

歯磨剤のはなし -特にフッ化物配合歯磨剤-

元東京医科歯科大学大学院

う蝕制御学分野 特任講師

中嶋省志 (2016年春作成)

【本稿の目的】

歯磨剤を使ったブラッシングは、国民が毎日使用する習慣であり、口腔の保健を意識する基本行為である。にもかかわらず歯磨剤について歯科大学での教育は、必ずしも系統だてで行われてはいないようである。本稿は、これから歯磨剤について詳しく知りたい歯科学学生、歯科衛生士および日常の臨床で患者からの質問に対して、より適切に答えたいとお考えの歯科医師を念頭に書かれたものである。従って必ずしも一般の患者にとって分かりやすい内容とはなっていないが、歯科専門家として歯磨剤に関するコアの知識であると筆者は信じている。これを専門家として読み砕いて患者への説明の一助になれば幸いである。

本内容の大部分は入手可能な文献や資料をもとに書かれているが、文献には書かれていない、本筆者が企業で経験した内容も一部含まれている。

【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）の関係者の方々とはいっさい関わりはない。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。

【筆者の略歴】

1975年3月：金沢大学大学院 化学修士課程を終了

1975年4月：ライオン株式会社に入社（定年まで口腔分野の研究職に従事）

1986年～1988年8月：米国 Forsyth Institute に留学 Biomineralization 部門の Dr. Moreno に師事

2004年4月～2009年3月：九州大学大学院歯学研究院 連携講座客員教授に在籍（企業社員との兼務）

2010年9月：ライオン株式会社を定年退社

2010年10月：東京医科歯科大学 う蝕制御学分野に入局（特任講師）

2015年3月：同分野を退局（以降1年間は非常勤講師）

2016年3月：非常勤講師を退任

【目次】

- 第1章 緒論
- 第2章 歯磨剤の基本的機能
- 第3章 種々の口腔商品とその機能
- 第4章 歯磨剤の販売量と使用量
- 第5章 歯磨剤の組成とその役割
- 第6章 歯磨剤の薬事的側面
- 第7章 歯磨剤の有効性の担保 -日米の比較-
- 第8章 フッ化物によるう蝕予防効果のメカニズム (概要)
- 第9章 フッ化物配合歯磨剤のう蝕予防効果
- 第10章 エビデンスが得られにくい背景
- 第11章 先進国でう蝕が減少したことに対する F 歯磨剤の評価

第1章 緒論

歯磨剤（ハミガキザイ）は、薬事法で定める薬理的効能と消費者の嗜好性の両面を合わせた日用品である。そのため薬事法という規制の枠内で商品が生み出される一方で、歯磨剤に対する嗜好性が時代の流行や価値観に影響され、時代ごとに様々な歯磨剤が新しく発売されつつ、既存の歯磨剤が市場から消えていく宿命にある。例えば、現在人気のある美白歯磨剤や口臭防止歯磨剤は、かつて筆者が勤務していた会社によって少なくとも40年前にはすでに発売されていた。しかしその後、う蝕や歯周病予防の歯磨剤に人気に移った経緯がある。その中であって薬理的効能は時代ごとに大きな変化はなく、歯磨剤の存在意義の基本であるといえる。

歯磨剤が薬理的効能の側面から学術的に取り扱われた歴史は意外に古く、PubMedで調査すると最も古い論文は1945年（昭和20年）に米国で発表されている¹。その内容は、フッ化物を含む歯磨剤（以下、F歯磨剤）を使用した場合のう蝕予防効果である。これまでに（2016年4月現在）、PubMedに掲載された歯磨剤（dentifrice, toothpaste）に関する論文の総数は、6485件にのぼる。その多くは欧米での研究であり、毎年あらたに研究発表が追加されている。

このように欧米では、古くから現在まで歯磨剤の有効性（特にF歯磨剤）と安全性について、科学的側面から高い関心があった。このことから「欧米の研究者では、一般生活者が使用する歯磨剤に対して学術面からの責任を持つべきである」とする良き伝統が引き継がれているのではないかと筆者は考えている。

これに関連して、「歯磨剤の使用は口腔の健全性を維持していく上で有用である」と認定する国際的な機関が複数存在する。ISO (International Organization of Standard) と FDI (Federation Dentaire Internationale) である。前者では1995にISO 11609として登録され、そこには安全性を担保する物理的・化学的評価法のリストが記載されている。主な試験項目は、1) 全フッ化物濃度の測定、2) 鉛などの重金属の測定、3) アルカリ度の測定（粘膜への影響）、4) 酸性度の測定（硬組織の脱灰）、5) 細菌汚染の検査、6) 歯の摩耗試験（RDA：後で詳細）、8) 酸発酵性の糖質の検査、以上の7項目である。一方、後者では世界中

から歯科研究者、歯科医、産業界の代表者が集まり、歯磨剤の有用性を評価するガイドンスを作成し、これを国際雑誌に公表した²。

第2章 歯磨剤の基本的機能

主な口腔疾患はう蝕と歯周疾患であり、これらが歯の喪失原因の大部分を占める³。しかしこのような疾患以外に、口臭やステイン付着あるいは歯石は日々の生活に何らかの悪影響を及ぼし、特に口臭やステインは人によっては心理的悩みとなる場合があるという。これらの悪影響を除くことも歯磨剤を使用する重要な目的である。ステイン付着の場合を除き、これらの不具合の原因はプラークであることは周知のことである。一方ステイン付着のメカニズムはまだ不明の点が多く残されているが、発表された研究自体は極めて少ない。ステインは疾患とは言えないので、大学での研究が少ないことがその原因のひとつかみ知れない。最近になって歯が白くみえること（審美性）への消費者の希求がこれまでに高くなくなり、メカニズムの解明が待たれる。

歯磨剤の基本機能は、口腔疾患の予防や口臭・ステイン付着・歯石形成の防止のための有効成分の有無にかかわらず、プラークとステインの物理的除去である。この機能はハブラシの使用とあいまって主に研磨剤（あるいは清掃剤）という成分が担う。なお研磨剤については第5章で詳しく述べる。具体的には、研磨剤を含む歯磨剤と一緒に歯磨きを続けることでステイン付着を防止できる。もしハブラシだけで歯磨きを続けると、数週間以内で歯面が褐色を呈する。しかし研磨剤を含む歯磨剤と一緒に歯磨きを続けると、一旦付着したステインでも除去できる。これらの事実についての公開された研究論文はほとんどなく、筆者らが企業内で歯磨剤の研究を行っているときに確認された事実である。

一方、研磨剤が歯を削るのではないかという懸念が前々から存在している。たぶんこれは、歯磨剤が日本ではじめて市場に発売された頃の商品に粒子の粗い研磨剤が使用されたことによると思われる。現在では、そのような研磨剤は使用されていない。それにもかかわらず、そのことが知らされることなく現在まで引き継がれてきたのではないだろうか。最近になって、あらためてその懸念（研磨剤で歯が削られる）に関心が集まった。その背景に飲食物への嗜好性の変化と健康志向があると思われる。すなわち若者のあいだでコーラなどの炭酸飲料の人気、そして健康志向の高い女性や中年層で酔を含む調理品やレモンなどの酸味を含む果物あるいはビタミンCなどのサプリメントの人気である。筆者らが実施したインビトロモデルでは、歯磨剤と一緒に健全エナメル質を数十回ブラッシングしても、ナノレベル（1 μm の 1000 分の 1）の長さを検出できる精密機器を用いても摩耗は有意には検出できなかった。しかし炭酸飲料などの酸性飲料に数分間浸漬後では、歯質の硬さが低下して一定レベルの摩耗を検出した⁴。この摩耗は、酸性飲料による脱灰と歯磨剤による物理的摩耗の両方の影響として検出される。インビトロのモデル実験で酸性物質の影響を評価する場合、エナメル質に過剰な脱灰を与えて結論を引出している可能性も配慮しなければならない。一方、臨床的に観察されるエナメル質の摩耗（tooth wear）は長い期間をかけて起こり、酸蝕によらない物理的摩耗（咬耗など）も含まれているはずである。我々が、酸性物質を含む飲物やサプリメントを摂るかぎり一定程度の酸蝕は避けられない。従って不必要に引起こされる酸蝕を最小限にとどめるには、これらの摂取方法の改善（だらだら口に含まない、歯面への直接の接触を少なくするなど）と適切なブラッシング方法が重要と思われる。また野菜やくだものにも有機酸が

含まれており、うまみの重要成分である。食生活のバリエーションを楽しみつつ、生涯酸蝕による問題のないエナメル質を維持するには、今後の長期の研究がまだまだ必要であろう。

実は、このような食習慣の変化が起こる前から楔形欠損（non carious cervical lesion または NCCL と略す）と歯磨剤との関連性が指摘されてきた⁵。現在でもその原因について様々な仮説（摩耗、酸蝕、咬耗、アブフラクション）が提起されているが、これらの要因が複合的に関与しているとの考え方が一般的である⁶。歯磨剤の本来の機能であるステイン付着を防止し、かつプラークを除去するのに歯質が摩耗するほどのブラッシング圧は必要ない。歯磨剤製造業者は、適切なブラッシング方法で使用してほしいと消費者に呼び掛けている。このように歯磨剤で歯が削れるのではないかとの問題は、物理的磨耗も含んだ複雑多岐な現象であり、すべてを網羅することは本章の域を超えている。今後も学術的に注意深く精査し、歯科専門家は消費者に正しい情報を伝える必要がある⁷。

歯の研磨性は RDA 法（Radioactive Dentin Abrasion）として国際的に取り決められており、これが研磨性の指標となる⁸。RDA 値は象牙質に含まれる放射性安定リンを放射化し、規格化された一定の条件下で象牙質をブラッシングし、得られた微量な象牙質粉末中の放射化リンを放射能測定器で計測した値である。ISO 規格ではこの値を 250 以下にするよう定めている。現在、日本および欧米で市販されている通常の歯磨剤の RDA 値は、150 以下の歯磨剤が主流となっている。

ここで RDA 値とステインの付着防止との関係をインビトロで検討した欧州での結果を紹介する⁹。研究者らは、1995 年に欧州で購入可能な 41 種類の市販歯磨剤を集め、まず RDA 法による象牙質研磨性を評価した。ついで紅茶ステイン付着法（ペリクルで被覆されたエナメル質を紅茶で処理して人工的なステイン付着を起こさせる方法）にて作製した試料を、規格化された方法で市販歯磨剤とハブラシで刷掃し、歯面の明度（ステイン除去力）を評価した。その結果、① ほとんどの歯磨剤では 200 以下の RDA 値でその多くは 80 以下であった。② 図 1 に示したように、RDA 値とステイン除去力の相関性は必ずしも高くなかった（相関係数 $r=0.66$ ）。これは、物理的作用による研磨性だけがステイン除去力に関与するのではなく、歯磨剤に含まれているその他の成分（例えばトリポリリン酸塩など）による化学的作用も関与していると推察された。

