

プロポリス配合製品：プラーク低下を、う蝕予防の確証にしない。

主文・表・図注の日本語訳（原図・補足資料は原著参照）

原題：Propolis-containing formulations in caries prevention - a systematic review and meta-analysis

原著者：Luciana Pisenti Berto; Richard Johannes Wierichs; Letícia Oba Sakae; Samira Helena Niemeyer; Thiago Saads Carvalho

掲載誌：Clinical oral investigations。原著公開日：2026-08-13。DOI：
<https://doi.org/10.1007/s00784-026-07065-6>。PMID：42593545。

原文：<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC13473232/>

© The Author(s) 2026。原著はCC BY 4.0 (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>) で公開されています。本訳は同ライセンスに基づく日本語への翻訳・改編です。原著者・出版社による公式訳または承認を意味しません。翻訳部分もCC BY 4.0で提供します。

日本語訳：歯科論考、2026-09-15。AIによる非公式翻訳、歯科医師未監修。個別の診断・治療の指示ではありません。

掲載範囲：抄録、主文、全表の文字・数値、全図注、声明、参考文献（書誌事項は原語を保持）。原図、図中の文字、別ファイルの補足資料は含みません。以下の研究方法・治療条件・推奨表現は原著の記述の翻訳であり、本サイト独自の推奨ではありません。

訳注：抄録は45研究、結果本文は40研究（メタ解析37）と記すため両記載を保持。適格基準の他抗菌剤除外と表のフッ化物・SnF₂含有対照、S. mutansのみ統合する方法と他菌種を含む図表説明にも不整合がある。表の一部年齢は平均・SD・範囲が連結し、濃度の単位欠落や抄録0.2% / 本文5%の矛盾もある。数値を推測で補正していない。検索式は原語を保持。CHXとの非有意差は同等性の証明ではなく、菌数・PI減少は直接的う蝕予防を証明しない。高バイアス研究除外後に菌数効果は有意でなくなった。原著の安全性・代替品という主張はそのまま訳し、蜂製品関連アレルギーの注意も省略していない。

抄録

目的

本系統的レビュー・メタ解析はプロポリス含有製剤（PCF）のう蝕予防における臨床的有效性を評価した（PROSPERO：CRD420251246707）。

方法

PRISMA 2020に従い、2025年12月11日に言語・日付制限なしでデータベースを系統検索した。PCF（歯磨剤、洗口剤、錠剤など）を陰性対照またはクロルヘキシジン含有製剤（CHX）と比較し、う蝕関連結果を評価するRCTを適格とした。ランダム効果モデルで標準化平均差（SMD）を算出した。プラーク指数（PI）と唾液・バイオフィルムの微生物数（MC）をメタ解析し、RoB 2とGRADEで質を評価した。

結果

1,919件中45研究を含めた。直接的う蝕評価（う蝕指数）は少なくメタ解析に適さなかった。PCFは陰性対照よりPIを有意に減少させた（SMD [95% CI] : -1.11 [-1.52, -0.70]、 $p < 0.01$ ）が、CHXとは有意差がなかった（0.46 [-0.04, 0.95]、 $p = 0.07$ ）。MCも同様（PFC対陰性対照：-1.45 [-2.43, -0.48]、 $p = 0.004$ ；PFC対CHX：0.38 [-0.11, 0.87]、 $p = 0.13$ ）。高いバイアスリスク、非一貫性、非直接性により確実性は非常に低かった。

結論

PCFはPIと口腔微生物数を減らし、う蝕予防に役立つ可能性がある。ただし研究疑問に適切に答えるには、直接的う蝕結果を評価する高品質研究が必要である。

臨床的意義

PCFは広く流通し患者に受け入れられている。臨床家はバイオフィーム管理の補助として検討し得るが、う蝕予防の臨床有効性を直接支持するエビデンスは未確立である。

補足情報

オンライン版の補足資料：10.1007/s00784-026-07065-6。

キーワード：プロポリス、う蝕、メタ解析、系統的レビュー、プラーク指数

緒言

有効なう蝕予防には多層的戦略が必要である。歯磨き・フロスによる日常的バイオフィームの機械的破壊と食生活改善が基本 [1] だが、化学的補助で効果を高め得る。フッ化物歯磨剤・バーニッシュ・洗口剤は予防プログラムの基盤であり [2]、歯のミネラルに直接作用して脱灰を防ぎ再石灰化を促す。一方う蝕は、発酵性炭水化物の頻回摂取と長い酸性状態を主因とする歯肉縁上細菌叢のディスバイオーシスによるバイオフィーム媒介疾患 [3] で、酸産生・耐酸性菌が優勢になる [4]。現在の管理は歯質修復だけでなく口腔細菌叢の再均衡も目指す [5]。化学剤はバイオフィームに特異的に作用し、細菌叢安定を促し得る。

PIや微生物数で評価するバイオフィーム蓄積は、酸産生・脱灰と関連するため、う蝕リスクの間接指標としてよく用いられる [6-8]。歯磨剤・洗口剤のCHXなどは高リスク者の蓄積を減らし [9]、う蝕減少に寄与し得る。ただし着色・味覚変化やアドヒアランスの問題から、天然代替物への関心が高まった [10]。

一部天然剤はバイオフィームのう蝕原性を下げ健康関連菌叢を促す [11]。関心の高まりは、効果的・持続可能な予防の科学的探索と、グリーン経済・環境責任ある消費を支える天然製品への消費者選好の両方に表れる [12]。緑茶、ブドウ種子、クランベリー [13, 14]、プロポリス [11] のポリフェノールが例である。

プロポリスはミツバチ（主に *Apis mellifera* L.）が巣を感染から守るため植物から集める樹脂状物で、伝統医学で数世紀使われてきた [15]。口腔ケア補助として *in vitro* [16]・*in vivo* [11, 17] で有望な結果を示す。一般にフラボノイド、フェノール酸などに富み、抗炎症・抗酸化・抗菌性により口腔健康改善・バイオフィーム形成阻害の候補となる [10]。抗バイオフィーム作用は主に、細胞外多糖合成・バイオフィーム構築の主要酵素グルコシルトランスフェラーゼの発現と活性の阻害による [11]。アピゲニン、*tt*-ファルネソールは有効な阻害成分である [18]。Streptococcus属をエタノール抽出物に曝露すると水不溶性グルカン形成が大きく低下し [19]、う蝕原性菌の増殖・付着抑制 [20] と口腔ケア添加物としての可能性を説明する。

生物学的性質と天然由来という特徴からPCFは広く流通 [16] し、患者受容性も概して良い [21] 。洗口剤、歯磨剤、ガム、錠剤が口腔健康改善をうたって販売される [16] が、実際のう蝕予防エビデンスは系統的に評価されていなかった。評価は臨床判断、患者相談、今後の研究に役立つため、本レビュー・メタ解析はう蝕予防の臨床有効性を検討した。

材料と方法

プロトコルと登録

PRISMA 2020 声明 [22] に従い、PROSPERO に CRD420251246707 として登録した。

適格基準

PICOS (対象・介入・比較・結果・研究デザイン) で「PCFは対照と比較してう蝕を予防するか」を設定した。年齢を問わないヒトを対象に、他の抗菌物質を含まないプロポリス抽出物 / 製剤を、陰性対照 (他の抗菌物質を含まないプロポリスなし製剤、生理食塩水、蒸留水、無治療) またはCHX製剤と比較する研究を含めた。う蝕・プラーク指数、唾液・バイオフィーム微生物数など直接・間接的予防結果を扱うRCTのみ採用し、CHX以外の抗菌剤を対照にした研究は除外した。

検索戦略

PubMed/MEDLINE、CENTRAL、Scopus、Embase、LILACSをオンライン系統検索した。LILACSは中南米・カリブ地域保健文献への集約アクセスを提供するVirtual Health Library (VHL) 経由で利用した。追加・灰色文献のため米国NIH臨床試験登録 (www.clinicaltrials.gov) とGoogle Scholarも検索した。2025年12月11日、言語・出版年制限なしで実施した。MeSHと自由語をAND / ORで組み合わせ、各データベース向けに修正した包括的戦略を用いた (補足資料・表S1) 。PubMed/MEDLINE式は表1に示す。採用研究・関連レビューの参考文献も調べた。

表 1

PubMed/MEDLINEで使用した検索戦略

検索	検索式	結果
#1	プロポリス	5.508
#2	(((((((((dental caries) OR (decay)) OR (cariou s)) OR (cavit*)) OR (cariogenic)) OR (deminerali*)) OR (reminerali*)) OR (dental biofilm)) OR (dental plaque)) OR (plaque index)) OR (Streptococcus mutans)	532.949
#3	#1 AND #2	393

研究選択

EndNote [23] に取り込み重複を自動除去した。独立した2評価者 (L.P.B.、R.J.W.) がRayyan [24] を用い適格基準に従って選択した。一致度はCohenのκ係数で評価した。題名・抄録の後に全文を評価し、不一致は合意のための協議で解決した。雑誌名、著者、所属、研究結果について盲検化しなかった。

データ抽出

事前校正した3評価者 (S.H.N.、L.O.S.、T.S.C.) が所定書式で独立抽出した。校正では最初の5研究を独立抽出し比較し、不一致を協議で解決した。第一著者、出版年、題名、デザイン、プロポリス種類・濃度、製剤種類、研究群詳細、標本数、年齢、結果、結論、解析用の中心傾向・散布度を抽出した。必要に応じ数値・グラフを平均と標準偏差に換算し、解析に含める研究数を増やした。

