

特別寄稿

歯周組織再生の過去, 現在, 未来 The past, the present and the future about the regeneration of the periodontium

上野 和之

岩手医科大学歯学部歯科保存学第二講座

(受付: 2002年2月23日)

(受理: 2002年2月25日)

はじめに

歯周病の直接の病因が歯垢内の細菌によることが解明され, ブラッシングによって病変の進行を抑制できることが広く知られるようになってからまだ半世紀に満たない。この頃から歯周組織の再生に関する形態的研究が盛んになると共に, 本邦においても歯槽膿漏症から慢性辺縁性歯周炎に, また日本歯槽膿漏学会から日本歯周病学会に名称が変更された。この間, 歯周組織の再生に関する研究面は, 歯周組織を構成する歯肉, 歯根膜, セメント質, 歯槽骨個々の研究から, これら4者による組織複合体の研究として行われるようになった。いずれも再生の原点としての新付着 (new attachment) (註1) を追究したものであるが, 初期には骨組織に目を向けたものが主流であった。本来, 再生とは損傷組織や修復組織が再構築される現象であり, 組織が喪失後に同一組織によって元通りになることをいう。したがって, 構造と機能の回復が不可欠な条件であり, 機能が回復しない修復とは基本的に異なる。歯周病学で論じられる再生は機能の回復は得られても, 構造の回復の

点では, 生理的再生を主体とした部分再生と云わざるを得ない。歯周組織の再生に関する研究は21世紀に向かって飛躍的な発展を遂げているが, 臨床面では再生 (regeneration) という言葉の重みに阻まれ, 現在, 人工歯根 (インプラント) に活路を見い出そうする感がないでもない。ここでは著者の試みた過去40年間における実験面と臨床面での研究を主体に, 歯周組織再生の過去, 現在, 未来について触れてみたい。

歯槽骨の再生

歯を支持する中軸としての歯槽骨再生に関する研究は移植法として古くから行われており, 自家骨, 他家骨などヒト骨組織から, 異種無機骨, 生体材料としての人工骨まで多岐にわたっている。しかしながら, いずれも歯周組織複合体の再生という点では難がある。自家骨移植は Nabers と O'Leary (1965)¹⁾ 以来多くの臨床家によって試みられ, 有効, 無効, あるいは欠損骨壁数で異なるなど結果はまちまちであり, 歯周組織の再生や結合組織性の新付着を決定づける証拠は明らかではない。歯周組織は欠損骨壁

The past, the present and the future about the regeneration of the periodontium.

Kazuyuki UYENO

Department of periodontology, School of Dentistry, Iwate Medical University,
1-3-27 Chuo-dori, Morioka, Iwate 020-8505, Japan

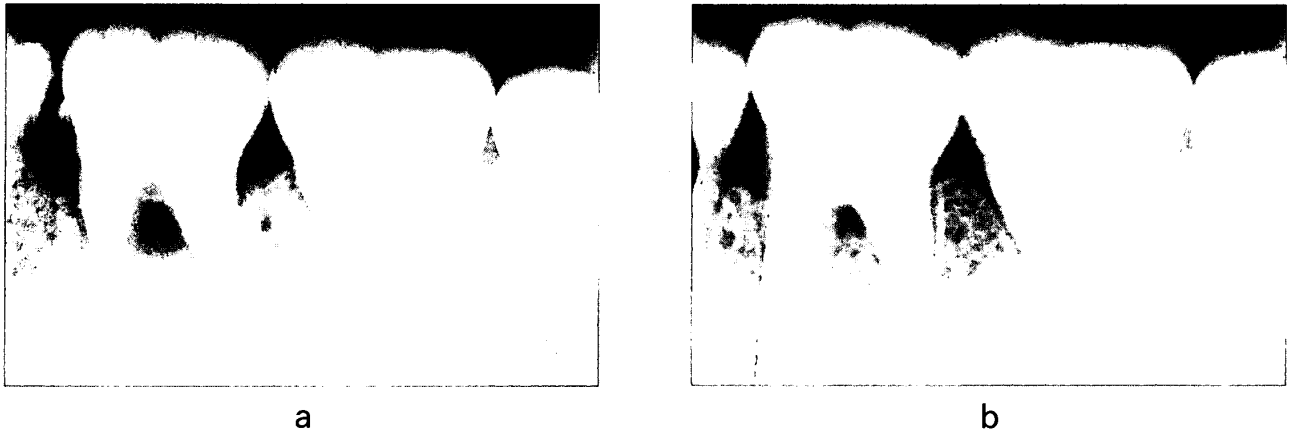


Fig. 1. Regeneration of alveolar bone after flap operation. 21 year-old female.

a : preoperation.

b : 6 months after operation

数によっては骨再生が期待できることは実験的にも認められているが、骨組織の量的な増加が主体で、結合組織性付着の獲得は少ないのが特徴である²⁾。臨床的にも骨再生は骨欠損形態や年齢によって可成りの期待がもてる (Fig. 1) が、ヒトでは付着の様相を組織学的に確認できないのが欠点である。1968年の Schallhorn³⁾ 以降、腸骨から摘出した造血骨髄の自家移植も試みられ、骨組織の形成は著しいが、歯根膜線維の埋入を伴うセメント形成は明らかではなく、加えて骨性癒着や歯根吸収なども生じており、再生と云うよりも過形成に近い。他家骨移植も、1968年の Hurt のイヌによる凍結乾燥骨の実験⁴⁾以来、ヒトでも凍結乾燥骨髄や脱灰凍結乾燥骨髄などが1985年頃まで行われているが、新付着という見地では必ずしも良好な結果は得られていない。

生体材料としての人工骨は、1975年の Nery ら⁵⁾のイヌにおける β -3 リン酸カルシウム (以下 TCP) の有用性から1980年代に入ってから臨床でも多く試みられるようになり、1984年にアメリカ歯科医師会 (ADA) がハイドロキシアパタイト (以下 HAP) と TCP は骨欠損部を補うのに有用な材料である⁶⁾としてから本邦でも広く用いられるようになっていく。HAP は非吸収性、TCP は吸収性であり、骨形成能や骨誘導能はないが、共に骨欠損内に新生された骨組織と結合することから、骨伝導能をもつことは実

験的にも確認されている⁷⁾ (Fig. 2)。HAP は臨床的にも骨欠損部に新生された骨組織と結合し、硬組織量を増大させる利点をもつが、露出骨面との癒着や再発時における顆粒の遊離、さらには歯質の吸収など、取り扱い上の問題は残っている (Fig. 3)。吸収性の TCP についても吸収までに長期を要することや、吸収時における組織反応などは明確にされておらず、臨床的使用は現在むしろ少なくなっている。近年、骨の新生を目的とした骨形成タンパク (bone morphogenetic protein 以下 BMP) が開発され、実験面で有用性が指摘されている。BMP は骨形成の見地では造血骨髄と同様に有効であるが、新付着の再現という点では確認されておらず、日常の歯周治療臨床で広く有用性を認められるには至っていない。

歯肉の再生

歯肉はその生来有する角化能から他の口腔粘膜とは形態学的特性を異にしており、発生学的にみれば歯の萌出に伴う歯槽突起の形成によって、その骨組織の外層を被覆するように形成される。歯槽突起を機械的に歯冠側に牽引することによって骨量と歯肉量の拡大する試みは矯正歯科の治療にも応用されており、実験的にも廃用性萎縮に伴う歯周組織の変化として古くから確認されている^{8,9)} (Fig. 4)。これらの現象は咬合機能を喪失して挺出したヒト歯周組織にもみ

