

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 4 月 21 日現在

機関番号：11301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26462911

研究課題名(和文) ハイドロダイナミクスに基づくマイクロスケールミストによるプラーク除去法の開発

研究課題名(英文) Development of plaque removal method with micro mist based on hydrodynamics

研究代表者

富士 岳志 (FUJI, TAKESHI)

東北大学・歯学研究科・助教

研究者番号：20549323

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)：我々は、水道水を高圧・高速でマイクロミストで噴射する技術を応用した、新しい口腔清掃システムの開発を検討してきた。本手法では、“人体において痛みとして感じないレベルの低圧”で歯面上、口腔粘膜上に形成されたプラークを除去することが可能であり、歯面・歯髄・歯周組織への為害作用が一切ないことが期待できる。本研究では、臨床応用を視野に、非臨床試験を実施しその安全性と有効性を確認した。

研究成果の概要(英文)：We have developed a new oral cleaning system applying micro mist made of tap water with high pressure and speed. In this method, it is possible to remove plaques formed on the tooth surface and the oral mucosa with "low pressure at a level not felt as pain on the human body". It can be expected that there is absolutely no adverse effect on tooth surface, pulp and periodontal tissue. In this study, we evaluated the safety and effectiveness of this method by nonclinical trials. The results suggest that this methods has potential to be new methods different from conventional methods with high pressure.

研究分野：歯科補綴学

キーワード：プラーク除去 ハイドロダイナミクス マイクロスケールミスト

1. 研究開始当初の背景

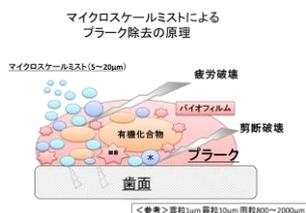
口腔清掃におけるプラークの除去は、齲蝕や歯周病の治療や予防のみならず、口腔機能の維持と回復、呼吸器感染症や消化器感染症の予防にまで深く関与することが報告されている。その重要性和困難さは、『在宅医療における医療機器等ニーズ調査報告書』でも指摘されており、歯科用機器のニーズとして「口腔ケアに不慣れな介護職員でも口腔ケアが出来るようなもの、ケアを行うことの多い家族などに負担にならないような口腔ケア用品」が望まれている。しかしながら、現在まで、一般的な歯ブラシやその他の補助清掃用具による完全なプラーク除去は健常者においても訓練と技術を要し、高齢者、身体の不自由な方においては更に困難である。また、ウォータージェットに代表されるプラーク除去機器は、高圧のため物理的な侵襲が大きく、歯肉を口腔軟組織への応用が困難であり、歯牙・硬組織にその応用が限られている。

医療から介護へと歯科医療における需要が多様化してきている現状の中で、簡便かつ効果的にプラーク除去を行い得る新たな口腔清掃システムの開発・実用化は、超高齢社会に突入した我が国において、歯科医療、口腔保健への展開、公衆衛生学的観点から重要であると考えられる。

我々は、マイクロミストスプレー法による口腔清掃システムの開発を検討してきた。本手法はハイドロダイナミックスの原理に基づいたものであり、水道水を高圧でノズル先端から噴射することにより、30μ径のマイクロミストを形成し、そのマイクロミストにより歯面上、口腔粘膜上に形成されたプラークを除去するものであり、世界初の技術である。本装置の最大の利点は、マイクロスケールの質の小さいミストを、高速で噴射するため、“人体において痛みとして感じないレベルの低圧”での応用が可能であり、従来のウォータージェットや歯ブラシによる高圧の原理によるプラーク除去法とは全く異なり、歯面・歯髄・歯周組織への為害作用が一切ないことが期待できる。また、複雑な歯列形態や間隙においても、流体力学的な分析によって最適化することで応用が期待でき、在宅や介護施設において誰もが安心

かつ安全に使用し得る、効果的な口腔プラーク除去器の開発が可能であると考えた。

これまで、研究分担者の圓山らは、噴射ノズル形状の決定およびエアアシスト効果の最適化のため、非臨床人工プラーク除去試験を実施し、洗浄試験から得られたデータを基に、ノズルの試作を重ね、ノズル形状の基本設計および基本仕様（流量、吐出圧、ノズルサイズ、エアアシスト角度等）を確定した。また、富士、佐々木らが、顎骨の形状に



