

2015 *Vol.29*

JOURNAL OF CLINICAL ACADEMY OF ORAL IMPLANTOLOGY

第29号 (2014. 4. 1～2015. 3. 31)



大阪口腔インプラント研究会誌

目 次

巻頭言	阪本 貴司	1
「歯周組織の構造と防御機構を再考する」		
マクロとミクロの視点からみる歯周組織の構造と機能	橋本 貞充	2
21世紀の科学でペリオを診る	天野 敦雄	13
薬剤関連顎骨壊死の臨床病態と歯科における対応	浦出 雅裕	19
インプラント周囲炎治療のコンセンサス2013	中島 康	28
当院でのCAD-CAM補綴臨床について	小室 暁	32
日本口腔インプラント学会認定講習会		37
大阪口腔インプラント研修セミナー 第21期受講生名簿		39
会員の研究活動報告		41
ISCD、ICDEコースの受講記	小室 暁	46
平成26年度行事報告		49
大阪口腔インプラント研究会 会則		59
大阪口腔インプラント研究会 研修施設実施規則		60
大阪口腔インプラント研究会 研修施設施行細則		61
大阪口腔インプラント研究会 倫理審査委員会規定		63
大阪口腔インプラント研究会 会員名簿		65



大阪口腔インプラント研究会

会 長 阪 本 貴 司

私が学生の時にはインプラント治療についての大学講義はありませんでした。歯科医の多くは大学でインプラントの治療を習わずに卒業しました。それにも拘わらず、数え切れないほど多くの患者が、インプラント治療によって咀嚼し会話する喜びを取り戻しています。日本の歯科医は独学で学びながらインプラント治療を臨床に導入してきました。その熱意と努力には敬服します。世界に誇れる歯科医療と思います。

本年度、公益社団法人 日本口腔インプラント学会が大学や研修施設向けにインプラント実習用模型と関連テキストを作成しました。本年度から 29 大学で統一した実習模型を使用し学生教育が実施されるようです。また我々のような学会指定の研究会でも使用する施設が増えると思います。これからの歯科医は義歯やクラウンブリッジと同じように、インプラントについて学び埋入実習をも経験して卒業します。この状況を聞いたある先生が、「大学在籍中にインプラントを学ぶのなら、卒後のインプラントの研修会やスタディグループは必要なくなるのではないか」と言われました。私は決してそのようなことはないと思っています。現在も多くの歯科医が矯正治療、根管治療、歯周病治療や審美的な補綴などの大学在籍中に学んだ科目を卒後に講習会やスタディグループにて再度勉強されています。私もそうにしてきました。確かに卒後 10 年ぐらい臨床を行っていると、自らの知識と技量の不十分さを痛感し、改めて基礎から学びたくなるものです。これが日本の歯科医のまじめと熱心さの証明だと思います。

インプラントとはどういうものかを在学中に学んだ歯科医も、卒後に改めて学び治す時が来るはずです。卒業後のその時には大学講義も実習もありません。我々には、そのような歯科医を見守り、正しく導く役割があると考えます。在学中の 6 年間で身につく知識と技量は少なすぎます。卒後も継続して学び続けることが大切です。歯科医を取り巻く環境が大きく変わっても、我々が日々研鑽している知識と技術は患者のためにあることは絶対に忘れてなりません。

「歯周組織の構造と防御機構を再考する」 マクロとミクロの視点からみる歯周組織の構造と機能

東京歯科大学生物医学研究室 橋本 貞充

はじめに

きれいな歯肉、正常な歯肉とはいったいどのような状態なのだろうか。

肉眼で観察する歯肉は、一見すると大きな変化をしているようには見えないが、細胞や組織のレベルからみると、血液や組織液が循環し、酸素や栄養を供給して老廃物を運び出し、細胞は活発に動きながら旺盛な分裂増殖と分化を繰り返している。「生命とは動的平衡にある流れである」といわれるように、1つの細胞をとってもそれを構成する分子はひとつのところにとどまることはなく、すみやかに流れ、動き、代謝されて常に変化していく。上皮組織も、結合組織も、血管や骨組織さえも、すべての組織がつくり替えられていくことで恒常性が保たれ、見た目には変化を感じることもない健康な状態が維持されるのである。

このように変化し続ける歯周組織は、傷害を起こす原因となる外部環境からのさまざまな侵襲から、常に生体を防御する必要がある。歯周組織は単に歯と顎骨を被覆するだけではない。上皮組織と上皮下の血管結合組織が緊密な連携を取りながら、口腔上皮が付着上皮へと移行し、形態と機能をダイナミックに変化させながら、歯面への付着機構と生体防御機構とを両立させるという、複雑な機能を持つ動的な構造なのである。

病理組織学的な視点から見ると、健康な歯肉は、付着上皮の先端が常にセメント-エナメル境（CEJ）にあり、口腔粘膜の上皮を歯の表面と強く接着させることで、外部環境のさまざまな侵襲から歯周組織を守っている。この付着上皮は発生初期に退縮エナメル上皮からつくられ、その後は口腔上皮からの細胞の遊走によって常に新しい細胞に置き換わるが、エナメル質との接着機能は維持され、付着上皮細胞の活発なターンオーバーと、細胞間隙を流れる歯肉溝浸出液や好中球の遊走などによって、外敵の侵襲を防いでいるのである。

目にみえる外観は内部構造の変化を端的に表している。炎症が起されば血管が拡張して赤くなり（発赤）、血管の透過性が亢進（滲出）して組織の中に白血球や組織液が多くなると、腫れ（浮腫）を起こす。組織破壊の程度や、肉芽組織の増生、線維化などの炎症の様々な段階によって、浮腫性に膨らみ（腫脹）、柔らかくぶよぶよとなり（幼若な肉芽組織の増生）、やがて硬く収縮（線維化・器質化・瘢痕収縮）していく。これらの変化は、表面にある歯肉や口腔粘膜の上皮（角化重層扁平上皮）を通して、臨床的な所見として観察される。

病因論では、すべての病気（疾病）は、遺伝的な体質や年齢、体調、免疫力の低下といった、からだの内側にある要因「内因」と、外から侵入する細菌やウイルスなどの病原性や量といった生物学的、あるいは、外力や熱・放射線などの物理的な傷害性刺激、酸・アルカリや薬品などの化学的な傷害性刺激、そして栄養やビタミンの欠乏といった「外因」の相互作用によって起こると、考えられている。内因と外因の総和がある閾値を超えることで病気が発症するのである（図1）。

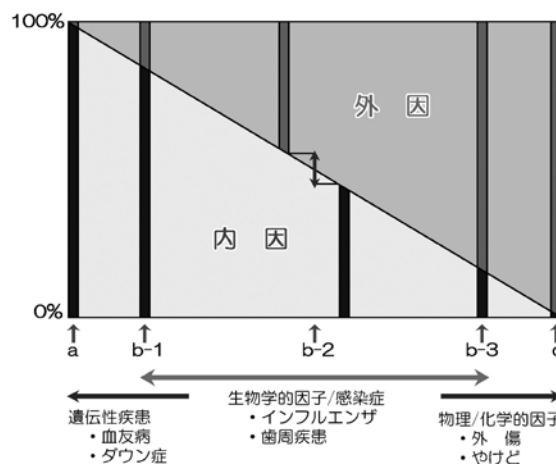


図1：内因と外因の総和がある閾値を超えることで、歯肉炎や歯周炎などが起こってくる。外因となる細菌の量を減らし、体調を整え免疫力を上げて内因を少なくすることで、炎症を消退させて治療に導くことができる。

歯周組織に発生するさまざまな病態を理解し、治療に導くためには、歯周組織を構成している組織や細胞について、肉眼あるいはルーペレベルのマクロ的な視点と、顕微鏡レベルのミクロ的な視点から、そこで起こっている現象を分析し、原因となるものを捉え、立体的な組織構造とその生体防御機構を知ることが必要となってくる。

本稿では、年齢と共に変化する歯周組織の微細構造と歯周組織が持つ防御機構について、臨床的なマクロの視点と、病理組織学的なミクロの視点に、時間軸を加え、立体的に考えてみる。

歯周組織の構造

臨床的には歯肉は、「遊離歯肉」、「付着歯肉」、そして「歯槽粘膜」に分けられている。これらはすべて角化重層扁平上皮からなる口腔上皮で覆われており、表面からみる色や形、柔らかさや硬さなどの臨床所見は、上皮下にある歯や歯槽骨、血管の走行や結合組織の構造などによって大きく違ってくる（図2）。

口腔粘膜のうち、付着歯肉と口蓋の前方部は「咀嚼粘膜」に分類され、上皮下に唾液腺組織や脂肪組織がなく、歯槽粘膜や頬、口唇など他の部位を覆っている「被覆粘膜」とは構造が異なっている。特に付着歯肉では、上皮直下の膠原線維が直接、歯頸部の根面にシャーピー線維として埋入されるとともに、歯槽骨の表面を覆っている骨膜（外骨膜）とも、直接、結合している。咀嚼粘膜が、付着歯肉として、歯頸部の歯根面や歯槽骨と太い膠原線維で強く結びつけられることにより、咀嚼時に歯槽粘膜からの伸展を押さえ、付着上皮による上皮性付着のシールをしっかり守ることになる。

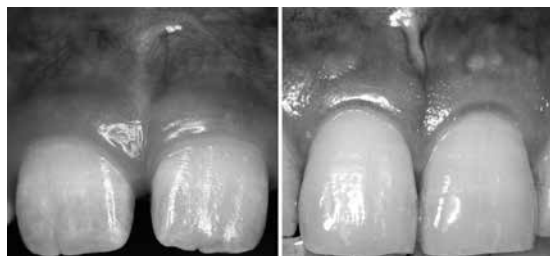


図2：親子の健康な歯周組織。 同じ親子であっても、上皮下組織の構造の違いによって、歯肉の形態はまったく異なったものとなる。

1) 遊離歯肉

歯頸部を縁取る、幅1 mm ほどの歯肉縁の部分で、およそ歯肉溝の位置に相当するといわれているが、

実際には遊離歯肉溝が明瞭にこの位置に確認できるものは少ない。遊離歯肉は狭小な歯肉溝によってエナメル表面から遊離している。歯肉溝の内側は「歯肉溝上皮」で覆われており、外側の口腔上皮との間にある少量の線維性結合組織の中にはループ状となった毛細血管が規則的に配列している。遊離歯肉の歯肉縁が透き通って、細い血管が見えるのは、内側と外側が薄い上皮に覆われていて、その間のわずかな結合組織のなかを細い血管が走行していることによる。

歯肉炎のような初期の炎症では、起炎性物質によってこの遊離歯肉部の毛細血管が拡張するが、この部の結合組織の膠原線維が少ないことで、血管内を流れる赤血球のヘモグロビンの赤色が薄い上皮を通して見えてくる。局所の血液の量が少なければ粘膜は白く見え（虚血）、酸素化した動脈血が多ければ鮮紅色に（充血）、酸素が少ない静脈血が多ければ暗赤色となり（鬱血）、炎症の状態が肉眼的に把握できるのである。

2) 付着歯肉

臨床的に付着歯肉といわれる部分は、組織構造からみると、

- (1) 付着上皮（接合上皮）によって歯頸部のエナメル質に接着する「上皮性付着」の部分。
- (2) 歯頸部のセメント質と歯肉上皮下の膠原線維が直接つながる「結合組織性付着」の部分。
- (3) 歯槽骨表面の骨膜と歯肉上皮下の膠原線維が直接つながる「結合組織性付着」の部分。

の三つの領域に区別できる（図3）。

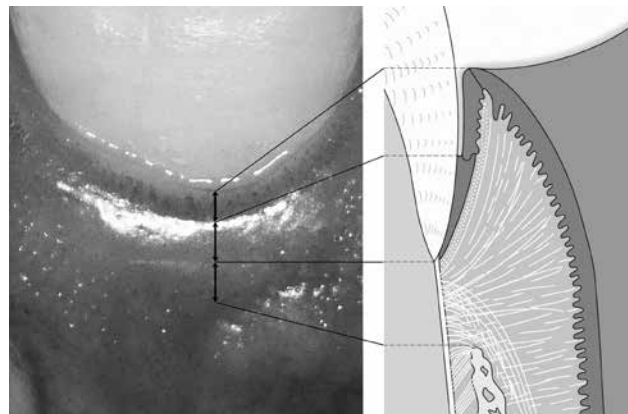


図3：遊離歯肉の部分と（上部）、付着上皮による上皮性付着の部分（中央部）、歯頸部のセメント質と直接つながる結合組織性付着の部分（下部）を、実際の健康な歯肉でおよその位置に当てはめてみると、歯頸部のごく狭い範囲に歯周組織の健康を支える重要な付着構造があるのがわかる。（文献¹⁸⁾より改変）

付着歯肉では、角化重層扁平上皮からなる歯肉口腔上皮が、非角化重層扁平上皮の付着上皮を介して、エナメル質表面に強く接着することで、口腔の外部環境から歯肉の内部環境を遮断している。

付着歯肉の上皮下の結合組織には、脂肪組織や唾液腺組織がなく、歯頸部の歯根面と歯肉上皮を繋ぐ膠原線維束（歯－歯肉線維）、歯頸部の歯根面と歯槽骨の外骨膜を繋ぐ膠原線維束（歯－骨膜線維）、歯槽骨表面の外骨膜と歯肉上皮を繋ぐ膠原線維束（歯槽－歯肉線維）などの歯肉線維群がある。

付着歯肉表面には0.1～0.4 mmほどの凹みの「ステッピング」がみられるが、これは、付着歯肉部の上皮直下の膠原線維（歯－歯肉線維および歯槽－歯肉線維）が、直接、歯根面や歯槽骨膜と結合していることを示している。

この付着上皮による上皮性付着と、歯肉線維群による結合組織性付着によって、歯肉上皮が歯と歯槽骨にしっかりと固定され、付着上皮によるバリア機構を支え、歯周組織を守る咀嚼粘膜としての機能を果しているのである。

3) 歯槽粘膜

歯槽粘膜は、粘膜歯肉境（歯肉歯槽粘膜境）で付着歯肉と接しており、被覆粘膜として口腔内を覆って保護している。歯槽粘膜の上皮下には脂肪組織や唾液腺組織が豊富にみられる。付着歯肉でみられるような顎骨と口腔上皮とを直接繋ぐ膠原線維束はなく、細い膠原線維束が綿のようになって不規則に走行しており、このため、軟らかく可動性がある組織となっている。膠原線維束は疎で、表面から上皮下結合組織の毛細血管が枝分かれしながら走行するのが透けて見える。

健康な歯周組織

1) 20歳前後の歯周組織

臨床的に健康な歯周組織の組織標本を詳細に観察すると、20歳前後の青年期では歯周組織の構造が完成しており、歯肉溝の深さと付着上皮の幅、CEJ部にある付着上皮先端と歯槽骨縁までの距離には大きな違いはなく安定した構造となっている。そして、付着上皮の先端は、常にCEJ部にあり、これが正常な歯周組織の基準となる（図4）。そのため、炎症によって歯頸部根面の歯根膜組織が壊れるに従って、付着上皮の先端部が歯根面を根尖側へと伸びていくことになる。

健康な若い歯周組織では、歯肉溝の深さ、付着上皮の幅、そしてCEJ部から歯槽骨頂までの距離がそれぞれ1 mm程度で、およそ1:1:1の比となっている。（20歳の大白歯の断面のルーペ像）

歯根膜の膠原線維束（主線維）は歯を萌出させる方向（萌出方向）に斜めに配列（斜線維）している。これに対して、歯頸部の根面にみられ歯槽頂部からCEJ部の膠原線維束（歯槽頂線維および歯－骨膜線維）は、顎骨の表面を覆う骨膜（外骨膜）としっかりと繋がっていて、歯の萌出力に対抗すると共に、側方からしっかりと歯を支えている。さらに、歯－歯肉線維などの歯肉の膠原線維束が、付着上皮の上皮性付着が壊れないようにしっかりと支えているのである（図4左、5）。

このような膠原線維自体は筋線維とは異なり収縮することはないが、膠原線維を産生する歯根膜の線維芽細胞は、細胞質にアクチン線維を豊富に持っており細胞を収縮させることができることから、筋線維芽細胞と呼ばれている。このような筋線維芽細胞が、歯根膜の膠原線維束を取り巻きながら結合させ、互いに収縮することで、歯の萌出力やこれに拮抗する力をつくり出していると考えられている。

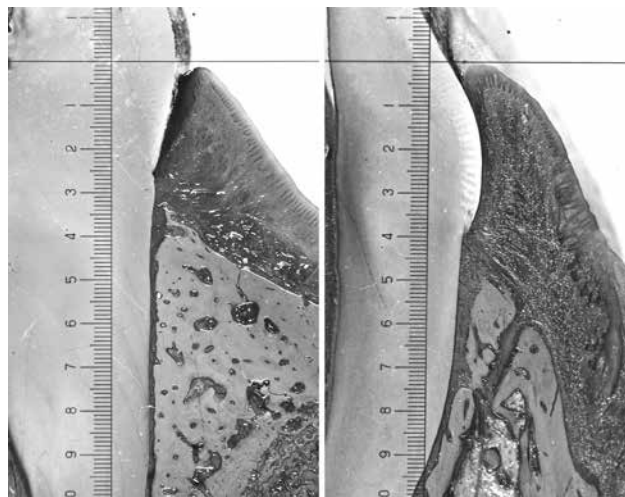


図4：20歳の大白歯部顎骨（左）と10歳の切歯部顎骨（右）の断面の構造。

（基準としたマイクロメーターのひと目盛りは0.1mm/100 μm）（文献¹⁸⁾より改変）

20歳の大白歯顎骨の断面の構造を詳細に観察すると（図5）、歯肉溝は狭く1.2 mmほどの深さがあり、歯肉溝上皮と連続する付着上皮の長さは約1.2 mmで先端部は正確にCEJ部に位置している。付着上皮の上端は歯肉溝底を構成し、エナメル質側は内側基