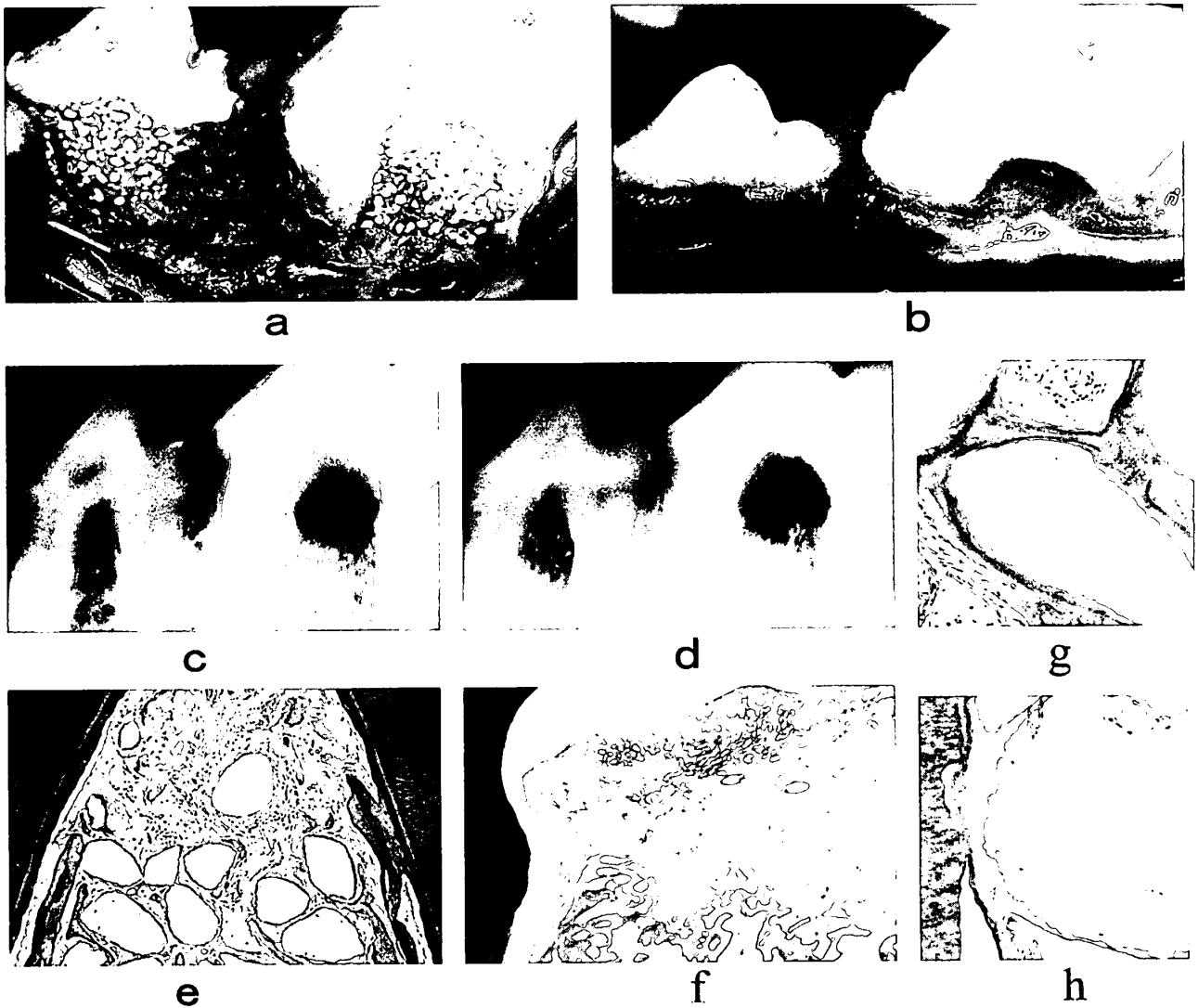


Fig. 2. Hydroxylapatite(HAP) implants into furcal bone defect and bone lesion in beagles.

- a : macroscopic finding at the operation.
left : artificially created bone defect. right : artificially created furcal bone lesion.
- b : macroscopic findings at the 8 weeks after HAP implants.
- c : radiographic findings at the preoperation status.
left : artificially created bone defect.
right : artificially created furcal lesion.
- d : radiographic findings at the 8 weeks after HAP implants.
- e : histological appearance in created bone defect.
- f : histological appearance in furcal bone lesion.
- g : bone formation around HAP particles.
- h : osseous adhesion between HAP and cementum.

られ、歯槽骨の形成に加えて歯肉の新生が生じるため、治療では咬合関係を重視して行う必要がある。人為的な歯槽突起の形成に伴う歯肉量の拡大を萌出後の歯周組織に生じさせるためには、歯周病変や歯髓病変などの介在を排除する必要があり、歯周病変による多くの歯肉喪失例に適用させることは容易ではない。また、咬合

機能の喪失によって挺出歯の歯肉や歯槽骨に量的な拡大をはかっても、歯根膜には明白な萎縮が生じており、歯周組織個々の再生は必ずしも関連のない現象であることを示している。

歯肉再生への最短距離は歯肉移植であり、1963年に Bjorn¹⁰⁾が、1966年に Nabersが報告¹¹⁾して以来(註2)臨床では広く試みられて

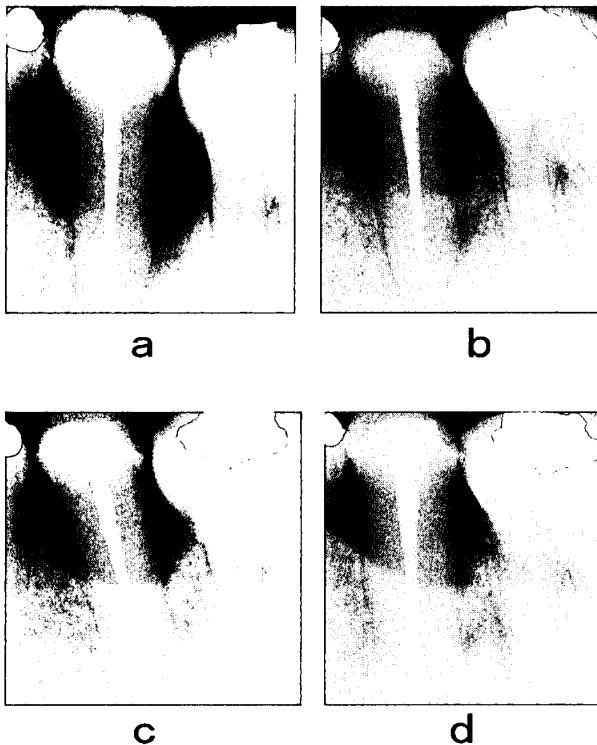


Fig. 3. Healing after implant of HAP particles in periodontal patient.
Vertical bone resorption at the left lower 2nd premolar, 47 year-old female.
a : preoperation.
b : 2 months after implants.
c : 3 years after.
d : recurrence at the 5 years after.

