

New Perspectives in the Use of Biomaterials for Periodontal Regeneration

再生療法での生体材料の使用における新たな視点

Federico Ausenda, Giulio Rasperini, Raffaele Acunzo, Angelina Gorbunkova and Giorgio Pagni
Materials 2019, 12, 2197; doi:10.3390/ma12132197

目 的

歯周病は通常、自然の歯列周囲組織(歯肉、結合組織、歯根膜、セメント質、歯槽骨)に影響を与える細菌感染によって引き起こされる一連の炎症状態である。バイオフィーム誘発性歯肉炎、非バイオフィーム誘発性歯肉炎、壊死性歯周炎、歯周炎、全身性疾患関連性歯周炎、歯周組織に影響する全身性疾患または状態、歯周膿瘍および歯内-歯周病変、粘膜歯肉の変形状態は、歯周病の臨床症状の一部である。治療せずに放置すると、歯周組織の支持喪失が時間とともに異なる割合で継続する可能性がある。

これらの症状の有病率は高く、30歳以上の米国成人のほぼ50%が歯周炎の影響を受けている。南ヨーロッパのような世界の他の部分では、歯周病の有病率はさらに高い。Aimettiらによる最近の調査でイタリアのトリノ地域では、人口の75%までが中等度から重度の歯周炎であった。重度の歯周炎は、人類の6番目に多い病気である。歯周病の異なる形態は、異なる病因または寄与因子を有し得るが、それらはすべて臨床的アタッチメントロスをもたらす。歯周治療の初期段階が完了すると、病因および寄与因子はコントロールされ、歯周炎は長く続かないが、歯周組織の構造の破壊は改善されないまま残る。この時点で、臨床医は、長期にわたる歯周病の進行によって引き起こされた組織の改善を治療することになる。組織破壊による変形には、水平的骨欠損、骨縁下(垂直的)欠損、分岐部欠損、および/または歯肉退縮(REC)が含まれる。歯周治療の第2段階(手術段階)の目的は、疾患に寄与する口腔衛生手技の改善や疾患によって引き起こされる変形を改善することで疾患の再発の可能性を下げ、最適な口腔衛生環境に戻すことである。

垂直骨欠損は、1つ、2つ、または3つの骨壁またはこれらの組み合わせに囲まれた歯周欠損として定義されている。分岐部欠損は、分岐部内の病理学的吸収として現れる場合がある。第1段階の歯周治療後の継続的な骨縁下(垂直的)および分岐部の欠損は、歯の喪失のリスクを高め、患者の機能と審美性に悪影響を及ぼす。歯周組織を修復/再生するために、さまざまな治療法が調査されている。再生療法の目標は、重度骨吸収した歯にアタッチメントを獲得し、深いポケットを減らし、歯肉退縮を安定させることである。

このレビューの目的は、再生療法における生体材料の使用に関する科学的および臨床的基礎を提示することである。

再生療法と生体材料

歯周病がアタッチメントロスに起こしている場合、歯根膜(PDL)と束状骨(線維骨)が吸収され、歯垢が根面に見られる。歯垢・歯石が除去されると、歯周ポケットが治癒し、長い上皮性付着が形成される。歯周治療のオプションには、SRP、オープンフラップデブリードマン(OFD)、メンブレンによる組織誘導(GTR)、骨移植、および生物学的活性材料の使用がある。臨床研究では、メンブレンと生体材料の併用は、臨床的アタッチメントレベル(CAL)の獲得とポケット深さ(PPD)の低

減を OFD 単独と比較してより効果的であることが示されている。Murphy and Gunsolley および Needleman による 2 つのシステマティックレビューおよびメタ分析では、GTR で治療した垂直骨欠損は CAL 上昇、PPD 減少、REC 増加が OFD 単独よりも有利であった。別のシステマティックレビューでは、Tmbmbelli は OFD 単独より GTR による欠損部治療の効果が高く、CAL および PPD の良好な変化を発見した。これらのレビューは、生体材料の使用の大きな利点を強調しているが、研究間のばらつきと臨床的評価の困難さも強調できる。

再生療法は、以前に罹患した歯根表面にセメント質、歯根膜、歯槽骨などの支持組織を新たに形成することを目的とする。失われた歯周組織構造の改善は、様々な組織の反応によって達成される。Murray, Hurley, Boyne, Melcher, and Nyman and Karring の研究は、歯周治療の生物学的原理の発見を助けた。Melcher は、歯周組織の手術後の歯根表面の細胞の再増殖が、付着の性質そして形態を決定する考えを提案した。手術・バイオフィルムの除去後、歯根表面は上皮細胞、結合組織の細胞、骨細胞、および歯根膜細胞によって再増殖される。Melcher の考えは、骨欠損部で最初に上皮細胞によって集団化することである。Nyman and Karring は、歯周組織再生能力を実証した。彼らは、フラップと歯根の間にミリポアフィルター(Millipore filter)を配置し、歯周組織再生の最初のケースを実施した。新しいセメント質、歯根膜、および骨が歯根の表面の周囲で再生されることが、ヒトで初めて示された。彼らの結論は、選択的細胞浸潤を通して、創傷部に存在する細胞が最初に空間を占める組織のタイプを最初に決定したということであった。この見解により、技術と材料からメンブレンとして利用され、望ましくない細胞が創傷にアクセスするのを防ぎながら、同時に望んだ細胞が創傷空間にアクセスできるようになり、現在の組織誘導再生法(GTR)に至る。数年後、GTR の概念はインプラントの骨の再生にも適用された。Buser は頭字語から GBR を作った。GTR の概念は広く普及しており、再生療法の生物学的原理を説明するために何人かの著者によって、いまだ利用されている。さらなる研究により、競争理論から血餅の安定性に焦点が移された。Wikesjo の研究では、血餅と歯根の間に接着が存在する限り、上皮細胞は血餅と歯根表面の間を移動し、歯周組織が再生することが示めされた。言い換えれば、競争理論はあるが、最初の細胞は、メンブレンを使用しなくても、常に欠損部を移動できる。この典型的な例は、抜歯窩修復である。このモデルは徹底的に研究および評価されている。臨床環境においても、上皮は抜歯窩を容易に移動することができず、通常軟組織の代わりに骨で満たされている。Cardaropoli の研究は、肉芽組織が血餅を置換し始めてから上皮が抜歯窩上を移動し始めても、肉芽組織が到達したレベルを超えないことを示した。同じことはおそらく歯周組織欠損にも当てはまる。血餅が安定しており、歯の可動性が低い場合、上皮は肉芽組織が形成されるのを待ってから欠損部に移動し始める。この概念を念頭に置いて、軟組織を可能な限り保存するために、外科技術は大きなフラップから小さなフラップへと変化してきた。軟組織を保存し、フラップの可動性を可能な限り制限することを目的とした低侵襲手術により、より良い臨床結果が見られた。乳頭保存フラップは、1985 年にタケイによって最初に導入され、その後 Cortellini によって修正された。次の 10 年で、単一のフラップを使用する外科的アプローチが開発され、最近では、再生療法の可能性を広げるために、歯周形成外科および再生療法から学んだ概念を組み合わせた外科的解決策が記載されている。大きなフラップからますます低侵襲的なものに移行する再生療法のテクニクの進化により、複数の生体材料を利用できる可能性が開かれたが、一方で使用が制限されたものもある。

