

日野浦 光 先生

宮崎真至 先生

CPP-ACPをすべての人に 今こそ、CPP-ACPを再考する

CPP-ACPは、う蝕予防に効果がある画期的な素材として発表され、2000年に「リカルデントガム」、2004年にはジーシーが共同開発した「GC Tooth Mousse」など、さまざまな形で上市されてきました。

製品がお目見えして早20年。今日まで世界中で広く親しまれ続けてきたことが、CPP-ACPの有効性や安全性の証といえるでしょう。

そして、日本を筆頭に超高齢社会を迎えるこれからの世界において、根面う蝕の予防や低侵襲の治療に貢献できるCPP-ACPの重要性はさらに高まっていくと考えられます。

今回は、CPP-ACPの開発者であるメルボルン大学の Eric C. Reynolds教授と、CPP-ACPを用いたう蝕予防を実践している日野浦先生をお招きして、CPP-ACPの特長や臨床における価値、将来への展望などを話し合ってもらいます。

•ゲスト

Eric C. Reynolds 先生

メルボルン大学 教授

•ゲスト

日野浦 光 先生

Ko HINOURA
日野浦歯科医院 院長

•コーディネーター

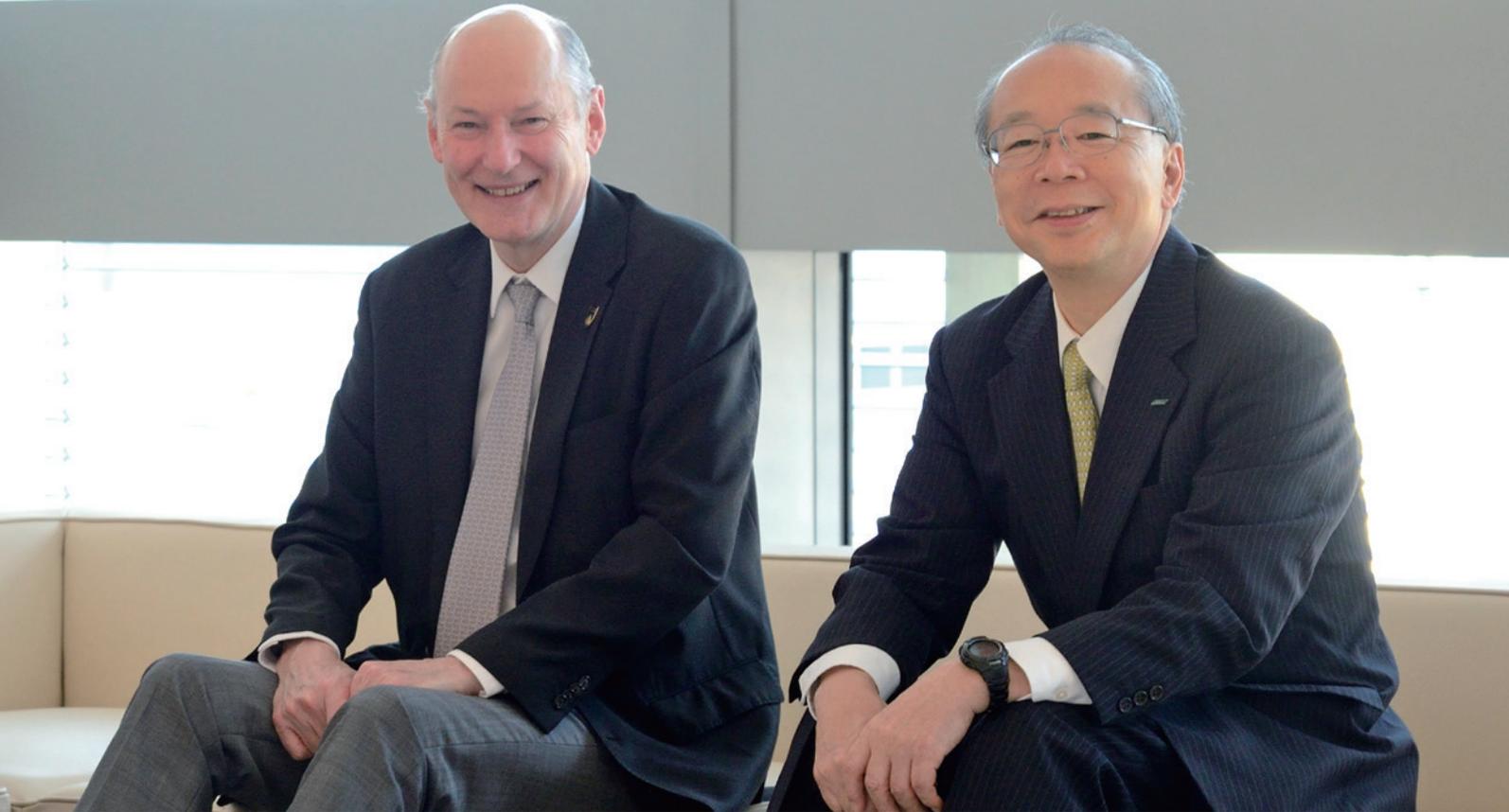
宮崎真至 先生

Masashi MIYAZAKI
日本大学歯学部
保存学教室修復学講座 教授

•ジーシー

戸崎 敏

Satoshi TOSAKI
株式会社ジーシー
取締役



Eric C. Reynolds 先生

戸崎 敏

歯を失う原因は世界共通

宮崎 CPP-ACPを用いた製品が初めて上市されてから20年以上が経過しました。超高齢社会に突入した日本において、高齢者の歯を残すことは急務であり、それを実現するためにCPP-ACPは非常に興味深いものであります。しかし、CPP-ACPへの理解は十分とは言えない状況です。そこで、CPP-ACPを開発

したメルボルン大学のReynolds教授からCPP-ACPの有効性を、ご開業の日野浦先生からCPP-ACPを活用した予防歯科への取り組みについてご紹介いただき、よりCPP-ACPへの理解を深めていきたいと思えます。

先生方にお話を伺うにあたり、まずジーシーの戸崎さんより、世界のう蝕の状況をご説明いただきましょう。

戸崎 私からは、残存歯数について

ご説明いたします。

国連の発表によると、世界の人口は1987年に50億人、1999年に60億人、2011年に70億人に達しました。以降も人口は増え続けており、2050年には97億人、2100年には100億人になると予想されています(図1)。

