

影響を解析する目的に、抗リン酸化 SMAD2/3 抗体、抗マトリックスメタロプロテアーゼ (MMP) -9 抗体を用いた免疫染色にて評価した。

(倫理面への配慮)

本動物実験は、東京理科大学動物実験委員会の承認を得た上で行われた。

C. 研究結果

(1) マルフアンモデル動物の歯根膜の組織学的評価

ヘマトキシリンエオジン染色の結果、マルファンモデル動物の歯根膜では、野生型と比較して組織の脆弱化が観察された。また、抗 fibrillin-1 抗体を用いた免疫染色の結果、マイクロフィブリルの断裂化が引き起こされていた。この結果より、マルファン症候群では歯根膜の機能低下が引き起こされている事が判明した。

(2) 歯根膜創傷治癒に及ぼす影響

歯根膜損傷モデルで創傷治癒効果を解析した結果、通常では1週間で歯根膜は治癒することが判明した。しかしマルファンモデル動物の歯根膜に損傷を与えた結果、3週間後においても創傷治癒不全が引き起こされることが観察された。創傷治癒過程における fibrillin-1 の発現を免疫染色で観察した結果、創傷治癒に伴い fibrillin-1 の発現が上昇することが判明した。

(3) TGF- β シグナルに及ぼす影響

また創傷治癒に関わる TGF- β シグナルに及ぼす影響を調べた結果、歯根膜創傷治癒初期過程では、リン酸化 SMAD2/3 の活性化と、

それに伴い MMP-9 の発現上昇が観察された。しかしこれらの発現は、創傷治癒後期では、これらの発現は低下した。一方、マルファンモデル動物は、歯根膜損傷治癒モデルにおいてリン酸化 SMAD2/3、MMP-9 の発現は維持されており、組織破壊の亢進が確認された。

D. 考察

本研究結果により、マルファンモデル動物において、歯根膜の機能低下を引き起こしていることが判明した。また、損傷モデルによりマイクロフィブリルは創傷治癒に重要な役割を果たしている可能性が示された。そのためマルファンモデル動物では、fibrillin-1 を十分に発現できないため、創傷治癒不全を引き起こしていることが考えられた。

今後のマルファンモデル動物が、早期発症型侵襲性歯周炎の原因になるか否かを明らかにするためには、同マウスを用いて歯周病を発症させるモデルの開発が必要になる。そして同モデルを用いて fibrillin-1 不足に対する新規治療技術の開発する必要性が考えられた。

E. 結論

マルファンモデル動物を用いて、fibrillin-1 の発現低下により歯根膜の機能低下が起こることと、創傷治癒不全を引き起こすことが確認された。これらの結果より、マルファン症候群は早期発症型侵襲性歯周炎の原因になる可能性が示された。また同モデル動物は、早期発症型歯周炎の治療モデルとして有用である事も示された。

G. 研究発表

論文発表

1. A.Matsumoto, H. Harada, M.Saito, A. Taniguchi Induction of enamel matrix protein expression in an ameloblast cell line co-cultured with a mesenchymal cell line in vitro. 2010, In Vitro Cell Dev Biol Anim. in press
2. M.Saito, T. Tsuji “Tooth regeneration therapy” as a next generation of regenerative medicine. 2010, Quint. International., in press
3. G.Ganburged ,N. Suda, M.Saito, Y.Yamazaki, K.Isokawa, K.Moriyama. Dilated capillaries, disorganized collagen fibers and differential gene expression in periodontal ligaments of hypomorphic fibrillin-1 mice. 2010, Cell Tissue Res.Sep;341(3):381-95.

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得
該当なし
2. 実用新案登録
該当なし
3. その他
該当なし

〔Ⅲ〕 研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
北村正博 村上伸也	歯周病と全身疾患	大畑秀穂	医学のあゆみ	医歯薬出版株式会社	東京都文京区本駒込1-7-10	2010	232 : 161-166
北村正博	歯周組織再生療法を理解しよう	社団法人大阪府歯科衛生士会	大阪府歯科衛生士会 学術誌	社団法人大阪府歯科衛生士会	大阪市浪速区元町1-11-16	2011	9-12
北村正博 村上伸也	口腔疾患と全身とのかわり	社団法人日本薬学会	ファルマシア	社団法人日本薬学会	東京都港区渋谷2-12-15	2010	923-927

