

—原著—

抗菌剤添加充填用グラスアイオノマーセメントに関する研究

—圧縮強度, 崩壊率, フッ素溶出性,

走査型共焦点レーザー顕微鏡による観察および抗菌性—

庭 野 和 明

新潟大学歯学部歯科保存学第一講座

(指導: 岩久正明教授)

Study on Glass-Ionomer Restorative Cements

containing Mixed Antibacterial Drugs :

Compressive strength, Disintegration,

Fluoride release, LSM observation and Bactericidal efficacy

Kazuaki Niwano

Department of Operative Dentistry and Endodontics Niigata University Faculty of Dentistry

(Director : Prof. Masaaki Iwaku)

平成12年12月1日受付 12月1日受理

Key words : 抗菌剤 (antimicrobial drug) / グラスアイオノマーセメント (glass-ionomer cement) / 圧縮強度 (compressive strength) / 崩壊率 (disintegration) / フッ素溶出性 (fluoride release)

Abstract: The aim of this study was to reveal the properties of glass-ionomer restorative cements containing mixed antibacterial drugs related to compressive strength, disintegration, fluoride release, surface LSM images and bactericidal efficacy. Metronidazole, cefaclor and norfloxacin were mixed in the ratio of 3:1:1 in potency. Drug mixture was also mixed with GIC powders (two RM-GICs and one conventional GIC) by 0 (as control) , 3, 5, 10 wt% . In the preparation of specimens, each drug-cement combination was hand-mixed in accordance with the manufacturer's instructions specific for each GIC product.

1. Compressive Strength: Compressive strength was determined for specimens stored in distilled water using a universal testing machine at a cross-head speed of 0.75 / min at each storage period . (24 hours, 7 days, 30 days)
2. Disintegration: Cumulative disintegration(%) was determined at 23 hours, 7 days and 30 days respectively.
3. Fluoride Release: The amounts of fluoride released over 24hours were determined with a fluoride ion selective electrode. Readings were taken at 24 hours, 7 days and 30 days after immersion in distilled water.
4. Bactericidal Efficacy: Specimens were placed on the BHI-blood agar plates inoculated with bacteria sampled from carious dentin, and incubated for 7 days at 37°C in anaerobic condition. Inhibition zone was observed. Specimens stored in distilled water for 7 days were also tested.
5. LSM Observation: Specimens were prepared using wet 1200 grid abrasive paper, and observed identically at 1500-fold magnification immediately and after 30 day-immersion in distilled water.

Results

1. The more amount of mixed drugs contained in cements, the greater inhibition zone on BHI blood agar was observed. However, this also resulted in decreased mechanical and physical properties of cements.
2. Increased fluoride release from mixed drug containing GIC was thought to be related mainly to disintegration

of cement matrix.

3. GIC-containing mixed drug should be applied with careful case selection and take into consideration its mechanical and pharmacological properties.

抄録：人口の高齢化に伴い根面う蝕が増加傾向を示すことが報告されている。高齢者には有病者が高率に存在し局所麻酔薬の使用が制限される症例も比較的多い。急性症状の存在しない根面う蝕に対し、細菌感染部を残置しても、その無菌化を試みて歯髄の保存を図る処置法は高齢者の根面う蝕治療において臨床上必要な選択肢であると考えられる。本研究では根面残存感染歯質を無菌化する目的で充填用グラスアイオノマーセメントに三種混合抗菌剤を添加した場合の物性について、その圧縮強度、崩壊率、フッ素溶出性、走査型共焦点レーザー顕微鏡を用いた水中浸漬によるセメント表面の劣化の観察及び抗菌性から検討を行なった。その結果として、抗菌剤の添加量に伴い抗菌剤添加グラスアイオノマーセメントの抗菌性は向上するものの圧縮強度は低下の、崩壊率は上昇の傾向を示すこと、抗菌剤の添加によって増加したフッ素溶出はセメントの崩壊と関連が強いことが明らかとなった。抗菌剤添加充填用グラスアイオノマーセメントは抗菌剤の特性、必要な材料強度を十分に考慮し、症例を選択する事によって臨床上応用可能と考えられた。

緒 言

現在我が国では人口の高齢化が急速に進行しており、65歳以上の老年人口は2010年に22.0%、さらに2020年には26.9%に達すると試算されている¹⁾。高齢化に伴う口腔環境の変化の一つに加齢や歯周疾患に起因する歯肉退縮と、それに伴う根面う蝕の増加傾向があげられる^{2,3)}。露出歯根は複雑な形態を有している⁴⁾ことから、清掃器具が届きにくい部位も多く、徹底したプラークコントロールは容易ではない。また機能障害のある高齢者では歯ブラシ使用が容易でなく適切な口腔清掃が困難な場合も多い。加えて象牙質はエナメル質に比べてう蝕抵抗性が低いことから^{5,7)}、歯根面では初発う蝕だけでなく修復後の2次う蝕が発生し易い。さらに歯根面では歯冠部に比べ歯髄までの歯質が薄く、う蝕が複数の歯面に及ぶことが多い⁸⁾ため、感染が歯髄に及び易い。

一方、高齢者では虚血性心疾患、脳血管障害、高血圧などのリスクが多いことから⁹⁾、う蝕治療で感染象牙質を徹底削除したり、歯髄処置に際して、局所麻酔薬の使用が制限される症例もしばしば経験する。そのような症例において急性の歯髄症状がない場合、細菌感染部を残置しても、その無菌化を試みて歯髄の保存を図る処置法は臨床上必要な選択肢であると考えられる。

これまでう蝕病巣を無菌化する目的で研究、開発された3種混合抗菌剤は生体親和性に優れた α -TCPセメント¹⁰⁻¹³⁾に添加されて直接覆髄あるいは間接覆髄剤として使用されてきた¹⁴⁻¹⁹⁾。しかしながら、通常歯冠部う蝕では3種混合抗菌剤添加 α -TCPセメントで覆髄後、その上に最終修復物を充填するが、根面象牙質は薄いので窩洞は浅く、両者を積層することは臨床上容易ではない。また α -TCPセメントを単独修復材料として用いるには、その物性が充分ではない。そこで、単独修復物として根面窩

洞への応用可能な修復材料に抗菌剤を添加する試みが考えられる。

グラスアイオノマーセメント(以下 GIC)はフッ素徐放性を有し²⁰⁻²²⁾、近接した歯質の耐酸性向上に寄与する²³⁻²⁶⁾などの理由から従来より根面う蝕の修復材料として用いられてきたが、感水性や初期物性などの点で問題があった²⁷⁾。近年、従来型に比べ初期物性、操作性が改良された光硬化型充填用GICが開発され、根面う蝕の充填材料として広く用いられている。そこで本研究は、充填用GICに窩底残存感染歯質を無菌化し、歯髄の保存を図る目的で3種混合抗菌剤を添加した場合の圧縮強度、崩壊率、フッ素溶出性の変化、水中浸漬によるセメント表面の劣化についての走査型共焦点レーザー顕微鏡観察及び抗菌性について検討した。

材料および方法

1. 材料

抗菌剤添加のための充填用GICとして表1に示す3種類のセメントを用いた。3種混合抗菌剤は表2に示すメトロニダゾール、セファクロルおよびノルフロキサシンを力価で3:1:1の割合で配合して作製した。ついで先に作製した3種混合抗菌剤をセメント粉末に対して3,5,10wt%で添加し(以下全てwt%)、各材料付属のセメント液を用いて業者指示の粉液比にて練和を行い実験用試片を作製した。またコントロール群として無添加の試片も作製した。なお光硬化型の材料に対しては光照射器(サンキュアライト;三金社製)を用いて硬化させた。

