

3Mix

う蝕病巣と組織修復

——抗菌剤を用いた無菌化（3Mix療法）



こたこういち
子田晃一

新潟大学大学院医歯学総合研究科 口腔生命科学専攻
口腔健康科学講座 う蝕学分野
〒951-8514 新潟県新潟市学校町通2-5274

はじめに

G.V.Blackの時代より、う蝕歯の修復にあたっては感染菌質を徹底的に削除することが原則とされてきた。また同時に、極力歯髄の保存に努めることも当然のことである。歯髄保存の意義については表1に示すように多くの価値があるが、なかでも臨床実務上、歯内療法を避けることができるのは大変意味のあることであろう。

しかし、若年者のう蝕処置では、一見初期う蝕に見える程度でも、感染部を完全に削除すると広範囲に露髄してしまい、抜髄を余儀なくされる場面がしばしば遭遇する。こういった歯は、萌出途中であったり歯根が未完成であることが多く、抜髄操作が困難であるばかりか抜髄後の長期にわたる良好な経過を期待できないことが多い。このような症例に遭遇するたびに、誰もが“何とか抜髄せずに歯が保存できないか”との思いに駆られたことであろう。これまで多くの研究者が感染菌質や感染歯髄から得られ

表1 歯髄保存の意義

- ・歯の積極的保存
- ・知覚の維持
- ・修復象牙質の添加
- ・象牙質流の確保——再石灰化、う蝕進行遅延
- ・歯の成熟が期待できる
- ・根未完成歯では歯根の完成
- ・機械的強度の保持
- ・大きな咬合圧に耐える
- ・歯内療法をしなくてすむ
歯内療法の成功率は100%ではない
歯内療法は困難な上、手間と時間がかかる

