

厚生労働科学研究委託費

医療機器開発推進研究事業

(委託業務題目) 在宅医療における新規口腔プラーク除去機器の開発

平成26年度 委託業務成果報告書

業務主任者 佐々木 啓一

平成27(2015)年 3月

本報告書は、厚生労働省の平成26年度厚生労働科学研究委託事業による委託業務として、佐々木啓一が実施した平成26年度「在宅医療における新規口腔プラーク除去機器の開発」の成果を取りまとめたものです。

目 次

I . 委託業務成果報告（総括）		
在宅医療における新規口腔プラーク除去機器の開発	-----	1
佐々木 啓一		
. 委託業務成果報告（業務項目）		
1 . プラーク除去効果・安全評価に関わる技術開発	-----	5
竹内 裕尚		
2 . 研究進行状況に関する検討会の実施	-----	6
富士 岳志		
3 . 噴射ノズルに関わる研究開発及び技術開発	-----	7
圓山 重直		
. 学会等発表実績	-----	10

厚生労働科学研究委託費医療機器開発推進研究事業
委託業務成果報告（総括）

在宅医療における新規口腔プラーク除去機器の開発

業務主任者 佐々木 啓一 東北大学大学院歯学研究科 教授

研究要旨

歯の表面や舌・頬の粘膜等の上に強固に付着した細菌の塊である口腔プラークは、誤嚥性肺炎等の感染源となる。そのため周術期の患者や要介護者の口腔プラーク除去は、入院期間の短縮やQOL向上に寄与する。しかしながら、現行の歯ブラシや清掃用具でプラーク除去を徹底することは容易ではない。超高齢社会を迎え在宅医療の推進の面からも、医療従事者あるいは介護者が、オンサイトで安心かつ安全に使用し得る効果的な口腔プラーク除去器の開発・実用化が喫緊の課題となっている。

そこで我々は、水道水を高圧で微粒子化し、マイクロ径のミストとして高速噴射する技術に着眼し、口腔内に適用可能な噴射ノズルの開発及びその小型化を実現し、噴射ノズル、噴射条件等、臨床応用への必要条件等の検討を行った。またPMDAによる対面助言準備面談を受け、本装置が医療機器クラス、一般的名称は一般名新設で臨むこととの助言を受け、今後の開発を進めることとした。また将来的な市場展開戦略に関し情報収集を行った。

佐々木 啓一
東北大学大学院歯学研究科 教授
竹内 裕尚
東北大学大学院歯学研究科 助教
富士 岳志
東北大学大学院歯学研究科 助教
圓山 重直
東北大学流体科学研究所 教授

が安心かつ安全に使用し得る、効果的な口腔プラーク除去器の開発を目的とした。

B.研究方法

1) 装置開発と非臨床試験

本課題は、東北大学大学院歯学研究科、流体科学研究所、(株)モリタ製作所、(株)モリタとの共同研究である。これまでの共同研究により、基本的な装置の開発は完了し、非臨床試験を実施するための施設・設備は、流体科学研究所および(株)モリタ製作所に既に設置済みであった。研究資料および研究フィールドも確保されていた。さらに今年度は、今後、*in Vitro*でのプラーク除去効果の評価および*in Vivo*での口腔粘膜組織に対する安全性の評価試験を進めるため、歯学研究科内の研究室にも同様の設備を整備することとした。

将来的な市場展開戦略に関する情報の収集に関しては、(株)モリタが担当し、作成された資料を基に資産登録を行うこととした。

a) ノズルの試作

本装置のノズル形状を策定するにあたり、噴射口の形状は、より高密度の扇形のミスト噴射を可能とするフラット型を基本形状とし、ミスト噴射を可能とするスリットサイズは、流体力学的な計算式から求めた(図1)。

A.研究目的

歯の表面や舌・頬の粘膜等の上に強固に付着した細菌の塊である口腔プラークは、誤嚥性肺炎等の感染源である。そのため周術期患者や要介護者の口腔プラーク除去は、入院期間、入所期間の短縮、患者、要介護者のQOL向上に大いに寄与する。しかしながら、歯ブラシや補助清掃用具による完全なプラーク除去は容易ではなく、特に在宅や施設における要介護者の口腔清掃は、歯科医療従事者や介護者の技術、労力、さらには誤嚥の危険性等の問題を伴っている。

