

2017 *Vol.31*

JOURNAL OF CLINICAL ACADEMY OF ORAL IMPLANTOLOGY

第31号 (2016. 4. 1～2017. 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
未来の歯科治療としての歯の再生	辻 孝 ..	2
口腔インプラント臨床にかかわる実験的基礎研究から	諏訪 文彦 ..	11
iPS 細胞技術を使った関節軟骨欠損の再生治療研究	妻木 範行 ..	17
歯科臨床における再生治療の現状と課題	石川 知弘 ..	20
10年前の治療を再考する ―その後の経過から言える事―	阪本 貴司 ..	32
Posterior bite collapse に対して インプラントを利用した咬合再構成の経過 ..	勝 喜久 ..	39
重度歯周病患者へのインプラント治療の10年以上の臨床経過	中島 康 ..	43
日本口腔インプラント学会認定講習会		48
大阪口腔インプラント研修セミナー第23期受講生		50
会員の研究活動報告		51
平成28年度行事報告		56
大阪口腔インプラント研究会創立30周年記念講演会・式典・懇親会		69
研究会30年の歴史		79
30周年記念講演会・式典・懇親会スナッフ写真		82
最近10年間の世界の出来事		87
30周年を終えて	山野総一郎 ..	90
大阪口腔インプラント研究会 会則		92
大阪口腔インプラント研究会 研修施設実施規則		93
大阪口腔インプラント研究会 研修施設施行細則		94
大阪口腔インプラント研究会 倫理審査委員会規定		96



大阪口腔インプラント研究会

会 長 阪 本 貴 司

インプラント治療への懐疑心から発足した

大阪口腔インプラント研究会は、昨年度創立 30 周年を迎えました。当会発足の 1986 年当時、インプラント治療に対する大学や指導的な立場の歯科医の評価は厳しいものでした。インプラントをするなら医局から出て行きなさいと言われた先生もいました。

当会発足のきっかけも、開業医を中心に広がりはじめた“インプラント治療への懐疑心”でした。成功している臨床例も確かにありました。しかしインプラント治療によって天然歯の保存がおろそかになるのではないかと、今後のインプラント治療の正しいあり方を研究し、インプラントを多角的に考えられる会にすることを目的として発足しました。発足時の会員数は特別会員 6 名、正会員 46 名の 52 名の小さな会でした。

10 周年を迎えた 1996 年頃は、軟組織移植や骨造成（GBR）などの関連手術が盛んに行われた時期です。20 周年目の 2006 年頃からは、インプラント治療が大学でも認知され、学生教育にも導入されました。そして 30 周年目の現在では、インプラントはブリッジや義歯と同様に教育カリキュラムに組み込まれ、歯を失った患者に再び噛む喜びを与えることができる、欠損補綴治療の一翼を担う学問になりました。

公益社団法人 日本口腔インプラント学会の治療指針には、基本術式だけでなく、術前の検査、診断、インフォームドコンセント、適応症、リスクファクターなども詳細に記載され、安全で安心なインプラント治療を進めるガイドラインの標準となっています。

しかし一部のインプラント治療においては、残念ながら基本的なルールが守られず、術後の経過不良事例も報告されています。インプラントを埋入する前に残存歯の歯内治療、歯周病治療、暫間補綴などの術前の歯科治療が適正に行われていなければ、インプラント治療に移行しても良好な経過は望めません。治療前に口腔清掃指導を受けていない患者も少なくありません。セルフケアや術後のメンテナンスの重要性を説明されていない患者もいます。そのような中、インプラントを埋入した歯科医の引退、閉院、他界によって、継続してインプラントの管理をしてもらえる歯科医をさがす“インプラント難民”が在宅治療や介護現場で問題となっています。

これからインプラントを学び、卒業する歯科医は、口腔外科、歯内療法、歯周病治療、外傷歯治療、義歯などの基本知識と技術を習得し、残存歯を大切に、安易にインプラント治療を選択しない歯科医になって欲しいと思います。

我々も発足時の“インプラント治療への懐疑心”を忘れず、そして“日々の研鑽はすべて患者のためにあること”を胸に刻んで今後も活動を続けて行きたいと思えます。

未来の歯科治療としての歯の再生

¹ 理化学研究所 多細胞システム形成研究センター 器官誘導研究チーム

² 株式会社 オーガテクノロジーズ

³ 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 インプラント再生補綴学分野

辻 孝^{1,2}, 大島 正充^{1,3}

I. 歯の再生治療とは

歯は、咀嚼や発音などに伴う咬合や顎の運動機能、外部刺激を受容する知覚器官としての役割を担い、顎顔面領域の構造と互いに連携して生理的機能を発現している¹⁾。歯の欠損に対する現在の歯科治療は、固定性架工義歯（ブリッジ）や可撤性床義歯（入れ歯）、歯科用インプラントなどの人工物による機能代替治療が確立している^{2,3)}。これらの人工物による代替治療は機能回復において有効であるものの、歯の移動能や外部侵害刺激に対する応答能などの生理的機能を有していないため、天然歯が有する生理機能の回復を目指した生物学的な歯の治療の技術開発が望まれている。

再生医療は、21 世紀の新しい医療システムへと発展することが期待されている^{4,5)}。現在の再生医療では、部分的に傷害を受けた組織や器官の修復を目的として、生体内組織に存在する組織幹細胞を移入する「幹細胞移入療法」の臨床応用化が、幅広い医療

分野の疾患において進められている⁵⁾。次世代再生医療は、疾患や外傷、加齢に伴う臓器や器官の機能不全を、再生器官で置き換える「器官再生医療」である⁶⁾。歯科領域においても、喪失した歯を再生により取り戻す「歯の再生治療」の研究が進められており、器官再生医療のモデルケースとして期待されている⁷⁾。

本稿では、歯の再生の実現に向けたこれまでの技術開発についてまとめると共に、私たちの研究成果を中心に最近の進展について解説する。

II. 歯の喪失に対する歯科再生治療のコンセプト

歯は、他の器官と同様に複数種類の細胞からなる機能的な単位であり、硬組織や神経、血管などが高度に組織化され、機能発現に適した三次元的な組織構造を有している^{8,9)}。歯は、上皮性幹細胞と間葉性幹細胞の相互作用によって誘導される歯胚から発生する（図 1）。

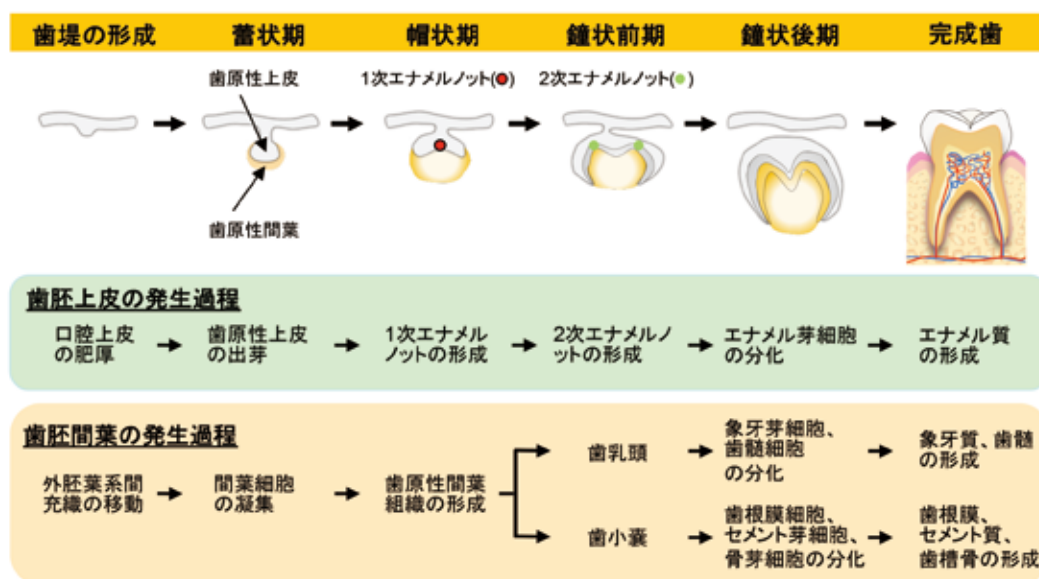


図 1 歯の発生過程

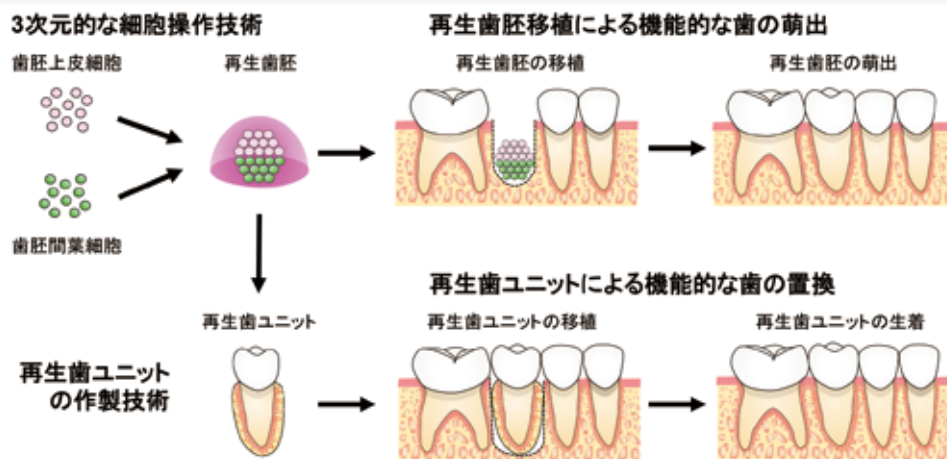
歯は肥厚した口腔上皮が間葉側へ陥入し、上皮組織と間葉組織とが上皮-間葉相互作用をすることにより発生する。歯胚は蕾状期、帽状期および鐘状期の過程を経て完成歯となる。上皮組織からはエナメル質が形成され、間葉組織からは、象牙芽細胞、歯髓細胞、および歯周組織が形成される。

歯胚の上皮性幹細胞はエナメル質を分泌するエナメル芽細胞に、間葉性の幹細胞からは象牙質を分泌する象牙芽細胞や歯髄細胞、歯根膜やセメント芽細胞、歯槽骨へと分化する^{8,9)}。そのため、歯を再生するための戦略として、未分化な上皮・間葉性幹細胞からなる歯胚を再生して歯の欠損部位へ移植する、「再生歯胚からの歯の再生」が提唱された。この概念は、これまで30年以上にわたって世界中で研究が進められてきたものの、機能的な歯の再生は実現されていなかった。

そこで私たちは、再生歯胚からの歯の再生を実現するための研究戦略として、まず上皮性ならびに間

葉性の歯胚由来幹細胞を用いて、三次元的な細胞操作により歯胚を再生し、機能的な再生歯を萌出させる技術開発を目指した¹⁰⁻¹³⁾。さらに、機能的な歯科再生治療の実現に向けた新たな取り組みとして、先天性歯胚欠損などの重篤な若齢患者の治療に対して、移植治療に利用可能な歯胚を分割して実質的に歯の数を増やす技術開発を進めた¹⁴⁾。また、現在の骨結合型インプラント治療は、歯周組織が欠如していることに起因した歯の生理機能を有していないことが課題とされている。そこで、より生物学的な機能的咬合系の回復を可能とする歯周組織を有する次世代インプラントの開発を目指した¹⁵⁾ (図2)。

1. 再生歯胚技術による歯の再生



2. 歯胚分割技術による歯の再生



3. 次世代インプラント技術による歯の再生

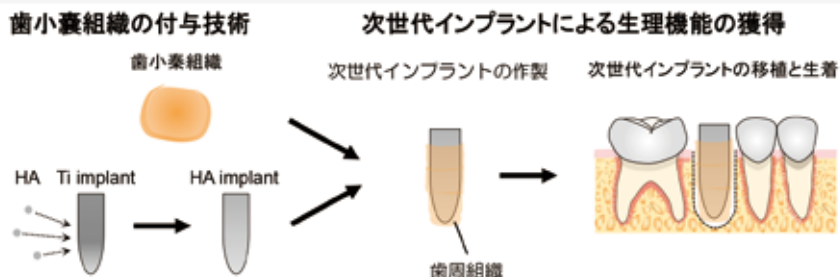


図2 機能的な歯の再生に向けた戦略

機能的な歯科再生治療に向けた取り組みとして、再生歯胚技術を用いた歯の再生、歯胚分割技術を用いた歯の再生、そして歯周組織を有する次世代インプラント技術による歯の再生戦略を実証した。

Ⅲ．再生歯胚移植による歯の再生

1) 歯胚を再生する三次元的な細胞操作技術の開発

これまでに歯胚再生に向けた三次元的な細胞操作技術として、歯胚の上皮性幹細胞と間葉性幹細胞を用いて研究が進められてきた⁷⁾。細胞の足場となる担体を歯のかたち成型して歯胚の細胞を播種する細胞工学的なアプローチや、歯胚の細胞を再集合させる細胞凝集法などの幅広い取り組みがされたものの、十分な成果が上がっていなかった。私たちは、歯の発生を再現するには上皮性幹細胞と間葉性幹細胞が相互作用できるように、これらの幹細胞を高細胞密度で区画化して配置することが重要だと考え、2007年に「器官原基法」を開発した¹⁰⁾。この方法にて創り出した再生歯胚は、正常な組織構造を有する歯を高頻度に再生するばかりでなく、上皮細胞と間葉細胞の接触面積を調節することによって、歯の太さと咬頭の数を知り得ることを可能とした¹¹⁾。さらに、本技術を毛包や唾液腺に応用することにより幅広い器官再生に応用可能であることから^{16, 17)}、従来技術と比較して技術レベルの高い細胞操作技術であることが示された (図 3A)。

2) 再生歯の萌出と咬合

歯の喪失部位に移植した再生歯胚が、成体顎骨内で発生・萌出して対合歯と咬合することは、歯科再生医療に向けた重要な課題のひとつである。私たちは再生歯胚移植による歯の再生を解析するため、成体マウスの第一臼歯を抜歯し、抜歯窩を3週間かけて治癒させた後、歯槽骨に移植窩を形成して再生歯胚を移植した。再生歯は正常な組織構造を有して成長し、移植後37日目には約80%の頻度で再生歯が萌出し、49日目には対合歯と咬合した (図 3B)。萌出した再生歯を経時的に観察すると、再生歯は対合歯との咬合面に到達すると成長が停止し、生理的に移動しながら天然歯と同様に咬頭嵌合を確立した。これらのことから、再生歯胚移植により天然歯と同等の咀嚼機能を有する歯を再生できる可能性が示された¹²⁾。

また私たちは、異所的な移植により再生歯胚から再生歯ユニットをつくりだすことに成功した¹³⁾。この再生歯ユニットを歯の喪失部位に移植をすると、移植40日目には再生歯周囲の歯槽骨の結合を介して生着し、対合歯と咬合機能することが示された (図 3C)。

3) 機能的な歯の再生

歯の再生においては顎顔面領域における咬合機能のみならず、機械的外力に応答する歯根膜機能や、侵害刺激を中枢に伝達可能な神経機能の回復が重要な課題である。歯根膜は、咬合などの機械的外力に対する緩衝能のみならず、加齢、成長に伴う歯槽骨のリモデリングを介した歯の移動に重要な役割を果たすことが知られている¹⁾。再生歯胚移植によって萌出した再生歯に実験的矯正を加えると、矯正6日目には歯周囲の歯根膜の形態が変化し、牽引側では骨形成が起こり、逆に圧迫側では骨吸収が認められ、矯正17日目には再生歯が天然歯と同様に骨のリモデリングを介して移動した¹²⁾。また、再生歯ユニット移植によって生着した再生歯によっても同様の結果が認められたことから、再生歯は歯根膜を介した機械的外力に対する応答能を有することが示された¹³⁾。

一方、歯の歯髄や歯根膜組織内に配行する知覚性の末梢神経線維は、歯に対する機械的外力や虫歯、歯周病などの炎症性反応、外部からの侵害刺激を中枢神経へ伝達する。歯の正常な機能発現と保護にとって外部侵害刺激への応答能は重要であることから、神経機能を回復させる歯の再生治療が望まれている。再生歯胚移植、ならびに再生歯ユニット移植によって生着した再生歯には、いずれも歯髄と歯根膜に交感神経や知覚神経などの複数種類の神経線維が侵入した (図 4A)。中枢における口腔内の痛みの応答は、延髄の三叉神経脊髄路核の一部の神経がc-Fosタンパク質を産生することにより伝達されることから、再生歯に矯正力や露髄刺激による侵害刺激を与えると、天然歯と同様にc-Fosタンパク質の産生が認められた (図 4B)。これらのことから、再生歯に侵入している神経線維は外部侵害刺激を中枢に伝達しており、再生歯は咀嚼や機械的外力に対する応答能だけでなく、歯の神経機能も再生できる可能性が示された^{12, 13)}。

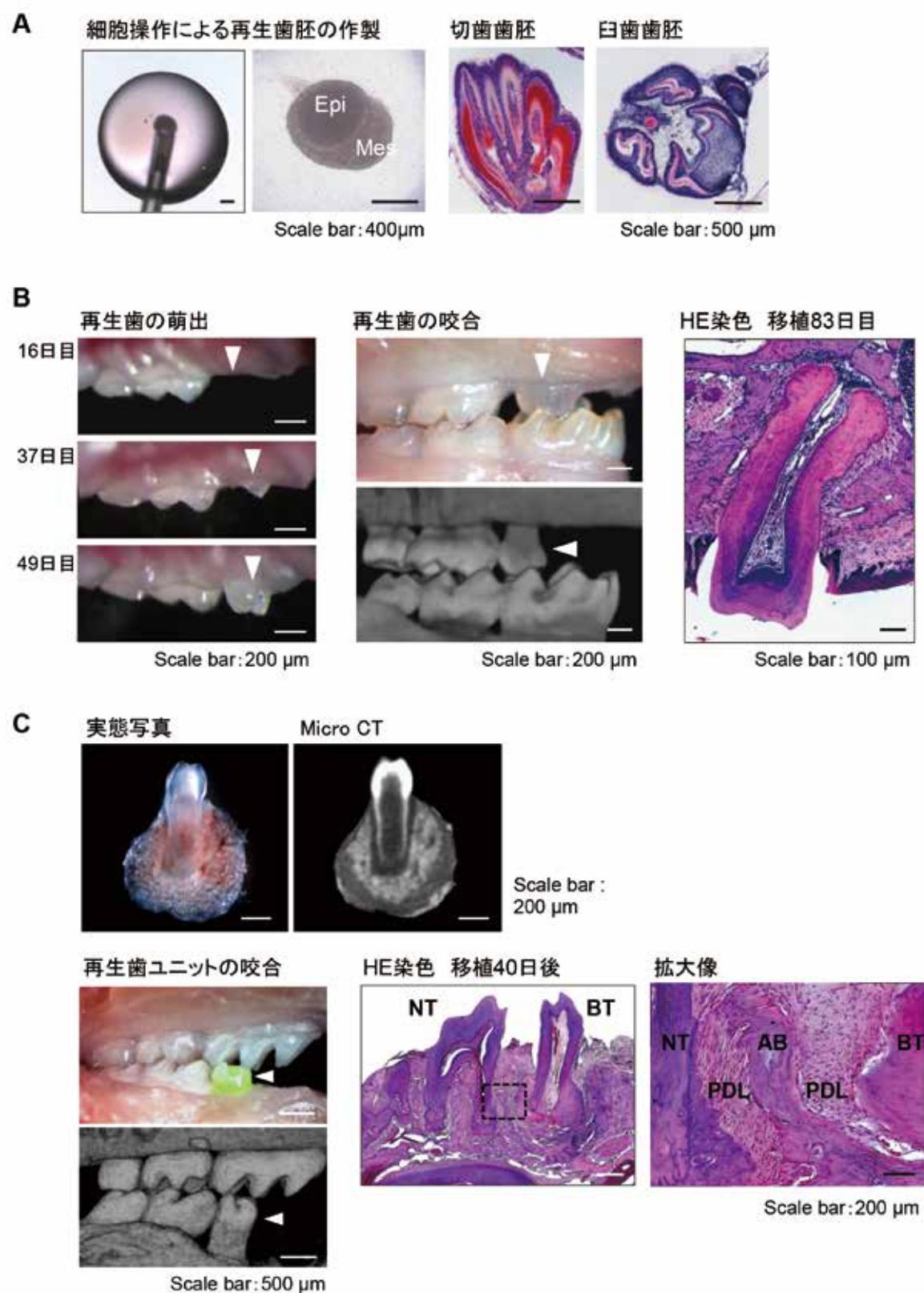


図3 再生歯胚移植および再生歯ユニット移植による再生歯の生着と咬合

A) 器官原基法による再生歯胚の作製方法（左図）と器官培養14日目の再生歯胚のHE染色像（右図）。

B) 再生歯胚移植後の経時的な再生歯の萌出（左図）と咬合様式（中図）、ならびに移植83日目の再生歯の組織像（矢頭：再生歯）。

C) 腎皮膜下に移植して発生した多数再生歯ユニットの実体像とCT像（上図）再生歯ユニット移植後の顎骨生着（下左図）と咬合様式（下中図）、ならびに移植40日目の顎骨生着した再生歯の組織像（下右図、矢頭：再生歯）。NT：天然歯、BT：再生歯、PDL：歯根膜、AB：歯槽骨