歯周組織の再生に使用されている生体材料の主な種類は次のとおり:メンブレン、移植材料、生物学的活性材料、そして最近では3D の立体的足場である。

メンブレン

メンブレンは 2 つの主な目的で使用される。最初の 1 つは、競合理論に従って、軟組織と硬組織の間に壁を作ること。最近の概念を踏まえて、これをどのように修正する必要があるか、また

は必要としないかについてはすでに説明した。2 つ目は、軟組織にかかる外力を下層の移植材から分散させ、移植材の安定性を高める膜の機械的能力である。膜は、望ましくない上皮細胞を排除し、適切な細胞(すなわち、歯根膜細胞、骨細胞、および/またはセメント芽細胞)にスペースを与え、血餅の安定性を高める。それらの機能は、再生療法の結果をよくするため基礎となる組織をサポートおよび安定化することでもある。

Millipore フィルターを使用した最初のテストに続いて、非吸収性の e-PTFE 膜が、チタン補強材の有無にかかわらず開発された。これらの膜は、必要な限り、最適な移植片の安定化を可能にした。

しかし、非吸収性膜の除去のために 2 回目の外科的介入を必要とし、フラップを開け、再生療法の可能性を減らした。その後2回目の処置の必要性がなく、フラップを開く可能性を減らし、そのような合併症によって生じる失敗を抑える吸収性膜が開発された。さらに最近では、PTFE 技術の進化により、膜への開放によって生じる失敗が軽減され、骨および組織の再生における非吸収性膜の使用の改変がおきた。

以下に、最も一般的に使用される非吸収性および吸収性膜とその生物学的特性のリストを載せる。

Classification:

1. Nonresorbable
 - a. Cellulose acetate
 - b. Expanded polytetrafluoroethylene (e-PTFE) with or without titanium reinforcement
 - c. Dense polytetrafluoroethylene (d-PTFE)
 - d. Titanium-reinforced high-density polytetrafluoroethylene (Ti-d-PTFE)
2. Resorbable
 - a. Natural
 - b. Synthetic

非吸収性: 歴史的に、GTR に使用された最初の膜は、酢酸セルロース (Millipore®) で作られたバクテリアフィルターである。しかし、臨床応用が不十分なため、e-PTFE 膜が開発され、第 1 世代の実証済み臨床研究で再生療法に使用された。合成ポリマーの e-PTFE は、組織内部の成長を可能にする多孔質構造を持っている。PTFE は、高い引張応力で膨張し、多孔質の微細構造を形成する。e-PTFE の特徴は、生体適合性と、宿主および微生物による酵素分解に対する耐性である。非多孔性合成ポリマーは d-PTFE であり、組織内部の成長を誘発しない。

単独で使用され、微粒子移植材と一緒に使用されないメンブレンは、軟組織からの圧迫力により膜の圧縮および/または欠損空間への崩壊にさらされる可能性がある。より広いスペースのメンテナンスを必要とする場合、より硬い構造が必要となる。これらの課題を克服するには、チタン強化高密度ポリテトラフルオロエチレン (Ti-d-PTFE) または e-PTFE の 2 つの層の間に含まれたチタンフレームワークを使用する。チタンの一体化により、高い強度と剛性を備えた非吸収性の生体適合性材料が提供され、機械的安定性を高め、腐食に耐性を持ち、より大きな空間を維持し、崩壊を防ぐ目的がある。e-PTFE の非吸収性膜は、動物実験および臨床研究での成功から使用されており、再生療法のエビデンスとなっている。これらの材料は、周囲の組織と一体化することはない。再生療法として構造的な補助は与えているが、膜を回収するために 2 回目の再手術が必要である。2 回目の手術は欠損部位の罹患率のリスクを高め、再生した組織は医原性損傷および細菌汚染の影響を受けやすくなる。治癒中に膜が時期尚早に露出されると、軟組織の合併症(裂開および感染)の発生率が増加する。口腔内微生物にさらされると、e-PTFE 膜の多孔質表面は急速に定着し、感染のリスクが高まり、膜が除去され再生が中断される。これらの理由から、臨床研究と臨床医は吸収性膜に移行した。

吸収性: 非吸収性の欠点の改善のために、生分解性の特性を持つメンブレンが進化した。吸収性メンブレンは、ポリ乳酸やポリグリコール酸などの天然コラーゲン(天然)または脂肪族ポリエステル(合成)から製造される。

天然の吸収性メンブレンは、ヒトまたは動物の組織からのコラーゲンで作られている。コラーゲン膜は、歯根膜線維芽細胞および歯肉線維芽細胞の良好な組織と一体化し、高速に血管新生、止血、および走化性を可能にする。非吸収性メンブレンを超える主な利点は、追加手術を必要としないため、患者の罹患率、時間、およびコストが減少することである。Johns と Wang の研究は、後に Schlegel の発見によっても検証されたが、確認されたコラーゲン膜は免疫原性を欠いているため、異物反応を引き起こさない。非吸収性膜とは異なり、コラーゲン膜は粘膜裂開の場合に自然治癒を促す。露出したコラーゲンは、二次的な創傷閉鎖を通じてゆっくりと上皮化し、感染、追加の外科的介入、および再生組織の損傷のリスクを減らす。