2. 実験方法

1) 圧縮強度の測定

抗菌剤添加GICの圧縮強度の検討のため、ISO9917(Dental water-based cements 1991-)²⁸⁾に準じて試験を

表1 使用グラスアイオノマーセメント

セメント	Code	製造者	硬化様式	Batch No.	P/L
Fuji Ionomer type II LC	FLC	GC	R	P:190832 L:090831	3.0/1.0
Vitremer	VIT	3M	R	P:19941206 L:19941019	2.5/1.0
Fuji Ionomer type II	FJI	GC	C	P:151021 L:060251	2.7/1.0

R:resin-modified glass-ionomer cement
C:conventional glass-ionomer cement

表2 使用薬剤

一般名	商標名	製造者
Metronidazole	(試薬 99%)	Aldrich
Cefaclor	Kefral Cap. (250mg)	塩野義
Norfloxacin	Baccidal Tab. (200mg)	杏林

行った。練和したセメント泥をCRシリンジ (Centrix社製) を用いて内径4mm, 長さ6mmの透明アクリル製モールドに注入後, スライドガラスにてモールド両端から圧接保持し, 試片を作製した。なお光硬化型の材料に対しては側面3方向より60秒ずつの光照射を行った。練和開始15分後にモールドより試片を除去して余剰部を調整した後, 蒸留水中に浸漬して37℃の恒温槽中に保管し, 24時間, 7日および30日経過後に圧縮試験に供した。圧縮試験は万能圧縮引張り試験機 (Autograph AG-1000D; 島津社製) を用いて, クロスヘッドスピード0.75mm/minにて圧縮強度を測定した。なお試片は各群とも5個作製して測定を行った。

2) 崩壊率の測定

GICの溶解性の検討のためにISO9917では特別な装置を必要とするため, 歯科用グラスポリアルケノエートセメントについて定めたJIS規格 T 6607 [対応国際規格ISO7489²⁸⁾ (Dental glass polyalkenoate cement 1986-1991)] に示される崩壊率試験に準じて直径20mm, 厚さ1.5mmの試片を作製し, 抗菌剤添加GICの溶解性の検討を行った。なお光硬化型の材料に対しては試片作製時に上下面方向より30秒ずつの光照射を行った。さらに蒸留水浸漬23時間後に撤去した試片は再び50ml, 37℃の蒸留水を入れた秤量瓶中に浸漬し, 7日後さらに30日後の崩壊率を同様に測定して累積の崩壊率を求めた。なお試片は各群とも3個作製して測定を行った。

3) フッ素溶出量の測定

直径10mm, 厚さ1mmの試片を作製し, 相対湿度100%, 37℃の密閉容器中に24時間保管した。次いで試片

をプラスチック製試料瓶に入れた10mlの脱イオン水中に浸漬し, 37℃の恒温槽内に保管した。24時間経過後, 試料瓶から5mlの浸漬液を採取し, 0.5mlのpH調整液 (TISAB II; Orion社製) を加え, 複合型フッ素イオン電極 (Model 96-09; Orion社製) を用いて24時間後のフッ素溶出量を測定した。さらに, 試料瓶中の脱イオン水を新しく交換し, 7日後および30日後の測定を行った。7日後および30日後のフッ素溶出量の測定のためには, 測定の24時間前に脱イオン水を交換し, 同様の方法によって測定時の24時間当たりのフッ素溶出量を測定した。なお試片は各群とも5個作製して測定を行った。

4) 走査型共焦点レーザー顕微鏡による観察

各条件で直径9mm, 厚さ1mmの円盤状試片を2個作製した。練和開始15分後に試片の研磨を#1200の耐水研磨紙を用い注水下で行った。流水による洗浄後, 直ちに一方の試片表面を走査型共焦点レーザー顕微鏡 (OLS 1100 Arレーザーシステム; OLYMPUS社製 以下LSM) を用いて観察した。他方の試片は蒸留水中に浸漬し, 37℃の恒温槽内に30日間保管した後に同様な条件で観察を行った。また研磨直後及び30日間水中浸漬後の観察画像の面粗さ (算術平均粗さ: S_{Ra}) をカットオフ値1/3で測定した。なお, 研磨直後の試片を同様に作製し, 走査型電子顕微鏡 (S-430; 日立社製 以下SEM) による観察を行い, LSMの観察像と比較した。

5) 抗菌性試験

臨床上的理由で抜去され, 実験提供の同意を得た, う蝕を有する新鮮抜去歯を抗菌性試験に用いた。低速エンジンを用いて採取したう蝕象牙質削片を滅菌40mMリン酸カリウム緩衝液 (pH 7.0) 中で分散均一化してBHI血液寒天平板に接種した。直ちに硬化後接水していない直径9mm, 厚さ1mmの試片を寒天平板上に置き, 嫌気グローブボックス (model AZ-Hard; 平沢製作所製) を用いて37℃で7日間嫌気培養 (80%N₂, 10%H₂, 10%CO₂) を行い阻止円を観察した。またセメント硬化後の水中浸漬による抗菌性の変化を検討するため, 各セメントで抗菌剤無添加と10%添加の試片を蒸留水中に浸漬し, 37℃の恒温槽内に7日間保管した後, 同様な試験を行い阻止円を観察した。

6) 統計処理

圧縮強度試験, 崩壊率試験, フッ素溶出量の測定の成績については1元配置の分散分析を行い, Tukey法にて危険率5%で多重比較を行った。

成 績

圧縮強度試験の成績を図1に示す。コントロール群の圧縮強度は全てのセメントで7日後に24時間後より有意に高い値を示し、30日後において7日後より有意に低い値を示した。抗菌剤を添加したGICはFJIの24時間後3%添加群以外はコントロール群より有意な圧縮強度の低下を示した。添加量が圧縮強度に及ぼす影響としては、従来型のFJIの30日後で3, 5, 10% 間に有意差を認めないものの、その他の条件で10%添加群は3%および5%添加群より低い圧縮強度を示し、抗菌剤添加量の増加に伴い圧縮強度が低下する傾向が認められた。