データ統合と統計解析

類似結果の研究をメタ解析し、陰性対照とCHXの比較は別に行った。製剤種類、濃度、観察時期でサブグループ解析し異質性を探索した。同じ結果尺度には平均差 (MD)、同一構成概念で尺度が異なる場合はSMDを用いた。RevMan [25] でランダム効果モデルを使い、対象、介入、濃度、製剤、観察時期により真の効果が異なると仮定した [26, 27]。Chi²・I²で研究間異質性を評価 [28] し、解析単位誤りを避けるためCochrane第6.2.1章 [29] に従った。複数追跡時点がある場合は90日を超えない最長の1時点のみ使用した。複数菌種を測定した場合は、最も一貫して報告された*S. mutans*のみを解析し観測の独立性を保った。

感度分析

高バイアスリスク研究を除き、固定・ランダム効果モデルを比較して頑健性を評価した。ベースライン口腔状態が異なるため、主に歯肉炎・歯周炎を研究したものを除く別の感度分析で臨床的異質性の影響も検討した。

バイアスリスクとエビデンスの確実性

2評価者 (L.P.B.、T.S.C.) がRoB 2 [30] で独立・重複評価し、不一致は第3者 (R.J.W.) に相談した。出版バイアスは効果量対標準誤差のファンネルプロットを視覚評価した。非対称性は示唆的であるが確定的証拠ではない [31]。GRADE法 [32] とGRADEpro GDT [33] で各結果のエビデンスを評価した。

結果

選択過程を図1に示す。初回1,919件から重複796件を除き、題名・抄録選択後67研究を適格性評価した。全文で27件を除外：非無作為化5、陰性対照・CHX群なし18、う蝕非関連結果 (歯周ポケット深さ、CAL) 2 [34, 35]、プロポリス以外の抗菌剤を含む2 [36, 37] であった。除外一覧は補足表S2。最終的に40研究をレビュー、37研究をメタ解析に含めた。分散指標なし2研究 [38, 39]、他研究と共通しない結果1研究 [40] は解析から除外した。評価者一致は高いと判断した ($\kappa = 0.93$)。

図 1

研究選択フローチャート (PRISMA)。

詳細は表2・3。患者1,748人、年齢3-60歳。33研究が並行群、7研究がクロスオーバーであった。

表 2

洗口剤を評価した採用研究の特性

表2 / 分割 1・ 全3 (識別列を再掲)

研究 / 国	プロポリスの種類・ 地域	プロポリス濃度	研究デザイン	参加者の開始時口腔健康情報
Anauate -Netto et al. 2013(Brazil) [41]	型別されたプロポリス	2%	並行群RCT	う蝕歯・ 修復歯数が均衡
Arjun et al. 2015(India) [42]	インド産プロポリス	30%	並行群RCT	慢性全顎性歯肉炎
Bakery et al. 2023(Egypt) [43]	記載なし	5%	並行群RCT	記載なし
Bapat et al. 2021(India) [44]	インド産プロポリス (Maharashtra)	10% (w/w、推定)	並行群RCT	記載なし
Dehghani et al. 2019(Iran) [45]	記載なし	1%	並行群RCT	固定式矯正装置の患者
Dodwad・ Kukreja 2011(India) [46]	記載なし	記載なし	並行群RCT	慢性全顎性歯肉炎
Gunjal et al. 2024(Malaysia) [47]	マレーシア産プロポリス (NHF)	0.2% (抄録)、5% (本文) **	ラテン方格クロスオーバーRCT	慢性全顎性歯肉炎
Guru et al. 2019(India) [48]	インドの市販プロポリス	5%	クロスオーバーRCT	DMFT < 2
Koo et al. 2002(Brazil) [18]	ブラジル南部産プロポリス	3%	クロスオーバーRCT	口腔健康良好
Lile et al. 2025(Romania) [49]	記載なし	10%	並行群RCT	PIが1.5-3.0
Lisbona-Gonzaleset al. 2021(Spain) [50]	スペイン産プロポリス	2%	並行群RCT	慢性歯周炎
Murray et al. 1997(United Kingdom) [51]	市販製品 (Bee Health, UK)	10%	並行群RCT	口腔健康良好
Naggar et al.2021(Egypt) [39]	記載なし	記載なし	並行群RCT	高う蝕リスク患者 (ADA リスク評価)
Porwal et al.2018(India) [52]	記載なし	記載なし	並行群RCT	慢性全顎性歯肉炎
Pundir et al. 2017(India) [53]	記載なし	20%	並行群RCT	非隣接歯3本以上に歯周ポケット≥5 mmがある慢性歯周炎
Salari et al. 2023(Iran) [54]	記載なし	30	並行群RCT	慢性全顎性歯肉炎
Santiago et al. 2018(Brazil) [55]	ブラジル産プロポリス (São Paulo)	2.60%	並行群RCT	口腔健康良好
Seth et al. 2022(India) [56]	記載なし (市販製品)	25	並行群RCT	軽度～中等度歯周炎

表2 / 分割 2・ 全3 (識別列を再掲)

研究 / 国	治療手順	年齢 (歳、 a)	MAに含む結果	PIの説明
Anauate -Netto et al. 2013(Brazil) [41]	1 分, 1日2回, 28日	18-55	ミュータンスレンサ球菌数	該当なし
Arjun et al. 2015(India) [42]	1 分, 1日2回, 5日	31.2 ± 5.8318 - 50	プラーク指数	Turesky-Gilmoreプラーク指数
Bakery et al. 2023(Egypt) [43]	1日2回	12-14	PIおよびS. mutans数	Silness-Löeプラーク指数
Bapat et al. 2021(India) [44]	1 分, 1日2回, 3か月	18-22	PIおよびS. mutans数	Silness-Löeプラーク指数
Dehghani et al. 2019(Iran) [45]	1日2回, 3週	19.86 ± 4.19	プラーク指数	Silness-Löeプラーク指数
Dodwad・Kukreja 2011(India) [46]	1 分, 1日2回, 5日	18-50	プラーク指数	Turesky-Gilmoreプラーク指数
Gunjal et al. 2024(Malaysia) [47]	1 分, 1日2回, 21日; 15日 ウォッシュアウト	23.86	プラーク指数	Silness-Löeプラーク指数
Guru et al. 2019(India) [48]	単回洗口、7日ウォッシュ アウト	8-12	S. mutans数	該当なし
Koo et al. 2002(Brazil) [18]	1 分, 1日2回,3日;7日ウォッ シュアウト	26.8 ± 7.8	プラーク指数	Silness-Löeプラーク指数
Lile et al. 2025(Romania) [49]	30秒, 1日2回,4週	18-50	プラーク指数	Silness-Löeプラーク指数
Lisbona-Gonzaleset al. 2021(Spain) [50]	1 分, 1日3回,2日	50-60	S. mutans数	該当なし
Murray et al. 1997(United Kingdom) [51]	1 分, 1日2回,5日	記載なし	プラーク指数	Silness-Löeプラーク指数
Naggar et al.2021(Egypt) [39]	60秒,1日3回,7日	17-50	MA非採用	該当なし
Porwal et al.2018(India) [52]	10 ml, 1日2回,15日	20-40	プラーク指数	Quigley-Heinプラーク指数のTuresky改変
Pundir et al. 2017(India) [53]	SRP後1分、24時間後 2×1分 + 舌清掃 + 歯肉縁 下洗浄	25-55	プラーク指数	記載なし
Salari et al. 2023(Iran) [54]	10 mL, 60秒, 1日2回, 4週	18-50	プラーク指数	O'Learyプラーク指数
Santiago et al. 2018(Brazil) [55]	1 分, 1日1回, 14日	20-40	プラーク指数	口腔清掃状態指数
Seth et al. 2022(India) [56]	ベースライン、7・ 15日 に歯肉縁下洗浄	18-55	PIおよびS. mutans数	記載なし

表2 / 分割 3・ 全3 (識別列を再掲)

