



HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	モンモリロナイトおよびナノポーラスシリカを用いた抗菌性を有する常温重合レジン材料の開発
Author(s)	大坪, 周平
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(歯学)
Dissertation Number	甲第15487号
Issue Date	2023-03-23
DOI	https://doi.org/10.14943/doctoral.k15487
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/89693
Type	doctoral thesis
File Information	Shuhei_Otsubo.pdf



博士論文

モンモリロナイトおよびナノポーラスシリカ
を用いた抗菌性を有する
常温重合レジン材料の開発

令和5年3月申請

北海道大学
大学院歯学院口腔医学専攻

大坪 周平

緒 言

平成29年の初診矯正患者数が1日あたり800名であったのに対して令和2年では2900名と近年矯正歯科治療の需要は拡大している [1]。矯正歯科治療では、常温重合レジンを使用する場面は非常に多く、アクチバトール、咬合斜面板などの機能的矯正装置、拡大床などの床矯正装置、加齢固定に用いられるナンスのホールディングアーチや、保定治療に用いられるリテーナーなど多くの装置に使用されている。これらの矯正装置の多くは数年間にわたり長期的に使用するが、固定式装置の場合には装置と粘膜の間にプラークがたまりやすく、炎症が起こることが報告されている [2]。また、レジン材料は長期間の使用によって細菌が内部へ侵入、汚染し、装置の劣化にも繋がることが知られており [3]、細菌に汚染されたレジンの削合調整による削片飛散を原因とした診療室内の汚染についても報告されている [4, 5]。この解決については修復物に抗菌性を付与するための試みが多くなされており [6-8]、コンポジットレジンにクロルヘキシジンに直接添加する試みもあるが、周囲に溶出した薬剤により一時的に抗菌効果を発揮するものの、徐々に溶出量が低下し、抗菌効果は消退する [9]。一方、酒匂ら [10] や中野田ら [11] は銀を吸着させたアパタイト系抗菌剤や抗菌性ゼオライトを用いたレジン材料の作製を試みているが、銀は口腔内では硫化され Ag_2S の形で析出してしまい、抗菌効果が減弱する可能性があるとしている [12]。このように抗菌性レジン材料の開発は、抗菌効果が持続しないことが短所として挙げられ、実際に製品化されたものは少ない。そこで、本研究では、薬剤担持機能および再取り込み能をもつモンモリロナイト (Mont) とナノポーラスシリカ (NPS) に着目した。Montは、ベントナイトと呼ばれる鉱物に含まれており、食品

にも用いられているため、一定の安全性が担保されている。また、日本各地で採取可能なため安価で応用しやすい材料でもある。構造としては、ケイ酸塩の四面体が連なってできた層と、水酸化アルミニウムや水酸化マグネシウムの八面体が連なってできた層から構成されており、1枚の八面体層を2枚の四面体層で挟んだ構造になっている[13]。八面体構造の中のアルミニウムが一部マグネシウムに同形置換されていることにより、層の表面では電荷が不足し、マイナスの電荷を帯びた状態となっている。この電荷の不調和を改善するために層間には Na^+ 、 Ca^{2+} 、 K^+ 、 Mg^{2+} などのプラス電荷をもつイオンが取り込まれている。これらの層間の陽イオンはその他の陽イオンと交換可能(陽イオン交換能)[13-17]で、これを利用して薬剤を層間に取り込むことができる [16, 17]。Matsuoら[17]は、Montにカチオン性抗菌剤である塩化セチルピリジニウム(CPC)を取り込ませることによって抗菌性を有した歯科用接着材を開発している。

一方、NPSは二酸化ケイ素を主原料としたナノサイズの細孔を有した材料で、表面処理や細孔の形態・サイズなどの調整が可能なため、近年ドラッグデリバリーシステムへの応用などが期待されており、多くの研究がなされている[18-21]。NPSの表面はマイナス電荷を帯びているため[22]、カチオン性抗菌剤を引き寄せ、これを細孔に取り込むことができる。すでにフェンブフェン[23]、銀[24]およびクロルヘキシジン[25, 26]を担持し徐放できることが確認されている。

本研究では、抗菌性常温重合レジンの開発に向け、Mont、NPSを薬剤のキャリアーとして用い、それぞれにカチオン性抗菌剤を添加させ、Mont含有常温重合レジン(resin-Mont)、NPS含有常温重合レジン(resin-NPS)を作製し、薬剤徐放

能、再取り込み能、抗菌効果、機械的特性、色調を評価した。カチオン性抗菌剤には、含嗽剤や歯磨剤として口腔内に応用されており、*mutans streptococchi*などの口腔内細菌や*Candida Albicans*などの真菌に有効である第4級アンモニウム塩系カチオン性抗菌剤であるCPCを用いた[27]。

材料と方法

1. 素材

Mont はクニピア-F (クニミネ工業、日本) を使い、NPS (Sigma-Aldrich、USA) は粒子径 2.0 μm で細孔径 4.0 nm のものを用いた。常温重合レジンはオーソクリスタル(JM ORTHO、日本) を用いた。またカチオン性抗菌剤はCPC(東京化成工業株式会社、日本)を使用した。

2. 試験片の作製

Mont 粉末、NPS 粉末をそれぞれ 10.0 wt% CPC の水溶液に添加し、12 時間、50 $^{\circ}\text{C}$ 、1500 rpm で攪拌し、これを濾過、乾燥させた。得られた粉体を常温重合レジンの粉末成分にそれぞれ 10.0 wt% の濃度で混合した(resin-Mont、resin-NPS)。調整した粉末と液体をメーカーの添付文書に記載の配合率(P/L=1.00/0.45)で混合し重合させ試験片を作製した。抗菌剤の徐放能、再取り込み能、抗菌効果および色調の評価のための試験片は高さ 1.0 mm、直径 10.0 mm の円板状とし、機械的性質の評価のための試験片は幅 40.0 mm、奥行き 10.0 mm、高さ 1.0 mm の直方体状とした。また、今回使用した Mont の陽イオン交換容量は 1.19 mmol/g[17]で、担持できる CPC 量は試験片に対して 2.7 wt%と算出された。そこ