た試料を培養し、ここから検出された細菌に効果のある抗生物質などを使用して歯髄の保存を図ってきたが、残念なことにことごとく失敗に終わっていた。

う蝕細菌の検索と抗菌剤の選択

そこでわれわれは、もう一度最初から細菌について調べ直すことにし、きわめて厳密な嫌気グローブボックス（図1）を使用してう蝕象牙質、感染歯髄



図1 嫌気グローブボックス。

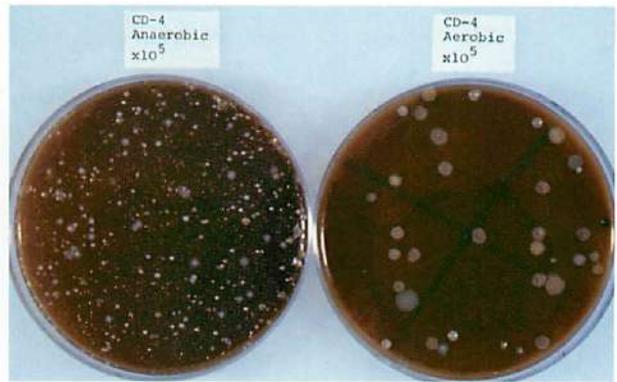


図2 う蝕象牙質より採取した細菌の培養結果。
左：嫌気グローブボックス内で培養したもの。
右：普通の培養器中で培養したもの。

嫌気グローブボックス内で培養したもののほうがはるかにたくさん
の細菌を回収できる。

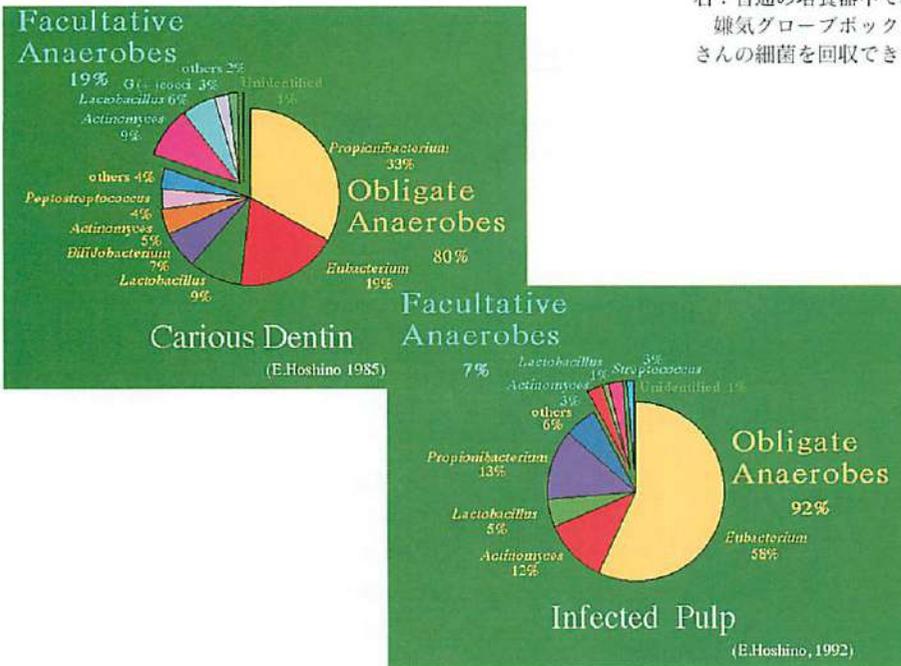


図3 う蝕象牙質および感染歯髄から得られた細菌の種類とその割合、偏性嫌気性菌が圧倒的に多い。

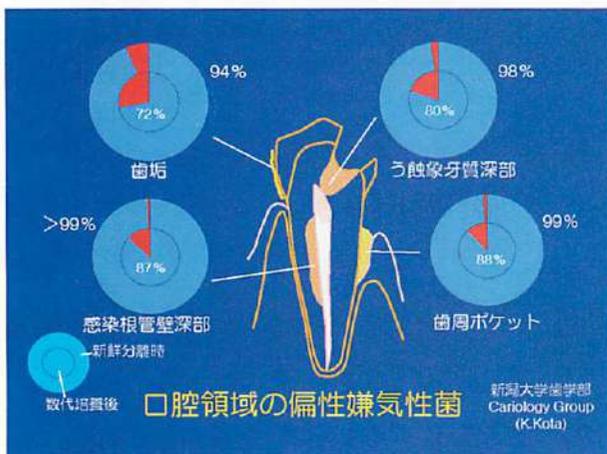
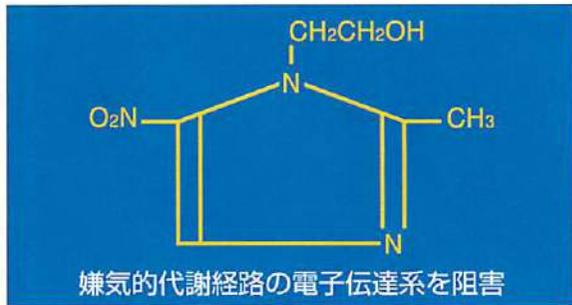


図4 口腔内の各種病巣から回収された偏性嫌気性菌の割合、偏性嫌気性菌が圧倒的に多い。また、新鮮分離時には偏性嫌気性（の性質を示す）菌の割合がさらに多い。



図5 口腔内の病巣から回収された細菌は、これまでの報告とは大きく異なり、検出されたほとんどすべての菌は偏性嫌気性菌であった。

図6 メトロニダゾール。象牙質病巣には偏性嫌気性菌が圧倒的に多く、メトロニダゾールはその偏性嫌気性菌に対する殺菌効果が高い。



等の口腔内病巣より採取した細菌について検索した。

図2はその結果の1例で、う蝕象牙質から得られた同一の試料を血液寒天培地に接種してこの嫌気グローブボックス内で培養したもの(図2左)と室内の普通の培養器中で培養した結果(図2右)である。嫌気グローブボックス内で培養したものは、大気中で培養したものより数10倍から数100倍のCFUを得ることができた。図3はう蝕象牙質あるいは感染歯髄から得られた細菌の種類とその割合を示したものであるが、どちらも偏性嫌気性菌が大部分を占めていた。また、口腔内のその他の病巣から回収された偏性嫌気性菌の割合をも示したものが図4である。いずれの場合も、偏性嫌気性菌の占める割合が非常に多いことがわかる。さらに興味深いのは、新鮮分離時の偏性嫌気性菌の割合が数代培養後と比較してかなり多いことである。これは、回収後しばらく培養を続けていくと通性嫌気性菌の性質になってしまう菌、すなわち厳密には通性嫌気性菌であるが口腔内では偏性嫌気性菌と同じ生活をしている菌が大変多いということを示している。

