

## 抗菌性モノマーを配合した新次元の接着システム 「クリアフィル メガボンドFA」

— 時代は強い接着から“バイオアクティブ・ボンディング”へ —

大阪大学大学院歯学研究科 口腔分子感染制御学講座（歯科保存学教室） 今里 聡／恵比須繁之／土谷裕彦※

※大阪大学名誉教授

### はじめに

ミニマル・インターベンション (MI) の概念の導入に伴い、修復治療は歯質保存的な方向へと一気に進路を変えた。しかし、歯質削除を少なくしようとする、かえって感染歯質を取り残してしまい、予後が不良となるリスクが生じる。そんな中、筆者らの研究の成果として開発された抗菌性を備えた接着システムが、「クリアフィル メガボンドFA」としてクラレメディカル社より市販されるに至った。

クリアフィル メガボンドFA（以下 メガボンドFA）は、抗菌作用の発現によって二次う蝕のリスク低減に貢献する世界初の接着材料であり、従来からの接着システムとは一線を画す新次元の修復材である。わが国に先んじて、アメ

リカでは2004年3月に、ヨーロッパでは2005年2月に「Clearfil Protect Bond」の名前で発売され、海外でも話題を呼んでいる。本稿では、接着修復の新世紀を切り拓くこのメガボンドFAについて解説する。

### メガボンドFAとは

メガボンドFAは、一液性のセルフエッチングプライマーと一液性のボンディングレジジンからなるツーステップタイプのセルフエッチングシステムである（図1、表1）。

プライマーに、筆者らが開発した抗菌性モノマーMDPB（Methacryloyloxydodecylpyridinium bromide, 図2）が5%添加されており、窩洞への塗布時には未重合のMDPBが殺菌剤として作用することにより抗菌効果を発現する。また、



図1 世界初の抗菌性を備えた接着システム「クリアフィル メガボンドFA」

表1 クリアフィル メガボンドFAの組成

セルフエッチングプライマー (pH 2.0)
MDPB (5%), MDP, HEMA, 水, 光重合触媒, 着色剤, その他
ボンディングレジジン
Bis-GMA, HEMA, MDP, シリカ系マイクロフィラー, 表面処理NaF, 光重合触媒, その他

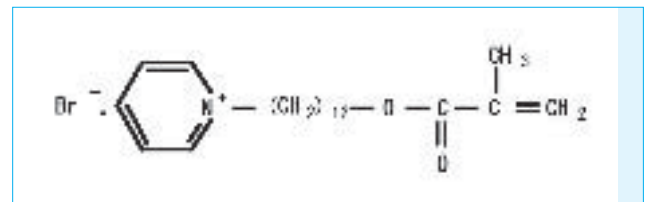


図2 抗菌性モノマーMDPB

表2 MDPBの各種口腔細菌に対する最小殺菌濃度

	( $\mu\text{g/mL}$ )
<i>Streptococcus mutans</i> NCTC10449	62.5
<i>Streptococcus sobrinus</i> SL-1	62.5
<i>Streptococcus oralis</i> NCTC7864	31.3
<i>Streptococcus mitis</i> NCTC10712	31.3
<i>Streptococcus sanguinis</i> NCTC7863	31.3
<i>Streptococcus gordonii</i> NCTC7868	31.3
<i>Streptococcus salivarius</i> NCTC8618	31.3
<i>Lactobacillus plantarum</i> ATCC14917	15.6
<i>Lactobacillus fermentum</i> ATCC14931	15.6
<i>Propionibacterium acnes</i> ATCC6919	62.5
<i>Bifidobacterium bifidum</i> ATCC29521	62.5
<i>Peptostreptococcus asaccharolyticus</i> ATCC14963	31.3

ボンディングレジジンにはNaF系のフッ化物が添加されており、フッ素徐放能を備えている。FAのFはfluoride-releasing property（フッ素徐放性）を、AはAntibacterial activity（抗菌性）を示している。

世界的にその性能が認知されたクリアフィル メガボンドの名を冠してはいるが、決してメガボンドの後継バージョンやアップグレードバージョンではなく、今までにはない“バイオアクティブ・ボンディング”というコンセプトを具現化した全く新次元の接着材料である。

### メガボンドFAの抗菌性

メガボンドFAのプライマーに配合される抗菌性モノマーMDPBは、殺菌成分であるアルキルピリジニウムに重合性基を導入してモノマー化したもので、歯磨剤などによく用いられる塩化セチルピリジニウムの類似化合物である。