コラーゲン膜には機械的特性が乏しいという限界があり、空間維持能力が失われやすい。吸収性膜が直面する主な障害は、吸収時間と劣化の程度が予測不可能なことである。コラーゲン膜の吸収は、材料源(ウシ、ブタ、ヒト)およびコラーゲンのオリゴペプチドおよびアミノ酸分子への分解速度に依存する。コラーゲン膜は、コラゲナーゼ/プロテアーゼおよびマクロファージ/多形核白血球由来酵素および細菌プロテアーゼによる酵素分解により吸収される。吸収性膜の材料に応じて、分解のタイミングによっては創傷治癒プロセスよりも速くなる可能性があり、バリアの安定性が低下し、望ましくない上皮細胞の早期介入を引き起こす。

さまざまな生物学的、化学的、および酵素的プロセスが開発され、架橋構造によるコラーゲン膜の分解を長引かせられている。最も一般的に使用されるのは化学的アレグルタルアルデヒド、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド、ポリエポキシ、ジフェニルホスホリル化アジドがある。複数の動物および臨床研究で、著者らは、架橋度が高いほどコラーゲン膜の分解速度が遅くなると結論付けた。ただし、架橋コラーゲン膜には注意が必要で、架橋技術であるグルタルアルデヒド技術は、分解中に細胞毒性残留物を残すことが報告されている。

知りたいのは、吸収性膜にとって理想的な分解時間である。Bottino らは膜の吸収性または非吸収性に関係なく、劣化せずに少なくとも 4~6 週間機能する必要があることを示めた。吸収性膜は取り外す必要がないので、空間維持能力をより長く維持するほど良いといえる。一方、Wikesjo の研究では、ほとんど初めの数週間で結果が決まることを示した。

最初の 24 時間で安定した血餅ができ、数日で肉芽組織に置き換わる。骨基質は肉芽組織を 2~4 週間で完全に置き換える。骨基質は、最初に束状骨(線維性骨)に、次に層板骨に成熟する。この見識はいくつかの実験的研究から、数週間後に膜の役割が制限される可能性があり、さらに膜の持続性がフラップ側からの血流を低下させ、成熟段階の速度を低下させる可能性がある。

生体移植材

今日、多くの骨移植材料が臨床医に利用され、再生療法や骨造成を達成するために使用されている。米国だけでも、ほぼ 150 種類の骨移植片が市場で入手可能となっている。再生療法のための硬組織置換材料は、4 つのカテゴリーのいずれかに分類される。自家骨、凍結乾燥骨同種移植片(FDBA)や脱灰凍結乾燥骨同種移植片(DFDBA)などの同種他家骨代替物、異種他家骨代替物、人工材料(alloplastic)。臨床的には、これらの材料は、軟組織が欠損部に介入するのを防ぎ、血餅を安定させて骨形成を促進するのに使用される。

自家骨は、同じ個人のドナー部位から採取され、別の部位に移植される。自家骨は、足場として作用し、骨伝導性、骨誘導性、および骨形成特性(osteoconductive, osteoinductive, and osteogenic properties)を有するため、ゴールドスタンダードと見なされてきた。組織適合性の潜在的な合併症はない。その使用は、垂直骨欠損を埋め、欠損領域の骨を再生するために研究されている。口腔内では、通常、上顎結節、下顎枝、レトロモラーパッド、またはオトガイ結節からスクレ

一パーで周囲の歯槽骨から採取する。再生療法に必要な骨は限られているため、通常、余分な部位はとらない。生物学的利点は、第2のドナー部位から骨を採取する生物学的コストと比較されるため、その使用は現在あまり普及しておらず、罹患率が高くなり、手術時間が長くなり、移植片汚染のリスクが上がる。さらに、その置換率は予測できない。

同種他家骨代替材料(Allogeneic bone)とは、異なる遺伝子を持つ(同じ種の人)のドナーに由来し、異なる形式がある:FFBA、FDBA、およびDFDBA。これらは移植片を採取するための2か所目の手術部位が必要であるという欠点を克服し、必要に応じて大量に使用できるため、患者の罹患率が低下する。同種代替骨は、良好な骨誘導能力をもつ。

- DFDBA は、限られた骨誘導能力を示す。それは、cortical wedge、cortical chips、cortical granules、cancellous powders prepared as froze、freeze dried、mineralized、demineralized bone(皮質くさび、皮質片、皮質顆粒、凍結、凍結乾燥、石灰化および脱灰された骨)として調製された海綿状粉末として存在する。
- FFBA は、すべての同種他家移植片材料の中で最高の骨伝導性および骨誘導性の可能性をもつが、病気のリスクがあるため、すでに使用されていない。抗原性を低下させるために、同種骨の凍結および乾燥プロセスが実行される。
- FDBA は骨伝導性であり、自家骨移植片と混合して、骨形成能を高めるための最良の組み合わせであると考えられている。凍結乾燥プロセスは、免疫認識に影響する移植片粒子表面上のヒト白血球抗原の3D形態をゆがめる。

FDBA は DFDBA よりもゆっくり吸収される。DFDBA は、骨形成タンパク質(BMP)の発現を伴う骨誘導の可能性がある。一部の著者は、DFDBA が骨誘導特性を持っていると述べているが、骨に完全に置換するのは遅い。

異種他骨代替材料は、受容側の種とは異なる種に由来するものである。再生療法に利用可能な異種骨は、ウシ、ブタ、またはウマ起源のものである。同種骨移植片のように、患者に自家骨採取の必要がなく、罹患率を減らす。これらの生体材料は、水酸化ナトリウムを利用した熱および化学的処理により、除タンパクおよび脱灰プロセスを経て、使用される。これらのプロセスは、牛海綿状脳症(狂牛病:BSE)やクロイツフェルト・ヤコブ病などの疾患の原因となる可能性のあるプリオンの除去に対して有効ではないかもしれない。これらの理由により、これらの材料を生産する主要産業のいくつかは、これらの病気が発見されたことがない国の動物のみを利用している。この病気のキャリアとして機能するプリオンは、骨髄組織に見られる。そのため、骨髄組織から遠く離れた組織のみが使用されている。除タンパクプロセスの後、残っているのはリン酸カルシウムと炭酸カルシウムでできたミネラル成分で、アパタイト結晶でできた網状構造。これが、血餅の安定化と骨の添加を助ける。多くの会社で、材料のぬれ性と表面特性に影響を与えるさまざまな製造プロセスを使用している。異種移植片は、通常、顆粒サイズが異なる皮質または海綿状の粒子またはブロックとしてみられる。それらは、良好な骨伝導特性と遅い吸収率を持っている。長期の組織学的分析により、処置後3年後から16年後までの異種粒子の痕跡がみられる。

