

Recurrent aphthous stomatitis treated with fucoidan

フコイダンを用いた再発性アフタ(口内炎)の治療

Shuichi Tsubura, Yoshie Waki, Tsutomu Tsubura

螺良 修一、和気 良恵、螺良 勉

Department of Biochemistry, Nippon Dental University School of Life Dentistry at Niigata, Hamaura-cho, chuo-ku, Niigata 951-8580, Tsubura Dental Clinic, Utsunomiya, Tochigi 320-0802, Japan

日本歯科大学新潟生命歯学部生化学講座 〒951-8580 新潟市中央区浜浦町1-8

螺良歯科医院 〒320-0802 栃木県宇都宮市江野町9-6

ABSTRACT

Recurrent aphthous stomatitis (RAS) is a rather widespread oral ulcerative condition with an unclear etiology. The clinical characteristics of RAS have been defined and therapies include anesthetic gel, oral anti-inflammatory drugs, Vitamin B12 supplements and corticosteroid ointment used on the lips. However, these approaches have not been rigorously evaluated. Persistent and painful RAS was successfully treated with 4% Power Fucoidan Cream™ (PFC, Daiichi-Sangyo, Osaka, Japan) in two women. RAS was remarkably improved by PFC. Further clinical trials are needed to confirm the value and safety of topical PFC for treating RAS.

Keywords: Aphthous stomatitis, cream, fucoidan

論文の要旨

再発性アフタ口内炎(RAS)は口腔内いたるところに現れ、日常臨床で最も多く目にする病気の一つである(発症頻度の高い病態である)にもかかわらず、発症原因については未解明な点が多い。RASに対する現在の治療および予防法は、患部に麻酔効果のあるジェルを塗り症状を緩和する、消炎鎮痛薬を服用し痛みを抑える、ビタミンB12サプリメントで再発を防止する、などが一般的である。しかしながら、これらの対処方法は効果が不十分で不確実なものである。我々は再発を繰り返し、痛みを伴い、しかも治りにくい(難治性の)2人のRAS患者(女性)に対し、4%パワーフコイダンクリーム(以下PFC 第一産業、大阪、日本製)を用い、良好な成果を得た。RASはPFC使用により顕著に改善した。RASに対するPFC療法を一般化するために、今後更なるデータの蓄積が必要である。

キーワード: アフタ性口内炎、クリーム、フコイダン

INTRODUCTION

Recurrent aphthous stomatitis (RAS) is a condition characterized by the eruption of painful ulcers varying between <1 mm and >1 cm on the mucous membranes of the mouth. The causes of RAS are multifactorial; thus, treatment needs to be based upon the cause. The treatment objectives are rapid pain management and suppression of the inflammatory response. Corticosteroid ointment can reduce inflammation associated with RAS. Although corticosteroid ointment sometimes elicits side effects such as damaging of mucous membranes, changes in taste sensation, and secondary oral candidiasis. Fucoidan is a sulfated fucose-rich polysaccharide that was isolated from brown algae by Kylin in 1918. Studies of the bioactivity and therapeutic value of fucoidan have recently found that this compound has antiviral, antibacterial, anticoagulant, and anti-tumoral bioactivities.^[1,2] Siddhanta and Murthy^[3] found that fucoidan had antitumor and anti-inflammatory effects. Aisa et al.^[4] reported that fucoidan exerted anticancer effects against human lymphoma HS-Sultan cells. These findings indicate that fucoidan may become important as an anti-viral medication and as therapy against various types of cancer. Power Fucoidan Cream™ (PFC, Daiichi-Sangyo, Osaka, Japan) isolated from *Nemacystus decipiens*^[5] has been prepared as a cream consisting of 4% fucoidan in a base comprising stearic acid glyceryl, lectin, adenosine triphosphate, sodium alginate, and other components that enhance permeability [Figure 1]. Although the medical uses of fucoidan have been investigated from the viewpoints of cosmetics or bioactive agents, only a few studies have focused on oral diseases. Thus, we used PFC to treat the 39- and 27-year-old women with symptomatic RAS that caused pain upon eating and speaking and was refractory to various medications. The outcome of topical PFC application was remarkable. This is the first report of treating symptomatic RAS with PFC.