いる。歯肉移植は付着歯肉の幅の拡大と露出歯根の被覆を目的として行われた。しかし、通常骨膜面への移植は移植片と周囲組織間に明瞭な境界が残る審美面の問題があり、露出歯根面への移植は良好な結果が得られないことから目的は露出の進行の防止にあると結論づけられていた¹²⁾。前者については、骨面上への移植によって改善することが動物実験¹³⁾ (Fig. 5) や臨床例¹⁴⁾ (Fig. 6) から立証されたが、歯根を被覆する骨量が少ない際には裂開や開窓などの骨喪失を惹起する欠点が指摘されている。一方、後者については、遊離結合組織移植として1974年にEdelによって紹介され¹⁵⁾、1980年代に入ってからLangerとLanger¹⁶⁾、Nelson¹⁷⁾らによって改良され、審美面ではある程度の改善を見だしているが、再発時における深いポケット形成や歯根吸収などの問題は依然として介在する。遊離歯肉移植による歯肉退縮部の改

善には限界があるが、歯肉歯槽粘膜境の開窓部における遊離歯肉移植のみでも良好な結果が得られることがある (Fig. 7)。

組織複合体としての再生

新付着は上皮の根尖側移動の抑制と歯根膜細胞の歯冠側移動の亢進に関連するために、上皮の歯根側への移動を遅延させるための種々な方策が試みられている。1976年にRegisterとBurdick¹⁸⁾は露出根面へのクエン酸処理による歯肉線維の付着の可能性を示唆し、その後クエン酸処理^{19, 20, 21)}に加えて、フィブロネクチンやテトラサイクリンとの併用なども試みられているが、明らかな新付着効果は得られていない。また、新付着の再現は歯根膜に近接した部位に限定する²²⁾ことや、セメント質形成のない歯肉線維の根面の付着は歯根吸収を惹起するなどの欠点もあり、広く臨床に応用されるには至っていない。

歯周組織再生に歯根膜細胞が関与することは抜去歯の再植によっても知られている。動物実験によって、新鮮な抜去歯根を顎骨に作製した骨窩洞に移植すると歯周組織が再構築される一方、歯根膜の消失した部位では骨性癒着が生じること (Fig. 8)、また歯根膜のない保存歯根は新鮮な抜去歯窩に移植しても早期に骨性癒着を生じ、骨に置換されることも確認されている²³⁾。歯根膜細胞の重要性から歯根膜細胞の培養も試みられているが、実験動物における歯根膜細胞の培養は必ずしも容易ではない。

個々の歯周組織は異なった遺伝子表現型をもち、歯根膜の再生は歯根膜自身によってのみ生じるという1976年のMelcherの概念²⁴⁾に基づいて歯周治療にGuided Tissue Regeneration法 (組織誘導再生法, 以下GTR) が取り入れられるようになった。これは新付着を促すために歯根面に膜をお置くことによって上皮の根尖側移動を抑制し、歯周組織に残存する歯根膜細胞を歯冠側誘導に誘導する方法である。当初はいろいろな試みがなされたが、1980年にミリポア・フィルターが用いられるようになり、有用

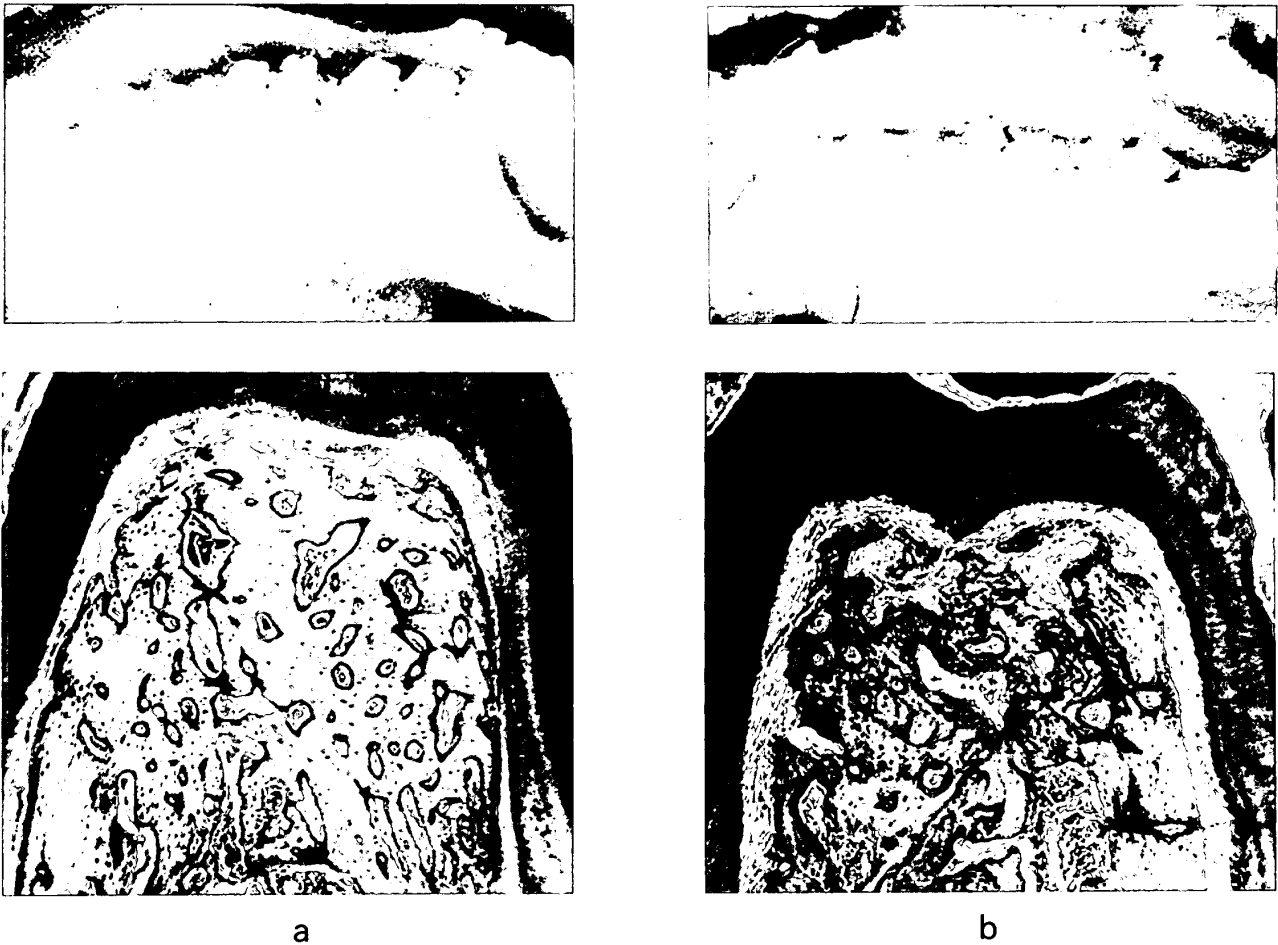


Fig. 4. Periodontal changes at the 6 months after loss of occlusal function in rat.

- a : disuse atrophy of periodontium in non-occlusion side.
 - upper : extension of attached gingiva associated with tooth elongation.
 - lower : new bone formation without remodelling, and atrophy of periodontal membrane with loss of functional arrangement of periodontal fibers.
- b : physiologic changes in functional side.
 - upper : moderate to severe attrition of occlusal planes.
 - lower : bone remodelling and functional arrangement of periodontal fibers.