研究 / 国	評価時点	プロポリス関連の主な結果	陰性対照群
Anauate -Netto et al. 2013(Brazil) [41]	0, 7, 14, 28・ 45日	プロポリスはNCよりS. mutansを減らしたが、Lactobacilliは減らさなかった。	プラセボ
Arjun et al. 2015(India) [42]	0・ 5日	プロポリスはNCよりPIを減らしたが、CHXとは同程度。	生理食塩水
Bakery et al. 2023(Egypt) [43]	0, 1, 30, 60・ 90日	プロポリスはNCよりPIを減少させた。	プロポリスなし歯磨剤
Bapat et al. 2021(India) [44]	0, 15, 30・ 90日	プロポリスはNCよりPIとう蝕病原菌を減らした。	蒸留水
Dehghani et al. 2019(Iran) [45]	0・ 22日	プロポリスのPI減少はCHXと同程度。	なし
Dodwad・ Kukreja 2011(India) [46]	0・ 5日	プロポリスはNCよりPIを減少させた。	生理食塩水
Gunjal et al. 2024(Malaysia) [47]	0・ 21日	プロポリスのPI減少はCHXと同程度。	プラセボ
Guru et al. 2019(India) [48]	洗口前と直後	プロポリスのS. mutans数減少はCHXほど大きくなかった。	なし
Koo et al. 2002(Brazil) [18]	3日	プロポリスはNCよりPIを減少させた。	プラセボ
Lile et al. 2025(Romania) [49]	0・ 4週	プロポリスはNCよりPIを減らしたが、CHXとは同程度。	プラセボ
Lisbona-Gonzaleset al. 2021(Spain) [50]	2日	プロポリスはNCよりS. mutans数を減少させた。	プラセボ
Murray et al. 1997(United Kingdom) [51]	5日	プロポリスはNCまたはCHXに比べPIを減らさなかった。	プラセボ
Naggar et al.2021(Egypt) [39]	7日	プロポリスはNCよりS. mutans数を減らしたが、CHXと同程度。	生理食塩水
Porwal et al.2018(India) [52]	0, 7・ 28日	プロポリスのPI減少はCHXと同程度。	なし
Pundir et al. 2017(India) [53]	0, 4, 12週	プロポリスはNCよりPIを減少させた。	SRPのみ
Salari et al. 2023(Iran) [54]	0・ 2週	プロポリスのS. mutans数減少はCHXほど大きくなかった。	なし
Santiago et al. 2018(Brazil) [55]	0・ 14日	プロポリスはNCよりPIを減らしたが、CHXとは同程度。	蒸留水
Seth et al. 2022(India) [56]	0, 15・ 30日	プロポリスのPI減少はCHXと同程度。	なし

a：可能な場合、範囲または平均±標準偏差で提示。

b：研究内で試験濃度の情報が矛盾していた。

略語：MA = メタ解析；RCT = 無作為化臨床試験；SRP = スケーリング・ ルートプレーニング；NC = 陰性対照；PI = プラーク指数；CHX = クロルヘキシジン含有製剤；ADA = 米国歯科医師会；DMFT = う蝕・ 喪失・ 充填歯数。

表 3

歯磨剤とその他製剤を評価した採用研究の特性

表3 / 分割 1・ 全3 (識別列を再掲)

研究 / 国	製剤種類	プロポリスの種類・ 地域	プロポリス濃度	研究デザイン
Abreu et al.2000 (ref) [38]	歯磨剤	赤色プロポリス	記載なし	並行群RCT
Aggarwal et al. 2023(India) [57]	歯肉縁下ゲル	記載なし	記載なし	並行群RCT
Amano et al. 2024(Japan) [58]	歯磨剤	ブラジル産緑色プロポリス	0.03%	クロスオーバーRCT
Anani et al. 2023(Egipt) [40]	間接覆髄材	エジプト産プロポリス	54.55% (w/w、推定)	並行群RCT
Bhat et al. 2015(India) [59]	歯磨剤	記載なし、市販歯磨剤 (Forever Bright®)	記載なし	クロスオーバーRCT
Biria et al. 2019Iran) [60]	歯磨剤	記載なし	記載なし	並行群RCT
Furtado Junior et al. 2020(Brazil) [61]	歯磨剤	ブラジル産赤色プロポリス (Alagoas)	1%	並行群RCT
Hassan et al. 2021(Iraq) [62]	歯磨剤	記載なし	記載なし	クロスオーバーRCT
Lotif et al. 2022(Brazil) [63]	歯磨剤	ブラジル産赤色プロポリス	1%	並行群RCT
Machorowska-Pienidheket al. 2013(Poland) [64]	歯磨剤	ブラジル産プロポリス	3%	並行群RCT
Machorowska-Pienidheket al. 2016(Poland) [65]	歯磨剤	ブラジル産プロポリス	3%	並行群RCT
Martins et al. 2020(Brazil) [66]	錠剤	ブラジル産赤色プロポリス (Rio de Janeiro)	0.80%	クロスオーバーRCT
Neto et al. 2021(Brazil) [67]	バーニッシュ	ブラジル産赤色プロポリス	2.50%	並行群RCT
Niedzielska et al. 2016(Poland) [68]	歯用ゲル	ブラジル産緑色プロポリス (Minas Gerais)	3%	並行群RCT
Prabhakar et al. 2015(India) [69]	溶液	ミツバチ (Apis mellifera) 産生プロポリス	記載なし	スプリットマウスRCT
Raman et Jain 2023(India) [70]	歯磨剤	記載なし	記載なし	並行群RCT
Ranjan et Anshuman 2023(India) [71]	歯磨剤	記載なし	記載なし	並行群RCT
Sahu et al. 2023(India) [72]	歯肉縁下ナノ粒子溶液	インド産プロポリス (Odisha)	1.08%相当	並行群RCT
Silva et al. 2024(Brazil) [73]	歯磨剤	ブラジル産赤色プロポリス (Alagoas)	1%	並行群RCT

研究 / 国	製剤種類	プロポリスの種類・地域	プロポリス濃度	研究デザイン
Soekanto et al. 2018(Indonesia) [74]	キャンディー	記載なし	3.87% (w/w、推定)	並行群RCT
Tanasiewicz et al. 2012(Poland) [75]	歯磨剤	ブラジル産プロポリス	3%	並行群RCT
Uday Mohan et al. 2016(India) [76]	ゲル	ブラジル産緑色プロポリス (Uniflora®)	記載なし	並行群RCT

表3 / 分割 2・全3 (識別列を再掲)

研究 / 国	参加者の開始時口腔健康情報	治療手順	年齢 (歳、a)	MAに含む結果
Abreu et al.2000 (ref) [38]	記載なし	18か月間に10サイクル (21日歯磨き + 15日休止)	7-10	MA非採用
Aggarwal et al. 2023(India) [57]	中等度～重度慢性歯周炎	SRP後に歯周ポケット内へ局所適用	記載なし	ブラーク指数
Amano et al. 2024(Japan) [58]	記載なし	15日歯磨き、31日ウォッシュアウト	18-40	ブラーク指数
Anani et al. 2023(Egipt) [40]	中等度～高う蝕リスク	う蝕除去後に適用	18-50	S. mutans数
Bhat et al. 2015(India) [59]	記載なし	NaF歯磨剤で1分 + 試験製品で1分 ; 15日ウォッシュアウト	19.93 ± 1.4118 - 22	ブラーク指数
Biria et al. 2019Iran) [60]	記載なし	1日2回 4週	24-30	ブラーク指数
Furtado Junior et al. 2020(Brazil) [61]	記載なし	記載なし	12-16	S. mutans数
Hassan et al. 2021(Iraq) [62]	全顎性歯肉炎	2 分, 1日2回, 7日; 7日ウォッシュアウト	20-35	ブラーク指数
Lotif et al. 2022(Brazil) [63]	う蝕のない矯正患者	2 分, 1日3回, 28日	12-18	Lactobacillus属菌数、PI
Machorowska-Pienidheket al. 2013(Poland) [64]	固定式装置で治療中の片側・両側唇顎口蓋裂	1日3回, 35日	12.37 ± 2.28	ブラーク指数
Machorowska-Pienidheket al. 2016(Poland) [65]	マルチブラケット・可撤式装置で治療中の口腔裂奇形	1日3回, 35日	9-16	ブラーク指数
Martins et al. 2020(Brazil) [66]	健康	1日2回, 7日, 30日ウォッシュアウト	12.5 ± 2.9310 - 19	Streptococcus属菌数
Neto et al. 2021(Brazil) [67]	う蝕なし、高う蝕リスク (AAPD)	単回適用 (第2乳臼歯)	3-5.9	S. mutans数
Niedzielska et al. 2016(Poland) [68]	口腔内固定を伴う下顎安定骨接合手術	記載なし	「成熟年齢」	ブラーク指数
Prabhakar et al. 2015(India) [69]	乳臼歯に少なくとも3つの実質欠損を伴う象牙質う蝕	単回適用、60秒窩洞消毒	5-12	総微生物数
Raman et Jain 2023(India) [70]	健康	NaF歯磨剤で1分 + 試験製品で1分	22.76 ± 1.4424 - 30	ブラーク指数
Ranjan et Anshuman 2023(India) [71]	健康	NaF歯磨剤で1分 + 試験製品で1分	20.82 ± 1.4824 - 30	ブラーク指数
Sahu et al. 2023(India) [72]	全顎性歯周炎	歯肉縁下適用 + シアノアクリレートでポケット封鎖	プロボリス : 49.90±11.63、NC : 50.10±12.21	ブラーク指数

研究 / 国	参加者の開始時口腔健康情報	治療手順	年齢 (歳、a)	MAに含む結果
Silva et al. 2024(Brazil) [73]	う蝕なし、固定式矯正装置使用	2 分, 1日3回, 28日	12-18	プラーク指数
Soekanto et al. 2018(Indonesia) [74]	う蝕群とう蝕なし群	1日2回, 7日	17-23	う蝕なし群のS. mutans数
Tanasiewicz et al. 2012(Poland) [75]	健康群と歯周炎リスク群	記載なし	記載なし	健康群のPI
Uday Mohan et al. 2016(India) [76]	咬合面に実質欠損を伴う象牙質う蝕のある乳白歯	う蝕除去後に適用	記載なし	総微生物数

表3 / 分割 3・全3 (識別列を再掲)

