

# 歯石？ もう一度見直してみよう，この不思議

- ・元東京医科歯科大学大学  
う蝕制御学分野（特任講師）
  - ・鶴見大学歯学部  
保存修復学教室（非常勤講師）
- 中嶋省志（2018年2月作成）  
Nakashima Syozi

## 【目次】

- 第1章 本稿の目的
- 第2章 本稿の契機
- 第3章 歯石研究の歴史
- 第4章 縁上歯石と縁下歯石（ミネラル分の組成と細菌種の違い）
- 第5章 歯石の疫学（保有者率）
- 第6章 歯石沈着の部位特性についての考察
- 第7章 歯石形成のメカニズム（種々の仮説の紹介）
- 第8章 歯石予防歯磨剤の臨床的効果
- 第9章 歯石の抑制薬剤とその作用メカニズム
- 第10章 フッ化物による「う蝕予防効果」とインヒビターによる「歯石予防効果」の両立および両立するメカニズムの仮説
- 第11章 「歯石のできやすさ」と「う蝕のできやすさ」の逆相関
- 第12章 歯石沈着の付着力を評価する方法
- 第13章 蛍光を用いた歯石の検出（QLF画像法とDiagnodent法）
- 第14章 歯石と歯肉退縮との関係，および歯石予防歯磨剤による歯肉退縮抑制効果
- 第15章 歯石と歯肉炎との関係，および歯石予防歯磨剤による歯肉炎予防効果
- 第16章 腎機能低下の患者で見られる歯石沈着の多発

## 【文責】

本稿の内容の文責は筆者一人にあり，東京医科歯科大学および筆者が属していた教室（う蝕制御学分野）や鶴見大学の関係者の方々とはいっさい関わりはありません。ご意見やご質問のある場合は，筆者のアドレス（nakashima\_japanjp@yahoo.co.jp）に直接，お問い合わせ下さい。

なお本稿では必要に応じ，日本での疫学調査（厚労省による実態調査）や国内外の学術論文も参考に，目次に沿って解説を行った。それらの論文や著書の引用に当たって，本稿が商用を目的としていないので特段の引用許可を得ていない。読者には本稿を商用の目的で使用しないようお願いする。

また引用した図には，筆者によって改編（英語から日本語，説明文の追記・削除や変更，原文では表であるが分かりやすくするため図に改編など）されたものも含まれている。

本稿はあくまで私的な学習資料であって，いわゆる論文や書籍ではない。従って，考察や推察以外に筆者の感想や願望も含まれている。また本稿には筆者の記憶のみで書かれた部分もあり，そのため引用

文献も必ずしも万全ではないことを断っておかねばならない。また誤字脱字や重複があるかも知れないが、ご容赦願いたい。読者が本稿の内容に関連した論文を公表する時は、本稿そのものは引用しないで、本稿で引用したオリジナル論文を引用して頂きたい。

### 【筆者の略歴】

省略（本教室の HP に既報の「歯磨剤のはなし」を参照）

参照には次のサイトにアクセス：<http://www.tmdu.net/publications/dissertations/>

## 第1章 本稿の目的

平成 23 年の歯科疾患実態調査報告でも示されているように、歯石（恐らく縁上歯石）を有する日本人はいずれの年齢層でも多い（第 5 章の図 1 を参照）。にもかかわらず、国民や歯科専門家あるいは歯科学界では歯石への関心は極めて低い印象を受ける。さらにこれまで日本の大手の歯磨剤製造会社が歯石予防歯磨剤を販売しても、ほとんど消費者からの反応は鈍く、販売不振のため商品の販売を中止してしまったケースがあった。

これに対し欧米の歯磨剤や洗口剤では、う蝕予防や歯肉炎予防あるいはステイン予防に加えて歯石予防を訴求する商品が大部分である。このような大きな国柄の差異が何に起因するか筆者には理解し難いことである。

一方、上述の実態調査報告では歯石保有者の割合は、CPI コード 2 として歯周病との関連性で示されている。なお CPI コード 2 以上 (3, 4) の者の中には歯石を有する者が多数存在するはずであるが、歯石保有者としてカウントされていないことに注意しなくてはならない。すなわち実際の歯石保有者の割合は、この報告書で示された割合より多いはずである（第 5 章の図 1 を参照）。

最近、厚生労働省は「歯周疾患検診マニュアルの改定に関する検討会」を平成 27 年 2 月から 3 回にわたって開催し、最新の科学的知見等を踏まえた検討が行われ、以下のような改定を行った（同省の HP より引用）。この改定で、歯石の保有者あるいは歯周病保有者の数は大きく変わる可能性がある。

1) 用語（疾患名）の変更：分かりやすい用語とする視点から、歯周疾患を歯周病に変更

2) CPI（Community Periodontal Index, 地域歯周疾患指数）の評価基準変更：

平成 25 年に WHO から新たに提示されている評価方法（CPI-modified）に準拠して測定することになった(※2)。

今までの評価基準では、「歯石」「歯肉出血」「歯周ポケット」が 1 つの評価基準に混在していた。新しい基準では、「歯石」「歯肉出血」「歯周ポケット」を別々の基準で評価を行う(※3)。別々に評価することによって、より精度が高い評価ができると考えられる。

3) 検診結果判定基準の変更：今まで、CPI 判定で歯石ありとなった者は要精密検査と判定されていた。そのため、要精密検査者の割合が高くなっていたと言われている。生理的に沈着するリスクが低い歯石もあるため、改定後、歯石ありは要指導に区分される

※1 平成 20 年度からは健康増進法に基づく健康増進事業の一環として実施される。

※2 CPI-modified では全ての歯を診査対象とするが、診査時間等を考慮し、従来の CPI 同様に代表歯のみが対象となる。

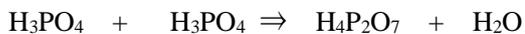
※3 「歯石」は新しい CPI の評価基準からは外れる。ただし、歯周病のリスク要因となり得るため、歯周病マニュアルでは、別途、口腔清掃状態の項目として歯石付着「なし」「軽度（点状）あり」「中等度（帯状）以上あり」を記載することとした。

現在日本では、う蝕予防と比べて歯周病予防への関心が非常に高く、う蝕予防はその陰に隠れた感がある。マスコミでは国民の80%もの人が歯周病に罹患し、歯周病は歯を失う怖いものであると伝えられている。歯科界一般に「歯石が歯周病発症の原因あるいは回復を妨害するリスク要因の1つである」との見解が広く理解されているにもかかわらず、国民も歯科界もなぜ歯石への関心が低いのであろうか。

歯石は存在しても除石すれば何も問題はない、との印象を受ける。しかしひとりの患者として除石を受けるとき、長時間、口を開いたままにしなければならない苦痛、スケーラーが歯肉や歯面を擦るときの痛みや沁みるような不快な感覚、そして除石後の知覚過敏による痛みなど、口の中がスッキリする良い点もあるが、そのような多くの問題点も伴う。PMTCを希望する人が増えていると聞くと、歯周病を予防するには除石に伴う苦痛は甘受しなければならないものだろうか。

本稿を書いてみようとした学術的な動機として第1に、生理的環境下において1つの口の中にアパタイト様のミネラル分を溶かすメカニズム（う蝕の発症）とミネラル分を沈着させるメカニズム（歯石の形成）が同時に存在することの不思議さに関心を持ったからである。稀ではあるが1つの同じ歯で、歯石とう窩が存在することもある。第2に再石灰化を促進する、すなわちアパタイト様のミネラルの結晶成長を促進するフッ化物と、そのミネラルの結晶成長を抑制する成分（ピロリン酸イオンや亜鉛化合物）が同時に配合された歯磨剤を使用しても、う蝕予防と歯石予防はそれぞれを妨害することなく、なぜ両立するのかという疑問である。第3にフッ化物の使用はなぜ歯石形成を促進しないかとする疑問である。これらのことは第10章で言及した。

歯石予防歯磨剤の代表的な有効成分の1つであるピロリン酸イオンの構造式を図1に示した。このイオンは、2つの正リン酸（ $\text{H}_3\text{PO}_4$ ）が下の反応式で示したように脱水反応してできたものである。



図に示したP-O-P結合にあるP-O結合はエステル結合と呼ばれ、ホストまたは細菌由来のフォスファターゼによって容易に加水分解され、元のリン酸イオンに分裂する。ただし、pHにより4種類のリン酸およびそのイオン（ $\text{H}_3\text{PO}_4$ ,  $\text{H}_2\text{PO}_4^-$ ,  $\text{HPO}_4^{2-}$ ,  $\text{PO}_4^{3-}$ ）が異なった割合で存在する。ちなみにピロリン酸イオンは、生体内（血清、尿、唾液、プラーク）にも存在し、体内の石灰化に関与していると考えられている<sup>1,2)</sup>。同イオンに存在する負に帯電した4つの酸素（ $\text{O}^-$ ）

のうち2つが、アパタイトの結晶表面に存在する $\text{Ca}^{2+}$ サイトに強く吸着することで、アパタイト結晶の成長に必要なリン酸イオン（ $\text{PO}_4^{3-}$ ）が $\text{Ca}^{2+}$ サイトに吸着するのを抑制し、アパタイト結晶の成長を抑制する（図2）。吸着した $\text{P}_2\text{O}_7^{4-}$ は、アパタイトを構成するイオンではないのでアパタイトとして成長できない。

一方亜鉛イオン（ $\text{Zn}^{2+}$ ）は、アパタイト結

晶のリン酸イオン・サイト（ $\text{PO}_4^{3-}$ ）に吸着して、アパタイト結晶の成長に必要な $\text{Ca}^{2+}$ がリン酸イオン・サ

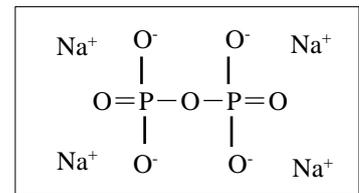


図1 ピロリン酸イオンの化学構造

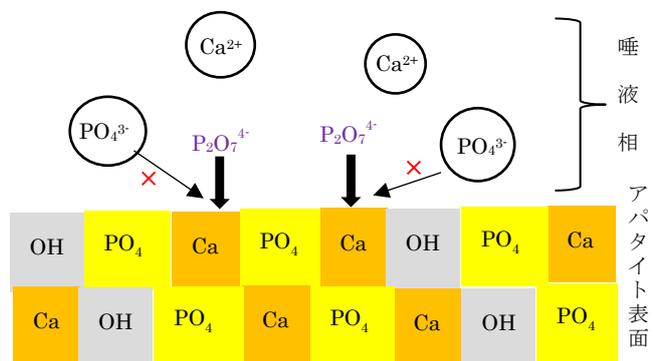


図2 ピロリン酸イオンがアパタイトのCaサイトに強く吸着し、アパタイトの結晶成長に必要な $\text{PO}_4^{3-}$ イオンがCaサイトと結合するのを妨害する。

イトに吸着するのを抑制することで、アパタイト結晶の成長を抑制する。 $Zn^{2+}$ の場合も同様に、アパタイトの構成イオンではないのでアパタイトとして成長できない。

また一方で、本稿では「歯石の沈着は歯石予防歯磨剤を使用することである程度防止ができること、またその場合は歯石が沈着しても柔らかく除石が容易になること」を知ってもらい、患者や歯科衛生師にとって下記のような多くのベネフィットがあることを伝えたいと思ったからである。

- ①除石のとき、エナメル質や象牙質を必要以上に切削してしまうリスクが減少する。
- ②除石の時間が短縮され、患者が長く口をあけている時間が短縮される。
- ③強い力で除石されると患者は痛みを感じ、歯肉を傷つけ出血することもある。それらは患者にとって「恐れ」として残り再来院をためらう。それらの度合いを低下できる。
- ④除石に伴う象牙質知覚過敏のリスクが減少する。
- ⑤歯科衛生師による除石に必要な時間や力が軽減でき、彼らにとってもメリットは大きい。
- ⑥歯石沈着が減少することで、歯肉炎・歯周病になるリスクを低下させる可能性がある。
- ⑦歯石が沈着した歯は審美的にも良くない。また歯石には多数の空隙が存在し、そこに生息する細菌が口臭を発生させることが考えられる。歯石沈着を抑制することで、審美的概観や口臭の問題も軽減できる。
- ⑧歯石は歯肉退縮（歯茎が痩せること）を促進するという。歯石沈着が減少することで歯肉退縮を抑制でき、歯肉退縮に伴う他のリスク（根面う蝕、象牙質磨耗、知覚過敏）の軽減も期待できる。また歯肉退縮の抑制は、見た目の若々しさを保てる。その意味で審美的概観の維持も期待できる。

国民がう蝕予防や歯肉炎予防を当然と思うように、歯石予防も当然と思ってもらいたく執筆した次第である。前回の「歯磨剤のはなし」で筆者は、『歯磨剤について歯科大学での教育は、必ずしも系統だてて行われてはいないようである』と述べた。歯石についても同様ではないか想像される。歯石はほとんど人に認められるが、日本の歯科現場ではただの邪魔者と扱われ、科学的研究対象として人気がないようである。

本稿は上記の「目次」に示した 16 の観点から、歯石に関して筆者にとって興味のある知見をもとにまとめた。歯石を介して患者との良きコミュニケーションの一助となれば幸いである。また筆者が長く歯磨剤を研究・製造・販売する会社で、歯磨剤の有用性を研究してきた経緯があり、そのため歯磨剤の機能について多くを解説していることをご容赦願いたい（第 10, 11, 12, 14, 15 章）。これも「歯磨剤のはなし」に関連したと考えたからである。

なお歯石形成やその抑制については、以下のように様々な因子が複雑に絡み合っている。

- ①プラーク細菌，唾液タンパク質，種々の分解酵素とその基質に関わる生化学的および細菌学的分野
- ②唾液の性状や唾液腺の部位特異性に関わる生理学的分野
- ③石灰化物の形成に関する無機化学的および界面化学分野
- ④人種の違い，地域の違い，食生活の違い，口腔衛生の普及度に関わる疫学的分野
- ⑤除石やルート・プレーニングに関わる治療的分野
- ⑥歯周病のリスク因子として関わる歯周病学的分野
- ⑦補綴物に沈着した歯石に関わる問題

このように多岐にわたり、筆者の知識では到底網羅できない。また第 16 章では「腎機能低下の患者で見られる歯石沈着の多発」とする医学分野との関連性も追記した。本稿ではこれらの分野から筆者が、ある程度理解できる範囲内で話題を限定した。

同様な試みは 1988 年に「タータ・コントロール」と題して出版され、歯石に関する総説が雑誌「日本歯科評論」に掲載された<sup>3)</sup>。そこでは臨床家と研究者にとって関心が持てる内容が非常に分かり易くコンパクトにまとめてあるので、ぜひ一読して欲しい。本稿でもそこに掲載されている電頭写真の一部を第 4 章で引用した。

本稿は便宜上、引用文献と図の通し番号は各章ごとに 1 からはじまっている。従って同じ引用文献が他の章でも引用されている。また各章のあいだで関連性があるので幾分重複した記述があることも了解願いたい。

## 第 2 章 本稿執筆の契機

本稿の内容の一部は、1989 年に出版された総説本「Recent advances in the study of dental calculus」を参考にした<sup>1)</sup>。このタイトルで使われている「calculus」は、英語圏では学術用語として用いられているが、巷では「tartar」（ワイン樽の内面に沈着した tartaric acid [酒石酸]に由来）と呼んでいるようである。日本では「う蝕と虫歯」のようなものであろう。

この総説本は、1988 年に開催された国際会議に参加した、当時の有力研究者らの発表内容をまとめたものである。同会議は、1980 年代に歯石予防歯磨剤に関して欧米で大きなブームが起こり、その反響を受けて開催された。同会議の討論目的は、筆者が第 1 章（本稿の目的）で述べたように、う蝕予防と歯石予防がほんとうに両立するのか、そのメカニズムと臨床試験の結果を検討することが主であったようである。

本総説本では歯石に関して、様々な側面（①歯石の形成メカニズム、②歯石とプラークあるいは細菌との関係、③歯石のミネラル分の組成、④歯石予防効果、⑤歯石の臨床的側面）から考察されている。詳しい目次と著者名を以下に示す。この目次から分かるように、歯石に関して多様な側面からの研究が存在することが分かる。この総説本の出版から 30 年が経過し、これら有力研究者の多くは現役を退いたり、この世を去った。う蝕や歯周病に関する研究課題が ongoing であると同じように、下記の研究課題もまだ ongoing である。筆者は、歯石に関する研究課題も口腔の基本的生理現象を理解する上で意義深いと考えている。

### Session 1. Mechanism of calculus formation

- Possible pathways of mineralization of dental plaque; Driesen FCM, Verbeeck RMH.
- Calcium phosphate precipitation in liposomes; Heywood BR.
- Mechanism of microbial calcification; Boyan BD, Swain LD, Boskey AL.
- Ion-transport properties of membrane proteins associated with microbial calcification; Swain LD, Boyan BD.

### Session 2. Calculus in relation to plaque and bacteria

- The role of plaque in dental calculus formation: a review; Scheie AA.
- Is plaque fluid composition related to a prediction for calculus formation?; Tatevossian A.
- Relation between the calculus formation and the protease activity of saliva/plaque; Watanabe T, Morita M.
- The organic matrix of dental calculus and its interaction with mineral; Embury G.

### Session 3. Composition and formation of calculus

- Adhesional aspects of dental calculus formation; Busscher HJ, Uyen HVM, Jongebloed WL, van Dijk LJ.
- Silicone in calculus and its potential role in calculus formation; Rolla G, Gaare D, Langmyhr FJ, Helgeland K.

- Calcium phosphate precipitation is promoted by silicone; Damen JJM, ten Cate JM.
- Comparison of the rate of calculus formation of supragingival calculus in an Asian and European population; Gaare D, Rolla G, van der Ouderaa F.
- The effect of silicone on dental calculus formation in the rat; Rolla G, Guggenheim B, Schmid R.

#### Session 4. Calculus inhibition

- Physical chemistry of calculus formation; Moreno EC, Aoba T, Gaffer A.
- Metal ions as calculus inhibitors with particular reference to zinc; Gilbert RJ, Ingram GS, Riley PI, Tan-Walker RLB.
- Structure –activity relationship between in vitro inhibition of HA crystal growth and in vivo anti-calculus effects; Gaffer A, Aoba T, Afflitto J, Esposito A, Moreno EC.
- Physical-chemical aspects of dental calculus formation and inhibition: in vitro and in vivo studies; White DJ, Bowman WD, Nancollas GH.
- The role of diphosphonates on calculus formation and remineralization; Arends J, Dijkman AG, Ruben J, Jongebloed WL.
- Effects of anticalculus dentifrices on caries processes: in vitro and in vivo studies; Featherstone JDB, White DJ, Bowman WD, Shariati M, Stookey GK, Lo Re M, Nancollas GH.

#### Session 5. Clinical aspects of calculus (vs caries)

- The occurrence of dental calculus in occlusal fissure as an indication of caries activity; Thylstrup A, Chironga L, de Carvalho J, Ekstrand KR.
- Dental calculus and caries experience in 15-year-olds with no access care; Manji, Fejerskov, Baelum, Nagelkerke N.
- Clinical efficacy of chemicals for calculus prevention; Stookey GK, Jackson RD, Beiswanger BB, Stookey KR.
- A three-year controlled clinical trial on caries preventing effect of fluoride dentifrices with and without anticalculus agents; Koch G, Bergmann-Arnodottir I, Bjarnason S, Finnbogason S, Hoskuldsson O, Karlsson R.

先に述べたように日本での歯石への低い関心について筆者は、①研究者の立場 ②消費者の立場 ③企業の立場 ④開業医の立場から、その要因を以下のように推察してみた。これらが少しでも改善されることを願う。

#### ① 研究者の立場：

日本では、近年の学会（口腔衛生学会や歯科保存学会など）で歯石に関する学会発表や論文はほとんど見当たらず、研究者にとって魅力ある研究テーマとはなっていないようである。その背景には、テーマとして古いイメージがあり先端テーマとはなり得ない、今更何をするのかと思われているかも知れない。従って科研費申請の研究テーマとして見向きされない。またう蝕予防や歯周病予防あるいは他の口腔疾患と比べてその重要性や低いと思われているかも知れない。さらには研究成果を患者に還元できることは、少ないと思われているのではないだろうか。

#### ② 開業医（または歯科衛生師）の立場：

歯石の沈着は、患者や歯科専門家のあいだでは当たり前のもので存在し、予防の対象ではなく除石の対象としか見られているのではないか。患者は除石のためにだけ来院することはめったにない。歯周病のチェックとして定期健診を受けている患者は、必要に応じて除石をしてもらうことで一定の満足が得られ、歯科医院では「歯石予防が歯肉炎や歯周病をはじめ、上述した色々な口腔の不具合との関連で重要である」とする患者との会話はどの程度行われているであろうか。あるいはそれ以前に「歯石は予防できる」ことは広く知られているであろうか。

#### ③ 企業の立場：

過去、筆者が勤めていたライオン株式会社は、長い年月とスタミナや経費をかけて臨床試験まで行い、歯石予防の歯磨剤の開発・販売にこぎ着けた<sup>2)</sup>。しかし消費者からの反応は鈍く、販売不振で撤退した苦い経験がある。歯石予防がオーラルケアにとってどのように重要であるか、明快に伝えることが

できなかった。他社においても歯石予防の歯磨剤はあまり重視されていないように見える。歯周病に関する溢れる情報に、歯石予防の重要性が隠されてしまった感がある。

#### ④ 消費者の立場：

「歯石」というコトバを一度は聞いたことがあるはずである。しかし患者は歯石が沈着していることを、う蝕や歯周病があることと同列には思っていないのではないかと（痛みや治療を伴う口の病気ではないから）。歯石は専門家には視認できるが、一般の患者にはなかなか見えないものであり、見えないものは存在しないものとして無関心にならざるを得ないのではないかと。歯科専門家からも、歯石予防はう蝕や歯周病予防と同じように大切なものであることは知らされていないのではないかと。

### 第3章 歯石研究の歴史

筆者には日本での歯石研究の歴史を探る手段が限られているので、先に紹介した総説本<sup>1)</sup>とPubMed検索をもとに、主に欧米での歴史を辿ってみる。

1960年代当時、歯石研究の第一人者の一人であるMandelは、1995年時点でその歴史的経緯を以下のように述べている（筆者の意識）。『20世紀の中頃までは、歯石は歯周病の病因論の主体であった。しかしその後、他の口腔疾患の病因論と同じように口腔細菌学（すなわちプラーク）が主役になった。1960年～1985年にかけて、歯石はせいぜいが歯周病の病因論の補佐役に押しやられた。そしてプラークがその座を取って代わった。その10年後になって、縁上歯石は歯肉退縮の大きな要因の一つであり、縁下歯石は歯周病の悪化の要因の一つであることが見直された。そして多くの研究により、歯周病の治療において定期的な除石と歯石予防歯磨剤の使用の重要性が示された。ここにきて歯石は、再びその関心と地位と取り戻した<sup>2)</sup>。』

Mandelが言う1960年～1985年とは、欧米でう蝕が多発し大きな社会問題となった時代である。そのため、う蝕予防のためフッ化物に関する作用メカニズムや種々の予防方法の効果について、多くの関心が払われ、歯石研究への関心は低下した。しかし1980年の後半になって、下記の4つほどの背景から再び歯石と歯肉炎との関係が見直されるようになり、大きなブームになった（図1）。この図は上記の総説から引用した資料であり、PubMedなどで調査した歯石に関する論文数（2,207件）の推移を示したものである。1967年頃と1987年頃に大きなピークが見られる<sup>1)</sup>。しかし1990年代以降はそのブームは下火になったものの、毎年コンスタントに歯石に関する研究は発表され、現在に至っている。ちなみに筆者が「dental calculus」というkey wordsで、2013～2016年の5年間の発表論文の数を

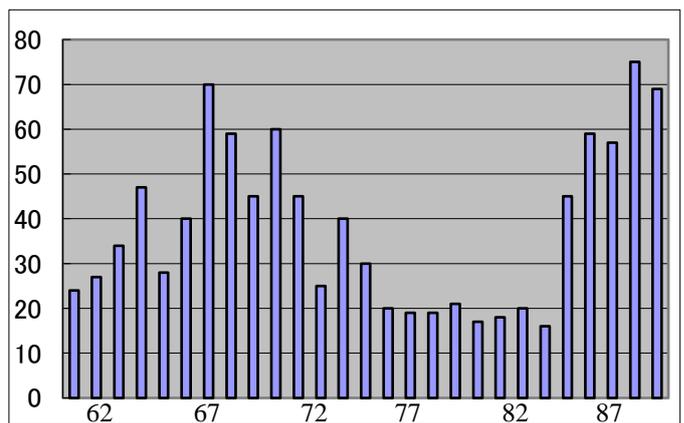


図1 歯石研究に関する年次ごとの論文数

PubMedでチェックしてみると、毎年100～120編

の論文がコンスタントに掲載されている。この数値は、図1の年間論文数より多い。世界的には歯石に関して高い関心が持続していることが伺われる。残念ながら日本からの発表論文数は極めて少ない。

1980年の後半になって、歯石ブームが起きた4つほどの背景は以下のようなものである。

- 1) 歯石の存在は、歯肉炎の改善の妨害因子または促進因子ではないか考える研究者が増加した。それは歯石の付着部位ではハブラシによるプラーク除去効率が悪く、プラークの再成長（plaque regrowth）が

速くなっているからと推察された。

- 2) フッ化物による再石灰化促進効果が歯石の形成を促進するのではないかとする疑問が提起された。あるいは歯石を抑制する成分が再石灰化を妨害し、う蝕予防と歯石予防がはたして両立するのかとする深刻な疑問である（第 8, 9, 10, 11 章を参照）。
- 3) スケーリングによる患者および歯科衛生師への金銭的および肉体的負担を軽減させようとする考えが支持されるようになった。
- 4) 歯石形成が、細菌や細胞を含む生体内での石灰化現象（歯の形成、骨形成、異所性の石灰化、腎・尿路結石、唾液腺結石、貝殻やサンゴの骨格など）の 1 つとして捉えられるようになり、多くの研究者の興味を集めた。そのような石灰化現象には、アパタイト様のミネラルの形成とリンタンパク質やリン脂質がどのように関連しているか、大きな関心が持たれた。

図 1 で示したブームには米国の大手の歯磨製造会社の商品展開や戦略が大きく関わっていた。すなわち筆者がライオン株式会社で勤務していた時に社内で見聞した記憶によると、2 回目のブームの前までは、『歯石は異物ではあるが、プラーク内の細菌は石灰化して死んでいるので歯肉炎や歯周病とは無関係であろう。単に歯石による歯周組織への物理的刺激が悪影響を及ぼすだけではないか。歯石は単にプラークの再付着や plaque regrowth の場を与えるに過ぎないのではないか』との見方がされてきた。それに対しプロクター・アンド・ギャンブル社（P&G）は、そのような見方に反して、歯石予防歯磨剤の効果を、歯肉炎予防に役立つ治療的（therapeutic）効能として薬事的訴求を試みたようだが実現には至らなかった。そこでステイン除去や口臭の防止などのような審美的・化粧品的（cosmetic）効能訴求に切り替え、う蝕予防効果をベースとした ADA シールを獲得後、市場導入を果たした（ADA シールについては、「歯磨剤のはなし」に既述）。歯石予防効果が治療的効能として実現には至らなかった背景には、先に述べた Mandel らの見解、すなわち『仮に歯石沈着が同歯磨剤などで予防できたとして、どの程度予防すれば、cosmetic 効果以上の therapeutic 効果（すなわち歯肉炎の発症・進行の抑制）に繋がるか、これまでの研究からは確立されていない』という懸念が影響したと想像される<sup>2,3)</sup>。同様な経緯は、先に述べた「特集」の執筆者の 1 人である飯塚先生も述べておられる<sup>4)</sup>。ただ P&G 社は、この化粧品的効能訴求の他に、スケーリングの回数が少なくなることで象牙質組織が削られるリスクや知覚過敏が少なくなることも強調した（第 14, 15 章を参照）。筆者は、この功績は非常に大きいと高く評価しているが、残念だが現時点ではほとんど強調されていない。

一方のコルゲート社（Colgate）は、縁上歯石を予防することで歯肉退縮を抑制できたとする臨床試験データを示した（第 14 章を参照）。この知見をもとに、歯肉退縮の抑制効果を効能訴求する歯磨剤を市販するのではないかと筆者は予想したが、現在までそのように訴求した製品は市販されていない。

このような経緯の中、欧米の歯磨剤製造会社は、「歯石予防」プラス「プラークと歯肉炎の抑制」の両方を効能訴求した歯磨剤を市販するに至った。現在では、「歯石予防」は「フッ化物によるう蝕予防」と同じくらい歯磨剤の基本機能の 1 つと位置づけられ、「歯石予防」はあまり強く訴求されなくなった。その代わりに、各企業は異なった有効成分（P&G 社はフッ化第 1 スズ、Colgate 社はトリクロサン、ユニバー社はクエン酸亜鉛とトリクロサン）を配合した歯磨剤にてプラーク・コントロールと歯肉炎改善効果を臨床試験にて証明し、その効能訴求の強化にシフトした。そして米国企業の P&G 社とコルゲート社は、ADA シールを獲得した商品を販売するに至った。歯石予防が歯肉炎の発症抑制や改善に繋がる可能性があるとする臨床試験の結果は第 15 章で触れる。

このような背景を受けて、歯石の形成メカニズムや予防効果に関して、下記に示すような7つの歯科的関心が示され、多数の論文が発表された（上述の4つの背景と一部重複する）。

1) う蝕予防効果との両立の確保：

- ・フッ化物による再石灰化促進効果（う蝕予防効果）と、ピロリン酸塩やクエン酸亜鉛による歯石予防効果とが両立し得るのかという問題（第10章で解説）。
- ・両立するとして、そのメカニズムはどのようにものか（第10章で解説）。

2) プラークとの関連性：

- ・プラーク内での酸と塩基の産生量のバランス、およびプラークの石灰化との関連性はどのようなものか（第7, 9, 11章で解説）。
- ・咬合面の pits & fissures 内で見られる歯石は、天然のシーラントとして機能し咬合面う蝕を抑制しているか。この質問に関し筆者が調べた限り系統だった研究はなかったが、中川は若年者と中高齢者の抜去歯の切片の観察から、この仮説を支持する報告を行っている<sup>5)</sup>。PubMedではOwensらの報告が見られるに過ぎない<sup>6)</sup>。彼らは、チューブで栄養補給をせざるを得ない特殊な小児患者から抜去乳歯を入手し、咬合面に沈着した歯石の表面から色素を進入させ、その進入程度を肉眼観察した。対照は、歯石の沈着のない咬合面に通常シーラントを施した抜去乳歯を用いた。色素進入を同様に行い、シーラントの辺縁からの進入程度を観察した。その結果、歯石が沈着した咬合面では辺縁漏洩性（microleakage）が、シーラントの場合より少ないと報告した。このことから咬合面に歯石がある場合は、う蝕予防の効果が期待できるので除石の必要はないと結論した。これに関連して、「う蝕のできやすさ」と「歯石のできやすさ」との逆の関連性については第11章で詳しく言及した。

3) バイオミネラリゼーション：

- ・歯石形成のメカニズムは、歯や骨などの硬組織、異所性（病的）石灰化あるいは尿路系の体内結石との関連性があるのか。「プラーク細菌と歯石」の関連性は、「細胞・生体組織と石灰化」の関連性と類似しているはずである。すなわちその石灰化を制御する種々のタンパク質や酵素などが共通する点が多々存在するからである。しかしその解説は筆者の限界を超えるので本稿では触れない。
- ・プラーク内に存在する細菌はどのような役割を演じているのか。この疑問については第7章で詳しく触れる。
- ・貝やサンゴなどの炭酸カルシウム系（ $\text{CaCO}_3$ ）の石灰化現象と、歯石（リン酸カルシウム系）との類似・相違点はどのようなものか。
- ・歯石形成のメカニズムを研究することで、バイオミネラリゼーションに関して新しい知見が得られるのか。

歯石形成もバイオミネラリゼーション現象の1つであり、筆者は歯石の形成メカニズムと共通する部分があると考えている。この分野は非常に広範囲な研究対象を含む。例えば貝や真珠あるいはサンゴにおける炭酸カルシウムの石灰化、珪藻や放散虫などケイ素を含む生物での骨格形成、医学/歯学における人体適合性に優れた材料の創製など多くの分野にまたがる。筆者は以前、『バイオミネラリゼーションとそれに倣う新機能材料の創製』という本の創刊<sup>7)</sup>に寄稿したが、この本はこれらの研究課題を含む。最近では地球温暖化に伴う大気と海洋とのあいだの物質の移動（主にカルシウムと炭酸ガス）という、とてつもなく大きな現象にも関わりを広げている。

4) 唾液との関連性：

- ・唾液に含まれている石灰化制御リンタンパク質 (Statherin [スタセリン] や Proline-Rich Proteins [プロリンリッチプロテイン; 論文では PRPs と略されている]) と歯石形成との関連性はどのようにになっているのか。この疑問についても第7章で言及する。
- ・唾液に含まれているフォスファターゼやプロテアーゼは、これらのリンタンパク質を分解するはずである。とすれば、フォスファターゼ活性は歯石形成と関係するはずである。さらにはこれらの酵素活性に影響を及ぼす外的・内的因子 (例えば pH, タンパク変性物質, 金属酵素であればその金属をキレートする化合物など) も存在するはずである。この複雑さや疑問についても第7章で言及する。

5) 歯石形成を抑制することのメリット：

- ・スケーリングによる歯質への悪影響が減少することのメリットの強調が必要。
- ・歯科衛生師にとってもスケーリング時の作業や時間が軽減されることのメリットの強調が必要。残念ながらこのメリットについては、ほとんど研究の発展や継承は行われていない。歯石はスケーリングで除去するものという古典的世界に埋没したままである。

6) 摂取食品と歯石との疫学的研究：

- ・「う蝕になりやすさ」と「歯石のできやすさ」のあいだで、摂取する食物と何らかの関連性があるのか。例えばパンや肉を主食とする欧米人と比べて、お米を主食とするアジア人に歯石保有者多いのは、その関連性を示唆していると考えられる。たぶんお米に含まれるケイ酸ではないか。この件については第7章のメカニズムで触れる。

7) 動物種での歯石成分の違い：

- ・ヒトでは歯石の主な成分はリン酸カルシウムであるが、犬・猫やハムスターでは炭酸を多く含むアパタイトである。これはなぜであろうか。恐らくこれらの動物では唾液 pH が 8 程度とヒトの場合より高く、リン酸カルシウムより炭酸カルシウム ( $\text{CaCO}_3$ ) ができやすいからであろう。pH が高い場合、リン酸イオン ( $\text{HPO}_4^{2-}$ ,  $\text{PO}_4^{3-}$ ) より重炭酸 ( $\text{HCO}_3^-$ ) や炭酸イオン ( $\text{CO}_3^{2-}$ ) の方が高濃度で唾液中に存在できるからである。

**第4章 縁上歯石と縁下歯石 (ミネラル分の組成と細菌種の違い)**

歯石は歯肉の縁上と縁下 (ポケット) で沈着する場合があります、それぞれ縁上歯石あるいは縁下歯石と区別されている。その区別を右表に示したが、歯石成分の由来や色などから両者の形成メカニズムや物理的・化学的性質は明らかに異なると考えられる。縁上歯石のミネラル成分の由来は唾液であることは間違いがない。縁下歯石の場合はポケットが既に形成されているので、歯肉溝からの滲出液や血液と考えられる。

Kolegol らは、歯肉炎あるいは歯周炎を有する患者のポケットから滲出液を採取し、それぞれ Ca 濃度が 5.54 mmol/L および 6.13 mmol/L と報告した<sup>1)</sup>。彼らは無機の

歯石の特徴	縁上歯石	縁下歯石
色	白色から黄色	褐色から黒色
形成量	やや多い	少ない
沈着部位	縁上	縁下
歯石成分の由来	唾液	歯肉滲出液・血液
除去性	可能	困難
可視性	可視しやすい	可視しにくい

リン酸イオン濃度は測定しなかったが、血清中の濃度を反映していると考えると、滲出液中のリン酸イ

オン濃度は1~2 mmol/Lと推定される。これらの濃度とpH（中性付近）を勘案すると、滲出液はほとんどのリン酸カルシウムに関して過飽和である。すなわち、ポケット内での縁下歯石の形成条件を十分満たしている。なお一部の研究者は唾液の混入の可能性もあるのではないかと推察している<sup>2)</sup>。

次に歯石の実態の1側面を理解するために、そのSEM像を見てみる。図1に歯石の断面の電顕写真を示す<sup>3)</sup>。これらの画像から分るように、歯石内部の状態は様々である。1a：菊花状の形態を示し、中央に微細な砂粒上の結晶とリボン上の結晶が識別できる。1b：中央部の砂粒上の結晶の拡大図である。そこにも隙間が多数見られる。1c：菌体内および菌体間石灰化による緻密な層板状の構造が見られる。1d：砂粒状の結晶塊中に細菌の鑄型（空洞）がみられ、まるで象牙細管のようである。これらの様々の形状は、異なったリン酸カルシウムの結晶が混在していること、および多くの隙間が存在しそこに何らかの有害性を発揮する物質（例えば、細菌由来の起炎性物質、毒素、口臭のもととなる物質など）の滞留部位となる可能性を示唆している。筆者も含め多くの専門家は、この可能性が歯石と歯肉炎との関連性を疑わせる要因の1つではないかと考えている。

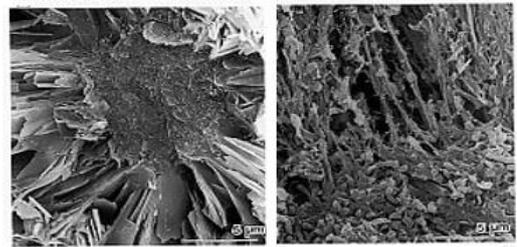


図 1a

図 1b



図 1c



図 1d

図2に同じ文献から引用した歯石表面の電顕画像を示した<sup>4)</sup>。2aでは多数の連鎖状の細菌が認められる。2bではその表面をブラッシングした後の状態である。粗造で多孔質な表面が現れた。この2つの画像から推察されるように歯石表面が粗造で多孔質な表面であることから、細菌が付着しやすい環境であること、また通常のブラッシングでは多孔質内に生息する細菌は完全には除去できず、細菌の再増殖（regrowth）が容易に起こり得ることが推察される。従って速やかな除石を行う必要がある。

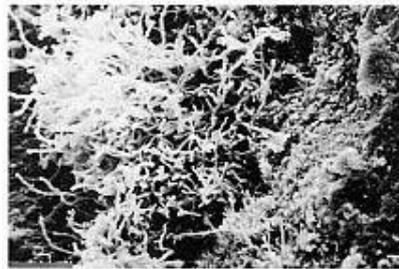


図 2a 多数の細菌が認められる



図 2b ブラッシング後の歯石表面。粗造で多孔質な表面

図3は、エナメル質と歯石を含む界面の断面の電顕画像である<sup>5)</sup>。著者のコメントによると、歯石

の存在する領域では亀裂が見られるが（左上）、歯石とエナメル質の界面では見られない（Fractureの矢印）。より拡大した画像では（左下）、歯石の結晶とエナメル小柱に存在する結晶とが直接結合（一体化）しているという。一体化とはこの場合、歯石の形成・沈着がepitaxial growthという現象に従って成長したことを意味している（epitaxial growthについては第7章で言及）。この一体化により、スクレーピングは歯科衛生師にとって力仕事であり、患者にとっても苦痛となる。またエナメル質と歯石との強固な一体化を考えれば、歯石を完全に除去しようとするればエナメル質表面に傷をつける恐れがあることも当然であろう。

第14と15章で解説するが、歯石が歯肉退縮あるいは歯肉炎や歯周病の引き金になると考えられてい

るにもかかわらず、そして縁下歯石がより直接的に悪影響を及ぼしていると推察されるにもかかわらず、縁下歯石に関する学術的情報は極めて少ない。縁下歯石に関する研究が少ない理由として、縁下歯石はポケット内であって視認しにくいいため、沈着量や面積を定量的に評価することが困難であること、そのためその評価や除石に時間がかかり被験者にとっても苦痛を伴うこと、などが考えられる。

歯石の成分は一般的には、無機成分が約 50%、有機成分が約 30%、そして水分が約 20%と言われている。ただしこの割合は、未成熟な歯石 (young calculus) と成熟した歯石 (matured calculus)、あるいは縁上と縁下歯石とは異なるはずである。上述の割合は、成熟した縁上歯石の場合である。一見、象牙質の成分割合と同様であることから、成熟歯石はかなり硬いことが理解できる。しかし象牙質の硬さの性状と異なるのは、歯石には象牙質のように整然とした構造の配向性 (象牙質細管や石灰化したコラーゲンの存在) が存在しないことである。そのため象牙質と比べて脆く、スクレーピングが可能となるのではないか。もし配向性のある石灰化物であったら、除石は困難を極めたかも知れない。

筆者が入手した、縁下と縁上歯石との比較を行った幾つかの論文から、以下のような定性的な知見が見られる。

#### 1) 歯石内に認められるリン酸カルシウムの種類 :

歯石の無機成分は種々のリン酸カルシウムの混在物であり、それらはハイドロキシアパタイト (hydroxyapatite: HA)、オクタ・リン酸カルシウム (octa-calcium-phosphate: OCP)、第3リン酸カルシウム (tertiary calcium phosphate: TCP)、あるいは Ca の一部が Mg などで置換されたウイトロカイト (whitlockite: WH)、第2リン酸カルシウム (di-calcium phosphate di-hydrate: DCPD)、さらには非晶質リン酸カルシウム (amorphous calcium phosphate: ACP) が知られている<sup>6,7,8)</sup>。

それらのリン酸カルシウムの種類や量的割合あるいは結晶の形態は、研究論文ごとに異なっている。その理由は、研究対象である歯石サンプルの採取起源 (被験者、部位、成熟度、唾液の性状、ブラッシング習慣など) が研究者によってまちまちであるからであろう。成熟した歯石 (成熟歯石) か、それとも比較的新しく形成された歯石 (未成熟歯石) かによっても大きく異なる<sup>6,7,8)</sup>。なおここで列挙したリン酸カルシウムは化学的に純粋なものとした記載したが、実際にはそれらのリン酸カルシウムには様々な物質 (炭酸イオン, Mg, Na など) が混在し、純粋なものとは比べて化学的/物理的にやや異なったものである。

#### 2) 未成熟 (young) と成熟歯石 (matured) の違い :

“未成熟歯石”の定義はないが、概ね数日から数週間のあいだで形成されたもの、“成熟歯石”は半年以上のものと理解される。歯石のできやすい人では数日で歯石形成が認められる<sup>9)</sup>。

一方 Mislowsky ら<sup>2)</sup>は、歯石形成が口腔内で経過観察できる *in-vivo* 実験を行った。すなわち被験者の歯肉溝に特殊なストリップ挿入して、一定期間後にこれを回収してストリップに沈着した歯石を顕微鏡観察した。その結果、1日経過した縁上プラークですでに幼弱な石灰化物の出現が認められ、最長 28 日では高度に石灰化した結晶が多数形成された。また縁上歯石は縁下歯石よりも早期に形成された。

彼らの研究を含め、歯石のミネラル成分の種類を検討した過去の論文<sup>6,7,8)</sup>を整理すると、未成熟歯石では ACP や DCPD が、そして成熟とともに WH や OCP あるいは HA が多く認められた。縁上と縁下歯石の比較では、縁下で WH や HA が多く認められる傾向にあった。この違いが、縁下で硬い歯石が認められる要因の一つと考えられる。縁下歯石で WH や HA が多く存在するのは、縁下歯石が臨床

的に検出される機会が縁上歯石の場合より遅くなることも要因の1つであろう。

歯石を構成するリン酸カルシウムの種類が時間とともに変化するのは、以下のような理由による。一般にリン酸カルシウムは、熱力学の法則に従って、より安定な結晶系（ACP/DCPD → OCP → TCP → HA）へと経時的に相変換する。縁下で WH や HA が多く認められる傾向は、この相変換と一致している。また WH では Mg が存在することで TCP より安定性が高まっている。

ミネラル密度に関しては、縁上歯石では平均 37% に対し、縁下歯石では 58% と高いとする報告もある<sup>10)</sup>。このように歯石には種々のリン酸カルシウムが存在し、それらが相転換するが、口腔内の pH 条件（中性付近）では HA が最も安定な結晶系であるため、上述のリン酸カルシウムは最終的には HA に変化するはずである。それに伴い、石灰化密度の高い硬い歯石へと変化する。