アルキルピリジニウムは、広い抗菌スペクトルを有する第四アンモニウム塩の一種で、さまざまな細菌に有効な殺菌剤として頻用されている。したがって、未重合状態のMDPBは、mutans streptococciや*Lactobacillus*、深部う蝕象牙質中に存在する偏性嫌気性菌など、各種の口腔細菌に対して強い殺菌性を示す成分として働く（表2）。

MDPBを配合したメガボンドFAのプライマーは、窩洞内に残存する細菌に対して殺菌作用（cavity disinfecting effects）を発揮できる点が最大の特長である。

筆者らは、さまざまな実験により、MDPB配合セルフエッチングプライマーの窩洞内細菌に対する有効性を確認してきた。図3はその一例で、ヒト抜去歯から切り出した象牙質片を酸で脱灰し、そこに細菌を浸透させて作成した模擬う蝕病変を用いた実験の結果である。*Streptococcus mutans*、*Lactobacillus casei*または*Actinomyces naeslundii*を浸透させた象牙質片にメガボンドFAプライマーを20秒間作用させ、生存する菌数を測定したところ、いずれの細菌の場合も全く生菌が回収されず、脱灰象牙質内の細菌が完全に死滅するに至った。

また、臨床で採取したう蝕を有する抜去歯を用いた実験でも、メガボンドFAの抗菌作用が明確に実証されている。この実験では、重度のう蝕を有する歯を抜去後、ただちに病変の表層部を削除し、残存する感染象牙質に対してメガボンドFAによる処理（プライマーおよびボンディング処理）を行った（図4）。

メガボンドFAの適用から24時間経過後に歯を薄切し、う

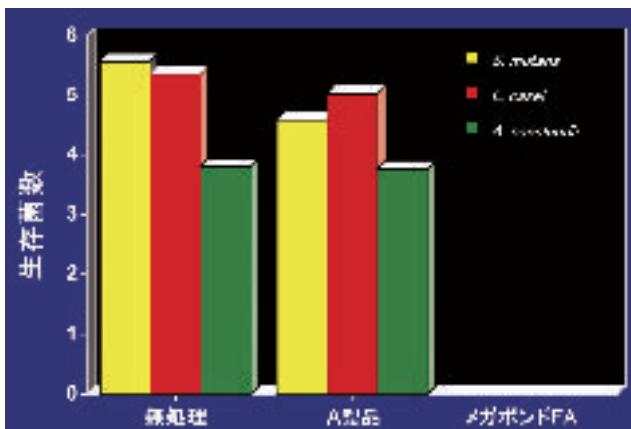


図3 脱灰象牙質片に細菌を浸透させた模擬う蝕病変に、接着システムを適用した後の生存菌数（Log<sub>10</sub>CFU値）。抗菌性をもたない従来からの接着システム（A製品）の適用後は、無処理（接着システムを適用せず）の場合と同レベルの量の細菌が残存していたが、メガボンドFAプライマーでは細菌が完全に死滅した。



図4 う蝕を有する抜去歯を用いた実験。残存させたい象牙質に対してメガボンドFAによる処理を行った後、病変内の細菌の生存について検討した。

蝕病巣の複数箇所から象牙質試料をサンプリングして生菌が存在するか否かを検討したところ、対照として用いたメガボンドでは70%の歯ですべてのサンプルに細菌が認められたのに対し、メガボンドFAでは、生菌が存在したのは30%の歯の一部のサンプルに過ぎなかった。これらをはじめとする筆者らの実験以外でも、これまでに、国内外の多くの研究者によって、メガボンドFAプライマーが口腔細菌に対して明瞭な殺菌作用を示す事実が報告されている。

### なぜ抗菌性が重要か

現在、う蝕を処置するに当たっては、歯質の硬さや色、う蝕検知液による染色性などを頼りに感染の状態を判定し、除去すべき範囲が決定されている。しかし、う蝕検知液の染色性を含め、いずれの基準も細菌の存在を直接的に明示しているわけではなく、しかも判定は多かれ少なかれ主観に基づいている。そのため、形成された窩洞には、実際には、細菌が残存しているケースが多い。もちろん、これまで、これらの指標を基にう蝕除去を行えば、臨床的にそれほど大きな問題が生じないと経験的に判断されてきたことも事実である。

