

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 20 日現在

機関番号：12602

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25462946

研究課題名(和文)OCTを用いた口腔内エナメル質初期う蝕に対するフッ化物配合ガムの再石灰化効果評価

研究課題名(英文)White spot lesions remineralization by chewing sugar-free gum containing bio-available calcium and fluoride: A double-blind randomized controlled trial

研究代表者

北迫 勇一 (Kitasako, Yuichi)

東京医科歯科大学・医歯(薬)学総合研究科・助教

研究者番号：30361702

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,900,000円

研究成果の概要(和文)：口腔内初期エナメル質う蝕に対するカルシウムおよびフッ化物配合ガムの再石灰化効果について、ICDASコードおよびOCTを用いて、二重盲検下ランダム化比較試験で経時的に観察した。また、比較対象として、カルシウムのみ配合したガムおよび無配合ガム(コントロールガム)を同様に用いた。その結果、コントロールガムと比較して、カルシウム配合ガムならびにカルシウムおよびフッ化物配合ガムが有意に高い再石灰化効果を認め、カルシウム配合ガム・カルシウム+フッ化物配合ガム間では有意差は認められなかったものの、後者の方がより早期の段階から再石灰化効果を認める事が示唆された。

研究成果の概要(英文)：The aim of this study was to assess the effect of chewing gums containing POs-Ca and fluoride on natural WSL remineralization in comparison with POs-Ca or placebo (control) chewing gums, in double-blind, randomized, controlled trial. The subjects were randomly divided into three groups and chewed two slabs of each gum three times every day. Each subject followed this regimen for 3 months and attended a monthly review appointment. WSL was assessed using ICDAS criteria and optical boundary depth (BD) recovery rate as a measure of lesion depth by OCT system at a monthly review. This double-blind, randomized, controlled trial study highlights the importance of calcium and fluoride ion bioavailability in the reinforcement of demineralized enamel while the recovery potential of natural WSL was variable among the cases studied in the course of consuming the POs-Ca F chewing gum.

研究分野：歯学

キーワード：初期エナメル質う蝕 シュガーレスガム 再石灰化 カルシウム フッ化物 ICDAS OCT

1. 研究開始当初の背景

(1)国内外研究動向および位置づけ

近年、エナメル質初期う蝕の段階からう蝕病変として認識される傾向にあり、その段階では非侵襲的に再石灰化させることが可能であるという考え方が普及し始めている。一方、口腔内エナメル質初期う蝕に対する再石灰化評価は、表面性状変化を評価するものがほとんどであり、非侵襲的に内部構造変化を評価可能な臨床機器の早期開発が世界的に待たれている。

(2)これまでの研究成果と経緯

エナメル質初期う蝕における再石灰化療法の具体的な方策の一つとして、シュガーレスガムが社会的に注目されてきている。研究代表者らは、カルシウム (Ca) およびフッ化物 (F) 配合ガムのエナメル質初期う蝕再石灰化効果について *in situ* モデルを用いて検討してきた。同ガムは、水溶性 Ca としてリン酸オリゴ糖カルシウムを、F 素材として緑茶エキスが各々配合された世界初のシュガーレスガムである。同研究には、3 種ガム：コントロールガム、Ca 配合ガム、Ca + F 配合ガムを使用し、その有効性効果は、ミネラル回復率、硬さの回復率、結晶性、およびフッ素の取り込みについて各々評価を行った。また、事前に *in vitro* にてガム粉砕物のイオン溶出量について検証した結果、Ca + F 配合ガムの粉砕物より 1ppm 前後のフッ化物イオンが検出された。Ca 配合ガムおよび Ca + F 配合ガムは、コントロールガムよりも有意に高いミネラル密度の回復が認められ、広角エックス線 (大型放射光施設：SPring-8) を用いた、ハイドロキシアパタイトの結晶量および結晶配向性評価では、Ca + F 配合ガムで、他の 2 種ガムよりもハイドロキシアパタイトの結晶回復率が有意に高いことが判明した。

一方、微小硬さ変化では、表層から 2 μ m 付近において、Ca + F 配合ガムは他の 2 種ガムよりも有意に高い硬さ値を示した。さらに、最表層部におけるフッ素分布について二次イオン質量分析を行った結果、Ca + F 配合ガム咀嚼後の再石灰化部表層においてフッ素分布が確認され、日々 Ca + F 配合ガムを摂取することで、ガム由来の微量フッ素がエナメル初期う蝕最表層部に取り込まれたことが示唆された。

