日補綴会誌 *Ann Jpn Prosthodont Soc 15 : 182-188, 2023*

依 頼 論 文

◆企画：第 131 回学術大会／シンポジウム 4
「若手からベテランまで！補綴歯科領域におけるシステマティックレビュー入門」

# 材料研究におけるレビューの実践：「どの材料が優れているのか」，「治療はどれくらいもつのか」

峯 篤史

# The reality of reviews in materials science: “Which material is better”, “For how long is a treatment effective?”

Atsushi Mine, DDS, PhD

抄 録
「どの材料が優れているか」を思案する機会は，幾度となくある．その明確な結論が 1 論文から導き出されることは稀であり，複数の論文を目の前にして立ち止まることになる．また，「治療がどれくらいもつのか」という問いに対する答えに窮することも少なくない．臨床エビデンスを求めても，有益な臨床アウトカムは存在しない場合が多い．本稿ではこのような現実を念頭において，材料研究における基礎研究および臨床研究のレビューについて解説する．そのうえで,「接着性材料の臨床的有効性を基礎研究 (接着試験) で予測できるか.」を考えたい．さらに，筆者がレビュー執筆の際に経験したエピソード，工夫したポイントを紹介したい．

キーワード
A 論文の○ MPa と B 論文の□ MPa の比較, 基礎研究と臨床研究, 接着歯学, 接着強さと生存率（年毎失敗率）, レビュー執筆のための知恵

ABSTRACT
There are many times when a dentist wonders “Which material is better?”, but it is difficult to reach a conclusion from a single paper and the dentist must consider several papers. It is also difficult to answer the question “For how long is a treatment effective?”. When searching for clinical evidence, there are often no useful clinical outcomes. With those realities in mind, this paper explains reviews of basic and clinical research in materials research, and then considers the question “Can basic research (i.e. bond strength tests) predict the clinical efficacy of adhesive materials?”. In addition, the episodes and ingenuity that the author experienced when writing review papers are introduced.

Key words:
Comparison of bond strength, Basic and clinical research, Adhesive dentistry, Bond strength and survival rate, Tips for writing reviews

## Ⅰ. はじめに

臨床において「どの材料が優れているか」を思案する機会は幾度となくある．その際，容易に得られる情報ソースは広告やパンフレットであるが，さらに質の良いデータが必要となり探索することになる．臨床研究から得られる結果はエビデンスレベルが高いものの，多くの場合（特に新規材料は），有益な臨床アウトカムは存在しない．そして，基礎研究データから判断することとなるが，明確な結論が 1 論文から導き出されることは稀であり，複数の論文を目の前にして立ち止まることになる．

一方，深く考えずに異なる論文のデータを比較し

大阪大学大学院歯学研究科クラウンブリッジ補綴学分野
Department of Fixed Prosthodontics, Osaka University Graduate School of Dentistry

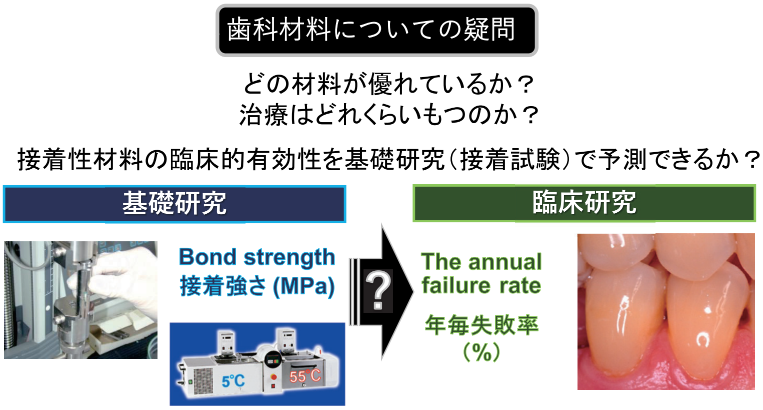


図 1 本稿のテーマ

ているケースもある．たとえば，「A 論文で材料①が 31 MPa（メガパスカル），B 論文で材料②が 27 MPa だったので，材料①を使用します．」と発言する若手歯科医と出会うことがある．それに対して上級医は「結論はともかくとして，その『プロセス』はいかがなものだろうか？」と指導することになる．では，より優れた材料を求めるときの正しい『プロセス』はどうあるべきだろうか？ そもそも基礎研究において，論文間のデータの違いは何によって生じるのであろうか？

