

厚生科学研究費補助金（医療技術評価総合研究事業）  
分担研究報告書

フッ化物局所応用およびフッ化物製剤の検討

分担研究者 中垣晴男 愛知学院大学歯学部口腔衛生学講座 教授

**研究要旨：**本研究班における今年度の研究課題は 1)フッ化物局所応用の検討および 2)フッ化物製剤の検討, 3)フッ化物洗口マニュアル作成, 4)フッ化物局所応用ガイドライン作成であり, これらの研究結果は次の通りである。 歯質ミネラル濃度分布の評価法を開発した。 フッ化物応用と歯質の新しい科学的知見である脱灰・再石灰化促進と耐酸性能に基づいて初期齲蝕診断とその処置法について解説した。 フッ化物バーニッシュの歯根面齲蝕予防の臨床効果について評価した。 フッ化物刷掃剤の現在の使用意義を明らかにし, 製品を整理して情報提供した。 フッ化物徐放性修復材料の歯質保護性能を *in vitro* において評価する標準的な試験法を提案した。 フッ化物放出装置 (CMD, FG) は, 個人の齲蝕リスクの状態に応じて低濃度のフッ化物を長期間連続して供給することが示され, 様々な用途で装置の応用が可能であることが示唆された。 Ariston AT™ コンポジットレジン は, 自体の曲げ強さを損なうことなく, 酸性溶液の pH を一定にコントロールする機能を有するう蝕予防効果をもつ可能性のある機能性修復材料であることが示唆された。 フッ化物含有齲蝕予防填塞材への APF 塗布によるフッ化物 recharge は光硬化型ガラスアイオノマーで顕著であり, フッ化物貯蔵により隣接歯面やバイオフィルムへのフッ化物供給機能が示唆された。「フッ化物洗口法のマニュアル」が刊行予定であり, 臨床の歯科医師のみならず行政の歯科保健専門職や学校歯科医師, 養護教諭などに提供される。 ガイドライン「フッ化物局所応用について」新しい見解とそのサイエンスが刊行されることとなった。以上が Project-4, 5, 6 にかかわるフッ化物の予防技術の検討・開発についての本年度の研究成果であり, これらの結果は臨床応用に生かされることが期待される。

A. 研究目的

本研究班は, フッ化物の予防技術検討・開発およびフッ化物製剤について検討することにし次の目的で研究を行った。

歯質ミネラル濃度分布の評価法: フッ化物応用の最適化は, 脱灰・再石灰化に伴う歯質ミネラル濃度変化の適切な定量

評価とする標準化である。世界で採用される TMR (Transversal Microradiography) による歯質ミネラル濃度分布評価方法をう蝕分野で標準化することを目的として簡便で汎用性の高い画像定量法を構築してその特性を検討すること。

フッ化物応用と歯質・再石灰化の科学

- 脱灰・再石灰化促進と耐酸性能 - : フッ化物による蝕予防機序の理論変化の契機となった研究報告を紹介・解説し、新しい齲蝕予防機序であるフッ化物の歯質に対する脱灰抑制作用ならびに再石灰化促進作用、再石灰化現象と表裏一体の関係にある耐酸性能を明らかにすること。

歯根面齲蝕予防法の臨床応用の効果：オーバーデンチャーの支台歯の予後評価と高濃度のフッ化物配合パーニッシュを応用して、支台歯の崩壊をもたらすと思われる歯根面齲蝕と歯周疾患の予防効果の評価プログラムを作成すること。フッ化物配合歯面刷掃剤のレビュー：臨床で多用されるフッ化物配合歯面刷掃剤(F刷掃剤)の文献レビューとわが国のF刷掃剤を整理し、その使用意義を明らかにすること。フッ化物徐放性修復材料・装置の生体適合性その評価としてフッ化物による歯質保護効果の標準試験法の開発では、フッ化物徐放性修復材料の歯質保護性能を *in vitro* において評価する標準試験法を構築することと、装置(デバイス)・義歯からのフッ化物のリリースにおいて口腔内に微量のフッ化物を長期間、安定して供給できる装置(デバイス)と義歯装着者の残存歯ならびに鉤歯へのフッ化物供給を目的に義歯用レジンの吸水・排水能を利用したフッ化物供給媒体としての可能性を検討すること。修復材からの微量元素の放出、機能性修復材料 Ariston AT™ の pH の調整効果について、フッ化物と水酸イオンを放出し唾液の pH コントロールすると言われているコンポジットレジンが酸性溶液に対してどのような影響を与えるかを *in vitro* で検討すること。フッ化物含有齲蝕予防