このように検討していったところ、口腔内の病巣から回収・検出された細菌は、これまでの報告とは大きく異なり、大部分が偏性嫌気性菌であることが判明した(図5)。このような結果が得られた理由は、この大部分を占める偏性嫌気性菌は、従来の検出方法では回収・培養過程で大気中の酸素により死滅してしまい検出されなかったためである。これまで多くの研究者により行われた感染歯髄保存の試み

が不成功であった理由は、病巣内の大多数を占める偏性嫌気性菌に対する認識の欠如と、これらに対して有効な薬剤を明らかにできなかったためであると考えられた。

この圧倒的多数の偏性嫌気性菌に対し特異的に効果のある薬剤について検討したところ、トリコモナス膣炎の特効薬として膣坐薬あるいは経口薬の形で広く用いられてきたメトロニダゾール(metronidazole:図6)がきわめて有効であることが判明した^{1,2)}。すなわち、メトロニダゾールを10μg/ml添加した血液寒天培地には、う蝕病巣より得られた細菌の99%から99.99%が生えることができなかった。また、メトロニダゾールは生体組織に対する為害性がほとんどないため、われわれはこの薬剤をう窩あるいは歯髄内に存在する細菌に対する殺菌剤として使用しようと考えた。薬剤の貼薬方法としては、直接病巣に応用し、その周りを接着性修復材料で封鎖することにより確実に効果を発揮させる方法を取り入れた。そうすることにより、薬剤が漏洩して病巣から無くなってしまいうようなことが防止でき、また、病巣が無菌化された後、漏洩による細菌の再感染も防止できると考えた。こういった意味で、歯科分野の材料技術の進歩により優秀な接着性修復材が使用できる状況であったことも、本法の成功の大きな条件であった。