本稿では上記のような現実と疑問をふまえて，材料研究（特に接着歯学）における基礎研究と臨床研究の実状を確認したい．また，基礎研究および臨床研究のレビュー論文を紹介したうえで，基礎研究データと臨床アウトカムを比較検討したい（図 1）．さらに著者らがレビュー執筆で経験したエピソードや工夫したポイント，それらを踏まえたうえでのレビュー執筆における知恵を具体的に説明する．

## II．基礎研究とそのレビュー

### 1．基礎研究のアウトカム：接着強さ

材料の優劣を確認する場合，その機械的物性を評価することが多く，基本的に「ある力を物体に作用させて，その力が変化する様相」を捉える．接着性材料の評価においても，接着した界面に力を加えて，その力が減少した時点（つまり接着が崩壊したとき）の力を求める．臨床において歯に接着した修復物や補綴装置に加わる力は，引張り，引張りせん断，圧縮せん断，割断，剥離，圧縮（衝撃）の 6 種の異なる応力の組み合わせである．歯科用材料の評価としては再現性の高さから，接着界面に平行な応力を加える「せん断接着試験」もしくは垂直に応力を加える「引張り接着試験」が多く用いられてきた．また，接着面積は直径 3 mm 以上の「マクロ」サイズと総面積 1 $mm^2$ 程度の「マイクロ」サイズに分類されるが，いずれにしても単位面積当たりの力を MPa（メガパスカル）として数値化する．この接着強さの値が高い方が，「より良好な接着」が得られていると考える．

修復物や補綴装置にかかる力の方向を勘案し，修復材料の評価には引張り試験，補綴材料にはせん断試験が採用されることが多い傾向があるものの，どの接着試験法が用いられるかは研究グループによって異なる．著者が学位を修了した岡山大学においては，補綴学教室でマクロのせん断試験，理工学教室でマクロの引張り試験が主に採用されていた．そしてマイクロサイズの試験法が登場し，著者が留学したルーベン大学（ベルギー）ではマイクロ引張り試験で数多くの実験を行った．現在も大阪大学の補綴学教室でマイクロ引張り試験を用いているが，その理由は次項で述べる．

### 2．象牙質接着に関与するパラメーター：メタ分析レビュー

歯科臨床において接着性材料を使用する対象はさまざまである．象牙質に対する接着はエナメル質よりも困難であることから象牙質接着試験は数多く行われており，我々はそれらのデータを系統的に収集し，解析した[1]．文献検索には PubMed と EMBASE のデータベースを用いて ‘dentin bond strength AND “published last 5 years” [Filter]’ を用語として 1,049 の論文を対象として抽出した．それらのタイトル，アブストラクトを確認したうえで 298 編の論文を精読し，2,157 件の接着試験データを抽出した．一般的な論文サーチにおいては，検索語を追加することによって抽出論文を絞り込むこともあるが，レビューを行う際は発表論文のすべてを網羅することが重要であり，