人工骨代替材料は、再生療法のための移植材料である。それらは、感染のリスクをもたらさず、容易に入手でき、生体適合性があり、骨伝導特性を有する合成製品。それらは、いくつかの異なる材料で作成する。

- バイオセラミックは、無機骨成分と同様の構造を持っている。吸収性/非吸収性ヒドロキシアパタイトは生物学的に不活性で生体適合性がある。フィラーとして作用し、骨形成に寄与せず、吸収速度が遅い。
- β -TCP は、6~9か月で完全に吸収され、新しい骨に置換される。
- バイオガラス材料は、ガラス質のセラミック、酸化亜鉛、酸化カルシウムでできており、骨伝導特性もあるが、ほとんど吸収されない。
- Biocoral allografts(サンゴ由来人工材料)のほとんどは、アルゴナイトまたは純粋な炭酸カル

文献紹介

シウム、ストロンチウム、フッ化物、マグネシウム、ナトリウム、カリウムの形の炭酸カルシウムでできている。Biocoral は骨伝導体であり、添加と置換の両方で骨の成長を可能にする。
・ポリ乳酸ポリマーも再生療法に使用できる。これは生体適合性および生分解性(吸収性)である。バイオ製品は潜在的に毒性はあるが、危険な影響がないほど少量である。

移植可能な生体材料が非常に多いことを考えると、臨床医は最良の選択に迷うかもしれない。骨誘導性を保持する可能性のある DFDBA を除き、ほとんどのグラフト材料は、骨伝導性を介して機能を発揮する。現代の歯周病学では、通常、自家骨は再生療法に最適な移植材ではない。なぜなら、その採取には新たな手術部位が必要であり、その吸収率は予測できないからである。同種他家骨代替物、FDBA、および DFDBA は、ゴールドスタンダードと見なされる。通常、FDBA は DFDBA よりもゆっくりと吸収される。これらの同種材料は、第二手術部位を必要とせず、血餅を安定させ、軟組織が欠損部の崩壊を防ぐことにより、再生を促進する。同じ性質は、異種他家骨移植材料にもいえる。それらは、骨伝導性材料として機能し、血餅の安定化と組織化のための足場を提供し、第二手術部位を必要とせず、遅い吸収率が特徴である。実際、処置後 16 年経過した時点での移植材の存在を示す痕跡がある。個人または宗教上の理由で一部の患者は、異種または同種の材料の利用を拒否する場合がある。この制限を克服するための選択肢は、人工移植材料の使用である。これらは、骨伝導を促進し、ゆっくり吸収される。

異種または人工材料の利用は「真の」再生をもたらさないと主張するかもしれないが、それは数年後には非吸収性移植片粒子の組織学的証拠であり続けるだろう。これらの意味で、再生を達成するには、自家または同種移植材料のみを使用する必要がある。しかし、臨床的観点からは、異種または人工材料のオプションを使用しても、再生を成功させることができる。

生物学的薬剤

骨伝導特性を利用するために、膜および骨格移植材料が使用されてきた。骨誘導を刺激するいくつかの生物学的薬剤が研究されている。再生における成長因子と分化因子の使用の背景にある概念は、1960 年代後半の Marshall R. Urist による研究に基づいているが、1980 年代後半から 1990 年代初めになって初めて成長因子の使用が、再生の直接テストされ始めた。最新の技術のおかげで、元の分子の濃度を数千倍または数百倍増加させる成長因子がある。イニシャル rh が分子の名前の前に見つかった場合、それは組換え (r) 技術がそのタンパク質のヒト (h) バージョンを増幅するために使用されたことを意味する。今日、硬組織および軟組織を再生するための口腔内での使用について、いくつかの成長因子が調査されている。このレビューの目的のために、米国食品医薬品局によってクリアされた成長因子にのみ焦点が置かれる。

- ・アメロジェニン: 最も広く使用されている生物製剤の 1 つは、エナメルマトリックス誘導体 (EMD) である。1990 年代後半に初めて市場に導入され、再生を刺激して、新しい骨、歯根膜、セメント質を形成するために使用されるブタ胎児アメロジェニン抽出物である。EMD は、歯の形成中の歯周組織に似せたものだと考えられている。臨床的および組織学的研究により、EMD は、歯周病によって影響を受けた歯の歯周組織を再生することが実証されている。いくつかの臨床研究では、EMD の使用による大きな臨床的な改善は見られなかったが、分岐部および垂直骨欠損の両方で EMD の使用による再生の証拠がある。システマティックレビューで、Esposito は EMD が CAL を 1.1 mm 大幅に改善し、PPD を 0.9 mm 減少したことを発見した。
- ・血小板由来成長因子 (Platelet-derived growth factor): 組換えヒト血小板由来成長因子 (rh-PDGF) は、垂直骨欠損および歯肉退縮の治療に使用する。それは組換え DNA 技術で製造され、骨芽細胞、セメント芽細胞、および歯根膜細胞に対しての細胞分裂促進および走化性がある。キャリア (β -PorDFDBA) と組み合わせた臨床使用が調査されており、臨床的に良好な結果がでている。Nevins は、垂直骨欠損における rh-PDGF と DFBA の使用をテストしたヒ

ト研究で、コントロールグループと比較してテストグループで CAL が 6.17mm、PPD が 6.42 mm、X 線画像の骨が 2.14 mm 改善したことを発見した。rh-PDGF を、濃度 0.3mg / mL、1.0mg/mL、コントロールとして β -TCP を使用したテストを行った。外科処置 3 か月後、低濃度の rh-PDGF を投与されたグループの方が、 β -TCP グループよりも CAL の増加と骨が増加した。Darby と Morris はシステマティックレビューを実施し、rh-PDGF と β -TCP をキャリアとして使用してから 6 か月後に、CAL と X 線画像の改善の両方がテストグループに有利であることを発見した。

