

成功(failing implant)である。早期インプラント不成功とは初期インテグレーションの得られないもので後期不成功およびインプラント準不成功とは初期インテグレーション、生理学的骨リモデリング、および耐負荷が得られた後のものを言う。

インプラント周囲の軟組織に限局した随件事象で歯槽骨の随件事象を伴わないものは

“ailing implants”と定義し、最近では生物学的併発事象とも言う。骨内歯科インプラントは処置後1年を越えた時点でも稀に支障が認められる。しかしながらインプラント周囲に炎症が認められた場合は従来の歯周治療法を適応することが望まれる。歯周細菌叢に関し、インプラント周囲溝および骨内インプラントの表面は常在細菌叢である。更にインプラント準不成功例で認められる細菌上の所見は歯周疾患に罹り易い健常人のそれと同じである。インプラント準不成功は数因子に起因し、その因子として細菌感染、不適切な手術処置、および過大な負荷がある。インプラント不成功例の感染部は主として*Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia*, および*Fusobacterium nucleatum*の混合叢である。これに対し、インプラント準不成功例で随件事象がある場合の細菌叢は主として連鎖球菌で歯周病のない場合と同じである。1論文では感染性随件事象という言葉は異なった臨床的および細菌学的事象を呼ぶのに用いられている。

これらから、歯周維持処置とインプラント周囲の疾患に関連した臨床的徴候・症状の診断と治療のためインプラント処置例の定期受診の推奨が支持される理由である。文献からインプラント周囲の疾患の治療は観血的方法と非観血的方法がある。しかしながら、インプラント準不成功例に動揺が認められた場合は不成功例となり多くの臨床医はインプラント抜去を推奨する。インプラント抜去が必要な場合は代替の保存的治療として、インプラント再処置もあり得るので患者にその旨話す事も可能である。

インプラント処置例の咬合性に関する報告は多くは無い。現在、歯槽骨-インプラント接合部に対する非長軸的負荷を有害とする直接的実証はないが、異常な咬合負荷はインプラントが支えているアバットメントや人工歯に対して有害的影響があるものと考えられる。更に自然歯に対するスプリントを当てたインプラントの影響に関する報告も限定されている。

この点に関し、スプリントを当てたインプラントの挿入後、その支台歯の長軸方向の骨喪失が余病として起こる得ることが報告されているが、ある報告によれば多くの患者-10人中8人-には為害作用は認められていない。他の報告でも自然歯への固定ブリッジを行うインプラント処置は予後が良いとされている。インプラントのみを補佐するブリッジ法と自然歯・インプラント双方固定ブリッジ法とを同一患者内で比較する5年間追跡試験が1報あるがインプラントもしくは補綴上の不成功率に関し2法間に差は認められていない。

成績から機械仕上げ表面のインプラントあるいはアバットメントに角化組織の付着のない事はインプラント寿命には影響しないと考えられる。

軟組織付着については、インプラントあるいはインプラントアバットメントと骨間のシャープピー線維の存在は見られていない。しかしながらインプラント周囲の最低限の粘膜の厚

さが安定した上皮性結合組織付着形成に必要なようである。その厚さとは自然歯を包み込んでいる通常の厚さ(高さ)である。またアバットメントとフィクスチャーとの間に微小間隙があると 冠状に付着している歯槽骨の厚みに影響するようである。

患者にはインプラント上の人工歯の歯垢処置も含め定期受診下の維持状況の経過観察が望まれる。適確な受診間隔、歯垢ならびに歯石除去法、およびインプラント周囲維持のための抗生剤に関する詳細報告がないため、維持状況の経過観察間隔は個々の患者に合わず事が望まれる。鉄製搔爬器はアバットメントを傷つける可能性があり、その傷によりさらに歯垢沈着が起こるため使用しないほうがよい。これを避けるためチタン皮膜した搔爬器が開発されているが、鉄製よりも更に傷付くとの1報告もある。しかしながら文献レビュー1報に依ると他の維持処置により粗面となったインプラントアバットメントはインプラントの随伴症状を増加させてはいない。現時点では結論として言えるのは、種々の形状のインプラント並びアバットメントに対する非物理的維持処置ならびに適性器具に関する更なる研究が必要である事である。

要約と今後の研究

骨内歯科インプラントはインプラントおよび歯周病学を革新してきている。最近の10年間で骨内インプラントの有効性ならびに予見性について多数の報告が行われている。インプラントは部分あるいは完全無歯顎の治療法の1つであり、歯周病治療における1分野を占めている。現在のインプラントはかなり優れたものではあるが、理想的なインプラント系は無い。

十分な歯槽骨のない無歯顎に対する骨内インプラント、自然歯-インプラントのスプリント、細菌叢ならびに咬合負荷に対する遠隔効果、インプラント周囲の感染症ならびに疾患に対する予防と治療、歯槽骨提に対するインプラントの影響、および通常の維持処置法に関し更なる検討が必要である。

狭い歯槽骨提ならびに退縮した顎に対するインプラントの研究が進行しており、局所顎提骨増殖ならびに上顎提骨移植の臨床的有効性も検討されている。今後の研究課題の1つとして局所もしくはインプラント処置部の骨に対する成長因子および骨形成誘導物質の使用がある。これらの因子は骨の質・量とも改善させ、直近の抜歯部ならびに適格ではない歯槽骨の骨を増殖できるものである。

同じように重要な研究として臨床的検知前のインプラント周囲の骨喪失予見性が可能な生体物理的マーカーの決定がある。またインプラント表面処理法の違いによる骨接着性ならびにオッセオインテグレーションの期間短縮に関する検討も必要となる。特に形態学的配慮が必要となる上顎前方のインプラントの処置は部分無歯顎例に対する処置方法ならびにインプラント構成要素の早急なレビューが必要となっている。現在進行中のならびに今後の研究がこの分野の発展に寄与する事を期したい。

47. Diabetes and Periodontal Diseases

糖尿病と歯周病

Research, Science and Therapy Committee of The American Academy of Periodontology, *J. Periodontol* 2000;71:664-678.

<http://www.perio.org/resources-products/pdf/4-diabetes.pdf>

推奨要旨

糖尿病の診断と治療

糖尿病(DM)は耐糖能の変化あるいは脂質ならびに炭水化物代謝障害を有する不均一集団の総称である。DMはインスリン産生欠乏もしくはインスリン利用障害により出現する。この2つの状況により2分類され、1型(以前はインスリン依存性糖尿病と呼ばれた)と2型(以前はインスリン非依存性糖尿病)である。尿崩症は下垂体ホルモンのバソプレッシン(抗利尿ホルモン)欠乏、あるいは腎のこのホルモンの耐性により起こる。バソプレッシンの産生低下あるいはその作用の低下は過剰な尿および多尿症を引き起こすが、血糖値には影響しない。

1型DMはインスリンを産生する膵のβ細胞の破壊による。病態生理上は自己免疫性あるいはウイルス性の破壊過程である。理論上はウイルス感染などが引き金になって免疫応答が破壊され易い遺伝性を有する対象のβ細胞の破壊である。発症はしばしば急で病態は不安定で管理が困難となり得る。

2型DMはインスリン分子の欠陥あるいは細胞のインスリン受容体の変化に因るもので欠乏というよりもむしろインスリン機能の障害(インスリン耐性)である。しかしながら後期にはインスリン産生の低下もあり得、インスリン投与も必要となり得る。症状の出現は徐々に生じ患者はケトアシドーシスにはなりにくい。2型DM例は往々にして肥満で耐糖性は食事と減量で改善し得る。抗糖尿病薬の使用がしばしば必要となる。