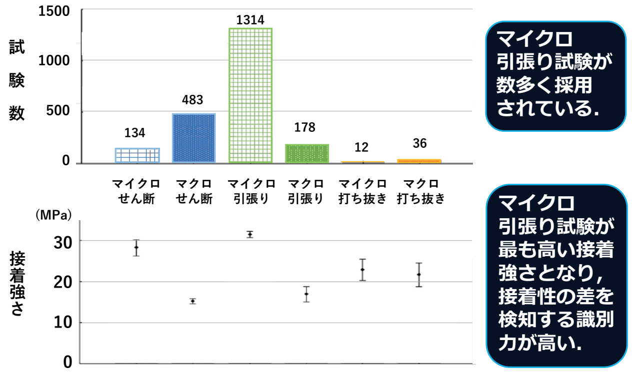


図2 基礎研究のレビュー[1]：各接着試験法の使用頻度とデータ

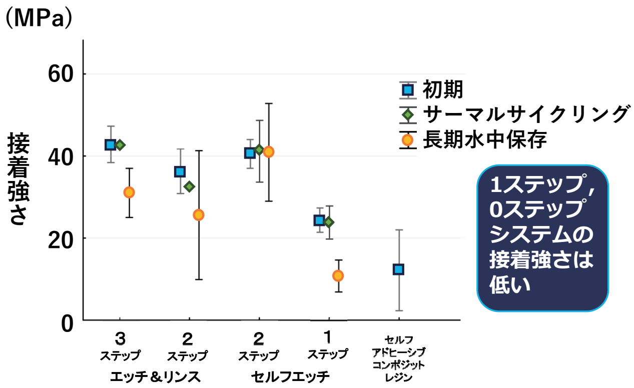


図3 基礎研究のレビュー[1]：各接着システムによる接着強さ

そのために多くの論文をプールしたうえで該当しない論文を除外するステップが不可欠となる．

得られた象牙質接着試験のデータベースでは，マイクロ引張試験が最も多く用いられていた（図2上段）．詳細に接着強さのデータ（MPa）を分析すると，マイクロ引張り試験は他の試験法よりも接着性の差を検知する高い識別力を有しており，優れていることが明らかとなった（図2下段）．次に象牙質接着強度のデータは「ばらつき」が大きく，共変数が多いため，ニューラルネットワーク統計モデルを構築して解析した．その結果，接着試験結果に影響を与えるファクターとして，「研究グループ」，「接着性材料の違い」，「初期か長期か」の順で重要であった．この結果は材料の性能以上に，研究グループの要因が大きいことを示している．したがって，本稿の「はじめに」で記したA論文の材料とB論文の材料のデータを比較した若手歯科医に対する正しいアドバイスは

①材料を比較する場合，同じ論文内で評価されたデータを求める．

②該当研究発表がない時は，同じ研究グループ（同じ実験遂行者がより良い）の同じ試験方法のデータを比較する．

③試験方法が異なるデータでは，材料の比較はできない．

となる．

### 3. 接着システムの違いによる性能の差：ルーベン大学接着研究グループのデータ

エッチング，プライミング，ボンディングという3ステップの処理を行うエッチ＆リンスシステムにより象牙質への接着は臨床的に安定するものとなった[2-4]．その後，プライミングとボンディングを同時に行う2ステップエッチ＆リンスシステム，エッチングとプライミングを同時に行う2ステップセルフエッチエッチシステムが開発された．そしてさらにシンプルユーズ化は1ステップセルフエッチシステムを経て，接着性を有したコンポジットレジン，つまり0ステップシステムまで開発されている．では，これらのシステムの違いにおいて，接着性能の差はあるのだろうか？

先に解説した象牙質接着に関するメタ分析レビューでは，接着システムに分けてルーベン大学の接着研究グループの象牙質接着強さデータを解析している．試験方法はすべてマイクロ引張りであり，試料作製方法も長年にわたってわずかな変化しかなく，オペレーターの数も限られている．接着システムは，以下の5グループに分類された．

- 3ステップエッチ＆リンス
- 2ステップエッチ＆リンス
- 2ステップセルフエッチ
- 1ステップセルフエッチ
- セルフアドヒーシブコンポジットレジン（0ステップ）