で、CPC を 2.7 wt%常温重合レジンに直接添加し、同様の方法で試験片を作製して、control(resin-CPC)とした。

3. 抗菌剤の徐放能の評価

作製した resin-Mont、resin-NPS、resin-CPC の試験片をそれぞれ 3 個ずつ 3.0 ml の蒸留水に 37.0 °C で 24 時間浸漬した。その後、試験片を溶液から取り出し、再び 3.0 ml の新しい蒸留水に浸漬した。このサイクルを 14 日間継続した。得られた 14 日分の上澄み液の吸光スペクトルを液体クロマトグラフィ (Nexera X2, Shimadzu Corporation, 日本) にて測定し、CPC の徐放量进行评估した。

4. 再取り込み能の評価

CPC の再取り込み能を評価するために、14 日間の徐放が終わった後の試験片を 3 個ずつ、10.0 wt%の CPC 溶液に 37.0 °C で 24 時間浸漬し再取り込みを行った。これを水洗、乾燥後、それぞれの試験片を 3 個ずつ 3.0 ml の蒸留水に浸漬し 37 °C で 24 時間浸漬した。その後試験片を取り出し、新しい蒸留水 3.0 ml に浸漬した。このサイクルを 7 日間繰り返し継続した。得られた 7 日分の上澄み液の吸光スペクトルを液体クロマトグラフィ (Nexera X2, Shimadzu Corporation, 日本) にて測定し、CPC の徐放量进行评估した。

5. 抗菌効果の評価

まず、*mutans streptococchi* (ATCC55677) を Brain Heart Infusion (BHI) (Becton Dickson and Company、Franklin Lakes、USA) 培地で 24 時間培養し、24 時間後に分光光度計 (Double Beam Spectrophotometer U-2910、HITACHI、日本) で測定し、その光学濃度 (濁度) を 1.0 に希釈し菌液を調製した。得られた *S.mutans* 菌液をさらに 10 倍に希釈し、各実験に使用した。抗菌試験には、7 日間、14 日間、再取り込み後 7 日間、CPC を蒸留水中で徐放させた後の試験片を用いた。BHI 液体培地 5.0 ml に、調整した *S.mutans* 菌液より 1 白金耳と、試験片を 1 試験に対してそれぞれ 1 個ずつ添加し、37℃ で静置にて培養した。control として BHI 液体培地に、調整した *S.mutans* 菌液より 1 白金耳を加えただけのものを作製した。24 時間経過後の培養液の濁度を分光光度計 (Double Beam Spectrophotometer U-2910、HITACHI、日本) を用いて濁度を測定し、抗菌効果を評価した。

6. 機械的強度の評価

resin-Mont および resin-NPS について、3 点曲げ試験を行い機械的強度の評価を行った。万能試験機 (Model 3366、Instron、Canton、USA) を用いてクロスヘッドスピード 5.0 mm/min、支点間距離 20 mm で試験片が破折するまで測定し、曲げ強度を最大荷重点の荷重から算出した。試験は同一試料をそれぞれ 5 個用いた。また、常温重合レジン単体 (resin-cont) を control として用いた。

7. 色調の評価

resin-Mont および resin-NPS について、CR-20 (KONICA MINOLTA, 日本) を用いて色調を評価した。背景は黒色とした。7 日後、14 日後、再取り込み後 7 日後の試験片をそれぞれ 3 個ずつ測定した。また、control として、レジンのみ重合させた試験片を作製した。L*a*b* 表色系を用いた。色差は以下の式で算出した[28]。

$$\Delta E_{ab}^* = \sqrt{(L_2^* - L_1^*)^2 + (a_2^* - a_1^*)^2 + (b_2^* - b_1^*)^2}$$

結果

1. resin-Mont および resin-NPS の CPC 徐放能の評価

上澄み液の液体クロマトグラフィによる測定から、以下の結果を得た (Fig. 1)。すべての試料において CPC の徐放量は徐々に減少する傾向を示した。徐放量の比較では、resin-Mont、resin-NPS の徐放量は resin-CPC と比較してどの日数においても多く、resin-CPC は 9 日目で 1ppm 以下（検出限界以下）となった。resin-Mont と resin-NPS では、1-5 日目では、resin-Mont の方が徐放量は多かったが、6 日目以降はほぼ同等の徐放量であった。(Fig. 1)