### 3) 歯石内に認められる細菌：

Calabrese らは、縁上および縁下歯石に *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Treponema denticola* ならびに *Porphyromonas gingivalis* の存在を確認し、その存在と歯肉炎との関連性を強調している<sup>11)</sup>。一方 Mislowsky らは歯石中に、その染色性の違いから多種多様な菌種（好気性、嫌気性、桿状、フィラメント状）の存在を認めている<sup>2)</sup>。また以下のようなことも認めた。それらの菌種は縁上と縁下歯石で異なり、また歯石の成熟度とともに経時的に変化すること、プラークの石灰化の開始はまず菌体間で起こり、次第に菌体内部に達すること、すべての菌体が石灰化しているわけではないことなど。彼らはこのような観察結果から、石灰化の過程で細菌の一部は、生きている状態から死んだ状態（菌体内石灰化）になると推察した。また菌種の多様性と経時的変化に合わせて、酸性ムコ多糖類がプラークの石灰化に関与しているとも推察している。酸性ムコ多糖類とは、ヒアルロン酸やコンドロイチン硫酸のように、糖にカルボン酸や硫酸基などの酸性基が結合した高分子である。おそらくこれらの酸性基がカルシウムイオン（Ca<sup>2+</sup>）を補足して石灰化しやすい環境をつくり出しているかも知れない。

図 4 は、Calabrese らが採取した歯石切片の TEM（transmission Electron Micrography）画像である<sup>11)</sup>。図 4 の①では、歯石本体を覆うプラーク層に石灰化物（図中の Ic で示される黒い線状のもの）が認められた像である。通常、縁上歯石はこのようにプラークで覆われている。②では、菌体の境目が明瞭には見えないが、菌体内部に針上の石灰化物が認められる（黒い部分が石灰化物で白い部分は空隙）。③では、左上から右下に伸びる石灰化物の最前線が認められる（黒い領域が石灰化した領域）。この最前線の下白い領域（Nc と表記）には石灰化していないプラーク細菌が存在する。

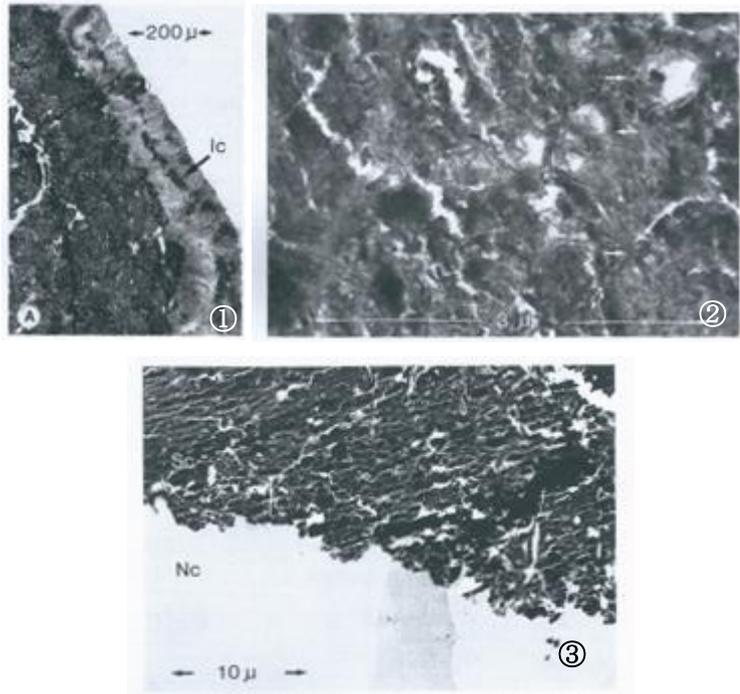


図 4 歯石の電顕写真

Tan らは縁下歯石を採取し、この切片を光学顕微鏡と TEM で詳細に観察し、以下のような意外な知見を得た<sup>12)</sup>。縁上歯石の場合、その本体の内部では石灰化されていない空洞（本文では *lucunae* という語が使用されているが、筆者は「空洞」と訳した。これは、いわゆる *water channel* であろう）の部分が意外と多く存在した（図5の左：白っぽく見える左側の部分が歯石表面のプラーク。黒っぽい部位は細菌が石灰化した歯石本体。白っぽい部分が歯石本体に進入している様子が分かる）。そしてこの空洞には石灰化していない様々な菌種（棒状細菌や球状細菌）が存在した（図5の左）。

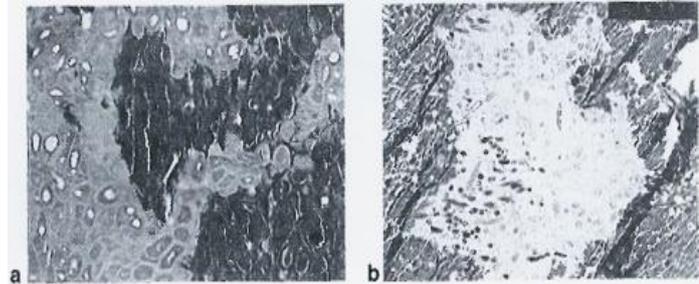


図5 縁上歯石で見られた *water channel* (左)と石灰化していない領域(右)

ここで観察された *water channel* 構造は、石灰化していないプラークでも確認される場合があることから<sup>13)</sup>、*channel* 構造がそのまま温存されて石灰化が進行したと推察される。

一方縁下歯石の場合、石灰化物は縁上歯石の場合と比べて高密度に存在した。また縁上歯石で観察された *channel* 構造は観察されなかった。縁上および縁下歯石の場合とも石灰化した結晶は、方向性がなくランダムな配行性であった。

Mislowsky らは、なぜプラークは石灰化するのか（メカニズムではない！）ということに関して、興味ある仮説を述べた<sup>2)</sup>。第1の仮説は「プラークの石灰化は、ホストを防御するためである」という生物学的目的論である。なぜなら、「細菌はカラダへの悪しき侵入者あるいは感染を引き起こすもの。カラダは炎症を引き起こす細菌から身を守るため”壁”（すなわち石灰化物である歯石）をつくった。石灰化は炎症によって引き起こされた結果である」。同様な仮説は、1960年代以前の研究者らが抱いていた。これだけ聞くと、歯石は歯周病の増悪因子とはなり得ない気がする。第2の仮説は、「細菌を取り巻く生化学的環境下では、石灰化抑制因子が機能しなくなると、熱力学的安定性のため石灰化は必然的に起きる化学反応であり、特に『防御』のような生物学的目的はない」とするものである。第1の仮説は目的論意味を帯びており魅力的であるが、筆者は第2の仮説ではないかと感じている。読者はどのように思われるか。

## 第5章 歯石の疫学（保有者率）

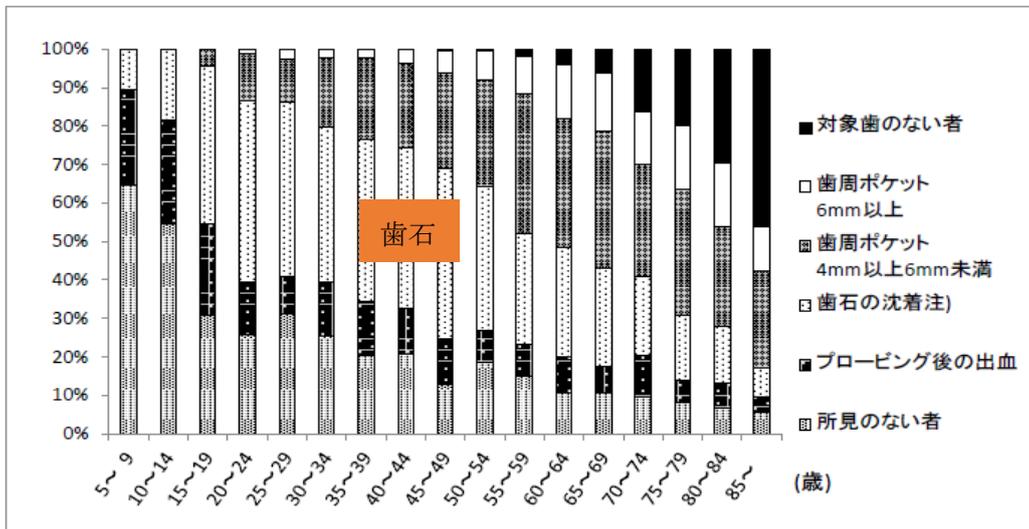
平成23年（第10回目）に行われた調査結果を図1（次ページ）に示す（同省のHPより）。それによると、すでに5～9歳の若年層から歯石保有者が認められ、成人層では約3割～5割の人々に認められる。ただしこの図1の注にも書いてあるように、ポケット深さが4mm以上の者が仮に歯石を保有していても、この図1では歯石保有者としてカウントされていない。すなわち潜在的には歯石保有者はもっと沢山人々に認められることを示唆している。第1章で述べたようにCPIの診断法が改正され、次回からの調査では歯肉の状態にかかわらず純粹に歯石保有者率が分ると期待される。

国立保健医療科学院の安藤雄一氏（地域医療システム研究分野 統括研究官）によると、『国民の8割が歯周病といった謳（うた）い文句を耳にすることがありますが、これは図1で示される「健全」以外の割合を指しており、診査した部位（歯）のすべてが「健全」と判定された場合のみを指しています。たとえば少しでも歯石がついている場合には、健全と評価されません。したがって「8割が歯周病」と

『...というのは、ウソではないものの、大げさな捉え方といえます。』と述べている。

ほんとうの歯周病と歯石との関係に留意するよう喚起している。筆者の見方は、『8割が歯周病の予備軍で、その一部がほんとうの歯周病』である。

通常、歯および歯肉の状態については、過去の調査結果を比較した図表が併記される。それによると、

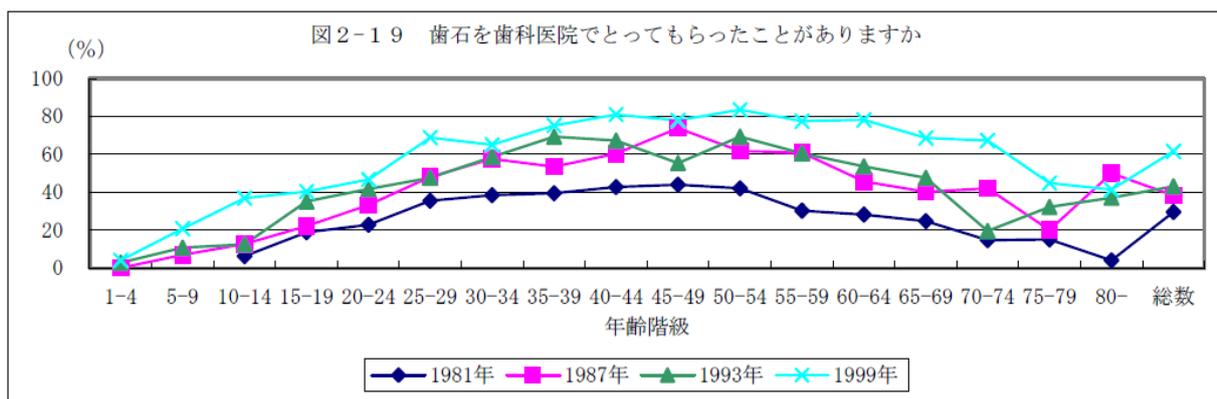


注) 歯石の沈着の項には、歯周ポケットが4mm以上の者は含まない。

図1. 歯石保有者率

歯周病の罹患率は全体としては改善方向にある。しかし筆者が見た限りでは歯石についてはそのような比較データが示されていない。このことは、やはり歯石はう蝕や歯周病ほど高い関心が払われていないことの反映かもしれない。

下図は、8020 推進財団が実施した除石の経験者について聞き取り調査した結果である<sup>1)</sup>。それによる



と国民全体では、「定期的にとってもらっている」者 3.9%、「とってもらっているが定期的でない」者 57.6%、「とってもらったことがない」者 33.2%、「わからない」者 5.3%であった。過去の調査との比較では、ほとんどの年齢階級で、「定期的または、不定期に歯石をとってもらったことがある」者の割合は、調査を重ねるごとに増加した、とある。1999年の調査結果では成人層（40から64歳）の約80%が歯石を保有している。1981と比較すると、経験者の割合は1991年では2倍またはそれ以上になっている。1981年と比較して、1999年での歯石保有者率が高くなったとは考えにくい。むしろ歯磨きやフロスの使用などによる口腔清掃状態は、より改善されているはずである。にもかかわらず1999年で除石経験

者率が高くなったのは、患者もしくは歯科医が歯周病に強い関心を持つようになったのではないと思われる。前述した筆者の疑念「歯石への関心の低さ」が改善されつつあるかも知れない。

諸外国では、日本の「実態調査」ような大規模で定期的で、かつ年齢層別な疫学調査は稀である。例外的に、「実態調査」に対応する疫学調査が米国で実施されている。これは、米国政府の研究機関である「アメリカ疾病予防管理センター：Center for Disease Control and Prevention, 通称

CDC と略称」が実施しているプログラムで、National Health and Nutrition Examination Survey（通称 NHANES）と呼ばれる。

このプログラムは 1960 年代から始まり一定期間ごとに調査を継続している。直近のデータは 1988 年から 1994 年にわたって行われた第 3 回目の調査結果である（NHANES III）<sup>2)</sup>。その結果の中から Albandar らは、30 歳～60 歳（9,689 人）被験者を対象に、歯肉退縮、歯肉からの出血および歯石についてのデータを抽出し、以下のような推定値を報告した。3 mm 以上の歯肉退縮を有する者は 22.5%（5,320 万人）、歯肉から出血する者は 50.3%（9,710 万人）、そして歯石を有する者は 55.1%（5,830 万人）であった。歯石の保有者率は、「実態調査」の値と比べると同レベルかやや低い。第 7 章で言及するように、お米を主食とする国民に歯石を有する者が多いとする調査が見られ<sup>3)</sup>、日本人の方が高い保有率かも知れない。

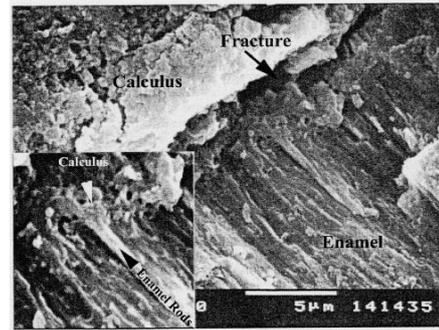


図 3 エナメル質と歯石の界面の電顕像

## 第 6 章 歯石沈着の部位特性についての考察

歯石沈着の好発部位が下顎前歯の舌側と上顎臼歯の頬側であることはよく知られた事実である。この部位特性がなぜ見られるかについて、Wirthlin らは次のように解説した<sup>1)</sup>。『①この部位が唾液腺（舌下腺、耳下腺）に近いので、これらの唾液腺から歯石の形成に必要な  $\text{Ca}^{2+}$  や  $\text{HPO}_4^{2-}$  などのミネラルイオンが供給されやすいこと、②唾液が口腔内に分泌されると、体内の炭酸ガス ( $\text{CO}_2$ ) 分圧 (27-40 mHg) から口腔内の分圧（空気の分圧である 0.2 - 0.3 mHg）に低下する。その結果、唾液に含まれていた重炭酸イオン ( $\text{HCO}_3^-$ ) から、下記の反応式に従って炭酸ガスが失われて  $\text{OH}^-$  だけが唾液に残って pH が上昇し、その結果、石灰化しやすくなる』



というメカニズムを提唱した。これが俗に言う口呼吸の習慣のある人は下顎前歯の舌側に歯石ができやすいとする根拠となったかも知れない。

このメカニズムに対し、Dawes は以下のように反論している<sup>2)</sup>。『①歯石はプラークが石灰化したものである。唾液中のミネラルイオン濃度は、プラーク中の濃度よりかなり低いので、プラーク中にミネラルイオンが拡散・進入してそれらのイオン濃度を上昇させることはない（逆に言えばプラーク中では、これらのイオン濃度は高い）。②それに加えて  $\text{CO}_2$  が唾液から失われるには長時間かかるので、唾液腺近くで pH が上昇することは考えにくい。むしろ唾液腺より離れた部位で pH が上昇するはずである。従って、唾液腺に近い部位で  $\text{CO}_2$  が失われることで歯石ができやすいというメカニズムは考えにくい』。ここで①について補足すると、多くの研究者らはプラーク中  $\text{Ca}^{2+}$  や  $\text{HPO}_4^{2-}$  などのミネラルイオンやフッ化物の濃度<sup>3,4,5,6)</sup>を測定し、唾液中の濃度と比べて数倍も高いことを見出している。このメカニズ

ムは恐らく、プラーク内の有機物や細菌に電荷を有する物質が存在し、それらとの静電的相互作用で高い濃度のミネラルイオンがプラーク内に取り込まれると思われる。

Dawes の考えるメカニズムをさらに詳しく紹介しよう<sup>2)</sup>。唾液中に存在する尿素、唾液の移動速度、プラークの厚みおよびプラーク内での酸の産生量などが複雑に関与しているとし、次のように考察している。『①歯石沈着の好発部位ではプラークの厚みは比較的薄く、また唾液の移動速度が他の部位より速いので糖類のクリアランスが速い。従って pH 低下の程度は小さく、またその低下時間も短い。②唾液に含まれる尿素がプラーク内に浸透し、その分解酵素（ウレアーゼ）によってアンモニアが産生され pH が高くなる。このような環境下では、プラーク内ではリン酸カルシウムに関する飽和度が他の部位より常に高い。この高い飽和度のため、この部位が歯石形成の好発部位となる』。

このような考察は、口を介さずに栄養をチューブで直接食道に供給している患者で歯石が多く観察されることと一致する。このような患者では、栄養の一部である糖類が口腔内に残ることはなく、従ってプラーク内での酸の産生がほとんどなく pH の高い状態が長引く。また腎臓透析患者（唾液中の尿素濃度が高い）でも歯石が多く観察されることと一致している（これは第 16 章で詳しく述べる）。これらの患者では血中や唾液で尿素濃度が高く、プラークの pH が上昇しやすい（歯石形成における尿素の関与については、第 7, 11 章でも言及する）。

一方で何らかの疾患を抱えて投薬を受けている患者や口腔ガンなどで放射線治療を受けている患者では、唾液腺の機能が低下して唾液の分泌量が低下し、その結果、糖類のクリアランスが低下することがある。これらの患者ではう蝕の進行が著しく亢進するとことが知られており、ADA はその患者のケアの重要性を指摘している<sup>7)</sup>。そのような場合は、唾液による酸のクリアランス作用が低下して pH の低い状態が続くので、リン酸カルシウムに関する飽和度が高くなりリン酸カルシウム（歯石）ができにくいと推察される。以上の考察から、糖類（または酸）のクリアランス速度の高低が「歯石のできやすさ」と「う蝕のできやすさ」を支配する重要な要因かも知れない。以上が彼の主張である。筆者は、彼の解説には説得力があると考えている。

## 第 7 章 歯石形成のメカニズム（種々の仮説の紹介）

歯石はプラークが石灰化したものという。それだけの説明ではすべてのプラークで石灰化が起きることになる。一方ではプラーク内では酸が産生され、歯質ミネラル分を溶解する現象も起きている。この一見矛盾する 2 つの現象は、どのようなメカニズムによって起きるのであろうか。後の第 11 章で言及するように、「歯石のできやすさ」と「う蝕になりやすさ」とは逆相関の関係にあることが報告されている<sup>1)</sup>。このようなことから、歯石形成のメカニズムを知ることは口腔内の生理的現象の一端を理解する上で大変興味深い。第 6 章では Wirthlin と Dawes の説を紹介したが、これらの説は本章で考察する歯石形成のメカニズムの一部である。本節では筆者が知り得た歯石形成に関する幾つかの要因をもとに歯石形成のメカニズムを考えてみる。

### 1) プラーク液や唾液の過飽和性：

酸を産生していないプラーク液や唾液は、第 4 章で述べた歯石で検出される様々なリン酸カルシウムに関して過飽和である。ここで言うプラーク液とは、採取したプラークを数 1000 rpm の回転数で遠心分離して得られる上澄み液である。プラーク液はプラークの体積の約 30% を占める。過飽和とはこの場合、唾液やプラーク液に、それらのリン酸カルシウムが最大限に溶解できる限度以上にミネラルイオンが溶

解して状態である<sup>2)</sup>。従って必然的に、どれかのリン酸カルシウムの石灰化沈着が歯面上で起こり得る。このことは、ほとんどのヒトで歯石沈着が起こり得ることと一致している。

過飽和の程度は、それらのリン酸カルシウムの化学式で表されるミネラルイオン濃度に比例した値で決まる。例えば、ヒドロキシアパタイト (HA) の場合は、化学式は $(Ca)_5 \cdot (OH) \cdot (PO_4)_3$ と表記される。従って過飽和度は、 $(Ca)^5 \times (OH) \times (PO_4)^3$ に比例する量で決まる<sup>2)</sup>。カッコはそのイオン濃度に相当する量(活量)であり、過飽和度に対して活量のべき乗の大きさに影響する。なおリンタンパク質やリン脂質あるいはカルボキシル基に結合したCaは、 $Ca^{2+}$ (何者にも補足されていない状態のイオン)濃度としてはカウントされない。

過飽和度は、問題にしている液体のpH(すなわちOH<sup>-</sup>イオン)に大きく依存していることに注目してほしい。すなわちpHが高くなるとOH<sup>-</sup>イオン濃度が高くなるが、 $PO_4^{3-}$ イオン濃度も同時に高くなる(HAの場合は3乗に比例する)。すなわち歯石のできやすさは、プラーク液や唾液のpHと深く関係することが、この式から理解できる。実はプラーク液や唾液のpHは唾液に含まれる尿素によって大きな影響を受ける。この章の「尿素の関与」の節で、尿素がpHに大きな影響を与えることを介して、尿素が歯石形成において大きな役割を果たすメカニズムについて詳しく解説する。

前章で述べたようにプラーク液でのミネラルイオン濃度は唾液の数倍と比べてかなり高い<sup>3,4)</sup>。すなわち過飽和度はプラーク液において格段に高い。従って熱力学的・化学的安定性の観点(結晶の析出しやすさ)から、プラーク内で石灰化が起きるのは当然であり、これが歯石を有する人の割合が高いことの要因である。

## 2) 唾液リンタンパク質の関与:

その一方で唾液やプラーク液には、種々のリン酸カルシウムに関して過飽和であるにもかかわらず、唾液に含まれるリンタンパク質(上述のStatherin, PRPsなど)が種々のリン酸カルシウムの析出を強く抑制している<sup>5,6,7,8)</sup>。さらにこのリンタンパク質は歯面に吸着してペリクル膜を形成して、アパタイトの沈着を抑制している<sup>9)</sup>。ちなみに、もし唾液中のリンタンパク質が存在しなかったら、歯質表面で無用なアパタイト沈着が盛んになり、歯面全体が歯石で覆われてしまうかも知れない。これらのリンタンパク質を「mineralization regulator」という。

一般にペリクルは「薄い膜」と思われるかも知れないが、高倍率で観察するとミセル状になった球状の塊(20-300 nm)がエナメル質の全表面を覆っている様子が分る(図1)<sup>10)</sup>。この画像は、エナメル質表面を清掃し2時間後にできたペリクルの電顕画像である。Rollaらは、この球状の塊の中に $Ca^{2+}$ イオンが存在していると考えている<sup>10)</sup>。この球状の塊は、ミルクを高倍率で観察すると見られるものと同じである。ミルクでは球状の塊の中にカゼインが豊富に存在し、このカゼインによってリン酸カルシウムが沈殿しないように安定化されている。筆者は、乳腺と唾液腺には生理的機能として、リン酸カルシウムの沈殿を起こさせないという共通点があるのではないかと考えている。



図1 ペリクルの電顕画像:ミセル状になった球状の塊(20-300 nm)がエナメル質の全表面を覆っている

この後でも述べるが、細菌由来のプロテアーゼやフォスファターゼのような酵素によってこの球状のタンパク質は分解され、 $Ca^{2+}$ イオンとリン酸イオンとが結びついて歯石へと変化する可能性が考えられる。

従って、このような酵素は歯石形成に深く関与していると推察される。次ページの図2に筆者がその様子をモデル化して示した。

先に筆者らは、ヒト唾液中に含まれる高分子（これにはリン・タンパク質も含まれる）により、フッ化物イオン（F）が常時存在してもフルオロアパタイト（FA）が歯面に沈着することを完全に抑制することを報告した<sup>8)</sup>。

実験は以下のように行った。ヒト唾液を透析にて高分子のみ回収し、この透析液に既知濃度の  $\text{Ca}^{2+}$ （1 mM）とリン酸イオン（3 mM）を加え、さらにこれに 1 ppm の F を加えた石灰化試験液を調製した。比較液として、唾液高分子を含まない、同一濃度の  $\text{Ca}^{2+}$ 、リン酸イオンおよび F を含む比較石灰化液を調製した。

これら2つの石灰化液に、エナメル質人工初期う蝕サンプルを浸漬した。4週間の浸漬後、TMR（Transverse Micro Radiography：ミネラル密度の標準測定法）にてエナメル質表面と脱灰内部の再石灰化状態を観察し、定量した（図3）。

その結果、比較石灰化液ではエナメル質表面に FA と思われる分厚い沈着層が観察された（図3の左で赤色の矢印で示した部分）。しかし脱灰内部では再石灰化がほとんど進行していないことが観察された。それに対し、試験石灰化液ではそのような沈着層は全く見られず、脱灰内部でも再石灰化が進行していることが観察された。このことから、唾液高分子には歯の表面で石灰化物の沈着を強く抑制する作用があること、しかも F の存在下で再石灰化を進行する作用も認められた。

さらに筆者らは、同様の実験を「唾液リン・タンパク質に類似したカゼイン」を用いて検討した<sup>11,12)</sup>。 $\text{Ca}^{2+}$ とリン酸イオンおよびカゼイン（分子量は数万、最大 100 ppm 配合）を含む人工唾液（試験石灰化液）を調整し、比較石灰化液としてカゼインだけを除いた人工唾液を調製して、これにエナメル質および象牙質を浸漬した。1週間の浸漬後、エナメル質および象牙質の表面を電顕（SEM）にて観察した。その結果、比較石灰化液では歯面が HA 結晶で完全に覆われていた。一方、試験石灰化液では結晶の沈着は全く観察されなかった（図4）。

これに関連して、筆者らはカゼインが有する結晶成長およびその沈着を強く抑制する作用に関して、その濃度の影響を詳しく検討した（次ページの図5）。この実験では、HAの微結晶を 1 mM の  $\text{Ca}^{2+}$  と 3 mM のリン酸イオンを含む石灰化液（pH7.2）に投入し、経時的に  $\text{Ca}^{2+}$  濃度の変化を測定した。その結果、カゼインの濃度

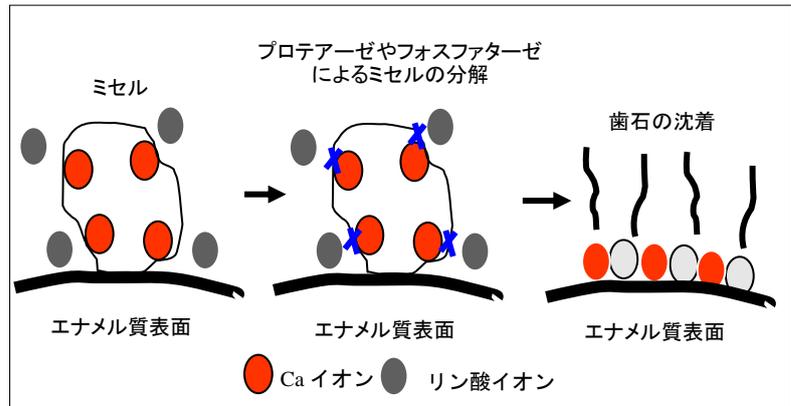


図2 細菌由来のプロテアーゼやフォスファターゼによってこの球状のタンパク質は分解されるモデル図

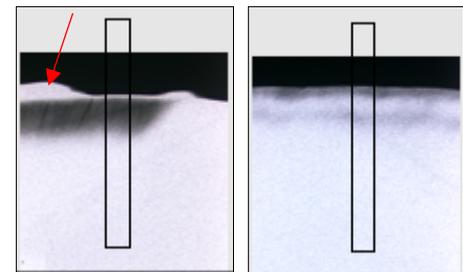


図3 再石灰化後の TMR 画像  
左: 唾液高分子なし⇒石灰化物の沈着  
右: 唾液高分子あり⇒沈着物は見られない

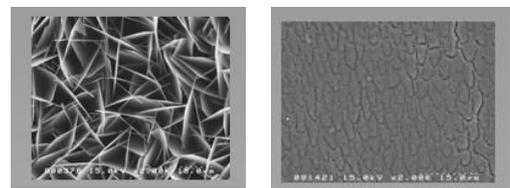


図4 石灰化後の SEM 画像  
左: カゼインなし⇒石灰化物の沈着  
右: カゼインあり⇒沈着物は見られない  
(エナメル質小柱が見られる)

依存的に  $\text{Ca}^{2+}$ 濃度の低下が抑制された。またカゼイン分子からリン酸基を除いた脱リン酸カゼイン（図5ではDCと表示：100 ppm）では、その抑制作用は200 ppm相当のカゼイン濃度に低下した。

さらに別の実験から、カゼインのHAへの吸着力を解析した結果、上述の statherin や PRPs と同様であった<sup>11)</sup>。そして脱リン酸カゼインでは吸着力が顕著に低いことも判明した。このことから、HAへの吸着現象にはカゼイン分子に存在するリン酸基が深く関与していることが推察された。同様な吸着力の低下は、脱リン酸した statherin や PRPs でも観察されている<sup>13,14)</sup>。

statherin や PRPs と同様、カゼイン分子に存在するリン酸基がHAのCaサイトに静電的に吸着し、石灰化を抑制している。その様子を図6に示した。

以上のことから、唾液に含まれるリン・タンパク質は歯石形成に深く関与していることが推察される。この推察は、下の「フォスファターゼの関与」でさらに詳しく解説する。

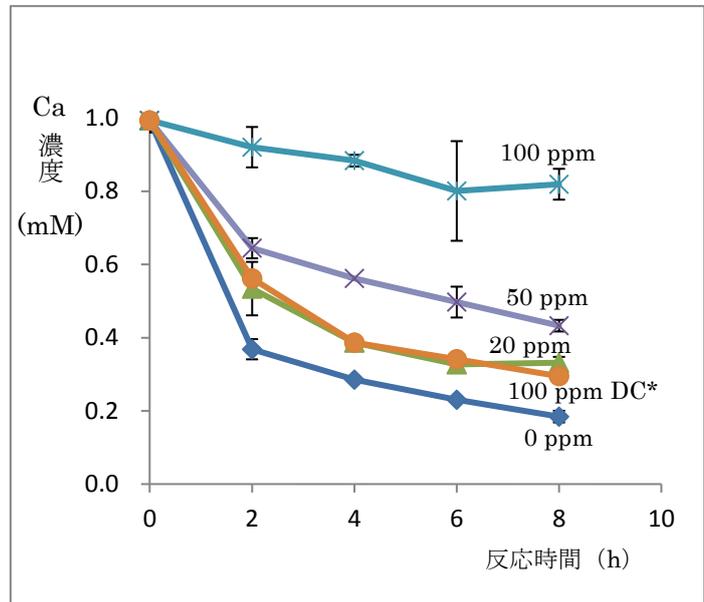


図5 アパタイト結晶の成長に及ぼすカゼインの抑制作用  
(上の図のDC\*は、脱リン酸カゼインを意味する)

### 3) フォスファターゼの関与：

唾液にはこれらリン・タンパク質を分解する、細菌あるいは宿主由来のフォスファターゼやプロテアーゼが存在し<sup>15,16)</sup>、その沈着抑制作用を破壊する。これに関して Watanabe らは、以下のような巧妙な実験を行って、この仮説を証明した<sup>17)</sup>。彼らはヒト唾液に意図的にミネラルイオンを少し過剰に加えて石灰化しやすい試験唾液を調製し、その調製液をしばらく放置し沈殿物ができるかどうか観察した。その結果、この試験唾液では石灰化物の形成は認められなかった。

しかしこの試験唾液にフォスファターゼを添加すると石灰化物の形成を確認した。さらにフォスファターゼの活性を抑制するヨウ化酢酸を加えた後、フォスファターゼを添加すると石灰化物の形成は認められなかった<sup>17)</sup>。

この結果から、このフォスファターゼは唾液中のリン・タンパク質を加水分化して脱リン化し、リン・タンパク質の石灰化抑制作用を破壊すると推察される。この研究成果と上述2)で述べたカゼインと脱リン酸カゼインの研究結果と合わせると、歯面への唾液リン・タンパク質の吸着による

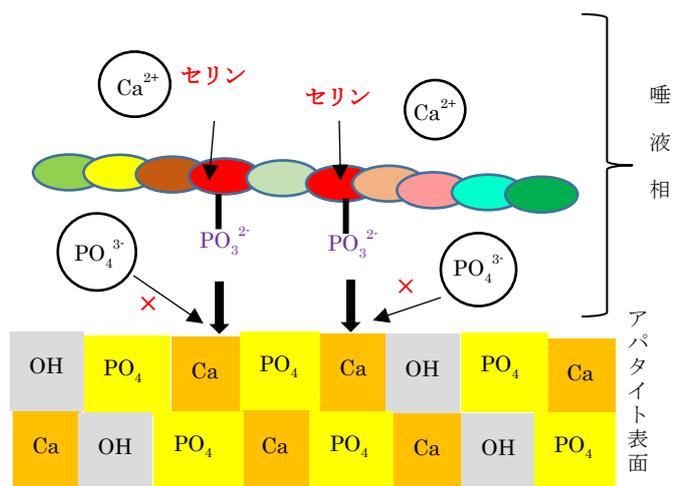


図6 カゼイン分子(色付けた丸くつながったもの)がアパタイト表面のCaサイトに化学吸着した様子：これが層状に積みあがり、ペリクル膜を形成。またセリンに結合している  $\text{PO}_3^{2-}$  がアパタイト表面のCaサイトに結合し、HAの成長に必要な  $\text{PO}_4^{3-}$  イオンの結合を妨害する。

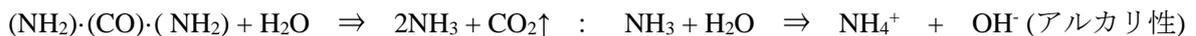
石灰化物の沈着抑制作用が、フォスファターゼ活性によって損なわれると歯石ができやすくなると推察された。

同様に彼らは、被験者から唾液を採取して唾液中のプロテアーゼ活性を測定し、同時にその被験者の縁上・縁下歯石の量を評価し、両者の関連性を検討した。その結果、両者のあいだに有意な相関性を認めた<sup>18)</sup>。

また彼らは、プラーク中のプロテアーゼ活性も測定し、その活性度と縁上歯石の沈着程度とのあいだでも同様に有意な相関性を認めた<sup>19)</sup>。恐らくこのプロテアーゼは、唾液やプラークに含まれるリン・タンパク質そのものを分解してその吸着活性を損ね、歯石ができやすくなったと推察される。

#### 4) 尿素の関与：

唾液（特に刺激唾液）には約 1～6 mmol/L の尿素が、また血清中には約 1～3 mmol/L 含まれ、個別の被験者において両者の濃度には相関性が認められる<sup>20,21)</sup>。これは、唾液中の尿素は血清由来であることを示唆している。口腔内では、尿素は下の式のように唾液やプラークに含まれるホストあるいは細菌由来の尿素分解酵素（ウレアーゼ）によって、強いアルカリ性のアンモニア（NH<sub>3</sub>）と炭酸ガス（CO<sub>2</sub>）に分解される<sup>22,23,24)</sup>。ちなみにウレアーゼは、胃がん発症の要因の 1 つとして注目されている *Helicobacter pylori*（ピロリ菌）にも認められる酵素である。同菌は、尿素からアンモニアを生成して自身を強い胃酸（約 pH 2）から護っている。



この化学反応は、体内の CO<sub>2</sub> 分圧（約 40 mmHg）の影響下で進行する。口を閉じている時の口腔内の CO<sub>2</sub> の分圧も同様の値と推察される。しかし一旦口を開くと、大気中の低い CO<sub>2</sub> 分圧（約 0.2-0.3 mm Hg）に曝され、唾液中で産生された CO<sub>2</sub> は大気中に拡散する（上の式では CO<sub>2</sub>↑と表示：いわゆる脱炭酸）。残された NH<sub>3</sub> は自動的に水（H<sub>2</sub>O）を加水分解して OH<sup>-</sup> をつくり出す。その結果、唾液の pH が上昇する。また pH 中性領域で高い割合で存在する酸性リン酸イオン（HPO<sub>4</sub><sup>2-</sup>）は pH がアルカリ性に傾くと、PO<sub>4</sub><sup>3-</sup> に変化しその濃度が上がる。こうしてアパタイトの形成に有利な条件である、(Ca)<sup>5</sup>×(OH)×(PO<sub>4</sub>)<sup>3</sup> の値が上昇し、歯石の沈着が起こりやすくなる。

ちなみに唾液を採取して pH を計測するとき、経時的にアルカリ性側にシフトして pH が安定しないことをよく経験する。その理由は、もともと存在している重炭酸イオン（HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>）の脱炭酸反応による OH<sup>-</sup> の生成（下の反応式）と、尿素分解でつくられた NH<sub>3</sub> が関与した OH<sup>-</sup> の生成が進行しているからである。



従って、その 2 つの反応が進むような条件下で測定された pH 値は再現性がなく、信頼性に乏しい。唾液 pH の測定は診療室でルーチンに行われるが、再現性のあるデータを得ることは簡単ではない。その問題を回避するには、口を閉じているときの CO<sub>2</sub> 分圧（体内の分圧に相当する約 40 mm Hg）に相当する分圧の窒素ガスの中で、かつウレアーゼの活性を抑えるために、冷却下で測定することが好ましい。

唾液中の尿素分解に関連して、最近タイ国の地方に住む住民（大人 46 人と子供 34 人）を対象に行われた疫学調査において、興味ある知見が報告された<sup>22)</sup>。住民に 0.25% の尿素液を含漱してもらい、プラークの pH 変化を調べた。その結果、含漱前の pH が高い被験者ほど含漱後の pH の値も高かった。これはプラーク pH が高い被験者は、もともとウレアーゼの活性が高いことを示唆している。

さらに興味ある知見は、プラーク pH が高い被験者ではプラーク pH が低い被験者と比べてう蝕が少なかった<sup>22)</sup>。同様な報告は、「う蝕経験なし」と「有り」の被験者を対象にした比較でも確認されている<sup>25,26)</sup>。一方で特に大人の被験者に限定して解析すると、プラーク pH が高い被験者では歯石スコアが高かった ( $r^2=0.998$ )。このような「歯石のできやすさ」と「う蝕のなりやすさ」との逆相関については、最近の報告を交えて第 11 章で詳しく述べる。

Dibdin らは、酸産生にともなう pH 低下に及ぼす尿素濃度 (0~30 mmol/L) の影響 (この場合は、ウレアーゼによるアンモニアの影響) を、コンピュータを用いたモデル計算にて推定した<sup>27)</sup>。その結果、以下のような計算結果を得た。

①3~5 mmol/L の尿素濃度では、0.5 mm の厚さのプラーク pH を約 1 だけ上げることができる。

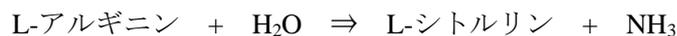
②砂糖代謝で酸がつくられたとしても、この尿素濃度でプラーク pH の値を最大 0.5 上げることができる。

このように尿素がプラーク pH に与える影響は無視できないほど大きい。これは、歯石形成にとって第 1 に考えなければならない要因は、プラーク pH (あるいは唾液 pH) であることを示唆している。

Macpherson らはウレアーゼを産生する口腔内細菌 (*Streptococcus vestibularis*) を用いて人工プラークを調製し、尿素分解で生じた pH の上昇に及ぼす唾液の流れる速度の影響を検討した<sup>28)</sup>。その結果、唾液の流れる速度が遅いほどプラーク pH は高いことを確認した。

また肝臓に機能障害を有する患者では、代謝で産生されたアンモニアを尿素に変換できなくなり血中のアンモニア濃度が高まる。同様に腎臓機能に障害が起こり尿素を尿として排泄できなくなった患者では、血中と唾液で尿素濃度が高まる。このような症状を持った患者では、重篤な歯石保有者が多いことが知られている。そのことについて第 16 章で詳しく解説する。

本章では歯石形成に関し、唾液やプラーク pH の上昇をもたらす尿素分解が関与していることを解説した。しかしそれ以外に、唾液由来のアルギニンやリジンなどアミン基を有するアミノ酸 (由来はタンパク質) を加水分解してアンモニアを生成する酵素系 (deiminase : デイミナーゼ) が関与しているとす報告も見られる<sup>26,29,30)</sup>。アルギニンの場合は以下のような反応でアンモニアが生成される。



その研究の由来は、う蝕経験のない被験者から得られた唾液やプラーク (サンプル) では、経験のある被験者のサンプルと比べて、アルギニンを基質としてこれを代謝してアンモニアを産生する量が有意に多いことにある<sup>31,32)</sup>。

これと関連して Gordan らは代表的なプラーク細菌との関連性も調べた<sup>32)</sup>。その結果、①デイミナーゼの活性レベルと *S. sangius* の存在割合とのあいだに有意な相関性があること、②尿素分解活性レベルと *S. salivarius* の存在割合とのあいだに有意な相関性があること、③デイミナーゼの活性レベルおよび尿素分解活性レベルの両者と、*S. mutans* の存在割合とのあいだに有意な逆 (負) の相関関係があること認めた。②に関する説明して、*S. salivarius* は尿素の窒素を成長に必要な栄養源であるからとしている<sup>33)</sup>。しかし、①および②に関しては、彼らはその理由を述べていない。①に関し筆者が文献検索したところ、*S. sangius* にはアルギニンを代謝するデイミナーゼ活性が知られていることから<sup>34)</sup>、当然の帰結と思われる。③に関して筆者は以下のように推測した。*S. mutans* には強い酸性下でも生存増殖ができる性質があり、そのため他の菌種と比べて生存に優位性がある。逆にアルカリ性の環境下では、その優位性が発揮できず、他の菌種との共存ではむしろ劣勢になるのではないか。

しかしながら検出されるアルギニン濃度（10 - 50 nmol/L レベル）<sup>26,29)</sup>は、プラーク液の pH 上昇に寄与するほど高くはない。その理由として、その酵素的加水分解は非常に速いので未分解のアルギニンは低濃度で測定されると解釈されている<sup>26)</sup>。おそらく、そのアルギニンの由来は食物などに含まれるタンパク質中のアルギニンではないかと思われる。

#### 5) ケイ素の関与：

Rolla らによる歯石の分析研究によると、5 ヶ月程度の幼弱歯石では 132 ppm、より古い歯石では 2000 ppm ものケイ素 (Si) が含まれている<sup>35)</sup>。またアパタイトにはケイ素を取り込む性質がある<sup>35)</sup>。これらのことから、歯石の形成にケイ酸が何らかのかたちで関与していることが示唆される。

一方 Gaare らは、オスロに在住するインドネシア人留学生（22～26 歳：70 人）と、同じ年齢層のノルウェイ人とのあいだで、歯石のつきやすさを調査した<sup>36)</sup>。まず両群の被験者の除石を行い、その後両群に対して同じ歯磨剤とハブラシを与え、それまで通りの食生活や生活習慣をするよう指示した。約半年後、両群の歯石スコアを Volpe-Manhold 法（図 7）にて評価した<sup>37,38)</sup>。

その結果、明らかにインドネシア人留学生群において、上下顎のいずれの歯でも歯石スコアが高かった（図 8）。研究者らは、その要因の 1 つとしてインドネシア人が常食とする「お米」にあると推測した。彼らは毎日お米を食べるのに対し、ノルウェイ人はパンを常食としていた。彼らが食するお米には、700～2200 ppm のケイ酸 (SiO<sub>2</sub>) が含まれていた。彼らがケイ酸に注目した理由は、ケイ酸が骨の形成を促進するとの報告が知られていたからである<sup>39)</sup>。