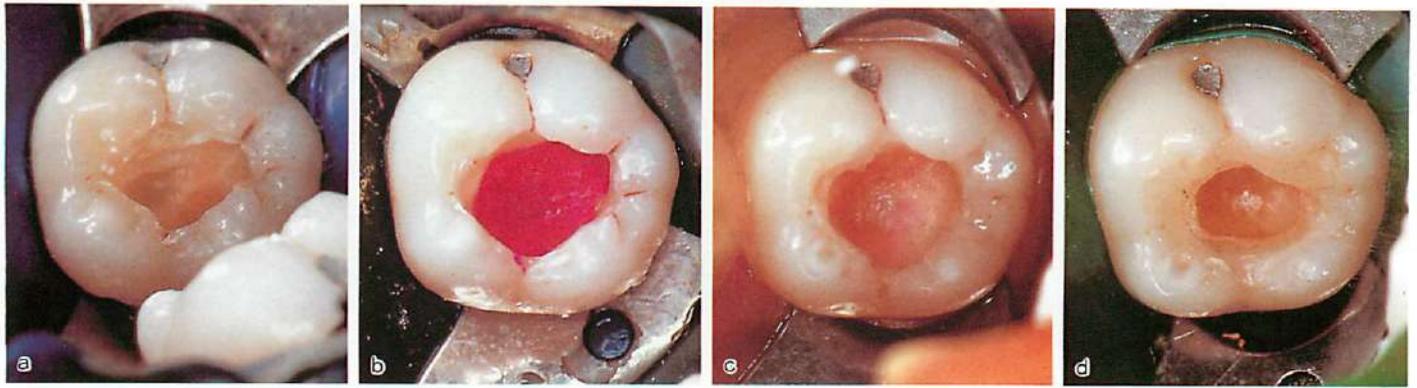


図7 臨床試験の一例（初診時10歳男児）。a：初診時 b：1カ月後 c：1年後 d：2年後

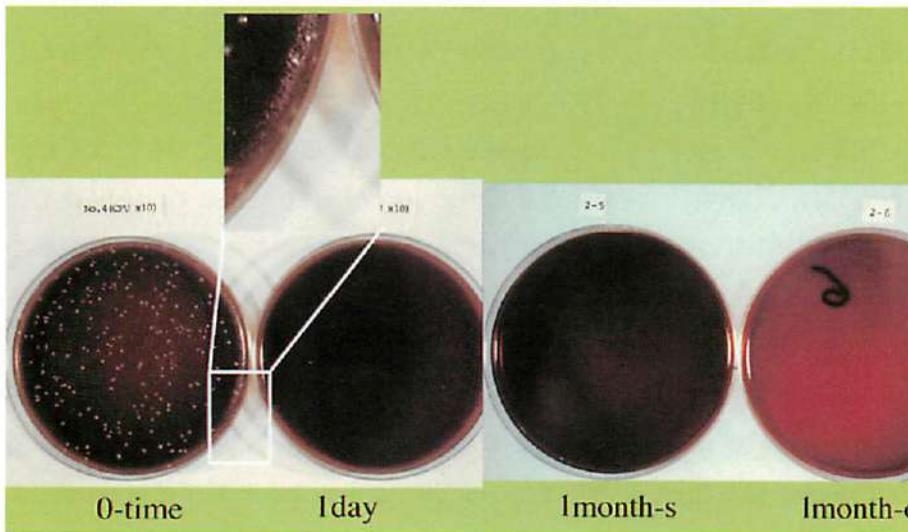


図8 図7の症例の細菌学的検索の結果。0-time時（初診時）には多量の細菌が回収されたにもかかわらず、1日後、1カ月後（s：軟化象牙質表層、d：軟化象牙質深層）にはまったく検出されなかった。

臨床試験

まず、 α TCPセメントにメトロニダゾールを加えて9歳～13歳のボランティアの学童の深在う蝕に用いたところ、臨床的にも細菌学的にも優れた成績を得ることができた。

その1例（初診時10歳男児）を図7に示す。図7-aは初診時で、う窩の開拡をしたところ多量の軟化象牙質の存在が認められた。初日は表面の泥状の部分のみ除去し、この軟化象牙質の一部を細菌検索用試料として採取した後、その上をメトロニダゾール入り α TCPセメントで裏層し、さらにその上に軟らかく練和したカルボキシレートセメントを流して仮

封した。翌日、仮封材と裏層材を除去し、軟化象牙質の一部を再度細菌検索用試料として採取した後、同様に仮封した。1カ月後、同様に仮封材と裏層材を除去し、軟化象牙質の一部を再度細菌検索用試料として採取した後、窩底をう蝕検知液で染めたのが図7-bである。多量の軟化象牙質が染まっていることがわかる。この後、また同様に軟化象牙質をメトロニダゾール入り α TCPセメントで覆い、接着性コンポジットレジンで仮封した。図7-cは1年後に仮封材と裏層材を除去したところである。この時には軟化象牙質は硬くなっており、窩底はう蝕検知液にもほとんど染まらなかった。図7-dは2年後で、窩底は明らかに硬化し、窩底象牙質には光沢さえ認められた。図8はこの症例の細菌学的検索の結果で、

表2 5%メトロニダゾール添加 α TCPセメントで覆った軟化象牙質の硬さの変化

Case No.	time0	after			
		1d	1m	1y	2y
1	1	1	2	4	4
2	1	1	2	4	4
3	2		2	4	
4	2		2	4	
6	2		3	4	
7	1			1	
8	1	1			2
9	4	4			

数値は硬さの程度

0：エキスカで削取すると原形を留めないほど崩れている。

1：エキスカでブロックとして楽に取れる。

2：エキスカで削取すると削片として取れる。

3：エキスカで削取すると細粒片として取れる。

4：エキスカで削取することが困難。

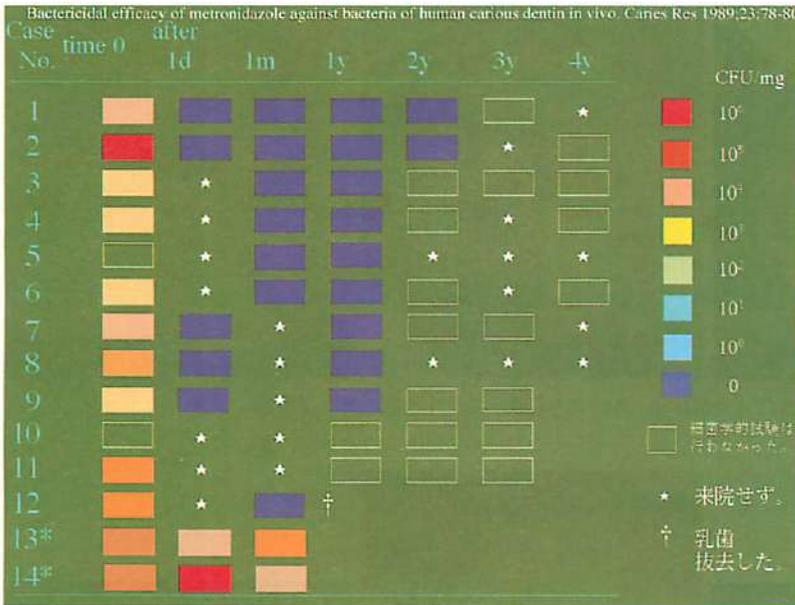


図9 感染象牙質内細菌に対するメトロニダゾールの殺菌効果。(Case No.の*はブラシーボ)