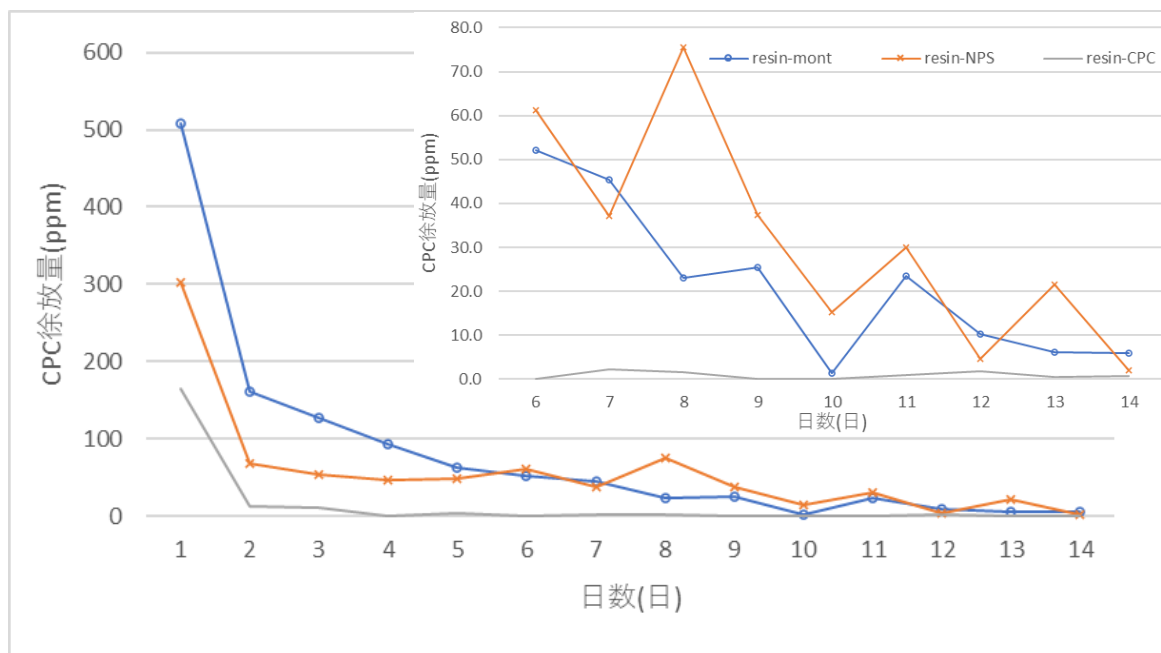


Fig.1 resin-Mont、resin-NPS、resin-CPC の CPC 徐放量の変化

2. 再取り込み能の評価

再取り込み後 1 日目の徐放量は、resin-Mont、resin-NPS、resin-CPC の全ての試験において再取り込み前 14 日目の徐放量よりも増加した。また、CPC 徐放量は再取り込み前と同様に徐々に減少した。また、CPC 徐放量は概ね、resin-Mont、resin-NPS、resin-CPC の順に多かった。resin-Mont の徐放量は、再取り込み後 7 日目においても再取り込み前 14 日目の徐放量よりも高かった。resin-NPS の徐放量は再取り込み後 5 日目で 1.0ppm まで低下し、再取り込み前 14 日目の徐放量を下回った。また、resin-CPC の徐放量は 2 日目ですでに 1.0 ppm を下回り、再取り込み前 14 日目と同等まで低下した。

(Fig. 2)

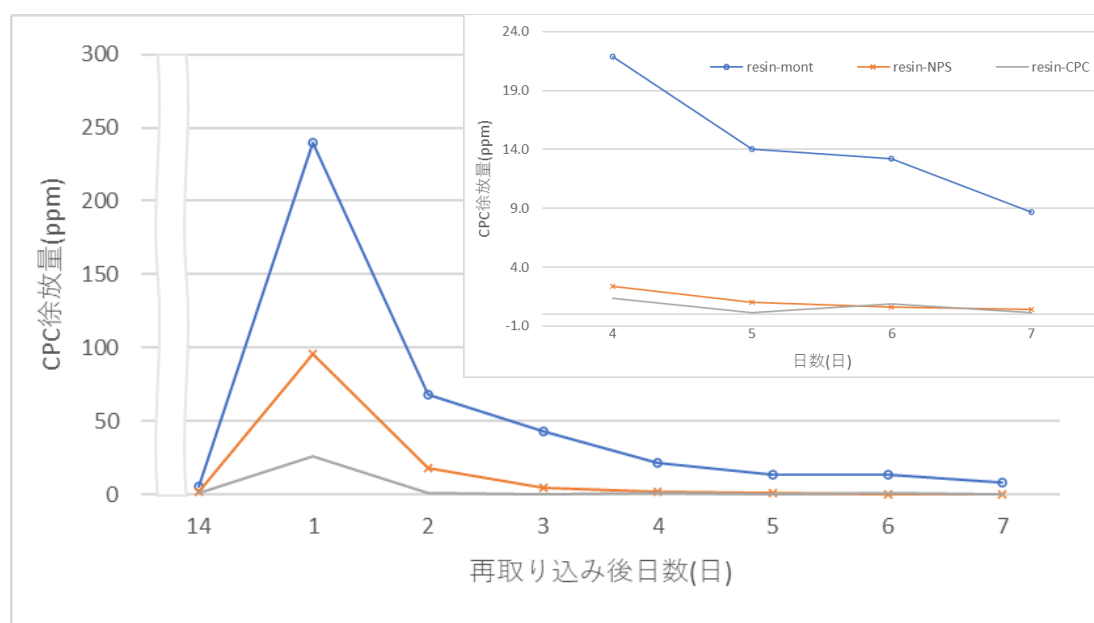


Fig. 2 再取り込み後の CPC 徐放量比較

3. 抗菌試験による抗菌効果の評価

7日目の試験片と14日目の試験片を用いた試験ではcontrolと比較し全ての試験片で濁度が低く、抗菌効果を認めた。濁度はresin-Mont、resin-NPS、resin-CPCの順で小さく、この順に抗菌効果が高かった。また、14日目は7日目と比較すると濁度は大きくなっており抗菌効果が徐々に減弱することが確認された。

再取り込み後7日目の試験ではresin-Mont、resin-NPSの2つについてはcontrolと比較して濁度が小さく抗菌効果を認めた。また、resin-Montの濁度はresin-NPSよりも小さく、resin-Montの方が抗菌効果は高かった。また、resin-Mont、resin-NPSともに再取り込み前14日目の結果と比較して濁度は小さくなっており、CPCの再取り込みによる抗菌効果の増強を認めた。それに対し、resin-CPCはcontrolと同等に濁度が大きく、再取り込みの効果はみられなかった。(Fig. 3)

