

令和元年5月31日現在

機関番号：16101

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K11553

研究課題名(和文) 抗菌性フッ化ジアミンシリケート溶液の根面齲蝕予防剤への臨床応用

研究課題名(英文) Development of the method for prevention of root caries with antibacterial ammonium hexafluorosilicate

研究代表者

菅 俊行 (SUGE, Toshiyuki)

徳島大学・病院・講師

研究者番号：60243713

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：現在、齲蝕進行抑制剤および象牙質知覚過敏症治療剤として使用されているフッ化ジアミン銀(商品名：サホライド)は、塗布後に歯質の黒変が起こることから、その使用は主に乳歯に限定されている。そこで、歯質変色を起こさないフッ化ジアミンシリケート溶液に各種抗菌成分を添加して、根面齲蝕予防剤へ臨床応用可能かどうか評価を行った。その結果、抗菌成分を添加したフッ化ジアミンシリケート溶液は根面齲蝕予防および進行抑制剤として臨床応用できる可能性が示された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

学童期におけるむし歯は減少傾向にあるが、中高年以降に歯の根の表面に発生する根面齲蝕(歯の根のむし歯)は増加傾向にある。むし歯の進行抑制剤としてはサホライド(商品名)が販売されて用いられているが、塗布すると歯が黒色に変色するため、永久歯には多用することが困難である。そこで歯の変色を起こさないフッ化ジアミンシリケート溶液を作製し、それに抗菌成分を添加することにより抗菌作用を持たせた抗菌性フッ化ジアミンシリケート溶液を調製した。抗菌性フッ化ジアミンシリケート溶液はフッ素の持つむし歯予防効果を減少させることがないことから、新しいむし歯予防剤として臨床応用できる可能性が示された。

研究成果の概要(英文)：Diamine silver fluoride (AgF) is generally used to prevent the progress of dental caries and the treatment for dentin hypersensitivity. Ammonium hexafluorosilicate (SiF) solution which replaces the silver component with silica, was prepared in order to overcome the disadvantage of tooth discoloration caused by the application of diamine silver fluoride. Comparing the antibacterial activity of SiF and AgF, SiF seems to be inferior to AgF due to silver, to increase the antibacterial activity of SiF, several kinds of antibacterial agents have been added to SiF solution. The addition of cetylpyridinium chloride (CPC) to the SiF solution did not reduce its fluoride activity, indicating that it may be useful for the prevention of dental caries. SiF with added antibacterial agents may have the potential to prevent dental caries.

研究分野：保存治療系歯学

キーワード：フッ化ジアミンシリケート フッ化ジアミン銀 フッ素 う蝕 抗菌成分 塩化セチルピリジニウム

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

現在市販されている歯磨剤のうち、フッ化物配合歯磨剤の市場占有率は 90%を超えており、その占有率の増加に比例して 12 歳児の DMFT 指数が減少傾向を示している。一方、それとは対照的に根面齲蝕は増加している。8020 運動の推進により、2016 年度にはその達成率は 50%を超えて、高齢者の残存歯数が増えているという要因もあるが、中高年以降に歯肉が退縮し根面が露出することに伴って発生する根面齲蝕は増加傾向にある。このことから既存のフッ化ナトリウムなどを配合したフッ化物配合歯磨剤ではエネメル質齲蝕予防効果は有しているものの、根面齲蝕予防効果が思ったほど期待できないことを物語っている。現在、齲蝕進行抑制剤および象牙質知覚過敏症の治療剤として臨床で用いられているフッ化ジアンミン銀（商品名：サホライド）は塗布後に歯質の黒変が起こることから、近い将来、永久歯へ生え代わる乳歯には使用できても永久歯への適用は審美的観点から患者の理解・同意を得ることが難しく、そのため臨床の場では限定的な使用とならざるを得ないのが現状である。しかしながら、着色という審美的な欠点を差し引いても、フッ化ジアンミン銀は高い齲蝕進行抑制および抗菌性を有していることから、近年、海外でも販売されて再注目されるようになってきている。また、欧米、特に米国で実施されている齲蝕管理プログラム（CAMBRA: Caries Management by Risk Assessment）では齲蝕が発生しやすいハイリスク患者に対して、高濃度フッ素とクロルヘキシジンなどの抗菌剤の併用を行うことにより、高い齲蝕予防効果が得られることが報告されている。したがって、フッ化ジアンミン銀の欠点を改良し、歯質の着色を起こすことなく、かつ抗菌性を有する歯質強化剤があれば根面齲蝕予防に効果があるのではないかと考えられた。