初診時(0-time)には多量の細菌が回収されたにもかかわらず1日後、1カ月後(s：軟化象牙質表層、d：軟化象牙質深層)の試料からは細菌はまったく検出されなかった。感染象牙質内細菌に対するメトロニダゾールの殺菌効果についてまとめたのが図9である。ブラシーボ(メトロニダゾールが入っていない α TCPセメントで覆ったもの)以外はすべて1日後には細菌が検出されなくなり、2年以上にわたって無菌状態が維持されていることがわかる。この間、継時的に軟化象牙質の硬化が認められた。実際に口腔内で軟化象牙質の硬さを定量的に測ることは困難であったので、硬化状態を臨床的に試料採取の状態で見出したのが表2である。

同様に処置を行った他の症例を図10と図11に示す。図10は初診時9歳の女児で、う窩が大変大きかったため最終的には全部鑄造冠になってしまったが、歯髄は保存することができた。図11は初診時12歳の女児で大きく露髄していたが、やはり歯髄を保存することができた。

このように、すべての症例で、軟化した感染象牙質を極力残してできるだけ露髄を避け修復を行った。

一部には露髄した症例もあったが、ケミカルサージェリーを十分に行い、メトロニダゾール入り α TCPセメントで直接覆った後、同様の処置を行った。その結果、全症例で臨床的に何ら問題なく経過し、電気診でも生活状態を示していた。すでに露髄していた症例でも、いずれも不快症状を示すことなく正常に推移した。その上、軟化象牙質の硬化も確認された³⁾。また、積極的に感染歯質の除去も行わなかったため、麻酔の必要もなかった。その後、何回か追試を行った際、歯髄炎を起こしたり、歯髄が壊死してしまう症例に何例か遭遇したが、これらの全例で辺縁のエナメル質が破折していた。このことから、薬剤を封鎖できなかったことが失敗の原因になったのであろうと考えられた。

実際に臨床でメトロニダゾールを応用するにあたっては、歯髄のような好気的な環境では本剤が無効な菌も存在することを考慮し、ミノサイクリン(minocycline)またはセファクロル(cefaclor)、シプロフロキサシン(ciprofloxacin)を加えた3種混合薬剤「3Mix(または3Mix：代替)」として使用することとした。