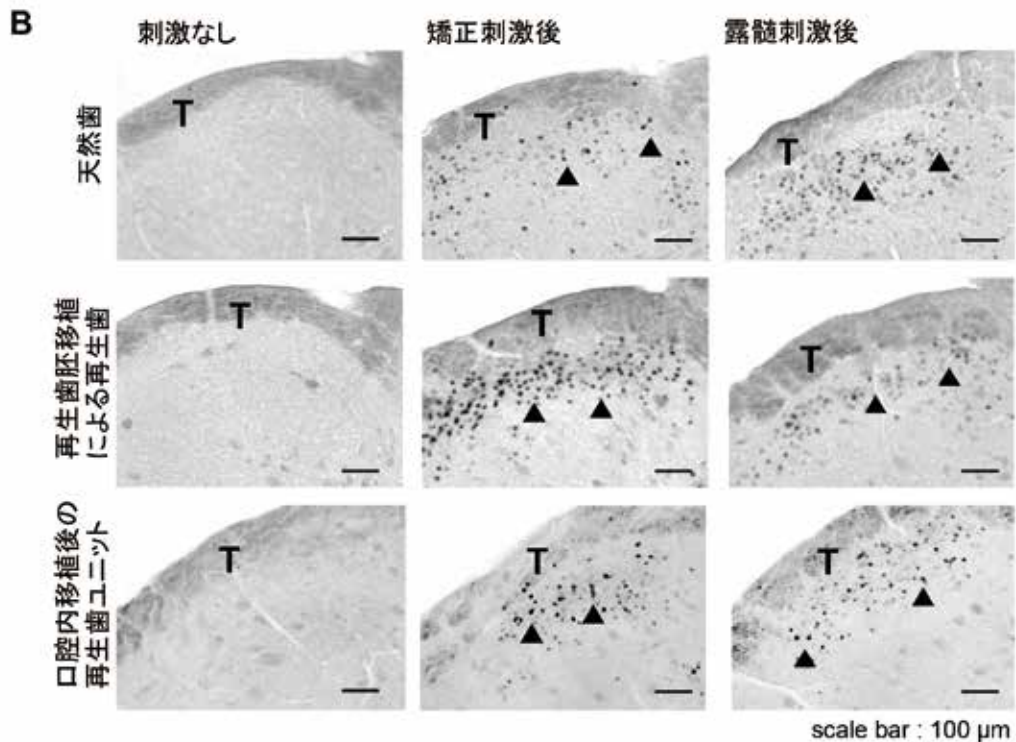
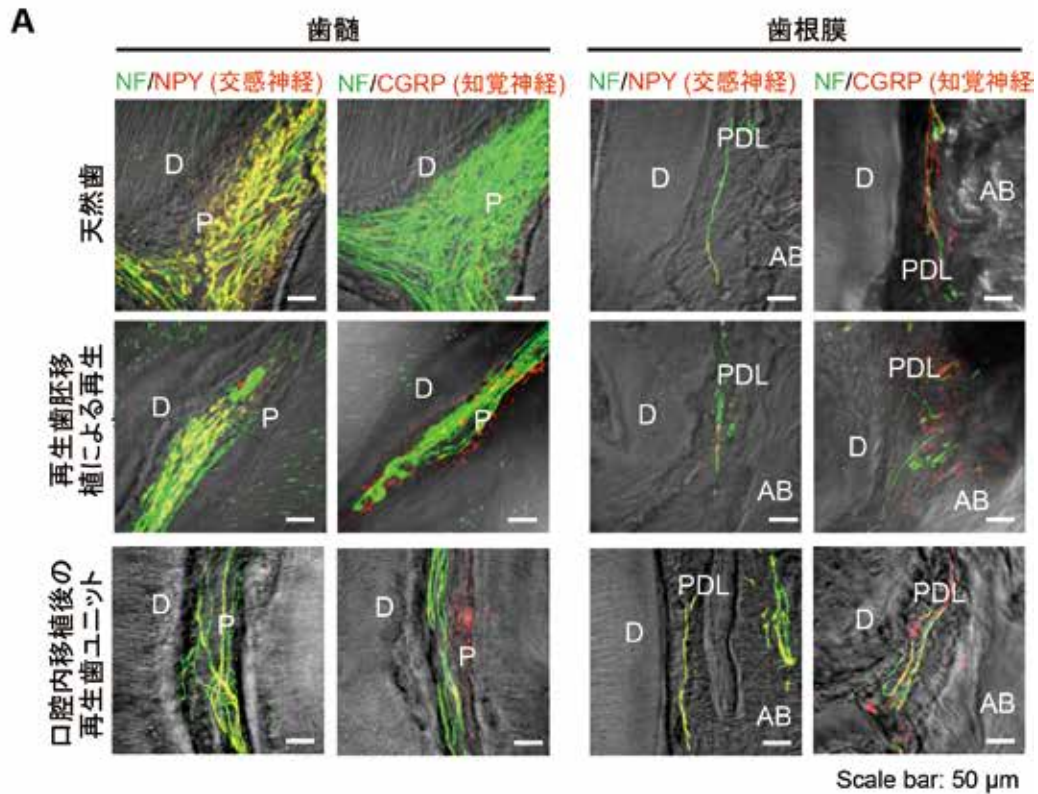


図 4 再生歯の歯髄・歯根膜における神経侵入

- A) 天然歯、再生歯胚移植による再生歯および口腔内移植後の再生歯ユニットの歯髄並びに歯根膜の神経線維の分布。交感神経伝達物質の一つである Neuropeptide Y (NPY; 左列) および知覚神経において発現する Calcitonin gene-related peptide (CGRP; 右列) を、Neurofilament (NF) で染色される神経線維と共染色を行った。D: 象牙質、P: 歯髄、AB: 歯槽骨、PDL: 歯根膜
- B) 天然歯、再生歯胚移植による再生歯および口腔内移植後の再生歯ユニットに対して、矯正刺激および露髄刺激を加えた際の三叉神経脊髄路核における c-Fos タンパク質の発現。T: 三叉神経脊髄路核、▲: c-Fos

IV．歯胚の分割による歯の再生

口腔内に存在する非機能歯を歯の欠損部に移植する自家歯牙移植は、歯の生理機能の回復を可能とする生物学的な歯科治療として古くから利用されている。同様に、幼弱な発生段階の自家歯胚を利用する歯胚移植治療は、生物学的な歯の発生現象を再現可能であるばかりでなく、免疫学的拒絶を回避できる点からもヒトにおける歯の再生治療の実用化において、現実的かつ有用な歯科再生治療の選択肢の一つとして期待されている¹⁸⁾。しかしながら、個体が有する歯胚の数や歯胚の発生時期は限られており、移植可能な歯や歯胚は制限されるため、発生生物学を基礎とした生物工学的技術を応用して、移植材料としての歯胚そのものの数を増やす技術の開発が望まれている¹⁴⁾。

そこで私たちは、発生期のひとつの歯胚に結紮操作を加えて、複数個の移植歯胚を生み出す新たな歯胚分割技術を構築した (図 5A)。分割された歯胚は、生体内で複数本の正常な成熟歯に発生することが示され、その分割メカニズムは結紮の機械的外力による歯胚形成領域の再領域化によるものと示唆された。さらに、口腔内に発生・萌出した分割歯は、対合歯と咬合機能を果たすことが示されており (図 5B)、分割歯それぞれにおいて矯正力による生理的な歯の移動が可能であると共に、中枢と連携した神経機能も有することが実証された (図 5C)。これは、現在の歯科治療においても早期に応用展開が可能な技術であり、器官原基の分割発生機序に基づく生物学的な歯科再生治療の実現可能性が示された¹⁴⁾。

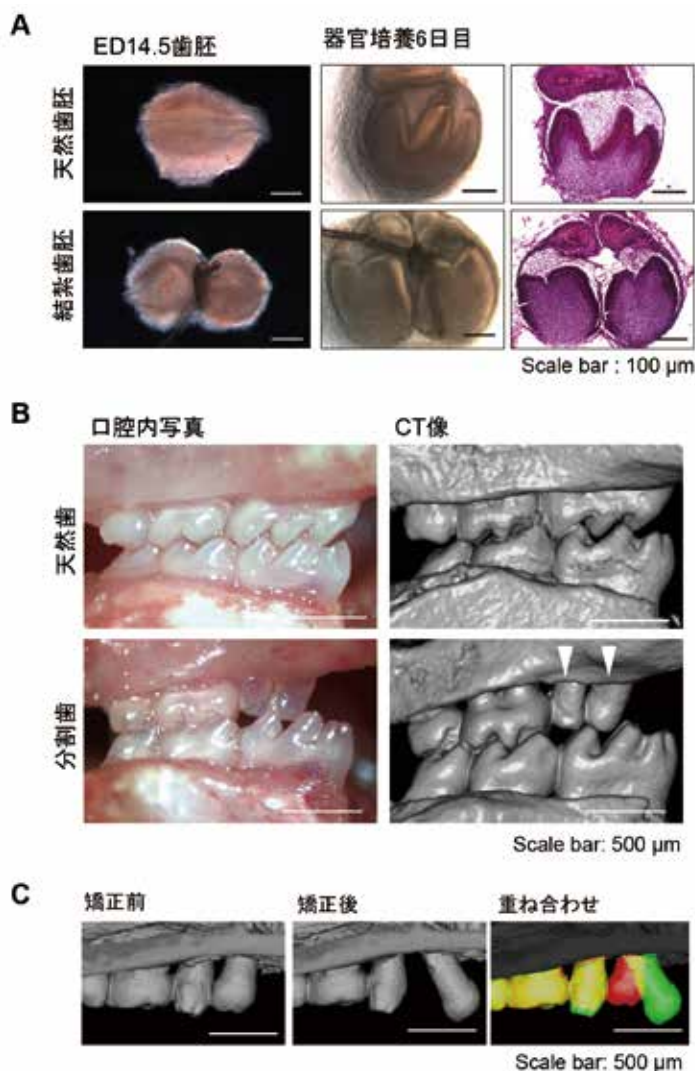


図5 分割歯胚の作製方法と分割歯胚移植による機能的な歯の再生

- A) 分割歯胚の作製方法。胎齢 14.5 日のマウス臼歯歯胚の正中を 8-0 ナイロン糸で完全に分断されないように結紮した。結紮歯胚を器官培養 6 日間行った実体写真と HE 染色像。
- B) 分割歯胚の口腔内移植モデル。分割歯胚を移植後 60 日目の咬合写真と CT 像 (矢頭: 分割歯)
- C) 口腔内に萌出したそれぞれの分割歯に、実験的矯正を行った際の CT 像 (上図・中図) と矯正前後の重ね合わせ像 (下図、赤: 矯正前、緑: 矯正後)。

V. 次世代インプラントの開発

現在の口腔インプラント治療は、健全歯に侵襲を与えることなく咬合機能の代替や長期的予後の安定に寄与する有用な治療方法であるものの、インプラント体が歯槽骨と直接結合するため、天然歯のように歯根と歯槽骨を連結する歯根膜組織が存在していない¹⁹⁾。この歯根膜組織の欠如により、インプラント治療は天然歯と連結不可能であることや、顎骨が成長過程にある若年者に適応不可能であること、経年的な歯の移動による咬合不全への対応が困難であることが示されており、より生物学的な機能的咬合系の回復を可能とする歯科治療技術の開発が期待されている¹⁵⁾。

これらの課題の解決に向けて、私たちは歯の発生メカニズムに立脚した歯周組織を有する次世代インプラントの治療概念を実証した¹⁵⁾。歯の発生過程において形成される歯小囊組織は、歯周組織を構成するセメント質、歯根膜、歯槽骨に分化しうるすべての幹細胞を含む組織であり、歯根周囲に歯周組織を形成しながら顎骨と連結して生涯機能することが知られている⁸⁾。そこで私たちは、歯周組織を形成可能な胎齢 18 日の歯小囊組織をハイドロキシアパタイトコーティング (HA) インプラント周囲に付与して、成体マウスの歯牙欠損モデルに移植を行った (図 6A)。移植 30 日後において、対象群である HA インプラントではインプラント表層に歯槽骨が結合した

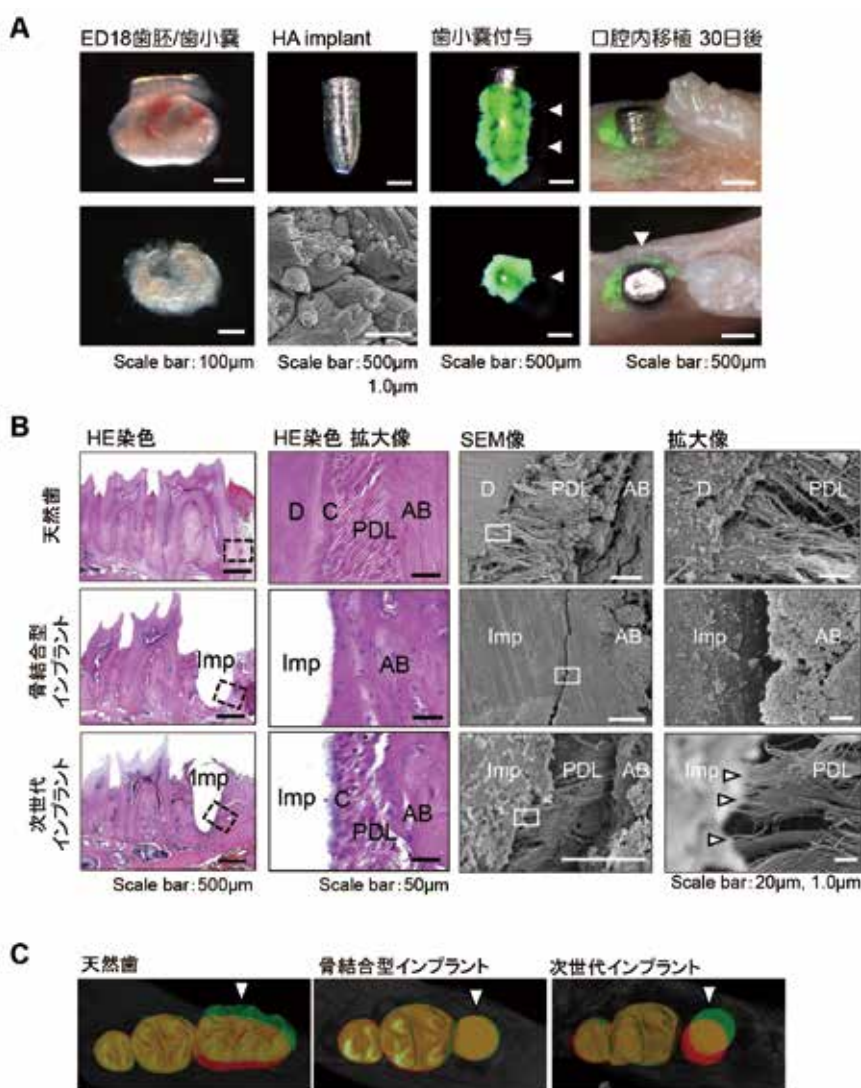


図6 歯周組織を有する次世代インプラントの開発

- A) 胎齢 18 日の歯胚 (左図, 上段) および歯小囊組織 (左図, 下段)。本実験に使用した HA コーティングを施したインプラントの実体像 (中図, 上段) と SEM 像。GFP マウスより採取した歯小囊組織を付与したインプラントの実体像 (右中図) と口腔内移植 30 日後の状態 (右図)。
- B) 天然歯、骨結合型インプラント、次世代インプラントの口腔内移植を行い、30 日目における HE 染色像を示す。天然歯、生着後の骨結合型インプラント、次世代インプラントの歯周組織領域における SEM 像。D: 象牙質、C: セメント質、PDL: 歯根膜、AB: 歯槽骨、Imp: インプラント
- C) 口腔内に萌出したそれぞれの分割歯に、実験的矯正を行った際の CT 像と矯正前後の重ね合わせ像 (赤: 矯正前、緑: 矯正後)。

従来の様式を呈するものの、歯小囊組織を付与した次世代インプラントでは、インプラント表層からセメント質、歯根膜、歯槽骨で構成される天然歯と同等の歯周組織の形成が認められた (図 6B, 6C)。さらに、このバイオハイブリッドインプラントは、歯科矯正学的な移動や神経伝達といった歯の生理機能を再現しうることが示されており (図 6D)、顎顔面領域と連携可能な次世代の歯科再生治療となることが期待される¹⁵⁾。

VI. 歯の再生治療の実現化に向けた今後の課題

歯の再生治療の技術開発は、再生歯胚の移植治療や再生歯ユニットを用いた歯周組織を含めた包括的な再生治療法の概念が実証され、この数年間で大きな進展を果たした¹⁰⁻¹³⁾。今後、これらの治療法を実用化するためには解決すべきいくつかの課題がある。

まず、歯の再生を実現するためには、再生治療に用いるための細胞シーズを見つけることが大きな課題である⁷⁾。歯胚は胎児期にのみ誘導されるものであり、成体内では毛をつくる毛包以外では器官誘導能のある幹細胞は見つかっていない。そのため、歯胚誘導能のある幹細胞シーズの探索研究や、多能性の iPS 細胞から歯胚を誘導する研究開発も期待される²⁰⁾。またヒトの場合、再生歯胚から再生歯を萌出・咬合させるには、数年単位に及ぶ発生期間が必要である。そのため、再生歯胚を移植する治療法よりも、早期に機能化させることが可能な再生歯ユニットを作製して移植する治療技術の開発が期待される。現在のところ、生体外で三次元的な組織や器官を培養する技術開発は十分ではないため、その実現には三次元的な培養システムの開発が必要である。また再生歯胚の形態を制御する技術開発や、再生歯胚の生体外で培養する期間も課題であり、ヒトの歯の発生期間を数カ月程度に短縮して、移植可能な再生歯を製造する技術開発も期待される。

一方で、次世代インプラントによる治療概念は、インプラントと歯周組織を結合させることにより歯根と同等の機能を再生する方法であり、幹細胞による組織再生療法や機能発現に適した新たな人工材料開発、現在の欠損補綴治療技術を統合しうる次世代再生医療技術のひとつになることが期待される。この再生治療法は、歯全体の再生治療よりも早期に臨床応用される可能性を有しており、今後、ヒトにおいて歯周組織を形成可能な細胞シーズを成体組織から探索することが期待される。例えば、智歯周囲に

形成される幼若な歯小囊細胞の利用や、すでに同定されている歯根膜幹細胞の応用^{21, 22)}などは、次世代インプラントの早期実用化を可能とする有用な細胞シーズとなる可能性が考えられる。

VII. おわりに

歯の再生治療は、従来の人工材料による機能代替治療から、歯の生理機能を本質的に回復させる治療法として未来の歯科治療として発展することが期待されている。その実現には、ヒト細胞シーズの探索研究や生体外培養システムの開発など克服すべき技術開発や、ヒトでの最適化、臨床試験、安全性の評価を進めるとなると 20 年近い期間が必要であろうと推測される。歯の再生治療の技術開発は世界をリードする技術レベルにあり、また次世代再生医療として期待されている臓器置換再生医療の先駆けとして、他の器官の再生より進展している。今後、歯科領域の研究者によって臨床応用化研究が推進されることによって、日本発の歯科再生治療の実現と臓器置換再生医療の先駆けとなることが期待される。

VIII. 参考文献

1. Dawson PE, Functional occlusion: from TMJ to smile design. St. Louis, Missouri: Mosby Press, 2006; pp. 18-26.
2. Rosenstiel SF, Land MF, Fujimoto J, Contemporary fixed prosthodontics. St. Louis, Missouri: Mosby Press, 2001; pp. 209-430.
3. Brenemark PI and Zarb GA, Tissue-integrated prostheses: In osseointegration in clinical dentistry. Quintessence Pub Co Press, 1985; pp. 211-232.
4. Miyahara Y, Nagaya N, Kataoka M, et al., Monolayered mesenchymal stem cells repair scarred myocardium after myocardial infarction. Nat Med, 2006; 12: 459-65.
5. Kim JH, Auerbach JM, Rodríguez-Gómez JA, et al., Dopamine neurons derived from embryonic stem cells function in an animal model of Parkinson's disease. Nature, 2002; 418: 50-56.
6. Ikeda E and Tsuji T, Growing bioengineered teeth from single cells: potential for dental regenerative medicine. Expert Opin Biol Ther, 2008; 8: 735-744.
7. Oshima M, and Tsuji T, Functional tooth

- regenerative therapy: tooth tissue regeneration and whole-tooth replacement. Review, Odontology, 2014; 102: 123-136.
8. Pispas J and Thesleff I, Mechanisms of ectodermal organogenesis. *Dev Biol*, 2003; 262: 195-205.
 9. Avery JK, Oral development and histology, 3rd edn., New York, USA: Thieme Press, 2002; pp. 153-212.
 10. Nakao K, Morita R, Saji Y, et al., The development of a bioengineered organ germ method. *Nat Methods*, 2007; 4: 227-230.
 11. Ishida K, Murofushi M, Nakao K, et al., The regulation of tooth morphogenesis is associated with epithelial cell proliferation and the expression of Sonic hedgehog through epithelial-mesenchymal interactions. *Biochem Biophys Res Commun*, 2011; 405: 455-461.
 12. Ikeda E, Morita R, Nakao K, et al., Fully functional bioengineered tooth replacement as an organ replacement therapy. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2009; 106: 13475-13480.
 13. Oshima M, Mizuno M, Imamura A, et al., Functional tooth regeneration using a bioengineered tooth unit as a mature organ replacement regenerative therapy. *PLoS ONE*, 2011; 6(7): e21531.
 14. Yamamoto N, Oshima M, Tanaka C et al., Functional tooth restoration utilising split germs through re-regionalisation of the tooth-forming field. *Scientific Reports*, 2015; 5:18393.
 15. Oshima M, Inoue K, Nakajima K, et al. Functional tooth restoration by next-generation bio-hybrid implant as a bio-hybrid artificial organ replacement therapy. *Scientific Reports*. 2014; 4: 6044.
 16. Toyoshima K, Asakawa K, Ishibashi N, et al., Fully functional hair follicle regeneration through the rearrangement of stem cells and their niches. *Nature Communications*. 2012; 3: 784.
 17. Ogawa M, Oshima M, Imamura A, et al., Functional salivary gland regeneration by transplantation of a bioengineered organ germ. *Nature Communications*. 2013; 4: 2498.
 18. Bauss O, Engelke W, Fenske C, et al., Autotransplantation of immature third molars into edentulous and atrophied jaw sections. *International journal of oral and maxillofacial surgery* 2004; 33: 558-563.
 19. Kallu R, Vinckier F, Politis C, Mwalili S, and Willems G. Tooth transplantations: a descriptive retrospective study. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2005; 34:745-755.
 20. Egusa H, Sonoyama W, Nishimura M, Atsuta I, and Akiyama K. Stem cells in dentistry--part I: Stem cell sources, *J Prosthodont Res*. 2012; 56(3): 151-65.
 21. Kémoun P, Laurencin-Dalicieux S, Rue J, et al. Human dental follicle cells acquire cementoblast features under stimulation by BMP-2/-7 and enamel matrix derivatives (EMD) in vitro. *Cell Tissue Res*. 2007; 329, 283-294.
 22. Mehmet E, Ramazanoglu M, Gumru OZ, et al., Comparison and Optimisation of Transfection of Human Dental Follicle Cells, a Novel Source of Stem Cells, with Different Chemical Methods and Electro-poration. *Neurochem Res*, 2009; 34:1272-1277.

口腔インプラント臨床にかかわる実験的基礎研究から

上部構造装着時期

β -TCPの取り扱い

糖尿病患者の口腔で何が

From the experimental, basic research related to oral implant

Installation time of superstructure

How is β -TCP treated?

What has happened in the diabetic's oral?

