

エナメル質形成不全(MIH)

——わが国における MIH 発症に関する大規模調査から

桜井 敦朗 Atsuo SAKURAI, DDS
東京歯科大学講師

新谷 誠康 Seikou SHINTANI, DDS
東京歯科大学教授

Prevalence, severity, and potential aetiological factors of Molar-Incisor Hypomineralization in Japanese children

Molar Incisor Hypomineralization (MIH) is a wide range of amelogenesis disorder, including white spot, discoloration, and enamel defects. Causative agents are still unclear, and in Japan, the prevalence and distribution have not been investigated. To clarify the prevalence and severity of MIH among Japanese children, an epidemiological study was conducted in schoolchild population.

The clinical examination of MIH was performed in 2121 Japanese schoolchildren. The prevalence of MIH was 11.9%. Only slight opacity or discolored region was observed in 76.6% of children with MIH. However, 49 children (23.4%) had a wide range of affected tooth surfaces or enamel defects and classified as severe MIH.

Several studies reported that the prevalence of MIH was between 2.8% and 24.9%, and varied widely depending on countries and the criteria of MIH. Because in some MIH cases, even mildly affected surfaces sometimes cause the destruction of enamel, it is necessary that long-term observation and treatment are performed by skillful practitioners of pediatric dentistry. *J Health Care Dent. 2014; 14: 6-12.*

東京歯科大学小児歯科学講座
東京都千代田区三崎町 2-9-18
Department of Pediatric Dentistry,
Tokyo Dental College
2-9-18, Misaki-cho, Chiyoda-Ku, Tokyo
101-0061, Japan

キーワード: MIH
dental examination survey
fluoride gel

緒言

Molar-Incisor Hypomineralization (MIH)とは、第一大臼歯と切歯に限局して発症する原因不明のエナメル質形成不全である。第一大臼歯をはじめ、これらの歯に限局して発症するという点において、これまでに知られていた遺伝性疾患としての「エナメル質形成不全症」や、ある時期に全身疾患や外傷、う蝕などの局所的原因があったことによって生じる「エナメル質形成不全」とは異なるものである。MIHは当初、白濁や黄褐色、または褐色の変色としてエナメル質表面に認められるが、萌出後に対合歯と接触するなどして広範な歯質の実質欠損を招くことが少なくない(図1)¹⁾。

日常の臨床で、第一大臼歯の咬頭から始まったような不自然な「う蝕らしき」実質欠損、通常のう蝕処置とし

ては不自然な形態の充填修復を目にされたことのある方は多いのではないだろうか。「こんなに大きくなるまでむし歯を放っておいて」と、思われたかもしれない。しかし、それらは、たとえ二次的にう蝕を生じたものであっても、もともとはMIHに起因するものであった可能性がある。そのMIHは、萌出後に実質欠損を起こすことが多いという特徴を理解しなければ、通常のう蝕治療のように部分的な修復をしても、脱落や更なる歯質の実質欠損といった状況を招きやすい。ゆえにMIHに関する知識を深め、長期的な管理を行うことが重要となっているのである。

MIHという言葉が使われるようになったのは、2001年に発表された論文が初めてのものである²⁾。2000年頃に第一大臼歯を中心とした限局的なエナメル質形成不全が散発的に報告さ

表 1 諸外国における MIH の発現率

国名	著者	対象者数(人)	罹患率(%)
香港	Cho <i>et al.</i> (2008)	2,635	2.8
ブルガリア	Kukleva <i>et al.</i> (2008)	2,960	3.6
ドイツ	Preusser <i>et al.</i> (2007)	1,022	5.9
インド	Parikh <i>et al.</i> (2012)	1,366	9.2
リトアニア	Jasulaityte <i>et al.</i> (2007)	1,277	9.7
ギリシャ	Lygidakis <i>et al.</i> (2008)	3,518	10.2
ケニア	Kemoli <i>et al.</i> (2008)	3,591	13.7
イラク	Ghanim <i>et al.</i> (2013)	823	18.6
スペイン	Garcia-Margarit <i>et al.</i> (2013)	840	21.8
ブラジル	Souza <i>et al.</i> (2012)	903	都市部 17.8 農村部 24.9

諸外国の調査のうち、2006 年以降に論文上で発表された、800 人以上を対象としたものを抜粋した。

表 2 本調査における MIH の診断基準

スコア	所見
0	形成不全を認めない
1	1 歯面以上に、歯面の 1/3 以下の白濁および変色を認める
2	1 歯面以上に、歯面の 1/3 を超える白濁および変色を認める
3	歯質の実質欠損を認める