この研究を受けて、Damen らは 2 つのインビトロ系実験にて石灰化に及ぼすケイ酸の影響を検討した<sup>40)</sup>。①自発的石灰化に及ぼす影響と、②リン酸カルシウムを核とする場合の結晶成長に及ぼす影響である。①では、Ca<sup>2+</sup>とリン酸イオンを含む石灰化液（pH 中性）を調製し、この石灰化液に 0～0.5 mM のケイ酸を加えて Ca<sup>2+</sup>の濃度変化を経時的に測定した。その結果、ケイ酸の濃度が増加すると、Ca<sup>2+</sup>の濃度低下が起きる時間が短くなった（次ページの図 9）。0.5 mM ではほとんど瞬間的に Ca<sup>2+</sup>濃度の低下が認められた。エックス線回折にて形成されたリン酸カルシウムを調べたところ、ハイドロキシアパタイト (HA) であることが確認された。このことからケイ酸には「HA の自発的石灰化形成を促進する作用」があることが示された。

一方②の実験では、同様な石灰化液に HA または第 2 リン酸カルシウム (DCPD : CaHPO<sub>4</sub>·2H<sub>2</sub>O) を結晶核として加え、それらの成長に及ぼすケイ酸の影響を同様な手法で検討した。その結果、いずれの

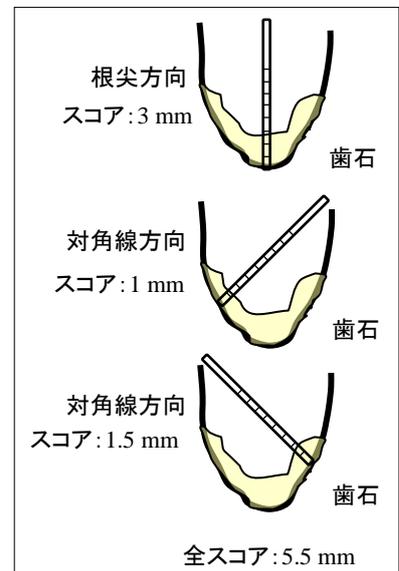


図 7 Volpe-Manhold の評価法

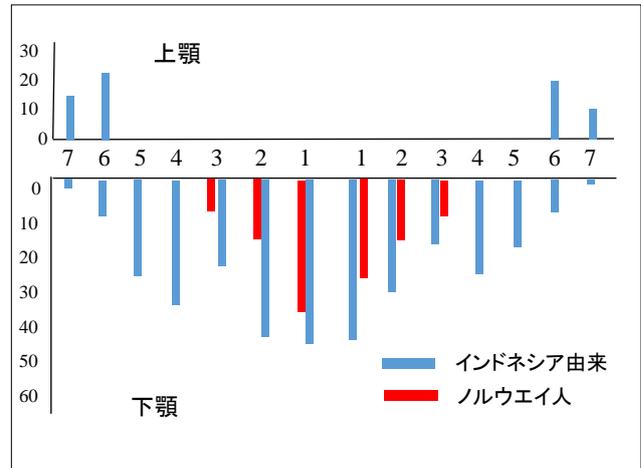


図 8 インドネシア由来の人とノルウェイ由来の人の歯石沈着の比較

結晶核を用いた場合でもケイ酸の濃度が増加すると、図9と同様に  $\text{Ca}^{2+}$  の濃度低下が起こる時間が短くなった（結果の表示はない）。これらの結果から、歯石のミネラル成分である HA と DCPD のいずれに対しても、ケイ酸にはそれらの結晶成長を促進する作用があることが示唆された。

ちなみに HA を結晶核として、同様な石灰化液にフッ化物イオン (F) を 1 ppm (0.0053 mM) 程度またはそれ以下の濃度加え、経時的に観察すると、HA の結晶表面にフルオロapatite が沈着することが知られている（これをエピタキシー成長という；以下の本章で詳しく解説）。従って、同一濃度で比べるとケイ酸の作用は 10 倍以上弱いと考えられる。しかし日常生活では高濃度でケイ酸が存在しているので、歯石形成においてケイ酸は無視できない要因である。

上記の実験系では、細菌の関与が無視された系である。歯石は細菌が石灰化したものとされていることから、細菌が存在している条件下で歯石への形成にケイ酸がどのように関与しているか検討しなければならない。というのも以前から、口腔内細菌が菌体外で産生するリポタイコ酸 (Lipoteichoic Acid : 以下 LA) は、石灰化を抑制することが知られていたからである<sup>41,42)</sup>。

これらの2つのことから、実際のプラークでは、相異なる作用を有する LA とケイ酸の共存下で歯石の形成が起こることを想定しなければならない。そこで同研究者らは、LA を産生する細菌として *S. mutans* (*S. m*) または *Corynebacterium [Bacterionema] matruchoti* を取り上げ、それらの菌体を含む石灰化液にケイ酸を加えた場合と加えない場合とで、自発的石灰化物の形成速度を同様な方法で検討した<sup>43)</sup>。

その結果、コントロール群 (*S. m* 菌もケイ酸も含まない) と比較して *S. m* 菌だけが存在する群とのあいだで  $\text{Ca}^{2+}$  の濃度低下が起こる時間に有意な差はなかった。しかし試験群 (*S. m* 菌と 5 mM のケイ酸が存在) では、コントロール群と比較して明らかに  $\text{Ca}^{2+}$  の濃度低下が起こる時間が短くなった (図10)。この結果は、ケイ酸が LA と結合して LA の石灰化抑制作用を弱化させることを示唆している。この結果は、細菌の存在下でもケイ酸は歯石形成の促進作用を発揮できることを示唆している。

さらにケイ酸の影響について詳細に検討された。歯石形成の抑制にピロリン酸イオンが効果的である (第8, 9, 10章を参照)。そこで同研究者らは、石灰化を促進するケイ酸が存在する場合、ピロリン酸イオンが石灰化を抑制できるかどうか、同様な手法で検討した<sup>44)</sup>。彼らは、ケイ酸が存在する場合 ( $\text{SiO}_2$  として 5 mM) と存在しない場合について、自発的石灰化が起こるまでの時間を測定した。その結果、ピロリン酸イオンが 2.0  $\mu\text{M}$  (0.348 ppm) までの濃度ではケイ酸の有無にかかわらず、ピロリン酸イオンが

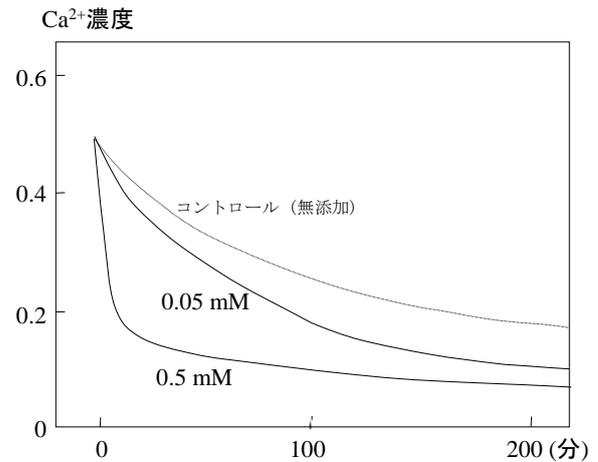


図9 HAの自発的形成に及ぼすケイ酸濃度の影響

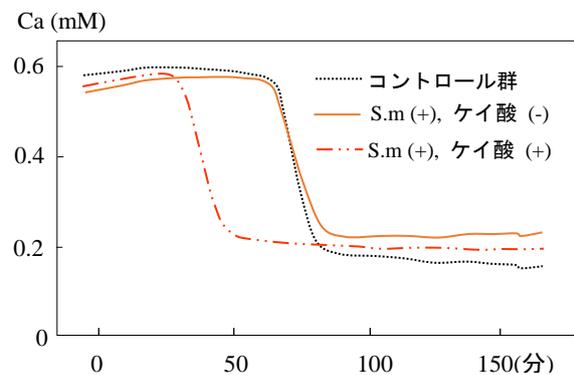


図10 HAの自発的石灰化に及ぼすLAとケイ酸の相互作用

存在しない場合と比べて、石灰化が起こるまでの時間の遅れが認められた。この結果は、ケイ酸が存在していてもピロリン酸イオンは有効に作用することを示唆している（右表）。

ピロリン酸イオン濃度 ( $\mu\text{M}$ )	石灰化が起こるまでの時間 (h)	
	ケイ酸なし	ケイ酸あり
0.0	1.3 $\pm$ 0.3	0.6 $\pm$ 0.1
0.1	2.4 $\pm$ 0.2	1.5 $\pm$ 0.1
1.0	13.0 $\pm$ 3.0	15.0 $\pm$ 2.0
2.0	>24	>24

ケイ酸（ケイ素と酸素を含む化合物の総称）といっても化学的に異なった化合物が多種多様に存在する。ケイ素（Si）に水酸基（OH）が複数結合したものは水

溶性の性質を示す。これらの中にはケイ酸ポリマー（ $[-\text{Si-O-}]_n$ の繰り返し）も含まれ、鎖状のものや環状のものも知られている。このようなケイ酸が歯石形成を促進していると考えられる。

Hidakaらは、ケイ素を含む種々の化合物（ケイ酸： $[\text{SiO}_x(\text{OH})_{4-2x}]_n$ または単に $\text{Si}(\text{OH})_4$ ；シリカ： $\text{SiO}_2$ ，カオリン： $\text{Al}_2\text{Si}_2\text{O}_5(\text{OH})_4$ ，タルク： $\text{Mg}_3\text{Si}_4\text{O}_{10}(\text{OH})_2$ ，マイカ： $\text{KAl}_2(\text{SiAl})\text{O}_{10}(\text{OH})_2$ ）について、比較的高い濃度の $\text{Ca}^{2+}$ とリン酸イオンを含む石灰化液にこれらの化合物を一定濃度加えて、自発的石灰化が起きる時間を測定した<sup>44)</sup>。その結果、ケイ酸、シリカ、カオリンおよびタルクではその時間が短縮された。形成されたリン酸カルシウムはアモルファス・リン酸カルシウムであり、これらのケイ酸化合物はHAに相転移するのを促進した。一方、マイカは抑制する傾向にあった。

ところでケイ酸と言えば、歯磨剤の研磨剤として配合されているシリカもその一種である。歯磨剤に配合されているものは、単純なシリカではなく表面処理されており、水には不溶性の化合物（数 $10\ \mu\text{m}$ 以上の粒子）である。従って、このようなシリカ配合の歯磨剤を使用しても、口腔に残ることはなく歯石ができやすくなるとは考えにくい。

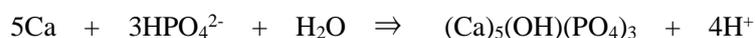
いずれにせよ、我々日本人もお米を常食としていることから、日本人は歯石保有者の割合は欧米人と比べて高いと推察される。

#### 6) プラーク細菌の石灰化：

一般に細胞および細菌にとってカルシウムイオン（ $\text{Ca}^{2+}$ ）は様々な生理現象（細胞分化、分泌、増殖など）に必須の元素である。しかし高濃度の $\text{Ca}^{2+}$ は細胞にとって毒となる。従って細菌内では、その濃度は非常に低濃度（数 $\text{nM}$ 程度）に厳密に保たれている。一方プラークでは、細菌外 $\text{Ca}^{2+}$ 濃度は数 $\text{mM}$ であり、細菌膜の内外で数 $1000$ 倍もの開きがある。この濃度差に逆らって細菌内の $\text{Ca}^{2+}$ 濃度を低く一定に保つため、細菌には $\text{Ca}^{2+}$ を排泄するポンプ機能が備わっている（ $\text{Ca}^{2+}$ ポンプ機構）。

老化などで細菌の活性が低下すると、菌体内から $\text{Ca}^{2+}$ を菌体外に送り出すポンプ作用が低下して、プラーク液に存在する $\text{Ca}^{2+}$ が濃度勾配に従って細菌内に拡散・進入する。その結果、菌体内の $\text{Ca}^{2+}$ 濃度が上昇して石灰化しやすくなる。ちなみに石灰化に必要な、相手イオンであるリン酸イオン（ $\text{HPO}_4^{2-}$ ）は数 $10\ \text{mM}$ とされる。従って $\text{pH}$ 中性下では、この濃度でリン酸カルシウムの形成には十分な濃度である。菌体内で石灰化が始まる詳しいプロセスやメカニズムは、先の総説に詳しい<sup>45,46)</sup>。ここではその要点だけを以下に概説する。

最初の石灰化が始まる契機は、細胞膜に存在するリン脂質およびリン・タンパク質と $\text{Ca}^{2+}$ が結合して、 $\text{Ca}^{2+}$ とリン酸イオンの複合体の生成である。この複合体がEpitaxyの原理（下記に解説）に従ってハイドロキシアパタイト（HA）の形成の足場となる。 $\text{pH}$ 中性付近でHAが形成されると下記の反応式で明らかのように水素イオン（ $\text{H}^+$ ）が放出され、細胞内で $\text{pH}$ が低下する。



細胞内での pH 低下は、ある程度細胞内の緩衝能で中和されるが、過剰な  $H^+$  は細胞にとって不都合なことなので細胞はプロトン・ポンプ機構で  $H^+$  を細胞外に吐き出す。こうして細胞内で HA の形成が進行しやすくなる。このように何らかのきっかけで細胞内への過剰な  $Ca^{2+}$  の進入が始まると、これが石灰化の契機となり、さらには自らプロトン・ポンプ機構で  $H^+$  を細胞外に吐き出すことで石灰化が進みやすくなる。まるで自滅しているように思える。

第 4 章で述べたように、口腔内での石灰化現象は非常に複雑である。その複雑さの解明を進めるために、研究者らはインビトロにて菌体（生菌および死菌）の石灰化現象を観察した。その 1 例として Sidaway らの研究結果を示す<sup>47)</sup>。

彼らは種々の口腔内細菌 (*Actinomyces viscosus*, *Actinomyces odontolyticus*, *Corynebacterium matruchotii*, *Staphylococcus epidermidis*, *Nisseria pharynges*, *Veillonella alcalescens*, *Eikenella corrodens*, *Haemophilus parainfluenzae* and *aphrophilus*) について、その石灰化の可否を検討した。これらの菌種の中で *Corynebacterium matruchotii* は以前から石灰化しやすい菌として着目されている<sup>48,49)</sup>。これらの細菌をミネラルイオン含有の培養液にて培養し、石灰化の様子を観察した。その結果、検討した全ての菌種で菌体間または菌体内で石灰化を認めた。*Actinomyces viscosus* 菌の場合の電顕像を図 11 に示す。この場合は、細菌の内部に黒い針状のアパタイトの形成が認められる。図 12 には、菌体内部で石灰化が始まろうとしている別の菌体 (*Actinomyces odontolyticus* 菌) の様子を示した。この場合、菌体内部は石灰化物でほぼ完全に満たされている (2 つの菌体が 1 つに合体しているように見える)。

一方で彼らは、同様な石灰化現象に関して、ホルマリンで「死滅した菌」を用いて生菌との違いを検討した<sup>50)</sup>。その結果、菌の生死にかかわらず、典型的なリン酸カルシウム (HA, OCP, DCPD) が認められた。

このようにほとんど全ての菌種で石灰化が認められたことは、歯石形成に特異的に関与する細菌は存在しないことを示唆している。むしろ異なった細菌に共通する因子 (例えば、リン・タンパク質やリン脂質による Epitaxy 原理 ; 下記参照) が石灰化の開始に関与しているかも知れない。一方、菌の生死にかかわらず同様に石灰化が見られたことは、「ポンプ機構」の働きが必ずしも決定的に重要ではないかも知れない。この Epitaxy 原理に関連して、う蝕関連細菌として最もよく知られている *S. mutans* でも石灰化液で培養すると石灰化することが報告されている<sup>49,51)</sup>。Streckfuss らは、*S. mutans* にリン・タンパク質やリン脂質が存在し、これらが石灰化に関与していると報告した<sup>52)</sup>。

#### ① Booster 説<sup>53,54)</sup>

この説は 1930 年代の古くから唱えられている。この説ではまず細菌の生息する環境液では、無機のリン酸イオンと  $Ca^{2+}$  イオンが溶存していると考えられる。これらの濃度は非常に低いので、このままではリン酸カルシウムは形成されない。しかしこれら以外に、リン酸基を含む生体分子 (リン・タンパク質、リン脂質、ATP/ADP、リン酸化多糖類など) も存在しており、何かのきっかけでこれらの分子がフォスファタ

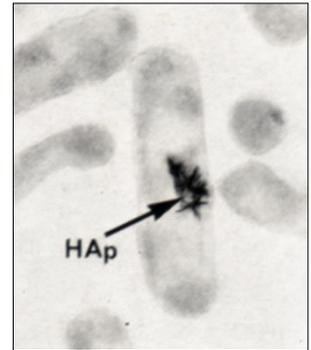
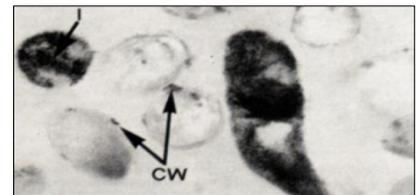


図 11 Av 菌の石灰化像



Actinomyces odontolyticus

図 12 菌体内での石灰化物

一ぜによって加水分解され、無機のリン酸イオンが遊離する。その結果、リン酸イオン濃度が高まり、その環境液は、種々のリン酸カルシウムに関して過飽和になり石灰化が始まるとする説である。

なおここで述べた解説は、石灰化に関する様々な解説書に記載されている文章である。筆者はこの説の起源を知るため文献調査を行った。しかしそれらしき文献のタイトルは見つかったが<sup>46,47)</sup>、それらの文献の入手が困難であるため、内容の確認はできていない。

## ② Epitaxy 説 (エピタキシー説)<sup>55)</sup> :

この説も 1950 年代から唱えられている古典的仮説である。その提唱者などの起源の文献調査を行ったが、はっきりした資料は確認できなかった。しかしそれ以来、今にちまで多くの研究者によって支持されている説である。

通常、ある結晶 (または膜) の表面に同じ結晶 (または膜) が一体化して成長することを想定する。しかしそのような同一結晶の成長以外に、異なったタイプの結晶が、ある一定の方向性をもって一体化して成長する現象も数多く知られている。そのような現象を Epitaxy 成長 (epitaxial growth) という。

Epitaxial growth が起きるためには、異なった結晶間で格子定数が類似していることが必須となる。格子定数とは、その結晶の最小単位に関して各結晶軸の長さや角度のことである (簡単に言えばカタチやサイズの類似性)。この Epitaxy 現象は、もともとは生体以外の結晶学分野 (例えば半導体分野) で知られていた。生体での石灰化現象を研究していた研究者は、epitaxial growth は生体での石灰化現象を説明する上で、下記のように合理的であるのではないかと考えたのである。

一般的に体液中のミネラルイオン ( $\text{Ca}^{2+}$ , リン酸イオン) 濃度は、自発的に石灰化が起きるような高い濃度ではない (1~数 mM)。自発的石灰化とは、ミネラルイオン濃度が数 mM 以上と高い場合に起こり、石灰化の最初はアモルファス・リン酸カルシウムが形成される。もし自発的石灰化が生体での通常のプロセスとすると、生体内でこれらのイオン濃度を常に高く維持する必要がある。これは、細胞にとって余計なエネルギーを要し複雑なメカニズムが必要となる。前述したように高濃度の  $\text{Ca}^{2+}$  は、細胞にとって毒性を示す。これは生体にとって有利なメカニズムとは言えない。現実の生体ではミネラルイオン濃度は低く抑えられおり、そのような低濃度でも問題なく石灰化が開始される。なぜ低濃度でも石灰化が開始されるのか、この疑問に答えるために考え出されたのがこの説である。以下、その概要を述べる。

生体には上述したようにリン・タンパク質あるいはリン脂質など、その分子中にリン酸基を有する生体分子が多数存在する。第 1 のステップは、体液中のミネラルイオンのうち  $\text{Ca}^{2+}$  がこれらの生体分子のリン酸基に結合し、この結合部分 ( $\text{R-OPO}_3\cdot\text{Ca}$  : 波線の部分) がリン酸カルシウムの結晶の擬似的な核となる。第 2 のステップは、この擬似的な核にミネラルイオンが次々と結合し、リン酸カルシウムとして成長・増大する。この場合、必ずしも結合部分が  $\text{R-OPO}_3\cdot\text{Ca}$  でなくとも、カルボキシル基でも擬似的な核 ( $\text{R-COO}\cdot\text{Ca}$ ) になる。またこれら 2 つの擬似核が協同して、結晶成長の場となることも考えられる。

生体分野では、同じ結晶系に属する結晶同士が関与する場合 (例えば、ハイドロキシアパタイトの結晶表面に DCPD やフルオロアパタイトなどが形成される)、あるいは異なった結晶系の結晶が関与する場合 (例えば、種々のリン酸カルシウムの結晶表面にシュウ酸カルシウムや炭酸カルシウムなどが形成される) など、様々な結晶系で研究されている。

なおこれらのリン酸基やカルボキシル基を有する生体分子には、逆にリン酸カルシウムの結晶成長を

抑制する性質を有するものが数多く知られている。例えば本稿の第3章で触れた唾液中のリン・タンパク質 (statherin, PRPs) あるいは本章で言及したカゼインである。その他に硬組織 (骨, エナメル質, 象牙質) においても, 異なった高分子のリン・タンパク質や複数のカルボキシル基を有する分子が多数見出されている。しかしどのような分子構造を持った分子が Epitaxy の機能を有するか, 逆に石灰化を抑制するかは, 筆者の知る限りでは定まってはいないようである。さらに追記すると, 同じ分子構造の物質でも, 溶液に溶けている場合は既存のリン酸カルシウムの結晶成長を抑制するが, 何らかの固体表面に固定されている場合は, Epitaxy 機能を発揮するとする報告もある<sup>55)</sup>。

今日注目されている Biomimetic mineralization (生体内で起こる石灰化現象を模倣して, 臨床的に有用な石灰化システムをつくること) という研究分野は, この Epitaxy 現象と関連している。例えばコラーゲンの石灰化である。コラーゲンそのものは自ら石灰化の足場となる機能を有していない。そこで, リン酸基やカルボキシル基を有する様々な天然または人工的な高分子をコラーゲン分子に導入し, リン酸カルシウムとコラーゲン分子が一体化した生体材料をつくる試みである。

なお生体内あるいは細胞による石灰化のメカニズムとして Matrix vesicle theory 説<sup>56,57)</sup>が知られている。しかしこれは細胞由来の基質小胞と呼ばれる細胞外小器官による石灰化モデルが知られている。しかし歯石形成との関連性で考えなければならない細菌 (死菌も含む) および細菌を取り巻く環境とは全く異なっている。従ってこのメカニズムは排除してよいのではないかと筆者は考えている。

しかしながら 1960 年前後の古い時代から, プラーク細菌は石灰化に積極的に関与していないのではないかとする議論が存在し, 現在でも必ずしも決着が付いていない。当時, 米国 NIH の研究者グループは, 無菌動物 (ラットなどの齧歯類: germ free animal) に無菌のエサを与えて数週間飼育し, 屠殺後, 歯石の沈着状態を検討した。その結果, 歯面にやや柔らかい歯石様の石灰化の沈着を認めた<sup>58,59,60)</sup>。同研究者らは, この歯石様の石灰化に HA が含まれていることも確認した。

以前, 筆者は同じ齧歯類であるハムスターの唾液 pH を検査したことがあり, pH が 8 以上と高かった。そのようなことからラットとヒトでは唾液の性状 (ミネラルイオンの濃度, pH, リンタンパク質の有無) に関して必ずしも同様ではないと思われる。少なくとも pH がヒトの場合より高いことは, 歯石が形成されやすくなる傾向にある。そのため細菌の存在とは無関係に (換言すれば細菌の生理活動の影響を受けなくとも), 無菌動物でも歯石ができるという結果が得られたとしてもおかしくはない。

本章で述べた細菌 (インビトロでの死菌の石灰化現象も含む) と歯石形成の関連性から, 細菌そのものが歯石形成に積極的に関与しているとするメカニズム (すなわち細菌なくして歯石は作られない) は, 必ずしも確定的ではないようにも思える。一方で唾液は種々のリン酸カルシウムに関して過飽和な状態にあるが, 不必要に石灰化が起きないようにリン・タンパク質などで準安定に保たれている。しかしその準安定性を破る細菌由来の要因 (フォスファターゼ, プロテアーゼ, 尿素分解, デイミナーゼなどの酵素活性) が存在し, 石灰化を許す。そのような間接的要因で, 細菌は歯石形成を促進する役割を担っているので, 全く無関係とは言えない。

プラークの石灰化は, 象牙芽細胞やエナメル芽細胞のような細胞によって制御される石灰化と異なっている。すなわち無機のプロセスによって起こる石灰化のため, 歯石に見られる種々のリン酸カルシウムの結晶は配列や形態に関し規則性に乏しく, ランダムに観察されるのではないか。プラークあるいは細菌は石灰化しやすい化学的環境を単に与えているだけかも知れない。

## 第8章 歯石形成予防歯磨剤の臨床的効果

ほとんどの人が歯石を大なり小なり保有しているが、「歯石が短期間（除石後、数ヶ月以内）でできやすい人」と「できにくい人」がいることはよく知られている。従って通常、歯石予防歯磨剤の臨床試験を行う場合は、試験群と比較群とのあいだで被験者の歯石のできやすさが同じでないとし正しい有効性評価ができない。

この問題を回避するため、まず被験者候補を集めて完全に除石して歯石スコアをゼロにする。次いで一定期間（大体3～6ヶ月）、通常歯磨剤を使用してもらい、その後歯石スコアを評価し、歯石スコアが試験群と比較群とのあいだで同じになるように被験者を2群に分ける。そして再び除石して歯石スコアをゼロにする。その後、試験群と比較群の被験者に異なった歯磨剤を渡し一定期間使用してもらう。被験者には、試験歯磨剤（試験群）かプラセボ歯磨剤（比較群）か分からないようにして渡す。そのために、歯磨剤の中身の見た目や味も分からないように製造し、中身は白色のチューブに充填する。これを被験者の盲検化という。また試験後に歯石スコアの評価者に対しても被験者がどの歯磨剤を使用したか分からないようにする（評価者の盲検化）。このような臨床試験の方式をダブル・ブラインド方式（二重盲検）という。またこの場合、被験者は試験群と比較群にランダム（この場合は意図的なランダム化）になるよう群分けしてあるので、これをランダム化という。このような方式を採用した臨床試験を RCT（**R**andamized **C**ontrolled **C**linical **T**est）といい、現在、質の高いエビデンスを得る臨床試験として採用されている。このように手の込んだ臨床試験を行ってはいじめて科学的に妥当な結果が得られる。

日本では歯石予防歯磨剤の臨床試験として公表されたものは、筆者の知る限り萩原らの論文である<sup>1)</sup>。これは筆者が勤務したライオン株式会社が実施した試験で、ポリリン酸イオン配合の新規歯磨剤の有効性を評価するために行われた。彼らは、上述のように被験者148人を歯石のできやすさを指標に均等になるように3群にランダム層別し、3種類の歯磨剤を12週間使用してもらった。有効成分が配合されないプラセボ歯磨剤、歯石予防効果が確認されているピロリン酸イオン配合の歯磨剤、そしてポリリン酸イオン配合の試験歯磨剤である。

その結果、「全体」としてはピロリン酸配合歯磨剤の方が高い抑制率を示したが、歯石のできやすさ（スコア）によって抑制率が異なっていた。スコアが0.5～2.5を対象に解析すると、ポリリン酸イオン配合の試験歯磨剤群が最も高い抑制率を示したが、3.0以上を対象に解析すると、ピロリン酸イオン配合の歯磨剤群が最も高い抑制率を示した（図1）。試験歯磨剤は統計解析の結果、臨床的に有効であることが確認され、「タータ・デント（ライオン株式会社）」という商品名にて日本で始めて市販された。しかし残念ながら、消費者のあいだで認知度が広がらず、数年して市場から姿を消した。

筆者の調べた限り、現在日本で歯石予防効能を訴求している商品としてスーパーやドラッグ・ストアなどの量販店で入手可能なものは、ラカルトニュー5歯磨剤（エスエス製薬；活性成分は塩化亜鉛）とリ

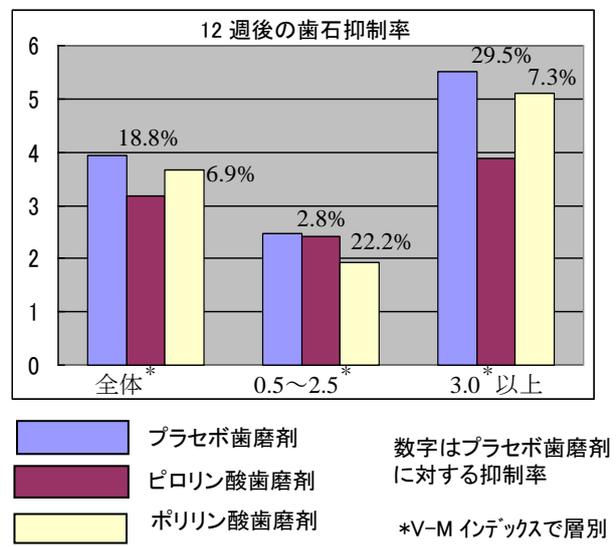


図1 歯石予防歯磨剤の臨床試験の結果

ステリン洗口剤（ジョンソン・エンド・ジョンソン社；活性成分は塩化亜鉛）であった。リステリン洗口剤の効果に関しては、外国での臨床成績の結果が報告されている<sup>2)</sup>。一方、歯科医院ルートで売られている商品は、歯磨剤として幾つか見られる。例えばルシェ・ポイント・ケア・ジェル（GC社；活性成分はポリリン酸ナトリウム）、Drハウシュカ Med Teeth（日本歯科薬品；活性成分は不詳）、ジェルコートF（ウエルテック；活性成分はポリリン酸ナトリウム）であった。

それに対し欧米では、種々の活性化化合物（ピロリン酸塩、ヘキサ・メタリン酸塩、クエン酸亜鉛、塩化亜鉛、有機リン酸塩など）の有効性について沢山の臨床試験が行われた。Pub-Medにてキーワード「dentifrice, calculus, clinical」検索すると、181件もの論文が見られる（2017年10月11日現在）。そのうち代表的な論文を引用文献に列挙した<sup>3-17)</sup>。残念ながらこれらの臨床研究は、すべて海外の研究機関で行われた。このことは、日本では相変わらず歯石への関心が非常に低いことを示しているように思われる。

現在、海外で市販されている歯磨剤はピロリン酸塩、ヘキサ・メタリン酸塩あるいはクエン酸亜鉛を配

合した製品である。Stookeyらこれら多数の臨床試験の結果をまとめた（右表<sup>18)</sup>。この表でも分かるように、それぞれの臨床試験の結果において抑制率に関し大きなバラツキが認められる。これは、被験者の年齢や臨床試験の期間あるいは試験が行われた国や地域あるいは歯磨剤の組成（活性成分の

歯石抑制薬剤	歯磨剤中の濃度 (%)	プラセボに対する抑制率 (%)	論文
ピロリン酸ナトリウム	1.3~5.0	5~51	Stookey, et al (1989)
クエン酸亜鉛	0.5~2.0	11~52	Stookey, et al (1989)
塩化亜鉛	2.0	40~50	Stookey, et al (1989)
AHP <sup>*1)</sup>	1~1.15	23~30	Stookey, et al (1989)
ガントレッツ <sup>*2)</sup>	2.0	23~26	Lobene, et al (1990)

\*1) AzacycloHeptan-2,2-Diphosphonic acid,  
\*2) copolymer of methyvinylether and maleic anhydride

安定化配合の技術）などが異なっているためと思われる。表にあるガントレッツ（Gantrez）とは、methy-viny-ether と maleic anhydride との共重合体の商品名で、ここに用いられている薬剤成分の口腔内での滞留性を高めるために配合したものである。

## 第9章 歯石の抑制薬剤とその作用メカニズム

歯石はプラークが唾液中のミネラルイオンを取り込んで石灰化したものとされる。筆者はプラークの石灰化には少なくとも2つのプロセスが存在すると考えている。その2つのうちどれか1つ以上ブロックできれば、歯石形成は抑制できることになる。

第1のプロセスは、ミネラルイオンを含む液体（この場合はプラーク液や唾液）の飽和度が高い条件下で見られる自発的石灰化現象である。この現象は、唾液に含まれる尿素がウレアーゼで分解されてアンモニアが多量に生成され、pHが8以上に高くなった場合に起きると推察される<sup>1)</sup>。この場合に形成されるリン酸カルシウムはアモルファス性のリン酸カルシウム（Amorphous Calcium Phosphate; ACP）である。アモルファスとは非結晶性という意味で、このリン酸カルシウムはハイドロキシアパタイト（HA）やDCPDのように、きちんとした化学式で記載できない。ACPは中性pH付近では経時的に不安定であり、いずれ最も安定なHAに転換される。こうして形成されたアパタイトの微結晶は、プラークや唾液中のミネラルイオンを取り込んで成長しつつ、歯面に強く固着して硬い歯石となる。

第2のプロセスは、プラーク細菌のリン脂質二重膜が擬似的な石灰化の核となって石灰化が始まるプロセスである。いわゆる Epitaxy 現象の1種である。石灰化物が細菌の近傍で形成されると、菌体間は結晶で埋まる。もし石灰化物が菌体内部で形成されれば、それにより菌体はいずれ破壊され、近傍の石灰化物と一体化して硬い歯石になるのではないかとと思われる。この2つのプロセスのいずれか一方をブロックすればよい。この石灰化をブロックする活性成分（石灰化インヒビター）について、以下に解説した。もちろんプラークそのものを物理的に除去すれば歯石形成は抑制できる。

それでは殺菌剤で細菌の増殖を抑制すれば歯石形成は抑制できるであろうか。実はそうでもないことを以下に紹介する。

クロルヘキシジン（CHX）含有の洗口剤を使用するとプラーク形成は抑制できたが、歯石はかえって増加したとする報告がある<sup>2)</sup>。Yate らは被験者を3群（A群：コントロール群, B群：1% CHX 含有の洗口群, C群：1000 ppm Fと1% CHX 含有の洗口群）に分け、24週間、これらの洗口剤を使用してもらい、その経過観察を行った。その結果を図1に示す。

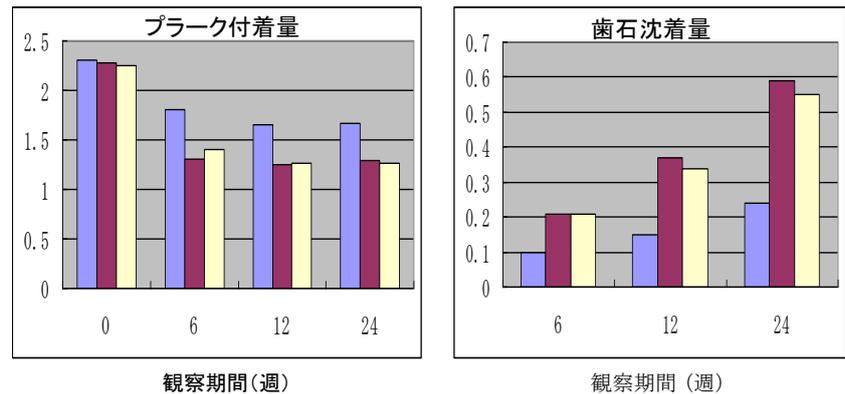


図1 プラークと歯石の形成に及ぼす CHX の影響: 左はプラーク指数, 右は歯石スコア。CHX を含む洗口群で歯石スコアが高いことに注目

プラーク付着量に関しては（図1の左）、6週間後で一定の値に落ち着き、B群（中央：赤紫色の棒）とC群（右端：薄黄色の棒）ではA群（左端：青紫色の棒）と比べて有意に付着量は少なかった。しかし歯石形成量は、2つのCHX含有群においてコントロール群より有意に多かった（図1の右）。この不可思議な結果について、彼らはCHXの影響を受けてステインやペリクルが石灰化したのではないかと推察した。最も注目すべき推察は、CHXの影響でプラーク内での酸の産生がほとんど行われなくなり、その結果、常にpHが高い状態となって歯石が形成されやすくなったのではないかと、というものである。筆者は、この考え方は歯石形成のメカニズムを考える上で非常に参考になると思っている。この考え方は第7章で述べたように、尿素の影響でプラークpHが常に高くなり、歯石ができやすくなることと類似している。これに関連してCHX含有の洗口剤を使用すると、歯肉炎の予防になることはChochraneのsystematic reviewで示されているが、同時に歯面で着色（ステイン）と歯石ができやすくなることも指摘されている<sup>3)</sup>。

CHXと同じアミン系殺菌剤でも、それ以外のもの（塩化セチルピリジニウム、塩化ベンゼトニウム、塩化ベンザルコニウムなど）でも同様なことが起こるかどうか、今のところ報告がない。

歯石予防剤の1つであるクエン酸亜鉛や歯肉炎を抑制する有効成分の1つであるトリクロサンも、CHXほどではないが、プラーク中で酸の産生を抑制する<sup>4,5,6)</sup>。しかし既に述べたようにクエン酸亜鉛やトリクロサンを配合した歯磨剤などで歯石形成を促進したとする報告はない。クエン酸亜鉛やトリクロサンは、プラーク内での酸の産生に関してCHXとどのように異なるであろうか、興味ある疑問である。

本章では第1と2のプロセスに関係して、石灰化インヒビターによる歯石抑制の作用メカニズムを解説する。まずインヒビターを陰イオン性と陽イオン性に分けて以下に列挙した。

A) 陰イオン性インヒビター：

これらはHAのCa<sup>2+</sup>サイトに吸着することでHAの結晶成長を抑制する。

- ・無機性の縮合リン酸塩（水溶性ピロリン酸塩、トリポリリン酸塩、メキサメタリン酸塩など）
- ・有機性のフォスフォネイト（エタン・ヒドロキシ・ジフォスフォネイト；通称EHDPなど）
- ・エステル性リン酸化合物（カゼイン、唾液リントタンパク質など）
- ・水溶性の多価カルボン酸塩（クエン酸塩、ポリ・アスパラギン酸塩など）

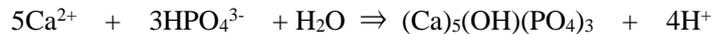
B) 陽イオン性インヒビター（重金属イオン）：

これらはHAのリン酸基（PO<sub>4</sub>）または水酸基（OH）サイトに吸着することでHAの結晶成長を抑制する。

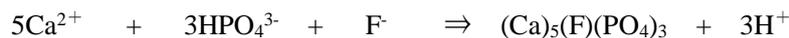
- ・1価（銀<sup>7)</sup>：Ag<sup>+</sup>）
- ・2価（亜鉛：Zn<sup>2+</sup>，スズ：Sn<sup>2+</sup>，マグネシウム<sup>7)</sup>：Mg<sup>2+</sup>，）
- ・3価（アルミニウム：Al<sup>3+</sup>，鉄：Fe<sup>3+</sup> など）

ここのB)で文献が引用されていないイオンは筆者が行った実験結果（未発表）によるものである。

図2にインヒビターの1種であるピロリン酸イオン（P<sub>2</sub>O<sub>7</sub><sup>4-</sup>；第1章の図1を参照）の効果を評価する実験法とその結果（概念図）を示す。実験法はいたって簡単である。まずピーカーにヒト唾液に似せた石灰化液（Ca<sup>2+</sup>とのリン酸イオンを含み、pHを中性付近に設定した過飽和の溶液）に一定量のHA粉末を投入しスターで攪拌する。投入と同時に経時的にpHやCa<sup>2+</sup>/リン酸イオン濃度の低下をモニターする（図2a）。下記の反応式（略式）から、HA結晶が既存のHAの表面に形成・成長することでpH値の低下（H<sup>+</sup>濃度の増加）やCa<sup>2+</sup>/リン酸イオン濃度が低下することが分る。



フッ化物イオン（F<sup>-</sup>）が存在する場合は下記の反応式（略式）に従ってフルオロアパタイト（FA）がHA結晶の表面に沈着する。



この式から分ることは、HAやFA結晶が成長すると、pHが中性の石灰化液が酸性に傾いてくことである。これは塩基性のHAやFAがつくられ、そのバランスを取るために酸がつくられたと解釈できる。

この実験法では、石灰化に影響するFおよびP<sub>2</sub>O<sub>7</sub><sup>4-</sup>の影響を検討することができる。図2bにはFとP<sub>2</sub>O<sub>7</sub><sup>4-</sup>の影響を示した。Fなしを基準にF（0.1~1 ppm）が添加されると、その濃度に応じてpHやCa<sup>2+</sup>/リン酸イオン濃度が低下する。それに対し、

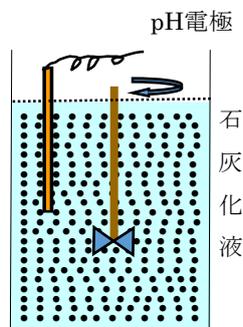


図2a 実験法

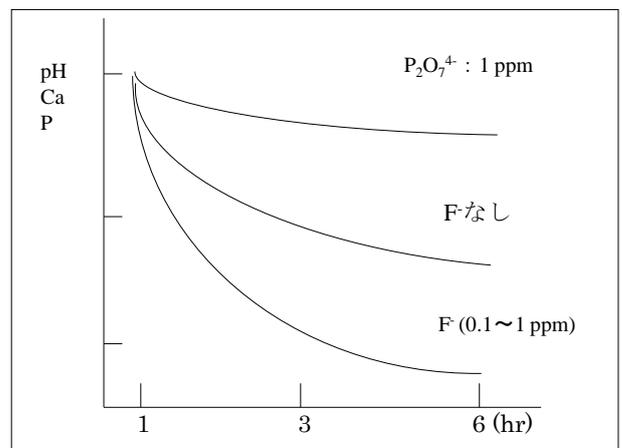


図2b 各種薬剤の影響下でのpHおよびCa/リン酸イオン濃度のモニタリング

$P_2O_7^{4-}$  (1 ppm =  $5.7 \times 10^{-6}$  mol/L 程度) を添加すると, HA 結晶の成長が強く抑制されて pH や  $Ca^{2+}$ /リン酸イオン濃度の低下がほとんど見られない。

なぜこのような低濃度で HA 結晶の成長を強く抑制できるのか。そのメカニズムは, 次のように説明できる。すなわち唾液中の  $Ca^{2+}$ 濃度は約 0.001 mol/L であるので,  $P_2O_7^{4-}$ と  $Ca^{2+}$ の割合 [ $(P_2O_7^{4-} \div Ca^{2+}) = 5.7 \times 10^{-6} \text{ mol/L} \div 0.001 \text{ mol/L}$ ] は 0.0057 となり,  $P_2O_7^{4-}$ のイオンの個数は  $Ca^{2+}$ の個数に対してわずか 0.57% しか存在していない。すなわち全ての  $P_2O_7^{4-}$ が  $Ca^{2+}$ に 1 対 1 でキレートしても残った  $Ca^{2+}$ 濃度は 0.57% しか減少しない。言い換えれば,  $Ca^{2+}$ 濃度が減少したから HA 結晶の成長が抑制されたのではなく, 真相は HA の結晶表面に存在する  $Ca^{2+}$ サイトに  $P_2O_7^{4-}$ が強く吸着することで, 石灰化液中の  $PO_4^{3-}$ が結晶中の  $Ca^{2+}$ サイトに結合できなくなるからである。1 ppm の  $P_2O_7^{4-}$ のイオン個数 ( $5.7 \times 10^{-6} \text{ mol/L} \times 6 \times 10^{23} = 5.7 \times 10^{17}$  個;  $6 \times 10^{23}$  はアボガド定数) は, この HA 結晶の  $Ca^{2+}$ サイトより圧倒的に多いので十分に  $Ca^{2+}$ サイトを封鎖できる。

日本では一部の歯磨剤にゼオライトが歯石抑制剤として配合されている。これは恐らくゼオライトが唾液中の  $Ca^{2+}$ を吸着して, その  $Ca^{2+}$ 濃度を減少させ HA 結晶の成長を抑制させようとするものであろう。しかしゼオライトは研磨剤のように不溶性の粒子であるため, 口漱ぎをすれば簡単に洗い流されてしまい, 口腔内に留まることはないので一過性の効果に留まるであろう。筆者のできる範囲内で調査したが, 有効性を評価した臨床論文は見当たらず有効性が判断できない。