底板（基底膜）を介してエナメル質表面と接着しており、結合組織側は外側基板を介して歯肉の結合組織と強く結合している。この付着上皮が外界との境界をシールすることで歯肉の内部環境を守っている。

付着上皮先端部から歯槽骨頂までは0.8 mmほどの距離があり、根面に埋入されたシャープピー線維が、歯槽頂線維および歯-骨膜線維となって垂直に立ち上がり、炎症にともなう付着上皮の根尖側への伸展を防いでいる。

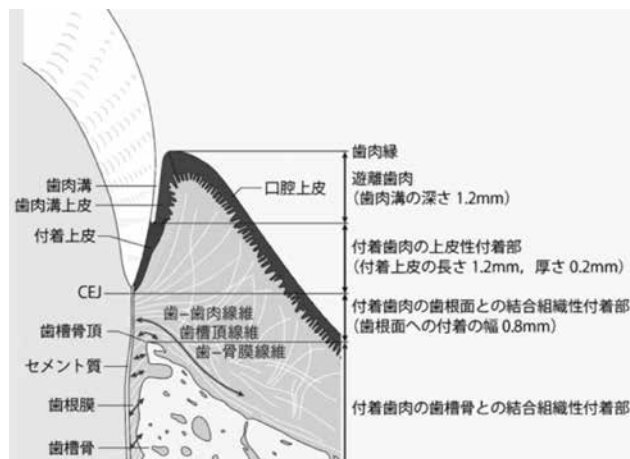
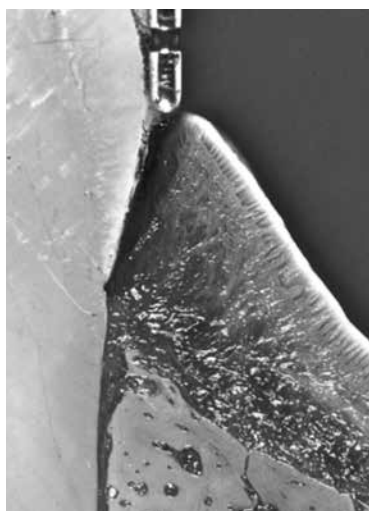


図5：20歳の犬歯部顎骨の断面の構造。歯肉溝は狭く深さは約1.2 mm、付着上皮の長さは約1.2 mmで先端部はセメント-エナメル境にある。付着上皮先端部から歯槽骨頂までは約0.8 mmとなっている。歯周プローブの先端と比較すると、歯肉溝や歯根膜の幅がいかにかいかわかる。（文献^{14,18}より改変）

2）10歳の歯周組織

学童期に永久歯が萌出してからしばらくの間は、臨床的な歯冠長が短く見える。このような時期の組

織標本（図4右, 6）では、歯肉溝は非常に狭くなっており（幅約0.02 mm）、歯肉溝の深さも浅くなっている（約0.5 mm）。歯頸部の歯面は広い範囲を付着上皮によって覆われており、付着上皮の長さは非常に長く（約3.5 mm）、上皮は平坦で厚さがきわめて薄くなっている（約0.03 mm）。この薄い付着上皮の層は5～10層ほどの密に重なり合った扁平な付着上皮細胞によってつくられている（図7右）。

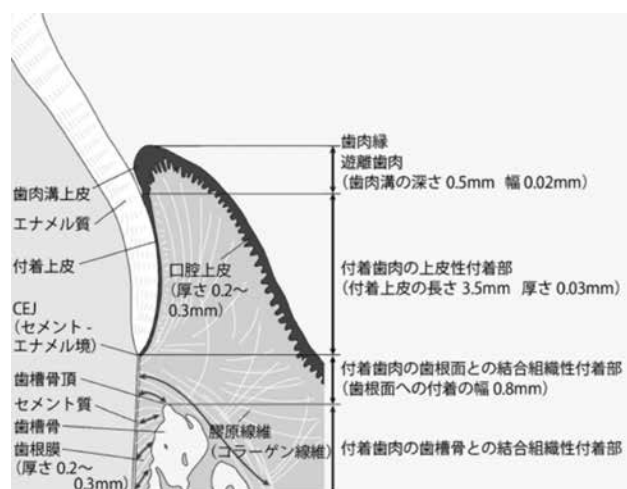


図6：10歳の切歯部顎骨の断面の構造。

付着上皮は厚さ約0.03 mmときわめて薄く、長さは約3.5 mmで歯頸部の歯面を広く覆っている。歯肉溝も幅約0.02 mmと狭く歯肉溝の深さは約0.5 mmで浅くなっている。歯ブラシの毛先の直径は約0.2 mmで、歯肉溝の狭さがわかる。（文献^{14,18}より改変）

付着上皮の先端部は常にCEJ部に位置しており、歯頸部の歯根面から歯槽骨表面の骨膜へと向う幅の広い歯槽頂線維および歯-骨膜線維の太い束が歯を強く保持しているのが観察される（図7左）。

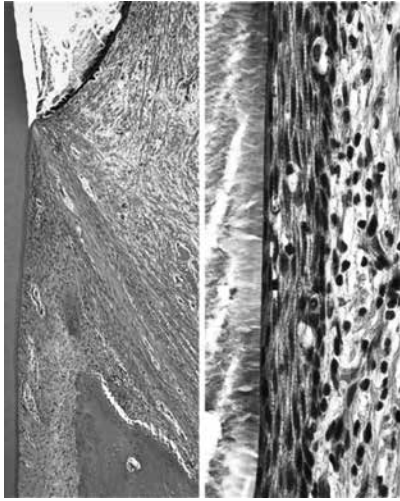


図 7: 10 歳の切歯歯頸部弱拡大 (左) と付着上皮強拡大 (右)。
左: 歯頸部の歯根面から歯槽骨へ向う、太い歯槽頂線維および歯一骨膜線維の束が観察される。
右: エナメル質表面の付着上皮は厚さ約 0.03 mm ときわめて薄く、5～10 層ほどの扁平な付着上皮細胞からなる。

3) 60 歳の歯周組織

50 歳から 60 歳代においても、歯肉溝が浅く付着上皮の先端が CEJ 部にあるような組織学的に健康な歯周組織を持つ症例が多くある (図 8b)。しかしながら、これらの症例の多くで、歯槽骨縁の位置が CEJ 部からかなり離れた深い位置にあり、骨縁の形状も丸くなっているのがみられる (図 8a)。

このような症例については、辺縁性歯周炎による歯頸部歯周組織の破壊と再生が繰り返され、最終的に長い付着上皮による上皮性付着が、再生した歯根膜由来の組織による結合組織性付着に変化したものである可能性が考えられ、歯根膜組織と比較して再生が起こりにくい辺縁部の骨組織だけが低位のまま残されて治癒したものであることが示唆される。



図 8a: 58 歳の犬臼歯部顎骨と歯周プローブの比較。(HE 染色標本) 付着上皮の先端は CEJ 部にあるが、歯槽骨縁は下方にある。炎症性細胞の浸潤は歯肉縁部に局限している。(文献^{10,18)}より改変)

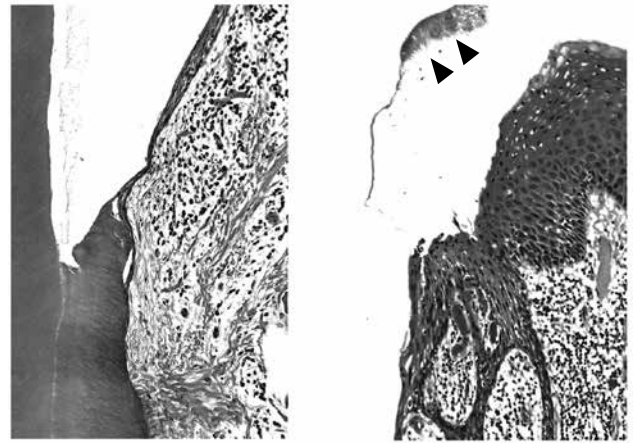


図 8b: CEJ 部の付着上皮先端部 (左) と歯肉溝部の強拡大像 (右)。
付着上皮は平坦で先端は CEJ 部にあり (図左)、歯肉溝はごく浅くなっている (図右)。歯肉溝内のペリクルには細菌の付着はみられず、歯肉縁上のペリクルにバイオフィルム (矢尻) が形成されている。(文献^{10,18)}より改変)

口腔粘膜の防御機構

1) 角化重層扁平上皮の組織構造

上皮組織は、からだを外界から隔てながら、さまざまな病原性微生物からの攻撃や、有害な化学物質、熱や紫外線などの物理的な力、などからからだを守り、栄養を吸収したり分泌をしながら、平衡のとれた安定したからだ内部の環境を維持 (ホメオスタシス・恒常性) するための選択的な障壁となっている。

口腔粘膜においても皮膚と同じように、角質層を中心としたバリア機構が、いわゆる「生理学的透過性関門」を構成して、外敵の侵入と体液の流出をしっかり和防いでからだを守っている。

臨床的には、口腔粘膜上皮は、硬口蓋や付着歯肉にみられるような角化上皮と、歯槽粘膜や口腔底などにみられる非角化上皮に分けられている。一方、組織学的には、口腔粘膜の重層扁平上皮は、表層に角質層を持つ「正角化重層扁平上皮」と、角化はするものの明瞭な角質層と顆粒層を持たない「錯角化重層扁平上皮」とに区別され、口腔粘膜上皮のうち、明瞭な顆粒層と角質層を持つ正角化重層扁平上皮は、硬口蓋の粘膜と一部の付着歯肉のみで、その他の部分は、錯角化重層扁平上皮となっている (図 9)。

全く角化を示さない重層扁平上皮は、付着上皮のみで、歯面への接着機能を獲得するのと引き替えに、角化しない真の非角化重層扁平上皮となっている。

咀嚼粘膜と被覆粘膜の部分では、上皮の構造だけでなく、上皮下の線維性結合組織の構造や血管の走行が異なっている。いわゆる臨床的な角化上皮あるいは臨床的な非角化上皮といわれるものは、組織学的にはどちらも錯角化重層扁平上皮となっていることが多く、錯角化上皮の表層の肥厚や、上皮下の線維性結合組織の構造、膠原線維の走行などの違いが反映されているのである。

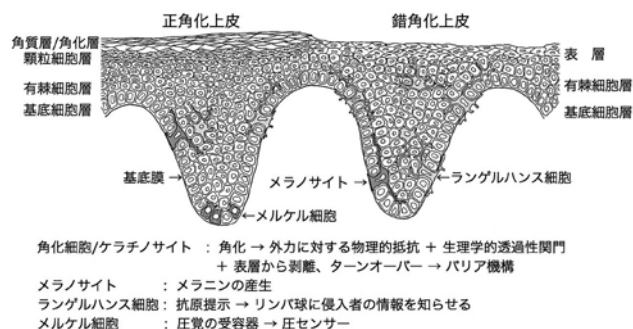


図9：正角化重層扁平上皮と錯角化重層扁平上皮。

重層扁平上皮は、ケラチノサイト、メラノサイト、ランゲルハンス細胞、メルケル細胞の4つの細胞で構成されている。

2) 角化重層扁平上皮の防御機構

(1) 重層扁平上皮の角化とターンオーバー

口腔粘膜の角化重層扁平上皮では、新しく生まれた基底細胞は基底層から、有棘層、顆粒層を経て、およそ9～12日で角質層へと変化していく。基底層の細胞と比較して角質層（表層）では、細胞の厚みがなくなって横に広がったクレープのように扁平な細胞の重なりとなり、最表層では、口腔内細菌を付着させたまま次々と剥落していくことで、上皮層への細菌の定着を防いでいる（図10）。

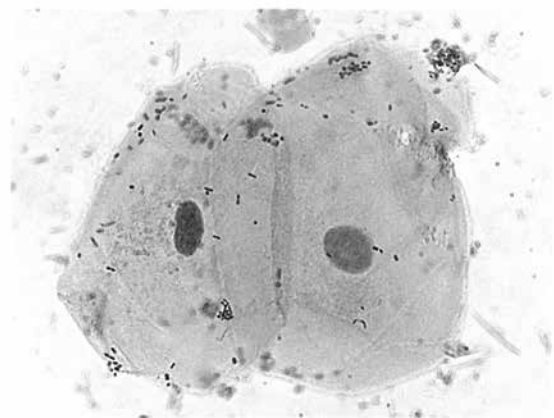


図10：口腔粘膜の擦過細胞診でみられる、表層の角化細胞。細胞は薄く平坦で、表面には多数の口腔内細菌が付着している。(Diff-Quik 染色)

(2) デスモゾームとケラチン線維

角化重層扁平上皮を構成するケラチノサイト（角化細胞）は、ウニのように無数の細胞突起（細胞間橋）によって隣接する細胞と互いに接着している（図11）。細胞突起は強いケラチン線維からなる細胞骨格でできており、このケラチン線維同士がデスモゾーム（接着斑）によって接合されることで、摩擦などの外力に対して、細胞同士がスクラムを組み、強い抵抗性を示すようになっている。さらに上皮下の結合組織とは、ヘミデスモゾーム（半接着斑）と、ラミニンやIV型コラーゲンからなる基底膜によって強く結合されている。

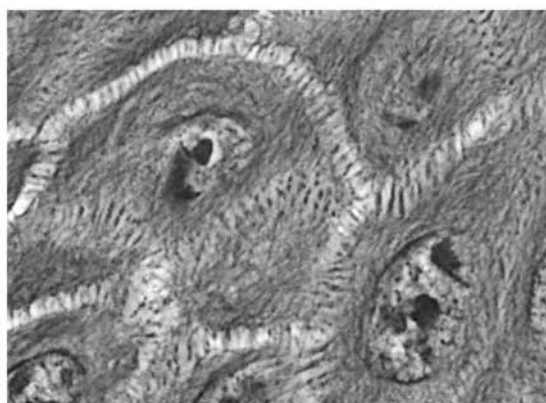


図11：口腔粘膜のケラチノサイト。隣接する細胞同士が無数の細胞突起（細胞間橋）とデスモゾームによって互いに接着している。ケラチノサイトの細胞質では、細胞骨格のケラチン線維が細胞の骨格をつくっている。(HE 染色標本・強拡大)

(3) 生理学的透過性関門

顆粒層の上部から角質層（表層）では細胞の間隙が狭く、デスモゾームが密に配列するようになるが、その狭い細胞間隙にセラミドなどの脂質を上皮細胞が分泌することにより、タイルの目地のように細胞間隙を埋めている^{3,15,17)}。この部のケラチノサイトの細胞膜には、水と共に脂質を通すアクアグリセロポリンのチャンネルが存在している¹⁹⁾。

さらに、上皮の表層では、隣接する細胞間に、タイト結合を構成するタンパク質のオクルディンとクローディンが発現し、隣接する細胞同士が、タイト結合によって緊密に結合するようになることで、細胞の隙間をしっかりと閉鎖している^{15,17)}。

このセラミドと、デスモゾームおよびタイト結合などで構成される生理学的透過性関門によって、外部環境からの細菌や起炎性物質などのさまざまな傷害性刺激の侵入を防ぐと共に、体液の流出を防ぎからだを守っている。

(4) 免疫システム

重層扁平上皮の細胞間隙に網目のように細胞突起を伸ばしたランゲルハンス細胞は、獲得免疫の先兵として、マクロファージと共に、侵入した敵（抗原）がどのようなものかを詳細に調べて免疫系細胞に情報を提供する、抗原提示細胞としての大切な役割を果たしている（図12）。ランゲルハンス細胞は、免疫システムを統合するヘルパーT細胞に抗原の情報を提示することで、侵入した敵（抗原）に対する、抗体（免疫グロブリン）による液性免疫と、キラーT細胞による細胞性免疫による攻撃を強力に支援する^{15,17)}。

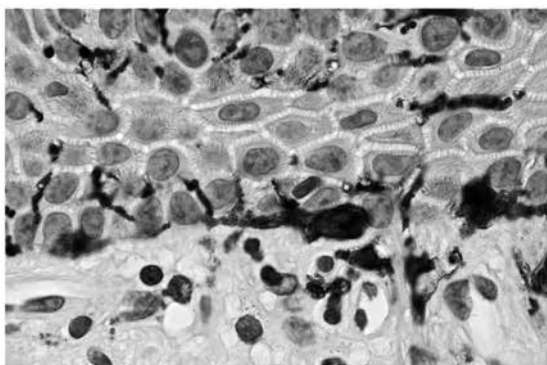


図12：口腔粘膜のランゲルハンス細胞。ケラチノサイトの隙間（細胞間隙）を縫うようにしてランゲルハンス細胞が樹状突起の枝を伸ばし、ネットワークをつくっている。（S-100 免疫組織化学染色・強拡大）

