

## Minimal intervention の概念に基づくう蝕の制御

佐野英彦

北海道大学大学院歯学研究院歯科保存学教室

### 1 Minimal intervention の概念に不可欠な歯質接着のグローバルスタンダードへの道とその後

2000年にTyasらによって提唱されたMinimal interventionの概念[1]の基本は、1980年にすでにFusayamaによって出版された成書に詳細に記述されている[2]。これは、う蝕の治療に際し、感染歯質のみを除去して、歯質接着性を有するコンポジットレジンで修復していくという今までにない画期的な治療法であったが、70年代の日本発のコンセプトでということもあり、これが直ちに世界に広がっていくものではなかった。

1970年代より総山のコンセプトは国内では広く認知され、これをもとに国内での産学共同研究が盛んに行われ、その成果をもとに、世界で初めての充填用象牙質接着性コンポジットレジンが本邦で臨床使用され、これが英文論文となって世界に発信された[3]。この製品は、現在の基準で考えると、接着材の性能やコンポジットレジンの物性において、大幅に劣後しており、そのためもあって世界で広く使われることはなかった。これに続く1980年代は、Minimal interventionに重要な象牙質接着材の研究開発は主として日本で行われていたが、欧米では象牙質を前処理（エッチング等）することはほとんど禁忌と考えられており、日本でのエビデンスが積み重なることで（3M社、私信）、米国の企業も1980年代後半から1990年初頭にかけて、象牙質接着材の開発に参入するようになってきた[4]。

象牙質接着に関わる理論的なバックボーンは中林が提唱した樹脂含浸層であり[5]、1990年代には質の高い樹脂含浸層を接着界面ことが目標となってきた。同年代に、接着の質（接着強さや封鎖性）を評価するスタンダードな試験法として、Microtensilebond test[6]やNanoleakage (test)[7]が世界中で用いられ、象牙質接着材の性能が、1990年代から2000年代にかけて格段に進化した。

1992年にコネチカット州の開業医であるKanca（1992）が見出したwet bonding（moist bonding：現在ではetch & rinse）は、瞬く間に欧米で広がり、1990年代では欧米での接着のデファクトスタンダードとなった[8]。他方、同時期に日本では、歯に優しいself-etchingというアプローチが提唱され[9]、1990年代から2000年代にかけてより、これら2つの接着手法のグローバルスタンダード争いが行われてきている（moist vs self）。

Etch & rinseシステムは市場価格が安価であり、技術開発上で特許の制約が少ないこと、加えて材料の組成が単純であることから、欧米の多くの企業から数多くの製品が上市された。しかし、テクニクセンシティブィティ[10]や接着耐久性[11]に難点があり、本邦では広く使われることはなかった。2000年代に入ると、日本からのオピニオンリーダーが世界の各地で講演を行うようになり、self-etchingアプローチが広く世界で認知されるようになってきた。この頃から、臨床の場では簡略化された接着システムへの需要が多くなり、当初の3ステップシステムから、2ステップシステム

[12]へと変化し、最終的には1ステップのユニバーサルシステム[13]という形に行き着いている。

このような絶え間ない接着システムの開発の中で、接着のグローバルスタンダードは1ステップシステムに向かっており、そのメカニズムから、日本が推奨してきたself-etchingアプローチの優位性が認められてきたと言えることは特筆的である。今後の展望としては、他の産業分野と異なり、中国からの開発競争等への参入は限定的であると考えられるが、欧米の産学連携による巻き返しが予想され、グローバルスタンダードを尊重しつつも、彼らによるマーケティング戦略や特許戦略等で、利益率の高い日本の接着材の持つシェアを奪いに来ると考えられる。従って、今後とも、絶え間ない日本発の産学協同による研究成果を出し続けていく必要がある。

## 2 接着性審美修復材料の開発、う蝕象牙質の再石灰化誘導、生体機能性材料による二次う蝕抑制など

接着性審美性材料として、直接法で用いられるコンポジットレジンと間接法で用いられるセラミック系材料（ポーセレンおよびジルコニア）とコンポジット系材料があげられる。

2020年以降の修復用コンポジットレジンの開発目標の一つは、単色で全ての窩洞に対応できることを目的としたユニバーサルシェードタイプの臨床応用である。これらは、顔料を用いない構造色（トクヤマデンタル）[14]を用いたタイプや顔料を含有しつつカメレオン効果（3M, GC, クラレ社）（文献なし）に期待したタイプに分けられ、続々とこれら製品がリリースされている。現時点では、これらユニバーサルシェードタイプのコンポジットレジンA1～A3色の歯に対しては、色調適合性が比較的良好だが、A4色のような暗い色の場合は色調適合が劣っている[14]。今後、ユニバーサルシェードタイプのレジンが進化することで、単一ペーストによる修復や単一色レジブロックによるCAD/CAM修復が現実味を帯びてくる可能性がある。