これまでは  $P_2O_7^{4-}$ による HA の結晶成長抑制作用について解説してきた。もう一方の亜鉛化合物では同様な作用があるのであろうか。残念ながら, 上記のピロリン酸イオンの場合で採用した方法 (図 2) によってその有効性を評価した研究は見当たらなかった。そのため両者を同じ条件で比較すること, あるいは詳細なメカニズムの推定はできなかった。ただ  $Zn^{2+}$ イオンは HA に強く吸着したとする報告は複数見られる<sup>8,9)</sup>。その吸着によってピロリン酸イオンの場合のように HA 結晶の成長を抑制すると考えられる。

図 2 とは異なった評価法であるが, 亜鉛化合物が HA の結晶成長を抑制したとする研究を紹介しよう<sup>10)</sup>。図 3 に, 酢酸亜鉛の溶液 (0.035~0.263%; 図 3 の左), あるいは 0.5%~1.0%クエン酸亜鉛を配合した歯磨剤の水分散液 (歯磨剤 1 に対し水 4 にて調整: 図 3 の右) にて HA 粉末を 5 分間の浸漬処置し, これを人工唾液 ( $Ca^{2+}$ : 1.5

mM, リン酸イオン: 4.5 mM, pH7.4) に加えたときの  $Ca^{2+}$  取り込み量 (単位 mL および単位時間あたり) を示した。

その結果, 前者では無処置に対して 69~75% の抑制効果が, 後者でも 75~76% の抑制効果が認められた。後者の結果は, 市販のピロリン酸イオンを配合した歯磨剤の場合と同一レベルであったという。

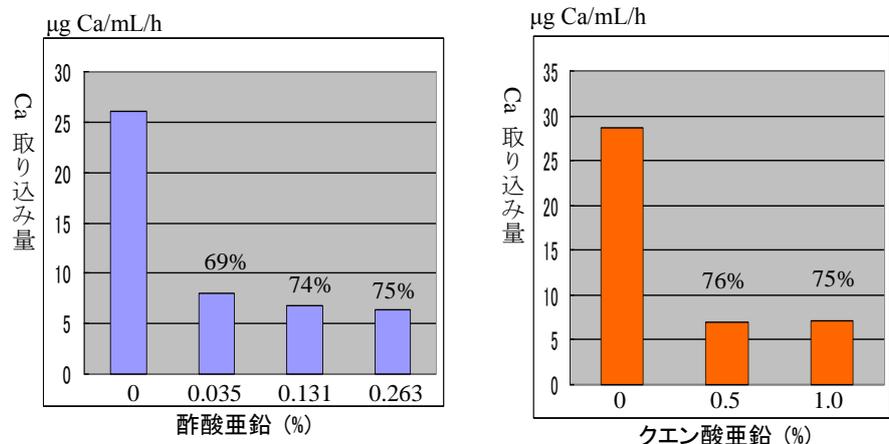


図 3 亜鉛化合物による石灰化の抑制作用

以上が、代表的な石灰化インヒビターであるピロリン酸イオンと亜鉛化合物の効果に関するインビトロのモデル実験での評価結果である。

これまでの実験では結晶として HA を用いた。歯石形成の初期段階では DCPD や OCP あるいはアモルファス・リン酸カルシウムなどが形成される<sup>11)</sup>。従って HA を用いた実験結果だけでは、歯石予防の効果を予測するには不十分である。Moreno らは結晶として HA と DCPD を用いて、ピロリン酸イオンとフィチン酸イオン（次ページの図 4）による結晶の成長抑制効果を比較した<sup>12)</sup>。フィチン酸イオンの分子にはイノシトール骨格に 6 個のリン酸基がエステル結合した大きな分子である。6 個ものリン酸基がリン酸カルシウムの  $\text{Ca}^{2+}$  サイトに結合し、HA と DCPD の結晶成長を抑制する効果が期待される。

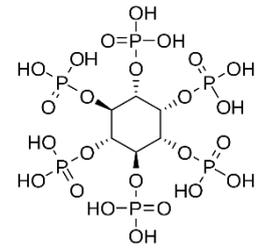


図 4 フィチン酸

HA を結晶として用いた場合の石灰化液の組成は、それぞれ  $\text{CaCl}_2 = 1.06 \text{ mM}$ ,  $\text{KH}_2\text{PO}_4 = 0.63 \text{ mM}$ ,  $\text{pH} 7.4$  である。この組成は、HA の結晶成長が比較的低いミネラルイオン濃度と pH 中性付近の条件下で進行すると仮定して設定されている。DCPD の場合は、 $\text{CaCl}_2 = 5.3 \text{ mM}$ ,  $\text{KH}_2\text{PO}_4 = 5.3 \text{ mM}$ ,  $\text{pH} 6.1$  であった。この組成は、DCPD の結晶成長が比較的高いミネラルイオン濃度で弱酸性の pH 付近で進行すると仮定して設定されている。

その結果、HA を結晶とした場合の成長抑制効果に関しては、ピロリン酸イオンの方が高い効果を示した（図 5）。

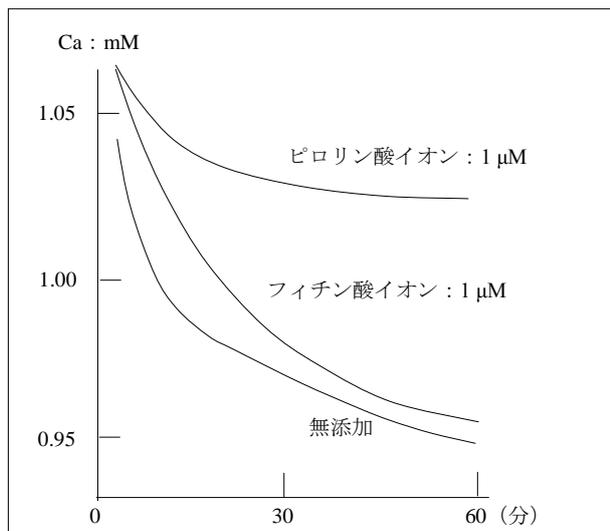


図 5 HA の結晶成長に及ぼすピロリン酸イオンとフィチン酸イオンの影響

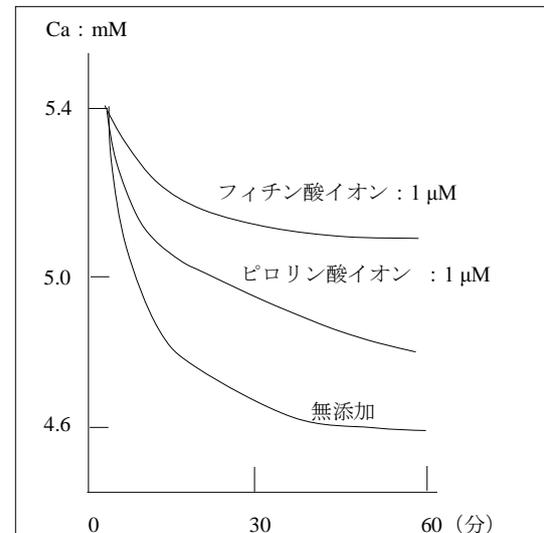


図 6 DCPD の結晶成長に及ぼすピロリン酸イオンとフィチン酸イオンの影響

一方 DCPD を結晶とした場合では、フィチン酸イオンの方が高い抑制効果を示した（図 6）。両者のインヒビターのあいだで、なぜこのような違いが見られたかについて、彼らは特に考察は行っていない。筆者は、結晶表面に存在する  $\text{Ca}^{2+}$  サイトに関して HA と DCPD では数や位地関係が異なり、そのためインヒビターの分子構造の違いによって  $\text{Ca}^{2+}$  サイトへの吸着効率に違いがあったのではないかと考えている。

この結果から、 $\text{P}_2\text{O}_7^{4-}$  とフィチン酸イオンの両方含む製剤を使用することで、より高い歯石予防効果が得られるかも知れない。両者を併用した場合の歯石予防効果に関する臨床試験は、まだ実施されていないようであるが、Grases らはフィチン酸配合の洗口剤の効果をヒト・プラーク中のミネラルイオン濃度

(Ca, Mg, PO<sub>4</sub>) の違いで評価した<sup>13)</sup>。その結果、フィチン酸配合の洗口剤を使用した場合、配合していない洗口剤を使用した場合よりこれらのミネラルイオン濃度は低かった。

第7章で唾液タンパク質 (statherin, PRPs) が、唾液中の過飽和性にもかかわらず石灰化物の析出を抑制し、また歯面での石灰化物の沈着を抑制していると述べた。すなわちこれらの唾液タンパク質は、歯石形成にも大きな影響を与えているはずである。従ってインヒビターの歯石予防効果を考える上で、これらの唾液リン・タンパク質とインヒビターとの相互作用を検討しなければならない。その前に、以下にこれらの唾液タンパク質が HA の結晶成長に与える抑制作用を示す。

図7にリン・タンパク質の一種である PRP-3 による HA 結晶の成長抑制作用を検討した実験例を示した<sup>8)</sup>。ここで用いた PRP-3 は PRPs の仲間の1つで、分子量やリン酸基の数の違いにより添え字 (-3) が付記されており、PRP として数種類の仲間が知られている。

最初に石灰化液 (CaCl<sub>2</sub> = 1.06 mM, KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> = 0.63 mM, pH=7.4) にそれぞれ異なった濃度の PRP-3 を添加した場合の HA の結晶成長への影響を調べた。無添加 (A) に比べ PRP-3 を添加した場合、その濃度に応じてリン酸イオン (P) の濃度低下 (すなわち HA の結晶成長の抑制) が認められた。PRP-3 が 299 nM (D) の場合、HA の結晶成長はほぼ完全に阻止された (図 7a)。このことから PRP-3 による HA の結晶成長が、歯面 (エナメル, 質象牙質) での不要な石灰化沈着を抑制していると推察してもよさそうである。もし唾液中にこのような機能を有するタンパク質が存在しなかったら、歯面の形態が変化してしまい、歯の咬合機能が発揮できなくなるのではないかと推察される。また前述したように、多量の歯石が沈着して、予想し難い悪影響も考えられる。

これに対し、PRP-3 によって HA 結晶の成長がほぼ完全に阻止された条件で、1 ppm の F を途中で添加した場合、PRP-3 の抑制作用にどのような影響を及ぼすか、その実験結果を図 7b に示した<sup>14)</sup>。F を添加するとリン酸イオン濃度の低下が急激に起こり、HA 結晶の成長が再開された。この濃度の条件下では F による石灰化促進 (この場合は FA が HA 結晶の表面に沈着) が PRP-3 による抑制作用を大きく上回っ

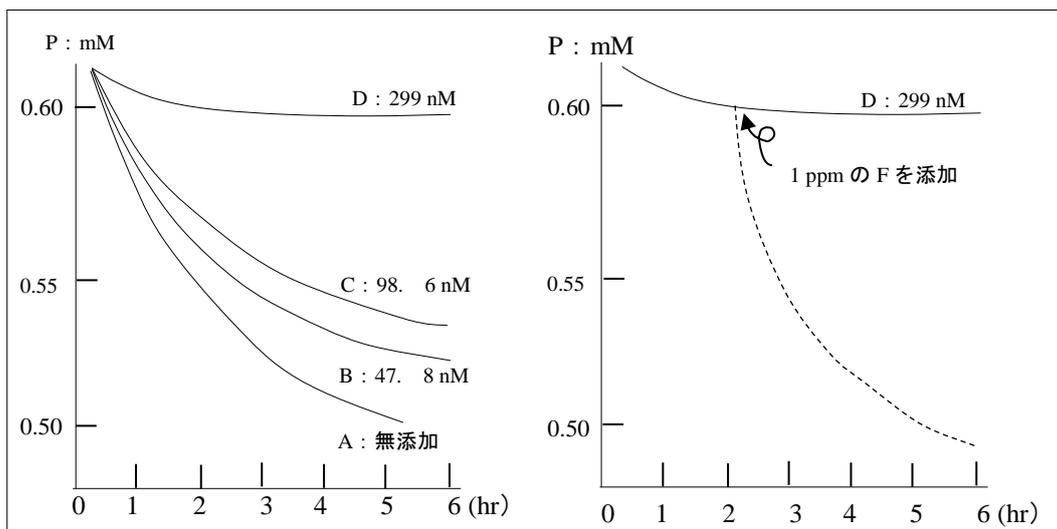


図 7a HA 結晶成長に及ぼす PRP-3 の影響

図 7b PRP-3 の抑制作用に及ぼす F の影響

ていたことを示している。この結果は、唾液リン・タンパク質が存在するインヒビに近い条件下ではないので明確な推論はできないが、少なくとも歯石予防の目的で歯磨剤に配合されたピロリン酸イオンによる HA 結晶の抑制効果は F によって影響される可能性を示唆している。

もう一つ同様な実験結果を紹介しよう。石灰化を強く抑制する  $P_2O_7^{4-}$  と石灰化を強く促進する F が共存した時の石灰化の進行を検討したものである<sup>12)</sup>。図7と同様に、HA 粉末を含む石灰化液に種々の濃度の  $P_2O_7^{4-}$  を加え、さらに約2時間後に F として 0.76 ppm 加えた時の pH 変化をモニターした結果である(次ページの図8)。

$P_2O_7^{4-}$  濃度が高まると pH の低下が抑制されていることが分る。すなわち HA の結晶成長が抑制されている。ここで F を添加すると pH 低下が認められ、pH 低下が始まる時間は  $P_2O_7^{4-}$  濃度が高くなると遅れ、

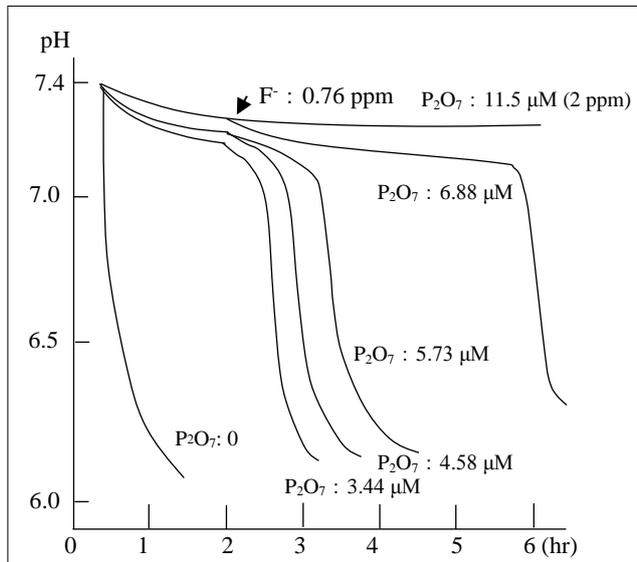


図8 石灰化抑制剤(ピロリン酸イオン)に及ぼすフッ化物イオンの影響

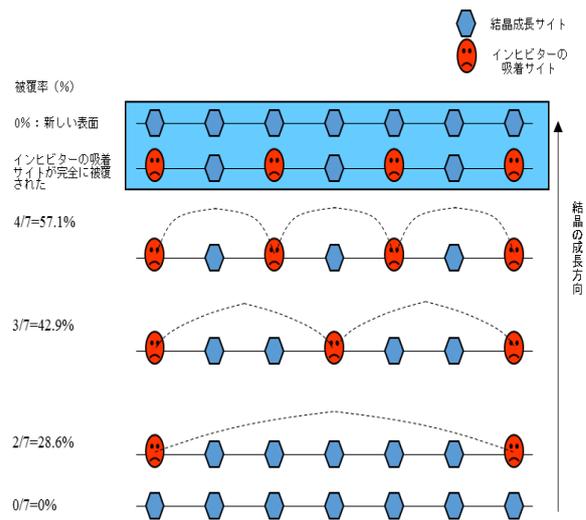


図9 石灰化が再開するメカニズム(推定)

$P_2O_7^{4-}$  濃度が  $6.88 \mu\text{M}$  では再開までに約6時間余り要し、 $11.5 \mu\text{M}$  (2 ppm) では6時間以上経過しても全く遅延は見られなかった。pH 低下が起こったことは、HA 結晶表面の上に FA の結晶成長が再開されたことを意味している。

$P_2O_7^{4-}$  によって HA の結晶成長が抑制され、しかし F を加えることで FA の結晶成長が開始される現象をどのように説明するか、そのモデル的な考え方を図9に示した<sup>12)</sup>。このモデルでは、 $P_2O_7^{4-}$  濃度に応じて HA の結晶成長点に吸着する部位数が異なり、高い濃度ほど吸着する部位数が増加する。この図の下から順に、2ヶ所、3ヶ所、4ヶ所の吸着点が示してある。吸着点以外の部位では結晶成長が許されている。 $P_2O_7^{4-}$  の吸着から免れた結晶成長点ではゆっくりではあるが FA の成長が起こる。そしてついに新しく形成された FA が吸着点を覆い尽くし、吸着点のない新しい FA 結晶面ができあがる。そうなりと一気に FA の結晶成長が開始され、図8のような急激な pH 低下が見られることになる。

上に示した図7と8の結果から大きな疑問が持ち上がる。上述したように唾液リン・タンパク質は不要な石灰化を抑制し、歯の形態の維持に深く関わっていると述べた。フッ化物を使用すると唾液リン・タンパク質の抑制機能は失われて歯面の形態が変化してしまい、歯の咬合機能の異常や多量の歯石の沈着を起してしまうのではないかと懸念である。しかしながらそのような懸念は全く報告されていない。なぜそのような懸念が実際には起きないのか。おそらく歯面での石灰化沈着に与える唾液リン・タンパク質とフッ化物の影響は、ここで推察しているほど単純ではなく、その量的・時間的観点からの定量的考察や他の未知の要因も絡んでもっと複雑であると思われる。この問題については、第10章でも言及する。

上述したように唾液には、HA の結晶成長を顕著に抑制するリン酸基を含むタンパク分子（リン・タンパク質）が含まれている。これまで解説したピロリン酸イオンと  $Zn^{2+}$  の効果に関するインビトロのモデル実験では、この唾液リン・タンパク質の影響を考慮に入れていない。今後は、①唾液タンパク質（ないしはそのモデル物質）、②インヒビター、③フッ化物の3成分からなる実験系で、インヒビターとフッ化物の効果（お互い妨害作用はないか）を検討する必要がある。

## 第10章 フッ化物による「う蝕予防効果」とインヒビターによる「歯石予防効果」の両立および両立するメカニズムの仮説

う蝕の発症は、脱灰と再石灰化のバランスが脱灰に傾きやすい場合に起こる。フッ化物が脱灰の抑制と再石灰化の促進に有効であることは、前章で解説した。欧米で販売されている歯磨剤や洗口剤には、フッ化物と歯石形成抑制のための石灰化インヒビター（ピロリン酸イオンや亜鉛化合物）が配合されている。これらの口腔製品を用いた場合、う蝕予防効果と歯石予防効果の両方がほんとうに得られるのであろうか。この疑問に答えるため、両効果について多くの臨床試験が行われた。本章では、これまで報告されている臨床試験の結果を解説する。一般にう蝕予防効果の臨床試験は少なくとも1から2年は要する。一方、歯石予防効果の臨床試験は数ヶ月から半年で十分である。従って、両者の臨床試験は別々に実施される場合が多い。

まず歯石予防剤を配合した場合のう蝕予防効果への影響を検討した具体例（臨床試験と動物実験）を見てみる。

<例1> Luらは、1160人の被験者（8から15歳）を対象に、①フッ化物もピロリン酸塩も含まないコントロール歯磨剤と、②Fとして1100ppm (NaF) と3.3%のピロリン酸塩を含む試験歯磨剤について、1年間のDMFTの増加量を比較した<sup>1)</sup>。その結果、試験歯磨剤群においてDMFTの増加量は有意に低かった（38.8%の抑制率）。この試験では2群だけで行われたので、NaFに対するピロリン酸塩の悪影響の有無は不明である。しかしその抑制率がChocraneレビューで見られる値（約25%）と比べて高いので、その悪影響はなかったと考えられる。

<例2> Ripaらは、被験者（平均年齢9.9歳）を3群（①1000ppm FのNaFを配合した歯磨剤群、②1000ppm FのNaF+5.2%のピロリン酸ナトリウム+1.0%のGantrez™を配合した歯磨剤群、③1000ppm FのNaF+2.2%塩化亜鉛）に分け、3年間にわたるう蝕予防効果を比較した<sup>2)</sup>。その結果、平均DMFSの増加数に関して3群（①群：1.90、②群：1.81、③群：2.10）のあいだで有意な差はなかった。これらの結果は、歯石予防剤がフッ化物によるう蝕予防効果に悪影響しなかったことを示している。

<例3> Stephenらは、3000人の子供（12歳）を対象に3種類の異なる濃度のフッ化物（MFPのFとして1000、1500、2500ppm F）配合歯磨剤に0.5%のクエン酸亜鉛を配合した場合と配合しない場合（合計6群）について、3年間のDMFSの増加量を比較した<sup>3)</sup>。

その結果、右表に示したように、いずれのF濃度におい

F濃度:ppm	3年間のDMFSの増加量	
	クエン酸亜鉛なし	クエン酸亜鉛あり
1000	6.83	6.77
1500	6.27	6.39
2500	5.56	5.85

てもクエン酸亜鉛の有無にかかわらずよDMFSの増加量の値に有意な差は認められなかった。またクエン酸亜鉛の有無にかかわらず、F濃度が高いほどDMFS指数の低下傾向が認められた。これらの結果も、歯石予防剤がフッ化物によるう蝕予防効果に悪影響しなかったことを示している。

<例3> Kochらは、歯石予防剤として2種類の有機リン酸化合物を検討し、これらがフッ化物（Fとし

て 1000 ppm の NaF) のう蝕抑制効果に及ぼす影響について臨床試験を行った<sup>4,5)</sup>。比較群は、フッ化物のみ (Fとして 1000 ppm の MFP) 配合の歯磨剤とした。用いた 2 種類の有機リン酸化合物は、ethanhydroxy-diphosphonate (EHDP)と azacycloheptan-2,2-diphosphonic acid (AHP) である。この 2 つの化合物には、2 つの有機リン酸基が存在し、HA の Ca<sup>2+</sup>サイトに強い吸着する。その結果を次ページの表に示した。3 年後の DMFS の増加量は、①群 (10.1) と②群 (10.1) とのあいだで有意な差はなかった。一方③群の DMFS 値 (8.8\*) は、①群および②群と比べて有意に少なかった。これらの結果も、歯石予防剤がフッ化物によるう蝕予防効果に悪影響しなかったことを示している。

		3 年間の DMFS の増加量	
F 濃度: ppm	有機リン酸化合物		
①群: 1000	なし	10.1	
②群: 1000	1% EHDP	10.1	
③群: 1000	1% AHP	8.8*	

<例 4> Triol らは、通常のフッ化物歯磨剤をコントロール群として 3 種類の歯磨剤 (①ピロリン酸塩と NaF 配合, ②塩化亜鉛と NaF 配合, ③亜鉛化合物と MFP 配合) の歯石形成抑制効果について 2 年間の臨床試験を実施し、その違いを比較した<sup>6)</sup>。この研究の狙いは、単に歯石予防効果とう蝕予防効果の両立性を確認するだけでなく、歯石予防剤の違い (ピロリン酸塩, 亜鉛化合物) やフッ化物の違い (NaF, MFP) が、う蝕予防効果にどのような影響を及ぼすかについても知ることであった。その結果、う蝕の増加量に関し、これら 4 群のあいだで有意な差は認められなかった。従って、これらの組み合わせであれば、う蝕予防効果に悪影響が出ないことが確認された。

<動物実験> Gaffar らは、歯石予防剤がフッ化物によるう蝕抑制効果に及ぼす影響について、ラットを用いて検討した<sup>7)</sup>。これは、よりコントロールされた実験条件でデータを得るためである。ラットを 5 群 (右表の A~P: 各群 30 匹) に分け、これに *S. mutans* 6715 を感染させ、Diet MIT 200 にて 20 日間飼育した。この間、これらのフッ化物とピロリン酸イオンを含む歯磨剤の 50%水分散液を 1 日 2 回、30 秒塗布剤した。この実験の狙いの 1 つは、う蝕予防効果を担保しつつ、ピロリン酸化合物の配合濃度をできるだけ低く抑えたいという企業の思いである。ピロリン酸化合物の濃度が高いと、ヒトによっては口腔粘膜の剥離が見られるからである。

群	フッ化物 (NaF)	ピロリン酸 (P <sub>2</sub> O <sub>7</sub> として)
A	F=1100 ppm	5.0 %
B	F=1100 ppm	4.0 %
C	F=1100 ppm	3.3 %
D	F=1100 ppm	0 %
P	F=0	0 %

その結果、う蝕予防効果は P 群に対して 53~62%であり、A から D 群のあいだで有意な差はなかった (図 1)。このことからピロリン酸イオンとして 5.5%は過剰であり、少なくとも 3.3%であれば、両立性は確保され得ると推察された。

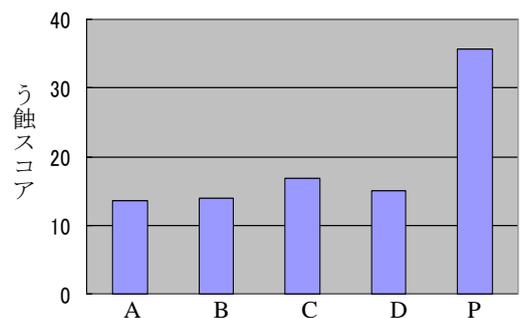


図 1 ラットでのう蝕予防効果

一方、歯石予防効果を見てみよう。Stookey らは、先に紹介した総説本で 1950 年代から検討されてきた歯石予防剤の臨床試験の成績をレビューしている<sup>8)</sup>。それによると、1950~1960 年代では種々の酵素やキレート剤が検討された。1960~1970 年代では種々の抗生物質やクロルヘキシジンなどの殺菌剤あるいは尿素、過酸化尿素、ウレアーゼ活性の抑制剤さらにはリシノール酸などが検討された。これらは、現在では歯磨剤などには使用されていない。1970~1980 年代では、いわゆる有機リン系の Diphosphonate 類が検討された。これらの薬剤は、第 1 世代の骨粗鬆症の治療薬として開発されたものである。最も代表的な薬剤は、先に触れた EHDP である。この化合物はピロリン酸イオンに良く似ているが、フォスファターゼによって分解されない (ピロリン酸イオンは分解され

る)。そのため持続的効果が期待された。以前、ドイツの Henkel 社の歯磨剤 (Theramed) に配合され、当時としては唯一の歯石予防歯磨剤であった。現在でも市販されているかどうか筆者には分らない。そして 1980 年代になると亜鉛化合物 (クエン酸亜鉛, 塩化亜鉛) と水溶性ピロリン酸塩 (主にナトリウム塩) が主流となり現在に至っている。ともに HA 結晶の核形成抑制および成長抑制作用を有している。

この Diphosphonate 類に関し 7 つの臨床成績が示されており、これらの臨床期間は数ヶ月から半年である。その配合量は約 0.2~2% の範囲で、抑制率はおおよそ 30~50% である。一方水溶性ピロリン酸塩の場合、18 の臨床成績が示されており、臨床期間は数ヶ月から半年である。その配合量は 1~5% であり、抑制率は凡そ 20~50% 台である。両者のあいだに大きな優劣の違いはないようである。

それでは、どのようなメカニズムで「う蝕抑制」と「歯石沈着抑制」の効果が矛盾することなく両立するのか。筆者が確認できたメカニズムに関する研究はほとんど存在せず、Featherstone らの行ったインビトロのモデル研究が幾分参考になる程度であった<sup>9)</sup>。彼らは 4 つの群 (①3.3% のピロリン酸イオンと 1100 ppm の F [NaF] を含む歯磨剤群, ②1100 ppm の F だけを含む歯磨剤群, ③両成分を含まない歯磨剤群, ④歯磨剤処置を行わない群) を設定し、エナメル質試料の脱灰の進行に及ぼす 4 群の処置条件の違いを pH サイクリング法にて検討した。pH サイクリング法とは、「プラークで酸が産生され脱灰が起きる期間」と「pH が中性に戻り再石灰化が起きる期間」を実験的に 1 日のあいだで数回繰り返し、さらにこの繰り返しを数週間継続する実験法である。pH サイクリング後、エナメル質試料の脱灰程度 (試料表面から内部への硬さの変化) を評価し、群間の差異を比較した。

その結果、①群と②群とのあいだで有意差は見られなかったが、①②群と③④群とのあいだでは有意な差が認められた。この結果から彼らは、ピロリン酸イオンによる再石灰化を妨害する作用は見られず、F による脱灰抑制作用と再石灰化促進作用に対し何ら妨害を及ぼさなかったと結論付けた。

なぜそのような結果になったかについて彼らは、以下のように推測した。McGaughey は脱灰期間中にピロリン酸イオンがエナメル質に強く吸着して脱灰を抑制したと報告を引用している<sup>10)</sup>。従って正味として②群の結果と同レベルになったのではないかと。以前、別の研究者らはピロリン酸イオン ( $^{2}\text{O}_3\text{P-O-PO}_3^{2-}$ ) と類似の化学構造を持つ、炭素 (C) 含有の有機リン酸化合物 ( $^{2}\text{O}_3\text{P-C-PO}_3^{2-}$ ) が脱灰を抑制することを報告している<sup>11)</sup>。しかしながら筆者は、この研究結果だけでは「両立」のメカニズムを説明しているとは思えない。まず第 1 に石灰化に多大な影響をおよぼす唾液リンタンパク質が実験系に含まれていないからである<sup>12,13,14)</sup>。上述したように、このタンパク質は石灰化を抑制し、ペリクル膜を形成してエナメル質表面への石灰化物の沈着を抑制する。第 2 にこの実験法では、ピロリン酸イオンが再石灰化期間中に再石灰化を妨害している可能性を直接的に検出できない。pH サイクル法による評価に加えて、純粋に再石灰化プロセスだけを評価する試験法で追加の実験が必要である。

別の見方として Stookey らは以下のようにも推定している。ピロリン酸イオンは F と比べてイオンのサイズが大きい。従って、F は表層下脱灰病変の内部まで浸透できて再石灰化作用を発揮する。一方ピロリン酸イオンは大きいので病変の内部まで浸透できないので再石灰化を妨害しないが、エナメル質表面での石灰化を抑制すると (筆者の記憶にはあるが、残念ながら文献が見つからない)。しかしこの仮説にも唾液リンタンパク質やペリクルの役割が無視されていること、またピロリン酸イオンは F と比べて小

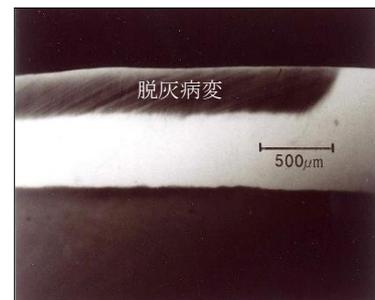


図 2 表層下脱灰病変の TMR 画像  
表層部に、病変に繋がる'穴'がある

さいとは言え、サブミクロンのレベルの半径を持つ「脱灰チャンネル (porosity)」と比べれば十分に小さく、このチャンネルは通過できることから、説得性に欠ける。「脱灰チャンネル」とは、表層下脱灰の病変において表層部 (数 10  $\mu\text{m}$  の厚さ) に存在する小さな穴のことである (前ページの図 1)。この穴は表層下の脱灰病変に繋がるパイプとなっており、このパイプを介してミネラルイオンや F が進入し、再石灰化が起きる。

その前に、そもそも F はなぜ歯石形成を促進しないか考えてみなければならない。それには F がどのようなメカニズムでプラークに取り込まれ、取り込まれたフッ化物の濃度と化学的状態を知る必要がある。

フッ化物を使用すると、フッ化物の一部はプラーク細菌に取り込まれる<sup>15)</sup>。細菌に取り込まれるメカニズムの特徴の 1 つは pH 依存性であり、pH が低いほど多く取り込まれる。すなわち pH が低いと F は水素イオン ( $\text{H}^+$ ) と反応して HF となり、電荷がゼロとなって細菌の細胞膜を容易に通過でき、取り込まれる<sup>16)</sup>。取り込まれた HF は、pH 中性の細胞内では、F として存在する。ちなみにこの F が、細菌内に存在するエノラーゼ (解糖系に関与し、同酵素の活性化には  $\text{Mg}^{2+}$  が好適) の活性に必要な  $\text{Mg}^{2+}$  と結合することで酵素活性を阻害する。

プラーク中の水溶性のフッ化物 (F) の濃度測定は以下のような方法で行う。採取したプラークを 10000 程度の回転数で遠心分離すると、沈殿相の細菌と液体に分離する。細菌はプラーク体積の約 70% を占める。残りの約 30% は自由液でプラーク液と呼ばれ、その液体に石灰化物の成分である  $\text{Ca}^{2+}$  やリン酸イオンが含まれ、そこに F が存在する。

一方で、遠心分離をすることなくプラーク全体に含まれるフッ化物量を全フッ化物量という。この全フッ化物量には少なくとも 4 種類の化学的に異なったものが含まれる。第 1 は水で簡単に抽出されるもの、第 2 に乳酸 (pH4~5) などの弱酸で抽出されるもの、第 3 に強酸である 0.5N の過塩素酸 ( $\text{HClO}_4$ ) で抽出されるもの、第 4 に過塩素酸でも抽出されないもの。しかしこの分類の仕方は研究者によって異なっている<sup>17)</sup>。Tatevossian は、いくつかの論文をレビューしてプラークに含まれる全フッ化物量は、湿重量として 5~10 ppm と推定した<sup>17)</sup>。

通常、唾液に含まれる F 濃度は 0.1 ppm 以下で、プラーク中の全フッ化物量 (濃度) と比べてはるかに低いことから、プラーク中のフッ化物は菌体内に、あるいはプラーク液に含まれる有機物や無機物に結合して存在していると考えられる。それらの成分は、F が陰イオンであることから、菌体内外の陽イオン性の有機物 (恐らく塩基性アミノ酸を含むタンパク質) や無機イオン (恐らく  $\text{Ca}^{2+}$  や  $\text{Mg}^{2+}$  イオン) と思われる。一方プラークには幼弱石灰化物が存在する場合があり、F はこの石灰化物に吸着している可能性も考えられる。

こうしてプラーク内の物質に取り込まれていたフッ化物は、プラークが酸性になると F として遊離し、その濃度がプラーク液中で上昇する<sup>17)</sup>。これは、陽イオン性の物質と結合していたフッ化物がフッ化水素酸 (HF) となって遊離するからである。同様に、幼弱石灰化物に吸着していたフッ化物は、この石灰化物が溶解されることで F として遊離する。ちなみにこのように遊離した F も脱灰抑制に寄与すると思われる。

このように全フッ化物としてはかなり高濃度 (5~10 ppm) に存在しているが、FA の形成に直接関与する F の濃度について、Tatevossian は全フッ化物量の 5% 程度と報告している (すなわち 0.25~0.5 ppm)<sup>17)</sup>。一方 Moreno らは 0.076 ppm と報告している<sup>18)</sup>。両者のあいだでかなりの隔りがある。この隔た

りは、両者でプラーク液を得る条件やFの測定条件など違いによるかも知れない。

酸が産生されていないプラークの pH はおよそ 6.5 付近であり、いずれの F 濃度でも理論的に十分に FA に関して過飽和になっているので、FA の自発的生成は可能である。同時に初期う蝕の再石灰化にも寄与するはずである。それでも臨床的事実として、フッ化物が FA を形成して歯石様の沈着物の形成が促進されないのは、なぜか。1つの説明として、上述したように大部分の F が他の物質と化学的に結合しているため、FA の形成に役立っていないのではなかろうか。

もう1つ考えられるメカニズムとして、歯石が形成されやすい環境として尿素による pH の上昇が関与していると第7章で述べたことを思い出して欲しい。そこで、尿素が加水分解されてアンモニアが生成され pH が比較的高い条件 (pH8.0~8.5) と、アンモニアの影響を受けていない条件 (pH6.0~6.5) とで、OH<sup>-</sup>と F の濃度を比較してみる。ここでは Tatevossian と Moreno らが唱えた2つの F 濃度を用いて計算してみる。前者の場合、最大濃度として 0.5 ppm (2.6×10<sup>-5</sup> mol/L \*1) を、後者の場合は 0.076 ppm (4.0×10<sup>-6</sup> mol/L \*2) を採用した。pH8.0~8.5 の場合は OH<sup>-</sup>の濃度は 10<sup>-6</sup>~10<sup>-5.5</sup> mol/L であり、pH6.0~6.5 の場合は 10<sup>-8.0</sup>~10<sup>-7.5</sup> mol/L となる。そこで OH<sup>-</sup>濃度に対する F 濃度の比を計算した。その結果を下の表に示した。表にある影で示した場合 (0.25~2.5×10<sup>-5</sup>) 以外は、F 濃度の方が数 10 倍から数 1000 倍も多

F 濃度	pH 8.0~8.5 の場合		pH 6.0~6.5 の場合	
	OH <sup>-</sup> 濃度	OH <sup>-</sup> と F の比(OH <sup>-</sup> /F)	OH <sup>-</sup> 濃度	OH <sup>-</sup> と F の比(OH <sup>-</sup> /F)
2.6 × 10 <sup>-5</sup> mol/L *1	10 <sup>-6.0</sup> ~10 <sup>-5.5</sup> mol/L	3.8 × 10 <sup>-2.0</sup> ~3.8 × 10 <sup>-1.5</sup>	10 <sup>-8.0</sup> ~10 <sup>-7.5</sup> mol/L	3.8 × 10 <sup>-4.0</sup> ~3.8 × 10 <sup>-3.5</sup>
4.0 × 10 <sup>-6</sup> mol/L *2	10 <sup>-6.0</sup> ~10 <sup>-5.5</sup> mol/L	0.25~2.5 × 10 <sup>-5</sup>	10 <sup>-6.0</sup> ~10 <sup>-5.5</sup> mol/L	2.5 × 10 <sup>-3.0</sup> ~2.5 × 10 <sup>-2.5</sup>

いので、FA の自発的石灰化が優先的に起きても不思議ではない。それに対し影で示した条件では、OH<sup>-</sup>濃度の方が数倍から数 10 倍高い濃度であることから、F を含まない石灰化 (例えば、比較的高い pH で形成 OCP など) が優先的に形成される可能性が高い。

これに関連して Eanes は、歯石が形成されやすい自発的石灰化が起きる過飽和の溶液に微量な F が存在すると、HA の前駆体である OCP が加水分解して HA に変換される初期反応を遅らせると報告した<sup>19,20</sup>。このことが、ひょっとして F が必ずしも歯石形成を促進しない 1 要因かも知れない。現段階では、筆者には「フッ化物は歯石の形成を促進しない」ことを説明できる明快なメカニズムは見出されていない。

話題を「う蝕予防効果」と「歯石予防効果」の両立に戻る。筆者は、説得力のある「両立」のメカニズムを知るには、次のような要因をさらに考慮に入れて定量的な検討が不可欠と考えている。

#### A: ピロリン酸イオン (PPi) の場合

##### ①PPi の口腔内滞留性に及ぼす歯磨剤中の PPi の濃度の影響;

PPi 濃度が高いほど長い滞留性となり長時間、石灰化を抑制する。もし滞留性が非常に長いとすれば、再石灰化に影響が現れるはずである。

##### ②唾液やプラークに存在するフォスファターゼ活性と PPi の加水分解速度;

口腔内には酸性およびアルカリ・フォスファターゼの存在が知られている<sup>21,22</sup>。Bercy らはフォスファターゼ活性と歯石形成量とのあいだに正の相関性があると報告している<sup>23</sup>。これは、同酵素の活性が高いほど、PPi の加水分解が速くなり PPi 濃度が減少する。その結果、歯石抑制効果が小さくなら解積できる。この知見は、歯磨剤などの製剤に配合する PPi 濃度を設定する根拠となるはずである。この活性には当然、個人差があるので歯石予防効果のバラツキの 1 要因になるかも知れない。

③石灰化を抑制する唾液リントタンパク質と PPI のあいだの拮抗または協働作用の程度；

同リントタンパク質による石灰化抑制作用は、HA に吸着してはじめて発揮できる。ところが前述したように、PPI にも HA に対して非常に強い吸着作用がある。また F にも HA に対して非常に強い吸着作用がある。この3つが拮抗するのか協働するのか、現時点では研究されていない。

④唾液リントタンパク質が存在する条件下で、F による「脱灰抑制+再石灰化促進作用」と PPI による「再石灰化抑制作用」のバランス；

もし F による前者の作用が、PPI による後者の作用より劣っていたら、「両立」は成立せずフッ化物の効果は犠牲になると思われる。例えば、F の配合濃度が低くてインヒビターの配合濃度が高い場合が考えられる。もし逆であったら、後者の効果が犠牲になると考えられる。しかし逆であったとしても単純に「両立」は成立せず、とは言い切れない。というのは現時点では、1000 ppm F の市販歯磨剤を用いた臨床試験で、フッ化物は歯石形成を促進するとする臨床知見は報告されていないからである。④の疑問に答えるためには、フッ化物もインヒビターも含まない歯磨剤とインヒビターのみを含む歯磨剤を用いて臨床試験を行い、う蝕の発症と歯石形成にどのような影響が現れるか知る必要がある。しかしそのような臨床試験は人道上、許されないであろう。

**B：クエン酸亜鉛の場合（ここでは Zn と表記）**

①Zn の口腔内滞留性に及ぼす Zn の濃度の影響；

PPI の場合と同様、高い濃度ほど長い滞留性となり長時間、再石灰化を抑制するはずである。

②プラークにおける酸産生能に及ぼす Zn の影響；

上述したように CHX の洗口を続けると、歯石ができやすい。前述したように、Zn は酸の産生を抑制することから歯石ができやすくなるのではないか。それとも CHX と異なり酸の産生には影響せず、別の側面から細菌の増殖を抑制しているから、そのような懸念はないであろうか。あるいは仮に酸の産生を抑制しても、強力に歯石化を抑制するから、懸念はないであろうか。

③石灰化を抑制する唾液リントタンパク質と Zn のあいだの拮抗または協働作用の程度；

PPI の場合と同様。

④唾液リントタンパク質が存在する条件下で、F による「脱灰抑制+再石灰化促進作用」と Zn による「再石灰化抑制作用」のバランス；

PPI の場合と同様。

以上のように不明な点が多々残されているため、現時点では筆者は、なぜ F が必ずしも歯石形成を促進しないのか、また「両立」がなぜ成立するのか、十分に説明できるメカニズムは理解できていない。

## 第 11 章「歯石のできやすさ」と「う蝕のできやすさ」の逆相関

多くの歯科専門家は、①「歯石のできやすい人は、う蝕になりにくいのではないか（またはその逆）」、また②「う蝕になりにくい人は歯周疾患にかかりやすいのではないか（またはその逆）」との俗説？を聞いたことがあるであろう。恐らくこれは、臨床家の長年の体験からの印象ではないだろうか。ここでは俗説とは、科学的根拠がまだ共有されていないことを意味する。果たして俗説であろうか。

最近、①を支持する疫学調査の論文（レビュー）が公開された。Duckworth らは、イギリスで行われたフッ化物配合歯磨剤の臨床試験の結果を再解析して以下のように述べた<sup>1)</sup>。臨床試験の概要は以下のようである。彼らは 3000 人の被験者（11-13 歳）を 6 群に分け、6 種類の異なる歯磨剤（フッ化物濃度とし

て3種類の濃度 [1000, 1500, 2500 ppm]と歯石予防剤であるクエン酸亜鉛を含む場合 [0.5%]と含まない場合)を3年間使用させ、そのう蝕予防効果と歯石予防効果を比較した。今回の論文は、その3年間のDMFSの増加と歯石スコアの増加との関係を調べ直したものである。

なお歯石の程度は、前歯に歯石がある場合をスコア1、臼歯にある場合を2とし、歯石が全くない場合を0とした。図1には、臨床試験が始まる前のDMFSと歯石スコア(Baseline data)の関係を示したものである。歯石なし群(1537人)のDMFS値は11.08、歯石あり群(778人)では8.40で、両者に有意な差が認められ、その差は24.2%であった。すなわち上述の①を支持する結果である。

また臨床試験の3年後に、クエン酸亜鉛を含まない歯磨剤を使用した被験者を対象に、各フッ化物濃度の歯磨剤使用群において「歯石なしの被験者群」と「ありの被験者群」とのあいだでDMFSの増加量を比較した(図2)。その結果、平均値ではいずれの歯磨剤群でも「歯石なしの被験者群」においてDMFSの増加量は多かった(図2a)。しかし統計解析では、6群の多重解析