超高齢社会を迎えた今、在宅医療の推進の面からも歯科医師、歯科衛生士、看護師等の医療従事者が、あるいは医療従事者の指示のもとで介護者が、オンサイトで簡便、かつ効果的に口腔プラーク除去を行い得る新たな口腔清掃システムの開発・実用化が喫緊の課題となっている。

そこで本研究チームは、水を高圧で微粒子化し、マイクロ径(液滴径約30 μ m)のミストとして高速噴射するマイクロミストスプレー法を開発・応用することにより、在宅や介護施設において誰も

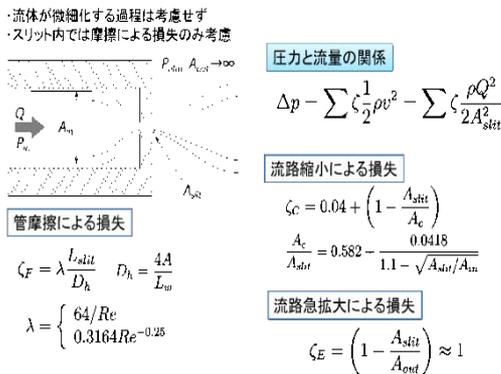


図1：ノズル形状と流体の関係式

計算式から得られた数値を基本設計とし、(株)モリタ製作所にてノズルの試作を重ねた。圓山らは試作ノズルを用いたプラーク除去能試験や、各種数値的解析を行った結果を基に設計に関する助言を行い、作製は再委託先である(株)モリタ製作所にて行った。また、飛散したプラーク回収のため、バキューム吸引口を噴射ノズル先端に装備し、併せてエアアシスト孔を具備することで、装置の除去能の効率化を図ることを試みた。

b) プラーク除去能試験

噴霧装置の基本特性としての噴霧ノズル先端形状、噴射条件について、これまでの共同研究で得た知見も加え、顎模型を用いたプラーク除去試験を実施、至適条件について検討を行った。人工プラークを付与した顎模型に対し、噴射角度、噴射距離を一定として、ミスト噴射条件(流量、吐出圧)を変化させ、除去面積からプラーク除去能を判定した。

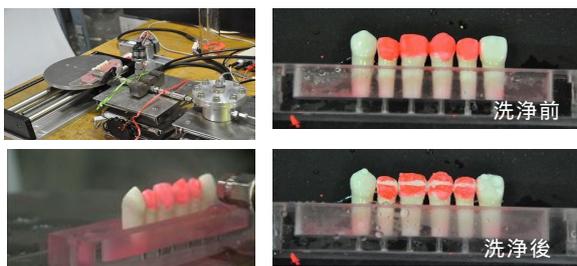


図2：プラーク除去能試験モデル

c) 実験的・理論的解析による最適条件の設定

実機での実験結果を基に、歯科ミスト洗浄特性シミュレーションシステムを構築した。第一段階として歯、口腔粘膜、プラーク、ミストの物性データ(弾性率、ポアソン比、比重)およびミスト噴射条件(角度、速度、滴径)を設定し、*in Vitro*におけるプラーク除去能の最適条件を検索した。さらに、将来的な臨床応用を見据え、様々な口腔環境下を想定し、唾液やプラークの粘性、付着強

さ、口腔内の温度や湿度、適用空間である口腔内の解剖学的形態(口腔、咽頭、舌)の情報を設定し、より臨床データに近い流体シミュレーションの実施を目指した。噴射されたミストおよび飛散したプラークの動態をシミュレーション化することで、口腔内ノズルの基本仕様および至適条件の設定に向けて検討を重ねた。

また、ミスト衝突前後の界面(口腔粘膜、歯)の応力分布および生体反応に関して数値的・実験的解析を重ね、微小領域にわたる高速運動の流体の可視化を図った。これらのデータの蓄積によりシミュレート化されたデータの妥当性や、プラーク除去の原理についての検証を試みた。

2) 薬事戦略相談(事前相談と対面助言)