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
山田 聡	ヒト歯根膜遺伝子発現プロファイルより見出された歯根膜特異的分子PLAP-1の解析	大阪大学歯学雑誌	55	1号7-10	2010
Komoda H, Okura H, C.M. Lee, Sougawa N, Iwayama T, Hashikawa T, Saga A, Yamamoto-Kakuta A, Ichinose A, Murakami S, Sawa Y, Matsuyama A	Reduction of N-glycolylneuraminic acid xenoantigen on human adipose tissue-derived stromal cells/mesenchymal stem cells leads to safer and more useful cell sources for various stem cell therapies.	Tissue Eng Part A	16	1143-1155	2010
Yanagita M, Kojima Y, Kawahara T, Kajikawa T, Oohara H, Takedachi M, Yamada S, Murakami S	Suppressive effects of nicotine on the cytodifferentiation of murine periodontal ligament cells.	Oral Diseases	16	812-817	2010
Fujihara C, Yamada S, Ozaki N, Takeshita N, Kawakami H, Takano-Yamamoto T, Murakami S	Role of Mechanical stress-induced glutamate signaling-associated molecules in cytodifferentiation of periodontal ligament cells.	J Biol Chem	285	28286-28297	2010

Shimabukuro Y, Terashima H, Takeuchi M, Maeda K, Nakamura T, Sawada K, Kobashi M, Awata T, Oohara H, Kawahara T, Iwayama T, Hashikawa T, Yanagita M, <u>Yamada S</u> , <u>Murakami S</u>	Fibroblast growth factor-2 stimulates directed migration of periodontal ligament cells via PI3/Akt signaling and CD44/hyaluronan interaction.	J. Cell. Physiol	226	809-821	2010
Anzai J, <u>Kitamura M</u> , Nozaki T, Nagayasu T, Terashima A, Asano T, <u>Murakami S</u>	Effects of concomitant use of fibroblast growth factor (FGF)-2 with beta-tricalcium phosphate (β -TCP) on the beagle dog 1-wall periodontal defect model	Biochem. Biophys. Res. Commun	16	345-50	2010
<u>Murakami S</u>	Periodontal Tissue Regeneration by signaling molecule(s)- What role does basic fibroblast growth factor (FGF-2) have in periodontal therapy?	Periodontology 2000	56	188 - 208	2011
<u>Kitamura M</u> , Akamatsu M, Machigashira M, Hara Y, Sakagami R, Hirofujii T, Hamachi T, Maeda K, Yokota M, Kido J, Nagata T, Kurihara H, Takashiba S, Shibutani T, Fukuda M, Noguchi T, Yamazaki K, Yoshie H, Ioroi K, Arai T, Nakagawa T, Itoko K, Oda S, Izumi Y, Ogata Y, <u>Yamada S</u> , Shimauchi H, Kunimatsu K, Kawanami M, Fujii T, Furuichi Y, Furuuchi T, Sano T, Imai E, Omae M, <u>Yamada S</u> , Watanuki M, <u>Murakami S</u>	FGF-2 stimulates periodontal regeneration: Results of a multi-center randomized clinical trial	J Dent Res	90	35-40	2010

Toyoda M, Yamazaki-Inoue M, Itakura Y, Kuno A, Ogawa T, Yamada M, Akutsu H, Takahashi Y, Kanzaki S, Narimatsu H, Hirabayashi J, Umezawa A.	Lectin microarray analysis of pluripotent and multipotent stem cells.	Genes Cells.	16(1)	1-11	2011
Nishino K, Toyoda M, Yamazaki-Inoue M, Makino H, Fukawatase Y, Chikazawa E, Takahashi Y, Miyagawa Y, Okita H, Kiyokawa N, Akutsu H, Umezawa A.	Defining hypomethylated regions of stem cell-specific promoters in human iPS cells derived from extra-embryonic amnions and lung fibroblasts.	PLos One	5(9)	e13017	2010
Matsumoto A, Harada H, Saito M, Taniguchi A.	Induction of enamel matrix protein expression in an ameloblast cell line co-cultured with a mesenchymal cell line in vitro	In Vitro Cell Dev Biol Anim	in press	in press	2010
Saito M, Tsuji T.	"Tooth regeneration therapy" as a next generation of regenerative medicine.	Quint. Internat	in press	in press	2010
Ganburged G, Suda N, Saito M, Yamazaki Y, Isokawa K, Moriyama K.	Dilated capillaries, disorganized collagen fibers and differential gene expression in periodontal ligaments of hypomorphic fibrillin-1 mice.	Cell Tissue Res	341(3)	381-395	2010