- **骨形成タンパク質 (BMP)**: 歯周分野で最も一般的に研究されている BMP は、BMP-2 および BMP-7 である。それらは、骨芽細胞に歯根膜細胞分化を刺激し、石灰化組織マーカーの発現を増加させる能力があるため、骨誘導能をもつ。RhBMP-2 は、キャリアとしてのコラーゲンスポンジとともに、臼歯領域および大きな欠損での抜歯窩保存術に使用されている。垂直性および根分岐部欠損における利用は成功しているが、アンキローシスおよび根吸収も言われている。RhBMP-2 は、サイナスの造成に使用した場合に良好な結果を示し、移植骨と自家骨の骨の質と量が類似していることを示唆する組織学的データを示した。rhBMP-2 を自家骨と組み合わせて使用すると、細胞活性がさらに向上する。BMP-7 は、サイナスの造成で骨の成長を刺激するためにコラーゲンスポンジで提供されることが研究されている。除タンパクした骨のみとの使用を比較した研究では、対照群で著明に高い量の新生骨があった。すべての BMP が同じように機能するわけではない。Wikesjo は犬モデルで rhBMP-2 と rhBMP-12 を比較し、rhBMP-2 はより強固な骨形成をもたらしたが、歯周靭帯は根面に平行に走っていた。rhBMP-12 は、垂直方向の線維の走行を示した。BMP は良好な可能性を秘めているようで、抜歯窩保存またはサイナスの造成のための骨移植の代替として利用できる。適応、投与量、およびキャリアの最適化を理解するには、より多くの証拠が必要である。
- **RhFGF- 2**: RhFGF-2 は FGF ファミリーのタンパク質。生体内で骨形成を促進することが示されている。動物モデルでは、FGF-2 の局所投与により、対照部位と比較してクラス II 分岐部欠損における再生が大幅に増加した。ヒトでは、FGF-2 の使用が北村らによって調査された。彼らの調査の結果は、異なる濃度で投与された FGF-2 治療部位の骨の割合が、溶媒のみと比較して 36 週間で明らかに大きく、有害な影響がないことを示した。現在、FGF-2 の効果的で適切な投与量については、さらによく理解する必要がある。
- **テリパラチドホルモン**: 副甲状腺ホルモン (PTH) の最初の 34 アミノ酸で構成される生物薬剤。骨粗鬆症の治療によく使用される。歯根膜細胞の生存とオステオプロテゲリンの発現に効果があることが示されている。テリパラチド PTH およびビタミン D サプリメントの毎日の注射と一緒に垂直骨欠損の外科的治療は、臨床アタッチメントレベルの増加を示す。インプラント埋入後、試験グループがテリパラチドの毎日の注射を受けた調査で、治療グループは、コントロールグループと比較して、骨膜と髄質部分でより高い骨とインプラントの接触を示した。現在、この生物学的因子はいくつかの良好な短期効果を示すが、その臨床応用をよりよく理解するためには、より大きくより長い調査が必要である。
- **血小板濃縮物 (Platelet concentrates)**: 血小板は止血と成長因子に不可欠である。血小板のアルファ顆粒には、血小板由来成長因子 (PDGF)、血管内皮成長因子 (VEGF)、インスリン様成長因子 (IGF)、およびトランスフォーミング成長因子ベータ (TGF- β) が含まれる。多血小板血漿 (PRP)、純粋多血小板血漿 (P-PRP)、白血球と多血小板血漿 (L-PRP)、多血小板フィブリン (PRF) などの異なる血小板濃縮液が歯周病分野で使用されている。これらの生物製剤の使用は、サイナス造成処置における結合組織の代替材料として、および再生療法のメンブレンとして調査されている。CTG の代替材料として、または GTR のメンブレンの代替材料として退縮被覆に使用した場合、臨床結果は従来の治療法よりも優れていないことがわかった。研究デザイン、濃度、技術、および結果の大きなばらつきにより、データを比較して結論に達

することは困難であった。血小板濃縮物は、軟組織の治癒にプラスの効果がみられおり、間接的に骨の成長にも効果があることが示されている。血小板濃縮物の生物学的メカニズムとその臨床使用を理解するには、さらなる研究が必要である。さまざまな成長因子および/またはシグナル伝達分子が再生に利用できる。

EMD などのこれらのエージェントの一部は、何十年も使用されている。他のものはまだ比較的新しく、その作用メカニズムはまだ完全に理解されていない。EMDは確かに、再生において最も日常的に使用される生物学的薬剤である。生物学的メカニズム、長期的効果、およびこれらの薬剤の適切なキャリアと理想的な濃度の利用をよりよく理解するには、より基礎的な科学と臨床研究が必要である。

3D scaffold

失われた歯周構造を再生するのは、欠損部の解剖学的構造によって制限され、その可能性は欠損角(defect angle)および骨壁の数に比例する。臨床医にとっての最大の臨床的課題は、多くの場合、受け手と移植材との密接な適合である。この困難を克服するため、CT 撮影によって評価された欠損部に正確に適合するために、新しいプリントできる生体材料が研究されている。このタイプの技術は、数年前から利用できるが、日常業務ではまだ一般的ではない。これは、3D scaffold のマクロ構造が正確に密接する必要があるだけでなく、その内部の微細構造も、血管新生、隣接組織からの細胞移動、および栄養素の拡散から組織が移植片の内側で再生を引き起こす。これらの特性により生体疑似薬(biomimetics)が定義され、接着、細胞増殖、細胞分化が新しい組織の形成につながる。最適な生体疑似薬は、足場を構成する材料の特性、特に材料の疎水性/親水性、表面の粗さ、表面構造、多孔性に関係するタンパク質の表面吸収を通じて得られる。