こちらは(図2)、スウェーデンの人々の残存歯数を示したものです。近年では高齢の方でも多くの歯を残すように

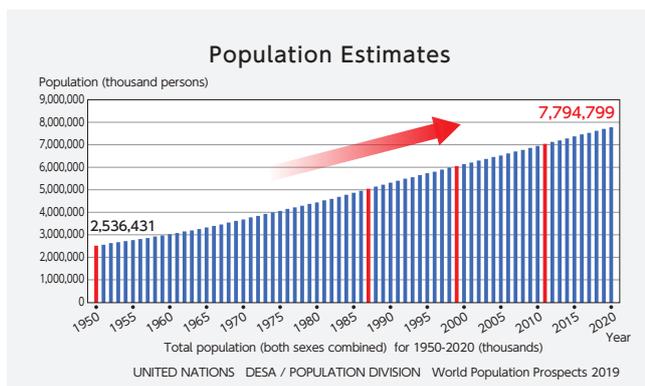


図1 国際連合が発表した世界人口予測(2019年版)。2019年には77億人を突破している。

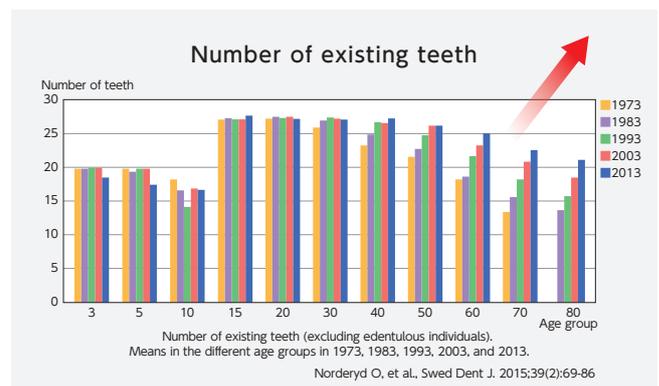


図2 スウェーデンの人々の各世代の平均残存歯数を、10年ごとに示したグラフ。日本と同様に、近年は高齢者でも多くの歯を残すようになっている。

なっていることがわかります。そして、厚生労働省が発表した歯科疾病に関するアンケート結果を見ると、日本もスウェーデンと同じ傾向が見られます。

歯の喪失原因としてはう蝕、歯周病、損傷や摩耗などが挙げられますが、歯の2大喪失原因はう蝕と歯周病です。そして、CDC（アメリカ疾病予防管理センター）の調査によると、成人のほとんどは永久歯にう蝕を発症したことがあります。

世界的に人口が増えていること、先進国を中心に人々の残存歯数が増えていること、多くの人がかう蝕を経験していること、これらの傾向から、う蝕予防は今後も重要な課題であると言えるでしょう。

弊社では2000年頃からMI(Minimum Intervention 最小の侵襲)を製品開発の中核に据え、歯を守る材料の開発にも力を入れはじめました。そして、メルボルン大学と共同で製品開発を進め、CPP-ACP(リカルデント™)を配合した「GC Tooth Mousse」(図3)を海外で発売しました。また、それ以降CPP-ACPを配合した製品をはじめとするMI関連製品を市場に送り出しています。今後もMIの取り組みを継続し、う蝕の予防に貢献してまいります。



図3 「GC Tooth Mousse」(海外発売製品)。

宮崎 世界規模で見ると人口は増加していますが、今後、日本では人口が減少し、高齢者の割合がより高まる傾向にあります。超高齢社会において、日本歯科医師会では80歳で20本の歯を残すことを目指す8020運動を推奨しており、現在、50%以上が達成しています。**日野浦** 日本で半数以上が8020を達成できていることは非常に喜ばしいことです。ただ、それゆえに高齢者の根面う蝕が大きな問題となっており、その予防が求められているという現状があります。

乳製品の効果に着目して 生み出されたCPP-ACP

宮崎 う蝕のほかにも酸蝕歯、摩耗で苦しんでいる患者さんが日本には大勢います。まず、これらの治療においてCPP-ACPがいかに重要であるかや、CPP-ACPの開発の経緯など、Reynolds教授からお話を伺いたいです。

Reynolds 私は長きにわたってう蝕のプロセスを理解し、予防したいと考えていました。

乳製品の疾病リスクに関する既存の文献によると、牛乳やチーズを多く摂取する方の歯は酸蝕歯や摩耗が少ないという結果が出ていました。この事実から、なぜ乳製品が酸蝕歯と摩耗を防ぐのに役立つのか興味を持ち

ました。

皆さんご存知の通り、唾液には、食後、酸性に傾いた口腔内をもとの状態に戻す働きがあり、う蝕や酸蝕歯の予防に役立っています。この唾液に含まれるタンパク質と、牛乳のタンパク質の遺伝子配列が非常に似ていることに着目し、研究を進めました。その結果、唾液中のタンパク質と牛乳のリン酸化タンパク質であるカゼインは遺伝子的に祖先が同じであることがわかりました。それでいて、カルシウムの含有率は唾液より牛乳のほうが高く、う蝕などの予防には牛乳が唾液よりも優れていると考えられました。

カゼインは、カルシウムおよびリン酸と相互に作用することが認められており、かつ天然食物成分であるため、う蝕予防を目的とした食品や歯磨剤への添加候補物質になると考えました。



