

歯科用接着システムの開発に求めるもの

西谷 佳浩

鹿児島大学大学院医歯学総合研究科
先進治療科学専攻 顎顔面機能再建学講座 歯科保存学分野

Requirement for development of dental adhesives

Yoshihiro Nishitani

Department of Restorative Dentistry and Endodontology
Field of Oral and Maxillofacial Rehabilitation
Advanced Therapeutic Course
Kagoshima University Graduate School of Medical and Dental Sciences
8-35-1 Sakuragaoka, Kagoshima, 890-8544, Japan

ABSTRACT

Alan Boyde and his colleagues first described smear layers-covered dental hard tissues. Later, David Eick and his group examined smear layer-covered dentin and showed how acid-labile are smear layers. A superior bond strength has come to be provided for the resin-dentin interface in the current dental adhesive systems as a result that the acid-etching treatment for the enamel/dentin was examined to remove smear layers. Moreover, latest adhesive systems which gave top priority to convenience in clinic have developed. On the other hand, as a cause of the collapse of the resin-dentin interface, collagen degradation by host-derived enzymes (MMPs) has been focused attention. However, latest adhesive systems are not developed in consideration of improvement of the resin-dentin bond's durability. Development of the dental adhesive that improves durability by inactivating dentin MMPs is required.

Key words: Acid-etching, dental adhesive system, collagen degradation

I. はじめに

歯科用接着システムの目覚ましい発展により、現在のコンポジットレジン修復においては早期脱離や術後疼痛の問題は皆無となっている。一般的には1955年に Buonocore¹⁾ が報告したエナメル質をリン酸で処理すると MMA (即時重合) レジンがエナメル質に接着するという論文が、修復材料の歯質に対する接着に関する最初の論文と言われている。しかしながら充填材として物性に優れない即時重合レジンを使用したことから多くの臨床家に受け入れられることはなかった。

1960年代になり、現在のコンポジットレジンの原型が開発されると同時に、回転切削器具で削った象牙質を覆う挫滅層、いわゆるスミヤー層が着目されるようになった。その結果、象牙質についても酸による歯面処理方法が詳細に検討されるようになり、米国ではエナメル質と象牙質をリン酸で処理するトータルエッチング法が、日本では歯質脱灰後に水洗をしないセルフエッチングプライミング法が主流となっている。いずれにおいても現在の歯科用接着システムにおいては象牙質に対して酸処理が必須となっており、それによ

て強固な接着が得られるようになっている。

一方でコンポジットレジン修復後、数年以上経ってから歯質とレジンの接着界面に二次う蝕が生じる結果、再治療を余儀なくされるケースは少なからず認められる。接着界面劣化の原因の一つとして、象牙質マトリックスメタロプロテアーゼ (MMPs)^{2,3)}の影響が着目されている。歯質への強固な接着を獲得するためには象牙質の酸処理は必要不可欠であるが、酸処理によって象牙質 MMPs が活性化される⁴⁾ことから、今後のボンディングレジンの開発においては、象牙質 MMPs 活性を抑制または不活化できるような付加価値が求められる。

II. スミヤー層と酸処理について

スミヤー層は、切削具による歯質切削後の象牙質表面を覆う切削片や切削屑の層と定義される⁵⁾。1963年の Alan Boyde らの報告⁶⁾を初めとして、回転切削器具により象牙質の表層はスミヤー層で覆われ、酸処理によってその直下の象牙質が露出することが明らかとなった^{7,8)}。その結果、1960年代から1970年代にかけてのレジン-象牙質接着はスミヤー層で覆われた象牙質への接着であり、エナメル質の引張接着強さが11~20 MPa⁹⁾であるのに対して象牙質の引張接着強さは5 MPa 程度であり、象牙質表層にレジン浸透しておらず実際にはスミヤー層の凝集破壊を測定していることが明らかとなった¹⁰⁾。接着阻害因子となるスミヤー層はリン酸エッチング処理によって容易に除去されるが、リン酸エッチングによって完全にスミヤー層が除去された象牙質表層では、新たな問題が生じることとなった。脱灰前後のエナメル質および象牙質表層を Figure 1 に示す。リン酸エッチングを行うことによって象牙質においても10 MPa 以上の接着強さが得られるものの、コンポジットレジンの重合収縮力がボンディングレジンと窩壁との接着力よりも上回る¹¹⁾結果、窩洞辺縁にギャップが生じた場合に、スミヤー層を全て除去した象牙質表層は象牙細管が開口しており、辺縁漏洩に起因する術後の歯髄炎を容易に誘発する一因となった。酸処理については、その後使用するリン酸の濃度や酸処理時間についても検討が行われている。1980年代にはリン酸処理後に象牙質プライマーを塗布してボンディングを行う3ステップの接着システムが開発された。象牙質プライマーの使用は象牙質接着を向上させるには効果的であるものの、接着操作が煩雑となった。その後、酸性の接着性レジンモノマーを応用したセルフエッチングプライマーが開発さ