大阪歯科大学名誉教授（歯科解剖学） 諏訪 文彦

これら3項目のサブタイトルのテーマは口腔インプラント臨床における重要な事項として論じられており、歯科医学の基礎的立場からこれらの事項の医学的根拠を求める実験研究を推し進めてきた。これらの研究の過程で得られた多くの研究成果を、とくに口腔インプラント臨床に有益と考えられる研究成果をまとめてみました。

1. 上部構造装着時期

口腔インプラントは、人体器官の一部として口腔内で長期間機能が発揮されなければなりません。すなわち、顎骨に植立された人工歯根の上部が口腔内に露出され、上部に上部構造物が装着されて、咀嚼機能が長期間にわたり発揮されるためには、上部構造物の装着時期も問題となります。この時期については、インプラント術者の臨床経験とデータから、多くの活発な論議がなされてきましたが、意見が対立していました。しかし、実験的に明らかにすることを試みた基礎的な研究はほとんど認められませんでした。そこで、上部構造の装着時期を明らかにする目的で、骨欠損の修復には新生血管形成と新生骨形成とが深く関係することに注目し、微細血管鋳型・骨同一同時標本作成法¹⁾を用いて実験を試みました。まず、拔牙窩の治癒過程における血管と骨組織の治癒過程の様相を実験的に調査し、この治癒過程の区分を試みました。その結果、血管新生期、骨新生期、骨増生（成長）期、骨成熟（骨改造）期の四期に分けられ、この結果は図1に示しました。この調査は、既存の骨と人工歯根との間に空隙（インプラント空隙）が出来ますが、インプラント空隙に起

こる血管と骨組織の治癒過程様相とを比較するためです。

ついで、上記の拔牙創の治癒様相を基本像として、インプラント空隙における血管と骨組織の治癒過程の様相を比較する調査をしました。すなわち、人工歯根植立後から非機能下における人工歯根体が生着固定するまでのインプラント空隙内の血管と骨組織の治癒過程様相を実験的に調査し、両組織の形態的变化からこの治癒過程を区分しました。その結果、拔牙窩の治癒過程と同様に、下記のような四期に区分ができました。²⁻⁵⁾

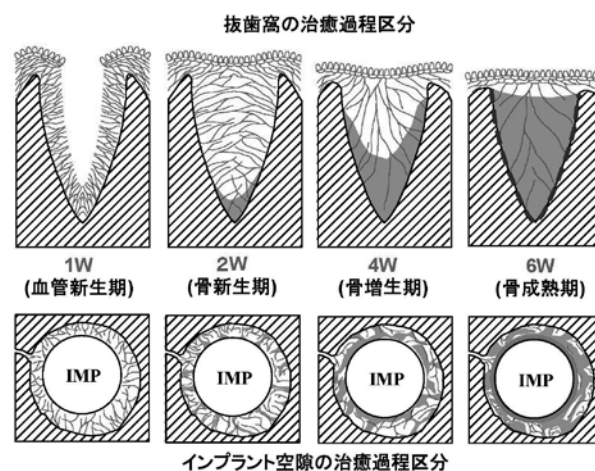


図1：骨・血管組織から見た拔牙窩の治癒過程の区分図

I期：血管新生期（人工歯根植立後1～2週）：人工歯根体は、骨髓腔の既存血管が伸展し、それから新生した幼若洞様毛細血管網で囲繞される。

Ⅱ期：骨新生期（人工歯根植立後2～4週）：人工歯根体は、この体外周の既存骨から新生した線維骨の細い第一次骨小柱と成熟洞様毛細血管網で囲繞される。

Ⅲ期：骨増生（成長）期（人工歯根植立後4～6週）：人工歯根体は、増生した新生骨小柱で囲繞される。

Ⅳ期：骨成熟（骨改造、槽骨壁形成）期（人工歯根植立後6～12週）：人工歯根体外周の新生骨小柱は密性化して、人工歯根（インプラント）槽骨壁とそれを支持する太い第二次骨小柱を形成する。（図1に示す。）

ついで、これらの各時期に上部構造をインプラント体に装着して、機能下における人工歯根体周囲の新生骨形成の状態を調査しました。さらに、非機能下と機能下の人工歯根体周囲の血管と骨組織の治癒様相を比較検討した結果から、上部構造の適切な装着時期は人工歯根植立後4週から12週で、最適な装着時期は人工歯根植立後4週ごろの骨増生期で、すなわち旺盛な線維骨形成の時期であることが明らかとなりました⁴⁾（図2、3）。さらに、線維骨が旺盛に形成される時期に、上部構造を装着しても線維骨は成熟（骨改造）する結果になりました。しかし、血管新生期の上部構造の装着は、人工歯根体の脱落、沈下あるいは大きな動揺がみられたので、この時期の上部構造の装着は危険であると考えられます（図4）。さらに、治療期間の短縮を図り、患者負担をできる限り軽減するため⁵⁾、人工歯根植立後できるだ

け早期に咀嚼機能を営ませるアーリーローディングやイミディエートローディングについて、アメリカ口腔インプラント学会のガイドライン（2004年）を参考にして言及しますと、人工歯根植立後4週から12週ごろに上部構造装着するアーリーローディングが指示できます。

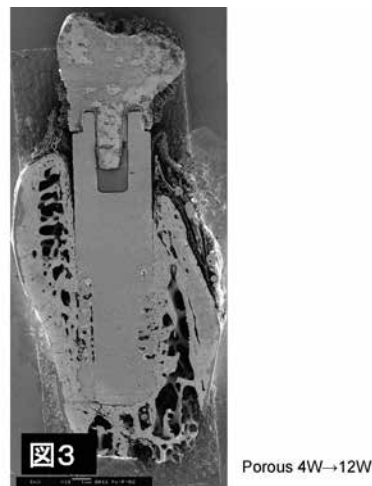


図3：ポラスアルミナインプラント（植立4週直後に上部構造装着、機能12週後）
インプラント体周囲にインプラント槽骨の形成の像（走査電子顕微鏡像）

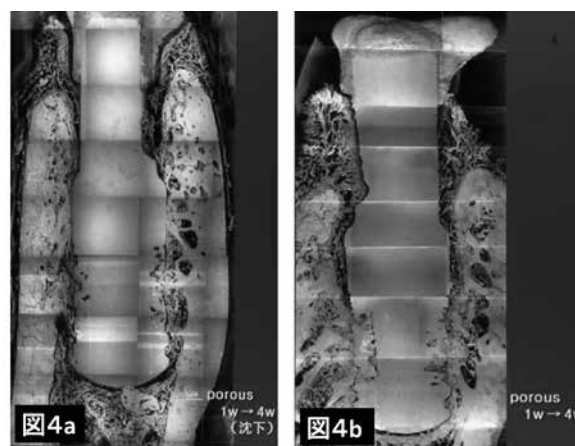


図4：a,b. ポラスアルミナインプラント（植立1週直後に上部構造装着、機能4週後）（走査電子顕微鏡像）
a. 沈下したインプラント体像
b. インプラント体周囲骨の吸収像

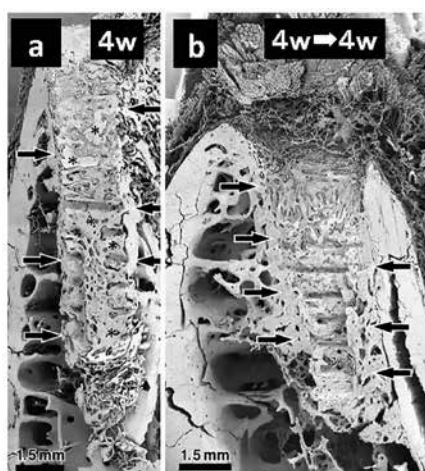


図2：a,b. 陽極酸化チタンインプラント（走査電子顕微鏡像）
a. 非機能下インプラント体周囲に形成されたインプラント槽骨像
b. 植立4週直後に上部構造を装着し、機能下4週後に形成されたインプラント槽骨像 矢印：インプラント槽骨 *：新生骨（線維骨）

参考文献

- 1) 微細血管鋳型・骨同一同時標本から何が分かるのか、 諏訪文彦、 電子顕微鏡 34 巻 3 号 168-172 1999.
- 2) 多孔質アルミナセラミックの実験的インプラント後の骨と血管の新生に関する研究、 江原雄二、 諏訪文彦、 歯科基礎医学会雑誌 36 巻 5 号 471-485 1994.

- 3) HAP-Al₂O₃ 溶射インプラント材植立後の骨修復と微細血管構築に関する実験的研究、武田憲明、諏訪文彦、 歯科基礎医学会雑誌 37 巻 2 号 107-120 1995.
- 4) 口腔インプラントの現状 基礎的観点から インプラントの周囲骨の再生 非機能下と機能下における微細血管構築と骨形成、諏訪文彦、日本歯科医学会誌 17 巻 124-129 1998.
- 5) 患者負担の軽減からみた口腔インプラントの機能開始時期はいつかー骨と血管の新生からみてー、 諏訪文彦、日本歯科医学会誌 56 巻 927-933 2004.

2. β -リン酸三カルシウム (β -TCP) の取り扱い

β -TCP 顆粒の使用許可が日本でも認可されるようになってきましたが、これよりも以前から β -TCP 顆粒の取扱について種々議論がなされていました。そこで顆粒の大きさで顆粒の吸収時期が異なるのか、また顆粒の吸収時期を早めることができるかなどを明らかにするため、実験計画を企て調査を行ってきました¹⁻⁶⁾。すなわち、大きさが異なる β -TCP 顆粒をサルの抜歯窩に填入し、骨欠損企て修復過程を比較することにより、どのサイズの顆粒において、吸収が早いのか調査を試みました。さらに、顆粒の吸収を早める方法についても調査を試みて、良い結果が得られたのでこれについても報告します。

1. 顆粒サイズの大きさ (吸収時期)

本顆粒が 1～2mm 位あるいは 1～0.5mm であれば 12 週で吸収され、平均顆粒 0.1mm 位 (小顆粒) であれば 16 週で吸収されとの結果となった。

上記の吸収時期から考えると、小さい顆粒より大きい顆粒のほうが早く吸収されるという結果になっています。また、骨欠損部への填入はピンセットのできるので、大きい顆粒のほうが臨床的に取り扱いやすいといえます。小顆粒はすべて吸収されるには多くの時間を要するし、填入後に抜歯窩から脱落することが多いことを考えると、大きい顆粒を使用することが良いと考えられます。

2. 小顆粒の吸収を早める方法

生体に同化しやすい β -TCP と生体親和性が高いカルボキシルメチル (CM) キチンの複合材を作製することで吸収時期を早くすることが可能かを試みました (図 5)。本複合材を抜歯窩に

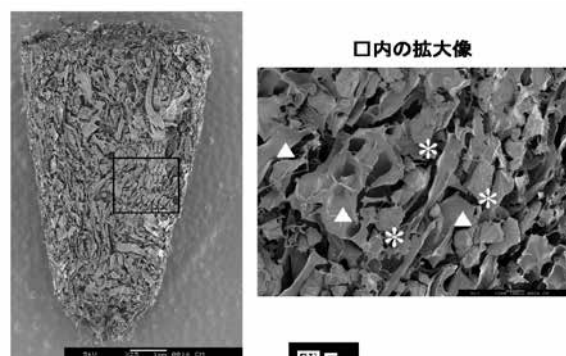


図 5

図 5 : 抜歯窩挿入用に形成された β -リン酸三カルシウム (β -TCP) とカルボキシルメチル (CM) キチンの複合材 (走査電子顕微鏡像) 矢頭: CM キチン、*: β -TCP 顆粒

埋入し、この複合材の骨増生能や顆粒の吸収時期について調査しました。

本結果は、非埋入の抜歯窩の治癒過程と比較して、埋入後 2 週まで大差はない。本複合材を埋入では、埋入後 3 週で線維骨が抜歯窩口に達する骨増生を示しました。すなわち、骨増生期が 2 週間早まっていることから、本材料は高い骨増生能を有していると考えられました。また、術後 8 週に、走査電子顕微鏡像では抜歯窩内に太い成熟した新生骨小柱で満たされていたこと、光顕像では β -TCP 顆粒が認められなかったことから、このように複合体とすることにより操作性と吸収時期を早めることが可能であることが明らかになりました¹⁾。(図 6, 7) このような工夫をして顆粒の吸収時期をさらに早めることができればと思っています。なお、CM キチン単体では骨修復の治癒過程を早めることはできないが、血管新生は促進します³⁾。

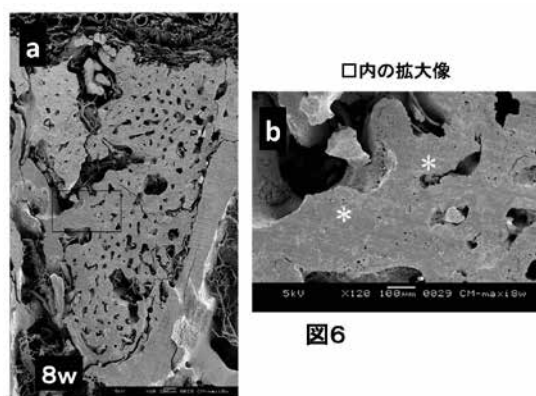


図 6

図 6 : 図 5 の複合材を抜歯窩に応用し、填入後 8 週で窩内に形成された新生骨像 (走査電子顕微鏡像) 抜歯窩内は太い骨小柱の形成で満たされている。*: 太い成熟した新生骨小柱

図7

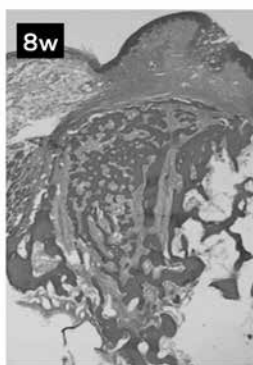


図7: 填入後8週の組織像。β-TCP顆粒の残留は認めない。

参考文献

- 1) 諏訪文彦、竹村明道、池 宏海、江原雄二、小政 裕、吉原雄祐、分部 泉、増田慎吾. β-TCP-CM キチン複合材を抜歯窩に応用した場合の走査電顕的研究による骨増生の評価. 2005;18(1):146.
- 2) 黒木克哉、戸田伊紀、諏訪文彦. 大きさが異なる β-TCP 顆粒の骨欠損修復過程に関する実験的研究. 日本口腔インプラント学会誌 2008;21(1):21-31.
- 3) 木下 保、戸田伊紀、江原雄二、中西 功、諏訪文彦. 抜歯窩における骨修復にカルボキシメチルキチンを応用した場合の微細血管構築と骨形成の実験的研究. 日本口腔インプラント学会誌 2011;24(3):371-377.
- 4) 戸田伊紀、安田久里人、江原大輔、黒木克哉、諏訪文彦. 抜歯窩に用いた β-リン酸三カルシウム小顆粒の影響: 実験組織学的研究. 日本口腔インプラント学会誌 2013;26(2):228-235.
- 5) Ohnishi Y, Toda I, Suwa F. Measurement of interspaces after filling bone defects with different sizes of β-tricalcium phosphate granules-comparison between experimental animals and defect models-. J Osaka Dent Univ 49(2) 2015;149-156.
- 6) Yasumitsu H, Toda I, Suwa F. Microvascular formation in interspaces with different sizes of β-tricalcium phosphate granules used to fill bone defects. J Osaka Dent Univ 2015; 49(2): 157-164.

3. 糖尿病患者の口腔で何が

糖尿病は口腔インプラント臨床のリスクファクターの一つであると考えられています。

糖尿病は全身に病理的影響を与える疾患で、糖尿病患者の口腔組織で何が起きているのかを知っておくことは重要であり、それ故、ストレプトトドシン (STZ) を投与して起こる糖尿病ラットを実験に用いて、高血糖が口腔組織にどのような影響を及ぼしているかが調査されてきました。しかし、この調査は極めて高い血糖値を示す I 型糖尿病の調査です。日本人には非インスリン依存型の II 型糖尿病が極めて多く、II 型糖尿病に罹患しているヒトの口腔粘膜で何が起きているのかを知る必要があります。そのため、STZ 投与ラットより低い血糖値の自然発症型糖尿病モデルラット (GK ラット) を用いて、このラットの口腔組織について調査を試みました。特に、歯肉、舌の粘膜に高血糖がどのような影響 (変化) を与えているかを調査した結果を報告します¹⁻⁴⁾。また、GK ラットを用いた口蓋粘膜の創傷治癒に関する研究はないことから、正常ラットおよび GK ラットの口蓋粘膜に欠損創を作製し、両ラットの創傷部位の自然治癒様相の変化を組織学的に比較調査し、興味ある知見を得たので報告をします⁵⁾。

1. 歯肉・舌の粘膜の変化

糖尿病群と非糖尿 (正常) 群の比較により、歯肉では外縁上皮およびこの上皮下の遊離歯肉結合組織乳頭において高さや断面積に有意差を認め、非糖尿病群より糖尿病群ではいずれも減少していました。(図8) さらに、歯肉の毛細血管ループの高さと太さも減少していた (細小血管症)。以上のことから、インスリン低下による高血糖になると上皮組織、結合組織乳頭、毛細血管ループに退行性変化が起きていることが判明しました。(図9) 舌背粘膜でも歯肉と同様に、上皮組織、結合組織乳頭、毛細血管ループに退行性変化が起きていることが判明しました。すなわち、高血糖は上皮・結合組織・毛細血管に退行性変化を起こさせていると言えます。これは臨床の場では重要なことで、次のような口蓋粘膜の創傷治癒の実験を行ってみました。^{4, 5)}

2. GK ラット口蓋粘膜の創傷治癒⁵⁾

創傷作製部位の設定ですが、図10と図11に示しますように口蓋粘膜に組織欠損を設定しました。糖尿病群と非糖尿病群のラットを用いて、これらのラットの口蓋粘膜に生検トレパンにて直径1.5mmの組織欠損創傷を作製しました。なお、この創傷は骨膜も含めた全ての軟組織を除去した円柱状の欠損創で、

開放創とした。そして、両群とも自然治癒の状態で観察をしました。その結果で重要な事項は、糖尿病群では創傷治癒が遅延し、腐骨形成が多く見られたことです（図12）。これらのことについて以下のように考察しました。

図8

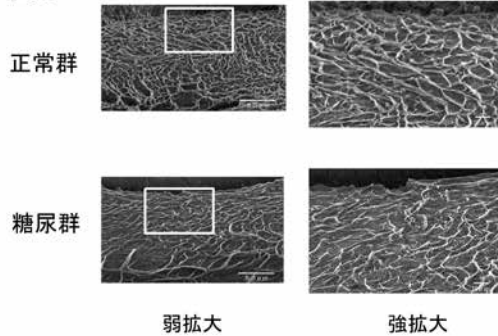


図8：ラット歯肉の上皮剥離結合組織標本（走査電子顕微鏡像）
糖尿病群では結合組織乳頭の発達が悪い。

図9

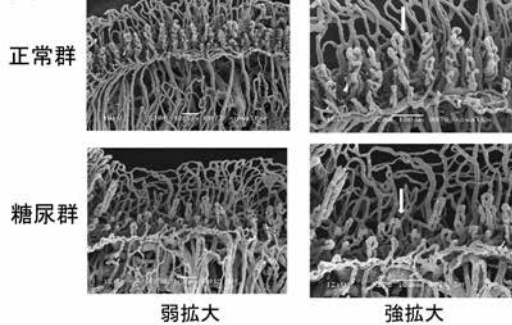


図9：ラット歯肉の微細血管鋳型標本（走査電子顕微鏡像）
糖尿病群では毛細血管ループは発達が悪くなって細い（細小血管症）。
矢印：歯頸部周囲にある毛細血管ループ

図10

創傷作成部位を示す図

生検トレパン®にて
直径1.5 mmの創傷を
口蓋に作製

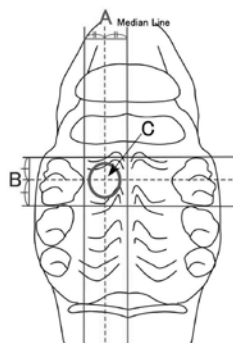


図10：ラットの口蓋に形成用いた器具と創傷の部位を示す図

図11

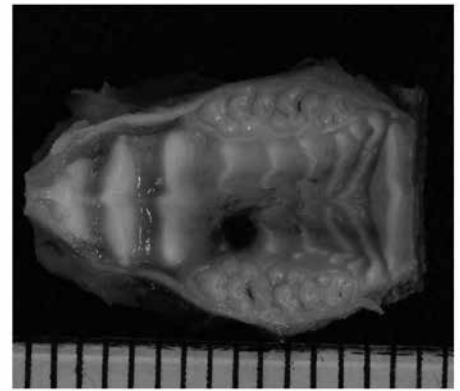


図11：図10に示したように、ラット口蓋に創傷を形成した新鮮標本

図12

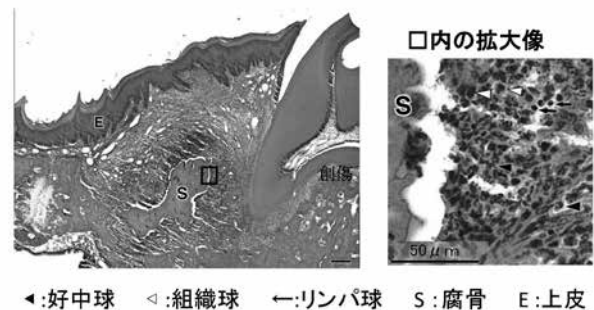


図12：糖尿病ラットの口蓋創傷部（術後14日）の組織像
創傷部の上皮(E)は治癒しているが、下部には腐骨(S)形成が見られる。

創傷の遅延

粘膜上皮は非糖尿病群では術後3日で粘膜上皮の結合がみられたのに対し、糖尿病群では術後7日で粘膜上皮の結合がみられており、上皮の治癒は遅れています。その理由として、In vitroの系で、高グルコース濃度では顕著に口腔上皮由来細胞の移動が阻害されたとの報告、また、インテグリンが高グルコース濃度ではその発現が増強されて細胞移動が抑制されたとの報告から、高血糖状態では創傷部位を被覆するのに必要な上皮細胞の移動が抑制されたため、粘膜上皮の治癒が遅延すると考えられました。

腐骨形成

腐骨形成の頻度をみると、対照群では計6匹中1匹（16.7%）だけであったが、糖尿病群では計6匹中5匹（83.3%）に見られており、糖尿病群では対照群よりも約5倍の高頻度で腐骨が観察されました。この腐骨形成について考察をすると、対照群では術後7

日以降、ほとんど炎症性細胞は観察されなかったが、これに対して糖尿病群では術後1日以降28日まで好中球を主体とした炎症性細胞浸潤が常にみられました。すなわち、化膿性炎症が対照群と比べ、長期間持続していた。高血糖下における易感染性と、創傷の自然治癒様相を観察するために抗菌薬を一切投与していなかったために、化膿性炎症の持続によって腐骨を形成したのではないかと考えられました。以上のことから、歯科臨床において糖尿病患者の口蓋粘膜に外科的処置を加える際は感染に注意を要する事が寛容です。抗菌薬の投与による実験によって腐骨形成を防止できることも明らかになったので、かならず糖尿病患者には抗菌薬の投与が必要であると言えます。

末筆：口腔インプラント学に関する研究業績を、長年に亘り蓄積してきました。これらの研究内容を発表する機会を与えて頂いた大阪口腔インプラント研究会に感謝申し上げます。限られた原稿枚数の都合により、ほとんど結論の内容の記載としております。研究の詳細な内容については、参考文献を挙げておりますので、是非お読みいただきたいと思います。記載した内容が口腔インプラント臨床に役立てば幸いです。

参考文献

- 1) Hata Y, Suwa F, Imai H. Histological study of gingival epithelium in a type II diabetes mellitus rat model. J Osaka Dent Univ 2004; 38:23-29.
- 2) Kanemura N, Suwa F, Ueda M. Morphological study of gingival connective tissue papillae in type II diabetes model rats. J Osaka Dent Univ 2007; 41:7-14.
- 3) Uemura M, Tamada Y, Suwa F. Morphological study of the connective tissue papillae and the capillary loops on the lingual dorsum in the type 2 diabetes mellitus model rats. Okajimas Folia Anat Jpn 2009; 85:139-149.
- 4) Yasuda K, Uemura M, Suwa F. Morphological Study of the Palatal Gingiva of the Maxillary First Molar in the Type 2 Diabetes Mellitus Model Rat. Okajimas Fol Anat 2011; 88 (2): 65-74.
- 5) Ehara D, Takemura A, Suwa F. Wound healing on palatine mucosa in the type 2 diabetes mellitus model rats. J Osaka Dent Univ 2011; 45(1), 37-53.

iPS 細胞技術を使った関節軟骨欠損の再生治療研究

Application of iPS cell technologies to regeneration of cartilage damage

京都大学 iPS 細胞研究所 増殖分化機構研究部門 細胞誘導制御学分野

妻木 範行

Noriyuki Tsumaki, M.D., Ph. D.

