

第 67 回日本大学歯学会特別講演寄稿 再生治療を応用した歯周治療の現状

佐 藤 秀 一^{1,2}

¹ 日本大学歯学部歯科保存学第Ⅲ講座

² 日本大学歯学部総合歯学研究高度先端医療研究部門

要旨：ヒトでの歯周組織再生は 1982 年 Nyman らによって歯根膜中の幹細胞を誘導させる歯周組織再生誘導法 (GTR 法) によって報告された。その後、歯根形成期に重要な役割を担うエナメルマトリックスタンパク質を応用した歯周組織再生治療が報告された。国内ではこれに骨移植術を加えた歯周組織再生治療によって重篤な歯周病罹患歯を保存できる可能性がより高くなった。

しかし、これらの治療法を用いても予後不良のため抜歯を選択しなければならない歯には、Brånemark らが報告した骨結合型インプラント治療が行われている。さらに、インプラント治療は GTR 法概念を応用した骨再生治療 (骨再生誘導法: GBR 法) を併用することで、その適応範囲が広がっている。

GBR 法は垂直方向への骨増生が困難であると考えられているため、当講座では実験動物モデルを用いて垂直方向の骨増生についての研究を行ってきた。その結果、細胞、成長因子および足場の組み合わせが重要であることが示唆された。

キーワード：再生治療、歯周組織再生誘導法、エナメルマトリックスタンパク質、インプラント、骨再生誘導法

はじめに

最新の歯科疾患実態調査¹⁾によると成人のおよそ 8 割が歯周病に罹患しているという現状から、歯周治療の重要性を再認識しなければならないと考えられる。また、世間では iPS 細胞を開発した山中教授がノーベル賞を受賞したことで再生医療に対する国民の期待は非常に高まっている。

ヒトにおける歯周組織再生の症例がはじめて報告されて、すでに 30 年以上が経過し、歯周組織再生治療に対してのさまざまなアプローチや結果が報告されている。しかし、国内ではようやく 2008 年に歯周組織再生誘導法 (Guided Tissue Regeneration: GTR 法) が保険治療に導入されたことで、歯周組織再生治療が日常臨床で行うことができるルーティンな治療法として認知されるようになったと思われる。このような歯周組織再生治療の普及に伴い、重症度のより高い歯周病罹患歯の保存の可能性がより高まったと考えられる。

一方、予後不良のためやむなく抜歯となった歯の治療法として Brånemark²⁾ が発表した骨結合型インプラントは、歯を失った患者に対する治療法として世界中で急速に普及している。さらに、インプラント治療は GTR 法概念を応用した骨再生治療 (骨再生誘導法: Guided Bone Regeneration: GBR 法) を併用することによって、その適応範囲が飛躍的に広がっている。

本稿では、現在国内で行われている GTR 法、エナメルマトリックスタンパク質を応用した方法および骨移植術などの歯周組織再生治療とインプラント治療を振り返り、その現状を整理、解説し、今後の展望について考える。

歯周病とは？

歯周病の主因子はプラーク (細菌) であるという事実は揺るぎないものである。しかし、現在、歯周病の原因はプラークだけでなく全身因子や環境因子または咬合因子などさまざまな因子との関連が解明されてきている。

歯周病は歯肉の発赤、腫脹、歯周ポケットの深化、付着喪失 (アタッチメントロス)、歯の動揺および歯槽骨歯の吸収などのさまざまな臨床症状が認められる疾患である。これらの症状の中で、とくに、アタッチメントロスは歯周病の進行の程度を表す最も重要な指標として用いられている (第 1 図)。言い換えれば歯周病は「歯周病は歯肉と歯の間の付着が失われる疾患である」。従って歯周治療は付着喪失を回復させることが大きな目的である。

従来の歯周外科治療から歯周組織再生治療への変遷

歯周外科治療はこれまで中等度から重度歯周炎の治療法としてさまざまな方法が行われてきた。従来の歯周外科治療では、歯肉の炎症の除去、歯周ポケットの浅化など臨床的または X 線学的な歯槽骨の改善は認められる。しかし、組織学的には長い接合上皮 (long junctional

(受付: 平成 27 年 7 月 2 日)