性が論じられた^{25, 26)}。しかし、非吸収性の膜は除去のための再手術が必要であることから、現在ではポリ乳酸主体の吸収性膜も用いられている。GTRは実験的には良好な結果が多いが、臨床的には骨吸収形態や欠損部位によって効果は一様ではない。同様に新付着を獲得するための材料として、数年前からブタ歯胚から抽出したエナメル蛋白（エムドゲイン）が開発されている。しかし、材料が動物歯胚から抽出した非加熱製剤であったため治験段階の昨年末に自主的に回収され、新たに加熱製剤として本年4月に認可申請を得られる予定とのことであるが、その効果については今後の臨床治験を待たなければ

ならない。

歯根再植から人工歯根へ

歯周組織再生に関するこれまでの手法は、臨床的には必ずしも良好な結果を得ていないこともあって、とくに歯周病臨床では人工歯根、すなわちインプラントにその活路を見い出しており、2000年に日本歯周病学会と共催されたAAPでは如実にその傾向が現れていた。詳細については紙数の都合で省略するが、本邦においても日常の歯科臨床でインプラントが試みられるようになって20年以上になる。当初は線維と親和性の強い人口サファイヤ（BCS体）と骨

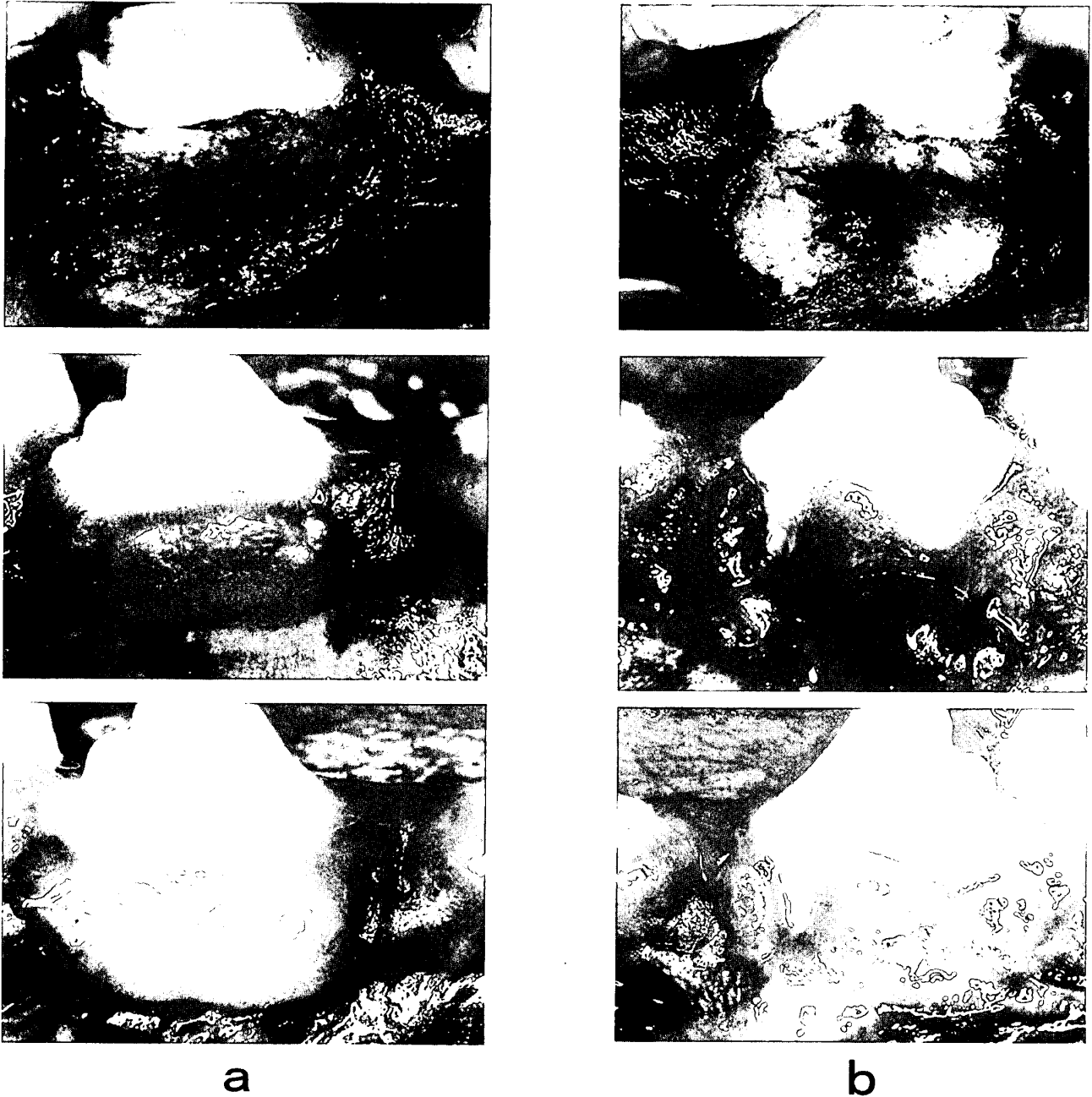


Fig. 5. Free gingival graft on the bed with/ without periosta at premolar region in beagle.

a : gingival graft on the bed of periosteal retention.

upper : graft bed with periosteum.

middle : 4 weeks after operation.

lower : 10 weeks after operation.

b : gingival graft on the bed of bone denudation.

upper : graft bed without periosteum.

middle : 4 weeks after operation.

lower : 10 weeks after operation.

との親和性の強い（HAP 体）が主流であった。抜歯窩に残存する少量の歯根膜細胞の活用をはかるために両インプラント体を新鮮抜歯窩に移植し、咀嚼力に相当する持続的な刺激を加えた動物実験によると、両インプラント材とも抜歯

窩では治癒が速やかに行われることが判明した。BSC 体では骨組織との間に密な歯根膜様線維が介在すること、移植後数週で移植相当部の顎骨外側に代償性の骨形成が生じること、スクリー状の凹部に骨組織が埋入するが経時的に