1,200~1,400万人の米国人が罹患しているものと推定され、その半数しか診断されていない。2型DMは糖尿病の85~90%を占め、1型DMは5~10%である。第3のカテゴリーに入る糖尿病は妊娠に付随した妊娠糖尿病のようなものである。この種の糖尿病は糖尿病総数の2~5%である。全人口の5%の出現率である糖尿病であるが、2型DMの65歳以上の人口に対する出現率は8.6%である。スクリーニングと診断ツールの改善により糖尿病と診断される対象の占める割合は上昇するものと推定される。

米国糖尿病学会は糖尿病治療に使用される薬剤に基づいた分類から糖尿病の成因に基づいた分類に変更している。インスリン依存性およびインスリン非依存性という言葉は最早使用されていない。同様に潜在性、非顕在性、および検査値からの糖尿病分類である前糖尿病性・糖尿病の可能性、更に成人性(成人発症)、若年性といった言葉も使用しない。現在診断分類として用いられているものは1型DM、2型DM、耐糖能異常、空腹時血糖異常、妊娠糖尿病および他の特異的糖尿病である膵疾患、薬物療法、内分泌疾患、感染症、および

遺伝性疾患に起因した2次性糖尿病である。耐糖能異常および空腹時血糖異常は代謝的には正常と糖尿病の間にあるものである。

一般的な徴候と症状

DMの典型的な徴候と症状は掻痒(皮膚、直腸、あるいは膣)、易疲労感および疲労感を伴った多尿、多飲および大食が3大症状である。これらは1型DMで顕著であるが2型DMではその程度は様々である。1型DMでは体重減少も起こり得る。嘔気・嘔吐も管理の行き届かない1型DMで起こり、これはケトアシドーシスの進行に伴って出現する。落ち着きの無さ、易刺激性、および無感動も起こり得る。これらの徴候および症状は早期診断の上有効な治療を行う事で消失し得る。

併発疾患

DMの一般的徴候および症状は高血糖に因るものである。同様に全身的併発疾患も高血糖の持続による。DMの典型的併発疾患は網膜症、腎障害、神経障害、大血管病、および創傷回復遅延である。糖尿病性網膜症は米国では盲目の第1原因である。脳血管、心血管、および末梢血管の粥状硬化は脂質代謝異常および筋萎縮によって起こり得る。心筋症も疾患の進行と運動能低下により起こり得る。知覚神経障害は末梢知覚喪失時には消化器神経障害と起立性低血圧を生ずる自律神経変性を伴った知覚異常を生ずる。また多くの例に進行性腎障害が出現し、これらは末期腎不全につながるものである。腎透析あるいは腎移植が必要になる事もある。糖尿病性腎障害では高血圧を併発し得る。

薬物療法

糖尿病の治療は血糖値低下と糖尿病性併発症の防止である。2型DMの管理に食事療法が長年用いられ、これは精白炭水化物と高脂肪食の摂取制限と体脂肪低減から成る。2型DMの治療に経口剤も使用される。スルフォニルウレアは膵β細胞のインスリン産生を促し体組織のインスリン摂取を促進させる。tolbutamide, tolazamide, およびacetoheamideの様な短時間作用型スルフォニルウレアはその効果は24時間以内で、これに対しchlorpropramide, glipizide, およびglyburideの様な長時間作用型のスルフォニルウレアはその作用は36時間に及ぶ。最近承認されたrepaglinideは超短時間作用型で効果発現が急速である。スルフォニルウレアが1日1~2回服用であるのに対しrepaglinideは食直前に服用するため低血糖を防止し得る。他の糖尿病用薬としてはmetforminとtroglitazoneがあり、これらは膵からのインスリン放出を増加させる事無くインスリンに対する組織感受性を高めるものである。Metforminあるいはtroglitazoneでは通常低血糖は起こらない。

インスリン産生の低下例に対しては非経口投与のインスリンがあり剤型も多数あってその作用を加減できる。インスリンの注射剤は原則的に4型あり、即効型で5時間未満の作用時間のもの(insulin lispro) ; 短時間作用型で作用時間が4~12時間のもの(通常のもので無晶性インスリン亜鉛水性懸濁液)、作用時間が18~20時間の中間作用型のもの(isophane lente and NPH [neutral protamine Hagedorn])、および30時間以上効果が持続する長時間作用型のものがある(ultralente)。最近のインスリン療法は長時間作用型のインスリンの使

用の有無とは関係なく長短時間型、短時間型、中間時間型の組み合わせである。その原料は牛、豚およびリコンビナントDNA技術を用いて作成したヒトインスリンである。ヒトインスリンは豚インスリンに比して効果発現が早く作用持続時間は短い、牛インスリンは効果発現がもっとも遅く作用時間は最も長い。効果面での種々の型および剤型が糖尿病の専門医の指導下で使い分けされる。ヒトインスリンの出現以来その使用は牛や豚のインスリン使用よりも急激に拡大してきている。DMに対する試験的治療として免疫抑制剤、膵移植、あるいは膵β細胞の移植がある。Diabetes Control and Complications Trial (DCCT)による糖尿病の併発疾患予防としての血糖管理に関する決定的研究が行われている。内容は19施設参加多施設共同による1,441例の1型糖尿病を対象として糖尿病の併発疾患の出現率を比較するため2群に分け、1群には従来のインスリン療法(1日1~2回注射)、他群にはより血糖管理を厳しく行う方法—強化療法群—(1日3回以上注射あるいはインスリン注入ポンプの使用)を割り付けたものである。6.5年間の観察期間において糖尿病による眼、腎、および神経の合併症出現率は血糖管理を厳しく行った群が有意に低いことが示されている。組入れ前に網膜症非合併例では、血糖管理を厳しく行った群ではその発症を76%抑制している。軽度の網膜症を組入れ時呈した例では血糖管理を厳しく行った群ではその進行を54%抑えている。マイクロアルブミン尿症およびアルブミン尿症発症は強化療法群ではそれぞれ39%、54%抑制されている。臨床的神経障害の出現は60%低下している。強化療法に見られた主たる有害作用は、対照群に比べて低血糖が2~3倍多い事である。このように1型DMの歯周治療ではインスリン使用者に対する低血糖のリスクについての評価が必要となる。

最近終了したUnited Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS)による研究では血糖管理の改善例では有意な併発疾患低減が報告されている。5,000例を超える2型DM例を対象した群で、スルフォニルウレア、metformin、あるいはインスリンにより血糖を精力的に低下させると、網膜症および腎障害発症が25%低下している。インスリンあるいはスルフォニルウレアは低血糖を惹き起こす可能性が高いため、2型DM例の歯科処置期間中に低血糖が起こる可能性がある。

1型DM患者は常にインスリン過剰投与による重症の低血糖とショックのリスクがあるが、この双方の有害作用は血糖管理を密に行う事で回避できる。患者による血糖値追跡は広く行われており、それによりインスリンの1日必要用量をかなり調整し得る。インスリン投与の患者の治療を行っている者にとり患者の自己血糖値追跡はかなりの価値がある。

血糖値測定法

糖尿病診断および糖尿病の追跡に用いられてきた測定法はこれまで空腹時血糖測定、空腹時血糖測定と食後の2時間値測定、およびブドウ糖経口負荷試験である(表1)。現在の診断指針では随時血糖測定(非絶食下)が診断上認められ、経口ブドウ糖負荷試験実施を制約している。これらの測定法は明らかに個々の血糖管理を反映する。随時血糖測定は絶食の制限が課せられない簡単な試験法である。長年尿糖の定量が診断と経過観察に用いられたが、感