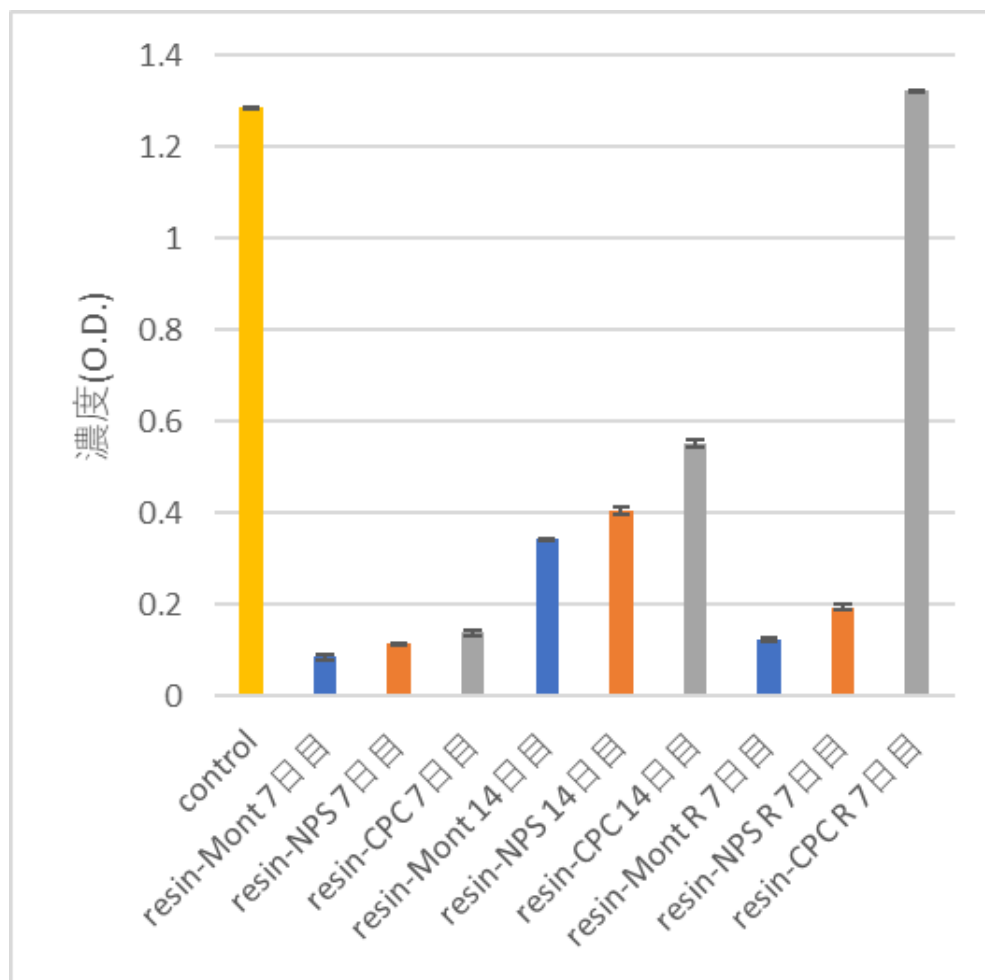


Fig. 3 抗菌試験による濁度の変化の比較

(‘再取り込み後’を‘R’で表記した。)

4. 機械的強度の評価

曲げ強度について、resin-cont (85.8 Mpa)、resin-NPS (64.0 MPa)、resin-Mont (54.9 Mpa) の順で大きく、Mont、NPS を添加すると機械的強度は低下した。(Fig. 4)

resin-cont に比較して、resin-NPS では 25%、resin-Mont では 36%の曲げ強さの減弱を認めた。

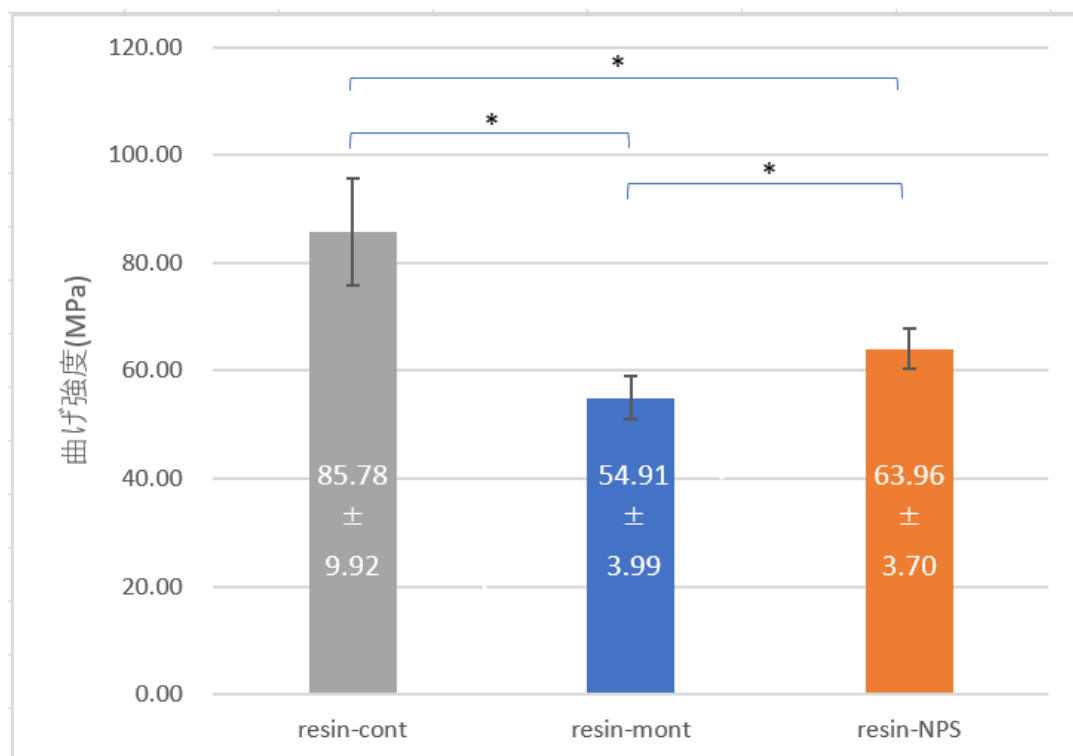


Fig. 4 3点曲げ試験結果

4. 色調の評価

Control について、 L^* は全ての試験片の中で最も小さく、 a^* 、 b^* はほぼ 0 であった。0 日目の試験片の比較では L^* は resin-Mont、resin-NPS、resin-CPC、control の順で大きかった。また、control と比較して全ての試験片で b^* が大きく、わずかに a^* は小さかった。7 日目では全ての試験片で L^* は小さくなり、暗い色調になった。また、 a^* 、 b^* が大きくなった。再取り込みを行うと resin-Mont および resin-NPS では L^* は大きくなり 7 日目よりも明るい色調になったのに対して、resin-CPC では L^* は 7 日目よりもさらに小さくなり、暗い色調になった。また、resin-CPC では a^* 、 b^* に変化はなく、resin-Mont では a^* 、 b^* はともに大きく、resin-NPS では a^* が小さくなった。さらに、色差について、2.3 を丁度可知差異として評価すると[28]、全ての試験片において control と比較して 0 日目と 7 日目と再取り込み後 7 日目の試験片の色差は丁度可知差異を超えており、人が識別できる程度に色調が変化していた。また、resin-Mont、resin-NPS、resin-CPC の順でこの値は大きかった。(Fig. 5)

		L*	a*	b*	色差
control	0day	30.6	0.02	-0.04	0
resin-CPC	0day	41.7	-0.23	0.77	11.3
	7day	39.13	0.77	2.97	9.08
	R 7day	34.9	0.77	2.7	5.15
resin-Mont	0day	56.5	-0.87	7.77	27.07
	7day	54.47	3.13	10.83	26.41
	R 7day	58.33	3.63	12.17	30.52
resin-NPS	0day	45.43	-0.2	1.37	14.9
	7day	42.07	3.27	6.87	13.77
	R 7day	50.27	2.7	6.97	21.05