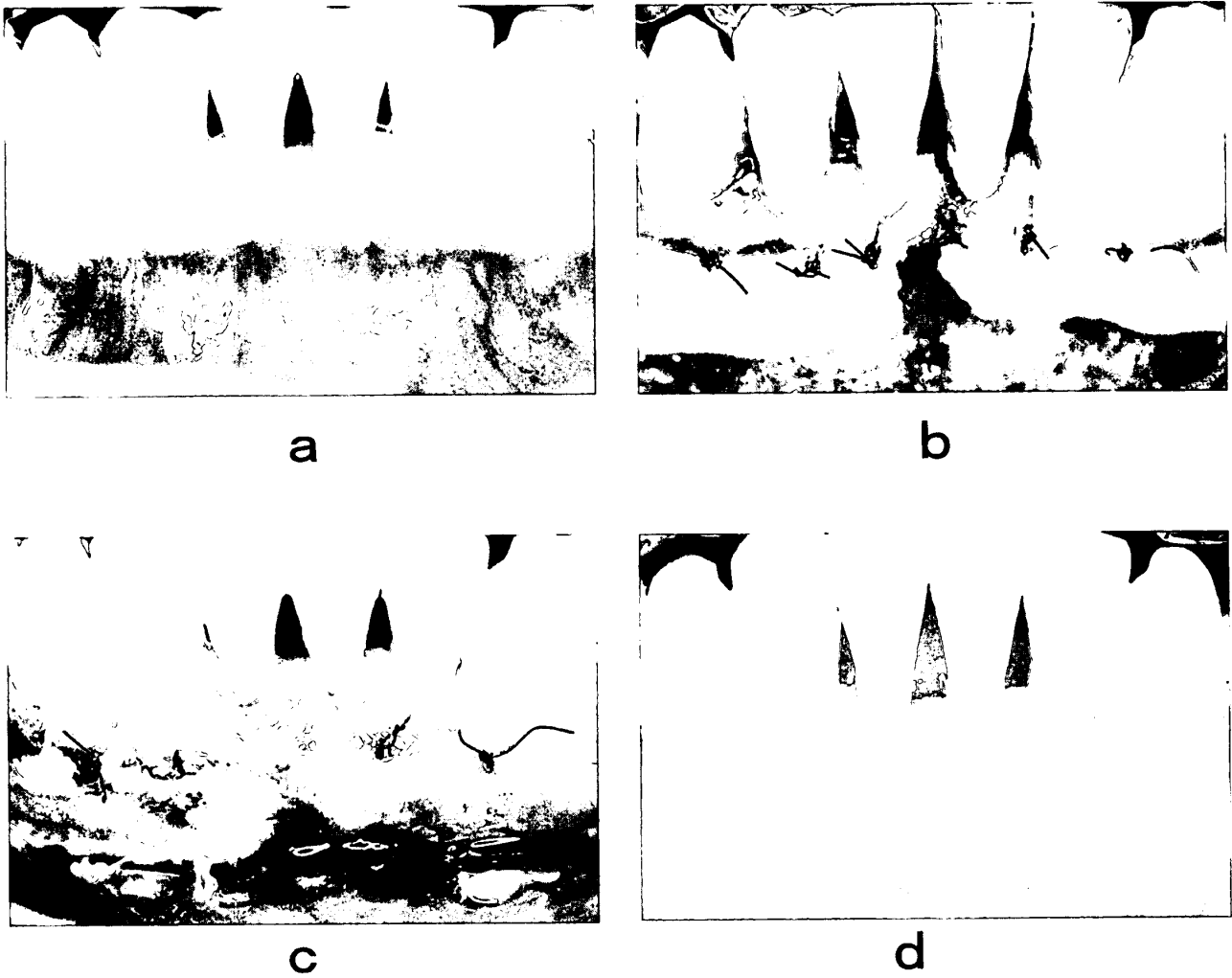


Fig. 6. Free gingival graft in periodontal patient. The periosteal retention bed at the left side, and the bone denudation bed at the right side.

- a : preoperation
- b : at the operation
- c : one week after the operation.
- d : 6 months after the operation.

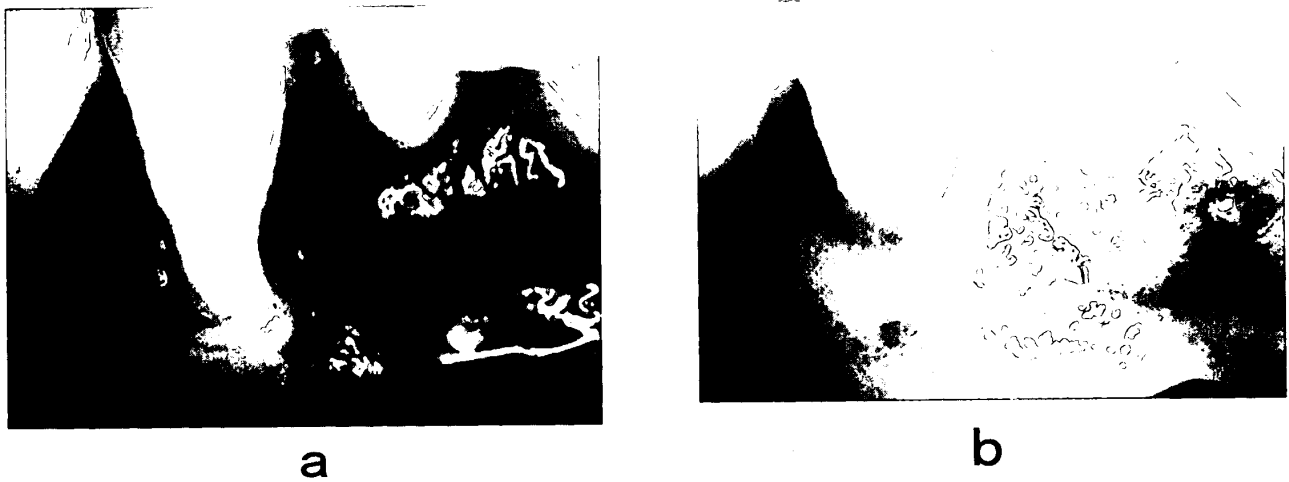


Fig. 7. Coverage of denuded root surface by gingival graft at mucogingival fenestration. 33 year-old female.

- a : preoperation.
- b : 6 months after operation.