しかし、MIの概念に基づいて、できるだけ健全な部分を削らずに最小限の歯質削除にとどめ、窩洞のダウンサイ

ングを図ろうとした場合、アンダーカットになった部分のう蝕を小さなアクセス部から除去するような状況が頻発し、う蝕除去の確実性が大いに損なわれる(図5、6)。事実、ダウンサイジング修復法の臨床成績をみても、二次う蝕の発生率が比較的高く、感染菌質の取り残しによって予後不良となっている場合が少なからず存在することが伺える(表3)。

また、う蝕病変の最前線においては、細菌の侵入深さが象牙細管ごとに異なっているため(図7)、局所麻酔なしで痛みを伴わずにう蝕除去を行おうとするとどうしても削除量が控え目になり、より多くの細菌が残存する可能性が強まる。さらに、舌側や隣接面において広範囲に広がる根面う蝕では、完全なう蝕の除去が困難であることが非常に多く、頭を悩ませる症例にたびたび遭遇する(図8、9)。これらのようなケースでは、感染菌質が取り残されて修復処置の予後が不良となるリスクが高く、う蝕治療を長期的に成功に導くうえでの大きな障害となる。

図10は、2004年に行われた、スイスとドイツの歯科医師793名に対するう蝕除去に関するアンケート調査の結果である。これによると、う蝕治療において感染菌質を完全に



図5



図6

図5、6 このような窩洞の形成においては、アンダーカット部分にう蝕が取り残される可能性が高く、二次う蝕発生のリスクが問題となる。

表3 ダウンサイジング修復における二次う蝕の発生率

	形成の種類	観察期間	二次う蝕発生率
Nordbo ら (1998)	スロット	7.2年	16%
LumleyとFisher (1995)	トンネル	5年	15%
Strand ら (1996)	トンネル	3年	16%
PykとMejare (1999)	トンネル	約2年	7.9%
Pilebro ら (1999)	トンネル	3年	3%
Strand ら (2000)	トンネル	2~4.5年	18.5%



図7 う蝕の最前線における細菌感染の状態。細菌の侵入深さは象牙細管ごとに異なっている(徳島大学 尾崎和美先生のご厚意による)。



除去できていると確信しているのはわずかに4%であり、42%の人々は定かではないと感じている。また、同調査によると、83%の歯科医師が、二次う蝕のリスクを低減する目的で、う蝕除去後にH<sub>2</sub>O<sub>2</sub>やクロルヘキシジンなどの窩洞清掃剤を使用すると回答している。ヨーロッパではう蝕検知液はあまり使われておらず、わが国とは実情に違いはあるものと思われるが、このアンケート結果は、う蝕治療において抗菌性が重要な役割を担うという認識を如実に表している。

**抗菌性モノマーMDPB配合の利点**

メガボンドFAでは、プライマーの成分として抗菌性モノマーMDPBを配合することにより、接着システムそのものが抗菌効果を発現する設計となっている。抗菌性の付与にMDPBを使用することには、以下のような利点がある。

**1. 余分な操作を必要としない**

プライミングと同時にMDPBの殺菌作用が発揮されるため、プライマー処理以外の余分な操作は必要でない。操作手順が簡便であることは、単にユーザーフレンドリーであるだけでなく、操作中のコンタミネーションの機会が減るという意味で重要である。唾液や浸出液による被着面の汚染は、大きな接着阻害要因として働くからである。

**2. 接着性が低下しない**

窩洞清掃剤の多くは、接着システムの菌質接着能に悪影響を及ぼすことが知られている。しかしながら、MDPBに関しては、5%までの配合では接着性には影響がないことが確認されている。

**3. 接着耐久性にすぐれる**

実は、MDPBは、もともとレジン表面に抗菌成分を固定化し、長期的な接触型の抗菌性を発現させることを目論んで開発したレジンモノマーである。したがって、MDPBを接着システムの一組成として配合した場合も、重合硬化時にHEMAやMDPなどの他の共存モノマーとの共重合が生じ、接着界面に抗菌成分であるアルキルピリジニウムが固定化されるという極めてユニークな性質を有している。そのため、メガボンドFAの接着界面からは抗菌成分の溶出が生じず、経時的な接着界面の劣化が起こらない(図11)。