填塞材からの F イオン溶出と recharge 機能の *in vitro* での評価では、短期間における F イオン溶出と APF 塗布による recharge とエナメル質へのフッ化物取り込みを *in vitro* で評価すること。フッ化物洗口法のマニュアルを作成することとフッ化物局所応用についてのガイドライン作成、を目的とした。

## B. 研究方法

歯質ミネラル濃度分布の評価法：材料には高純度のアルミニウム箔で作製したステップウエッジ(AW;15.45um × 10 段階)ならびに 0.1M 乳酸ゲル(pH5, 6wt% カルボキシメチルセルロース含有)で 2 週間脱灰したヒト歯根象牙質の平行研磨切片(厚さ約 100um)を用いて、画像定量を行った。その手順は、MR の撮影 画像入力 画像変換回帰式の決定 画像変換 1 画像変換 2 ミネラルパラメータの計測である。フッ化物応用と歯質・再石灰化の科学 - 脱灰・再石灰化促進と耐酸性能 - : フッ化物による蝕予防機序の理論変化の契機となった研究報告をいくつか紹介し、それを解説した。歯根面齲蝕予防法の臨床応用の効果：大学病院補綴科に来院した平均年齢 65 歳の患者でオーバーデンチャー装着者 43 名とした。患者に対して齲蝕と歯周疾患の検診を実施した。またフッ化物パーニッシュを定期的に応用し支台歯の予防効果評価プログラムを作成して評価した。フッ化物配合歯面刷掃剤のレビューでは、F刷掃剤の開発の歴史と研究の進展、ならびに現在の使用意義に関する文献をレビューする。さらにわが国で使用されている F 刷掃剤について情報を収集して調査

した。

フッ化物徐放性修復材料・装置の生体適合性その評価として、フッ化物による歯質保護効果の標準試験法の開発では、(1)牛歯根の象牙質ブロック調整と研磨、(2)0.1%乳酸ゲル浸漬(2週間)による人口齲蝕形成、(3)フッ化物徐放性修復材の窩洞充填、(4)人口唾液浸漬(2週間)、(5)組織切片の作製、(6)マイクロラジオグラム撮影、最後に(7)画像定量を行って得られた脱灰深度  $id(\mu\text{m})$ 、ミネラル喪失量  $Z(\text{vol}\%,\mu\text{m})$  を評価指標とした。また、

装置(デバイス)・義歯からのフッ化物のリリースでは、(1)口腔内に微量のフッ化物を長期間、安定して供給できる装置(デバイス)と(2)義歯床用レジンの吸水・排水能を利用したフッ化物供給媒体の可能性に関連した文献の中から主要な論文と学会発表を整理して解説した。

修復材からの微量元素の放出、機能性修復材料 Ariston AT™ の pH 調整効果に関する研究では、浸漬試験と二輪曲げ試験を行った。浸漬試験は、(1)レジンのモールド下充填(径 6mm、厚さ 2mm)、(2)荷重圧搾、(3)pH4.0 浸漬(37℃)、(4)pH 測定、(5)経過観察と定期的 pH 測定の操作である。二輪曲げ試験は、直径 8mm、高さ 1mm のモールドに本レジンを充填後、15kg 荷重、30 秒間圧接後、40 秒間光照射、円盤状試験片を作製して二輪曲げ試験用試料とした。荷重試験は材料試験機 EZTest(島津)を用いて評価した。

フッ化物含有齲蝕予防充填材からの F イオン溶出と recharge 機能の in vitro での評価では、(1)材料は齲蝕予防充填材 4 種でレジン 1、ガラスアイオノマー 2、コンポマー 1 である。(2)F イオン溶出：