2. 研究の目的

我々が開発した新規フッ素化合物であるフッ化ジアミンシリケート溶液に抗菌成分を添加することにより、歯質の着色を起こすことのない根面齲蝕予防剤を開発し、臨床応用することを目的とする。抗菌作用を有するフッ素溶液により歯質強化とプラークの付着抑制の両面の作用を併せ持った新規フッ化物溶液を調製して、臨床応用することを目指す。

3. 研究の方法

(1) 各種抗菌成分を添加したフッ化ジアミンシリケート溶液の調製

フッ化ジアミンシリケート溶液 ($(\text{NH}_4)_2\text{SiF}_6$) はフルオロケイ酸と塩化アンモニウムを反応させて調製し、エタノール-水系溶媒で再結晶して合成した。濃度は 9,000ppm に調製した。この溶液に各種抗菌成分（グルコン酸クロルヘキシジン、塩化セチルピリジニウム、イソプロピルメチルフェノール、エピガロカテキンガラート等）をヒト口腔内に適用可能な濃度で添加することにより各種抗菌性フッ化ジアミンシリケート溶液を調製した。

(2) 各種抗菌成分を添加したフッ化ジアミンシリケート溶液のハイドロキシアパタイト粉末の結晶性に与える影響の評価

ハイドロキシアパタイト粉末 (1g) を各種抗菌成分を添加したフッ化ジアミンシリケート溶液 (20ml) で 3 分間攪拌を行い、その後、水洗、乾燥後に粉末 X 線回折 (XRD) により処理前後のハイドロキシアパタイト粉末の結晶性の变化を定量した。対照群としては抗菌成分無添加のフッ化ジアミンシリケート溶液およびフッ化ジアンミン銀溶液とした。

(3) 各種抗菌成分を添加したフッ化ジアミンシリケート溶液の歯質脱灰抑制効果の評価

ヒトエナメル質に見立てて、ハイドロキシアパタイトペレットを用いて、歯質脱灰抑制効果を定量的に評価した。ハイドロキシアパタイトペレットの一部をパラフィンワックスでマスキングを行った後、各種抗菌成分含有フッ化ジアミンシリケート溶液で 3 分間処理を行った。その後人工唾液および脱灰液に交互に浸漬することにより実際の口腔内を模倣したサーマルサイクルで一定期間、脱灰および再石灰化試験を行った。その後、パラフィンワックスをスチーマーで除去して表面粗さ測定器でハイドロキシアパタイトペレットの脱灰深度を計測した。

また、各種処理液塗布前後のハイドロキシアパタイトペレットの表面構造の変化を走査電子顕微鏡 (SEM) を用いて観察を行った。対照群としては抗菌成分無添加のフッ化ジアミンシリケート溶液およびフッ化ジアンミン銀溶液とした。

4. 研究成果

(1) 各種抗菌成分を添加したフッ化ジアミンシリケート溶液の調製

口腔内に適用可能な濃度に調製した各種抗菌成分（グルコン酸クロルヘキシジン、塩化セチルピリジニウム、イソプロピルメチルフェノール、エピガロカテキンガラート）を 9,000ppm 濃度のフッ化ジアミンシリケート溶液に添加した。グルコン酸クロルヘキシジンは添加すると即時に結晶の析出が起こり添加できないことが明らかとなったが、その他の抗菌成分は化学反応を起こすことなく溶解したことからフッ化ジアミンシリケート溶液に添加できることがわかった。