口腔および歯周組織の再生に最適な材料は、ヒドロゲル、ナノ線維性の scaffold、ナノ/マイクロスフェア(nano/micro spheres)、およびマルチ相スキャホールド(multiphase scaffolds)である。歯周組織では、異なる組織(骨、歯根膜、セメント質)を再生する必要があるため、後者が最も適切であると思われる。3D scaffold には複数の生成方法が存在する。従来の技術は次のとおり。粒子浸出、ガス発泡、凍結乾燥、相分離、線維メッシュ/線維結合、熔融成形、溶液キャストイング(Particle leaching, gas foaming, freeze drying, phase separation, fiber meshes/fiber bonding, melt molding, and solution casting)。これらの主な欠点は、寸法、形状、相互性、および内部細孔の位置の均一性をコントロールできないことである。エレクトロスピニング(electro-spinning)や自己組織化などの方法はこの問題を解決するが、複雑であり、十分な最終的な機械的安定性を与えない。ラピッドプロトタイプング(rapid prototyping)としても知られるソリッドフリーフォーム技術(solid free-form technique)は、最も適切なものと思われる。これは、熔融堆積モデリング(fused deposition modeling)、選択的レーザー焼結(selective laser sintering)、またはステレオリソグラフィ(stereolithography)を介して行うことができ、人工ポリマー、セラミック、金属などの材料と互換性がある。

これらの生体材料の最近の使用は、新しい骨と新しい歯根膜を再生するために調査されている。歯周組織では、治療する必要のある欠損部を分析した後、3D scaffold をカスタムメイドする。骨再生用にデザインされた足場の構成要素は、ポリカプロラクトンでできており、成長因子の挿入を可能にする連絡孔を備えた小柱内部構造を持っている。足場の成分は、ポリ乳酸-ポリグリコール酸で作られており、線維の沈着を可能にする構造を備えた円柱形のマイクロチャンネルを備えている。ヒトの歯根膜の厚さの 250 ミクロンの厚さを持っている。ポリ乳酸-ポリグリコール酸はすぐに吸収されるが、ポリカプロラクトンは吸収に 1 年以上かかる。欠損に対する移植片の適応の精度は、平均で 96%の適応率を持っている。異なる動物モデルでこの材料を使用すると、骨および歯周組織の再生が成功することが示されている。

今日、ヒトでのこの技術の使用に関する1件の報告がある。歯周炎患者の左下犬歯近心頬側の解剖学的に好ましくない歯周欠損部を治療するために、3D scaffold が使用された。3D scaffold は、吸収性ポリ乳酸ピンを使用して安定化され、rh-PDGFと患者自身の血液混ぜて使用した。移植片は12か月間とどまり、13か月目に移植片の一部が露出し、軟組織に穴が開き、足場の感染症が起きた。足場の除去が必要であり、これにより、足場の残留ポリカプロラクトン部分と接触する新しい骨の小さな部分の存在を示す組織学的分析が可能になった。この実験から学んだ教訓は、ポリカプロラクトンの吸収率は、他の部位よりも口腔内の方が長いということ。将来的には、吸収速度が速い材料を評価するか、ポリカプロラクトンをチタンスクリュー(インプラント)などの長持ちするデバイスで安定化する必要がある。

手術手技と生体材料

再生療法の誕生以来、外科技術とフラップデザインの進化とともに、生体材料の使用が進化してきた。当初、メンブレンと骨移植片の利用と一緒にエクステンドフラップの組み合わせは治療選択となっていた。その後、歯間乳頭保存が臨床医の焦点になった。Takei によって最初に導入され、次に Cortellini によって修正された乳頭保存フラップは、歯間部組織を保存して創傷治癒を促進し、二次治癒のリスクを最小限に抑える目的で開発された。より最近では、歯肉乳頭を深く広い骨内欠損部に完全に保存するために、乳頭全体の保存フラップ(EPP)のような新しい技術が開発された。臨床的には、侵襲性を最小限に抑える血餅の安定化を促進するために、フラップの可動性を低下させる目的で切開をデザインする必要があることが明らかになった。これらの概念は、1990年代半ばに Harrel と Rees によって最初に適用され、その後、Cortellini などの低侵襲手術技術(MIST)とその修正した、修正型低侵襲手術技術(M-MIST)および Trombelli のシングルフラップアプローチ(SFA)など他の研究者によってさまざまな方法が開発された。伝統的に、再生療法は常に欠損部の解剖学的構造により制限されてきた。今日、歯周形成を達成する試みにおいてこれらの制限を克服しようとするために、歯周形成外科から概念を借用する外科技術(soft tissue wall technique など)が提案されている。Fig.1 は、歯周再生のためのフラップデザインの進化をまとめたものである。

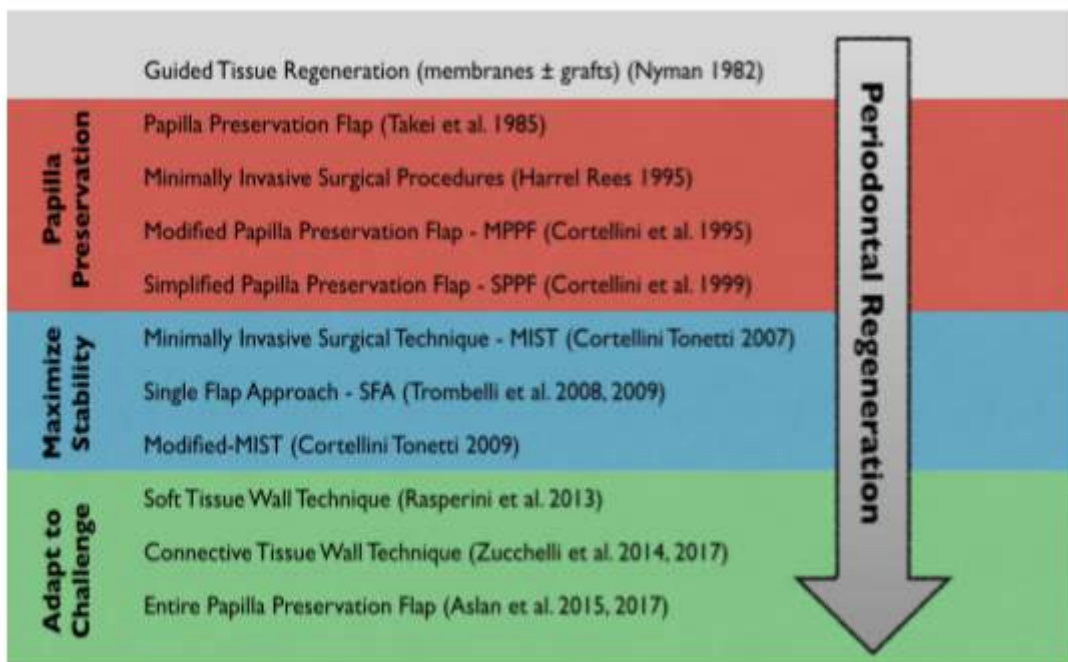


Figure 1. Evolution of flap designs for periodontal regeneration in relation to biological and clinical concepts.