確かにトリポリリン酸塩のような縮合リン酸塩には、ステイン付着を抑制する効果が認められているが、付着を完全に防止することはできない。現時点では一定量の研磨剤が必要とされる。従って無研磨歯磨剤を使用しながらステイン付着の抑制も望むのであれば、通常の歯磨剤を週に数回使用することも良い方法と思われる。このように現在市販されている歯磨剤の研磨性は、ステイン付着の抑制機能と低研磨性と両立できるよう配慮

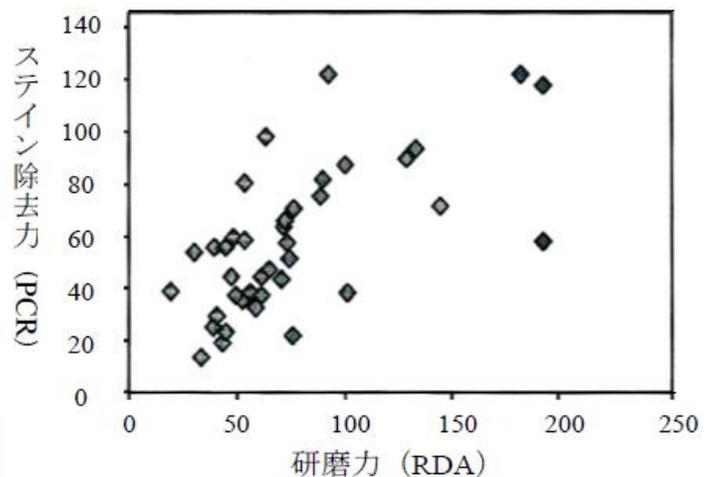


図1. 歯磨剤に配合された研磨剤とステインとの関係

して製造されている。

もう一つの基本機能であるプラークの物理的除去に研磨剤が有効であることは確かであろうか。実はプラークの再成長（regrowth）の抑制に有効であるとする研究報告がある。すなわち研磨剤を含む歯磨剤と一緒に歯磨きをすると、歯ブラシのみで歯磨きをした場合より、一定時間後のプラークの再成長が約27%抑制されたという¹⁰。そのメカニズムは、研磨剤による物理的除去と、それに加えて物理的に除去されたプラーク細菌が歯面に再付着にないように作用する界面活性剤のはたらきで、プラークの再成長が抑制されるというものである。この場合、厳密には研磨剤のみの効果とはいえないが、少なくとも歯磨剤との併用がプラークコントロールに有効であるといえそうである。近年では、歯磨剤にプラーク抑制剤（トリクロサン、セチルピリジウム塩化物やSnF₂などの抗菌剤）を積極的に配合することで、さらにその効果を高めた歯磨剤が主流となってきた。プラークを抑制することで、歯肉炎の抑制効果も高くなった¹¹。

さらに研究者らによる研究成果と消費者の様々なニーズにこたえて、最近では研磨剤を含まない無研磨歯磨剤が市販されるようになった。例えばフッ化物を含む無研磨歯磨剤（ジェルタイプ）では、特に就寝前に使用するよう勧められている。歯を磨いた後、フッ化物が口に残りやすくするため口漱ぎを1回と少なめとしている。そのため低発泡性・低刺激性の使用感となっている。就寝中は唾液の分泌・還流がほとんどないため、フッ化物は歯面に残りやすい。こうして寝ているあいだに、歯質へのフッ化物イオンの取り込みや再石灰化を促進する効果が期待できる。また象牙質知覚過敏の緩和を訴求した歯磨剤では、ほとんど商品では低研磨性を採用している。

第3章 種々の口腔商品とその機能

現在、量販店で見られる歯磨剤には種々の予防機能（う蝕、歯肉炎、ステイン、歯石、知覚過敏、口臭）を高めるために適当な有効成分が配合したものが主流となっている。

う蝕予防ではフッ化物（フッ化物ナトリウム：以下NaF、モノフルオロリン酸ナトリウム：以下MFP）が主軸となるが、プラークの不溶性グルカンを溶解したり付着を抑制したりする作用のある酵素（デキストラナーゼ）を配合した商品もある。

プラーク抑制・歯肉炎抑制には、おもに殺菌剤が使用されている。トリクロサンは以前から石鹼などにも配合されている物質で、非イオン性で水に溶けにくい性質であるが、活性剤などと併用して水に溶けやすくして配合されている。セチルピリジニウムクロライド（略してCPCと表記されることもある）は陽イオン性の界面活性剤の一種で、これを配合する場合、陰イオン性の歯磨剤成分（例えば、界面活性剤であるラウリル硫酸ナトリウム）と結合して失活してしまう。イソ-プロピルメチルフェノール（略してIPMP、あるいは別名のビオゾールと表記されることもある）は、非イオン性の抗菌性物質である。前述の殺菌剤と比べて必ずしも高い殺菌作用はないが、非イオン性のためプラークの内部深くまで浸透して、深部に生息する細菌を殺菌するのに有効とされる¹²。しかし一般に活性剤と併用すると殺菌剤の効果に悪影響がでる。そこで各企業はこれらの殺菌剤の活性を維持したまま配合できるよう、様々な技術開発をして商品を開発している。これらの技術は特許として公開される場合がほとんどであるが、いわゆるノウハウとして企業内に蓄積されることもある。

以上の殺菌剤ないし抗菌剤は、日本の商品では広く使用されているのに対し、ヨーロッパでは亜鉛化合物（主にクエン酸亜鉛）を配合した商品も見られる。亜鉛化合物には殺菌・抗菌作用があり、その作用にもとづく歯肉炎予防と口臭予防効果が認められている。さらに亜鉛化合物には石灰化を抑制する作用もあり、歯石抑制歯磨剤の有効成分としても配合されている¹³。

歯石抑制の有効成分は、主に縮合リン酸塩が使用されており、それらはピロリン酸塩（正リン酸イオンが二つ縮合）、トリポリリン酸塩（正リン酸イオンが三つ縮合）、ポリリン酸塩（正リン酸イオンが三つ以上縮合）などが使用されている。これらの負の電荷を有する縮合リン酸イオンは、歯石の主成分であるアパタイト類似物質のCaサイト（正に帯電）に静電的に付着して、その結晶成長を抑制する。クエン酸亜鉛の作用メカニズムは縮合リン酸塩とは異なり、正の電荷を有する亜鉛イオンがアパタイト類似物質のリン酸サイト（負に帯電）に付着してその結晶成長を抑制する¹⁴。

歯石は歯肉炎や口臭あるいは審美性と深く関係しているにもかかわらず、日本では歯石予防の歯磨剤は消費者には人気を博しているとはいえない。歯石に関して学界での研究発表も少なく、歯科専門家のあいだでも「歯石は予防できる」ことを知る専門家は少ないのではないだろうか。かつて筆者が勤務していた会社でも歯石予防の歯磨剤を発売したが、予想外に反響は小さかった。そのため短期間で発売を中止した経緯がある。かたや欧米では多くのブランドで歯石予防機能をうたった歯磨剤が市販されていることとは極めて対照的である。米国ではすでに1960年代に歯周疾患との関連性で歯石研究が盛んであった。その後う蝕が多発するようになり、1970年代には衰退して多くの研究や商品はう蝕予防に傾斜した。しかし1980年代に歯周疾患との関連性の見直しが起こり、再び歯石予防歯磨剤のブームが起こり現在に至っている。なぜ日本では歯石予防歯磨剤に人気がないのか不思議である。

歯石の形成メカニズムは十分解明されていないが、これを予防することのベネフィットは数多い。第1に、上述したように歯肉炎予防につながる¹⁵。たぶんこれは、歯石が歯面に残ったままだとプラーク細菌の除去が不十分となりプラークのregrowthが速くなることによると考えられる。歯石を電顕で観察すると、微細な穴が無数に存在し、一旦そこに入り込んだ細菌はブラッシングだけでは除去できないので、そこが細菌の棲息場所になっている可能性がある。第2に縮合リン酸塩が配合された歯石抑制歯磨剤を使用すると、歯石形成量そのものも少なくなるが、柔らかい歯石となる。そのため歯科衛生士がスクレーリングをする時の負担（手先の力やストローク回数など）が少なくなると同時に、患者への負担も軽減される。患者にとって口をあけたまま長くスクレーリングを受けるのはけっこう苦痛である。またスクレーリング回数が少なくなるので、健全象牙質を過剰に削るリスクが減少し、歯の破折や知覚過敏の減少にもつながる¹⁶。

ここで一つの疑問が残る。歯石予防の有効成分である縮合リン酸塩は、アパタイトの石灰化を抑制する作用を有する。一方、フッ化物イオン（F⁻）は再石灰化を促進する。この両方の有効成分が配合された歯磨剤が世界中で売られている。どちらかの有効成分が他方の効果に悪影響しないだろうか。複数の臨床試験の結果、う蝕予防と歯石予防の両立の効果が確認された¹⁷。ではなぜ両立が可能なのか。現在、その両立のメカニズムは必ずしも明らかになっていない。

以前から、う蝕の少ない人は歯石あるいは歯周疾患が多いのではないかと、との俗説がある。最近になって、F歯磨剤のう蝕予防効果を評価した臨床試験で臨床試験の期間中、歯石が多くできる被験者ではう

蝕の発症は少なかったとの報告がある¹⁸。この結果はどうもこの俗説を支持しているようである。両者のメカニズムを考えても、一定の関連性はあるだろうと推察される。

ステインの付着抑制には、前述の歯石抑制成分である縮合リン酸塩が有効であることが知られている。詳しい抑制メカニズムは分かっていないが、いくつかの仮説が提案されている。そのひとつは、歯質アパタイト表面に吸着しているペリクルが飲食物の影響で変性してステイン化すると考えられているが、縮合リン酸イオンがそのステインをアパタイト表面から引きはがすとする仮説である¹⁹。

象牙質知覚過敏を緩和する歯磨剤は、薬理的効能を訴求する歯磨剤としては日本では新しいカテゴリーであった。発売以前（1990年頃）、欧米ではすでに数%のマーケットシェアを占めていた。そこで筆者らは当時の厚生省に働きかけて、このカテゴリーの商品の市場導入を図った経緯がある。知覚過敏を緩和するには、古くからふたつのアプローチが知られている。象牙細管の開口部の狭窄と痛覚神経の鈍麻である。前者については様々な薬物が報告されている。日本では乳酸アルミニウムなどが、後者に対しては硝酸カリウムが配合されている。最近では保有歯を多く持つ高齢者人口が増加し、また酸味を含む飲食物の摂取が好まれることから、知覚過敏の症状を訴える人が多くなってきた。これを受けて各企業は、このカテゴリーの商品の強化を計っている。