接着直後の初期接着強さのデータにおいて，エッチ＆リンスもセルフエッチングもステップ数が少なくなると接着強さが下がることが明確となった（図3）．長期安定性評価のために，長期37度水中保存後のデータや冷水（主に5度）と温水（主に55度）へ交互に浸漬するサーマルサイクリング後のデータの有用性も分析したところ，1ステップセルフエッチが最低値となった．また注目すべきことに，2ステップセルフエッチにおいては長期水中保存による接着性の低下は認められなかった．

1ステップの接着材が開発された当初，ステップ数を減らすことはテクニックセンシビリティー（術者に

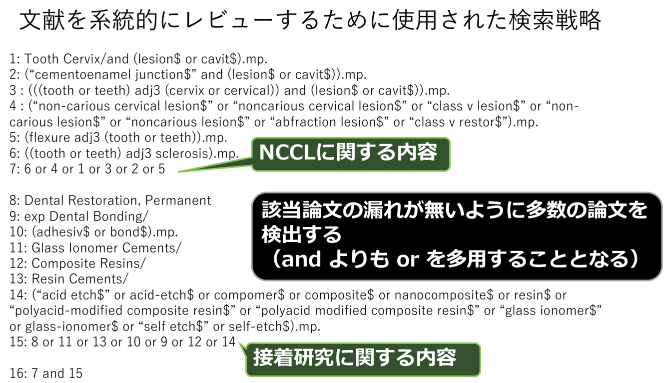


図 4 臨床研究のレビュー[5]：検索式

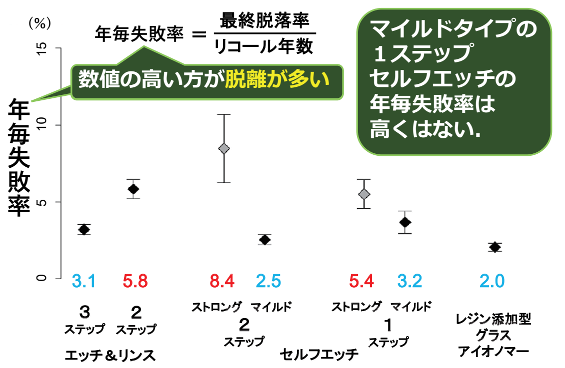


図 5 臨床研究のレビュー[5]：接着システム別の年毎失敗率

よるアウトカムの差）が下がる・上がるという相反する主張があった．本研究の結果から，セルフエッチングシステムの接着強さにおいて 1 ステップは 2 ステップより劣ることが明らかとなった（ただし，臨床成績については後述するので，ここまでで「やはり 1 ステップは…」と単純に考えないでいただきたい）．

## Ⅲ. 臨床研究とそのレビュー

### 1. 臨床研究のアウトカム：生存率

歯科治療についての「どれくらいもつのか」という問いに対する答えに窮することは少なくない．臨床研究から得られるデータはエビデンスレベルが高い一方，十分な母集団（n 数）と観察期間を確保するために多大な時間と労力を要する．また，近年では研究倫理の遵守が強く求められるようになっており，臨床研究の実施がさらに困難となっている．材料研究においては圧倒的に基礎的研究が多いものの，臨床のおける有用性や耐久性を評価するうえで臨床研究は重要である．基礎研究では前述のとおり機械的物性を確認するが，臨床研究では材料を口腔内に使用してその変化を評価する．接着性材料の臨床研究では，ある一定期間機能させたあとに口腔内に残存している比率を「生存率」として表現することが多い．

接着性の評価の対象としては，非齲蝕性歯頸部病変（Non-carious Cervical Lesion，NCCL）を採用している臨床研究が多い．NCCL は，摩耗・侵蝕・アブフラクションなどによる歯頸部歯質の実質欠損であり，くさび状欠損と一般的によばれている．NCCL は以下の特徴を持つため，材料の接着性を比較検討することにおいてメリットが多い．