〔Ⅳ〕 研究成果の刊行物・別刷

はじめに

Introduction



村上伸也

Shinya MURAKAMI

大阪大学大学院歯学研究科 口腔分子免疫制御学講座 歯周病分子病態学 歯周病診断制御学

歯科における二大疾患は、う蝕と歯周病である。これらの疾患が慢性感染病巣として遠隔の組織・臓器に影響を及ぼす可能性(歯性病巣感染)については、20世紀初頭にすでに指摘されていたといわれている。しかし、十分な科学的エビデンスが得られないまま、その関連性の真偽に関しては放置されることとなった。そしていま、歯周病と全身疾患・全身状態との関連にあらたに科学のメスが入られている。この学問領域は Periodontal Medicine (歯周医学)とよばれ、歯周病菌による感染症の観点や、歯周組織に惹起される慢性炎症巣という観点から、多くの科学者が基礎研究・疫学研究を精力的に展開している。

歯周病と全身疾患の関連がアメリカの学会などを中心に報告されるようになると、『USA Today』の紙上で、「Floss or Die(フロスをするか死を選ぶか)」とセンセーショナルな言葉でメッセージが発せられた。また、2006年9月には『Wall Street Journal』の紙上において、「Health Plans Expand Dental Benefits(生活習慣病等への医療費支出抑制を期待し、全米大手の健康保険会社が歯周病治療に対する補償範囲を拡大した)」とのニュースを伝えている。このように、一般国民に歯周病と全身疾患の関連が周知されることとなった。

一方、これらを契機として、より大規模で慎重な疫学調査やメタ解析なども行われるようになり、それまでなされてきた一部の報告に関して証拠不十分とする反論も報告されてきているのも事実である。すなわち、歯周病と全身疾患・全身状態との関連をいま一度慎重に再評価しようとしているのが、いまの世界の実情ではなかろうか。このような状況を受け、NPO 法人日本歯周病学会はエビデンスとコンセンサスをベースにした“糖尿病患者に対する歯周治療ガイドライン”を作成し、歯周病に対する治療の指針を示している(日本歯周病学会ホームページ <http://wwwsoc.nii.ac.jp/jsp2/pub/index.htm> にて公開中)。

本特集では、歯周病と各種の全身疾患・全身状態との関連について継続的かつ精力的に研究を続けておられるわが国の先生方に執筆を依頼し、現時点で得られている臨床的エビデンス、基礎研究の成果を整理していただくとともに、いまこの分野で残されている課題を抽出していただいた。

今回の特集が歯周病と全身疾患・全身状態との関連についての理解を深め、その可能性について再考していただくきっかけとなれば幸いである。また、得られた研究成果をベースにした医科-歯科の連携が推進され、よりよい医療が国民に提供される素地が形成されることを念じてやまない。

総論——歯周病と全身疾患

The relationship between periodontal disease and systemic disease



北村正博(写真左) 村上伸也(写真右)

Masahiro KITAMURA and Shinya MURAKAMI

大阪大学大学院歯学研究科 口腔分子免疫制御学講座 歯周病分子病態学 歯周病診断制御学

◎歯周病は歯周ポケット内の細菌バイオフィームが原因となって発症する慢性炎症性疾患であることから、その病態は歯周病原菌の持続的感染とそれに対する生体防御とのバランスにより決定される。そのため、歯周病原菌に対する生体防御機能を減弱させるような全身疾患を有する患者では、歯周病の発症や進行のリスクが高くなると以前より考えられてきた。一方、歯周病原菌と宿主の免疫・炎症反応との相互作用が解明されるに従い、歯周病が種々の全身疾患のリスク因子のひとつとなり、全身の健康を脅かす可能性が示唆されている。近年、歯周病と全身との相互関係を双方向的に解明する歯周医学(Periodontal Medicine)とよばれる新しい学問領域が創出され、今後のこの分野におけるさらなるエビデンスの集積が期待されている。

Key Word : 歯周病, 全身疾患, 歯周医学(Periodontal Medicine)