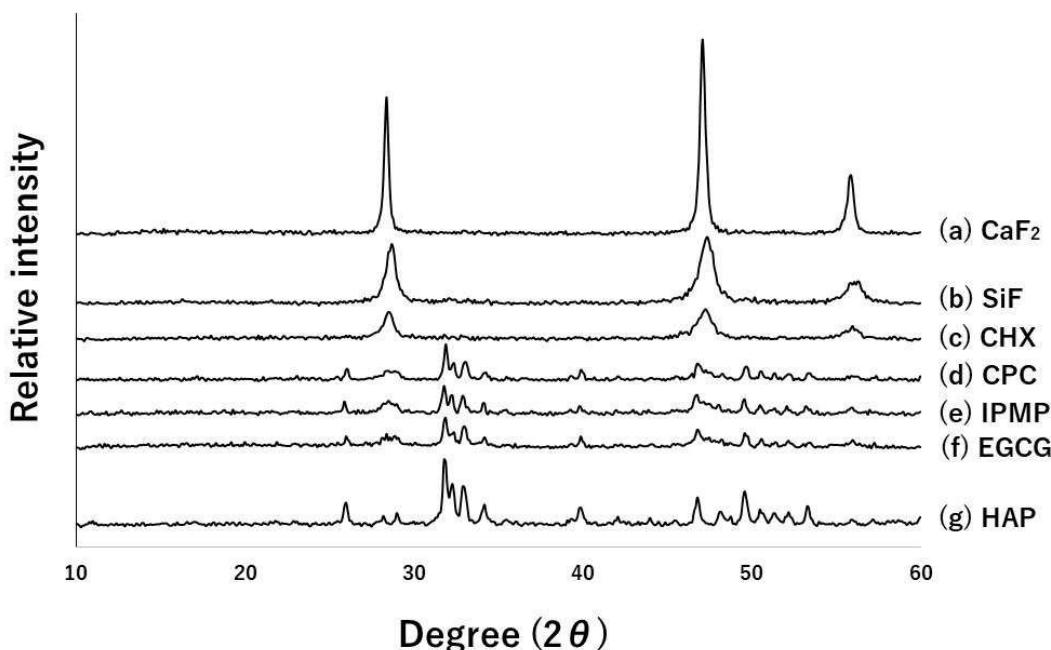
(2) 各種抗菌成分を添加したフッ化ジアミンシリケート溶液のハイドロキシアパタイト粉末の結晶性に与える影響の評価

各種抗菌成分を添加することによりフッ化ジアミンシリケート溶液のフッ素活性が阻害されると齲蝕予防の観点からは好ましくない。そこで、各種抗菌成分がフッ素活性に及ぼす影響を評価した。歯質への結晶性に及ぼす影響を定量的に評価する目的で、ハイドロキシアパタイト粉末を用いて処理前後の結晶性の变化を定量的に評価を行った。各種抗菌成分添加及び無添加フッ化ジアミンシリケート溶液で処理したアパタイト粉末の処理前後の結晶性の变化を粉末 X

線回折で分析を行った。その結果、各種抗菌成分を添加した場合にはアパタイト表面へのフッ化カルシウム生成量が減少することが明らかとなった。(図1に各種処理液で処理した後のX線回折パターンを示す。(a)フッ化カルシウム標準試料、(b)抗菌成分無添加フッ化ジアミンシリケート溶液処理後、(c)クロルヘキシジン添加溶液処理後、(d)塩化セチルピリジニウム添加溶液処理後、(e)イソプロピルメチルフェノール添加溶液処理後、(f)エピガロカテキンガラート添加溶液処理後、(g)ハイドロキシアパタイト標準試料)

フッ化カルシウムは口腔内ではフッ素のリザーバーとして働くことが報告されており、その生成量の減少が歯質脱灰抑制作用にどのような影響を及ぼすのかを次の(3)脱灰深度を測定することにより評価を行った。