- 非齲蝕性であるため，齲蝕の存在による影響（ばらつき）を受けにくい．
- 他の窩洞形態と比べて，窩洞に大きな差がない．
- 象牙質およびエナメル質マージンであるため，そのどちらも評価できる．
- 充塡部を直視できるため，マージンの着色やチッピングの判断も確実．
- 皿状の窩洞形態であるため機械的維持がほぼ無く，接着性の評価に適している．

### 2. 非齲蝕性歯頸部病変（NCCL）修復における接着性の評価：システマテックレビュー

我々は NCCL への修復に使用した接着材の臨床予後を評価した研究をレビューした[5]．対象は 1950 年から 2013 年までの NCCL 臨床試験について，Medline（PubMed）と IADR の抄録から，2 種以上の接着材を 18 か月以上の追跡期間で評価した randomized controlled clinical trials とした．文献検索式は図 4 に示すとおりであり，915 論文から 178 臨床研究を対象として抽出し，NCCL に関する 87 臨床研究から 78 接着材のデータを集計した．観察期間は研究によって異なるため，それらを総合的に評価するため脱離の発生率を観察年数で割った年毎失敗率（annual failure rate）を算出した．接着性材料は以下の 7 グループに分類した．

- 3 ステップエッチ＆リンス
- 2 ステップエッチ＆リンス
- 2 ステップセルフエッチ：pH ≧ 1.5 をマイルド，pH ＜ 1.5 をストロングに細分化
- 1 ステップセルフエッチ：pH ≧ 1.5 をマイルド，pH ＜ 1.5 をストロングに細分化
- レジン添加型グラスイオノマー

まず，セルフエッチングシステムにおいて酸性度が異なるマイルドタイプとストロングタイプに分けて臨

床成績をみたところ，2ステップセルフエッチの年毎失敗率はマイルドタイプが2.5%，ストロングタイプが8.4%，1ステップセルフエッチではマイルドタイプが3.2%，ストロングタイプが5.4%であった（図5）．つまり，セルフエッチングシステムにおいては酸性度の違いによる大きな差があり，酸性度の高い接着材は脱離するリスクが有意に高くなった．

エッチ＆リンスシステム（3ステップ，2ステップ）とグラスアイオノマーの年毎失敗率は，2ステップエッチ＆リンス（5.2%）＞3ステップエッチ＆リンス（3.1%）＞グラスアイオノマー（2.0%）の順であった．グラスアイオノマーは審美性やマージン部の適合性において劣るが，「脱離するかしないか」という観点では，2ステップセルフエッチ（マイルド），1ステップセルフエッチ（マイルド），3ステップエッチ＆リンスと同等の成績であった．

先に紹介した基礎研究データ（接着強さ）において，1ステップセルフエッチは2ステップセルフエッチよりも劣るとの結果となったものの，臨床アウトカムでは良好な臨床アウトカムとなった．その理由として，1ステップセルフエッチは新しい世代の接着材であるため，材料による差が大きいことが考えられる．また，良好な基礎研究データを有する材料が臨床研究まで進んでいるという出版バイアス（publication bias）も考慮に入れるべきである．今回紹介している臨床研究のレビューでは接着材が開発された年代に分けた分析も行っており，新しい1ステップセルフエッチングは大幅にその接着性が改良され，良好な結果を示していることも明らかにしている．

## Ⅳ．基礎研究データと臨床研究アウトカムの関係：

### 1．in vitro から in vivo を推測できるか？：レビューとレビューの統合分析

かつて，「接着材の臨床的有効性を基礎研究（接着試験）で予測することはできない．」という主張があった．この主張を裏付ける主な論拠は，ある特定材料の接着強さの値が研究機関によって大きく異なっていることである．そこで我々は，まず【接着試験法とそのデータに関するシステマテックレビュー】を行い[1]，確かに異なる接着試験方法によりデータが異なることを確認した．そして，同じ研究室（つまり同じ試料作製方法，実験方法）のデータを抽出した．また，【NCCL修復における接着性の臨床データのシステマテックレビュー】も行ったうえで[5]，この2つのシステマテッククレビューを分析し，接着試験データと臨床成績との関係の可能性を探った[6]．