口臭を防止する歯磨剤にはかなり長い歴史がある。その歴史の中で何回かのブームがあり、現代はより清潔感が好まれる時代背景を反映して消費者に人気の商品である。しかしながら口臭は口腔疾患とはみなされていないため、ステインの場合と同様、歯科学界での研究は極めて少ない。口臭の由来は、プラーク、歯石、唾液、歯周ポケット、胃、舌苔など、様々な部位が考えられているが、最も多く口臭を発する部位は舌苔といわれている。そこでは口臭の原因となるイオウ含有物質が舌苔に棲息する細菌によって揮発性イオウ物質に代謝される。従って、効果的な口臭防止には、舌苔の物理的清掃や細菌の活性や揮発性物質への代謝を抑える成分を歯磨剤に配合することであろう²⁰。

このように種々の薬用成分が配合された歯磨剤が販売されている。最近の商品では効能訴求として単独の効果より、複数の効果を訴求した商品が多くなっている。その結果、商品の機能特徴があいまいになり、消費者にしてみればどの商品を選んだらよいか戸惑うことが多くなったように思える。

第4章 歯磨剤の販売量と使用量

平成26年度の出荷実績について、日本歯磨剤工業会に記載されている報告から主な数字を見てみる。歯磨き類全体（歯磨剤、液体歯磨剤、洗口剤）の総量は87,644トン（うち歯磨剤は46,002トン）、金額では約1,164億円（うち歯磨剤は約877億円）となった。このうち、金額ベースで液体歯磨剤が12.1%、洗口剤が12.5%、合計24.6%となり、大半は歯磨剤（75.4%）で占める。これを前年実績と比較すると、総量では2,296トン（+2.7%）、金額では約103億（+9.7%）の増加であった。この増加（出荷総量と金額）の背景として、人口減少にもかかわらず国民の口腔衛生の意識の高まりにより、歯磨きをする回数が増えていること、および高価格帯の商品の購入が増えていることが考えられる。ちなみに歯ブラシの出荷額は、小規模の製造会社が多数存在するため、筆者には正確な額が把握できないが、おおよそ500億規模ではないかと推察される。

これらの数値をもとに、日本人（約 1.2 億人として）ひとりが、1 日に使う歯磨剤の量とその費用を概算すると、約 1.1g（金額では約 2.0 円、歯ブラシ込みでは約 3.1 円）となる。1 日 3 回歯磨きをするとした場合、1 回に 0.4g 以下（金額では 0.7 円程度）となる。一般に購入金額は出荷金額より多いので、実際にはこの金額よりやや多くなる。歯磨剤が日々の口腔保健の維持のため、大きな役割を果たしていることは周知のことであるが、それにしてもこのような少額（おそらく年間で 1000 円以下）であることは驚くべきことである。もし人類が歯磨きという習慣を身に着けなかったら、口腔疾患の治療に膨大な医療費を費やすことになったであろう。

第 5 章 歯磨剤の組成とその役割

歯磨剤は様々な成分を配合してつくられている（表 1）。それらの成分は基本成分と薬用成分に分類される。基本成分は、下記に述べるように歯磨剤にもとめられる物理的・化学的特性を満たすために配合されている。

表1. 歯磨剤の成分とその作用（ペーストタイプ）

	成 分		作 用	配合量(%)
薬用成分	フッ化物 抗炎症剤 殺菌剤 酵素など		薬用成分の個別機能による効能効果の発揮	適量
基本成分	研磨剤	リン酸水素Ca, 水酸化Al 無水ケイ酸, 炭酸Ca など	歯の表面を傷つけず、歯垢やステインなど歯の表面の汚れを落とす	10 ~ 60
	湿潤剤	ソルビトール, グリセリン など	歯磨剤に適度の湿り気と可塑性を付与	10 ~ 70
	発泡剤	ラウリル硫酸Na など	口中に歯磨剤を拡散させ、口中の汚れを洗浄	0.5 ~ 2.0
	粘結剤	カルボキシメチルセルロースNa アルギン酸Na, カラギナン など	粉体と液体成分を結合させ、保型性を与え、適度の粘性を付与	0.5 ~ 2.0
	香味剤	サッカリンNa, メントール ミント類 など	香味の調和, 爽快感と香りづけ	0.1 ~ 1.5
	保存料	パラベン類, 安息香酸Naなど	変質の防止	~ 1
	着色剤	法定色素	歯磨剤の外観の調整	~ 0.1

例えば歯磨きチューブの口から歯磨剤の中身を出すとき適度な硬さで一定量が取り出せること、中身を出したとき固体成分と液体成分が分離していないこと、糸を曳くこと（曳糸性）なくキレがよいこと、歯磨剤を取り出したとき歯ブラシの毛束の中に歯磨剤が沈み込まないこと、歯ブラシの毛束から垂れ落ちない適度な粘り気があること、歯磨剤の表面に光沢があること、適度な泡立ちがあることなど。そしてこのような好ましい物理的・化学的特性は数年の長期に渡って安定でなければならぬことが必須である。このような特性は、表 1 に示した種々の基本成分の配合割合やその成分のグレードの組み合わせにより大きく異なる。またその組み合わせが異なると使用したときの味や渋み、香りあるいは舌触りなど（これをここでは使用感という）にも多大な影響を及ぼす。この使用感は消費者の好みを大きく左右

し、売り上げにも影響する。そのため各企業は長年の経験をもとに、独自の工夫をして消費者に好まれる商品開発を行っている。

<A. 基本成分>

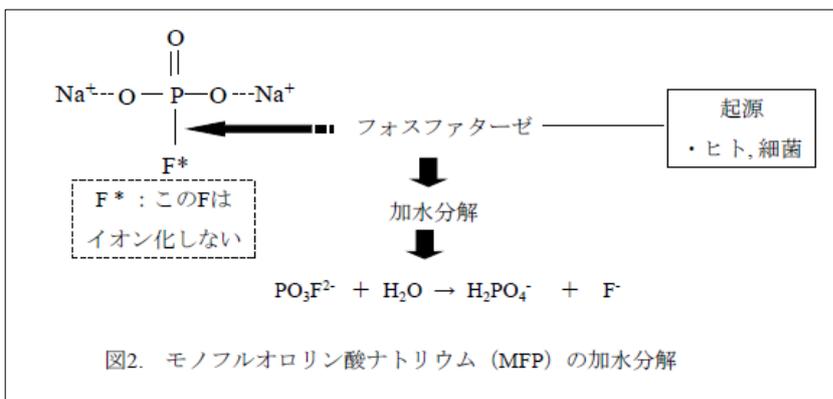
○研磨剤

基本成分のうち研磨剤は歯の表面をできるだけ傷つけないよう、かつ歯垢やステインなど歯の表面の汚れを物理的に落とすために配合されている。主な研磨剤は、リン酸水素カルシウム、水酸化アルミニウム、無水ケイ酸、炭酸カルシウムである。これらの研磨剤には研磨性、使用感、フッ化物との相容性および原料単価の点で大きな違いがある。フッ化物との相容性とは、年月（通常3年）を経てもNaFがイオン化して存在していることをいう。この相容性は、F歯磨剤の効果を大きく左右する特性であるので、あとで少し詳しく解説する（「第7章 歯磨剤の有効性の担保：日米の比較」）。

歯磨剤に配合される代表的なフッ化物としてNaFが使用される。このフッ化物は水や唾液にすばやく溶けてFイオンを放つ。しかしカルシウムを含む研磨剤と一緒に歯磨剤に配合して時間がたつと、そのカルシウムと反応して水に溶けにくいフッ化物カルシウム（CaF₂）を形成する。するとイオンとして存在しているF濃度が極端に減少してフッ化物の活性を損ねる。同様なことは水酸化アルミニウムの場合でも起こりうる（フッ化アルミニウムの形成）。これまでの数多くの研究からフッ化物の効果は、水に溶存しているF濃度に依存すると考えられている。もう一方の代表的な可溶性フッ化物としてMFPが使用される。このフッ化物はリン（P）とFとが共有結合をしているので、MFP自身ではFを放出しない。従ってどの研磨剤とも反応することなく、MFPとして歯磨剤の中で溶けている。それでも、う蝕予防効果が発現する理由は、唾液やプラークに存在するフォスファターゼによってMFPはすみやかに加水分解されて（PとFの共有結合の分断）Fを放出するからである（図2）。

放出されたFは、NaFと同様な効果を発揮すると考えられている

21. 製造業者は、フッ化物との相容性の確保、使用感が好ましいこと、価格として受け入れやすいことなど歯磨剤の商品目的に合わせて、研磨剤の種類とフッ化物の種類（NaFとMFP）の組み合わせを使い分け



個別的に見ると、リン酸水素カルシウムには他の研磨剤と比べて渋みなどのクセはないが、比較的高価である。そのため使用感に優れた高価格帯の商品に使われる傾向にある。しかしながら上述したように同研磨剤に含まれるカルシウムのためNaFとの相容性に問題があり、NaFと同研磨剤とは一緒に使われることはない。リン酸水素カルシウムを配合する場合は、MFPが使用される。同様な化学反応が炭酸カルシウムの場合でも起こるので、MFPが使用される。炭酸カルシウムはリン酸水素カルシウムと比べて安価な原料であるため、価格を抑えた商品に広く使用されている。また炭酸カルシウムはアルカリ性を呈するので、アルカリ性で問題を起こす成分とは一緒に使用できない。例えば、ある種の香料はアル

カリ性で変性を受けるものがある。水酸化アルミニウムも炭酸カルシウムと同様な商品目的で使用される傾向にある。これら2つの研磨剤は、価格を抑えるため発展途上国でしばしば使用される。無水ケイ酸はかつてNaFとの相容性に問題があったが、原料業者や製造業者の努力で様々な改良されて優れた相容性のある研磨剤が入手可能となった。さらにこの研磨剤を改質して、粒子の大きさ、かたち、硬さなどの多彩な粒子物性を有した原料が開発され、歯質へのダメージ（傷や磨耗）を最小限に抑えつつ、ステイン除去に優れた特徴の歯磨剤の開発が可能となった。現在の消費者の多くは、欧米も含めて歯がキレイに（白く）輝くように見える歯磨剤を選ぶ傾向にある。無水ケイ酸は、フッ化物との相容性とステイン除去の両面から優れた研磨剤といえる。