ゲスト・Eric C. Reynolds 先生



ゲスト・日野浦 光 先生

しかし、う蝕を予防するには非常に高い濃度を要すること、カルシウムイオンの存在下ではカゼインが比較的溶けにくいことなどにより、製品への応用が進みませんでした。

しかし、15年以上にわたる研究の甲斐あって、カゼイン由来のホスホペプチド (CPP) が非結晶性リン酸カルシウム (ACP) を安定化させることを発見し、CPP-ACPの開発に成功したのです。

その後、ジーシーとの共同開発により、「GC Tooth Mousse」を開発し、2004年に海外で上市しました。

宮崎 CPP-ACPを精製するのはとても難しいのではないのでしょうか。

Reynolds CPP-ACPのカルシウムは非常に濃縮されており、少量の「GC Tooth Mousse」でも、牛乳1リットル分のカルシウムに匹敵する量のカルシウムが含まれていると言えます。牛乳に含まれるカルシウムを抽出して濃度を高めるには、生物学的な工程を経るのですが、そこには高い技術を要します。

さらに製品の中にCPP-ACPを配合することは、簡単なことではありません。配合するだけでなく、それが機



コーディネーター・宮崎真至 先生

能するために、ジーシーには多大なるご尽力をいただきました。

CPP-ACPの作用

Reynolds メルボルン大学で行った「GC Tooth Mousse」の臨床試験では、1日2回歯面に「GC Tooth Mousse」を塗布すると、唾液の分泌が促され、歯に濃縮カルシウムが入っていき、う蝕リスクを軽減することが確認されました。また、根面にも非常に奏効することもわかりました。

また、CPP-ACPはフッ化物含有の製品とも好相性です。特に高齢者で唾液の分泌量が少ない場合、フッ化物塗布だけでは脱灰を防ぐことが難しいのですが、フッ化物と合わせてCPP-ACPを定期的に塗布することで、唾液の供給を促して脱灰を防ぎ、う蝕の予防が期待できます。

CPP-ACPによる再石灰化

Reynolds もうひとつ、ミネラル成分についてさらに研究を進めた結果、CPP-ACPが初期う蝕の再石灰化を促すこともわかってきました(図4)。

戸崎 2000年頃は、脱灰や再石灰化という概念はあまり普及していませんでした。しかし現在では、再石灰化



ジーシー・戸崎 敏



図4 CPP-ACPによる再石灰化促進の仕組み。

Change in longitudinal velocity as a function of time in enamel

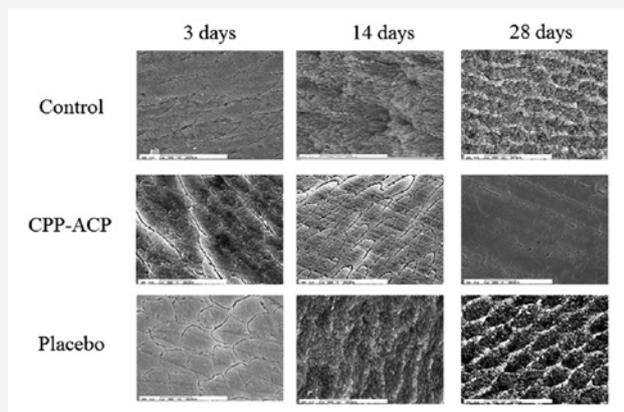
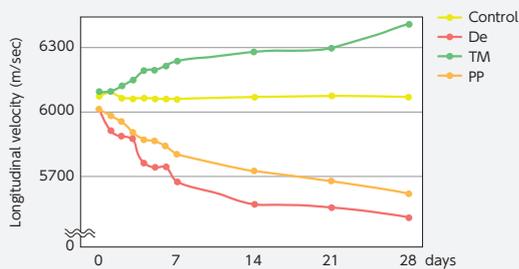


図5 CPP-ACPが牛エナメル質の超音波の伝播速度に及ぼす影響を左に、右はそれぞれの条件における走査電子顕微鏡観察像 (De; 脱灰群, TM; CPP-ACP塗布群, PP; プラセボペースト塗布群)を示す。エナメル質の石灰化が進行するにつれて超音波の伝播速度が上昇し、これが低下することは脱灰の進行を示している。エナメル質表面の観察からも、CPP-ACP塗布群では脱灰が抑制されていることがわかる (日本大学歯学部保存学教室修復学講座の研究 J Dent 34, 230-236, 2006を改変)。