本装置の薬事承認を得るの当たって検討すべき事項を明らかにするために、PMDAの事前相談を受けることとした。対面助言に従って、非臨床試験のプロトコル、評価法モデルについて検討、必要に応じて臨床試験のプロトコルを立案することとした。将来的な市場展開戦略に関する情報の収集を、(株)モリタが行った。

C. 研究結果

1) 装置開発と非臨床試験

a) ノズルの試作

高密度の扇形のミスト噴射を可能とするフラット型を基本形状として、ミスト噴射が可能なスリットサイズについて解析結果を示す(図3)。その結果、本装置で想定される吐出圧の範囲において、W:0.05mm×H:0.25mm×D:1.00mmまたは、W:0.03mm×H:0.30mm×D:1.00mm付近の条件下でミスト噴射が可能であった。またこれらのデータから、スリット幅がより小さいほど、より小さい吐出圧で効果的なミスト噴射が可能であることが判明した。そこで更に試作を重ね、W:0.02mm×H:0.30mm×D:0.20mmの微細な縦型スリットおよび、エアアシスト孔(φ0.8mm)2個を有する矩形ノズル(T6)の作製に成功した(図4)。

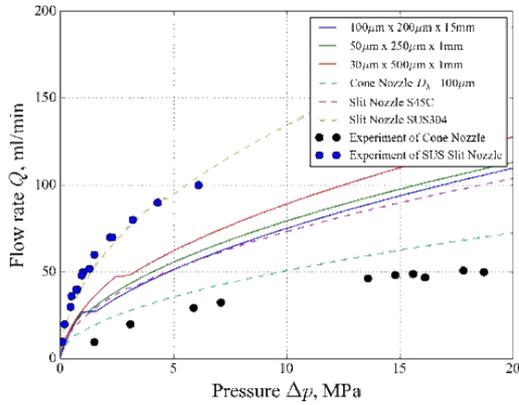


図 3：ノズル形状および吐出圧と流量の関係

b) プラーク除去能試験

各種ノズルを用いたプラーク除去能試験の結果を示す(図5)。

市販品1.8V(フルコンタイプφ0.1mm)と比較して、試作ノズルT4(スリットタイプφ0.13mm、エアアシスト無し)およびT6(スリットタイプφ0.02mm、エアアシストあり)は、小さい吐出圧で市販品1.8Vと同等以上の洗浄効果が得られた。またT6において、「エアアシスト有り」のほうが、「エアアシスト無し」よりも著しく良好な結果を得た。



図 4：(株)モリタ製作所による試作ノズル T6

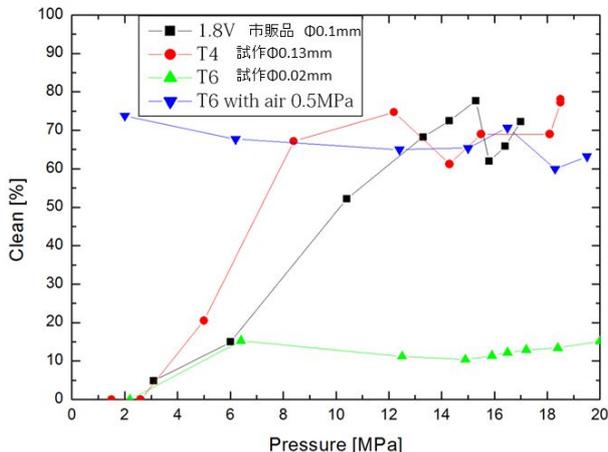


図 5：各種ノズルを用いたプラーク除去能試験

c) 実験的・理論的解析による最適条件の設定

これまでの予備実験の結果から、被噴射体表面の液膜の存在が、洗浄効果の低下に繋がる可能性が示唆されたことから、数値解析を行った結果、厚さ10μmの液膜の存在下で最大圧力、最大相当応力が減少、材料表面の濡れ性による減衰効果が認められた(図6)。