○湿潤剤

歯磨剤に適度の湿り気と可塑性（粘土のように自由に形状を変えられること）を付与するために使用される。代表的な湿潤剤はソルビット（別名ソルビトール）とグリセリン（別名グリセロール）である。いずれも糖アルコールに分類される物質で、その分子に複数の水酸基（OH）を有しており、多価アルコールの一種である。この水酸基は歯磨剤中の水分子と水素結合を形成して水が簡単には蒸発しないようにはたらき、長期間にわたって適度な湿り気を付与する。またこの水酸基のため口中では甘味を呈する。この甘味のおかげで歯磨剤の使用感が良くなっている。この多価アルコールにキシリトールやエリスリトールも含まれる。これらの多価アルコールには、甘味（または清涼感を伴う甘味）に微妙な違いがあり、その特徴を生かして商品がつくられることもある。

○発泡剤（界面活性剤）

歯磨剤は唾液と混ざって均一なスラリーとなり、この時に泡もできる。この泡をもたらす成分が発泡剤である。代表的な成分は陰イオン系のラウリル硫酸ナトリウム（英語名：Sodium lauryl sulfate: SLS）またはドデシル硫酸ナトリウム（英語名：Sodium Dodecyl sulfate: SDS）である。これはラウリン酸の硫酸エステル化合物である（ナトリウム塩）。他にショ糖脂肪酸エステルやポリオキシエチレンステアリエーテルのような非イオン系の物質が使用されることもある。

実はこの泡には、口中の表面に付着してスラリーが口から簡単には垂れ出ないような作用もある。ちなみに発泡剤を配合しないでつくった歯磨剤で歯を磨くと、このスラリーが口から垂れて満足に磨くことができない（筆者の経験）。以前この泡が多くて歯磨きが十分できないとの批判があり、現在市販されている歯磨剤の多くは発泡剤の配合量が少ない傾向にある。

発泡剤の中には、発泡作用と抗菌作用を兼ね備えた活性剤がある。そのひとつはラウロイルサルコシンナトリウムと呼ばれる活性剤で、上述のラウリン酸とサルコシンのエステル化合物（ナトリウム塩）である。

発泡剤によってできた泡には、歯磨きをして取り除かれた汚れ（食物残渣、プラーク細菌、ステインなど）を包み込み、きれいになった歯面などの口中表面にこの汚れが再付着しない界面活性剤としてのはたらきもある。さらに水には溶けない油性の香料（後述）を均一に分散・溶解させる作用もある。

○粘結剤（増粘剤）

歯磨剤の主原料である研磨剤（粉体）と液体成分（水、湿潤剤など）を結合させ、歯磨剤に保型性と適度の粘性を付与するものである。主なものは、カルボキシメチルセルロース（ナトリウム塩）、アル

ギン酸ナトリウム、カラギナン、キサンタンガムなどである。これらはいずれも天然物由来である。これらの物質に共通する化学的特徴は、カルボキシル基や水酸基を複数有する水溶性高分子という点である。この特徴のため歯磨剤の水成分に容易に溶け、そして水や湿潤剤あるいは研磨剤表面と水素結合を形成して高い粘度を付与する。その特徴により歯磨剤のペーストとしての保形性が可能となる。これらの粘結剤には、酸性またはアルカリ性あるいは高い塩濃度でもその粘結性を発揮するものがあり、歯磨剤の商品特徴に合わせて使い分けられる。最近見かける研磨剤無配合のジェル状の歯磨剤では、この粘結剤が重要なはたらきをしている。

○香味剤

歯磨剤の原料の中には、不快な味を呈するものがある。これでは、積極的な歯磨き習慣の障害となる。その矯味剤としてサッカリンやメントール、ミント類などの香味が配合され、歯磨き後の爽快感が残るように配慮してある。香味剤には水溶性のものと油溶性のものがあり、油溶性の香料は先に解説した活性剤の作用で歯磨剤に均一に分散している。子供用歯磨剤には、くだものの味や風味を付与して子供が歯磨きに馴染むような工夫もしてある。一見、歯磨剤の薬理的効能とは無関係に考えられるかも知れないが、香味剤は嗜好性を高めることで歯磨き習慣の定着をはかる上で非常に重要なものである。多数の香味材をブレンドして商品特徴に合うように調香できる人は鋭い臭覚と味覚の持ち主であり、長い経験を経て務まる特殊業務である。

○保存料

歯磨剤は衛生管理と原料チェックの徹底した工場で製造されているが、歯磨剤に細菌が全く存在しないというものではない。ごく微量ながら存在するが、健康に何ら問題のないレベルである。しかしながら歯磨剤が製造され店頭で置かれて消費者に購入されるまで、あるいは歯磨剤が開封して使い切るまでのあいだに細菌が増殖する可能性はゼロではない。そのためパラベン類や安息香酸など抗菌作用のある成分が配合されている。これらの保存料は、一部の化粧品や加工食品にも使用されている。

<B. 薬用成分>

表2. 主な薬用成分とその作用およびその効果

医薬部外品の歯磨剤には、薬事法に基づき薬理的効能を訴求する根拠となる成分が配合されている(表2)。フッ化物として日本ではNaFとMFPが使用されている。抗炎症剤に分類されているものとしてはトラネキサム酸、イプシロンアミノカプロン酸、β-グリチルレチン

分類	化合物	作用および効果
フッ化物	フッ化ナトリウム	再石灰化の促進、歯質耐酸性向上
	モノフルオロリン酸ナトリウム	再石灰化の促進、歯質耐酸性向上
抗炎症剤	トラネキサム酸	抗プラスミン、出血防止
	イプシロンアミノカプロン酸	抗プラスミン、出血防止
	β-グリチルレチン酸	消炎、解毒、抗アレルギー作用
	ビタミンE	消炎、血行促進
	オウバクエキス	消炎
酵素	デキストラナーゼ(ライオンのみ)	歯垢の分解除去
殺菌剤	トリクロサン	殺菌効果
	ピオゾール(IPMP)	殺菌効果
	塩化セチルピリジニウム	殺菌効果
知覚過敏	乳酸アルミニウム*	象牙細管封鎖、痛み刺激の遮断
	硝酸カリウム	神経鈍磨作用、痛み刺激の遮断
ヤニトリ剤	ポリエチレングリコール	ヤニの溶解除去作用

酸、ビタミンE、オウバクエキスなどが使用されている。酵素剤としてはデキストラナーゼが、殺菌剤としてはトリクロサン、ピオゾール（IPMP）、塩化セチルピリジニウム（CPC）などが使用されている。知覚過敏予防剤としては乳酸アルミニウムと硝酸カリウムが、ヤニトリ剤としてはポリエチレングリコール（分子量が400）が使用されている。

フッ化物の場合で解説したように、これらの成分の中には化学的に活性であるため歯磨剤の基本成分と化学反応を起こしてしまい、また酵素のようにそれ自身化学的に不安定であるため活性を損ねることもある。各業者はこれら成分の活性を損ねることなく歯磨剤として製剤化することがもとめられている。

以上のように歯磨剤の製造には種々の原料を混ぜ合わせ、使用感に優れ、かつ有効性が損なわれていなく、両者が長期間にわたって変質しない組成物をつくることがもとめられる。そのため業者は数10（場合によってはそれ以上）の候補組成を作製し、これを様々な保存条件で長期に保存した後、使用感と有効性の評価を行い、基準に合格した組成を商品化している。

第6章 歯磨剤の薬事的側面

歯磨剤は化粧品と医薬部外品に分類される（少し紛らわしい表現であるが、薬用歯磨剤と表記してあるものは医薬部外品）が、いずれも薬事法によって管理された商品である。そのため業者は安全性の担保された原料を用い、雑菌や異物の混入のない厳しい管理のもとで製造しなければならない。また商品の薬理的効能訴を行う場合も、薬事法で許された範囲内での訴求となるよう厳格なルールに則って管理されている。その薬理的効能訴は、治療というよりは予防や衛生を目的にしたものである。ちなみに2014年度の日本歯磨工業会で公表した統計によると、販売個数・中味総量・金額とも約90%が医薬部外品となっている。以下にこれらの分類について解説する。

化粧品歯磨剤は、第5章で述べた基本成分だけで構成された製剤であり、表3に示した効能を宣伝広告することができる。これらの効能は化学的作用によらない機能であり、プラークや汚れ（飲食物由来の着色やタバコヤニ）の単なる物理的除去作用でもたらされる。

一方、医薬部外品歯磨剤には、表2に示した薬用成分（厚労省が承認）の一つまたは複数が配合されている。これら成分による化学的・生化学的作用によって効能・効果を宣伝広告することができる。なお医薬部外品の場合は、歯磨剤の名称、成分、分量、用法・用量、効能・効果、安全性などについて審査が行われ、予め承認を得たものが市場に流通されている（ただし既存成分のみで作られた場合は実質の診査なし）。

もし医薬部外品歯磨剤として新たな効能効果を宣伝広告しようとした場合、新薬と同様に中央薬事審議会の各調査会審議により、薬効成分の臨床試験成績、安全性、品質規格などの審査を受け、承認を得なければならない。最近では、このような審議を

化学的作用によらない機能 (単なる物理的除去作用)	化学的作用による機能
<p style="text-align: center;">化粧品</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 歯垢を除去する ・ 歯石の沈着を防ぐ ・ むし歯を防ぐ ・ 口臭を防ぐ ・ 歯のヤニを取る ・ 歯を白くする ・ 口中を浄化する 	<p style="text-align: center;">医薬部外品</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 歯周炎（歯槽膿漏）の予防 ・ 歯肉（齦）炎の予防 ・ 歯石の沈着を防ぐ ・ むし歯を防ぐ、またはむし歯の発生及び進行の予防 ・ 口臭の防止 ・ タバコのヤニの除去 <p>○その他厚生労働大臣の承認を受けた事項</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 歯垢の沈着の予防及び除去 ・ 出血を防ぐ ・ 歯がしみるのを防ぐ

表3. 歯磨剤の効能・効果の範囲

受けた事例はないが、過去の事例では、歯茎からの出血防止のためトラネキサム酸、プラークの形成を抑制する酵素（デキストラナーゼ）配合のう蝕予防歯磨剤あるいは象牙質知覚過敏を抑制する乳酸アルミニウム配合の歯磨剤の例などがある。

第7章 歯磨剤の有効性の担保 -日米の比較-

先に述べたように、日本で販売されている歯磨剤の約90%は医薬部外品であり、これに該当する歯磨剤では薬効成分の作用による薬理的効能が宣伝文句として訴求できる。その場合、その有効性を誰が担保するかが問われる。薬事法は国々によって様々に異なると思われ、おそらくその担保システムも異なると思われる。本章ではこの担保システムに関して情報が入手しやすい米国と比較する。というのも米国のシステムは、これまで多くの国の企業が参照としてきた経緯がある。その背景に米国には、医薬品の有効性と安全性を監視・監督する政府や公的団体の研究機関（アメリカ食品医薬品局：FDA、米国歯科医師会：ADA、疾病予防管理センター：CDC）が存在し、日本独自ではなかなか得られない安全性や有効性知見に関する情報を多数保有し、これらが世界に公開されているからである。