(3) OCT を用いた事前検討

光干渉断層装置 (Optical Coherence Tomography、以下 OCT) は、光学的技術の一種であり、被爆することなく、非侵襲的かつリアルタイムに、観察対象物の内部構造 (断層画像) を得ることができる。一方、SS-OCT (Swept Source Optical Coherence Tomography) は、波長掃引型 OCT であり、う蝕や歯の亀裂、破折などの内部画像化に応用されてきた。研究代表者らは、試作 SS-OCT (パナソニックヘルスケア社製) を用いることにより、患者口腔内におけるエナメル質初期う蝕を観察した結果、現行の試作品チェア

サイドにおいてその病巣断面像を明確にとらえる事が可能であることが判明している。しかしながら、口腔内のエナメル質初期う蝕に対し、再石灰化療法を施した場合の病巣内部の構造変化は不明である。

2. 研究の目的

本研究では、二重盲検、ランダム化比較試験 (RCT: Randomized Controlled Trial) のもと、SS-OCT を用いて、口腔内エナメル質初期う蝕 (White spot lesion: 白斑) に対するカルシウムならびにフッ化物配合ガムの再石灰化効果について、カルシウムのみ配合ガムおよびコントロールガム (カルシウムならびにフッ化物無配合) と比較検討する。

3. 研究の方法

本研究では、エナメル質初期う蝕 (表層下脱灰) を有し (ICDAS コード 1 および 2)、本研究参加に同意を得た被験者 37 名 (平均年齢: 26 歳) 協力のもと、二重盲検・RCT 試験のもと 3 群に割り付けし、3 種ガム (コントロールガム、カルシウム配合ガム、カルシウム + フッ化物配合ガム) いづれかを毎日 3 ヶ月間摂取する。ガム咀嚼前後の表層下脱灰断面の形態変化について、経時的に月 1 回 (最大 3 ヶ月後まで) SS-OCT を用いて、White spot lesion (白斑) の 2 次元断層画像形態変化および脱灰深さ変化を各々臨床評価し、各種ガムのエナメル質初期う蝕に対する再石灰化効果について比較検討を行う。また、ICDAS コードを用いて、ガム摂取前後における表面性状変化について評価した。さらに、口腔内で SS-OCT を 3 ヶ月間経時的に使用することで、表層下脱灰部の治癒過程を非破壊的にモニターする上での有用性についても臨床評価を試みる。

得られた結果は、Wilcoxon rank-sum test および Bonferroni correction を用いて統計学的に解析した。

4. 研究成果

(1) 二重盲検、ランダム化比較試験の実施

本研究では、37 名被験者協力のもと、124 部位の口腔内 White spot (白斑) に対する各種ガムの再石灰化効果について、東京医科歯科大学歯学部倫理審査委員会から承認された二重盲検およびランダム化比較試験 (承認番号: 771 号) のもと全臨床試験過程を終了し、全試験期間中における離脱者は存在せず、また 3 ヶ月間ガム摂取による有害事象は生じなかった。

(2) ガムの再石灰化効果

口腔内初期エナメル質う蝕 (White spot lesion: 白斑) に対するカルシウム (Ca) およびフッ化物 (F) 配合ガム (Ca + F 配合ガム) の再石灰化効果について、ICDAS コードおよび SS-OCT 二次元画像を用いて、二重盲検下ランダム化比較試験で経時的に観察した。また、比較対象として、カルシウムのみ

配合したガム (Ca 配合ガム) および無配合ガム (コントロールガム) を同様に用いた。その結果、コントロールガムと比較して、Ca 配合ガムならびに Ca + F 配合ガムが有意に高い再石灰化効果を認め、Ca 配合ガム・Ca + F 配合ガム間では有意差は認められなかったものの、後者の方がより早期の段階から再石灰化効果を認める事が ICDAS コード値の変化ならびに SS-OCT 画像所見より示唆された。

ICDAS コード値は、試験開始前にコード 1-2 を示していた White spot lesion (白斑) において、コード 2 からコード 1 またはコード 1 からコード 0 へ変化した症例の割合が、コントロールガムで 30% を示したのに対し、Ca 配合ガム・Ca + F 配合ガムでは 40%-45% であった。

二次元 SS-OCT 画像 (断層画像) から専用の解析ソフトを用いて算出された、研究開始前の White spot lesion (白斑) の平均脱灰深さ値は、コントロールガムで 183.7 μm 、Ca 配合ガムで 176.3 μm 、Ca + F 配合ガムで 173.5 μm であった。また、3 ヶ月間ガム摂取後の同脱灰深さは、Ca 配合ガムおよび Ca + F 配合ガムで有意に変化したのに対し、コントロールガムでは有意差を認めなかった。さらに、ガム摂取 1 ヶ月後において Ca + F 配合ガムはコントロールガムより有意に高い脱灰深さの変化 (再石灰化効果) を認めた。

