

Heyndrickxia coagulans配合ガムと口腔揮発性硫黄化合物：無作為化試験の探索的二次解析

主文・表・図注の日本語訳（原図・補足資料は原著参照）

原題：A Chewing Gum Containing Heyndrickxia coagulans SNZ1969® and Volatile Sulphur Compounds: An Exploratory Secondary Analysis of a Double-Blind Randomized Controlled Trial

原著者：Silvia Cirio; Giacomo Mantegazza; Claudia Salerno; Simone Guglielmetti; Aesha Allam; Guglielmo Campus; Maria Grazia Cagetti

掲載誌：Nutrients。原著公開日：2026-08-21。DOI：https://doi.org/10.3390/nu18162735。PMID：42654315。

原文：https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC13516665/

© 2026 by the authors.。原著はCC BY 4.0 (https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/) で公開されています。本訳は同ライセンスに基づく日本語への翻訳・改編です。原著者・出版社による公式訳または承認を意味しません。翻訳部分もCC BY 4.0で提供します。

日本語訳：歯科論考、2026-09-15。AIによる非公式翻訳、歯科医師未監修。個別の診断・治療の指示ではありません。

掲載範囲：抄録、主文、全表の文字・数値、全図注、声明、参考文献（書誌事項は原語を保持）。原図、図中の文字、別ファイルの補足資料は含みません。以下の研究方法・治療条件・推奨表現は原著の記述の翻訳であり、本サイト独自の推奨ではありません。

訳注：消化器有害作用による中止、企業からの材料・解析費・給与支援、著者の顧問関係を含め原記載を保持。全体脱落率13.5%の分母が明確でなく、52登録・49開始・44完了とは単純には一致しない。方法・結果のFDR補正と限界節の「正式な調整なし」の記載、表注のShapiro-Wilkによる不等分散性評価にも不一致がある。群内有意差はプラセボに対する追加有効性を示さない。別ファイルS1-S9は本訳に含まず、主文が補足へ委ねる製造・用量等を推測で補っていない。

抄録

背景：ガムは唾液刺激により口臭を減らし、口腔プロバイオティクスの担体にもなり得るが、Heyndrickxia coagulansの証拠は不足している。方法：健康成人52人をH. coagulans SNZ1969®配合無糖ガムまたは対応プラセボガムへ4週間割り付けた、無作為化・盲検・プラセボ対照試験の探索的二次解析である。硫化水素（H₂S）とメチルメルカプタン（CH₃SH）をOralChroma™でベースラインT0、介入中T1-T2、中止1週間後T3に測定した。原試験のプラーク16S rRNAデータをVSCとの関連から再解析した。結果：44人が追跡を完了した。全来院時にH₂S・CH₃SHの群間差はなく、ベースラインからの変化も類似した。プロバイオティクス群内ではH₂SがT2（p = 0.008）とT3（p = 0.031）で低かったが、プラセボの変化を上回らなかった。主にH₂Sと硫黄代謝に関連し得る分類群の名目的関連が示唆されたが、FDR補正後に有意な関連は残らなかった。結論：プラセボガムに対する追加のVSC低減効果は有意でなかった。群内H₂S低下と微生物叢のシグナルは探索的であり、臨床的口臭を確立した対象の専用試験で確認が必要である。

キーワード：Heyndrickxia coagulans、プロバイオティクス、口臭、悪い息、口腔微生物叢、ガム、メタ分類学、揮発性硫黄化合物、硫化水素

1. 緒言

口臭は世界の青少年・成人の約30%にみられ、低・中所得国で多いと考えられ、社会的不快感・心理的苦痛を生じ得る [1,2,3,4]。口腔からの不快な臭いで、原因は口腔内または口腔外・全身性である。約80-90%は口腔内由来で、剥離上皮、唾液タンパク、食物残渣などの微生物分解に主に関連する [1,5]。代謝で生じるVSC、特にH₂SとCH₃SHが主要因と考えられる [2]。CH₃SH上昇は歯周炎症と強く関連し、H₂Sは舌苔と舌背の嫌気性菌代謝に主に関連する [3]。舌苔、歯周ポケット、プラークはVSCと有意に相関し、機械的舌清掃は口臭を減らせるため [3,6]、現代の管理は菌量、基質、VSC中和、微生物叢調節を対象とする [1]。

ガムは口臭制御の補助法として広く研究されている。唾液分泌増加と機械的清掃により、一時的に口臭・VSCを減らせる [7,8,9]。効果を高めるため緑茶 [10]、ユーカリ抽出物 [11]、重炭酸ナトリウム [12,13] などが配合される。プロバイオティクス戦略も有望な方法として登場した。

プロバイオティクスは適切な量で宿主の健康を促す生きた微生物である [14]。Streptococcus salivarius K12、Weissella cibaria CMU、Ligilactobacillus salivarius WB21など特定株がVSC産生と口臭関連項目を改善し得るという臨床証拠がある [15,16,17,18,19,20,21,22,23]。

ガムは微生物と口腔組織の接触を長引かせ、唾液流も刺激するため有望な送達手段である [24]。プロバイオティクスガムでは唾液中ミュータンスレンサ球菌の低下と一部口腔健康項目の改善が報告され [25,26]、口臭低下の可能性も示される [7,27]。