Professor of Cell Induction and Regulation Field

Dept. of Cell Growth and Differentiation

Center for iPS Cell Research and Application

Kyoto University

1. 関節軟骨損傷

関節は相対する 2 つの骨で構成され、可動域を持つことで、動物の運動機能を果たしている。それぞれの骨の端は軟骨で覆われ、軟骨は表面がスムーズで特有のコンプライアンスを持つことで、滑らかな関節運動を可能にしている。関節のレントゲンを撮ると、骨は映るが、軟骨は映らないので、軟骨は関節裂隙として認識される。関節軟骨が変性すると軟骨の容積が低下し、レントゲンでは関節裂隙の狭少として認識される。軟骨は修復能に乏しくは損傷を受けるとほとんど治らない。また、損傷軟骨を治す方法は無い。ゆえに現状の治療は、軟骨変性が末期に至るまで待ち、人工関節置換術を行うか、骨切り手術を行って荷重をずらして変性軟骨にかかる負荷

を減らすことが行われている。いずれの手術も軟骨そのものに対する治療ではなく、これは軟骨を治せない現状を反映している。

関節軟骨の広範な変性は変形性関節症（osteoarthritis, OA）の主要な原因である。OA の発症と進行は、大きく 2 つのコースに分けられる（図 1）。一つは外傷などにより、関節軟骨が損傷し、それが拡大して広範な軟骨変性を引き起こして OA になる場合である。もう一つは、外傷の既往が無いが、加齢や何らかの代謝異常によって関節軟骨が徐々に変性する場合である。患者数の頻度は、後者のほうが圧倒的に多いが、その頻度を正確に求めることは困難である。

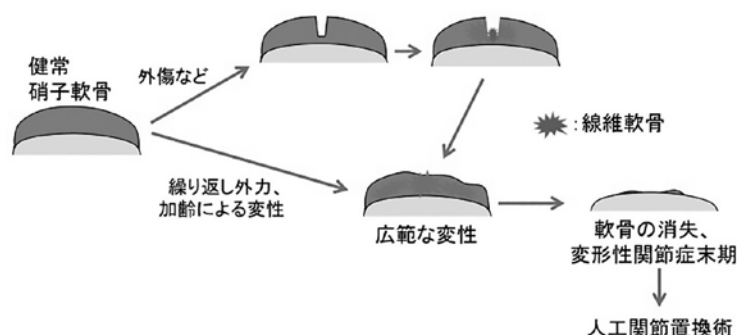


図 1 軟骨変性が進行する 2 つの様式。一つは外傷などにより軟骨に限局した欠損が生じる場合（上段）。もう一つは、限局した軟骨の欠損が無くても、日々の繰り返す荷重負荷や加齢変性によって軟骨変性が進む場合である（下段）。こちらの場合が、軟骨変性の多くを占める。いずれの場合も広範な変性につながら、変性した軟骨はやがて失われる。外傷などによる限局した関節軟骨損傷は、細胞・軟骨移植による再生治療の直近の対象となりうる。

2. iPS 細胞由来軟骨を使った再生治療の開発研究

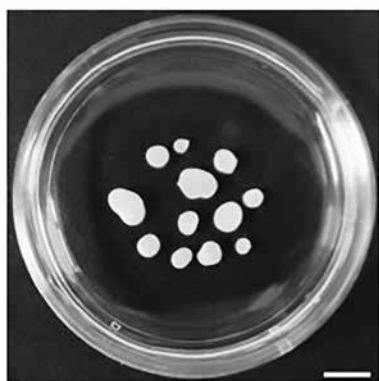
外傷などによる限局した関節軟骨の損傷に対しては、細胞や軟骨を移植することによる再生治療による修復が行われている。しかし、正常な軟骨を修復することが出来るような移植用の細胞や軟骨の供給は足りていない。高品質な軟骨を安定して供給する方法の開発が求められている。我々は、人工多能性幹細胞（iPS 細胞）から移植用軟骨を作製し、供給することを目指して研究を行っている。

iPS 細胞は体細胞にリプログラミング因子と呼ばれる 4 つの因子を導入することで作ることが出来る細胞で、約 10 年前に山中教授らによって開発された細胞である。iPS 細胞は、体の全てのタイプの細胞になることが出来る多能性を持ち、また、ほぼ無限に増やすことができる自己複製能を持つ。iPS 細胞をたくさん用意し、それらを軟骨細胞に分化誘導することで、十分数の軟骨細胞を用意することができる。われわれは、iPS 細胞から軟骨細胞を分化誘導し、そしてさらにその軟骨細胞に細胞外マトリックスを産生させることで、軟骨組織を作る方法を開発した^[1, 2] (図 2)。iPS 細胞をたくさん増やしてから、

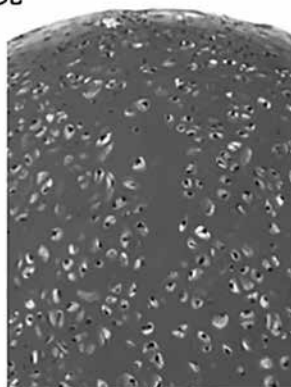
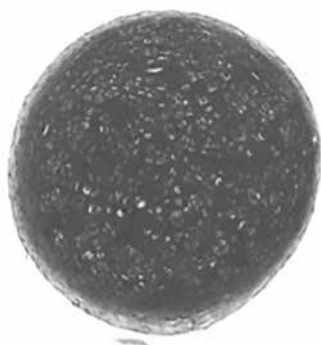
軟骨へ分化させることで、iPS 細胞由来軟骨を大量に作ることが出来る。

iPS 細胞から分化誘導した軟骨細胞を移植する治療においては、安全な移植用細胞を用意することが課題の一つにあげられる。iPS 細胞を樹立するのに必要なリプログラミング因子の導入については、ゲノムへの組み込みが無く安全性の高い遺伝子導入法が開発され、解決されつつある。分化誘導した細胞についても安全性の確認が必要である。個々の患者ごとに iPS 細胞を用意し、軟骨細胞に分化させることを行うことは時間がかかり、それを GMP グレードで行うのはコストの観点から現実的ではない。

そこで、再生医療用 iPS 細胞ストックが構想されている。ボランティアドナーの方から細胞の提供を受け、それから iPS 細胞ストックを作っておき、細胞バンクとして、必要に応じて供給するものである。ボランティアドナーの方の細胞由来の iPS 細胞を分化させた細胞や組織を移植するので、他家移植となるが、拒絶反応を減じるために、HLA 遺伝子のうち最も重要と考えられている HLA-A, -B, -DR の 3 座がホモであるドナーから iPS 細胞株を樹立してストッ



a. ヒト iPS 細胞由来硝子軟骨の外見



b. ヒト iPS 細胞由来硝子軟骨の組織像

図 2. ヒト iPS 細胞から作った硝子軟骨組織

ヒト iPS 細胞を軟骨細胞に分化誘導した後に 3 次元培養することによって、軟骨細胞に細胞外マトリックスを作らせて硝子軟骨を作る。

a. ヒト iPS 細胞由来硝子軟骨の外見。直径 1-2 mm の軟骨片に見える。

b. ヒト iPS 細胞由来硝子軟骨の組織像 (左) とその拡大像 (右)。サフラニン O 染色で赤色に染まる軟骨マトリックス中に軟骨細胞が散在している。

クを構成する。自家 iPS 細胞を用いた移植に比べて、iPS 細胞ストックの利点として、1) 急性疾患に対応できる、2) 遺伝疾患に対して健常者由来の iPS 細胞を使用できる、3) 低コスト、4) 細胞の特性評価を充分に行える、が考えられる。一方、3 座 HLA ホモの免疫学的有効性の検証、生命倫理や法的観点からの検討、ドナーをリクルートする方法といった課題を検討する必要がある。その一方で、軟骨は免疫原性が低く、同種移植できることが知られている。iPS 細胞由来軟骨も免疫原性が低いことを示唆する結果を得ている^[3]。iPS 細胞はいくらでも数を増やせるので、1 種類の iPS 細胞を使うことで、均質な同種軟骨を用意でき、大きな軟骨欠損にも対応できる利点がある。

3. iPS 細胞の疾患モデルへの応用

iPS 細胞の応用として、一つは前述した細胞／組織移植に代表される再生治療への応用である。そして、もう一つの応用として、病態解析や創薬を目的とする疾患モデル研究がある。軟骨は胎児期は骨格の原基として体を支え、生後は成長軟骨と関節軟骨がそれぞれ体の成長と滑らかな関節運動を担う。成長軟骨は、各骨格コンポーネントの内部である骨幹端部に存在する。内軟骨性骨化の過程として盛んな細胞分裂と引き続く細胞成熟・肥大化を経て骨に置換されることで、成長軟骨は骨が伸長する場となっている。関節軟骨の損傷・変性は運動時痛を起こす。成長軟骨の障害は骨系統疾患を引き起こす。移植による再生治療が関節軟骨損傷に対して、疾患モデル研究が骨系統疾患に対して応用されようとしている。

骨系統疾患の病変部である骨や軟骨などを採取して調べることはほぼ不可能なため、その病態の解析や薬剤の探索は十分に行われていると言いはし難い。そこで、骨系統疾患患者の線維芽細胞または血液細胞から iPS 細胞を作り、その後軟骨細胞へと分化誘導することで、患者の疾患軟骨細胞に相当する細胞を試験管の中に作り出す疾患 iPS 細胞モデル研究が始められている。疾患由来の分化誘導軟骨細胞は、病態研究に用いられ、更には種々の化合物を添加することで細胞異常が軽減させる薬を探索できる。我々は FGFR3 軟骨異形成症の iPS 細胞疾患モデル研究を行っている^[2]。

FGFR3 軟骨形成異常症は FGFR3 遺伝子の機能獲得型変異によって発症する。タナトフォリック骨異形成症は最も重症で、胸郭低形成により、生下時に

呼吸困難となる。軟骨無形成症は四肢短縮型の低身長を呈する。タナトフォリック骨異形成症と軟骨無形成症患者の皮膚線維芽細胞から iPS 細胞を作り、ついで軟骨細胞に分化させたところ、軟骨組織の低形成が認められた。そして、患者由来 iPS 細胞の FGFR3 遺伝子をノックダウンしておく、軟骨分化誘導によって軟骨形成が回復した。このことは、疾患軟骨で起きている病態を、体の外で培養軟骨のなかで再現できたことを示している。そこで、患者由来 iPS 細胞を軟骨細胞に分化誘導する培地に、軟骨形成を促進するとされる候補物質を添加し、軟骨形成が回復するか否かを解析することで、本疾患の治療薬の候補になりうるような物質を探すことが出来る。これが疾患 iPS 細胞モデル研究・創薬である。種々の疾患において iPS 細胞が作られており、研究の進展が期待される。

5. おわりに

iPS 細胞の出現により、細胞を供給する新たな方法が得られた。iPS 細胞から作った細胞は、細胞移植による再生治療と、疾患 iPS 細胞疾患モデル研究・創薬に用いられようとしている。軟骨疾患研究の分野においても、iPS 細胞はそれぞれ、軟骨損傷の再生治療研究と骨系統疾患の病態解析、創薬研究に使われている。新たな治療方法の実現に向けて、今後のますますの発展を期待したい。

参考文献

1. Yamashita, A., et al., Generation of Scaffoldless Hyaline Cartilaginous Tissue from Human iPSCs. *Stem Cell Reports*, 2015. 4(3): p. 404-18.
2. Yamashita, A., et al., Statin treatment rescues FGFR3 skeletal dysplasia phenotypes. *Nature*, 2014. 513(7519): p. 507-11.
3. Kimura, T., et al., Limited Immunogenicity of Human Induced Pluripotent Stem Cell-Derived Cartilages. *Tissue Eng Part A*, 2016. 22(23-24): p. 1367-1375.

歯科臨床における再生治療の現状と課題 ～あきらめない歯周治療とインプラント治療～

5-D Japan ファウンダー 石川 歯科
石川 知弘

はじめに

歯周組織再生療法が臨床に応用されるようになって、25 年以上が経過している、当時は非吸収性の膜を縫合によって歯に固定し歯周組織再生の妨げになる上皮のダウングロスを防ぎ再生の場を維持することによって目的を達成することを目指した。しかし殆どの症例においてフラップは隣接面で裂開し、術後の管理状態によっては十分な結果を得られない場合もあった。その後 EMD, PRP, rh-PDGF, のような細胞に働きかけ治癒を促進させることによって歯周組織を再生する方法が開発され国内外で使用されるようになり、手術は比較的シンプルになったが、依然として他を圧倒する成績を示す方法が現れておらず、どれもが術者の技量によって結果に大きな差が生ずる処置であると考えられる。

インプラント治療は欠損補綴において他の治療法にはない大きな治療効果を持っているが、一つ間違えると患者に大きな損失を与えてしまう可能性を持っている。今日失われつつあった信頼を取り戻す為には臨床家一人一人が、目の前の患者に対して、適切に応用していく以外に方法はない。患者にとってインプラント治療において求めることは、自然な外観で快適に長期にわたって機能する歯を出来るだけ低い侵襲と短い期間で得ることであろう。歯を失えば、その状態に応じて必ず歯槽骨は吸収する。また長期にわたり可撤性義歯を使用された場合さらに吸収は進むであろう。したがってインプラント治療を成功させるには多くの場合目的を達成するためには歯槽骨の再生が必要になる。Guided bone regeneration 法は骨移植材を応用することにより比較的侵襲が低下し、臨床家にとって実施しやすい処置である、紹介されて 20 年以上が経過するが、現在までに膜の改良、スペースを維持する方法、フラップマネジメントの進歩により、その適用範囲が拡大されている。本講演では再生療法によって、進行した歯周病罹患歯をどこまで救えるのか、またイン

プラント治療にどのようなメリットがもたらされるか、そして患者にとってどのような恩恵がもたらされるかを、症例を通して検討したい。

歯周組織再生

近年、天然歯を保存することの重要性を示唆する論文が散見されるようになった。日本国内でもマスコミ報道による不適切なインプラント治療への警鐘により歯科医師の間でも天然歯を保存するための治療技術の研鑽の必要性が再認識されている。歯周治療の分野では再生療法の成績が向上し歯を保存できる機会が増えてきている。

再生療法の目的

従来の歯周治療では、罹患した歯根面には上皮接合が起きることが示されている。歯周組織再生とは歯根表面から病原歯周組織再生とは組織学的には疾患によって失われたセメント質、歯根膜、歯槽骨がデブライドメントされた象牙質の表面に構築され機能することと定義されている^[1]。

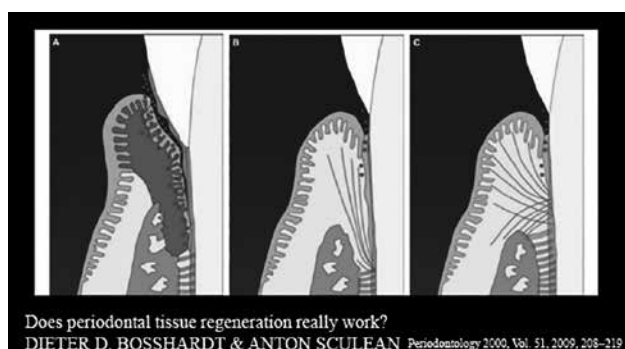


図 1 歯周治療後の治癒形態

現在までに人において組織学的に歯周組織再生が示されているが実際の臨床においては必ずしも組織学的な再生が起きていないことも示唆されている^[2]。

したがって、臨床における再生療法とは従来の open flap debridement よりも、より大きなポケット減少量、アタッチメントゲイン、動揺度の改善を最小限の歯肉退縮によって達成することを目的とする処置と言える。

再生療法の適応症と限界

歯周病によって発生する骨欠損は以下のように分類される。

骨欠損形態 Defect anatomy

- 骨縁下欠損 infrabony defects
 - 3 壁性骨欠損
 - 2 壁性骨欠損
 - 1 壁性骨欠損
- Hemiseptal
- 根分岐部病変 furcation defects
- 裂開状骨欠損 dehiscence
- 開窓状骨欠損 fenestration defects
- 水平的骨欠損 supra-alveolar defects

Goldman & Cohen 1958

臨床では、これらの欠損が複合されているため、明確に分類することが困難である場合も少なくない。

骨欠損はコンビネーション

Infra bony component 7mm Supra alveolar component 2.5mm

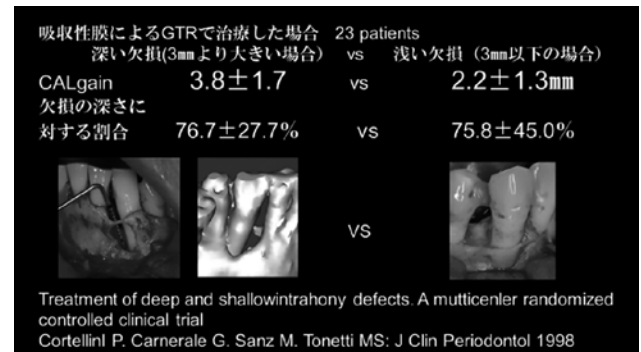
0 wall . . . 2.5mm
1 wall . . . 2mm
2 wall . . . 4.5mm
3 wall . . . 0.5mm

2001. 6 .29



図説 左下3における骨欠損は 水平的骨欠損、骨縁下欠損、裂開状欠損が複合されている。唇側の骨壁が大きく欠損し、いわゆる non-contained lesion となっている

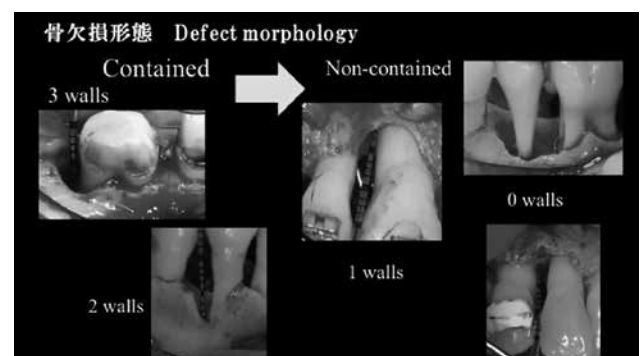
基本的には再生療法は 3mm以上の深い骨縁下欠損に対して応用される。3mm以下の浅い骨縁下欠損においておよそ、その 75%のアタッチメントゲインが得られる事が示されている^[3]が、深い骨縁下欠損のほうが、獲得されるアタッチメントゲインはより大きい。



骨縁下欠損は条件が整えばたとえ、根尖に達するほど深くても、再生療法によって予後を改善できることが示されている^[4]。

骨縁下欠損であっても骨壁の数が減る、また骨壁の高さが低くなるに従って、血餅は不安定になる、EMD で 3mm以上の骨縁下欠損を治療し、3mm以上の CALgain が得られる確率が 1 壁にくらべ 3 壁の骨欠損では 2.69 倍であったとする報告がある^[5]。

また、欠損の 80%以上が一壁性の non-contained intra bony defect に対して EMD 単体もしくは、チタン強化型非吸収性膜を使用した場合、4mm以上の CALgain が得られる確率が GTR が EMD の 7 倍になることが報告されている^[6]。



図説 骨縁下欠損は骨壁が少なくなるほど、再生にとって不利な条件となる。

また欠損の幅つまり骨壁と歯根との距離はデンタル X 線上での角度で示され、狭い欠損のほうが、広い欠損に比べ良好な結果がえられることが示されている。

X線写真上で骨内欠損の骨壁の傾斜角度 GTR, EMD

•Steffensen B, Weber HP. J.Periodontol. 1989;60:248-254	45°	
•Cortellini P, Tonetti MS. J.Dent.Res. 1999;78:2208.	25° 以下	Narrow Defect
	37° 以上	Wide Defect
•Klein F, Kim TS, Hassfeld S. J.Periodontol. 2001;72:1639-1646	26° 以下	Narrow Defect
	26° 以上	Wide Defect
• Tessitura E, Tucker R, Suvarn J, Laurell L, Cortellini P, Tonetti M	22°	Narrow
J Clin Periodontol. 2004 Aug;31(8):64 EMD	36°	Wide

おおよそ25度以下 35度以上 あたりが狭い、広い、の目安！？

再生療法にとって困難な骨欠損状態とは骨縁上欠損、一壁性が主体となる骨縁下欠損、およびデブライドメントが困難な根分岐部病変と言える。

歯周組織再生療法におけるチャレンジとなる欠損

- ・ 骨縁上欠損
- ・ 一壁性主体、幅の広い骨縁下欠損
- ・ 根分岐部病変

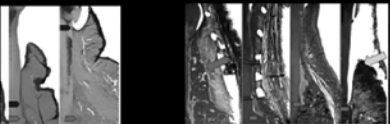
再生療法成功の鍵

これらの欠損に対しわれわれが対処できることは、歯周治療の原則、組織再生の原則を忠実に遵守していくことであろう。

歯周組織再生の鍵として図に示す3つの原則が挙げられる。

3 key principle for regeneration

- Blood clot stability 血餅の安定
- Space provision スペースの確保
- Site protection 感染の予防

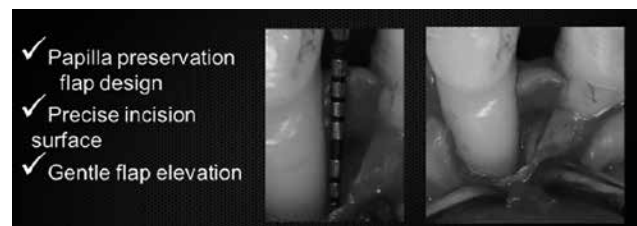


Biology and principles of periodontal wound healing/regeneration.
Polimeni G, Xiropaidis AV, Wikesjö UM. Periodontol 2000. 2006;41:30-47

具体的には、患者の生活指導、初期治療を高い精度で実施すること、特に初期治療は軟組織のダメージを最小限にするため、繊細な超音波器具の使用が推奨される。

そして、血餅の安定、スペースの確保のためには、骨移植、膜を使用することにより失われた骨壁を補う。また感染の予防のためには、術前の原因除去つまり初期治療の徹底と、フラップマネージメントを

適切に行うことにより、一次治癒を達成することが求められる [7] [8] [9] [10] [11]。

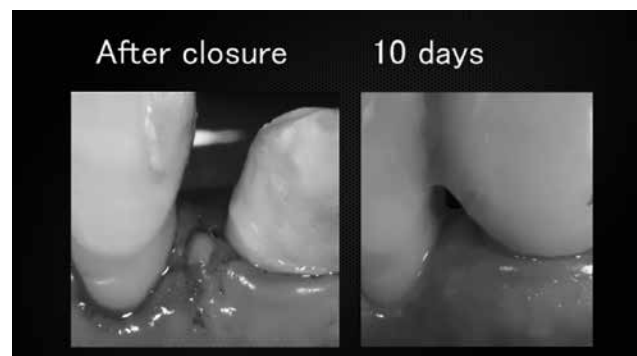


フラップマネージメントのポイント

適切なデザインで約3mmの精密な切開面を形成し、ダメージを与えない様にフラップを剥離する。



減張切開を行わない場合縫合は modified internal vertical mattress suture を用いる、精密に垂直に、そして歯間部の正中に刺入することが良好なアダプテーションを得ることに不可欠である。