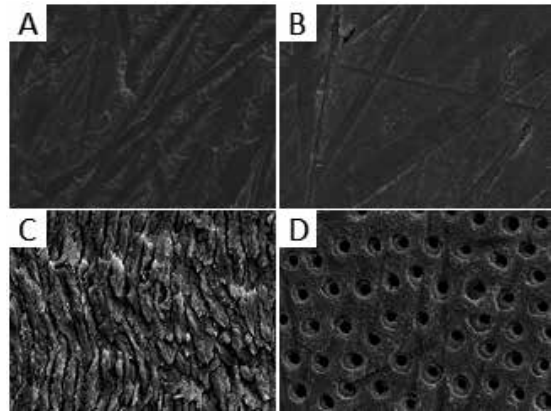


Figure 1. Microscope images of Enamel/Dentin surface (×3000)
A: Smear layer-covered Enamel, B: Smear layer-covered Dentin, C: Acid-etched enamel, D: Acid-etched dentin

れ、1990年代には酸処理とプライマー処理が同時に行える2ステップの接着システムが開発された。セルフエッチングプライマーによる歯質の脱灰はリン酸エッチングに比べてマイルドな脱灰となることから、エナメル質に対するリン酸エッチングの効果を重視した製品としてリン酸エッチング後にプライマーとボンディングレジンの機能を有するアドヒーズを応用する2ステップの接着システムも開発されている(トータルエッチング)。日本においてはセルフエッチングシステムが圧倒的に支持されており、現在では2ステップをさらに発展させた1ステップ接着システムが主流となっている。歯面の酸処理方法とステップ数によってこれまでの接着システムは分類される。すなわち、エナメル質の酸処理のみを対象とした初期の接着システム(第1,2世代)、エナメル質を選択的にエッチングする3ステップ接着システム(第3世代)、トータルエッチングの3ステップ(第4世代)、トータルエッチングの2ステップ(第5世代)、2ステップセルフエッチングシステム(第6世代)、1ステップのセルフエッチングシステム(第7世代)と分類することができる。現在臨床応用されている接着システムにおいても象牙質を酸処理することによって強固な接着が得られている。

III. 象牙質 MMPs による接着界面の劣化

レジン-象牙質接着界面においてレジンが十分に浸透していない場合や、接着界面のレジンが溶出した場合には、微小漏洩が生じることによって接着界面の崩壊に至ることが明らかとなっている^{12,13)}。象牙質にお

いても MMPs-2,-8,-20の存在が示され^{2,3)}, Pashley らは細菌が存在しない条件下においても250日後に象牙質コラーゲンが分解されること、コラーゲナーゼインヒビターを加えた条件下では分解が抑制されることを見出した¹⁴⁾。このことから象牙質 MMPs がレジン-象牙質接着界面の劣化の一因と考えられた。また接着システムで行われる程度のマイルドな酸処理を施した象牙質では MMPs が活性化される^{15,16)} ことから、歯面処理時の酸処理によって歯質は脱灰されるものの、酵素活性は阻害されないと考えられる。4種の接着システム (Table 1) を用いて象牙質を酸処理した場合の酵素活性について Figure 2 に示す。37%リン酸処理を除いて、いずれの接着システムで酸処理した場合

でも酵素活性が上がる結果となっている。これらのことを踏まえて、レジン-象牙質接着界面の耐久性を向上させるための研究は数多く行われており、象牙質 MMPs に特異的なインヒビターを応用する研究も行われている^{17,18)} が、臨床応用は非現実的であるといえる。接着界面の劣化の一因となる象牙質 MMPs を不活化するためには、歯面処理時に亜鉛またはカルシウムをキレートする方法^{19,20)} または酵素を架橋する方法²¹⁾ が望ましいと考えられる。しかしながら、通常の接着システムにキレート剤や架橋剤を配合することは、接着システム本来の性能が得られなくなる可能性があり、配合量には限度がある²²⁾。生体内で応用可能な添加物という制約の中で、現在も国際的に研究が行われている²³⁻²⁵⁾。