国内では、保険診療に用いられる金属の高騰やオピニオンリーダーによる宣伝効果等もあり、直接法修復が間接法修復に対して優位にある。しかし、世界では、コンポジットレジン修復の適応拡大はあるものの[15, 16]、直間比率は1:15から1:25とも言われている[17]。また、MIとは真逆の方向性を見せるNonretentive Bonded Ceramic Partial Crownというアプローチも提唱されてきており[18]、臨床的な長期予後が良ければ必ずしもMIである必要がない（Van Meerbeek 2019, 私信）という見解もある。間接法修復に関わる研究はセラミック系あるいはレジン系の材料と歯質との接着に関する研究が、近年日本の補綴領域[19, 20]で多数発表されている。

う蝕象牙質の再石灰化誘導に関する研究は、古くは総山理論に関連して行われたMiyachiらの研究がある[21]。これは、う蝕検知液にてう蝕象牙質表層を除去しポリカルボキシレートセメントで仮封3ヶ月後に、窩底象牙質に再石灰化が認められたという内容である。この当時から、象牙質再石灰化の定義は曖昧であったが、この発表では窩底部の硬さが増加し、そのCa濃度が増加したことを象牙質の再石灰化の根拠としている。しかし、Ca濃度の増加が、Hapの再生が行われたことの直接的な証明にはなっていないこと、硬さの増加に関しても基準点が曖昧であること、また多くのう蝕象牙質では透明層の存在により象牙透過性が限りなく0に近く、歯髄からの水分や

Caの供給はあり得ないこと、そのためCaの濃度増加は辺縁漏洩に起因するのではないか(ポリカルボキシレートセメントはZnを含有しているためMMPインヒビターの働きがあり2次う蝕になっていなかった可能性あり:筆者)、などの疑問点等が指摘されていたこともあり、この研究の追試は行われることはなかった。

脱灰象牙質を再石灰化していくという試みは、etch & rinseシステムを用いて接着界面の観察を行っている研究グループからも検討が加えられている[22]。接着操作時にリン酸処理を行うと、脱灰象牙質が露出し、新たに形成されたコラーゲン線維間の空隙にレジンが浸透しきれないという現象が起こる。この空隙を、人工的にHApで埋めていこうというアプローチである。彼らは実験室的には、象牙質表層の脱灰層(数 $\mu\text{m}$ )をHapで置き換えていくことには成功しておりある意味で脱灰象牙質の再生とも言えるが、残念ながら臨床応用には至っていない。

In vivoで再石灰化を試みる研究は、セメントの成分を積極的に再石灰化のソースとして用いる方向へのシフトが見られている[23, 24]。これらの研究でも硬さや、Ca濃度を用いて評価しているが、象牙質コラーゲン線維状にHap結晶が適切に露出し、象牙質再生的な像を示すに至っていない。

近年は、ガラスイオノマーセメントやバイオグラスを用いて再石灰化を試みる研究も多数みられるが、象牙質の再生に近いような結果は得られていない。臨床的には、象牙質う蝕に対してガラスイオノマーによるART修復を行うことで、う蝕象牙質を残置しても脱灰が進もことなく良好な長期の臨床予後が得られるというエビデンスが得られている[25]。この結果をもとに新たな材料の開発も試みられている[26]。他方、う蝕象牙質に存在する細菌の口腔内における栄養の供給源を断つことで長期的に良好な予後が得られたというエビデンスもある[27]。このような、う蝕処置を行うことで、臨床的にはう蝕象牙質の再石灰化を狙うこと[28]もMIの一つの形と言えるであろう。ガラスイオノマーセメントやバイオグラスの効用として、接着界面での脱灰象牙質への持続的なセメント硬化反応の寄与に関する研究も最近行われるようになってきている。