度が低く、可能な場合は自己血糖値追跡法に取って代わられた。糖化ヘモグロビン測定が経過観察に用いられてきており、それを診断に用いることが推奨されてきている。糖化ヘモグロビン測定はヘモグロビン分子と強固に結合したブドウ糖量を測定するものである。その値は血糖値と相関した半減期30~90日間の赤血球半減期の血糖状態を反映するものである。2法の測定法があり1つはヘモグロビンA1測定、他方はヘモグロビンA1c測定である。

表 1. 糖尿病の診断基準

糖尿病の診断は3法のいずれかで可能である。測定法が異なってもいずれかの同一方法により異なった日に2回測定すること。

1. 糖尿病の症状があり随時(非絶食)血糖測定で血糖値が ≥ 200 mg/dl . 随時血糖は食事後経過時間に関係なく測定。糖尿病の典型的症状とは多尿、多飲および説明不能な体重減少。
2. 空腹時血糖値が ≥ 126 mg/dl. 空腹時とはカロリーの無い摂食時間が少なくとも8時間あることである。
3. 経口ブドウ糖負荷試験での2時間後の血糖値が ≥ 200 mg/dl. 負荷試験は無水ブドウ糖75g相当を水に溶かしたものを用いる。(この試験法は通常は推奨しない)

空腹時の血糖値基準は以下の通り：

1. FPG < 110 mg/dl = 正常血糖値
2. FPG ≥ 110 mg/dl and < 126 mg/dl = 空腹時血糖値異常
3. FPG ≥ 126 mg/dl = 暫定的糖尿病診断(上記のように2回測定で確認を要す)

経口ブドウ糖負荷試験の2時間後の血糖値基準は以下の通り：

1. 2hPG < 140 mg/dl = 正常耐糖能
 2. 2hPG ≥ 140 mg/dl and < 200 mg/dl = 耐糖能異常
 3. 2hPG ≥ 200 mg/dl = 暫定的糖尿病診断(上記のように2回測定で確認を要す)
-

検査法独自の正常域がありヘモグロビンA1(HbA1)ではそれは約8.0%未満で、ヘモグロビンA1c(HbA1c)では6.0~6.5%未満である。糖化ヘモグロビン値は測定施設独自の正常域を考慮して解釈する必要がある。つい最近では糖化アルブミンおよび糖化フルクトサミンが追跡指標として開発されているが、フルクトサミンはスクリーニングには適さないとの一部の指摘がある。フルクトサミン値は過去4~6週間の血糖管理状況を反映する。フルクトサミンの正常域は2.00~2.80 mmol/Lである。グルコメータは通常患者で使用される自己血糖測定器で、指の血液1滴を使用する。その測定は簡単で、相対的に安価で、糖尿病が疑われる患者のスクリーニング用および血糖値追跡用としても十分な精度があるので歯科医としても興味を惹く。一般に自己測定器はDMの診断には用いられなく、大規模なスクリーニングに適切かどうかとも検証されてはいない。米国糖尿病学会はこの器具をインスリン投与例；妊娠糖尿病例；および不安定糖尿病例で一重症のケトosisになり易い例あるいは低血糖

になりやすい例、前兆症状も無く低血糖になり易い例、血糖管理強化例、および尿糖域異常例に対してして推奨している。外来患者に自己測定器を使用させる場合はその器具の品質管理の必然性がある。米国糖尿病学会は、the Joint Commission on Accreditation of Healthcare Organizationsの自己血糖測定器の必須要件(要旨を表2に示す)に関する見解を支持している。

表 2. 外来患者の自己血糖測定器使用における品質管理

-
- ・使用者は使用説明書を熟読の上その使用法を習熟する必要がある。
 - ・使用説明書には測定精度、品質管理、精度管理、および使用試薬の入手・保存法の記載が望まれる。
 - ・品質管理を定期的実施しそれを記録する必要がある。
 - ・患者に渡す時には患者名、test、日付を記録し品質管理結果と共にそれを保管する。
 - ・品質管理結果を定期的に標品により検証する。
-

歯周病と糖尿病

1960年代初期より糖尿病の診断基準は大幅な変更がなされている。同様に歯周病の診断基準も改変されてきている。これらの2疾患の改変された診断基準を用いることにより幾つかの一般的傾向が明らかになってきている。管理の至らないあるいは管理が上手く行かない糖尿病は歯周炎を含む口内感染症を併発しやすい。思春期以降の糖尿病患者における歯周炎罹患頻度は年齢と共に上昇している。より重い全身性併発疾患を有する糖尿病例では歯周病の出現率は増加した程度も重いものとなる傾向がある。歯周疾患の易罹患性は歯垢ならびに歯石の沈着度とは相関しない。文献を集約してみると先に述べた2疾患には、特に管理の至らない糖尿病あるいは高血糖症と歯周病には相関があるとの説が支持できる。

1型糖尿病と歯周病

歯周病と1型DMとの関係を検討した初期の研究では、263例の1型DMを対象とし、59例の糖尿病の無い同胞、149例の糖尿病の無い例と対比させている。12歳以下の糖尿病97例には歯周病例は認められないが、13~18歳の糖尿病110例中歯周病の罹患率は13.6%であった。19~32歳の糖尿病56例における罹患率は39%であった。糖尿病の無い同胞では歯周病例は1例もいなかったが、特に限定しない非糖尿病例の歯周病罹患率は2.5%と報告されている。更に、その研究者は重症の歯周病例では糖尿病の罹病期間が長い事を指摘している。このように1型DM例は加齢と共に歯周病易罹患性が上昇し、糖尿病罹患期間が長いほど重症の歯周病例が増加するようである。1型DM71例平均年齢16.5歳を対象にした1研究ではカルテの長期記載内容に基づき対象を管理の悪い群と管理の良い群に分けている。同様の歯垢付着状況下では、管理の悪い糖尿病群では歯肉退縮と歯槽骨の喪失が管理の良い群よりも多

いとされる。

2型糖尿病と歯周病

2型糖尿病の罹患率が極度に高いPimaインディアンで疫学研究が行われている。その集団の最初の研究では歯肉退縮とX線像の骨喪失を指標に横断的解析が行われている。対象3,219例に関し、糖尿病診断はブドウ糖負荷試験によるものである。歯肉退縮あるいはX線像の骨喪失により診断した歯周病の罹患率は年齢に関係なく糖尿病例に高く、糖尿病が歯周病のリスク因子であることを示唆している。次には6 Ramfjord歯周疾患指数を用いて対象1,342例に対して検討している。歯肉退縮を指標にした場合非糖尿病例に対し2型DM群が2.8倍歯周病になりやすく、X線像の骨喪失を指標にした場合は3.4倍歯周病に罹患しやすいことが判明している。歯周病の易罹患性の上昇は年齢、性、あるいは口腔衛生状況では説明し得ない。年齢区分により歯肉退縮(1箇所以上の部位で5mm以上)を評価した場合、15~24歳の糖尿病群では4.8倍歯周病に罹患しやすかったが、25~34歳の糖尿病群のそれは2.3倍である。残りの3年齢区分での歯周病罹患率は僅かながら糖尿病群が高いだけで：35~44歳の糖尿病群のその率は1.5、45~54歳および55歳以上の糖尿病群では1.1であった。年齢が高くなるにつれ糖尿病群と非糖尿病群間との歯周病罹患比率の低下は主として非糖尿病Pimaインディアン群での歯周病の増加によるものである(45歳以上では75%以上)。