縫合後と7日目に抜糸し、さらに3日後の状態、切開の痕跡があまり見られない。

そして術後はプラークコントロールと動揺のコントロールを綿密に行うことが成功につながる。以下症例を示す。

症例 1-1

重度骨縁下欠損



47 歳男性 左下3の保存を強く希望し来院

症例 1-2



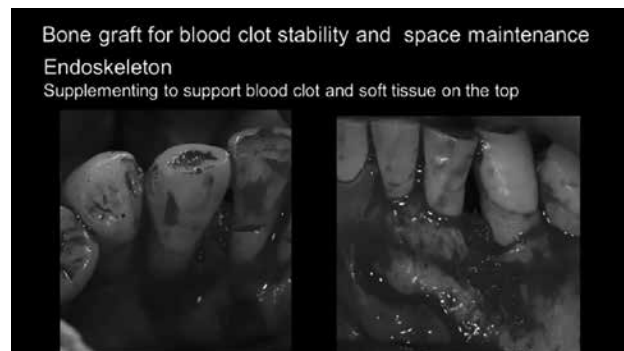
Defect angle 10 度 根間距離 2mm、舌側におおきな裂開一壁性を主体とする深く、狭い骨縁下欠損

症例 1-3



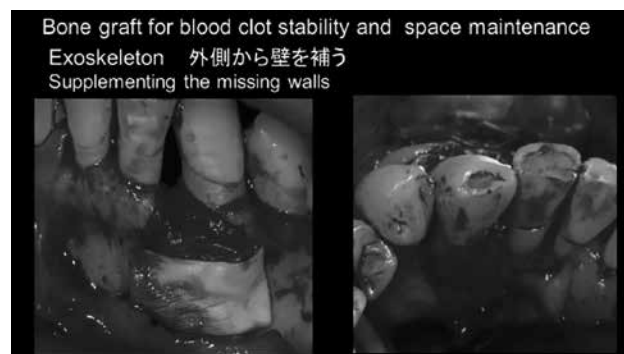
左下3近心には 15mmの骨縁下欠損を認めた、頬側の骨壁はほぼ消失していた。2の遠心の骨も吸収していた。

症例 1-4



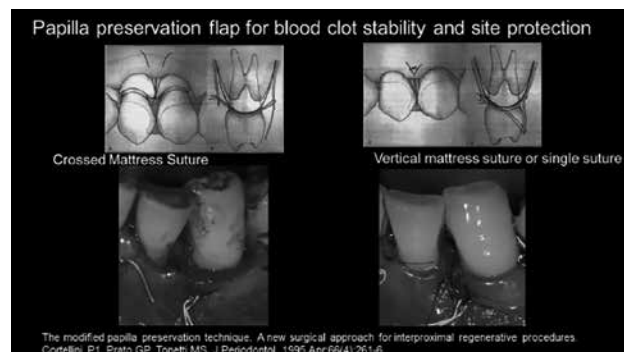
自家骨移植することによって歯槽堤を形作った。

症例 1-5



コラーゲン膜により移植材を安定化させた。

症例 1-6



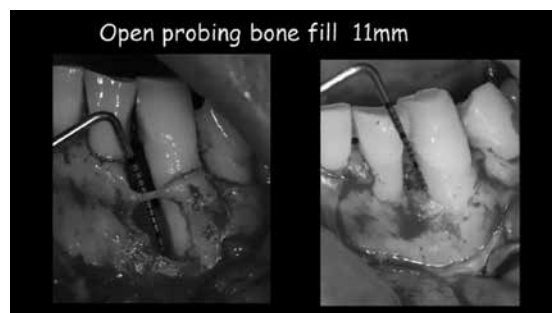
Modified papilla preservation technique を応用しクロスマトレス縫合と単純縫合によって一時閉鎖を達成した。

症例 1-7



10 ヶ月後

症例 1-8



10 ヶ月後リエントリーによって骨再生が確認された。

症例 1-9



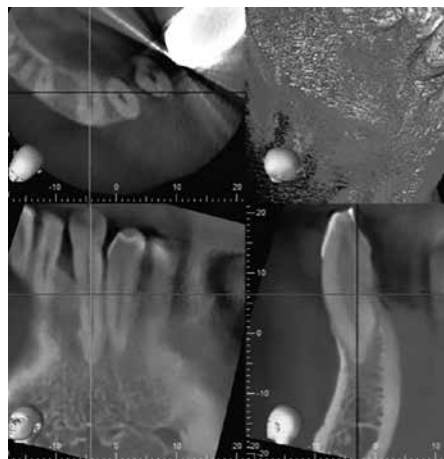
8 年後良好に経過している

症例 1-10



レントゲンのにも成熟した再生した歯槽骨が観察される

症例 1-11



C B C T では裂開していた舌側にも骨再生が認められる。

症例 2-1

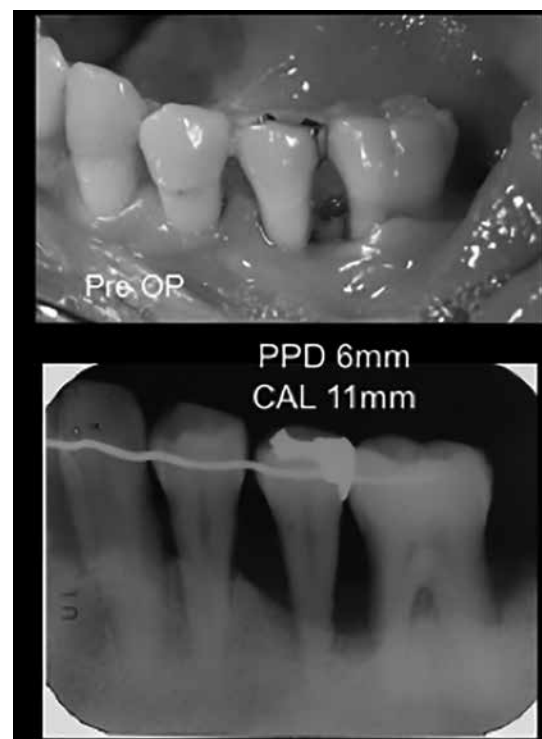
骨縁上欠損が主体となる再生



36 歳男性 左下 5 6

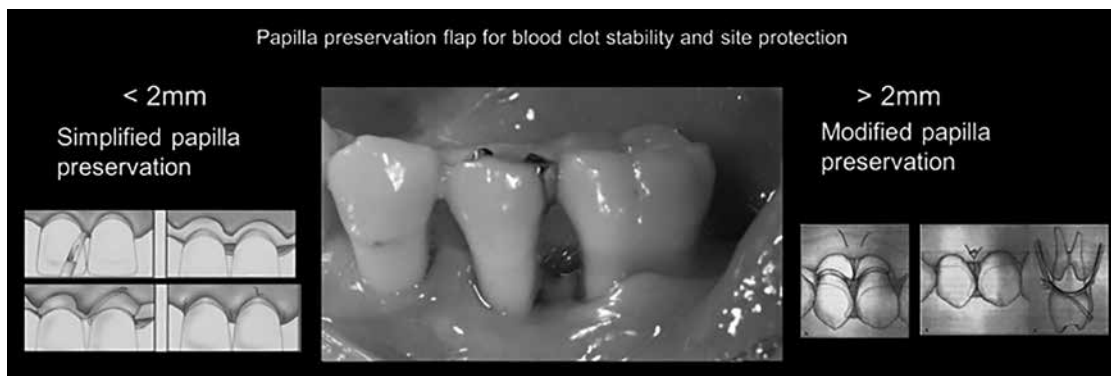
初診時にはほぼ全歯から BOP、排膿を認めた。

症例 2-2



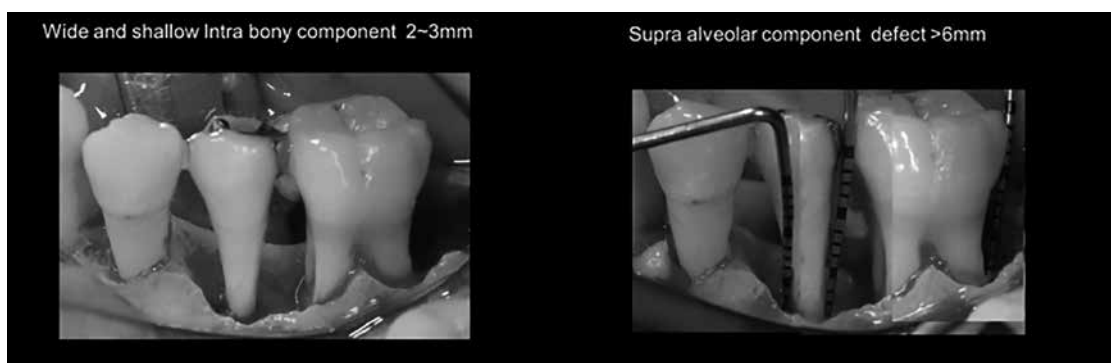
初期治療後も左下 5 6 周囲には深いポケットが残存している
特に 5 は残存支持組織が少ないため、再生療法によって予後
を改善する必要がある。
骨欠損は水平的なコンポーネントが大きく骨縁下欠損も広く
浅い、再生療法にとっては困難な状況が予測された。

症例 2-3



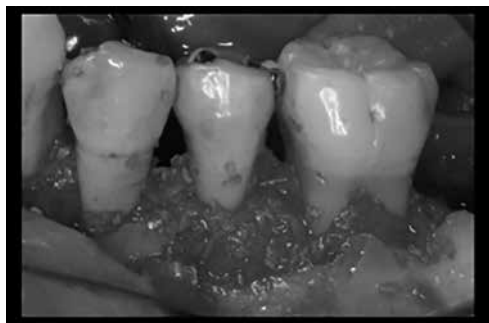
歯間部のフラップデザインは最も重度な5, 6間は根間距離が2mm以上あるため、modified papilla preservationを選択し、5 6間は、距離はあったが、フラップを減張切開と歯冠側移動させるため、アダプテーションを容易にするため、simplified papilla preservationを選択した。

症例 2-4



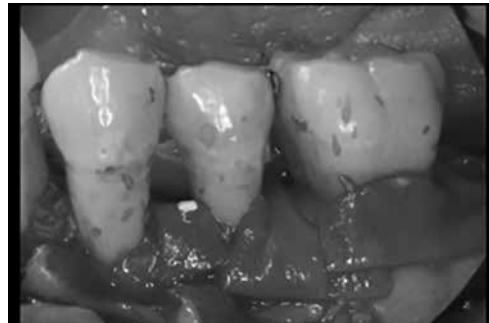
骨縁下欠損は2～3mmと広く浅い、そして、歯槽骨縁上欠損は6mm以上であった。

症例 2-5



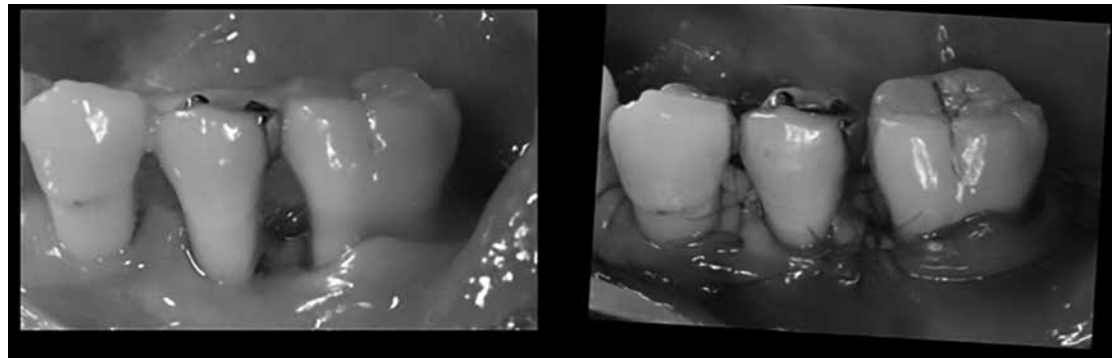
デブライドメントされた根面に血餅を安定化させるために骨移植をおこなった。骨縁下欠損部だけではなく、歯槽頂をこえて移植されていることに注目。

症例 2-6



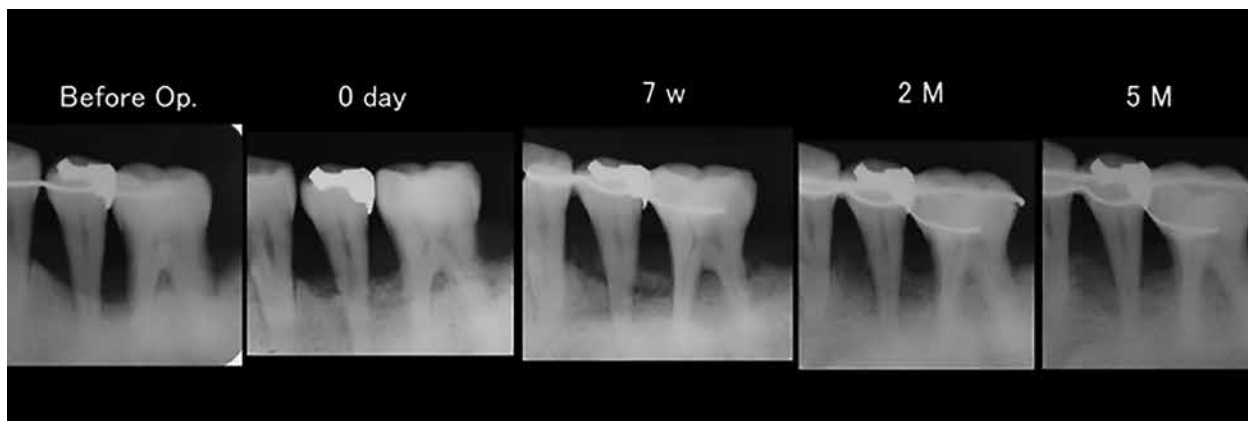
移植材の移動を防ぐためにコラーゲン膜を設置した。

症例 2-7



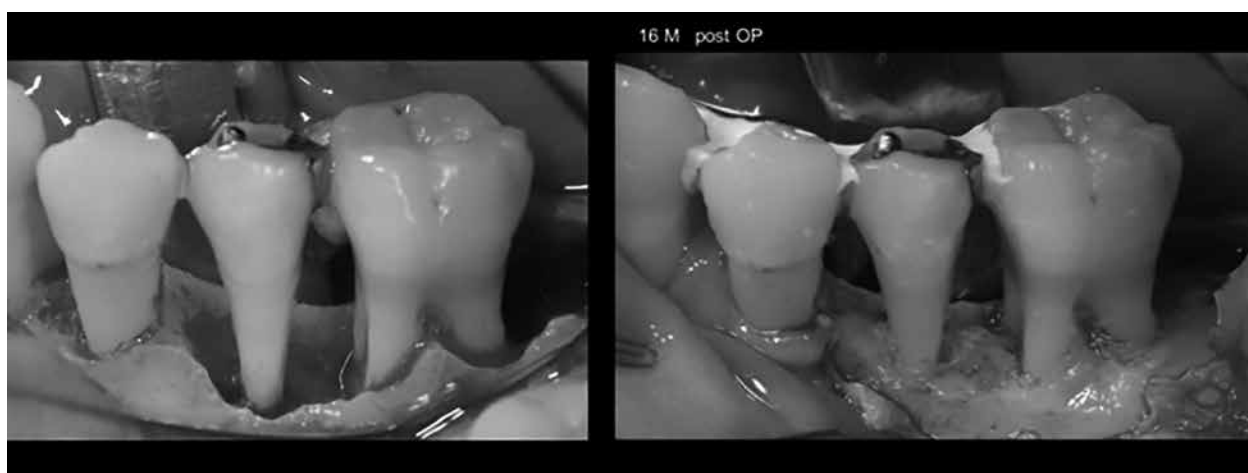
頬側において骨膜に減張切開を行い、フラップを歯冠側に移動し縫合した。

症例 2-8



レントゲンの骨の再生が確認される。

症例 2-9



16 ヶ月後遊離歯肉移植時にリエントリーを行った。

症例 2-10



再生療法術後 7 年の状態

症例 2-11

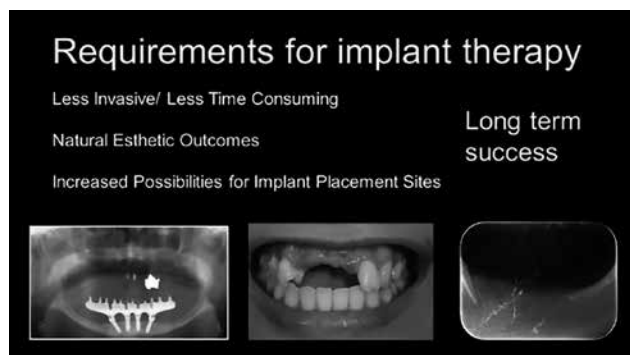


7 年後のレントゲン

再生療法は G T R 法が紹介されてから現在までにフラップマネージメントの進歩に伴いその成績が向上してきたと言える。たとえ歯周炎が重度に進行していても、歯質が十分に残存歯、歯内治療の問題が解決できるのであれば、たとえ骨欠損が重度であっても、その歯を保存出来る可能性について常に十分な検討がなされる必要がある。

インプラント治療における再生療法 Guided Bone Regeneration

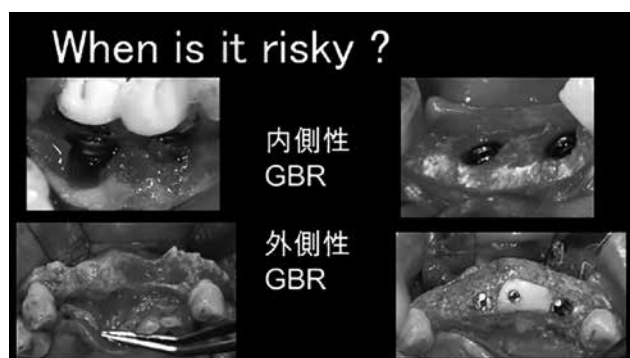
欠損補綴処置において他の治療法には無いアドバンテージを持っているインプラント治療においてもとめられることは図に示す3つの項目が挙げられる。



インプラント治療において適応症を拡大すること、審美性を獲得するためには骨、軟組織のマネジメントが不可欠になる。

GBR、ブロック骨移植、骨延長などの方法で骨を三次元的に増生できることが報告されている。実際の臨床においては欠損の形態、患者の条件、術者の経験などが考慮され治療法が選択される事になる。実際の臨床において最も広く応用されている処置はGBRであろう。

GBRは内側性の骨欠損に対して応用される場合、リスクは低いが、外側性に骨を再生させようとする時、コンプリケーションの発生するリスクは高まる。



外側性にGBRを困難にする要素は

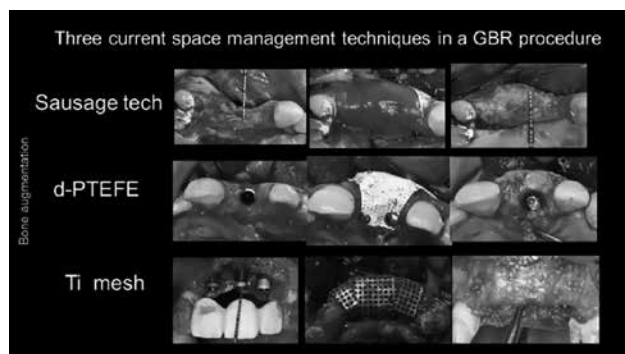
- ・ Space making
- ・ Flap management

の2点である。つまり軟組織の治癒に伴って収縮しようとする圧力に逆らい、骨が再生するスペースをいかに維持するか、またそのスペースは最終補綴物を審美的、機能的なものにするために、必要な形態

となっている必要がある。つまり、サージカルテンプレートが示す、必要な歯槽堤の形態に調整されなければならない。

Space making

現在GBRにおいて有効な space making の手段は図に示す3つがあると考える



Istivan Urban らによって提唱された sausage technique は生体親和性の高い native collagen membrane の高い伸展性を利用し、周囲をボータックで固定した後骨移植材を圧入することにより、形態を維持する方法である。自家骨を50% DBBM と混ぜることにより、6週間のバリアー機能の膜であっても、十分な水平的な増大を他の非吸収性マテリアルよりも低いリスクで達成できる。



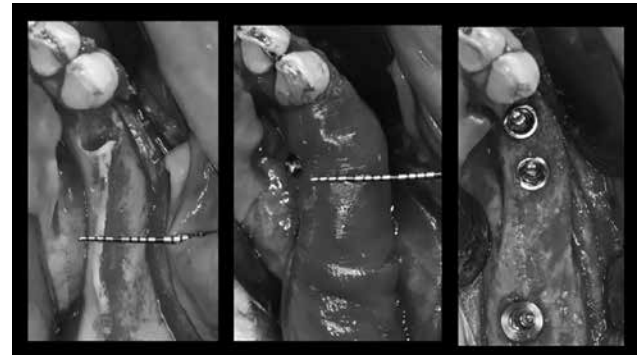
70代男性 カバースクリュー上まで骨の再生を認めた。



術前の左下3は三次元的な吸収を示していたが、十分な増大が得られ適切な形態の上部構造が装着されている。



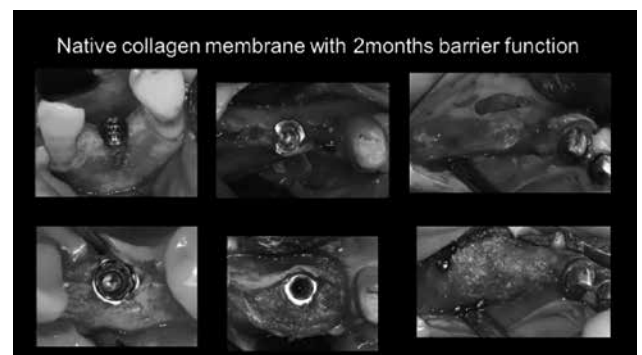
術前術後のレントゲン



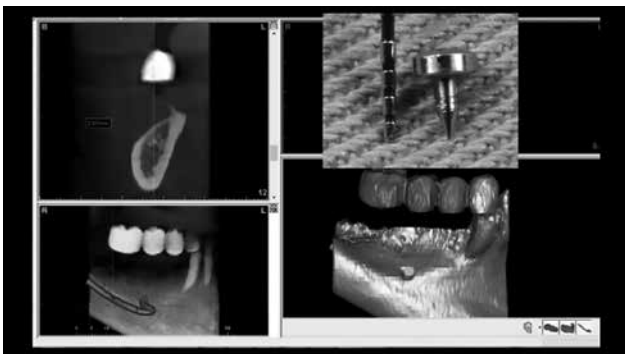
チタンメッシュや、非吸収性膜と比較して膜で形成された形態が完全に維持されず、吸収を示す場合がある。



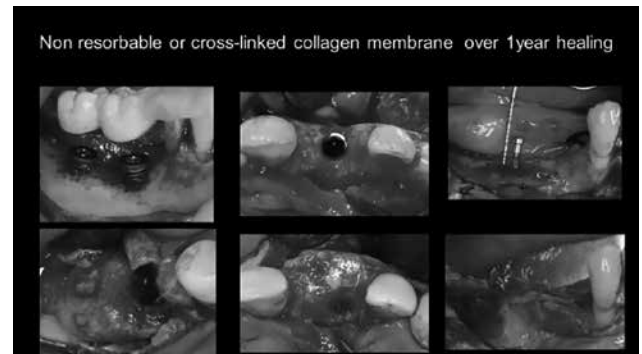
Masterpin control kit は従来のボータックでは不可能な場合がおおかった下顎の皮質骨を斜めから貫通させることができる。
舌側の固定が可能



作用期間が短い膜の場合、半年前後のリエントリー時にはDBBMの粒子を認めることがある。同一治療期間であっても、患者ごとの治癒速度は異なる。



吸収が大きい顎堤では皮質骨表面から下顎管までの距離が減少し、ボータックで損傷するリスクが生ずる場合があるため、術前の診査は必須である。



作用期間の長いクロスリンクコラーゲン膜、非吸収性膜で1年以上経過した場合、膜下、メッシュ下には一層の軟組織があり、(経過期間が長いとほとんど認めない場合もある) その直下には表面が皮質骨様の硬組織が認められることが多い。患者固有の治療のポテンシャルも関与するため、成熟度は術直後のレントゲン像と比較し個々に判断する必要がある
自家骨採取の方法によって移植骨内の細胞生活性、骨形成に関与するタンパク放出に差があることが示されている。



オトガイ孔に移植材による圧迫が加わらないようにする必要がある。

Impact of bone harvesting techniques on cell viability and the release of growth factors of autografts Clin Implant Dent.
Miron RJ, Gruber R, Hedberg E, Saulacic N, Zhang Y, Sculcan A, Bosshardt DD, Buser D. Relat Res. 2013 Aug;15(4):481-9. doi: 10.1111/j.1708-8208.2012.00440.x. Epub 2012 Feb 29.

bone mill, piezosurgery, bone drilling (bone slurry), bone scraper.