〒101-8310 東京都千代田区神田駿河台 1-8-13

epithelium)による付着で治癒することがわかっており、セメント質の再生を伴う新付着による歯周組織再生は起こっていないことが判明した³⁾。

Melcher⁴⁾は歯周組織再生治療につながる基礎的概念を発表し、その概念を基に歯根膜、歯槽骨および歯肉結合組織に対するセメント質の再生を検討する動物実験が行われた。それら結果をもとに、Nymanら⁵⁾は遮断膜を使用しヒトでの歯周組織再生(歯周組織再生誘導法：GTR法)の症例報告を行った。その後、Heijl⁶⁾やHammarström⁷⁾らによって歯根形成期に重要な役割を担うエナメルマトリックスタンパク質を応用した歯周組織再生治療が発表された。国内ではこれらに、骨移植術を加えた3つの治療法を歯周組織再生治療として行っている⁸⁾。

国内の歯周組織再生治療の現状

1. 歯周組織再生誘導法(GTR法)(第2図)

GTR法は骨欠損部と歯肉の間に遮断膜を設置することによって歯肉(上皮、結合組織)細胞の侵入を阻止し、そこに作られたスペースに歯根膜由来の幹細胞を誘導し、歯周組織再生を促す治療法である。GTR法の適応症は垂直性骨欠損およびⅡ級の根分岐部病変などである。

1) 遮断膜の種類

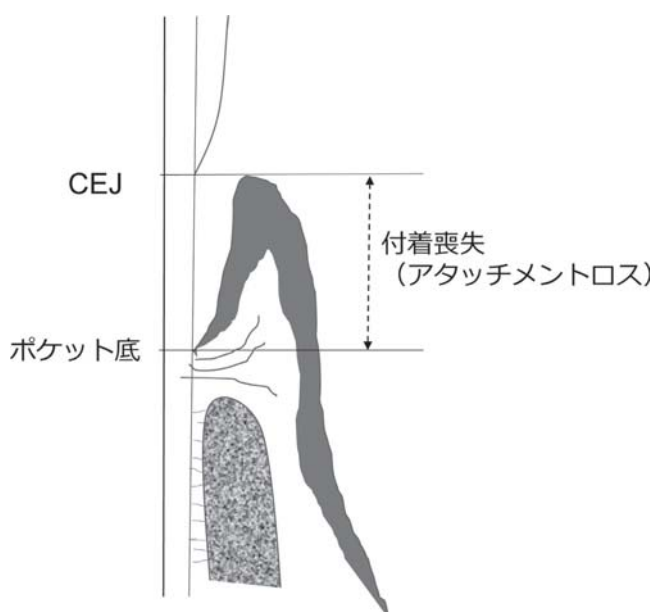
GTR法では初め非吸収性膜が用いられてきた。しかし、非吸収性膜は術後4-6週間で膜を除去するための2次手術が必要であり、2次手術までの間に膜が口腔内に露出し感染しやすいことなどの問題が起こってきた(第3図)。治療期間に膜が露出した場合と露出なかった場合を比較したメタ分析によると、膜が露出してしまうと

術後の臨床的付着レベル(CAL)獲得量が有意に減少することが報告された⁹⁾。

そこで、遮断膜を除去する必要がある生体親和性が高い吸収性膜が開発された。2012年にGORE-TEX[®]社が歯科用の遮断膜の販売を中止して以降、国内では吸収性膜のみ販売、認可されている。吸収性膜として国内で使用可能な膜は、BioMEND[®]:ウシコラーゲン(白鳳)、ジーシーメンブレン:乳酸とグリコール酸(GC)、コーケティッシュガイド:アテロコラーゲン、テンドンコラーゲン(高研)、ガイストリヒバイオガイド、Bio-Guide[®]:ブタコラーゲン(白水貿易)があり、前2者は保険適応されている。吸収性膜と非吸収性膜の治療結果を比較すると両者に有意差は認められなかった¹⁰⁾。



第2図 GTR法



第1図 歯周組織と付着喪失



第3図 術後6週における隣接部での非吸収性膜の口腔内への露出

2) GTR法の治療成績

GTR法の骨内欠損に対するランダム比較試験(RCT)の結果を比較したコクランレビューによるとGTR法のCAL獲得量はOFD(Open flap debridement)比較して1.22 mm多く、歯周ポケット深さ(PPD)の減少量も1.21 mm多くなったが、歯肉退縮量はわずかにOFDより少なかった。さらに、リエントリーによる歯槽骨の獲得量は1.39 mm多くなったと報告されている¹¹⁾。