緒言

再発性アフタ口内炎(RAS)は口腔内の粘膜に不特定に複数出現する直径1mm~1cm程度の円形状の潰瘍性炎症である。RASは多因子複合性疾患(原因が複数積み重なることで発症するケースが多い)なので、対処法はそれぞれの原因を個別に解決していかなければならない。現代医療におけるRAS治療の目標(治療に対する考え方)は、なんといっても急性症状の緩和と局所の病変(炎症性変化)を改善させることに限定される(なかなか根本的な解決にまで踏み込めない)。そのような対症療法の中でも副腎皮質ステロイド軟膏は、RASの急性炎症を緩和させる目的で最も頻用される薬剤である。しかしながらステロイドにはメリットデメリットがある。デメリット(問題点)として、口腔粘膜がヒリヒリしたり、味覚が変わったり、カンジダ性口内炎を誘発するなどの副作用が考えられる。

フコイダンとは海藻から抽出した成分を精製したもので単離、キリン博士が1918年に発表した、化学的には“硫酸化多糖体”である。近年フコイダンはその優れた生物学的作用から、医学分野での利用例が増え続けている。フコイダンの主な作用としてこれまでに明らかになっている項目は抗炎症作用、抗菌作用、抗凝固作用、抗腫瘍作用などである。最初に医薬分野で大きな報告をしたのはシドハンタとマーシーであった。彼らはフコイダンに抗癌効果、抗炎症効果があることを証明した。この発見をきっかけに、フコイダンは近年の癌医療において極めて重要な位置付けの素材と認知されるまでになった。パワーフコイダンクリーム(第一産業、大阪、日本)はトンガ王国近海のもズクから抽出されたフコイダンを低分子加工した4%クリームである。PFCの主な構成成分としてステアリン酸、グリセリン、レクチン、アデノシン三リン酸、アルギン酸などがあげられる(図1参照)。医療界で注目されはじめたフコイダン…と言うものの、実際の臨床報告例はまだまだ少なく、現時点では化粧品分野や健康食品分野の報告が圧倒的に多い。もちろん口腔領域での臨床報告は皆無である。今回、37歳女性、29歳女性のRAS2症例に対してPFCを応用してみた。この2症例に共通する患者側の状態は痛みを伴うこと、食事(咀嚼)や日常会話(構音機能)に困っているということ、PFCトライ以前に従来型の治療方法を受けたがいずれも効果が認められなかった、という点である。この2例に対しPFCは大変効果的であった。

今回の2症例は、RASに対しフコイダンを応用した世界で初めての症例報告である。



図1 4%パワーフコイダンクリーム (第一産業 大阪 日本)

CASE REPORTS

Case 1

A 39-year-old Japanese woman presented with painful RAS had less than 1 cm diameter, single, round, regular margins, and gray base ulcer on the surface of the lower lip that had persisted for 2 months [Figure 2a and b]. In spite of this, her lifestyle was quite normal, a nonsmoker, and had no systemic diseases, she was unresponsive to corticosteroid ointment (triamcinolone acetonide) and nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). We prescribed PFC twice daily for 1 week, which significantly improved the RAS [Figure 2c] without side effects and recurrence over 3 months of follow-up [Figure 2d].