- ・調査対象は中切歯、側切歯および第一大臼歯の最大 12 本とする。
- ・第一大臼歯に 1 本以上の形成不全を認めた場合、MIH に罹患しているとする。
- ・各被験者で記録されたスコアのうち、最大のものを個人の MIH レベルとする。

表 3 MIH の罹患率

協力者数	2,121 名
欠席・未萌出による除外者数	368 名
評価対象者数	1,753 名
MIH 罹患患者数	209 名
MIH 罹患率	11.92%

表 4 MIH の重症度別分類

MIH レベル (重症度)	人数 (人)	割合 (%)
0(異常所見なし)	1,544	88.1
1(わずかな変色)	160	9.1
2(広範な変色)	19	1.1
3(実質欠損あり)	30	1.7

れたため、MIH の名称が付けられた。ただ、それ以前にはこの疾患がなかったのかという点、おそらくそうではないであろう。近年、とくにヨーロッパを中心に子どものう蝕罹患率が減少したため、これまでは見過ごされてきた MIH がう蝕とは異なる疾患として認知されるようになってきたと考えられる。2003 年には MIH の診断基準が提案され³⁾、諸外国で主に小学生の児童を対象として MIH の実態調査が行われている(表 1)^{4,13)}。それらによると MIH の罹患率は 5~15% 程度とするものが多く、25% 近いとする調査もある。歯科医師によって判定に若干のずれが生じやすいのも事実ではあるが、それでもかなりの割合の児童において、第一大臼歯や切歯の慎重な管理が必要であるということになる。

諸外国のこうした動きにも関わらず、日本における MIH の認知度は非常に低く、MIH に関する国内の報告はわずかしかない¹⁴⁾。さらに、日本国内での MIH 罹患率といった大規模な調査は全く行われていない。そこで、筆者の所属する講座では、小学校や地元歯科医師、地元歯科医師会の協力を得て MIH 発症に関する実態、さらに MIH を発症、重症化させる因子に関する調査を行った。本稿では調査結果からみてきたことを紹介したい。

MIH の実態調査の概要とその結果

調査は 2012 年 4 月から 6 月、千葉県内の小学校に通学する 7~12 歳の児童(3,348 名)の保護者に対し、事前に本調査の目的に関する説明を行い、文書による同意を得た 2,121 名を対象に行った。この児童らに対し、学校歯科検診に並行して、本講座に所属する小児歯科専門医が MIH の有無、程度に関する評価を行った。評価基準を表 2 に示す。評価時に第一大臼歯が未萌出の児童や欠席していた児童は対象から除外し、1,753 名から得られたデータを MIH 罹患率等の算定および結果の解析に利用した。

本調査における MIH 罹患患者は 209 名(罹患率 11.9%)であり(表 3)、この結果は諸外国の調査と比べても平均的なものであった。MIH の重症度別に児童を分類すると、軽度の白濁、変色に留まる児童が 160 人(MIH レベル 1: 児童全体に対して 9.1%、MIH 罹患患者に対して 76.6%)を占めたが、広範囲の白濁、変色および歯質の実質欠損も 49 名(MIH レベル 2 または 3: 児童全体に対して 2.8%、MIH 罹患患者全体の 23.4%)で認められた(表 4)。罹患患者の罹患歯数については第一大臼歯 1 歯だけの者が 75 人(MIH 罹患患者全体の 35.9%)と最も多かったが、すべての第一大臼歯が

表5 MIH罹患歯数別の児童数

		第一大臼歯の罹患歯				
		1本	2本	3本	4本	合計
前 歯 の 罹 患 歯	0本	75	29	9	6	119
	1本	19	6	4	2	31
	2本	22	6	1	3	32
	3本	5	4	2	1	12
	4本	3	2	2	1	8
	5本	2	3	0	0	5
	6本	0	0	0	1	1
	7本	0	0	1	0	1
	8本	0	0	0	0	0
合計		126	50	19	14	209

・単位(人)

・たとえば、第一大臼歯が2本、前歯が2本MIHに罹患している児童数は6人である。

表6 MIH罹患率の性差

	男児	女児
評価対象者数	859人	894人
MIH罹患患者数	93人	116人
MIH罹患率	10.82%	13.00%
P値	0.1653	

・統計解析はカイ2乗検定による。P<0.05の場合、統計学的有意差があると考ええる。

影響を受けている者も14人(MIH罹患患者全体の6.7%)いた(表5)。罹患本数の平均は2.62本(第一大臼歯1.66本、切歯0.96本)であった。女児のMIH罹患率は男児よりも高い傾向が認められたが、有意差は認められなかった(表6)。