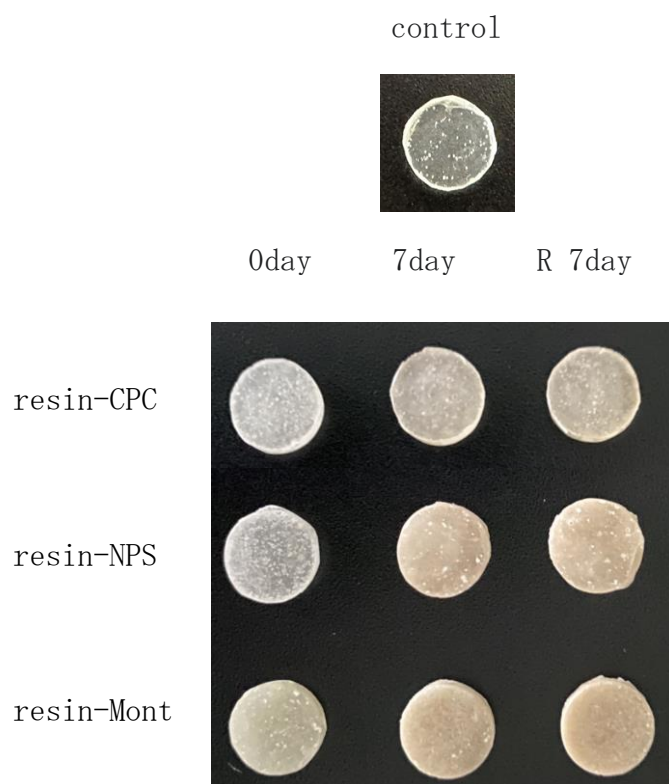


Fig. 5 色調の変化

考察

本研究の結果より、Mont あるいは NPS を常温重合レジンに添加することで長期間の CPC の徐放や再取り込みが可能になることが分かった。resin-Mont は resin-CPC と比較し、初回徐放時、再取り込み後の徐放時の両方においてすべての期間で CPC の徐放量は多かった。理論上、同量の CPC が試験片内に添加されているため、Mont を薬剤のキャリアーとして用いた方が、CPC を徐放できることが示唆された。Namba ら[29]は光硬化型のボンディング材に直接 CPC を添加して、ほとんど徐放しないことを報告している。一方 Matsuo らは one-step 法のセルフエッチング接着材に直接 CPC を添加して、数日間の CPC の徐放を確認している。本実験の結果は Matsuo ら[17]の結果に近い。resin-CPC では、粒子状の CPC が常温重合レジン内で重合され封入されるが、CPC 粒子はレジンと結合はしていないため一定の可動性をもち徐々に放出されたと考えられる[29]。しかし、レジン内部の緊密性は高いため、表面、あるいはごく表面近傍の CPC のみが徐放し、深部に封入された CPC は徐放できなかったと推察される。一方 resin-Mont では、Mont の層間に CPC が担持されており、徐放される。そのため、Mont の一部（層間の出口）が表面もしくは、表層に存在すれば、CPC が放出可能であることが予測される。また、レジン内部に封入された Mont から内部の Mont をたどって一部徐放した可能性もある。そのため、CPC 単体でレジンに混合するよりも、キャリアーとして Mont を用いた方が、徐放量が増加したものと考察できる。一方、resin-NPS では、NPS の表面が負電荷を帯びているため[22]、電氣的に CPC を引き付け担持し、徐放する。resin-NPS も表面、もしくは表層にある NPS から CPC が徐放されたものと考えられる。また、Mont と同様に内部の

NPS をたどって徐放する可能性も考えられる。CPC の徐放量は 5 日目までは resin-Mont の方が resin-NPS よりも多く、6 日目以降は resin-Mont と resin-NPS で徐放量はほぼ同等であった。これは、Mont の方が、NPS と比較して、電氣的に薬剤を担持する力が弱く徐放しやすいこと、同質量であれば担持できる量が多いことなどが理由として考えられる。今回、resin-Mont と resin-NPS は再取り込み後数日間の CPC の徐放がみられたのに対し、resin-CPC は再取り込み後、1 日目のみの放出だった。これはレジン表面に付着した CPC のみが放出したと考えられ、キャリアーを用いなければ常温重合レジン内に再取り込みできないことがわかった。また、resin-Mont の方が、resin-NPS よりも再取り込み後の徐放が多かった。これは、取り込める許容量の差などが理由として考えられるが、詳細については今後の調査が必要である。

抗菌試験の結果から、resin-Mont、resin-NPS、resin-CPC の全てで 14 日間抗菌効果が持続し、resin-Mont、resin-NPS は再取り込み後 7 日目も抗菌効果を維持していた。薬剤のキャリアーを添加することで、CPC の再取り込みが可能となり、抗菌効果も長期に維持できることがわかった。また、CPC 徐放量との関連性を考えたとき、resin-NPS の再取り込み後 7 日目では、再取り込み前 14 日目より CPC 徐放量は少なく、検出濃度以下であったにもかかわらず、抗菌効果を示した。これについては再取り込み時に、NPS に CPC が取り込まれたことのほかに、徐放はしないものの NPS 表面に電氣的に付着している CPC 量が増加し、材料表面において抗菌効果が発揮したことが理由として考えられる。実際、Namba ら [29] はボンディング材に固定され、徐放しない CPC についても抗菌効果をもつことを報告している。また、試験片作製時は、NPS に CPC を担持させた後、レジ

ンと混和し、試験片を作製するため、メチルメタクリレート、第三級アミン等の影響により、NPS と CPC の電氣的な付着が弱くなった可能性がある。再取り込み時には有機成分の影響がないため、表面に露出した NPS と CPC が電氣的に強固に付着したことが可能性として考えられるが、電氣的な付着や徐放のメカニズムなどの現象を明らかにするには今後さらなる検討が必要である。