以前Bacillus coagulansと分類されたH. coagulansは、芽胞形成・乳酸産生菌で、工業的耐性と確立した安全性から多様な用途で価値がある [28]。う蝕、歯肉炎、歯周炎など口腔健康への研究が増えている [29]。しかしガムによるH. coagulansの口臭指標VSCへの効果を特に調べた研究はない。本稿は、主要な微生物叢結果が既報のRCTの二次探索解析である。原報告がバイオフィルム生態・組成を扱ったのに対し、H₂S・CH₃SHと菌群の関連から口臭に関わる機序を探索する。新規性は既報の全体変化の再記述ではなく、VSC動態と硫黄代謝に関わり得る特定プラーク菌群との関連の探索である。したがってガム配合H. coagulansが特にH₂S・CH₃SHを調節するかを検討し、同試験で得た既報の16S rRNAデータを再利用して関連菌群を探索した。

2. 材料と方法

2.1. 研究デザイン

Cirioら [30] が報告した同じ無作為化二重盲検プラセボ対照試験の二次解析で、VSCとプラーク菌群の探索的関連に焦点を当てた。Milan大学の生物医学・外科・歯科学部門 (Italy, Milan) でヘルシンキ宣言に従い実施した (同大学倫理委員会、24/24、2024年2月13日、補足S1)。ISRCTNに事後登録した (ISRCTN13055033、2025年4月12日)。CONSORT 2010チェックリストは補足S2に示す。

2.2. 標本選択

Perfetti Van Melle SpA (PVM, Lainate, Italy) の職員、およびMilan大学の歯科衛生・歯学課程、小児歯科大学院課程の学生から健康成人志願者を募集した。

H. coagulansガムのVSC効果を推定する先行データがなく、本副次項目の正式な標本数計算は行わなかった。探索的・仮説生成的解析とみなすべきである。原試験は脱落を考慮し、臨床・微生物叢の探索に十分な標本として52人を登録した。

選択・除外基準、ガム製造、投与手順の詳細はCirioら [30] と補足S3・S4に記載されている。

56人が募集に応じ、遵守が難しいと見込んだ2人が辞退した。残る志願者は書面同意後、事前基準の問診、校正済み歯科医SCによる診査を受けた。Plaque Index [31]、Gingival Index [32]、刺激唾液流量を評価した。ガム成分へのアレルギー疑いでさらに2人を除外し、52人をコンピュータ生成系列でプロバイオティクス26人、プラセボ26人に無作為割付した。割付を隠蔽し、参加者・研究者とも盲検を維持した。

2.3. 評価

VSCを2週間ウォッシュアウト後・介入前T0、開始2週T1、4週T2、終了1週後T3に測定した。プラーク採取はT0、T2、T3に行った (図1)。

図 1

試料採取の時系列。

OralChroma™ (INSISTEC, Barcelona, Spain) で口腔気のVSCを測定した。滅菌単回使用の針なし1 mLシリンジを用い、深呼吸後に先端を口へ入れ、唇で密閉し30 s保持するよう指示した。唾液混入に注意し、待機後に1 mLの口腔気を採り直ちに機器へ注入した。すべて8:00-10:00 a.m.に評価した。

検査前はニンニク、タマネギ、強い香辛料を避け、マーガリン、牛乳、揚げ物、イワシ、サラミ、モルタデラ、ソーセージ、赤肉、チーズ、硫黄含有食品 (キャベツ、ブロッコリー、カリフラワー、卵)、酒類を制限した。前24 hの歯磨き、当日朝の飴・ガムも控えた。口腔健康との強い関連からH₂S・CH₃SHを選択した [33,34]。H₂S ≥112 ppbまたはCH₃SH ≥26 ppbの少なくとも一方を満たせばVSC基準の口臭と記録した。

16S rRNAデータはCirioら [30] と同じRCT由来である。原報告ではSNZ1969®ガムの全体組成、多様性、分類プロファイルなどバイオフィルム生態への影響を解析した。本研究はそれを再利用して菌群とVSCの探索的関連を調べた。採取・微生物叢解析の詳細は既報 [30] と補足S5にある。

配列データの作成と主要生態解析は既報のため、本稿ではH₂S・CH₃SHを臨床探索項目、微生物叢との関連を副次探索項目とした。

2.4. 統計解析

記述統計を平均 ± SDまたは中央値・IQRで示した。Shapiro-Wilkで正規性を、必要なパラメトリック比較では等分散性も確認した。非正規分布の連続変数群間比較はMann-Whitney U、カテゴリー変数はFisherの正確確率検定を用いた。群内のT0、T1、T2、T3の反復測定は対応Wilcoxon符号付順位検定を用いた。一部サブグループでは等分散性がない場合Welch t検定とした。p < 0.05を有意とし、Stata/MP 19.0 for Windowsで解析した。

複数の分類階級におけるCLR変換存在量とベースラインH₂S・CH₃SHのSpearman相関を求めた。各評価項目・階級内でBenjamini-Hochberg FDR補正を行い、名目的pと補正pを検討し、補正p < 0.05を有意とした。関連菌群への介入の経時効果は、訪問、群、年齢、性別を調整し、対象者でクラスタリングした頑健標準誤差の縦断回帰で評価した。介入×訪問交互作用は差の差の枠組みで調べた。CLR変化ΔT2-T0、ΔT3-T0の群間

差はMann-Whitney Uで解析した。

探索的性格と少数標本から、特にFDR後に有意でない分類群の結果は仮説生成として解釈した。

3. 結果

3.1. 標本の特性

2024年9月から2025年4月に実施した。各群26人、計52人が2週間ウォッシュアウトを完了した。終了時にプロバイオティクス群3人（遵守不良1人、併発健康問題2人）を除外し、同群23人とプラセボ26人がガム使用を開始した。