歯周病とは

歯周病は、歯肉と歯の境界部に形成される歯周病原菌により構成される細菌バイオフィーム¹⁾(プラーク)が原因となり、歯を支持している歯周組織が破壊される炎症性疾患で、わが国の成人の約80%が罹患している。口腔清掃不良によりプラークが付着した状態が持続すると、プラーク由来の起炎物質によりまず歯肉の発赤・腫脹が生じる。このプラークにより惹起された炎症が歯肉のみに限局し、歯肉の腫脹により歯と歯肉の間の歯肉溝が深くなり、いわゆる歯肉ポケットが形成された状態は、歯周病の初期段階として歯肉炎(gingivitis)とよばれる。この歯肉炎が未治療のまま長期間放置されると、歯と歯肉の接合部分が傷害され、歯の周囲にさらに深いポケット(歯周ポケット)が形成されて、歯根膜や歯槽骨などの深部歯周組織に炎症が波及した歯周炎(periodontitis)へと進行する。そして歯周炎がさらに進行し重症化すると、歯を支持している歯槽骨の吸収が大きくなり、歯が動揺し、最終的には歯が脱落することとなる(図1)。

歯周病の発症・進行と生体応答との関連

歯周病は細菌の集合体であるプラークが原因となって発症・進行することから、細菌感染症といえる。しかし、原因菌の多様性や感染様式などの点で、単一の病原菌が体内に侵入することにより生じる通常の感染症とは異なった様相を呈する。すなわち、歯周病では特定の細菌が単独で感染源となるのではなく、*Porphyromonas gingivalis* や *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* など10数種類のグラム陰性嫌気性菌が、有力な病原菌(歯周病原菌)として歯周病の発症・進行に関与している。

これらの歯周病原菌は自ら産生した glyocalyx (菌体外多糖)に被覆され、多種多様な細菌が共生・集合した細菌バイオフィームを歯周ポケット内に形成している。このバイオフィームは細菌排除機構に対するバリアとして機能するだけでなく、内部の細菌の細胞壁の肥厚や代謝活性の低下をもたらし、生体の免疫機能(抗体や食細胞など)や抗菌薬に対する抵抗性の獲得による歯周病の難治化の誘因になっている。

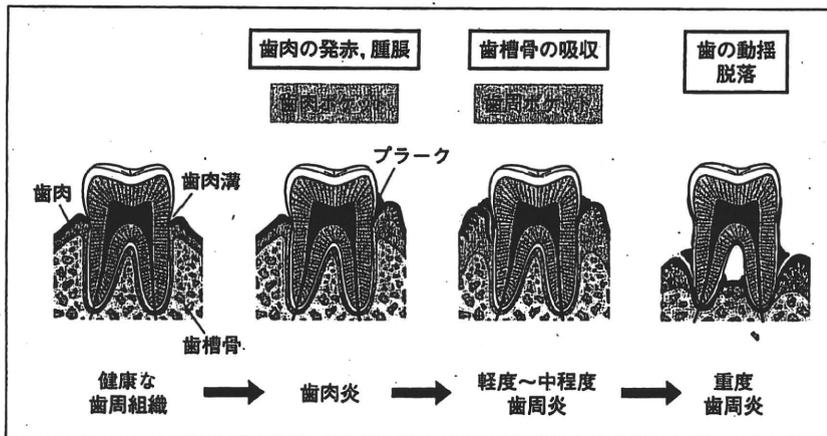


図 1. 歯周病の進行

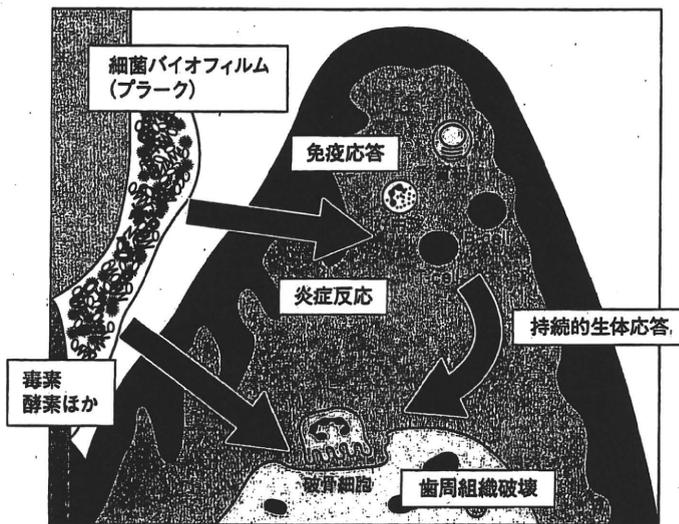


図 2 歯周病の発症・進行と生体応答との関連

歯周ポケット内に存在する歯周病原菌が十分な排除機構を受けないで慢性的に歯周組織を刺激し続けることにより、歯周組織において過剰な免疫応答・炎症反応が惹起され、歯周組織の破壊が生じる。