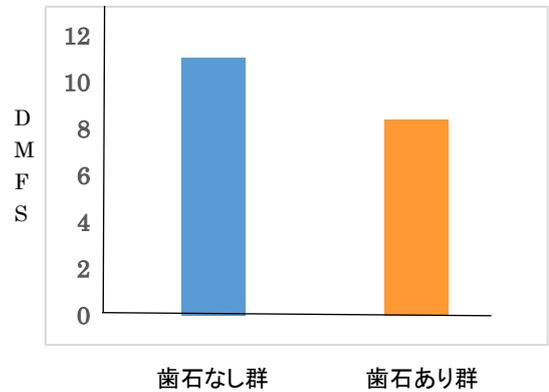


図1 歯石の多い被験者と少ない被験者でのDFMSの年間増加量の比較

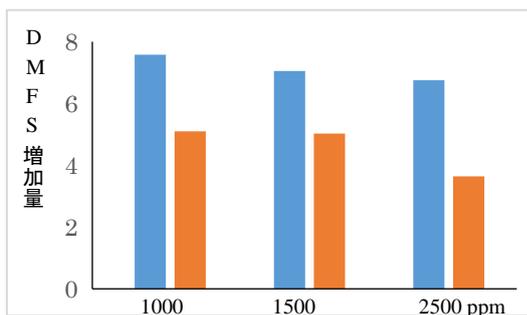


図2a F濃度別に見た、歯石なし群とあり群におけるDMFS増加量の比較: 青色は歯石なし群, 橙色は歯石あり群

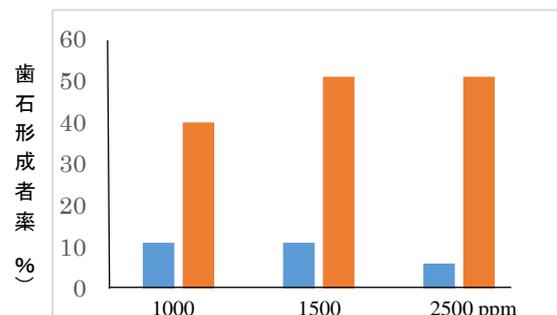


図2b F濃度別に見た、歯石なし群とあり群における歯石形成者率の比較: 青色は歯石なし群, 橙色は歯石あり群

と被験者数の不揃いが原因で群間の差の検出感度が低下し、「歯石なし群」と「あり群」とのあいだでDMDSの増加量に有意差は検出できなかった。図2aにおいて、3種類の歯磨剤群をプールして「歯石なしの群」と「あり群」のあいだで単純検定すれば、おそらく有意な差は検出できたであろう。

同様に、Baseline調査で「歯石なしの被験者群」と「ありの群」に分けられた被験者が、3年間に歯石ができた被験者の割合を図2bに示した。明らかにBaseline調査で、歯石ができてしまう割合が高かった。

上述の研究は若年者が対象であった。同研究者は、今度は各年齢層のう蝕指数(DMFT)と3ヶ月間に形成された歯石のスコア(V-M法)との関係を検討した<sup>1)</sup>。なおこの3ヶ月間は通常の1,000 ppmフッ化物配合歯磨剤を使用した。その結果を右表に示した。30歳以下と31~35歳の年齢層では有意な相関は認め

年齢層	被験者数	V-M 増加量	DMFT	相関係数
30歳以下	62	5.02	11.58	0.033 (ns)
31-35歳	73	5.89	17.01	-0.092 (ns)
36-40歳	98	6.4	17.72	-0.228 (p<0.05)
41-45歳	85	6.88	18.69	-0.247 (p<0.05)
46-50歳	70	8.2	18.66	-0.500 (p<0.001)
50歳以上	49	8.79	19.12	-0.252 (p<0.08)

られなかったが、それ以外の年齢層では相関係数（マイナスの数値）が小さいながらも逆（負）相関、すなわち「う蝕のしやすい人」では「歯石ができにくい」ことが示された。相関係数が小さいという事実は、歯石の形成メカニズムとう蝕の発症メカニズムとは、相互に関連する要因もあるが、全く独立した要因が存在しその要因の寄与率がかなり高いことを示唆している。またこの研究では、歯石の形成は「今の時点（数ヶ月）」であり、DMFTの値は「過去数10年の長い時間」の結果であり、糖分の摂取頻度や口腔内の生化学的あるいは細菌学的変化が起きていることもあり、同列には比較できない側面もある。これも相関係数が小さい原因となっているかも知れない。

本報告以外にも、「う蝕のしやすさ」と「歯石のしやすさ」との逆相関に着目して多くの論文が彼らの論文で引用されている<sup>1)</sup>。それによると、少なくとも過去に11の研究論文が見られる。そのうち6論文では逆相関の傾向（有意差あり、なしを含む）があったが、残り5論文でそのような逆相関が認められなかった。彼らは、その理由は被験者数の不足や研究計画の不備（乳歯での検討、年齢層の選び方、根面う蝕）にあるとしている。逆相関を示す相関係数の値が小さいことは、「う蝕」も「歯石」も多数の因子が複雑に絡んでいる現象であるからであろう。従って、調査方法がそれぞれの研究で異なると、相関性に大きな影響が出るかも知れない。

逆相関性が認められなかったとする1例を紹介する。Pattanapornらはタイ国の子供439人を対象に、う蝕指数（DMFS）と歯石沈着指数とのあいだの関係を調査した<sup>2)</sup>。Duckworthらは、この論文を引用して、逆相関が得られなかった理由として、Pattanapornらが「歯石なし」と評価された被験者でも実際は「歯石が付着していた」こと、また42%もの被験者が「う蝕なし」であったことを挙げている。

筆者は、逆相関性が得られなかった理由としてDuckworthらの理由に加えて、この2つの国で摂取する主食や砂糖消費量あるいはブラッシング習慣の違いも影響したと考えている。つまりDuckworthらが研究対象とした地区ではパン食が主体であり、Pattanapornらの場合は米食が主体である。前述したように、お米には歯石形成を促進すると考えられるケイ素が多く含まれている。またう蝕発症に大きく関与するフッ化物配合歯磨剤の普及率は、2つの国でかなり異なっていると思われる。これらの違いが両者で異なった結論に至った原因かも知れない。

ここで1つ、「逆相関性」とは直接関係ないが、重要な注意点を指摘しなければならない。これまで伝統的に、う蝕予防効果の臨床試験を実施する場合、少なくとも年齢、性別およびDMFT(S)が群間で均等になるように被験者を幾つかの群に分ける方法を採用してきた<sup>3,4,5)</sup>。しかしここで示されたように、歯石のしやすさも考慮に入れなければならない。さもなければ、その誤差要因が群間の差の検出力を小さくしてしまい、せっかくの臨床試験で期待していた結果が得られなくなるかも知れない。あるいは間違った情報発信となってしまうかも知れない。

これまで「う蝕になりやすさ」は、プラークの付着状態、唾液やプラーク中の*S. mutans*の割合、唾液の性状（分泌速度、緩衝能など）、砂糖の摂取状況、フッ化物の使用状況、ブラッシングの回数や技術あるいはう蝕の現在指数など、様々な因子に左右されると考えられてきた。しかしこれまでのところ、その中で単一要因として「う蝕の現在指数が将来のう蝕発症を最も高い確度で予測する」ことが知られている<sup>3,4,5)</sup>。この事実を次ページの図3に示す。この結果は、イギリスで行われたF歯磨剤のう蝕予防効果を検討した臨床データを見直して作成された。被験者（2316人：11-13歳）の「試験開始前のDMFS値」と「3年後のDMFSの増加数」との関係を見たものである<sup>1)</sup>。これによると試験開始前のDMFS指数の大きい被験者ほど、明らかに3年後のDMFS増加量は多いことが分かる（図3a）。

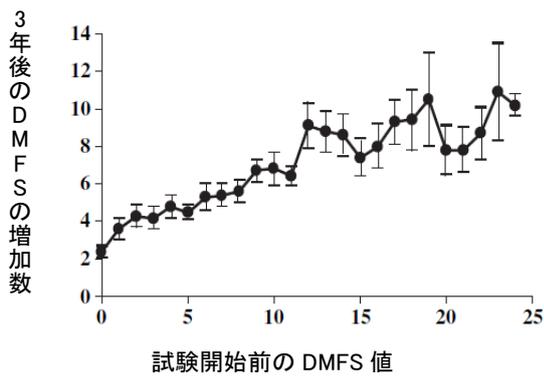


図 3a 試験開始前の DMFS 値と  
3年後の DMFS の増加数と関係

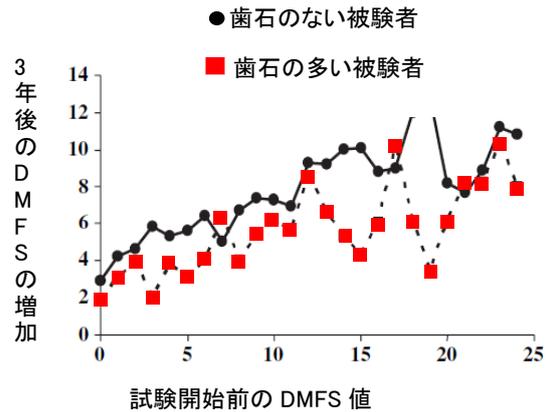


図 3b 試験開始前の DMFS 値と  
3年後の DMFS の増加数と関係

それでは「歯石のしやすい被験者」と「できにくい被験者」とでは、同様な傾向は見られるであろうか。図 3a のデータを「歯石のしやすい被験者」と「できにくい被験者」に分割して再解析した (図 3b) <sup>1)</sup>。その結果、試験開始前の DMFS 値が 13 程度までは、そのような傾向は明らかである。しかしそれ以上の DMFS 値では、3 年後の DMFS 値がかなり上下している。これは、もともと試験開始前の DMFS 値が 13 以上の被験者数が少なく、被験者間で個体差が大きく影響した結果によると思われる。Duckworth らは、このレビューの結論として歯石沈着がほとんど観察されない被験者は、将来う蝕になるリスクが高いとみなすべきであると述べている <sup>1)</sup>。

上で述べた調査は、多数の被験者を対象に「う蝕のしやすさ」と「歯石のしやすさ」を比較的長期間の観察結果から解析したものである (Duckworth らの研究では 3 年間、Pattanaporn らでは断面調査なので不明)。もし両者の関係が逆相関であるならば、個々の被験者の口腔で、「う蝕」と「歯石」は同時進行的に形成されるであろうか、とする疑問が湧き上がる。

最近 de Soura らは、同一の口腔で両者の関連性を示す興味ある実験結果を示した <sup>6)</sup>。彼らは、6 人の被験者のそれぞれにヒト象牙質試料 (4 歯片/被験者) を口腔内に装着し、14 日間その試料歯面をブラッシングしないよう求めた。そのあいだ 1 日 4 回、脱灰を促進するため 50% の砂糖液を口に含み、かつ 1 日 1 回 0.05% の NaF 溶液で洗口するよう求めた。14 日後、象牙質試料を次亜塩素酸ナトリウムで細菌や有機物を分解除去して SEM で観察した。その結果、合計 24 歯片のうち 17 歯片に、また 6 人すべての被験者において少なくとも 1 歯片にう蝕性の脱灰と歯石の沈着を認めた (図 6)。この図の“DC”と表示された部分が歯石で、細菌が棲みついていたと思われる円形状の穴が見える。この穴は、第 4 章の図 1 に示した円形状の筒と類似している。“DE”と表示された部分は、脱灰により鏡面状に研磨された象牙質面が粗造となった様子である。この研究の要点は、Duckworth らや Pattanaporn らの研究と異なり、ほぼ同時進行で、かつ 14 日間という短期間で「う蝕」と「歯石」が形成され得るかという疑問に応えた点である。

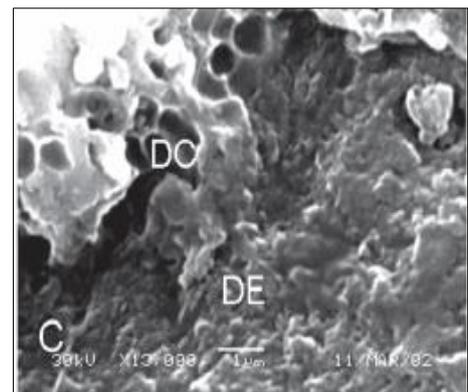


図 6 歯石 (DC) と脱灰 (DE) が近接して観察された SEM 観察像; C は引用論文での記号 (特段の意味はない)。

このような、石灰化現象としての歯石形成と、石灰化とは逆の脱灰現象という、一見矛盾する現象をどう説明するか。彼らは、この不思議な現象について特に考察を行っていないが、筆者には以下のような、この論文の査読者の意見は妥当のように思える。すなわち象牙質はエナメル質と比べて、酸に対して極めて弱い。HoppenbrowersらはpHが6.7付近で象牙質脱灰が始まるすると報告している<sup>7)</sup>。一方で、歯石形成の初期段階で現れるリン酸カルシウムは第2リン酸カルシウム(DCPD)とオクタリン酸カルシウム(OCP)である。これらのリン酸カルシウムは、象牙質の脱灰が起きるpH(6.5~7.0)でも形成され得る。このように考えれば、この矛盾して見える現象は理解できるのではないかと査読者は示唆した。

同様にManjiらは、田舎に暮らす1131人のケニア人(15~65歳)を対象に、「う蝕のできやすさ」と「歯石のできやすさ」を調査した。その結果、両者のあいだ弱い逆相関が見られたが、有意性は認められなかった<sup>8)</sup>。これも長期間の結果を断面調査で調べたものなので、そのような結果になったであろう。個々の事例では、同一歯において「歯石の沈着」と「う窩の形成」を認める事例が予想外に多いと報告した(図4)。ただしここでの被験者は、ほとんど歯科医にかかることや歯磨きの習慣のない人々であり、日本や欧米での社会環境が著しく異なっているので、Duckworthらの研究結果と一概に比較できない。

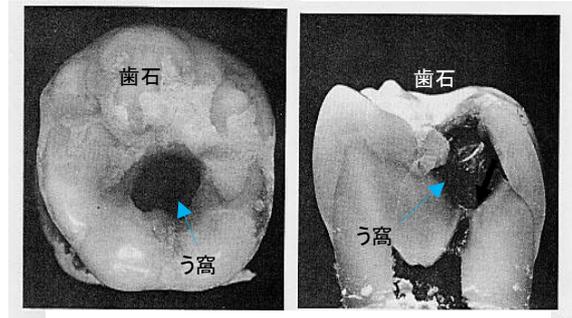


図4 同一歯で歯石とう窩が認められた事例

Keysらは、同様な知見を発表した<sup>9)</sup>。彼らは米国内で集められた、抜歯理由が不明な1200の抜去歯(永久歯:277本の前歯,138本の犬歯,415本の小臼歯,370本の大臼歯)を観察し、う窩と歯石が同一歯にどの程度認められるかを中心に調査した。その結果、①30%の歯においてう蝕(歯冠部)が、36%において根面う蝕が認められた。②1140歯(95%)に歯石が認められ、そのうちの1歯を除いた1139歯において歯石の下にはう蝕が認められなかった。③この1歯は、隣接面に窩洞を有するう蝕歯(187歯)であり、その割合は0.54%(1÷187)と極めて低い率であった。そこで観察されたう蝕部位は遠心側の隣接面である(エナメル質に限定されたう蝕)。不思議なことに同歯の近心側には歯石は存在せず、象牙質に至る活動性のう蝕が認められた(図5)。これらの知見から彼らは、歯石はう蝕の発症を抑制している可能性があるとし唆した。しかし筆者にはこの示唆が妥当かどうか判断し兼ねる。この論文の結果は、「逆相関」と関係しているように見えるが、それを論ずるには適切ではないように思える。

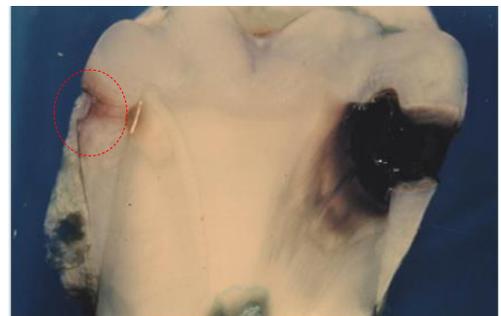


図5 抜去歯で見られたう窩を覆う歯石(赤丸)

この結果について、彼らは1960年代の初頭に行われたハムスターの実験結果<sup>10,11)</sup>を以下のように引用した。『これらの動物実験(germ freeではないconventional動物)において砂糖を多く含むエサで飼育してう蝕を発症させた後、砂糖をほとんど含まないデンプンを多く含むエサで飼育すると、歯面に多くの歯石の沈着を観察した』。このことから彼らは、う窩を覆うように沈着した歯石が観察された事実は、食生活の大きな変更が起こったことによるのではないかと推察した。すなわちこの結果には、「う蝕発

症」と「歯石形成」の非同時性の問題が存在する。従って、この結果は「逆相関」とは無関係であろう。

Tanzer からも同様に実験動物を用いて、う蝕の発症と歯石の沈着が同時に観察された結果を報告した<sup>12)</sup>。彼らは germ free のラットに高カルシウム塩と高リン酸塩および異なった濃度の砂糖を含むエサを与え、かつう蝕を起こさせるために *S. sobrinus* と *A. viscosus* と接種して、43 日間飼育した。その結果、砂糖の濃度が高いほど、う蝕スコアは高くなったが、各個体（ラット）に歯石とう蝕が同時に観察された。この結果には「非同時性」の問題はないが、彼らはこの論文で「逆相関性」の有無を解析した結果を報告していない。

一方で Driessens らは、Key らと同様な観察を行い同様な知見を得たが、この知見から Key らとは異なった（反対の）考察を述べた。すなわち彼らも多数の抜去歯（臼歯）を観察し、歯石がう窩を覆うように存在する歯の割合は 0.56% と極めて少なかった<sup>13)</sup>（この数値は上述の Key らが報告した値と近い）。またこのう蝕内部のミネラル密度は低く、歯石で覆われていないう蝕で観測されたミネラル密度と同レベルであった。これらの結果から彼らは、歯石の形成はう蝕の再石灰化に対しては決して有利には作用していない、換言すれば歯石形成はう蝕の進行を抑制するものではないと考察している。またう蝕の発症した部位の上に歯石が沈着することは非常に稀であろうと推察した。

このように「歯石のできやすさ」と「う蝕のできやすさ」の関係について、必ずしも考察が一致していない。その理由は、上述したような「非同時性」の問題と、歯石形成もう蝕発症も複合因子が絡んでいるため、逆相関性を検出するには検出力がどうしても低下してしまうという事情があると思われる。

本節で述べている「逆相関」について、厚労省による歯科疾患実態調査からも考えてみる。成人層（40～64 歳）では 90% 以上の人少なくとも 1 歯のう蝕を有し、約 80% が歯石を有している。この数字からだけでは、逆相関性を想定することはありえない。また上述したような「非同時性」の問題から、そもそも考察自体が妥当性を欠くように思われる。

それに対し Duckworth らが行った横断研究では、同一時点で観察が開始され、同一時点でスコアの増加を評価している点で「非同時性」の問題がない。筆者は、彼らの方法論と解析結果の妥当性から、「歯石のできやすさ」と「う蝕のできやすさ」の逆相関性について一定の確かさは存在すると考える。

最後に、まとめとして筆者が考える「逆相関性」が現れるメカニズムについて述べる。第 1 のキーワードはウレアーゼやデイミナーゼなどによる基質（尿素、アルギニン）分解によって産生されるアンモニアである。第 7 章で解説したように、これによってプラーク内で pH がアルカリ性側に傾き、歯石ができやすく、反対にう蝕になりにくくなる。

第 2 のキーワードはケイ酸化合物である。これも第 7 章で述べたように、ある種のケイ酸には、自発的石灰化とアパタイト結晶の成長促進作用がある。この作用のため歯石ができやすいことは確かである。それではこの作用は、う蝕予防効果があるのであろうか。第 7 章で述べた結果から、理論的にはその可能性は考えられる。しかしケイ酸化合物に、フッ化物（FA の形成作用）やアンモニア（酸の中和）のような脱灰を抑制する作用があるとは考えにくい。また歯石形成のメカニズムは、初期う蝕の再石灰化メカニズムと比べて遥かに複雑で多様な要因が関与する。それに対して後者では、基本的にはプラーク液や唾液の過飽和度が支配する、比較的単純なメカニズムである。このことから両者のメカニズムは必ずしも同一ではない。さらに現時点で、ケイ酸化合物とう蝕の発症との関連性を示唆した臨床報告が見当たらない。これらのことから、「う蝕を予防する」とは断定できない。

## 第12章 歯石の付着力の評価

上述したように、一般に歯石予防効果は V-M 法を用いて付着面積で評価する。この評価法の index と歯石の付着した実際の面積<sup>1)</sup>および重さ<sup>2)</sup>とのあいだに強い相関性があることが確かめられ、現在でも標準評価法となっている。

Arends らは、歯石予防歯磨剤を使用すると V-M 指数も減少するが、歯面と歯石の付着力も低下することを見出した。彼らは付着力を定量的に評価する装置を独自に考案し、これを Quanticalc (QC) と命名した<sup>3)</sup>。図1にその装置の概観を示した。



図1 Quanticalc の概観

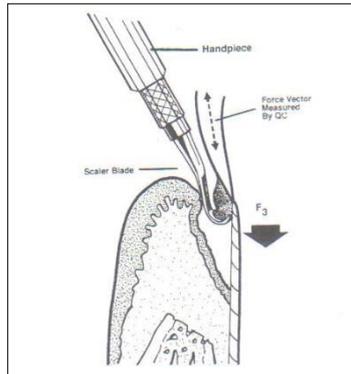


図2 装置の使い方

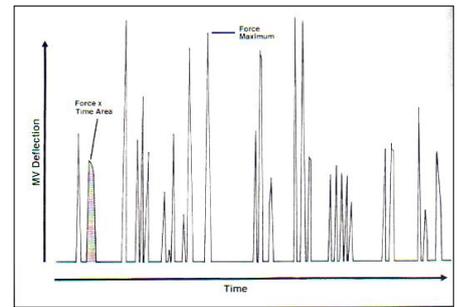


図3 電氣的シグナル (mV vs 時間)

使い方は次のようである。この装置の先端に取り付けられたプローブを歯石の付着した面に押し当て、普通のスケーラーのように除石操作を行う(図2)。このプローブと本体との接合部に圧力センサーが内蔵されている。そのセンサーにより、ある特定の歯面で除石が完了するまでのあいだで動かしたスケーラーの回数(ピークの数: Total strokes)と時間(ピーク幅: 秒), および各スケーラー操作を行うために要した最大の力(ピーク値: mV)が経時的にモニターに表示される(図3)。ピーク値は最終的には力(force)に変換される。最大ピーク値は「歯石の最大付着力あるいは硬さ」を示唆している。また除石が完了するまで全てのピークについて、その高さ(ピーク値)と時間との積分値を合計した値を Total force とした。そして Total force 値を Total strokes 値で除した値を、さらに対象の歯石の面積で標準化した値を Force/Stroke (F/S:grams)とした。この操作を歯石が沈着した特定の被験者の全歯面で行う。そしてそれらのスコアを集計して、その被験者の代表スコアとする。このようにこの装置を使用して除石を行うと、除石に要した労力が定量的に評価できる。

彼らはこの装置の臨床的価値を検証する目的で、少なくとも3つの臨床試験を実施した。そのために QC 法に加えて、従来の歯石沈着量の評価法である V-M 法でも評価し、その評価結果を比較した。

### <試験 No. 1>

Dijkman らは、試験歯磨剤 (NaF 由来の 1100 ppm F と 5.0% のピロリン酸ナトリウム) と、プラセボ歯磨剤 (NaF のみを含む) を用いて QC の有用性を評価した<sup>4)</sup>。試験開始前に 17 人の被験者の初期値を V-M 法と QC 法で評価した。その後、除石を行いそのスコアをゼロとした。次いで被験者をランダムに試験歯磨剤群あるいはプラセボ歯磨剤群に割り付け、3ヶ月間、それらの歯磨剤の使用を要請した。3ヶ月後、再度 V-M 法と QC 法を用いて評価した。次いで被験者をクロス・オーバーして、前回とは異なった歯磨剤を 3ヶ月使用させ、同様に V-M 法と QC 法で評価した。なおこの試験は二重盲検法で行われた。各被験者が最初の 3ヶ月でプラセボ歯磨剤を使用した時のスコアから、クロス・オーバー後の 3ヶ月で試験

歯磨剤を使用した時のスコアを差し引いて、プラセボ歯磨剤に対するスコアの減少率を算出した（右表）。

その結果、試験歯磨剤はプラセボ歯磨剤と比較して、F/S 指標を除いて 25%程度の有意な減少率を示した。F/S の指標で有意な差が得られなかったのは、下記のように考えれば妥当であろう。試験歯磨剤を使用した時に形成された柔らかい歯石では、弱い力で少ない回数で除石が完了する。一方プラセボ歯磨剤の時の硬い歯石では、その逆となる。前者では小さい値を小さい値で割り算し、後者では大きい値を大きい値で割り算する。それらの結果が同じような値になることはあり得る。

#### <試験 No. 2>

彼らは同様に、異なる 3 種類の歯磨剤を使用して歯石予防効果に関する臨床試験を行い、歯石形成に及ぼす殺菌剤トリクロサン（TCS）の影響について QC を用いて評価した<sup>5)</sup>。これら 3 群の歯磨剤は、① NaF（F として 1000 ppm）のみを含むプラセボ歯磨剤、② NaF とピロリン酸塩（5% : PPI）を含む歯磨剤、③ さらにトリクロサン（0.28%）を含む歯磨剤である（右表）。

試験開始前に被験者（346 人）の歯石スコアを V-M 法で評価し、そのスコアが均等になるように 3 群に分け、それぞれの歯磨剤を使用させた。6 ヶ月の歯磨剤の使用後、被験者の歯石スコアを V-M 法と QC 法で評価した（V-M 法による結果を同表に掲載）。

歯磨剤群	被験者数	V-M 法 : mm
① プラセボ	112	8.74 ± 5.78
② PPI	112	5.81 ± 6.14*
③ PPI+TCS	122	6.32 ± 7.68*

その結果、V-M 法での評価ではプラセボ群に対して②の歯磨剤群では 34%（ $1 - [5.81 \div 8.74]$ ）の V-M スコアの減少が認められ、③の歯磨剤群では 28%（ $1 - [6.32 \div 8.74]$ ）のスコアの減少が認められた。しかし 2 つの歯磨剤群では有意な差は認められなかった。

この結果には、やや不思議な結果が含まれている。すなわち TCS はプラーク形成を抑制する効果があるはずである、従って歯石はできにくいと予想される。しかしながらピロリン酸塩に対する TCS の添加効果に関して有意差はなかったが、平均値で見ると逆の傾向が認められる。これは、TCS はプラークを抑制するが歯石は抑制できないことを示しているのであろうか。

一方 QC の値に関して、プラセボ群と比べて 2 つの試験群において、Total force と Total strokes 値は有意に低かった（右表）。ただしこの 2 群間では有意差は認められなかった。F/S 値に関してはプラ

歯磨剤群	Total force (F)	Total strokes (S)	F/S
① NaF	6.22 ± 5.21	22.00 ± 15.81	245 ± 124
② NaF + PPI	4.51 ± 5.63*	15.84 ± 16.30*	209 ± 147
③ NaF + PPI + TCS	4.12 ± 5.32*	14.96 ± 16.37*	217 ± 128

セボ群と比較して有意差は認められなかった。プラセボ群に対する抑制率は Total force に関し、②で 28%、③で 34%、また Total strokes に関し、①で 28%、②で 32%であった。

V-M 法による評価結果では、TCS の効果はやや逆傾向であったが、QC 法では有意差はないものの平均値では相加的効果が見られた。この食い違いは、少ない被験者による統計上の問題かも知れない。

#### <試験 No. 3>

White らは、歯石予防剤を含まないコントロール（① NaF : F=1100 ppm）を対照に、2 つの試験歯磨剤（②試験群 : NaF + 5%ピロリン酸ナトリウム、③試験群 : NaF + 1.3%ピロリン酸ナトリウム + 1.5% Gantrez<sup>TR</sup>）の歯石予防効果を V-M 法と QC 法とで評価した<sup>6)</sup>。この試験の目的は、ピロリン酸ナトリウ

ムの滞留性を高めるための Gantrez<sup>TR</sup> の効果を検討することでもあった。従ってピロリン酸ナトリウムの濃度が②群の歯磨剤よりも③群ではかなり低い。

まず被験者にコントロール歯磨剤を3ヶ月使用させ、その後、baseline データを取得するために V-M 法にて被験者の歯石スコアを評価し、そのスコアが均一になるように3群に分けた。次いで被験者の歯石を完全に除石し、3群の被験者にはそれぞれ3つの歯磨剤のどれかの使用を依頼した。6ヶ月間の使用後、V-M 法と QC 法にて歯石の付着状態（スコア）を評価した。そして6ヶ月後のスコア値を用いて、コントロール群と試験群の差異を統計解析した。

その結果、V-M 法によるスコアに関して、コントロール群と2つの試験群のあいだで有意な差が認められた。その減少率は、②と③で両方ともに17%であった（右表）。

一方、Total strokes と Total force に関しても、コントロール群と2つの試験群のあいだで有意な差が認められた。その減少率は、②で約25%、③でも約17%であった（右表）。F/S 値に関しては、コントロール群と2つの試験群のあいだで有意な差が認められなかった。

評価項目	評価時	Baseline との6ヶ月値との比較		
		①コントロール歯磨剤群	②試験歯磨剤群	③試験歯磨剤群
V-M スコア	baseline	15.48	15.30	15.52
	6ヶ月後	17.83	14.71	14.74
Total strokes	baseline	35.08	37.81	36.66
	6ヶ月後	32.95	24.85	28.50
Total force	baseline	12.19	12.75	12.34
	6ヶ月後	11.79	8.55	10.03
F/S	baseline	338.9	332.0	334.6
	6ヶ月後	341.4	312.8	326.8

この結果は、上述の2つの臨床試験の結果と一致していた。

QC 法にて評価されたこれら3つの臨床試験の結果は、いずれも歯石予防歯磨剤を使用することで歯石の付着力あるいは硬さが低下すること示した。この事実は、除石を行う歯科衛生師と患者にとって朗報である。

現在、除石の方法は機械的な方法（手動または超音波によるスケーリング）に頼っている。もし化学的に歯石だけを溶解または軟化できれば、患者と歯科衛生師にとって、恩恵は非常に大きい。米国では Dentsply 社が、SofScale（キレート剤としてクエン酸を配合）という商品名の歯石の除去・軟化剤を市販している。

そこで Arends らは QC を用いて、この商品の効果を評価した。その結果、クエン酸が配合されていないプラセボ製剤と比べて除石に関して有意な有効性は認められなかった<sup>7)</sup>。

筆者もこれにヒントを得て、別の化学的方法で歯石の溶解・軟化剤の開発を試みたが、製品化には至らなかった。科学技術の進んだ現代において、医療技術は格段の進歩を遂げている。その中であって昔ながらのスケーラーを使用することに筆者は疑問を感じる。理想的には、このような薬剤による歯石の軟化・溶解の技術があつてしかるべきと思う。

以上の知見やこれまでの章で述べてきたことを要約すると、歯石予防剤を含む歯磨剤を使用すると、第1章で述べた内容の繰り返しになるが、次のようなベネフィットが期待できる。

- ①除石のとき、エナメル質や象牙質を必要以上に切削してしまうリスクが減少する。
- ②除石の時間が短縮され、患者が長く口をあけている時間が短縮される。
- ③強い力で除石されると患者は痛みを感じ、歯肉を傷つけ出血することもある。それらは患者にとって

「恐れ」として残り来院をためらう。それらの度合いが低下する。

④除石に伴う象牙質知覚過敏のリスクが減少する。

⑤歯石が沈着した歯は審美的にも良くない。また口臭のトラブルの原因にもなる。歯石沈着が減少することでこれらの問題が減少する。

⑥歯科衛生師による除石に必要な時間や力が軽減でき、彼らにとってもメリットは大きい。

⑦歯石は歯肉退縮を促進するという、歯石沈着が減少することで歯肉退縮を抑制できる（第14章）。

⑧歯石沈着が減少することで歯肉炎になるリスクが低下する（第15章）。

上記の除石にかかわるベネフィット（②，③，⑥）は主観的な評価である。これらをQCで定量的/客観的に評価できる意義は、患者と歯科衛生師にとって大きい。しかしながらこのQC検査機器は商品化に至らず、歴史に埋没してしまった。これは開発提案者のArendsが心臓病で突然死して、開発の意思を告ぐ研究者がいなかったのではないと思われる。同検査機器は決して複雑な装置ではない。2017年の現在、よりコンパクトで使い勝手の良い装置が開発できるのではないかと期待している。

### 第13章 蛍光を用いた歯石の検出（QLF画像法とDiagnodent法）

国民のあいだで歯石に関して関心が低い理由の1つとして、歯石には痛みがなく着色などの不快な感覚も少なく、また自分の目では見えていないからではないだろうか。筆者は、以前エナメル質の初期う蝕の再石灰化に関する研究を行っていた。そのとき、QLF法というエナメル質の脱灰程度を定量的に評価する技術をオランダのInspektor Research Systems社から日本で始めて導入した。これは「Quantitative Light-induced Fluorescence」の頭文字の略である。この技術は、 $370 \pm 40 \text{ nm}$ の光（励起光）をエナメル質に照射すると、エナメル質から蛍光（放射光）が発せられる現象に基づいている。詳しくは、励起光をエナメル質初期の脱灰部分に照射すると、そこから発せられる蛍光強度が、脱灰によって小さくなったエナメル質の結晶によって強く散乱され、まわりの非脱灰の部分より低下するという原理に基づいている<sup>1)</sup>。この低下度を定量化することで、初期う蝕の脱灰程度を定量的かつ非破壊的に評価することができる。しかしエナメル質に含まれている蛍光物質が何であるか明確には同定されていない（象牙質にも含まれている）。この装置の場合、健全エナメル質はハイパス・フィルター（520 nm以上の光を通過）を通して緑色の蛍光として見える（図1；筆者が撮影）。

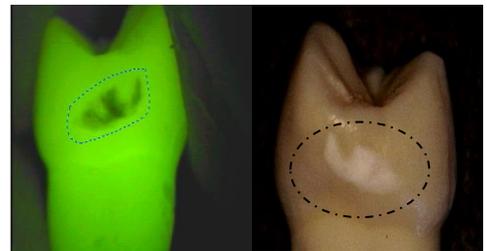


図1 隣接面でのエナメル質初期う蝕のQLF画像（左）と実画像（右）

一方、この励起光を成熟プラーク（約1週間以上）や歯石に照射すると赤色からオレンジ色の蛍光（ここではred fluorescenceと呼ぶ）として観察される。これは、ある種の口腔内細菌が産生するポルフィリン（porphyrin）という蛍光物質がこの励起光で励起され、同様にハイパス・フィルターによって励起光が除かれ、プラークがred fluorescenceとして鮮やかに視認されるからである。ポルフィリン分子とは、ピロールが4つ組み合わせられて出来た環状構造を持つ有機化合物の総称である（図2）。この図で示した化学構造をポルフィリン環と呼び、これに様々な側鎖や金属イオンが結合して多種多様なポルフィリンが知られている。その多様なポルフィリンは異なった生化学的機能を有している。代表的なものは、血

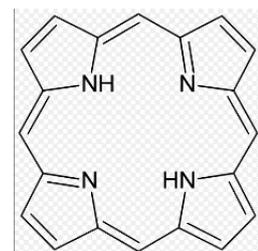


図2 ポルフィリン環の骨格

液に存在するヘムやビタミン B12 などである。

図 3 に、Inspektor Research Systems 社の HP からコピーしたプラークと歯石の画像を示した。左は臼歯頬側に沈着した成熟プラーク（オレンジ色）、中央は矯正中の患者の下顎前歯舌側に沈着した歯石（赤紫色）、そして右は咬合面に処置したシーラントの辺縁が一部剥離し、その隙間に蓄積したプラーク（オレンジ色）である。この隙間が放置されると、この隙間でう蝕の発症が懸念されるので適切な処置を行う必要がある。またこの観察により、歯科医はシーラントの接着状態を経時的にモニタリングでき、必要に応じてシーラントの再施術が可能となる。

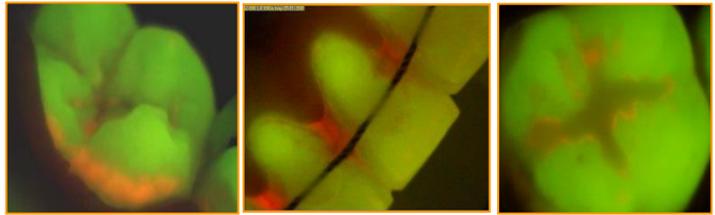


図 3 QLF 法で観察したプラークと歯石

これらの画像から分るように、プラークと歯石では蛍光色がはっきりと異なって見え、患者や歯科衛生師にとって安心・確実にプラーク・コントロールや除石を受けることができる。

図 4 は、筆者がエタノール中に数ヶ月間保存した抜去歯を QLF 装置で撮影したもので、左端（S1）は歯石を含む歯根部を横断的に切断し、その断面の QLF 画像である。象牙質は黄緑色の蛍光に見え、そこを取り巻くように厚く沈着した歯石は赤紫やオレンジ色の蛍光として見える。上述したように、象牙質にもエナメル質の場合と同様、このような蛍光を発する物質が存在する。ポルフィリンはエタノールに溶解、また経時的に分解することから、抜歯直後ではもっと強い蛍光が観察されたであろう。

図 4 の中央には 2 つ（上下）の抜去歯の実画像が示してある（S2 実画, S3 実画と記載）。S2 実画では、歯根部の先端部に縁下歯石が認められる。S3 実画では、歯冠と歯根部にそれぞれ縁上と縁下歯石が認められ、また歯冠と歯根部の境界部分に初期の根面う蝕面も認められる。

図 4 の右端には、S2 実画と S3 実画に対応する QLF 画像（S2 蛍光, S3 蛍光と記載）を示した。S2 の蛍光画像では、縁下歯石からの強い赤紫色の蛍光が認められる。S3 の蛍光画像では、縁上と縁下歯石から異なった色調の蛍光が認められる。縁上歯石はやや明るいオレンジ色の蛍光を、縁下歯石は黒っぽい赤色の蛍光を発している。同じ歯石でもこのように異なった蛍光色を発するのは、異なった種類のポルフィリンが存在していることを示唆している。この色の違いは第 4 章で述べたように、縁上と縁下歯石では形成メカニズムや組成が異なることと関連しているかも知れない。

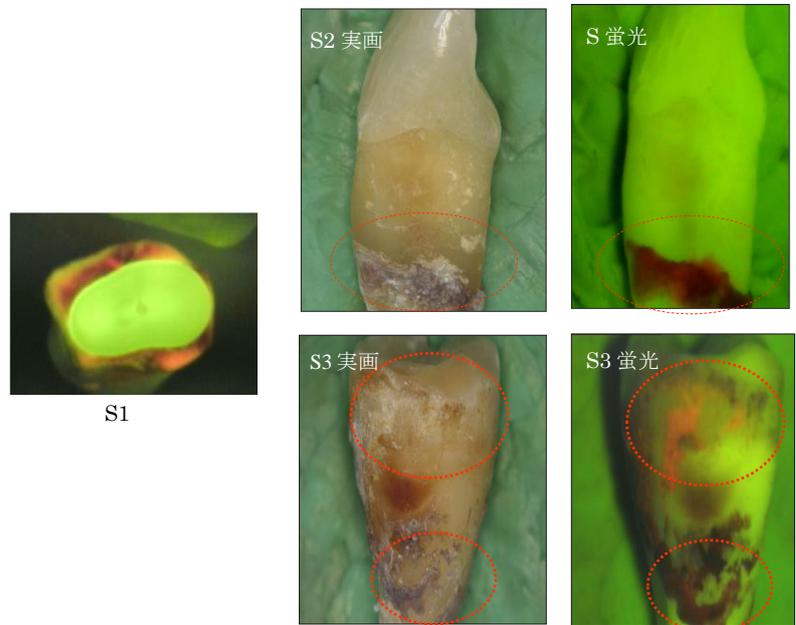


図 4 歯石の付着した抜去歯の QLF 画像 左端:歯根部で割断して観察した QLF 画像 中央:歯冠・歯根部に歯石の付着したの実画像 右端:同サンプルの QLF 画像

なお分かりにくいかも知れないが、初期の根面う蝕にも赤色の蛍光が認められる。恐らく病変内部に

蛍光を発する、プラーク由来のポルフィリンが残存しているからと思われる。

このポルフィリンの性状を詳しく知るために、筆者は6本の抜去歯から歯石をかき取り、これをEDTA溶液に加えて溶解し、その溶液を暗室でQLFにて観察した(図5)。その結果、歯により異なった蛍光色を呈し、比較的強いオレンジ色の蛍光から淡い黄色や緑色の蛍光を発するものまで、様々であった。それらの蛍光波長の測定を試みたが分単位の短時間で蛍光強度が低下し、同時にピーク波長がシフトして、一定のピーク波長は得られなかった。翌日、同様に撮像と測定を試みたが、この蛍光強度は明らかに低下した。このことから、歯石や脱灰歯質に閉じこまれたポルフィリンは経時的に安定であるが、一旦、溶解すると安定ではなくなる、あるいは分解してしまうと思われた。

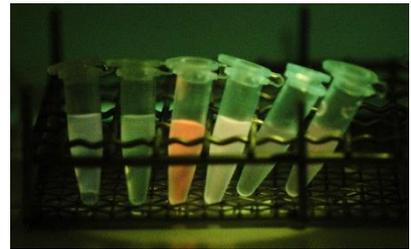


図5 EDTAに溶解した歯石のQLF蛍光画像

QLF装置を用いると、歯科医は患者に対して磨き残しのプラークや歯石あるいは剥離したシーラントの辺縁の存在を画像で指摘でき、歯肉炎やう蝕の予防の目的で患者のブラッシング技術の向上に役立たせることができる。一方患者は除石の際、自分の歯石を目で確認でき、納得して施術が受けられる。また歯科衛生師は、歯石を視認しながら除石ができるので、歯石の取り残しや不要な歯質の切削を回避でき、安心して除石ができる。しかしながら、筆者が調査した限り、QLFを用いてそのような研究を行った報告は見当たらなかった。

以下に、ポルフィリンからの蛍光を発する口腔細菌について検討された論文から、若干の情報を示す。Coulthwaiteらは、実験的な方法で義歯に付着したプラークを経時的に採取し、そこに存在する細菌を培養してred fluorescenceを発色する菌種を調べた。その結果、*Prevotella melaninogenica*, *Actinomyces israelii* および *Candida albicans* を同定した。これらの菌種は、成熟した(古い)プラークに存在することで知られている<sup>2)</sup>。

Volgenantらは、種々のう蝕と歯周病関連細菌を異なった条件の培地(MgまたはFeを含むポルフィリンの有無)で培養し、そのコロニーに405nmの励起光を照射して放射蛍光の状態を観察した<sup>3)</sup>。その結果、ポルフィリンを含まない培地で培養した場合、蛍光は観察されなかった。しかし羊の血液を含む培地で培養した場合、*Parvimonas micra* からred fluorescenceが見られた。また血液、ヘム、ビタミンKを添加した場合は、*Actinomyces naeslundii*, *Bifidobacterium dentium* および *S. mutans* から赤色蛍光が見られた。さらにハウレンソウからの抽出液を添加した場合は、*Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *A. naeslundii*, *Enterococcus faecalis*, *Fusobacterium nucleatum*, *Lactobacillus salivarius*, *S. mutans* および *Veillonella parvula* からred fluorescenceを認めた。彼らは、このような蛍光は培養条件によってかなり異なると結論した。筆者はこれらの菌種の性質には詳しくないが、う蝕関連細菌と言われている少なくとも *Lactobacillus salivarius* と *S. mutans* は、通常の口腔内環境では蛍光は発しないのではないと考えている。

またDolowyらは、猫と犬およびヒト(縁上と縁下)から歯石を採取し、これを塩酸で溶解してポルフィリンの化学的性状の違いを検討した<sup>4)</sup>。その結果、歯石由来のポルフィリンには少なくとも3種類存在し、いずれも金属イオンが含まれていないことが分かった。

さらにChristopherらは、*Prevotella intermedia* からの蛍光に及ぼすpH(口腔内での範囲)の影響を検討し、蛍光の特徴が変化することを報告した<sup>5)</sup>。同時に、彼らはどのような細菌がどのようなポルフィリン