シーラントのペレットを 5ml の蒸留水に浸漬して毎日交換して、14 日間継続してフッ化物濃度を測定した。(3)APF 塗布、浸漬 7 日後塗布、評価項目は F イオン溶出量と速度である。(4)フッ化物取り込み試験：ウシエナメル質表面に光硬化型 GIC を約 2 週間充填し、7 日後に APF を塗布した。

フッ化物洗口法のマニュアル作成では各担当研究者に原稿の執筆を依頼した。

フッ化物局所応用についてのガイドライン作成は項目ごとに各研究者に原稿執筆を依頼した。

### C. 研究結果

TMR による歯質ミネラル濃度分布評価方式をう蝕学分野で標準化することを目的とし、簡便かつ汎用性の高い画像定量法を構築し、必要なソフトウェアを開発した。本法は測定精度および再現性に優れ、操作の簡易性から脱灰・再石灰化を定量的に評価するための標準法として応用が可能である。

これまでの脱灰 - 再石灰化関連研究の進展にともなうフッ化物の歯質に対する、今日の齲蝕予防機序は、低濃度のフッ化物イオンが作用することが最も重要であることを認識させることとなった。フッ化物イオンによる齲蝕予防機序は、歯質に対しては、1. 脱灰の抑制、2. 再石灰化の促進、3. 耐酸性ミネラルの形成、の 3 つの複合作用が重要である。

コーピング使用月数と歯周疾患罹患率、齲蝕罹患率との関係について、歯周疾患罹患率は月数に関係なく同様な罹患率(27-34%)であり、齲蝕罹患率は月数に比例して増加する罹患傾向を示した。

支台歯の未処置歯放置はコーピング脱落要因になり、プラーク停滞を加速させるため歯周病増悪を招き、支台歯の寿命を縮めることにもなる。

最近の傾向として歯周疾患患者のメンテナンスや歯間部ならびに歯根面う蝕の予防を目的としてスクレーピングやルートプレーニングを含めた専門家による歯面研磨を行う機会が増加している。この際の歯面研磨によって、フッ化物濃度が高くう蝕抵抗性を示す歯質表層は除去される。そこで、現在では、表層除去によって失われたフッ化物を回復させる目的で F 清掃剤が臨床的に用いられている。また、患者の費用負担は大きいものの、F 清掃剤の頻回応用によって、有意なう蝕予防効果が示されている。さらにフッ化物が象牙質知覚過敏を抑制する知見が得られ、これを防止する意味でも用いられている。

フッ化物徐放性歯科材料であるグラスアイオノマーセメントは、修復物辺縁象牙質の再石灰化に有効であることが示唆された。ただしその効果を持続させるにはグラスアイオノマーにフッ化物を定期的に補充することが必要である。またマイクロラジオグラムによる画像定量評価による脱灰深度  $id(\mu\text{m})$ 、ミネラル喪失量  $Z(\text{vol}\%,\mu\text{m})$  を評価指標とする本試験法は、フッ化物徐放性材料の歯質保護効果の標準試験法として適切であることが示唆された。

フッ化物放出装置(デバイス)では、共重合体膜装置 (CMD : copolymer membrane device) とフッ化物ガラス装置 (FG : fluoride glass) の研究が主体で、装置からのフッ化物放出量および放出期間がコントロール可能であり、生体への

適合性ならびに齲蝕抑制効果も良好であった。また、義歯の応用では、床用レジンの吸水能ならびに排水能により、床用レジンのフッ化物供給媒体としての可能性が示唆された。このことから、21 世紀のわが国の高齢社会における齲蝕問題への対応と唾液中への低濃度フッ化物の持続的供給の有効性を考慮すると、装置(デバイス)ならびに義歯からのフッ化物の放出による齲蝕予防法は有望であると評価できる。

フッ化物イオンのみでなく、水酸イオンをも放出するコンポジットレジン Ariston AT™ は自体の曲げ強さを損なうことなく、酸性溶液の pH を一定にコントロールする機能をもち、口腔内環境を酸性下におかず、またフッ化物の取り込みにも影響して、う蝕予防効果をもつ可能性のある機能性修復材料であることが示唆された。