この多数の異なる外科的テクニック、切開デザイン、および縫合テクニックは、開業医の間で混画像・文書・情報について複製や無断転載・複製を一切禁じます。
Copyright (C) 5-D Japan All Rights Reserved.

文献紹介

乱を引き起こす可能性がある。Fig.2 と Fig.3 は、それぞれ切開デザインと縫合テクニックを視覚的に説明することを目的とする。

その結果、GTRを介してのみ再生療法を達成することができ、メンブレンと骨移植片の利用はもはや真実ではないという伝統的な教義はもはやない。今日では、非外科的段階に大きな関心が寄せられており、外科技術と生体材料を使用して軟組織を支え、欠損部への崩壊を防ぎ、血餅を安定させている。欠損タイプに応じた外科技術と生体材料を図に示す。

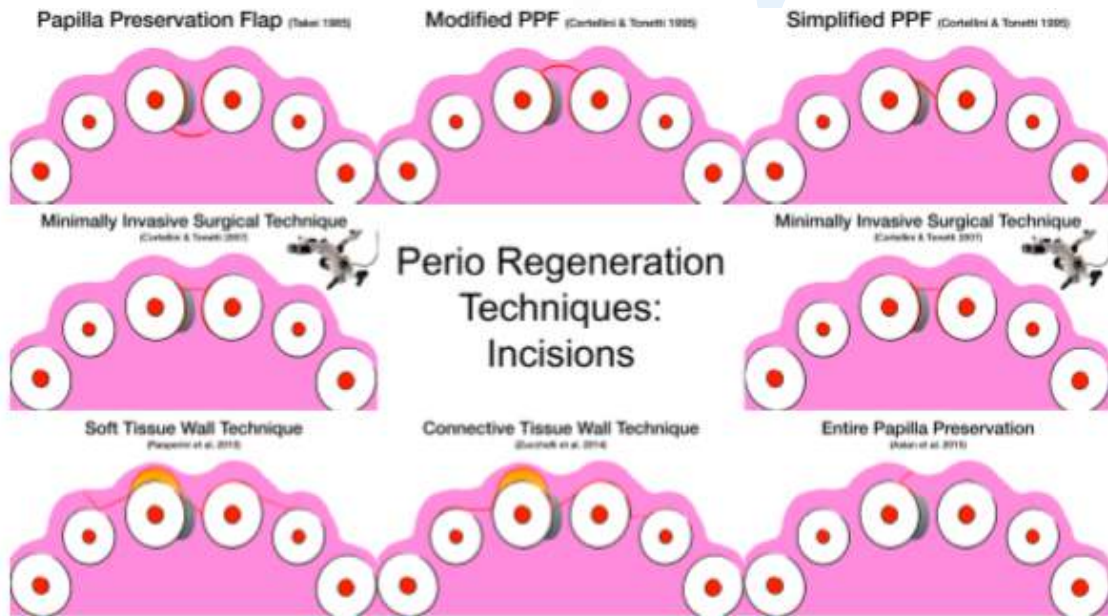


Figure 2. Visual representation of the surgical incisions according to surgical technique.

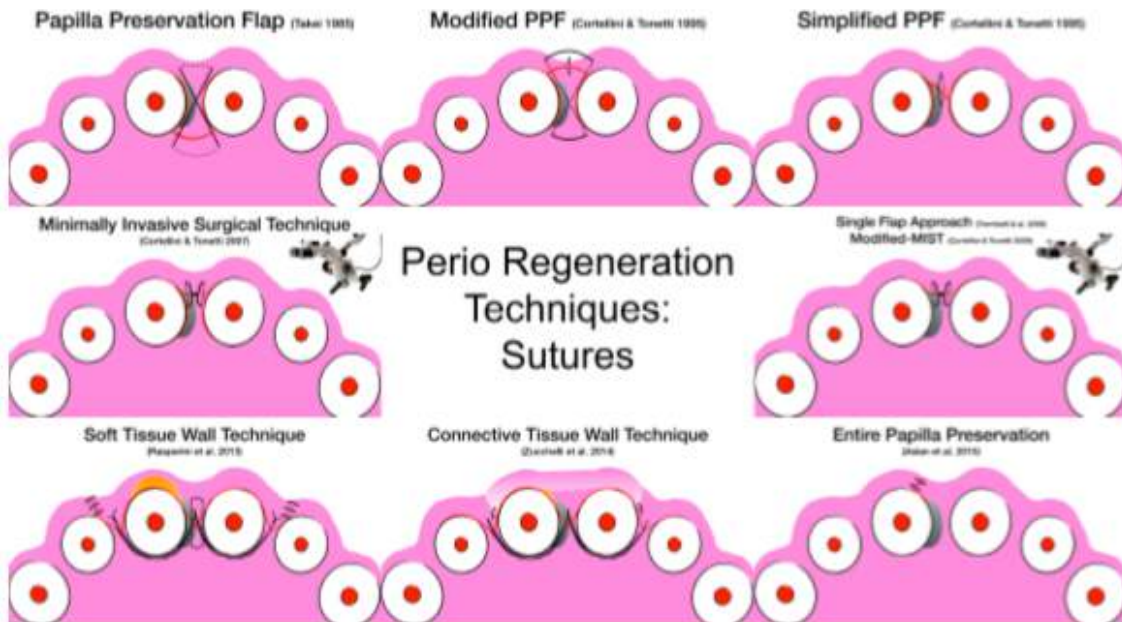


Figure 3. Visual representation of the suturing technique according to surgical technique.