の概念や、唾液が再石灰化に果たす役割についても広く知られるようになってきました。それに伴って、唾液と同じような働きにより再石灰化を促進するものとして、CPP-ACPの使用を歯科医師や歯科衛生士が推奨して下さるようになってきていると思います。**Reynolds** おっしゃるとおり、CPP-ACPは再石灰化促進のために用いられることも多いですね。

昔は小さなう蝕があると、う蝕の周囲も含めて大きく除去してから詰め物を入れるという治療が主流でした。そうすることでう蝕のサイクルを断ち切ろうとしたのです。それゆえにう蝕治療のカギは、病変の早期発見とされていました。しかし、初期う蝕が始まった時点からすでに再石灰化も始まっているのです。その際、再石灰化には大量のカルシウムが必要で、その役割を大いに果たせるのがCPP-ACPであると考えています。

実際、「GC Tooth Mousse」が海外で上市されたことで、オーストラリアの歯科医師たちの考え方に変化が表れました。歯を削って詰め物をしたほうがいいのか、それとも再石灰化を促す

ほうがいいのか、考えてもらう機会を与えられたわけです。日本の歯科医師の方々にも、CPP-ACPを有効に活用して、MIのコンセプトに基づいた治療を行ってもらえれば嬉しいかぎりです。**宮崎** 私どもがCPP-ACPに関して、エナメル質と象牙質の脱灰に対する影響について行った調査結果を紹介いたします (図5、6)。

これは歯をクエン酸に浸けた状態にした際にどのように変化するかをまとめたもので、CPP-ACPを投与した群と、コントロール群と、プラセボ群の3群で比較を行っています。結果、CPP-ACPを投与した群では、エナメル質、象牙質ともに脱灰を防ぐことができました。

そこでお聞きしたいのですが、CPP-ACPによる再石灰化の促進について、エナメル質と象牙質で違いはあるのですか？

Reynolds いい質問ですね。当初CPP-ACPはエナメル質向けとして研究していたものなのですが、硬いエナメル質よりも柔らかい象牙質のほうがCPP-ACPを吸収しやすく、再石灰化の効果が表れやすいことがわかっ

ています。また、象牙質に定期的にCPP-ACPを塗布すると、象牙質を硬くすることができます。

根面う蝕に対して、CPP-ACPとフッ化物を併用すると、病変を軽減させられ、削ったり、抜いたりせずに済むことが期待できるでしょう。

国民の口腔健康に 広く貢献できるCPP-ACP

宮崎 MIに基づいた治療はだいぶ根付いていますが、それでもCPP-ACPを積極的にすすめている日本の歯科医師はまだ少ないように思えます。世界でのCPP-ACPの普及の度合いはいかがでしょうか。

Reynolds 「GC Tooth Mousse」は、オーストラリア政府の後押しもあって、現在オーストラリアでは大きく広がりを見せています。歯科医師や歯科衛生士が患者さんに使用を推奨するのはもちろん、近隣に歯科医院の無い地域に「GC Tooth Mousse」を送って、地域の国民の口腔衛生に役立てるといった使われ方もされています。