3) スティッピングの構造

スティッピングは、付着歯肉部の上皮の表面にできる直径0.1～0.2 mmの小さな陥凹で、スティッピングの部分では、上皮が肥厚し中央部が陥凹している（図13）。

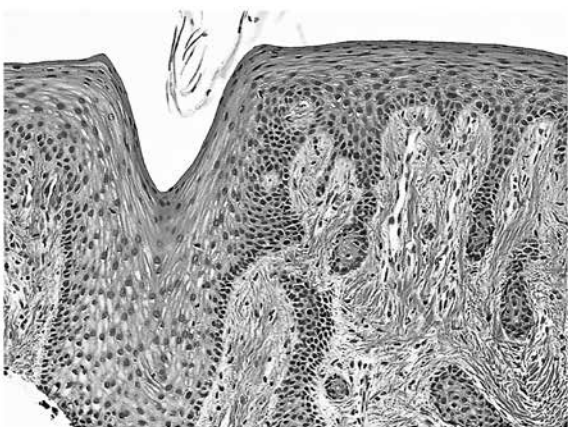


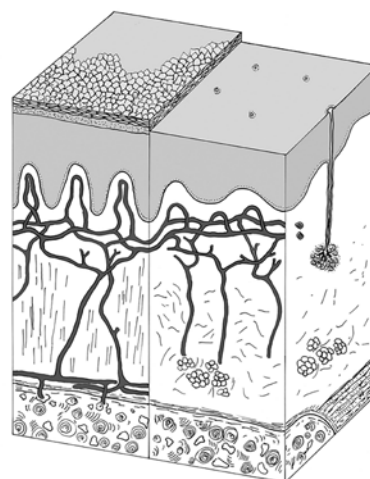
図13：付着歯肉の上皮直下の結合組織では、口腔上皮の基底膜から、歯頸部の歯根面（歯・歯肉線維群）あるいは歯槽骨の骨膜（骨膜・歯肉線維群）とを直接つなぐ太い膠原線維束が観察される。スティッピングの部分では、上皮が肥厚し、中央部が陥凹している。陥凹部には剥落した表層細胞（角質層の細胞）がみられる。（HE染色）

付着歯肉の上皮直下の結合組織では、歯頸部根面のセメント質表面から立ち上がる膠原線維束（歯・歯肉線維群）と、歯槽骨表面の骨膜と口腔上皮とを結ぶ、太い膠原線維束（骨膜・歯肉線維群）が、付着歯肉部の口腔上皮の基底膜と結合することで、歯肉上皮と歯および骨膜が固定される。歯肉の炎症の初期には浮腫が起きて陥凹が強くなるが、炎症が増強すると、これらの膠原線維束が破壊されることで、スティッピングが消失する。炎症が治癒してこれらの膠原線維束が再生されることで、再びスティッピングがみられるようになる。

4) 咀嚼粘膜と被覆粘膜の違い

咀嚼粘膜である口蓋前方部の粘膜や付着歯肉は、正角化あるいは錯角化で厚い角質層や表層があり、上皮直下の結合組織の膠原線維束が、口蓋骨や歯槽骨の骨膜とを強く結びつけ、上皮を骨組織にしっかり固定している。上皮と結合組織との境界は、片側が凸凹となった食器用のスポンジのように多数の突起で互いにしっかりと嵌合しており、上皮直下の血管網は一つ一つの結合組織の突起（結合組織乳頭）の中にループ状となって入り込んでいる。

一方、被覆粘膜である歯槽粘膜は、錯角化で明瞭な角質層はなく、上皮直下の膠原線維は細く疎らで、歯槽骨膜との間には脂肪組織や唾液腺組織があり、上皮と骨膜とを直接繋ぐ線維はみられない。粘膜の伸縮性を持たせるため、上皮と結合組織との境界はゆるやかなヒダ状となっており、上皮下の血管は結合組織のヒダに沿ってアーケード状となっている（図14）。



咀嚼粘膜/正角化

被覆粘膜/錯角化

図14：咀嚼粘膜（付着歯肉）と、被覆粘膜（歯槽粘膜）。

付着歯肉と歯槽粘膜では、膠原線維の走行や密度、唾液腺や脂肪組織の有無だけではなく、上皮と上皮下結合組織との結合形態や血管の走行も異なっている。

付着上皮の防御機構

1) 付着上皮の組織構造

付着上皮は歯の発生過程において、エナメル質をつくり終えたあとの退縮エナメル上皮に由来する。付着上皮の先端部は、健康な場合には常にセメントーエナメル境にあって、付着上皮の最上部は歯肉溝底となっている（図 15）。

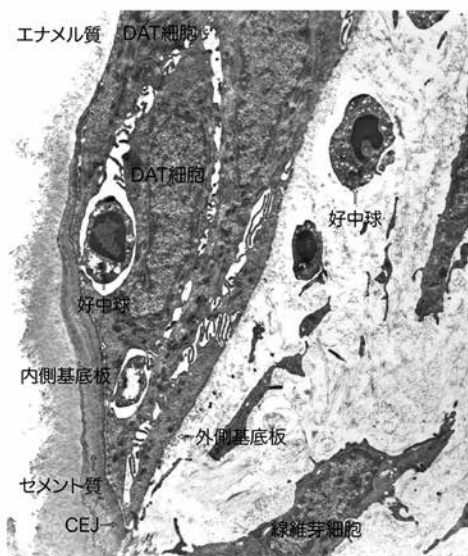


図 15：付着上皮先端部の透過型電子顕微鏡像（ラット）。CEJ 部のエナメル質表面には無細胞性のセメント質とペリクルがあり、その表面に付着上皮最表層細胞（DAT 細胞）がヘミデスモゾームと内側基板を介して接着している。付着上皮の細胞間隙には多数の好中球が遊走している。この細胞間隙を、有窓性毛細血管からの組織液が流れ、歯肉溝滲出液となる。（文献¹⁾より改変。橋本貞充, 1989）

歯が萌出したあと、粘膜を貫通する歯と口腔粘膜との境界は、付着上皮が、エナメル質と歯肉の重層扁平上皮との間をしっかりと接着してつなぎ目をシールすることで、外界の病原性細菌などの攻撃から体を守る大切な役割を果たしている。

表層に角質層がある角化上皮では、表層細胞が剥落する必要があるため、直接、歯に接着することはできない。一方、付着上皮は、全く角化をしない真の非角化重層扁平上皮となることで、接着機能を獲得しているが、そのために、角化上皮のような透過性関門機構を失っており、一番はじめに歯肉に炎症が起きやすい場所となってしまうのである。^{1,3)}

2) 付着上皮の歯面への接着と移動

付着上皮はエナメル質や歯根面とは内側基板を介し、接着面に発現するヘミデスモゾームと接着蛋白、そして接着剤のような細胞外マトリックスのラ

ミニンを分泌することによって、強い結合をつくり出している。結合組織側の外側基板とは異なり IV 型コラーゲン線維のない歯面に対して、最表層の付着上皮細胞がラミニン γ_2 を産生分泌することによって付着しており、歯面に接着しながら歯冠側へ向っては早い速度で移動し、歯肉溝底から剥離していくのである^{8,12,13,15,17,18)}（図 16）。

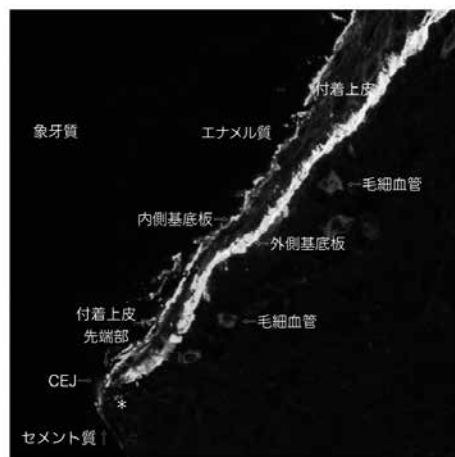


図 16：付着上皮の非脱灰切片によるラミニン γ_2 の共焦点レーザー顕微鏡像（ラット）。

付着上皮の結合組織側の外側基板とともに、エナメル質側の内側基板にもラミニン γ_2 の強い発現がみられる。ラミニン γ_2 の発現は、弱いながらも CEJ 部の歯根面にもみられる（*印）。（文献^{1,3)}より改変。正岡孝康 他, 2009）

付着上皮が直接付着するのは、エナメル質やセメント質の表面に形成された唾液由来のペリクルであり、酸にもアルカリにも抵抗性を示すペリクルは、歯面に付着する細胞にとって、親和性の高い組織といえ、その表面に細胞外マトリックスのラミニンが分泌されることで、付着上皮細胞の高い接着能と遊走能が発揮される。

3) 付着上皮のターンオーバー

付着上皮は初期にはエナメル質を形成した後の退縮エナメル上皮に由来するが、やがて歯肉の口腔上皮細胞によって置き換えられると考えられている。ラットやマウスでは、実験的に歯肉を切除しても、1～2週間で、元通りの形態に回復し、新たな正常付着上皮が再生される^{1,4,13,15,17)}。付着上皮細胞は、口腔上皮細胞が歯肉溝上皮を経て移行し、歯肉の結合組織側から歯肉溝底へとターンオーバーしていく。

それに加えて、エナメル質表面に接着しながら歯肉溝底へと向う「付着上皮最表層細胞（DAT 細

胞：directly attached to tooth cells / TF 細胞：tooth facing cell)」のターンオーバーの流れがある。

口腔上皮と比較すると付着上皮細胞は、遙かに長い距離をかなりの速さで移動し、ターンオーバーを繰り返していることになり、付着上皮の活性は非常に高いと考えられるのである^{1-4,15,17,18)}。

4) 付着上皮最表層細胞 (DAT 細胞) の分裂増殖能と遊走能

エナメル表面と接着する DAT 細胞は特殊な上皮細胞で、ラミニン γ_2 を分泌して接着する接着能、エナメル表面を移動する遊走能、そして、細胞分裂をする分裂能をもつ。付着上皮の細胞間隙は広く多数の好中球が遊走することで、細胞間の結合が弱くなっており、プローブの挿入などの外力によって、容易に細胞間の結合が断裂することが考えられる。しかしながら、付着上皮中央部の大半の細胞は、すでに増殖能を失った細胞であり、たとえ付着上皮が断裂しても、結合組織側の基底細胞と、エナメル側最表層の DAT 細胞が歯面に付着して残ることで、これらの増殖能を持った細胞が速やかに分裂・増殖をはじめ、短時間に付着上皮を再生させると考えられる (図 17)。

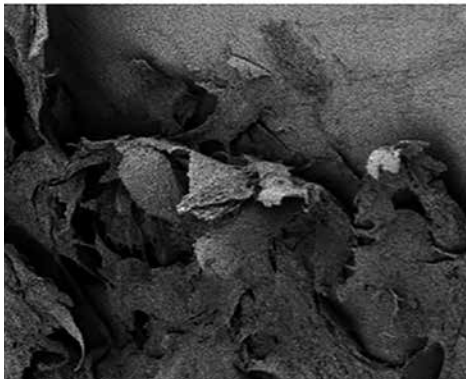


図 17：抜去歯歯頸部エナメル質表面の付着上皮細胞 (Osmium-maceration 標本の走査型電子顕微鏡像)。

抜歯により断裂した付着上皮細胞がエナメル質表面に付着して残っており、エナメル表面には、菲薄な付着上皮最表層 (DAT) 細胞が薄いシート状に重なって歯面に接着している (図の右側)。(文献¹⁶⁾より改変。渡邊美貴, 2012)

この DAT 細胞については、我々の研究グループの、ラットやマウスにおける歯肉切除実験や歯根露出後の治癒経過を観察した実験で、歯肉切除後の再生過程と、実験的に露出させた歯根面に形成された長い付着上皮が、歯冠側へ移動して短小化する過程

で、同様の接着遊走機構が働いていることが明らかとなってきている。

それ故に、付着上皮および長い付着上皮による上皮性付着は、従来考えられていたような脆弱なものではなく、強い細胞接着能と細胞増殖能を併せ持つ可塑性の高い接着機構であると考えられるのである^{4,7,14,15,17,18)}。

5) 付着上皮細胞間隙を流れる歯肉溝浸出液と好中球の遊走

付着上皮直下には、小さな穴の開いた有窓性毛細血管によって構成される特殊な血管網がある。この付着上皮直下の有窓性毛細血管から、免疫グロブリン (IgG) や抗菌性物質を含んだ血漿成分や多数の好中球が、血管壁を通過して周囲の結合組織へと移行していく。この組織液は、基底膜を越えて付着上皮細胞の細胞間隙を流れ、歯肉溝底部を形成する付着上皮の上部から吹き出し、幅の狭い歯肉溝を満たしながら歯肉縁部から流出する歯肉溝浸出液となる。この抗菌性を持った歯肉溝浸出液の流れと、付着上皮細胞間を遊走する多数の好中球の貪食能によって、病原性細菌や傷害性物質の歯肉への侵入を阻止している (図 15)^{1-4,14,15,17,18)}。

さらに、歯肉縁部は、分泌型 IgA や抗菌物質を含む唾液によって潤されることで、二重に守られているのである。

(注：病理学的には、正常組織で血管内から出てくる血漿成分を「濾出液」といい、炎症時に血管透過性の亢進にともなって出てくるタンパク質が多く比重の重い血漿成分を「滲出液」として区別しており、正常な歯肉溝から流出する血漿成分は濾出液ということになるが、慣例的に歯肉溝浸出液と呼ばれている。)

まとめ

きれいな歯肉、正常な歯肉では、炎症を容易に起こさせないような精緻な機構がある。それは口腔環境にある病原性細菌に代表される様々な傷害性因子 (外因) の侵襲から生体を守る、生きた歯周組織の微細な立体的構造であり、自然免疫や獲得免疫、唾液などと共に、防御機構をつくりあげている。外因を減少させ、内因のリスクを高めないようにすることで、恒常性が保たれ、臨床的にも健康な状態が維持されるのである。

歯周疾患に対する防御機構としては、歯肉の口腔

上皮の生理学的透過性関門によるバリア機構、ランゲルハンス細胞を介した獲得免疫、好中球やマクロファージによる自然免疫などと共に、付着上皮細胞の接着・遊走能と速いターンオーバー率、そして細胞間隙を流れる歯肉溝滲出液の流れと好中球の遊走などに支えられた付着上皮の防御機構が重要となってくる。その中でも特に、付着上皮の接着機構を担っている付着上皮最表層の DAT 細胞が重要な鍵を握っている。

DAT 細胞は、ラミニン γ_2 などの細胞外マトリックスの分泌と、接着タンパクであるインテグリン $\alpha_6\beta_4$ の

α_3 などの接着面への発現によって、エナメル質表面に接着しながら歯冠側へと移動する能力を持ち、自身が分裂増殖能を有することで、本来ならば脆弱となってしまう口腔上皮と歯との界面の閉鎖を補完するための重要な接着機構を担っていると考えられる^{5,6,8,12,13,15,17,18}。

それ故に、歯周組織の炎症を予防し、一度罹患した歯肉炎や辺縁性歯周炎を治癒に導くためにも、付着上皮による上皮性付着の速やかな回復や、露出根面に形成される長い付着上皮の上皮性付着による閉鎖が大切であり、上皮性付着による閉鎖環境の確立によって初めて、それに続く上皮性付着から結合組織性付着への転換が起こってくると考えている。(図 18)

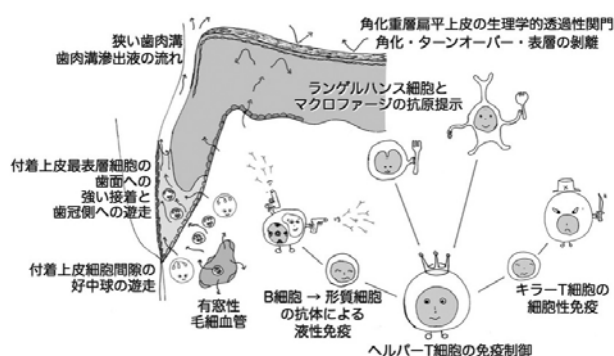


図 18：歯肉の口腔上皮と付着上皮による防御機構のまとめ。

歯周組織を構成するミクロの構造と機能を、臨床的なマクロの所見とつなげていく病理学的な視点を持つことは、歯周治療を考えていく上で、大きなヒントを与えてくれるのではないだろうか。

引用文献

- 1) 橋本貞充：付着上皮の微細構造に関する研究－特に形態計測、透過性および再生について－歯科学報 1984; 84(10): 1695 ～ 1728.
- 2) Hashimoto S., Yamamura T., Shimono M.: Morphometric analysis of the intercellular space and desmosomes of rat junctional epithelium. J Periodontal Res. 1986; 21(5): 510 ～ 520.
- 3) 橋本貞充（分担執筆）：治癒の病理－ペリオエンドの臨床のために．下野正基，飯島国好編．医歯薬出版，1988.
- 4) 橋本貞充（分担執筆）：治癒の病理－臨床編 第2巻 歯周治療．下野正基，飯島国好編．医歯薬出版，1994.
- 5) Uno T., Hashimoto S., Shimono M.: A study of the proliferative activity of the long junctional epithelium using argyrophilic nucleolar organizer region (AgNORs) staining. J Periodontal Res. 1998; 33: 298-309.
- 6) Usuda J., Hashimoto S., Enokiya Y., Inoue T., Shimono M.: Proliferative activities of epithelial and connective tissue cells in the rat periodontal regeneration using AgNORs staining. J Periodontal Res. 2004; 39: 175-187.
- 7) Ishikawa H., Hashimoto S., Tanno M., Ishikawa T., Tanaka T., Shimono M.: Cytoskeleton and surface structures of cells directly attached to the tooth in the rat junctional epithelium. J Periodontal Res. 2005; 40(4): 354-363.
- 8) Tanno M., Hashimoto S., Muramatsu T., Matsuki M., Yamada S., Shimono M.: Differential localization of laminin γ_2 and integrin β_4 in primary cultures of the rat gingival epithelium. J Periodontal Res. 2006; 41(1), 15 ～ 22.
- 9) 橋本貞充（分担執筆）：デンタルハイジーン別冊／歯と口腔のビジュアルガイド．医歯薬出版．2007.