接着試験データについては「全データ」と「長期データ（水中保存，サーマルサイクルなどを付与）」，臨床データについては「2年データ（最も高い臨床成績）」と「5年データ（より長い観察期間かつ十分なデータ量）」を用いて相関解析を行った結果，接着試験「全データ」は2年後の臨床結果を予測できなかった（有意な相関なし）．一方，接着試験「長期データ」は臨床成績「5年データ」の相関が認められ（$r = 0.5811$, $p = 0.047$），in vitro から in vivo を推測できることが明らかとなった．したがって，接着材の臨床的有効性を予測するためには接着材の初期接着強さだけではなく，in vitro における長期耐久性を評価することが奨励されるべきである．

### 2．若手歯科医へのアドバイスの追加

「I．はじめに」で記したとおり，「どの材料が優れているか」を思案し，質の良いデータつまり臨床研究エビデンスを求めても，有益な臨床アウトカムは存在しない場合が多い．そもそも，「どれくらいもつか」という疑問に答えるべき長期予後データは新規材料において存在しえない．逆に，長期データが揃っている材料は新しい材料に置き換わっており，同じ材料がすでに存在しないこともある（その場合，「新しい材料なので旧型よりも性能が良い」と，考える場合が多いがその担保が十分でないこともある）．

2つのシステマテックレビューを統合したところ，「接着材の臨床的有効性を基礎研究（接着試験）で予測することができる．」と明らかになった．最後に「A論文で材料①が31 MPa（メガパスカル），B論文で材料②が27 MPaだったので，材料①を使用します．」と発言した若手歯科医へのアドバイスとして

④臨床予後を考えるうえでは基礎研究における【長期データ】を重要視する．

を，追加し強調したい．

## Ⅴ．レビュー執筆のススメ

本項では筆者がレビュー論文執筆に携わり[7-11]，経験したエピソードや工夫したポイントを記したい．

### 1．文献検索：既に発表されている研究を知り，研究すべきテーマを吟味する

高い志を持って大学院に進学しても，研究テーマが決まっているとは限らない．また，興味のあるテーマが明確にあったとしても，もう既に質の高い研究が行

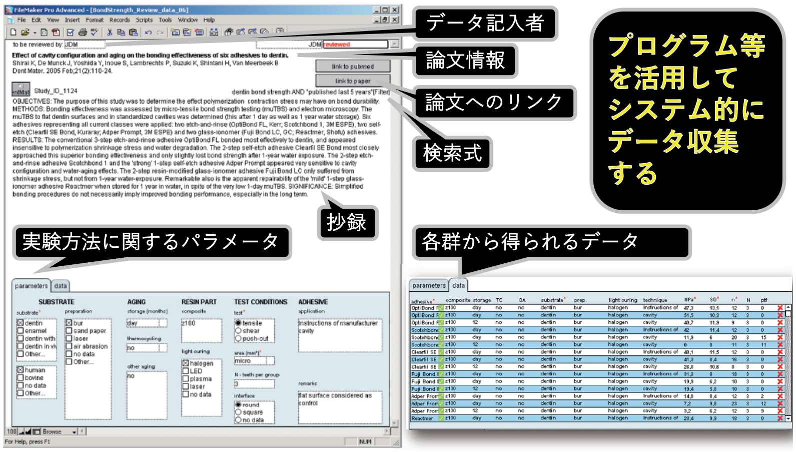


図6 データ収集法の具体的な例

われている場合もある．したがって，貴重な時間と労力をかけ，腰を据えて行う研究が重要なテーマであることを担保するうえで，研究実施前の文献検索は必須となる．なお，その分野の知識を得るための具体的な方法としてレビュー執筆は有効であり，その過程で高レベルの論文検索方法を習得することも可能となる．