研究 / 国	PIの説明	観察時点	プロポリス関連の主な結果	陰性対照群
Abreu et al.2000 (ref) [38]	該当なし	0, 3・ 18か月	プロポリスはNCよりう蝕有病率とDMFSを減少させた。	プラセボ
Aggarwal et al. 2023(India) [57]	Quigley-Heinプラーク指数のTuresky改変	0, 1・ 3か月	NCとプロポリスでPI差なし。	SRPのみ
Amano et al. 2024(Japan) [58]	記載なし	0, 1・ 2週	プロポリスはNCよりPIを減少させた。	プラセボ
Anani et al. 2023(Egipt) [40]	該当なし	0, 6・ 12週	NCと比べ細菌数・象牙質X線不透過性を変化させなかった。	う蝕除去後に適用なし
Bhat et al. 2015(India) [59]	改良歯肉辺縁プラーク指数	0・ 24時間	プロポリスはNCよりPIを減少させた。	プロポリスなし歯磨剤 (Colgate Total®)
Biria et al. 2019Iran) [60]	改良Tureskyプラーク指数	0・ 4週	プロポリスはNCよりPIを減少させた。	プラセボ
Furtado Junior et al. 2020(Brazil) [61]	該当なし	0・ 28日	プロポリスはNCより細菌数を減少させた。	市販フッ化物歯磨剤
Hassan et al. 2021(Iraq) [62]	改良Quigley-Heinプラーク指数	0, 24時間・ 7日	プロポリスはNCよりPIを減少させた。	SnF2含有歯磨剤
Lotif et al. 2022(Brazil) [63]	可視プラーク指数	0・ 28日	NCよりLactobacillus属を減らしたが、PIは減らさなかった。	MFP含有歯磨剤
Machorowska-Pienidheket al. 2013(Poland) [64]	隣接面プラーク指数	0・ 35日	プロポリスはNCよりPIを減少させた。	プラセボ
Machorowska-Pienidheket al. 2016(Poland) [65]	Silness-Löeプラーク指数	0・ 35日	プロポリスはNCよりPIを減少させた。	プラセボ
Martins et al. 2020(Brazil) [66]	該当なし	7日	プロポリスはNCに比べ細菌数を減らさなかった。	プラセボ
Neto et al. 2021(Brazil) [67]	該当なし	90, 180・ 360日	プロポリスのS. mutans数減少はCHXほど大きくなかった。	なし
Niedzielska et al. 2016(Poland) [68]	Lange (1986) の隣接面プラーク指数	0, 7・ 21日	プロポリスはNCに比べPIを減少させなかった。	プラセボ
Prabhakar et al. 2015(India) [69]	該当なし	う蝕除去前後および窩洞消毒後	プロポリスはNCより細菌数を減少させた。	蒸留水
Raman et Jain 2023(India) [70]	改良歯肉辺縁プラーク指数	0・ 24時間	プロポリスはNCよりPIを減少させた。	プロポリスなし歯磨剤 (Pepsodent®)
Ranjan et Anshuman 2023(India) [71]	改良歯肉辺縁プラーク指数	0・ 24時間	プロポリスはNCよりPIを減少させた。	プロポリスなし歯磨剤 (Pepsodent®)

研究 / 国	PIの説明	観察時点	プロポリス関連の主な結果	陰性対照群
Sahu et al. 2023(India) [72]	Silness-Löeプラーク指数	0, 1, 3か月	プロポリスはNCよりPIを減少させた。	生理食塩水
Silva et al. 2024(Brazil) [73]	記載なし	0・28日	プロポリスはNCよりPIを減少させた。	MFP含有歯磨剤
Soekanto et al. 2018(Indonesia) [74]	該当なし	0・7日	プロポリスはNCよりS. mutans数を減少させた。	プラセボ
Tanasiewicz et al. 2012(Poland) [75]	Lange (1986) の隣接面プラーク指数	0, 1・8週	プロポリスはNCよりPIを減少させた。	プラセボ
Uday Mohan et al. 2016(India) [76]	該当なし	う蝕除去後および窩洞消毒後	プロポリスの微生物数減少はCHXと同程度。	なし

a：可能な場合、範囲または平均±標準偏差で提示。

略語：MA = メタ解析；RCT = 無作為化臨床試験；NC = 陰性対照；PI = プラーク指数；CHX = クロルヘキシジン含有製剤；MFP = モノフルオロリン酸；AAPD = 米国小児歯科学会。

製剤（表2・3）は洗口剤18研究、歯磨剤14研究が多かった。3研究は窩洞形成後の象牙質に溶液・ペーストを適用 [40, 69, 76]、2研究はキャンディー・錠剤 [66, 74]、2研究は歯肉縁下ゲル・溶液 [57, 72]、1研究はエナメル質用バーニッシュ [67] を評価した。

原産地はブラジル13、インド4、マレーシア・エジプト・スペイン各1研究、20研究は未報告。種類はほとんど特定されず、ブラジル赤色6研究、緑色3研究のみ記載した。濃度は0.03%-54.55%で、12研究は未報告（表2・3）。

3研究は適用直後に評価した [69, 76, 77]。日常使用研究の最長追跡の平均は24.55±22.53日。一方9研究は単回・間欠適用 [40, 53, 56, 57, 59, 67, 70-72] で、最長追跡1-90日であった。

PI評価は様々で、Silness-Löe指数8研究、Turesky-Gilmore改変6、Lange隣接面指数2であった。O’Leary、口腔清掃状態指数、可視プラーク指数、歯肉辺縁指数は各1で、後3者は方法詳細を示さなかった（表2・3）。

最頻の間接結果であるPI（28研究、図2・3）、口腔微生物数（14研究、図4）を解析した。歯周研究4件 [53, 56, 57, 72] もPIを報告したため含めた。直接的う蝕結果としてDMFS（う蝕・喪失・充填歯面）・有病率 [38]、深部象牙質局所適用後のX線濃度変化 [40] が報告されたが、他研究がなく統合不能であった。プロポリス洗口後のS. mutans数の別研究はSD未報告で除外 [39] した。詳細と結論は表2・3に示す。

図 2

PCF対陰性対照のPIメタ解析。製剤種類で層別した。

図 3

PCF対陰性対照（a）およびCHX（b）のPIメタ解析。濃度で層別した。

図 4

微生物数 (コロニー形成単位/ml) のメタ解析。PCF対陰性対照 (a・ b) とCHX (c) 。製剤種類 (a) 、濃度 (b) で層別した。括弧内は評価菌種。「Δ」はベースラインと治療後の差として報告した研究で、他研究と効果方向を揃えるため-1倍した。

PCFは陰性対照よりPIを有意に減らした (SMD [95% CI] = -1.11 [-1.52, -0.70] 、 $p < 0.01$) がCHXとは有意差なし (SMD [95% CI] = 0.46 [-0.04, 0.95] 、 $p = 0.07$) 。微生物数も同様で、PFC対陰性対照 : SMD [95% CI] = -1.45 [-2.43, -0.48] 、 $p = 0.004$; PFC対CHX : SMD [95% CI] = 0.38 [-0.11, 0.87] 、 $p = 0.13$ であった。

PI効果は洗口剤SMD [95% CI] = -2.01 [-2.78, -1.24] が歯磨剤SMD [95% CI] = -0.64 [-1.12, -0.16] より大きく、製剤サブグループ差は有意 ($\text{Chi}^2 = 12.43$ 、 $p = 0.002$) 。微生物数の差は小さく、洗口剤SMD [95% CI] = -2.16 [-3.10, -1.22] 、歯磨剤SMD [95% CI] = -2.42 [-3.87, -0.97] でサブグループ差なし ($p = 0.27$) 。う蝕象牙質への適用、キャンディー・錠剤は微生物数を減らさず (順に $p = 0.84$ 、 0.62) 、歯肉縁下PCFはPIに影響しなかった ($p = 0.47$) 。

濃度別解析は両結果で高濃度ほど大きい効果を示唆したが、群間有意差は微生物数のみ ($p = 0.03$ 、図4b) 。追跡期間別群間差は有意でなく ($p > 0.05$) 、陰性対照・CHX比較のPI・微生物数の統合効果に観察時間は大きく影響しなかった (補足S1-S4) 。

高バイアス研究除外後も概して主結果の頑健性を確認した (補足図S5、S6、S8) 。ただし微生物数の対陰性対照効果は p が0.004から0.15になり有意性を失った (補足図S7) 。主に歯肉炎・歯周炎を扱う研究を除いても、全比較の推定値、 p 値、異質性はほぼ変わらなかった (補足表S3) 。

解析研究の約53%が高、32%が中等度、15%が低バイアスリスク (図5) 。無作為化・盲検化の情報不足、事前公開登録が少ないため結果選択リスクが主な問題であった。GRADE確実性は高バイアス、非一貫性、研究疑問に対する結果の非直接性により非常に低かった (補足表S4) 。全比較で大きな異質性 ($I^2 = 77\%-94\%$) を認めた。ファンネルプロットに顕著な非対称性はなく、出版バイアスリスクは低いと示唆された (補足図S9) 。

図 5

採用研究のバイアスリスク。緑 = 低、黄 = 若干の懸念、赤 = 高。列は無作為化過程 (D1) 、時期・持越し効果 (DS、クロスオーバー研究) 、意図した介入からの逸脱 (D2) 、欠測 (D3) 、結果測定 (D4) 、報告結果選択 (D5) 、全体リスク。N/Aはデザイン上非該当の領域。