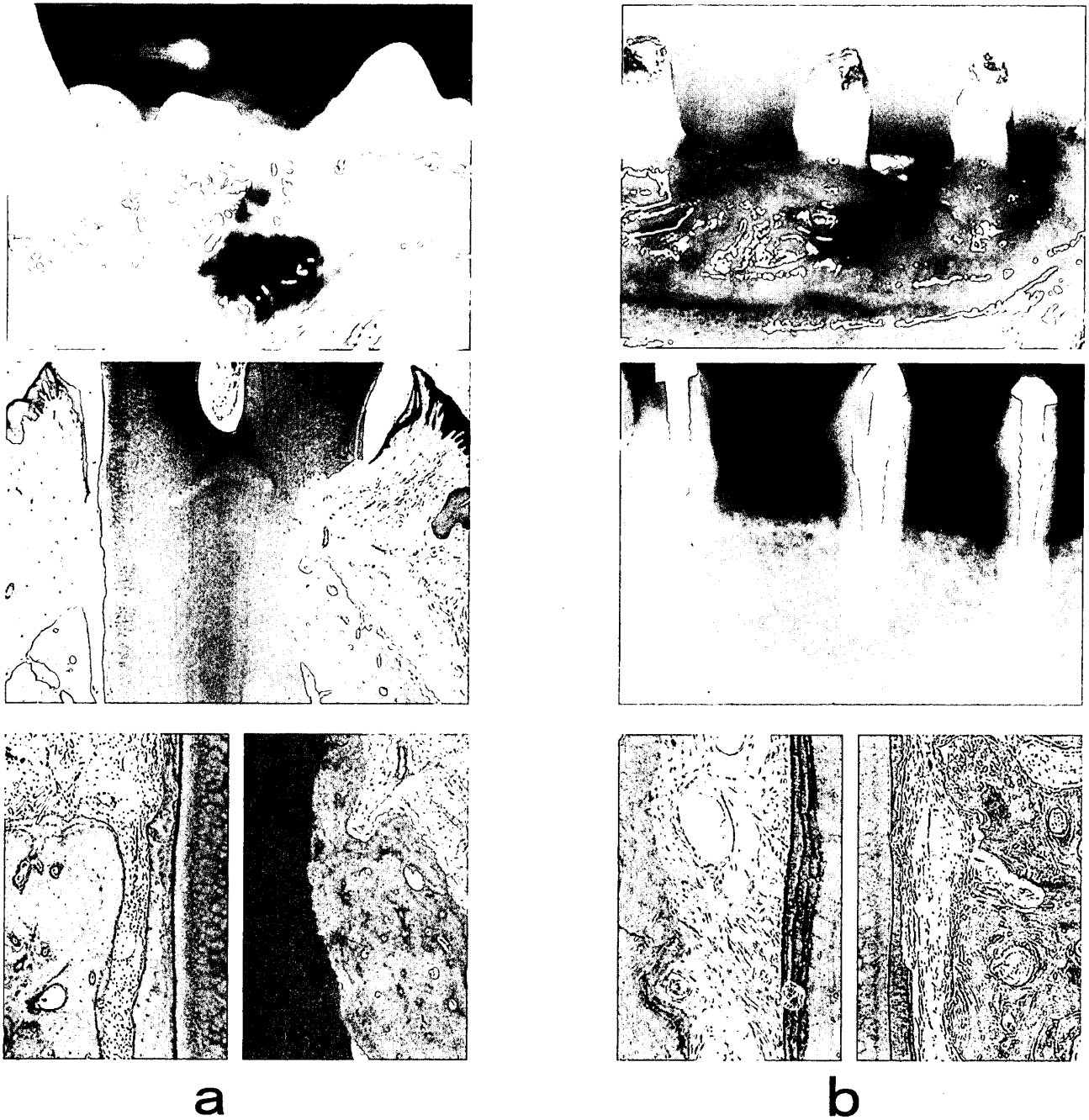


Fig. 8. Transplantation of the tooth with periodontal membrane into created bone cavity in beagles.
 a : 4 weeks after the transplant.
 upper: macroscopic findings.
 middle: histological findings.
 lower: normal attachment apparatus in the left side, and osseous adhesion in the right side.
 b : 6 months after the replantation.
 upper : macroscopic findings.
 middle : histological findings.
 lower : functional arrangement of periodontal fibers partly showing root resorption.

骨面は平坦になって脱落の恐れが生じること等の結果を得た (Fig. 9)。また, HAP 体では初期には骨組織との間に 1, 2 層の薄い線維様組織が介在すること, 長期間を経るにつれて部分

的に顎骨内の骨組織と線維組織の両者によって密に保持されていることが判明した (Fig. 10)。しかし, いずれもセメント質の新生はみられず, インプラント体は顎骨と歯周組織再生とい

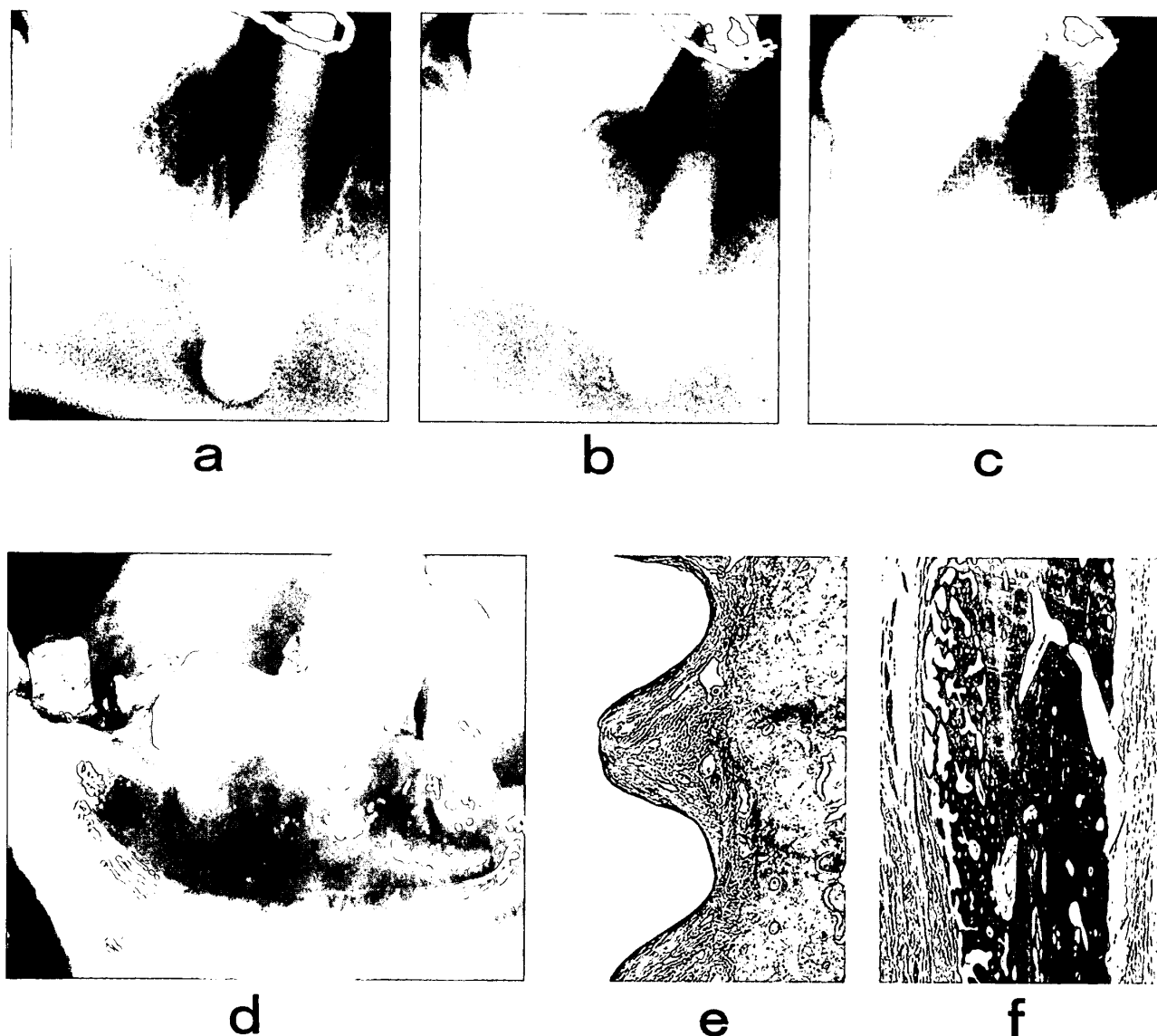


Fig. 9. Bioceramic sapphire implant (BCS) into newly extracted tooth cavity with continuous occlusal irritation in beagle.

a : at the operation. b : 5 weeks after. c : 6 months after. d : 3 months after.

e : cavity wall at the 3 months after. f : compensatory bone formation at the outer wall.

うよりは機械的保持によるものである。現在、生体に対する親和性や強度から骨結合を主体とするチタンが多く用いられているが、HAP体に近い運命を辿ることが予測される。

歯周組織再生の未来

材料や手技が如何に発展しようとも、歯周病によって喪失した歯周組織をセメント質や歯根膜の再現をも含めて再生することは現時点では不可能に近い。しかし、理論的には可能な道を探る手だてがない訳ではない。歯周組織は歯の周囲に存在する組織複合体であり、成功の鍵は

歯根膜細胞の活用によって歯根膜線維の埋入し得るセメント質を形成し、歯根となり得る材料と骨組織に連結することにある。歯根となり得る材料は吸収が予測される天然歯根や骨性癒着を招来し得るHAP系の材料、生体に親和性の低い金属や側方圧によって破折しやすい材料も不適である。したがって、人工歯根としては現在用いられているチタンが適しており、これに継代培養した多層歯根膜細胞を付着させた後に顎骨内に埋入し、咬合機能に相当する持続的な機械的刺激を与えながら維持することができれば歯根膜の機能配列を伴った歯周組織の再構築