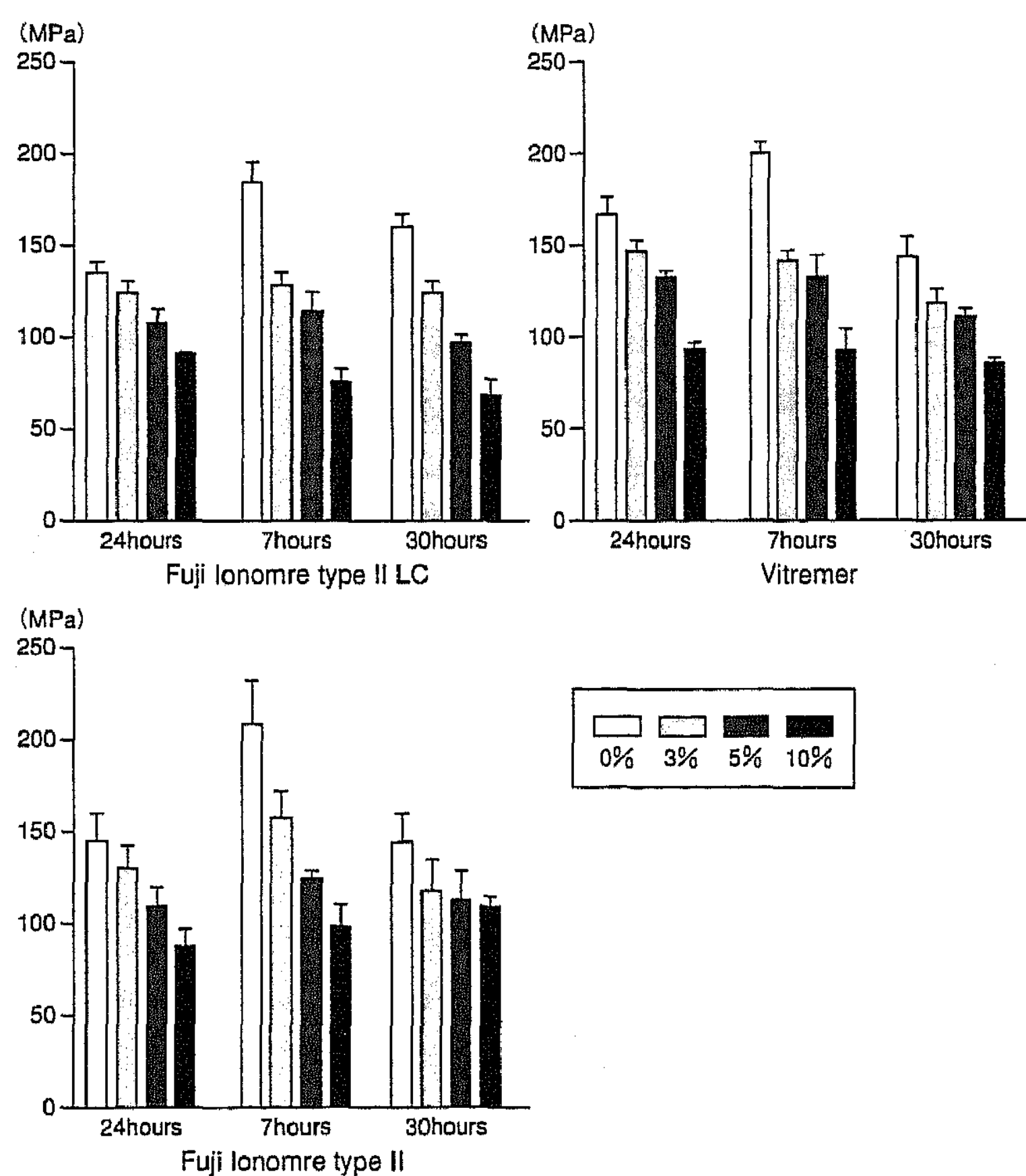


図1 抗菌剤添加GICの圧縮強度

抗菌剤添加群における圧縮強度の経時的変化に注目すると、従来型FJIでは3%添加群でコントロール群と同様な圧縮強度の変化を示した。また10%添加群においても30日後で24時間後より高い圧縮強度を示した。VITでは、いずれの添加群においても24時間後と7日後の圧縮強度に有意差は認められず、30日後の3%, 5%添加群で24時間後と比較して有意に低い値を示した。FLCでは10%添加群で7日後に24時間後より有意に低い圧縮強度を示した。5%添加群では30日後で7日後より圧縮強度が低下した。

崩壊率測定の結果を図2に示す。各セメントの崩壊率は抗菌剤の添加量の増加に伴い上昇する傾向が認められた。抗菌剤添加セメントを比較すると、VITは30日後の3%添加群を除いて他のセメントより大きな崩壊率を示した。

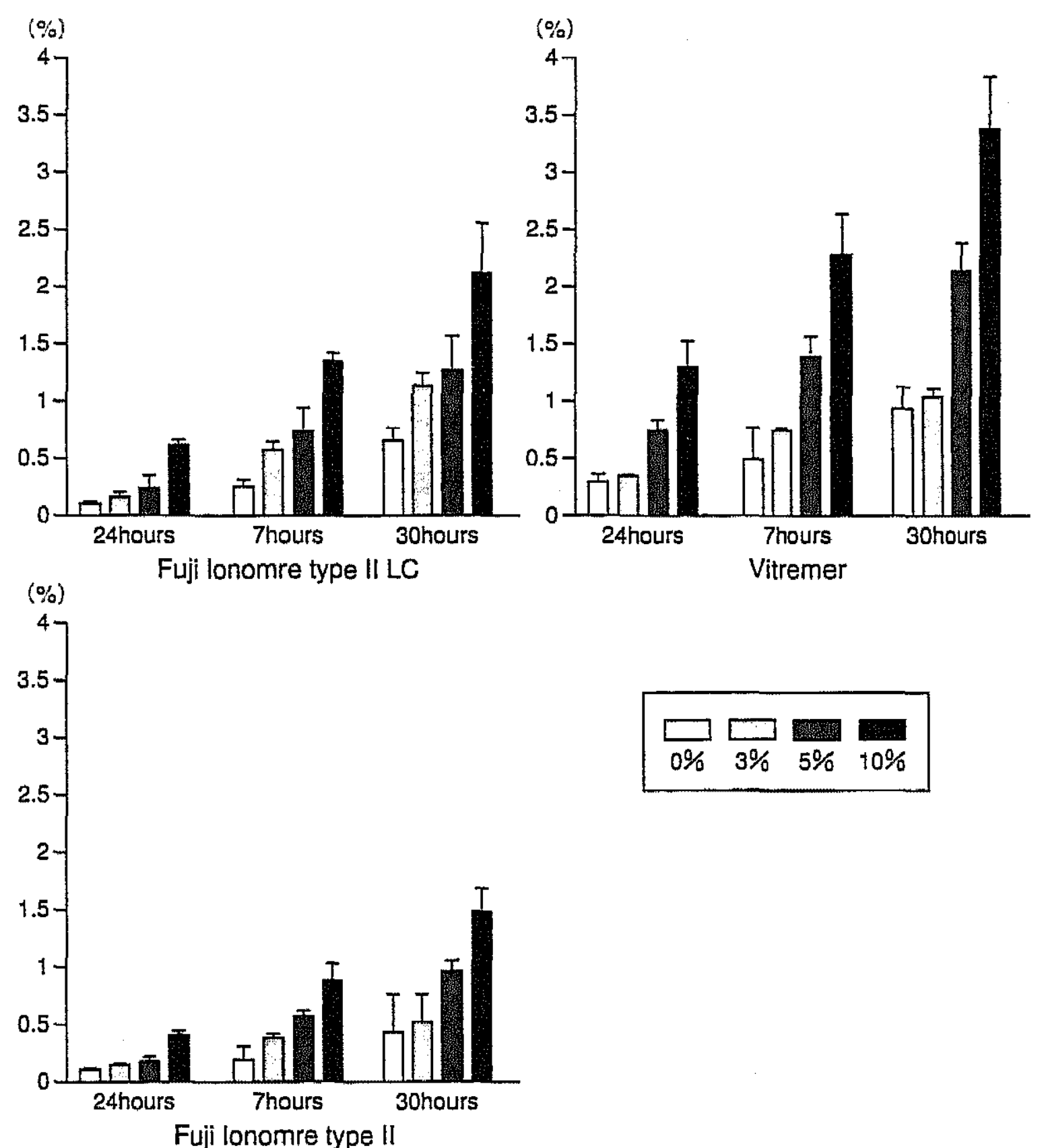


図2 抗菌剤添加GICの崩壊率 (累積)