MIHの発症や重症度に影響を与える生活習慣、疾患

MIHを発症させる原因については、諸外国における実態調査に合わせて検討がなされている。これまでに妊娠中の母親の疾患や服薬、出産時の障害、早期産、生後1~3年以内の疾患や疾患に伴う抗菌薬(アモキシシリン)の投与、フッ化物の利用などが原因として挙げられてきたが、どれも決定的なものとはなっていない^{12, 13, 15, 16)}。そこでわれわれは、児童に対する実態調査に並行して、保護者に対して妊娠中、周産期、乳幼児期に罹った疾患や生活習慣に関する質問紙を用いた調査を行い、得られた結果とMIHの程度を照合して、MIHの発症や重症度に影響を与える因子の解析を試みた。

まず、質問紙調査の回答の違いによって、MIHの発症率に影響を与えるかについて検討した。結果の抜粋を表7に示す。普通分娩で出生した児童でMIH罹患率が高い傾向が、帝

王切開で出生した児童は罹患率が低い傾向が認められたが、いずれも統計学的な有意差はなかった。また、低出生体重児でMIH罹患率が高くなっているが、対象者数が少ないためにこれも統計学的な有意差はなかった。乳幼児期の抗菌薬服用の有無がMIH発症に与える影響について検討したかったが、服用した抗菌薬の種類を具体的に記入している回答は少なく、統計処理をするための対象者数が十分得られなかった。

次に質問紙調査の回答がMIHの「重症度」に影響を与えているかを検討した。MIHレベル2以上の児童(49名)を重度MIHと規定し、重度MIH罹患率とアンケート結果の相関を解析した。結果の抜粋を表8に示す。その結果、フッ化物の使用状況が重症MIHの発症に影響を与えることを示唆する統計解析結果が得られた。ただし、フッ化物配合歯磨剤を使用している児童では重度MIH罹患率が低かったのに対し、フッ化物ジェルを使用している児童では重度MIH罹患率が高いという、一見矛盾した結果が得られた。そこで、フッ化物の利用についてさらに細かく分類し、低年齢児、とくに2歳未満でのフッ化物利用状況に着目して、重度MIHの発症との相関の解析を行うこととした。結果を表9に示す。フッ化物配合歯磨剤を2歳未満から使

表 7 調査対象者の質問項目回答別の MIH 罹患率

質問	回答	評価対象者数 (人)	MIH 罹患者数 (人)	MIH 罹患率 (%)	P 値
妊娠中に病気にかかった	Yes	60	7	11.67	0.9448
	No	1672	200	11.96	
普通分娩だった	Yes	1422	177	12.45	0.1599
	No	331	32	9.67	
帝王切開だった	Yes	228	21	9.21	0.1755
	No	1525	188	12.33	
低出生体重だった	Yes	60	9	15.00	0.4688
	No	1693	200	11.81	
3 歳未満で大きい病気にかかった	Yes	78	8	10.26	0.6269
	No	1663	201	12.09	
フッ化物配合歯磨剤を使用していた	Yes	1019	117	11.48	0.4079
	No	695	89	12.81	
フッ化物ジェルを使用していた	Yes	311	42	13.50	0.3357
	No	1394	184	11.55	
歯科医院でフッ化物塗布をした	Yes	1439	170	11.81	0.6994
	No	277	35	12.64	

・統計解析はカイ 2 乗検定による。P<0.05 の場合、統計学的有意差があると考ええる。
 ・質問によって無回答の場合もあるので、各質問の評価対象者数の合計は一定ではない。

表 8 調査対象者の質問項目回答別の重度 MIH 罹患率

質問	回答	評価対象者数 (人)	重度 MIH 罹患者数(人)	重度 MIH 罹患率(%)	P 値
妊娠中に病気にかかった	Yes	60	1	1.67	0.5805
	No	1672	48	2.87	
普通分娩だった	Yes	1422	40	2.81	0.9256
	No	331	32	2.72	
帝王切開だった	Yes	228	8	3.51	0.4834
	No	1525	41	2.69	
低出生体重だった	Yes	60	2	3.33	0.7969
	No	1693	47	2.78	
3 歳未満で大きい病気にかかった	Yes	78	1	1.28	0.4024
	No	1663	48	2.89	
フッ化物配合歯磨剤を使用していた	Yes	1019	22	2.16	0.0353
	No	695	27	3.88	
フッ化物ジェルを使用していた	Yes	311	15	4.82	0.0179
	No	1394	33	2.37	
歯科医院でフッ化物塗布をした	Yes	1439	39	2.71	0.4248
	No	277	10	3.61	