また、歯周病ではその感染源であるプラークが、厳密には生体外と考えられる特殊な局所環境である歯周ポケットに存在することから、原因菌が免疫系の働きによる排除機構を十分受けないで、慢性的に歯周組織を刺激しつづけることになる。その結果、宿主細胞は、歯周組織において持続的な、また時として過剰な免疫応答・炎症反応を繰り返すことにより、本来生体にとって防衛的に働くべき生体応答が歯周組織の破壊に関与することになる(図2)。

歯周病の病態決定のメカニズム

歯周病の病態形成のメカニズムを図3に示す。歯周病の病態は、その原因因子である細菌と宿主の免疫・炎症反応のバランスによりコントロールされる。そして、この細菌と宿主との相互作用が歯周組織における結合組織、骨および上皮の代謝に影響を与え、歯周病の発症や進行をもたらすこととなる。さらに、全身疾患や喫煙などの後天的および環境リスク因子と個人がもつ遺伝的リスク因子が歯周組織における代謝と宿主反応を修飾

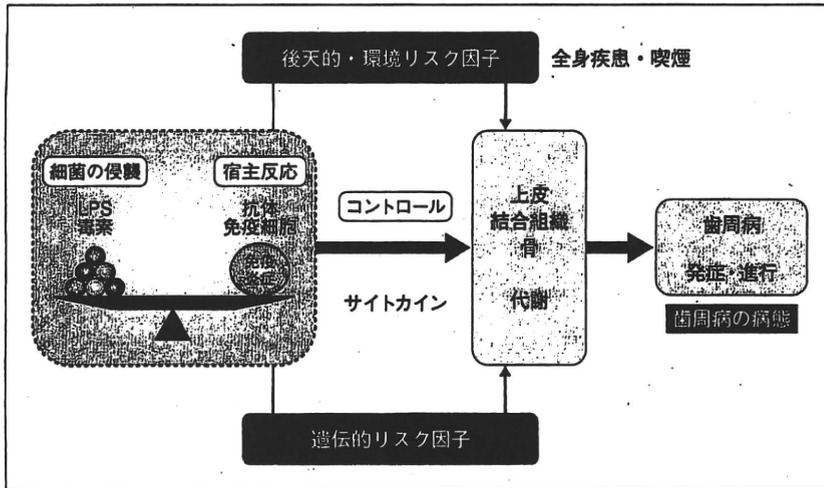


図 3 歯周病の病態決定のメカニズム

し、歯周病の病態が決定される²⁾。

全身疾患の歯周病への影響

歯周病の病態は、歯周病原菌の持続的感染と生体防御とのバランスにより決定される。すなわち、歯周病原菌の侵襲を上まわる生体防御機能を宿主が有する場合には歯周病の発症や進行は生じないが、病原性や細菌数の点で細菌の侵襲が大きくなったり、あるいは生体防御能が低下したりすると、歯周病が発症したりその疾病活動性が増加することとなる。そのため、歯周病原菌に対する生体防御機能や組織の抵抗力を減弱させるような全身疾患を有する患者では、歯周病の発症や進行のリスクが高くなると考えられる³⁾。

歯周病の発症や進行に影響を与える全身疾患は大きく2つに分類できる^{3,4)}。1つは、全身疾患に伴う宿主の免疫・炎症反応の異常が結合組織や骨代謝に影響を及ぼすことにより歯周組織破壊をもたらすもので、糖尿病⁵⁾、白血病、骨粗鬆症、AIDS、後天性好中球減少症などがその代表例として上げられる。そしてもう1つは、歯周病を疾患の一症候としている遺伝性疾患である(表1)。これらの疾患で歯周病が発症するメカニズムに関しては不明な点が多いが、その遺伝性疾患が特徴的に有する免疫・代謝異常が歯周組織に影響を与えていると考えられている。