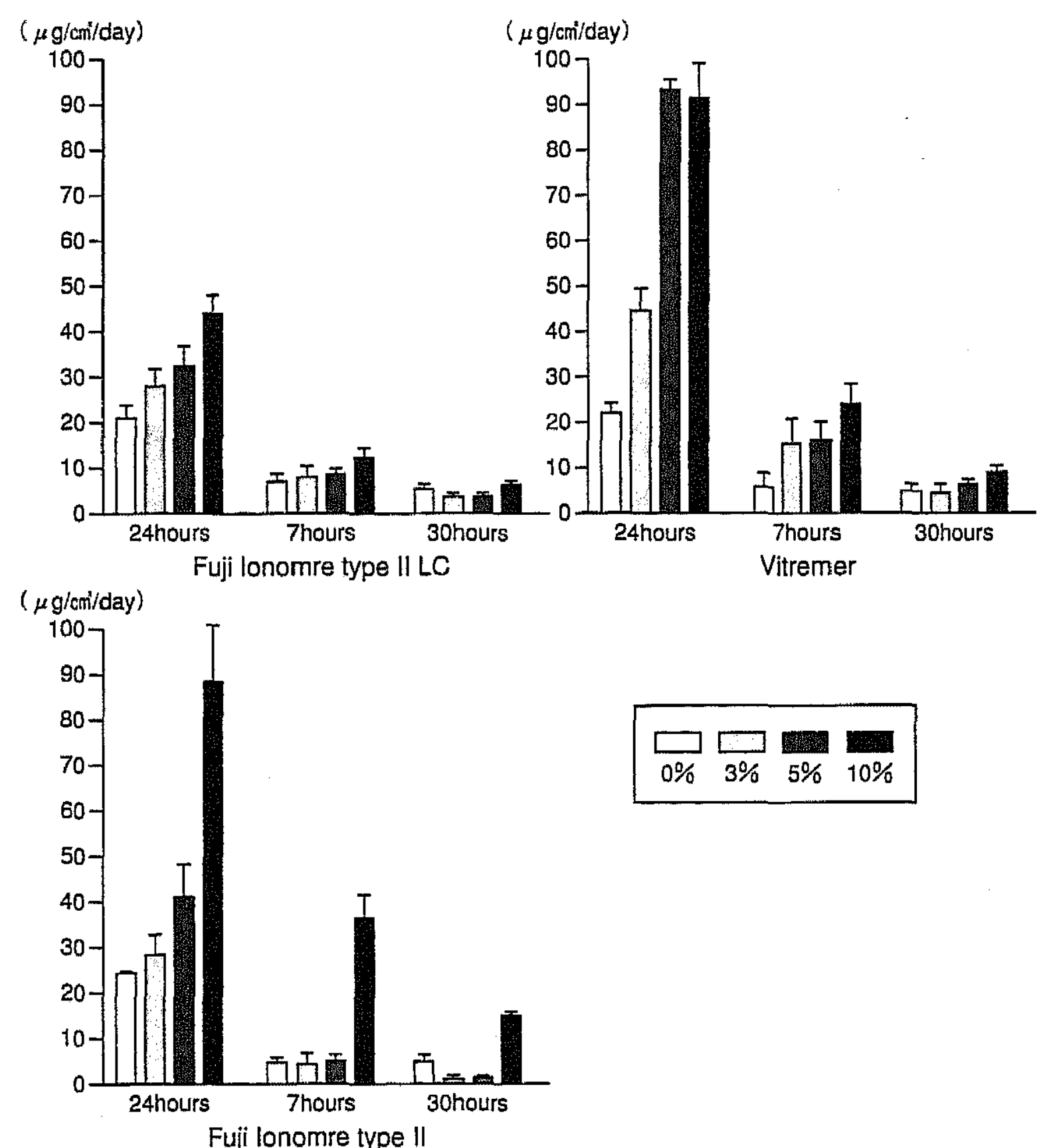


図3 抗菌剤添加GICのフッ素溶出量

フッ素溶出量測定の結果を図3に示す。フッ素の溶出は抗菌剤添加によって阻害を受けず、逆に増加することが示された。フッ素溶出量をコントロール群、5%および10%添加群間で比較すると、24時間後ではVITの5%と10%添加群間のみ有意差が認められないもののその他の群では抗菌剤の添加量の増加に伴いフッ素溶出量が増加した。さらに、7日後あるいは30日後においても、24時間後よりは少ないものの、フッ素の溶出が認められた。各セメントを比較すると、VITとFLCはコントロール群では同程度のフッ素溶出量を示したが、抗菌剤添加群では3%添加群の30日後以外はVITがFLCより大きなフッ素溶出量を示した。10%添加群ではFJIが7日後、30日後で他のセメントより大きなフッ素溶出量を示した。

走査型共焦点レーザー顕微鏡による観察像を図4-6に示す。研磨直後の観察像では抗菌剤添加量による表面形状の差異は明らかでなかった。30日間の蒸留水浸漬後の観察像ではセメントマトリックス部が侵蝕を受けている像が全ての条件の試片で観察された。また抗菌剤を添加したセメントでは添加量の増加に伴い研磨時の線条痕を有するアルミノフルオロシリケートガラス粒子が減少し、ガラス粒子の脱落によると思われるセメントマトリックス部の窪みが増加している状態が観察された。