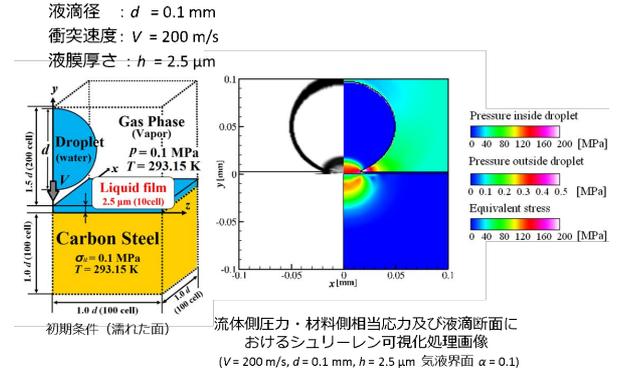


図 6：濡れた材料表面への高速衝突現象

歯科ミスト洗浄特性シミュレーションシステムを用いた解析結果を示す(図7)。スリット状の噴射口から噴射されるミストは、極めて高密度であり、また、歯間部の空隙にも効果的に噴射されることが示された。また、噴射されたミストの衝突前後および飛散したプラークの基本的な動態のシミュレーション化を行った。その結果、飛散したプラークのバキューム併設に関して具備すべき条件を検討し、試作ノズルT7を開発し研究を進めた。

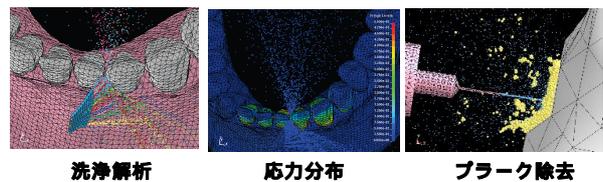


図 7：各種流体シミュレーション

2) 薬事戦略相談(事前相談と対面助言)

PMDAと開発前相談の対面助言準備面談を受け、相談品目の概要を説明し、相談区分、今後の相談の進め方について確認を行った。その結果、クラス分類及び一般的名称については、クラスの一般名新設であること、相談区分については開発前相談であるとの見解が得られた。また非臨床および臨床の試験項目、特に動物実験を含む安全性の評価に関して考慮し、必要に応じて準備面談を行った後に本相談を行うことが望ましいとの助言を頂いた。

また、(株)モリタが将来的な市場展開戦略に関

する情報の収集を行い、資料作成を行った。

D. 考察

スリット幅がより小さいほど、より小さい吐出圧で効果的なミスト噴射が可能であることが示唆され、将来的な臨床応用を見据え、安全性の面からも重要であると考えられる。しかしながら、テクニカルな面で、 $\phi 0.02\text{mm}$ 以下のスリット幅の作製は困難であり、本設計を基本特性として改良を重ねるとともに、他の噴射条件を設定することで最適化をていく必要がある。

また、液膜の存在が最大圧力、最大相当応力の減少に繋がり、プラーク除去能の低下に繋がっていることが考えられた。これは、試作ノズルT6を用いたプラーク洗浄試験において、「エアアシスト有り」の方が、「エアアシスト無し」に比べて除去効果が高かった結果と一致する。

高運動エネルギー状態のミストは、極めて低質量であり、衝突圧は 0.05MPa 以下で測定が困難である。そのため歯や歯周組織、口腔粘膜へ為害作用を及ぼさずに口腔プラーク除去が可能であると考えられる。今後更に安全性に関して、生物学的な安全性を含め更に検討を行っていく必要がある。

歯学研究科では、本研究費の採択を受け新たに整備された同型のミスト噴射装置（図8）を用いて、舌・頬粘膜の代用粘膜上に人工プラークを細菌により作製し、噴射前後のプラーク付着量を、プラーク染色（可視光色素および蛍光色素）、簡易細菌DNA測定法により定量化することで、人工プラークに対する除去効果を評価する。

さらに蛍光標識等により噴射前後の細胞壊死の有無について評価することで、宿主組織に対する安全性の評価指標とする。また、従来の歯ブラシや電動歯ブラシ、もしくは訪問診療用の噴射型口腔清掃装置などとの比較を行い評価する。