本研究では抗菌効果の評価には *mutans streptococci* を用いた。*mutans streptococci* はう蝕の原因菌としてよく知られている菌であるため[30]、本開発品を用いた装置周囲のう蝕発症の予防が期待できると考える。一方、レジンを用いた装置の長期間の使用では、レジン下の粘膜およびレジンそのものには *Candida albicans* を多量に含むプラークの付着を認めることが知られている。[31]これに対して Nikawa らは *Candida albicans* の床下粘膜およびレジンへの付着能は疎水的相互作用や静電的相互作用が関係すると報告している[32]。しかし、品田らはこれのみでは強固な付着は獲得できないとして、*Candida albicans* と *mutans streptococci* の共生について報告した[33]。また Howard らの報告では *Candida albicans* がレジンに強固に付着するには *mutans streptococci* などの口腔微生物との凝集が関与するとされている[34]。以上より、本研究の抗菌試験の結果は *Candida Albicans* の、レジンおよびレジン下の粘膜への付着に対して有効であり、粘膜の炎症に対しても有効であることが期待できる。また、CPC は *Candida Albicans* への直接的な殺菌効果があることがわかっている。今後、*Candida Albicans* への抗菌効果の検証が必要である。

機械的強度は resin-Mont、resin-NPS、resin-cont の順で小さく、Mont を添加した試験片では機械的強度が最も低下することが分かった。Mont は、陽イオ

ン交換能を利用して層間の陽イオンを有機陽イオンと交換することで、無機物質である Mont を疑似的に”有機化”させることができ、常温重合レジンのような有機物質とも親和性を示す特徴を持つことがわかっている[35, 36]。これによって Mont を有機化し、有機物質である常温重合レジンへの親和性を高めることができる。また、CPC は $C_{21}H_{38}NC1$ と長い炭素鎖を持ち有機的な成分を多く含む[37]。そのため、Mont の層間に担持することにより、疑似的に有機化が可能であり、レジンとの親和性の向上を図ることができ、添加による機械的特性の大きな変化はないことを予測していた。しかし、今回、常温重合レジンに Mont を 10 wt% 添加すると resin-cont と比較し機械的強度が低下し、NPS を添加したものよりもわずかに低下した。松本ら[36]は、レゾール(フェノール樹脂の一種)、ノボラック(フェノール樹脂の一種)に Mont を添加し、機械的強度を評価しているが、それぞれ 4phr、3-5phr で曲げ強度は極大値を示し、それ以上の添加では機械的強度は低下していた。これについて、一定濃度までであれば、Mont は基材中にミクロンオーダーでほぼ均一に分散し、基材と Mont の界面接着面積が増えることにより、コンポジットに応力を付加した際に応力集中が緩和され、機械的性質は向上するが、一定濃度を超えて添加すると Mont の凝集が起きやすくなるため、機械的性質が低下すると考察している[36]。今回の研究においても 10 wt% の添加により、Mont が内部で凝集し、機械的強度が低下したと考えられる。今後機械的強度が低下しない範囲で抗菌効果をもつ最適な Mont の添加量を探索していく必要がある。一方、resin-NPS の機械的強度について、Zhang らはクロルヘキシジンを担持させた NPS を光重合型のレジンに添加し、水に浸漬したところ、resin-cont と比較して NPS の添加量の増加に伴い曲げ強度は低下

し、これには、フィラー粒子の分散が寄与すると報告している[38]。本研究における常温重合レジンへの NPS 添加による機械的強度の低下も、10 wt%の添加量では NPS が凝集するためと予測される。また、Nakamura らはガラスアイオノマーセメントに対して 10 wt%NPS を添加した場合は、圧縮強度に変化はなかったが、NPS の添加量を増やすことによりガラスアイオノマーセメントの硬化反応を阻害し、圧縮強度が大幅に低下する可能性を報告している[39]。本研究においても添加量過多によってレジンの重合反応を阻害した可能性も考えられる。遠藤ら[40]は、細孔径を変化させることで、担持できる陽イオン量を調整できることを報告している。CPC を担持、徐放するために最適な細孔径を選択することで、同等の CPC 徐放量を維持したまま NPS の添加量を減らせる可能性がある。また、フィラー粒子の大きさがコンポジットの機械的強度に影響を与えることも知られている[41-43]。そのため、最適な粒子サイズを選択することで、機械的特性を低下させず添加量を増加できる可能性ももつ。今後機械的強度を維持したまま、十分量の CPC 徐放性を持たせるため、粒子サイズ、細孔径サイズの最適化が必要である。

色調について、Mont、NPS、CPC を添加した時点(0 日目)で常温重合レジン単体に対して丁度可知差異を超える色差を認めた。また、0 日目、7 日目、再取り込み後 7 日目ですべての試験片で色調が異なり、経時的に変化していくことがわかった。Mont や NPS を添加したものではなく、CPC のみを添加したものでも、色調が赤色、黄色が強くなったことから、CPC が含有されていると経時的にレジンの色調に変化を与える可能性が示された。キャリアーとして NPS や Mont を用いた場合、Mont の方が色調を変化させることが分かった。Yamagata らの報告で

は有機化した Mont を PMMA に添加し、全光線透過率とヘイズを評価しているが、有機化 Mont の添加率が増加すると透明感に茶色味が増し、10%の添加率の試験片では全光線透過率は 78.3%まで低下し、ヘイズも著しく増加した[44]。本研究においても同様に茶色に色調が変化したが、これは Mont 自体の元々の色が大きく影響していると考えられる。一方、Jiangkongkho らがシラン化した NPS を PMMA に添加し色調を評価しているが、添加量の増加が色調に影響を与える可能性があるとしている[45]。本研究においても同様に色調が変化した。本研究では常温重合レジンとしてクリアのものを用いた。吉田らの報告[12]ではレジンの銀粒子を添加した際の色差について評価しているが、いずれの結果についてもクリアのレジンの色差はダークピンクのレジンの色差よりも大きい値を示した。そのため、ピンクの着色剤を含有している常温重合レジンを用いることで色差を小さくすることが出来る可能性が考えられる。

今回の結果を臨床的な観点から考察すると、矯正歯科治療で用いる装置のレジン部分に応用することで、装置表面及び内部での細菌の増殖を予防することができ、レジンの汚染により引き起こされる装置下の粘膜の炎症の改善が期待できると考える。矯正歯科治療では、同一の装置を長期間、年単位で使用を継続することが多い。そのため、十分な装置の清掃管理を行っていても、装置への歯石の沈着や細菌の増殖による悪臭を避けられない。また、固定式装置の場合は患者自身での取り外しができないので清掃が特に難しく、歯科医院来院時のみ外して十分な清掃を行ったとしても不十分である。このような矯正装置を清潔に保つために、本開発品は極めて有効である。矯正歯科治療の動的処置期間には装置の調節のため、1 か月毎に患者に来院を求めることが多い。来院時に