“バイオアクティブ・ボンディング”とは、MDPBのこのような特性と抗菌性に基づいて、二次う蝕のリスクの少ない高度なう蝕治療を実現する新しい接着コンセプトを表すものである。

なお、国内外で正式な認可を受けて市販に至っているこ



図8



図9

図8、9 このような根面う蝕では、感染歯質の完全な除去は非常に困難である。

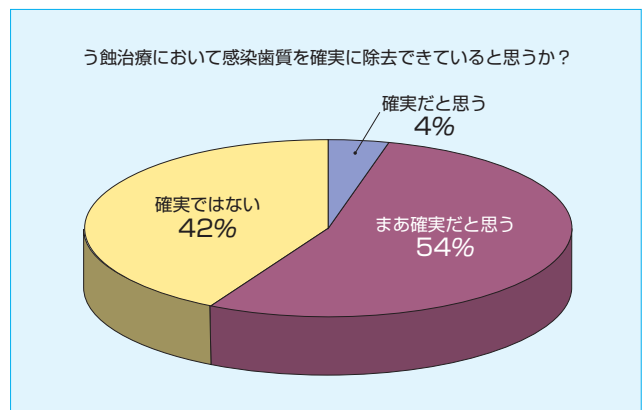


図10 う蝕除去に関するアンケート調査の結果 (2004年、スイスとドイツの歯科医師793名を対象)

とが示すように、MDPBの安全性についてはすでに十分な確認がなされていることは言うまでもない。

### 歯髄を守る修復材

抗菌性により二次う蝕発生のリスクを低減させることは、さらには歯髄を保護することであるとも言えられる。そういった意味で、本製品は、欧米では「Protect Bond」と名づけられている。

筆者らは、ビーグル犬の歯に形成した窩洞に*Streptococcus mutans*を注入した感染窩洞モデルを作成し、MDPB配合プライマー適用後の歯髄の状態を病理組織学的に検索することによって、MDPBの抗菌性による歯髄保護効果について検討する実験を行った。

その結果、感染窩洞に対してMDPBを配合したセルフエッチングプライマーを用いてコンポジットレジン充填を行うと、窩洞内の細菌によって引き起こされる歯髄の炎症反応を完全に防御することが可能であることが判明した(図12)。このように、メガボンドFAは、MDPBが発現する抗菌作用によって歯髄を守ることに役立つという意味でも、“バイオアクティブ・ボンディング”を具現化した全く新次元の修復材なのである。

### 接着システムとしての基本性能

メガボンドFAは、もちろん元来の接着性材料としてすぐれた歯質接着能を有し、エナメル質および象牙質に対する接着強さは、いずれもメガボンドと同等かそれ以上であることが国内外の多くの研究者によって実証されている(図13、14)。また、岡山大学の吉山教授らの研究では、う蝕除去後の象牙質(caries-affected dentin)に対しても、メガボンドFAがリン酸エッチング/水洗を行うウェットボンディングタイプの接着システムとほぼ同程度の接着強さを示すことが明らかとなっている。さらに、非常に興味深いことに、メガボンドFAでは、口腔内で1年間経過した後も接着の劣化がなく、他のシステムよりも耐久性にすぐれているとの報告があり、接着性材料としての基本性能の点でも非常に高いレベルにあることが分かる。

一方、メガボンドFAのボンディングレジンに配合されているNaFには、特殊な表面処理が施されている。これにより、持続的なフッ素の徐放が生じると同時に、フッ素徐放に伴う経時的なボンディングレジン層の劣化が抑えられており、先述のようなすぐれた接着耐久性に寄与しているものと考えられている。