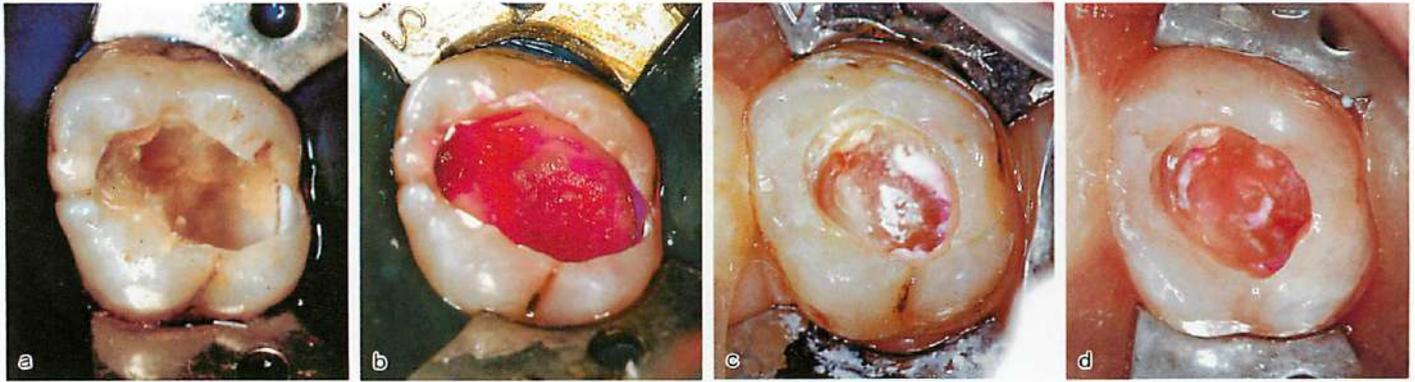


図10 臨床試験の一例（初診時9歳女児）。a：初診時 b：1カ月後 c：1年後 d：2年後

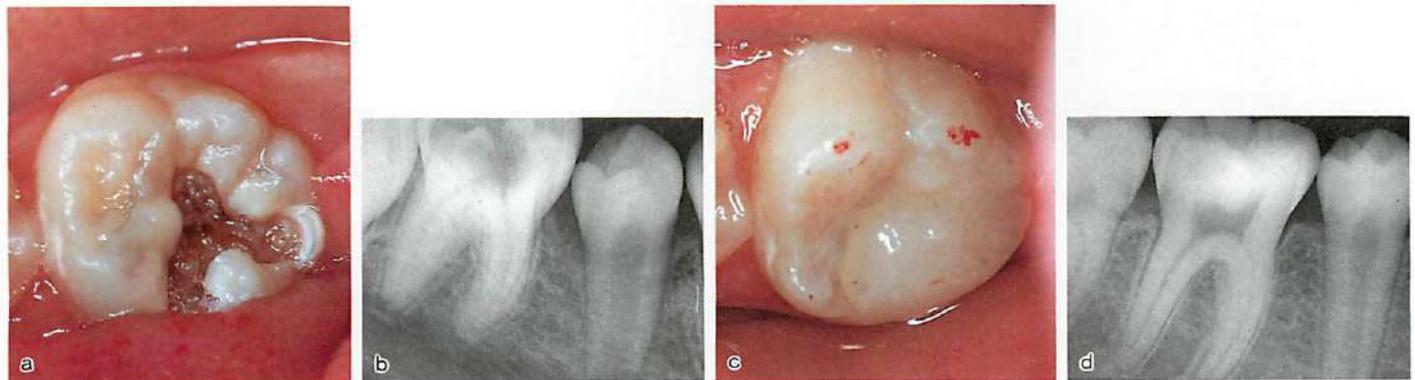


図11 臨床試験の一例（初診時12歳女児）。a・b：術前 c：CRF後 d：1年後

3Mixの臨床応用法^{4,5)}

●抗菌剤（3Mix）含有覆髄剤・裏層材の処方

ここで使用する3Mix（代替）含有覆髄剤・裏層材の基本的処方を表3に示す。

臨床的に露髄のみられない症例（間接覆髄。図12）

感染象牙質を完全に削除しても、窩底部に厚い健全象牙質が残る場合には、従来の処置法で充分である。本法が最も有効なのは、若年者の急性う蝕のように、感染象牙質を削除してゆくと露髄することが予想される症例である。

う窩を開拡し、修復物の保持と辺縁漏洩を防止するために、窩縁部に少なくとも2mm以上の健全歯質を確保する。これが確保できない場合は適応症で

はない。露髄は可能な限り避ける。そのためには軟化象牙質を極力残す。その後窩洞を清掃し、3Mix（代替）を加えた裏層材（ α TCPセメント、カルボキシレートセメント等）で裏層を行う。感染歯質残存部は必ず本剤で覆う。その上を接着性コンポジットレジンで完全に覆い密封する。辺縁封鎖が不確実だと失敗するので注意しなくてはならない。半年後くらいに再充填する必要があることもあるが、一般には経過観察のみで十分である。軟化象牙質を多量に残置したりしてしばらく経過観察した後に最終的な修復を行おうとする場合は、接着性セメント（カルボキシレートセメントやガラスイオノマーセメント）で仮封しておくこともできる。

