

症例報告

ひりひりと痛みを伴う舌症状、乾燥感や食事の際の不快症状を フコイダンマウスジェルで軽快した症例報告

螺良修一、PhD、DDSc^{1,2*}; 金澤正英、PhD、DDSc³; 岡俊哉、PhD⁴; 平間梨香、DH²; 螺良勉、PhD、DDSc^{2*}

¹ 生化学教室、日本歯科大学新潟生命歯学部、新潟県中央区浜浦町 951-8580、日本

² 螺良歯科医院、栃木県宇都宮市江野町 9-6、320-0802、日本

³ 金澤歯科医院、栃木県宇都宮市針ヶ谷町 500-4、321-0147、日本

⁴ 日本歯科大学新潟生命歯学部生物学教室、新潟県中央区浜浦町 951-8580、日本

*責任著者

螺良修一、PhD、DDSc、

日本歯科大学新潟生命歯学部生化学教室、新潟県中央区浜浦町、951-8580、日本; 電話: +81-25-267-1500;

ファックス: +81-25-267-1134; Eメール: tshu@ucatv.ne.jp

論文情報

投稿日: 2月1日、2021年; 改訂: 2月22日、2021年; 受理: 2月24日、2021年; 出版: 2月24日、2021年

論文の引用

Tsubura S, Kanazawa M, Oka S, Hirama R, Tsubura T. Using PF-MOUTH GELTM for sore or painful tongue improved symptoms and stabilized dryness and trapping of food: A case report. *Dent Open J.* 2021; 6(1): 7-11. doi: [10.17140/DOJ-6-143](https://doi.org/10.17140/DOJ-6-143)

論文の要旨

我々は、持続的で症候性の舌の痛みまたはひりひり感を伴う舌（SPT）を30%のフコイダンと0.75%のナタマメを含むPF-MOUTH GEL™（PF-Gel; 第一産業、大阪、日本）を用いて治療した72歳の女性の症例について報告する。PF-MOUTH GEL™は舌に塗布し、3分間静置した。塗布は1日2回（朝と夕）3か月間行い、症候性の舌のひりひり感や痛みが著しく改善する結果が得られた。本研究では1件しか報告できなかったため、症候性のひりひり感または痛みを伴う舌の治療のためには、局所PF-MOUTH GEL™の有効性と安全性を確認するためにさらなる臨床試験が必要である。

キーワード

舌; フコイダン; 炎症; 治療; ジェル。

結 言

ひりひり感や痛みを伴う舌（SPT）の臨床的特徴は、明確に定義されており、しばしば萎縮性舌炎、溝状舌を伴う正中菱形舌炎、または舌の灼熱感が関与しているが、正確な病因は依然として不明または不完全で決定的な治療法はまだ明らかにされていない。診断、臨床症状、症候性のひりひり感や舌の痛みの重症度が治療法の選択において重要な要因となる。治療の目的は痛みを制御し、炎症反応の抑制をすること、および患者の生活の質を改善することである。軟膏は通常の口の動きや唾液の流れによって患部から簡単にこすったり洗い流したりされるので塗り薬の局在化は大きな課題です。痛みを伴う舌や症候性の痛みを持つ患者への局所コルチコステロイド軟膏の使用は、症候性のひりひり感や痛みを伴う舌の形成に関連する炎症過程の抑制が期待されるが、灼熱感、味覚の変化、および二次的口腔カンジダ症などの副作用が誘発される可能性がある。症候性のひりひり感や痛みを伴う舌の治療におい

てコルチコステロイド軟膏の有効性のいくつかは例示されているが、満足できるものではない。さらに、症状を軽減するために1ヶ月或いはそれ以上の治療が必要である。

フコイダンは、1918年にKylinによって同定された褐藻に含まれるフコースに富むポリマーである。¹ フコイダンは抗細菌、抗ウイルス、抗凝固そして抗腫瘍性等の生物活性²⁻⁴を示すことが報告されている。さらに、フコイダンは癌患者のサプリメントとして使用され、報告によると進行がん患者の抗炎症作用を発揮する。⁵ 薬や化粧品としてのフコイダンの効果を見極めようと多くの研究が試みられているが、口腔疾患に対する効果を調べた例はほとんどない。

以前の症例研究において、我々はモズク（*Nemacystus decipiens*）から分離したフコイダンを4%

含むパワーフコイダンクリーム (PFC; 第一産業、大阪、日本) が再発性アフタ⁶ および口唇ヘルペス⁷ の顕著な改善を示したことを報告している。我々はまた、フコイダンがストレプトコッカス ミュータンス (*S. ミュータンス*) に対する抗菌活性を示したこと、並びに *S. ミュータンス* のウシの歯と陶材歯への付着を有意に阻害したことを報告した。⁸ PF-MOUTH GEL™ (PF-Gel; 第一産業) は30%のフコイダンと0.75%のナタマメ (図1) を含んでおり、これはパワーフコイダンクリーム™ が粘膜に維持され難いことや苦味があることの弱点を克服するために開発されたものである。この研究では、様々な薬剤治療において抵抗性が証明されていた症候性のひりひり感または疼痛性舌の症例について報告する。PF-MOUTH GEL™ を局所塗布することで治療に成功した症例である (図1)。この研究は、症候性のひりひり感や舌痛症に対する PF-MOUTH GEL™ の局所使用についての効果を検証した最初の報告である。