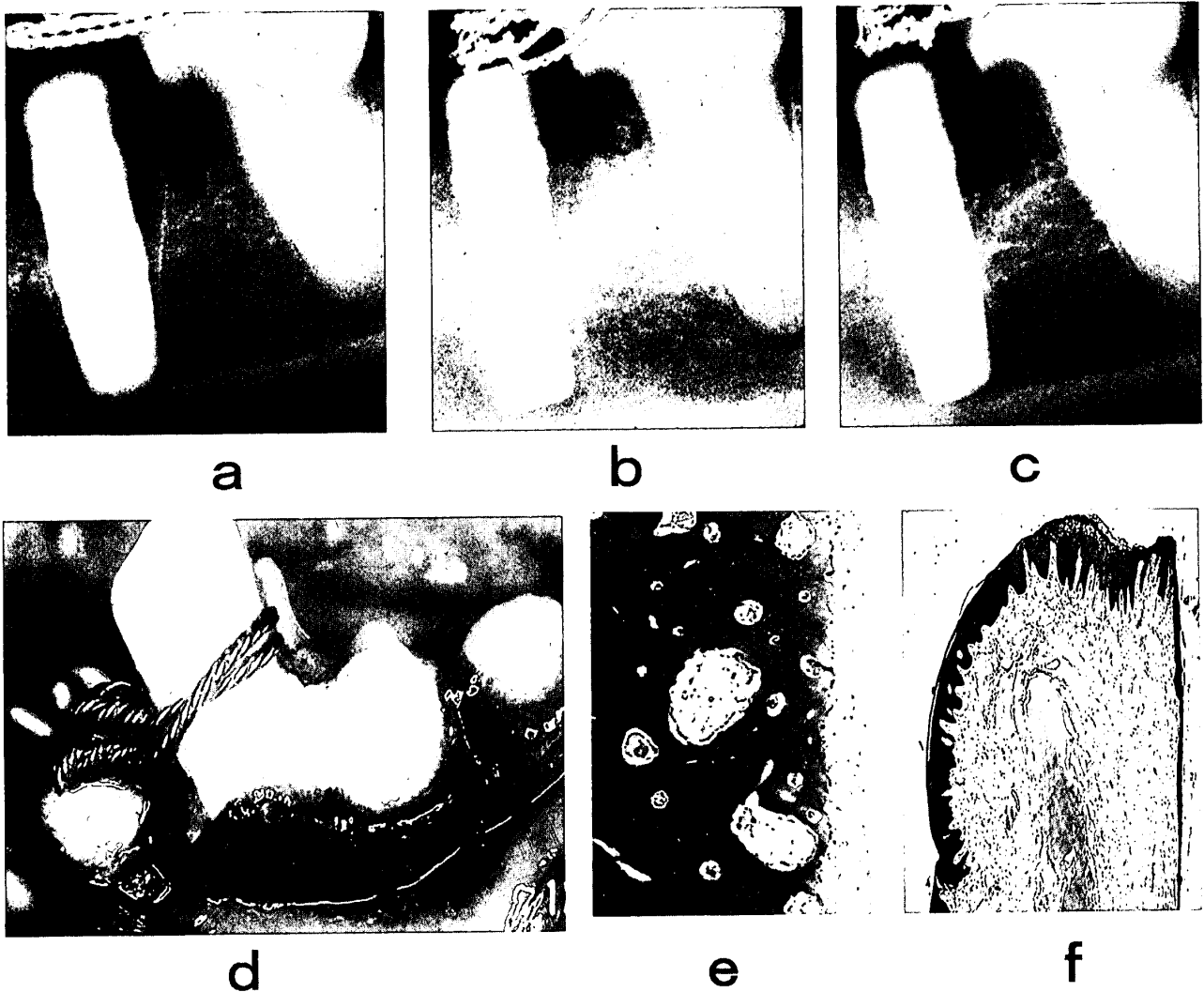


Fig. 10. Hydroxylapatite implant (HAP) into newly extracted tooth cavity with continuous occlusal irritation in beagle.
 a : at the operation. b : 5 weeks after. c : 3 months after. d : 3 months after.
 e : cavity wall at the 5 weeks after. f : attachment apparatus at the 3 months after.

は可能である。しかし、歯根膜細胞によって形成された新生セメント質と人工歯根との結合と云う越えなければならない問題は残る。セメント質と象牙質との結合は解明されていない。ヒトでは外胚葉系の発育異常である Papillon-Lefevre 症候群という両者間の結合に欠陥をもつ病変があり (Fig. 11), 萌出と同時に脱落の運命を辿る。したがって、両者間の結合は機械的な手法によらざるを得ないが、スクリュータイプの人工歯根は機械的保持を十分補うことが可能であり、将来新付着による歯周組織の再構築は可能になるのではないかとと思われる。

おわりに

臨床的および実験的研究を主体に歯周組織再生について述べたが、歯科臨床では evidence based dental practice と云うよりは dental practice based evidence と云う感がないでもない。材料学の急速な進歩に追いつくために企業側も早急な結論が必要であろうが、基礎的な検討が少ないままに臨床手技に走ることは、生体の為害性に繋がるのではと危惧している。最後に、この機会を与えて下さった学会長、編集委員長、ならびに会員各位に深謝する。