症例報告

症例 1

39歳の日本人女性、痛みを伴うRASである。RASは直径約1cm、単発で円形状、境界明瞭でグレー色、下唇の表層に発現しており、ここ2か月間に渡り発症と消失を繰り返した症例であった(図2aおよび2b)。患者の生活習慣は極めて普通、非喫煙者で基礎疾患が無いにもかかわらず、RASが頻発～長期化し、ステロイド軟膏や非ステロイド系消炎鎮痛薬がついには効かなくなってしまった症例であった。この患者に対しPFCを1日2回塗るよう指導したところ、1週間後にRASはほぼ完全に消失(図2c)、しかもフォローアップの3ヶ月間は副作用、あるいはその他の不快症状がまった発生しなかった(図2d)。

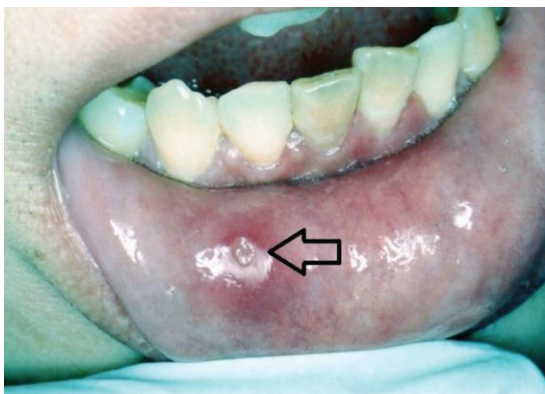


図 2 a 37歳女性 術前

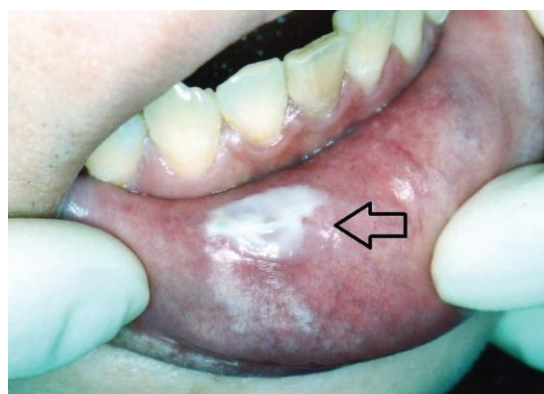


図 2 b P F C 塗布中所見



図 2 c 使用後1週間後所見

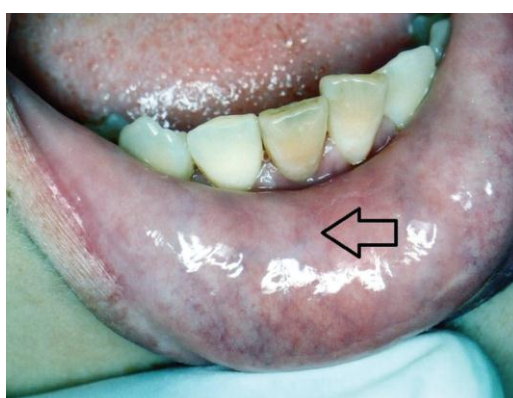


図 2 d 3か月経過観察時所見

Case 2

A 27-year-old Japanese woman presented with painful RAS had less than 3 mm diameter, single, round, regular margins, and gray base ulcer that had persisted for 3 months on the commissura labiorum [Figure 3a and b]. In spite of this, her lifestyle was quite normal, RAS had appeared intermittently over the past 5 years and had caused pain in the lips and tongue, as well as the buccal and alveolar mucosa. These symptoms were unresponsive to corticosteroid (triamcinolone acetonide) ointment, anesthetic gel (lidocaine 2% viscous solution), vitamin B12 supplements, and NSAIDs. However, the symptoms significantly improved after applying PFC twice daily for 1 week [Figure 3c]. The patient remained free of side effects [Figure 3b] and recurrence over 3 months of follow-up [Figure 3d].