生体機能材料等による2次う蝕抑制効果に関しても、抗菌成分の寄与[29]は明らかではあるが、バイオグラスからの溶出成分がなんら抗菌作用に寄与しない場合[30]においても、適切なシールが得られれば2次う蝕抑制効果が得られる可能性が考えられる。この観点から、修復物のwall legionやsurface legion形成を抑制する生体材料を探索していくことは今後の研究の方向性としては有用であると考えられる。

利益相反:なし

## 参考文献

- [1] Tyas J et al, Int Dent J, 50:1-12, 2000. (IF:2.512, 被引用回数 412)
- [2] Fusayama T. New Concepts in Operative Dentistry, Quintessence Publishing Co., 1980.
- [3] Inokoshi S, J Dent Res, 61: 1014-1019, 1982. (IF:6.166, 被引用回数 34)
- [4] Sano H et al, Japanese Dental Science Review 56: 2, 4-31, 2020. (IF:6.468, 被引用回数 34)
- [5] Nakabayashi N et al, J Biomed Mater Res, 16: 265-273, 1982. (IF:-, 被引用回数 1009)
- [6] Sano H et al, Dent Mater, 10: 236-240, 1994. (IF:5.304, 被引用回数 593)

- [7] Sano H et al, Oper Dent, 20: 18-25, 1995. (IF:2.44, 被引用回数 498)
- [8] Kanca J, Quintessence Int, 23: 39-41, 1992. (IF:1.677, 被引用回数 624)
- [9] Watanabe I et al, J Dent Res, 73: 1212-1220, 1994. (IF:6.166, 被引用回数 315)
- [10] Sano H et al, Dental Materials J, 17: 51-58, 1998. (IF:2.418, 被引用回数 156)
- [11] Hashimoto M et al, J Dent Res, 79: 1385-1391, 2000. (IF:6.166, 被引用回数 474)
- [12] Van Meerbeek B et al, Dent Mater, 27: 17-28, 2011. (IF:5.304, 被引用回数 776)
- [13] Perdigão G et al, J Esthet Restor Dent, 27:331-334, 2015. (IF:2.843, 被引用回数 53)
- [14] Chen F et al, J Esthet Restor Dent, 54:1902-1914, 2021. (IF:2.843, 被引用回数 2)
- [15] Opdam N et al, Oper Dent, 41: S27-S34, 2016. (IF:2.44, 被引用回数 28)
- [16] Opdam N et al, J Dent Res, 93:943-949, 2014. (IF:6.166, 被引用回数 354)
- [17] Frankenberger R and Van Meerbeek B, J Adhesiv Dent, 21: 387, 2019. (IF: 4.309, 被引用回数 0)
- [18] Politano G et al, J Adhes Dent, 20:495-510, 2018. (IF: 4.309, 被引用回数 19)
- [19] Miyazaki T et al, Journal of Prosthodontic Research, 57: 236–261, 2013. (IF: 4.338, 被引用回数 375).
- [20] Mine A et al, Japanese Dental Science Review 55: 2, 41-50, 2019. (IF:6.468, 被引用回数 32)
- [21] Miyauchi H et al, Bull Tokyo Med Dent Univ, 25: 169-179, 1978.(-)
- [22] Tay FR and Pashley DH, Biomaterials, 29:1127-1137, 2008. (IF:15.3, 被引用回数 247)
- [23] Peters MC et al, J Dent Res, 89: 286-291, 2010. (IF:6.166,被引用回数 64)
- [24] Bresciani E et al, J Dent Res,89: 836-841, 2010. (IF:6.166,被引用回数 22)
- [25] Frencken JE et al, Community Dent Oral Epidemiol, 26: 372-381, 1998. (IF:3.383, 被引用回数 101)
- [26] Takahashi Y et al, Dent Mater, 22: 647-652, 2006. (IF:5.304, 被引用回数 131)
- [27] Mertz-Fairhurst EJ et al, JADA, 129: 55-66, 1998. (IF:3.634, 被引用回数 285)
- [28] Hoshika S et al, Dental Materials,37:106-112,2021. (IF:5.304,被引用回数 3)
- [29] Imazato S et al, Dental Materials,19:313-319,2003. (IF:5.304, 被引用回数 201)
- [30] Yoshihara K et al, Dental Materials, 33: 723-734 2017. (IF:5.304, 被引用回数 21)