表 1 歯周炎を随伴する遺伝性疾患⁴⁾

1. 家族性周期性好中球減少症
2. Down 症候群
3. 白血球接着能不全症候群
4. Papillon-Lefevre 症候群
5. Chediak-Higashi 症候群
6. 組織球症候群
7. 小児遺伝性無顆粒球症
8. グリコーゲン代謝疾患
9. Cohen 症候群
10. Ehlers-Danlos 症候群(Ⅲ, Ⅷ型)
11. 低アルカリフォスファターゼ血症
12. その他

全身的な慢性炎症巣や細菌感染源としての歯周病

健康な歯周組織では歯と歯肉の間に 1~2 mm 程度の歯肉溝が存在し、歯肉溝に面する歯肉溝上皮には歯周病原菌の侵襲に対する宿主の防御機構が作動し歯周組織の恒常性を保っている。しかし、歯周病原菌が歯肉溝近傍で増殖し、歯肉に炎症が惹起されポケットが形成されると、歯周組織の細菌に対する防御機構に破綻をきたす。すなわち、歯肉上皮(ポケット上皮)のバリアが壊れた潰瘍面から歯肉結合組織を通じて、細菌そのもの、あるいは細菌の構成成分であるリポ多糖(LPS)などのさまざまな病原因子が生体内に侵入し、血行性に遠隔組織や臓器へ移行し全身に影響を与える。あるいはポケット内で増殖した歯周病原菌が気道を経て肺など深部臓器へ到達し、感染などの生体応

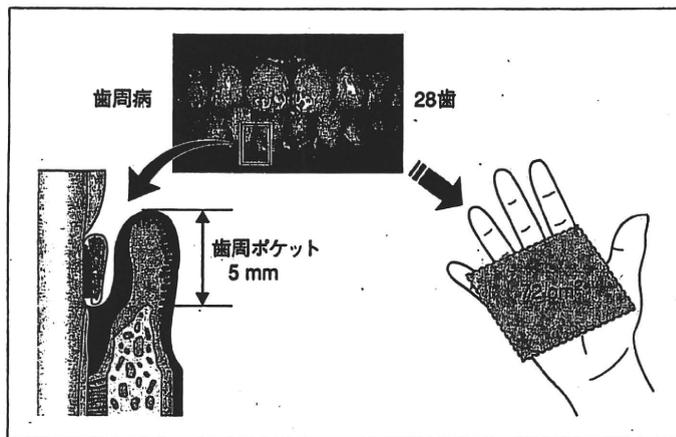


図 4 慢性炎症巣や細菌感染源としての歯周病の概念

28本の歯の全周に5mmの歯周ポケットが形成されたと仮定した場合、ポケットに面するポケット上皮の面積は大人の掌に相当する約72cm²になる。

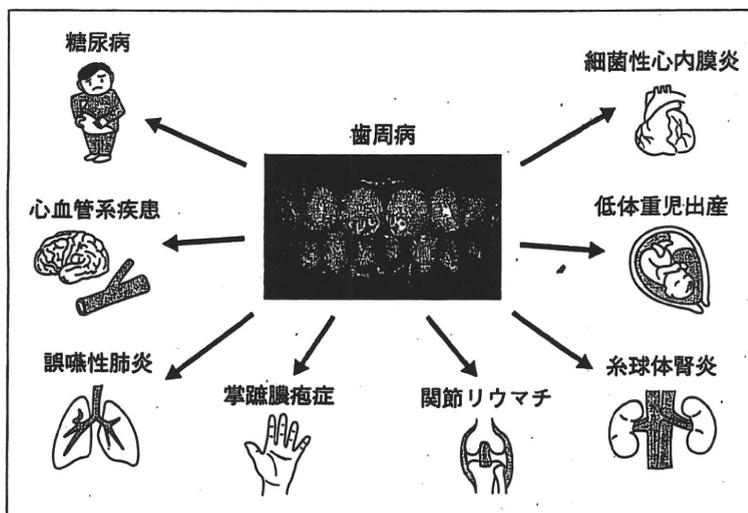


図 5 全身疾患のリスク因子としての歯周病

答を惹起すると考えられている。

28本の歯が歯周病に侵され、すべての歯の全周に5mmのポケットが形成されたと仮定した場合、ポケットに面する(プラークに接する)ポケット上皮の面積は約72cm²にも及ぶ。これは大人の掌とほぼ同程度の面積で、ポケット上皮のすべてが潰瘍を形成していないとしても、歯の周囲に限局した疾患である歯周病のイメージから想像されるよりはるかに大きな炎症巣が歯周病患者には恒常的に存在している(図4)。また、ポケット内に形成されるプラーク1mg中には10⁸~10⁹個もの