- 10) 橋本貞充 (分担執筆) : デンタルハイジーン別冊／歯周治療におけるメンテナンス. 医歯薬出版, 2007.
- 11) 橋本貞充 (分担執筆) : 新口腔病理学. 下野正基, 高田隆 編. 医歯薬出版, 2008.
- 12) Kinumatsu T., Hashimoto S., Muramatsu T., Sasaki H., Jung H-S., Yamada S., Shimono M.: Involvement of laminin and integrins in adhesion and migration of junctional epithelium cells, J Periodontal Res. 2009; 44(1): 13-20.
- 13) Masaoka T., Hashimoto S., Kinumatsu T., Muramatsu T., Jung H-S., Yamada S., Shimono M.: Immunolocalization of laminin and integrin in regenerating junctional epithelium of mice after gingivectomy. J Periodontal Res. 2009; 44(4): 489-495.
- 14) 橋本貞充 : 歯周組織の内側を見透す目—マクロからミクロまで. 歯科衛生士. 2010 ; 34(8) ～ 34(10).
- 15) 下野正基 : 新編治癒の病理—臨床の疑問に基礎が答える. 医歯薬出版, 2011.
- 16) 渡邊美貴 : エナメル質表面に接着する付着上皮最表層細胞 (DAT cell). 東京歯科大学平成 23 年度卒業論文. 2012.
- 17) 下野正基 : やさしい治癒のしくみとはたらき歯周組織編. 医歯薬出版, 2013.
- 18) 橋本貞充 : 歯肉の微細構造・機能・再生をみつめなおす. 歯界展望. 2014 ; 123(2) : 271-279.
- 19) Poveda M., Hashimoto S., Enokiya Y., Matsuki-Fukushima M., Sasaki H., Shimono M.: Expression and localization of aqua-glyceroporins AQP3 and AQP9 in rat oral epithelia, Bull Tokyo Dent Coll. 2014; 55(1): 1-10.

21 世紀の科学でペリオを診る

大阪大学大学院歯学研究科 口腔分子免疫制御学講座 予防歯科学分野

天野 敦雄

21 世紀の常識：歯周炎は完治しない

私達はよく「歯周治療で歯周炎を治した。」などと言いますが、これは正しい表現でしょうか。虫歯の場合はどうでしょう。虫歯を削って詰めたら治ったと言えるでしょうか。確かに虫歯の穴は無くなりました。けれど、虫歯が出来易い「状態」は治っていません。実は、歯周病も完治する病気ではありません。

20 年以上前の話からさせて下さい。慢性辺縁性歯周炎は中年期以降に好発します。ですから昔は、この頃に歯周病菌に感染を受け、歯周炎が発症すると考えられていました。歯周治療によって、歯周状態が改善するのは感染した歯周病菌を駆逐できたから、と考えられていました。実際、昔の細菌検査法（細菌培養法）では歯周治療後に歯周病菌が検出されなくなることはよくありました。これは検査法の感度が鈍かったからなのです。

1990 年代半ば、細菌検査法に革新が起きました。これまでの細菌培養法に代わり、細菌 DNA を検出する高感度検査法が登場しました。その結果、歯周病菌は我々が思っていたよりもずっと早くにヒトの口腔内に定着することが判りました。そして口腔清掃不良や加齢などの理由で、歯周組織と細菌バイオフィルムの拮抗バランスが崩れたとき、機を見て歯周病菌は歯周炎を発症させます（日和見感染：常在菌による発症のこと）。そして、いくら素晴らしい歯周治療をしても、歯周病菌の量は減らせても絶滅させることは出来ません。何故なら歯周病菌も常在細菌叢のメンバーだからです。歯周治療とは、歯周組織と細菌バイオフィルムの拮抗バランスを取り戻す事、悪玉菌を減らして善玉菌を増やすこと（つまり若い頃の状態にすること）が目標なのです。

なぜわれわれは歯周病にかかるのか

ナマコなどの原始的な生物は、口と腸と肛門があるだけの土管のような体で生きています。実は人間の体も人間土管と呼ばれています。食べ物を飲み込んだ瞬間、私達は「これで食物は私の体の中に入った」と思います。しかし、これは間違いです。口から肛門へと体を貫く消化管（土管）は、入口と出口が外界に開かれているため、土管の中は「体の外」なのです。ですから消化管には様々な細菌種が勝手に出入りし、自分達の好みの場所に定着し常在菌叢を形成します（図 1）。口の常在菌は口にしか住めない

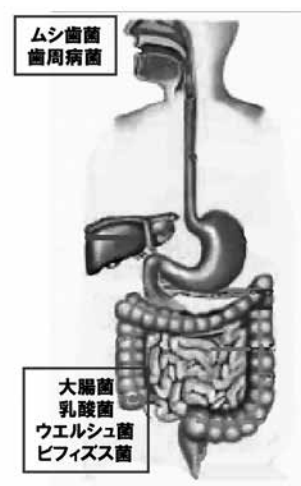


図 1 人間土管 体内を通る外界はバクテリアの住みか

し、腸内常在細菌は口腔内には定着できないよう、微生物は棲み分けの巧妙なメカニズムを造り上げて、それぞれの細菌種の住みか（テリトリー）を決定しています。常在菌という地位を得た細菌はもう簡単には追い出せません。それは、完成された細菌社会

で他の細菌と共生する様々な方策を手に入れるため（図2）、駆逐は困難となります。

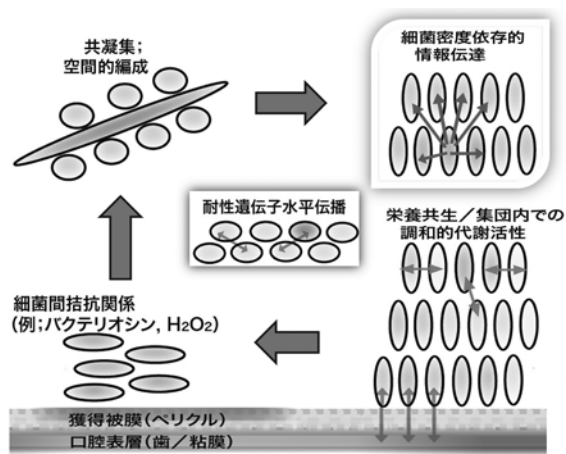


図2 バイオフィームは排他的で相互扶助コミュニティー
バイオフィーム細菌種は、栄養素や代謝物、遺伝子、環境情報を融通し合う仲良し仲間であるが、仲間以外の菌には殺菌性物質を産生し、新規参入を拒む。

人間土管の内側には様々な菌種が住み着いていますが、消化管部位によって常在菌量は様々です。直腸の腸内細菌が最も多く（大便の半分は腸内細菌）、それに匹敵するのが口腔内です（図3）。常在細菌数が多いということは、内因感染（日和見感染）を起こす理由となります。

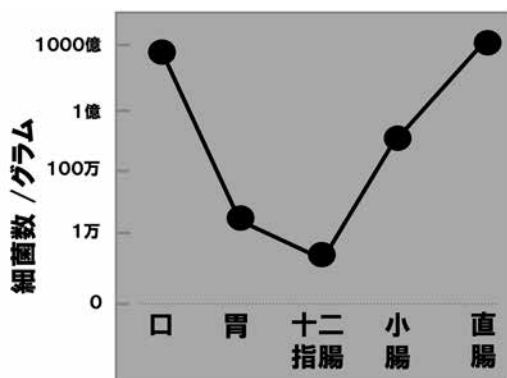


図3 消化器系の細菌量

常在細菌叢への歯周病細菌の定着

最も強力な歯周病菌 *Porphyromonas gingivalis* は18歳以降のヒト口腔内に定着します。成人人口の約半数からこの菌が検出されることから、*P. gingivalis* は口腔常在菌と考えられています。歯周病菌が常在菌であるという事実には大きな意味があります。あたり前のようにたくさんの人々の口腔内に居ることですから、多くの人が歯周病発症のリスクを

もっているということです。そして前述のように、バイオフィームから *P. gingivalis* だけを駆逐するのは困難です。歯周病菌の感染成立後しばらくは、感染を受けた人（宿主）の年齢が若いせいもあって、長期にわたって症状は現れません（不顕性感染）。しかし、歯周病菌は絶えず宿主の状態を観察しています（日和見）。口腔清掃不良や加齢などの理由で、歯周組織と細菌バイオフィームの拮抗バランスが崩れたとき、歯周病は発症します（日和見感染：常在菌による発症のこと）。一方、生涯にわたって不顕性感染のままの人もあります。我々の歯周組織は発症を防ぐために、片時も気を緩めず歯周病菌との拮抗バランスを保ち続けなければなりません。歯周病菌も常在菌で有り続けるため、免疫からの攻撃や低栄養を克服しなければなりません。宿主と歯周病菌はそれぞれ持てる力を尽くして、静かなる戦いを長期にわたり継続し、拮抗状態を保っているのです。

歯周炎発症の時

歯周炎発症の瞬間はいつかご存じですか？これは歯周ポケット内に潰瘍面が形成されたときです。膝を擦りむいたら、上皮が剥がれてできた潰瘍面から血が出ます。潰瘍面は歯周ポケットの中にもできます。この意味はとても大きいのです。歯肉や口腔粘膜を覆う上皮細胞は、歯周組織を感染から守る最前線の障壁（上皮バリア）です。上皮バリアは、バイオフィーム細菌から歯周組織を守る物理的障壁であるとともに、細菌の栄養となる成分が、歯周組織から歯周ポケット内に滲出するのを防いで、歯周組織と歯周病菌との拮抗状態を維持しています。また、上皮細胞表面の自然免疫レセプターが細菌を感知し、上皮バリアから免疫物質や抗菌物質が分泌されます。しかし、歯肉の炎症が進行して上皮バリアが破られ潰瘍ができた時、流れ出た血液を栄養として *P. gingivalis* などの歯周病菌は増殖し、バイオフィームの病原性が一気に高まります。また、潰瘍面にバイオフィーム細菌が直接接触するわけですから、激しい炎症反応が引き起こされます。その結果、歯周病菌と歯周組織の拮抗が崩れ、慢性歯周炎が進行します（図4）。

Red complex とよばれる歯周病菌トリオ (*P. gingivalis* と仲間2菌種) には栄養素として鉄が不可欠です。歯周病菌は、ヒト血液中のヘモグロビンからヘミン鉄を手に入れます。しかし、健康な歯肉溝

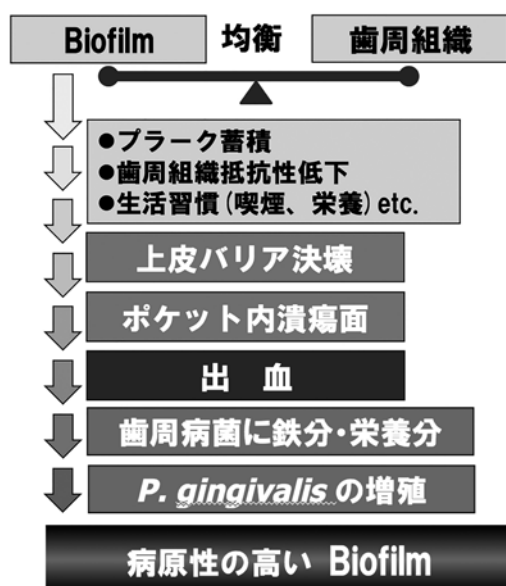


図4 歯周破壊へのロードマップ

や出血を伴わない歯周ポケットには出血が無いので、*P. gingivalis* はヘミン鉄を摂取できません。この栄養不足の状況下では、*P. gingivalis* が感染しても増殖は容易ではないため、歯周炎は起こりません。しかし、この低栄養状態をじっと堪え忍び、*P. gingivalis* は人知れず歯周炎発症の時を待っています。やがて、歯周組織に炎症が生じ、歯周ポケット内面（内縁上皮）に潰瘍面が形成されます。そして、露出された毛細血管からの血液が歯周ポケットを満たした時、血液中の鉄分とタンパク栄養分を得て、*P. gingivalis* は一気に増殖し、バイオフィルムの病原性を一気に高めます。歯周病菌と歯周組織の拮抗が崩れたこの時こそが歯周炎発症の瞬間です。「あれ？歯を磨くと血が出るようになった」、は歯周炎発症のサインです。

出血と歯周炎の発症

膝の擦り傷の潰瘍は放っておいてもいずれ閉鎖され、傷は治ります。しかし、歯周ポケットの潰瘍は治りません。*P. gingivalis* が上皮バリアの閉鎖を阻害するからです（図5）。*P. gingivalis* がいなければ、潰瘍の周囲の細胞が増殖し、潰瘍面に移動して傷口が治ります。しかし、*P. gingivalis* がいると、細胞の中に侵入し、細胞の増殖と移動を阻害します。図6を見てください。これは歯肉上皮細胞を均一になるまで培養し、これに人工的な引っ掻き傷をつけたものです。培養を続けると、細胞は引っ掻き傷を埋めるように移動・増殖し、1～2日で再び均一な単層を形成します（図6上写真）。ところが、*P.*

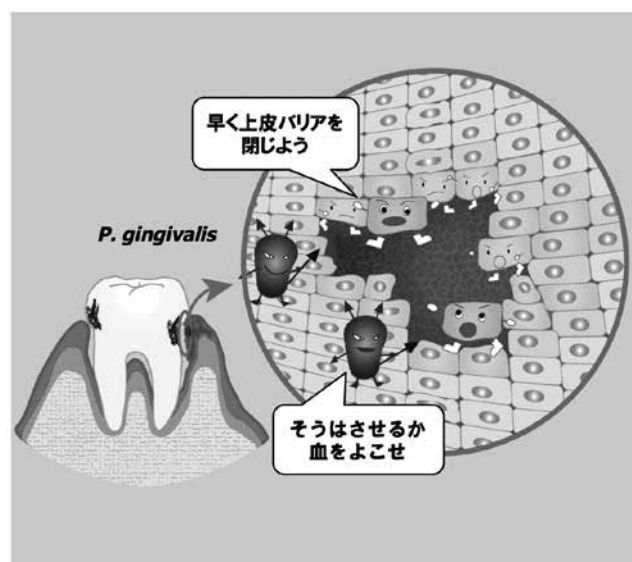


図5 歯周ポケット内の血液を巡る戦い

歯肉上皮バリアの決壊箇所（歯周ポケット内潰瘍面）が閉じられれば、*P. gingivalis* への血液の供給は止まり、細菌増殖は抑えられ、Biofilmの病原性は減少する。しかし、そうならないように*P. gingivalis* も上皮バリアの修復を阻害する。

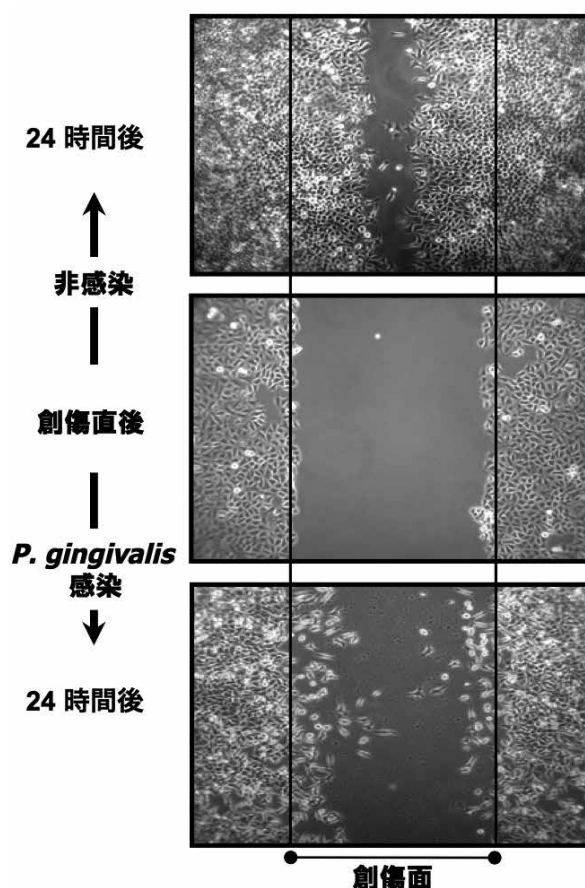


図6 *P. gingivalis* の歯肉上皮潰瘍修復阻害

培養歯肉上皮細胞層の一部を擦過し、人工的に創傷面を作成した（中央写真）。細菌感染が無い場合、24時間後には周囲細胞の遊走や増殖により、創傷面（潰瘍面）はほぼ被覆されている（上写真）。しかし、*P. gingivalis* の感染を受けた場合、創傷面の被覆は著しく阻害される（下写真）。これは、歯周ポケット内上皮バリアの修復を*P. gingivalis* が阻害することを示している。

gingivalis を感染させると歯肉上皮細胞の移動・増殖は阻害され、引っ掻き傷は埋まりません（図6下写真）。

歯周基本治療（汚染歯根面のデブリドメント）により、歯周ポケット内の *P. gingivalis* の菌量は減少します。原因菌の量が減ると、上皮バリアは修復に向かいます。SRP の目的は上皮バリアの修復、すなわち歯周ポケットからの出血停止です。臨床で用いられる Bleeding of probing (BOP) は理にかなった検査なのです。出血が止まると、バイオフィルムの病原性が下がり、歯周病の天秤バランスが変わって、歯周状態が良くなっていきます（図7）。

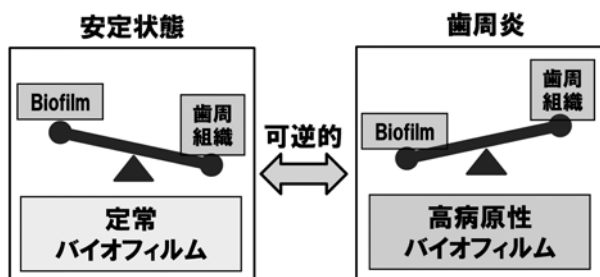


図7 歯周病の天秤バランス

これまで、歯周基本治療の効果を評価する指標として、ポケット深さ、アタッチメントレベル、そして時には骨レベルなどが用いられてきました。しかし、ポケットからの出血の意味（潰瘍面形成の意味）が判ってくると、明日からの歯周炎を診る目が変わってくると思います。