関する詳細なデータや、プラーク、歯牙、軟組織の性状等に関する専門的知識を提供し、流体シミュレーションを実施することで、最適化とプラーク除去の原理の解明に努めている。さらに、基本仕様を基に、非臨床および臨床試験に向けてノズルを先端に具備したハンドピース、および装置を小型化した試作機を製作した。

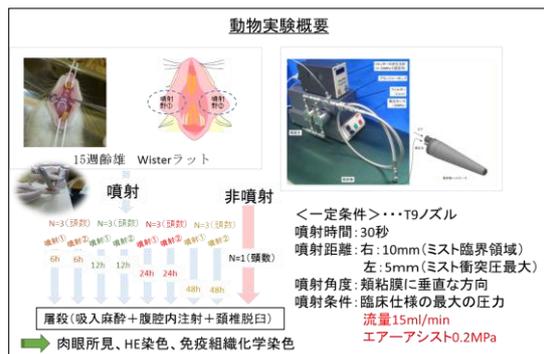
2. 研究の目的

本装置は、医薬品医療機器総合機構の対面助言を受け新規医療機器（クラスⅡ）に該当する。これまで、類似の口腔ケア商品は存在するが、医療機器として承認された機器は無く、有効性や安全性に関する評価方法は皆無である。そこで、臨床応用を見据え、安全性評価のため（1）動物実験モデルを確立し安全性を評価すること、（2）高速のマイクロスケールミストが硬組織に与える物理的損傷を非臨床的に評価すること、有効性評価として（3）本装置のプラーク除去能の評価方法を確立すること、を目的とした。

3. 研究の方法

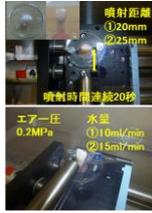
(1) 動物実験モデルの確立と安全性評価

雄性 Wistar 系ラット（15 週齢、体重 280-330g、SLC、日本）を用いて、通法に従い麻酔を行った後、上下顎切歯部に固定糸を用い開口状態に保持し、保定台にて簡易固定した。噴射対象部位として、角化の程度が低い頬粘膜に対し垂直な方向に、ワーストケースを想定し本臨床仕様機で想定される最大流量 15ml/min と最大エアアシスト圧 0.2MPa、および連続噴射時間 30 秒、噴射距離を 5mm（ミスト衝突圧最大）と 10mm（ミスト臨界領域）左右各々に設定し噴射した。急性期および回復期の状態も考慮し 6、12、24、48 時間後に屠殺し、噴射部位の粘膜の肉眼所見およびヘマトキシレン・エオジン染色（以下 HE 染色）、免疫組織化学染色による組織学的所見から安全性を評価した。研究に先立ち、マウス・ラット・モルモット・ハムスターを対象とした実験施設の許可（2015 歯実-001）を新規で取得し、国立大学法人東北大学環境・安全委員会動物実験専門委員会に申請し承認を得た（動物実験承認番号 2015 歯動-060 在宅医療における新規口腔プラーク除去機器の開発）。



(2) 硬組織に対する非臨床安全性評価試験

非臨床プラーク除去試験で用いられるメラミン歯を固定し、ミスト噴射後に走査型電子顕微鏡による表面の観察を行い、物理的損傷の有無について確認した。噴射範囲の同定のため半径 5mm の噴射円領域を設定し、噴射条件は、動物実験および非臨床試験プラーク除去試験の結果も踏まえて、水量を 10ml/min または 15ml/min とし、各々に対して噴射距離を 20mm または 25mm に設定した。連続噴射時間は 20 秒、エアアシスト圧は 0.2MPa に固定した。



非臨床安全性評価試験モデル

(3) 本装置のプラーク除去能の評価

口腔内常在細菌を用いて、シャーレ上にヒト人工プラークバイオフィームを作成し、非臨床プラーク除去試験に準ずる条件下でミスト噴射（エアアシスト有り・無し）し、水単独またはエア単独噴射した場合との比較でその除去能を評価した。

当該装置による口腔プラークバイオフィームの除去能力に関する検討

1 口腔内細菌を用いた人工プラークバイオフィームの作成

2 当該装置による人工バイオフィームの除去 【諸条件での比較】使用ノズル、水量、エアアシスト、噴射距離、洗浄時間 etc



3 除去力の評価 ①染色法を用いた残留細菌量の評価

グラム染色し、残留細菌量を比較する。また顕微鏡を用いた観察



4. 研究成果

(1) 動物実験モデルの確立と安全性評価

肉眼所見において、噴射距離 5mm 群では 24 時間後に発赤を認めたが、噴射直後から潰瘍形成等の物理的損傷は確認できなかった。また、48 時間後には、コントロール群と比較して差異は認められなかった。噴射距離 10mm 群では、いずれの観察期間においてもコントロール群と比較して大きな違いは認められず、噴射距離 10mm では安全であることが示唆された。