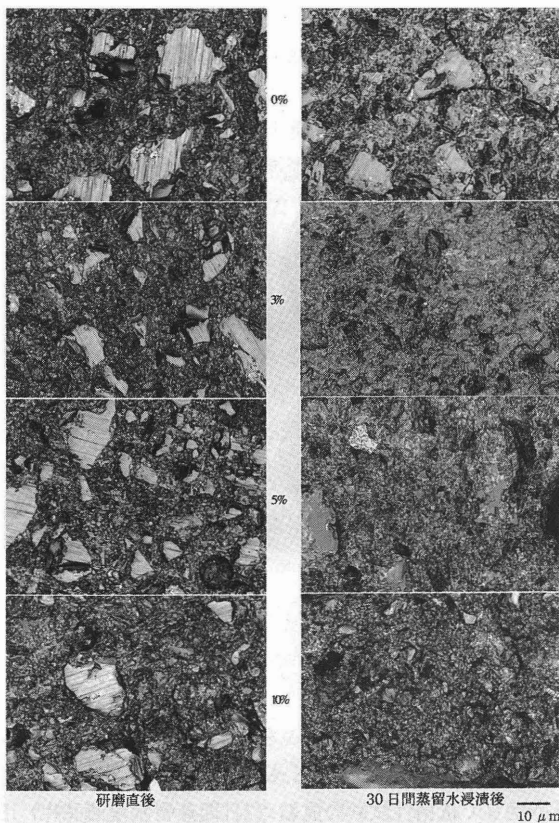


図4 走査型共焦点レーザー顕微鏡によるFuji Ionomer type II LC表面の観察像

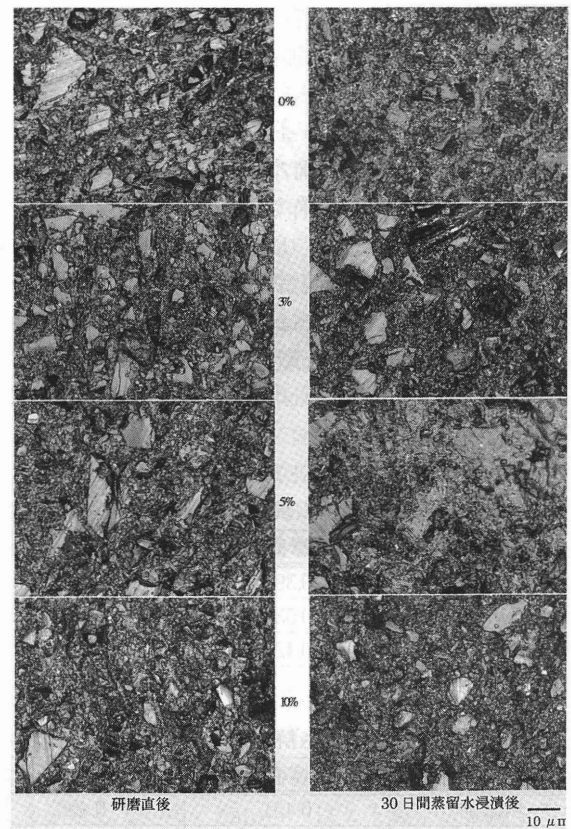


図5 走査型共焦点レーザー顕微鏡によるVitremer表面の観察像

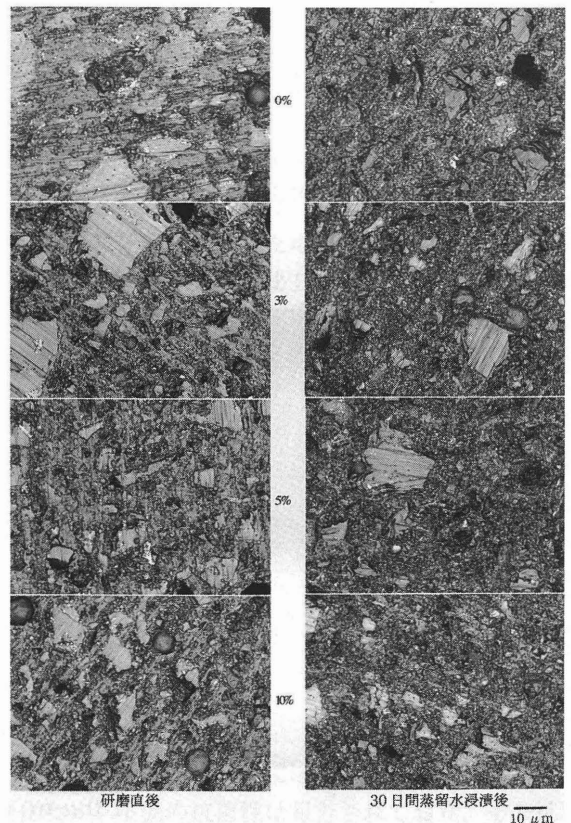


図6 走査型共焦点レーザー顕微鏡によるFuji Ionomer type II 表面の観察像

LSM観察面の面粗さ解析の成績を表3-5に示す。無添加群、3%及び5%抗菌剤添加群において、若干の粗さの変化が認められるものの、 $1\mu\text{m}$ 以下の変化で抗菌剤添加の影響は、明らかでなかった。

SEMによる比較観察(図7)では、試片作製時の金蒸着やSEM観察中の真空操作による水分の蒸散により発生した亀裂がセメントマトリックスやセメントガラス内部あるいは両者の界面に観察されたが、走査型共焦点レーザー顕微鏡による観察では、亀裂像はほとんど認められなかったことから、走査型共焦点レーザー顕微鏡が本実験材料のような含水性セメントの観察に有用な手段であることが明らかになった。

表3 Fuji ionomer type II LC 試片の面粗さ解析の成績(SRa)

抗菌剤添加量	研磨直後	30日後
無添加	0.391	0.379
3wt%	0.532	0.302
5wt%	0.428	0.533

(μm)

表4 Vitremer 試片の面粗さ解析の成績(SRa)

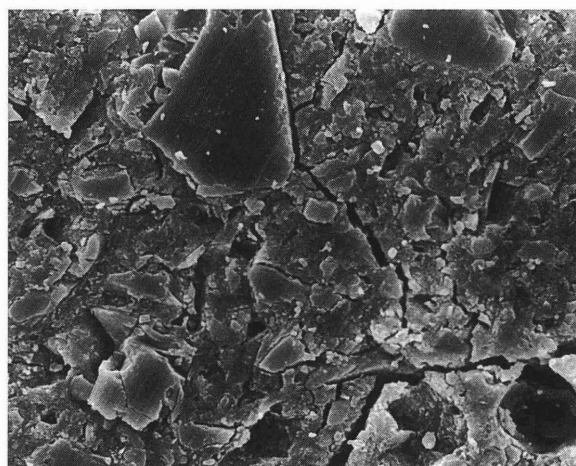
抗菌剤添加量	研磨直後	30日後
無添加	0.451	0.496
3wt%	0.385	0.533
5wt%	0.529	0.394

(μm)

表5 Fuji ionomer type II 試片の面粗さ解析の成績(SRa)

抗菌剤添加量	研磨直後	30日後
無添加	0.399	0.426
3wt%	0.295	3.85
5wt%	0.285	0.495

(μm)



10 μm

図7 SEMによる観察像(Fuji ionomer type II 研磨直後)

抗菌性試験の成績を図8, 図9に示す。BHI血液寒天平板へは、う蝕象牙質より採取した細菌を接種しており、細菌が単一の菌種でないことから阻止円は多重に形成された。水中浸漬を行わない試片を用いた抗菌性試験では、いずれのセメントにおいても3%以上の抗菌剤添加群で明瞭な阻止円を認め、阻止円の大きさは添加量が多い試片ほど増大する傾向を示した。また抗菌剤無添加の硬化セメント試片にもごくわずかな阻止円が観察された。7

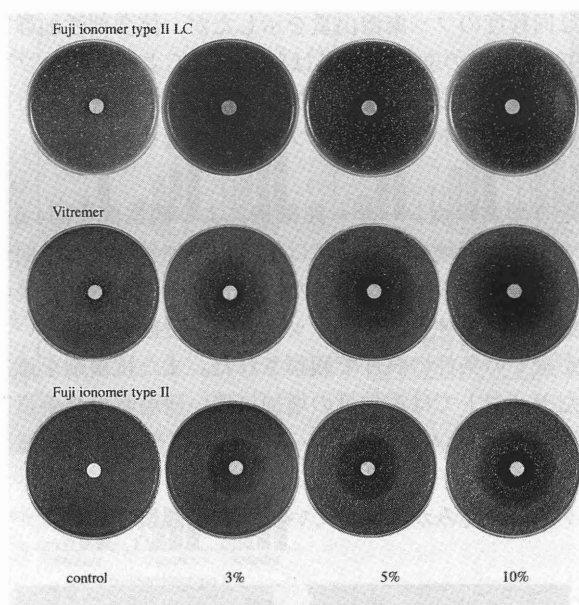


図8 抗菌性試験の成績(乾燥試片)

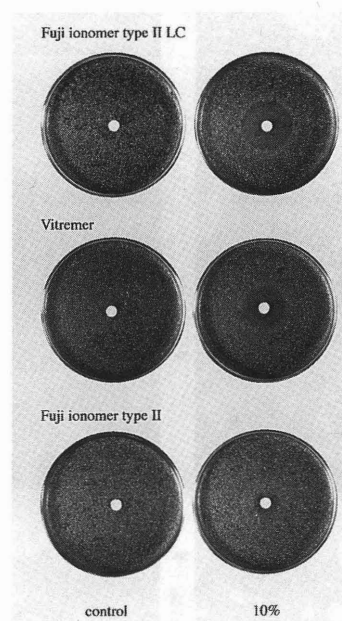


図9 抗菌性試験の成績(7日間蒸留水浸漬試片)

日間水中浸漬を行った試片の抗菌性試験において無添加群では阻止円が認められなかった。10%添加群ではVITとFLCで試片周囲に阻止円の形成を認めたが、FJIの周囲には明瞭な阻止円は形成されず、水中浸漬を行った場合、材料により経時的な抗菌剤溶出の挙動が異なることが明らかになった。