米国のほとんどの歯磨剤は、日本の厚労省に当たるFDAの管理下のOver-The-Counter（OTC）のカテゴリーの商品である。すなわち効果・効能を訴求する歯磨剤は、有効性が何らかの科学的根拠に基づいて製造された一般薬と同様の扱いである。日本でも2007年、日本OTC医薬品協会では大衆薬・市販薬から「OTC医薬品」（薬局・ドラッグストアなどで販売されている一般用医薬品）へと呼称を変更した。身近なものとして頭痛薬、胃腸薬や目薬などがOTCに含まれる。しかしながら、日本では医薬部外品歯磨剤はOTCには含まれていない。OTCが「治療」を目的にしているのに対し、医薬部外品が予防を目的にしていることを考えると、米国では歯磨剤がOTCの範疇であることが、担保システムに関して日米で大きな違いとなっている。

さらに米国での特徴は、ADAが主導する推奨制度の役割である。すなわちADAは歯磨剤の有効性と安全性を評価するガイドラインを設定し、企業がそのガイドラインに沿って評価し、得られた結果が規格値に合格すれば認証シール（ADAシール：図3）が付与される制度である。むしろADAシールがなくとも販売は可能であるが、米国の主な企業の商品には、ほとんどADAシールが付与されている。

筆者はこのADAシールの役割を以下のように、非常にうまく機能しているのではないかと考えている。消費者は、有効性と安全性に関して信頼のおける歯磨剤をこのADAシールの有無をもとに選ぶことができる。一方、企業は消費者に自社の歯磨剤を選んでもらえるよう信頼のおける歯磨剤の開発に努力する。この努力が、お互いに競合する企業のあいだで優れた商品開発を促す。一方でADAはこのような社会的活動と学術的活動を通して社会と学界で高い評価を得ることができる。ここでは特に筆者が長く携わってきたF歯磨剤の有効性に絞って概説する。

日本ではフッ化物濃度はFとして1000ppmを超えないことになっており、下限値の規定がない。しかし実際には、ほとんどの大手の市販歯磨剤での配合濃度は900から1000ppmの範囲内が多いようである。米国の場合、一般的な歯磨剤では下限は1000から上限は1100ppmまでであり、下限値を明記している。



図3. ADAシールについて

日本では新製品を発売する場合、フッ化物の有効性については公的機関による特段の審査はなく、各企業の自己責任において判断している。米国では ADA が規定する有効性に関するガイドライン（インビトロ試験法）に則った評価法にて、一定のレベルの結果が得られれば ADA シールが与えられる。このインビトロ試験法は、以下の解説のようにかなり厳格なデータを要求している²²。まず基本的にはすでに ADA シールが承認されている歯磨剤組成（いくつか存在している）と同様な化学組成であること、かつ下記の検査項目のデータも承認された歯磨剤のそれと同様でなければならない。

- ①全フッ化物濃度（可溶性と非可溶性の合計）の測定値が F として 1000 から 1100 ppm であること
- ②製造直後およびその商品の品質保証期間の終了時での”可溶性フッ化物濃度”が、同商品の表示濃度の 90%以上であること
- ③水 3 に対して歯磨剤 1 を加えた時に、1 分以内に同商品の表示濃度の 80%以上が水に溶解されること
- ④人工初期う蝕（エナメル質表層下脱灰）へのフッ化物の取り込み量が、ADA シール承認の歯磨剤と同等であること

これら 4 つの検査項目に関する詳細な試験法はネットで閲覧可能である。なお既存歯磨剤より「高い効果を訴求」したい場合は、別途、FDA モノグラフに記載の方法で 2 つの臨床試験を実施し、その優位性を証明したデータの提出が義務づけられている²³。

F 歯磨剤以外にも同様な有効性ガイドラインが公開されている（歯肉炎予防、知覚過敏軽減、口臭予防、ステイン抑制など）²⁴。これらガイドラインに記載の試験法はすべて臨床試験の結果が求められている。しかし場合によっては、代理エンドポイント（surrogate endpoint）でも許されることがある。代理エンドポイントについては第 10 章で触れる。

第 8 章 フッ化物によるう蝕予防効果のメカニズム（概要）

筆者が若い頃（1970 年代）、F 歯磨剤にう蝕予防効果があるとは考えられないとする風潮が日本にはあった。当時の F 歯磨剤の市場占有率も 10%以下であった。当時信じられていた予防メカニズムは、比較的高濃度のフッ化物塗布剤を塗布することで、耐酸性のフルオロアパタイト（以下、FA）がエナメル質表層に形成され、これが酸による脱灰を防ぐというメカニズムが主流であった。従っていくら F 歯磨剤で歯を磨いても、そのあと直ぐに水で口を漱いでしまえば、大部分のフッ化物イオンは口から吐き出されてしまい、FA として安定に存在しないから予防効果は微々たるものと考えられていた。最近でも筆者が F 歯磨剤のう蝕予防効果について歯科医師や歯科衛生士を相手に口演をした時も、このような質問をしばしば受けたことから、今でも多くの専門家がそのように考えているかもしれない。以下に、FA 耐酸性説とは異なるメカニズムを紹介する。筆者は、このメカニズムにより F 歯磨剤の予防効果が説明できると考えている。

1980 年代の半ばになって上記のメカニズムに一石を投ずる論文が、筆者の留学先の研究グループから発表された²⁵。彼らは、プラーク内で酸が産生されている状態をビーカー内でモデル化した実験を行った。すなわち、プラーク内に存在するミネラルイオン（Ca²⁺、リン酸イオン）と同じような濃度のミネラルイオンと乳酸を含む pH4.3 の脱灰液を調製し、さらに表 4 に示す A) から G) の 7 種類の異なる濃度の F（0.004 から 1.004 ppm）を添加し、そこにヒトエナメル質試料を 3 日間浸漬した。3 日後、この試料が

ら薄切片を作製してその断面を顕微鏡にて脱灰状態を観察した。その結果を同表に示す。同表の「試料の数」とは各脱灰液にて使用したエナメル質試料の数である。「う窩」とはエナメル質表層に実質欠損を伴った脱灰病変、「表層下脱灰」とはエナメル質表層が残されたまま内部で脱灰が起こった病変、「脱灰なし」とは見かけ全く脱灰を呈しなかったものである。この順序は、脱灰の程度の順番と考えてよい。F濃度が最も低い場合(A)では、18試料のうち、16試料が「う窩」に2試料が「表層下脱灰」に、そして「脱灰なし」の試料は0であった。F濃度が少しずつ増していくと、「う窩」を呈した試料の数が減少し、その反面、「表層下脱灰」を呈した試料の数が増加した(BからE)。F濃度が0.504 ppm(F)に増加すると、10試料のうち8試料が「脱灰なし」となり、さらにF濃度が最大の1.004 ppm(G)に増加すると、12試料の全てが「脱灰なし」となった。

脱灰液	試料の数	F, ppm	う窩	表層下脱灰	脱灰なし	DS(FA)
A)	18	0.004	16	2	0	0.7
B)	15	0.009	8	6	0	1.6
C)	10	0.024	2	8	0	3.7
D)	10	0.054	1	9	0	8.3
E)	10	0.154	0	9	1	28.5
F)	10	0.504	0	2	8	96.8
G)	12	1.004	0	0	12	187.0

表4. エナメル質の脱灰に及ぼす低濃度フッ化物イオンの影響
脱灰液の組成 ; CaCl₂=11.7mM, KH₂PO₄=6.0mM, lactic acid=100mM, pH=4.3

これらの結果は、低い濃度のFでも、常時プラーク内に存在していれば脱灰は強く抑制されることを示唆している。実際、F歯磨剤を使用した直後の唾液やプラーク内でのF濃度は数10 ppmであるが、数時間後には0.1 ppm前後まで低下してしまう²⁶。しかし上記の研究結果は、0.1 ppm前後でもエナメル質脱灰をかなり抑制できることから、日々数回のF歯磨剤の使用により、う蝕予防効果が科学的に説明できることを示唆している。通常、一般の人ではプラークを完全にブラッシングで除去することは困難である(特に隣接面や交合面の深い溝)。ましてや子供の場合はそうである。F歯磨剤を使用すれば、磨き残しのプラーク内にも0.1 ppm前後の濃度のFは十分残存できる。このようなことから、必ずしも完全なプラーク除去ができなくとも、F歯磨剤を毎日使用することで、一定のう蝕予防効果が達せられると考えられる。

それでは、なぜそのような低濃度でも脱灰が抑制できるのか。下の図5で解説する。脱灰が起きるのは、エナメル質表面と接している液体(酸とミネラルイオンを含むプラーク液)がエナメル質アパタイトに関して不飽和であるからである。一方Fが存在すると、プラーク液はFAに関して過飽和になる。表4の右端に記載してあるDS(FA)は、FAに関する飽和度を定量的に計算した数値である。F濃度の増加とともに、その数値は上昇している。そのような状況下で

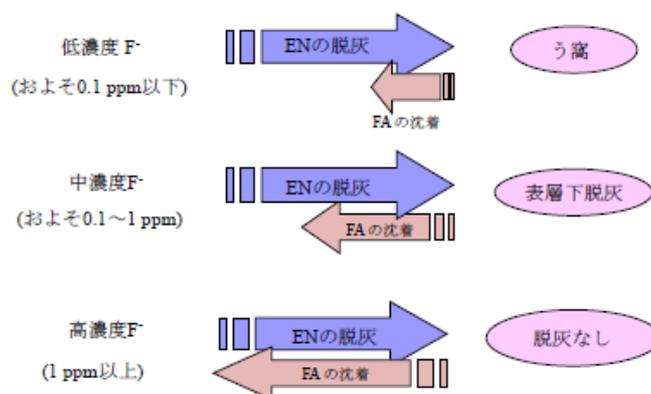


図5. F存在下でのエナメル質脱灰とFAの沈着との同時進行

は、一方でエナメル質アパタイトが溶解し、他方ではFAが沈着するという、「脱灰と再石灰化が同時に進行する」ということが起こっている。すなわちF濃度にかかわらず、エナメル質アパタイトは溶解するが、F濃度に応じてFAの沈着（再石灰化）が進む。図5においてF濃度が非常に低い場合は脱灰が優位となり「う窩」となり、F濃度が中程度の場合は脱灰と再石灰化が拮抗し「表層下脱灰」となる。そしてF濃度が高い場合は再石灰化が優位となり見かけ「脱灰なし」となる。我々がフッ化物による耐酸性効果と考えているのは、エナメル質アパタイトの脱灰によるミネラルの損失量とFによるFAの沈着量の“差”のことである。

