions and professional control as part of the treatment of desquamative gingivitis. Systematic review. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*, 24: e136-e144, 2019.
- 11) Muthyala RS, Ju YH, Sheng S, Williams LD, Doerge DR, Katzenellenbogen BS, Helferich WG, Katzenellenbogen JA: Equol, a natural estrogenic metabolite from soy isoflavones: convenient preparation and resolution of R- and S-equols and their differing binding and biological activity through estrogen receptors alpha and beta. *Bioorg Med Chem*, 12: 1559-1567, 2004.
- 12) 麻生武志，内山成人：ウイメンズヘルスケアにおけるサプリメント：大豆イソフラボン代謝産物エクオールの役割．日本女性医学誌，20: 313-332, 2012.
- 13) Välimaa H, Savolainen S, Soukka T, Silvoniemi P, Mäkelä S, Kujari H, Gustafsson JA, Laine M: Estrogen receptor-beta is the predominant estrogen receptor subtype in human oral epithelium and salivary glands. *J Endocrinol*, 180: 55-62, 2004.
- 14) Choi YS, Baek K, Choi Y: Estrogen reinforces barrier formation and protects against tumor necrosis factor alpha-induced barrier dysfunction in oral epithelial cells. *J Periodontal Implant Sci*, 48: 284-294, 2018.
- 15) Looijer-van Langen M, Hotte N, Dieleman LA, Albert E, Mulder C, Madsen KL: Estrogen receptor-beta signaling modulates epithelial barrier function. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 300: 621-626, 2011.
- 16) Ryo K, Takahashi A, Tamaki Y, Ohnishi-Kameyama M, Inoue H, Saito I: Therapeutic effects of isoflavones on impaired salivary secretion. *J Clin Biochem Nutr*, 55: 168-173, 2014.
- 17) 宇都宮結子，澤木康平，川口 充，山口秀晴：性ホルモンと唾液腺機能修飾．歯科学報，107: 163-169, 2007.
- 18) Jackson RL, Greiwe JS, Desai PB, Schwen RJ: Single-dose and steady-state pharmacokinetic studies of S-equol, a potent nonhormonal, estrogen receptor β -agonist being developed for the treatment of menopausal symptoms. *Menopause*, 18: 185-193, 2011.
- 19) Touden Y, Ezaki J, Fujii Y, Ueno T, Nishimuta M, Ishimi Y: Natural S-equol decreases bone resorption in postmenopausal, non-equol-producing Japanese women: a pilot randomized, placebo-controlled trial. *Menopause*, 18: 563-574, 2011.
- 20) Yoshikata R, Myint KZ, Ohta H, Ishigaki Y: Interrelationship between diet, lifestyle habits, gut microflora, and the equol-producer phenotype: baseline findings from a placebo-controlled intervention trial. *Menopause*, 26: 273-285, 2019.
- 21) Lampe JW: Is equol the key to the efficacy of soy foods? *Am J Clin Nutr*, 89: 1664S-1667S, 2009.
- 22) Stone SJ, Heasman PA, Staines KS, McCracken GI: The impact of structured plaque control for patients with gingival manifestations of oral lichen planus: a randomized controlled study. *J Clin Periodontol*, 42: 356-362, 2015.
- 23) Carrozzo M, Gandolfo S: The management of oral lichen planus. *Oral Dis*, 5: 196-205, 1999.
- 24) 小宮山一雄，伊東大典，神部芳則，菅原由美子，中村誠司，藤林孝司，朔 敬，田中昭男，長谷川博雅，前田初彦：口腔扁平苔癬全国調査に基づいた病態解析および診断基準・治療指針の提案．日口内誌，21: 49-57, 2015.

Equol testing and supplementation for patients with desquamative gingivitis
(The second report) : case reports

Aki Kawamoto^{*1}, Naoyuki Sugano^{*2,3}, Shouhei Ogisawa^{*4}, Hiroshi Shiratsuchi^{*5},
Keisuke Seki^{*6}, Soichiro Manaka^{*2,3}, Naoto Yoshinuma^{*2,3} and Shuichi Sato^{*2,3}

^{*1}Dental Hygienist Section, Nihon University School of Dentistry Dental Hospital

^{*2}Department of Periodontology, Nihon University School of Dentistry

^{*3}Division of Advanced Dental Treatment, Dental Research Center, Nihon University
School of Dentistry

^{*4}Department of Oral and Maxillofacial Surgery Division 1, Nihon University School of Dentistry

^{*5}Department of Oral and Maxillofacial Surgery Division 2, Nihon University School of Dentistry

^{*6}Department of Comprehensive Dentistry and Clinical Education, Nihon University School of Dentistry
(Received: August 20, 2021 Accepted: September 16, 2021)

Abstract: Symptoms of desquamative gingivitis, which are common in women during the perimenopausal period, include gingival erythema, erosion, blistering, and exfoliation. In a previous study, we focused on equol, which has a chemical structure similar to that of estrogen, and reported the relationship between urinary equol levels and desquamative gingivitis, and the effect of oral equol intake for one month in improving the clinical symptoms. In the present study, we examined the effects of oral equol intake (10 mg/day) for over 6 months in 3 postmenopausal female patients with desquamative gingivitis during periodontal maintenance or supportive periodontal therapy.

It was observed that long-term intake of equol was associated with increased urinary equol levels and improvement in bleeding on probing, gingival pain, and the macroscopic findings. Therefore, these results suggest that oral intake of an equol supplement could be a promising novel treatment for patients with desquamative gingivitis.

Nihon Shishubyo Gakkai Kaishi (J Jpn Soc Periodontol) 63 (4): 205-218, 2021

Key words: desquamative gingivitis, equol, urine test, supplement

Corresponding author: Aki Kawamoto

Dental Hygienist Section, Nihon University School of Dentistry Dental Hospital

1-8-13 Kanda-Surugadai, Chiyoda-ku, Tokyo, 101-8310, Japan

E-mail: kawamoto.aki@nihon-u.ac.jp