

鶴見大学大学院歯学研究科博士学位論文

内容の要旨および審査の結果の要旨

氏 名 新 保 雄 大
博士の専攻分野 博 士 (歯 学)
学 位 記 番 号 甲 第 528 号
学位授与年月日 令和 6 年 3 月 14 日
学位授与の要件 学位規則第 4 条第 1 項該当
研 究 科 専 攻 鶴見大学大学院歯学研究科
(博士課程) 歯学専攻
学 位 論 文 題 目 Effects of the Dental Caries Preventive Procedure on the White Spot Lesions during Orthodontic Treatment—An Open Label Randomized Controlled Trial
(矯正歯科治療中のホワイトスポットに対するう蝕予防法の効果)
Journal of Clinical Medicine 第 11 巻, 第 3 号, 854 頁掲載 2022 年 2 月発行
論 文 審 査 委 員 主査 教授 大 島 朋 子
副査 教授 朝 田 芳 信 副査 教授 友 成 博

内 容 の 要 旨

【緒 言】

矯正歯科治療中の偶発症として、う蝕原性細菌である *Streptococcus mutans* (*S. mutans*) の増加に伴う口腔細菌叢の変化や初期エナメル質う蝕の臨床所見であるホワイトスポットの増加が挙げられる。近年、不溶性グルカンを形成し歯面に強固に付着する *S. mutans* を除菌する方法として、歯面に対する化学的除菌 (Tooth Surface Disinfection : TSD) が一般臨床で行われているが、矯正歯科治療中における TSD のう蝕予防効果についての報告は少ない。本研究ではマルチブラケット装置を用いた矯正歯科治療中のう蝕ハイリスク患者に対し、歯面の物理的除菌 (Professional Mechanical Tooth Cleaning : PMTC) とフッ化物歯面塗布 (Fluoride Application : FA) に加え TSD を併用したう蝕予防法の効果を評価することを目的とした。

【研究対象と方法】

鶴見大学歯学部附属病院矯正科においてマルチブラケット装置を用いて上下顎前歯のレベリングが終了した患者のうち、Caries Management By Risk Assessment (CAMBRA) によるう蝕リスク評価が High または Extreme で、唾液中の総レンサ球菌に対して *S. mutans* 菌比率が 0.2% 以上である 22 名 (男性 8 名, 女性 14 名, 平均年齢 20.9 ± 4.6 歳) を対象とし、TSD 群 (Test 群) と FA 群 (Control 群) にクラスターランダムマイゼーションにより割り付けを行った。両群ともに当科で実施しているう蝕予防プログラム (口腔衛生指導 (Tooth Brushing Instruction : TBI), PMTC, FA) を行い、TSD 群ではう蝕予防プログラムに追加して個人トレーに抗菌剤である 0.2% Chlorhexidine gel を注入し、歯面に 5 分間装着して TSD を実施した。TSD は研究開始時および 3 か月後に合計 2 回行った。研究期間は 6 か月であり、研究開始時から 1 か月毎に研究終了時まで毎月刺激唾液を採取し、う蝕原性細菌である *S. mutans* と *Lactobacillus* の変化をコロニー形成単位 (Colony Forming Unit : CFU) 計数法によりモニタリングした。歯面のホワイトスポットの変化は定量的可視光誘導蛍光法 (Quantitative Light-induced Fluorescence : QLF) により研究開始時と研究終了時に面積、平均の深さ、最深点、体積をパラメータとして 12 前歯を対象に、歯面を 9 領域に分割して評価した。口腔細菌叢の分析を研究開始時と研究終了時 (6 か月後) に次世代型シーケンサー (Next Generation Sequencer : NGS) を用いた 16S rRNA 解析により行った。

統計解析はデータの階層構造と繰り返し測定を考慮し線形混合モデルを適用した。統計処理には SPSS ver27.0, QLF のデータによる Heatmap と Histogram の作成, NGS を用いた口腔細菌叢の分析および Correlation heatmap の作成には R

ver4.12を使用した。有意水準は0.05とした。

【結 果】

1. CFU 計数法によるう蝕原性細菌の変化：TSD 群で *S. mutans* 菌比率、*S. mutans* 菌数および *Lactobacillus* 菌数の有意な減少を認めた ($P < 0.05$)。

2. QLF によるホワイトスポットの変化：TSD 群で測定した全てのパラメータ（面積、平均の深さ、最深点、体積）が TSD により有意に減少し ($P < 0.05$)。最も変化の少なかった下顎犬歯を対照として菌種により再石灰化の程度に有意差を認めた ($P < 0.05$)。2 群間の比較を Heatmap と Histogram で可視化すると FA 群に対し TSD 群で再石灰化が促進されていることが確認できた。

3. NGS を用いた口腔細菌叢の変化：550 種類の細菌種の DNA が同定された。

(1) 門レベルでは、介入前後で基本的な細菌の構成比率に大きな変化は認められなかった。2 群共に Proteobacteria 門の減少と Firmicutes 門の増加を認めた。

(2) 属レベルでは、TSD 群で *Streptococcus* 属の増加と *Haemophilus* 属の減少、FA 群で *Neisseria* 属の減少を認めた。