それではFAは何の役割を果たしているのか。再石灰化によって形成されたFAは、エナメル質アパタイトと比較して溶けにくい。とはいえ酸には溶解する。Ogaardらは、4週間、プラークコントロールを全くしないヒトin-situ実験で、ヒトエナメル質とサメの歯（純粋なFA）と脱灰程度（ミネラル溶出量）を比較し、その程度は約1:0.59と報告している²⁷。また同様なin-situ実験でフッ化物洗口剤の効果も検討し、サメの歯と同程度の脱灰程度であったと報告している²⁸。これらの結果から次のようなことが考察される。FAは脱灰されて、Fをプラーク内に放出して上記のメカニズムで脱灰を抑制する（すなわちFの貯蔵庫の役割）。しかし一部のFはエナメル質から失われる。従ってエナメル質をすべてFA化すれば、う蝕は無くなる訳ではなく、失われるフッ化物は常に補給されなければならない。そのような意味で毎日F歯磨剤を使用する意義がある。

Fによる初期う蝕の再石灰化とは、通常はpHが中性の時（すなわち脱灰が起きていない時）に用いられる用語である。筆者らが行ったインビトロ実験でも、1ppmのFを含む人工唾液にエナメル質表層下脱灰を4週間浸漬すると十分な再石灰化が起きることを認めている^{29,30}。

むろん、F歯磨剤からエナメル質や象牙質に取り込まれたFも脱灰時にプラークに還流して脱灰を抑制することも起こっているはずである。また口腔粘膜にもFが吸着（一部吸収）され、これもプラークに還流して脱灰を抑制するのではないかとの議論もある³¹。

このように、低濃度のFでも持続的にプラークに存在すれば、脱灰の抑制と再石灰化の促進に有利に作用するとする考え方（メカニズム）は、今やフッ化物によるう蝕予防を研究している研究者の中では、広く受け入れられている。またこの考え方は、う蝕制治療後の充填物や予防シーラントにフッ化物を配合させた製品に生かされている。これらの歯科材料は、できるだけ長期間にわたってFが徐放されるよう設計されている。

なお紙面の都合で不飽和と過飽和の計算法や意味について詳細はここでは割愛したが、簡単にいうと主に溶液中のCa²⁺とリン酸イオン濃度（FAの場合はF濃度も）およびそのpHで決まる数値で、脱灰と再石灰化を支配するパラメータである。詳しくは筆者の解説書（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）を参照されたい³²。

第9章 F歯磨剤のう蝕予防効果

本節では、F歯磨剤のう蝕予防効果についてシステマテック・レビュー（Systematic Review）をもとに解説する。最近ではエビデンス（EBM：Evidence Based Medicine）にもとづいて医療（この場合、歯科医療）を行うという考え方が浸透した結果、過去に検討された様々な臨床成績をより科学的に検証する必要が

生じた。しかしながらこれらの臨床試験では、その実施方法（被験者の数・年齢、薬剤の投与方法、試験期間、比較対照の有無、盲検性、被験者のランダム化など）が科学的に十分満たされていない場合や異なっている場合が多々ある。臨床試験が科学的に実施されたかどうかの必要条件は、その臨床試験がいわゆる RCT 法（Randomized Controlled Trial）で実施されたかどうかである。例えば、F 歯磨剤のう蝕予防効果を評価する場合を考えてみる。第 1 に盲検性が満たされていること。具体的には、F 歯磨剤（試験群）と無配合配合（比較対照群）とのあいだで使用感や見た目には区別がないこと（被験者は自分がどちらの歯磨剤を使用しているか分からないこと）。また評価者に対しても被験者がどの歯磨剤を使用したか明らかにされていないこと。第 2 に被験者のランダム化が満たされていること。具体的には、臨床試験の実施前に試験群と比較対照群のあいだで被験者の年齢や性別、う蝕指数（DMFT/S）、歯磨き習慣などに有意な差がないこと。これらに加えて十分な被験者数と試験期間が確保されていること。さらに試験途中の脱落者が少ないこと、などが満たされていなければならない。

Systematic Review を行う場合、まず多数の臨床試験論文を集めその中から上記の事柄が満足されている研究論文だけを抽出する。次いで、被験者数と臨床試験の期間が異なる場合がほとんどであるため、メタアナリシス法とよばれる統計手法を用いて、う蝕指数の増加数に関して試験群と比較対照群とのあいだで有意差を検討する。これが認められた場合、比較対照歯磨剤に対する試験歯磨剤の予防率を推定する。

こうして得られた解析結果は、論文あるいはデータベースとして公開される。後者の代表的なデータベースの 1 つはコクラン・ライブラリー（Cochrane Library）である³³。ネットで容易にアクセスでき様々な情報が得られる。このサイトでは、F 歯磨剤以外にフッ化物塗布剤や洗口剤などの予防効果が開示されている。世界中の多くの研究者は、う蝕予防効果についてこのサイトで得られる情報を根拠としている。残念ながら、コクラン・ライブラリーには日本での研究論文は採用されていない。

フッ化物の予防効果に関して、コクラン・ライブラリーでは以下のような情報が記載されている。ただし被験者が子供と若年成人の場合のみの結果である。一般成人での臨床試験はほとんど実施されていないため大人での結果は得られていない。

- ・フッ化物製剤（歯磨剤、洗口剤、ゲル剤、バーニッシュ剤）の予防効果は、製剤の違いで有意差はなく、5～16 歳の子供で約 26%
- ・歯磨剤との併用による塗布剤の上乗せ効果は約 10%
- ・低濃度 F 歯磨剤（F として 500 ppm）の予防効果について、EBM とする確かなデータはない
- ・乳歯でのゲル剤の効果は確かめられていない
- ・ゲルと洗口剤を併用すると単独使用より高くなる
- ・フッ化物製剤の効果は水道水フッ素化地区でも確認されている
- ・管理下でフッ化物製剤を使用した方が予防効果は高い（+10%）

また雑誌に投稿された Systematic Review の例では³⁴、以下のような解析結果が示されている。

- ・プラセボ歯磨剤（フッ化物無配合）に対して 1000 ppm F 歯磨剤の予防効果は 24.9%（若年者）
- ・1500 ppm F 歯磨剤は 1000 ppm F 歯磨剤より 9.7% 高い（約 35%）

- ・ 1000 ppm F 歯磨剤を管理下で使用した場合、プラセボ歯磨剤に対する予防効果は 31.0%と高くなる（非管理下の場合、23.3%）
- ・ 乳歯での予防効果はエビデンスとして確立されていない
- ・ 大人での予防効果は研究されていない（エビデンスがない）

上でも述べたように大人での研究成果がほとんど存在しないのは、大人を被験者とした臨床試験の実施が困難であることによる。すなわち仕事を持っている人が、長い臨床期間のあいだに決まった時間に決まった場所での歯診査を受けることは実際上困難である。しかしながら、う蝕の発症メカニズムおよびフッ化物による作用メカニズムが大人と若年者とのあいだで異なるとは考えられないことから、大人でも予防効果が期待できるとする認識が学界の一般的見方である。

第 10 章 エビデンスが得られにくい背景

前の章で、システマテック・レビューで得られたエビデンスが、予防効果の判断基準となっていると述べた。多くの読者は、もっと身近なケースで個々のエビデンスはないのかと思われるでしょう。以下の研究例は、複数の研究報告がないのでシステマテック・レビューの対象とはならず、エビデンスとして確定されてはいないが、身近な疑問に答えた価値ある研究成果である。例えば、①う蝕予防効果に与える歯磨き回数や使用量の影響、歯磨き後の口漱ぎのしかたや回数の影響。これらの疑問に対して、1日の歯磨き回数や口漱ぎ回数と予防効果との関連性を研究した報告によると、F 歯磨剤の使用回数が多いほど、また口漱ぎの回数が少ないほど、予防効果が高かったとする研究報告がある³⁵。②10 数年ほど前から F 歯磨剤の使用後、口を漱がないことを奨励する研究報告が見られる³⁶。確かに口腔内（エナメル質、唾液、プラーク）の F 濃度が高く維持でき、高いう蝕予防効果が期待できる。一方で口を通常通りコップで漱いでも予防効果は大きくは変わらないとする研究報告もある³⁷。過剰なフッ素の飲み込みの心配や、口を漱がないことによる不快感を考えると、口を漱がない方法の是非については意見が分かれるところである。③歯磨きの方法として、i) 夜寝る前に歯磨きした方が、ii) 少量の歯磨剤（0.5g）より多めの量（1.5g）で歯磨きした方が、iii) 短い時間（30 秒）より長い時間（3 分）歯磨きした方が、より長くより多くの F が口腔に残るとの報告もある^{38,39}。このような研究結果から、できるだけ多くそして長くフッ化物イオンを口腔内に残す歯磨き方法や口漱ぎ方法がよいであろうと推察される。まとめると歯磨き回数が多いほど、口漱ぎ回数が少ないほど、また歯磨剤の量は多めで長く歯磨きした方が、高い効果が得られやすいと推察される。これらの研究は、多数の被験者の協力、多忙な研究者の長年にわたる臨床試験の維持、そしてこの試験を遂行するために多額の費用が必要となり、容易なことではない。

フッ化物の濃度や使用回数などについて素朴な疑問もある。F 歯磨剤では、どのような経緯で日本では 1000 ppm 以下であり、塗布剤では約 9000 ppm に決まったか。また 500 ppm F 歯磨剤に予防効果があるとするエビデンスはなぜ存在しないのか、あるいはフッ化物塗布の回数が少なかったら予防効果は減少するのか、など多数の疑問が残されている。しかしながらそれらの疑問に応えたエビデンスはない。それでは、そのような疑問に答える臨床試験を実施すべきではないかと思われるでしょう。残念ながら、臨

床試験の実施が困難な様々な背景があり、当分そのようなエビデンスは得られないかも知れない。その背景は以下のように推察される。

まずう蝕に至る期間が以前と比べてかなり長くなったことが考えられる。う蝕予防効果の臨床試験が多く実施された1970から1980年時代では、う蝕が比較的短期間（1から3年）で多発し、数100人規模の被験者数で試験群（フッ化物あり）と比較対照群（フッ化物なし）とのあいだで十分な統計的有意差を検討できた。その後、う窩に至る速度と罹患率が低下し、そのうえ被験者のあいだでう蝕保有指数の偏りがひどくなり、それまでの被験者数では1から2年の臨床試験期間では統計的に満足のいく結果が得られにくくなった。統計学者は統計的に満足のいく結果が得られるには、被験者数を数千人規模に増し、また臨床試験期間も2年以上に長くするよう勧告した。そうすると臨床試験を実施する上で様々な困難に遭遇する。まずその費用が億円単位にのぼり、歯磨剤業者は試験歯磨剤を商品化してもその売上げから得られる利益に見合わないと考え、臨床試験の実施を敬遠するようになった。仮にこのような臨床試験が金銭的に可能としても、多数の被験者数の確保が困難となること、長期にわたる被験者の管理に多大な労力が必要となること、ドロップアウトの増加などの理由からも臨床試験の実施はますます遠のいていった。