Pimaインディアンを対象とした他の研究では15歳以上の2,273例に対する歯周病の出現および罹患率が検討されている。この研究では15~54歳の701例の亜集団では歯周病は認められなかった。糖尿病群の歯周病罹患率は60%で非糖尿病群のそれは36%であった。これらの集団を平均2.6年追跡すると、生・年齢に関する調整後、糖尿病群では非糖尿病群に対して2.6倍歯周病が発症している。

2年間の長期研究では、糖尿病群が非糖尿病群よりも進行性歯槽骨吸収となるリスクが高くそのオッズ比は4.2とされる。進行性歯槽骨吸収の割合は若年群に高い。更に非糖尿病群と対比すると、管理の悪い糖尿病例(オッズ比は11.4)はよく管理された糖尿病例(オッズ比は2.2)に対し進行性歯槽骨吸収となる確率は高い。

歯肉退縮

管理の良い糖尿病例に対し、管理のあまり良くないおよび管理の悪い糖尿病例では歯肉退縮の頻度上昇ならびにより広汎な歯肉退縮が認められる。フィンランドの1研究でもこれらの所見—即ち歯肉退縮と隣接歯槽骨吸収は管理の悪い1型DM例に多い—が得られている。また糖尿病罹病期間が長い例では歯肉退縮頻度上昇ならびに進行した歯肉退縮頻度上昇を示唆する研究もある。糖尿病罹病期間と歯肉退縮の相関性は糖尿病の腎障害、網膜症、神経障害、および循環器疾患の様な併発疾患発症と同様である。

歯周ポケットの深さ

歯周病治療必要度指数(Community Periodontal Index of Treatment Needs)を用いて評価した研究では糖尿病例では対照群に比し歯の喪失および深い歯周ポケットのある6分割域が多く認められている。ミネソタの研究では糖尿病例の41%に4mm以上の深さのある1箇所

以上の歯周ポケットが見られているが、これに対し1985 - 1986年に報告されたUnited States Adult National Survey では16%である。歯周ポケットの深さが4mm以上を有する区域率(患者当たりの部位%)は糖尿病で5.2%であるのに対し全国調査でのそれは1.6%である。別の報告では管理の良い糖尿病例でのその率は2.5%で管理の悪い糖尿病例のそれは11.2%であるとされ、管理の悪い糖尿病例は管理の良い糖尿病例に比し歯周環境の劣悪を示唆するものである。

歯肉炎

糖尿病と歯周疾患に関する最初の報告は糖尿病例の歯肉の無茎あるいは有茎増殖あるいはポリープに関する記事であった。これは糖尿病例を診断するのにも使用可能な所見である。小児の非糖尿例に比し糖尿例ではより重い歯肉炎が見られる事を報告したものが数報ある。小児糖尿例は糖尿病の無い小児に比し、歯垢付着には差がないものの歯肉炎が多いことが報告されている。管理の悪い小児糖尿例では非糖尿例よりも歯肉指数が有意に高いことが報告されている。

他の口腔疾患

管理されていない糖尿例では唾液腺分泌低下と口腔あるいは舌の灼熱感が良く起こる。それに伴う唾液腺肥大も報告され、これは恐らく唾液腺管の基底膜変化あるいは他の組織病理学的変化に起因するものと考えられる。歯肉溝滲出液内糖濃度の上昇も報告されている。歯肉溝滲出液内の糖が歯垢内細菌叢を変化させ、歯周病およびう蝕の発生に関与することが示唆されている。更に多くの糖尿例は口腔を乾燥させ口腔乾燥症を起こしうる薬剤を服用している。口腔乾燥症はカンジダ症を惹き起こす *Candida albicans* の様な日和見感染の原因にもなりうる。管理の悪い糖尿例での口腔カンジダ症併発も報告されている。管理されていないあるいは管理の悪い糖尿病ではう蝕有病の上昇が人および動物で認められている。しかしながら多くの文献では、糖尿病の管理の良い例ではう蝕有病は低減するとされ、これは恐らく精白した炭水化物摂取の低減、血糖管理の奏効、および口腔衛生実施ならびに定期受診の遵守によるものと考えられる。

考えられ得る歯周病の寄与因子

多形核白血球の機能

歯肉および歯周の健康維持に関する多形核白血球(PMN)の役割に関する論文が多数報告されている。PMN機能の低下が糖尿例で認められている。この機能障害はPMNの化学走性、着生性、および貪食能の試験から判明している。PMN機能障害の研究より機能障害があると感染に対する宿主の抵抗機能低下が起こりうることが示されている。歯周炎の重症度は走化性の低下に相関し；重症の歯周炎併発糖尿例は軽症もしくは重症歯周炎併発非糖尿例あるいは軽度歯周炎併発糖尿例に比し、PMN走化性が低下していることが報告されている。更にPMN走化性低下は重症歯周病併発糖尿病家系で報告されており、これはPMN機能障害が遺伝性であることを示すものである。歯肉溝のPMN貪食能は末梢血のそれより

も低く、糖尿病の程度に関わらず歯周病部位より得たPMN貪食能は健常歯肉溝のPMNのそれより低いためPMNの局所的効果も考えられている。PMN機能障害は化学的に糖尿病を誘発したラットで検討されている。この系では化学走化性物質であるFMLPおよびカゼインを糖尿病誘発ラットおよび非糖尿病対照ラットの歯肉縁に外傷を起こすことなく塗布している。糖尿ラットでは4、14、および20日目のFMLPに対する歯肉溝PMNの走化性はそれぞれ45%、66%、および71%であった。糖尿管理を行わないラットのカゼインに対する20日間の走化性のピーク値は83%まで低下した。重要な点はインスリン処置したラットではその低下は34%であった事である。このようにラットではPMN機能はインスリン投与で回復し得る。

コラーゲン代謝と終末糖化生成物の増加

コラーゲンの産生、成熟、および恒常性は血糖値に影響されるようである。皮膚線維芽細胞による研究では高血糖下では細胞増殖ならびに成長の低下、コラーゲンの生成ならびにグリコサミノグリカンの低下が認められている。更に糖尿病例の歯肉線維芽細胞では非糖尿病例に比しコラーゲン産生も低いと報告されている。糖尿病誘発ラットでは骨基質である骨芽細胞産生抑制があり、歯肉および歯根膜線維芽細胞のコラーゲン産生の低下が報告されている。テトラサイクリンはラットでの糖尿病による抑制下の骨芽細胞および歯根膜線維芽細胞を改善させる。

糖尿病に伴うコラーゲン産生低下の所見に加え、動物での歯肉組織のコラーゲナーゼ活性の上昇が認められている。歯肉溝滲出液のコラーゲン分解酵素活性もまた糖尿病例で上昇しており；このコラーゲナーゼ活性上昇は好中球由来のものと考えられる。ストレプトゾートシンで糖尿病誘発させたラットでは無細菌下でコラーゲナーゼ活性の上昇が認められている。言換えると、これらの結果からコラーゲナーゼ活性上昇は細菌的因子ではなく、内因性因子によって起こることになる。興味ある事に糖尿病患者で見られる歯肉溝滲出液のコラーゲナーゼ活性の上昇はin vitroではテトラサイクリンにより抑制できる。

高血糖下では、コラーゲンを含む多数の蛋白が非酵素的に糖化され終末糖化生成物(AGE)が生成される。AGE生成は糖尿病合併症で中心的役割を演ずる。慢性高血糖症ではAGEが蓄積する。AGE生成は種々の細胞外機能に影響し、基質-基質および細胞-基質反応を変化させる。これらの変化が標的組織に有害的に作用し、特にそれはコラーゲンの安定性や血管形態に影響する。コラーゲン上のAGE生成はコラーゲン分子間の架橋が増加する。架橋形成されたコラーゲンは溶解性の低下と代謝回転の低下が顕著となる。これらの結果に相応して、糖尿病の歯肉コラーゲンの溶解性低下が認められる。インスリン治療によりこれらの溶解性低下は正常近くまで著明に回復する。