フッ化物徐放性ポリマー含有レジン齲蝕予防充填材と光硬化型グラスアイオノマーは類似の徐放性 F イオン溶出傾向を示し、2-3 日で初期値の 3 分の 1 程度に低下した。APF 塗布による F イオンの recharge はグラスアイオノマーで顕著であり、recharge された F イオンは 1 日で大部分が放出されるが、もとの F イオン溶出速度に戻るには数日間を要した。光硬化型グラスアイオノマーはエナメル質へ F とりこ込みは顕著で高く、しかもフッ化物貯蔵によりバイオフィームへのフッ化物供給機能が示唆された。

「フッ化物洗口法マニュアル」は現在編集中である。

「フッ化物局所応用について」のガイドラインは現在、編集中であり、出版社

はアカドプレスに決定している。

以上が Project-4.および 5, 6 の研究報告の結果である。

#### D. 考察

本研究の画像定量法は、歯質ミネラル分布が定量的な画像として二次元的に視覚化される点に特徴があり、ミネラル分布が不均一な in situ 実験試料や病理試料でこの意義は大きいと考えられる。さらに各種の画像処理や画像間演算により詳細な観察と変化の追跡が可能となり、従来のデンシトメータによる場合に比べ、三次元画像の構築と解析作業が格段に効率化された。

エナメル質の脱灰が日常的に発現していることを考慮すれば、さらなる酸の侵襲に対して再石灰化部位が耐酸性の性状を獲得していることは、齲蝕好発部位での齲蝕予防機序として重要な意味を有している。また再石灰化処置の有効性は、臨床疫学の方法論（前向きコホート研究）に従って、脱灰性白斑（決断節）に対して再石灰化処置を実施した場合（選択肢）と、実施しない場合（代替案）について、進行・停止・回復の各イベントの転帰である齲窩・白斑・健全の各発現率を比較することで明白になる。

コーピング使用月数によっても齲蝕罹患率が同様で変化しない理由として、すでに歯周炎に罹患している歯牙を支台とすることや対象年齢的な要素も関連していると考えられる。今後は、オーバードンチャーの支台歯の維持として歯周疾患と齲蝕の両方に対する予防法の確立が課題である。

F 清掃剤は、歯面（歯根面を含む）を清

掃しながらフッ化物を供給する製剤として位置付けられているが、フッ化物歯面塗布のような効果は期待できない。その理由として専門家による歯面清掃は歯面の付着物を除去して滑沢にする反面、フッ化物濃度が高くう蝕抵抗性を示す歯質表層を除去することになるからである。したがって、フッ化物配合歯面清掃剤を用いる意義は、失われた表層のフッ化物を回復させることであり、スクレーピング、ルートプレーニングを含めた専門家による歯面研磨に併用することが基本になる。また、フッ化物が配合されていない歯面清掃剤を使用した場合は、清掃後に F 応用して歯質表層のフッ化物を回復させることが必要である。

歯根面齲蝕の治療には歯質保護を考慮した修復が必要であるが、このような根面齲蝕および象牙質知覚過敏症の総合的な予防・改善を考慮した歯質保護には、フッ化物徐放性歯科材料の応用に加え、根面へのフッ化物局所応用やフッ化物洗口あるいはフッ化物配合歯磨剤などの併用、定期的な修復歯の経過観察が成人においても必要であると考えられる。

CMD ならびに FG 装置は、個人の齲蝕リスクの状態に応じて低濃度のフッ化物を長期間連続して供給可能であることから、今後は一般的な齲蝕予防は勿論、根面齲蝕の予防、他の医学分野への応用、社会経済低階級層への応用、民族的な応用、口腔乾燥症の患者への応用、歯列矯正学的応用、歯科材料への応用など様々な用途で装置の応用が可能である。またレジンへの有効フッ化物取り込量ならびに排出量、レジン作製時粉/液比、填入圧、重合時間、レジンの厚さ、レジンの拡散係数に伴う水分吸収の飽和時間などの検