考察

本レビューはPCFがPIと唾液・口腔バイオフィルムのう蝕原性微生物数を減らし得ることを示唆する。CHXとの有効性の有意差もなかった。う蝕予防、特にバイオフィルム減少を目指す口腔ケア製品への添加の可能性を支持するが、大きな異質性と非常に低い確実性から慎重に解釈すべきである。直接的う蝕病変減少を調べた研究はほとんどない。唯一の研究は小児でプロポリス歯磨剤使用3・18か月後に有病率・DMFS減少を認めた [38] 。in vitroのエナメル脱灰への効果 [78] 、動物モデルのう蝕減少 [11, 17] も既報で、本結果と合わせ予防での潜在的役割を示す。

抗バイオフィルム作用は含有化合物の相加効果で説明できる。化学組成は採集場所・季節により異なる [79, 80] が、通常フラボノイド・フェノール性化合物など抗菌性植物成分に富む [78] 。例は (3S) -ネオベスチトール、(3S) -ベスチトール (とともにイソフラボノイド) 、イソリクイリチゲニン (カルコン型) 、ア

ピゲニン、桂皮酸である。う蝕原性菌 [11, 17, 78, 79, 81] やin vitro多菌種バイオフィルム [10] への抗菌活性を示し、本レビューは患者でも減少につながる可能性を示す。ただしフェノール成分の種類・濃度、最終的な抗バイオフィルム効果はプロポリス種類に依存する。

製剤、患者集団、種類・濃度、追跡、評価法の変動が大きく、全解析の高異質性に寄与し、統合結果の解釈・一般化を制限した可能性がある。サブグループ・感度分析でも多くの比較で高異質性が残り、単一変数でなく多因子的と考えられる。他の歯科分野のメタ解析でも同様の課題 [26, 82, 83] があり、本レビュー特有というよりデザイン・方法の変動によるエビデンス全般の限界である。

組成の変動も重要な限界である。地理的・植物学的由来、採集時期、抽出法で化学組成と生物活性が異なるため、標準化製品とはみなせない。これらは抗菌・抗バイオフィルム作用を担うフラボノイド・フェノール酸などの濃度・組成に影響する [79, 80]。由来・抽出法、特に化学組成がしばしば未報告で、効果への影響は評価できなかった。結果の解釈で組成変動を考慮すべきで、観察された異質性にも寄与した可能性がある。

組成差は直接比較を制限するが、製剤種類によって影響が異なる可能性がある。陰性対照に対するPI減少は洗口剤が最も良く、歯磨剤では小さく見える。歯ブラシによる機械的除去が組成の作用を上回るためかもしれない [84]、有効な歯磨き指導の重要性を示す。洗口剤は通常歯磨き後に使い、最後に水洗しないことが多いため、活性成分が長く口腔内に残る。対して歯磨剤はブラッシング中に使用し、その後水洗することが多い。両製品を併用すると相加作用があり得るが、検討した研究はなかった。

濃度と効果量の差は臨床有効性への濃度の影響を示唆する。高濃度には抗菌性フラボノイド・フェノール類が多いと予想され、強い抗バイオフィルム作用が期待される。本解析では5-10%が低濃度より大きな減少を示したように見える (図3a, 4b)。組成が同等なら用量反応として妥当だが、化学組成未報告と高異質性から慎重に解釈すべきである。微生物減少で10%超 (推定54.55 wt%) を調べた唯一の研究は陰性対照との差がなく、用量反応を支持しない [40]。ただし他が唾液・プラークを測定するのに対し、同研究はう蝕除去後の深部象牙質を測定し、結果差の理由となり得る。また10%超は5-10%よりPI減少が小さく見えるが、最高濃度を調べた少数研究 [42, 53] は慢性全顎性歯肉炎・歯周炎患者を対象とした。疾患時の異常菌叢は化学剤への抵抗性が高く応答が低い可能性 [85] があり、小さい効果を説明する。

適格基準が直接・間接的なう蝕予防結果を扱い、PI・微生物数を関連する間接指標としたため、全顎性歯肉炎・歯周炎患者の研究も含めた。初期口腔状態は結果に影響し得る [85] が、除外感度分析でも効果推定、有意性、異質性は大きく変わらず、歯周患者が主結果を決定したわけではないと示唆される。ただし開始状態は潜在的な臨床変動要因で、一部の未報告も異質性に寄与した可能性がある。

追跡期間の差も異質性の要因になり得る。観察期間別解析は有意性への大きな影響を示さなかったが、治療期間・評価時期は大幅に異なった。さらに経時的にPIへの効果が減る傾向が観察された。

治療手順の差も異質性を生んだ。頻度は単回から1日3回で、未報告研究もあった [61, 68, 75]。総治療期間、したがってベースラインから最終評価までの間隔も直後から数週まで大幅に異なった。曝露差は抗菌有効性と効果差に影響した可能性がある。in vitroでも活性は濃度だけでなく作用時間に依存する [15]。

プラーク蓄積にはSilness-Löe (1964) [86]、O'Leary (1972) [87]、Lange隣接面 [87]、Quigley-HeinのTuresky-Gilmore改変 [88] などを使用した。各指数の測定法・感度が異なり [89]、結果差に寄与した可能性がある。Silness-Löeは厚み、Turesky-Quigley-Heinは被覆面積を定量化するが、O'Learyは有無のみ記録する。前者は微小変化を検出しやすく、同様の介入でも測定結果が異なり得る。微生物数も唾

液または直接プラーク標本で測定し、両者の細菌密度・組成は大きく異なり得る [90] ため、採取法が抗菌効果の大きさに影響する。これらは直接比較を難しくする。

PIと口腔微生物数の減少はCHX製剤と有意差がなく、高う蝕リスク患者のバイオフィーム管理の妥当な代替に見える。CHXの中長期使用は歯・舌の着色、粘膜変色、味覚変化、灼熱感、頬粘膜上皮の遺伝毒性と関連し、アドヒアランスを制限する [91]。プロポリスは特に経口使用で安全・忍容性良好とされ [21, 92, 93]、CHXより副作用が少ないように見える [49]。採用研究では2人のみが初期の軽い灼熱感を訴え自然軽快した [49]。ただし他の有害作用も文献にあり、接触感作物質として感受性者に接触アレルギー・アレルギー性接触皮膚炎を誘発し得る。感作頻度は中・東欧集団の約2%と報告される [92]。蜂製品や関連物質へのアレルギー既往患者への推奨には注意を要する。

予防への好影響は示唆されるが、ほとんどはPI・微生物数という代理指標であり、PCFのう蝕予防効果を直接確認しない。う蝕発生を検証できる中長期試験には大きな困難がある。長期間の遵守、局所抗菌剤の長期使用による菌叢多様性低下・組成変化、抗菌薬耐性助長の可能性に関する倫理面などである [94, 95]。方法の質と非一貫性も解釈を制限する。多くは中～高バイアスリスクで確実性は非常に低く、統合推定への信頼は低い。無作為化、割付隠蔽、盲検、開始時状態、治療手順の詳細が不完全で、効果の大きさ・方向に影響した可能性がある。微生物数は高バイアス研究を除く感度分析で有意性を失い、全体効果が部分的に低品質エビデンスに依存した可能性を示す。

結論としてPCFはプラーク蓄積と唾液・バイオフィーム微生物数を減らし、う蝕予防に役立つ可能性がある。減少はCHXと同程度に見え、副作用が少ない可能性から注目される。ただし研究疑問に適切に答えるには、直接的う蝕結果を扱う適切に設計されたRCTが必要である。研究間の高異質性と非常に低い確実性から慎重に解釈すべきである。

補足情報

電子補足資料へのリンクを以下に示す。

著者の貢献

全著者がデータ管理に参加し、研究に実質的貢献を行い、最終原稿を確認・承認した。Luciana Pisenti Berto、Richard Johannes Wierichs、Thiago Saads Carvalhoが構想・方法を担当。Luciana Pisenti Berto、Richard Johannes Wierichsがデータ解析・初稿執筆を担当した。

資金提供

オープンアクセス資金はベルン大学が提供した。本研究は外部資金を受けていない。

データ利用可能性

生成・解析した全データは本文またはオンライン補足資料に含まれる。追加照会は責任著者へ。

声明

利益相反

著者らは利益相反なしと宣言する。

脚注

出版社注

Springer Natureは掲載地図・所属機関の管轄権主張に中立を保つ。

Luciana Pisenti BertoとRichard Johannes Wierichsは同等に貢献した。

参考文献 (原語書誌)