・統計解析はカイ 2 乗検定による。P<0.05 の場合、統計学的有意差があると考ええる。
 ・質問によって無回答の場合もあるので、各質問の評価対象者数の合計は一定ではない。

用していた場合、重度 MIH 罹患率が低いという点は失われ、有意差はないがむしろ重度 MIH 罹患率が高くなる傾向がみられた。また、フッ化物ジェルについては 2 歳未満から使用

していた対象者数が少ないものの、やはり有意に重度 MIH 罹患率は高かった。なお、歯科医院でのフッ化物塗布は重度 MIH の発症に影響するという結果は認められなかった。

表 9 低年齢児へのフッ化物利用状況と重度 MIH 罹患率

質問	回答	評価対象者数 (人)	重度 MIH 罹患患者数(人)	重度 MIH 罹患率(%)	P 値
フッ化物配合歯磨剤を使用していた	Yes	1019	22	2.16	0.0353
	No	695	27	3.88	
2歳未満からフッ化物配合歯磨剤を使用していた	Yes	214	8	3.74	0.3717
	No	1539	41	2.66	
フッ化物ジェルを使用していた	Yes	311	15	4.82	0.0179
	No	1394	33	2.37	
2歳未満からフッ化物ジェルを使用していた	Yes	51	4	7.84	0.0267
	No	1700	45	2.65	
歯科医院でフッ化物塗布をした	Yes	1439	39	2.71	0.4248
	No	277	10	3.61	
2歳未満から歯科医院でフッ化物塗布をしていた	Yes	114	3	2.63	0.9127
	No	1639	46	2.81	

・統計解析はカイ2乗検定による。P<0.05の場合、統計学的有意差があると考えられる。
 ・質問によって無回答の場合もあるので、各質問の評価対象者数の合計は一定ではない。

考 察

まず述べておかなければならないのは、本調査にあたった筆者および筆者の所属する講座は決してフッ化物の利用を否定しているわけではないということである。本調査の結果を踏まえても、フッ化物塗布や家庭でのフッ化物利用指導を控えるようなことはしていない。そうした観点で本稿をお読みいただければ幸いです。

MIHの日本国内における罹患率は、11.9%と諸外国と比較しても平均的だったが、MIHレベル2以上の割合は罹患患者全体の23.4%であった。諸外国の調査は重度MIHの基準が異なるものもあり一概に比較はできないが、インドでは罹患患者の22.7%が重度であったと記されていた⁷⁾。一方、ギリシャの調査では37.9%が中等度または重度であったとし、リトアニアの調査では罹患患者の45.1%に歯質の実質欠損が認められたとされていることから、日本でのMIH罹患患者は比較的軽度である割合が高いといえるかもしれない^{8,9)}。ただ、本調査ではMIHレベル2と規定した、1歯面の1/3以上の白濁および変色を認めた児童は19人で、歯質の実質欠損を

呈したMIHレベル3の児童30人よりも少ないという結果であった。このことは、歯面の1/3程度がMIHに罹患している場合、速やかに実質欠損に至る可能性が高いということではないだろうか。このような患児が来院した場合、とくに注意して観察を続ける必要があると考えている。

MIHの原因は母親の出産前、または乳幼児期のどれか一つの因子のみによるような単純なものではなく、複数の要因が複雑に絡み合うものであり、かつ地域によっても異なってくるだろうと推察される。まず、MIH罹患率の性差については、有意差はないものの女兒のほうが多い傾向がみられた。諸外国の調査でも女兒のほうがやや多いとする報告が多い^{4,10)}。

また、MIHの原因を分析した近年の調査では、帝王切開による出産や妊娠28週以降の母親の疾患の既往、妊娠後期の3回を超える超音波検査、生後1年以内の抗菌薬投与、低体重出生、母乳育児が6ヵ月以下であること、4人目以降の子などをMIH罹患率が高くなる因子として挙げている^{11,17)}。これらのうち帝王切開による出産については、本調査では普通分娩よりもMIH罹患率が低くなる傾向があり、逆の結果となっている。ま