症例報告

高度の症候性のひりひり感または疼痛性舌症状のある72歳の日本人女性が来院した。58歳で、彼女は高血圧や高脂血症などの慢性疾患であると診断され、その後に症候性のひりひり感または疼痛性舌症状を発症した。局所コルチコステロイド軟膏 (トリアムシノロンアセトニド) および非

ステロイド系抗炎症薬を含む様々な薬物療法が試みられたが、病変は全ての薬剤治療に対して耐性であることが判明した。表面に深い溝がある溝状舌と、舌の中央部分にある環状白斑であることが分かり (図2)、そして舌の表面粘膜は赤くて不均一であった。患者は常にひりひり感と痛みに苦しんでおり、食べたり飲んだりすることが困難であった。臨床所見では、症状は化膿性の舌の炎症では無い事を考えられた。さらに、この症例は臨床試験期間中、血液検査の数値は安定してるので、感染性の舌病変ではないと考えられた (表1)。

インフォームドコンセントを得た後、歯磨き後に PF-MOUTH GEL™ を舌に塗布し、3分間所定の位置に維持した。PF-MOUTH GEL™ は、患者が指先を使って軽い力で舌の表面に塗布した。塗布は1日2回、朝と夕方に実施した (図3A)。治療は3ヶ月間続けた。治療開始1ヶ月後、舌の表面にはまだ深い溝が見えていたが、溝の数が減少していた。舌の表面の色調は真っ赤から黄赤色に改善された。ひりひり感、痛みに、食物残渣の混入の症状は副作用もなくわずかに改善し (図3B、表1)、いかなる症状の増悪は無かった。3ヶ月後、舌の表面の深い溝はさらに減少した (図3C、3D; 表1)。

4か月目 (図3E、表1)、5か月目 (図3F、表1)、



	WBC (10 ³ /μL)	Hb (g/dL)	Ht (%)	HDL (mg/dL)	LDL (mg/dL)	TG (mg/dL)
Before treatment	69	14.0	41.6	75	105	83
After 1-month	69	14.0	41.6	75	105	83
2-months	59	14.1	43.4	74	127	100
3-months	65	14.0	42.2	73	125	100
4-months	62	14.6	44.1	76	120	103
5-months	67	13.8	43.3	68	109	102
6-months	62	14.2	45.3	71	113	113
12-months	71	13.6	42.3	62	108	109

WBC-白血球 35~91102 /μL; Hb-ヘモグロビン 11.3~15.2 g/dL; Ht-ヘマトクリット 33.4~44.9%; HDL-高密度リポタンパク質コレステロール 40~96 mg/dL; LDL-低密度リポタンパク質コレステロール 70~139 mg/dL; TG-トリグリセリド 35~149 mg/dL

図 3. 様々な時点における所見



3A. PF-MOUTH GEL の塗布 (症例と異なる被験者)



3B. 1 か月後



3C. 2 か月後



3D. 3 か月後



3E. 4 か月後



3F. 5 か月後



3G. 6 か月後



3H. 12 か月後

表 2. 自己評価による舌の症状の推移

	BT	1-month	2-month	3-month	4-month	5-month	6-month	12-month
ひりひり感		1	2	2	3	3	3	3
痛み	1	2	3	3	3	3	3	3
悪 臭		1	1	2	2	2	2	2
乾燥	1	1	1	2	2	2	2	2
挟まり		1	2	3	3	3	3	3

BT: 治療前; 1m: 治療開始後1ヶ月。 3: 極めて良い; 2: 良い; 1: 良くない

6 か月目 (図 3G、表 1)、および 12 か月目 (図 3H、表 1) における経過観察では、審美的または臨床的な問題はなかった。舌の表面の深い溝と環状の白斑は減少した。前回の経過観察の時点で、舌の症状はほぼ完全に解決した。日常生活の中での PF-MOUTH GEL™ の全身への影響はなかった (表 2)。

考 察

症候性のひりひり感または疼痛性舌症状は、原因不明の粘膜の炎症性の症状である。ひりひり感または疼痛性舌症状の典型的な臨床所見には、萎縮性舌炎、溝状舌、舌灼熱感が含まれる。今回の患者の場合は、数年に渡り激しい痛みを伴う病変と食物摂取における苦痛が主訴であった。舌の問題には、ひりひり感或いは痛み、色の変化、そして味覚の変化等の様々な兆候や症状が含まれていた。舌の異常の診断には、舌の形態、既往歴の詳細問診、症状の持続期間およびタバコ製品の使用またはアルコール飲料の摂取の口腔内生活習慣等の検査が必要である。1988-1994 年の国民健康栄養調査では、米国の成人における舌病変の有病率は 15.5% であった。舌の最も一般的な異常な状態は地図状舌、続いて溝状舌と毛舌である。⁹ 当該患者には PF-MOUTH GEL™ をわずかに乾燥した舌の患部に軽く塗り所定の位置に保つために 3 分間待つことと、塗布後 30 分間の飲食を避ける様に指示した。PF-MOUTH GEL™ は 30% のフコイダンと 0.75% のナタマメ抽出物に加えてプロピレングリコール (PG)、グリセリン、ポリエチレングリコール 8 (PEG-8)、キシリトール、キサンタンガムおよび水を含んでいる。フコイダンは、トンガ国産のモズク (*N. decipiens*) から抽出した。