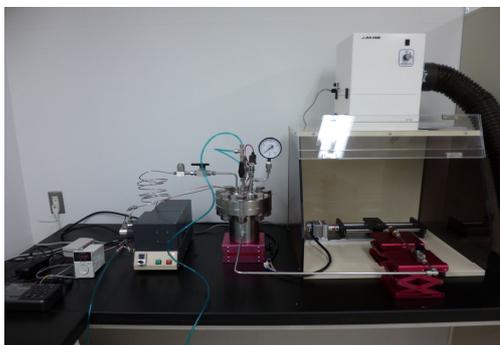


図8：歯学研究科内に設置されたミスト噴射装置

流体科学研究所では、今回行った数値的解析に、唾液やプラークの粘性、付着強さ、口腔内の温度

や湿度、適用空間である口腔内の解剖学的形態（口腔、咽頭、舌）等のデータ設定をさらに行い、今後更に臨床データに近い実験的・理論的解析を行っていく。そして、これらのデータから、（株）モリタ製作所において、エアアシスト圧の減圧（ 0.25MPa ）やノズル形状の改良（エア噴射口の角度、形状、個数）を図り、またプラーク飛散防止のためのバキューム併設の検討を行っていく必要があると思われる。

E. 結論

噴射されたミストの衝突圧は 0.02MPa 以下と、従来のウォータージェットに代表される高压洗浄とは全く異なる。

また噴射条件は歯科用チェアに配管されたエアアシストの設定以下であり、水のみ使用するため人体や環境に無害で、経済的便益も高く、安全性も保証され、将来性のある機器と考えられる。今後、更に開発を進め、早期の上市を目指す。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

特になし

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

特開2013 - 240583

「ノズルを有する洗浄システム」

特開2011 - 161309

「微粒化ノズル装置」

特開2011 - 167675

「旋回ミスト発生装置及び旋回ミストの発生方法」

2. 本発明に関連する出願完了済みの特許出願)

特願2014-152267

「洗浄用微細ミスト生成方法および洗浄システム」

* 特願2014-152267の内容をPCT出願に切り替える形にて優先権主張出願を申請中である。

厚生労働科学研究委託費医療機器開発推進研究事業
委託業務成果報告（業務項目）

研究進行状況に関する検討会の実施

業務主任者 富士 岳志 東北大学大学院歯学研究科 助教

研究要旨

本研究の遂行のため、共同研究者である、東北大学大学院歯学研究科、東北大学流体科学研究所、(株)モリタ製作所、(株)モリタが、定期的に情報交換を行うとともに、今後の研究の方向性についての検討を行った、また、他の研究費獲得の申請を行い、更なる研究の加速を目指すとともに、開発されたノズルの資産登録を行った。

A. 研究目的

定期的な情報交換を行うことで、これまでの研究結果を総括し、今後の課題を明確にすることで、今後の研究の方向性を示し、更なる研究の遂行を目指すことを目的とした。

F. 研究発表

特になし

G. 知的財産権の出願・登録状況

総括に準じる。

B. 研究方法

本研究課題における、各々の専門の研究フィールドの情報の共有を図る、すなわち、流体力学研究所は専門的観点から設計に関し助言を行い、(株)モリタ製作所は歯科領域におけるこれまでの装置開発技術を活かし噴射ノズルの試作を行った。また歯学研究科ではPMDAの事前準備面談の結果を受けて、動物実験を含む生体安全性の評価、加えて臨床試験あるいは治験の検討を行った。さらに、将来的な市場展開戦略に関する情報の収集を(株)モリタが担当した。これらの情報を共有することで、研究の遂行を図った。

C. 研究結果

検討会は、本研究課題採択後には4回行った。これまでに計10回の打ち合わせを重ね、進捗状況の確認、今後の方針に関して検討を重ねている。打ち合わせ後は、議事録を作成し、その内容に沿って研究を遂行している。

D. 考察

定期的な検討会を重ねることで、これまでの研究結果を総括し、今後の課題を明確になり、今後の研究の方向性を示し、更なる研究の遂行に繋がった。

E. 結論

今後も定期的な検討会を重ねることで、更なる研究の遂行を図る。

噴射ノズルに関わる研究開発及び技術開発

業務主任者 圓山 重直 東北大学流体科学研究所 教授

研究要旨

先端の噴射ノズルの研究開発および技術開発は、本研究の重要な鍵である。噴射口の形状は、より高密度の扇形のスリット噴射を可能とするフラット型を基本形状とし、スリット噴射を可能とするスリットサイズを流体力学的な計算式から求めた。再委託先の(株)モリタ製作所にて試作を重ね、ラーク除去能試験や、各種数値的解析、流体シミュレーションを行い、さらに改良を重ねた。また飛散したプラーク回収のため、バキューム吸引口を噴射ノズル先端に装備し、併せてエアアシスト孔を具備することで、装置の除去能の効率化を図った。