た、抗菌薬の投与歴についても、一時 MIH 発症に関与する可能性のある薬剤としてアモキシシリン(代表的製品名: サワシリン, パセトシン)が挙げられてきたが、アモキシシリンを実験動物に投与した研究では MIH の発症は確認できておらず、最近は否定されつつある^{16, 18)}。ただし乳幼児期に抗菌薬を頻回にわたって投与し続ける必要のある全身状態は、永久歯の MIH の原因となっている可能性があると考えられる。いずれにせよ、MIH の原因ではっきりしたものはいまだになく、今後も検討が必要である。本調査でのアンケートは聞き取りではなく自由記入式であり、保護者によって疾患や投薬歴をどの程度記載するかが一定ではないためか、妊娠中や乳幼児期の疾患と MIH 発症との関連は見出せなかった。今後研究を進めるにあたって、とくにアンケート調査の手法を工夫していく必要がある。

本調査ではフッ化物の利用状況が、重度 MIH の発症に何らかの影響を及ぼしている可能性が示された。前項でも述べたように本調査のアンケートでは保護者がどの程度記載するかにはばらつきがあると考えられ、家庭でのフッ化物歯磨剤、ジェルの利用については今後詳細な調査が必要である。フッ化物ジェルを使用していると回答した 311 名のうち、歯磨剤と併用していたのが 205 名、さらに噴霧剤などと合わせて家庭で 3 種以上を利用していたとした回答が 38 名あり、複数の組合せで使用されているケースが多いのが特徴である。なお 38 名中 MIH レベル 2 以上の者は 3 名(7.9%、児童全体では 2.8%)であった。家庭で利用されるフッ化物は比較的濃度が低く、体内に取り込まれるのは微量であろうと推察されるため、MIH の発症、重症化にどの程度影響しうるかどうかは改めて検討が必要である。しかし、海外ではフッ化物の摂取量についてガイドラインが年齢別に作成されており、市販の歯磨剤にも使用量が明記されて

いることが多いのに対し、日本国内ではあまり知られていないのが実情である。3 歳未満に歯磨剤を使用した場合、約 50% は飲んでしまっているといわれている¹⁹⁾。歯磨き後にフッ化物ジェルを使用している場合は、ほぼ全量を飲んでいる可能性がある。ヨーロッパのガイドラインでは、飲料水のフッ素化がされていない地域(フッ素濃度 0.3mg/L 未満)でも、2 歳未満に対し歯磨剤以外にフッ化物を利用することを推奨していない²⁰⁾。さらに歯磨剤の使用量も 2 歳未満では爪の先程度とされている^{20, 21)}。日本特有の問題として、フッ化物の利用法がしっかり一般に周知されていないことで、家庭で低年齢児に思わぬ量のフッ化物を使用しているということも、考えられるかもしれない。家庭でのフッ化物利用には適切な頻度、方法および使用量を歯科医師や歯科衛生士がしっかり説明する必要があるだろう。

本調査の結果をもって、フッ化物の使用によって MIH が発生すると考えるのはあまりにも早計である。たとえば、重度 MIH 罹患者 49 名のうち、フッ化物ジェルを使用していたのは 15 名(30.6%)に過ぎず、少なくとも残り 34 名はフッ化物ジェル以外の原因で MIH が生じている。また、MIH が歯のフッ素症(斑状歯)の一亜型と考えるとその多くが左右対称に出現すると考えられるが、本調査で上顎または下顎第一大臼歯において、対称性に MIH が出現していたのは罹患者 209 名中 69 名(33.0%)であり、残りは左右どちらか一方のみに出現していた。以上のことから、フッ化物の利用状況は MIH の発症、重症化に関与する因子の一つである可能性があるが、当然これまでに挙げられている多くの要因をも合わせて考える必要があるだろう。

MIH は単なるう蝕と異なり断続的に歯質の実質欠損も生じうることから、コンポジットレジンなどによる部分的な修復で良好な予後が得られるとは限らず、とくに第一大臼歯で

は、実質欠損の状況によって早期に既製冠等による全部被覆を考慮する必要がある。また単なる白濁や変色であっても長期にわたる管理を要する。今後、歯科医師や歯科衛生士の間でMIHへの理解が深まり、MIHを見極める力を向上させることが望まれる。

謝辞

本調査の実施にあたり、長期にわたる御支援を賜った一般社団法人日本ヘルスケア歯科学会とその代表である杉山精一先生、八千代市歯科医師会の先生方、および御協力いただいた教育委員会、小学校の先生方に厚く御礼申し上げます。