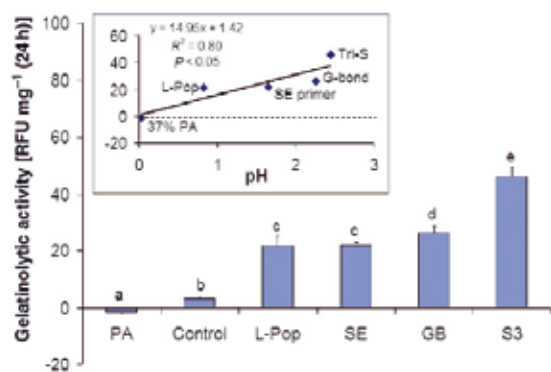


Figure 2. Comparison of gelatinolytic activity of human mineralized dentin powder following no treatment (control) or etching for 15 s (phosphoric acid, PA) or 5 min for L-Pop, SE, GB or S3. GB, G-Bond; L-Pop, Adper Prompt L-Pop; S3, Clearfil Tri-S; SE, Clearfil SE Bond primer; RFU, relative fluorescent units. Values represent the mean ± standard deviation (SD), n = 4 plates or 32 wells. Inset: gelatinolytic activity vs. pH of acidic agents.

IV. おわりに

以上のように歯科用接着システムの耐久性に関しては解決すべき問題が残っている。しかしながら、近年開発されている接着システムは、1ステップ接着システムの歯面処理時間の短縮に加えて、貴金属、非金属、ジルコニアなどの歯質以外の被着体にも前処理が不要となるマルチタイプの接着システムとなっている。酸処理方法についても同一の製品でトータルエッチング、セレクトティブエッチング、セルフエッチングのいずれでも可能とするシステムもあり、オールエッチモードとなっている。これらはユーザーの利便性向上を最優先して開発されたシステムであり、耐久性の向上を目的としたものではない。今後も象牙質 MMPs の不活化についても考慮した耐久性を向上させる接着システムを開発されることが求められる。

Table 1. Commercial adhesive systems tested

Brand name	Abbreviation	pH	Company	Composition
Adper Prompt L-Pop	L-Pop	0.88	3M-ESPE, St Paul, MN, USA	Phosphate methacrylates, water, ethanol, silanated colloidal silica, photoinitiator
Clearfil SE Bond Primer	SE Bond	1.76	Kuraray Medical, Tokyo, Japan	Primer: MDP, HEMA, H ₂ O, ethanol; Adhesives: MDP, HEMA, bisGMA, CQ, silanated colloidal silica
Clearfil S3	Tri-S	2.44	Kuraray Medical	MDP, HEMA, bisGMA, water, ethanol, CQ, silanated colloidal silica
G-Bond	G-Bond	2.25	GC Corporation, Tokyo, Japan	4-MET, phosphate acid, monomer, UDMA, silica, photoinitiator, water, acetone

bisGMA, 2,2-bis(4-2-hydroxy-3-methacryloyloxy-propoxyphenyl)propane; CQ, camphorquinone; HEMA, 2-hydroxyethyl methacrylate; MDP, 10-methacryloyloxyde camethylene phosphoric acid; 4-MET, 4-methacryloyloxyethyl trimellitic acid; UDMA, dimethylacryloyloxyethyl 2,2,4(3,3,5)-trimethylhexamethylene dicarbamate.