薬剤の再取り込みを行うことで、矯正歯科治療期間中、抗菌効果を保つことが可能である。また、保定治療期間中などでは、数か月に1回の来院となるが、可撤式装置であれば2週間、もしくは4週間ごとに患者自身で薬剤の再取り込みするよう指示することで、抗菌効果を維持することが可能である。本開発品の薬剤の再取り込みは溶液に浸漬するという簡便な操作なので、患者自身で行うことも十分容易であると考ええる。また、装置の表面、内部だけでなく周囲へCPCが徐放されるため一定の口腔衛生環境の改善も期待できると考えている。

結論

本研究では、CPCを担持させたMontとNPSを用いてresin-Mont、resin-NPSを作製し、薬剤徐放能、抗菌能力、薬剤再取り込み能、機械的強度、色調を評価した。resin-Montおよびresin-NPSは14日間CPCを徐放することが可能であり、resin-CPCと比較して徐放量も多かった。またresin-Montとresin-NPSはCPCを再取り込みすることが可能であった。抗菌試験ではresin-Montとresin-NPSは *mutans streptococchi* に対して有効な量のCPCを14日間、また再取り込み後7日間徐放することが可能であることが分かった。機械的強度はMontやNPSを添加すると低下し、resin-Montでは36%、resin-NPSでは25%の曲げ強度の減弱を認めた。以上より、MontとNPSは新規抗菌性歯科用床材料の開発に有用であるが、今後、Mont、NPSを、機械的強度を低下させることなく常温重合レジンに添加する方法の検証が必要である。

参考文献

1. 厚生労働省(2022-06-30)「患者調査 / 令和2年患者調査 確定数 全国編 閲覧 (報告書非掲載表)」
2. 鈴木暁; 正木史洋; 芦田庄司; 石井英司. 矯正治療とプラークコントロール. 北海道矯正歯科学会雑誌. 1976. 6(1). 12-19.
3. 二川浩樹; 牧平清超; 江草宏; 福島整; 川端涼子; 浜田泰三; 矢谷博文. 口腔カンジダの付着およびバイオフィルムの形成. 日医真菌会誌. 2005. 46(4). 233-242
4. James W. Katberg. Cross-contamination via the prosthodontic laboratory. *J Prosthet Dent*. 1974. 32(5). 412-419.
5. Robert C. Kahn; Michael V. Lancaster; William Kate. The microbiologic cross-contamination of dental prostheses. *J Prosthet Dent*. 1982. 47(5). 556-559.
6. 竹村金造; 阪本有三; Staninec M ほか. 一種の Bis-GMA 系複合レジンの抗菌性とクロールヘキシジン配合による抗菌効果. 日歯保存誌. 1982. 26(2), 540-547.
7. Joseph R. Jedrychowski; Angelo A. Caputo; Steven Kepper. Antibacterial and mechanical properties of restorative materials combined with chlorhexidines. *J Oral Rehabil*. 1983. 10(5). 373-381.
8. Juliana Ribeiro; Dan Ericson. In vitro antibacterial effect of chlorhexidine added to glass-ionomer cements. *Scand J Dent Res*. 1991. 99(6). 533-540.

9. 渡辺秀大；稲葉啓太郎；和田悠希；渡辺秀司；佐々木悠；平嶺浩子；
佐々木正人；二瓶智太郎；浜田信城. 抗菌性 aPIZAS を用いた歯科用アクリル
レジンの開発に関する研究. 神奈川歯学. 2020. 55(1). 57-67.
10. 酒匂充夫. 抗菌性床用レジンに関する研究-機械的性質および抗菌性につい
て-. *J Jpn Prosthodont Soc.* 2000. 44(2). 225-233.
11. 中野田紳一；二川浩樹；浜田泰三ほか. 抗菌性ゼオライトの床用レジンへ
の添加・応用に関する研究. *J Jpn Prosthodont Soc.* 1995. 39(5). 919-926.
12. 吉田隆一；岡村弘行；長谷川緑. 銀添加床用レジンの殺菌力と吸水，溶解量
ならびに抗折たわみ強さ. 歯科材料・器械. 1997. 16(2). 61-72.
13. 鬼形正伸. ベントナイトの特性とその応用. 粘土科学. 2007. 48(2).
131-138.
14. 鈴木哲三. モンモリロナイトの特性. 鑄造工学. 2017. 89(2). 80-84.
15. 中沢弘基. 未解析な素材、モンモリロナイト. 日本結晶学会誌. 1989. 31(2).
123-127.
16. 白井昭博；森下裕生；間世田英明；高麗寛紀. ジェミニ型第四アンモニウ
ム化合物を担持させた無機-有機ハイブリッド抗菌剤の開発. *Bokin Bobai.*
2010. 38(3). 133-142.
17. Kenya Matsuo；Kumiko Yoshihara；Noriyuki Nagaoka；Yoji Makita；
Hideki Obika；Takumi Okihara；Akihiro Matsukawa；Yasuhiro Yoshida；
Bart Van Meerbeek. Rechargeable anti-microbial adhesive formulation
containing cetylpyridinium chloride montmorillonite. *Acta Biomaterialia.*
2019. 100. 388-397.

18. Hendrik Fullriede; Philipp Abendroth; Nina Ehlert; Katharina Doll; Jörn Schäske; Andreas Winkel; Sascha Nico Stumpp; Meike Stiesch; PeterBehrens. pH-responsive release of chlorhexidine from modified nanoporous silica nanoparticles for dental applications, *Bio. Nano. Mat.* 2016. 17. 59-72.
19. Argyo, C. ; Weiss, V. ; Brauchle, C. ; Bein, T. Multifunctional Mesoporous Silica Nanoparticles as a Universal Platform for Drug Delivery. *Chem. Mater.* 2014. 26. 435-451.
20. Tagaya M. ; Ikoma T. ; Yoshioka T. ; Motozuka S. ; Xu Z. ; Minami F. ; Tanaka J. Synthesis and luminescence properties of Eu(III)-doped nanoporous silica spheres, *J. Colloid Interface Sci.* 2011. 363(2). 456-464.
21. Qianjun He; Jianlin Shi. Mesoporous silica nanoparticle based nano drug delivery systems: Synthesis, controlled drug release and delivery, pharmacokinetics and biocompatibility. *J. Mater. Chem.* 2011. 21. 5845-5855.
22. Iler Ralph K. Solubility, Polymerization, Colloid and Surface Properties, and Biochemistry. *The Chemistry of Silica Wiley.* 1979. 375-378.
23. Carriazo D. ; Arco M. D. ; Fernandez A. ; Martin C. ; Rives, V. Inclusion and release of fenbufen in mesoporous silica. *J. Pharm. Sci.* 2010. 99. 3372-3380.