証を深めることにより、義歯を装着した高齢者などの日常生活の中での応用をはじめ、他の医科分野での応用の可能性が期待される。

AristonAT™は水酸基を放出し、pH を変化させても、曲げ強さは小さくならず、物性の低下は認められなかった。さらに低粘性レジンである AElite flo™よりも大きな曲げ強さをしめすが、前・臼歯汎用型レジンである Z100™より曲げ強さが劣るといわれる Charisma と同程度の値を示したので、Ariston AT™は機械的な強度の問題から、咬合ストレスの高い臼歯部などには用いるべきではないと考えられる。

光硬化型 GIC の APF 貯蔵が従来型 GIC よりも有意に高いものとなっていたのは、感水性の少なさによるものである。すなわち、両者の反応機構の違いによって物性が変化（感水性の程度）したためであると考えられた。またフッ化物含有齲蝕予防充填材や充填材からの接着歯面への F とり込みは短時間で進行して、接着歯面の歯質耐酸性を高める効果があるものと推察される。

現在編集中の「フッ化物洗口法マニュアル」は、EBM に基づき、また現場における事例を網羅しており、臨床の歯科医師のみならず行政の歯科保健専門職や学校歯科医師、養護教諭などに十分配慮した内容となっている。広範に普及・利用されるものと期待される。

ガイドブック「フッ化物局所応用について」新しい見解およびそのサイエンス - は現在編集中であるが、新しい科学的知見である歯質の再石灰化現象の科学的解明に基づいてフッ化物の臨床応用において多面的手法を提供しているもので

ある。したがって臨床の上でも初期齲蝕の診断と再石灰化の促進に焦点をあてた解説になっており、さらなる臨床疫学の方法論を適用することが期待される。

## E. 結論

以上より、本研究から次の結果と結論が得られた。

TMR による歯質ミネラル濃度分布評価方式をう蝕学分野で標準化することを目的とし、簡便かつ汎用性の高い画像定量法を構築し、必要なソフトウェアを開発した。本法は測定精度および再現性に優れ、操作の簡易性から脱灰・再石灰化を定量的に評価するための標準法として応用が可能となった。

脱灰 - 再石灰関連研究の進展にともなうフッ化物の歯質に対する、新しい齲蝕予防機序は、低濃度のフッ化物イオンが作用することが最も重要であることを認識させることとなった。フッ化物イオンによる齲蝕予防機序は、歯質に対しては、1. 脱灰の抑制、2. 再石灰化の促進、3. 耐酸性ミネラルの形成、の3つの複合作用による。

コーピング使用月数と歯周疾患罹患率、齲蝕罹患率との関係について、歯周疾患罹患率は月数に関係なく同様な罹患率であり、齲蝕罹患率は月数に比例して増加する罹患傾向を示した。支台歯の未処置歯放置はコーピング脱落要因になり、プラーク停滞を加速させるため歯周病増悪を招き、支台歯の寿命を縮めることにもなる。

F 刷掃剤は、歯面研磨によってフッ化物濃度が高いう蝕抵抗性を示す歯質表層は除去されるので、現在では表層除去によ

って失われたフッ化物を回復させる目的で臨床的に用いられている。また、患者の費用負担は大きいものの、F 清掃剤の頻回応用によって、有意なう蝕予防効果が示されている。さらにフッ化物が象牙質知覚過敏を抑制する知見が得られ、これを防止する意味でも用いられている。

フッ化物徐放性歯科材料であるグラスアイオノマーセメントは、修復物辺縁象牙質の再石灰化に有効であることが示唆された。ただしその効果を持続させるにはグラスアイオノマーにフッ化物を定期的に補充することが必要である。またマイクロラジオグラムによる画像定量評価による脱灰深度  $id(\mu m)$ 、ミネラル喪失量  $Z(vol\%, \mu m)$  を評価指標とする本試験法は、フッ化物徐放性材料の歯質保護硬化の標準試験法として適切であることが示された。

フッ化物放出装置 (CMD ならびに FG) は、個人の齲蝕リスクの状態に応じて低濃度のフッ化物を長期間連続して供給可能であることから、今後は、一般的な齲蝕予防は勿論、根面齲蝕の予防、他の医学分野への応用、社会経済低階級層への応用、民族的な応用、口腔乾燥症の患者への応用、歯列矯正学的応用、歯科材料への応用など様々な用途で応用の可能性が示唆された。