3) GTR法の問題点

GTR法は予知性の高い治療法である。しかし、膜の調整が必要なことなど技術的な難易度が高いことが問題点として挙がってきた。Takaneら¹²⁾は口腔内CT写真を利用した簡便な膜の調整法を報告し、臨床的に良好な効果を報告した。また、Araújoら¹³⁾は、GTR法によって再生してきたセメント質の構造(おもに細胞性セメント質)は本来のセメント質の構造と異なることや歯根膜のコラーゲンの走行が異なっていることなどを報告した。

2. エナメルマトリックスタンパク質(EMD)の応用(第4図)

EMDを応用した歯周組織再生治療は幼弱なブタの歯胚から抽出したアメロジュニンを主成分とし精製したエムドゲイン[®]ゲルを応用した治療である。エムドゲインの適応症は、PPDが6 mm以上、X線写真上で深さ4 mm以上、幅2 mm以上の垂直性骨欠損(根分岐部病変を除く)を有する中等度または重度の歯周炎である。また、X線上で歯軸と骨欠損のなす角度が22°以下の狭い骨欠損の方が36°以上の広い骨欠損よりも4 mm以上のCALを獲得できる割合が有意に高かった¹⁴⁾。



第4図 エナメルマトリックスタンパク質を応用した歯周組織再生治療

EMDの骨内欠損に対するRCTの成績を比較したコクランレビューによるとCAL獲得量はコントロールに比較して1.1 mm多くなり、PPDの減少量も0.9 mm多くなり、さらに、GTR法と比較すると0.4 mm歯肉退縮量が少なくなったと報告している¹⁵⁾。EMDを行う場合、海外ではEDTAを用いた根面処理を行っている報告が多いが、国内では認可されていない。筆者は35%正リン酸を用いた根面処理で代用しているが根面処理に対するコンセンサスは得られていない。

3. 骨移植術(第5図)

ヒトを対象とした骨縁下欠損に対する骨移植術とフラップ手術の治療成績を比較検討したシステムティックレビュー¹⁶⁾によると骨移植術はフラップ手術と比較して、CAL獲得量およびPPD減少量に有意差が認められている。しかし、移植材の違いによる治療成績に有意差は認められなかった。

骨移植材

① 自家骨

自家骨は歯周組織再生治療やGBR法などを行う場合に用いられる材料のゴールドスタンダードであると考えられている。しかし、採取量や採取部位などに制限があることや予期せぬ骨吸収が起こることが報告されている。自家骨を用いた症例報告では組織学的に歯周組織再生が認められた報告がある^{17,18)}。

② 他家骨

ヒト屍体の長管骨などから採取され、凍結脱灰乾燥骨(DFDBA)や凍結乾燥骨(FDBA)がある。国内では承認されていない。

③ 異種骨

ボーンジェクト、Bio-Oss[®]などのウシ由来の骨が国内



第5図 自家骨移植術

で承認されている。

④ 人工骨

人工骨の利点は、病原性や感染症などが認められないこと、供給量に制限がないことなどが挙げられる。しかし、骨誘導能がない、吸収が遅く自己骨に置換しにくいことなどが欠点とされている。リン酸三カルシウム(TCP)やハイドロキシアパタイト(HA)が代表的なものであり、国内承認を受けているものが多い。

4. 各種再生治療の併用法

最近はこの再生治療を組み合わせた方法の結果が報告されている¹⁹⁾。しかし、その成績はさまざまであり、どのような組み合わせが効果的であるかどうかのコンセンサスは得られていない。今後さらなる検討が必要と考えられる。

今後の歯周組織再生治療の展望(第6図)

これまでの歯周組織再生治療で達成できなかった完全な歯周組織再生を目的に新たな成長因子の開発や組織・細胞工学の応用が開発されている²⁰⁾。

1) サイトカイン療法

① Fibroblast growth factor-2(FGF-2: bFGF: 線維芽細胞増殖因子)

bFGFは*in vitro*において線維芽細胞の増殖促進、血管内皮細胞、上皮細胞等の増殖、遊走および分化を促進する。生体内のほとんどの組織に分布し、歯周組織に対してはイヌおよびサルを用いた研究でセメント質、歯根膜および歯槽骨再生を促進することが報告されている。日本では現在第Ⅲ相・検証的試験を終了しており、その