出血と歯周炎関連全身疾患の関係

皆さんのお腹に9 cm × 8 cm サイズの潰瘍があったらどうします？。潰瘍面には真っ赤な血が出ています。もちろん、止血したり、感染しないように滅菌ガーゼで覆ったり、薬を塗ったりするでしょう。では、歯周ポケットに出来ている潰瘍はどうでしょう。全ての歯に深さ5 mmの歯周ポケットがあると、その潰瘍面積は72cm²（9 cm × 8 cm）。これは手のひら大のサイズです。ところが、この大きな傷口は手当どころか、24時間バイオフィルムにくっついているのです。バイオフィルムは細菌の塊ですから大便と同じです。ということは、ポケットの潰瘍はいつも“うんち”にさらされ、毎日歯ブラシで“うんち”に押し付けられているのです。もしお腹の潰瘍が毎日そんな目にあったら... そんな超不潔なこと、

堪忍して！と誰もが思う筈です。でも、歯周炎患者さんの歯肉ではそれが起こっているのです（図8）。



図8 歯周ポケット潰瘍面は細菌の塊に押しつけられている。

そうしてバイオフィルム細菌は潰瘍面の毛細血管を通じて全身に運ばれます。細菌が血液中に侵入した状態を菌血症といいます。歯周病菌による菌血症は、スクレーリング、抜歯はもちろん、毎日の歯磨きや食事によっても起きます。これが、歯周病によって引き起こされる全身疾患の原因です

細菌検査で知る：感染性歯周炎 or 不潔性歯周炎

歯周炎は感染症です。強力な歯周病菌は *P. gingivalis*、*Treponema denticola*、*Tannerella forsythia* の3菌種です（これらはRed complexと呼ばれている）。しかし、Red complex感染による歯周炎と、非感染にもかかわらず口腔衛生が不良のためおこる「不潔性歯周炎」は別の病気と考えてください。弱い歯周病原性しかもたない菌でも、量が増えれば歯周炎を起こします（頭を3～4日洗わないとかゆくなるのと同じ）。Red complex感染の歯周炎に比べ、不潔性歯周炎は容易に進行を食い止めることができます。ですから、どの細菌種に感染しているかを知るための細菌検査は、歯周炎の診断には必要な項目です（図9）。細菌検査は歯周病診断あるいは将来のリスク判定に細菌検査は重要な情報を与えてくれます（歯周細菌検査が健康保険で認められていないのは残念です）。若い健康な歯周組織の時こそ、歯周病菌が自分の口腔細菌叢にいるかどうかを細菌検査で



図9 プラークの病原性に基づいた TBI と歯周治療
プラークの量が多いから歯周病リスクが高いわけではありません。プラークに病原性の高い歯周病菌がいるかどうかでプラークの病原性は変わります。

調べ、将来の歯周病リスクを知るべきだと思います。なぜなら、一度感染したら、歯周病菌とは一生の付き合いになるからです。

歯周病菌の中でも、*P. gingivalis* が特に歯周病原性が強く、治療後の歯周状態の改善と、歯肉縁下プラーク中の *P. gingivalis* 菌数の減少には明らかな関係があります。しかし、細菌検査の目的は治療成果を知ることではありません。治療成果は歯周ポケットからの出血の有無で確認できます。出血が無くなれば歯周病菌の量は減少していますので、わざわざ菌量を測定する必要はありません。細菌検査は歯周病の診断とリスク判定にこそ有用だと思います。患者さんの歯周炎が深刻な感染症なのか、それとも多量のプラーク蓄積による不潔性歯周炎であるのかを区別できるとともに、若年者の歯周炎発症の将来リスクが予測できます。歯周病細菌検査は国内外の検査会社で行っているの、特別な装置をもたない歯科医院でも、診断の一助として利用できます。また、チェアーサイドで行える検査キットも市販されています。さらに、*P. gingivalis* は6つの遺伝子型にわけられ、遺伝子型によって歯周病原性は大きく異なります（図10）。この遺伝子型検査は、国内の検査会社で受注検査が行われています。

細菌検査ができなかったとしても、治療効果の推移と併せて「この患者さんは病原性の高い *P. gingivalis* に感染しているのだろうか？」と歯周病の原因を推測することは、歯周治療で特に重要だと思います。Red complex 感染歯周炎なのか、不潔性歯周炎なのかを区別しながら患者さんの歯周治療方針を決めてください。

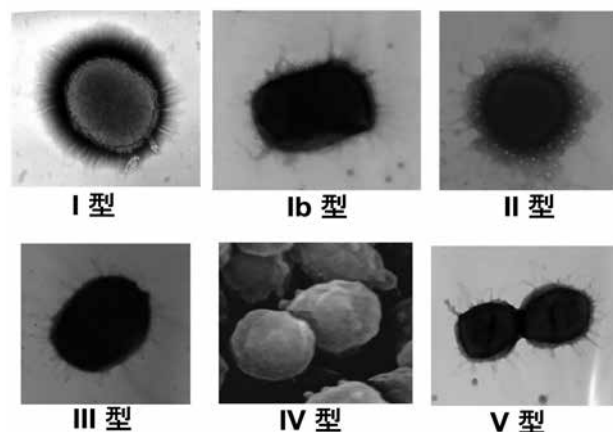


図10 *P. gingivalis* 株の6つの遺伝子型
菌体表層の線維状構造物である線毛は6つの遺伝子型（I型～V型、Ib型）に分類され、II型線毛遺伝子をもつ菌が最も歯周病原性が高い。

なぜ歯周炎は再発するか：歯周病菌のしたたかな戦略 理由①：バイオフィルム

歯周病菌が仲間の細菌と凝集せずに歯周ポケット内に存在していれば、マクロファージの格好の標的となって貪食を受けるでしょうし、歯周ポケットの薬液洗浄だけでポケットから追い出せるでしょう。しかし、歯周病菌が住んでいるのは歯根表面に付着した大きな凝集菌塊・デンタルバイオフィルムです。バイオフィルムは、細菌が産生する接着性・粘着性に富む菌体外重合体物質 (extracellular polymeric substance) で囲まれた細菌の集合体で、その中には、貪食細胞や抗体はもちろん、抗生物質や殺菌液もほとんど侵入できません。ヒト免疫系や薬では歯周病菌を駆逐できないのです。バイオフィルムという要塞のなかで歯周病菌は増殖し、バイオフィルムの厚さと密度を増加させ、外からの攻撃に対してより堅固になるとともに、内部は嫌気性を増し、歯周病菌に適した環境が作り上げられていきます。一方、バイオフィルム内部の細菌は栄養消費を抑えるために代謝を下げ、休眠状態へと移行します。

そんなバイオフィルムを攻撃できる武器を我々は持たないのでしょうか？残念ながら特効薬やとっておきの方法はありません。ただ、最近の研究や臨床経験から判ったことは、抗生物質であるアジスロマイシンはバイオフィルムへの浸透性が高いことです。アジスロマイシン単独投与の効果は一時的ですが、歯周基本治療と併用するとバイオフィルム中の歯周病菌の量を減らす効果があり、歯周状態の改善に威力を発揮します。しかし、歯周病菌を全滅させ

ることはできません。バイオフィーム中の細菌は休眠状態なので、外からの栄養摂取量が少なく、細菌内部に取り込まれる薬剤量は非常に少ないのです。抗生物質は代謝の高い細菌には効果がありますが、代謝の低い休眠細菌には効きません。そのため、抗生物質の投与が終わると、休眠から醒めた細菌が増殖して、いずれバイオフィームは抗生物質投与前の状態に戻ってしまいます（図 11）。現在の医療技術ではバイオフィーム中の歯周病菌を全滅させられないことが、歯周炎再発の第一の理由です。

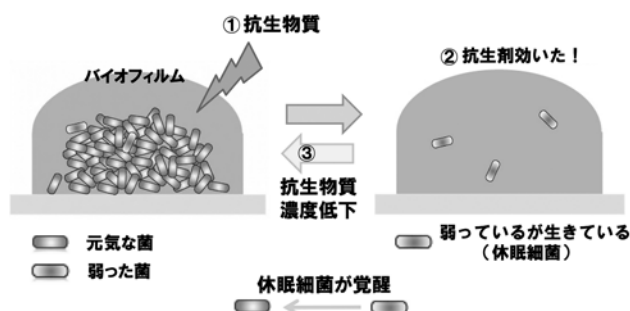


図 11 よみがえるバイオフィーム細菌

①抗生物質添加、②抗生物質の効果により細菌量の低下（しかし、休眠細菌は残存）、③休眠細菌の覚醒と増殖

理由②歯周病菌の細胞内侵入

20 年前迄は、歯周病菌が歯周組織の細胞に侵入するなど誰も考えていませんでした。20 世紀末、共焦点レーザー顕微鏡の登場によって、細胞内に侵入した細菌が3次的に観察できるようになりました、その結果、歯周病菌が歯周組織の細胞内部にまで侵入していることが明らかになりました。歯周病菌は歯周病患者の歯肉上皮、歯肉線維芽細胞、頬粘膜細胞から検出され、さらに、生きた菌の検出も報告されました。細菌にとって細胞内に棲息することの大きなメリットは、抗体やマクロファージなどから逃れることができ、適度な温度と水分、大気からの遮断、さらに細胞内にある十分な栄養素を利用できることです。一方、細菌に侵入された細胞の機能は障害を受け、歯周組織は破壊されていきます。

P. gingivalis は侵入した細胞に傷害を与えた後、細胞外に脱出し、さらに周囲の別の細胞に再侵入します。つまり、この菌はひとつの細胞内にとどまることなく、次から次へと侵入細胞を代え、細胞間を往来し、増殖し、感染を続けるのです。そのため、*P. gingivalis* の細胞侵入は歯周炎の慢性化と再発に関わっています。また、細胞に侵入した *P. gingivalis*

を口腔内から排除するのは容易ではありません。原因菌を駆逐できないと言うことは、歯周炎は完治できないということです。患者さんの症状が落ち着いても油断大敵、歯周病の再発はよくあることです。

歯周病の天秤バランス

小さな頃からずっと同じ歯科医院にかかりつけて、う蝕・歯周病の予防処置を受けている患者さんが増えてきました。そんな歯科医院では、学童期のう蝕予防のため、歯の適切な「脱灰と再石灰化」のバランスを維持するように口腔を管理しています。そして、患者さんが若年性う蝕の好発時期を越えると、次は「歯周病菌と歯周組織の拮抗」を守るサポートが必要となります。歯周ポケットからの出血が定常バイオフィームを高病原性バイオフィームへと変化させることを切っ掛けに歯周炎が発症します。患者さんの生涯を通じて、歯周病天秤バランスが崩れないように、患者さん1人1人の歯周病発症リスクを頭に置いて患者さんをサポートして欲しいと思います。歯周病天秤バランス崩れた患者さんには、早期に歯周基本治療を行ってもとの拮抗状態へと修復して下さい。

歯科医療のパラダイムシフト

21 世紀になって歯科医療が変わってきました。「削る・詰める・切る・抜く」のリハビリテーション治療から、科学的病因論に基づいた予防歯科医療へのパラダイムシフトが起こっています。繰り返される「削る・詰める」が歯をダメにしているのではないかという反省からは、削らないでう蝕を直す歯科医療も生み出しています。口腔内のリスクファクターだけではなく、歯周病の発症・進行に強い影響をもつ環境因子にも注意を払いたいものです。生活習慣や歯科的知識・教養に加え、ストレスや歯磨き習慣など、患者さんの日常を知り、必要ならその日常を代えられ心構えで、山あり谷ありの患者さんの人生に寄り添って口腔の天秤バランスを守り、「人生の終わりまでおいしく食べられましたよ」と行って頂けるようになりたいものです。

参考文献

ビジュアル歯周病を科学する（天野敦雄，村上伸也，岡 賢二 編）クインテッセンス出版

薬剤関連顎骨壊死の臨床病態と歯科における対応

Clinical manifestation of drug-induced osteonecrosis of the jaw and management in dental practice

兵庫医科大学名誉教授 歯科口腔外科学・特別招聘教授

浦出 雅裕

はじめに

近年、悪性骨病変や骨粗鬆症の治療薬として、ビスフォスフォネート (BP) や抗 RANKL 抗体であるデノスマブなどの骨修飾薬が使用されている。いずれも骨折予防効果や骨痛の緩和、あるいは腫瘍増殖抑制効果など臨床的有用性の高い薬剤であるが、長期投与の副作用として顎骨壊死 (Osteonecrosis of the jaw, ONJ) が誘発されることが知られている。とくに、以前より発売されていた BP については、BP 関連顎骨壊死 (Bisphosphonate-related ONJ, BRONJ) としてわが国においても 2006 年以降年々症例数は増加傾向にあり、全国ほとんどの大学病院や基幹病院においてまれな疾患ではなくなってきた。症例の多くは、悪性腫瘍に伴う高カルシウム血症や悪性骨病変に使用される注射薬に関連して発症するが、頻度は低いものの骨粗鬆症に対する経口薬においても発症する。わが国では、経口薬による BRONJ の発症割合が高いという特徴がある。また、BRONJ の多くは抜歯などの侵襲的歯科治療や不適合義歯装着などを契機として発症するが、一般的な治療法に対して難治性であることが大きな問題である。最近、デノスマブやその他の分子標的薬によっても ONJ が発生することが報告されたことから、薬剤関連顎骨壊死 (Medication-related osteonecrosis of the jaw, MRONJ) として医科と歯科の連携がますます重要性を増している。したがって、歯科医師・歯科衛生士、薬剤処方医、薬剤師が副作用としての顎骨壊死について十分理解し、治療に際しては患者に適切にインフォームドコンセントを行い、治療医師間で綿密に医療連携しながら、予防および治療に努めることが重要である。本稿では、骨修飾薬のベネフィットとリスク、BRONJ の臨床病態とわが国における発生の現状、予防と治療のガイドライン、骨修飾薬と歯科インプラント治療との関連について述べる。

1. 悪性骨病変、骨粗鬆症に対する骨修飾薬のベネフィットとリスク

悪性骨病変の代表的なものとして、多発性骨髄腫と各種固形癌の骨転移が挙げられる。わが国における多発性骨髄腫の頻度は欧米ほど高くないが、固形癌の骨転移率は日本整形外科学会によれば、乳癌 21.6%、肺癌 21.2%、前立腺癌 7.6% と高率で、転移部位には骨痛、病的骨折、脊髄神経障害による麻痺などの骨関連事象 (SRE) が生じ、QOL が著しく低下する¹⁾。また、腫瘍随伴性高カルシウム血症により、食欲不振、嘔気、不眠、めまいなどが出現し、進行すると循環不全や腎不全をきたす。BP 注射薬 (商品名：ゾメタ) やデノスマブ (商品名：ランマーク) は SRE 発現リスクを有意に低下させる。

一方、骨粗鬆症の患者数は、わが国人口の高齢化に伴い約 1,200 万人、介護保険の対象になる要支援・要介護状態の患者が約 450 万人といわれている。厚生労働省の「平成 22 年国民生活基礎調査の概況」によれば、要支援・要介護の原因となる第 1 位は脳血管疾患 (脳卒中、21.5%)、第 2 位は認知症 (15.3%)、第 3 位が高齢による衰弱 (13.7%)、第 4 位が関節疾患 (10.9%)、第 5 位が骨折・転倒 (10.2%) であり、骨粗鬆症による大腿骨近位部 (頸部) 骨折が寝たきりの重大な原因となっている。とくに、閉経後骨粗鬆症、ステロイド性骨粗鬆症は対象患者数が多く、骨粗鬆症治療の主体を占めている。骨粗鬆症における骨折の好発部位は、椎体、大腿骨近位部 (頸部)、上腕骨近位端 (肩)、前腕骨遠位端 (手首) であり、骨折後の生存率は、椎体骨折 1 年後で 75%、5 年後では 30%、大腿骨近位部骨折で 1 年後 80%、5 年後 40%、上腕骨近位端や前腕骨遠位端骨折でも 5 年後には 64～74% に低下する²⁾ (図 1)。さらに、椎体骨折の既往がある場合、その後の骨折リスクは 4～5 倍に増加する。したがって、高齢者の骨折を予防することは極めて重要な課題といえる。

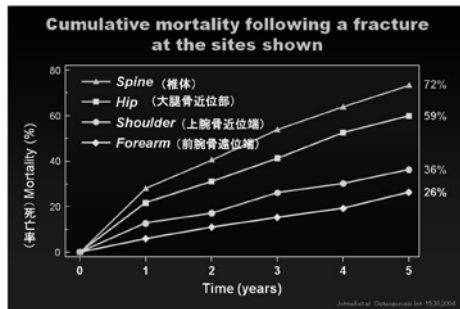


図 1：骨粗鬆症における骨折の好発部位と骨折後の生命予後
(文献 2 より引用・改変)

2011 年に発表された「骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン」³⁾(表 1) には、骨粗鬆症に使用される薬剤の評価と推奨グレードが記載されている。これらの薬剤のうち、骨密度、椎体骨折、非椎体骨折に対して総合評価で A を得たものは BP 製剤であるアレ

ンドロン酸、リセドロン酸と結合型エストロゲンのみであった。したがって、骨粗鬆症においては骨密度の指標である YAM (若年成人平均) 値の 70% 以下、ステロイド性骨粗鬆症では YAM 値の 80% 以下になった場合の治療の第 1 選択薬として BP 製剤が投与されることになる。実際に経口アレンドロン酸投与により 3 年間の骨折発生頻度は約 1/2 に減少することが報告されている⁴⁾。また、近年骨粗鬆症に対して、欧米では年 1 回ゾレドロン酸 5mg を静注する治療法が、わが国においてもアレンドロン酸やイバンドロン酸の注射薬あるいはデノスマブ (商品名：プラリア) 投与が承認されている。わが国では、骨粗鬆症に対して必要な薬物治療を受けているのは約 20% 程度、BP 製剤を投与されているのは 100 ～ 150 万人と推定される。わが国で発売されている BP 製剤を (表 2) に示す。静注薬、経口薬とも窒素原子を含む、より骨吸収抑制作用の強い製剤が開発、販売されている。