T1前にプラセボ1人が味への不耐容で離脱し、プロバイオティクス2人が消化器有害作用で中止した。T2前にプラセボ2人（胃腸障害1人、来院欠席1人）を追加除外した。最終的に同群21人と23人が完了し、全体脱落率は13.5%であった。図2に全経過を示す。[訳注：52登録から44完了なら差は8人で15.4%、49介入開始から44完了なら5人で10.2%となる。13.5%は原著記載を保持し、分母を補っていない。]

図 2

募集、無作為化、追跡のフロー図。

参加者特性、遵守、有害作用は先行報告 [30] に記載される。

最終44人（プロバイオティクス21、プラセボ23、平均28.4歳、女性86.4%）で、年齢・性別に有意な群間差はなかった。

3.2. VSC濃度

ベースラインのH2S・CH3SHに有意な群間差はなかった（表1）。

表 1

両群のベースラインT0、開始14・ 28日後T1・ T2、終了7日後T3のVSC (H2S、CH3SH)。平均 (SD) ; 中央値 (IQR) を示す。

変数	プロバイオティクス (n = 21)	プラセボ (n = 23)	p値
	平均 (SD) ; 中央値 (IQR)	平均 (SD) ; 中央値 (IQR)	
H2S (ppb)			
T0	76.81 (94.34); 30 (6-126)	73.39 (124.54); 12 (0-93.5)	0.394 b
T1	53.67 (154.82); 16 (1-36)	66.74 (79.45); 34 (6-84.5)	0.070 b
T2	36.90 (87.16); 6 (0-20)	37.39 (57.51); 13 (2-33)	0.327 b
T3	67.62 (189.15); 12 (2-23)	43.17 (71.12); 12 (0-55.5)	0.868 b
T0 vs. T1	0.120 c	0.637 c	
T0 vs. T2	0.008 c	0.088 c	
T0 vs. T3	0.031 c	0.437 c	
CH3SH (ppb)			
T0	28.05 (30.62); 16 (4-52)	22.65 (26.15); 12 (3-35)	0.787 b
T1	29.57 (56.98); 11 (6-27)	20.52 (25.55); 14 (6.5-22.5)	1.000 b
T2	27.29 (35.07); 19 (6-31)	25.26 (31.03); 12 (6.5-32)	0.787 b
T3	35.10 (65.40); 12 (2-29)	23.78 (34.64); 11 (1.5-28)	0.689 b
T0 vs. T1	0.728 c	0.749 c	
T0 vs. T2	0.835 c	0.704 c	
T0 vs. T3	0.917 c	1.000 c	

N : 数、SD : 標準偏差、IQR : 四分位範囲。連続データの正規性と不等分散性をShapiro-Wilk検定で評価した。群間比較はMann-Whitney U (b)、Wilcoxon符号付順位 (c)。 [訳注 : Shapiro-Wilkを不等分散性検定とする原表注の記述を保持。]

T0に両群それぞれ6人がH2S ≥112 ppb、それぞれ8人がCH3SH ≥26 ppbを示した。

H2SとCH3SHは概ね低下傾向で、H2Sの方が明瞭であった。プロバイオティクス群内のH2SはT2・ T3でベースラインより有意に低かった (p = 0.008、0.031)。T2・ T3の中央値は0に近づいた (表1、図3A)。しかし各時点の群間差は有意でなかった。主要群間比較でT0からT2の平均ΔH2S差は-3.90 ppb、概算95% CIは-62.32から54.51 ppbであった。

図 3

プラセボ・ プロバイオティクス群のT0と追跡T1-T3におけるH2S (A) ・ CH3SH (B) 濃度ppbの箱ひげ図。

CH3SHも類似するが弱いパターンで、両群ともどの時点も有意な群内差はなかった（表1、図3B）。H2S・CH3SHの経時変化の群間差（表1）、追跡間隔ごとの値の減少（表2）も有意でなかった。

表 2

群別のベースラインから各時点へのVSC変化Δ。平均（SD）；中央値（IQR）。

	プロバイオティクス（n = 21）	プラセボ（n = 23）	p値
	平均（SD）；中央値（IQR）	平均（SD）；中央値（IQR）	
H2S (ppb)			
Δ T1-T0	-23.14 (130.87); -11 (-63-10)	-6.65 (99.06); 2 (-17-32.5)	0.165
Δ T2-T0	-39.90 (74.87); -13 (-46-0)	-36.00 (114.10); -6 (-67.5-1)	0.541
Δ T3-T0	-9.19 (144.27); -20 (-56-3)	-30.22 (142.18); -3 (-21.5-10)	0.398
CH3SH (ppb)			
Δ T1-T0	1.52 (50.02); 0 (-13-11)	-2.13 (32.57); 2 (-9-10)	0.912
Δ T2-T0	-0.76 (34.28); 0 (-11-12)	2.61 (40.80); 2 (-17.5-16)	0.604
Δ T3-T0	7.05 (47.89); -3 (-8-12)	1.13 (32.78); -1 (-8.5-12)	0.968

N：数、SD：標準偏差、IQR：四分位範囲。連続データの正規性と不等分散性をShapiro-Wilkで評価した。群間差はMann-Whitney Uで評価。[訳注：不等分散性に関する原表注の記述を保持。]

3.3. 既報の全体微生物叢解析

既報の全体解析では、介入後のα・β多様性、総合分類組成に実質的群間差はなかった。補足S6・S7に要約し、本二次解析のVSC群間差が非有意であることと一致する。

3.4. ベースラインのVSCと菌群の関連

Benjamini-Hochberg FDR補正後、ベースラインVSCと有意な関連を保つ分類群はなく、すべて補正p > 0.05であった。以下は探索的・仮説生成的とすべきで、確証的な関連の証拠ではない（表3）。