単球、マクロファージ、および内皮細胞はAGEに対する高親和性受容体を有する。AGEとのマクロファージや単球の受容体への結合により、細胞が過剰反応を呈して、インターロイキン-1(IL-1)、インスリン様成長因子、および腫瘍壊死因子(TNF) - α の分泌亢進が起こり得、内皮細胞との結合により前凝固状態が形成されて焦点的血栓形成および血管収縮

が起る。糖尿病例の単球はin vitroで非糖尿対照に比較して過剰なTNF - α 、IL - 1 β 、およびPGE2を産生する。臨床的には歯周炎合併糖尿病例は同程度の歯周炎を有する非糖尿対照に比し、歯肉溝滲出液中のIL - 1 β 、PGE2双方の濃度の有意な上昇が認められている。AGE介在の事象として網膜症、腎障害、神経障害、および粥腫硬化の様な糖尿病併発疾患の原因的貢献がある。またAGEは歯周内組織の変化にも関与するようでこれにより糖尿病管理の悪化とAGE起因性組織破壊が起る。

AGE産生により中等度の活性酸素産生が起る。AGEは糖尿病例の歯肉組織で検出され、非糖尿例に比しこれらの組織の酸化負荷の上昇が報告されている。この上昇した酸化負荷が原因となって糖尿病の合併症に良く見られる血管障害が起り得る。

糖尿病例での感染症

一般に受け入れられているが糖尿病例は非糖尿例よりも感染症に罹患しやすい。糖尿病例での同一感染症の重症度は非糖尿例よりも重いと考えられている。しかしながら、これらを支持する研究論文は今の所存在しない。糖尿病例の宿主防衛細胞(特にPMN)のin vitroの研究では抵抗機能の低下が見られる。前述したように、動物糖尿病モデルでの(ストレプトゾートシン誘発)PMN検討ではインスリン投与による機能障害の回復が見られる。急性感染症ではインスリン耐性が見られる。これは糖尿病の有無に関係なく即ち非糖尿病でも見られ、急性感染症でのインスリン耐性の程度は様々である。糖負荷後の高血糖症および高インスリン血症はインスリン耐性の顕著な所見である。感染症消失後でも非糖尿例でのインスリン耐性は1~3週間は顕著に残存する。感染症に起因したインスリン耐性に対する分子レベルの研究では明らかに解明されていない。

血管変性も糖尿病例でよく認められる。基底膜(BM)の蛋白が高血糖下で糖化され、肥厚し、物性に変化をきたす。糖尿病例の基底膜、基底膜内コラーゲン繊維、および腫大した内皮細胞の破壊同様、歯肉毛細管の基底膜肥厚が認められる。これらの変化により酸素拡散、不要代謝産物の排除、PMN遊走、および抗体を含む血清因子の拡散面で障害が起ることが仮定される。他方糖尿病例の歯肉毛細血管基底膜の肥厚は認められないとの報告もある。PMN機能障害、インスリン耐性の誘導(あるいは糖尿病例でのインスリン耐性の憎悪)、および血管変化これら全てが感染への寄与因子となる。

大切な事は血糖を管理することでこれらの因子をある程度抑え得ることが可能で感染症の有無の密な追跡が望まれる。

創傷治癒

糖尿病例の易感染性創傷の機構は不明である。易感染性に関与する細胞活性の変化がまた創傷治癒に関与するものと考えられる。更に糖尿病例での線維芽細胞によるコラーゲン生成低下およびコラーゲナーゼ活性の上昇が創傷治癒に関与する。創傷辺縁部に存在するコラーゲンの糖化により溶解性低下が起り、創傷部の回復を遅延させる。更にコラーゲナーゼ活性上昇により新生コラーゲンの変性即ち架橋コラーゲンの減少により更に創傷治癒を遅らす事になる。

糖尿病では創傷治癒に対する後期炎症反応の変化が報告されている。ストレプトゾートシン誘発糖尿病マウスと対照マウスでは細胞遊走(PMN)とサイトカイン濃度(TNF- α とIL-6)に有意の差が認められる。初日と3日目には差は認められないものの、7日目には腫瘍壊死因子は両群間に差は認めないが、PMN数増加が糖尿マウスでは認められず($P<0.05$ 対正常マウス)、IL-6濃度は糖尿マウスで低下していた($P<0.05$ 対正常マウス)。

創傷治癒モデルで結合組織反応が検討されている。正常対照、遺伝性糖尿ラット、ストレプトゾートシン誘発糖尿ラットの3群で皮膚創傷治癒の比較が行われたものである。糖尿ラット全てに対してインスリンの連日投与が行われた。生体物理的に背部皮膚断面の強度、粘性、および伸縮性を創傷作成後1および3週後に検討したものである。正常対照ではこの3項目で何れも最強で、遺伝性糖尿ラットでは強度ならびに伸縮性が最低であった。ストレプトゾートシン誘発糖尿ラットの3項目評価は両群の中間の値であった。

糖尿病例の血小板の分裂能は非糖尿例に対して低下しており；血小板で誘発した線維芽細胞増殖も有意に低下していた。分裂能低下と創傷部強度の脆弱性との相関は検討されていないが相関するものとも考えられる。

細菌群叢

糖尿誘発ラットでは歯肉縁下細菌が歯周病を起こす細菌叢へと変化し、特にそれらはグラム陰性杆菌で歯周ポケットに沿って繊維状に入り込む。糖尿病例の長期観察試験では歯周の衛生を維持する連鎖球菌の占める割合が血糖管理が良くなると増加している。

1試験によれば若い1型DM例 *Capnocytophaga* 属優位菌叢の割合は培養可能菌叢の平均24%であるという。

歯肉縁下菌叢培養で *Actinobacillus actinomycetemcomitans* が歯周炎を伴う糖尿病例9例中3例に認められているが歯肉炎あるいは歯周病のない例には認められていない。黒色沈着の原因となるグラム陰性 *Bacteroides* および *Fusobacterium* 属は歯周からはあまり検出できない。その後の多数の研究では *Capnocytophaga* 属優位のものを歯周病併発1型糖尿病例では認めていない。

歯周病併発2型糖尿病例の細菌叢は成人の慢性歯周炎で見られるものと同様である。

Prevotella intermedia, *Campylobacter rectus*, および *Porphyromonas gingivalis* が2型糖尿病の歯肉下歯垢での3大優勢細菌である。2型DM例の培養可能細菌叢ではこの3種が67~88%に認められる。

免疫蛍光顕微鏡による検討では *A. actinomycetemcomitans* が2型DM例16例中2例に認められているが割合は少ない。

1型DM例の歯周病併発例に *Prevotella intermedia* に多いとの報告もある。 *A.*

actinomycetemcomitans および *Porphyromonas gingivalis* を検出する割合は成人の慢性歯周炎のそれと同じである。小児1型DM例とその同胞の非糖尿例との間には歯肉下細菌叢に差を認めないとの報告がある。

歯科治療

一般的考慮

全ての患者同様DM例の初期歯科治療は急性口腔感染症の治療に向けられるべきである。同時に患者の担当内科医との連絡を取る事により血糖管理計画が可能となる。歯周状態の内科医への報告も重要でこれは進行性歯周病を含め感染症の存在はインスリン耐性を誘導し糖尿病の悪化を来たすためである。時には口腔感染症が糖尿病例を瀕死状態に追い遣ることもある。