本症例の場合、舌生検は行わなかったが、舌の状態を臨床上の証拠に基づいて溝状舌又は焼熱舌と診断した。シッダントとマーシー¹⁰ は、フコイダンには抗腫瘍性および抗炎症性効果を示すことを報告し、またアイサ等¹¹ はフ

コイダンがヒトリンパ腫 HS-サルタン細胞に対して抗がん効果を示すことを見出した。この様な活性からすると、フコイダンは抗ウイルス剤や癌治療などの様々な用途に向けた製薬への可能性を持っているようである。

症候性のひりひり感または疼痛性舌症状に様々な薬物治療が適用されているが、一貫して良い結果を得る事に関しては不明瞭のままである。以前、私たちは唇の粘膜にパワーフコイダークリーム™ を塗布する貴重な症例を経験した。^{6,7} しかし、パワーフコイダークリーム™ は粘度が不十分のため舌の表層に使用するには最適ではなかった。そこで、我々は PF-MOUTH GEL™ を使用することにした。PF-MOUTH GEL™ を塗布している間、患者は何の副作用もなかったし、刺痛感もなかった。最も劇的な効果は、ひりひり感と痛みを伴う病変の治癒の速さであった。このような活性は、メタロプロテイナーゼ、ヒアルロニダーゼおよびエラスターゼを含む酵素の阻害を介して効果を発生している可能性がある。¹²

この論文は、症候性の舌のひりひり感または疼痛舌に対する PF-MOUTH GEL™ の局所使用について検証した最初の報告であるが、症候性の舌のひりひり感または疼痛舌に対する PF-MOUTH GEL™ の局所使用における有効性と安全性を判断するには、更なる研究が必要である。

謝 辞

著者は、下村浩巳博士の助言と貴重な議論に感謝します。

著 者 の 貢 献

著者全員が平等に本論文の作成作業に貢献した。螺良(S.)は本研究計画の策定と結果の解釈を行った。金澤(M.)、岡(S.)、平間(R.)と螺良(T.)は試験データを収集し、原稿を起草した。

利益相反

著者は、利益相反がないことを宣言する。

参考文献

1. Kylin H. Biochemistry of seaweeds. *Z Physiol Chem.* 1918; 101:236-245.
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. doi:10.1093/glycob/cwg058
3. Ribeiro AC, Vieira RP, Mourao PAS, Mulloy B. A sulfated alpha-L-fucan from sea cucumber. *Carbohydr Res.* 1994; 255: 225-240. doi: 10.1016/s0008-6215(00)90981-9
4. Teruya K, Kusumoto Y, Eto H, Nakamichi N, Shirahata S. Selective suppression of cell growth and programmed cell death-ligand 1 expression in HT 1080 fibrosarcoma cells by low molecular weight fucoidan extract. *Mar Drugs.* 2019; 17(7): 421. doi: 10.3390/md17070421
5. Takahashi H, Kawaguchi M, Kitamura K, Narumiya S, Kawamura M, Tengan I, et al. An exploratory study on the anti-inflammatory effects of fucoidan in relation to quality of life in advanced cancer patients. *Integr Cancer Ther.* 2018; 17(2): 282-291. doi: 10.1177/1534735417692097
6. Tsubura S, Waki Y, Tsubura T. Recurrent aphthous stomatitis treated with fucoidan. *J Cranio-Maxillary Dis.* 2012; 1(2): 105-108. doi: 10.4103/2278-9588.105699
7. Tsubura S, Suzuki A. Case report using 4% fucoidan cream for recurrent oral herpes labialis: Patient symptoms markedly improved in terms of time to healing and time to loss of discomfort. *Dent Open J.* 2017; 5(1): 19-13. doi: 10.17140/DOJ-5-135
8. Oka S, Okabe M, Tsubura S, Mikami M, Imai A. Properties of fucoidans beneficial to oral healthcare. *Odontology.* 2020; 108(1): 34-43. doi: 10.1007/s10266-019-00437-3
9. Shulman JD, Beach MM, Rivera-Hidalgo F. The prevalence of oral mucosal lesions in U.S. adults: Data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *J Am Dent Assoc.* 2004; 135(9): 1279-1286. doi: 10.14219/jada.archive.2004.0403
10. Siddhanta AK, Murthy ASK. Bioactive polysaccharides from marine brown algae (*Phaeophyceae*). *J Indian Chem Soc.* 2001; 78: 431-437.
11. 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. doi: 10.1002/ajh.20182
12. Moon HJ, Lee SH, Ku MJ, Yu BC, Jeon MJ, Jeong SH, et al. 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: 129-134. doi: 10.1684/ejd.2008.0611