Cell viability and the release of molecules affecting bone formation
bone mill and bone scraper > bone drilling and piezosurgery

growth factors such as bone morphogenetic protein-2 and vascular endothelial growth factor

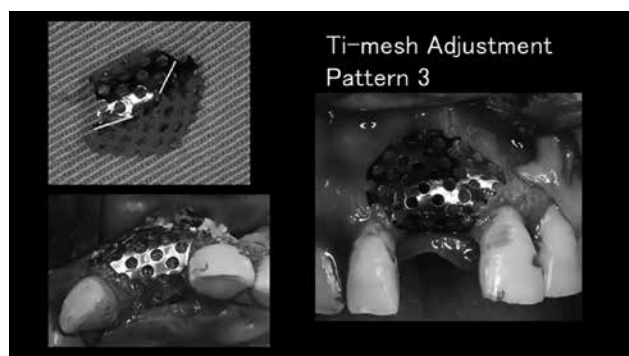
bone mill and bone scraper > two other modalities.

Receptor activator of nuclear factor kappa B ligand expression was lowest in bone scraper samples.

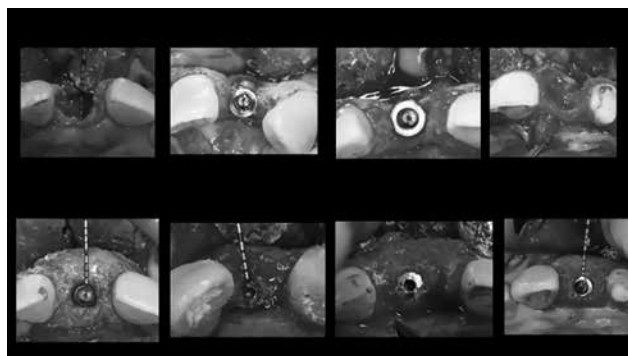
筆者は自家骨移植の効果を最大限に活かすためにはボンスクレイパーにより採取後出来るだけ早期に移植し創を閉鎖することが大切と考えている。

チタンメッシュとコラーゲン膜併用による GBR

厚さ 0.1 ~ 0.2 ミリのチタンメッシュをフレームとして使用することによりコラーゲン膜に三次元的な形態ふけい性を与えることができる。メッシュを三次元的に調整し歯槽堤におよそ適合させることが出来れば、ピン等でメッシュを固定しなくても良好な結果が得られることを経験している。



メッシュを歯槽堤のカーブに合わせて三次元的に調整することにより固定の必要が少なくなる。

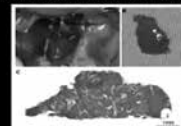


図インプラントの唇側に効果的に硬組織を再生することが出来る。歯槽堤のカーブに調和して組織が再生している。

近年ヒトにおける組織的評価によって審美ゾーンでの唇側における骨増生が長期的に安定することが示された。

Long-term stability of contour augmentation in the esthetic zone: histologic and histomorphometric evaluation of 12 human biopsies 14 to 80 months after augmentation. Jensen SS, Bosshardt DD, Gruber R, Buser D. J Periodontol. 2014 Nov;85(11):1549-56.

12 biopsies 14 to 80 months after implant placement with simultaneous contour augmentation in 10 patients. histologic and histomorphometric analysis.



The biopsies consisted of
32.0% ± 9.6% DBBM particles and
40.6% ± 14.6% mature bone.
70.3% ± 14.5% of the DBBM particle surfaces were covered with bone.
osseointegrated DBBM particles do not tend to undergo substitution over time.

This low substitution rate may be the reason behind the clinically and radiographically documented long-term stability of contour augmentation using a combination of autogenous bone chips, DBBM particles, and a collagen membrane.

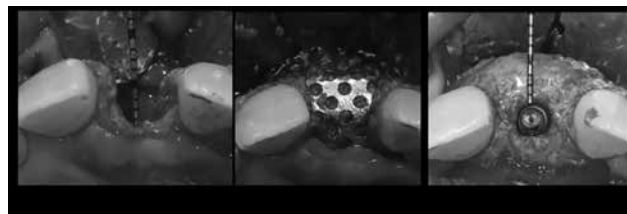
症例 3-1

37 歳女性



欠損が大きく 15mm のインプラントでも初期固定ができない。

症例 3-2



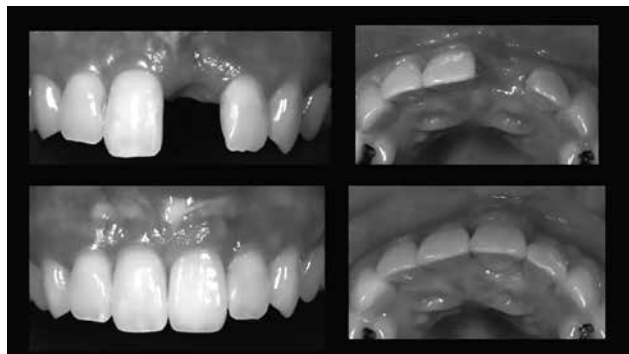
チタンメッシュ、吸収性膜による GBR を行った。
移植骨のほとんどが DBBM

症例 3-3



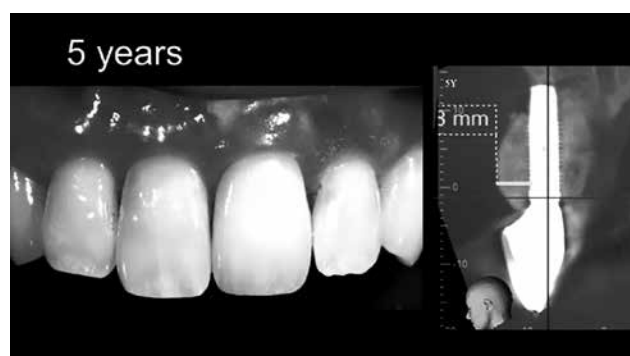
8 ヶ月後十分な固定とともにインプラントが埋入された。

症例 3-4



過剰気味に再建された歯槽堤

症例 3-5



5年後も再生された骨は安定して、軟組織を支持している。

また、G B Rによって再生した組織は、インプラントを長期的に支持し続けることが示されている^[12]。

症例 3-6



症例 4-1

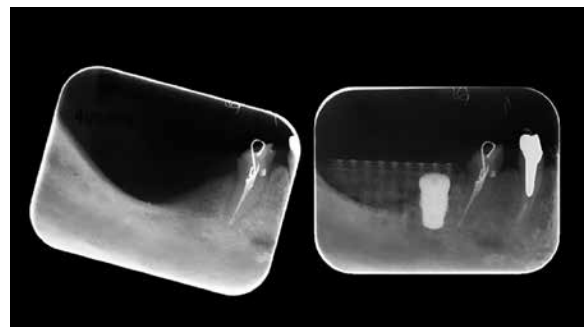


症例 4-2



初診時パノラマ

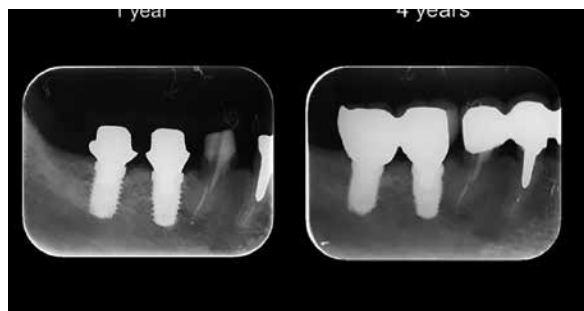
症例 4-3



術前と術後デンタル

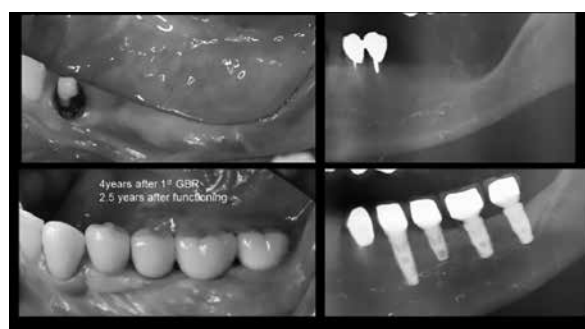
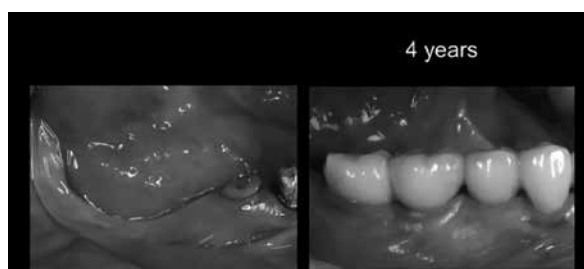
右下7部はインプラントを支持する骨がほとんど存在しない。術直後は移植骨とオリジナルの骨は明らかな違いがある。

症例 4-4



時間経過と共に、再生した組織は既存骨と識別することが困難になる。

症例 4-5



右下6 7はインプラント体の殆どが GBR によって再生された骨によって支持され続けている。

まとめ

歯科臨床における再生治療の現状と課題として臨床上の歯周組織再生においては骨縁下欠損の深さは、問題にはならないが、Non-contained region supra-crestal defect、分岐部病変、デブライドメントがチャレンジとなる。

G B Rにおいても外側性の再生の難易度が高い足場からのアプローチつまり、膜や、メッシュなどで組織親和性、バリア機能、スペースメンテナンス機能の全てで、最善となるマテリアルは存在しない。現状では症例ごとの条件によって使い分けることが求められる。

再生する組織の質を向上させるためには、増殖因子、細胞からのアプローチのさらなる発展が求められる。

感染から術野を守り再生のプロセスを無事に達成するためには創部の一次治癒が不可欠若しくは非外科的な処置で効果が発揮される方法の開発が必要である。当分の間は軟組織マネジメントの技術は再生療法の臨床現場においては不可欠であろう。

- [1] S. Garret, Periodontal regeneration around natural teeth. World Workshop in Periodontics. The American Academy of Periodontology Ann Periodontol (1996).
- [2] R.A. Yukna, J.T. Mellonig, Histologic evaluation of periodontal healing in humans following regenerative therapy with enamel matrix derivative. A 10-case series, The Journal of periodontology 71(5) (2000) 752-9.
- [3] P. Cortellini, G. Carnevale, M. Sanz, M.S. Tonetti, Treatment of deep and shallow intrabony defects. A multicenter randomized controlled clinical trial, Journal of clinical periodontology 25(12) (1998) 981-7.
- [4] P. Cortellini, G. Stalpers, A. Mollo, M.S. Tonetti, Periodontal regeneration versus extraction and prosthetic replacement of teeth severely compromised by attachment loss to the apex: 5-year results of an ongoing randomized clinical trial, Journal of clinical periodontology 38(10) (2011) 915-24.
- [5] M.S. Tonetti, N.P. Lang, P. Cortellini, J.E. Suvan, P. Adriaens, D. Dubravec, A. Fonzar, I. Fourmoussis, L. Mayfield, R. Rossi, M. Silvestri, C. Tiedemann, H. Topoll, T. Vangsted, B. Wallkamm, Enamel matrix proteins in the regenerative therapy of deep intrabony defects, Journal of clinical periodontology 29(4) (2002) 317-25.
- [6] V.I. Siciliano, G. Andreuccetti, A.I. Siciliano, A. Blasi, A. Sculean, G.E. Salvi, Clinical outcomes after treatment of non-contained intrabony defects with enamel matrix derivative or guided tissue regeneration: a 12-month randomized controlled clinical trial, The Journal of periodontology 82(1) (2011) 62-71.
- [7] P. Cortellini, G.P. Prato, M.S. Tonetti, The modified papilla preservation technique. A new surgical approach for interproximal regenerative procedures, The Journal of periodontology 66(4) (1995) 261-6.
- [8] P. Cortellini, G.P. Prato, M.S. Tonetti, The simplified papilla preservation flap. A novel surgical approach for the management of soft tissues in regenerative procedures, The International journal of periodontics & restorative dentistry 19(6) (1999) 589-99.
- [9] P. Cortellini, G. Pini-Prato, M. Nieri, M.S. Tonetti, Minimally invasive surgical technique and enamel matrix derivative in intrabony defects: 2. Factors associated with healing outcomes, The International journal of periodontics & restorative dentistry 29(3) (2009) 257-65.
- [10] P. Cortellini, M.S. Tonetti, Improved wound stability with a modified minimally invasive surgical technique in the regenerative treatment of isolated interdental intrabony defects, Journal of clinical periodontology 36(2) (2009) 157-63.
- [11] P. Cortellini, M. Nieri, G.P. Prato, M.S. Tonetti, Single minimally invasive surgical technique with an enamel matrix derivative to treat multiple adjacent intra-bony defects: clinical outcomes and patient morbidity, Journal of clinical periodontology 35(7) (2008) 605-13.
- [12] R.E. Jung, N. Fenner, C.H. Hammerle, N.U. Zitzmann, Long-term outcome of implants placed with guided bone regeneration (GBR) using resorbable and non-resorbable membranes after 12-14 years, Clinical oral implants research 24(10) (2013) 1065-73.

10 年前の治療を再考する —その後の経過から言える事—

大阪市開業
阪本 貴司

はじめに

平成 17 年 11 月 6 日に開催（第 80 回例会）された第 1 回症例検討会で提示した症例および平成 20 年 11 月 9 日（第 92 回例会）第 3 回症例検討会での提示症例の約 10 年後の経過を報告する。

第 1 症例は重度の歯周炎の上顎左側 7 番への Open Flap Debridement を施行後の 10 年経過と左下 6,7 番欠損部への GBR と長さ 8mm のインプラントを埋入した経過を中心に報告すると共にショートインプラントの生存率やインプラントの対合歯への注意などについて、その後の研究結果や文献を交えて考察したい。

第 2 症例は下顎左右 6 番部の 1 歯欠損部への治療を行った症例を供覧する。

下顎左側 6 番欠損部は 7,8 番の矯正による近心移動で、下顎右側 6 番欠損部には上顎 8 番を移植し治療を行った。約 10 年経過しているが症例を供覧しながら考察したい。

両症例とも紙面の都合上すべての部位の検査結果や治療経過を掲載出来なかった事を理解頂きたい。

症例 1 の概要（図 1～図 7）

52 歳男性

初診：2005 年 8 月

主訴：左下頬側腫脹

診断および治療計画

左上 7 番 重度慢性歯周炎と診断し Emdogain を使用した Open Flap Debridement を計画した。左下 567 欠損部には GBR による骨造成とインプラントによる補綴を計画した。

症例 1 治療経過（抜粋）

2005 年 11 月 左下 56 番部 インプラント（共にレストアー 8mm×径 5.0mm）
埋入手術および GBR 手術（Gore-Tex 非吸収性メンブレン）を施行。

2005 年 12 月 左上 567 番 Open Flap Debridement
2006 年 3 月 左下 56 番部 インプラント二次手術およびメンブレン除去
2006 年 5 月 左下 56 番部 上部構造装着
2010 年 7 月 左上 7 番 根管治療
2016 年 9 月 メインテナンスにて経過良好

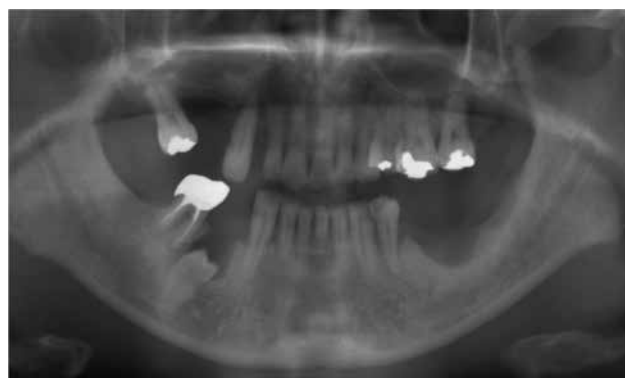


図 1
症例 1 初診時のパノラマエックス線写真 2005 年 8 月
下顎左側の臼歯部は他医院で抜歯後著明な骨吸収が見られる。

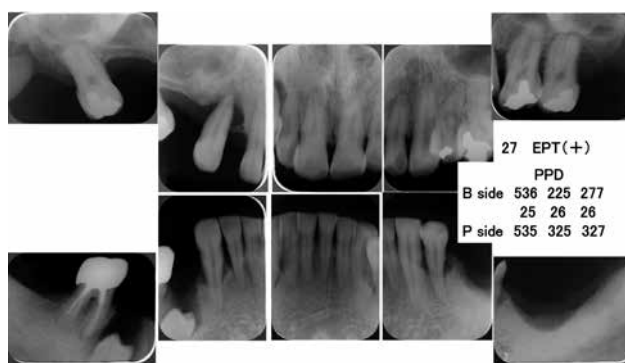


図 2
症例 1 初診時のデンタルエックス線写真 2005 年 8 月
上顎右側 3 番は重度の歯周病のため挺出し骨吸収も進んでいる。
上顎左側 7 番 EPT（+）PPD は頬側および口蓋の遠心部は 7mm、BOP（+）であった。



図 3
症例 1 術前の口腔内写真 2005 年 8 月
上顎左側 3 番は抜歯を行った。



図 4
症例 1 術後のパノラマエックス線写真 2016 年
27 番 Open Flap Debridement (Emdogain) 後約 10 年経過
35,36 番部 Implant and GBR 後約 10 年経過 (長さ 8mm ×
径 5.0mm)



図 5
症例 1 術中の口腔内写真 2005 年 11 月
35,36 番部 Implant (長さ 8mm × 径 5.0mm) and GBR (非吸収性メンブレン使用)
GBR 後約 4 ヶ月で非吸収性メンブレンの除去を行った (写真左下)



図 6
症例 1 術後のデンタルエックス線写真
左下インプラント埋入および GBR 後、約 10 年経過しているが良好に推移している。

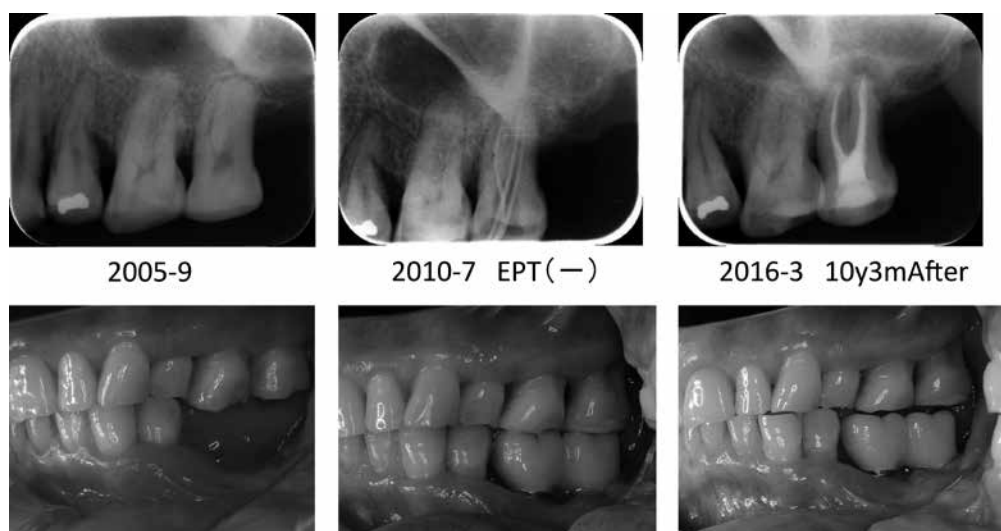


図 7

症例 1 術後のデンタルエックス線写真および左側口腔内写真

2005 年 12 月に左上 7 番 Open Flap Debridement (Emdogain) 後、約 10 年経過しているが問題なく推移している。2010 年に根管治療を施行しているが、術前に 7mm あったポケットは、10 年後の現在 5mm を維持している。

遠心根根尖部には透過像が確認できる。原因は左上 7 番には対合歯がインプラント補綴のため強い咬合力が作用していると推察される。

症例 1 考察

来院時の主訴であった左下頬部の腫脹は、当院受診前に他医院で抜歯された治癒不全と考えられた。このような他の医院での抜歯部へのインプラント治療は、埋入一次手術を慎重に計画する必要がある。本症例ではエックス線で抜歯窩に異常所見がなかったことから、インプラント埋入手術と同時に GBR 治療を行ったが、再度抜歯窩の搔爬を行う慎重さがあっても良かったかもしれない。

2005 年当時は 8mm のインプラントは EAO の声明でショートインプラントと呼ばれていた。当時の GBR での垂直的な造成の限界は私見では 7～8mm と考えていた。GBR の同時法ではインプラントの先端部の 2～3mm は既存骨にしっかりと固定する必要がある。長さ 8mm のインプラとであれば先端固定部の 3mm を引いた 5mm が造成可能な高さとなり、長さ 10mm であれば 7mm が造成可能な高さとなる。それらの術式を考慮した GBR による垂直的に造成可能な高さの限界が 7～8mm であった¹⁾。

ショートインプラントでは長さが短い分、太さを増して骨と接触する面積を増やすことを考えて本症例でも太さは径 5.0mm を使用した。現在では 2012 年の阪本ら²⁾の報告により、8mm 以下のショートインプラントでは 4.0mm 以上の太さを使用しなければ予後は不良になることが明らかとなっているが、当時はこのようなエビデンスの報告は少なかった。阪本ら²⁾は 738 本のインプラント体の 8 年経過後の