表 1. 骨粗鬆症治療薬の推奨グレードのまとめ

薬 物		骨密度	椎体骨折	非椎体骨折	大腿骨近位部骨折
カルシウム薬	L-アスパラギン酸カルシウム	C	C	C	C
	リン酸水素カルシウム	C	C	C	C
女性ホルモン薬	エストリオール	C	C	C	C
	結合型エストロゲン* ¹	A	A	A	A
	エストラジオール	A	C	C	C
活性型ビタミン D ₃ 薬	アルファカルシドール	B	B	B	C
	カルシトリオール	B	B	B	C
	エルデカルシトール	A	A	B	C
ビタミン K ₂ 薬	メナテトレノン	B	B	B	C
ビスホスホネート薬	エチドロン酸	A	B	C	C
	アレンドロン酸	A	A	A	A
	リセドロン酸	A	A	A	A
	ミノドロン酸	A	A	C	C
SERM	ラロキシフェン	A	A	B	C
	バゼドキシフェン	A	A	B	C
カルシトニン薬* ²	エルカトニン	B	B	C	C
	サケカルシトニン	B	B	C	C
副甲状腺ホルモン薬	テリパラチド (遺伝子組換え)	A	A	A	C
その他	イブリフラボン	C	C	C	C
	ナンドロロン	C	C	C	C

* 1：骨粗鬆症は保険適用外。* 2：疼痛に関して鎮痛作用を有し、疼痛を改善する (グレード A)。

グレード A：行うよう強く勧められる。グレード B：行うよう勧められる、グレード C：行うよう勧めるだけの根拠が明確でない。グレード D：行わないよう勧められる。(文献 3 より引用・改変)

表2. 国内で販売されている BP 製剤

剤型	商品名 (一般名)	適応症	製造販売	販売開始 時期	骨吸収抑制 作用
注射	テイロック (アレンドロン酸ナトリウム水和物)	悪性腫瘍による高カルシウム血症	帝人ファーマ	1997 年 7 月	100 ～ 1,000
	アレディア (パミドロン酸二ナトリウム)	悪性腫瘍による高カルシウム血症 乳癌の溶骨性骨転移	ノバルティス ファーマ	1994 年 9 月 2004 年 11 月	100
	ビスフォナール (インカドロン酸二ナトリウム)	悪性腫瘍による高カルシウム血症	アステラス製薬	1997 年 9 月	100 ～ 1,000
	ゾメタ (ゾレドロン酸水和物)	悪性腫瘍による高カルシウム血症 多発性骨髄腫による骨病変 および固形癌骨転移による骨病変	ノバルティス ファーマ	2005 年 1 月 2006 年 4 月	>10,000
	ボナロン点滴静注 (アレンドロン酸ナトリウム)	骨粗鬆症	帝人ファーマ	2012 年 5 月	100 ～ 1,000
	ボンビバ静注 (イバンドロン酸ナトリウム)	骨粗鬆症	中外製薬	2013 年 8 月	1,000 ～ 10,000
経口	ダイドロネル (エチドロン酸二ナトリウム)	骨粗鬆症 骨ページェット病, 脊髄損傷後, 股関節形成術後の異所性骨化の抑制	大日本住友製薬	1996 年 7 月 1990 年 11 月	1
	フォサマック ボナロン (アレンドロン酸ナトリウム水和物)	骨粗鬆症	萬有製薬 帝人ファーマ	2001 年 8 月	100 ～ 1,000
	アクトネル ベネット (リセドロン酸ナトリウム水和物)	骨粗鬆症 骨ページェット病	味の素 (販売: エーザイ) 武田薬品工業 (提携: ワイス)	2002 年 5 月 2008 年 7 月	1,000 ～ 10,000
	ボノテオ リカルボン (ミノドロン酸水和物)	骨粗鬆症	アステラス製薬 小野薬品工業	2009 年 4 月	>10,000

2. 薬剤関連顎骨壊死の臨床病態とわが国における発生の現状

1) 臨床症状

BRONJ の症状は、疼痛と感染を伴う持続性の骨露出と骨壊死、顎が重い感じやしびれ、歯肉腫脹、排膿、歯の動揺が一般的な症状であるが、疼痛を伴わず、無症状のこともある。これらの症状は、BRONJ に特徴的なものではなく、う蝕菌や歯周病に関連する症状に類似している。自然に骨露出することもあるが、抜歯や歯周治療、不適合義歯装着などの歯科治療を契機として骨露出することが多く、下顎骨に 2/3、上顎骨に 1/3 の割合で発生する (図 2A)。一旦発症すると標準的な治療には反応しにくく、難治性である。顎骨壊死が進行すると、疼痛や感染が増悪し、病的骨折をおこしたり、皮膚瘻孔を形成することがある。悪性腫瘍に伴う BRONJ では、顎骨への転移性病変の可能

性もあるので、前もって生検を行って確認しておく必要がある。X 線所見として BRONJ の初期変化をとらえることはかなり困難であるが、パノラマ X 線所見としては、歯槽骨辺縁の骨硬化、歯槽硬線の肥大やびまん性骨硬化、歯根膜腔の拡大があり、骨露出後は骨溶解、骨硬化や腐骨形成がみられる (図 2B)。BRONJ の病理組織学的所見は、細菌コロニーや炎症性肉芽で覆われた壊死骨であり、骨小腔は空虚、骨辺縁は鋸歯状に吸収されているが、破骨細胞はほとんどみられない。細菌コロニーは球菌のこともあるが、しばしば放線菌が観察される^{5,6)}(図 3)。また、多菌種によるバイオフィルムが形成されていることも報告されている⁷⁾。

デノスマブに関連した顎骨壊死においても、局所の腫脹と排膿、骨露出を伴う潰瘍形成に始まり、時間を経て腐骨形成がみられ、X 線学的所見や病理所見は BRONJ に近似している^{8,9)}。

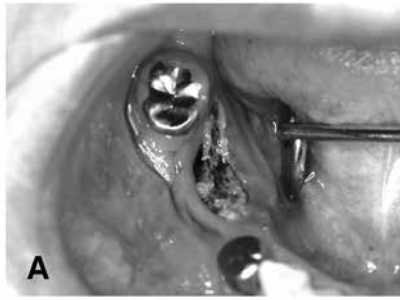


図2：下顎の BRONJ 症例（ステージ3）

62 歳女性。乳癌骨転移のためパミドロン酸3年、ゾレドロン酸2年間投与。

A) 右側下顎大臼歯部に骨露出を認める。

B) パノラマ X 線写真で骨溶解像と遊離腐骨を認める。（文献 14 より引用・改変）

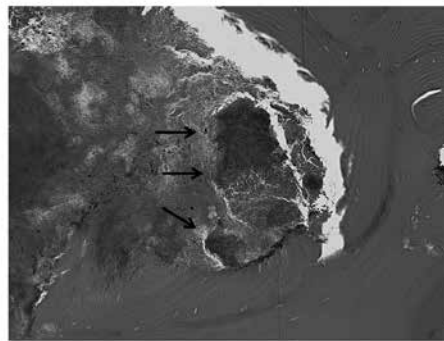


図3：BRONJ の病理組織像

変性壊死した骨組織と放線菌のコロニー（→）を認める（HE 染色、x 100）。

（文献 6 より引用）

2) 臨床診断

米国口腔顎顔面外科学会の 2014 年のポジションペーパー¹⁰⁾によれば、①現在あるいは過去に骨吸収阻害薬や血管新生阻害薬で治療を受けたことがある、②顎顔面領域に8週間以上持続する骨露出がある、あるいは内歯瘻や外歯瘻から骨が触知できる、③顎骨に対する放射線治療あるいは顎骨への明らかな転移病変がない、の3条件をすべて満たすものを MRONJ と定義している。骨吸収阻害薬には BP、デノスマブが、血管新生阻害薬にはベバシズマブ（商品名：アバステン）、スニチニブ（商品名：スーテント）などが含まれる。

3) 発現頻度

BRONJ は 2003 年に米国で初めて報告されたが、その後同様の症例が世界各国からあいついで報告され、2009 年までに文献的に 2,408 例が渉猟されている¹¹⁾。その内訳をみると、88% は多発性骨髄腫 (43%) や乳癌 (32%) などの悪性腫瘍に対して使用された BP 注射薬によるものであり、発症の契機となった原因は、抜歯が 67%、自然発症が 26% を占めた。これまでに報告された外国文献から、BP 注射薬による BRONJ の発現頻度はおよそ 1 ～ 10% 程度^{12,13)}であり、BP 経口薬による発現頻度の 0.01 ～ 0.04% 程度¹³⁾あるいはそれ以下と比べると注射薬は経口薬より 100 倍以上発生しや

すいことになる。さらに、抜歯を行った場合には、その発現頻度は7～10倍に増加すると報告されている¹³⁾。わが国における発現頻度として、関連5学会からなる顎骨壊死検討委員会はBP注射薬で1～2%、BP経口薬で0.01～0.02%と推定している¹⁴⁾(表3)。

また、わが国におけるBRONJ発生の現状については、日本口腔外科学会が全国の研修指定248施設に対して、2006年から2008年の間にアンケートによる後ろ向き研究を行った結果、米国口腔顎顔面外科学会の臨床診断基準を満たす263例の適格例が登録された¹⁵⁾。性別では男性44人(16.7%)、

表3. BP関連顎骨壊死(BRONJ)の発現頻度

注射薬	
米国口腔顎顔面外科学会	0.8～12%
豪州口腔顎顔面外科学会	0.88～1.15%
	(抜歯施行の場合 6.67～9.1%)
欧州骨粗鬆症ワーキンググループ	95件/10万人・年(0.1%)
BP関連顎骨壊死検討委員会*	1～2%(推定)
経口薬(アレンドロン酸)	
豪州口腔顎顔面外科学会	0.01～0.04%
	(抜歯施行の場合 0.09～0.34%)
欧州骨粗鬆症ワーキンググループ	1件未満/10万人・年
メルク社	1.7～3.8件/10万人・年
Sedghizadeh et al (2009)	4.3%
Lo et al (2010)	0.1%
BP関連顎骨壊死検討委員会*	0.01～0.02%(推定)

* 日本骨代謝学会、日本骨粗鬆症学会、日本歯周病学会、日本歯科放射線学会、日本口腔外科学会合同検討委員会¹⁴⁾

女性219人(83.3%)、平均年齢68.1歳(36～88歳に分布)、発症部位は上顎が81例(30.8%)、下顎が160例(60.8%)、上下顎が22例(8.4%)であった。これらのうち、注射薬に関連した症例は152症例(57.8%)、経口薬に関連した症例は104症例(39.5%)であり、欧米における注射薬88%、経口薬12%¹¹⁾と比べて、わが国では経口薬の占める割合が著しく高いという結果であった。対象となった骨病変は、乳癌骨転移(39.5%)、多発性骨髄腫(13.7%)、前立腺癌骨転移(3.7%)および骨粗鬆症(38.0%)で乳癌が最多であり、BRONJ発症までの平均期間は、BP注射薬で23.6ヵ月、BP経口薬で33.2ヵ月であった。BP注射薬では、パミドロン酸20.5ヵ月、ゾレドロン酸11.8ヵ月であり、骨吸収抑制作用のより強いゾレドロン酸で短いという結果であった。

最近骨修飾薬として登場したデノスマブによる顎骨壊死発生に関しても、骨転移を有する5,723人の癌患者に対してゾレドロン酸との比較における大規模な無作為化二重盲検試験が行われた結果、有意差はなかったもののゾレドロン酸で1.3%、デノスマブで1.8%と同等の発現頻度であった¹⁶⁾。それらの患者の61.8%は抜歯を受けていたと報告された。また、血管新生阻害薬であるベバシズマブについても0.2%という発現率が報告されている¹⁷⁾。ゾレドロン酸は骨基質に吸収され長く定着するのに対し、デノスマブは破骨細胞の形成、分化を促進するRANKLに特異的に結合し中和することにより、骨表面での破骨細胞機能を抑制するという作用機序から、顎骨壊死発生のリスクは低いことが想定されていた。

3. 予防と治療のガイドラインー医科歯科連携を含めてー

1) BRONJ の予防

a) BP 治療開始前の留意点

口腔衛生を良好に保つために患者教育を行う。とくに悪性腫瘍患者では、全身状態の悪化や放射線、抗癌剤による口内炎の発生などが考えられるため、口腔衛生の重要性を十分に認識させる。可能であれば、感染源を減らすために抜歯、歯周治療、根管治療、義歯などの歯科処置は前もって行っておく。適切な口腔管理により口腔状態が改善したのち、BP 治療を開始する。また、BP 注射薬投与予定で、しかもコルチコステロイド投与や糖尿病などのリスクファクターを有する高リスク群の患者には、禁煙および節酒を指導する。Dimopoulos ら¹⁸⁾、Ripamonti ら¹⁹⁾は、BP 注射薬投与開始前に口腔内診査を行い、必要に応じて予防的歯科治療を行うことにより、BRONJ 発生頻度は有意に低下したと報告している。BRONJ 発症のリスク因子として、全身的には BP 注射薬、コルチコステロイド療法、担癌状態、抗癌剤、糖尿病、喫煙、飲酒、肥満、栄養不良などが、また局所的には抜歯、歯科インプラント、根尖外科手術、歯周外科治療、不適合義歯、口腔衛生不良、歯周病、歯周膿瘍などが挙げられている^{12,20)}。

b) BP 治療中の留意点

歯科医による骨露出の有無のチェックと X 線診査を 3 ヶ月毎に行う。歯および口腔内清掃を励行し、口腔管理を十分に行う。BP 注射薬投与中の癌患者に対して、抜歯などの侵襲的歯科治療を行うかどうかについての明らかな見解は得られていない。また、侵襲的歯科治療に際しての BP 投与中止（休薬）については臨床的エビデンスも得られていない。したがって、悪性腫瘍患者には BRONJ 発生リスクと BP 製剤の治療効果を考慮し、骨転移のコントロール状態も加味しながら、原則的には BP 治療を継続し、侵襲的歯科治療はできる限り避けることが望ましい。BP 製剤の休薬が可能な場合、その期間が長いほど BRONJ 発現頻度は低くなるとの報告があり、骨のリモデリングを考慮すると休薬期間は侵襲的歯科治療の前後 3 ヶ月程度と推奨されているが、治療後の 3 ヶ月については主疾患の病状により急ぐ場合には術創の上皮化が完了する 2～3 週間程度、待てる場

合は十分な骨性治癒が期待できる 2 ヶ月程度が望ましい。どうしても侵襲的歯科処置が必要な場合、歯科処置の 1 日前から 3 日後まで抗菌薬を投与することにより、BP 注射薬による BRONJ 発生を減少させることができた Montefusco ら²¹⁾は報告している。

デノスマブについても、ゾレドロン酸と同程度の顎骨壊死発現がみられたことから、BP 製剤と同様の注意喚起がなされている。

2) BRONJ のステージ分類と治療方針

骨露出および骨壊死の程度により臨床病期（ステージ）および治療方針が策定されている^{12,14,22)}（表 4）。

- a) ステージ 0（注意期）：骨露出／骨壊死を認めないが、オトガイ部の知覚異常や口腔内瘻孔、深い歯周ポケット、非歯原性疼痛、下顎骨や上顎洞痛などを認める。X 線学的には歯周病によらない歯槽骨吸収、歯根膜や歯槽硬線の肥厚などを認める。治療としては、患者教育、定期的歯科検診、口腔内清掃を行うとともに、必要に応じて抗菌性洗口剤の使用、抗菌薬投与および局所塗布を行う。
- b) ステージ 1：無症状で感染を伴わない骨露出／骨壊死症例であるが、X 線写真で骨溶解像を認める。抗菌性洗口剤の使用や洗浄、抗菌薬の塗布と、定期的経過観察を行う。
- c) ステージ 2：疼痛や排膿などを伴う骨露出／骨壊死症例で、X 線写真で進行した骨溶解像を認める。抗菌性洗口剤や洗浄のほかに抗菌薬の投与（細菌検査結果を考慮した併用、長期、あるいは持続投与）を行う。積極的な壊死組織の除去、露出骨の粘膜弁による被覆、露出骨縁の除去などの処置はむしろ症状悪化を招くことがあるため、抗菌薬無効の場合のみ壊死骨の減量手術を考慮する。
- d) ステージ 3：疼痛、感染、口腔外瘻孔、遊離腐骨、病的骨折、下顎下縁や下顎枝、上顎洞、頬骨に及ぶ骨溶解を伴う骨露出／骨壊死の重症例である。ステージ 2 の治療に加えて、外科的搔爬、腐骨除去、顎骨の辺縁切除あるいは区域切除を行わざるをえない場合もある。ステージ 3 の BRONJ 患者では、経口摂取障害による栄養不良があるので、栄養補助剤の使用も必要である。

表 4. BRONJ のステージ分類と治療方針

ステージ	症候	対策と治療法
ステージ 0 (注意期)	骨露出／骨壊死なし 下顎オトガイ部の知覚異常、 口腔内瘻孔、深い歯周ポケット、 軽度の骨溶解 X 線像	・ とくに治療の必要なし ・ 患者教育、定期的歯科検診、口腔内清掃 ・ 抗菌性洗口剤、洗浄、局所的抗菌薬塗布・注入
ステージ 1	無症候性骨露出／骨壊死 骨溶解 X 線像	・ 抗菌性洗口剤、洗浄、抗菌薬塗布 ・ 定期的経過観察 ・ 外科的治療の適応ではない
ステージ 2	疼痛、排膿などの炎症症状を伴う 骨露出／骨壊死 進行した骨溶解 X 線像	・ 抗菌性洗口剤、抗菌薬投与（併用、長期、静注など） ・ 外科的治療の適応ではない （抗菌薬無効の場合のみ壊死骨の減量手術）
ステージ 3	ステージ 2 に加えて口腔外瘻孔、 遊離腐骨、病的骨折、下顎下縁や 上顎洞に及ぶ骨溶解 X 線像	・ 外科的搔爬、腐骨除去、抗菌薬投与 ・ 壊死骨内の症状がある歯の抜歯 ・ 栄養補助剤 ・ 病的骨折、広範囲の壊死骨に対して顎骨辺縁切除あるいは区域切除