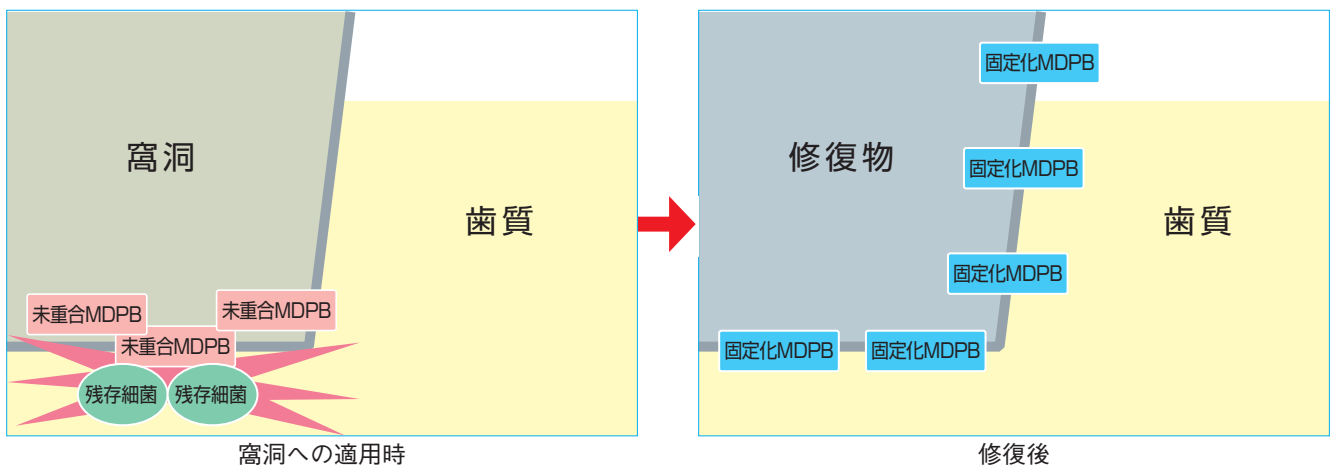


図11 メガボンドFAでは、修復後（接着システムの硬化後）にはMDPBモノマー分子の抗菌成分が固定化されるため、安定した接着界面が持続する。

おわりに

う蝕治療は、過去数十年の間、崩壊した歯質を削除して人工物で補填するというシンプルな考えに支配され、これを受けて、失われた形態と機能をできるだけ精密に再現し、歯質に対して確実な接着が生じることが修復材料に望まれる最大の性質であった。

しかし、MIに代表されるように、歯科治療の流れは、まちがいなく、できる限り生体を傷つけない方向へと移り変わっている。抗菌性を備えたメガボンドFAは、単なる強い接着ではなく、“バイオアクティブ・ボンディング”という生体を守る高次元の接着を可能とし、新しい修復治療の世界を拓くパイオニアであると言える。

なお、本材料に関する科学的な裏付けについては、以下の参考文献を参照されたい。

参考文献

1) Imazato S, Torii M, Tsuchitani Y, McCabe JF, Russell RRB (1994). Incorporation of bacterial inhibitor into resin composite. J Dent Res 73: 1437-1443.  
 2) Imazato S, Russell RRB, McCabe JF (1995). Antibacterial activity of MDPB polymer incorporated in dental resin. J Dent 23: 177-181.  
 3) Imazato S, Kinomoto Y, Tarumi H, Torii M, Russell RRB, McCabe JF (1997). Incorporation of antibacterial monomer MDPB into dentin primer. J

Dent Res 76: 768-772.

4) Imazato S, Ehara A, Torii M, Ebisu S (1998). Antibacterial activity of dentine primer containing MDPB after curing. J Dent 26: 267-271.  
 5) Imazato S, Imai T, Russell RRB, Torii M, Ebisu S (1998). Antibacterial activity of cured dental resin incorporating the antibacterial monomer MDPB and an adhesion-promoting monomer. J Biomed Mater Res 39: 511-515.  
 6) Imazato S, Ebi N, Tarumi H, Russell RRB, Kaneko T, Ebisu S (1999). Bactericidal activity and cytotoxicity of antibacterial monomer MDPB. Biomaterials 20: 899-903.  
 7) Imazato S, Tarumi H, Ebi N, Ebisu S (2000). Cytotoxic effects of composite restorations employing self-etching primers or experimental antibacterial primers. J Dent 28: 61-67.  
 8) Imazato S, Torii Y, Takatsuka T, Inoue K, Ebi N, Ebisu S (2001). Bactericidal effect of dentin primer containing antibacterial monomer methacryloyloxydodecylpyridinium bromide (MDPB) against bacteria in human carious dentin. J Oral Rehabil 28: 314-319.  
 9) Imazato S, Walls AWG, Kuramoto A, Ebisu S (2002). Penetration of an antibacterial dentine-bonding system into demineralized human root dentine in vitro. Eur J Oral Sci 110: 168-174.  
 10) Özer F, Karakaya S, Ünlü N, Erganis O, Kav K, Imazato S (2003). Comparison of antibacterial activity of two dentin bonding systems using agar well technique and tooth cavity model. J Dent 31: 111-116.  
 11) Imazato S, Kaneko T, Takahashi Y, Noiri Y, Ebisu S (2004). In vivo antibacterial effects of dentin primer incorporating MDPB. Oper Dent 29: 369-375.  
 12) Kuramoto A, Imazato S, Walls AWG, Ebisu S (2005). Inhibition of progression of root caries by an antibacterial adhesive. J Dent Res 84: 89-93.  
 13) Imazato S, Kuramoto A, Takahashi Y, Ebisu S, Peters MC (2006). In vitro antibacterial effects of the dentin primer of Clearfil Protect Bond. Dent Mater (in press).