本稿Ⅱ．2「象牙質接着に関与するパラメーター：メタ分析レビュー」でふれたとおり，一般的な論文サーチにおいては，検索語を追加することによって抽出論文を絞り込むことが多いものの，レビューでは発表論文のすべてを網羅する必要があり，そのため非常に多くの論文をプールすることになる．具体的には検索式に and よりも or を多用し，MeSH ワードを含めた多数のキーワードを活用する．とはいえ，それでもすべての論文を検索のみで収集することはできず，ハンドサーチも有用となる．研究テーマに不可欠な既知の論文が抽出論文の中に含まれていないことが判明した場合，その論文に割り当てられているキーワード（PubMed で容易に分かる）を確認し，検索式を再考する．

### 2. データの収集と取り扱い：研究グループに適したプラットフォームを構築する

抽出論文それぞれに複数のパラメーターやアウトカムがあるため，扱うデータは膨大となる．それをまとめる方法もレビュー実行の要となる．本稿で紹介した基礎および臨床レビューにおいては，データの入力・管理にカスタムメイドしたデータ入力プラットフォームを FileMaker Pro 12 Advanced（FileMaker Inc., Santa Clara, CA, USA）で作成した（図6）．なお，臨床レビューについては日本とベルギーでデータを共有して遂行した．

データ入力完遂後，部分的に未記入の部分があると，再度論文を確認することになる．その最たるものは論文中に情報がない場合の記入漏れである．とても基本的なことであるが，情報がない場合は「＊」，「－」，「情報なし」等，定められた記号や文字を必ず記入する．「他の部分に書いているかもしれない」と思っても，通常記載されている部分（材料および方法や結果）をチェックした直後に入力しておくべきである．後に情報を発見したとしても上書き修正すれば良いだけであり，記入漏れで再度論文全部を読み直すことと比べると，上書き修正の労力はきわめて小さい．

### 3. レビュー内容を学会で発表：お勧めのステップ

著者が留学したルーベン大学では学位研究のステップとして，研究初期段階にそのテーマについてのレビュー発表がノルマとしてあった．その発表およびディスカッション後，研究テーマが重要であるか否かの審査を受ける．日本で行われていることを聞くことはないステップだが，学会発表を活用すれば同様のプロセスを踏むことができると考える．したがって，学位研究スタート時の目標として，レビュー発表を強く推奨したい．その後，発表に際して不十分であることが分かった点を改善すれば，さらに質の高いレビューとなる．また，研究テーマの質も担保されることになる．既に気になるテーマがある若手研究者は，今すぐ研究指導の方へレビュー発表の相談に行ってほしい．筆者は心から，強いエールを若手研究者に送りたい．

### 4. そして論文へ：その形式と英語か日本語か

レビュー発表後のみならず学位研究が終わってからのレビュー執筆も推奨したい．学位研究の過程で知り尽くした世界の情報を，博士（歯学）の立場としてま

とめることには大きなモチベーションがあるはずである．自分が導き出したデータが現状ではどのような位置にあるかを，今一度公平な目で確認することも意義深い．さらに，自身の学位論文（研究データ）を引用し，PR する機会にもなる．形式としては，より質の高いシステマテックレビューを目指すべきであるものの，ナラティブレビュー（文献検索やデータ抽出の方法は明確に規定されておらず著者に一任）も有用である．

英語で執筆するほうがアカデミアとして質が高いことに議論の余地はない．また，日本語で発表されている論文を引用して英文レビューで紹介することも価値のある仕事である（論文検索式に言語の制限を付けないこと，ハンドサーチで抽出することが必要条件）．一方，日本語レビューは，我が国の臨床において重宝されることになる．著者は，英語と比べて日本語で発表するほうが反響は大きく（すぐに嬉しいメールを受け取る），その影響を身近に感じている．どのようなテーマを誰に伝えたいかを考え，そしてそれが達成されたときの気持ちを想像して執筆を進めていただきたい．