表 3

Spearman相関による分類群とVSCの関連。名目的pを報告し、FDR後に有意な関連はない。掲載菌群は名目的・探索的所見として解釈する。

完全分類名 (原表記)	p	名目的p値
CH3SH		
p_Actinobacteriota;c_Actinobacteria;o_Bifidobacteriales;f_Bifidobacteriaceae	-0.34	0.025
p_Firmicutes;c_Negativicutes;o_Veillonellales-Selenomonadales;f_Veillonellaceae;g_Veillonellaceae	-0.33	0.028
p_Firmicutes;c_Clostridia;o_Lachnospirales;f_Lachnospiraceae;g_Johnsonella;s_Johnsonella_ignava	-0.41	0.006
p_Bacteroidota;c_Bacteroidia;o_Bacteroidales;f_Porphyromonadaceae;g_Porphyromonas;s_gulae	0.37	0.013
p_Patescibacteria;c_Gracilibacteria;o_JGI_0000069-P22;f_JGI_0000069-P22;g_JGI_0000069-P22;s_Candidatus_Gracilibacteria	0.36	0.017
p_Actinobacteriota;c_Actinobacteria;o_Propionibacteriales;f_Propionibacteriaceae;g_Pseudopropionibacterium;s_propionicum	0.34	0.024
p_Firmicutes;c_Negativicutes;o_Veillonellales-Selenomonadales;f_Veillonellaceae;g_Veillonellaceae;s_unidentified	-0.34	0.025
H2S		
p_Firmicutes;c_Negativicutes;o_Veillonellales-Selenomonadales;f_Veillonellaceae;g_Veillonellaceae	-0.37	0.014
p_Firmicutes;c_Clostridia;o_Peptostreptococcales-Tissierellales;f_Anaerovoracaceae;g_Amnipila	-0.33	0.027
p_Firmicutes;c_Clostridia;o_Lachnospirales;f_Lachnospiraceae;g_Butyrvibrio	-0.32	0.037
p_Proteobacteria;c_Gammaproteobacteria;o_Burkholderiales;f_Neisseriaceae;g_Kingella	0.31	0.041
p_Actinobacteriota;c_Coriobacteriia;o_Coriobacteriales;f_Atopobiaceae;g_Atopobium	-0.31	0.041
p_Bacteroidota;c_Bacteroidia;o_Bacteroidales;f_Prevotellaceae;g_uncultured	0.30	0.046
p_Firmicutes;c_Negativicutes;o_Veillonellales-Selenomonadales;f_Veillonellaceae;g_Veillonellaceae;s_unidentified	-0.38	0.012
p_Actinobacteriota;c_Coriobacteriia;o_Coriobacteriales;f_Atopobiaceae;g_Atopobium;s_Atopobium_rimae	-0.33	0.027
p_Firmicutes;c_Clostridia;o_Peptostreptococcales-Tissierellales;f_Anaerovoracaceae;g_Amnipila;s_uncultured_organism	-0.33	0.027

完全分類名 (原表記)	ρ	名目的p値
p_Firmicutes;c_Clostridia;o_Peptostreptococcales-Tissierellales;f_An aerovoracaceae;g_[Eubacterium]_nodatum_group;s_sulci	-0.30	0.048

H2SにはKingellaと未培養Prevotellaceae属の名目的正相関、Atopobium属 (A. rimaeを含む) と Veillonellaceaeの名目的負相関があった。CH3SHにはPorphyromonas gulaeが名目的正相関、Johnsonella ignavaとVeillonellaceaeが負相関を示した。FDR後はいずれも非有意で、口腔生態の妥当性に基づく探索的解釈に用いた。

3.5. 縦断的な菌群調節

探索的縦断モデルではVSCと名目的に関連し介入で調節され得る複数菌群を同定した。シグナル数はCH3SHよりH2S関連菌で多かった (補足S8) 。

VSC関連と介入変化の双方を名目的に示し、方向が一貫する菌群を詳しく検討した。全体としてH2S関連のシグナルがより一貫した。

生物学的に妥当な分類群のうちLeptotrichiaceae (Leptotrichia属、L. hofstadii) とKingellaはプロバイオティクス群で減少、対照で増加した。Actinomyces timonensisとEubacterium sulciは逆のパターンであった (図4、補足S9) 。

図 4

名目的な介入関連変化を示した探索的H2S関連菌群。

方向変化はベースラインのH2S関連と一致し、名目的関連菌への介入調節を示唆する。しかし多重補正後に有意な分類群関連はなく、専ら探索的・仮説生成として解釈すべきである。図4・補足S9の菌は名目的有意性、分類上の解釈可能性、生物学的妥当性、ベースラインH2Sとの方向一貫性から選択した。

4. 考察

本RCTはSNZ1969®ガムのVSC・口腔微生物叢への影響を評価した。原報告のバイオフィルム全体生態とは異なり、VSC動態と硫黄代謝関連菌の関係を探索した。H2SもCH3SHも群間差は有意でないが、介入群内H2Sの有意な低下と複数の探索的微生物シグナルがあり、将来の十分な検出力の研究への仮説となり得る。

既報のα・β多様性解析もこの解釈を支持する。期間全体で多様性・群集構造の大きな群間差がなく、VSC差の欠如と一致する。仮に介入効果があっても、プラーク微生物叢の広い再編ではなく、特定の生態成分に限られた微細な変化であった可能性が高い。構造の明瞭な分離がないことは、大規模再編ではなく特定菌群の小さな生態的移行を示唆する。