1. Worthington HV, MacDonald L, Poklepovic Pericic T, Sambunjak D, Johnson TM, Imai P, Clarkson JE (2019) Home use of interdental cleaning devices, in addition to toothbrushing, for preventing and controlling periodontal diseases and dental caries. *Cochrane Database Syst Rev* 4:CD012018. 10.1002/14651858.CD012018.pub2
2. Nascimento CFD, Gindri L, de Oliveira MN, Paranhos LR, Hugo FN (2025) Water fluoridation and dental caries prevention globally: A systematic review and meta-analysis. *JDR Clin Trans Res* 26:23800844251342804. 10.1177/23800844251342804
3. Nascimento MM (2019) Approaches to Modulate Biofilm Ecology. *Dent Clin North Am* 63:581-594. 10.1016/j.cden.2019.07.002
4. Marsh PD (2018) In Sick and in Health-What Does the Oral Microbiome Mean to Us? An Ecological Perspective. *Adv Dent Res* 29:60-65. 10.1177/0022034517735295
5. Marsh PD (1994) Microbial ecology of dental plaque and its significance in health and disease. *Adv Dent Res* 8:263-271. 10.1177/08959374940080022001
6. Marsh PD, Zaura E (2017) Dental biofilm: ecological interactions in health and disease. *J Clin Periodontol* 44(Suppl 18):S12-S22. 10.1111/jcpe.12679
7. Benn AML, Heng NCK, Thomson WM, Broadbent JM (2022) Plaque and Dental Caries Risk in Midlife. *Caries Res* 56:464-476. 10.1159/000527255
8. Nagarathna C, Aishwarya N (2019) In Vivo Assessment of Plaque Accumulation for Caries Risk in Children. *J Health Sci Res* 10:7-10. 10.5005/jp-journals-10042-1077
9. Ismail AI, Tellez M, Pitts NB, Ekstrand KR, Ricketts D, Longbottom C, Eggertsson H, Deery C, Fisher J, Young DA, Featherstone JD, Evans W, Zeller GG, Zero D, Martignon S, Fontana M, Zandona A (2013) Caries management pathways preserve dental tissues and promote oral health. *Community Dent Oral Epidemiol* 41:e12-40. 10.1111/cdoe.12024
10. Pinguero JMS, Feres M, Macedo TT, Paulo Gomes APA, Vilela FMS, Bueno MR, da Silva LDA, Silva APS, Alencar SM, Rosalen PL, Bueno-Silva B (2025) Combination of neovestitol and vestitol impair the subgingival multispecies biofilm development. *Biofouling* 41:935-945. 10.1080/08927014.2025.2551066
11. Bueno-Silva B, Koo H, Falsetta ML, Alencar SM, Ikegaki M, Rosalen PL (2013) Effect of neovestitol-vestitol containing Brazilian red propolis on accumulation of biofilm in vitro and development of dental caries in vivo. *Biofouling* 29:1233-1242. 10.1080/08927014.2013.834050
12. Mazur M, Ndokaj A, Bietolini S, Nisii V, Dus-Illicka I, Ottolenghi L (2022) Green dentistry: Organic toothpaste formulations. A literature review. *Dent Med Probl* 59:461-474. 10.17219/dmp/146133
13. Mazur M, Ndokaj A, Jedlinski M, Ardan R, Bietolini S, Ottolenghi L (2021) Impact of Green Tea (*Camellia Sinensis*) on periodontitis and caries. Systematic review and meta-analysis. *Jpn Dent Sci Rev* 57:1-11. 10.1016/j.jdsr.2020.11.003
14. Guo Y, Li Z, Chen F, Chai Y (2023) Polyphenols in oral health: homeostasis maintenance, disease prevention, and therapeutic applications. *Nutrients*. 10.3390/nu15204384
15. Hossain R, Quispe C, Khan RA, Saikat ASM, Ray P, Ongalbek D, Yeskaliyeva B, Jain D, Smeriglio A, Trombetta D, Kiani R, Kobarfard F, Mojgani N, Saffarian P, Ayatollahi SA, Sarkar C, Islam MT, Keriman D, Ucar A, Martorell M, Sureda A, Pintus G, Butnariu M, Sharifi-Rad J, Cho WC (2022) Propolis: An update on its chemistry and pharmacological applications. *Chin Med* 17:100. 10.1186/s13020-022-00651-2
16. Alghutaimel H, Matoug-Elwerfelli M, Alhaji M, Albawardi F, Nagendrababu V, Dummer PMH (2024) Propolis Use in Dentistry: A Narrative Review of Its Preventive and Therapeutic Applications. *Int Dent J* 74:365-386. 10.1016/j.identj.2024.01.018
17. Ikeno K, Ikeno T, Miyazawa C (1991) Effects of propolis on dental caries in rats. *Caries Res* 25:347-351. 10.1159/000261390

18. Koo H, Rosalen PL, Cury JA, Park YK, Bowen WH (2002) Effects of compounds found in propolis on *Streptococcus mutans* growth and on glucosyltransferase activity. *Antimicrob Agents Chemother* 46:1302-1309. 10.1128/AAC.46.5.1302-1309.2002
19. Koo H, Gomes BP, Rosalen PL, Ambrosano GM, Park YK, Cury JA (2000) In vitro antimicrobial activity of propolis and *Arnica montana* against oral pathogens. *Arch Oral Biol* 45:141-148. 10.1016/s0003-9969(99)00117-x
20. Duarte S, Koo H, Bowen WH, Hayacibara MF, Cury JA, Ikegaki M, Rosalen PL (2003) Effect of a novel type of propolis and its chemical fractions on glucosyltransferases and on growth and adherence of *mutans streptococci*. *Biol Pharm Bull* 26:527-31. 10.1248/bpb.26.527
21. Henshaw FR, Bolton T, Nube V, Hood A, Veldhoen D, Pfrunder L, McKew GL, Macleod C, McLennan SV, Twigg SM (2014) Topical application of the bee hive protectant propolis is well tolerated and improves human diabetic foot ulcer healing in a prospective feasibility study. *J Diabetes Complications* 28:850-857. 10.1016/j.jdiacomp.2014.07.012
22. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, Shamseer L, Tetzlaff JM, Akl EA, Brennan SE, Chou R, Glanville J, Grimshaw JM, Hrobjartsson A, Lalu MM, Li T, Loder EW, Mayo-Wilson E, McDonald S, McGuinness LA, Stewart LA, Thomas J, Tricco AC, Welch VA, Whiting P, Moher D (2021) The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 372:n71. 10.1136/bmj.n71
23. Team TE (2013) EndNote 2025, EndNote 2025 edn. Clarivate, Philadelphia
24. Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A (2016) Rayyan-a web and mobile app for systematic reviews. *Syst Rev* 5:210. 10.1186/s13643-016-0384-4
25. Cochrane (2020) Review Manager (RevMan). 5.4 edn. The Cochrane Collaboration, Copenhagen
26. Wierichs RJ, Carvalho TS, Wolf TG (2021) Efficacy of a self-assembling peptide to remineralize initial caries lesions - A systematic review and meta-analysis. *J Dent* 109:103652. 10.1016/j.jdent.2021.103652
27. Borenstein M, Hedges LV, Higgins JP, Rothstein HR (2010) A basic introduction to fixed-effect and random-effects models for meta-analysis. *Res Synth Methods* 1:97-111. 10.1002/jrsm.12
28. Higgins JP, Thompson SG (2002) Quantifying heterogeneity in a meta-analysis. *Stat Med* 21:1539-1558. 10.1002/sim.1186
29. Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (2024) Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 6.5 (updated August 2024). The Cochrane Collaboration, Copenhagen
30. Sterne JAC, Savovic J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, Cates CJ, Cheng HY, Corbett MS, Eldridge SM, Emberson JR, Hernan MA, Hopewell S, Hrobjartsson A, Junqueira DR, Juni P, Kirkham JJ, Lasserson T, Li T, McAleenan A, Reeves BC, Shepperd S, Shrier I, Stewart LA, Tilling K, White IR, Whiting PF, Higgins JPT (2019) RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ* 366:l4898. 10.1136/bmj.l4898
31. Egger M, Davey Smith G, Schneider M, Minder C (1997) Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. *BMJ* 315:629-634. 10.1136/bmj.315.7109.629
32. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, Schunemann HJ, Group GW (2008) GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 336:924-6. 10.1136/bmj.39489.470347.AD
33. Prime MUE (2023) GRADEpro GDT: GRADEpro Guideline Development Tool [software]
34. Lisbona-González MJ, Muñoz-Soto E, Reyes-Botella C, Olmedo-Gaya MV, Diaz-Castro J, Moreno-Fernandez J (2021) Study of the antimicrobial effect of an ethanolic extract of propolis in periodontal disease. *Appl Sci* 11:7463
35. Sengupta U, Sogi HPS, Shah SG, Bala R, Saini R, Garg N, Jain M (2025) Comparative evaluation of antimicrobial effectiveness of 2% chlorhexidine, 25% aqueous extract of propolis, and 2.4% *Curcuma longa* as intracanal irrigants: an ex vivo study. *J Indian Soc Pedod Prev Dent* 43:425-431. 10.4103/jisppd.jisppd_133_25
36. Chandrashekaraiah P, Benzigar R, Shivananjan R, Arockiam S, Nandhini N, Ulaganathan S (2025) Comparative evaluation of propolis, fluoride and probiotic mouthwashes on *Streptococcus mutans* and oxidative stress in fixed orthodontic patients: a triple-blind, randomized controlled trial with 9-month follow-up. *Int Orthod* 23:101017. 10.1016/j.ortho.2025.101017
37. Mohammed NH, Abi-Elhassan MH, Safy RK (2025) Effect of Aloe Vera, Propolis and Pomegranate Extract Mouth Washes on Salivary pH and Antibacterial Activity in High Caries Risk Patients: A Randomized Controlled Clinical Trial. *Afr J Bio Sc* 7. 10.48047/AFJBS.7.9.2025.306-319
38. Gispert Abreu E, Cantillo Estrada E, Rivero López A, Padrón Illance M (2000) Actividad anticaries de una crema dental con propóleos. *Revista Cubana de Estomatología* 37:166-170
39. Naggar RAE, Ibrahim SH, Mosallam RS, Khairy MA (2021) Effect of Propolis and Pomegranate Extract Mouthwashes on Taste Alteration, Salivary pH and Antibacterial Activity in High Caries Risk Patients: A Randomized Control Trial. *Indian J Public Health Res*