発売が期待される。

② Platelet derived growth factor(PDGF: 血小板増殖因子)

血小板増殖因子は骨や軟組織の治療を活性化し、細胞の分化、遊走や血管新生に関与するタンパク質である。GEM21 S[®](Osteohealth, Shirley, NY, USA)はPDGFと β リン酸三カルシウム(β -TCP)を骨伝導基質として用いる歯周組織再生材料である。日本国内では認可されていない。

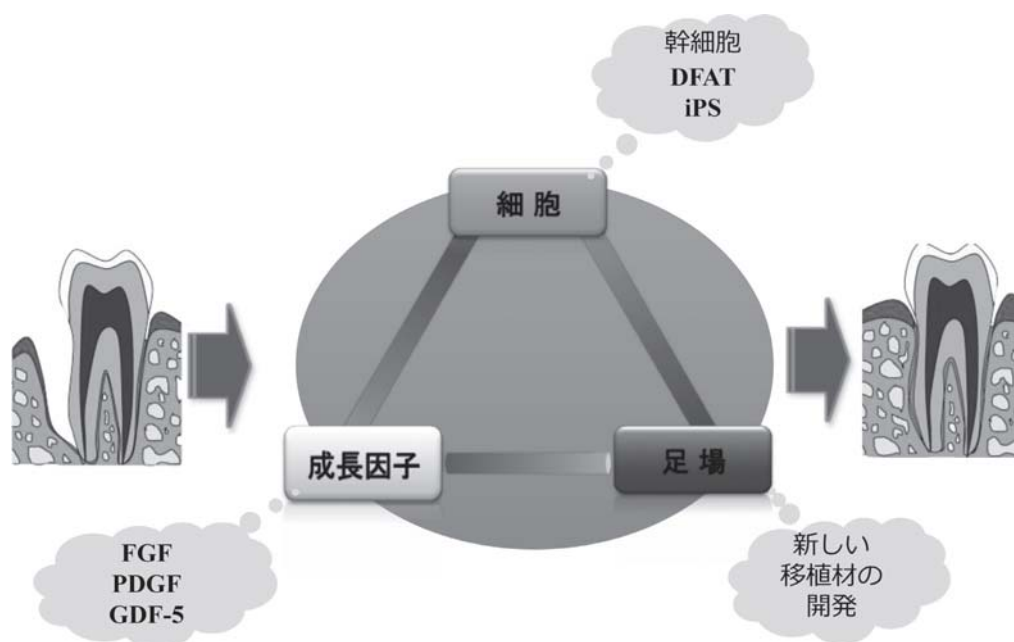
③ Growth differentiation factor-5(GDF-5)

GDF-5は関節形成に重要な役割を果たす、Bone morphogenetic protein(BMP)ファミリーに属する成長因子である。靱帯や腱の治療を促進し、歯周組織のセメント芽細胞、歯根膜由来線維芽細胞および骨芽細胞の分化を促進する。米国において第Ⅱ相試験が行われており、 β -TCPとともに用いるとPPDの減少やCALの増加が認められたことが報告されている。

その他、BMP-7、OP-1(BMP-7)、BMP-6、BMP-12、抗SOST(sclerostin)抗体(抗セクロレスチン抗体)などの成長因子を応用した歯周組織再生治療の研究が行われている。

2) 細胞を応用した歯周組織再生治療

細胞を応用した歯周組織再生治療では間葉系幹細胞(mesenchymal stem cells)、骨髄間質細胞(bone marrow stromal cells)、歯根膜細胞、ES細胞(胚性幹細胞)、iPS細胞および細胞シートなどを応用した歯周組織再生治療の開発が研究されている。



第6図 今後の歯周組織再生治療の展望

インプラント治療

1. インプラントの単独治療

Brånemark ら²⁾がチタンと骨組織が直接結合すること(オッセオインテグレーション)を発表し、それが現在のインプラント治療の始まりである。初めは無歯顎者を対象とし、手術法は2回法で行われていた。そして、Schroeder ら²¹⁾が1回法のチタンインプラントと骨の結合を報告し、インプラント治療の適応がさらに広がっていった。