症例 2

39歳の日本人女性、痛みを伴うRASである。RASは直径約3mm以下、単発円形で境界明瞭、グレー色で口角中央部にこの数カ月間、ほぼ途絶えることがなかった(図3aおよびb)。患者の生活習慣は極めて普通であるにもかかわらず、過去5年もの間、口角や口唇、舌上や口腔粘膜などのあらゆる部位にRASは多発していたようだ。PFCトライ以前にはこれまで副腎皮質ステロイド軟膏、麻酔薬含有ジェル、ビタミンB12タブレット、非ステロイド系消炎鎮痛薬の内服など、あらゆる方法にチャレンジしたものの、RASが改善する事はなかった。ところがPFCを1日2回つけるよう指導したところ、1週間でRASはほぼ消失した(図3c)。3ヶ月間の経過観察日まで、RASの再発や一切の副作用副反応は起きなかったのである(図3d)。

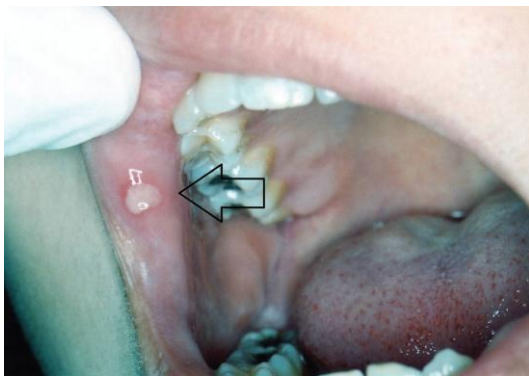


図 3 a 27歳女性 術前所見

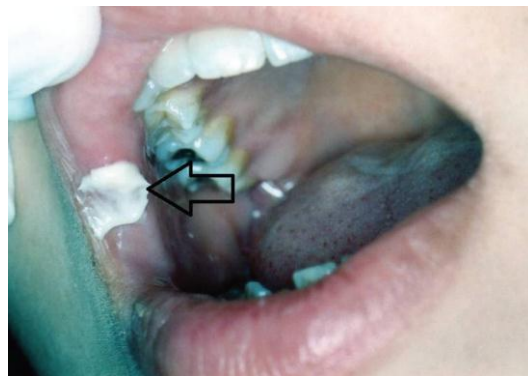


図 3 b P F C 塗布所見

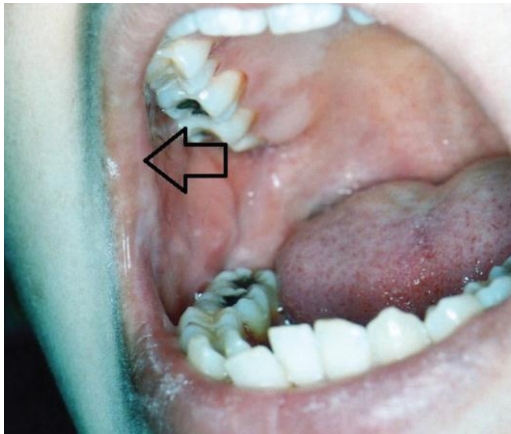


図 3 c 1週間後所見

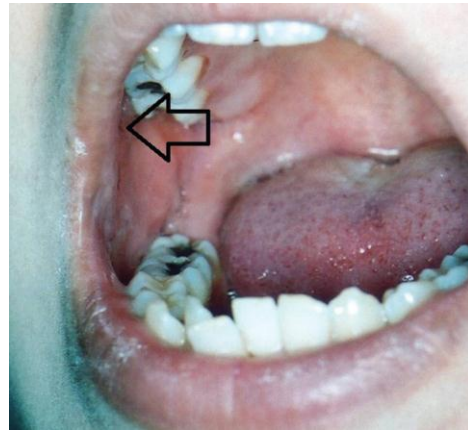


図 3 d 3か月経過観察時所見

Investigation and follow up

Patients were confirmed to meet the following criteria: (1) receive initial interview, that is, medical history of general diseases, (2) investigation for aphthous, such as size, sites, type, symptoms, and medication history, (3) consultation of how to use PFC, (4) follow-up, that is, inspection and interview was performed once every month for 3 months.