図1 各種処理液で処理した後のX線回折パターン



(3) 各種抗菌成分を添加したフッ化ジアミンシリケート溶液の歯質脱灰抑制効果の評価

アパタイトペレットを用いて脱灰試験を行った。脱灰試験後に脱灰深度を表面粗さ測定器で測定した結果、塩化セチルピリジニウム添加フッ化ジアミンシリケート溶液処理の場合には脱灰深度は無添加フッ化ジアミンシリケート溶液およびフッ化ジアミン銀と同程度であり、フッ化ジアミンシリケート溶液が有するフッ素活性が阻害されないことが示された。しかしながら、その他の抗菌成分を添加した場合には脱灰深度は増加しており、フッ化ジアミンシリケート溶液が有する本来のフッ素活性が減少していることが判明した。

各種処理液塗布前後のハイドロキシアパタイトペレットの表面構造の変化を走査電子顕微鏡(SEM)を用いて観察を行った結果、抗菌成分無添加フッ化ジアミンシリケート溶液および各種抗菌成分添加フッ化ジアミンシリケート溶液ともに、アパタイトペレット表面は結晶性物質で覆われており、抗菌成分を添加しても、表面構造の形態学的差異は認められなかった。アパタイトペレット表面に析出した結晶の組成分析は行っていないが、粉末X線回折の結果から、フルオロアパタイトとフッ化カルシウム混合物が析出している可能性が高いと思われる。

以上の研究結果より、4種類の抗菌成分の中で、塩化セチルピリジニウムを添加した場合にはフッ化カルシウム生成量は減少するものの、フッ化ジアミンシリケート溶液のフッ素活性を下げなかったことからフッ化ジアミンシリケート溶液に添加する抗菌成分として最も適していると考えられた。

これまでに行った抗菌性を評価した研究においても塩化セチルピリジニウムを添加した場合が最も抗菌性が高く、齲蝕関連細菌である *S. mutans* の付着抑制効果はフッ化ジアミン銀と同程度であった。抗菌作用およびフッ素活性の両面から考えて、抗菌性を有するフッ化ジアミンシリケート溶液を調製するには、塩化セチルピリジニウムを添加する手法が最適であると考えられた。今後、フッ化ジアミンシリケート溶液の生体内での安全性等について評価を行わなければならないが、本研究の結果から、臨床応用が可能となればフッ化ジアミン銀と同程度の齲蝕予防効果が得られる可能性が示唆された。

5 . 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 1件)

Suge T, Shibata S, Ishikawa K, Matsuo T, Fluoride activity of antibacterial ammonium hexafluorosilicate solution for the prevention of dental caries, American Journal of Dentistry, 査読有、31, 2018, 103-106. <http://www.amjdent.com/>

〔学会発表〕(計 1件)

Suge T, Matsuo T, Effects of toothpaste containing surface pre-reacted glass-ionomer filler on demineralization, 96th General Session & Exhibition of the IADR, 2018.

〔図書〕(計 3件)

吉山 昌宏、松崎 久美子、菅 俊行、Quintessence, 海外のフッ化ジアンミン銀の紹介と新しい蝕予防、治療システムの提案、Quintessence 2018 vol37 11月号 72-79.

北村 和夫 編著、菅 俊行、松尾 敬志 他、デンタルダイヤモンド社、マストオブ・イニシャルトリートメント、仮封、2018、124-129.

北村 和夫 編著、菅 俊行、松尾 敬志 他、デンタルダイヤモンド社、歯内療法のレベルアップ&ヒント、コロナルリーケース、2017、116-119.

6 . 研究組織

(1)研究分担者

研究分担者氏名：細川 育子

ローマ字氏名：(HOSOKAWA, ikuko)

所属研究機関名：徳島大学

部局名：大学院医歯薬学研究部（歯学域）

職名：助教

研究者番号（8桁）：50707908

(2)研究協力者

研究協力者氏名：石川 邦夫

ローマ字氏名：(ISHIKAWA, kunio)

所属研究機関名：九州大学

部局名：大学院歯学研究院

職名：教授

研究者番号（8桁）：90202952

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。