2. GBR 法を応用したインプラント治療(第7図)

歯周組織再生(GTR 法)の研究成果を応用し、1980年代後半には遮断膜を用いた骨再生法の研究がさかに行われるようになった。Dahlin ら²²⁾はラットの下顎骨に貫通型の骨欠損を作製し、一方の欠損を遮断膜で被覆し、他方は粘膜骨膜弁で被覆した。その結果、遮断膜で骨欠損を被覆することによって、欠損部の線維性結合組織の侵入が機械的に阻止され、新生骨で満たされた。しかし、他方の欠損は線維性結合組織で満たされていた。この遮断膜を用いた GBR 法の開発によってインプラント治療の適応は広がっていった。さらに、Dahlin ら²³⁾はウサギの両側の脛骨に骨内インプラントを植立し、片側のインプラントのネジ山の一部を故意に露出させた後、その部位を遮断膜で被覆した。一方、反対側は遮断膜を用いず、

粘膜骨膜弁で被覆した。その結果、遮断膜で被覆した群のインプラント体のネジ山は新生骨で完全に覆われていた。そのような研究結果から現在、インプラントを埋入するための歯槽骨が不足している場合、GBR 法を応用している。さらに、骨延長を図る方法や矯正の挺出法によって骨増生を図る方法などがある。

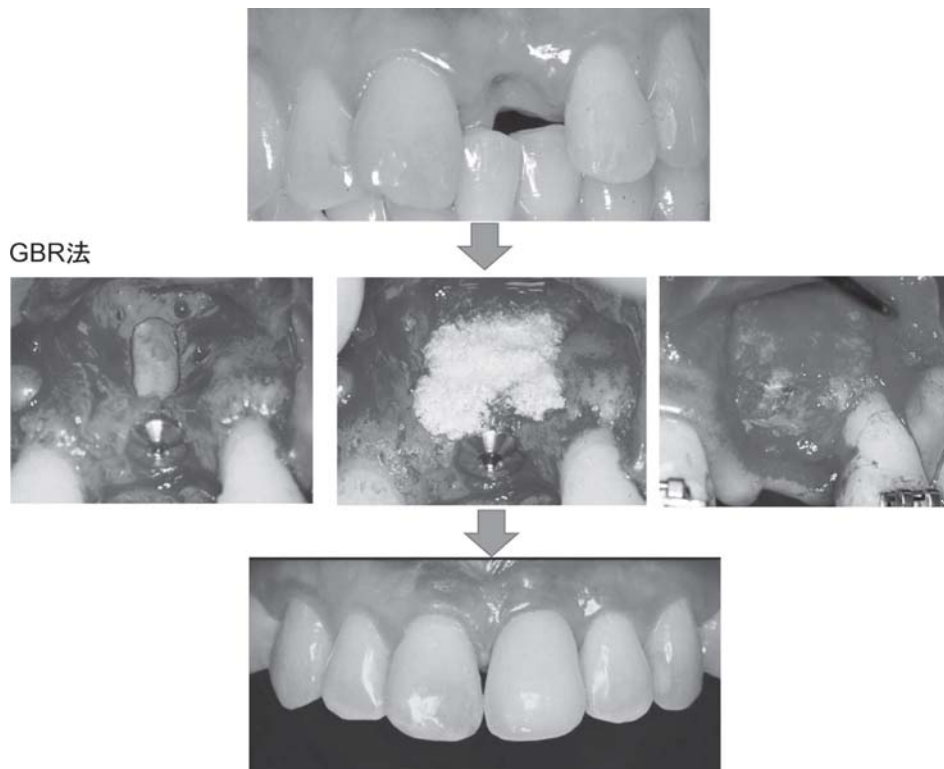
骨増生を図る場合、インプラントを埋入する顎堤の状態によって、インプラントを埋入する時期の選択が異なってくる。具体的には、水平的・垂直的な欠損が 3 mm 以上必要な場合では待時法(段階法)が好ましい。しかし、3 mm 以内の場合は同時法でよいと考えられている²⁴⁾。