一方で被験者保護や臨床試験での不正防止の観点からも、臨床試験の実施が厳格な規則のもとで行われなければならないようになった。例えば被験者保護に関しては、比較対照としてフッ化物を使用しない群の設定は、被験者が不利益を被るとして許されなくなった。研究成果を投稿しても受理されない可能性がある。不正防止に関しては、GCP（Good Clinical Practice）に準拠して厳正に実施されなければならない。この制度は、国際的に合意された臨床試験の実施に関する基準で、日本の環境を踏まえて、厳正に治験が実施されるように厚労省により、省令（法律を補う規則）として制定されている。GCPでは治験を実施する医療機関や人の役割あるいは業務を詳細に決めており、治験を実施する場合はそれを厳守しなければならない。例えば、歯磨剤の製造・分配（試験群と比較対照群のコード化）の管理と記録の保存、その発送と回収および使用量の計量などの管理と記録の保存がもとめられている。同様なことが、臨床データや被験者の背景情報についてもいえる。このような事情から2000年代に入ると、先進諸国では臨床試験はほとんど実施されなくなった。

このような厳しい制約のため、臨床の場面で遭遇する疑問や患者からの素朴な質問に対するエビデンスは今後増えないであろう。このような時、どうすればよいのであろうか。エビデンスは存在しないかもしれないが、その疑問に答えようとした研究は存在するかもしれないので、まず専門家に尋ねるか自分で調査してみる。それでも答えが見つからない場合は患者を注意深く経過観察し、その記録と考察の経験の中から合理的な答えは見つかるのではないかと筆者は信じている。

2000年頃以降、例外的に実施された臨床試験は、米国企業による高濃度Fペースト（Fとして5000 ppm；これはOTCではなく処方箋薬）による根面う蝕の再石灰化効果の評価ではないか⁴⁰。これによると、平均年齢59歳を被験者とし1000 ppmペーストの使用群（比較対照群）と比べて、5000 ppmの使用群（試験群）において歯質の硬さの回復指数に関して3ヶ月後で約3.4倍、6ヶ月後で約2.0倍の高い再石灰化効果が得られたという（図5）。根面う蝕は、先進諸国での高齢化の進展や残存歯の増加に伴い、今後、知覚過敏歯磨剤と同様、大きな市場マーケットになると有望視されている。

先に臨床試験の実施が困難となった背景のひとつに、う窩に至る時間が長くなったと述べた。この問題はう蝕のスコアリング法にも問題があると指摘がある^{41,42}。以前は、う蝕は不可逆に進行すると考えられ、う蝕の診査はう窩の数 (DMFT,

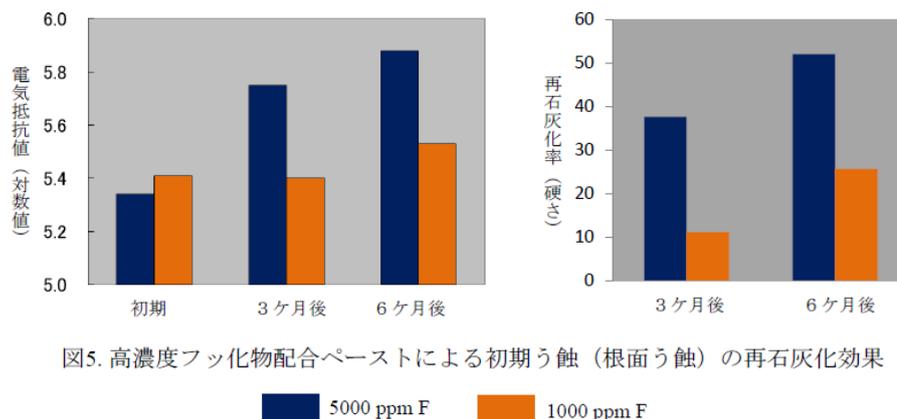


図5. 高濃度フッ化物配合ペーストによる初期う蝕（根面う蝕）の再石灰化効果

DMFS) または程度 (C1 から C4、欧米では D1 から D4) で行われてきた。こんにちでは再石灰化の重要性が広く認識され、う蝕予防を考える上で再石灰化可能な初期う蝕 (ホワイト・スポット) のコントロールを臨床試験のスコアリング法に採用すべきであるとの意見が出された^{41,42}。この考え方は、疾病の治療・予防行為の成果の評価法であるエンドポイント (True endpoint : 真のエンドポイント) か、それともサロゲート・エンドポイント (Surrogate endpoint : 代理のエンドポイント) かの議論に通じる。True endpoint は、治療・予防行為の結果、その成果を患者が感じとることができる (認識できる) もの、そして臨床的に意味のあるものと理解されている。Surrogate endpoint は、その成果は患者が必ずしも感じとることができない (認識できない) もの、中間的な成果 (例 : 血糖値、血圧などの生化学的指標) と理解されている。後者は時として、誤った結論に導く可能性もあるという⁴³。

もう一度、う蝕予防における True endpoint と Surrogate endpoint の関係を、筆者が参加した国際学会での議論をもとに考えてみる^{41,42}。前者は確立された診査法 (DMFT/S) であり、象牙質に至る「明瞭なう窩 (う蝕)」形成を前提としている。予防技術の効果を評価する臨床試験の場合は、う窩に至るまで待たなければ意味のあるデータは得られない。仮にホワイト・スポットの数が試験群と比較対象群で異なっても、予防効果を判定する True endpoint としてはデータに採用されない。これに対し、う蝕予防における Surrogate endpoint として、ホワイト・スポットの再石灰化効果を取り上げたらどうかとの考えが示された。いやこれこそが、こんにちにおける True Endpoint としてはどうかとの前進的な意見も出された。

この意見に対し、これまでの DMFT/S との関連性が臨床的に明らかになっていない、診断方法について下記に述べるように様々な機器を用いた方法が提案・研究されてきたが、妥当性についてまだコンセンサスが得られていないとの反対意見が出され、専門家のあいだで意見の一致は見られなかった^{41,42}。それでも現在では早期に初期う蝕を見つけ、これを再石灰化療法で健全歯に回復するか、それ以上に脱灰が進行しないようケアすること (arrestment) が大きな予防の視点である。しかしながら、いまだにう窩の数をベースとした予防効果で議論が続いているのは、このような複雑な背景があるからである。

筆者の知る限り、「エナメル質初期う蝕」の定義も一義的に定まっていないことも問題である。F 歯磨剤などで再石灰化が期待できる初期う蝕病変は「表層下脱灰」 (図 4) を呈するホワイト・スポットだけであり、たとえエナメル質に限局していても欠損のある脱灰 (これも「初期う蝕」に含まれる場合がある) では再石灰化は期待できない。また初期う蝕の評価法についても視診以外に様々な方法が研究され

ていたが、その当時、十分確立されていなかった。例えば、QLF法（Quantitative Light-induce Fluorescence）、ダイアグノドント法（Diagnodent）、FOTI法（Fiber Optical Trans-Illumination）などが有望視されていた。これらの方法には、診査の定量性や客観性に優れている点、臨床期間の短縮や被験者数の低減が可能な点など様々のメリットがあるが、装置の複雑さや価格あるいは隣接面や咬合面では評価が困難なこと、あるいは偽陽性のリスクがあることなどの課題が残されている。現在では、そのような機器を用いないICDAS法（International Caries Detection and Assessmentの頭文字）が国際標準となりつつあ

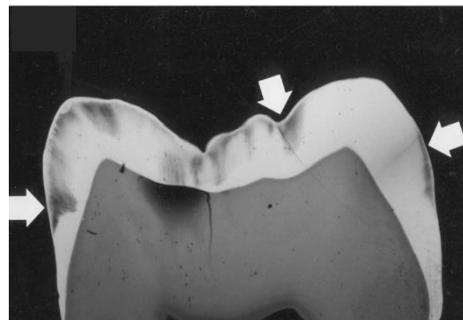


図4. エナメル質初期う蝕の顕微 X 線画像
隣接面と咬合面の白色の矢印は表層下脱灰

る⁴⁴。これは視診と乾燥操作を採用した方法で、歯面の乾燥の有無で白斑が視認できるかどうかで初期う蝕の程度をコード化する診査法である。コード1と2が再石灰化可能な初期う蝕である。これは一見単純な審査法に思われるが、実際に審査を行うには熟練者からトレーニングを受けて、確かな技術を獲得してからでなければならない。この方法は、高価な機器を必要としないので発展途上の国々でも適用できる。こうしてこれが国際標準として世界の多くの研究者が採用するようになれば、その成果が世界中で共有・比較でき、う蝕の研究は更なる発展を遂げられると期待されている。

第11章 先進国でう蝕が減少したことに対するF歯磨剤の評価

最後に歯磨剤に関する興味ある話題を述べてみたい。それは先進諸国でう蝕が減少している傾向に関してF歯磨剤が果たした役割を調査した結果である。う蝕の減少に果たした代表的な6要因（①F歯磨剤の使用、②フッ化物洗口の実施、③砂糖消費量の減少、④砂糖摂取頻度の減少、⑤プラークの減少、⑥シーラントの普及）のうち、どの要因が最も大きく関与したか、とのアンケート調査の結果である⁴⁵。このアンケートは、1990年代の世界を代表する55人の研究者に対し、各要因の重要度（貢献度）を5段階で答えるよう求めたものである（図5）。