を含み、どのような波長で励起されて、どのような特徴の蛍光を発するか、などについても言及している。

ちなみに porphyrin という単語は、歯周病の原因菌の有力候補の1つである *Porphyromonas gingivalis* (Pg 菌) にも使われている。*Porphyromonas* の語源は、ギリシャ語で“紫色の個体”といった意味のようである。生化学分野では血液培地で黒く見えるコロニーに対応してヘムを含む porphyrin cell を意味するという。このことから筆者らは、Pg 菌も蛍光を発するのではないかと考え、通常培地で培養しそのコロニーを QLF で観察したが、画像ではコロニーが真っ黒に写り、蛍光の有無は確認できなかった。

一方 Buchalla らは、歯石に照射する波長を変えて (360 から 580 nm) , そのときポルフィリンから発生する red fluorescence の波長を調べた<sup>6)</sup>。その結果、570 から 730 nm のあいだで複数のピークを見出した。このことより、歯石に存在するポルフィリンには複数のタイプの存在が示唆された。筆者は試薬として市販されているプロトポルフィリンIVでも同様なオレンジ色の蛍光が見られることを確認した。

以上、本章ではある特定の細菌が特定の培養条件下で、red fluorescence を発すること、しかしそれらの細菌が口腔内で実際に蛍光を発すかどうかは必ずしも明確に分っていないこと、ということに留める。

歯周病の治療には、除石とルート・プレーニングが重要である。しかし一般的には縁下での除石は、歯石の視認が困難であることや歯肉へダメージのリスクがあることから、十分に除石ができないことがある。そこで、Krause らは、このような蛍光法にて歯石の検出を容易することができると考え、抜去歯を用いたモデル系にてその有用性を評価した<sup>7)</sup>。その際、歯石からの蛍光の検出を妨害すると考えられる歯肉滲出モデル液や血液の影響を検討した。使用した蛍光発生装置は、日本でもう蝕検出で使用されている Diagnodent™ である (照射波長 : diode laser, <1 mW, 655 nm)。この装置では、照射光である 655 nm のレーザー光が、ポルフィリンに吸収されて照射光の強度が低下することでポルフィリンを検知している (QLF 法とは異なることに注意)。その結果、歯石は明瞭に検出でき、歯肉滲出モデル液や血液が存在していても肉眼観察と同程度に歯石の存在が確認された。Rams らも同様な有用性を報告している<sup>8)</sup>。

ここで1つ注意しておかなければならない点がある。Diagnodent は、このようにプラークや歯石に含まれるポルフィリンに起因した検出法であるが、現在多くは「う蝕検知法」の1つとして使用されている。従って Diagnodent が表示する数値 (10~100 の幅) が 10 以上であっても、その数値だけでは歯石かう蝕は判断できない。筆者は以前、抜去歯の咬合面の小窩列溝に Diagnodent のプローブを当ててレーザーを照射したところ、数値が 100 を示した。しかし小窩列溝を詳細に観察しても、う蝕らしき病変は全く認めなかった。そこで家庭用漂白剤に1時間ほど浸漬し、再度、Diagnodent で計測しその数値を見たらゼロとなった。これは、漂白剤に含まれる次亜塩素酸ナトリウム (NaClO<sub>4</sub>) によって、ポルフィリンが分解され、蛍光を発生しなくなったことによる。

国産の類似な機能を有した簡便タイプの口腔内カメラが市販されている。GC 社製では G-カム™ という商品名で、モリタ社では Penscope™ という商品名で入手可能である。いずれもパソコンのモニターでプラークや歯石の付着状態が、肉眼で見るより鮮明に視認できる。両製品ともカメラの先端に白色 LED と紫 LED (近紫外線の波長) が装備され、目的に応じて切り替えて歯面を観察できる。白色 LED では歯面全体の肉眼観察用に、紫 LED はプラークや歯石の観察用に用いられる。

筆者は以前、G-カムで歯石やプラークを観察した経験がある。1つ改良して欲しい点があり、それは歯肉とプラークあるいは歯石の境界がやや不鮮明であり、一般の患者には分りにくい点である。それでも、従来の自然光で見るプラークや歯石より明瞭に見え、患者との対話で治療ができる点では非常に価値が高い。また従来のように染色剤を用いなくてもプラークや歯石を視認できるので、患者の衣服の汚

れや、染色剤で唇が赤くなりそれがなかなか取れないと言ったことに悩まされることがない。このようにプラークや歯石を視認化できる商品が入手可能であり、是非、読者も試行されることを薦める。

#### 第14章 歯石と歯肉退縮との関係、および歯石予防歯磨剤による歯肉退縮抑制効果

歯肉退縮 (gingival recession) は直接歯を失う原因ではなく、出血や歯の動揺を伴うような歯周病と比べてあまり高い関心は払われていない。しかし歯肉退縮があると歯根表面が露出し、色々なリスクが高まる (根面う蝕、磨耗、象牙質知覚過敏)。本章では、歯石が歯肉退縮の要因の1つである可能性について述べるとともに、歯石沈着を抑制することで歯肉退縮も抑制できる可能性についても述べる。もしその可能性が高いのであれば、歯石の問題が単に審美的問題 (歯茎が下がって老けて見える) に留まらないことを示唆している。すなわち上述のリスクを減少することができるからである。

日本歯科保存学と日本歯周病学会は、歯肉退縮の原因について詳細な解説をしている<sup>1,2)</sup>。その主な原因として歯周病を上げている。また症状として出血がある場合や歯周ポケットがある場合、あるいはプラーク付着量が多い場合は、そのリスクが高くなる。その他の解剖学的背景 (角化歯肉幅、薄い歯肉、小帯の位置異常、咬合性外傷など)、歯肉の炎症、歯周病による遊離歯肉の切除、喫煙、対合歯の喪失による廃用性萎縮などでも起こる<sup>3)</sup>。もちろん重度の歯周病による歯槽骨の吸収によって骨レベルが低下して歯肉退縮が起こることも知られている。歯周病が主な原因とするなら、当然、歯肉退縮の発症率は加齢とともに増加し、高齢者に多く見られるものと思われる<sup>1)</sup>。さらに不適切なブラッシングは歯肉に機械的外傷を与え歯肉退縮の要因の1つとなる。ここで留意しなければならないことは、一旦失われた歯肉の回復は困難であるということである。しかしながら、そのような様々な要因との関係が指摘され、上記のようなリスク (根面う蝕、磨耗、象牙質知覚過敏) が高まるにもかかわらず、これらの解説書には歯石との関連性はほとんど言及されていない。

上で歯肉退縮は高齢者で高い頻度で見られると述べた。しかし Rustogi らがタイ国で実施した臨床試験、すなわち20歳以下の被験者を対象に歯石予防歯磨剤による歯肉退縮の抑制効果の研究結果によると、歯石沈着がある場合、若年者でも歯肉退縮が起こることがあり得る<sup>2)</sup>。

一般に歯肉退縮とは定量的にどのように評価するか、あまり知られていないかもしれない。図1に歯肉退縮量、アタッチメントレベルおよびプロービング値 (ポケット深さ) との関連性を示した (単位は1mm)。この図で歯肉退縮量の部位を「視認できる歯肉退縮」、プロービング値の部位を「隠れ歯肉退縮」という研究者もいる<sup>3)</sup>。

さて歯肉退縮について疫学 (保有者率、退縮の程度、1人あたりの部位数など) は、普段統計としてはあまり見かけないので幾つか紹介する。

埴岡らは、「歯磨きおよび喫煙習慣」に着目して歯肉退縮

(恐らく1mm以上)の発症率との関連性について疫学調査を行った<sup>4)</sup>。被験者は、20歳~53歳代の男性157のみである。それによると、全体で76%もの被験者に1歯以上に歯肉退縮が認められた。また増齢とともに発症率 (20代で58%, 50代で87%) も増加し、その発症部位数も (20代で平均3.45, 50代で平均8.94) 増加した。一方、歯磨き習慣の中でブラッシング回数およびその方法 (ヨコ磨き) と歯肉退

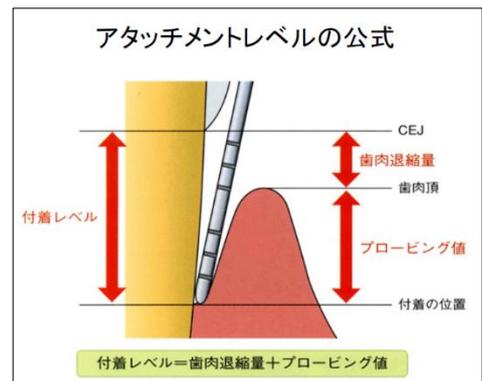


図1 歯肉退縮量の測定法

縮の発症率とのあいだに有意な関連性が認められたが、歯磨剤の使用量のとあいだでは関連性は認められなかった。喫煙習慣に関しては、一定の関連性が認められたという。しかし残念ながら、この報告でも歯石との関連性は言及されていない。

諸外国では、上記の背景因子に加えて歯石の存在が歯肉退縮と関係するとする研究が幾つか見られる。Toker らは 831 人の被験者（トルコ人）を対象に、歯肉退縮の保有者率とその背景因子を調査した<sup>5)</sup>。その結果、78.2%の被験者に歯肉退縮が認められた。この値は上記の埴岡らの報告と近い値である。そのうち歯石とプラークの沈着量が多い被験者ほど、高度の歯肉退縮が認められた。

また Susin らは、1460 人の被験者（ブラジル人）の歯肉退縮の状態を調査した<sup>6)</sup>。その結果、3 mm までの歯肉退縮を有する被験者は 51.6%で、3~5 mm まででは 22.0%であった。この値を合計すると 73.6%となり、やはり埴岡らが報告した値と類似な発症率を示している。被験歯で見ると、3 mm までの軽度の歯肉退縮を示す歯は 17.0%、3~5 mm までの高度の退縮を示す歯は 5.8%であった。要因解析では加齢が強く関連していたが、外的因子としては喫煙と縁上歯石が関係していた。歯石との関連性を詳しく見ると、保有歯の 50%以上に歯石が沈着している場合は、25%未満の場合と比べて 6.4 倍もの高いリスクで歯肉退縮が見られた。

同様に Albandar らは、第 5 章で述べた NHANES III（1988 年~1994 年にわたって行われた第 3 回目の調査結果）のデータを用いて、米国人（9689 人、30~90 歳）の歯肉退縮、歯肉からの出血および歯石の保有者率を調査した<sup>7)</sup>。その結果、歯肉退縮に関し 1 mm 以上の退縮を有する者の割合は全体で 58%、3 mm 以上では 23%であった。50 歳~90 歳の年齢層では、71%~90%であった。男女の比較では男性に高い頻度で認められた。全体として 1 mm 程度の軽度の退縮を示す者は 56%と過半数であり、若い年齢層（30 歳~39 歳で 36%）ほどその割合は低かった。また 1 人あたり 22%の歯（第 3 大臼歯を除いて約 6 歯）に 1 mm 程度の軽度の退縮が認められた。一方、歯石を有する者は 91.8%、そして縁下歯石の保有者率は 55.1%と報告している。ただし歯石と歯肉退縮との関係には言及されていない。

Palenstein Helderman らは、口腔衛生の習慣のないタンザニアの某村の住民を対象に、歯肉退縮と歯石との関係を歯面別（頬側、舌側、隣接面）および年齢層別（20~34、35~44、45~64 歳）に調査した<sup>8)</sup>。その結果を下の表に示す。歯面別ではいずれの年齢層でも頬側に最も高い頻度で歯肉退縮が認められ、舌側で最も高い頻度で歯石が認められた。年齢層別では、増齢とともにいずれの歯面でも歯肉退縮および歯石の発現頻度が高まった。これらの結果から歯肉退縮と歯石との相関関係を調べたところ、両者の

あいだに有意な相関関係が認められ、その相関係数は 0.50~0.67 であった。この調査は、日本や欧米のような口腔衛生の習慣が定着している国情と異なっているので、一概には比較できない。しかしある意味で、自然なあるがままの状態での歯肉退縮と歯石の保有者率を調査した結果である。すなわち基本的な病因論として、歯石が歯肉退縮の強い要因であることを示唆していると考えられる。

年齢層	歯肉退縮(保有者率:%)				歯石(保有者率:%)			
	頬側	舌側	隣接面	合計	頬側	舌側	隣接面	合計
20-34	31.7	24.7	13.1	18.1	26.9	47.5	34.7	35.5
35-44	45.3	36.0	26.1	31.0	44.1	72.8	57.2	57.6
45-64	64.0	52.0	47.6	51.1	66.8	85.1	75.2	75.5

しかしこのデータを詳細に見ると、以下の 3 つことが指摘できる。このことから、歯肉退縮の原因が歯石以外にもあること（おそらくが誤ったブラッシング法）が推察される。これが、歯石と歯肉退縮の

あいだで相関係数が低いこと（0.50～0.67）の要因の1つと思われる。

- ①歯石が最も高頻度で見られる舌側で、必ずしも最も高頻度で歯肉退縮が見られていない。
- ②歯肉退縮が最も高頻度で見られる部位は頬側である。これは強いブラシ圧（誤ったブラッシング）が最もかかりやすい部位なので歯肉退縮がおきやすくなったのではないか。
- ③歯肉退縮が最も低頻度で見られる部位は隣接面であるが、歯石が見られる頻度は最も低くはない。これは、隣接面ではブラッシングがしにくい部位なので、強いブラシ圧がかからないからでないか。

これまで述べた幾つかの疫学調査の結果から、歯石沈着を抑制できれば一定程度、歯肉退縮を抑制できるのではないかと期待される。それでは歯石予防歯磨剤を使用して介入した場合、ほんとうに歯肉退縮を抑制できるであろうか。以下にその臨床成績を紹介する。これらの臨床試験では、NaFとピロリン酸イオン（ $P_2O_7^{4-}$ ）を含む歯磨剤を試験群とし、NaFのみを含む歯磨剤をプラセボ歯磨剤として使用した。いずれも二重盲検法で実施された。筆者が調べた範囲内では下の表に示したように3編の論文<sup>3,9,10</sup>（シリーズ）が見つかった。

論文	被験者	主活性成分	補助成分	フッ化物	臨床期間	歯石抑制率	歯肉退縮抑制率
J Clin Dent 1991; 3: B31-36 <sup>3)</sup>	タイの未成年	1.3% $P_2O_7^{4-}$	1.5% ガントレッツ	1100 ppm F(NaF)	1年間	39.8%	18.3%
J Clin Dent 1991; 3: 22-26 <sup>9)</sup>	タイの成人	1.3% $P_2O_7^{4-}$	1.5% ガントレッツ	1100 ppm F(NaF)	1年間	40.8%	27.8%
J Clin Dent 1991; 3: B26-30 <sup>10)</sup>	タイの未成年	3.3% $P_2O_7^{4-}$	1.0% ガントレッツ	1100 ppm F(NaF)	1年間	37.0%	25.1%

これらの臨床研究は、米国企業（コルゲート社）の援助による同一研究者グループによって行われた。なお歯石予防率と歯肉退縮抑制率は、プラセボ歯磨剤に対する抑制率である。ピロリン酸イオンが、病因論的に直接歯肉に影響し、歯肉退縮を抑制したと解釈することはできない。むしろ歯石形成を抑制した結果として、歯肉退縮が抑制されたと解釈する方が妥当である。

この結果のエビデンスの質としては、二重盲検法で実施されたとは言え、同一研究者らによるデータであることから必ずしも高い評価は得られない。第3者による検証が必要であるが、そのような臨床試験は、それ以降実施されていない。しかし歯磨剤の新機能として新しい可能性を広げた点では高く評価できる。また被験者を成人と未成年の両方を対象にしたのは、より広範な年齢層でも有効であることを立証したかったためと思われる。

今回の結果は、ピロリン酸イオンの濃度が1.3%と低くてもガントレッツ（第8章を参照）の濃度を高めに配合することで、3.3%のピロリン酸イオンとほぼ同等の歯石予防率および歯肉退縮の抑制率が得られることを示している。

このように歯石予防歯磨剤を使用することで、歯肉退縮の抑制が可能であることが臨床的に確認された。しかしなぜそのような効果が得られるのかについて、筆者の調査した範囲内ではこれらの臨床試験を実施した研究者らは明快な理由を述べていない。上述したように日本歯科保存学が作成した文書には、「多量のプラークの蓄積は歯肉退縮のリスクとなる」との記載がある。おそらく歯石を抑制することで、その表面に蓄積されるプラーク量が減少し、その結果としてプラークの為害性が低下したからであろう。あるいは減少した歯石沈着量によって歯肉への機械的刺激も減少し、その結果、歯肉退縮が抑制されたとも推察される。

ここで留意しなければならない点は、ここで述べた歯磨剤の有効性について「エビデンス」としては、

Cochrane や権威ある雑誌に未だ報告されていないことである。エビデンスとして確立されるためには、質の高いそして統計解析（メタアナリシス）に足る十分な数の臨床試験や第三者による検証がなければならない。上述したように、これらの臨床試験が同一研究者によって実施された点で、現時点では十分とは言えないということかも知れない。筆者が調べた限り、コルゲート社の HP にある商品紹介で上記の臨床成績をもとにした効能訴求は行っていない（2017年7月アクセス）。

## 第15章 歯石と歯肉炎との関係、および歯石予防歯磨剤による歯肉炎予防効果

前の章（14章）では歯石を予防することで、歯肉退縮が抑制できることを述べた。この歯肉退縮は、根面う蝕、磨耗あるいは象牙質知覚過敏のリスクを高めることから、歯石予防は単に審美的面に限定されるものではないことが理解された。

本章ではさらに一步進んで、歯石を予防することで歯肉炎（gingivitis）の抑制の可能性について述べる。まずその背景となる疫学調査の一部を以下に紹介する。これはタイで実施されたものである<sup>1)</sup>。

11歳から13歳の被験者が参加した。事前調査では12歳児の87.5%は歯石を保有していた（明確な記載は無いが恐らく縁上歯石だ

ろう）。これら被験者を歯石スコアの低い群（ $0.54 \pm 0.2$ ；233人；L群）と高い群（ $1.4 \pm 0.3$ ；206人；H群）に分け、DMFS、DMFT、歯肉炎スコア（GI）およびプラークスコア（PI）に関して両群での違いを比較した（図1）。その結果、DMFSおよびDMFTスコアと歯石スコアとのあいだには、統計的に有意な関係は認められなかった。一方、歯石スコアの低い群において、統計的に有意に高いプラークスコアと歯肉炎スコアを認めた。この結果から歯石沈着はプラーク形成を促進し、そのことが歯肉炎の発症を促している可能性が推察された<sup>1)</sup>。なおこの報告の結果は、第11章で解説した「歯石のできやすさ」と「う蝕のできやすさ」の逆相関の結果と一致していない。Duckworthらは、その原因として被験者を歯石スコアの低い群（ $0.54 \pm 0.2$ ）と高い群（ $1.4 \pm 0.3$ ）に分けて解析したことによるとしている。筆者はこれに加えて、今回の調査ではDMFTおよびDMFSスコアが1.5～2.1程度とあまりに小さく（第11章では5以上のスコア）、関連性を検討するには不十分であったからと推察している。

一方、縁下歯石の歯肉への為害性はどうであろうか。Wilsonらは、中程度および進行した歯肉炎を有する被験者（26人）の歯肉ポケット内の縁下歯石と歯肉炎およびバイオフィルムの有無をエンドスコープで観察し、歯肉炎の発症部位の数（割合）と縁下歯石またはプラークの有無との関連性を評価した<sup>2)</sup>。その結果、①ポケット内に歯石もプラークもほとんど存在しない場合は、歯肉炎を発症した部位の割合は10%以下であった。②歯石は存在しなかったがプラークはかなり付着している場合は、30%未満で

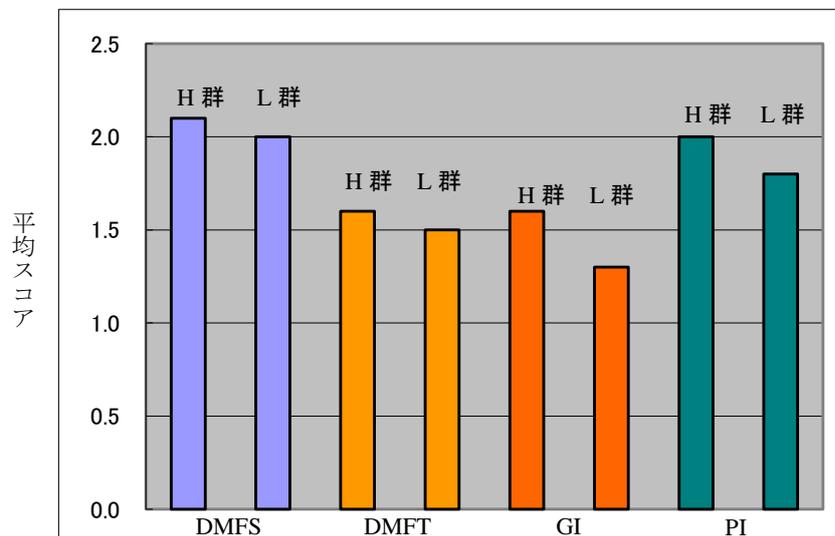


図1 歯石のできやすさと、う蝕・GI・PIの関連性

一方、縁下歯石の歯肉への為害性はどうであろうか。Wilsonらは、中程度および進行した歯肉炎を有する被験者（26人）の歯肉ポケット内の縁下歯石と歯肉炎およびバイオフィルムの有無をエンドスコープで観察し、歯肉炎の発症部位の数（割合）と縁下歯石またはプラークの有無との関連性を評価した<sup>2)</sup>。その結果、①ポケット内に歯石もプラークもほとんど存在しない場合は、歯肉炎を発症した部位の割合は10%以下であった。②歯石は存在しなかったがプラークはかなり付着している場合は、30%未満で

一方、縁下歯石の歯肉への為害性はどうであろうか。Wilsonらは、中程度および進行した歯肉炎を有する被験者（26人）の歯肉ポケット内の縁下歯石と歯肉炎およびバイオフィルムの有無をエンドスコープで観察し、歯肉炎の発症部位の数（割合）と縁下歯石またはプラークの有無との関連性を評価した<sup>2)</sup>。その結果、①ポケット内に歯石もプラークもほとんど存在しない場合は、歯肉炎を発症した部位の割合は10%以下であった。②歯石は存在しなかったがプラークはかなり付着している場合は、30%未満で

あった。③歯石もプラークも存在している場合は、60%を超えていた。

このような結果から彼らは、歯肉炎には縁下歯石が強く関連していること、また縁下歯石が多くなるほどポケットが深くなると考えた。従って、慢性の炎症を改善するには、縁下歯石の除去が必要であると結論付けている。同時にエンドスコープによるポケット内の縁下歯石の観察の重要性を強調した。

Albandar からも同様な知見を得ている。彼らは 156 人の被験者（13-20 歳）を 6 年にわたって観察し、試験開始に比べてアタッチメント・ロス値の増加が 3 mm 以上の被験者では、それ以下の被験者と比較して、2 倍の歯肉炎と 4 倍の縁下歯石の形成が認められた<sup>3)</sup>。同様に観察開始時に縁下歯石の形成を認めた被験者で、それを認めない被験者と比べて有意に大きいアタッチメント・ロスを認めた。別の言い方をすれば、これらの結果は、観察開始時に歯肉炎と歯石を有した被験者では、その後の 6 年間で歯周炎への進行と深く関係していることを示唆している。これはある意味で当然の結果かも知れない。

上記に紹介した 3 つの臨床観察から、歯石沈着が歯肉炎の発症・進行と深く関わっていることが示唆される。

一方 Sewon らは、プラークおよび唾液の化学的性状と歯肉炎との関連性を解析的に検討した<sup>4)</sup>。彼らは、歯槽骨に吸収を認める歯周病の被験者（8 人）と、全く認めない健全被験者（8 人）に協力を求め、被験者の唾液とプラークの性状を比較した。その結果を下表に示す。

まずプラークに関してある。酸を産生していない静止 pH, 10%の砂糖液を含んだ後の酸を産生しているときの最低 pH, および Ca 全量 ( $\mu\text{g}/\text{mg}$  タンパク量) に関して、歯周病の被験者において有意に高い値を認めた（右表では赤字で表示）。有意差は検出されなかったが、平均値において他の項目でも高い傾向にあった。

次に唾液に関してである。有意差を認めた特性項目は全 Ca 量 ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) のみであった。しかしこれらプラークと唾液で認められた結果は、い

サンプル	特性項目	歯周病の被験者	健全の被験者	有意差
プラーク	静止 pH	7.1~7.3	6.0~6.8	上下顎左右の 4ヶ所で、 <b>あり</b>
	酸産生中の最低 pH	4.8~5.8	4.4~5.3	上顎の 2ヶ所でのみで、 <b>あり</b>
	Ca 全量 ( $\mu\text{g}/\text{mg}$ プラーク量)	2.3 $\pm$ 1.6	1.3 $\pm$ 0.9	なし
	Ca 全量 ( $\mu\text{g}/\text{mg}$ タンパク量)	69.2 $\pm$ 41.6	36 $\pm$ 22.3	<b>あり</b>
	リン酸全量 ( $\mu\text{g}/\text{mg}$ プラーク量)	1.7 $\pm$ 1.4	0.9 $\pm$ 0.7	なし
	リン酸全量 ( $\mu\text{g}/\text{mg}$ タンパク量)	50.4 $\pm$ 36.3	25.8 $\pm$ 16.7	<b>あり</b>
唾液	唾液分泌速度(m/分)	2.1 $\pm$ 0.8	1.8 $\pm$ 0.6	なし
	唾液緩衝能(pH)	6.2 $\pm$ 0.4	6.0 $\pm$ 1.1	なし
	タンパク質量(mg/mL)	1.6 $\pm$ 0.5	1.4 $\pm$ 0.2	なし
	全 Ca 量 ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )	71.7 $\pm$ 15.5	49.6 $\pm$ 10.4	<b>あり</b>
	全リン酸量 ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )	92.4 $\pm$ 10.5	105.5 $\pm$ 21.6	なし

れも石灰化が有利に進行する、すなわち歯石ができやすい化学的特性（Ca 濃度と pH 値が高い）である。8 人という少ない被験者でこのような有意な結果が得られたのは、石灰化しやすい条件下では歯周疾患になりやすいことを示唆している。

彼らは以下のような同様な検討を行い、この傾向を確認した<sup>5)</sup>。歯周疾患を有する被験者（男女 20 名）と有しない健全な被験者（男女 15 名）について、唾液の性状（流速,  $\text{Ca}^{2+}$  とリン酸イオン濃度, pH, 緩衝能, *S. mutans* / *lactobacilli* / yeasts の数）を調べた。その結果,  $\text{Ca}^{2+}$  濃度に関し歯周疾患を有する被験者で有意に高いことが示された。またう蝕を有しない歯の数に関しても、歯周疾患を有しない被験者（男

性: 8.3, 女性: 8.2) と比べて, 疾患を有する被験者 (男性: 9.9, 女性: 11.2) で有意に多かった。このことは, 歯周疾患を有する被験者では, 石灰化しやすい口腔内環境にあり (歯石がしやすい), そのためう蝕になりにくい環境 (再石灰化しやすい) にあることを示唆している。この両者の関係は, 後ほどまた触れる。

日本歯周病学会のガイドライン (2015 年度版) には, プラークの滞留しやすい場所の 1 つとして歯石の沈着した歯面が取り上げられ, それが歯周炎の悪化因子として取り上げている<sup>6)</sup>。悪化した歯周炎の治療には縁上と縁下の除石とルート・プレーニングを行い, 病原性の細菌を徹底的に除去することを推奨している。このような考え方は, 多くの研究者で一致している<sup>7)</sup>。

最近 Sakai らは, 歯石と歯肉炎発症との因果関係について全く新しいメカニズムを提唱した<sup>8)</sup>。それは, 歯石に含まれるリン酸カルシウムの微粒子そのものが, 歯肉の上皮細胞にあるインターロイキン-8 (IL-8) の発現を促進して炎症が起こるのではないかとする仮説である。より具体的には微粒子の大きさによって発現活性が異なるという。同様に Montenegro Raudales らは, ハイドロキシアパタイト粒子そのものでもマウスのマクロファージで IL-1 $\beta$  が, そして 250°C で熱処理した歯石でもヒト多形核白血球と末梢血単核球で IL-1 $\beta$  が誘導されると報告している<sup>9)</sup>。このことから, 歯石に含まれる無機物そのものが異物として認識され, 起炎性物質である IL-1 $\beta$  の分泌が促進されたと推察される。これまでは細菌の出す毒素が炎症の引き金になるとする考え方が多く支持されているが, この説とはメカニズムが全く異なり, 今後の研究の進展に期待したい。

歯肉炎はプラークが原因で起こることは周知のことである。歯肉炎は歯周炎 (periodontitis) の前段階と考えられ, 多くの歯肉炎の場合 (プラーク単独性歯肉炎) では適切なプラーク・コントロールで元の健全な状態に回復可能である。しかし歯肉炎を放置すると歯周炎に悪化する<sup>6)</sup>。最悪の場合, 歯槽骨の吸収にまで至り歯を失いことがある。そのような意味で, 歯肉炎の発症・進行の阻止は極めて重要である。

それでは, 歯石と歯肉炎・歯周炎との直接的な因果関係はあるのであろうか。この疑問に関して 1 つの有名な横断的研究がある<sup>10)</sup>。研究者らは, スリランカの紅茶農園で働く 480 人の労働者を被験者とし, 565 人のノルウェイ人 (口腔状態は健全で, 定期的に除石) を比較対象として, 歯肉炎・歯周炎と歯石との関連性を 15 年間追跡した。その結果, 40 歳までにほとんどのスリランカ労働者で, しかもほとんどの歯面で歯石の沈着を認めた (縁上または縁上で歯石を有するものの割合は 99%)。縁下歯石のある歯面では, 縁下歯石のない歯面と比べて有意に高い割合でアタッチメント・ロスを認めた。それに対しノルウェイ人では, 40 歳まで歯石の増加は認められず, 平均 0.4 の隣接歯面で縁下歯石を認めるに過ぎなかった。彼らノルウェイ人では, 15 年間でアタッチメント・ロスにほとんど変化はなかった。

この研究や他の研究者らによる知見から, 縁下歯石は歯肉炎の進行に深く関わっているとの見方が支持されている。しかしながら, 歯肉炎の発症・進行に関して, 縁上・縁下歯石がどのような役割をはたしているかは, プラーク細菌や喫煙あるいは内因的要因が複雑に絡んで依然としてはっきりしないと本研究者らは考察している。

Timmerman らも同様な見方を Review で示している<sup>11)</sup>。彼らは「Risk factors for periodontitis」と題して, これまでの研究成果を Review した。彼らの考察によると, 歯周病は複合因子 (年齢, 性別, 遺伝的要素, プラーク, 歯石, アタッチメント・ロス, 特定の細菌種, 治療の有無など) が複雑に関与して発症するものであり, ある特定の要因が単独因子として「Risk factors」であると明確に特定できていないとし

ている（ちなみに複合因子が複雑に関与するとの見方は、う蝕の場合と極めて類似している）。これらの複合因子の中で、歯石は歯周病の発症（onset）に関与し、プラークはその進行（development）に関与しているのではないかとしている。しかし単独因子として歯石（縁下）が歯周病の発症にどの程度関与しているか、疫学調査はまだ実施されていないとのことである。結論的には、歯石と歯周病の直接的な関連性（因果関係：歯石が Risk factor とする causal relationship）は、まだ不明であるという慎重な見方をしている。

彼らはその中で、「Risk factors」「Risk indicator」「Background factor」「Risk marker」など、一般的に共有されているリスクに関する定義や概念が記載されている。これらは紛らわしい概念なので、多くの場合、専門家の中でも誤解されて使用されている。読者には本 Review を一読されることを推薦する。

さて歯石と歯肉炎との関係について戻る。筆者はこの総説の中で、歯石形成はピロリン酸塩やクエン酸亜鉛を配合した歯磨剤で予防できることを強調した。しかしながら全ての臨床試験で縁上歯石に対する予防効果であって、縁下歯石の予防効果を検討した臨床研究は見当たらない。

以上のように、歯石形成は歯肉炎の発症の原因となり得ることが示唆された。それでは縁上歯石を歯磨剤などで予防することで歯肉炎を改善できるか。筆者は、この疑問に“明快”に答えられる介入試験の有無を調査した。“明快”とは、介入試験において「殺菌剤などのプラーク形成抑制剤」や「抗炎症剤」を含まない薬剤が使用されていることである。すなわち歯石抑制のみによって歯肉炎が改善されたとする臨床試験が存在するかである。

これまでほとんどの介入試験で歯石予防効果を評価した剤形は、筆者の知る限り、歯磨剤だけである。米国では、う蝕予防効果（therapeutic effect）などを訴求する歯磨剤は、薬事法的には OTC（Over-The-Counter）に属する。従って企業は、その歯磨剤を OTC として販売しようとするれば、その有効性と安全性を臨床的に証明する義務を負う。そのため大学の歯科研究者は、歯磨剤の有効性と安全性に関して、科学的に妥当かという立場から、日本では考えられないほど高い関心を払い、世界中で多くの臨床試験を実施し、これを論文化する慣例がある。

そこで筆者は、キーワードとして「dentifrice, gingivitis, calculus, clinical」を用いて検索し、数多くの論文の存在を知った。しかしながらそれらの論文に記載されていた剤形には、プラーク抑制作用のある薬剤（トリクロサン、亜鉛化合物、植物抽出物、フッ化第 1 スズ、クロルヘキシジンなど）が配合されていた。あるいは抗炎症作用のある薬剤（トリクロサン、亜鉛化合物）も配合されていた。殺菌剤と知られるトリクロサンには、細胞レベルで炎症性サイトカイン（TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6 など）の活性化を抑制する作用があり、臨床的にも優れた抗炎症作用が知られている<sup>12-17</sup>。従ってここで留意しなければならないことは、トリクロサンは必ずしもプラーク抑制作用だけを介して歯肉炎を予防しているのではないことである（プラークが存在していても歯肉炎の予防・改善は可能）。亜鉛化合物も同様である<sup>18-21</sup>。

筆者が望んでいた論文は、そのような薬理作用が報告されていない「ピロリン酸イオン塩とフッ化物」を配合した剤と「フッ化物のみ」を配合した剤の単純な比較臨床試験であった。しかしながら調査した論文の中にはそのような論文は見当たらなかった。ほとんどの剤では、トリクロサンやクエン酸亜鉛あるいはフッ化第 1 スズが配合された剤であった。従って歯肉炎改善効果が歯石予防剤によるものか、それともプラーク抑制あるいは抗炎症作用のある薬剤によるものか“明快”には答えられない。すなわち本章で明らかにしたい課題「歯石を予防することで、歯肉炎は改善できるか」は、現時点では“明快”には答えられない。

なぜそのような結果になったか、筆者の経験から以下に推察する。高い効果を得るために歯磨剤を製造する場合、特定の1つの有効成分を高い濃度で配合すると、製剤としての安定性（見た目の色の悪化やベトベト感の増加）に悪影響を及ぼすことがある。また口腔内で味に違和感や刺激が顕著になり、消費者から敬遠される恐れがある。そのため企業はトータルとして歯肉炎改善効果を高めるために、プラーク抑制作用や抗炎症作用のある薬剤を比較的低濃度で複合配合して、そのような不具合を回避したと思われる。

こうして欧米などの国々では、歯石予防と歯肉炎改善との関連性はともあれ、両方を訴求する歯磨剤が主流となった。しかし本章の課題である「歯石を予防することで、歯肉炎は改善できるか」について少しでも答えなければならない。以下の表にそのヒントの1つとなる臨床試験の結果を示す。これらの介入試験では、3種類の予防効果（歯石予防、歯肉炎改善、プラーク抑制）を同時に評価した<sup>22,23,24,25</sup>。いずれも米国企業（コルゲート社）が関わった試験である。

表の見方は、例えば文献<sup>22</sup>)では比較歯磨剤（0.8% MFP 配合）に対して、3種類の試験歯磨剤（①0.8%MFP + 0.3%TCN + 0.75% ZnCit, ②0.8%MFP + 0.3%TCN, ③0.8%MFP + 0.4%TCN + 5.0% PPIa）の抑制効果が評価された。ここで、MFP はモノフルオロリン酸ナトリウム、TCN はトリクロサン、ZnCit はクエン酸亜鉛、PPIa はピロリン酸ナトリウムのことである。

どの試験結果でも、歯石予防効果と歯肉炎改善効果およびプラーク抑制効果が得られた。ここで文献番号<sup>22</sup>)の結果を少し細かく考察する。TCN を配合することで（②の歯磨剤）、歯石予防効果が少しだけ見られたが（11%の減少）、これら3つの項目に関して一定の効果が認められた。それに対しPPIa を配合（③の歯磨剤）すると、歯石抑制率はかなり増大したが、歯肉炎改善とプラーク抑制率に

文献 No.	試験歯磨剤に含まれる活性成分	比較歯磨剤に含まれる活性成分	試験の期間	歯石予防効果 <sup>*1)</sup>	歯肉炎抑制効果 <sup>*1)</sup> (出血の減少)	プラーク抑制効果 <sup>*1)</sup>
22) <sup>*3)</sup>	0.8% MFP <sup>*2)</sup> 0.3% TCN <sup>*2)</sup> 0.75% ZnCit <sup>*2)</sup> ①	0.8% MFP	7ヶ月	71%の減少	51%の減少	33%の抑制
	0.8% MFP ② 0.3% TCN			11%の減少	25%の減少	19%の減少
	0.8% MFP ③ 0.4% TCN 5.0% PPIa <sup>*2)</sup>			43%の減少	24%の減少	10%の減少
23)	0.8% MFP 0.3% TCN 0.75% ZnCit	0.8% MFP	7ヶ月	41%の減少	50%の減少	28%の抑制
24)	0.8% MFP 0.2% TCN 0.5% ZnCit	MFP 濃度 <sup>*4)</sup> 記載なし	6ヶ月	52%の減少	53%の減少	26%の減少
25)	0.8% MFP 0.2% TCN 0.5% ZnCit	MFP 濃度 <sup>*4)</sup> 記載なし	6ヶ月	50%の減少	50%の減少	25%の減少

\*1) 比較歯磨剤群と比較した抑制効果

\*2) MFP:モノフルオロリン酸ナトリウム, TCN:トラネキサムサン, ZnCit:クエン酸亜鉛, PPIa:ピロリン酸ナトリウム

\*3) 筆者が本文で示された表のデータを用いて算出した数値

\*4) これまでの経緯から、0.8%と推定される

大きな差異が認められない。このことから、「歯石を予防しても必ずしも歯肉炎は改善できない」との結論が推察できそうである。一方、PPIa に代わってクエン酸亜鉛を配合（①）すると、歯石抑制率はさ

らに増加し、歯肉炎抑制とプラーク抑制率も明らかに増加した。

他の臨床試験の結果（文献番号 23-25）も踏まえて、以下のことが考えられる。i) 縁上歯石だけ抑制しても、歯肉炎の改善には大きく貢献しない。ii) 仮に縁上歯石を抑制した場合、かなりの量の歯石を抑制しないと歯肉炎の改善にはつながらない。iii) トリクロサンとクエン酸亜鉛を併用することで、歯肉炎の改善効果は高くなる。

以上は、歯石予防効果と歯肉炎の改善効果を同時に評価した臨床研究であるが、最近では歯肉炎の改善効果だけについて、コントロール群（ネガティブまたはポジティブ群）と比較した臨床試験も多数見られる。というのも歯石予防効果については別個の臨床試験ですでに確認済みであるからである。例えば、クエン酸亜鉛を主有効成分とした研究<sup>26,27)</sup>とフッ化第1スズを主有効成分とした研究が見られる<sup>28-32)</sup>。

上の表の結果はコルゲート社が推進するクエン酸亜鉛配合の歯磨剤である。一方これに対抗する P&G 社が推進する同様の機能を有した歯磨剤では、フッ化第1スズ ( $\text{SnF}_2$ ) と縮合リン酸化合物の1種であるヘキサ・メタリン酸ナトリウム ( $\text{Na}_6\text{O}_{18}\text{P}_6$ ) が配合されている。同歯磨剤については、ヘキサ・メタリン酸ナトリウムによる歯石予防効果とフッ化第1スズによる歯肉炎改善効果を示した臨床論文が複数報告されている<sup>28-32)</sup>。

また Papas らは口腔乾燥症を被験者として、同歯磨剤についてクリニカル・アタッチメント・ロス、ポケット深さおよび歯肉溝からの出血への改善効果に関して2年間にわたる長期の臨床試験を実施した。比較対象として、これらの効果について既に効果が確認されている歯磨剤（トリクロサンとガントレッツを含む）を用いた。その結果、両者に有意な差はなかった<sup>33)</sup>。すなわちトリクロサンを使用しなくともフッ化第1スズとヘキサ・メタリン酸ナトリウムとの配合で、トリクロサンと同等の改善効果が得られることを訴えたかったのである。同社は歯石予防効果と歯肉炎改善効果を高めるため、この歯磨剤にさらに塩化亜鉛を追加配合して製品を販売するに至った。口腔乾燥症は様々な原因で発症し、う蝕や歯肉炎発症のリスクとなる<sup>34-36)</sup>。このような患者によって、日々の歯磨き習慣の中で歯肉炎の進行抑制・改善ができれば患者にとって大きな福音であろう。

コルゲート社も P&G 社も、ADA（米国歯科医師会）が定めた臨床試験のガイドライン（二重盲検、比較群の設定、被験者のランダム化など）に則って臨床試験と統計解析を行っており、得られた臨床結果は信頼性が高いと思われる。またトリクロサンによる日和見感染や耐性菌の出現の可能性の有無を確認するため、ADA は約半年（28週間）のヒトでの使用試験を義務付けた。トリクロサン無配合の歯磨剤を対照とした複数の使用試験の結果は、歯磨剤の使用前後でプラーク中の細菌の種類や量的割合に変化がないこと、および耐性菌の出現もなかったことを示している<sup>37-40)</sup>。

さて話題を歯石と歯肉炎との関連性に戻す。本章では、歯石と歯肉炎との関連性について述べ、両者のあいだには正の相関性が示唆された（ただし介入効果は未確立）。一方、第10章で言及したように歯石とう蝕とのあいだには負の相関性が示された。この2つの相関性から、う蝕と歯肉炎（歯周病）とのあいだには逆（負）の相関性が予想される。これは一種の俗説として知られている。

そこで、次ページの図2にこれら3者（う蝕、歯石、歯肉炎）の病因論的な関連性について、これまでの知見をもとに筆者の判断内で、以下のように要約・推定した。

①「う蝕になりやすい環境（酸の産生が高い）では、歯石はできにくい」、あるいは「歯石ができやす

い環境（塩基の産生が高い）では、う蝕になりにくい」は成立する（図では正の作用と表記）。

- ②「歯石ができやすい環境では、歯肉炎や歯周病になりやすい」は成立するが、「歯肉炎や歯周病になりやすい環境（多いプラークの沈着）では、歯石ができやすい」は必ずしも成立しない。
- ③「う蝕になりやすい環境では、歯肉炎や歯周病になりやすい」、あるいは「歯肉炎や歯周病になりやすい環境では、う蝕になりやすい」は必ずしも成立しない。

ここで用いた環境とは、高度に人為的な予防介入をしていない環境を言う。例えば、定期的な PMTC などの専門家による口腔清掃を行っていない状態や、処方箋薬による殺菌剤やフッ化物洗口などを使用