A. 研究目的

効果的なプラーク除去を可能とするために、より高密度の扇形のスリット噴射を可能とするスリット形状、およびサイズを求め、ノズルの基本形状を確立することを目的とする。また、各種数値的解析や流体シミュレーションにより、プラーク除去の原理を明らかにすることで、除去能の効率化を図ることを目的とする。さらに、飛散したプラーク回収のため、バキューム吸引口およびエアアシスト孔を噴射ノズル先端に装備し、将来の臨床応用を見据える。

B. 研究方法

a) ノズルの形状とサイズの決定

従来の市販されているフルコンタイプではなく、より高密度の扇形のスリット噴射を可能とするフラット型を基本形状とし、サイズは流体力学的な計算式から求めた（図1：再掲）。

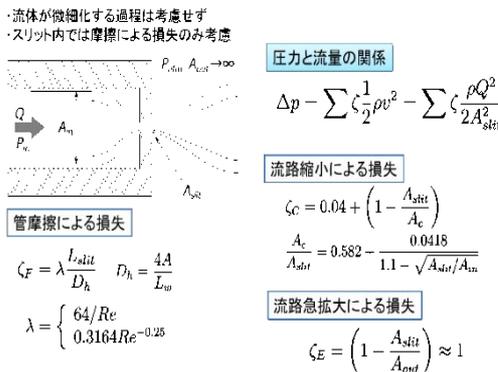


図1：ノズル形状と流体の関係式

b) プラーク除去能試験

人工プラークを付与した顎模型（一筆塗り5分乾燥）に対し、噴射角度、噴射距離を一定として、

ミス噴射条件（流量、吐出圧）を変化させ、除去面積からプラーク除去能を判定した（図2：再掲）。

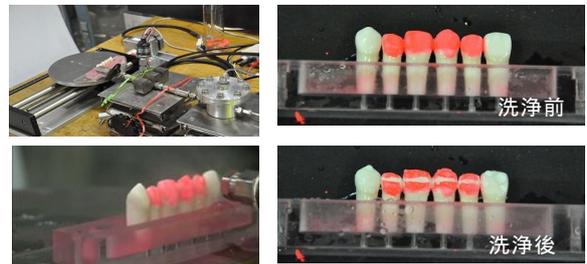


図2：プラーク除去能試験モデル

c) バキュームおよびエアアシスト孔の装備

将来的な臨床応用を見据え、ノズル先端部に並行して、バキューム吸引口およびエアアシスト孔の装備、小型化を図った。すなわち、バキュームは飛散したミスやプラークの回収、エアアシストはプラーク除去能の効率化を期待した。

孔のサイズ、角度は予めシミュレーションを行うことで最適化を図り、試作につなげた。

d) 実験的・理論的解析

歯科ミス噴射特性シミュレーションシステムを構築した。ミスの物性データ（弾性率、ポアソン比、比重）およびミス噴射条件（角度、速度、滴径）を設定し、歯学研究科から提供される歯、口腔粘膜、プラーク、の物性データを加え、in Vitroにおけるプラーク除去能の最適な条件を検索した。

ミス衝突前後の界面（口腔粘膜、歯）の応力分布および生体反応に関して数値的・実験的解析を重ねるとともに、微小領域にわたる高速運動の流体の可視化を図り、プラーク除去の原理について