RASの診断およびトライ後の経過観察について

PFCTトライアルにあたり、患者には次の事項を調査(問診および説明)した。(1)基礎疾患(特に内科的リスク)の有無、全身状態の詳細を細かくチェック、(2)RASの状態の診査、すなわち大きさ、部位、タイプ別、これまでの治療経験、(3)PFCを応用する際に生じるリスクについての情報提供、(4)使用後の経過観察の徹底、すなわち3ヶ月後までは毎月1回かかわらず来院すること、副作用副反応の発生などを含め、わずかな問題点でも詳細を担当医に報告すること

Application of topical Power fucoidan cream™

Areas of RAS were blotted dry, and then a small amount of PFC was applied with own finger and kept for 5 min. Patients must then refrain from eating or drinking for 30 min.

フコイダンクリームTMの塗り方

RAS周辺を乾燥させ、患者自身の指でPFCを適量塗る。塗り終わったら、うがいなども含め何もせず5分間静かに(吸収されるのを)待つ。その後の30分間は飲食を控えること。

DISCUSSION

RAS is one of the most widespread oral mucous inflammatory diseases with a reported prevalence in the USA of about 20%.^[6] However, little is known about the status of this condition in Japan. Messadi and Younai^[7] developed a practical guide for the management of recurrent aphthous ulceration, including local and systemic therapies, and suggested that immune mechanisms might play important roles in the etiology of recurrent aphthous ulcers. Furthermore, they identified several nonimmunological factors that are associated with RAS. However, evidence supporting the causative roles of these factors is scarce. Although both patients in the present study described having extreme pain, symptomatic treatments were not rigorously evaluated. Various therapies have been attempted, including corticosteroid ointment, NSAID tablets, anesthetic gels, and vitamin B12 supplements, but they were ineffective. Considering the histological characterization of RAS and the most recent relevant therapy, we decided to apply a fucoidan cream (PFC). After 1 week, the ulcers improved without side effects and no exacerbation was found during a follow-up period of 3 months. Thus, fucoidan was more effective than any other commercial medication. Our patients did not develop side effects after using PFC, topical application caused no stinging at application sites and healed under 1 week. Conventional medicines require an average of at least 1 week to elicit an effect; in comparison, PFC has the advantage of being fast acting, taking an average of under 5 days for symptomatic relief to become obvious. Both patients demonstrated that regression of the lesion occurred after 3 days with analgesic and healing effects with regard to RAS by the treatment of PFC. Fucoidan results in early tissue remodeling and repair processes that might depend on antiinflammatory properties together with enzyme-like activity.^[8] Such activity inhibits various enzymes including matrix metalloproteases, hyaluronidases, and elastases.^[9] A clinical study has also indicated that PFC helps to ameliorate skin aging.^[10] The results of PFC therapy in only two patients are difficult to interpret because the observed responses might have simply reflected the natural course of the disease rather than the effect of the medication. Although the mechanism has not yet been fully elucidated, we believe that the fucoidan cream exerted a real therapeutic effect because the previously persistent lesions did not recur. pain, symptomatic treatments were not rigorously evaluated. Various therapies have been attempted, including corticosteroid ointment, NSAID tablets, anesthetic gels, and vitamin B12 supplements, but they were ineffective. Considering the histological characterization of RAS and the most recent relevant therapy, we decided to apply a fucoidan cream (PFC). After 1 week, the ulcers improved without side effects and no exacerbation was found during a follow-up period of 3

months. Thus, fucoidan was more effective than any other commercial medication. Our patients did not develop side effects after using PFC, topical application caused no stinging at application sites and healed under 1 week. Conventional medicines require an average of at least 1 week to elicit an effect; in comparison, PFC has the advantage of being fast acting, taking an average of under 5 days for symptomatic relief to become obvious. Both patients demonstrated that regression of the lesion occurred after 3 days with analgesic and healing effects with regard to RAS by the treatment of PFC.

Although the mechanism has not yet been fully elucidated, we believe that the fucoidan cream exerted a real therapeutic effect because the previously persistent lesions did not recur. The clinical activity, value, and safety of topical fucoidan cream as a treatment for RAS remain to be determined in clinical trials.