3. GBR 法の問題点

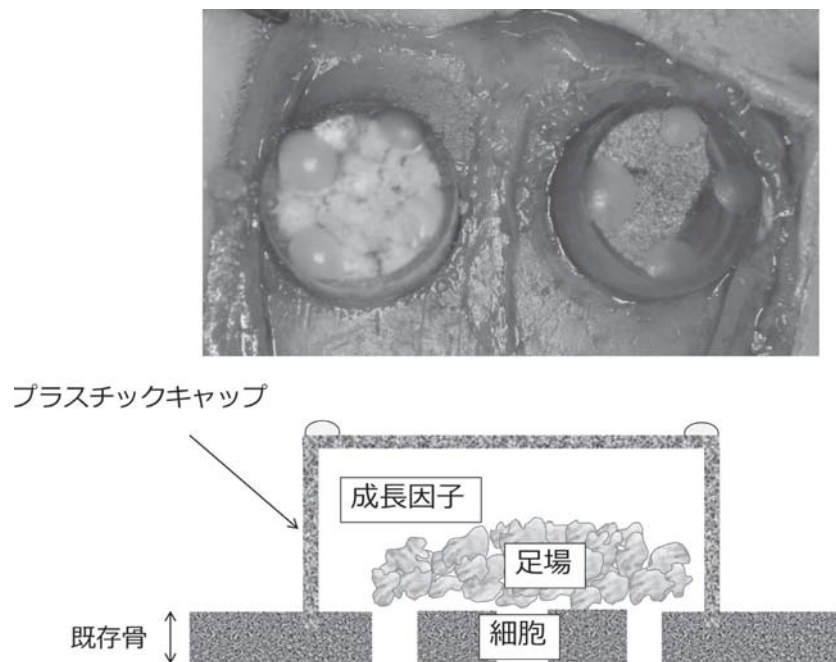
GBR 法も常に安定した結果が得られるのではなく、いくつかの偶発症が起こることがわかってきた。遮断膜の骨増生中の陥没、遮断膜の露出や感染、膜の取り扱いの複雑さ、2 次手術の必要性などが問題点として挙げられ、それを解決するために吸収性膜が応用されるようになった。しかし、常に十分な骨量を獲得することは難しく、とくに、垂直方向への骨増生は困難とされている²⁵⁾。

4. 垂直方向の骨増生(第8図)

これまで挙げられてきた GBR 法の問題点の中で、当講座では垂直方向に骨を獲得するための効果的な方法や材料を検討するために一連の研究を行ってきた²⁶⁾。そこ



第7図 GBR 法を応用したインプラント治療



第8図 垂直方向への骨増生のためのラット GBA モデルとその模式図

でウサギおよびラット頭頂骨に規格化したキャップを用いたGBA(guided bone augmentation)モデルを作製し、再生の3因子である細胞、足場および増殖因子の適切な組み合わせについて検討した。その結果、*in vivo*における垂直方向への効果的な骨増生は、骨髄穿通による細胞の誘導、適切な足場としての骨補填材、さらに、成長因子の組み合わせによって変化することが解明された。今後、それらの因子の具体的な組み合わせやそのメカニズム、新しい材料について研究を進展させていく予定である。