## V．まとめ

日本補綴歯科学会第 131 回記念学術大会でのシンポジウム 4「若手からベテランまで！補綴歯科領域におけるシステマテックレビュー入門」の開催目的は日本補綴歯科学会会員によるレビュー論文執筆の鼓舞激励であった．本稿では材料研究（特に接着歯学）における現実と疑問をふまえて，基礎研究データと臨床アウトカムを比較できるかについて思案した．また，可能なかぎり具体的な話も記述した．ベテランの方には何の変哲もない内容となり恐縮だが，若手の方の「何かの気付き」や「レビュー論文執筆のきっかけ」になれば幸いである．

## 文　献

1）De Munck J, Mine A, Poitevin A, Van Ende A, Cardoso MV, Van Landuyt KL, Peumans M, Van Meerbeek B. Meta-analytical review of parameters involved in dentin bonding. J Dent Res 2012; 91: 351-7.
2）Van Meerbeek B, De Munck J, Yoshida Y, Inoue S, Vargas M, Vijay P et al. Buonocore memorial lecture. Adhesion to enamel and dentin: Current status and future challenges. Oper Dent 2003; 28: 215-35.
3）Van Meerbeek B, Yoshihara K, Yoshida Y, Mine A, De Munck J, Van Landuyt KL. State of the art of self-etch adhesives. Dent Mater 2011; 27: 17-28.
4）Cardoso MV, de Almeida Neves A, Mine A, Coutinho E, Van Landuyt K, De Munck J, Van Meerbeek B*. Current aspects on bonding effectiveness and stability in adhesive dentistry. Aust Dent J 2011; 56: 31-44.
5）Peumans M, De Munck J, Mine A, Van Meerbeek B. Clinical effectiveness of contemporary adhesives for the restoration of non-carious cervical lesions. A systematic review. Dent Mater 2014; 30: 1089-103.
6）Van Meerbeek B, Peumans M, Poitevin A, Mine A, Van Ende A, Neves A, De Munck J. Relationship between bond-strength tests and clinical outcomes. Dent Mater 2010; 26: e100-21.
7）峯　篤史.【垂直破折歯根の接着再植治療】“2013 年における”歯根破折防止策の文献的考察．日補綴誌 2014；6：26-35.
8）Mine A, Kabetani T, Kawaguchi-Uemura A, Higashi M, Tajiri Y, Hagino R, Imai D, Yumitate M, Ban S, Matsumoto M, Yatani H. Effectiveness of current adhesive systems when bonding to CAD/CAM indirect resin materials: A review of 32 publications. Jpn Dent Sci Rev 2019; 55: 41-50.
9）Mine A, Fujisawa M, Miura S, Yumitate M, Ban S, Yamanaka A, Ishida M, Takebe J, Yatani H. 2021. Critical review about two myths in fixed dental prostheses: full-coverage vs. resin-bonded, non-cantilever vs. cantilever. Jpn Dent Sci Rev 2021; 57: 33-8.
10）Mine A, Nikaido T, Matsumoto M, Takagaki T, Ishida M, Ban S, Yamanaka A, Takaishi M, Yumitate M, Hagino R, Van Meerbeeek B, Yatani H. Status of decontamination methods after using dentin adhesion inhibitors on indirect restorations: An integrative review of 19 publications. Jpn Dent Sci Rev 2021; 57: 147-53.
11）峯　篤史，松本真理子，伴　晋太朗，矢谷博文．CAD/CAM レジン冠：日本から発信するメタルフリー治療．日補綴誌 2022；14：115-23.

著者連絡先：峯　篤史
〒 565-0871　大阪府吹田市山田丘 1-8
大阪大学大学院歯学研究科クラウンブリッジ補綴学分野
Tel: 06-6879-2946
Fax: 06-6879-2647
E-mail: mine.atsushi.dent@osaka-u.ac.jp