考察

RASは口腔内に出現する炎症性病変として頻度の高い病態である、例えばアメリカ人の20%が大小何らかのRASを経験した、という報告がある。その一方で日本人に対するRASの詳細情報、すなわち発症頻度～病態、症状などは一切明らかにされていない。これまでにメサジとユナイは、RASに対する詳細な分析結果を報告した、そして局所のおよび全身的な対応をふまえた治療のためのガイドラインを示した。そのレポートの中で、RASは全身的な要因、特に患者の免疫学的な事情が発症や再発に深く関わっている事を示唆している。更に複雑な事に、RASは全身要素以外の口腔局所的な原因(歯並びや咬み合わせ、楽器演奏やその他の慣習など)も関わる事を示唆した。それら多くの報告が積み重なってきてはいるものの、RASに対してエビデンスレベルで説明する(科学的根拠に基づく原因論や適正な対処方法の詳細)には不十分(極めて未熟な認識度)である。

今回我々は、RASに対する新しい取り組みとしてPFCを応用した2症例を報告した。2例の患者それぞれは、PFCをトライする前に、すでに1カ月以上もの間、従来型の対処方法が施されていたが、痛みなど自覚症状が改善される兆候は得られなかった。すなわち、副腎皮質ステロイド軟膏の塗布、消炎鎮痛薬の服用、ビタミンB12タブレットの飲用などである。したがって、これ以上従来型の対処法を続けても改善の見込みは極めて少ないこと、このまま辛い状態を我慢し続けるのであれば、新たなチャレンジを行う方が患者にとって有益であることなど、インフォームドコンセントを重ねた結果が、了解を得られたのでPFCにトライすることになった。驚くべき事に、PFC使用1週間後の経過観察時でRASは消失していた。さらに3か月間の経過観察期間中、一切の副作用副反応が起きることはなく、もちろんRASの再発もなかった。この結果から、この2症例に対してはPFCは従来型の対処方法より有効であると結論づけた。この2症例の臨床経過を検討するにあたり、特筆すべきは効果の迅速さ(治癒スピード)である、1週間以内にはRASが消失した点である。従来型の治療法では改善の兆候が出てくるには少なくとも1週間以上かかるのが一般的とされている、治癒に到達するには更に相当の期間が必要で、順調に治癒へと向か

う事例は極めてまれである。その点(治癒スピード)だけ比較しても、PFCの驚くべき効能が推測できる。なお、その他のRAS患者に対しPFCを応用した場合も同様で、迅速な治癒スピードが確認できた、ほとんどの症例で平均5日以内に改善するのであった(論文には記載しなかったが、念のため翌日と3日後にも来院してもらった、翌日には痛みの消失、3日後には潰瘍もほぼ消失していた)。

今回報告した2症例から、RASに対して塗布後3日以内の極めて早い段階において、局所の除痛効果や組織修復効果など急速な一時治癒機転が働いていることが推察できる。既に認知されている概念では、フコイダンが有する早期の治癒および組織修復効果(過程)は、酵素様作用が基軸となる抗炎症効果に基づくものである。それら酵素様作用はマトリックスメタロプロテアーゼ、ヒアルロニダーゼ、エラスターゼなど(結合組織破壊作用のある酵素)を阻害する作用が主体である。この考え方を応用すれば、PFCは例えば皮膚のエイジング(老化予防)など、口腔以外の様々な分野(病態、症状)に用いた場合にも一定の効果が期待できそう(例えば皮膚のエイジングでは肌の傷みを早期に修復する可能性がある)。もちろん我々が報告した2症例のみではPFCの医学的効果を説明するには不十分である。フコイダンが有する生体に有益な反応の作用メカニズムはあきらかにされたわけではないが、我々がRASに対してPFCを応用した臨床例から考察するに、フコイダンが除痛や炎症性の症状改善に直接的な影響を与えている点は疑う余地が無い。RASに対しては、PFCが他のどの素材よりも(従来型の対処方法)効果が明瞭であったのだ。RASに対し用いた成果としてのPFCの治癒スピードは極めて大きなメリットであるが、それ以外にも副作用副反応が一切生じなかったこと、症状の再発が少なくとも経過観察期間(3か月)に全く起きなかった事も大きなメリットであった。なぜ副作用副反応が起きないのか、治癒後の安定した状態がなぜ長期間続くかなど、その科学的根拠は現時点では推測の域を脱しないが、多くのRAS臨床例を経験したうえで、我々は従来型のどの素材よりもPFCが明らかに優れていると確信している。今後更なるデータを蓄積させ、PFCが根拠を持ってRAS治療に関わっていけるように努力していきたい。