参考文献

- 1) Buonocore MG. A simple method of increasing the adhesion of acrylic filling materials to enamel surfaces. *J Dent Res*, 34, 849-853, 1955.
- 2) The localization of matrix metalloproteinase-20 (MMP-20, enamelysin) in mature human teeth. Sulkala M, Larmas M, Sorsa T, Salo T, Tjäderhane L. *J Dent Res*, 81, 603-607, 2002.
- 3) Matrix metalloproteinase-8 (MMP-8) is the major collagenase in human dentin. Sulkala M, Tervahartiala T, Sorsa T, Larmas M, Salo T, Tjäderhane L. *Arch Oral Biol*, 52, 121-127, 2007.
- 4) Activation of gelatinolytic/collagenolytic activity in dentin by self-etching adhesives. Nishitani Y, Yoshiyama M, Wadgaonkar B, Breschi L, Mannello F, Mazzoni A, Carvalho RM, Tjäderhane L, Tay FR, Pashley DH. *Eur J Oral Sci*, 114, 160-166, 2006.
- 5) 保存修復学専門用語集, 第1版, 日本歯科保存学会編, 45, 医歯薬出版株式会社, 東京, 2009.
- 6) Boyde A, Switsur VR, Stewart ADG. An assessment of two new physical methods applied to the study of dental tissues. *Advances in Fluorine Research and Dental Caries Prevention*, 1, 185-193, Oxford, Pergamon Press, 1963.
- 7) Eick JD, Wilko RA, Anderson CH, Sorenson SE. Scanning electron microscopy of cut tooth surfaces and identification of debris by use of the electron microprobe. *J Dent Res*, 49, 1359-1368, 1970.
- 8) Gwinnett AJ. Smear layer: morphological considerations. *Oper Dent*, 9 (Suppl 3), 3-12, 1984.
- 9) Fusayama T. *New Concepts in Operative Dentistry*, Quintessence Publishing Co., Inc., Chicago, p. 69, 1980.
- 10) Pashley DH, Horner JA, Brewer PD. Interactions of conditioners on the dentin surface. *Oper Dent*, 5, 137-150, 1992.
- 11) Davidson CL, de Gee AJ, Feilzer A. The competition between the composite-dentin bond strength and the polymerization contraction stress. *J Dent Res*, 63, 1396-1399, 1984.
- 12) Hashimoto M, Ohno H, Kaga M, Endo K, Sano H, Oguchi H. In vivo degradation of resin-dentin bonds in humans over 1 to 3 years. *J Dent Res*, 79, 1385-1391, 2000.
- 13) Hebling J, Pashley DH, Tjäderhane L, Tay FR. Chlorhexidine arrests subclinical degradation of dentin hybrid layers in vivo. *J Dent Res*, 84, 741-746, 2005.
- 14) Pashley DH, Tay FR, Yiu C, Hashimoto M, Breschi L, Carvalho RM, Ito S. Collagen degradation by host-derived enzymes during aging. *J Dent Res*, 83, 216-221, 2004.
- 15) Nishitani Y, Yoshiyama M, Wadgaonkar B, Breschi L, Mannello F, Mazzoni A, Carvalho RM, Tjäderhane L, Tay FR, Pashley DH. Activation of gelatinolytic/collagenolytic activity in dentin by self-etching adhesives. *Eur J Oral Sci*, 114, 160-166, 2006.
- 16) Mazzoni A, Pashley DH, Nishitani Y, Breschi L, Mannello F, Tjäderhane L, Toledano M, Pashley EL, Tay FR. Reactivation of inactivated endogenous proteolytic activities in phosphoric acid-etched dentine by etch-and-rinse adhesives. *Biomaterials*, 27, 4470-4476, 2006.
- 17) De Munck J, Van den Steen PE, Mine A, Van Landuyt KL, Poitevin A, Opdenakker G, Van Meerbeek B. Inhibition of enzymatic degradation of adhesive-dentin interfaces. *J Dent Res*, 88, 1101-1106, 2009.
- 18) Breschi L, Martin P, Mazzoni A, Nato F, Carrilho M, Tjäderhane L, Visintini E, Cadenaro M, Tay FR, De Stefano Dorigo E, Pashley DH. Use of a specific MMP-inhibitor (galardin) for preservation of hybrid layer. *Dent Mater*, 26, 571-578, 2010.
- 19) Osorio R, Erhardt MC, Pimenta LA, Osorio E, Toledano M. EDTA treatment improves resin-dentin bonds' resistance to degradation. *J Dent Res*, 84, 736-740, 2005.
- 20) Sauro S, Mannocci F, Toledano M, Osorio R, Pashley DH, Watson TF. EDTA or H3PO4/NaOCl dentine treatments may increase hybrid layers' resistance to degradation. *J Dent*, 37, 279-288, 2009.
- 21) Lynn L. H. Huang-Lee, David T. Cheung and Marcel E. Nimni. Biochemical changes and cytotoxicity associated with the degradation of polymeric glutaraldehyde derived crosslinks. *J Biomed Mater Res*, 24, 1185-1201, 1990.
- 22) Nishitani Y, Hosaka K, Hoshika T, Yoshiyama M, Pashley DH. Effects of chlorhexidine in self-etching adhesive: 24 hours results. *Dent Mater J*, 32, 420-424, 2013.
- 23) Tezvergil-Mutluay A, Agee KA, Hoshika T, Carrilho M, Breschi L, Tjäderhane L, Nishitani Y, Carvalho

RM, Looney S, Tay FR, Pashley DH. The requirement of zinc and calcium ions for functional MMP activity in demineralized dentin matrices. *Dent Mater*, 26, 1059-1067, 2010.

- 24) Tezvergil-Mutluay A, Agee KA, Uchiyama T, Imazato S, Mutluay MM, Cadenaro M, Breschi L, Nishitani Y, Tay FR, Pashley DH. The inhibitory effects of quaternary ammonium methacrylates on soluble and matrix-bound MMPs. *J Dent Res*, 90, 535-540, 2011.
- 25) Tezvergil-Mutluay A, Mutluay M, Seseogullari-Dirihan R, Agee KA, Key WO, Scheffel DL, Breschi L, Mazzoni A, Tjäderhane L, Nishitani Y, Tay FR, Pashley DH. Effect of phosphoric acid on the degradation of human dentin matrix. *J Dent Res*, 92, 87-91, 2013.