Dev 12:463-470. 10.37506/ijphrd.v12i3.16105

40. Anani H, Elasser D, Niaz M, Jamil W, Elsharkawy D (2023) Evaluation of the remineralization and antibacterial effect of natural versus synthetic materials on deep carious dentin: A randomized controlled trial. *Dent Med Probl* 60:87-97. 10.17219/dmp/147075
41. Anauate Netto C, Marcucci MC, Paulino N, Anido-Anido A, Amore R, de Mendonca S, Borelli Neto L, Bretz WA (2013) Effects of typified propolis on mutans streptococci and lactobacilli: a randomized clinical trial. *Braz Dent Sci* 16:31-36. 10.14295/bds.2013.v16i2.879
42. Arjun TN, Saxena E, Gouraha A, Ahmad MA, Mali GV (2015) Evaluation of clinical efficacy of mouthrinse containing Indian propolis in inhibition of plaque formation and improvement of gingival health: a clinical trial. *World J Pharm Pharm Sci* 4:1672-1683
43. Bakery A, Abd-Alkhalek W, Elkadi A (2023) Effect of Honeybee's Product (Propolis) Mouth rinse in Inhibition of Plaque Accumulation and Improvement of Gingival Health. *Dent Sci Updates* 4:1-11. 10.21608/dsu.2023.15357.1054
44. Bapat S, Nagarajappa R, Ramesh G, Bapat K (2021) Effect of propolis mouth rinse on oral microorganisms - a randomized controlled trial. *Clin Oral Investig* 25:6139-6146. 10.1007/s00784-021-03913-9
45. Dehghani M, Abtahi M, Hasanzadeh N, Farahzad Z, Noori M, Noori M (2019) Effect of Propolis mouthwash on plaque and gingival indices over fixed orthodontic patients. *J Clin Exp Dent* 11:e244-e249. 10.4317/jced.55026
46. Dodwad V, Kukreja BJ (2011) Propolis mouthwash: A new beginning. *J Indian Soc Periodontol* 15:121-125. 10.4103/0972-124X.84379
47. Gunjal S, Pateel DGS (2024) Comparative effectiveness of Propolis with chlorhexidine mouthwash on gingivitis - a randomized controlled clinical study. *BMC Complement Med Ther* 24:154. 10.1186/s12906-024-04456-8
48. Guru A, Bhola M, Singh G (2019) Comparative evaluation of the effect of propolis and chlorhexidine mouthwashes on Streptococcus mutans counts in saliva: an in vivo study. *AMEI's Curr Trends Diagnosis Treat* 3. 10.5005/jp-journals-10055-0062
49. Lile IE, Hajaj T, Veja I, Hosszu T, Vaida LL, Todor L, Stana O, Popovici RA, Marian D (2025) Comparative evaluation of natural mouthrinses and chlorhexidine in dental plaque management: a pilot randomized clinical trial. *Healthcare (Basel)*. 10.3390/healthcare13101181
50. Lisbona-Gonzalez MJ, Munoz-Soto E, Lisbona-Gonzalez C, Vallecillo-Rivas M, Diaz-Castro J, Moreno-Fernandez J (2021) Effect of propolis paste and mouthwash formulation on healing after teeth extraction in periodontal disease. *Plants (Basel)*. 10.3390/plants10081603
51. Murray MC, Worthington HV, Blinkhorn AS (1997) A study to investigate the effect of a propolis-containing mouthrinse on the inhibition of de novo plaque formation. *J Clin Periodontol* 24:796-798. 10.1111/j.1600-051x.1997.tb01191.x
52. Porwal S, Mathur A, Shetty N, Manohar B, Makhijani B, Mundra R (2018) Comparative Evaluation of the Effect of Chlorhexidine Gluconate, Raw Propolis and Hydrogen Peroxide on Dental Plaque and Gingival Inflammation. *J Nepal Soc Periodontology Oral Implantology* 2:14-19. 10.3126/jnspoi.v2i1.23603
53. Pundir AJ, Vishwanath A, Pundir S, Swati M, Banchhor S, Jabee S (2017) One-stage Full Mouth Disinfection Using 20% Propolis Hydroalcoholic Solution: A Clinico-microbiologic Study. *Contemp Clin Dent* 8:416-420. 10.4103/ccd.ccd_544_17
54. Salari A, Nikkhah M, Alamzadeh A (2023) Comparative evaluation of mouthwashes containing propolis and chlorhexidine for controlling inflammation resulting from plaque accumulation in patients with chronic gingivitis. *J Adv Periodontol Implant Dent* 15:123-127. 10.34172/japid.2023.014
55. Santiago KB, Piana GM, Conti BJ, Cardoso EO, Murbach Teles Andrade BF, Zanutto MR, Mores Rall VL, Fernandes A Jr., Sforcin JM (2018) Microbiological control and antibacterial action of a propolis-containing mouthwash and control of dental plaque in humans. *Nat Prod Res* 32:1441-1445. 10.1080/14786419.2017.1344664
56. Seth TA, Kale TA, Lendhey SS, Bhalarao PV (2022) Comparative evaluation of subgingival irrigation with propolis extract versus chlorhexidine as an adjunct to scaling and root planing for the treatment of chronic periodontitis: A randomized controlled trial. *J Indian Soc Periodontol* 26:151-156. 10.4103/jisp.jisp_613_20
57. Aggarwal R, Bawa SS, Palwankar P, Kaur S, Choudhary D, Kochar D (2023) To Evaluate the Clinical Efficacy of 940 nm Diode Laser and Propolis Gel (A Natural Product) in Adjunct to Scaling and Root Planing in Treatment of Chronic Periodontitis. *J Pharm Bioallied Sci* 15:S1218-S1220. 10.4103/jpbs.jpbs_154_23
58. Amano S, Matsumoto M, Morimoto M, Kawamoto H, Takeshita F, Yasui T, Sakagami H (2025) Efficacy of toothpaste containing Brazilian green propolis extracts with an optimal kaempferide/betuletol ratio for improving oral microbiota: A randomized, controlled, paired crossover study. *J Ethnopharmacol* 337:118762. 10.1016/j.jep.2024.118762
59. Bhat N, Bapat S, Asawa K, Tak M, Chaturvedi P, Gupta VV, George PP (2015) The antiplaque efficacy of propolis-based herbal toothpaste: A crossover clinical study. *J Nat Sci Biol Med* 6:364-368. 10.4103/0976-9668.160007