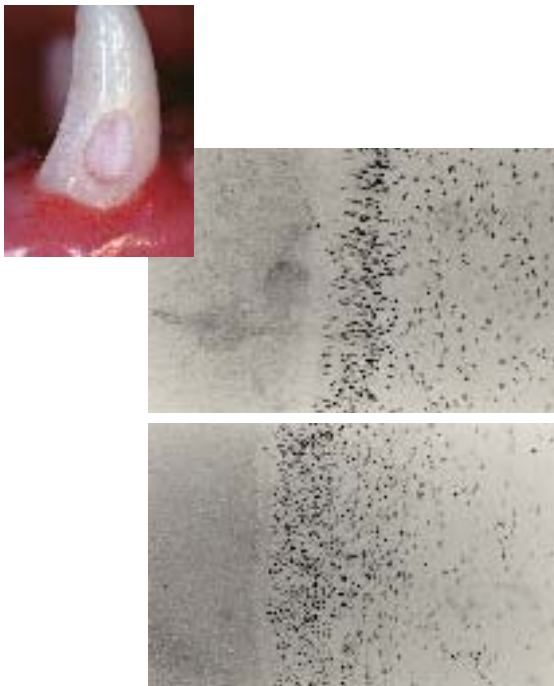


図12 ビーグル犬の歯に作成した感染窩洞モデル(写真左上)に対して、5%MDPB配合プライマーを用いてコンポジットレジン充填を行ってから7日目の歯髓の状態(右上)。炎症は全く認められない。感染窩洞をストップングとガラスアイオノマーセメントで封鎖したコントロール(右下)では、明瞭な炎症反応が観察される。

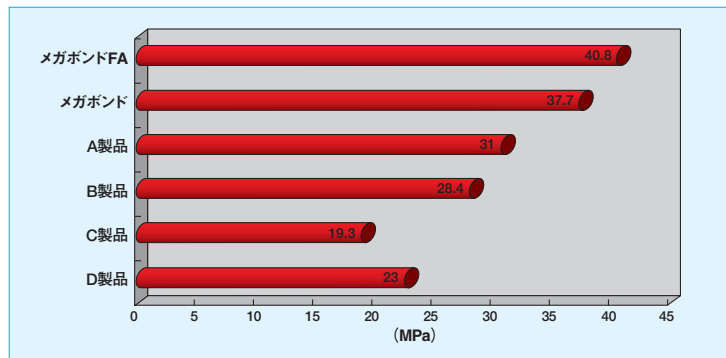


図13 ヒト健全象牙質に対する微小引張り接着強さ (ルーベンカソリック大学ファンメアビーク教授らによるデータ)

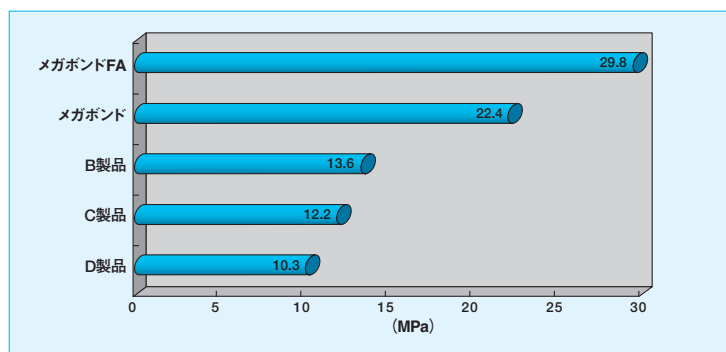


図14 ヒト健全エナメル質に対する微小引張り接着強さ (ルーベンカソリック大学ファンメアビーク教授らによるデータ)