4. 骨修飾薬と歯科インプラント治療との関連

経口 BP 投与患者におけるインプラント埋入に関するデータは少ない。平均 3 年程度の投与患者にインプラント治療を行った前向き²³⁾あるいは後ろ向き²⁴⁻²⁶⁾研究において、わずかの症例でインプラントの脱落を認めたものの、顎骨壊死の発生はなかったと報告されている。わが国においても、先に述べた全国調査¹⁵⁾で BRONJ と判定された 263 例中 1 例のみがインプラント治療によるものであり、インプラント埋入後、骨粗鬆症のためにリセドロン酸投与され、その 4 ヶ月後にインプラント埋入部に骨露出、腐骨形成が生じたものである。しかし、Lazarovici ら²⁷⁾は、2003-2009 年に BRONJ と診断された 145 例のうちインプラントに関連したものは 27 例 (18.6%) あり、平均発症期間はアレンドロン酸 11 例で 68 ヶ月、ゾレドロン酸 7 例で 16 ヶ月であり、長期抗菌薬投与あるいはインプラント除去により対処したと報告している。Marx²⁸⁾によれば、歯槽堤増大術による骨露出、歯科インプラント埋入後の骨露出、インプラント埋入後の感染、上顎洞底挙上術後の感染は、BP 経口薬服用 3～4 年以降に増加することから、インプラント以外の治療オプションはないか、リスクファクターはないかを考慮したうえで、もし行う場合は服用 3 年以内で、BP によるインプラント喪失や骨露出の可能性について文章による十分なインフォームドコンセントを行うことを推奨している。インプラント治療後は、インプラント周囲炎を予防するため、機械的・薬理的なメンテナンスを行い、定期的なモニタリングを行うことが重要である。

おわりに

以前より BP が使用されていた欧米においては多くの BRONJ 症例が報告されてきたが、わが国においても明らかに増加傾向にある。とくに BP 経口薬での発現比率が高いわが国では、超高齢化を迎えて BP 処方医、歯科・口腔外科医、あるいは薬剤師は副作用としての顎骨壊死について十分認識する必要がある。さらに、BP 以外のデノスマブや、ベパシズマブ、スニチニブなどの分子標的薬によっても顎骨壊死が起こることから、常に情報を収集することは必須であり、医科歯科連携は一層緊密になるであろう。

文献

1. 徳橋泰明、上井 浩：骨転移の疫学、「癌と骨」、メディカルレビュー社、東京、2013、24-31.
2. Johnell O, Kanis JA, Oden A, et al. Mortality after osteoporotic fractures. Osteoporosis Int. 15:38-42, 2004.
3. 折茂 肇：骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン 2011 年版、ライフサイエンス出版、東京、2011.
4. Black DM, Cummings SR, Karpf DB, et al. Randomized trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. Fracture Intervention Trial Research Group. Lancet 348:1535-1541, 1996.
5. Hansen T, Kunkel M, Weber A, et al: Osteonecrosis of the jaws in patients treated with bisphosphonates – histomorphologic analysis in comparison with infected osteoradionecrosis. J

- Oral Pathol Med 35: 155-160, 2006
6. 田中徳昭、岸本裕充、高岡一樹ほか：ビスフォスフォネートに関連したと考えられる下顎骨壊死の2例. 日口外誌 53:392-396,2007
 7. Sedghizadeh PP, Kumar SK, Gorur A, et al: Identification of microbial biofilms in osteonecrosis of the jaws secondary to bisphosphonate therapy. J Oral Maxillofac Surg 66:767-775, 2008
 8. Taylor KH, Middlefell LS, Mizen KD: Osteonecrosis of the jaws induced by anti-RANK ligand therapy. Br J Oral Maxillofac Surg 48:221-223,2010
 9. Aghaloo TL, Felsenfeld AI, Tetradis S: Osteonecrosis of the jaw in a patient on denosumab. J Oral Maxillofac Surg 68:959-963, 2010
 10. Ruggiero SL, Dodson TB, Fantasia J, et al: American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons Position Paper on Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw—2014 Update. J Oral Maxillofac Surg 72:1938-1956, 2014
 11. Filleul O, Crompton E, Saussez S: Bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw: a review of 2,400 patient cases. J Cancer Res Clin Oncol 136:1117-1124, 2010
 12. Ruggiero SL, Dodson TB, Assael LA, et al: American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons Position Paper on Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws—2009 Update. J Oral Maxillofac Surg 67(5 Suppl): 2-12,2009
 13. Mavrokokki T, Cheng A, Stein B, et al: Nature and frequency of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws in Australia. J Oral Maxillofac Surg 65:415-423,2007
 14. Yoneda T, Hagino H, Sugimoto T, et al: Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: position paper from the Allied Task Force Committee of Japanese Society for Bone and Mineral Research, Japan Osteoporosis Society, Japanese Society of Periodontology, Japanese Society for Oral and Maxillofacial Radiology, and Japanese Society of Oral and Maxillofacial Surgeons. J Bone Miner Metab 28:365-383,2010
 15. Urade M, Tanaka N, Furusawa K, et al: Nationwide survey for bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws in Japan. J Oral Maxillofac Surg 69: e364-e371,2011
(日歯医師会誌 65:1170-1174,2012 に和文訳の抜粋)
 16. Saad F, Brown JE, Van Poznak C, et al: Incidence, risk factors, and outcomes of osteonecrosis of the jaw: integrated analysis from three blinded active-controlled phase III trials in cancer patients with bone metastases. Ann Oncol 23:1341-1347,2012
 17. Guarneri V, Miles D, Robert N, et al: Bevacizumab and osteonecrosis of the jaw: incidence and association with bisphosphonate therapy in three large prospective trials in advanced breast cancer. Breast Cancer Res Treat 122:181-188, 2010
 18. Dimopoulos MA, Kastritis E, Bamia C, et al: Reduction of osteonecrosis of the jaw (ONJ) after implementation of preventive measures in patients with multiple myeloma treated with zoledronic acid. Ann Oncol 20:117-120, 2009
 19. Ripamonti CI, Maniezzo M, Campa T, et al.: Decreased occurrence of osteonecrosis of the jaw after implementation of dental preventive measures in solid tumour patients with bone metastases treated with bisphosphonates. The experience of the National Cancer Institute of Milan. Ann Oncol 20:137-145,2009
 20. Khosla S, Burr D, Cauley J, et al: Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: Report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research. J Bone Miner Res 22:1479-1491, 2007
 21. Montefusco V, Gay F, Spina F, et al.: Antibiotic prophylaxis before dental procedures may reduce the incidence of osteonecrosis of the jaw in patients with multiple myeloma treated with bisphosphonates. Leuk Lymphoma 49:2156-2162,2008
 22. 浦出雅裕：ビスフォスフォネート関連顎骨壊死 (BRONJ) の病期と治療法のガイドライン. 口腔外科ハンドマニュアル'12 (日本口腔外科学会編), クインテッセンス出版, 東京, 65-72, 2012
 23. Jeffcoat MK: Safety of oral bisphosphonates: Controlled studies on alveolar bone. Int J Oral

Maxillofac Implants 21:349-353,2006

24. Fugazzotto PA, Lightfoot WS, Jaffin R, et al:
Implant placement with or without simultaneous
tooth extraction in patients taking oral
bisphosphonates: Postoperative healing, early
follow-up, and the incidence of complications
in two private practices. J Periodontol 78:1664-
1669,2007
25. Bell BM, Bell RE: Oral bisphosphonates and
dental implants: a retrospective study. J Oral
Maxillofac Surg 66:1022-1024, 2008
26. Grant BT, Amenedo C, Freeman K, et al:
Outcomes of placing dental implants in patients
taking oral bisphosphonates: a review of 115
cases. J Oral Maxillofac Surg 66:223-230, 2008.
27. Lazarovici TS, Yahalom R, Taicher S, et al:
Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw
associated with dental implants. J Oral Maxillofac
Surg 68:790-796, 2010.
28. Marx RE: 顎骨壊死を誘発するビスフォスフォ
ネート経口薬あるいは静注薬—歴史、病因、予防、
治療— 日本口腔外科学会翻訳監修、クインテッ
センス出版、2009.

インプラント周囲炎治療のコンセンサス 2013

The consensus for treatment of peri-implant disease 2013

なかじま歯科医院 院長

ITI フェロー、日本口腔インプラント学会代議員

中島 康

2013 年の ITI コンセンサス会議でインプラント周囲炎に関するコンセンサスレポートが報告された。以下、その要約である。

通常のインプラントの生存率は、少なくとも 10 年間経過観察した結果、管理されているインプラントの生存および成功率は高いことが示されている。また歯周疾患の既往がない患者に比べて、管理していても既往のある患者はインプラントの長期成功・生存率は低いと報告されている。さらに管理を行っていないインプラントでは、インプラント周囲粘膜および周囲炎の罹患率が高いと報告されている。

インプラント治療術前の評価

インプラント埋入を行う前に治療計画に加味しておくべき点として、以下が挙げられる。歯周ポケットの存在はインプラント周囲疾患と喪失のリスクとなり、フルマウス BOP とプラーク指数が 20% 以上で、BOP + を伴う 5 mm 以上のポケットがある症例では、術前に再治療と歯周組織の再評価することを推奨する。侵襲性歯周炎と診断された場合は、さらに短い期間での管理が必要である。インプラントの治療計画では、生物学的合併症のリスクと考えられる以下の要因について考慮しなければならない。不十分な角化粘膜、インプラント埋入部の骨量、インプラント間の距離、3 次元的な位置、上部構造の形態と清掃性である。また患者の個々の状況に合わせて、インプラント以外の補綴治療も選択肢として考慮しなければならない。(図 1)



図 1 角化粘膜の欠如したインプラント周囲粘膜

インプラント埋入後の評価

学生を含めたオーラルヘルスケアを提供するものは、インプラント周囲組織の評価方法とメンテナンスおよびインプラント周囲組織の健康を取り戻せる方法をトレーニングしなければならない。上部構造を設置した後はベースラインとして臨床およびレントゲン評価を行うべきである。定期的なインプラント周囲組織のモニタリングにおいて、プラークの有無、0.25N の軽圧プロービングによる PD、BOP、排膿の評価を行う。(図 2、3)



図 2 インプラント周囲粘膜への診断はプロービングが基本である。



図3 インプラント周囲組織に圧をかけることで排膿を確認できる。

ベースラインからのPDの変化は定期的に評価し、以前の検査値と比較するべきである。臨床兆候を認めた場合は、前回の検査と比較するために骨レベルを検出できるような適切なレントゲン写真を撮影する。インプラント周囲組織の健康であることの診断は、炎症の臨床兆候がないことである。少なくとも年に1度のリコール回数にするべきであり、全身既往や局所の状態により、さらにリコール回数を多くする。インプラント周囲の健康において、患者自身の口腔衛生を強化することも含めたPMTCを予防の指標として推奨する。インプラント周囲粘膜炎の診断は、個別の臨床症状である軟組織の炎症（発赤、腫脹、排膿）とBOPの有無である。もし粘膜炎と診断されたなら、さらに患者自身の口腔衛生の強化と機械的ディブライドメントを行う。インプラント周囲粘膜炎の場合、抗生剤の使用は適切ではない。インプラント周囲粘膜炎の治療はインプラント周囲炎に移行するのを予防するための判断として考える。インプラント周囲炎は進行性の骨吸収を伴った粘膜炎の有無により診断される。インプラント周囲炎と診断した場合、さらなる進行を予防するために適切な治療を早期に実行することが推奨される。

インプラント周囲炎の治療のコンセンサス

インプラント周囲炎の治療でのスタンダードはない。メカニカルディブライドメント、抗生剤の局所、または全身投与、外科的または再生療法などの、さまざまな臨床的なプロトコルが提案されてきた。非外科、外科治療でも多くのバラエティーに富んだ治療プロトコルが存在する。非外科治療として、ハンド、超音波機器、エアパウダーアブレーション、レーザー、局所および全身投与の抗生剤を併用したディブライドメントである。(図4、5、6、7、)



図4 インプラント周囲炎の診断 BOP+でポケットの深さが7mmである。

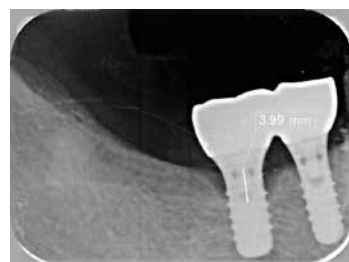


図5 X線所見 インプラント周囲の骨吸収が2mm以上ある場合は、外科処置の適応となる。



図6 インプラント周囲炎の治療は、まず患者自身によるプラークコントロールの確立からである。



図7 粘膜縁上のプラークコントロールが確立したならば、粘膜縁下のディブライドメントを行う。

また外科治療としては、全層弁翻転、インプラントと骨欠損を明示するための肉芽組織の除去、イン

プラント表面の処理を伴うまたは伴わない、汚染物質除去を行う。大多数の研究では抗生剤の全身投与を行っている。(図8、9、10)



図8 非外科治療で十分な結果を得られなかった場合は、外科治療に移行する。全層弁を形成した後にインプラント周囲の肉芽組織を除去する。



図9 肉芽組織を除去すると汚染したインプラント表面が露出される。



図10 インプラントの汚染面を超音波スケーラーおよびチタン製チップを用いて、残留セメントや歯石を除去する。

インプラント周囲炎治療のプロトコルで共通している項目は、治療前に良好な口腔衛生を確立していること、非外科・外科によりインプラント表面の清掃を含めた抗感染療法を行うこと、サポータブメンテナンスにより管理していることである。インプラント周囲炎に特定な治療オプションを推奨

する有効なエビデンスはない。常にすべての患者への完全な解決法はないのだが、ほとんどの患者において臨床パラメーターの改善が報告されている。(図11、12)



図11 X線所見 術後3年目の状態 欠損部位には骨野再生が認められるものの、リオッセオインテグレーションの是非は懐疑的である。



図12 3年後のインプラント周囲組織の状態 BOP—でポケットの深さが3mmであり、インプラントの健康状態を維持している。

良好な短期結果は多くの研究から報告されているが、治療を行ったにもかかわらず、病変の進行、再発、病変の改善がないことも報告されている。またインプラント周囲炎治療では、特に外科治療後に軟組織の退縮が最も多くみられる。術後の合併症としてメンブレンの露出や感染も報告されている。

インプラント周囲炎治療のガイドライン

1. インプラント周囲炎は、インプラント周囲の粘膜下バクテリアバイオフィルムの存在を伴う感染である。治療の初期のゴールは バイオフィルム破壊、歯石の除去、オーバーカウンターの修復物マージン、再発の予防を達成することによる感染の消退でなければならない。
2. 医源性その他の要因が、病変を誘発するような清掃性の不可能なオーバーカウンターの補綴物、不良なインプラントポジション、印象材やセメント

の残留などの異物が感染を助長するようなら、これらを改善することが重要である。また迷入したフロスも非医源性の要因になるかもしれない。

3. 以下のインプラント周囲炎治療の項目が、通常推奨される。

a. 術前段階

徹底した診断とインプラント周囲炎のリスクファクターの減少が重要である。口腔衛生不良、プラークコントロールの妨げになるような補綴物、スモーカー、歯周疾患の存在、全身既往歴がインプラント周囲炎にかかりやすくなるかもしれない。もし必要があれば補綴物を除去し、修正するか再製するかである。

b. 非外科のディブライドメントの目的は、抗生剤を併用するまたはせずに、バイオフィルムを最大限除去することである。

c. 治療後のインプラント周囲組織の再評価は、通常1－2ヶ月以内である。

d. もしインプラント周囲炎治療の結果が思わしくなかった場合、外科をおこなう。その際、全層弁の形成とインプラント表面の清掃できるための肉芽組織の除去インプラントと修復物の徹底した表面の汚染除去を行う。除去方法としては、薬剤の局所適用、生理食塩水または、殺菌剤とガーゼによるソーキング、手用器具、エアーパウダーアブレーション、Er-YAG レーザー、フォトダイナミックセラピー、インプラント表面の改善（インプラントプラスティー）などが挙げられる。ただし、これらの中で最も優れていることを証明するものはない。

外科治療には再生療法または切除療法が含まれる。再生療法では、インプラント周囲の骨欠損への再生療法には、吸収性メンブレンを使用する、しない上で、骨充填材・自家骨・生体活性ガラスを使用することが含まれる。通常、再生する骨欠損の形態はコンテインな欠損が必須である。2 回法の方が、メンブレンの露出のリスクを軽減できるかもしれない。

なお治療後のオッセオインテグレーションを再度獲得できることは、人間では証明されていない。切除療法では、APF を併用し骨形成も含めた外科処置が報告されている。

術直後の抗感染予防のプロトコルは、歯磨きができるまでの治療期間、クロルヘキシジンで毎日リンスを行う。外科治療の後に抗生剤を投与する

かしないかのエビデンスはないのだが、病変の急性炎症を予防する観点から、術中術後に抗生剤を投与することを推奨する。治療の専門的なサポートやプラークコントロールは、この期間でも必要である。

e. 臨床診査は規則的に行うべきであり、必要があれば追加的に適切なレントゲン評価を行うべきである。口腔衛生の強化と専門的なバイオフィルムの除去を含めたサポータティブセラピーは、できれば3－6ヶ月の期間で、口腔内の状況とリスク評価により頻度を決定するべきである。