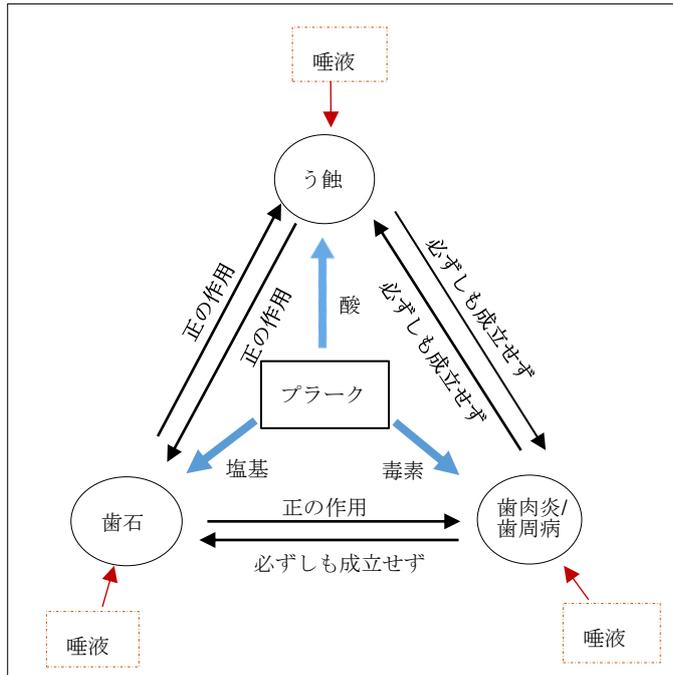


図2 う蝕・歯石・歯周病の相関関係の可能性

①う蝕 vs 歯石

プラークにおいて、「酸の産生量」と「塩基の産生量」のバランスがどちらかに傾くことで、う蝕か歯石に至るか決まる。統計的には「逆相関」が示されている。

②歯石 vs 歯肉炎/歯周病

歯石が歯肉へのプラークの為害作用を常に増幅させるため、統計的には「正の相関」が成立しやすいか。この場合の為害作用は、酸でも塩基でもない、起炎物質（毒素）と考えるべきである。

③う蝕 vs 歯肉炎/歯周病

①と②の関係から、統計的には、「逆相関」が成立しやすいか。しかし両者で病因が異なるため、仮に「正の相関」が臨床的に見られても、因果関係はないので偶然の一致と考えるべきであろう。

注) 唾液はそれぞれの因子を除去することで、疾患の発症に関して抑制的に作用する。

していない状態である。ただし市販の歯磨剤や洗口剤は、その作用が穏やかであるためその限りではない。従って、市販品の予防剤（う蝕、歯肉炎、歯石など）を用いた介入臨床試験の場合も、高度な介入に該当しない。

このように「必ずしも成立しない」のは、経験的に知られている。多くの研究から、う蝕も歯肉炎もプラークが原因であることは皆が認める事実である。すなわちう蝕も歯肉炎も有する人は沢山見かけられる。ここで筆者の推定の中で述べた「必ずしも成立しない」と判断した理由は、プラークがいつも同質の病因論的な影響をもたらすことはないと考えたからである。むしろプラークは、それを構成する菌種やそれを取り巻く生化学的環境（唾液の組成や性状あるいは酵素活性、食物中の糖質やタンパク質など）の違いや経時的変化によって、う蝕と歯肉炎の進行に対して異なった影響をもたらすと考えるべきであろう。

さてここで話題を「歯周病と全身疾患との関わり」に移す。歯石が歯肉炎や歯周病の発症あるいは改善を妨害する重要因子の1つであり、歯周病が全身疾患との関わりがあるとすると、間接的ではあるが歯石は全身疾患との関わりがあるのではないか、という疑問が出てくる。8020財団は、『口腔と全身の健康状態に関する文献調査報告書（I）. 歯周病と循環器疾患 歯周病と低体重児出産 口腔の健康と QOL』<sup>41)</sup>および『財団法人 8020 推進財団. 口腔と全身の健康状態に関する文献調査報告書（II）. 口腔の健康と

ADL 歯周病と糖尿病 歯周病と骨粗鬆症』<sup>42)</sup>と題して、歯周病と全身疾患との関係を文献調査した。その結果、歯周病もこの調査で取上げた全身疾患も多因子疾患であり、非常に複雑要因が絡んでいるため、「現段階では両者の関連性を明確にするには至っていない」と結論付けている。

日本歯周病学会も『歯周病と全身の健康. JSP Evidence report on periodontal disease and systemic health 2015』<sup>43)</sup>と題して、両者の関係を文献調査した。対象とした全身疾患は、①血管障害（動脈硬化、虚血性心疾患あるいは脳血管疾患）、②早産・低体重児出産、③誤嚥性肺炎、④関節リュウマチ、⑤菌血症、⑥腎臓病、⑦非アルコール性脂肪性肝炎である。この調査の目的は、ただ関連性を明らかにすることに留まらず、歯周病の抑制や改善がこのような全身疾患の予防や改善に効果があるかどうかを明らかにする、という非常に野心的なものである。結論を一言で述べると、「歯周病を治療することで、このような疾患をコントロールできるというエビデンスを支持する質の高い研究は存在しなかった」というものである。

このように両者の関連性（より明快には因果関係）を明らかにするには多くの困難が存在するため、エビデンスを確認することは、歯科界と医学会によって容易なことではない。しかし今後も継続して、その関連性あるいは因果関係を研究することは非常に大切である。

## 第16章 腎機能低下の患者で見られる歯石沈着の多発

前章（第6,7,8章）で述べたように、唾液中の尿素と歯石形成とのあいだには密接な関係が認められる。すなわち唾液中の尿素がウレアーゼによってアンモニア（ $\text{NH}_3$ ）と $\text{CO}_2$ に分解され、このアンモニアがプラーク内に浸透してプラーク液をアルカリ性にし、石灰化（歯石形成）が起きやすくなる。このようなアンモニアの産生が、腎機能に障害を持った患者の口腔で亢進され、同患者で歯石が多発する事実を紹介する。

医学関係書によると、尿素は肝臓にてアンモニアと重炭酸イオン（ $\text{HCO}_3^-$ ）からつくられる（これを尿素回路という）。アンモニアは、主に食物などに由来するタンパク質が腸管内で腸内細菌（アンモニア産生菌）によって代謝される過程で産生される。また筋肉や脳が活動する時でも、アミノ酸が分解されて産生される。実はアンモニアは生体にとって有毒であるため、腸管より吸収されたアンモニアは血液によって肝臓に運ばれ、無毒な尿素に変換される。次いで尿素は腎臓にて濾過され、尿として体外に排出される。しかし腎機能が傷害を受けると尿素を尿として排出する機能が傷害され、体内に尿素が蓄積され血中濃度が上昇する。実はこのような尿素の血中濃度の上昇は、クレチニンと同様、腎機能の低下を示すバイオマーカーの1つとして非常に重要である。

ちなみに肝障害があると、血液中にアンモニア濃度が上昇し「高アンモニア血症」となる。従ってアンモニアの測定は肝機能の指標になるとともに、治療の効果判定にも用いられる。特に肝硬変や劇症肝炎などでは、血液中に多くのアンモニアが残り、意識障害を起こすことがあり、これは肝性脳症と呼ばれ肝硬変や劇症肝炎の重要な合併症である。このような患者でも腎機能の傷害を持った患者と同様、歯石の多発が予想されるが、本章では重複を避けるため、「腎機能傷害と歯石」の関係だけにとどめる。

以前から血中の尿素濃度（広くは窒素含有化合物）は、唾液中の尿素濃度に反映されることが知られている<sup>1,2)</sup>。そのことから、血中尿素を測定する方法より、唾液を採取してその中の尿素を測定する方法の方が痛みを伴わず非侵襲的であるとする意見がある<sup>3)</sup>。従って、特に小児や感染の可能性がある場合など、採血より唾液採取法が適している場合がある<sup>3)</sup>。このような場合、一部の研究者らは唾液中の尿素濃度を測定することで腎機能のモニタリングが可能ではないかと考えている<sup>3)</sup>。こうして医学の分野で

は、血中と唾液中の尿素濃度の相関性が広く知られるようになった。しかしながらこのような医学分野の研究において、歯石まで関心を広げた報告は日本では少ない。

そこで本章では筆者が入手可能な範囲内で PubMed 調査を行い、「腎機能の低下⇒血中尿素濃度の上昇⇒唾液中の尿素濃度上昇（または唾液やプラーク pH の上昇）⇒歯石の多量沈着」のシナリオを確認するつもりである。これが歯科と医科の連携の 1 例になれば幸いである。

まず腎臓病の 1 つであり、尿素やクレアチニンなど血中の窒素化合物の上昇を引き起こす慢性腎臓病（Chronic Kidney Diseases : CKD）について概説する<sup>4)</sup>。その患者数は、約 1330 万人（20 歳以上の日本人の 12.9%）と推測されており、治療が必要な患者数も 600 万人に上る。2015 年現在、日本ではこのような透析患者が約 30.5 万人いる。透析にかかる費用は、月額 1 人約 40 万円、全患者で年間で 1.54 兆円という。驚くほど多い患者と医療費である。このように多数の CKD 患者が存在していることから、CKD は国民病の 1 つと言われている。その原因の第 1 位は糖尿病で（36%以上）、年々増加傾向にある。次いで高血圧などの生活習慣病である<sup>5)</sup>。糖尿病性腎性を原疾患とする透析患者

CKD は心血管疾患をはじめ様々な病気の誘因となり、その早期発見で進行を食い止めることが大事である。しかし腎臓は「沈黙の臓器」と言われ、CKD は無自覚に徐々に進行するので発見が遅れ、手の指、顔、足の脛や甲の浮腫みや尿の変化などの自覚症状が現れたときは、腎臓の濾過機能は半分に落ちている。腎機能の低下が著しい場合は、腎機能を補助するため血液透析または腹膜透析

表 4 日本における CKD 患者数 (%) (20 歳以上)

GFR ステージ	GFR (mL/分/1.73 m <sup>2</sup> )	尿蛋白 〜±	尿蛋白 1+以上
G1	≥90	2,803 万人	61 万人 (0.6%)
G2	60~89	6,187 万人	171 万人 (1.7%)
G3a	45~59	886 万人 (8.6%)	58 万人 (0.6%)
G3b	30~44	106 万人 (1.0%)	24 万人 (0.2%)
G4	15~29	10 万人 (0.1%)	9 万人 (0.1%)
G5	<15	1 万人 (0.01%)	4 万人 (0.03%)

■ のところが、CKD に相当する。  
(平成 23 年度厚生労働省 CKD の早期発見・予防・治療標準化・進展阻止に関する研究班)

をしなければならない。CKD はその腎機能のステージによって 5 つに分類されており、それぞれのステージに該当する CKD 患者数と割合を右表に示した<sup>4)</sup>。上述の CKD 患者の推定数（1330 万人）は、この表で濃い緑色で示した数値の合計である。またこの表で GFR（Glomerular Filtration Rate の略）とは糸球体の濾過量のことで、糸球体が 1 分間にどれくらいの血液を濾過し、尿をつくれるかを表わす。

次に血中尿素窒素（BUN）と唾液中の尿素窒素（SUN）または pH との関連性を見てみよう。吉田らは 16 人の CKD 患者を対象に、透析前後において唾液と血液にどのような変化があるか調査した<sup>6)</sup>。対照群は血液検査に異常のない健常者 8 人とした。検査項目は、血液では BUN の濃度、一方、唾液では安静時の混合唾液の pH および刺激時の混合唾液の pH であった。その結果、透析前後で BUN に関して有意な変化（減少）が認められ、また唾液 pH も有意に低下した（右表）。

研究者ら	透析	BUN (mg/dL)	SUN (mg/dL)	安静時混合唾液 pH	刺激時混合唾液 pH
吉田ら	前	19.4±4.83*	検査なし	7.92±0.18*	8.55±0.17*
	後	4.13±2.16*	検査なし	7.60±0.18*	8.24±0.13*
橋本ら	前	79.1±15.8**	79.8±3.3**	7.05±.80 <sup>§</sup>	検査なし
	後	28.8±6.35**	30.7±2.4**	6.70±.78 <sup>§</sup>	検査なし

また橋本らは 15 名の血液透析患者を対象に、同様な検査を行った。その結果、吉田らの結果と同様な知見を得た。すなわち透析前後で BUN に関し有意な減少と、安静時混合唾液の pH の有意な低下が認められた<sup>7)</sup>。ただし橋本らの原論文では、この唾液が安静時なのか刺激時なのか明記してなかったが、測定された pH が 7.0 付近であった

ので、筆者の判断で安静時とした。なおこの表において同じ記号同士 (\*, \*\*) は有意差が認められた結果を、&の記号は認められなかった結果を意味する。また BUN 値に関して、吉田らと橋本らとでは大きな違いが認められる。一般に BUN 値の正常値は 20 mg/dl 以下とされる。筆者はこの分野の専門家ではないので、この大きな違いが何に由来するか判断できないが、被験者の CKD ステージの違いや年齢などが関与したかも知れない。

これら 2 つの結果から、透析を開始して腎機能が補完されると血中の尿素窒素の濃度は半分以下に減少し、それに付随して唾液中の尿素窒素も半分程度に低下すること、また唾液 pH も 0.3 ほど低下することが分る。唾液 pH が 0.3 ほど低下することは、歯石沈着にそれほど大きな影響はないように思える。しかし上述した飽和度を計算すると、数倍沈着しやすくなっていると推察される。

唾液中の尿素がアンモニアと炭酸ガスに分解されてはじめて、pH の上昇とそれに続いて歯石が形成されやすい条件となる。そうだとすると CKD 患者では、唾液中の尿素に加えてアンモニア (NH<sub>3</sub>)、あるいはアンモニウムイオン (NH<sub>4</sub><sup>+</sup>) 濃度の上昇も検出されなければならない。事実、CKD 患者ではアンモニア臭の口臭が強いことも報告されている。浜田らは、血液透析患者 (以下 HD) を対象に「呼気中のアンモニア濃度」と「血中アンモニア濃度または総窒素濃度 (尿素やクレアチニン)」との関連性を調べた<sup>8)</sup>。

その結果、透析前の HD 群では呼気中のアンモニア濃度は 23.8 ± 25.6 ppm で、健全対照群では 2.7 ± 1.7 ppm となり、明らかに HD 患者ではアンモニア濃度が高いこと、また HD 患者で呼気中のアンモニア濃度と血中の総窒素濃度とのあいだに有意な相関関係を見出した。透析後ではその濃度は 8.2 ± 9.6 ppm と低下し透析の効果が示されたが、呼気中のアンモニア濃度と血中アンモニア濃度または総窒素濃度とのあいだで有意な相関関係は認められなかった。

さらに CKD 患者では、ドライ・マウスを訴える患者が多いことも報告されている (本章の文末の表を参照)。筆者はこのドライ・マウスも歯石のできやすさに寄与しているのではないかと考えている。ドライ・マウスとはその名のとおり、口が渇きやすい状態である。「口が渇く」とは、唾液中の水分の蒸発の影響が健常者と比べて相対的に大きい、すなわち水分の蒸発による唾液中のミネラルイオン濃度の濃縮が起きやすい、また pH も上昇しやすと思われる。その結果、リン酸カルシウムに関する唾液の飽和度が、わずかの水分の蒸発で簡単に上昇し、石灰化が起きやすい (歯石が起きやすい) のではないかと推察される。

吉田らや橋本らと同様な研究結果を紹介しよう (右表)。Honarmand らは、血液透析患者群 (HD 群: 30 人) と健常者 (N 群: 30 人) を対象に下の表の測定項目について調査し、両群の値を比較した<sup>9)</sup>。その結果、唾液中の Ca 濃度を除いて、HD 群において表中の検査項目に関し、有意に高い値を示した。特に唾液中の尿素濃度が N 群と比べて約 3 倍も高かった。これに対応して pH も約 1.4 も HD において高く、歯石保有者は 50% と N 群の 13.3% と比べて高い値を示した。同様に、歯肉炎に関連した

測定項目	血液透析患者群 (30 人)	健常者群 (30 人)	p 値
唾液中の尿素 (mg/dL)	125.8 ± 68.33	41.22 ± 16.35	0.0001
唾液中の Ca (mg/dL)	2.23 ± 1.15	2.47 ± 0.33	0.206
pH	8.41 ± 0.76	7.01 ± 0.31	0.042
ドライマウス者	46.7%	13.3%	0.005
味覚異常者	43.3%	10.0%	0.004
歯肉からの出血	16.7%	なし	0.02
口臭を有する者	53.3%	20.0%	0.007
歯石保有者	50.0%	13.3%	0.002
粘膜の白化	42.2%	なし	0.002

歯肉からの出血を呈する者の割合も HD 群で高かった。HD 群で味覚異常や粘膜の白化を呈する者が多いのは、ドライマウスの影響であろう。

一部の研究によると、透析患者では投薬の影響や自身によるブラッシングが不十分なため口腔状態が悪化し、歯周病やう蝕罹患のリスクが増加したと報告している。しかし一方で、唾液中でのアンモニア濃度が高まることが予想され、逆にう蝕リスクが低下することもある<sup>10,11,12</sup>。第 13 章（「歯石のできやすさ」と「う蝕のできやすさ」の逆相関）で述べたように、唾液中の尿素濃度はう蝕リスクを低下させる。

Margolis らは、う蝕のできやすさ/できにくさに関連して、プラーク中のアンモニウムイオン濃度を測定した。彼らはいくつかの被験者（DMFS: 0）と有する被験者（DMFS:10 以上）のプラークを採取して、そこに含まれるミネラルイオンや pH などを測定した<sup>10</sup>。プラークの採取後、それを遠心分離して微量の液体（これをプラーク液という）を得た。その後、得られた液体に含まれている種々の無機イオン（ $\text{Na}^+$ ,  $\text{NH}_4^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Mg}^{2+}$ ,  $\text{Cl}^-$ , リン酸）、有機酸（酢酸、プロピオン酸、コハク酸、乳酸、ギ酸、ブチル酸）および pH を分析し、両群の違いを比較した。その結果、う蝕を有しない被験者において有意にアンモニウムイオン（ $\text{NH}_4^+$  = 52 mmol/L vs 37 mmol/L）が多く、pH（6.35 vs 5.85）も高かった。この知見は、DMDS がゼロ被験者では唾液中のアンモニア濃度が高く（高い  $\text{NH}_4^+$  濃度）、その結果プラーク pH も高い状態にあったと推察される。この研究では、必ずしもプラーク中の  $\text{Ca}^{2+}$  の濃度とう蝕感受性とは関連しないことも留意してほしい。

通常、ヒトの歯石の組成は種々のリン酸カルシウムのみから構成されている。唾液 pH の高い犬では炭酸カルシウムを多く含む歯石が沈着することを先に述べた。この事実を CKD 患者に適用すれば、同患者の歯石からはリン酸カルシウムの結晶に加えて、炭酸カルシウムの結晶が検出されるかもしれない。筆者はその可能性を PubMed で調査したが、残念ながらそのような可能性から検討した報告を見当たらなかった。

さて上述したように CKD 患者では、健常人より歯石沈着のリスクは極めて高い。歯石沈着による歯周病発症も懸念される<sup>12</sup>。また除石するにあたっては、健常人にはない慎重な対応が求められるかも知れない<sup>13</sup>。患者の多くは、様々な疾患（心血管疾患、糖尿病、高血圧、腎性骨形成異常症、免疫の低下）を併発し、その治療のための薬剤（抗圧剤、抗凝固剤、抗血小板など）を服用している。いずれにせよ、歯石沈着の抑制の必要性は健常人よりはるかに高いと言わざるを得ない。

筆者が文献調査した限りでは、これらの患者を対象に歯磨剤や洗口剤など用いて歯石予防の効果を評価した研究論文は、見当たらなかった。本稿で強調したように、健常人での歯石予防歯磨剤の効果は実証済みである。しかしこれらの患者ではどの程度の効果が得られるか不明ではあるが、歯科従事者は医療従事者と協力して、少しでもこれらの患者の口腔を良好に保全するために、日々のオーラルケアで歯石抑制剤の利用を是非推奨して頂きたいと思う。

ADA (American Dental Association) は、1992 年に Journal of American Dental Association (歯科医向けの定期雑誌; 日本歯科医師会雑誌に相当) で「Dental consideration for the patient with renal disease receiving hemodialysis (血液透析患者に関する歯科の対応)」と題して、歯科医に対して腎臓の機能不全についての医科的情報を提供した<sup>14</sup>。その背景に腎機能に傷害を持っている患者が増加していること、その結果、歯科医もそのような患者を治療する機会が増えているからである。そこで全米の歯科医にそのことを喚起してもらうためにこの論文が発刊された。その論文の中でこの病気について、「治療（血液透析）の

前, 治療中, 治療後」に分けて, 歯科医が留意すべき事項が列挙されている。特にこの病気で引き起こされる出血と, 免疫システムの低下による感染のリスク増加を強調している。そのため特に歯周病の治療に伴う出血と感染には留意が必要である。当然, 感染を防止するための服用する薬の使い方にも留意が必要となる。ここでの歯周病の治療に除石が含まれるかどうか不明であるが, 縁下歯石のスクレーリングの場合, 出血のリスク (ひいては感染) は否定できない。日本でこのような医学的情報が歯科医にも提供されているかどうか

CKD 患者を対象に, 歯石形成を調査項目として取り上げた研究調査は少なく, またその被験者の数も 2 桁台と多くはない。また二重盲検やランダム化という, RCT 試験条件を満たすことは, 困難な場合が多いであろう。従って個別の研究でのエビデンスの強さは高くはない。本章では, 腎機能不全と歯石との関連性を研究した論文に焦点を合わせ, 以下の 16 論文を選んだ (下表)。

筆者が調べた限り, これら 16 の論文において CKD 患者で歯石の多発を報告している。そのことから, 全体としてのエビデンスは高いと推察される。なお表中の血液腎臓透析患者は HD (Hemodialysis), 慢性腎不全患者は CKD (Chronic kidney disease), 腹膜透析患者は PD (Peritoneal dialysis), 末期の血液腎臓透析患者は ESKD (End-stage kidney disease) と略記した。

文献番号	被験者	主要な評価項目								結果の要約 (評価項目の中で有意または傾向のあった知見)
		歯石	プラーク	歯周病	唾液因子	う蝕	呼吸	血液	ドライマウス	
15	HD	○	○	○	○	○				・被験者においてプラークと歯石沈着量が多い ・被験者において唾液分泌量が少ない
16	CKD	○	○	○		○				・被験者においてプラークと歯石沈着量が多い
17	HD	○	○	○						・被験者においてプラークと歯石沈着量が多い ・3年以上の被験者では歯周ポケットが深い
18	HD と PD	○	○	○						・HD および PD においてプラーク沈着量が多い ・PD より HD において歯肉炎指数が高い ・HD および PD において歯石沈着量が多い
19	CKD	○		○		○				・被験者にて歯石沈着量が多 ・被験者にて出血する歯数が多い ・被験者にてう蝕を有する患者が多い
20	HD	○		○	○		○		○	・唾液中の尿素濃度と pH は健常者と比べて高い ・歯石沈着量は被験者で多い ・口臭を有する者は被験者で多い ・ドライマウスを呈する者は被験者で多い ・被験者で口腔粘膜の白化が多く認める
21	CKD	○		○	○					・被験者で唾液分泌量が少ない ・被験者で歯石保有者が多い ・被験者で唾液の尿素濃度が高い ・被験者では, 金属味覚やひび割れた舌を認める
22	HD	○	○	○	○	○				・被験者で, う蝕が少ない ・被験者でプラークの沈着量が多い ・被験者で歯石沈着量が多い ・被験者で唾液の尿素濃度が高い ・被験者で唾液の pH, 緩衝能および尿素濃度が高い

23	HD	○							<ul style="list-style-type: none"> <li>・全被験者で歯石沈着量が多い</li> <li>・歯石沈着量と唾液 pH は期間中の患者で高い</li> <li>・全被験者で唾液の尿素濃度が高い</li> <li>・期間中の患者で尿素濃度は 2.5 倍</li> <li>・血清クレアチニン濃度は、唾液の尿素濃度と連動</li> </ul>
24	ESKD	○		○			○	○	<ul style="list-style-type: none"> <li>・被験者で歯石を有する者が多い</li> <li>・被験者で歯肉からの出血を呈する者が多い</li> <li>・被験者で口臭, ドライマウス, 味覚異常を有する者が多い</li> <li>・被験者でう蝕を有する者が多い</li> <li>・被験者で唾液分泌速度が遅い</li> <li>・被験者で唾液 pH と緩衝能が高い</li> </ul>
25	HD	○			○				<ul style="list-style-type: none"> <li>・被験者で歯石の形成速度が速い</li> <li>・透析前後で、被験者で歯石の形成速度と唾液分泌速度の相関性を認める(逆相関)</li> </ul>
26	HD	○	○	○	○			○	<ul style="list-style-type: none"> <li>・被験者でドライマウスを訴える者が多い</li> <li>・被験者で唾液の分泌速度が小さい</li> </ul>
27	HD	○	○	○	○	○			<ul style="list-style-type: none"> <li>・被験者では健常者と比べてプラークと歯石の沈着が顕著</li> <li>・歯周アタッチメントロスには両群で有意な差はない</li> <li>・刺激唾液の分泌速度は、同患者で有意に少ない</li> </ul>
28	HD	○	○	○		○			<ul style="list-style-type: none"> <li>・98%の被験者で歯石沈着が認められた</li> <li>・100%の被験者(45 人)で何らかの歯周疾患が認められた</li> <li>・64%の被験者でう蝕が認められた</li> </ul>
29	HD	○							<ul style="list-style-type: none"> <li>・87%の被験者で歯石沈着が認められた</li> <li>・55%の被験者で口臭が認められた</li> <li>・腎臓移植を受けた被験者では、口臭を認める患者が減少した</li> </ul>
30	HD	○				○			<ul style="list-style-type: none"> <li>・全ての被験者で歯石が認められた</li> <li>・健常者と比べて被験者において唾液 pH が高かった</li> <li>・全被験者で唾液中の尿素濃度が健常者と比べて高かった</li> </ul>

最近(2017年), 血液透析患者における口腔状態を調査した16編の論文を対象に, Meta-analysis した結果が中国語の論文として報告された。その英文抄録によると, 『健全者と比べてプラーク指数, 歯石指数, ポケット深さおよびアタッチメント・ロスが有意に大きい, う蝕指数は両群で有意な違いはなかったという。このことから透析患者では, 歯周病に罹患するリスクが高い』と結論している<sup>31)</sup>。同様なことは Tadakamadla らも報告している<sup>12)</sup>。

実は, ある種の病気で薬剤を服用している患者で, プラークが多く存在しているにもかかわらず歯石沈着指数(Silness & Loeの方法で0.22)が健常者(同1.06)より少ない, という逆の知見も報告されている<sup>32)</sup>。服用されている治療薬剤は, 降圧剤( $\beta$ ブロッカー), 利尿剤, 精神安定剤(抗コリン薬), 甲状腺(サイロキシン対応薬剤)あるいは通風薬である。なぜそのような薬剤で歯石の沈着が減少するのか, 同研究者らは唾液の性状(分泌流量, 粘性, 化学変化)の変化が原因ではないかと推測しているが詳しいことは不明のようである。

一方スウェーデンの Söder ら(カロリンスカ大学)は, スtockホルム地区の住民(1676名: 30~40歳)を被験者とし, 歯石沈着と若年死亡との関連性について26年の長期間(1985年~2011年)にわたる臨床追跡研究を行い, 非常にショッキングな結果を報告した<sup>33)</sup>。彼らは, 最新の調査年(2011年)に限って心筋梗塞が原因で死亡した人を対象(32人)に, 交絡因子の影響を排除するために口腔内診査項目と背景因子を含む多変量ロジスティック回帰分析(疾患のリスク要因を分析する統計解析法)を行った。その結果, 歯石スコアのみが単1因子として死亡数に関係し, そのオッズ比は2.30倍であった( $p=$

0.038)。なおここで行われた口腔内診査項目は、残存歯数、歯肉炎指数、プラーク指数、歯石スコアおよびポケット深さ指数である。また背景因子は、性別、1985年での年齢、最終学歴（義務か高等）、喫煙（年間の消費箱数）、年収、歯科医への訪問回数および入院回数であった。

また彼らは、1996年から2009年までのコーホート期間に心筋梗塞が原因で死亡した被験者と生存者とのあいだで、歯石スコアの差異について解析した。その結果、2001年（死亡者40人： $0.65 \pm 0.73$  vs 生存者1631人： $0.46 \pm 0.58$ ）、および2009年（死亡者73人： $0.67 \pm 0.76$  vs 生存者1598人： $0.45 \pm 0.57$ ）の調査年において、両者に有意な差を認めた。

この結果を簡単に解釈すると、歯石は心筋梗塞で死亡するリスクと関連性があることを示唆している。この研究の背景には、今にちでは広く認知されるに至った「全身の疾患と歯周病の関連性」を確認することにある。第15章で述べたように、これまでこの関連性を検討する目的で多数の研究結果が報告されている。これらの研究では、歯周病に関わる直接的リスク因子として、歯槽骨の吸収、歯肉の炎症、出血、歯周ポケット、あるいは歯周病関連細菌などを取り上げている。しかしこの研究で注目される点は、『歯石を関連するリスク因子』として取り上げたことである。筆者が知る限り Söderらの研究以外、見当たらない。今回の結果は、各口腔内診査項目や背景因子の計数値の取り方や診査精度が適切ではなかったことによるとも考えられるので、第3者による追加の確認研究が是非、必要である。これらの複数の研究結果からシステマティック・レビューや Meta-analysis を行い、歯石沈着と心筋梗塞が原因で死亡することの関連性を明確にしなければならない。その上で因果関係およびそのメカニズムの解明が必要である。

このように歯石は口腔内に限られた、1つの偶然的現象に過ぎないと軽く見ることはできないと筆者は考えている。第15章までは化学的および歯科医学的な関連から、歯石の様々な側面を見てきた。本章では医学的分野とも関連性があることを見てきた。今後も新しい研究成果が得られると期待している。

日本の多くの歯科関係者が、歯石を単に除石の対象と見なしている視点から、歯石が謎の多い我々の生命現象の一面を現していることに興味を持ってほしいと期待する。

最後になったが、筆者の願いが1つある。歯科従事者には、歯石のできやすさや呼気中のアンモニア臭あるいは唾液検査による尿素やアンモニウムイオン濃度の異常に着目して、腎機能障害に気が付いていない歯科患者（潜在患者）を見つけ出す契機があるのではないかと筆者は思う。さらには腎臓患者の口腔を良好に維持するため歯石予防剤の使用を推奨できるのではないか。その結果、除石の回数を減らし患者負担を軽減でき、またこのことで歯を失う歯周疾患の予防に寄与できると思う。歯科医が活躍できる機会が増えることを期待する。

## 謝辞

本稿を東京医科歯科大学う蝕制御学のHPに記載することを許可して頂いた田上順次教授に感謝致します。

## 引用文献

## 第1章

- 1) J Periodontal Res. 1977; 12:462-6. Influence of diphosphonates on the pyrophosphatase activity in *Streptococcus mutans*. Wöltgens JH, Bervoets TJ, De Vries W.
- 2) J Biol Buccale. 1986; 14: 223-8. Inorganic pyrophosphatase activity in a plaque calcifying microorganism: *Bacterionema matruchotii*. Pellat BP, Grand M.
- 3) 特集号：「タータ・コントロール」，日本歯科評論,1988, 550: 66-111.

## 第2章

- 1) Recent advances in the study of dental calculus, ed JM. ten Cate, IRL Press at Oxford University Press, Eynsham, Oxford, England, 1989. ISBN: 0 19 963122 0.
- 2) 日本歯周病学会会誌. 1989, 31: 948-959. ポリリン酸ナトリウム配合歯磨剤の歯石形成予防効果に関する研究. 萩原 めぐみ, 長田 保, 三宅 幹雄, 余吾 益弘, 菅沼 信夫, 高橋 昭記.

## 第3章

- 1) Recent advances in the study of dental calculus, ed JM. ten Cate, IRL Press at Oxford University Press, Eynsham, Oxford, England, 1989. Research on dental calculus: Why. p3. ten Cate JM.
- 2) J Am Dent Assoc. 1995; 126: 573-80. Calculus update: prevalence, pathogenicity and prevention. Mandel ID.
- 3) J Clin Periodontol. 1986; 13: 249-57. Calculus revisited. A review. Mandel ID, Gaffar A.
- 4) 特集号：「タータ・コントロール」，日本歯科評論, 550, 1988: 66-111. タータ・コントロールの意義. p66-72. 飯塚喜一.
- 5) 歯科基礎医学会雑誌. 1983; 25: 481-502. 小窩裂溝エナメル質の齶蝕抵抗性に関する形態学的研究. 中川武幸.
- 6) Gen Dent. 2016; 64: 24-9. Effect of occlusal calculus utilized as a potential "biological sealant" in special needs patients with gastric feeding tubes: a qualitative in vitro contrast to pit and fissure sealant restorations. Owens BM, Sharp HK, Fourmy EE, Phebus JG.
- 7) バイオミネラリゼーションとそれに倣う新機能材料の創製. 監修: 加藤隆史, シーエムシー出版. ISBN: 20079784882315926.

## 第4章

- 1) Contemp Clin Dent. 2011; 2: 278-82. Analysis of inorganic ions in gingival crevicular fluid as indicators of periodontal disease activity: A clinico-biochemical study. Koregol AC, More SP, Nainegali S, Kalburgi N, Verma S.
- 2) Journal of Periodontology. 1974, 45, 822-829. Supragingival and Subgingival Plaque and Calculus Formation in Humans. William J. Mislowsky, Walter J. Mazzella.
- 3) 特集号：「タータ・コントロール」，日本歯科評論, 550, 1988: 66-111. 歯肉縁上歯石の形態的観察. 東昇平, 小高鉄男. p80-88.

- 4) 特集号：「タータ・コントロール」, 日本歯科評論, 550, 1988: 66-111. 歯石をめぐる種々相. 村井正大. p106-111.
- 5) Arch Oral Biol. 2005; 50: 89-96. Ultrastructural study of calculus-enamel and calculus-root interfaces. Rohanizadeh R, Legeros RZ.
- 6) J Dent Res. 1983, 62; 92-95. Microbeam x-ray diffraction analysis of dental calculus. Kani T, Kani M, Moriwaki Y, Doi Y.
- 7) Scand J Dent Res. 1985; 93: 30-8. Crystallography of supragingival and subgingival human dental calculus. Sundberg M, Friskopp J.
- 8) Acta Odontol Scand. 1964; 22: 379-87. Electron microscopic study of calculus attachment to smooth surface. Theilade J.
- 9) J Dent. 2000; 28: 93-102. Subgingival calculus: where are we now? A comparative review. Roberts-Harry EA, Clerehugh V.
- 10) J Int Acad Periodontol. 2007; 9: 118-28. Identification of *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Treponema denticola* and *Porphyromonas gingivalis* within human dental calculus: a pilot investigation. Calabrese N, Galgut P, Mordan N.
- 11) J Periodontol. 1983; 54: 542-50. Ultrastructure of nondecalcified supragingival and subgingival calculus. Friskopp J.
- 12) J Clin Periodontol. 2004; 31: 364-9. A preliminary investigation into the ultrastructure of dental calculus and associated bacteria. Tan B, Gillam DG, Mordan NJ, Galgut PN.
- 13) J Bacteriol. 2002 ; 184: 6333-42. Novel two-component regulatory system involved in biofilm formation and acid resistance in *Streptococcus mutans*. Li YH<sup>1</sup>, Lau PC, Tang N, Svensäter G, Ellen RP, Cvitkovitch DG.

## 第5章

- 1) 歯石除去経験者 8020 推進財団の HP より (2017 年 4 月にアクセス)
- 2) J Periodontol. 1999; 70: 30-43. Gingival recession, gingival bleeding, and dental calculus in adults 30 years of age and older in the United States, 1988-1994. Albandar JM, Kingman A.
- 3) Recent advances in the study of dental calculus, ed JM. ten Cate, IRL Press at Oxford University Press, Eynsham, Oxford, England, 1989. Comparison of the rate of formation of supragingival calculus in an Asian and European population. p115-122. Gaare D, Rolla G, van der Ouderaa F.

## 第6章

- 1) Wirthlin Jr MR, Armitage GC. Dental plaque and calculus: microbial biofilms and periodontal diseases. In: Rose LF, Mealey BL, Genco RJ, Cohen DW, editors. Periodontics medicine, surgery and implants. St. Louis: Elsevier Mosby; 2004. p. 99-116.
- 2) J Can Dent Assoc. 2006; 72: 923-6. Why does supragingival calculus form preferentially on the lingual surface of the 6 lower anterior teeth? Dawes C.
- 3) J Dent Res. 1980; 59: 1187-91. Uptake of fluoride by cells of *Streptococcus mutans* in dense suspensions. Eisenberg AD, Marquis RE.

- 4) J Dent Res. 1990; 69 (Spec Iss), 660-667. Biological effects of fluoride on oral bacteria. Hamilton IR.
- 5) J Dent Res. 1990; 69 No: 645-52; discussion 682-3. Fluoride in dental plaque and its effects. Tatevossian A.
- 6) J Dent Res. 1988; 67: 1181-9. Composition of human plaque fluid. Moreno EC, Margolis HC. Erratum in J Dent Res 1988; 67: inside back cov.
- 7) J Am Dent Assoc. 2014; 145: 867-73. Managing xerostomia and salivary gland hypofunction: executive summary of a report from the American Dental Association Council on Scientific Affairs. Plemons JM, Al-Hashimi I, Marek CL; American Dental Association Council on Scientific Affairs.

## 第7章

- 1) Community Dent Oral Epidemiol 2005; 33: 349-56. Evidence for putting the calculus: caries inverse relationship to work. Duckworth RM, Huntington E.
- 2) 日本歯科保存学雑誌. 2014; 57: 111-120. エナメル質臨界pHについての理論的考察 -なぜpH5.3付近なのか-. 中嶋省志, Sadr Alireza, 田上順次.
- 3) J Dent Res. 1988; 67: 1181-9. Composition of human plaque fluid. Moreno EC, Margolis HC. Erratum in J Dent Res 1988; 67: inside back cov.
- 4) J Dent Res. 1988; 67: 1468-75. Composition of pooled resting plaque fluid from caries-free and caries-susceptible individuals. Margolis HC, Duckworth JH, Moreno EC.
- 5) Calcif Tissue Int. 1979 24; 28:7-16. Effect of human salivary proteins on the precipitation kinetics of calcium phosphate. Moreno EC, Varughese K, Hay DI.
- 6) Calcif Tissue Int. 1982; 34 Suppl 2: S33-40. Effect of fluoride on crystal growth of calcium apatites in the presence of a salivary inhibitor. Margolis HC, Varughese K, Moreno EC.
- 7) Int J Pept Protein Res. 1986; 27: 373-9. Complete covalent structure of a proline-rich phosphoprotein, PRP-2, an inhibitor of calcium phosphate crystal growth from human parotid saliva. Schlesinger DH, Hay DI.
- 8) Caries Res. 2008; 42: 37-45. Influence of salivary macromolecules and fluoride on enamel lesion remineralization in vitro. Fujikawa H, Matsuyama K, Uchiyama A, Nakashima S, Ujiie T.
- 9) Adv. Dent. Res. 9, 403-409, 1995. The Role of the Acquired Enamel Pellicle in Calculus Formation. Rølla G, Rykke M, Gaare.
- 10) Colloids and Surfaces B: Biointerfaces. 1995; 4: 33-44. Micelle-like structures in human saliva. Morten Rykke M, Smistad G, Rølla G, Karlsen J.
- 11) Eur J Oral Sci. 2015; 123: 288-96. Inhibition of hydroxyapatite growth by casein, a potential salivary phosphoprotein homologue. Romero MJ, Nakashima S, Nikaido T, Ichinose S, Sadr A, Tagami J.
- 12) Arch Oral Biol. 2016; 68: 35-42. In vitro dentine remineralization with a potential salivary phosphoprotein homologue. Romero MJ, Nakashima S, Nikaido T, Sadr A, Tagami J.
- 13) Calcif Tissue Int 1987; 40: 126-132. Inhibition of Calcium Phosphate Precipitation by Human Salivary Acidic Proline-Rich Proteins: Structure-Activity Relationships. Hay DI, Carlson ER, Schluckebier SK, Moreno EC, Schlesinger DH.
- 14) J Dent Res. 2015; 94: 1106-12. Hydroxyapatite Growth Inhibition Effect of Pellicle Statherin Peptides. Xiao Y, Karttunen M, Jalkanen J, Mussi MC, Liao Y, Grohe B, Laguné-Labarthe F, Siqueira WL.

- 15) *J Periodontol Res.* 1977; 12:462-6. Influence of diphosphonates on the pyrophosphatase activity in *Streptococcus mutans*. Wöltgens JH, Bervoets TJ, De Vries W.
- 16) *J Biol Buccale.* 1986; 14: 223-8. Inorganic pyrophosphatase activity in a plaque calcifying microorganism: *Bacterionema matruchotii*. Pellat BP, Grand M.
- 17) *Arch Oral Biol.* 1986; 31: 555-7. Effect of a protease derived from the oral bacterium *Bacteroides loescheii* on the inhibition of calcium-phosphate precipitation by human parotid saliva. Morishita M, Tokumoto K, Watanabe T, Iwamoto Y.
- 18) *J Dent Res.* 1982; 61: 1048-51. Correlations between salivary protease and supragingival or subgingival calculus index. Watanabe T, Toda K, Morishita M, Iwamoto Y.
- 19) *J Dent Res.* 1986; 65: 703-5. Relation between the presence of supragingival calculus and protease activity in dental plaque. Morita M, Watanabe T.
- 20) 帝京短期大学紀要, 2012; 115-120. 唾液の成分 (血清との比較). 三橋百合子, 植田伸夫.
- 21) 臨床化学 1980; 9: 411-419. 尿素濃度の血液-唾液相関について (第2報): ウレアーゼインドフェノール変法による測定. 奥田 清, 赤井 俊洋, 谷 昭子.
- 22) *Acta Odontol Scand.* 2014; 72:194-201. Dental plaque pH and ureolytic activity in children and adults of a low caries population. Appelgren L, Dahlén A, Eriksson C, Suksuart N, Dahlén G.
- 23) *Arch Oral Biol.* 1988; 33: 727-33. The bacteria responsible for ureolysis in artificial dental plaque. Sissons CH, Hancock EM, Perinpanayagam HE, Cutress TW.
- 24) *Oral Microbiol Immunol.* 1989; 4: 211-8. Electrophoretic analysis of ureases in *Streptococcus salivarius* and in saliva. Sissons CH, Loong PC, Hancock EM, Cutress TW.
- 25) *Arch Oral Biol.* 2011; 56: 1282-9. Urease activity in dental plaque and saliva of children during a three-year study period and its relationship with other caries risk factors. Morou-Bermudez E, Elias-Boneta A, Billings RJ, Burne RA, Garcia-Rivas V, Brignoni-Nazario V, Suarez-Perez E.
- 26) *J Dent Res.* 1995; 74: 686-90. Association of free arginine and lysine concentrations in human parotid saliva with caries experience. Van Wuyckhuysse BC, Perinpanayagam HE, Bevacqua D, Raubertas RF, Billings RJ, Bowen WH, Tabak LA.
- 27) *Caries Res.* 1998; 32: 70-4. A mathematical model of the influence of salivary urea on the pH of fasted dental plaque and on the changes occurring during a cariogenic challenge. Dibdin GH, Dawes C.
- 28) *J Periodontol Res* 1991; 26: 395-401. Urea concentration in minor mucous gland secretions and the effect of salivary film velocity on urea metabolism by *Streptococcus vestibularis* in an artificial plaque. Macpherson LM, Dawes C.
- 29) *J Appl Oral Sci.* 2014; 22: 235-40. Caries-free subjects have high levels of urease and arginine deiminase activity. Reyes E, Martin J, Moncada G, Neira M, Palma P, Gordan V, Oyarzo JF, Yevenes I.
- 30) *Arch Oral Biol.* 2003; 48: 423-9. Degradation of arginine and other amino acids by butyrate-producing asaccharolytic anaerobic Gram-positive rods in periodontal pockets. Uematsu H, Sato N, Hossain MZ, Ikeda T, Hoshino E.
- 31) *Oral Microbiol Immunol.* 2009; 24: 89-95. Correlations of oral bacterial arginine and urea catabolism with caries experience. Nascimento MM, Gordan VV, Garvan CW, Browngardt CM, Burne RA.