24. Liong M. ; France B. ; Bradley K. A. ; Zink J. I. Antimicrobial activity of silver nanocrystals encapsulated in mesoporous silica nanoparticles, *Adv. Mater.* 2009. 21. 1684-1689.
25. Izquierdo-Barba I. ; Vallet-Regi M. ; Kupferschmidt N. ; Terasaki O. ; Schmidtchen A. ; Malmsten M. Incorporation of antimicrobial compounds in mesoporous silica film monolith, *Biomaterials.* 2009. 30. 5729-5736.
26. Zhang J. F. ; Wu R. ; Fan Y. ; Liao S. ; Wang Y. ; Wen Z. T. ; Xu X. Antibacterial Dental Composites with Chlorhexidine and Mesoporous Silica, *J. Dent Res.* 2004. 93. 1283-1289.
27. Benjafeld N.B; Benjafeld J.D. Antiseptic Lozenges. *Lancet.* 1955. 266. 1301-1302.
28. Sharma, Gaurav. *Digital Color Imaging Handbook.* CRC Press. 2003.
29. Naoko Namba; Yasuhiro Yoshida; Noriyuki Nagaoka; Seisuke Takashima; Kaori Matsuura Yoshimoto; Hiroshi Maeda; Bart Van Meerbeek; Kazuomi Suzuki; Shogo Takashiba. Antibacterial effect of bactericide immobilized in resin matrix. *dental materials.* 2009. 25(4). 424-430.
30. 福島久典. Mutans streptococci のう蝕誘発メカニズム. 歯科医学. 1998. 61(2). 115-120
31. Davenport J. C. ; Hamada T. Denture stomatitis-A literature review with case reports. *Hiroshima J Med Sci.* 1979. 28(4). 209-220.
32. Nikawa H. ; Hamada, T. Binding of salivary or serum proteins to *Candida albicans* in vitro, *Arch. Oral Biol.* 1990. 35(7). 571-573.

33. 品田佳世子；尾崎文子；Cordeiro, J. G. O.；岡田昭五郎；下山和弘；
長尾正憲；市野瀬志津子；山下靖雄. *Candida albicans* と *Streptococcus mutans* の混合培養に関する形態学的研究. *口病誌*. 1995. 62(2). 281-286.
34. Jenkinson H. F.；Lala H. C.；Shepherd M.G.. Coaggregation of *Streptococcus sanguis* and other streptococci with *Candida albicans*, *Infect Immun*. 1990. 58(5). 1429-1436.
35. 松本明博；大塚恵子；木村肇；鬼形正伸；寫村由美. フェノール樹脂/有機ベントナイト複合材料の構造と物性. *ネットワークポリマー*. 1990. 28(2). 1429-1436.
36. 松本明博；大塚恵子；木村肇. フェノール樹脂クレイナノコンポジットの硬化挙動および硬化物物性. *高分子論文集*. 2010. 67(5). 271-279.
37. Xiaojun Mao；David L. Auer；Wolfgang Buchalla；Karl-Anton Hiller；Tim Maisch；Elmar Hellwig；Ali Al-Ahmad；Fabian Cieplik. Cetylpyridinium Chloride: Mechanism of Action, Antimicrobial Efficacy in Biofilms, and Potential Risks of Resistance. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* Volume. 2020. 64(8).
38. J.F. Zhang；R. Wu；Y. Fan；S. Liao；Y. Wang；Z.T. Wen；X. Xu；Antibacterial Dental Composites with Chlorhexidine and Mesoporous Silica, *Journal of Dental Research*. 2014. 93(12). 1185-1336.
39. Nakamura K.；Abe S.；Minamikawa H.；Yawaka Y. Calcium Charge and Release of Conventional Glass-Ionomer Cement Containing Nanoporous Silica. *Materials*. 2018. 11. 1108-1295.

40. Ryoshun Endo; Ko Nakanishi; Yosuke Bando; Shigeaki Abe;
Haruhi Maruoka; Mariko Nakamura; Tsukasa Akasaka;
Yasuhiro Yoshida; Yoshiaki Sato. Ion Capture and Release Ability of Glass Ionomer Cement Containing Nanoporous Silica Particles with Different Pore and Particle Size, *Materials* ,2021, 14(19), 5742.
41. Nakamura Y.; Okabe S.; Iida T. Effects of particle shape, size and interfacial adhesion on the fracture strength of silica-filled epoxy resin. *Polym. Compos.* 1999, 7, 177-186.
42. Mackay M.E.; Tuteja A.; Duxbury P.M.; Hawker C.J.; Van Horn B.;
Guan Z.; Chen G.; Krishnan R.S. General Strategies for Nanoparticle Dispersion. *Science*. 2006. 311. 1740-1743.
43. Johnsen B.B.; Kinloch A.J.; Mohammed R.D.; Taylor A.C.; Sprenger S. Toughening mechanisms of nanoparticle-modified epoxy polymers. *Polymer* ,2007, 48, 530-541.
44. Shuichi YAMAGATA; Yusuke HAMBÄ; Tsukasa AKASAKA; Motohiro UO; Junichiro IIDA; Fumio WATARI. Optical and Mechanical Properties of Poly(methyl methacrylate)/Montmorillonite Nanocomposites. *Nano Biomedicine*. 2011. 3(1). 217-223.
45. Pornpot JIANGKONGKHO; Mansuang ARKSORNNUKIT; Hidekazu TAKAHASHI. The synthesis, modification, and application of nanosilica in polymethyl methacrylate denture base. *Dental Materials Journal*. 2018. 37(4). 582-591.