(3) 種レベルでは、共生細菌である *Streptococcus salivarius* の増加が FA 群で 0.13% であったのに対し、TSD 群で 1.6% であった。全身性疾患に関わる細菌種として TSD 群で感染性心内膜炎の原因菌 *Haemophilus parainfluenza* group、細菌性肺炎の原因菌 *Streptococcus pneumoniae* group、細菌性髄膜炎や膿瘍の原因菌 *Veillonella parvula* group の減少が認められた。線形混合モデルにより *S. mutans* および侵襲性歯周炎の原因菌である *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* の有意な減少が認められた ($P < 0.05$)。

4. Correlation heatmap によるホワイトスポットと口腔細菌叢との関係性

(1) 切縁部のホワイトスポットと放線菌種数に正の相関が認められた。

(2) 歯頸部のホワイトスポットと *Aggregatibacter*、*Alloprevotella*、*Bifidobacterium*、*Porphyromonas*、*Prevotella*、*Treponema*、*Vagococcus*、*Veillonella* など歯周病原性細菌を含む嫌気性菌種数に正の相関が認められた。

(3) *S. mutans* を含む *Streptococcus* 属は歯面全体のホワイトスポットと関連していた。

【考 察】

本研究の結果から歯面の物理的除菌とフッ化物歯面塗布に加え化学的除菌を併用したう蝕予防法では、う蝕原性細菌の減少とホワイトスポットの再石灰化が示された。これは矯正歯科治療中の初期う蝕に対する再石灰化療法の 1 つと位置付けられる。また、TSD により口腔内の病原性細菌が減少し、う蝕や全身性疾患のリスクを軽減できる可能性が示唆されたが、細菌叢の変化と全身性疾患の発症への関連をより正確に評価するには、被験者数を増やし、長期間にわたる検討が必要である。ホワイトスポットと口腔細菌叢との関係性を Correlation heatmap にて評価したところ、歯頸部のホワイトスポットの体積値と歯周病原性細菌を含む嫌気性菌種数に正の相関が認められた。これは、歯頸部が嫌気性環境である歯肉溝に近いことが原因と考えられる。

【結 論】

マルチブラケット装置を用いた矯正歯科治療中のう蝕ハイリスク患者に対し、歯面の物理的除菌とフッ化物歯面塗布に加え化学的除菌を併用したう蝕予防法は、う蝕原性細菌の減少とホワイトスポットの効果的な再石灰化に加え、細菌性肺炎や感染性心内膜炎などの全身性疾患に関与する原因菌種の減少に有用であることが示唆された。

審査の結果の要旨

矯正歯科治療中の偶発症として、齲蝕原性細菌であるミュータンスレンサ球菌の増加に伴う口腔細菌叢の変化やホワイトスポットの増加が挙げられる。予防法として TBI、物理的除菌 (Professional Mechanical Tooth Cleaning : PMTC)、フッ化物歯面塗布 (Fluoride application : FA) が行われているものの *Streptococcus mutans* の除菌効果は不十分である。近年、歯面の化学的除菌 (Tooth Surface Disinfection : TSD) が一般臨床で行われているが、矯正歯科治療中の実施報告は少ない。本研究の目的は動的治療中の患者における TSD による齲蝕予防効果を評価することであった。

そこで、以下の方法での研究をデザインし施行した。鶴見大学歯学部附属病院矯正科にてマルチブラケット装置を用いて上下顎前歯のレベリングが終了した患者のうち、Caries management by risk assessment (CAMBRA) による齲蝕リスク評価が High または extreme で刺激唾液中の *S. mutans* 比率が 0.2% 以上を示す 22 名を対象に TSD 群と FA 群に割り付けた。両群ともに TBI、PMTC、FA を行い、TSD 群では上記に追加して、個人トレーに消毒剤である 0.2% Chlorhexidine gel

博士學位論文

(Plak Out) を注入し、歯面に 5 分間装着し TSD を研究開始時および 3 か月後に実施した。研究期間は 6 か月であり、研究開始時から 1 か月毎に終了時まで毎月唾液を採取し、*S. mutans* の変化をコロニー形成単位計数法でモニタリングした。口腔細菌叢の変化は研究開始時と終了時に次世代シーケンサー (NGS) により 16S rRNA 解析を行い評価した。ホワイトスポットは定量的可視光誘導蛍光法 (QLF) により研究開始時と終了時に深さ、面積、体積をパラメータとして評価した。

その結果、線形混合モデルにより、TSD 群では *S. mutans* と QLF で評価された全パラメータが有意に減少し、NGS の結果から日和見感染に関わる細菌種の減少も認められた。以上から、同予防法が矯正歯科治療中の初期齲蝕に対する再石灰化療法の 1 つとして位置づけできると考えられる。一方で口腔細菌叢の変化をより正確に評価するには、被験者数を増やし長期間にわたる検討が必要である。

本研究は、矯正歯科治療中に PMTC と FA に加え TSD を行うことで、ホワイトスポットの出現を効果的に阻止または軽減させ、齲蝕予防と良好な口腔細菌叢の維持に効果的であることが基礎的に示唆され、今後の予防歯科・矯正歯科臨床において、実用化に繋がることが期待される重要な研究である。よって本論文は博士 (歯学) の学位請求論文として十分な価値を有するものと判定した。