考 察

1. 圧縮強度について

本実験でコントロール群は7日後で24時間後より高い圧縮強度を示した。実験に供した3種のセメントは酸塩基反応による硬化機構を有しており、その反応が比較的長期に渡って進行することを反映したものと考えられる²⁹⁻³⁰⁾。

またコントロール群では、30日後に7日後より圧縮強度が低下する現象が観察された。これはWilliamsとBillington³¹⁾がマレイン酸やアクリル酸などの共重合体(copolymer)を高分子有機酸として含有するGICでの報告に相当する挙動と考えられる。圧縮強度低下の機序としては水中浸漬により試片に吸水が起こり、その吸水による水分がある種の可塑剤として働く可能性、セメント成分の加水分解による可能性などが示唆されている³²⁻³³⁾。

抗菌剤添加時の圧縮強度の低下は従来型GICでは薬剤粉末がセメントマトリックスに分散されたことによる構造欠陥が主な原因と考えられる。

光硬化型GICに抗菌剤を添加した時に認められる圧縮強度の低下も、同様な機序が主な要因と考えられるが、本実験においてコントロール群で観察される7日後における圧縮強度の増加が抗菌剤添加光硬化型GICでは阻害される傾向が認められること、また新野ら³⁴⁾がメトロニダゾール添加光重合型低粘性レジンの硬化時間がメトロニダゾール添加量の増加と共に長くなり、表面硬さも低くなる傾向を示すことを報告していることから、VITにおけるDark Cureと呼ばれる光照射で未重合のまま残されたHEMAや高分子有機酸に導入されているメタクリロキシ基を反応させる化学反応機構³⁵⁻³⁶⁾やFLCにおける過酸化物と三級アミンの組み合わせによる同様な反応機構³⁷⁾に対し添加された抗菌剤が阻害的に働いている可能性も考えられる。

2. 崩壊率、フッ素溶出量の変化及び走査型共焦点

レーザー顕微鏡による表面観察について

GICのフッ素溶出機序については浸漬直後の試片表面からの溶出、セメント内からの拡散によるものおよびセメントの崩壊によるものがあるとされる³⁸⁻⁴⁰⁾。小出ら⁴¹⁾はGICが練和開始から蒸留水に浸漬するまでの時間が短い場合のフッ素の溶出はセメントの崩壊との関連性が強いことを報告しているが、同様に本実験での崩壊率も抗

菌剤添加量の多い群ほど上昇しており、抗菌剤添加によって増加したフッ素溶出は、セメントマトリックスの崩壊と関連が強ことが示唆される。崩壊率の上昇の原因としては添加薬剤の溶出によるセメントの多孔化がおり、接水面積が増加し、セメントマトリックスの崩壊とアルミノフルオロシリケートガラス粒子の脱落が促進されたことが主な原因と考えられる。走査型共焦点レーザー顕微鏡を用いた水中浸漬後のセメント表面の観察でも考察と同様な劣化像が得られている。

また小松⁴²⁾はVitremmerで光照射をせずに硬化させた場合に認められるフッ素溶出量増加の原因として、水に対しての安定性の低下と共にマトリックス中のレジン成分の分子量の相違がフッ素の拡散に影響した可能性を示唆している。抗菌剤添加が光硬化型GICのレジン成分の重合反応に与える影響についてはさらなる検討が必要と思われる。

3. 抗菌性について

MeiersとMiller⁴³⁾は裏層用Resin Modified GIC(以下RM-GIC)でセメント泥よりも液単体の方が抗菌性が強いことを報告し、培地中への拡散能が抗菌性に影響することを示唆している。Satoら⁴⁴⁾はヒト健全抜去歯を用いて、スメアー層を除去した根管象牙質に3種混合抗菌剤が良好な薬剤浸透性を示すことを報告し、また岩久ら⁴⁵⁾はメトロニダゾール含有 α -TCPセメントのヒトう蝕象牙質に対するin vivoでの抗菌性に関して2年間の観察を行った結果、う蝕病巣の無菌化が観察期間を通じて得れたことから、メトロニダゾールがう蝕象牙質深部まで浸透していることを示唆しており、3種混合抗菌剤が高い拡散性を有していることは明らかである。臨床では窩底に感染象牙質を残置した場合、その部位は気銃による乾燥を行っても水分が滲出しやすく、かなり湿潤した状態にあることが考えられる。そこに接した抗菌剤添加GICから溶出した薬剤が主に水分を媒体として感染象牙質中に浸透していくことが本法による殺菌作用の機構と考えられていることから、残存感染歯質の無菌化のためには、セメントからの抗菌成分の拡散が必要である。

3種混合抗菌剤の抗菌性がGICに添加後も保持され、またGICから抗菌剤の拡散が起きることが抗菌性試験の結果から示されたことから、GICが3種混合抗菌剤の基材として使用可能と判断される。

桐生ら⁴⁶⁾はセルフエッチングプライマー(LBプライマー及びEDプライマー;クラレ社製)が、窩底部に残置した感染象牙質中の細菌に対し、少なくとも0.5mmの深さまでは、殺菌力を有することを報告している。GICの未硬化セメント泥の抗菌性は報告されており、その抗菌性の要因は硬化前のセメント泥が低pHであること、フッ化物あるいはその他の含有化学物質によるとされてい

る^{43), 46)}。しかしながら抗菌剤無添加のGICが硬化前にどの程度の深部まで感染象牙質中の細菌を殺菌可能であるか不明であること、また本実験で用いた硬化セメントの阻止円が抗菌剤添加群に比べて非常に小さかったことから、感染象牙質を意図的に残置するにあたっての適応症例は、より限定されると考えられる。

4. 臨床応用について

充填用GICは、3種混合抗菌剤の添加により圧縮強度の低下や崩壊率の増加が起こるものの、5%添加時ではメトロニダゾールを同率で添加した α -TCPセメントの約2倍の圧縮強度を有している。3種混合抗菌剤の基材の選択は、直接覆髄への応用時における生体親和性や歯質欠損量、咬合咀嚼力あるいは経過観察期間などの要求を考慮して行う必要があるが、本材料を使用する症例ではう蝕によって大きな歯質欠損が生じていることから材料強度が向上することは残存歯質を補強し、破折に対する抵抗性に有利に働くと考えられ、特に咬合力の影響が大きい窩洞には必要な要件であると考えられる。ISO 9917によれば、充填用GICは圧縮強度が130MPa以上要求され、圧縮強度試験の結果、3%添加群はほぼ要求を満たす成績を示したが5%添加群では規格値以下の圧縮強度まで低下した。しかしながら充填用GICは小児では咬合面窩洞にも適応され、そのため咬合力を考慮した値が規格にも反映されている。咬合力の影響のより少ないと考えられる根面う蝕症例では、添加率を5%で使用し、残置感染象牙質の無菌化を確実にこなうことは抗菌性をより重視する観点からは有利であると考えられる。

またJIS規格 T 6607の崩壊率の規格値を3%添加群では完全に、5%添加群においてもほぼ満たしている。

以上のことから3種混合抗菌剤を3%ないし5%の添加量で充填用GICに添加することによって充填用GICとしての特性を比較的損なうことなく適応した部位の残置感染象牙質を無菌化がすることが可能と考えられる。しかしながら今回の実験では抗菌剤に最も多く配合されるメトロニダゾールに99%試薬を用いたが、入手が容易な経口投与用錠剤では、錠剤の約半分は賦形剤等であり本実験と同様な力価でセメント重量の10%を配合するとさらに物性が低下し、GICを基材とした長所が失われることが予想される。