概念的には、担体と唾液・バイオフィルム調節の双方として機能するガム自体を越える追加効果を菌株がもつかを評価する。口腔微生物叢を動的生態ネットワークと捉えれば、一過性の攪乱が安定した組成変化ではなくVSC産生などの機能出力を変える可能性がある。

両群ともガムを使用し、VSC低下には少なくとも一部、咀嚼の唾液刺激・機械的除去作用が反映される [7,35] 。ただしデザイン上、咀嚼自体と菌添加の寄与を完全に分離できない。群間差は共通ガム担体に対するH. coagulansの追加効果であり、咀嚼対非咀嚼の直接比較ではない。

両群の経時低下は既知のガム作用と一致する。一方、プロバイオティクス群ではT2・T3のH2S低下が群内有意で、プラセボ群は有意でなかった。群間の変化は有意でないが、探索価値のあるシグナルかもしれない。中止後T2からT3にH2Sが増えてベースラインへ部分的に戻り、仮の効果も一過性で中止後維持されない可能性がある。H2Sは舌背・歯肉縁上バイオフィルムの活動と関連する主要口臭因子で、小幅な低下も特に高値の集団では生物学的意味をもち得る。しかし主に口腔的に健康で、口臭や高VSCで選別せず群間差の検出力も設計していないため、このH2S低下の臨床的意味は不明で慎重に解釈する。唾液増加・機械的VSC除去という非特異的ガム作用でも説明できる。中止後のH2S反跳から、菌の生態効果と咀嚼効果の相対寄与を本研究では分けられず、追加検証が必要である。

H2Sの減少をCH3SHより多く報告する、*Lactobacillus*、*Streptococcus*、*Weissella*を用いた口臭研究と一致する [36]。

反復的口腔曝露と唾液刺激を伴うガムで*H. coagulans*を評価した予備的証拠を加える。経時的な遅延効果パターンは、反復曝露が口腔生態動態とVSC関連活動へ影響するという仮説に適合する [37]。

生物学的解釈のため、名目的有意菌の一部を事前の生態的妥当性基準で検討した。多重補正後はいずれも非有意で、以下は専ら探索的・仮説生成的である。変化の方向は群内H2S減少と一致した。H2S正関連の*Leptotrichia*、*Leptotrichiaceae*、*Kingella*は介入群で減少し、負関連の*Actinomyces timonensis*、*[Eubacterium] sulci*は増加する傾向だった。確証ではないが、H2S低下を説明し今後の仮説駆動研究を支える生物学的に妥当な枠組みとなる [38,39]。これらはH2Sに関する探索的解釈である。

H2S低下の臨床的意味は対象の性質を踏まえるべきである。大部分は健康成人で、口臭診断や高VSCに基づき選別されず、床効果によって達成可能な低下に限られた。確立した口臭と高H2Sの対象なら同じ生態調節がより大きな利益をもたらすかもしれないが、専用試験での確認が必要である。

*H. coagulans*は競合や局所環境調節を介して一過性の生態圧を与え、VSC代謝へ影響した可能性がある。ガム基材は曝露を延長し唾液を増やして基質供給とバイオフィルム更新へ影響し、効果を強めるかもしれない [35]。ただし機序は仮説で、本研究で直接評価していない。

強みは二重盲検無作為化、反復縦断採取、VSCの標的定量、臨床と微生物データの統合である。ベースラインの比較可能性と高い完了率も内的妥当性を支持する。VSC動態と微生物変化の統合は、口臭指標の生態調節に関する仮説生成の予備的多層枠組みを提供する。

限界がある。第一に、微生物解析はすべて探索的で正式な調整なしの多重比較を含み、確証でなく仮説生成と解釈すべきである。原試験は口臭治療でなくバイオフィルム生態を目的とし、本稿は二次探索解析である。口臭・高VSCを条件に募集せず、ベースラインは低く、特にCH3SHの低下を測りにくい床効果があり得る。また群間VSC差専用の検出力設計ではない。T0-T2の平均 Δ H2S群間差は-3.90 ppb、概算95% CI -62.32から54.51 ppb。現標本では80%検出力でCohen d約0.86、 Δ H2SのT0からT2への最小検出差約84 ppbとなる。原標本数計算にVSCが含まれず、小標本・大きな個人差により小さくても意味ある差を検出できなかった可能性がある。非有意を無効果の証拠と解釈すべきでなく、主に健康成人の所見を臨床的口臭患者へ直接外挿すべきでない。[訳注：ここで「正式な調整なし」と述べるが、方法・結果ではFDR補正を記している。原文双方を保持した。]

登録が募集・追跡開始後であったことも限界である。VSC評価は倫理承認プロトコルに前向き計画されていたが、事後登録は選択的報告への懸念を増す可能性があり、解釈時に認識すべきである。

今後は高ベースラインVSCの対象を選び、メタトランスクリプトーム・メタボロームなどを取り入れて機能的機序を明らかにできる可能性がある。

5. 結論

二次探索解析の限界内で、H. coagulans SNZ1969®ガム後のVSCに有意な群間差はなかった。介入群内H2Sは有意に低下したがプラセボ変化との差は有意でなく、微生物シグナルも多重補正後は非有意であった。仮説生成的所見であり、プロバイオティクス有効性の証拠とは解釈すべきでない。ガム担体自体を越える利益の判定には大規模で十分な検出力の試験が必要である。