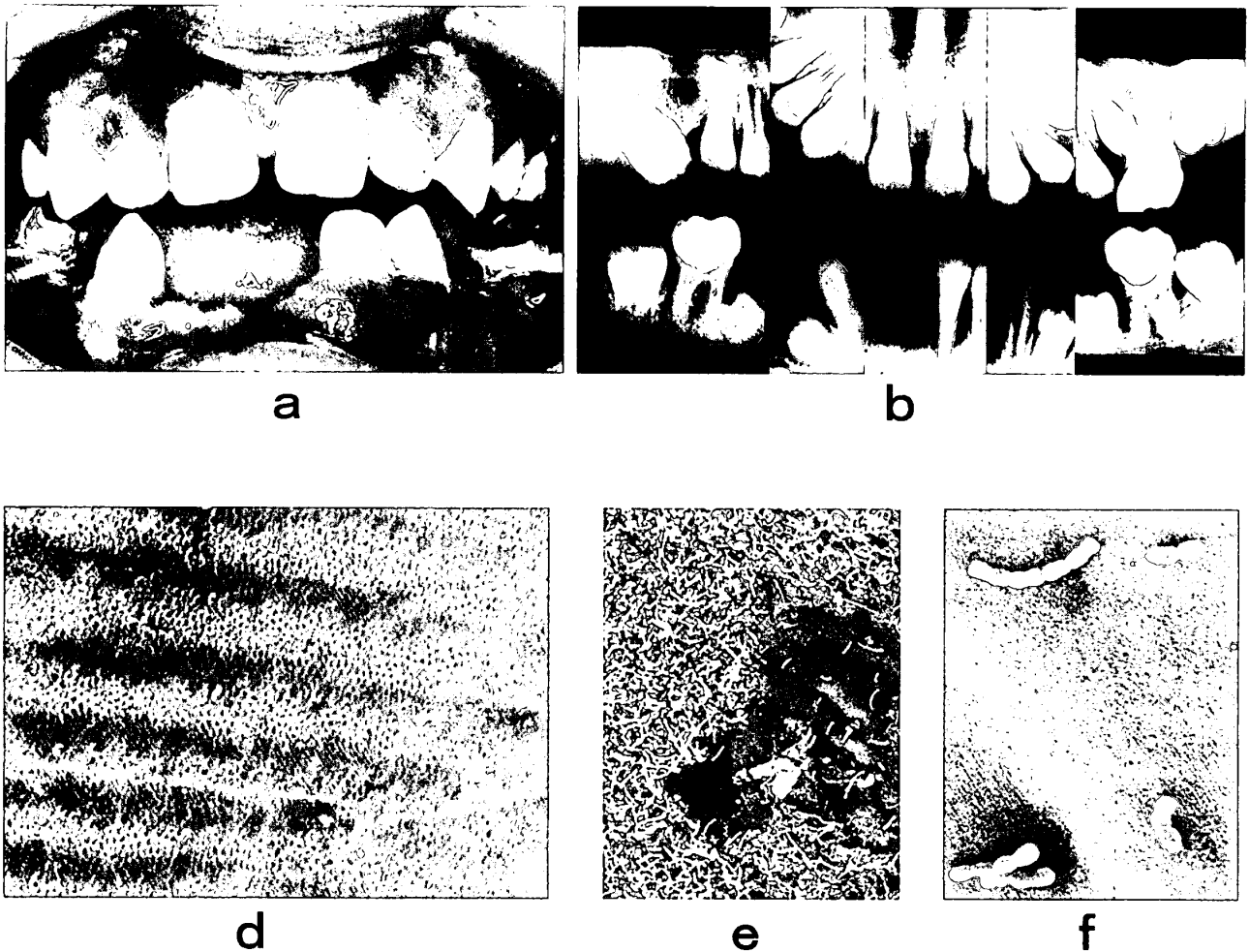


Fig. 11. Papillon-Lefevre Syndrome. 11 year-old boy.
 a and b : clinical characteristics at first visit.
 b~e : Joining disorder between cementum and dentinal surface due to ectodermal developmental anomaly.

註1 : かつては再付着 (reattachment) と称され, 結合組織性付着の再現を意味していたが, 米国歯周病学会 (AAP) は新付着 (new attachment) と再付着 (reattachment) に分け, 前者は疾患によって歯根膜から離脱した歯根面と結合組織がコラーゲン線維の埋入を伴うセメント質の新生によって再度の結合を示すことに用い, 後者は生活を営む歯周組織内で歯科治療等によって一旦離脱した結合組織と根面が再度結合することに用いることを提唱してから, 本邦でも分けて用いられるようになった。

註2 : 歯肉移植のこれまで1966年の Nabers が最初に公表したとされていたが, 近年1963年の Bjorn が最初と訂正されている。

参 考 文 献

- 1) Nabers, C. L. and O'Leary, T. J.: Autogenous bone transplants in the treatment of osseous defects. *J. Periodontol.* 36 : 5-14, 1965.
- 2) 小林英和 : サルの歯槽骨にいろいろな欠損を与えた場合の修復過程について, *口病誌*, 38 : 404-423, 1971.
- 3) Schalhorn, R. G.: The use of autogenous hip marrow biopsy implants for bony crater defects. *J. Periodontol.* 39 : 145-147, 1968.
- 4) Hurt, W. C.: Freezed-dried bone homografts in periodontal lesions in dogs. *J. Periodontol.* 39 : 89-92, 1968.
- 5) Nery, E. B., Lynch, K. L., Hirthe, W. M. and Mueller, B. H.: Bioceramic implants in surgically produced infrabony defects, *J. Periodontol.* 46 : 328-347, 1975.
- 6) Hydroxylapatite, beta tricalcium phosphate, and autogenous and allogenic bone for filling

- periodontal defects, alveolar ridge augmentation, and pulp capping. Council on Dental Materials, Instruments, and Equipment ; Council on Dental Research and Council on Dental Therapeutics : *J. Am Dent Assoc.* 108 : 822-831, 1984.
- 7) 八重柏隆 : 実験的根分岐部病変におけるハイドロキシアパタイトの治癒に及ぼす影響について, 日歯周誌, 31 : 83-99, 1989.
- 8) 佐伯誠 : ラット大臼歯の歯周組織における実験的廃用陽性萎縮の発生過程およびその修復過程について, 口病誌, 26 : 317-347, 1959.
- 9) 上野和之 : コレステリン投与ラットの組織学的研究, とくに歯周組織の変化について, 口病誌, 32 : 368-391, 1965.
- 10) Bjorn, H.: Free transplantation of gingiva propria. *Sven Tandlak Tidskr*, 22 : 684-686, 1963.
- 11) Nabers, J. M.: Free gingival grafts. *Periodontics*, 4 : 243-245, 1966.
- 12) Rateitschak, K. H., Egli, U. and Fringelli, G.: Recession. A four year longitudinal study after free gingival grafts. *J. Clin. Periodontol.* 6 : 158-164, 1979.
- 13) 熊谷敦史 : 遊離歯肉移植の臨床病理学的研究, 日歯保誌, 20 : 214-231, 1986.
- 14) 佐藤直志, 泉谷信博, 折居宏, 中林良行, 村上德行, 上野和之 : 遊離歯肉移植の臨床的検索. 歯周病学イヤーブック, 219-234, 1980.
- 15) Edel, A.: Clinical evaluation of free gingival grafts used to increase the width of keratinized gingiva. *J. Clin. Periodontol.* 1 : 185-196, 1974.
- 16) Langer, B. and Langer, L.: The subepithelial connective tissue graft technique for root coverage. *J. Periodontol.* 56 : 715-720, 1985.
- 17) Nelson, S. W.: The subepithelial connective tissue grafts. A bilaminar reconstructive technique for the coverage of the denuded root surfaces. *J. Periodontol.* 58 : 95-102, 1987.
- 18) Register, A. A. and Burdick, F. A.: Accelerated reattachment with cementogenesis to dentin, demineralized in situ. II. Defect repair. *J. Periodontol.* 47 : 497-505, 1976.
- 19) Nilveus, R. and Egelberg, J.: The effect of topical citric acid application of the healing of experimental furcation defects in dogs. III. The relative importance of coagulum support, flap design and systemic antibiotics. *J. Periodontal Res.* 15 : 551-560, 1980.
- 20) Nyman, S., Lindhe, J. and Karring, T.: Healing following surgical treatment and root demineralization in monkeys with periodontal disease. *J. Clin. Periodontol.* 8 : 249-258, 1981.
- 21) Isidor, F., Karring, T., Nyman, S. and Lindhe, J.: New attachment formation on citric acid treated roots. *J. Periodontal Res.* 20 : 421-430, 1985.
- 22) Stahl, S. S., Froum, S. J. and Kushner, L.: Healing responses of human intraosseous lesions following the use of debridement, grafting and citric acid root treatment. II. Clinical and histologic observations. one year post surgery. *J. Periodontol.* 54 : 325-338, 1983.
- 23) 大阿久国賢 : 歯周組織再生に関する実験病理学的研究 - 歯根膜の有無が歯の移植に及ぼす影響 -, 日歯周誌, 31 : 55-71, 1989.
- 24) Melcher, A.H.: On the repair potential of periodontal tissues. *J. Periodontol.* 47 : 256-260, 1976.
- 25) Nyman, S., Gottlow, J., Karring, T. and Lindhe, J.: The regenerative potential of the periodontal ligament. An experimental study in the monkeys. *J. Clin. Periodontol.* 9 : 257-265, 1982.
- 26) Magnusson, I., Nyman, S., Karring, T. and Egelberg, J.: Connective tissue attachment formation following of exclusion of gingival connective tissue and epithelium during healing. *J. Periodontal Res.* 20 : 201-208, 1985.