一方、本材料の抗菌性の主体は抗菌剤であり、窩底部では閉鎖環境のため添加された抗菌剤についての配慮はさして問題とはならないが、修復物の表層ではセメントに含まれた抗菌剤が口腔内に対し解放された環境に置かれることになる。また本実験で少なくとも7日間の水中浸漬後においても抗菌材添加セメントからの抗菌成分の溶出が認められたことから、その使用にあたっては修復時点で薬剤アレルギーに対する注意が必要であると共

に、持続的な抗菌剤の溶出による耐性菌の発生に対しても配慮が求められる。本材料によって残置感染歯質の無菌化をおこなった場合は可能であれば本材料の表層の一部または全部除去し、薬剤を含まないGICあるいはコンポジットレジン等による再修復を行って、本材料を口腔内に対し解放される期間を個々の症例でできるだけ短期間とすることやセメント表面からの抗菌剤の溶出を遮断するコート材等の検討が必要と考えられる。

Horiら⁴⁷⁾は仮着材に3種混合抗菌剤を添加し、テンボラリークラウンを応用して残置感染歯質を無菌化する方法について報告をおこなっており、良好な結果を得ているが、辺縁漏洩が存在した症例では無菌化が阻害されたと報告している。Mertz-Fairhurstら⁴⁸⁾は感染象牙質を残置して修復した臼歯咬合面小窩裂溝う蝕の10年後の臨床予後の比較検討を行い、う蝕の進行、再発には修復物の辺縁封鎖性が大きく関与する事を示した。Mertz-Fairhurstらの臨床研究はう蝕の進行がレントゲンで象牙質の1/2に達していない症例を対象としており、また臼歯咬合面窩洞であることから窩洞全周がエナメル質であったことを考慮すべきであるものの、本材料の使用に際して辺縁封鎖性が臨床予後に大きく関与することが示唆される。

Weerheijmら⁴⁹⁾は臼歯咬合面小窩裂溝う蝕をう蝕象牙質を残置してアマルガムあるいはRM-GICによって修復し、2年後の修復物下の残置う蝕象牙質に対する細菌学的検索の結果およびMertz-Fairhurstらの報告に対する批判的解釈から、う蝕象牙質の完全除去を推奨している。近年、接着性歯科材料の改良が進み、優れた辺縁封鎖性を有する材料を臨床で用いることが可能となり3種混合抗菌剤本来の効果を比較的容易に享受することが可能となりつつある。無髄歯は外部からの侵襲に対する知覚や防御反応の喪失をはじめ、様々な要因から長期に渡る良好な予後は必ずしも期待できない。感染象牙質の無菌化によって歯髄の保存を図る3種混合抗菌剤の臨床応用は、非常に重要な進行う蝕への処置法であると考えられる。またその良好な予後のためには長期にわたって臨床上的様々な悪条件下でも強固に安定して窩洞を封鎖することが必要と考えられることから、適応症例を選択し、修復術式を正しく行うことが重要であるとともに接着性修復材料のさらなる進歩が望まれる。

結 論

高齢者の根面う蝕治療に際して、残置細菌を殺菌する目的で充填用GICに3種混合抗菌剤を添加して各種物性を調べた。すなわち、メトロニダゾール、セファクロルおよびノルフロキサシンからなる混合薬剤を充填用GICに添加し、その圧縮強度、崩壊率、フッ素溶出量、水中

浸漬によるセメント表面の劣化及び抗菌性について検討し、以下の結論を得た。

1. 抗菌剤の添加により充填用GICの圧縮強度は低下の、崩壊率は上昇の傾向を示した。なお、3wt%の抗菌剤の添加ではISOおよびJIS規格について、前者では若干不足し、後者はほぼ満たす値を示した。
2. 抗菌剤の添加によってフッ素溶出は増加したがそれは崩壊率上昇によるものと考えられた。
3. 走査型共焦点レーザー顕微鏡の観察によれば、抗菌剤添加量の増加に伴い水中浸漬によるガラス粒子の脱落と考えられる陥凹像等のセメント表面の変化が観察された。しかしながら、浸漬に伴う表面粗さの変化については、抗菌剤無添加群と添加群の間に明瞭な差は見られなかった。
4. 抗菌剤を添加した充填用GICはその硬化後においても、う蝕病巣細菌を接種したBHI血液寒天平板上に明瞭な阻止円を形成する抗菌性を示した。なお最も少ない添加量であった3wt%添加群でも明らかな阻止円を示した。
5. 以上の結果から、光硬化型GICへの3wt%程度の3種混合抗菌剤の添加は高齢者の根面う蝕に対して臨床上充分有効な処置法と考えられる。

謝 辞

稿を終えるに臨み、終始御懇篤なる御指導ならびに御校閲を賜りました、新潟大学歯学部歯科保存学第一講座岩久正明教授に対し、謹んで感謝の意を表します。また、本研究の遂行に際して絶えず暖かい御支援、御助言、御協力を戴きました岡本 明講師、韓 臨麟博士、口腔細菌学講座佐藤拓一博士（現 東北大学歯学部口腔生化学講座）ならびに小児歯科学講座松山順子博士と新潟大学歯学部歯科保存学第一講座の皆様に対し、心より厚く御礼申し上げます。

文 献

- 1) 厚生省監修:厚生白書（平成11年度版）社会保障と国民生活. 336-339頁, ぎょうせい, 東京, 1999
- 2) 福島正義, 吉羽邦彦, 山賀雅裕, 佐々木裕道, 日向俊之, 大野篤, 石崎裕子, 和泉裕子, 岩久正明: 成人の口腔疾患に関する疫学調査（第2報）高齢地域における疾病構造. 日歯保誌, 37(5): 1624-1634, 1994
- 3) Douglass CW, Furino A: Balancing dental service requirements and supplies: epidemiologic and demographic evidence. J Am Dent Assoc,

121: 587-592, 1990

- 4) Bower RC: Furcation morphology relative to periodontal treatment. J Periodontol, 50: 366-374, 1979
- 5) Phankosol P, Ettinger RL, Hicks MJ, Wefel JS: Depth of penetration of in vitro root surface lesions. J Dent Res, 64(6): 897-899, 1985
- 6) Hoppenbrouwers PMM, Driessens FCM, Borggreven JPM: The vulnerability of unexposed human dental roots to demineralization. J Dent Res, 65(7): 955-958, 1986
- 7) Featherstone JDB: Fluoride, remineralization and root caries. Am J Dent, 7(5): 271-274, 1994
- 8) 滑川初枝: 根面う蝕の分布とその範囲, 硬さの変化および色調について -抜去歯における観察-. 日歯保誌, 39(2): 456-474, 1996
- 9) 厚生統計協会: 国民衛生の動向・厚生指標 臨時増刊（第46巻9号）. 454頁, 厚生統計協会, 東京, 1999
- 10) 小森谷忠明, 新井秀明, 子田晃一, 岩久正明: α -TCPの口腔領域への応用 -直接覆髄剤としての検討-, 日歯保誌, 29(2): 774-780, 1986
- 11) Ikami K, Iwaku M, Ozawa H: An ultrastructural study of the process of hard tissue formation in amputated dental pulp dressed with α -tricalcium phosphate. Arch Histol Cytol, 53(2): 227-243, 1990
- 12) 鮎川幸雄: 生体親和性直接覆髄剤に対するヒト歯髄の反応, 日歯保誌, 36(4): 1146-1159, 1993
- 13) Yoshida K, Yoshida N, Iwaku M: Histological observations of hard tissue barrier formation in amputated dental pulp capped with α -tricalcium phosphate containing calcium hydroxide. Endod Dent Traumatol, 10: 113-120, 1994
- 14) 子田晃一, 星野悦郎, 佐藤ミチ子, 安藤直美, 岩久正明: メトロニダゾールのう蝕治療への応用（第1報）メトロニダゾールのう蝕象牙質感染細菌に対するin vitroでの殺菌効果と α -tricalcium phosphateセメントに対する材料学的影響. 日歯保誌, 30(1): 147-151, 1987
- 15) 岩久正明, 星野悦郎, 子田晃一, 佐藤ミチ子, 安藤直美: メトロニダゾールのう蝕治療への応用（第2報）う蝕象牙質感染細菌に対するin vivoにおける殺菌効果, 日歯保誌, 30(5): 1444-1448, 1987
- 16) 星野悦郎: う蝕病巣の無菌化. 歯医学誌, 9: 32-37, 1990