REFERENCES

1. Ribeiro AC, Vieira RP, Mourao PA, Mulloy B. A sulfated alpha-L-fucan from sea cucumber. *Carbohydr Res* 1994; 255:225-40.
2. Berteau O, Mulloy B. Sulfated fucans, fresh perspectives: Structures, functions, and biological properties of sulfated fucans and an overview of enzymes active toward this class of polysaccharide. *Glycobiology* 2003;13:29-40.
3. Siddhanta AK, Murthy AS. Bioactive polysaccharides from marine brown algae (Phaeophyceae). *J Indian Chem Soc* 2001;78:431-7.
4. Aisa Y. Fucoidan induces apoptosis of human HS-sultan cells accompanied by activation of caspase-3 and down-regulation of ERK pathways. *Am J Hematol* 2005;78:7-14.

5. Japanese patent office. Patent Journal 2010; Patent number 4580123711152.
6. Ship II. Epidemiologic aspects of recurrent aphthous ulcerations. Oral Surg Oral Med Oral Pathos 1972;33: 400-6.
7. Messadi DV, Younai F. Aphthous ulcers. Dermatol Ther 2010;23:281-90.
8. Senni K, Gueniche F, Foucault-Bertaud A, Igondjo-Tchen S, Fioretti F, Collicec-Jouault S, et al. Fucoidan a sulfated polysaccharide from brown algae is a potent modulator of connective tissue proteolysis. Arch Biochem Biophys 2006;445:56-64.
9. Moon HJ, Lee SH, Ku MJ, Yu BC, Jeon MJ, Jeong SH. Fucoidan inhibits UVB-induced MMP-1 promoter expression and down regulation of type I procollagen synthesis in human skin fibroblasts. Eur J Dermatol 2009;19:129-34.
10. Fujimura T, Tsukahara K, Moriwaki S, Kitahara T, Sano T, Takema Y. Treatment of human skin with an extract of Fucus vesiculosus changes its thickness and mechanical properties. J Cosmet Sci 2002;53:1-9.

参考文献

1. リベイロACら：海藻から得られた硫酸 α -Lフカン 炭水化物研究雑誌 1994年
2. ベトローOら：硫酸化フカンの化学構造と複合糖質と結合した際の酵素様効果発現メカニズム 糖化生化学雑誌 2003年
3. シドハンタAKら：海藻から得られた硫酸化多糖 インド科学雑誌 2001年
4. アイサYら：フコイダンがヒトHS-細胞のアポトーシスに関わる アメリカ血液学会雑誌 2005年
5. 日本特許庁刊 特許雑誌 2010年 認可番号 4580123711152
6. シップIIら：再発性アフタ性口内炎の疫学 口腔外科口腔科学口腔病理雑誌 1972年
7. メサジDVら：アフタ性口内炎 皮膚科学会雑誌 2010年
8. センニKら：硫酸化多糖フコイダンが有する結合組織修復機能 生化学的検査集 2006年
9. ムーンHJら：フコイダンは皮膚粘膜細胞を劣化するUVB関連MMP-1発現を阻止する ヨーロッパ皮膚科学会誌 2009年
10. 藤村ら：フコース由来物質を応用した皮膚科領域の資料 美容科学雑誌 2002年