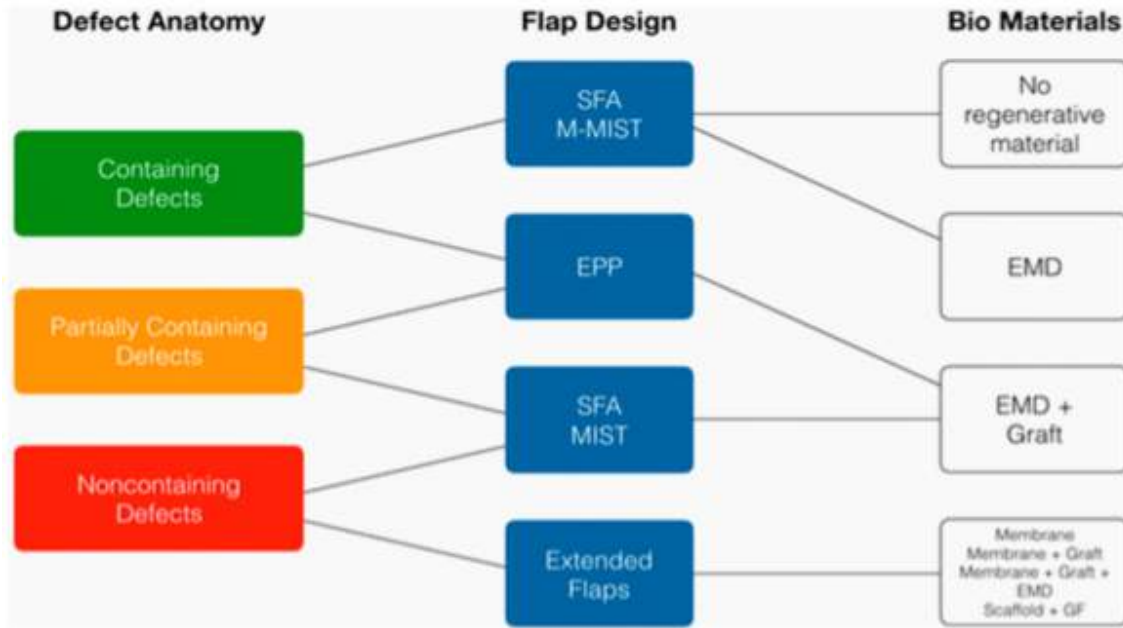


Figure 4. Choice of flap design and biomaterials according to defect morphology. SFA: Single flap approach, M-MIST: Modified minimally invasive surgical technique, EPP: Entire papilla preservation, MIST: Minimally invasive surgical technique.

考 察

今日、多くの生体材料が再生に使用できる。研究者の関心と企業からの支援により、膨大な量の臨床的および前臨床的研究を毎日実施することができる。ただし、全体として最良のメンブレン、最良の骨移植片、または最良の生物学的薬剤が何かを述べることはできない。各々の欠損が各々の課題を表しているだけであり、どの生体材料の組み合わせがどんな解剖学的構造による再生療法に最高の性能を提供するかのコセンサスはない。

再生療法は、新しい歯槽骨、新しいセメント質、および機能的に方向付けられた新しい歯根膜の形成として定義される。しかし、修復は、根の表面に垂直ではなく平行に走る長い接合部上皮または歯周靭帯線維をもたらす治癒メカニズムである。伝統的に、再生療法の最初の時代と組織再生誘導の概念の開発以来、多くの臨床医と研究者は、真の再生は骨移植と上皮排除を可能にするメンブレンの使用によってのみ達成できると考えている。実際には、必ずしもそうではないが、GTR 処置の臨床結果は、CAL の増加、PPD の減少、および欠損部の充填という臨床的観点から非常に成功している可能性はあるが、組織学的証拠は不足している。Stavropoulos と coworkers によるヒトの臨床研究で示されているように、ウシ骨移植片と生体吸収性膜を使用して GTR で治療した歯周欠損部は、臨床的観点から正常に治癒したが、歯の組織学的分析では、新しい骨と新しいセメント質であるが、垂直ではなく歯の表面に平行に走るコラーゲン線維があるため、完全な真の歯周再生ではなく、部分的な再生のみを示している。多くの臨床的に成功した再生療法の結果は、欠損の最も歯冠側組織の再生と歯根側組織の修復である。

これらの所見を考えると、上皮の排除(GTR)の概念を再検討する必要がある。これは、上記のような抜歯窩治癒モデルによっても示唆されている。組織学的所見の質に関係なく、患者および開業医に関係するのは臨床的歯周組織の再生であり、これは、検診に通う患者と熟練した歯周治療医との強い関係性の結果として達成することができる。高レベルの口腔衛生と炎症の完全なコントロールが必要だが、再生の可能性は依然として欠損部の解剖学的構造によって定義されている。多くの場合、これは実際、ヒトの頭蓋骨または手術中の両方で困難になる可能性がある。再生療

法の進化が大きなフラップから最小侵襲性のものへ移行するにつれて、生体材料の重要性は大きな欠損では依然として重要だが、小さな垂直骨欠損ではそれほど重要ではない。特に、メンブレンの必要性は、低侵襲な手術で治療するとき、もはやそれほど重要ではない。

フラップが非常に限られている低侵襲技術は、すばらしい結果を示している。成長因子の使用に伴うカスタムメイドの 3D scaffold の開発は、毎日の臨床応用にはまだ十分に利用できないが、非常に有望であり、欠損部の解剖学構造によって定義されたものを超えて再生できる可能性がある。ただし、多くの臨床研究で結果が改善されていることが示されているため、臨床医はこれらの所見を判断する際に注意する必要があるが、これらの臨床研究の背後にある治癒プロセスは十分に理解されていないままである。

結	論
---	---

歯周組織の再生は、異なる概念、哲学、生体材料を通じて進化してきた。臨床結果の改善は心強いが、組織再生の背後にあるメカニズムの完全な理解の欠如は、新しい基礎科学モデルの開発を必要とする。しかし、歯周治療の本当の目標は何か、つまり患者の生活の質を損なうことがないように、最も効率的な方法で患者の歯の機能、健康、審美性を保つことを常に念頭に置くことが重要である。

藤田裕允、船登彰芳