参考文献

- 1) Garg N *et al.* Essentiality of early diagnosis of molar incisor hypomineralization in children and review of its clinical presentation, etiology and management. *Int J Clin Pediatr Dent.* 2012; 5: 190-196.
- 2) Weerheijm KL *et al.* Molar-incisor hypo-mineralization. *Caries Res.* 2001; 35: 390-391.
- 3) Weerheijm KL *et al.* Judgement criteria for molar incisor hypomineralisation (MIH) in epidemiologic studies: a summary of the European meeting on MIH held in Athens, 2003. *Eur J Paediatr Dent.* 2003; 4: 110-113.
- 4) Cho SY *et al.* Molar incisor hypo-mineralization in Hong Kong Chinese children. *Int J Paediatr Dent.* 2008;18: 358-352, .
- 5) Kukleva MP *et al.* Molar incisor hypomineralization in 7 to 14-year-old children in Plovdiv, Bulgaria—an epidemiologic study. *Folia Med (Plovdiv).* 2008; 50: 71-75.
- 6) Preusser SE *et al.* Prevalence and severity of molar-incisor-hypomineralisation in a region of Germany—a brief communication. *J Public Health Dent.* 2007; 67: 148-150.
- 7) Parikh DR *et al.* Prevalence and characteristics of Molar Incisor Hypomineralisation (MIH) in the child population residing in Gandhinagar, Gujarat, India. *Eur Arch Paediatr Dent.* 2012; 13: 21-26.
- 8) Jasulaityte L *et al.* Molar incisor hypo-mineralization: review and prevalence data from the study of primary school children in Kaunas/Lithuania. *Eur Arch Paediatr Dent.* 2007; 8: 87-94.
- 9) Lygidakis NA *et al.* Molar-incisor-hypo-mineralisation (MIH). Retrospective clinical study in Greek children. I. Prevalence and defect characteristics. *Eur Arch Paediatr Dent.* 2008; 9: 200-206.
- 10) Kemoli AM. Prevalence of molar incisor hypomineralisation in six to eight year-olds in two rural divisions in Kenya. *East Afr Med J.* 2008; 85: 514-519.
- 11) Ghanim A *et al.* Risk factors in the occurrence of molar-incisor hypomineralization amongst a group of Iraqi children. *Int J Paediatr Dent.* 2013; 23: 197-206.
- 12) Gaecia-Margarit M *et al.* Epidemiologic study of molar-incisor hypomineralization in 8-year-old Spanish children. *Int J Paediatr Dent.* 2013. doi: 10.1111/ipd.12020.
- 13) Souza JF *et al.* Molar incisor hypo-mineralisation: possible aetiological factors in children from urban and rural areas. *Eur Arch Paediatr Dent.* 2012; 13: 164-170.
- 14) Sugiyama S. Molar-incisor hypomineralization – clinical case and expression rate at the age of 12. By the data of SUGIYAMA Dental Office. *J Health Care Dent.* 2008; 10: 24-30.
- 15) Laisi *et al.* Amoxicillin may cause molar incisor hypomineralization. *J Dent Res.* 88: 132-136, 2009.
- 16) Kumazawa *et al.* Effect of single-dose amoxicillin on rat incisor odontogenesis: a morphological study. *Clin Oral Investig.* 2012; 16: 835-842.
- 17) Lygidakis NA *et al.* Molar-incisor-hypomineralisation (MIH). Retrospective clinical study in Greek children. II. Possible medical aetiological factors. *Eur Arch Paediatr Dent.* 2008; 9: 207-217.
- 18) Kushi OO *et al.* Association of amoxicillin use and molar incisor hypomineralization in piglets: Visual and mineral density evaluation. *Arch Oral Biol.* 2013; 58: 1422-1433.
- 19) Stephen KW. Dentifrices: recent clinical findings and implications for use. *Int Dent J.* 1993; 43: 549-553.
- 20) European Academy of Paediatric Dentistry. Guidelines on the use of fluoride in children: an EAPD policy document. *Eur Arch Paediatr Dent.* 2009; 10: 129-135.
- 21) 眞木吉信. う蝕予防—年齢に応じたフッ化物応用の新しい知識. デンタルダイヤモンド増刊号, 小児歯科は成育医療へ. 吉田晃哲, 嘉ノ海龍三(編). p 98-99, 東京: デンタルダイヤモンド社; 2011.