細菌が存在することから、歯周病の発症に関与するポケット内の細菌は血管や気道を介して有力な全身的な感染源になりうると考えられる。

歯周病の全身への影響

近年、全身疾患が歯周病に影響を及ぼすリスク因子であることが明確になる一方で、歯周病が全身疾患などの誘因となり全身の健康を脅かしていることを示す科学的根拠が集積されつつある⁶⁾。現在までに歯周病が、糖尿病⁷⁾、心血管系疾患、誤嚥性肺炎などの呼吸器疾患、早産・低体重児出産、

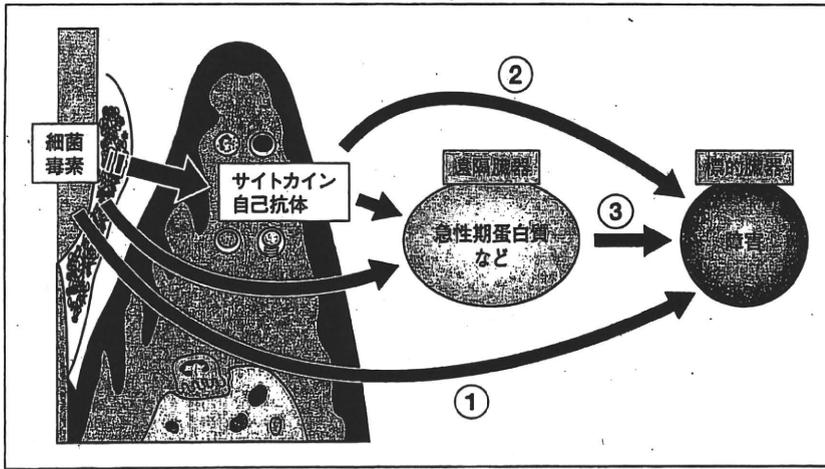


図 6 歯周病が全身に影響を与えるメカニズム (概念図)

細菌性心内膜炎や敗血症などの歯性感染症、糸球体腎炎、関節炎、掌蹠膿疱症などのリスク因子となる可能性が報告されている(図5)。

歯周病が全身に影響を与えるメカニズムとして、以下の3つの経路が想定されている(図6)。すなわち、①歯周病局所の歯周病原菌や菌体成分が、血行性あるいは経気道的に標的臓器に到達し直接作用する経路、②歯周病局所の免疫・炎症反応により産生されるサイトカインや熱ショック蛋白質に対する自己抗体などが、血行性に標的臓器に到達し作用する経路、③歯周病原菌や歯周病局所で産生されるサイトカインなどが、血行性に肝などの遠隔臓器に到達し急性期蛋白質産生を誘導して、その急性期蛋白質が標的臓器に影響を及ぼす経路、である。これまでに、歯周病原性細菌が血液中に侵入することを示唆するエビデンスは多数存在するが、歯周病がどのようなメカニズムでそれぞれの全身疾患に影響を与えているかについては各論を参考にしていただきたい。

歯周医学(Periodontal Medicine)

20世紀はじめに歯性病巣感染(dental focal infection)という概念が提唱され、歯科疾患が全身に影響を及ぼす可能性が示唆されたが、当時の細菌検出法などの技術水準ではその科学的根拠を十分検証することができなかった。その後、1960年代になってようやく、歯周病の原因がプラークであることが証明され、それ以降現在まで、歯周病

原菌の同定や細菌と宿主との相互作用の解明がなされてきた。1990年代にはそれらの研究成果を踏まえ、歯周病と全身の健康状態が密接に関連しあっていることを示唆するエビデンスが蓄積されはじめ、歯周病と全身状態あるいは全身疾患との相互関係の解明を目的とした歯周医学(Periodontal Medicine)という新しい学問領域が創出されるに至っている⁸⁾。

今後、この領域のエビデンスがさらに集積されることが期待されるが、このような時代背景を受け、全身の健康状態を考慮しつつ、歯周病の治療を通じて全身の健康に寄与することが求められている。