露髄症例（直接覆髄。図13）

従来水酸化カルシウムによる直接覆髄の適応症と

表3 3Mix (代替) 含有覆髄剤・裏層材の処方

薬剤				用法 Metronidazole：フラジール内服錠の糖衣を除き、乳鉢ですりつぶして粉末とする（原木が入手できるので、こちらを使用したほうが簡単である）。 Cefaclor：ケフラルカプセルから取り出す。 Ciprofloxacin：シプロキササン錠の外皮を除き、乳鉢ですりつぶして粉末とする。 できた粉末を3：1：1の割合で混合し、覆髄剤の粉末に5%混ぜて使用する。
薬剤名	市販薬剤名	力価	販売元	
Metronidazole	フラジール内服錠	250mg	塩野義製薬株式会社	
Cefaclor	ケフラルカプセル	250mg	塩野義製薬株式会社	
Ciprofloxacin	シプロキササン錠	200mg	武田薬品工業株式会社	
覆髄剤				
薬剤名	製品名	販売元		
直接覆髄剤	アパタイトライナータイプⅠ	デンツプライ三金		
間接覆髄剤	アパタイトライナータイプⅡ	デンツプライ三金		

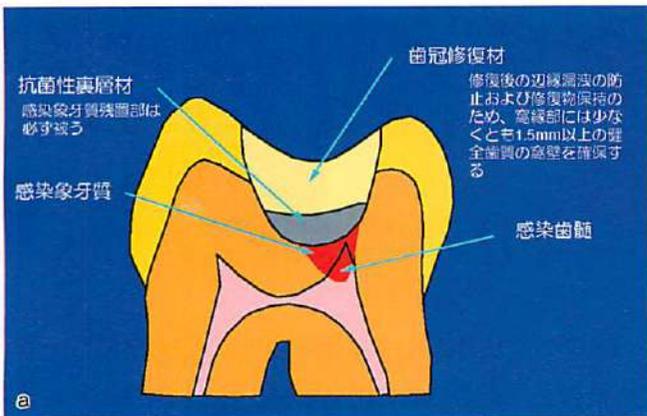


図12 感染象牙質残置歯髄保存法（裏層例）。

- a：概念図。
- b：術前。
- c：髄腔開拡。窩縁部に少なくとも2mm以上の健全歯質を確保する。軟化象牙質は極力残し、露髄は可能な限り避ける。
- d：抗菌剤（3Mix：代替）を加えた裏層材で裏層する。
- e：コンボジットレジンで仮封。



されてきたものから、より広範な露髄、潰瘍性歯髄炎、さらには一部性化膿性歯髄炎の鎮静化したものなどもすべて適応症と考えられる。しかし、若年者以外の症例で根尖も完成している場合には、抜髄による通常の処置でも充分良好な予後が期待でき、そのほうが時間的に早く治療を終了することができる。特に有効なのは若年者の露髄例である。

ラバーダムを装着し、間接覆髄の場合と同様に齶窩を開拡し、窩縁部に少なくとも2mm以上の健全

歯質を確保する。露髄面は極力小さく保ち、軟化象牙質はなるべく残す。露髄部は8%次亜塩素酸ナトリウムと3%過酸化水素水による交互洗浄（ケミカルサージェリー）を十分に行う。次いで滅菌生理食塩水で洗浄し止血を確認する。なかなか止血しない場合は、小綿球に滅菌生理食塩水をつけ強く絞ったもので軽く露髄面を圧迫すると止血することが多い。露髄面には抗菌剤を加えた直接覆髄剤（αTCPまたは水酸化カルシウム）を無圧に貼付し、その上を前