オーストラリアで上市されてから15

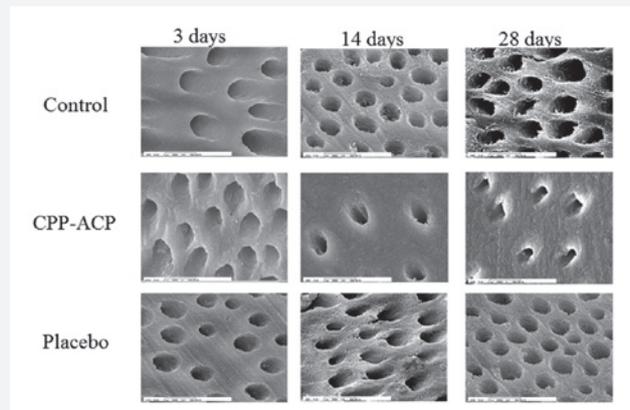
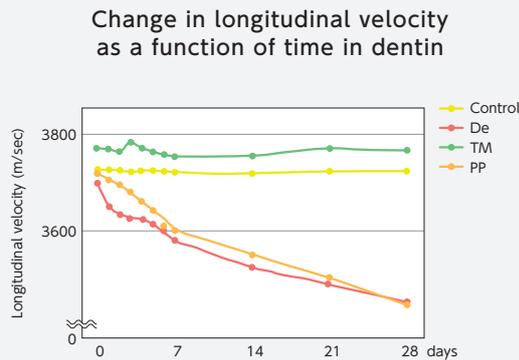


図6 CPP-ACPが牛象牙質の超音波の伝播速度に及ぼす影響を左に、右はそれぞれの条件における走査電子顕微鏡観察像(De; 脱灰群, TM; CPP-ACP塗布群, PP; プラセボペースト塗布群)を示す。象牙質においても同様に、超音波の伝播速度の上昇は石灰化の、低下は脱灰の進行を示している。象牙質表面の観察からも、CPP-ACP塗布群では脱灰が抑制され、象牙細管に析出物が認められる(日本大学歯学部保存学教室修復学講座の研究 J Dent 34, 230-236, 2006を改変)。

年が経過し、いまでは世界50カ国で販売されています。多くの方が「GC Tooth Mousse」を使用していることから、CPP-ACPの有効性と安全性は担保されていると言えるでしょう。

CPP-ACPは食品由来の物質なので安全であり、それを使用した「GC Tooth Mousse」はお子さんにも使っていただけます。私も、子どもへの使用を推奨しており、2歳になる孫にも定期的に使用しています。つまり、「GC Tooth Mousse」は2歳から私たちの世代まで、使用範囲は幅広いのです。

日野浦 CPP-ACPが配合された製品に出会ってから20年以上経過しましたが、私の息子にもこれを使って歯磨きをするようにさせています。疲れて歯も磨かない日もあるようですが、CPP-ACPの効果で口腔内は健康に保たれています。国民の幸せのため、日本でもっとCPP-ACPが活用されてほしいです。

宮崎 日本の歯科医師や歯科衛生士は、う蝕予防において、CPP-ACPを使うことよりも歯磨きの啓発に力を入れているように見受けられます。

日野浦 私自身はCPP-ACPの使用を強くおすすめしたいです。しかし、日本にはう蝕予防に関する情報が多いため、かえってわかりにくくなっている感があります。たとえば、患者さんひとりひとりの状況に応じて、CPP-ACPがいいのか、フッ化物がいいのか、明確な判断基準があるといいですね。

Reynolds まず、フッ素は小さいお子さんが飲み込むと危険ですが、それに対してCPP-ACPはたとえ飲み込んでも影響が少なく、小さいお子さんにも安心して使っていただけることがポイントです。

そして10代以上の方であれば、CPP-ACPをフッ化物と併用することをおすすめします。フッ化物と高濃度のカルシウムを同時に歯に与えることができ、よりう蝕予防に奏効します。

なお、主にフッ化物塗布剤で使用される「リン酸酸性フッ化ナトリウム溶液(APF)」はpHが非常に低く、歯質に浸透すべきカルシウムの量が、フッ素と結びつくことで減少し、結果として再石灰化の作用が著しく低下してしまふおそれがあるため、「リン酸酸性フッ化ナトリウム溶液(APF)」以外のフ

ッ化物塗布剤(フッ化ナトリウムなど)の使用をおすすめします。

日野浦 毎日の使用が大切ですが、毎日同じ味では飽きも来ます。そこで、お願いをして複数の味を用意していただきました。好きな味を選んでいただき、毎日楽しく使用していただくことも大切だと思います。