臨床的口臭で選別されていないため、追加確認なく確立した口臭患者へ一般化すべきでない。

謝辞

実験活動の調整と会社供給材料の準備を支援したAndrea Sarrica、Natalja Kirika、Benedetta Massaに謝意を表す。原稿作成でGrammarlyウェブ版 (<https://app.grammarly.com/>) とChatGPT-3.5 (<https://chat.openai.com/>) などAIツールを文法・文体改善に使用した。使用後に全内容を十分に見直し編集し、最終出版の正確性・完全性に著者が全責任を負う。

略語

本稿の略語：

VSCs	揮発性硫黄化合物
H2S	硫化水素
CH3SH	メチルメルカプタン
ppb	十億分率
CFU	コロニー形成単位
ppm	百万分率
DNA	デオキシリボ核酸
rRNA	リボソームリボ核酸
FDR	偽発見率
CLR	中心化対数比
SD	標準偏差

補足資料

<https://www.mdpi.com/article/10.3390/nu18162735/s1> より入手可能。S1：倫理承認プロトコル関連部分の英訳。S2：RCT報告のCONSORT 2010チェックリスト。S3：選択・除外基準。S4：ガムの製造と使用。S5：プラーク採取・微生物叢解析。S6：α多様性 (同RCT原報告で既報) 。S7：β多様性PCoA (同原報告で既報) 。S8：名目的VSC関連菌。S9：方向の一貫する名目的介入変化を示す探索的H2S関連菌。分類的解釈が可能で口腔生態に適合し、ベースラインH2S関連と方向が一致する名目的有意特徴から選択した。

著者貢献

概念化：S.C., G.C., M.G.C.。方法：S.C., G.M., S.G.。正式解析：S.G.。ソフトウェア：C.S., G.M., S.G.。検証：G.C., M.G.C., S.C.。データ管理：S.C., A.A., G.M., S.G.。初稿：S.G., S.C., M.G.C.。レビュー・編集：C.S., G.C., S.G., A.A.。全著者が公表版を読み同意した。

倫理審査声明

Milan大学生物医学・外科・歯科科学部門 (Milan, Italy) でヘルシンキ宣言に従い実施した (同大学倫理委員会、24/24、2024年2月13日、補足S1) 。

同意声明

全対象者からインフォームド・コンセントを得た。

データ利用可能性

データはMilan大学Dataverseで公開： https://doi.org/10.13130/RD_UNIMI/VATL7W 。本研究で作成・解析した全データセットを登録しアクセス可能である。

利益相反

Perfetti Van Melleがガムを供給し、実験室解析を支援し、主研究者の給与の一部を負担した。スポンサーはデザイン、収集、解析、解釈、執筆、公表判断に関与しなかった。S.G.は同社との顧問関係を申告する。開示した資金・顧問関係以外の競合利益はない。

資金提供

Perfetti Van Melle S.p.A.が試験ガムと実験室解析を提供し、主研究者の研究フェローシップの一部を支援した。デザイン、データ収集・解析・解釈、執筆、投稿判断には関与しなかった。

脚注

免責 / 出版社注記：公表物の声明、意見、データは個々の著者・寄稿者にのみ属し、MDPI・編集者には属さない。記載された考え、方法、指示、製品に起因する人・財産への損害についてMDPI・編集者は責任を負わない。

参考文献

- Porter S.R., Scully C. Oral Malodour (Halitosis) BMJ. 2006;333:632-635. doi: 10.1136/bmj.38954.631968.AE.
- Tonzetich J. Production and Origin of Oral Malodor: A Review of Mechanisms and Methods of Analysis. J. Periodontol. 1977;48:13-20. doi: 10.1902/jop.1977.48.1.13.
- Yaegaki K., Sanada K. Volatile Sulfur Compounds in Mouth Air from Clinically Healthy Subjects and Patients with Periodontal Disease. J. Periodontal Res. 1992;27:233-238. doi: 10.1111/j.1600-0765.1992.tb01673.x.
- Quirynen M., Dadamio J., Van Den Velde S., De Smit M., Dekeyser C., Van Tornout M., Vandekerckhove B. Characteristics of 2000 Patients Who Visited a Halitosis Clinic. J. Clin. Periodontol. 2009;36:970-975. doi: 10.1111/j.1600-051X.2009.01478.x.
- Villa A., Zollanvari A., Alterovitz G., Cagetti M., Strohmenger L., Abati S. Prevalence of Halitosis in Children Considering Oral Hygiene, Gender and Age. Int. J. Dent. Hyg. 2014;12:208-212. doi: 10.1111/idh.12077.
- Seemann R., Kison A., Bizhang M., Zimmer S. Effectiveness of Mechanical Tongue Cleaning on Oral Levels of Volatile Sulfur Compounds. J. Am. Dent. Assoc. 2001;132:1263-1267. doi: 10.14219/jada.archive.2001.0369.