歯周病があると血糖管理が悪くなり得る。1つの長期観察試験では、観察時に2型DM例に重症の歯周病があるとその軽症例よりも血糖管理が有意に悪くなると報告されている。重症の歯周感染もまた小血管・大血管に糖尿病による併発症を誘発し得る。1つの患者対照研究では重症歯周炎合併糖尿病39例と同数例の歯肉炎あるいは軽症歯周炎合併糖尿病例を比較検討している。1～11年経過観察中に観察開始時重症歯周炎を合併した群では対照群よりも蛋白尿および卒中、一過性虚血発作、狭心症、心筋梗塞、心不全、および間歇跛行のような心血管疾患が多く見られている。

比較対照試験を含め幾つかの研究から、物理的治療にテトラサイクリン経口投与の併用による歯周感染症治療で血糖管理の向上の可能性を示唆している。歯周炎の軽減と臨床症状の改善に伴い、糖化ヘモグロビン値は有意に低下している。この有効性は相対的に重症の歯周炎を伴った血糖管理の悪い例で顕著のようである。歯周治療後に1型DM例の数例はインスリン必要量も減少しているようである。抗生剤投与をせず歯垢除去とルートプレーニングを行った1研究では血糖管理上の効果は得られてはいない。

非観血的歯周治療で短期の血糖管理の向上が得られた例では非糖尿病例に対する歯周治療効果は同様である。同様な改善が歯周ポケットの深さ、アタッチメント、および歯肉縁下細菌叢でも示されている。歯周治療により多くの糖尿病例で臨床症状の改善が急速に見られ得るが、血糖管理が悪い例では深い歯周ポケットの再発がより早く起こり遠隔成績も悪い。通常の特症療法に非観血的治療および手術を併用した5年後の成績でも糖尿病例での同一部位のアタッチメントの改善、喪失、あるいは不変例が見られる。この研究での多くの糖尿病例は糖化ヘモグロビン値が良～中等度に管理されていると判断される例である。

治療開始時期

管理の良い糖尿病例の通常歯科治療は非糖尿病例のそれと同様に実施しうる。処置は可能な限り短時間で、外傷を起こすことなく、負荷がかからない事が望まれる。局麻作用を増強するため血管収縮剤を局麻剤に配合する事も可能である。

薬剤処方時患者への薬剤説明を行ない、歯科処置期間中は食事療法ならびに自己血糖測定は引き続き継続させる。受診日の朝食は通常のを摂らせ低血糖を防止する。

早朝受診が適切であることが多く、これは血中コルチコステロイド濃度が早朝は上昇していて負荷の掛かる処置により耐えられる可能性があるからである。負荷の可能性のある処置に対して意識下鎮静を行う場合あるいは侵襲の強い処置を計画した場合には朝食や特定食品を摂らせない事もあり得、また特定注意事項を指示する事も必要となることもある。

多くの歯科処置ではインスリンや経口薬の投与・服薬内容変更は必要としない。負荷のかかる処置あるいは処置時間が長い場合、担当内科医への照会の上で投与・服薬内容の変更もあり得る。

2型DM例に対し処置日に糖尿病用薬を服薬させずあるいは減量させて翌日から元の量に戻す事もある。インスリン投与例では投与時間、投与量、あるいはインスリンの剤型の変更が妥当な場合もある。処置日には患者に対して処置前のインスリン注射を控えさせたりあるいは減量させたりする場合もある。治療後通常の食事が摂れると仮定した場合、処置後のインスリン注射は定量を定められた間隔で注射し得る。処置後通常の食事が摂れない場合は長時間作用型インスリンあるいは経口糖尿病用薬の必要性も生じ得る。流動食のあるいは柔らかい補充食品が役立つ事もある。

歯周病専門医にとり患者の薬物療法および食事療法について知る事は重要である。多くの例に対し、インスリン作用が最も高い時間帯を避けるように処置開始時間を適切に設定しうる。多くの場合特に連日複数回のインスリン注射を行っている例では歯周治療時がインスリン作用ピーク時と重なり合う事があり得る。歯周病専門医は歯科処置中の低血糖が起り得ることを認識しそのような場合の対処の準備が必要である。

抗生剤投与

糖尿病例に対する抗生剤投与は通常歯科処置には必ずしも必要とはしないが、口腔感染症が明らかで宿主抵抗機能の低下および創傷治癒回復遅延が考えられる糖尿病例では投与適応もあり得る。抗生剤の必要性は患者の血糖管理状況で異なる場合もあるが、抗生剤の種類、用量及び投与経路の選定は通常非糖尿病例の場合と同様である。

物理的デブリドマンとテトラサイクリン経口投与との併用により物理的デブリドマン単独施行の場合より血糖管理の向上が見られる例もある。テトラサイクリンの適応がある場合でも、腎障害の可能性あるいは重症とは考えられない腎障害が推定される場合は、ドキシサイクリンが腎で代謝されないためドキシサイクリンを用いる歯周病専門医もいる。

救急処置

多くの場合、糖尿病患者は血糖管理状況を知っている。歯周病専門医には患者にその管理状況を聞き出すことが望まれる。また歯科医療チームはかかりつけ内科医の処方した緊急時の服用薬のあり場所を見極めておく事が望ましい。処置中の血糖測定が必要となるため自己血糖測定器を歯科診療に持ち込む事を望む患者もいる。患者が進んで歯科チームに血糖管理に関する懸念事項を話せるような配慮が望まれる。患者の内科医への照会事項としては糖尿の緊急事態時の対処法がある。

最も想定されうる歯科診療時の緊急状態として低血糖とインスリンショックが挙げられる。インスリンショックはインスリン注射を行っている患者の過度な運動、負荷、インスリンの過剰投与、あるいは不適切な食事内容によって顕在化する。一方低血糖の徴候および症状は通常血糖値が60 mg/dl 以下になると起こるがそれよりも血糖値が高い場合でも急に血

糖値の上昇(管理が悪い)や下降が起こると症状が出現し得る。患者の処置前自己血糖測定値が低血糖防止に役立つ。処置前の患者の血糖値が正常域下限(約70・80 mg/dl)に近いかそれよりも下回る場合には処置前に少量の炭水化物を経口摂取させると良い。初期の低血糖の徴候および症状として精神錯乱、突然の情緒変化、および無気力があり、続いて頻脈、嘔気、冷汗を伴う皮膚冷感、空腹感、胃運動能の亢進、および奇異行動が出現する。未治療により血圧低下、低体温、および意識喪失も起こりうる。重症例では痙攣が生じ致死もありうる。徴候は急速に進展するので可及的速やかな治療を必要とする。早期処置として少なくとも15g相当の炭水化物摂取で例としてオレンジジュース、ソフトドリンク、あるいは飴がある。静脈確保ができる場合は50%グルコース溶液10-20mlの静注もありうる。通常患者は5-10分以内に回復し始める。この状態下では患者が安定するまで継続観察し患者のかかりつけ内科医に連絡する。患者が反応しない場合は救急車を配備して病院の救急救命室に搬送する。また重症の低血糖の治療としてはグルカゴンの静注、筋注、皮下注が同程度に有効である。グルカゴンはグリコーゲンを分解して糖生成を促進させるが効果は一過性で、理由は反応が肝グリコーゲン依存のためである。意識喪失例にたいして意識回復時ブドウ糖を経口投与し低血糖再発を防止する。更にグルカゴンには心筋変力性(これにより虚血が起こる)があるので注意が必要である。