文 献

- 1) 口腔衛生学会(2011)平成23年歯科疾患実態調査報告。第1版, 第1刷, 口腔保健協会, 東京, 34-36.
- 2) Brånemark PI, Adell R, Breine U, Hansson BO, Lindström J, Ohlsson A (1969) Intra-osseous anchorage of dental prostheses. I. Experimental studies. Scand J Plast Reconstr Surg 3, 81-100.
- 3) Caton J, Nyman S, Zander H (1980) Histometric evaluation of periodontal surgery II. Connective tissue attachment levels after four regenerative procedures. J Clin Periodontol 7, 224-231.
- 4) Melcher AH (1976) On the repair potential of periodontal tissues. J Periodontol 47, 256-260.
- 5) Nyman S, Lindhe J, Karring T, Rylander H (1982) New attachment following surgical treatment of human periodontal disease. J Clin Periodontol 9, 290-296.
- 6) Heijl L (1997) Periodontal regeneration with enamel matrix derivative in one human experimental defect. A case report. J Clin Periodontol 24, 693-696.
- 7) Hammarström L, Heijl L, Gestrelus S (1997) Periodontal regeneration in a buccal dehiscence model in monkeys after application of enamel matrix proteins. J Clin Periodontol 24, 669-677.
- 8) 日本歯周病学会(2012)歯周病患者における再生治療のガイドライン。第1版, 第1刷, 医歯薬出版, 8-9.
- 9) Machtei EE(2001)The effect of membrane exposure on the outcome of regenerative procedures in humans: a meta-analysis. J Periodontol 72, 512-516.
- 10) Parrish LC, Miyamoto T, Fong N, Mattson JS, Cerutis DR (2009) Non-bioabsorbable vs. bioabsorbable membrane: assessment of their clinical efficacy in guided tissue regeneration technique. A systematic review. J Oral Sci 51, 383-400.
- 11) Needleman IG, Worthington HV, Giedrys-Leeper E, Tucker RJ. Guided tissue regeneration for periodontal infra-bony defects. Cochrane Database Syst Rev. 2006 Apr 19;(2):CD001724. Review. PubMed PMID: 16625546.
- 12) Takane M, Sato S, Suzuki K, Fukuda T, Asano Y, Honda K, Arai Y, Ito K (2010) Clinical application of cone beam computed tomography for ideal absorbable membrane placement in interproximal bone defects. J Oral Sci 52, 63-69.
- 13) Araújo MG, Lindhe J (1998) GTR treatment of degree III furcation defects following application of enamel matrix proteins. An experimental study in dogs. J Clin Periodontol 25, 524-530.
- 14) Tsitoura E, Tucker R, Suvan J, Laurell L, Cortellini P, Tonetti M (2004) Baseline radiographic defect angle of the intrabony defect as a prognostic indicator in regenerative periodontal surgery with enamel matrix derivative. J Clin Periodontol 31, 643-647.

- 15) Esposito M, Grusovin MG, Papanikolaou N, Coulthard P, Worthington HV. Enamel matrix derivative (Emdogain®) for periodontal tissue regeneration in intrabony defects. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009 doi: 10.1002/14651858.CD003875.
- 16) Trombelli L, Farina R (2008) Clinical outcomes with bioactive agents alone or in combination with grafting or guided tissue regeneration. *J Clin Periodontol* 35 (8 Suppl), 117-135.
- 17) Dragoo MR, Sullivan HC (1973) A clinical and histological evaluation of autogenous iliac bone grafts in humans. I. Wound healing 2 to 8 months. *J Periodontol* 44, 599-613.
- 18) Hiatt WH, Schallhorn RG, Aaronian AJ (1978) The induction of new bone and cementum formation. IV. Microscopic examination of the periodontium following human bone and marrow allograft, autograft and nongraft periodontal regenerative procedures. *J Periodontol* 49, 495-512.
- 19) Kao RT, Nares S, Reynolds MA (2015) Periodontal regeneration - intrabony defects: a systematic review from the AAP Regeneration Workshop. *J Periodontol* 86 (Suppl), S77-104.
- 20) Lin Z, Rios HF, Cochran DL (2015) Emerging regenerative approaches for periodontal reconstruction: a systematic review from the AAP Regeneration Workshop. *J Periodontol* 86 (2 Suppl), S134-152.
- 21) Schroeder A, Pohler O, Sutter F (1976) Tissue reaction to an implant of a titanium hollow cylinder with a titanium surface spray layer. *SSO Schweiz Monatsschr Zahnheilkd* 86, 713-727.
- 22) Dahlin C, Linde A, Gottlow J, Nyman S (1988) Healing of bone defects by guided tissue regeneration. *Plast Reconstr Surg* 81, 672-676.
- 23) Dahlin C, Sennerby L, Lekholm U, Linde A, Nyman S (1989) Generation of new bone around titanium implants using a membrane technique: an experimental study in rabbits. *Int J Oral Maxillofac Implants* 4, 19-25.
- 24) 日本歯周病学会(2008) 歯周病患者におけるインプラント治療の指針. 第1版, 第1刷, 医歯薬出版, 22-23.
- 25) Bernstein S, Cooke J, Fotek P, Wang HL (2006) Vertical bone augmentation: where are we now? *Implant Dent* 15, 219-228.
- 26) 佐藤秀一, 伊藤公一 (2011) 垂直方向への骨増生(私の研究室から). *日本歯科評論* 71, 9-11.