

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 5 月 16 日現在

機関番号：17301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26462888

研究課題名(和文) 根面う蝕の予防および初期活動性根面う蝕の再石灰化に関するランダム化比較試験

研究課題名(英文) Randomized controlled trial on prevention of root caries and arrest of early stage root caries

研究代表者

久保 至誠 (KUBO, Shisei)

長崎大学・病院(歯学系)・准教授

研究者番号：80145268

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：歯茎が退縮して歯の根が口腔内に露出した患者の中から無作為に20名抽出してフッ化物配合歯磨剤と無配合歯磨剤の2群(各群10人)に分けた。まず、アンケート調査によりブラッシング、生活習慣、嗜好品に関する情報を収集した。次いで、唾液検査結果(量、性能、虫歯菌数)、過去3年間の虫歯発生数、口腔内清掃状態などに基づいて虫歯になりやすさを判定した。試験開始時の口腔内状態の記録、口腔内写真撮影後、フォローアップを開始した。残念ながら、追跡期間が短くて(3ヶ月)根面に虫歯の発生は見られず、歯磨剤に配合されているフッ化物の予防効果はまだ明らかになっていない。

研究成果の概要(英文)：Volunteers had to have at least 1 exposed root labial (buccal) or lingual (palatal) surface in the mouth. Subjects were randomly assigned to two arms of the study: fluoride contained and non-fluoride toothpastes. Questionnaires were used to collect data on general health, oral hygiene, diet, smoking and alcohol habits. Caries risk was determined based on the number of restorations or caries during the last 3 years, oral hygiene status and the results of salivary test, such as flow rate, pH, buffering ability and levels of cariogenic bacteria. After recording exposed dentin surfaces and taking pictures of them, subjects were recalled every 3 months for a regular checkup. The effect of fluoride in the tooth paste on the prevention of root caries is still unclear since no root caries has not been found in both groups due to the short-term follow-up of 3 months.

研究分野：保存修復学

キーワード：根面う蝕 予防 進行抑制 ランダム化比較試験 フッ化物 歯磨剤

## 1. 研究開始当初の背景

### (1) 人口構造

団塊の世代が後期高齢者になる 2025 年には高齢者人口は 3,500 万人に達し、5 人に 1 人 (18%) が後期高齢者という超高齢社会を迎える。生涯医療費が 75~79 歳にピークを迎え、要支援・要介護になる可能性も 75 歳を境に上昇することなどから、25 年頃には医療・介護などの負担と給付のバランスが大きく変わり、持続可能な社会保障財政の運営にも影響がおよぶと懸念されている。このような状況のもと、予防に重点化した医療保健制度への改革により、健康づくりの推進、健康寿命の延伸を図る取り組みが今後ますます強化されていく動きにあった。

### (2) 歯科領域における疾病 (う蝕) 構造の変化

根面う蝕が発症するためには、歯肉が退縮して、根面が露出しなければならない。したがって、根面う蝕は歯周病との関連が高く、年齢とともに増加する。歯冠部う蝕の減少、社会の高齢化、残存歯数の増加とあいまって、1980 年代末より根面う蝕は次第に注目されるようになった。しかし、根面う蝕に関する基礎的な研究は言うに及ばず臨床研究も少ないため、確立された対処法もなく、保存修復学の教科書でもう蝕の分類の項において簡単に触れられる程度であった。

わが国で 1990 年代初頭に行われた根面う蝕の疫学調査では、有病率は年齢とともに上昇し 50 歳代でピーク (50%前後) に達し、その後は 21~25%程度に減少していた。しかし、2006 年に発表された別の調査では、60 歳以上における根面う蝕の有病率は 53%と上昇していた。この原因は、う蝕や歯周病の治療と予防の効果により、高齢者の残存歯数が大幅に増加したことにある。すなわち、平成元年 (1989 年) に「生涯、自分の歯で食べる楽しみを味わえるように」との願いを込めて始まった「8020 運動」の達成率は開始時に約 7% (1 人平均現在歯数 4 歯) であったが、予想を遙かに上回るスピードで上昇し、2011 年には 40% (平均現在歯数 14 歯) を超えた。さらに、4mm 以上の歯周ポケットを有している者の割合が 75 歳以上で激増しており、この後期高齢者期に心身の衰えも顕著となるため、根面う蝕のリスクは一層高くなる。70 歳を対象とした根面う蝕の発病調査 (6 年間) では、発病者率が 55%程度であった。