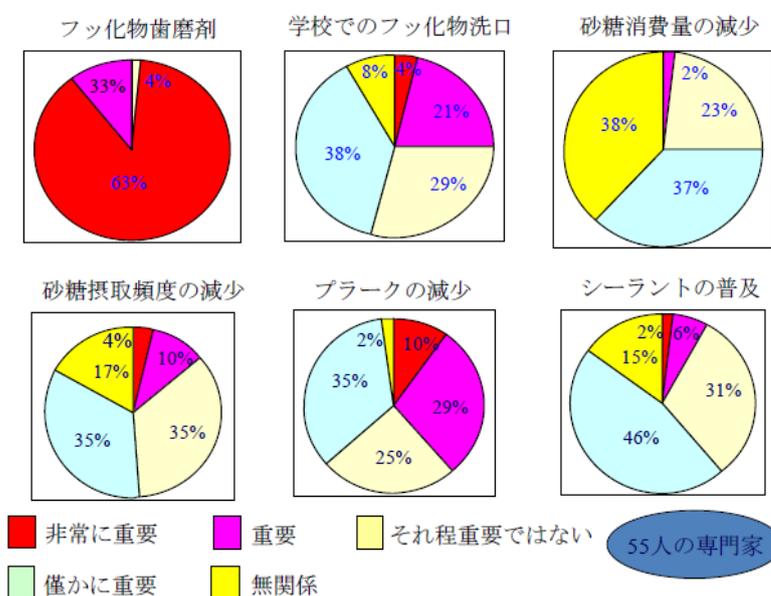


図5. う蝕予防の実績に関するフッ化物歯磨剤の評価

その結果、63%の研究者が非常に重要、33%が重要、合計96%の研究者が、F歯磨剤の貢献度に高い評価を与えている。ここで誤解のないように解説すると、他の要因の予防効果が低いといっているの

はない。ほとんどの先進国では、F 歯磨剤を 90%以上の人々が毎日使用しているのに対し、フッ化物洗口やシーラントをしている人の割合が少ないということである。いくら予防効果が高くても、実施する人の割合が小さければ、全体のう蝕減少への寄与率は小さい。

文献

- 1) Bibby BG. A test of the effect of fluoride-containing dentifrices on dental caries. *J Dent Res.* 1945; 24: 297-303.
- 2) Guidance on the assessment of the efficacy of toothpastes. *International Dental Journal*, 1999, 49; 311-316.
- 3) 永久歯の抜歯原因調査報告書平成 17 年 3 月財団法人 8020 推進財団
- 4) Nakamura M, Kitasako Y, Nakashima S, Sadr A, Tagami J. Impact of toothpaste on abrasion of sound and eroded enamel: An in vitro white light interferometer study. *Am J Dent.* 2015; 28: 268-272.
- 5) Estafan A, Bartlett D, Goldstein G. A survey of management strategies for noncarious cervical lesions. *Int J Prosthodont.* 2014; 27: 87-90.
- 6) Grippo JO, Simring M, Coleman TA. Abfraction, abrasion, biocorrosion, and the enigma of noncarious cervical lesions: a 20-year perspective. *J Esthet Restor Dent.* 2012; 24: 10-23.
- 7) Ganss C, Schulze K, Schlueter N. Toothpaste and erosion. *Monogr Oral Sci.* 2013; 23: 88-99.
- 8) Hefferren, JJ. International Standard for Toothpaste (ISO 11609): A Laboratory Method for Assessment of Dentifrice Abrasivity. *J Dent Res* 1976; 55: 563-573.
- 9) Wülknitz P. Cleaning power and abrasivity of European toothpastes. *Adv Dent Res.* 1997; 11: 576-9.
- 10) De la Rosa M, Zacarias Guerra J, Johnston DA, Radike AW. Plaque growth and removal with daily toothbrushing. *J Periodontol.* 1979; 50: 661-4.
- 11) Mankodi S, Chaknis P, Panagakos FS, DeVizio W, Proskin HM. Comparative investigation of a dentifrice containing triclosan/copolymer/sodium fluoride and specially-designed silica and a dentifrice containing 0.243% sodium fluoride in a silica base for the control of established supra-gingival plaque and gingivitis: a 6-month clinical study. *Am J Dent.* 2011; 24 Spec No A: 21A-27A.
- 12) 森嶋清二ほか, 第 53 回日本口腔衛生学会総会発表 (口腔衛生会誌, 2004; 54:437)
- 13) Sowinski J, Petrone DM, Battista G, Simone AJ, Crawford R, Patel S, Petrone ME, DeVizio W, Volpe AR, Proskin HM. Clinical efficacy of a dentifrice containing zinc citrate: a 12-week calculus clinical study in adults. *Compend Contin Educ Dent.* 1998; 19 (2 Suppl): 16-9.
- 14) Recent Advance in Study of Dental Calculus” JMB ten Cate, et al: 1988: pp175-188.
- 15) Pattanaporn K, Navia JM. The relationship of dental calculus to caries, gingivitis, and selected salivary factors in 11- to 13-year-old children in Chiang Mai, Thailand. *J Periodontol.* 1998; 69: 955-61.
- 16) Dijkman AG, Arends J, Ruben JR, White DJ, Cox ER, Bollmer BW. Crest Tartar Control benefits assessed by Quanticalc: clinical method and three-month results. *J Clin Dent.* 1996; 7(2 Spec No): 41-5.
- 17) Ripa LW, Leske GS, Triol CW, Volpe AR. Clinical study of the anticaries efficacy of three fluoride dentifrices containing anticalculus ingredients: three-year (final) results. *J Clin Dent.* 1990; 2: 29-33.

- 18) Duckworth RM, Huntington E. Evidence for putting the calculus: caries inverse relationship to work. *Community Dent Oral Epidemiol.* 2005; 33: 349-56.
- 19) Busscher H, White D, van der Mei H, Baig A, Kozak K. Hexametaphosphate effects on tooth surface conditioning film chemistry--in vitro and in vivo studies. *J Clin Dent.* 2002; 13: 38-43.
- 20) Slot DE, De Geest S, van der Weijden FA, Quirynen M. Treatment of oral malodour. Medium-term efficacy of mechanical and/or chemical agents: a systematic review. *J Clin Periodontol.* 2015; 42 Suppl 16: S303-16.
- 21) Volpe AR, Petrone ME, Davies R, Proskin HM. Clinical anticaries efficacy of NaF and SMFP dentifrices: overview and resolution of the scientific controversy. *J Clin Dent.* 1995; 6 Spec No: 1-28.
- 22) <http://www.ada.org/en/scienceresearch/adasealofacceptance/howtoearntheadaseal/guidelinesforproductacceptance>
- 23) Anticaries drug products for OTC human use. Food and Drug administration 2004; 21 CFR 355.
- 24) <http://www.ada.org/en/scienceresearch/adasealofacceptance/howtoearntheadaseal/guidelinesforproductacceptance>.
- 25) Margolis HC, Moreno EC, Murphy BJ. Effect of low levels of fluoride in solution on enamel demineralization in vitro. *J Dent Res.* 1986; 65: 23-9.
- 26) Duckworth RM, Morgan SN. Oral fluoride retention after use of fluoride dentifrices. *Caries Res.* 1991; 25: 123-9.
- 27) Ogaard B, Rölla G, Ruben J, Dijkman T, Arends J. Microradiographic study of demineralization of shark enamel in a human caries model. *Scand J Dent Res.* 1988; 96: 209-11.
- 28) Ogaard B, Rölla G, Dijkman T, Ruben J, Arends J. Effect of fluoride mouthrinsing on caries lesion development in shark enamel: an in situ caries model study. *Scand J Dent Res.* 1991; 99: 372-7.
- 29) Fujikawa H, Matsuyama K, Uchiyama A, Nakashima S, Ujiie T. Influence of salivary macromolecules and fluoride on enamel lesion remineralization in vitro. *Caries Res.* 2008; 42: 37-45.
- 30) Romero MJRH, Nakashima S, Nikaido T, Sadr A, Tagami J. In vitro dentine remineralization with a potential salivary phosphoprotein homologue. *Archives of Oral Biology* 2016; 68: 35-42.
- 31) Zero DT, Raubertas RF, Pedersen AM, Fu J, Hayes AL, Featherstone JD. *J Dent Res.* 1992; 71: 1546-52. Studies of fluoride retention by oral soft tissues after the application of home-use topical fluorides. Erratum in *J Dent Res* 1993; 72: 87.
- 32) 中嶋省志, Sadr Alireza, 田上順次. 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). *日本歯科保存学雑誌.* 2014; 57: 111-120.
- 33) http://www.cochrane.org/CD002278/ORAL_fluoridetoothpastesforpreventingdentalcariesinchildrenandadolescents
- 34) Twetman S, Axelsson S, Dahlgren H, Holm AK, Källestål C, Lagerlöf F, Lingström P, Mejäre I, Nordenram G, Norlund A, Petersson LG, Söder B. Caries-preventive effect of fluoride toothpaste: a systematic review. *Acta Odontol Scand.* 2003; 61: 347-55.
- 35) Chestnutt IG, Schäfer F, Jacobson AP, Stephen KW. The influence of toothbrushing frequency and post-brushing rinsing on caries experience in a caries clinical trial. *Community Dent Oral Epidemiol.* 1998; 26: 406-411.

- 36) Sonbul H, Merdad K, Birkhed D. The effect of a modified fluoride toothpaste technique on buccal enamel caries in adults with high caries prevalence: a 2-year clinical trial. *Community Dent Health*. 2011; 28: 292-296.
- 37) Machiulskiene V, Richards A, Nyvad B, Baelum V. Prospective study of the effect of post-brushing rinsing behaviour on dental caries. *Caries Res*. 2002; 36: 301-307.
- 38) Zero DT, Raubertas RF, Fu J, Pedersen AM, Hayes AL, Featherstone JD. Fluoride concentrations in plaque, whole saliva, and ductal saliva after application of home-use topical fluorides *J Dent Res*. 1992; 71: 1768-1775. [published erratum appears in *J Dent Res* 1993;72:87].
- 39) Zero DT, Creeth JE, Bosma ML, Butler A, Guibert RG, Karwal R, Lynch RJ, Martinez-Mier EA, González-Cabezas C, Kelly SA. The effect of brushing time and dentifrice quantity on fluoride delivery in vivo and enamel surface microhardness in situ. *Caries Res*. 2010; 44: 90-100.
- 40) Baysan A, Lynch E, Ellwood R, Davies R, Petersson L, Borsboom P. Reversal of primary root caries using dentifrices containing 5000 and 1100 ppm fluoride. *Caries Res*. 2001; 35: 41-6.
- 41) International Consensus Workshop for Caries Clinical Trial. Jan 7-10, 2002. Glasgow, Scotland.
- 42) Pitts NB, Stamm JW. *J Dent Res*. 2004; 83 Spec No C: C125-8. International Consensus Workshop on Caries Clinical Trials (ICW-CCT)-final consensus statements: agreeing where the evidence leads.
- 43) Hujoel PP. Endpoints in periodontal trials: the need for an evidence-based research approach. *Periodontology* 2000; 2004: 36: 196-204.
- 44) <https://www.icdas.org/>または <https://sites.google.com/site/icdaslearningjapan/icdatoha>
- 45) Bratthall D, Hänsel-Petersson G, Sundberg H. *Eur J Oral Sci*. 1996; 104(4 (Pt 2)): 416-22; discussion 423-5, 430-2. Reasons for the caries decline: what do the experts believe?