生存率を長さ太さの関係から調査した。その結果、長さが 8mm のショートインプラントの生存率は有意に低くなった (図 8)。また太さも 3.75mm 以下のインプラントの生存率も有意に低かった (図 9)。しかし 8mm のショートインプラントでも太さが 4mm 以上のインプラントの生存率は他のものと変わらなかった (図 10)。これらから考えると本症例で 8mm のショートインプラントであったが、5.0mm の太いインプラント体を使用した事が良好な結果につながっていると考えられる。結果的に 10 年経過後も GBR で作った骨の吸収も見られず、インプラントも良好に経過している。

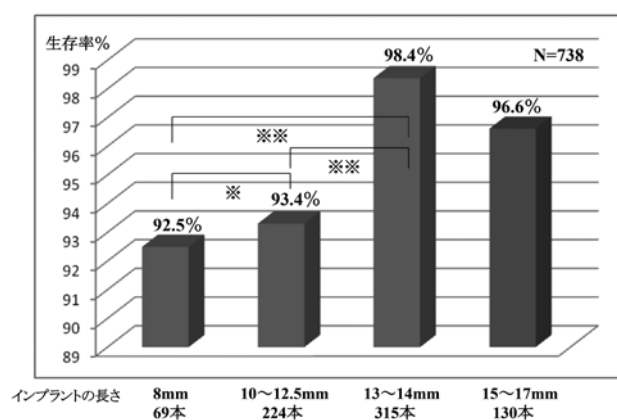


図 8

インプラントの長さ太さ生存率 2012 年阪本ら¹⁾

8mm の長さのインプラントは有意に生存率が低下した。

※ p<0.05 ※※ p<0.01

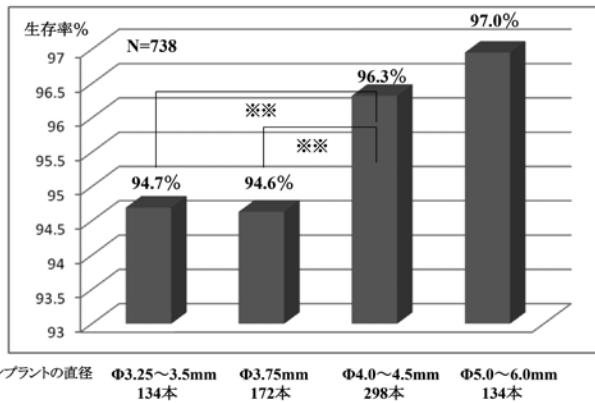


図 9
インプラントの太さと生存率 2012 年阪本ら¹⁾
3.75 以下の太さのインプラントは有意に生存率が低下した。
※ p<0.05 ※※ p<0.01

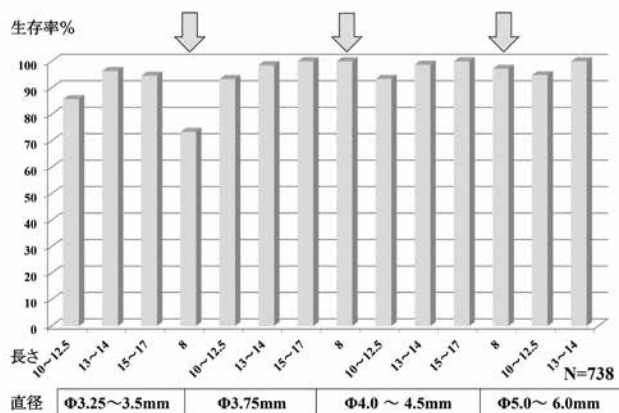


図 10
インプラント体の長さ太さとの関連による生存率
2012 年 阪本ら¹⁾
8mm の長さのショートインプラントでも太いサイズのインプラント体の生存率は低くなかった (↓)。
長さ 8mm で太さが 3.5mm 以下のインプラント体の生存率は明らかに低かった。

一方インプラントの対合歯となっている左上の 7 番については疑問点も多い。

2005 年 12 月に左上 567 番に対して Open Flap Debridement を施行した。以後、メンテナンスを続けて来たが、約 5 年経過後に 7 番の EPT が (-) となり、歯髄が失活していることが分かった。根管治療を行い以後、さらに 5 年経過しているが、遠心根根尖部にはエックス線による透過像が確認できる。初診時には 7mm のポケットを認めた 7 番遠心部であるが 10 年後の現在も 5mm のポケットを維持している。歯根膜の再生が生じているとは全く考えていないが、上皮付着によりポケットは維持できている。

対合歯がインプラントであることを考えてみると、歯根膜のないインプラントの対合歯である本症例の左上 7 番は、その歯根膜が感覚機構を代行するため

に、より過度な咬合力が加わっている可能性がある。インプラントの対合歯の天然歯には過度な力が加わるため、喪失のリスクが高いことは 2010 年に阪本らが報告している。阪本ら³⁾は 248 名のインプラント患者のインプラント体近接天然歯の以後 8 年間の残存状況を調べた。その結果 248 名中 42 名で 51 本の天然歯が喪失していたが、インプラントの対合歯の喪失は 33 本 (64.7%) で明らかに多く、対合歯が天然歯の場合の約 2 倍の喪失やすいと報告している (図 11,12)。またインプラントの対合歯の喪失は 33 本のうち 3 割の 10 本は破折が原因であったと報告した。

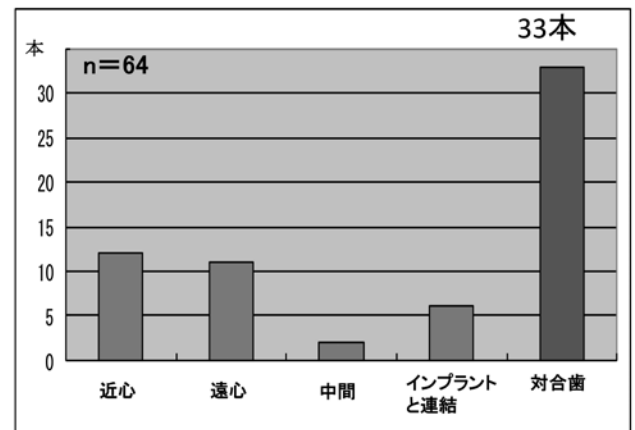
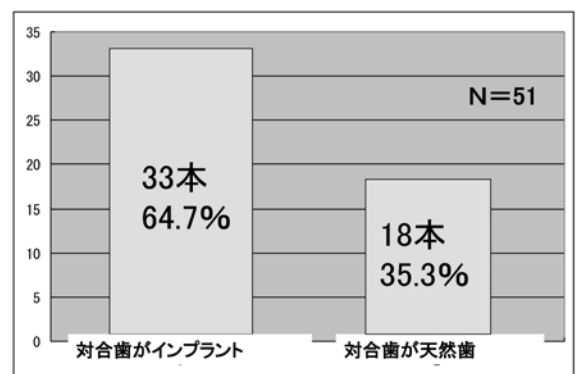


図 11
インプラント体と天然歯の位置関係による喪失状況
2010 年 阪本ら²⁾

インプラント補綴を行った 248 名の患者の以後 8 年間の近接残存歯の喪失状況を調べた結果インプラントの対合歯の喪失が明らかに多かった。



対合歯が天然歯であった喪失歯 18本 / 51本 (35.3%)
対合歯がインプラントであった喪失歯 33本 / 51本 (64.7%)

図 12
インプラント体と天然歯の位置関係による喪失状況
2010 年 阪本ら²⁾

インプラントが対合歯の天然歯は約 2 倍の喪失リスクが見られた。インプラントが対合歯の天然歯には注意が必要である。

これらインプラントの対合歯の破折と喪失のリスクは、以後 2012 年に日本口腔インプラント学会発刊の

口腔インプラント治療指針 2012⁴⁾ および 2015 年に改訂された日本歯周病学会の歯周治療の指針にも記載されるようになった⁵⁾。しかし、本症例に施術した 2005 年当時には知られていなかったエビデンスである。本症例の上顎右側 7 番の経過については、10 年経過後の現在でも咬合力の問題、エンドペリオ病変の進行、メンテナンスの限界など多くの原因が推察されるが、明らかな原因は分からない。今後さらに 5 年、10 年と経過を診て行く上で、新しい発見があるかもしれない。いずれにしても患者には継続して来院してもらうように指示することが基本であり、メンテナンス時の各種検査、すなわち口腔内写真、デンタルエックス線検査、PPD や BOP などの歯周病精密検査は継続して行う必要がある。

そしてエックス線検査画像や各種検査結果のわずかな経過の変化を見つけることがメンテナンスにおいて重要である。

症例 2 の概要 (図 14 ～図 22)

20 歳女性

初診：2005 年 12 月

主訴：左下 6 番疼痛

診断および治療計画

下顎右側 6 番 欠損

下顎左側 6 番 慢性根尖性歯周炎

右下 6 番欠損部への治療としては以下が選択肢となる。

- 1) インプラント補綴
- 2) 765 番ブリッジ
- 3) 部分床義歯
- 4) 矯正による 8,7 番の近心移動

義歯は患者の年齢や現在の義歯への不満もあり選択肢から除外した。残り 1) 2) 4) はどれも可能であるが、本人が前歯の開口を矯正治療にて治したいとの希望があり、治療期間が長くなっても大丈夫とのことであったため、4) の矯正治療による 8, 7 番の近心移動を選択した。

左下 6 番欠損部への治療としては以下が選択肢となる。

- 1) 抜歯後インプラント補綴
- 2) 抜歯後 567 番ブリッジ
- 3) 抜歯後部分床義歯
- 4) 抜歯後矯正による 8,7 番の近心移動
- 5) 再根管治療にて保存
- 6) 抜歯後上顎 8 番の移植

5) の再根管治療による保存は当時の筆者の技術では保存出来る確率が低いと判断し、3) の義歯とともに選択肢から除外した。1) 2) 4) 6) のうち反対側と同じ 4) の矯正治療が適切かと考えたが、20 才と言う年齢から上顎に根未完成の 8 番が残存しており、現在の年齢のみ可能な処置として 6) の抜歯後に同側上顎 8 番の移植を選択した。

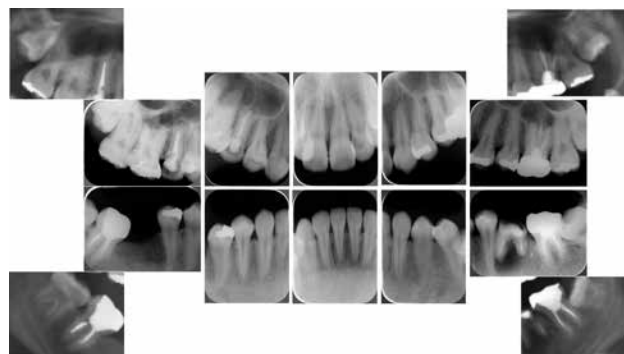


図 14 症例 2 術前のデンタルエックス線写真 2006 年 1 月



図 15

症例 2 治療後の約 10 年経過後のパノラマエックス線写真 2016 年 9 月

36 番は抜歯し 28 番を移植した。46 番は矯正治療にて 48,47 番を近心移動した。現在約 10 年経過しているが移植した 36 番部は EPT (+) である。



図 16 症例 2 初診時の口腔内写真 2005 年 12 月

下顎右側 6 番は欠損し部分床義歯が装着されている。前歯部は開口している。清掃状態は良好である。



図 17

症例2 治療後約 10 年経過後の口腔内写真 2015 年 11 月
左下 6 番には同側上顎 8 番を移植した。右下 6 番欠損部は 8、7 番の近心移動を行った。

症例 2 治療経過（抜粋）

2005 年 12 月初診

2006 年 1 月 36 番抜歯後同部へ 28 番移植

2007 年 1 月 矯正動的治療開始

2008 年 7 月 矯正動的治療終了

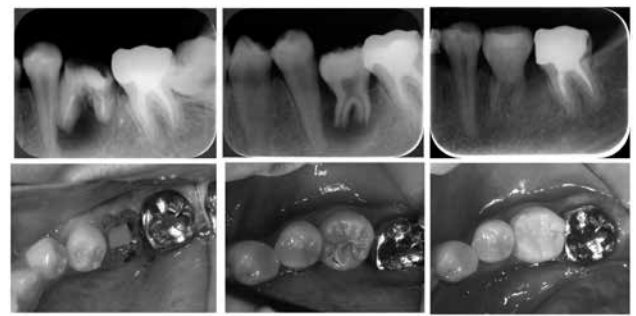
2016 年 9 月 約 10 年経過後問題なく推移

20 歳という若い年齢から選択出来た治療が上顎 8 番の 6 番抜歯窩への移植である。また患者が矯正治療を平行して行う事を希望したことが、7、8 番の近心移動をも可能にした。まず下顎左側 6 番の治療について考えてみる。残存歯は歯冠が崩壊し、根尖部に病変が見られた。現在同じ症例の治療を選択するとすれば、再根管治療または意図的再植術を選択するであろう。しかし当時の筆者には再根管治療を選択する技量、現在のような根管治療の器具やマイクロスコプもなかった。

インプラントに比べて天然歯の移植は歯根膜が存在することから理想的と思うが、そのドナーや時期、術式において間違えると予後は良くない。何よりもドナーを傷つけないように抜歯し、手早く抜歯窩に移動し縫合する必要がある。

移植の術式については割愛する。本症例は幸い根未完成であつたために移植後 EPT は + を示し、以後根が揺やかに完成に向かった。最終的には歯冠部をコンポジットレジンにて修復を行ったが、10 年経過した現在も生活歯のまま良好に経過している（図 18）。

一方下顎右側 6 番欠損部には部分床義歯が入っていた。20 歳の女性の患者としては決して満足する補綴ではなかった。左側同様上顎 8 番の移植も選択肢もあったが、治療している骨にインプラント同様に埋入窩をドリリングすることに抵抗があった。もちろん否定するつもりはなく、当時も十分可能な治療であったと思っている。



2005-12 初診

2006-1 移植

2016-7 10Y6m After
EPT (+)

図 18

症例2 左下 6 番部 移植後の経過デンタルエックス線写真および口腔内写真

左から初診時 2005 年 12 月 36 番抜歯前、2006 年 1 月 36 番抜歯後 28 番移植直後、約 10 年経過後 2016 年 7 月 未完成の歯根が完成し EPT (+) である。



図 19

症例2 矯正治療前後のセファロエックス線写真

左：術前 2006 年 7 月 右：動的治療終了後 2008 年 7 月

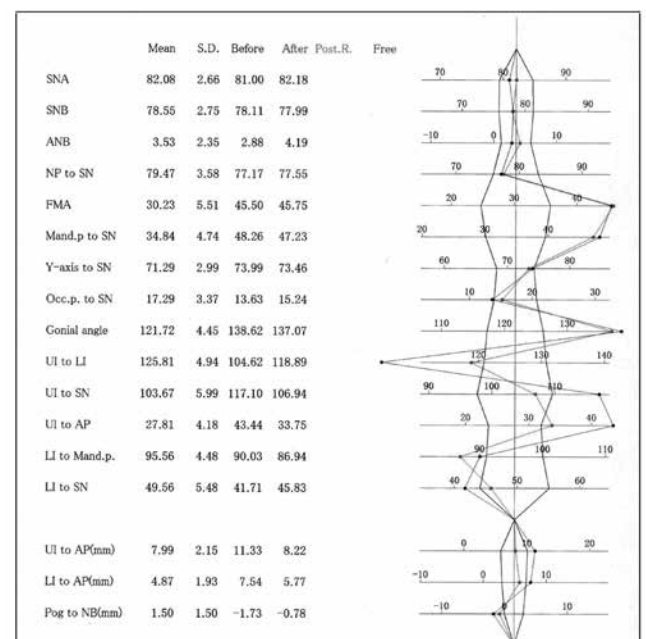


図 20

症例2 術前後の頭部 X 線規格側貌写真の分析

患者が前歯の開口を気にして矯正治療を希望したことで7, 8番の近心移動を選択した。セファロエックス線検査や各種模型の計測から上顎の前歯部を約6mm後退させる必要があり両側4番抜歯も検討したが、上顎の歯列弓の幅を拡大することで非抜歯とした(図19～21)。動的矯正治療は1年6ヶ月で終了し保定とともにメンテナンス治療に移行した。

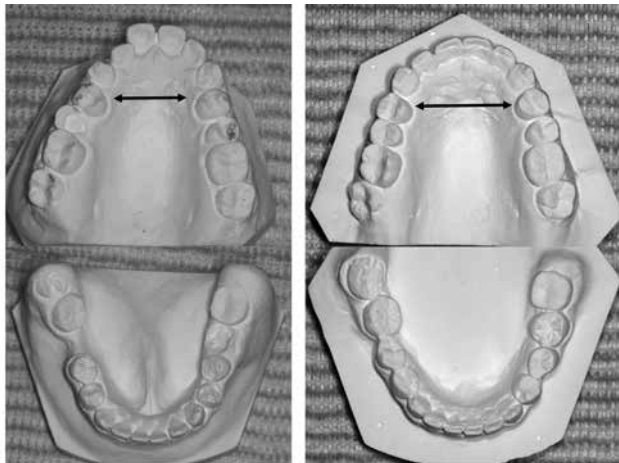


図21
症例2 術前後の口腔内模型
左が術前、右が術後。
上顎の幅を拡大することによって上下とも非抜歯で治療を終了した。

現在は一児の母となっているが、継続的に経過観察で来院されている。約10年経過しているが、後戻りもなく経過良好である(図22)。



図22
症例2 術後の正面および側方顔写真
2016年7月、術後約10年経過しているが、後戻りもなく患者も満足している。

おわりに

約10年経過後の2症例を供覧したが、まずは10年間継続して私の診療所に通院してくださっている患者に感謝をしたい。そしてメンテナンス時に各種検査を継続して行っている当院の歯科医師、歯科衛生士、スタッフに感謝したい。最後に30周年の記念例会で発表の機会を頂いた大阪口腔インプラント研究会の関係者にお礼を申し上げます。

文献

- 1) 阪本貴司
GTR・GBRの基礎と臨床
Osaka Academy of Oral Implantology vol.19,
P18-P30, 2004
- 2) 阪本貴司、阪本光伸、入江 舞、森川紗里、
鶴田美緒、吉川沙絵、稲田明子、宮本佳苗、
覚道健治
インプラント738本の8年累積生存率の検討
日本口腔リハビリテーション学会雑誌 第25巻
第1号 P26-35 2012年
- 3) 阪本貴司
インプラントと天然歯との長期安定を求めて
Osaka Academy of Oral Implantology vol.25,
P30-P37, 2010.
- 4) 川添堯彬、渡邊文彦ら 日本口腔インプラント
学会編 口腔インプラント治療指針2012 医歯薬
出版 東京 P46 2012年
- 5) 和泉雄一 日本歯周病学会編 歯周治療の指針
2015 医歯薬出版 東京
P60-P63 2015年

Posterior bite collapse に対して インプラントを利用した咬合再構成の経過

The prognosis of full-mouth reconstruction using dental implant for the
posterior bite collapse case.

大阪府豊中市開業
勝 喜久

はじめに

このたび当研究会第 123 回例会において過去の症例に関して予後を含め発表させて頂いたのでここに報告する。

ケースの概要

生年月日：1944.10.17 初診時 61 歳 女性

職業：主婦

初診日：2005.3.10

主訴：右下の歯ぐきが時々腫れる。全体的に治療希望。

既往歴：全身的特記事項無し、昔から虫歯が多かった。

初診時口腔内写真（図 1）初診時デンタル型 X 線写真（図 2）初診時パノラマ X 線写真（図 3）。

不良修復物と二次ウ蝕が多数認められ臼歯部に多数の欠損及び重度の歯周病をみとめた。

可及的に中心位に近い位置で咬合採得を行ない、咬合器に装着したスタディーモデルから、下顎の前方への変位を疑った（図 4）。



図 1

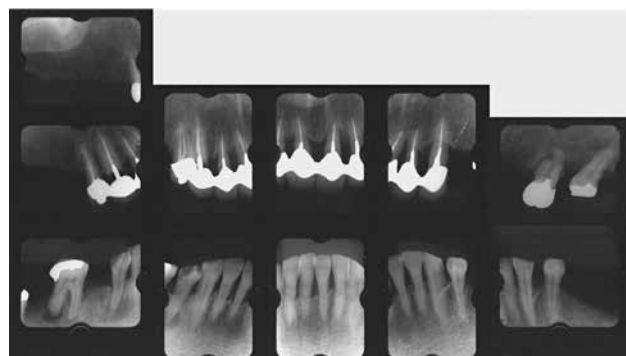


図 2



図 3

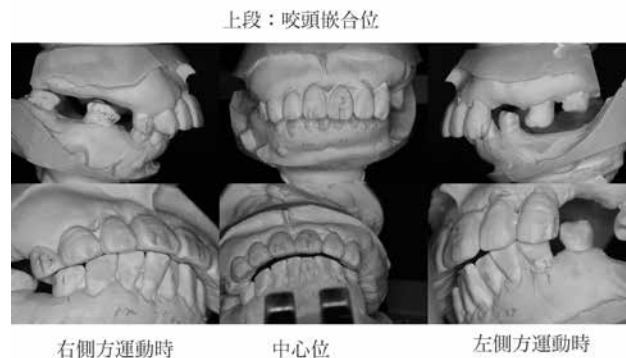


図 4

総合診断

臼歯部の欠損放置に起因すると考えられる咬合崩壊と炎症により、歯牙の移動や骨吸収が著明である。

臼歯部の崩壊により前歯部のみでの咀嚼となり、顎位の変位が疑われる。

適切な顎位を求め、求めた生理的な顎位にて適切なアンテリアガイダンスとバーティカルストップが獲得できるよう、咬合再構成治療が必要である。

臼歯部での咀嚼機能の回復と QOL の向上のため、インプラントの利用を考慮する。

保存可能な歯牙の転位に対しては、矯正治療が必要である。

補綴処置までに、プロビジョナルレストレーションにてメンテナンスのしやすい補綴形態を模索し、顎関節周囲組織と神経筋機構の調和に関して十分に評価した上で、最終補綴の顎位と形態を決定する必要がある。

以上の診断のもと治療計画を策定し、最終補綴計画を図5のように提案し患者の同意を得た（図5）。

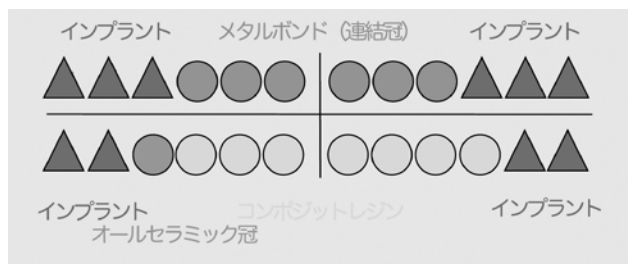


図5

治療の流れ

一般的な初期治療の後、臼歯部欠損部にインプラントを順次埋入した。なお下顎右側8番は治療中の咬合高径や顎位の変化の参考基準点として活用するため、最終補綴完成まで保存した（図6）。



図6

前歯部の不良補綴の除去に関しては、安定した臼歯の咬合が完成するまでに行なうと、プロビジョナルの脱落や破損などトラブルが起こりやすいと考え、インプラント支台のプロビジョナル完成後に行なった（図7）。