60. Biria M, Rezvani Y, Haeri A, Parhiz Z, Amirabadi NE, Eftekhari L (2019) Evaluation of antiplaque efficacy of a propolis-based herbal toothpaste: A single-blind parallel clinical trial. *J Islamic Dent Association Iran* 31:126-131
61. Furtado Junior JHC, Valadas LAR, Fonseca S, Lobo PLD, Calixto LHM, Lima AGF, de Aguiar MHR, Arruda IS, Lotif MAL, Rodrigues Neto EM, Fonteles MMF (2020) Clinical and Microbiological Evaluation of Brazilian Red Propolis Containing-Dentifrice in Orthodontic Patients: A Randomized Clinical Trial. *Evid Based Complement Alternat Med* 2020:8532701. 10.1155/2020/8532701
62. Hassan LZ, Ahmed MAA (2021) Evaluation the effects of dentifrice containing propolis extract in the control of plaque and gingivitis with measuring IL-1beta and IL-6 salivary cytokines levels (clinical and immunological trial). *J Res Med Dent Sci* 9:107-112
63. Lotif MAL, Valadas LAR, Fehine FV, Fonseca SGC, Bandeira MAM, Dantas T, Rodrigues Neto EM, Squassi A, Fonteles MMF (2022) A double-blind randomized clinical trial of Brazilian red propolis dentifrice efficacy in orthodontic patients. *J Oral Sci* 64:28-32. 10.2334/josnurd.21-0270
64. Machorowska-Pieniazek A, Morawiec T, Mertas A, Tanasiewicz M, Dziedzic A, Krol W (2013) Influence of propolis on hygiene, gingival condition, and oral microflora in patients with cleft lip and palate treated with fixed orthodontic appliances. *Evid Based Complement Alternat Med* 2013:183915. 10.1155/2013/183915
65. Machorowska-Pieniazek A, Skucha-Nowak M, Mertas A, Tanasiewicz M, Niedzielska I, Morawiec T, Baron S (2016) Effects of Brazilian Propolis on Dental Plaque and Gingiva in Patients with Oral Cleft Malformation Treated with Multibracket and Removable Appliances: A Comparative Study. *Evid Based Complement Alternat Med* 2016:2038407. 10.1155/2016/2038407
66. Martins ML, Monteiro ASN, Vieira TI, Guimaraes M, de Abreu LCL, Cabral LM, Cavalcanti YW, Maia LC, Fonseca-Goncalves A (2020) Effect of xylitol tablets with and without red propolis on salivary parameters, dental biofilm and sensory acceptability of adolescents: a randomized crossover clinical trial. *Biofouling* 36:1182-1195. 10.1080/08927014.2020.1858063
67. Rodrigues Neto EM, Valadas LAR, Lobo PLD, Fonseca S, Fehine FV, Lotif MAL, Bandeira MAM, Mendonca JF, de Mendonca KM, Fonteles MMF (2021) Antimicrobial Efficacy of Propolis-Containing Varnish in Children: A Randomized and Double-Blind Clinical Trial. *Evid Based Complement Alternat Med* 2021:5547081. 10.1155/2021/5547081
68. Niedzielska I, Puszczewicz Z, Mertas A, Niedzielski D, Rozanowski B, Baron S, Konopka T, Machorowska-Pieniazek A, Skucha-Nowak M, Tanasiewicz M, Paluch J, Markowski J, Orzechowska-Wylegala B, Krol W, Morawiec T (2016) The Influence of Ethanolic Extract of Brazilian Green Propolis Gel on Hygiene and Oral Microbiota in Patients after Mandible Fractures. *Biomed Res Int* 2016:9190814. 10.1155/2016/9190814
69. Prabhakar AR, Karuna YM, Yavagal C, Deepak BM (2015) Cavity disinfection in minimally invasive dentistry - comparative evaluation of Aloe vera and propolis: A randomized clinical trial. *Contemp Clin Dent* 6:S24-31. 10.4103/0976-237x.152933
70. Raman N, Jain S (2023) Assessment of antiplaque properties of herbal toothpaste containing propolis: A randomized clinical study. *Int J Curr Pharm Rev Res* 15:447-451
71. Ranjan P, Anshuman P (2023) A hospital-based a single-blind parallel clinical trial assessing the antiplaque efficacy of propolis-based herbal toothpaste. *Int J Curr Pharm Rev Res* 15:41-45
72. Sahu SA, Panda S, Das AC, Mishra L, Rath S, Sokolowski K, Kumar M, Mohanty R, Nayak R, Satpathy A, Lapinska B (2023) Efficacy of sub-gingivally delivered propolis nanoparticle in non-surgical management of periodontal pocket: a randomized clinical trial. *Biomolecules*. 10.3390/biom13111576
73. do Amaral Silva M, Valadas LAR, Lopes de Oliveira GA, Rodrigues Neto EM, de Alencar Junior EA, Dantas Lobo PL, Dantas T, Bandeira MAM, de Franca Fonteles MM, Baptista GR (2024) Biomarkers of Orthodontic Patients After Use of 1% Brazilian Red Propolis Toothpaste: A Randomized Clinical Study. *J Int Soc Prev Community Dent* 14:218-224. 10.4103/jispcd.jispcd_120_23
74. Soekanto SA, Bachtiar EW, Jiwanakusuma P, Gladea Z, Sahlan M (2018) The effect of propolis honey candy on Streptococcus mutans prevalence in caries and caries-free subjects. *AIP Conference Proceedings* 1933. 10.1063/1.5023952
75. Tanasiewicz M, Skucha-Nowak M, Dawiec M, Krol W, Skaba D, Twardawa H (2012) Influence of hygienic preparations with a 3% content of ethanol extract of Brazilian propolis on the state of the oral cavity. *Adv Clin Exp Med* 21:81-92
76. Uday Mohan PVM, Uloopi KS, Vinay C, Rao RC (2016) In vivo comparison of cavity disinfection efficacy with APF gel, Propolis, Diode Laser, and 2% chlorhexidine in primary teeth. *Contemp Clin Dent* 7:45-50. 10.4103/0976-237X.177110
77. Guru A, Bhola M, Singh G (2019) Comparative evaluation of the effect of propolis and chlorhexidine mouthwashes on Streptococcus mutans counts in saliva: An in vivo study. *AMEI's Curr Trends Diagn Treat* 3:13-17. 10.5005/jp-journals-10055-0062
78. Martins ML, Leite KLF, Pacheco-Filho EF, Pereira AFM, Romanos MTV, Maia LC, Fonseca-Goncalves A, Padilha WWN, Cavalcanti YW (2018) Efficacy of red propolis hydro-alcoholic extract in controlling Streptococcus mutans biofilm build-up and dental enamel demineralization. *Arch Oral Biol* 93:56-65. 10.1016/j.archoralbio.2018.05.017

79. Bueno-Silva B, Marsola A, Ikegaki M, Alencar SM, Rosalen PL (2017) The effect of seasons on Brazilian red propolis and its botanical source: chemical composition and antibacterial activity. *Nat Prod Res* 31:1318-1324. 10.1080/14786419.2016.1239088
80. Elnakady YA, Rushdi AI, Franke R, Abutaha N, Ebaid H, Baabbad M, Omar MO, Al Ghamdi AA (2017) Characteristics, chemical compositions and biological activities of propolis from Al-Bahah, Saudi Arabia. *Sci Rep* 7:41453. 10.1038/srep41453
81. Veloz JJ, Alvear M, Salazar LA (2019) Antimicrobial and Antibiofilm Activity against *Streptococcus mutans* of Individual and Mixtures of the Main Polyphenolic Compounds Found in Chilean Propolis. *Biomed Res Int* 2019:7602343. 10.1155/2019/7602343
82. Tennert C, Maliakal C, Suarez Machado L, Jaeggi T, Meyer-Lueckel H, Wierichs Richard J (2024) Longevity of posterior direct versus indirect composite restorations: A systematic review and meta-analysis. *Dent Mater* 40:e95-e101. 10.1016/j.dental.2024.07.033
83. Wolf TG, Rempapi T, Wierichs RJ, Waber AL (2024) Morphology and root canal configuration of maxillary canines: a systematic review and meta-analysis. *BMC Oral Health* 24:944. 10.1186/s12903-024-04682-z
84. Paraskevas S, Timmerman MF, van der Velden U, van der Weijden GA (2006) Additional effect of dentifrices on the instant efficacy of toothbrushing. *J Periodontol* 77:1522-7. 10.1902/jop.2006.050188
85. Schwarz SR, Hirsch S, Hiergeist A, Kirschneck C, Muehler D, Hiller KA, Maisch T, Al-Ahmad A, Gessner A, Buchalla W, Cieplik F (2021) Limited antimicrobial efficacy of oral care antiseptics in microcosm biofilms and phenotypic adaptation of bacteria upon repeated exposure. *Clin Oral Investig* 25:2939-2950. 10.1007/s00784-020-03613-w
86. Silness J, Loe H (1964) Periodontal Disease in Pregnancy. II. Correlation between Oral Hygiene and Periodontal Condition. *Acta Odontol Scand* 22:121-135. 10.3109/00016356408993968
87. O'Leary TJ, Drake RB, Naylor JE (1972) The plaque control record. *J Periodontol* 43:38. 10.1902/jop.1972.43.1.38
88. Turesky S, Gilmore ND, Glickman I (1970) Reduced plaque formation by the chloromethyl analogue of vitamin C. *J Periodontol* 41:41-43. 10.1902/jop.1970.41.41.41
89. Carvalho AP, Moura MF, Costa FO, Cota LO (2023) Correlations between different plaque indexes and bleeding on probing: A concurrent validity study. *J Clin Exp Dent* 15:e9-e16. 10.4317/jced.60039
90. Li X, Liu Y, Yang X, Li C, Song Z (2022) The oral microbiota: community composition, influencing factors, pathogenesis, and interventions. *Front Microbiol* 13:895537. 10.3389/fmicb.2022.895537
91. Halboub E, Al-Maweri SA, Al-Wesabi M, Al-Kamel A, Shamala A, Al-Sharani A, Koppolu P (2020) Efficacy of propolis-based mouthwashes on dental plaque and gingival inflammation: a systematic review. *BMC Oral Health* 20:198. 10.1186/s12903-020-01185-5
92. de Groot AC (2013) Propolis: a review of properties, applications, chemical composition, contact allergy, and other adverse effects. *Dermatitis* 24:263-82. 10.1097/DER.0000000000000011
93. AkhavanKarbassi MH, Yazdi MF, Ahadian H, Sadrabad MJ (2016) Randomized DoubleBlind PlaceboControlled Trial of Propolis for Oral Mucositis in Patients Receiving Chemotherapy for Head and Neck Cancer. *Asian Pac J Cancer Prev* 17:3611-3614
94. do Amaral G, Hassan MA, Sloniak MC, Pannuti CM, Romito GA, Villar CC (2023) Effects of antimicrobial mouthwashes on the human oral microbiome: Systematic review of controlled clinical trials. *Int J Dent Hyg* 21:128-140. 10.1111/idh.12617
95. Hashmi AS, Gupta ND, Khan S, Agrawal N, Ali SA, Atif M (2025) Evaluation of mouthwash-induced antimicrobial resistance in the oral microbiome: a systematic review. *Br Dent J*. 10.1038/s41415-025-9012-9

関連データ

補足資料

データ利用可能性の声明

生成・解析した全データは本文またはオンライン補足資料に含まれる。追加照会は責任著者へ。

原著の所属・連絡先・履歴 (固有名詞と書誌情報は原語を保持)

1Department of Restorative, Preventive and Pediatric Dentistry, School of Dental Medicine, University of Bern, Freiburgstrasse 7, Bern, 3010 Switzerland

2Department of Operative Dentistry and Periodontology, University of Bonn, Welschnonnenstrasse 17, 53111 Bonn, Germany

原著・翻訳情報

PMID : 42593545 | DOI : 10.1007/s00784-026-07065-6

原文確認資料 : <https://www.ebi.ac.uk/europepmc/webservices/rest/PMC13473232/fullTextXML>

原著公開日 : 2026-08-13 | 翻訳日 : 2026-09-15

主文・表・図注の日本語訳 (原因・補足資料は原著参照)

原著・翻訳の利用条件 : CC BY 4.0 <https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

非公式AI翻訳・歯科医師による監修未実施。原因、図中の文字、別ファイルの補足資料は含みません。研究方法・数値・結論は原著の記述であり、個別患者への診断・治療指示ではありません。原著と最新の診療指針をご確認ください。