て検証した。

f) データの妥当性の検証

実験的・理論的解析から蓄積されたデータと、シミュレート化されたデータの比較を行い、データの妥当性を検証し、プラーク除去効果、プラーク除去の原理の解明を試みた。

C. 研究結果

a) ノズルの形状とサイズの決定

想定される吐出圧の範囲でミスト噴射が可能なのは、 $W:0.05\text{mm} \times H:0.25\text{mm} \times D:1.00\text{mm}$ 、または、 $W:0.03\text{mm} \times H:0.30\text{mm} \times D:1.00\text{mm}$ 付近であった。また、これらのデータから、スリット幅がより小さいほど、より小さい吐出圧で効果的なミスト噴射が可能であった（図3：再掲）。（株）モリタ製作所に再委託を行い、 $W:0.02\text{mm}$ 以下のスリット幅を作成する技術について検討を重ねた結果、 $W:0.02\text{mm} \times H:0.30\text{mm} \times D:0.20\text{mm}$ の微細な縦型スリットおよび、エアアシスト孔（ $\phi 0.8\text{mm} \times 2$ 個）を有する矩形ノズル（T6）の作製に成功した（図4：再掲）。

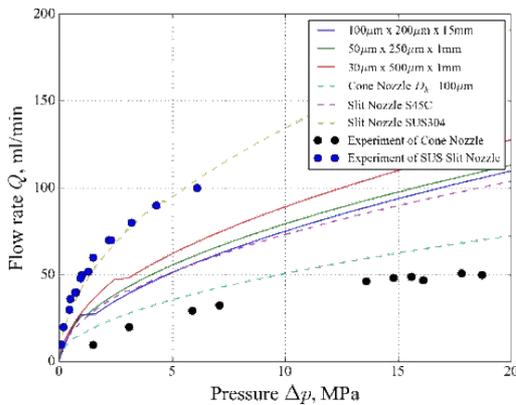


図3：ノズル形状および吐出圧と流量の関係



図4：（株）モリタ製作所による試作ノズル T6

b) プラーク除去能試験

各種ノズルを用いたプラーク除去能試験の結

果を示す(図5：再掲)。市販品1.8V（フルコンタイプ $\phi 0.1\text{mm}$ ）と比較して、試作ノズルT4（スリットタイプ $\phi 0.13\text{mm}$ 、エアアシスト無し）およびT6（スリットタイプ $\phi 0.02\text{mm}$ 、エアアシストあり）は、小さい吐出圧で市販品1.8Vと同等以上の洗浄効果が得られた。またT6において、「エアアシスト有り」のほうが、「エアアシスト無し」よりも著しく良好な結果を得た。

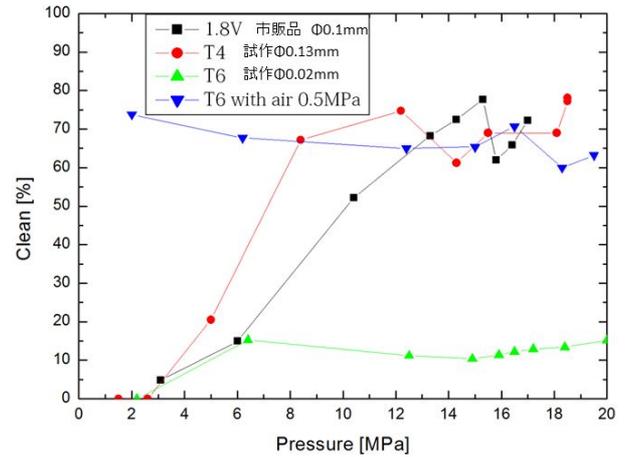


図5：各種ノズルを用いたプラーク除去能試験

c) バキュームおよびエアアシスト孔の装備

現在、バキューム吸引口を装備したノズルによるプラーク除去能、ミストの回収率をシミュレーションし、その効果について検証中である。

d) 実験的・理論的解析

これまでの予備実験の結果から、被噴射体表面の液膜の存在が、洗浄効果の低下に繋がる可能性が示唆されたことから、数値解析を行った結果、厚さ $10\mu\text{m}$ の液膜の存在下で最大圧力、最大相当応力が減少、材料表面の濡れ性による減衰効果が認められた（図6：再掲）。