7. Muniz F.W.M.G., Friedrich S.A., Silveira C.F., Rösing C.K. The Impact of Chewing Gum on Halitosis Parameters: A Systematic Review. *J. Breath Res.* 2017;11:014001. doi: 10.1088/1752-7163/aa5cc2.
8. Rösing C.K., Gomes S.C., Bassani D.G., Oppermann R.V. Effect of Chewing Gums on the Production of Volatile Sulfur Compounds (VSC) In Vivo. *Acta Odontol. Latinoam.* 2009;22:11-14.
9. Hattab F.N. Chewing Gum for Oral and Dental Health: A Review. *J. Oral Health Community Dent.* 2023;17:12-19. doi: 10.5005/jp-journals-10062-0158.
10. Zeng Q.C., Wu A.Z., Pika J. The Effect of Green Tea Extract on the Removal of Sulfur-Containing Oral Malodor Volatiles in Vitro and Its Potential Application in Chewing Gum. *J. Breath Res.* 2010;4:036005. doi: 10.1088/1752-7155/4/3/036005.
11. Tanaka M., Toe M., Nagata H., Ojima M., Kuboniwa M., Shimizu K., Osawa K., Shizukuishi S. Effect of Eucalyptus-Extract Chewing Gum on Oral Malodor: A Double-Masked, Randomized Trial. *J. Periodontol.* 2010;81:1564-1571. doi: 10.1902/jop.2010.100249.
12. Wild J.E., Nelson B.J., Hubbard M.E., Bowman J.P. Oral Malodor Control Afforded through the Use of Sodium Bicarbonate-Containing Chewing Gum. *Compend. Contin. Educ. Dent.* 2001;22:43-46.
13. Wåler S.M. The Effect of Zinc-Containing Chewing Gum on Volatile Sulfur-Containing Compounds in the Oral Cavity. *Acta Odontol. Scand.* 1997;55:198-200. doi: 10.3109/00016359709115416.
14. Hill C., Guarner F., Reid G., Gibson G.R., Merenstein D.J., Pot B., Morelli L., Canani R.B., Flint H.J., Salminen S., et al. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics Consensus Statement on the Scope and Appropriate Use of the Term Probiotic. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2014;11:506-514. doi: 10.1038/nrgastro.2014.66.
15. Bolos A., Bolos O.C., Maghet E., Danila A.I., Briceag R., Bumbu B.A. Clinical and Microbiological Effects of Streptococcus salivarius K12 Lozenges and Zinc Mouthrinse on Persistent Intra-Oral Halitosis. *Microorganisms.* 2026;14:990. doi: 10.3390/microorganisms14050990.
16. He L., Yang H., Chen Z., Ouyang X. The Effect of Streptococcus salivarius K12 on Halitosis: A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial. *Probiotics Antimicrob. Proteins.* 2020;12:1321-1329. doi: 10.1007/s12602-020-09646-7.
17. Burton J.P., Chilcott C.N., Moore C.J., Speiser G., Tagg J.R. A Preliminary Study of the Effect of Probiotic Streptococcus salivarius K12 on Oral Malodour Parameters. *J. Appl. Microbiol.* 2006;100:754-764. doi: 10.1111/j.1365-2672.2006.02837.x.
18. Lee S.-K., Lim K.-O., Yang K.-I., You S.-J., Kang M.-S., Lee W.-P. Oral Probiotic Weissella cibaria Improves Halitosis and Reduces Periodontal Pathogens: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *BMC Oral Health.* 2026;26:649. doi: 10.1186/s12903-026-08003-4.
19. Han H., Yum H., Cho Y.-D., Kim S. Improvement of Halitosis by Probiotic Bacterium Weissella cibaria CMU: A Randomized Controlled Trial. *Front. Microbiol.* 2023;14:1108762. doi: 10.3389/fmicb.2023.1108762.
20. Passadakis G., Neophytou C., Davidopoulou S., Papadimitriou K. Effectiveness of Probiotics in Managing Oral Halitosis: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials. *J. Int. Soc. Prev. Community Dent.* 2025;15:301-312. doi: 10.4103/jispcd.jispcd_19_25.
21. Lee D.-S., Lee S.-A., Kim M., Nam S.-H., Kang M.-S. Reduction of Halitosis by a Tablet Containing Weissella cibaria CMU: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *J. Med. Food.* 2020;23:649-657. doi: 10.1089/jmf.2019.4603.
22. Iwamoto T., Suzuki N., Tanabe K., Takeshita T., Hirofuji T. Effects of Probiotic Lactobacillus salivarius WB21 on Halitosis and Oral Health: An Open-Label Pilot Trial. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endodontology.* 2010;110:201-208. doi: 10.1016/j.tripleo.2010.03.032.
23. Motta P.D.B., Gonçalves M.L.L., Gallo J.M.A.S., Sobral A.P.T., Motta L.J., Mayer M.P.A., Kawamoto D., De Andrade D.C., Santos E.M., Fernandes K.P.S., et al. Short Term Effect of Antimicrobial Photodynamic Therapy and Probiotic L. salivarius WB21 on Halitosis: A Controlled and Randomized Clinical Trial. *PLoS ONE.* 2024;19:e0297351. doi: 10.1371/journal.pone.0297351.
24. Cirio S., Salerno C., Guglielmetti S.D., Mezzasalma V., Sarrica A., Kirika N., Campus G., Cagetti M.G. In Vivo Study on the Salivary Kinetics of Two Probiotic Strains Delivered via Chewing Gum. *Microorganisms.* 2025;13:721. doi: 10.3390/microorganisms13040721.
25. Caglar E., Kavaloglu S.C., Kuscu O.O., Sandalli N., Holgerson P.L., Twetman S. Effect of Chewing Gums Containing Xylitol or Probiotic Bacteria on Salivary Mutans Streptococci and Lactobacilli. *Clin. Oral Investig.* 2007;11:425-429. doi: 10.1007/s00784-007-0129-9.
26. Ericson D., Hamberg K., Bratthall G., Sinkiewicz-Enggren G., Ljunggren L. Salivary IgA Response to Probiotic Bacteria and Mutans Streptococci after the Use of Chewing Gum Containing Lactobacillus reuteri. *Pathog. Dis.* 2013;68:82-87. doi: 10.1111/2049-632X.12048.
27. Keller M.K., Bardow A., Jensdottir T., Lykkeaa J., Twetman S. Effect of Chewing Gums Containing the Probiotic Bacterium Lactobacillus reuteri on Oral Malodour. *Acta Odontol. Scand.* 2012;70:246-250. doi: 10.3109/00016357.2011.640281.