200 mg/dl以上の血糖値が長時間続くと糖尿病クリーゼが起こりうる。高血糖が長期間持続すると次第に高血糖クリーゼとなるが歯科治療の場では稀である。1型糖尿病例では糖尿病性ケトアシドーシスも起こり得る。これは血糖管理が行われていない例に起こる。終末期ではアシドーシスが起これ、これを発症すると頻呼吸や深い呼吸および皮膚温上昇を伴う皮膚乾燥を合併した失見当識が起こり得る。アセトン臭のある呼吸も認められる。2型糖尿病例ではケトアシドーシスになりにくい、高血糖が長期に亘ると高浸透圧性非ケトン性アシドーシスが起これ得る。この状態では血中ケトン体は存在しない。ケトアシドーシスおよび高浸透圧性非ケトン性アシドーシスのいずれでも適性治療が行われないと重症の低血圧および意識喪失が出現するので意識のあるうちに病院への搬送が望まれる。意識喪失した例に対し気道確保と100%酸素吸入、これに血管破壊防止上頸静脈的に補液を投与する基礎救命支援による管理が必要となる。この状態に至った例に対しては病院での血清電解質および血糖値測定を行う前にインスリンは投与しない。インスリンショック例よりも回復は通常遅い。

失見当識あるいは意識喪失の糖尿病患者での低血糖と高血糖の識別は不可能な場合がある。低血糖の場合はより早く致死的状态に陥り易いため、このような例では低血糖の治療から開始するのが望まれる。不適格な診断が下された場合(高血糖を低血糖と判断)、低血糖に対する治療もしくはブドウ糖によるインスリンショック治療は高血糖を著しく悪化させる事はない様である。患者自己血糖測定器を用いての経過観察により低血糖と高血糖は判別し得るし、低血糖クリーゼからの回復度の評価にも使用可能である。

要約

糖尿病は口腔を含め全身的な組織に障害を起こす。研究成績より、糖尿病特に血糖管理の悪い糖尿病は歯周炎罹患のリスクを増大させる。正確な機構は解明されていないが、糖尿病による宿主防御および正常組織恒常性の変化がその主たる原因と考えられる。成績から示されるように歯周感染と歯周治療が血糖管理に影響する。糖尿病と歯周疾患の相互反応に関する正確な経路説明に関しては更に研究が必要である。

糖尿病治療の進歩には糖尿病例治療に用いられる種々の治療方法を歯周病専門医がもっと認識する事が必要である。経口薬とインスリンによる強化療法で糖尿病の主たる併発疾患の長期間抑制する事は可能であるが、これらの治療は歯科診療上、医科的救急処置特に低血糖例に対する救急処置を必要とする機会も増加している。糖尿病例に用いられる種々薬剤、血糖測定器、および器具を熟知する事により併発疾患出現を最小に抑えた適切な歯周治療ができる。

48. Periodontal regeneration

歯周再生

American Academy of Periodontology, *J Periodontol* 2005;76:1601-1622

<http://www.perio.org/resources-products/pdf/50-regeneration.pdf>

推奨要旨

定義

再生とは喪失あるいは損傷した部位の再生産あるいは再構築で、これに対して修復とは完全には保存や機能を発揮しない組織による損傷部の回復である。歯周再生とは歯の周囲組織の組織的再生でこれには歯槽骨、歯根膜、および罹患歯根のセメント質を含む。新付着とは歯根付着部周囲部組織の元々の欠損部に対する結合組織あるいは上皮による統合である。新付着は上皮付着そしてまたは結合組織の適応あるいは付着でこれには新たなセメント質新生を含む。これは歯根部上皮および結合組織の再統合である再付着とは区別する。Bone fillとは治療した歯周欠陥の骨組織の再生である。Bone fillは新生した歯根膜あるいは結合組織付着の組織学的証明の有無を問うものではない。それ故open probing clinical attachmentという言葉は再成処置後の再手術で見られる組織を言う。しかしながらこの言葉は開放下ではこの新付着は起こらないため通常使用されない。組織再生誘導(GTR)とは組織分化反応を介して生ずる歯周構造喪失部の再生処置である。この言葉は主として歯周付着部の再生に用いられる。延伸ポリテトラフルオロエチレン(ePTFE)、ポリグラクチン、ポリ乳酸、硫酸カルシウム、およびコラーゲンの遮蔽膜を用いる事は上皮侵入を排除し再生妨害する歯根からの歯肉上皮および歯肉真皮侵入の防止を期すものである。

生物学的基盤

従来の歯周手術(観血的デブリドマンと切除術)は有効的な歯周病の治療ならびに進行抑制法として確立されたものである。従来の治療法とは異なり歯槽骨および歯支持構造の再生に関するものが報告されてきている。この方法は長径接合部の結合組織の付着や形成に関するものである。

歯周再生療法はセメント質、歯根膜、および歯槽骨の再生を介した歯周の欠損部および機能を有する付着物の保存を目指すものである。1976年にMelcherは歯周組織の結合組織を4区分した区画化を報告し、その内訳は歯肉基底膜(歯肉真皮)、歯根膜(PDL)、セメント質、および歯槽骨である。GTRの原則は創部からの歯肉結合組織細胞の排除と上皮増殖の防止である。この処置により創部での歯根膜、骨細胞、およびセメント芽細胞の再生が最初に可能となる。早期の再生の試みは歯間の表皮剥落/骨縁に対する技法、術部被覆のための歯肉移植、および歯冠周囲フラップである。GTR法はそれから開発され、この方法は遮蔽膜を用いる事により歯周創部に入り込む細胞/組織制御を介した上皮細胞の排除、間隙維持、

および凝固の安定化が可能となる。この項は創傷治癒の原則と歯周再生に関与する細胞に関する現存する研究成績について触れる。

創傷治癒の原則

歯周創部の治癒に関わる細胞や分子の反応過程は他の部の創傷と同様であるが、歯周創傷治癒の場合はそれが複雑なことが相違点である。動物の歯周術創に関する研究から、他の術創と同じ治癒過程が見られ、根面とフラップ縁間のフィブリン凝固形成、続いて起こる根面に付着する結合組織基質によるフィブリン凝固の置換がある。またフィブリン架橋が維持された場合に根面への新生結合組織付着形成も報告されている。フィブリン架橋が切れると結合組織性付着境界が起こる。この再生障害はフィブリン凝固の抗張力が上回り亀裂が入ると起こりうることが報告されている。予定再生部に直接隣接した部分の創傷縁フラップの可動性がこの亀裂形成の原因のようである。

一方歯周術創は他の術創と異なり独特の過程があることが示唆されている。多種の特定細胞集合による付着結合体の形成、基質・細胞間の反応、種々の細菌叢、および血行支配の無い歯表面の様な因子が歯周再生過程を複雑にしている。歯周創傷治癒過程に関与する特異因子の究明によりGTR処置の結果予測が可能となろう。

再生細胞の由来

GTR法における再生起点細胞の探索のため、初期の研究で罹患した歯根の骨あるいは歯肉結合組織への移植が行われた。これらは再生過程でのこれらの組織の反応を見たものである。骨でも歯肉結合組織でも歯根上への新しい結合組織の付着の誘導は認められなかった。それどころか歯根吸収と骨性癒着が見られた。これらから骨および結合組織の細胞は再生能を持たない事を示唆した。しかしながら以降の研究では骨および歯肉結合組織の再生過程への関与の可能性が報告されている。