(3) SS-OCT の有効性

SS-OCT は、被験者の被爆なく、また非破壊的に口腔内 White spot lesion (白斑) 内部における継時的な再石灰化過程をチェアサイドでリアルタイムに臨床評価する上で有効なツールと考えられた。また、専用の画像解析ソフトを用いることで、チェアサイドで得られた二次元断層画像から脱灰深さを定量的に計測出来ることから、これまで口腔内写真撮影や ICDAS コード評価など主観的な臨床評価が主流であったエナメル質再石灰化臨床研究分野に、新たに客観的な臨床評価を取り入れることが可能となった。

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 9 件)

Kitasako Y, Sadr A, Burrow MF, Tagami J, Thirty six-month clinical evaluation of a highly-filled flowable composite for direct posterior restorations, Australian Dental Journal, 査読有、2016、(in press).

DOI : 10.1111/adj.12387

Kitasako Y, Sadr A, Shimada Y, Sumi Y, Tagami J, The utility of chewing gum in treating white spot lesions, Current Oral

Health Reports, 査読有、3 巻、2016、111-116.

<http://link.springer.com/article/10.1007%2Fs40496-016-0083-1>

Nakamura M, Kitasako Y, Nakashima S, Sadr A, Tagami J, Impact of toothpaste on abrasion of sound and eroded enamel. An in vitro white light interferometer study, American Journal of Dentistry, 査読有、28 巻、2015、268-272.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26714344>

Ibusuki T, Kitasako Y, Sadr A, Shimada Y, Sumi Y, Tagami J, Observation of white spot lesions using swept source optical coherence tomography (SS-OCT): in vitro and in vivo study, Dental Material Journal, 査読有、34 巻、2015、545-552.

DOI : 10.4012/dmj.2015-058

Kitasako Y, Sasaki Y, Takagaki T, Sadr A, Tagami J, Age-specific prevalence of erosive tooth wear by acidic diet and gastroesophageal reflux in Japan, Journal of Dentistry, 査読有、43 巻、2015、418-423.

DOI : 10.1016/j.jdent.2015.02.004

Nakane A, Sasaki Y, Miwa Z, Kitasako Y, Tagami J, Prevalence of dental erosion and related factors in the deciduous dentition of Japanese children, Pediatric Dental Journal, 査読有、24 巻、2014、97-105.

[http://www.pediatric-dental-journal.com/article/S0917-2394\(14\)00022-6/abstract?cc=y=Mita H, Kitasako Y, Takagaki T, Sadr A, Tagami J, Development and evaluation of a low-erosive apple juice drink with Phosphoryl-Oligosaccharides of Calcium, Dental Material Journal, 査読有、32 巻、2013、212-218.](http://www.pediatric-dental-journal.com/article/S0917-2394(14)00022-6/abstract?cc=y=Mita H, Kitasako Y, Takagaki T, Sadr A, Tagami J, Development and evaluation of a low-erosive apple juice drink with Phosphoryl-Oligosaccharides of Calcium, Dental Material Journal, 査読有、32 巻、2013、212-218.)

https://www.jstage.jst.go.jp/article/dmj/32/2/32_2012-256/_article

Mandurah MM、Sadr A、Shimada Y、Kitasako Y、Nakashima S、Baksh TA、Tagami J、Sumi Y、Journal of Biomedical Optics、査読有、18 巻、2013、046006。
DOI : 10.1117/1.JBO.18.4.046006.

北迫勇一、酸蝕症の病態と臨床対応、日本補綴歯科学会誌、査読有、7 巻、2015、142-147.

http://www.hotetsu.com/s/doc/irai2015_2_15.pdf

〔学会発表〕(計 15 件)

Tsuda Y、Kitasako Y、Sadr A、Nakashima S、Tagami J、Toothbrushing timing after acidic drinks affects enamel loss in-situ、93th IADR、Boston (UAS)、2015 年 3 月

北迫勇一、佐々木好幸、高垣智博、田上順次、成人を対象とした Tooth Wear に関する調査 (第三報) 多変量解析による酸蝕症関連因子の年齢階級別検討。日本歯科保存学会、文京シビックホール (東京都、文京区春日) 2015 年 11 月。