28. Jurenka J. *Bacillus coagulans*: Monograph. *Altern. Med. Rev. J. Clin. Ther.* 2012;17:76-81.
29. Cirio S., Campus G., Salerno C., Allam A., Cagetti M.G. Oral Health Benefits of *Heyndrickxia coagulans*: A Systematic Review and Meta-Analysis of Current Evidence. *Front. Oral Health.* 2026;6:1733955. doi: 10.3389/froh.2025.1733955.
30. Cirio S., Mantegazza G., Salerno C., Guglielmetti S., Allam A., Campus G., Cagetti M.G. Assessing the Impact of *Heyndrickxia coagulans* Administered Through Sugar-Free Chewing Gum on Dental Biofilm: A Double-Blind Randomized Controlled Trial. *Nutrients.* 2026;18:904. doi: 10.3390/nu18060904.
31. Silness J., Loe H. Periodontal disease in pregnancy. II. Correlation between oral hygiene and periodontal condition. *Acta Odontol. Scand.* 1964;22:121-135. doi: 10.3109/00016356408993968.
32. Loe H., Silness J. Periodontal Disease in Pregnancy I. Prevalence and Severity. *Acta Odontol. Scand.* 1963;21:533-551. doi: 10.3109/00016356309011240.
33. Tangerman A. Halitosis in Medicine: A Review. *Int. Dent. J.* 2002;52:201-206. doi: 10.1002/j.1875-595X.2002.tb00925.x.
34. Tangerman A., Winkel E.G. The Portable Gas Chromatograph OralChroma™: A Method of Choice to Detect Oral and Extra-Oral Halitosis. *J. Breath Res.* 2008;2:017010. doi: 10.1088/1752-7155/2/1/017010.
35. Wessel S.W., Van Der Mei H.C., Maitra A., Dodds M.W.J., Busscher H.J. Potential Benefits of Chewing Gum for the Delivery of Oral Therapeutics and Its Possible Role in Oral Healthcare. *Expert Opin. Drug Deliv.* 2016;13:1421-1431. doi: 10.1080/17425247.2016.1193154.
36. Tangerman A., Winkel E.G. Intra- and Extra-Oral Halitosis: Finding of a New Form of Extra-Oral Blood-Borne Halitosis Caused by Dimethyl Sulphide. *J. Clin. Periodontol.* 2007;34:748-755. doi: 10.1111/j.1600-051X.2007.01116.x.
37. Perotti S., Mantegazza G., Pierallini E., Kirika N., Duncan R., Telesca N., Sarrica A., Guglielmetti S. Human in Vivo Assessment of the Survival and Germination of *Heyndrickxia coagulans* SNZ1969 Spores Delivered via Gummy Candies. *Curr. Res. Food Sci.* 2024;9:100793. doi: 10.1016/j.crfs.2024.100793.
38. Takahashi N. Oral Microbiome Metabolism: From “Who Are They?” to “What Are They Doing?”. *J. Dent. Res.* 2015;94:1628-1637. doi: 10.1177/0022034515606045.
39. Lamont R.J., Koo H., Hajishengallis G. The Oral Microbiota: Dynamic Communities and Host Interactions. *Nat. Rev. Microbiol.* 2018;16:745-759. doi: 10.1038/s41579-018-0089-x.

関連データ

補足資料

データ利用可能性声明

データはMilan大学Dataverseで公開： https://doi.org/10.13130/RD_UNIMI/VATL7W。作成・解析した全データセットを登録しアクセス可能である。

原著の所属・連絡先・履歴（固有名詞と書誌情報は原語を保持）

1Department of Biomedical, Surgical and Dental Sciences, University of Milan, Via Beldiletto 1, 20142 Milan, Italy; claudia.salerno@ymail.com (C.S.); aesha.allam@unimi.it (A.A.); maria.cagetti@unimi.it (M.G.C.)

2Department of Biotechnology and Biosciences, University of Milano-Bicocca, Piazza Della Scienza 2, 20126 Milan, Italy; giacomo.mantegazza@hest.ethz.ch (G.M.); simone.guglielmetti@unimib.it (S.G.)

3Department of Cariology, Institute of Odontology, Sahlgrenska Academic, University of Gothenburg, 413 90 Gothenburg, Sweden; guglielmo.giuseppe.campus@gu.se

4Department of Oral and Maxillofacial Sciences, Sapienza University of Rome, 00161 Rome, Italy

5Department of Cariology, Saveetha, Dental College and Hospitals, SIMATS, Chennai 600077, India

原著・翻訳情報

PMID : 42654315 | DOI : 10.3390/nu18162735

原文確認資料 : <https://www.ebi.ac.uk/europepmc/webservices/rest/PMC13516665/fullTextXML>

原著公開日 : 2026-08-21 | 翻訳日 : 2026-09-15

主文・表・図注の日本語訳 (原因・補足資料は原著参照)

原著・翻訳の利用条件 : CC BY 4.0 <https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

非公式AI翻訳・歯科医師による監修未実施。原因、図中の文字、別ファイルの補足資料は含みません。研究方法・数値・結論は原著の記述であり、個別患者への診断・治療指示ではありません。原著と最新の診療指針をご確認ください。