動物実験による安全性評価
ラット頬粘膜肉眼所見



噴射角度: 頬粘膜に垂直な方向
流量 15ml/min エアアシスト 0.2MPa

続いて HE 所見において、コントロール群と比較して、噴射距離 5mm では 24 時間後に擬膜形成、血管拡張を、48 時間後には肉芽増生を認めたが、噴射距離 10mm ではほとんど認められなかった。また、免疫組織化学染色では、好中球の浸潤及びマクロファージの発現増加を認めたが、コントロール群との比較から、炎症反応によるものと考えられたが、噴射距離 10mm での発現は軽度であった。噴射

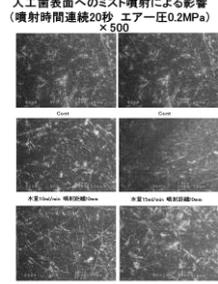
域として設定した頬粘膜は角化程度の低い上皮であり、口腔粘膜において最も感受性が高く、口腔粘膜に対する安全性がある程度担保できると考えられるが、ヒトに対する安全性は臨床試験で確認する必要があると考えられた。

さらに、好中球及びマクロファージの発現のピークからの減少が観察されたことから、創傷から治癒過程に移行したものと考えられ、本モデルが安全性評価モデルとして有用となる可能性が示唆された。(組織切片 Data confidential)

(2) 硬組織に対する非臨床安全性評価試験

全ての条件下で、コントロールとの比較から、人工歯表面へのミスト噴射による物理的損傷は認めなかった。今回の実験で用いられた人工歯であるメラミン歯は、モース硬度が 4 であり、象牙質 (5) やエナメル質 (6~7) と比較しても硬度が低い。

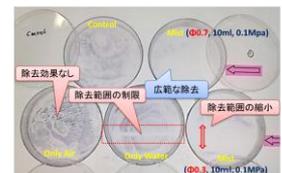
また、今回設定した条件は、全て衝突圧が最大となるワーストケースを想定したものであり、本装置を用いても、天然歯に対する物理的損傷は与えにくいと考えられ、安全であることが示唆された。



(3) 本装置のプラーク除去能の評価

エア単独では、プラーク除去効果が得られないこと、水単独では除去範囲が極めて狭い範囲に制限されることを確認した。ミスト状で噴霧した際には、水単独で噴射した場合と比較して、除去範囲の拡がりを認め、これはミスト化による噴霧範囲の拡がりを示すと考えられた。また、模型実験の結果と同様に、エアアシストによりミストを加速することでプラーク除去効果が向上することを確認した。本結果は、顎模型を用いた洗浄試験の結果と矛盾せず、本装置の除去能が示された。

プラーク除去効果の有効性・妥当性の評価について



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 件)

〔学会発表〕 (計 件)

〔図書〕 (計 件)

〔産業財産権〕

○出願状況 (計 1 件)

名称：洗浄用微細ミスト生成装置、口腔内洗浄装置、ノズル、口腔内洗浄方法、および、洗浄用微細ミスト生成装置の洗浄用微細ミスト生成方法

発明者：圓山 重直、佐々木 啓一、
岡島 淳之介、守谷 修一、石本 淳、
太田 信、伊賀 由佳、富士 岳志、
竹内 裕尚

権利者：国立大学法人東北大学
株式会社モリタ製作所

種類：PCT 国際特許出願

番号：PCT 番号：PCT/JP2015/60114

国内出願番号：特願 2015-516366 号

出願年月日：2015 年 3 月 31 日

国内外の別： 国内移行

○取得状況（計 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

富士 岳志 (FUJI, Takeshi)
東北大学・大学院歯学研究科・助教
研究者番号：20549323

(2) 研究分担者

佐々木 啓一 (SASAKI, Keiichi)
東北大学・大学院歯学研究科・教授
研究者番号：30178644

圓山 重直 (MARUYAMA, Shigenao)
東北大学・流体科学研究所・教授
研究者番号：80173962

竹内 裕尚 (TAKEUCHI, Yasuhisa)
東北大学・大学院歯学研究科・助教
研究者番号：80586511
(平成27年度まで)