19 歳以下でう蝕有病者率が 24 年間で著しく減少しているのに対し、65 歳以上では増加していることが、歯科疾患実態調査の結果から明らかになった。

### (3) 根面う蝕への対処

確立された対処法はないため、経験的にフッ化物が応用されたり、コンポジットレジン修復やガラスイオノマーセメントを用いて修復が行われたりしていると推測された。

#### 根面う蝕の予防

エナメル質 (pH 5.5) に比較すると象牙質の臨界 pH は高く (6.0~6.8) 中性に近いので、露出根面はう蝕になりやすいと考えられる。フッ化物配合歯磨剤やフッ化物パーシッシュ・ジェル、クロルヘキシジンパーニッシュ、フッ化ジアンミン銀塗布が根面う蝕の予防に有効であることが報告されている。

#### 根面う蝕の非侵襲的治療

歯冠部エナメル質と異なり、歯根面は有機質 (コラーゲン) が多いので、う蝕の初期段階では、表面の脱灰軟化が生じていても大きな欠損にはなっていない場合も多い。また、酸に対する抵抗性が低い歯根面に選択的に脱灰が生じて側方に拡がり、歯頸部をとりまく広い範囲に軟化が生じることも珍しくない。このように、初期根面う蝕は病変の辺縁が不明瞭で、修復処置に際してどこまで削除すればよいかの判定が困難であるうえ、部位的に切削や修復操作が容易でないことも多い。したがって、う蝕治療のガイドラインでは、欠損の浅い (0.5mm 以下) 初期活動性根面う蝕に対しては、まずフッ化物を用いた非侵襲的治療を行って再石灰化を試み、う蝕を管理するよう推奨している。しかし、エビデンスとして採用した臨床研究では、わが国の薬事法で規制されている 1,000 ppm F 以下のフッ化物配合歯磨剤を用いた環境下で検討が加えられていないので、効果が得られない可能性もある。さらに、根面う蝕に関する研究の質や量はまだ十分といいがたい。

#### 根面う蝕の修復治療

う蝕の進行やう窩の拡大が認められ、修復治療が必要と判断された場合、臼歯の隣接面であっても、健全歯質や歯髄を温存するため、充填処置が選択されることが多い。ただし、技術と時間が求められるわりには、その治療効果が短いこともある。また、感染象牙質を徹底除去することで、露髄や歯の破折のリスクを高めることもある。

## 2. 研究の目的

根面う蝕が注目されるようになって 20 年以上経過したが、未だ質の高い研究報告は少ない。さらに、これらの研究ではわが国では市販されていない 1,000ppm 以上のフッ化物配合歯磨剤やクロルヘキシジンパーニッシュなどに検討が加えられている。最近、露出象牙質表面に耐酸性のナノ粒子層やハイドロキシapatite を形成して知覚過敏を抑制する材料がわが国で開発され、基礎研究では脱灰抑制効果も認められている。さらに、フッ素を含め 6 種のイオンをリリースして再石灰化効果や抗菌性を示すレジン系コーティングも登場してきた。本研究では、わが国の実情に即した環境下で、これらの製品を用いてランダム化比較試験 (RCT) を行い、根面う蝕の予防ならびに初期活動性根面う蝕の再石灰化に効果的な方法を探索し、エビデンスを提供することを目的とした。また、得られた成果をもって、超高齢社会に対応する

歯科医療、高齢者の健康ならびに QOL の向上に資することを目指している。

### 3. 研究の方法

平成 26 年 5 月に倫理審査委員会 (IRB) に応募時の研究計画・方法に基づいた臨床試験を申請した。しかし、根面う蝕の予防と根面う蝕の進行抑制に関する臨床研究を同一試験で一括して行う計画であったため、審査委員の混乱を招いた。また、試験群が多く、研究実施計画が複雑になっていたため、研究デザインの明確化が求められた。さらに、サンプルサイズを求めるため、これまでに報告されている根面う蝕に関する文献を批判的に吟味した結果、データ解析法に問題があることが判明した。そこで、わが国の実情に即した環境下で実施可能な臨床試験を系統立てて行うことに研究計画を変更し、根面う蝕予防 (歯磨剤に含まれるフッ化物の予防効果) に関するランダム化比較試験 (RCT) のパイロットスタディから始めることにした。平成 27 年 3 月、後述するこの RCT の研究計画で IRB の承認を得ることができた。