- 32) *Caries Res.* 2010; 44: 547-54. Could alkali production be considered an approach for caries control? Gordan VV, Garvan CW, Ottenga ME, Schulte R, Harris PA, McEdward D, Magnusson I.
- 33) *J Bacteriol.* 2000; 182: 4667-9. Dual functions of *Streptococcus salivarius* urease. Chen YY, Weaver CA, Burne RA.
- 34) *Adv Microb Physiol.* 2000; 42: 239-74. Adaptation of oral streptococci to low pH. Quivey RG Jr, Kuhnert WL, Hahn K.
- 35) Recent advances in the study of dental calculus, ed JM. ten Cate, IRL Press at Oxford University Press, Eynsham, Oxford, England, 1989. Silicone in calculus and its potential role in calculus formation. p97-103. Rolla G, Gaare D, Langmyhr FJ, Helgeland K.
- 36) Recent advances in the study of dental calculus, ed JM. ten Cate, IRL Press at Oxford University Press, Eynsham, Oxford, England, 1989. Comparison of the rate of formation of supragingival calculus in Asian and a European population. p115-122. Gaare D, Rolla G, van der Ouderaaten F.
- 37) *Clin Prev Dent.* 1989; 11: 3-5. Correlation between Volpe-Manhold calculus index scores and actual calculus area. Barnett ML, Charles CH, Gilman RM, Bartels LL.
- 38) *J Periodontol.* 1973; 44: 78-80. *J Periodontol.* Correlation of dental calculus weights with Volpe Manhold Index scores. Baumhammers A, Cancro LP, Pader M, Justice JD, Bolton SM.
- 39) *Nutr Rev.* 1982; 40: 193-8. The nutritional essentiality of silicon. Carlisle EM.
- 40) *J Dent Res.* 1989; 68: 1355-9. The effect of silicic acid on calcium phosphate precipitation. Damen JJ, ten Cate JM.
- 41) *Arch Oral Biol.* 1994; 39: 753-7. Adsorption of [<sup>3</sup>H]-lipoteichoic acid to hydroxyapatite and its effect on crystal growth. Damen JJ, de Soet JJ, ten Cate JM.
- 42) *J Dent Res.* 1995; 74: 1689-94. Lipoteichoic acid inhibits remineralization of artificial subsurface lesions and surface-softened enamel. Damen JJ, Exterkate RA, ten Cate JM.
- 43) *J Dent Res.* 1992; 71: 453-7. Silica-induced precipitation of calcium phosphate in the presence of inhibitors of hydroxyapatite formation. Damen JJ, Ten Cate JM.
- 44) *Arch Oral Biol.* 1993; 38: 405-13. Possible regulatory roles of silicic acid, silica and clay minerals in the formation of calcium phosphate precipitates. Hidaka S, Okamoto Y, Abe K.
- 45) Recent advances in the study of dental calculus, ed JM. ten Cate, IRL Press at Oxford University Press, Eynsham, Oxford, England, 1989. Research on dental calculus: Mechanisms of microbial calcification. p29-35. Boyan BD, Swain LD, Boskey AL.
- 46) Recent advances in the study of dental calculus, ed JM. ten Cate, IRL Press at Oxford University Press, Eynsham, Oxford, England, 1989. Research on dental calculus: Ion-transport properties of membrane proteins associated with microbial calcification. p37-44. Swain LD, Boyan BD.
- 47) *J Periodontal Res.* 1980; 15: 240-54. A microbiological study of dental calculus. IV. An electron microscopic study of in vitro calcified microorganisms. Sidaway DA.
- 48) *J Dent Res.* 1978; 57: 637-42. Characterization of *Bacterionema matruchotii* calcification nucleator. Ennever J, Riggan LJ, Vogel JJ, Boyan-Salyers B.

- 49) J Dent Res. 1993; 72: 1021-6. Calcification of a cariogenic Streptococcus and of Corynebacterium (Bacterionema) matruchotii. Moorer WR, Ten Cate JM, Buijs JF.
- 50) J Periodontal Res. 1979; 14: 167-72. A microbiological study of dental calculus. III. A comparison of the in vitro calcification of viable and non-viable microorganisms. Sidaway DA.
- 51) Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 1995; 79: 311-20. Mineralization of Streptococcus mutans in vitro. An ultrastructural study. Souchay A, Použat JA, Menanteau J.
- 52) J Dent Res. 1981; 60: 1987-92. Characterization of calcifiable proteolipid from Streptococcus mutans. Streckfuss JL, Vogel JJ, Brown LR.
- 53) New York University Press. Robinson. 1932. Significance of phosphoric ester in metabolism.
- 54) Biochem J. 1934; 28: 2243-53. The development of the calcifying mechanism in avian cartilage and osteoid tissue. Fell HB, Robison R.
- 55) J Colloid Interface Sci. 2002; 250: 159-67. The role of polycarboxylic acids in calcium phosphate mineralization. Tsortos A, Nancollas GH.
- 56) Am J Pathol. 1975; 79: 237-54. Calcification of rachitic rat cartilage in vitro by extracellular matrix vesicles. Anderson HC, Cecil R, Sajdera SW.
- 57) Japanese J Oral Biol (歯科基礎医学会). 1985; 27: 751-774. 総説 石灰化機構の微細構造学的知見. 小澤英浩.
- 58) Arch Oral Biol. 1960; 2:239-40. Dental calculus in the germ-free rat. Fitzgerald RJ, McDaniel EG.
- 59) Acta Odontol Scand. 1962; 20:135-42. Dental calculus in germfree rats. Gustafsson BE, Krasse B.
- 60) Acta Odontol Scand. 1962; 20:127-34. Biophysical studies on dental calculus from germ-free and conventional rats. Glas JE, Krasse B.

## 第8章

- 1) 日歯周誌 1989; 31: 948-959. ポリリン酸ナトリウム配合歯磨剤の歯石形成予防効果に関する研究. 萩原めぐみ, 長田 保, 三宅幹雄, 余吾益弘, 菅沼信夫, 高橋昭記.
- 2) J Am Dent Assoc. 2001; 132: 94-8. Anticalculus efficacy of an antiseptic mouthrinse containing zinc chloride. Charles CH, Cronin MJ, Conforti NJ, Dembling WZ, Petrone DM, McGuire JA.
- 3) J Am Dent Assoc. 1985; 110: 737-8. The effect of soluble pyrophosphates on dental calculus in adults. Zacherl WA, Pfeiffer HJ, Swancar JR.
- 4) Clin Prev Dent. 1987; 9: 13-6. The effect of a dentifrice containing soluble pyrophosphate and sodium fluoride on calculus deposits. A 6-month clinical study. Schiff TG.
- 5) J Clin Dent. 1989; 1: 67-9. Lobene RR. A study to compare the effects of two dentifrices on adult dental calculus formation.
- 6) J Clin Dent. 1991; 3 Suppl B: B23-5. Clinical comparison of anticalculus dentifrices: a three-month study of Thai children and teenagers. Triratana T, Kietprajuk C, Banditsing P, Kraiwaphan P.
- 7) J Clin Dent. 1994; 5 Spec No: 93-6. Anticalculus efficacy of a dentifrice containing potassium nitrate, soluble pyrophosphate, PVM/MA copolymer, and sodium fluoride in a silica base: a twelve-week clinical study. Cohen S, Schiff T, McCool J, Volpe A, Petrone ME.

- 8) *Am J Dent.* 1995; 8: 205-8. Anticalculus efficacy of three dentifrices. Banoczy J1, Sari K, Schiff T, Petrone M, Davies R.
- 9) *J Clin Dent.* 1997; 8 (2 Spec No): 62-6. The comparative clinical efficacy of pyrophosphate/triclosan, copolymer/triclosan and zinc citrate/triclosan dentifrices for the reduction of supragingival calculus formation. Fairbrother KJ, Kowolik MJ, Curzon ME, Müller I, McKeown S, Hill CM, Hannigan C, Bartizek RD, White DJ.
- 10) *J Clin Dent.* 1998; 9: 101-4. Clinical comparison of two tartar control dentifrices: a twelve-week study. Sowinski J, Petrone DM, Battista G, Petrone ME, DeVizio W, Volpe AR.
- 11) *J Clin Dent.* 1998; 9: 26-9. Safety and efficacy of a novel tartar control dentifrice containing 3.3% pyrophosphate: a controlled six-month clinical trial. Segreto VA, Stevens DP, Schulte MC, Fortna RH, Gerlach RW.
- 12) *J Clin Dent.* 2000; 11: 68-71. A calculus clinical study comparing the efficacy of two commercially available dentifrices. Sowinski J, Battista G, Petrone DM, Petrone ME, DeVizio W, Volpe AR, Proskin HM.
- 13) *J Clin Dent.* 2000; 11: 72-5. A clinical comparison of two calculus-inhibiting dentifrices. Conforti N, Berta R, Petrone ME, DeVizio W, Volpe AR, Proskin HM.
- 14) *J Clin Dent.* 2000; 11: 76-9. A twelve-week clinical comparison of two tartar control dentifrices. Sowinski J, Battista G, Petrone DM, Petrone ME, DeVizio W, Volpe AR, Proskin HM.
- 15) *J Clin Dent.* 2002; 13: 69-72. A clinical study to compare the anticalculus efficacy of three dentifrice formulations. Allen DR, Battista GW, Petrone DM, Petrone ME, DeVizio W, Volpe AR.
- 16) *Clin Prev Dent.* 1991; 13: 18-21. Clinical comparison of the anticalculus efficacy of three commercially available dentifrices. Petrone M, Lobene RR, Harrison LB, Volpe A, Petrone DM.
- 17) *Clin Prev Dent.* 1992; 14: 29-33. Anti-calculus effects of dentifrice containing pyrophosphate compared with control. Chikte UM, Rudolph MJ, Reinach SG.
- 18) Recent advances in the study of dental calculus, ed JM. ten Cate, IRL Press at Oxford University Press, Eynsham, Oxford, England, 1989. Clinical efficacy of chemicals for calculus prevention. p235-258. Stookey GK, Jackson RD, Beiswanger BB, Stookey KR.

## 第9章

- 1) *J Can Dent Assoc.* 2006; 72: 923-6. Why does supragingival calculus form preferentially on the lingual surface of the 6 lower anterior teeth? Dawes C.
- 2) *J Clin Periodontol.* 1993; 20: 130-8. A 6-month home usage trial of a 1% chlorhexidine toothpaste (1). Effects on plaque, gingivitis, calculus and toothstaining. Yates R, Jenkins S, Newcombe R, Wade W, Moran J, Addy M.
- 3) *Cochrane Database Syst Rev.* 2017 Mar 31; 3: CD008676. Chlorhexidine mouthrinse as an adjunctive treatment for gingival health. James P, Worthington HV, Parnell C, Harding M, Lamont T, Cheung A, Whelton H, Riley P.
- 4) *Caries Res.* 1991; 25: 431-7. Inhibition of acid production by *Streptococcus mutans* NCTC 10449 by zinc and the effect of metal speciation. Watson GK, Cummins D, van der Ouderaa FJ.
- 5) *Caries Res.* 1993; 27: 298-302. The effect of chlorhexidine and zinc/triclosan mouthrinses on the production of acids in dental plaque. van der Hoeven JS, Cummins D, Schaeken MJ, van der Ouderaa FJ.

- 6) *Int Dent J.* 2003; 53(6 Suppl 1): 385-90. The effect of a 2% zinc citrate, 0.3% Triclosan dentifrice on plaque acid production following consumption of a snackfood. Green AK, Horay CP, Lloyd AM, Abraham PJ, Cox TF, Holt JS, Savage DJ.
- 7) *Caries Res.* 2003; 37: 445-9. In vitro study of remineralization of dentin: effects of ions on mineral induction by decalcified dentin matrix. Saito T, Toyooka H, Ito S, Crenshaw MA.
- 8) *Environ Sci Technol.* 2005; 39: 4042-8. Sorption mechanisms of zinc on hydroxyapatite: systematic uptake studies and EXAFS spectroscopy analysis. Lee YJ, Elzinga EJ, Reeder RJ.
- 9) *J Pharm Pharmacol.* 1988; 40: 399-402. The oral disposition of zinc following the use of an anticalculus toothpaste containing 0.5% zinc citrate. Gilbert RJ, Ingram GS.
- 10) *Recent advances in the study of dental calculus*, ed JM. ten Cate, IRL Press at Oxford University Press, Eynsham, Oxford, England, 1989. Physical chemistry of calculus formation. Gilbert RJ, Ingram GS, Reiley PI, Tan-Walker RLB. p143-153.
- 11) *J Dent Res.* 1983; 62: 92-5. Microbeam x-ray diffraction analysis of dental calculus. Kani T, Kani M, Moriwaki Y, Doi Y.
- 12) *Recent advances in the study of dental calculus*, ed JM. ten Cate, IRL Press at Oxford University Press, Eynsham, Oxford, England, 1989. Physical chemistry of calculus formation. Moreno EC, Aoba T, Gaffer A. p129-142.
- 13) *J Periodontal Res.* 2009; 44: 616-21. Anticalculus effect of a triclosan mouthwash containing phytate: a double-blind, randomized, three-period crossover trial. Grases F, Perelló J, Sanchis P, Isern B, Prieto RM, Costa-Bauzá A, Santiago C, Ferragut ML, Frontera G.

## 第 10 章

- 1) *ASDC J Dent Child.* 1985; 52: 449-51. The effect of a fluoride dentifrice containing an anticalculus agent on dental caries in children. Lu KH, Yen DJ, Zacherl WA, Ruhlman CD, Sturzenberger OP, Lehnhoff RW.
- 2) *J Clin Dent.* 1990; 2: 29-33. Clinical study of the anticaries efficacy of three fluoride dentifrices containing anticalculus ingredients: three-year (final) results. Ripa LW, Leske GS, Triol CW, Volpe AR.
- 3) *Community Dent Oral Epidemiol.* 1988; 16: 321-5. A 3-year oral health dose-response study of sodium monofluorophosphate dentifrices with and without zinc citrate: anti-caries results. Stephen KW, Creanor SL, Russell JJ, Burchell CK, Huntington E, Downie CF.
- 4) *Recent advances in the study of dental calculus*, ed JM. ten Cate, IRL Press at Oxford University Press, Eynsham, Oxford, England, 1989. A three-year controlled clinical trial on caries-preventing effect of fluoride dentifrice with and without anticalculus agents. p259-267. Koch G, Bergman-Arnadottir, I, Bjarnason S, Finnbogason S, Hoskuldson O, Karlsson R.
- 5) *Caries Res.* 1990; 24: 72-9. Caries-preventive effect of fluoride dentifrices with and without anticalculus agents: a 3-year controlled clinical trial. Koch G, Bergmann-Arnadottir I, Bjarnason S, Finnbogason S, Höskuldsson O, Karlsson R.
- 6) *J Clin Dent.* 1988; 1: 48-50. A clinical study of the anticaries efficacy of three fluoride dentifrices containing anticalculus ingredients: one and two-year results. Triol CW, Ripa LW, Leske GS, Volpe AR.

- 7) *Compend Suppl.* 1987; (8): S251-5. Effects of pyrophosphate/copolymer/NaF on dental calculus and caries formation in vivo. Gaffar A, Schmid R, Afflito J, Coleman E.
- 8) *Recent advances in the study of dental calculus*, ed JM. ten Cate, IRL Press at Oxford University Press, Eynsham, Oxford, England, 1989. p235-258. Stookey GK, Jackson RD, Beiswanger BB, Stookey KR.
- 9) *Caries Res.* 1988; 22: 337-41. Effect of an anticalculus dentifrice on lesion progression under pH cycling conditions in vitro. Featherstone JD, Shariati M, Brugler S, Fu J, White DJ.
- 10) *Caries Res.* 1983; 17: 229-41. Binding of polyphosphates and phosphonates to hydroxyapatite, subsequent hydrolysis, phosphate exchange and effects on demineralization, mineralization and microcrystal aggregation. McGaughey C.
- 11) *J Dent Res.* 1974; 53: 867-78. Organic polymeric polyphosphonates as potential preventive agents of dental caries: in vitro experiments. Anbar M, St John GA, Scott AC.
- 12) *Caries Res.* 2008; 42: 37-45. Influence of salivary macromolecules and fluoride on enamel lesion remineralization in vitro. Fujikawa H, Matsuyama K, Uchiyama A, Nakashima S, Ujiie T.
- 13) *Eur J Oral Sci.* 2015; 123: 288-96. Inhibition of hydroxyapatite growth by casein, a potential salivary phosphoprotein homologue. Romero MJ, Nakashima S, Nikaido T, Ichinose S, Sadr A, Tagami J.
- 14) *Arch Oral Biol.* 2016; 68: 35-42. In vitro dentine remineralization with a potential salivary phosphoprotein homologue. Romero MJ, Nakashima S, Nikaido T, Sadr A, Tagami J.
- 15) *J Dent Res.* 1980; 59: 1187-91. Uptake of fluoride by cells of *Streptococcus mutans* in dense suspensions. Eisenberg AD, Marquis RE.
- 16) *J Dent Res.* 1990; 69 (Spec Iss), 660-667. Biological effects of fluoride on oral bacteria. Hamilton IR.
- 17) *J Dent Res.* 1990; 69 No: 645-52; discussion 682-3. Fluoride in dental plaque and its effects. Tatevossian A.
- 18) *J Dent Res.* 1988; 67: 1181-9. Composition of human plaque fluid. Moreno EC, Margolis HC. Erratum in *J Dent Res* 1988; 67: inside back cov.
- 19) *J Dent Res.* 1978; 57: 617-624. The influence of fluoride on the seeded growth of apatite from stable supersaturated solution at pH7.4. Eanes ED.
- 20) *J Dent Res.* 1980; 59: 144-150. The influence of fluoride on apatite formation from unstable supersaturated solutions at pH 7.4. Eanes ED, Meyer JL.
- 21) *J Periodontal Res.* 1977; 12:462-6. Influence of diphosphonates on the pyrophosphatase activity in *Streptococcus mutans*. Wöltgens JH, Bervoets TJ, De Vries W.
- 22) *J Biol Buccale.* 1986; 14: 223-8. Inorganic pyrophosphatase activity in a plaque calcifying microorganism: *Bacterionema matruchotii*. Pellat BP, Grand M.
- 23) *J Biol Buccale.* 1979; 7: 31-6. Correlation between calculus index and acid and alkaline pyrophosphatases activities of dental plaque and saliva. Bercy P, Vreven J.

## 第 11 章

- 1) *Community Dent Oral Epidemiol* 2005; 33: 349-56. Evidence for putting the calculus: caries inverse relationship to work. Duckworth RM, Huntington E.

- 2) *J Periodontol.* 1998; 69: 955-61. The relationship of dental calculus to caries, gingivitis, and selected salivary factors in 11- to 13-year-old children in Chiang Mai, Thailand. Pattanaporn K, Navia JM.
- 3) *Community Dent Oral Epidemiol* 1976; 4: 66-9. Caries experience as predictor for caries incidence. Birkeland JM, Broch L, Jorkjend L.
- 4) *Pharmacol Ther Dent* 1978; 3: 117-22. Caries prediction from initial measurements in clinical trial subjects. Downer MC.
- 5) *Community Dent Oral Epidemiol.* 1979; 7: 87-90. A method for utilizing the subjects' initial caries experience to increase efficiency in caries clinical trials. Kingman A.
- 6) *F1000Res.* 2013 4;2:3. doi: 10.12688/f1000research.2-3.v1. eCollection 2013. Concomitant caries and calculus formation from in situ dentin caries model. de Sousa FB, Mangueira PJ, Tames DR, Vianna SS, Santos-Magalhaes NS.
- 7) *Arch Oral Biol.* 1987; 32: 319-22. The mineral solubility of human tooth roots. Hoppenbrouwers PM, Driessens FC, Borggreven JM.
- 8) *Recent advances in the study of dental calculus*, ed JM. ten Cate, IRL Press at Oxford University Press, Eynsham, Oxford, England, 1989. Dental calculus and caries experience in 15-65-year-olds with no access to dental care. p223-234. Manji F, Fejerskov O, Baalum V, Nagelkerke N.
- 9) *J Oral Biol (Northborough).* 2016; 3. pii: 4. Dental Calculus Arrest of Dental Caries. Keyes PH, Rams TE.
- 10) *Arch Oral Bio* 1964; 9: 377-400. Periodontal lesions in the Syrian hamster. III. Findings related to an infection and transmissible component. Keyes PH, Jordan HV.
- 11) *Helv Odontol Acta.* 1968; 12: 26-30. Caries and calculus in rats subjected to alternate feeding on a non-cleansing cariogenic and on a cleansing non-cariogenic diet. König KG.
- 12) *J Dent Res.* 1993; 72: 858-64. Simultaneous caries induction and calculus formation in rats. Tanzer JM, Grant LP, McMahan T, Clinton D, Eanes ED.
- 13) *J Biol Buccale.* 1987; 15: 183-7. Electron microprobe and microradiographic studies of carious enamel lesions covered with dental calculus. Driessens FC, Theuns HM, Heijligers HJ, Borggreven JM.

## 第12章

- 1) *Clin Prev Dent.* 1989; 11: 3-5. Correlation between Volpe-Manhold calculus index scores and actual calculus area. Barnett ML, Charles CH, Gilman RM, Bartels LL.
- 2) *J Periodontol.* 1973; 44: 78-80. *J Periodontol.* Correlation of dental calculus weights with Volpe Manhold Index scores. Baumhammers A, Cancro LP, Pader M, Justice JD, Bolton SM.
- 3) *J Clin Dent.* 1996; 7(2 Spec No): 32-40. Instruments and methods for the quantitative measurement of factors affecting hygienist/dentist efforts during scaling and root planing of the teeth. White DJ, Cox ER, Arends J, Nieborg JH, Leydsman H, Wieringa DW, Dijkman AG, Ruben JR.
- 4) *J Clin Dent.* 1996; 7(2 Spec No): 41-5. Crest Tartar Control benefits assessed by Quanticalc: clinical method and three-month results. Dijkman AG, Arends J, Ruben JR, White DJ, Cox ER, Bollmer BW.

- 5) J Clin Dent. 1996; 7(2 Spec No): 46-9. Quanticalc assessment of the clinical scaling benefits provided by pyrophosphate dentifrices with and without triclosan. White DJ, Bollmer BW, Baker RA, Cox ER, Perlich MA, McClanahan SF, Beiswanger BB, Mau M, Tuohy M, Arends J.
- 6) J Clin Dent. 1996; 7(2 Spec No): 58-64. The comparative efficacy of two commercial tartar control dentifrices in preventing calculus development and facilitating easier dental cleanings. White DJ, McClanahan SF, Lanzalaco AC, Cox ER, Bacca L, Perlich MA, Campbell SL, Schiff T, Stains A.
- 7) J Clin Dent. 1996; 7(2 Spec No): 50-3. Effects of a scaling gel on forces developed in debridement of supragingival calculus determined by means of a transducer-modified dental scaler: the Quanticalc. Arends J, Dijkman AG, White DJ, Cox ER.

### 第 13 章

- 1) Acta Odontol Scand. 1996; 54: 8-13. Mineral loss in incipient caries lesions quantified with laser fluorescence and longitudinal microradiography. A methodologic study. Emami Z, al-Khateeb S, de Josselin de Jong E, Sundström F, Trollsås K, Angmar-Månsson B.
- 2) Caries Res. 2006; 40: 112-6. The microbiological origin of fluorescence observed in plaque on dentures during QLF analysis. Coulthwaite L, Pretty IA, Smith PW, Higham SM, Verran J.
- 3) Eur J Oral Sci. 2013; 121(3 Pt 1): 156-61. Effect of metalloporphyrins on red autofluorescence from oral bacteria. Volgenant CM, van der Veen MH, de Soet JJ, ten Cate JM.
- 4) J Vet Dent. 1995; 12: 105-9. Fluorescence of dental calculus from cats, dogs, and humans and of bacteria cultured from dental calculus. Dolowy WC, Brandes ML, Gouterman M, Parker JD, Lind J.
- 5) PLoS One. 2016; 11: e0158835. Published online 2016 Jul 21. A Preliminary Study of the Effects of pH upon Fluorescence in Suspensions of *Prevotella intermedia*. Christopher K. Hope, Karen Billingsley, Elbert de Josselin de Jong, Susan M. Higham.
- 6) J Periodontal Res. 2004; 39: 327-32. Fluorescence spectroscopy of dental calculus. Buchalla W, Lennon AM, Attin T.
- 7) Lasers Med Sci. 2003; 18: 32-5. The possibility of detecting subgingival calculus by laser-fluorescence in vitro.
- 8) Saudi Dent J. 2017; 29: 171-178. In vitro performance of DIAGNOdent laser fluorescence device for dental calculus detection on human tooth root surfaces. Rams TE, Alwaqyan AY.

### 第 14 章

- 1) 根面う蝕-3 領域（修復・歯内・歯周）の統合的見地からの提言-. 「根面う蝕（歯肉退縮）- 歯周病学的見地からの提言」平成 28 年 10 月 26 日. 日本歯科保存学会教育問題委員会.
- 2) 日本歯周病学会 HP より：歯周治療の指針 2015 特定非営利活動法人, 日本歯周病学会（第 1 版第 1 刷発行；2016 年 3 月 25 日, 医歯薬出版株式会社.
- 3) J Clin Dent. 1991; 3 Suppl B: B31-6. The effect of an anticalculus dentifrice on calculus formation and gingival recession in Thai children and teenagers: one-year study. Study #2. An anticalculus dentifrice containing 1.3% soluble pyrophosphate and 1.5% of a copolymer. Rustogi KN, Triratana T, Timpawat S, Nakornchai S, Volpe AR.
- 4) 口腔衛生学会雑誌 1994; 44: 202-210. 歯肉退縮と歯頸部磨耗についての疫学的研究 -年齢, ブラッシング

グ習慣および喫煙習慣との関連性-. 埴岡隆, 田中宗雄, 小島美樹, 片岡宏介, 永田英樹, 雫石聡.

- 5) *Int J Dent Hyg.* 2009; 7: 115-20. Gingival recession: epidemiology and risk indicators in a university dental hospital in Turkey. Toker H, Ozdemir H.
- 6) *J Periodontol.* 2004; 75: 1377-86. Gingival recession: epidemiology and risk indicators in a representative urban Brazilian population. Susin C, Haas AN, Oppermann RV, Haugejorden O, Albandar JM.
- 7) *J Periodontol.* 1999; 70: 30-43. Gingival recession, gingival bleeding, and dental calculus in adults 30 years of age and older in the United States, 1988-1994. Albandar JM, Kingman A.
- 8) *J Clin Periodontol.* 1998; 25: 106-11. Gingival recession and its association with calculus in subjects deprived of prophylactic dental care. van Palenstein Helderma WH, Lembariti BS, van der Weijden GA, van 't Hof MA.
- 9) *J Clin Dent.* 1991; 3: 22-6. The effect of an anticalculus dentifrice on supragingival calculus formation and gingival recession in Thai adults: a one-year study. Triratana T, Rustogi KN, Volpe AR.
- 10) *J Clin Dent.* 1991; 3 Suppl B: B26-30. The effect of an anticalculus dentifrice on calculus formation and gingival recession in Thai children and teenagers: one-year study. Study #1. An anticalculus dentifrice containing 3.3% soluble pyrophosphate and 1.0% of a copolymer. Triratana T, Kraiwaphan P, Rustogi KN, Lindhe J, Volpe AR.

## 第 15 章

- 1) *J Periodontol.* 1998; 69: 955-61. The relationship of dental calculus to caries, gingivitis, and selected salivary factors in 11- to 13-year-old children in Chiang Mai, Thailand. Pattanaporn K, Navia JM.
- 2) *J Periodontol.* 2008 ; 79: 2029-35. The relationship between the presence of tooth-borne subgingival deposits and inflammation found with a dental endoscope. Wilson TG, Harrel SK, Nunn ME, Francis B, Webb K.
- 3) *J Clin Periodontol.* 1998; 25: 231-7. Gingival inflammation and subgingival calculus as determinants of disease progression in early-onset periodontitis. Albandar JM, Kingman A, Brown LJ, Löe H.
- 4) *Scand J Dent Res.* 1990; 98: 305-12. Comparative study on mineralization-related intraoral parameters in periodontitis-affected and periodontitis-free adults. Sewón L, Söderling E, Karjalainen S.
- 5) *J Clin Periodontol.* 1995; 22: 267-70. Calcium and other salivary factors in periodontitis-affected subjects prior to treatment. Sewón LA, Karjalainen SM, Sainio M, Seppä O.
- 6) 日本歯周病学会 HP より : 歯周治療の指針 2015 特定非営利活動法人, 日本歯周病学会 (第 1 版第 1 刷発行 ; 2016 年 3 月 25 日, 医歯薬出版株式会社)
- 7) *J Clin Periodontol.* 1986; 13: 249-57. Calculus revisited. A review. Mandel ID, Gaffar A.
- 8) *J Periodontol.* 2014; 85: 1464-73. Calcium phosphate particles induce interleukin-8 expression in a human gingival epithelial cell line via the nuclear factor- $\kappa$ B signaling pathway. Sakai Y, Nemoto E, Kanaya S, Shimonishi M, Shimauchi H.
- 9) *PLoS One.* 2016 15; 11: e0162865. eCollection 2016. Dental Calculus Stimulates Interleukin-1 $\beta$  Secretion by Activating NLRP3 Inflammasome in Human and Mouse Phagocytes. Montenegro Raudales JL, Yoshimura A, Sm Z, Kaneko T, Ozaki Y, Ukai T, Miyazaki T, Latz E, Hara Y.
- 10) *J Clin Periodontol.* 1991; 18: 160-70. The natural history and clinical course of calculus formation in man. Anerud A, Löe H, Boysen H.

- 11) *Int J Dent Hygiene* 4, 2006, 2-7. Risk factors for periodontitis. Timmerman MF, van der Weijden GA.
- 12) *Compend Contin Educ Dent*. 2004; 25(7 Suppl 1): 46-53. Effectiveness of a triclosan/copolymer dentifrice on microbiological and inflammatory parameters. Xu T, Deshmukh M, Barnes VM, Trivedi HM, Cummins D.
- 13) *J Clin Dent*. 2005;16 Suppl:S1-19. Advanced oral antibacterial/anti-inflammatory technology: A comprehensive review of the clinical benefits of a triclosan/copolymer/fluoride dentifrice. Panagakos FS, Volpe AR, Petrone ME, DeVizio W, Davies RM, Proskin HM.
- 14) *J Clin Periodontol*. 1996; 23: 927-33. Triclosan reduces prostaglandin biosynthesis in human gingival fibroblasts challenged with interleukin-1 in vitro. Modéer T, Bengtsson A, Rölla G.
- 15) *Eur J Oral Sci*. 1998; 106: 637-43. Effect of triclosan on interleukin-1 beta production in human gingival fibroblasts challenged with tumor necrosis factor alpha. Mustafa M, Wondimu B, Ibrahim M, Modéer T.
- 16) *Acta Odontol Scand*. 2003; 61: 193-6. Effect of a triclosan-containing dental gel on the levels of prostaglandin I2 and interleukin-1beta in gingival crevicular fluid from adolescents with fixed orthodontic appliances. Sköld-Larsson K, Yucel-Lindberg T, Twetman S, Modéer T.
- 17) *J Clin Periodontol*. 2005; 32: 6-11. Triclosan reduces microsomal prostaglandin E synthase-1 expression in human gingival fibroblasts. Mustafa M, Wondimu B, Yucel-Lindberg T, Kats-Hallström AT, Jonsson AS, Modéer T.
- 18) *Front Nutr*. 2014; 1: 14. Zinc is an Antioxidant and Anti-Inflammatory Agent: Its Role in Human Health. Prasad AS.
- 19) *Nutrients*. 2012; 4: 676-694. Zinc and Regulation of Inflammatory Cytokines: Implications for Cardiometabolic Disease. Foster M, Samman S.
- 20) *Nutrients*. 2017; 9: 624. Zinc in Infection and Inflammation. Gammoh NZ, Rink L.
- 21) *日衛誌 (Jpn. J Hyg)*, 2013; 68: 145-152. ここまで分った亜鉛の免疫システムにおける役割. 西田圭吾.
- 22) *Int Dent J*. 1993; 43 (4 Suppl 1): 441-52. The effects of three silica dentifrice containing Triclosan on supragingival plaque and calculus formation and gingivitis. Svaton B, Saxton CA, Huntington E, Cummins D.
- 23) *Int Dent J*. 1993; 43 (4 Suppl 1): 431-9. The effects of a silica dentifrice containing Triclosan and zinc citrate on supragingival plaque and calculus formation and the control of gingivitis. Svaton B, Saxton CA, Huntington E, Cummins D.
- 24) *Scand J Dent Res*. 1990; 98: 301-4. Six-month study of the effect of a dentifrice containing zinc citrate and triclosan on plaque, gingival health, and calculus. Svaton B, Saxton CA, Rölla G.
- 25) *J Periodontol*. 1990; 61: 674-9. Control of gingivitis and calculus by a dentifrice containing a zinc salt and
- 26) *J Clin Periodontol*. 1987; 14: 457-61. The influence of a dentifrice containing a zinc salt and a nonionic antimicrobial agent on the maintenance of gingival health. Svaton B, Saxton CA, van der Ouderaa F, Rölla G.
- 27) *Compend Contin Educ Dent*. 1998; 19 (2 Suppl): 4-15. Efficacy of a dentifrice containing zinc citrate for the control of plaque and gingivitis: a 6-month clinical study in adults. Williams C, McBride S, Mostler K, Petrone DM, Simone AJ, Crawford R, Patel S, Petrone ME, Chaknis P, DeVizio W, Volpe AR, Proskin HM.
- 28) *J Clin Dent*. 1995; 6 Spec No: 54-8. The clinical effect of a stabilized stannous fluoride dentifrice on plaque formation, gingivitis and gingival bleeding: a six-month study. Perlich MA, Bacca LA, Bollmer BW, Lanzalaco AC, McClanahan SF, Sewak LK, Beiswanger BB, Eichold WA, Hull JR, Jackson RD, et al.

- 29) *J Clin Dent.* 2012; 23: 80-5. Assessment of the effects of a stannous fluoride dentifrice on gingivitis in a two-month positive-controlled clinical study. He T, Barker ML, Biesbock AR, Sharma NC, Qaqish J, Goyal CR.
- 30) *J Contemp Dent Pract.* 2007; 8: 1-8. An anticalculus dentifrice with sodium hexametaphosphate and stannous fluoride: a six-month study of efficacy. Winston JL, Fiedler SK, Schiff T, Baker R.
- 31) *J Periodontol.* 2004; 75: 1592-9. The comparative efficacy of stabilized stannous fluoride/sodium hexametaphosphate dentifrice and sodium fluoride/triclosan/copolymer dentifrice for the control of gingivitis: a 6-month randomized clinical study. Archila L, Bartizek RD, Winston JL, Biesbrock AR, McClanahan SF, He T.
- 32) *J Clin Periodontol.* 2005; 32: 75-80. Anti-gingivitis efficacy of a stabilized 0.454% stannous fluoride/sodium hexametaphosphate dentifrice. Mankodi S, Bartizek RD, Winston JL, Biesbrock AR, McClanahan SF, He T.
- 33) *J Periodontol.* 2007; 78: 1505-14. Comparative efficacy of stabilized stannous fluoride/sodium hexametaphosphate dentifrice and sodium fluoride/triclosan/copolymer dentifrice for the prevention of periodontitis in xerostomic patients: a 2-year randomized clinical trial. Papas A, He T, Martuscelli G, Singh M, Bartizek RD, Biesbrock AR.
- 34) *Swed Dent J.* 1998; 22: 97-103. Caries and periodontal conditions in patients with primary Sjögren's syndrome. Ravald N, List T.
- 35) *Caries Res.* 1998; 32: 166-74. Five-year incidence of caries, salivary and microbial conditions in 60-, 70- and 80-year-old Swedish individuals. Fure S.
- 36) *Oral Dis.* 2003; 9: 196-202. Oral health condition in southern Chinese after radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma: extent and nature of the problem. Pow EH, McMillan AS, Leung WK, Kwong DL, Wong MC.
- 37) *Am J Dent.* 1990; 3 Spec No: S27-34. Effect of a triclosan/copolymer/fluoride dentifrice on the oral microflora. Zambon JJ, Reynolds HS, Dunford RG, Bonta CY.
- 38) *J Clin Periodontol.* 1994; 21: 334-41. The effects of a 0.3% triclosan-containing dentifrice on the microbial composition of supragingival plaque. Walker C, Borden LC, Zambon JJ, Bonta CY, DeVizio W, Volpe AR.
- 39) *Am J Dent.* 1998; 11: 259-70. Efficacy of a triclosan/NaF dentifrice in the control of plaque and gingivitis and concurrent oral microflora monitoring. Fine DH, Furgang D, Bontá Y, DeVizio W, Volpe AR, Reynolds H, Zambon JJ, Dunford RG.
- 40) *Compend Contin Educ Dent.* 2004; 25(7 Suppl 1): 54-7. Rationale for the daily use of a dentifrice containing triclosan in the maintenance of oral health. DeVizio W, Davies R.
- 41) 財団法人 8020 推進財団. 口腔と全身の健康状態に関する文献調査報告書 (I). 歯周病と循環器疾患 歯周病と低体重児出産 口腔の健康と QOL. 平成 17 年 7 月.
- 42) 財団法人 8020 推進財団. 口腔と全身の健康状態に関する文献調査報告書 (II). 口腔の健康と ADL 歯周病と糖尿病 歯周病と骨粗鬆症. 平成 18 年 3 月.
- 43) 特定非営利活動法人. 日本歯周病学会編. 歯周病と全身の健康. JSP Evidence report on periodontal disease and systemic health 2015. 平成 28 年 3 月.

## 第 16 章

- 1) Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban. 2012; 37: 1171-6. [Clinical significance of saliva urea, creatinine, and uric acid levels in patients with chronic kidney disease]. [Article in Chinese] Xia Y, Peng C, Zhou Z, Cheng P, Sun L, Peng Y, Xiao P.
- 2) Arch Oral Biol. 2008; 53: 528-32. Changes in salivary composition in patients with renal failure. Tomás I, Marinho JS, Limeres J, Santos MJ, Araújo L, Diz P.
- 3) Anal Chim Acta. 2016; 911: 92-99. Determination of creatinine-related molecules in saliva by reversed-phase liquid chromatography with tandem mass spectrometry and the evaluation of hemodialysis in chronic kidney disease patients. Suzuki M, Furuhashi M, Sesoko S, Kosuge K, Maeda T, Todoroki K, Inoue K, Min JZ, Toyo'oka T.
- 4) CKD 診療ガイド 2012. 日本腎臓学会編. 東京医学社発刊
- 5) 京府医大誌. 2013, 122: 65-73. 特集「腎疾患と移植」慢性腎臓病 (CKD) : その現状と方向性. 玉垣圭一, 森泰清.
- 6) 明海歯学 (J Meikai Dent Med). 2015; 44: 87-91. 血液透析療法全土の唾液分泌速度と pH ならびに成分変化について. 吉田美香子, 鈴木正二, 小口寛子, 鈴木亮, 小野義晃, 高森一乗, 渡部茂.
- 7) 透析学会. 1988, 21: 939-943. 血液透析患者の唾液分泌能. 橋本寛文, 三宅範明, 横田武彦.
- 8) 透析雑誌. 1997; 30: 1283-1288. 透析患者における口腔内アンモニア濃度の検討. 浜田明子, 飯塚美伸.
- 9) J Clin Exp Dent. 2017; 9: e207-e210. Oral manifestation and salivary changes in renal patients undergoing hemodialysis. Honarmand M, Farhad-Mollashahi L, Nakhaee A, Sargolzaie F.
- 10) J Dent Res. 1988; 67: 1468-75. Composition of pooled resting plaque fluid from caries-free and caries-susceptible individuals. Margolis HC, Duckworth JH, Moreno EC.
- 11) Pediatr Res. 1985; 19: 796-9. Caries resistance in children with chronic renal failure: plaque pH, salivary pH, and salivary composition. Peterson S, Woodhead J, Crall J.
- 12) Spec Care Dentist. 2014; 34: 122-6. Comparative evaluation of oral health status of chronic kidney disease (CKD) patients in various stages and healthy controls. Tadakamadla J, Kumar S, Mamatha GP.
- 13) J Can Dent Assoc. 2002; 68: 34-8. The dental health status of dialysis patients. Klassen JT, Krasko BM.
- 14) J Am Dent Assoc. 1996; 127: 211-9. Dental considerations for the patient with renal disease receiving hemodialysis. De Rossi SS, Glick M.
- 15) Oral Dis. 1999; 5: 299-302. Renal hemodialysis patients: oral, salivary, dental and periodontal findings in 105 adult cases. Gavaldá C, Bagán J, Scully C, Silvestre F, Milián M, Jiménez Y.
- 16) Oral Dis. 2006; 12: 176-80. The oral health status of dentate patients with chronic renal failure undergoing dialysis therapy. Bots CP, Poorterman JH, Brand HS, Kalsbeek H, van Amerongen BM, Veerman EC, Nieuw Amerongen AV.
- 17) Oral Dis. 2007; 13: 393-7. Dental and periodontal findings in hemodialysis patients. Bayraktar G, Kurtulus I, Duraduryan A, Cintan S, Kazancioglu R, Yildiz A, Bural C, Bozfakioglu S, Besler M, Trablus S, Issever H.
- 18) Oral Dis. 2008; 14: 185-9. Evaluation of periodontal parameters in patients undergoing peritoneal dialysis or hemodialysis. Bayraktar G, Kurtulus I, Kazancioglu R, Bayramgurler I, Cintan S, Bural C, Bozfakioglu S, Besler M, Trablus S, Issever H, Yildiz A.

- 19) *J Ren Care*. 2013; 39: 208-13. The oral health status of patients with renal disease in central India: a preliminary study. Tiwari V, Saxena V, Bhambhal A, Tiwari U, Singh A, Goud S.
- 20) *J Clin Exp Dent*. 2017; 9: e207-e210. Oral manifestation and salivary changes in renal patients undergoing hemodialysis. Honarmand M, Farhad-Mollashahi L, Nakhaee A, Sargolzaie F.
- 21) *J Indian Soc Periodontol*. 2015; 19: 297-301. Oral and salivary changes in patients with chronic kidney disease: A clinical and biochemical study. Anuradha BR, Katta S, Kode VS, Praveena C, Sathe N, Sandeep N, Penumarty S.
- 22) *Clin Oral Investig*. 2015; 19: 1973-80. Role of saliva in the caries experience and calculus formation of young patients undergoing hemodialysis. Andrade MR, Salazar SL, de Sá LF, Portela M, Ferreira-Pereira A, Soares RM, Leão AT, Primo LG.
- 23) *Nephrol Dial Transplant*. 2009; 24: 2439-45. The correlation between dental calculus and disturbed mineral metabolism in paediatric patients with chronic kidney disease. Davidovich E, Davidovits M, Peretz B, Shapira J, Aframian DJ.
- 24) *Indian J Nephrol*. 2013; 23: 125-9. Oral and salivary changes among renal patients undergoing hemodialysis: A cross-sectional study. Kaushik A, Reddy SS, Umesh L, Devi BK, Santana N, Rakesh N.
- 25) *Pediatr Nephrol*. 2012; 27: 1961-6. Dental calculus formation in children and adolescents undergoing hemodialysis. Martins C, Siqueira WL, Oliveira E, Nicolau J, Primo LG.
- 26) *Pediatr Nephrol*. 2008; 23: 619-24. Oral and salivary flow characteristics of a group of Brazilian children and adolescents with chronic renal failure. Martins C, Siqueira WL, Guimarães Primo LS.
- 27) *Oral Dis*. 1999; 5: 299-302. Renal hemodialysis patients: oral, salivary, dental and periodontal findings in 105 adult cases. Gavalda C, Bagán J, Scully C, Silvestre F, Milián M, Jiménez Y.
- 28) *Ann Periodontol*. 1998; 3: 197-205. The oral health status of individuals on renal dialysis. Naugle K, Darby ML, Bauman DB, Lineberger LT, Powers R.
- 29) *Rev Med Chil*. 2008; 136: 741-6. Oral health in Brazilian patients with chronic renal disease. Souza CM, Braosi AP, Luczyszyn SM, Casagrande RW, Pecoits-Filho R, Riella MC, Ignácio SA, Trevilatto PC.
- 30) *Nephrol Dial Transplant*. 2009; 24: 2439-45. The correlation between dental calculus and disturbed mineral metabolism in paediatric patients with chronic kidney disease. Davidovich E, Davidovits M, Peretz B, Shapira J, Aframian DJ.
- 31) *Hua Xi Kou Qiang Yi Xue Za Zhi (West China Journal of Stomatology)*. 2017; 35: 155-16. Oral health status of patients undergoing hemodialysis: a Meta-analysis. [Article in Chinese; Abstract available in Chinese from the publisher]. Xi W, Bo H, Haiyang P, Chang L, Jinlin S, Ming T.
- 32) *J Periodontol*. 1992; 63: 871-5. Erratum in *J Periodontol* 1993; 64: 239. The effect of certain systemic medications on oral calculus formation. Turesky S, Breuer M, Coffman G.
- 33) *Biomed Res Int*. 2014; 569675. doi: 10.1155/2014/569675. Dental calculus is associated with death from heart infarction. Söder B, Meurman JH, Söder PÖ.