- 17) Sato T, Hoshino E, Uematsu H, Noda T: In vitro antimicrobial susceptibility to combinations of drugs of bacteria from carious and endodontic lesions of human deciduous teeth. *Oral Microbiol Immunol*, 8: 172-176, 1993
- 18) 鮎川幸雄: 生体親和性抗菌性直接覆髄剤に対するヒト歯髄の反応 - 混合抗菌剤の改良について-. *日歯保誌*, 37(2): 643-651, 1994
- 19) Yoshida K, Yoshida N, Iwaku M: Effects of antibacterial capping agents on dental pulps of monkeys mechanically exposed to oral microflora. *J Endodon*, 21(1): 16-20, 1995
- 20) Swartz ML, Phillips RW, Clark HE: Long-term F release from glass ionomer cements. *J Dent Res*, 63(2): 158-160, 1984
- 21) Mitra SB: In vitro fluoride release from a light-cured glass-ionomer liner/base. *J Dent Res*, 70(1): 75-78, 1991
- 22) Momoi Y, McCabe JF: Fluoride release from light-activated glass ionomer restorative cements. *Dent Mater*, 9: 151-154, 1993
- 23) Geiger SB, Weiner S: Fluoridated carbonatoapatite in the intermediate layer between glass ionomer and dentin. *Dent Mater*, 9: 33-36, 1993
- 24) Dionysopoulos P, Kotsanos N, Koliniotou-Koubia E, Papagodiannis Y: Secondary caries formation in vitro around fluoride-releasing restorations. *Operative Dentistry*, 19: 183-188, 1994
- 25) Tam LE, Chan GP-L, Yim D: In vitro caries inhibition effects by conventional and resin-modified glass-ionomer restorations. *Operative Dentistry*, 22: 4-14, 1997
- 26) 岡本 明, 韓 臨麟, Jasmin Huque, 岩久正明: フッ素徐放性光硬化型裏層剤に関する研究 - フッ素溶出量, 象牙質への取込みおよびその象牙質耐酸性に及ぼす影響 -, *日歯保誌*, 40(3): 854-861, 1997
- 27) Mount GJ, Makinson OF: Glass-Ionomer restorative cements: clinical implications of the setting reaction. *Operative Dentistry*, 7: 134-141, 1982
- 28) International Standard: ISO 7489 (Dental glass polyalkenoate cements), ISO 9917 (Dental water-based cements)
- 29) Crisp S, Lewis BG, Wilson AD: Characterization of glass-ionomer cements 1. Long term hardness and compressive strength. *J Dent*, 4: 162-166, 1976
- 30) Shen C, Grimaudo N: Effect of hydration on the biaxial flexural strength of a glass ionomer cement. *Dent Mater*, 10: 190-195, 1994
- 31) Williams JA, Billington RW: Changes in compressive strength of glass ionomer restorative materials with respect to time periods of 24 h to 4 months. *J Oral Rehabil*, 18: 163-168, 1991
- 32) Cattani-Lorente M-A, Godin C, Meyer J-M: Mechanical behavior of glass ionomer cements affected by long-term storage in water. *Dent Mater*, 10: 37-44, 1994
- 33) Cattani-Lorente M-A, Dupuis V, Payan J, Moya F, Meyer J-M: Effect of water on the physical properties of resin-modified glass ionomer cements. *Dent Mater*, 15: 71-78, 1999
- 34) 新野三男, 隅田光弘, 須田範彦, 子田晃一, 岩久正明, 星野悦郎: 嫌気性菌とCariology(14)高分子歯面塗布材によるう蝕予防に関する研究. *日歯保誌*, 34 秋期特別号: 9, 1991
- 35) 3M: 3M Vitremer technical product profile, 1992
- 36) U. S. patent No. 5,154,762 ; October 13, 1992
- 37) Kerby RE, Knobloch L, Thakur A: Strength properties of visible-light-cured resin-modified glass-ionomer cements. *Operative Dentistry*, 22: 79-83, 1997
- 38) Kuhn AT, Wilson AD: The dissolution mechanisms of silicate and glass-ionomer dental cements. *Biomaterials*, 6(6): 378-382, 1985
- 39) Fukazawa M, Mitsuya S, Yamane M: Mechanism for erosion of glass-ionomer cements in an acidic buffer solution. *J Dent Res*, 66(12): 1770-1774, 1987
- 40) 藤村幸子, 野沢俊彦, 宮腰仙造, 吉村学, 田中享, 室野健二, 松井一郎, 沢野恵司, 川上進, 小松久憲, 下河辺宏功: 各種歯科用セメントのフッ素含有量およびフッ素溶出量. *日歯保誌*, 33(1): 39-50, 1990
- 41) 小出 武, 山賀まり子, 稗田豊治: グラスアイオノマーセメントのフッ素徐放とセメント体の崩壊について. *歯材器*, 12(5): 588-594, 1993
- 42) 小松久憲: 光硬化型グラスアイオノマーセメントのフッ素徐放性. *接着歯学*, 15(1): 111-117, 1997
- 43) Meiers JC, Miller GA: Antibacterial activity of dentin bonding systems, resin-modified glass ionomers, and polyacid-modified composite resins. *Operative Dentistry*, 21: 257-264, 1996
- 44) Sato I, Ando-Kurihara N, Kota K, Iwaku M,

- Hoshino E: Sterilization of infected root-canal dentine by topical application of a mixture of ciprofloxacin, metronidazole and minocycline in situ. *International Endodontic Journal*, 29: 118-124, 1996
- 45) 桐生尚明, 隅田光弘, 庭野和明, 子田晃一, 岩久正明, 星野悦郎: MDPB含有歯面処理剤の抗菌性に関する研究－窩底部残置感染象牙質中の細菌への抗菌効果について－, *日歯保誌*, 39 秋期特別号: 100, 1996
- 46) McComb D, Ericson D: Antimicrobial action of new, proprietary lining cements. *J Dent Res*, 66 (5): 1025-1028, 1987
- 47) Hori R, Kohno S, Hoshino E: Bactericidal eradication from carious lesions of prepared abutments by an antibacterial temporary cement. *J Prosthet Dent*, 77(4): 348-352, 1997
- 48) Mertz-Fairhurst EJ, Curtis JW jr., Ergle JW, Rueggeberg FA, Adair SM: Ultraconservative and cariostatic sealed restorations: results at year 10. *J Am Dent Assoc*, 129: 55-66, 1998
- 49) Weerheijm KL, Kreulen CM, de Soet JJ, Groen HJ, van Amerongen WE: Bacterial counts in carious dentine under restorations: 2-year in vivo effects. *Caries Res*, 33: 130-134, 1999