長崎大学病院総合歯科診療部において定期管理を行っている患者で、頬・唇側あるいは舌・口蓋側に露出根面を少なくとも 1 歯以上有する者が臨床試験の適格者であり、研究目的、計画等の概要の説明を受け、協力の内諾を口頭で得られた者を研究対象候補者とした。この候補者の中からランダムに 20 名抽出して研究協力者になって頂く計画であったが、平成 27 年 9 月に研修歯科医と指導医に候補者のリストアップを依頼してもゼロ回答であった。そこで、遅くとも平成 28 年度に臨床試験を開始できるよう問題の解決に努め、その結果、平成 28 年 9 月に準備が完了し、10 月から開始できた。

#### (1) 対象被験者

研究代表者の担当患者を対象として、歯冠部の DMFT、根面う蝕有病率、根面う蝕発生率、露出根面歯数、露出根面歯面数等を調査する。少なくとも 1 歯以上において頬 (唇) 側あるいは舌 (口蓋) 側に露出根面 (原則として WSD を除く) を有する患者を候補者とする。

#### 選択基準

以下の基準をすべて満たす患者を対象とする

- ・本研究への参加にあたり十分な説明を受けた後、十分な理解の上、患者本人の自由意思による文書同意が得られた患者
- ・同意取得時において、年齢が 40 歳以上 90 歳以下の患者
- ・全身の健康状態、ブラッシングを行うに問題のない患者

#### 除外基準

以下のうち一つでも該当する患者は、対象から除外する。

- ・難治性の象牙質知覚過敏症状を有する患者

- ・口腔乾燥症など、全身の健康状態に問題があり、高う蝕リスク患者
- ・身体障害などでブラッシング能力に問題のある患者
- ・その他、研究責任者が研究対象者として不適当と判断した患者

#### < 設定理由 >

- ・象牙質過敏症の治療のために薬剤や医療機器を高頻度に用いる可能性が高いため。
- ・高う蝕リスク患者が少人数でも含まれると、ランダム割り付けを行っても、患者バイアスが大きくなるので、除外する。
- ・プラーク付着状態を比較する際に問題となることを防ぐため。
- ・研究対象者の安全性を確保する上で、また適性に試験を実施する上で、不適格な患者を担当医が除外できる余地を残すために設定した。

#### (2) サンプルサイズ

本研究はエビデンス作成のためのランダム化比較試験を実施するための情報を得ることを目的としたパイロットスタディである。症例数は、健常人を対象とした第 1 相試験や生物学的同等性試験にて多く用いられている各群 10 例とした。

#### (3) 割付

研究協力者 (総合歯科診療部部長) が候補者リストから無作為に 20 名抽出し、乱数表を用いてフッ化物配合歯磨剤と無配合歯磨剤の 2 群に割付ける。

#### (4) 同意取得

倫理委員会に承認された同意説明文書を研究対象者に渡し、文書および口頭による十分な説明を行い、研究対象者には質問する機会、および同意するかどうかを判断するための十分な時間を与え、本試験の内容を良く理解したことを確認した上で、自由意思による同意を文書で取得する。

#### (5) カリエスリスク判定 (アンケート調査、唾液検査、プラークスコア、既往歴)

まず、アンケート調査を行って、食生活、全身の健康状態、ブラッシング法、フッ化物の使用状況等に関する情報を収集する。次いで、唾液検査を行って刺激唾液の分泌量、唾液の緩衝能、ストレプトコッカスミュータンス、ソブリヌスとラクトバチラスの菌数を調べる。その後、口腔衛生状態、ブラッシングスキルをプラークスコアで評価する。さらに、過去 3 年間の修復数およびう蝕の発生数を調べる。得られたデータを総合的に分析し、カリエスリスクを判定する。