4. 外科的なアクセスは、インプラントのスレッドや表面に大半は到達しにくい深い部位に行われる。

5. 患者に説明すべきことは、インプラント周囲炎治療後には、特に外科治療においてインプラント周囲粘膜の退縮が予想されるはずである。また進行や再発が生じた場合は、さらなる追加的な治療やインプラントの除去が必要になる可能性を治療を行う前に説明を要する。

6. 臨床医はインプラントの除去も治療オプションとして考えるべきである。この決定に左右する要因は、インプラント周囲炎部の重篤度、インプラントの位置、周囲組織の状況、不満足な治療結果である。

7. 反応しないインプラント周囲炎は、スペシャリストへの紹介も考慮するべきである。

8. SPT を通して早期のうちに病状を見極めるために、定期的なインプラント周囲組織の評価することを推奨する。

9. チームでインプラント周囲疾患の診断と管理を訓練するべきである。

以上が2013年における文献的に十分合意のできるインプラント周囲疾患の治療コンセンサスである。

現在もなお新たな知見が報告されているものの、歯周基本治療をベースにしたプラークコントロールが有効であることは不変であると思われる。

参考文献

Lisa J. A. Heitz-Mayfield, Ian Needleman, Giovanni E. Salvi, Bjarni E. Pjetursson, Consensus Statements and Clinical Recommendations for Prevention and Management of Biologic and Technical Implant Complications, Volume 28, Supplement, 2013

当院でのCAD-CAM補綴臨床について

大阪市開業
小室 暁

1. 緒言

近年、歯科機器・材料の開発に伴って歯科医療は“アナログ・デンティストリー”から、コンピューター支援による“デジタル・デンティストリー”に変革し、安心・安全な歯科医療の提供に大きく貢献しているといわれている。実際、インプラント治療の分野でも、CTやサージカルガイドを使用することで、診断がより確実、正確になり、また患者との円滑なコミュニケーションの助けにもなっている。矯正分野でも、コンピューターによって治療経過を予測し、制作される矯正装置によって歯列矯正を行うことも可能となっている（インビザラインシステム、インコグニートシステムなど）。

そのようなデジタル・デンティストリーを支えるツールの中でも、近年の歯科用CAD-CAMの普及は目覚ましく、歯冠修復物や補綴装置の制作の概念を大きく変えるものであることは間違いないと思われる。

しかしながら、ひと口にCAD-CAMシステムといっても、スキャンとデザイン、加工まで全て自院で行うインハウス型システム（セレックなど）と、模型製作までを自院で行い、あとは技工所にて行うアウトソーシング型システムの大きく分けて2つのシステムがある。また、システムにより加工できるマテリアルや、使用可能なインプラントシステム、ワンピースで削り出せる歯牙の本数の限界に違いがある。さらに、院内・院外技工士との連携の度合い、支台歯形成や印象法の工夫など、様々な臨床上のハードルもある。したがって、CAD-CAMの限界を知って、システムをうまく取舍選択した上で治療技術を高めないと、メーカーが宣伝するほど簡単には使いこなせないと実感している。

今回の発表では、当院で行っているCAD-CAM臨床について、また、技工士、特に院内技工士との連携などについても報告させていただいた。また、インハ

ウス型でのCAD-CAMシステムについては、当院で導入したCEREC OMNICAMについて、現状での当院での臨床応用について報告させていただいた。

2. 歯科用CAD-CAM

CAD-CAMは、自動車の部品などの工業製品の世界では広く応用されている技法である。CAD(Computer aided Design)とは、コンピューターを使用して設計や製図をすること、CAM(Computer aided Manufacturing)は、は、CADデータを利用して工作機械で実際の加工を行うことであり、これが歯科に応用されると、CADは修復物のデザイン、CAMは補綴物の切削加工にあたると考えられる。

さらに歯科では、口腔内を直接、あるいは模型や印象を通して間接的にスキャンする工程が加わる。

従来の鋳造法に比較してのCAD-CAMシステムの利点は、一般に図1のようなことが言われている。特に、CAD-CAMの場合、図2に示すように、チタンのような加工が難しい金属、セラミック、レジンなど、様々な修復材料を使用できることは大きな利点であると考ええる。

CAD-CAMの利点

- 作業時間の短縮
- 適合良
- コストの削減
- 重量軽
- 加工可能な材料の拡大
- 作業環境の改善
- 再現性
- 質の均一性

図1

CAD-CAMシステムの材料の分類

セラミック系	ガラスセラミック系	マイカ
		長石
	ガラス含浸系	リニューサイト
		スピネル多孔質
金属系	非貴金属系	アルミナ多孔質
		ジルコニア多孔質
	高密度焼結系	アルミナ
		ジルコニア
有機系	アクリルレジン	PMMA
	複合レジン	繊維強化
	ウレタンレジン	マイクロフィラー
	ワックス	ポリウレタン
その他	ハイブリッドセラミック	合成ワックス

CAD/CAM デンタルテクノロジー(医歯薬2012)より改変

図 2

3. CAD-CAM システムの種類

しかしながら、ひと口にCAD-CAMといっても、国内ですでに認可されているだけでも、本当に多くの種類が存在する。しかも、それぞれのシステムで、図3に示すように、各システムで特徴が違っている。つまり、得意分野があるわけで、これだけの物の中から、我々も適切なものを取捨選択して付き合っていくなくてはならない

特に、院内で、スキャン、CAD、CAM、のどこまで行うのかということは、CAD-CAM システムの特徴もさることながら、院内の体制などに大きくかわる部分なので、臨床家としてはまずもって考えなくてはいけないことだと考える。

どこまで院内でまかなうのかという観点から、CAD-CAM は大きく二つに分けられている。一つはインハウス方式で、スキャンとCAD、CAM まで全て自分で行うというものである。一方、模型製作までを自院で行い、あとは技工所にて行うものをアウトソーシング方式と呼んでいる(図3)。

CAD-CAM

- 自院でどの部分の制作まで行うか
- 切削加工できるマテリアルの種類
- インプラントのみか、天然歯にも使用可か
- 何歯までに使用可能か
- 精度は

図 3

4. アウトソーシング方式での CAD-CAM

アウトソーシング方式で補綴した症例を、提示させていただきます。

患者は、70代女性。下顎には、ミニインプラントを使用したインプラントオーバーデンチャーが入っている。上顎のブリッジを撤去し、保存不可能な歯牙を抜歯したうえで、インプラントと、天然歯を連結する形で補綴した。

CAD-CAM は、一塊のブロックを削りだしていくものなので、図4のように支台歯、インプラントのアバットメントの相互の位置関係のずれがないよう、金属フレームワークを使用するなりして、トランスファーに気を遣った。それでも結局チタンフレーム試適時にはピッチングが起こり、レーザー溶接となってしまった。また、ロングスパンになると、切削時のチタンブロックの位置づけなど、技工士もかなり苦労したと聞いた。完成時の写真を図5に示す。

本発表では、もう一例、上顎無歯顎をインターナルヘックスのインプラントのプラットフォーム上に直接補綴物をネジ止めするシステムにて補綴を試みた症例を供覧いただいたが、その症例では、インプラント同士の平行性に難がある場合、特にトランスファーに気を遣ったり、メゾストラクチャーを使用したりして補綴を完成させる必要性があったことを報告した。

その他にも同じような症例をアウトソーシング型のCAD-CAM で経験させていただいて、

結局CAD-CAM といえども、図6のようにいろいろな工夫をしないと上手にはいかないということを痛感している。

症例1

- 各支台歯の位置関係の採得に工夫



図 4

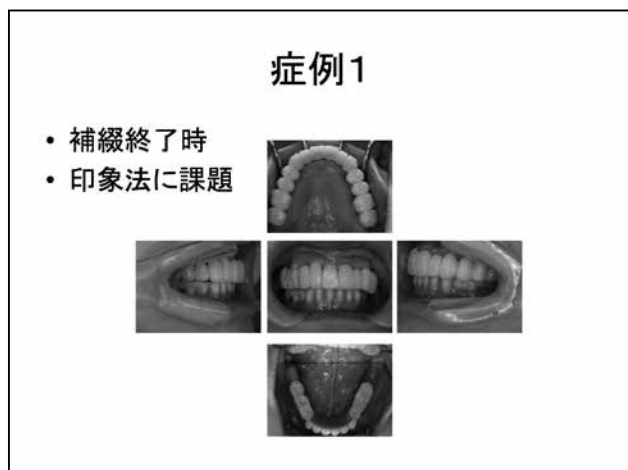


図 5

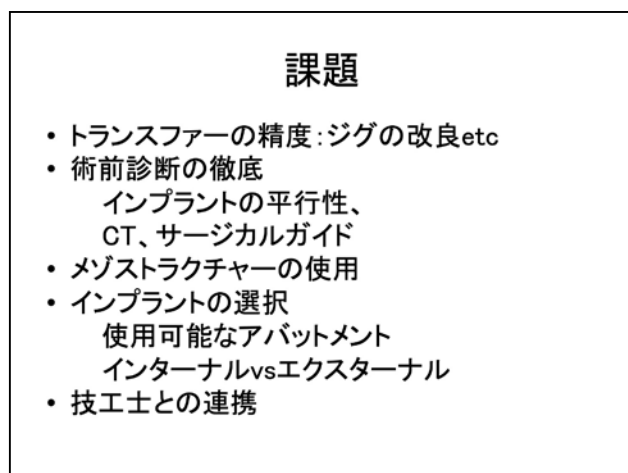


図 6

5. インハウス方式での CAD-CAM

インハウス方式で日本で認可されていて、圧倒的にシェアが高いのは、セレックシステムと考える。

セレックとは、CEramic REConstruction、の頭文字をとってつけたものだが、図 7 に示すように、口腔内スキャナーと、CAD のソフト、あとミリングマシンがコンパクトにまとまっていて、院内でこれらの一連の作業ができるというものである。

セレックの利点としては、図 8 のようなことがあげられ、特に、上の 3 つの特徴は、アウトソーシング方にはない特徴となる。

口腔内スキャンをして、1 日で形成からセットまで終了できるというのは、患者のアポイント上の利便性や、形成面の汚染の減少などのメリットがあり、最大の強みだろうと思われる。

OMNICAM という最新のものでは、口腔内スキャナーも改善されて、これまで必要だったスキャン時の酸化チタンのパウダーの歯牙への散布が不要にな

り、簡便になり、口腔内スキャナーが小型になって患者の苦痛も減少するようである。また、これまで二次元的に白黒の写真を撮影するだけだったのが、動画撮影で、カラー表示され、マージンがわかりやすくなり、技工操作の助けになっている。また、インプラントの上部構造など、より複雑な技工にも対応可能になっている。

またミリング可能な材料だが、図 2 に示したマテリアルのうち、金属をのぞいたほとんどのもので、多彩なブロックが使用可能となっている。

図 9～図 11 に示すように、セレック治療の流れを実際の症例を通して紹介する。この症例では左下 6 番のアマルガム周辺の二次カリエスを治療している。まず、患者情報を入力する。部位、インレー、クラウン等、種類、削り出すブロックの種類を順に入力していく。その後、口腔内を順にスキャンしていく。下顎、上顎、咬合した状態の頬側面を順にスキャンしていく。そのうえで、図 9 のようにバイトに、先ほどの上下顎のデジタル印象を重ね合わせて、バーチャル咬合器の作成をしていく。図 10 のように、コンピュータ上で修復物のマージンを取っていくと、残存歯牙や対合歯、隣在歯からセレックが自動で理想的な歯牙形態を提案してくれる。その後、作成したデジタルデータを利用してミリングしていく。単冠であれば、インレー 5 分、クラウン 10 分くらいで仕上がってくる (図 11)。

本発表では、このほか、e-max という二ケイ酸リチウムを使用した症例、ジルコニアを使用した症例、前歯部補綴に際してプロビジョナルやオールセラミッククラウンのコーピングにセレックを使用した症例、インプラントの上部構造に使用した症例など、様々な症例を提示させていただいた。

しかしながら、セレックにおいても、まだまだ課題も多く残されているという印象を持っている。口腔内スキャンも、精度を上げるためのテクニックが必要であるし、アシスタントとの連携も大事な要素になる。また、当然ではあるが、形成、接着など、セラミック修復についての基本が出来てないと破折等のトラブルもあり、これもマテリアルの選択も含めて習熟が必要かと考えている。

また、まだまだ長くて 4 歯までくらいしか、補綴はできないようであるし、金属加工は現状では無理なので、当院では図 12 に示すような場合に使用し、対応できないものをアウトソーシング方式の CAD-CAM で行うようにしている。

CEREC OMNICAM

- CERamic REConstruction

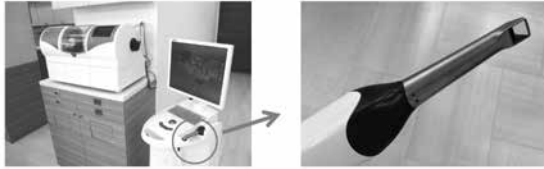


図 7

CERECの特徴

- 口腔内スキャンからミリングまで、一連の作業を院内で完結できる
- 形成印象→セットまでを2時間ほどで完結
- 口腔内スキャンの精度が正確
- 厚生省の認可
- 使用できるブロックが多彩
- 多彩な製作法



図 8

CERC 治療の流れ

- 口腔内スキャン及びバーチャル咬合器付着

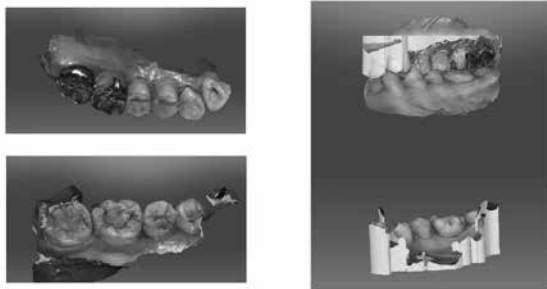


図 9

CERC 治療の流れ

- 設計

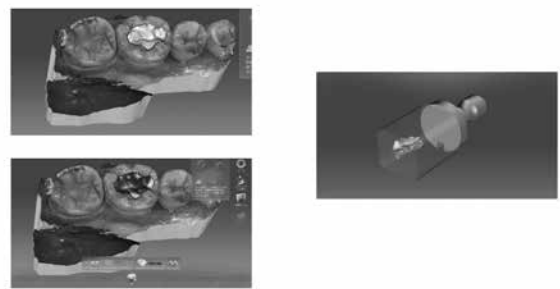


図 10

CERC 治療の流れ

- ミリング → セット
- ミリング: インレー5分、クラウン10分

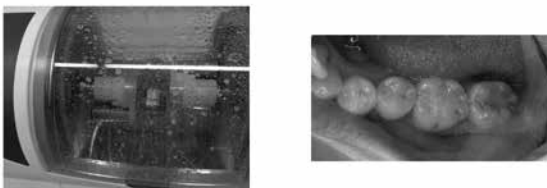


図 11

CAD-CAMの使い分け

- インハウス方式(セレクト)
 - 少数歯の症例
 - セラミック、ハイブリッドセラミック
 - 短時間での修復が求められる症例
- アウトソーシング方式
 - ロングスパン
 - 複雑な補綴
 - 金属の使用

図 12

6. スタッフとの連携

CAD-CAM 臨床では、従来の補綴と違う部分も多々あるため、アシスタント、技工士なども含めた医院全体での理解を深める必要性を感じている。特にセレックは治療の考え方、アポイント、アシスタントワーク、技工操作など、従来の治療方法との相違が大きく、とりわけ技工士との連携は当院では重要と考えている。

技工士と連携することで、①スキャン後は、任せることが出来診療の効率化が図れる、②行える技工の幅が広がる、といったメリットがあると思われる。

勤務医とも、セレックの導入前後、定期的にミーティングや使用報告会のようなものを行って、研鑽と意見のすり合わせを行っている。

アシスタントワークも独特なものがあるので、アシスタントの研鑽も必要かと考えている。

7. まとめ

以上、これまで当院の CAD-CAM 臨床について報告させていただいたが、CAD-CAM は、歯冠修復物や補綴装置の制作の概念を大きく変えるものであることは間違いないと思われるが、一方では、使いこなすには、まだまだ課題が多くあり、さらなる研鑽が必要である。

大阪口腔インプラント研究会
平成26年度 役員

会 長	阪 本 貴 司	
副 会 長	山 野 総一郎	
専務理事	奥 田 謙 一	
理 事	総 務 長 田 卓 央	
	〃 英 保 裕 和	
	〃 樋 口 春 彦	
	学 術 藤 本 佳 之	
	〃 濱 田 傑	
	〃 勝 喜 久	
	〃 中 島 康	
	広 報 白 井 敏 彦	
	〃 西 川 和 章	
	会 計 木 村 正	
	〃 岸 本 博 人	
	〃 小 室 暁 (研修施設)	
	〃 石 見 隆 夫	
監 事	阿 保 幸 雄	
〃	吉 田 春 陽	
相 談 役	佐 藤 文 夫	
〃	高 田 勝 彦	
施 設 長	阪 本 貴 司	
副施設長	石 見 隆 夫	
運営委員	久 保 茂 正	
	英 保 裕 和	
	西 川 和 章	
	木 村 正	
	小 室 暁	
	國 本 武	

JOURNAL OF CLINICAL ACADEMY OF ORAL IMPLANTOLOGY VOL.28

—— 非売品 ——

発 行 / 平成27年4月30日

発 行 所 / 大阪口腔インプラント研究会

530-0001 大阪府大阪市北区梅田1-9-20

阪本歯科内

TEL(06)6346-0301

発 行 者 / 阪 本 貴 司

編 集 委 員 / 勝 喜 久

中 島 康

白 井 敏 彦

濱 田 傑

印 刷 / 有限会社 デザインスタジオプレアート

TEL(078)221-8136

FAX(078)261-3782