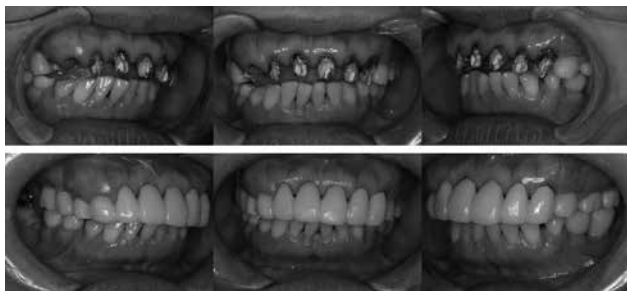


図7

インプラントとプロビジョナルにて歯列の連続性が回復した後、炎症の抑制が充分出来ている事を確認した上で、矯正治療に移行した。矯正治療の目的としては、下顎前歯の叢生の改善とアンテリアカップリングの獲得に加え、緩徐な挺出を上顎前歯部に与えることで、歯槽骨を歯冠側に増大させ、歯冠/歯根比の改善と歯頸ラインを整えることである（図8）。



図8

矯正終了後、審美性の獲得と安定した咬合を獲得するため、オーバーレイを利用してプロビジョナルの改変を行ない、大臼歯部にておおよそ1.5ミリの咬合挙上を行なった（図9）。



図9

炎症の抑制と咬合の安定の確認後、プロビジョナルにて確立されたアンテリアガイダンスを最終補綴に反映させるため、スタディーモデルを作製し、それを咬合器に固着し、インサイザルテーブルにアンテリアガイダンスの軌跡を記録した（図 10）。

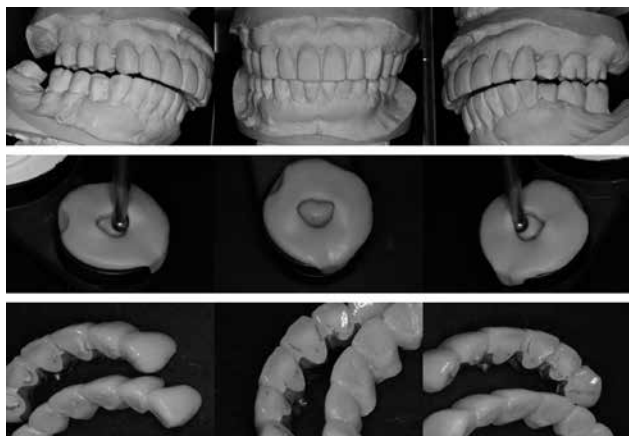


図 10

下顎前歯部は、オーバーレイを1歯ずつ除去しては、コンポジットレジンにて歯冠を回復するという手法にて歯冠補綴を行なった（図 11）が、それ以外は金属焼付陶材冠にて歯冠補綴をおこなった。（図 12）



図 11

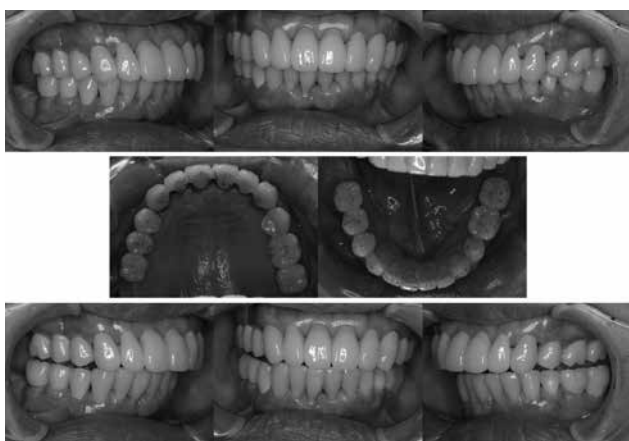


図 12

デンタル型およびパノラマ型X線写真にて最終のチェックを行った後、メンテナンスに移行した（図 13～14）。



図 13

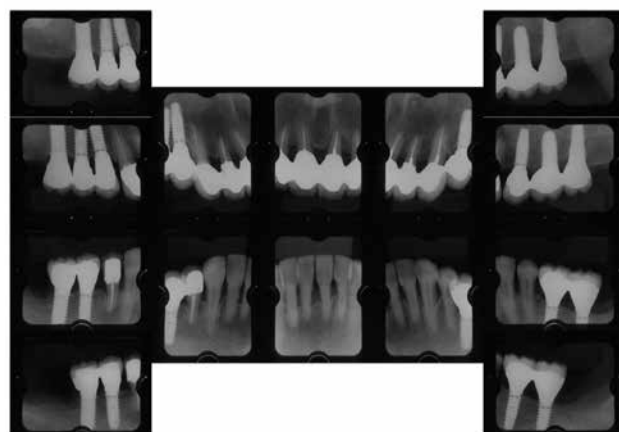


図 14

発表当時の考察

臼歯部咬合崩壊症例に対して、インプラント、矯正、歯冠補綴などを組み合わせた包括的歯科治療を行った結果、Function、Structure、Biology、Estheticsを満足させる口腔内を再構築する事ができた。

今後は獲得した健康を生涯にわたり維持・増進して行くために長期的なメンテナンスが必要である。を挙げた。

予後経過

その後の経過としては、右下6番部の経年的な歯肉退縮を認めたため、遊離歯肉移植術を行なった（図 15）。

また、下顎前歯部のコンポジットレジン表面への色素沈着が目立つため、患者の希望により、ラミネートベニアによる歯冠修復を行なった（図 16）。

10年経過後の口腔内写真を示す（図 17）。パノラ

マ X 線写真による評価では、支持骨の安定が認められ、経過は良好であった（図 18）。



図 15

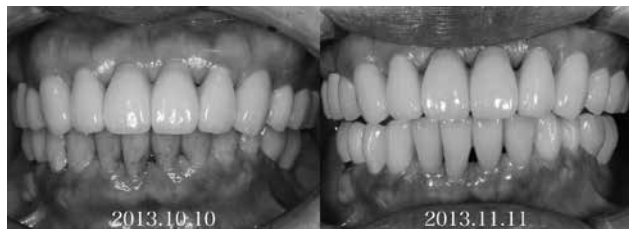


図 16



図 17



図 18

まとめ

長期安定には炎症の抑制と咬合の安定が重要だが、咬合再構成が必要なケースでは、顎位の変化を伴う場合が非常に多い。

そのため全顎にわたる治療を行なう場合は、

- ・ 上下顎前歯群の位置と形態
- ・ 臼歯部残存歯の位置と数と骨植状態
- ・ 臼歯部咬合面形態
- ・ 咬頭嵌合位における下顎位
- ・ 咬頭嵌合位と中心位の水平的なズレ
- ・ 咀嚼筋群および顎関節周囲組織の状態

を確認し、咬合を生理的なのか病的なのかを確認した後、病的と判断できれば、

- ・ 顎関節の安定
- ・ 上下顎骨の調和（水平的及び垂直的調和と大きさ及び形の調和）
- ・ 歯列弓の連続性と対称性の回復
- ・ 硬組織（歯槽骨）の量の確保と
- ・ 軟組織（歯周組織）の抵抗性の確保
- ・ 支台歯の健全化と機能回復（歯冠補綴）

の順序で治療計画を立案するのが治療の成功につながると考える。

今回 10 年の経過を振り返り、改めて細やかな資料収集の必要性和診断の重要性、治療のステップステップで治療経過を再評価しながら治療を進める意義を痛感したが、さらには予後を含めドキュメントを続ける事が自分自身の臨床を向上させ、ひいては患者の幸福へ繋がると実感した。

歯周疾患罹患歯とインプラントは共存できるのか？ 重度歯周病患者へのインプラント治療の 10 年以上の臨床経過

大阪府開業
中島 康

1. 重度歯周炎の治療について

インプラント治療に先立って歯周治療を行うことは必須であり、進行性の歯周炎の存在はインプラント治療の禁忌症に挙げられる。また天然歯を極力保存することは歯科医師の責務でありインプラント治療に先立って心がけるべきである。歯周基本治療の重要性はすべての症例に適用されると言うて過言ではないが、必要があれば歯周組織再生療法が選択される。インプラント治療の是非もあるが、患者の要望により再生療法が選択されることも多い。

患者は右側下顎第一大臼歯近心部にポケットの深さが 7 mm あり、アタッチメントレベルが 8 mm であった。基本治療終了後に GTR による歯周組織再生術を適用した。(図 1)



図 1 46 近心に 3 壁性の骨欠損を認める。

同部に全層弁を形成し、肉芽組織の除去と根面のディブライドメントを徹底的におこなった。3 壁性の骨欠損形態であることから再生療法の適応と言える。(図 2)

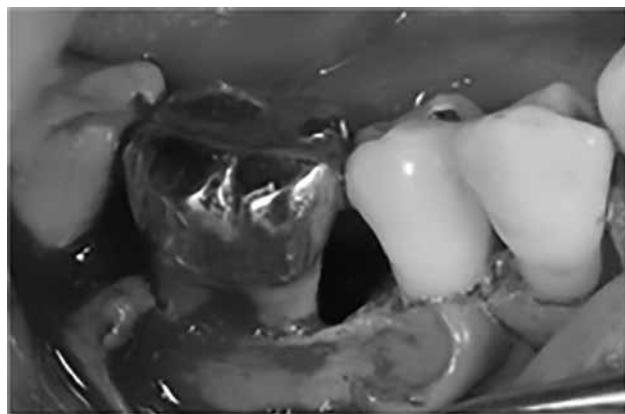


図 2 3 壁性骨欠損の状態

骨欠損部に非吸収性メンブレンを適切に設置し、骨欠損内には骨充填材は用いなかった。(図 3)



図 3 メンブレン設置

骨膜減張切開をおこなった後に、歯冠側に全層弁を挙上し手術を終了した。(図4)



図4 メンブレンをテンションフリーで被覆した状態

2ヶ月の治癒期間の後メンブレンを除去し、新生組織を再度テンションフリーの全層弁で被覆した。3ヶ月に1度のメンテナンスを行い、術後4年で歯周組織の評価をおこなった。ポケットの深さは2mmでアタッチメントレベルは4mmであった。術前と比較し4mmのアタッチメントゲインが得られた。(図5)



図5 術後4年の口腔内初見

X線所見では、近心部に存在していた骨欠損は新生骨の形成が認められ、良好な臨床経過を示す。(図6)



図6 術後4年のX線所見

2. 歯周炎のインプラントへの影響

歯周炎の罹患の既往はインプラント周囲組織に影響を与えることは多数報告されており、歯周炎を治療したとしてもインプラント周囲疾患になるリスクは高い。特に隣接歯にアタッチメントロスが存在し、インプラント埋入する場合、悩まされることが多い。本症例では右側第2小臼歯近心部に根尖部付近まで及ぶアタッチメントロスが存在していた。

(図7、8)

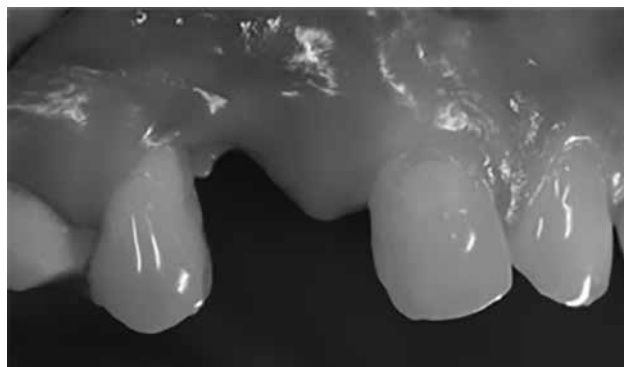


図7 15近心部に歯肉退縮が認められる



図8 X線所見 15近心部に根尖付近までの骨吸収像が確認できる

同部に歯周組織再生および骨再生を期待しGTRを施行した。全層弁を形成し天然歯周囲の肉芽組織を除去した後、根面のディブライドメントをおこなった。(図9)

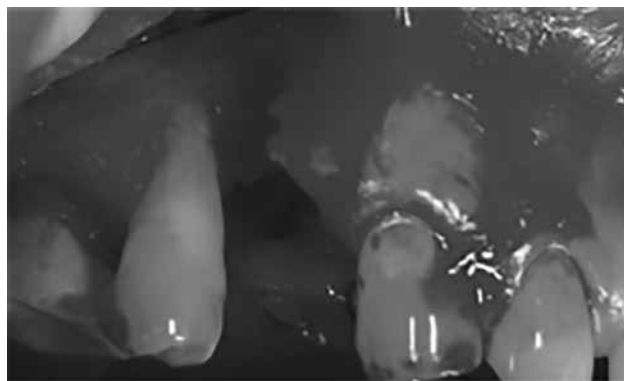


図9 2壁性骨欠損の状態

根面には骨性癒着を懸念したためコラーゲンスポンジを設置し、第一小白歯部の骨欠損にはインプラント埋入部であることから自家骨を移植した。(図 10)

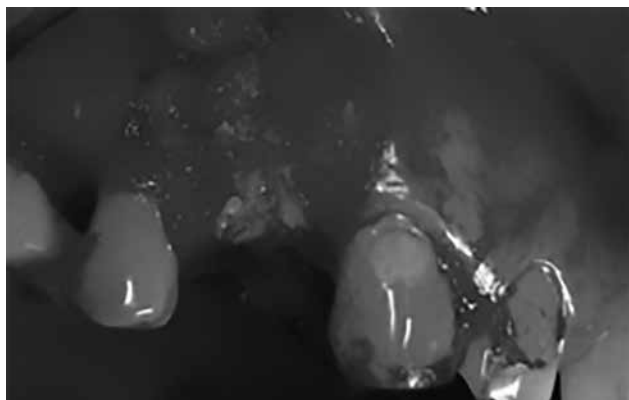


図 10 コラーゲンスポンジと自家骨細片の充填

その後、非吸収性メンブレンを同部位に設置し、骨膜減張切開をおこなった後、縫合閉鎖した。(図 11)

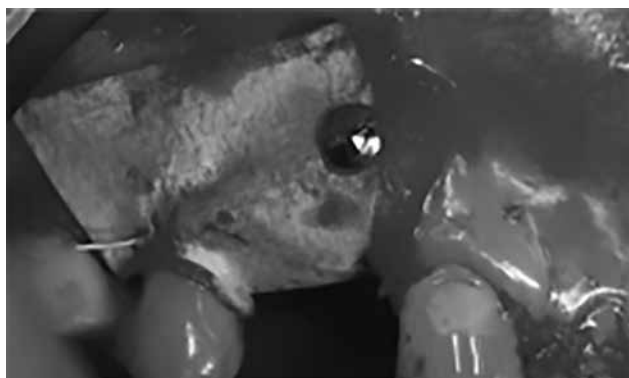


図 11 メンブレンの設置

術後4か月でメンブレンを除去し、第一小白歯部にインプラントを埋入した。インプラントは初期固定が十分得られていた。(図 12)



図 12 メンブレン除去時の新生組織

術後1年の評価では第2小白歯のポケットは軽減していたものの、大幅な歯肉退縮が生じ、インプラントの審美性に問題がある。(図 13)

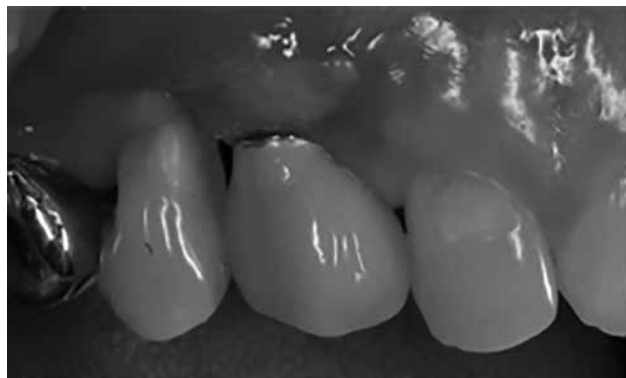


図 13 術後1年の口腔内所見

1年後のX線写真では、インプラント周囲の骨形成は良好であったが天然歯部の骨形成は明らかに認められない。(図 14)



図 14 術後1年のX線所見

術後5年目に第2小白歯に動揺が生じ、患者の要望により抜歯後インプラント埋入をおこなった。大変残念な結果であるが、5年間天然歯が保存されたことに意味があったかどうかは患者の納得によるとと思われる。(図 15)



図 15 術後5年のX線所見

12年目のCBCT評価ではインプラントは健康な状態を示し、骨吸収は認められない。これは失った天然歯に対する患者自身のプラークコントロールが十分に機能した結果であると考えられる。(図16)

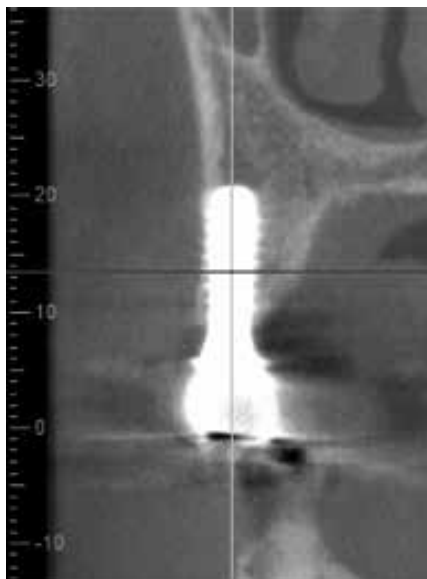


図16 術後12年のCBCT所見

3. 重度歯周炎治療と混在したインプラント長期症例

重度歯周炎に罹患した歯列にインプラントを埋入することは、インプラント周囲炎に罹患する頻度が高いことは多く報告されている。隣接歯にアタッチメントロスが総じている場合、インプラントポジションを模索することは常に悩まされ、また高度なメンテナンスを継続することでインプラントおよび天然歯を維持することは言うまでもない。

本症例は上顎右側第1小臼歯から第1大臼歯部に及ぶ重度歯周炎であり、第2小臼歯は根尖部におよぶアタッチメントロスが存在していたため、抜歯となった。また第一大臼歯部は口蓋根周囲に3級の分岐部病変を認める。(図17、18)



図17 初診時の口腔内所見

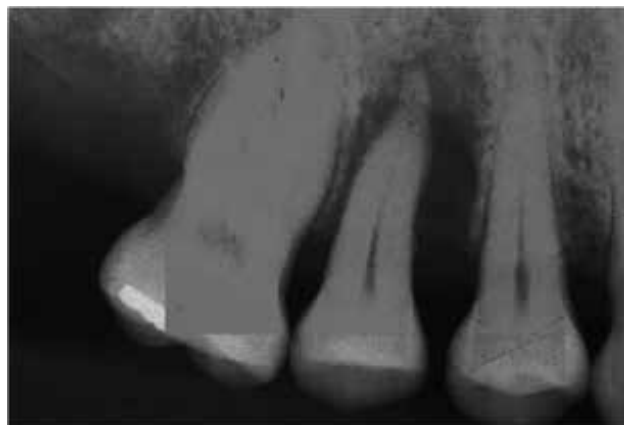


図18 初診時のX線所見

第2小臼歯を抜歯し、第1小臼歯および第1大臼歯部に肉芽組織の除去後、根面のディブライドメントを徹底的にこなった。(図19)



図19 15を抜歯し、ディブライドメント終了

第2小臼歯部にインプラントを埋入し、深度は両隣接歯のC-EJレベルとした。(図20)



図20 抜歯窩へのインプラント埋入

第1小臼歯近心部から第1大臼歯遠心部まで非吸収性メンブレンを設置し、インプラント周囲骨欠損には骨充填材は用いなかった。(図21)

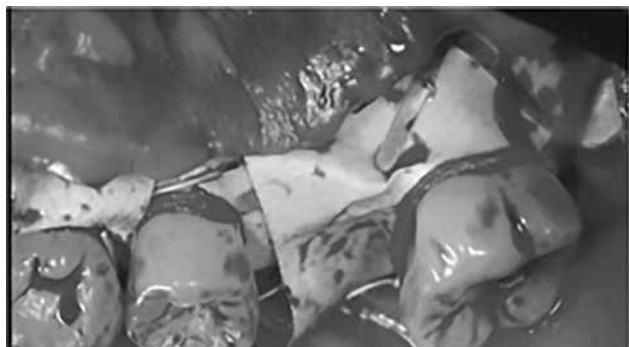


図21 メンブレンの設置

頬側全層弁に骨膜減張切開を加え、口蓋側にはパラタスライディングフラップを適用し創面をテンションフリーの状態に閉鎖した。(図22)



図22 創面閉鎖の状況

術後4ヶ月で非吸収性メンブレンを除去し、新生組織を全層弁で閉鎖した。その際、分岐部病変部とインプラント周囲は新生組織で充満していた。(図23)



図23 術後4ヶ月の新生組織

術後18年目の臨床所見では16部のポケットの深さは3mmであり良好に経過している。また15部のインプラントもポケットの深さは2mmであり共にBOP(-)であった。(図24) またCBCT所見においてもインプラント周囲には骨吸収像は認めなかった。(図25)



図24 術後18年目の口腔内所見

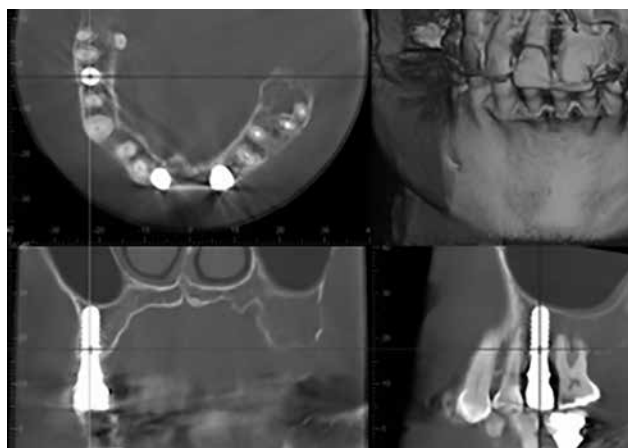


図25 術後18年目のCBCT所見

結論

今回、重度歯周炎に罹患した患者に対し、インプラント治療を行った。インプラント周囲炎に罹患するリスクは高いものの、患者自身のプラークコントロールと定期的なメンテナンスによりインプラントおよび天然歯の健康状態を維持することができた。患者との十分なコミュニケーションと正確な臨床パラメーターを提示することで患者主体の管理が可能となる。

大阪口腔インプラント研究会

平成28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			
	〃	木 村 兼 正			
	〃	椋 梨 兼 彰			
	〃	阿 保 淳 一			
学 術	藤 本 佳 之				
〃	濱 田 傑 久				
〃	勝 喜 久 正				
〃	久 保 茂 正				
〃	中 島 康 曜				
〃	寺 嶋 宏 曜				
広 報	白 井 敏 彦				
〃	西 川 和 章				
〃	高 田 光 彦				
〃	小 山 直 浩				
会 計	小 室 暁 (研修施設)				
〃	岸 本 博 人				
〃	飯 田 格				

監 事	吉 田 春 陽				
〃	石 見 隆 夫				
相 談 役	佐 藤 文 夫				
〃	阿 保 幸 雄				
〃	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				
	木 村 正				
	小 室 暁				
	岸 本 博 人				
	飯 田 格				

OSAKA ACADEMY OF ORAL IMPLANTOLOGY VOL.31

—— 非売品 ——

発 行 / 平成29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

大阪マルビル 2F 事務局

TEL (06) 6744-1305

FAX (06) 6744-7735

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 デザインスタジオブレアート

TEL (078) 221-8136

FAX (078) 261-3782