上皮の再生に関与する因子ならびに細胞に対する理解が深まったものの、歯根膜細胞・骨芽細胞・歯根表面細胞および血管周囲細胞の機能と相対的貢献に関してはまだ完全には解明されていない。再生環境下では歯根膜細胞が骨芽細胞あるいはセメント芽細胞として機能し得る事を示唆する研究も幾つかある。また歯根膜細胞が鈣質形成の調整因子／抑制因子として機能し再生環境下での骨性癒着を防止し得るとの報告もある。歯根膜細胞には明らかな亜型があってそれぞれは鈣質化組織形成の抑制あるいは促進に関与するとの報告もある。実際in vivoおよびin vitro試験では歯根膜細胞ではなく骨芽細胞がセメント質様物質形成を誘導するとの報告もある。他のin vivoおよびin vitro試験では、歯根膜細胞での骨芽的機能の低下も報告されている。これらの報告に対し、歯根膜細胞の典型的な骨芽細胞的側面の報告もある。そのような差異に対する現状説明としては、歯根膜細胞の異種起源性、in vitro試験環境の相違、in vitro試験に用いられた歯根膜細胞の特定性質の欠損が挙げられる。現状解釈では再生は骨および歯根膜細胞に由来し、主たる物は歯根膜細胞ということのようである。

骨移植

自家移植、同種移植、異種移植、および人工(骨)移植の様な骨移植が欠陥歯周骨の矯正法に広く使用されている。系統的文献精査より観血的デブリドマンのみよりも骨移植を併施したほうが欠陥歯周骨に対する臨床効果が良いことが判明している。骨内欠陥部に対する治療に関し、メタ・アナリシスより次のことが言える：骨移植は骨の質を高め、歯槽骨吸収を抑制し、歯に対する歯肉付着を増加させ、開放歯周デブリドマンのみの場合と比較すると歯周ポケット深度を低減する。歯根分岐部欠陥の矯正としての骨移植の価値は検討の余地がある。にもかかわらず人に対するClass IIの分岐部病変の治療として骨移植を用いた15の比較対照試験よりその臨床的有効性が示されている。

自家移植、口腔内と口腔外骨使用

骨形成作用を期して口腔内外の骨の自家移植が歯周治療に用いられる。分岐部、裂開部、および骨内の病変部への骨髄付着腸骨海綿骨自家移植を行った例の症例報告が数報あり成功している。1つの多数の症例報告では3.3~3.6mm骨内病変部に対する骨移植で歯槽骨頂高の2.5mm増加が得られている。歯槽骨頂の切痕による治療部の組織学的評価では歯槽骨頂上の骨形成があり歯周再生が強く示唆されている。腸骨移植は新鮮もしくは凍結のものを用いている。新鮮骨移植の随件事象として歯根吸収も起こりうる。骨髄付着腸骨海綿骨自家移植を行った症例報告ではbone fillとある程度の再生が認められるようである。しかしながら移植骨片を得るのが難しく新鮮骨移植による歯根吸収の可能性があるためこれらの適応は限定される。

骨髄付着口腔海綿骨移植片は通常上顎隆起あるいはhealing extracricion siteより得る。治療経験による口腔内骨移植片を用いた骨移植の多数例の症例報告では腸骨移植と同様なbone fillが報告されている。平均bone fill は3.4mmであり、初期欠陥部の50%を超えるbone fillが見られている。比較対照試験報告では口腔内骨移植片による自家移植では軽度(1.2mm)のbone fill が報告されている。他の症例報告では骨皮質片および骨凝固物もしくは骨混入片を用いてのbone fill が認められている。口腔内骨移植片による自家移植の症例報告中には組織学的評価が含まれる。著者により自家移植後の再生および新生結合組織付着の組織学的所見が示されている。他の報告では骨移植後治癒部の組織学的所見による新生歯槽骨と歯根表面間の上皮性付着と結合組織性付着境界部の存在が示されている。報告論文より再生処置後の臨床的bone fillは必ずしも組織学的再生を意味するものでないことが判明している。

同種移植

組織銀行には数種の同種骨移植片が用意されている。これには骨髄付腸骨海綿骨、凍乾した同種骨、および脱灰した凍乾品の同種骨がある。歯周再生における同種骨移植の役割は本学会の別の意見書で扱っておりまたその系統的文献精査もReynolds らにより行われている。それゆえ本項ではこれに関しては簡略して述べる。

比較対照試験による凍乾同種骨(FDBA)を用いた歯周欠陥治療では1.3~2.6mmのbone fill

が認められている。若年性歯周炎例に対し凍乾同種骨移植とテトラサイクリンの併用により骨内欠陥部に対する良好な治療効果が得られている。皮質脱灰凍乾同種骨(DFDBA)を人に使用した例ではFDBAを用いた場合と同等なbone fillが得られ歯槽骨頂高の1.2~0.9mmの増加が見られている。最近の系統的文献精査では開放歯周デブリドマンに比し、DFDBAによる骨移植ではbone fillの有意な増加が得られるとされている。組織学的対照として歯根切痕を歯石内に入れたものとの組織学的比較対照試験ではDFDBAによる歯周再生が認められている。同種骨移植による再生はその処置を行わない対照に対して再生度は有意に高いことが示されている。脱灰凍乾海綿骨を用いた骨移植ではbone fillは少なく平均1.4mmである。この差異は骨誘導蛋白含有量の違いあるいは治療方法の相違に因ると考えられる。同種骨素材の処置の相違、同一素材間および違った素材間の生物活性の相違はあるが、DFDBAは歯周骨再生の1つの治療法である。特定年齢層の骨、そしてまたは骨疾患のない骨、そしてまたは新鮮骨の使用、および販売前の誘導能に関する検査方法の開発をも含む銀行骨に対するより厳しい標準・規格作成により臨床効果の均一性および信頼性が得られるものと推定する。

骨原性活性を有する特定分子(化合物)も見出されている。これらの分子の到達やウイルスへの組み込みに関する研究も進んでいる。人の骨に関する種々の生物活性の検討も行われている。これらの研究の発展により適性到達法を用いた遺伝子組替骨誘導因子による再生治療の開発に焦点を当てた研究も増加してきている。

人工骨移植

人工骨移植は合成骨あるいは不活性異物の(骨)組織への植え込みである。現在6種の人口骨が市販されており、それらは無孔性ハイドロキシアパタイト(HA)、ハイドロキシアパタイトセメント、多孔性ハイドロキシアパタイト(replamineform)、3硫酸カルシウム・多孔性ハイドロキシアパタイト、PMMAとHEMAとのポリマー(a calcium layered polymer of polymethylmethacrylate and hydroxyethylmethacrylate)、およびbioactive glassである。多孔性・無孔性HA およびPMMAとHEMAとのポリマーは非吸収性で3硫酸カルシウム・多孔性ハイドロキシアパタイトおよびbioactive glass は吸収性であるとされる。多孔性および無孔性の物質を用いた比較対照臨床試験では、移植群が対照群である非移植群に対し臨床効果が有意に優れたと報告している。欠陥部閉鎖は移植群で1.6mm~0.7mmであり非移植群のそれは0.5mm~0.7mmである。無孔性ハイドロキシアパタイトの骨内移植の5年間の追跡では持続的安定性が確認されている。

3硫酸カルシウム塩移植の症例報告でも欠陥部閉鎖が可能と報告されている。PMMAとHEMAとのポリマーの欠陥部移植でも対照である非移植群に比し有意な臨床的改善が認められている。移植群では著明な効果が得られるようであるがその効果にはバラツキが見られるようである。

歯周病に対する人工骨を用いた移植の臨床効果は有望のようであるが、組織学的にはその移植物は結合組織で囲まれる傾向があり、骨形成はほんの僅かであるか全く無いものであ