Reynolds 私は毎月違う味を楽しんでいます。いつもミント、ミント、ミントでは、楽しくありませんからね。

CPP-ACPの臨床応用の要点

宮崎 日野浦先生は、臨床で患者さんに対してCPP-ACPをどのように推奨しているのでしょうか。

日野浦 世代によってポイントを変えています。若い方は唾液が多いので、CPP-ACPを歯面にただ塗布するだけで十分だと思います。しかし、投薬中の高齢者の場合は加齢と薬の副作用で唾液が減少しているので、唾液の分泌を促すこととともに、CPP-ACPを用いることが重要だと考えています。

Reynolds おっしゃる通りだと思

CPP-ACPの使用例

- 1日2回、CPP-ACPを歯面に指で塗布してもらおう。小さいお子さんでも問題なく使用できる。
- 10代以上の患者さんの場合は、フッ化物配合の歯磨きペーストで歯を磨いたあとに、CPP-ACPを塗布してもらおうと効果的。
- ドライマウスの患者さんの場合は、水を飲んだあとにCPP-ACPを歯面に塗布してもらおうようにする。特に食後と就寝前は必ず塗布してもらおう。
- CPP-ACPを水に溶かし、それを口に含んですすいでもらおうという方法も有効。

図7 患者さんの状況に応じて、CPP-ACPを用いたさまざまなアプローチが考えられる。

います。ただ、お子さんの場合、唾液が多いからといって歯が保護されているとは簡単に考えないほうがいいでしょう。甘いものを食べるお子さんは、う蝕リスクが高いからです。また、高齢者でドライマウスの方の中には、唾液を出すために、頻繁に甘いものを食べる方がいらっしゃいます。

頻繁に甘いものを食べると、口の中が酸性に大きく傾いて中性に戻りにくくなり、再石灰化を阻害してしまいます。CPP-ACPは、口腔内を中性に保つ作用と、酸性状態になりにくくする作用を備えており、こういった場合にも活用を推奨したいです。

小さなお子さんには、甘いものを食べさせないようにしたいところですが、それは現実的ではありません。ですから、CPP-ACPを塗布して再石灰化しやすい環境を作るのが良いでしょう。

日野浦 ドライマウスの方に関して言えば、日本の医師はドライマウス患者には頻回にお茶や水を飲むことを推奨しており、せっかかう蝕対策にフッ化物を塗布しても、流れてしまうということがあります。

そこで私が推奨するのは、水を飲んだ後に指とか綿棒でCPP-ACPを塗布することです。重度のドライマウスの患者さんは、頻繁に水分を補給しなければなりませんから、CPP-ACPの使用頻度を高めるとよいでしょう。1回

に塗布するCPP-ACPの量は少量で大丈夫です。1日の間で長い時間、CPP-ACPが歯に付着している状態にしておいてほしいのです。中でも、食後と就寝前には必ず塗布することをすすめています。

Reynolds CPP-ACPを水に溶かして、口をすすいでもらおうという方法もありますね。粘膜を湿らせつつ、有効成分が粘膜に付着して口腔内環境を整えてくれます。

宮崎 患者さんの状況に応じてさまざまなアプローチが考えられますね(図7)。では、CPP-ACPを使用する上で副作用など注意する点はあるですか。

Reynolds CPP-ACPには牛乳由来の成分が含まれるので、牛乳アレルギーの方は気を付けていただきたいです。小さいお子さんに使用する際には、必ず保護者に牛乳アレルギーの有無を確認し、万一、アレルギーがある場合は使用を控えてください。

CPP-ACPは歯周病原菌の減少にも効果を持つ

宮崎 ところで、CPP-ACPがう蝕予防に役立つことは知られていますが、バイオフィルムへの作用についてはいかがでしょうか。

Reynolds 素晴らしいご質問だと

思います。それは、私どもも長きにわたって研究してきたところですよ。

唾液と似た働きをするCPP-ACPを定期的に口腔内に取り入れると、口腔内に常在する共生細菌を活性化させることがわかっています。共生細菌叢は、通常は母親から受け継がれる良い菌であると言われていて、酵素システムを備えており、唾液のタンパク源を栄養として生き続けます。また、アンモニアと窒素を生成する機能を持ち、アンモニアと窒素にはムータンス菌のほか、ある種のグラム陰性菌、*P.g.*菌などと拮抗する機能があります。つまり、CPP-ACPの定期的な使用は口腔内の良質な細菌の増加につながり、悪い細菌の繁殖を防ぐことに寄与して、口腔内の細菌のバランスを保つことができるのです。これによって、う蝕はもちろん、歯周病の予防にも効果があるというわけです。