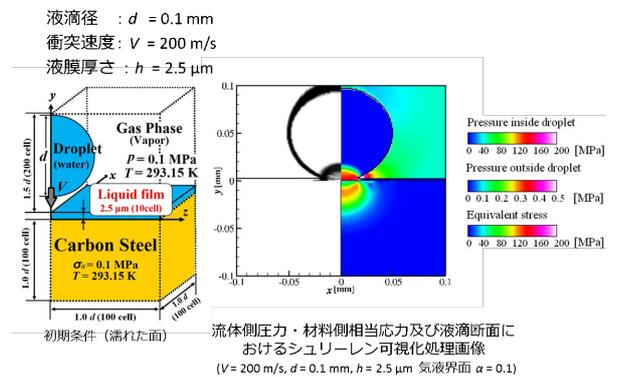


図6：濡れた材料表面への高速衝突現象

e) データの妥当性の検証

T6において、「エアアシスト有り」のほうが、「エアアシスト無し」よりも著しく良好な結果を得たこと、被噴射体表面の厚さ $10\mu\text{m}$ の液

膜の存在下で最大圧力、最大相当応力の減少を招くことは、これらのデータの妥当性を示した。

D. 考察

スリット幅がより小さいほど、より小さい吐出圧で効果的なミスト噴射が可能であることが示唆された。今回作製されたφ0.02mmのスリット幅のノズルは、現行ではこれ以上の作製が困難であり、本設計を基本特性として改良を重ねた。将来的な技術革新によりよりスリット幅の小さいノズルの作成が可能となれば、臨床応用を見据え、操作性、安全性の面からも検討していく。現状では他の噴射条件の最適化を図ることが重要であると考えられる。また、液膜の存在が最大圧力、最大相当応力の減少に繋がり、プラーク除去能の低下に繋がっていることが考えられた。これは、試作ノズルT6を用いたプラーク洗浄試験において、「エアアシスト有り」の方が、「エアアシスト無し」に比べて除去効果が高かった結果と一致した。すなわち高運動エネルギー状態のミストが起こす、剪断破壊や披露破壊が、プラーク除去に繋がると考えられるが（図10）、データはこの仮説と一致した。

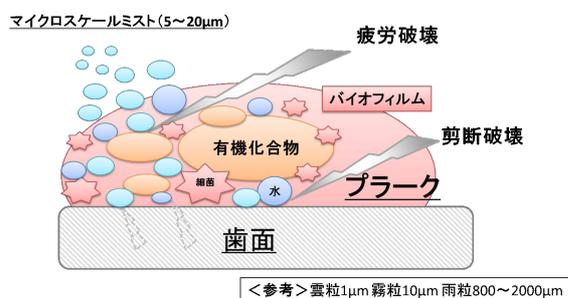


図 10：マイクロスケールミストによる
プラーク除去の原理

口腔内は基本的には湿潤で、湿度が保たれている環境であり、被噴射体表面に存在する液膜の存在をどうするかが、今後の課題であると考えられる。そのひとつに、エアアシストの存在は有効であると考えられ、今後さらに噴射角度、噴射圧等に関して検討を行っていく必要がある。安全性に関しては、ミスト粒子は極めて低質量であり、衝突圧は0.05MPa以下で測定が困難である。そのため歯や歯周組織、口腔粘膜へ為害作用を及ぼさずに口腔プラーク除去が可能であると考えられるが、今後更に安全性に関して、歯学研究科とともに、生物学的な安全性を含め更に検討を行っていく必要があると考えられる。

E. 結論

従来のウォータージェットに代表される高圧

洗浄とは全く異なる原理で、プラーク除去を可能とする技術を開発し、臨床応用を見据えて研究を重ねた。設定される圧等は工業用ではなく、実際の歯科医療現場で設定されるもの、あるいはそれ以下であり、安全性も高い装置と考えられた。

G. 研究発表

特になし

H. 知的財産権の出願・登録状況

総括に準じる

学 会 等 発 表 実 績

委託業務題目「在宅医療における新規口腔プラーク除去機器の開発（H26-医療機器-一般-015）」

機関名 東北大学

1．学会等における口頭・ポスター発表

発表した成果（発表題目、口頭・ポスター発表の別）	発表者氏名	発表した場所（学会等名）	発表した時期	国内・外の別

2．学会誌・雑誌等における論文掲載

掲載した論文（発表題目）	発表者氏名	発表した場所（学会誌・雑誌等名）	発表した時期	国内・外の別

（注1）発表者氏名は、連名による発表の場合には、筆頭者を先頭にして全員を記載すること。

（注2）本様式はexcel形式にて作成し、甲が求める場合は別途電子データを納入すること。