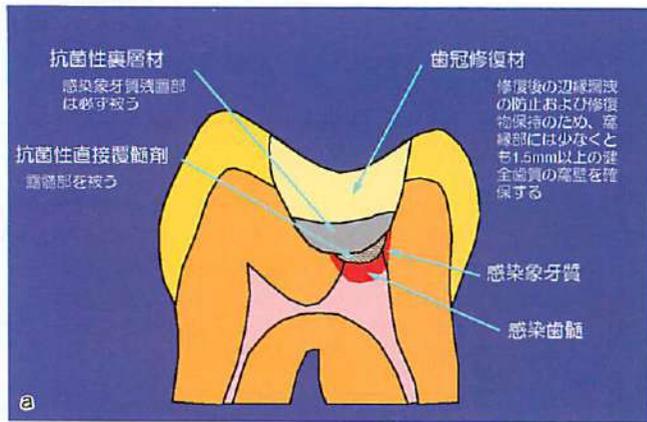
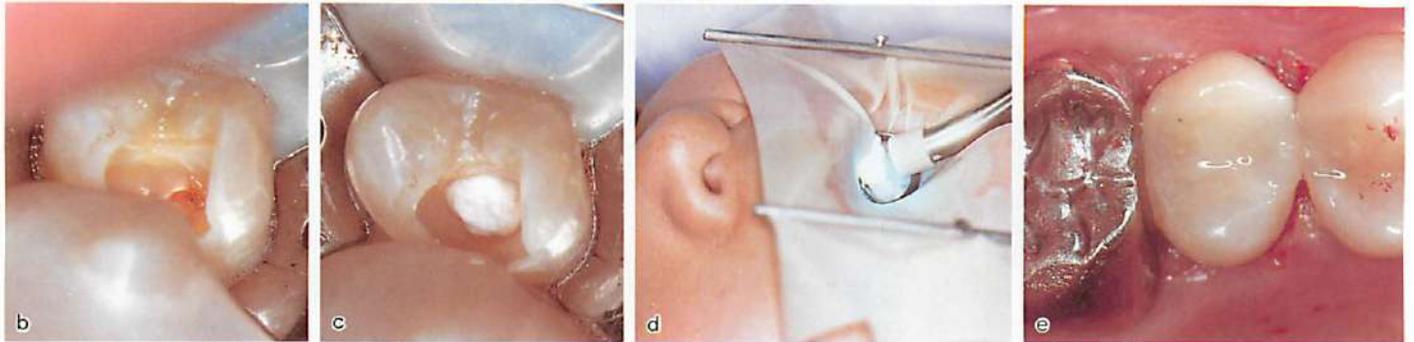


図13 感染歯髄保存法（直接覆髄例）

- a : 概念図。
 b : 術前。
 c : 露髄部を3Mix（代替）入り直接覆髄剤で覆い、その上を3Mix（代替）入り裏層材で覆う。
 d : コンポジットレジンで仮封または修復。
 e : 術後。



述の3Mix（代替）を添加した裏層材で覆う。次いで、合着時と同じ程度に軟らかく練和したカルボキシレートセメントなどを流し込んで仮封し、経過観察を行う。さらにその上をコンポジットレジンで仮封すればより安全である。辺縁封鎖が不確実だと失敗するので注意する。露髄部が大きい場合は、1カ月以上様子を見るほうが安全である。その後、臨床症状や電気診により異常のないことを確認して修復を行う。萌出が不十分な歯などでは、一時的にコンポジットレジンなどで仮修復をしておき、十分に萌出してから再度修復をやり直せばよい。

おわりに

このように、3Mixを使用した感染歯髄・感染象牙質保存療法はきわめて簡便かつ有効な療法である。しかしながら、簡便であるからといって安易な臨床手法で行うと、細菌の再侵入等により再発が起こり失敗するので注意が必要である。特に、辺縁の封鎖には充分注意する必要がある。

この療法はあくまで細菌除去により生体に治癒の機会を与えているのであって、治癒不可能なほど病変が進んでいる場合には効果がないと言わざるを得ない。また、ここに使用した抗菌剤についてはいずれも経口投与は認められているが、本法のような局所投与については認可を受けていないので、使用にあたっては患者に対する十分な説明と患者の同意が必要である。

文献

- 1) Hoshino E, Kota K, Sato M, Iwaku M: Bactericidal efficacy of metronidazole against bacteria of human carious dentin *in vitro*. Caries Res, 22: 280-282, 1988.
- 2) 子田晃一, 星野悦郎, 佐藤ミチ子, 安藤直美, 岩久正明: メトロニダゾールのう蝕治療への応用(第1報)ーメトロニダゾールのう蝕象牙質感染細菌に対する *in vitro*での殺菌効果と α -tricalcium phosphateセメントに対する材料学的影響。日歯保存誌, 30(1): 147-151, 1987.
- 3) 岩久正明, 星野悦郎, 子田晃一, 佐藤ミチ子, 安藤直美: メトロニダゾールのう蝕治療への応用(第2報)ーう蝕象牙質感染細菌に対する *in vivo*における殺菌効果。日歯保存誌, 30(5): 1444-1448, 1987.
- 4) 岩久正明, 星野悦郎, 子田晃一: 抗菌剤による新しい歯髄保存法。日本歯科評論社, 東京, 1996.
- 5) 子田晃一: 歯髄を確実に保存するための覆髄法。クインテッセンス別冊/エンドドンティックス21世紀への展望, クインテッセンス出版, 東京, 2001.