#### (6) 介入

研究対象者に分からないようにマスクングした歯磨剤と歯ブラシを割付け表に基づいて提供する。

3 か月ごとに回収し、新品と交換する。

ブラッシング法、歯磨剤を付ける量、うがい仕方などの患者教育は特別に行わず、ア

ンケートに記載された歯磨き習慣の継続を指導する。

#### (7) フォローアップ

3 か月ごとに、担当医である研究代表者がブラークの付着状態、不快事項や有害事象の有無を調査し、歯清後にう蝕発生の有無をチェック、記録する。歯清では、歯面研磨ペーストに含まれるフッ化物の影響を除外するため、ノンフッ素歯面研磨ペーストであるプレサージュを用いる。研究代表者の指導のもと、研修歯科医師が歯清を行うことがある。根面う蝕の兆候が認められた場合、口腔内写真撮影を行うとともに評価者に臨時評価を依頼する。また、回収した歯磨剤の重量を測定し、使用料を算出する。

#### (8) 評価

試験開始前と1年後に盲検化された環境下、評価担当者2名(キャリブレーション済み)がICDASの検出基準に従って根面う蝕の発生の有無をブラインドで評価する。試験期間中に評価依頼があった場合、随時応じる。

#### (9) 統計解析

本試験では、臨床研究センタースタッフと相談しながら研究計画を立てた。治療(予防)効果を検証するRCTでは定式化されているITT解析でリスク比(RR)、相対リスク減少率(RRR)、絶対リスク減少率(ARR)、必要治療数(NNT)を求めるが、得られた生データを総覧し、人単位、歯単位、歯面単位で行うか決定する。さらに、他にも適した解析法があるかどうか調べ、あればそれを用いて検討を加える。

#### 4. 研究成果

ベースライン時の口腔内状態の記録、唾液検査結果およびアンケート調査結果の入力、口腔内写真撮影を12月までに終え、フォローアップを開始した(3ヶ月ごとに歯磨剤の回収・交換しながら、根面う蝕発生をチェックするとともに歯磨剤の消費量を測定する)。まだ、3ヶ月しか経過しておらず、根面う蝕の発生は認められない。最長2年間はフォローアップできるよう、消耗品をストックしている。統計解析法に検討を加えつつ(一口腔、歯あるいは歯面単位での根面う蝕発生)、歯磨剤に含まれるフッ化物の根面予防効果の有無を1年あるいは2年で明らかにしたい。その後、プロフェッショナルケアとして根面う蝕予防や進行抑制も期待できる、フッ化物歯面塗布剤(フルオール液およびフッ化ジアンミン銀)の効果に検討を加える予定である

#### 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計 3 件)

久保至誠、何故根面う蝕こそメンテナンスが大事なの、歯科衛生士、査読なし、

40、2016、22-33

Momoi Y, Shimizu A, Hayashi M, Imazato S, Unemori M, Kitasako Y, Kubo S, Takahashi R, Nakashima S, Nikaido T, Fukushima M, Fujitani M, Yamaki C, Sugai K. Root caries management: Evidence and consensus based report. *Cariology in Current Oral Health Reports*, 査読あり, 3, 2016, 117-123  
DOI: 10.1007/s40496-016-0084-0

[学会発表](計 1 件)

久保至誠、根面う蝕に関する現状と今後の課題、日本オーラルヘルス歯科学会(招待講演)、平成28年3月13日、東京八重洲ホール(東京都・中央区)

[図書](計 1 件)

桃井保子、清水明彦、林美加子、今里聡、畦森雅子、北迫勇一、久保至誠、高橋礼奈、中嶋省志、二階堂徹、福島正義、富士谷盛興、八巻千波、菅井健一、永末書店、日本歯科保存学会 編 う蝕治療ガイドライン 第2版、2015、126

#### 6. 研究組織

##### (1) 研究代表者

久保 至誠 (KUBO, Shisei)  
長崎大学・病院(歯学系)・准教授  
研究者番号: 80145268

##### (2) 研究分担者

林田 秀明 (HAYASHIDA, Hideaki)  
長崎大学・病院(歯学系)・講師  
研究者番号: 20238140

木村 泰男 (KIMURA, Yasuo)  
長崎大学・医歯薬学総合研究科(歯学系)・助教  
研究者番号: 30253686