Ariston AT™ はフッ化物イオンのみでなく、水酸イオンをも放出するコンポジットレジンであり、自体の曲げ強さを損なうことなく、酸性溶液の pH を一定にコントロールする機能を有している。さらに口腔内環境を酸性下におかず、またフッ化物の取り込みにも影響して、う蝕予防効果をもつ可能性のある機能性修復

材料であることが示唆された。

フッ化物含有齲蝕予防シーラントの APF 塗布による F イオンの recharge はグラスアイオノマーで顕著であり、とくに光硬化型グラスアイオノマーはフッ化物貯蔵により、隣接歯面やバイオフィルムへのフッ化物供給機能を有することが示唆された。

「フッ化物洗口法のマニュアル」が編集されて、刊行が可能となった。臨床の歯科医師のみならず行政の歯科保健専門職や学校歯科医師、養護教諭などに十分配慮した内容となっている。

ガイドライン「フッ化物局所応用について」新しい見解とそのサイエンス - が刊行可能となった。初期齲蝕の診断と再石灰化の促進に焦点をあてた解説になっており、フッ化物の臨床応用における多面的手法を提供することができた。

## F . 研究発表

### 学会発表

- 1) Ruben J, Huysmans, MCDNJM, Inaba D : Flowcell-TMR: A longitudinal study of surface changes in tooth material, *Caries Res*, 34:329, 2000.
- 2) Inaba D, Nagai Y, Minami K, Yonemitsu Y : Combined effects of APF and Carisolv application on acid resistance of dentine lesions in vitro, *Caries Res*, 34:334, 2000. ( 47th Annual Congress of European Organisation for Caries Research (ORCA), Alghero- Italy )
- 3) 染谷美子, 稲葉大輔, 米満正美 : 歯科材料の歯質保護性能試験法の開発, 口

- 腔衛生会誌，51：524-525，2001（第50回日本口腔衛生学会総会，名古屋）
- 4) 染谷美子，稲葉大輔，米満正美：フッ素徐放性歯科材料による窩洞底部の再石灰化，口腔衛生会誌，50：674-675，2000。（第49回日本口腔衛生学会総会，札幌）
- 5) 小林健一郎，杉山哲也，眞木吉信，桜井 薫：オーバーデンチャ - の支台歯の臨床評価，第107回日本補綴歯科学会，東京．
- 6) 山根尚子，須崎明，高橋亨典，佐藤かおり，向井正視，千田彰，修復材料からの微量元素の放出について Aristom AT™の pH の調整効果，日歯保存誌，44 春季特別号：127，2000。（第112回日本歯科保存学会，大阪）

**Project-4, 5, 6 研究担当者**

分担研究者

中垣晴男 愛知学院大学歯学部  
口腔衛生学教授

川口陽子 東京医科歯科大学大学院  
健康推進歯学分野教授

安藤雄一 国立感染症研究所  
口腔科学部歯周病室長

協力研究者

荒川浩久 神奈川歯科大学  
口腔衛生学教授

可児徳子 朝日大学歯学部  
社会口腔保健学教授

千田 彰 愛知学院大学歯学部  
歯科保存学 I 教授

松田浩一 北海道医療大学歯学部  
歯科保存学 教授

飯島洋一 長崎大学歯学部  
予防歯科学助教授

眞木吉信 東京歯科大学  
衛生学助教授

稲葉大輔 岩手医科大学歯学部  
口腔衛生学助教授

平田幸夫 神奈川歯科大学  
口腔衛生学助教授

村上多恵子 愛知学院大学歯学部  
口腔衛生学講師

八木 稔 新潟大学大学院  
医歯学総合研究科助手

永井康彦 北海道医療大学歯学部  
歯科保保存学 助手

古賀 寛 東京歯科大学  
衛生学助手

深井穫博 国立公衆衛生院  
客員研究員

梶浦靖二 島根県健康福祉部  
健康増進課歯科専門員

石川清子 人間東福祉保健総合  
センタ 歯科衛生士

藤山快恵 中東遠健康福祉センタ  
歯科衛生士