中田拓也、サダルアリレザ、北迫勇一、中嶋省志、田上順次、リン酸カルシウムとフッ素を含有したペーストによるエナメル質脱灰抑制効果、日本歯科保存学会、北九州国際会議場 (福岡県、北九州市) 2015 年 6 月。

北迫勇一、サダルアリレザ、田上順次、白歯 1 級および 2 級直接修復におけるインジェクタブルレジン の 3 年予後評価、接着歯学会、ニチイ学館神戸ポートアイランドセンター (兵庫県、神戸市) 2014 年 12 月。

北迫勇一、デンタルガム POs-Ca F と光干渉断層画像診断 (OCT) を用いたエナメル質再石灰化療法の最前線、歯周病学会、神戸国際展示場 (兵庫県、神戸市) 2014 年 10 月。

杉浦美穂、北迫勇一、サダルアリレザ、島田康史、角保徳、田上順次、OCT を用

いた POs-Ca およびフッ化物配合ガムによる口腔内 white spot の再石灰化臨床評価、日本歯科保存学会、山形テルサ (山形県、山形市) 2014 年 10 月。

指宿隆秀、北迫勇一、サダルアリレザ、島田康史、角保徳、田上順次、光干渉断層装置、共焦点レーザー走査型顕微鏡および実体顕微鏡を用いた抜去白歯 White spot の観察、日本歯科保存学会、山形テルサ (山形県、山形市) 2014 年 10 月。
サダルアリレザ、北迫勇一、島田康史、杉浦美穂、田上順次、小林隆嗣、田中智子、釜坂博、角保徳、OCT を用いた POs-Ca およびフッ素配合ガムによる口腔内エナメル質初期う蝕の再石灰化評価、日本歯科保存学会、滋賀県立芸術劇場 (滋賀県、大津市) 2014 年 6 月。

津田優香、北迫勇一、サダルアリレザ、中嶋省志、田上順次、酸性飲料浸漬後の歯みがき開始時間がエナメル質の歯ブラシ摩耗に及ぼす影響、日本歯科保存学会、滋賀県立芸術劇場 (滋賀県、大津市) 2014 年 6 月。

北迫勇一、佐々木好幸、高垣智博、田上順次、成人を対象とした Tooth Wear に関する調査 (第二報) 年齢階級、食生活習慣および酸蝕有無の影響について、日本歯科保存学会、滋賀県立芸術劇場 (滋賀県、大津市) 2014 年 6 月。

北迫勇一、酸蝕症の臨床対応と Ca/F 配合ガムおよび光干渉断層画像診断を用いた口腔内石灰化療法への取り組み、日本歯科保存学会、滋賀県立芸術劇場 (滋賀県、大津市) 2014 年 6 月。

中村真理愛、北迫勇一、中嶋省志、田上順次、酸蝕歯モデルを用いたエナメル質に対する歯ブラシ摩耗の影響-各種歯磨剤の比較-、日本歯科保存学会秋季学術大会、秋田県総合生活文化会館 (秋田県、秋田市) 2013 年 10 月。

北迫勇一、佐々木好幸、高垣智博、田上順次、成人を対象とした Tooth Wear に関する調査（第一報）歯種歯面別罹患率ならびに酸蝕関連因子、日本歯科保存学会秋季学術大会、秋田県総合生活文化会館（秋田県、秋田市）、2013年10月。

中根綾子、三輪全三、北迫勇一、佐々木好幸、田上順次、幼児における酸蝕歯の調査 生活習慣との関連、日本小児保健協会、国立オリンピック記念青少年総合センター（東京都、渋谷区代々木神園）、2013年9月。

北迫勇一、食品由来素材 POs-Ca の口腔ケアへの応用、日本小児歯科学会、長良川国際会議場（岐阜県、岐阜市）、2013年5月。

〔図書〕(計0件)

〔産業財産権〕

○出願状況(計0件)

名称：

発明者：

権利者：

種類：

番号：

出願年月日：

国内外の別：

○取得状況(計0件)

名称：

発明者：

権利者：

種類：

番号：

取得年月日：

国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

北迫 勇一 (KITASAKO, Yuichi)

東京医科歯科大学・医歯学総合研究科・助教

研究者番号：30361702

(2) 研究分担者

サダル アリレザ (SADR, Alireza)

東京医科歯科大学・医歯学総合研究科・GCOE 特任講師

研究者番号：20567755

(3) 研究分担者

島田 康史 (SHIMADA, Yasushi)

東京医科歯科大学・医歯学総合研究科・助教

研究者番号：60282761

(4) 研究分担者

田上 順次 (TAGAMI, Junji)

東京医科歯科大学・医歯学総合研究科・教授

研究者番号：50171567