この話は、今後、耳にする機会が増えると思われます。

宮崎 CPP-ACPの歯周病原菌への作用に関するデータがありましたら、ご紹介いただけますでしょうか。

Reynolds 実は今、臨床試験を行っているところです。口腔内からプラークを収集し、検体プラーク中のすべての細菌種を検査することで、CPP-ACPが口腔内全体の細菌に与える影響に



図8 2017年のPrime Minister's Prizes for Scienceの授賞式より。「Tooth Mousse PLUS」を手に取られるマルコム・ターンブル前オーストラリア首相と、説明されるReynolds教授(右写真)。



図9 在日オーストラリア大使館が制作した動画(一部抜粋)。

ついて解析を行っています。

また、この試験からは、CPP-ACPと口腔内の共生細菌の増加およびある種のグラム陰性菌の減少の間に相関関係があることが示唆されています。これに関しては文献で発表しています。

新たなCPP-ACP製品の 開発に期待

宮崎 Reynolds教授の研究へ向けた熱意に刺激を受け、私はもっと勉強したいという気持ちでいっぱいです。そして、その熱意はオーストラリアでも大いに称賛されていると聞きました。

Reynolds 大変光栄なことです。2017年に私たちの取り組みが認められ、Prime Minister's Prizes for Science (オーストラリアにおいて科学研究や発明等の分野の功績に対して贈られる賞) のイノベーション賞をいただきました(図8)。

戸崎 授賞式には私も出席させていただきましたが、とても盛大な式でしたね。

Reynolds 類まれな技術を持つジーシーのおかげで素晴らしい製品を世に出すことができ、この受賞に至りました。メルボルン大学とジーシーとの協働関係によって、CPP-ACPが世界の口腔衛生に貢献しているということに、この上ない喜びを覚えています。

また、この受賞に際して、在日オーストラリア大使館が動画(図9)を制作してくれまして、多くのオーストラリア国民が視聴しました。

日本で推進された8020運動は素晴らしいと思っています。オーストラリアも今後いずれは超高齢社会を迎え、より手厚い口腔ケアが必要になると思います。ジーシーがさらに多くの優れた製品を生み出してくれることを期待しています。

日野浦 海外市場で普及しているCPP-ACP配合製品としては、「GC Tooth Mousse」のほかに「MI Varnish」(フッ素バーニッシュ)などがありますが、今のお話を伺ってますます有効であると思っております。

Reynolds MIの製品群はとても幅広いと思います。

たとえば、「MI Varnish」は、歯列矯正中の患者さんのプロケアで使用することができます。「GC Tooth Mousse」と一緒に「MI Varnish」を使うことをおすすめしています。

日野浦 日本ではCPP-ACPが含まれる製品にはガムなどがありますが、今後は日本でもCPP-ACPがさまざまな場面で使えるようになることを期待しています。将来的にはフロスや歯ブラシにも応用できるといいですね。

Reynolds フロスも良いアイデアだと思います。ジーシーの今後の開発に期待いたします。

宮崎 短い時間でしたが、CPP-ACPの有効性と活用方法、今後の展望について議論を重ねてまいりました。CPP-ACPは、エナメル質と象牙質の再石灰化のみならず、歯周病原菌にも効果を発揮することがわかりました。この座談を多くの歯科医師にご覧いただき、日本でもCPP-ACPが積極的に活用されることを願います。本日はありがとうございました。

(この座談会は、英語で行われたものを翻訳、まとめたものです。)