文献

- 1) Costerton, W.J. et al.: Bacterial biofilm: a common cause of persistent infections. *Science*, 284 (5418): 1318-1322, 1999.
- 2) Page, R. C. and Kornman, K. S.: The pathogenesis of human periodontitis: an introduction. *Periodontol.* 2000, 14: 9-11, 1997.
- 3) Kinane, D. F.: Periodontitis modified by systemic factors. *Ann. Periodontol.*, 4: 54-63, 1999.
- 4) 伊藤公一・他: 歯周病の分類. 歯周病の診断と治療指針(特定非営利活動法人日本歯周病学会編). 医歯薬出版, 2007, pp.2-5.
- 5) 村上伸也・他: 糖尿病になると歯周病になりやすいか? 糖尿病患者に対する歯周治療ガイドライン(特定非営利活動法人日本歯周病学会編). 日本歯科医学会, 2009, pp.12-15.
- 6) 島内英俊: 歯周病と全身疾患のEBM. *Preventive Periodontology*(鴨井久一・他編). 医歯薬出版, 2007, pp.68-77.
- 7) 村上伸也・他: 歯周病の治療をすると糖尿病の状

態は改善するか？ 糖尿病患者に対する歯周治療
ガイドライン(特定非営利活動法人日本歯周病学
会編). 日本歯科医学会, 2009, pp.30-35.

8) Williams, R. C. and Offenbacher, S.: Periodontal
Medicine: the emergence of a new branch of
periodontology. *Periodontol.* 2000, 23 : 9-12, 2000.

* * *

慢性肝炎，肝硬変，肝癌の病歴を有する患者は一般にHBs抗原陽性率，およびHCV抗体陽性高い。母親が慢性肝疾患の既往歴のある場合は母子感染を疑うべきで，母親がHBe抗原陽性の子がキャリアであることが多い。血液透析患者，輸血・血液製剤を頻回輸注している者，あるとくに同性愛者，麻薬その他の静注薬乱用者，入れ墨のある者などは汚染された血液が体内に滲る危険性が高いためHBV，およびHCVキャリアを疑うべきである。また免疫能に問題があるダウでは施設に長く入所している場合には，母子感染でなくてもHBVキャリアになりやすい。一方については夫婦ともキャリアであることが多い。

2 肝炎ウイルス関連抗原・抗体検査

HBV，HCVキャリアが疑われる患者については，HBs抗原，HBs抗体，HBe抗原，HBe抗体，およびHCV抗体検査を行う。

3 患者がキャリアの場合，その感染性はどの程度か

HBs抗原(+)の場合は，HBe抗原，HBe抗体の検査を行う。キャリア患者でHBe抗原，HBe抗体の両者とも陽性の場合には血中のHBV量も多いので感染性は極めて高い。しかしHBs抗原陽性でも抗原陰性，HBe抗体陽性の場合には血中のHBV量は少ないので感染性は弱い。なおHBe抗体，HBe抗体の両者とも陽性の場合には，HBs抗体はHBVに対する中和抗体であるので，B型肝炎が完全に治癒していることを意味し，この患者は感染性はまったくない。

HCVキャリアについては，患者の感染性の強さを知る方法は現在のところない。

図 13-22 HBVキャリアの患者の感染性

血中のHBV関連抗原・抗体の種類				感染性
HBe抗原 (+) 	HBe抗体 (-) 	HBs抗原 (+) 	HBs抗体 (-) 	感染性は極めて高い
HBe抗原 (-) 	HBe抗体 (+) 	HBs抗原 (+) 	HBs抗体 (-) 	感染力は弱い
HBe抗原 (-) 	HBe抗体 (+) 	HBs抗原 (-) 	HBs抗体 (+) 	感染力はない

4 ウイルス性肝炎はどの病期か

治癒，無症候期，急性肝炎期，慢性肝炎期，肝硬変，肝癌。

歯周組織再生療法を理解しよう

—理論からメンテナンスまで—

大阪大学大学院歯学研究科
口腔分子免疫制御学講座 歯周病分子病態学
北村 正博

1. はじめに

近年、病気や外傷などで失われた組織や臓器を蘇らせようとする“再生医療”に対する期待が高まっています。このような状況の中、歯科領域では、1980年代初めに他の医療分野に先立ち歯周組織再生誘導法（GTR法）¹⁾ がいち早く登場し実用化されました。その後、術式の簡便なエナメルマトリクスタンパクを用いた歯周組織再生療法²⁾ が開発され、平成20年4月に実施されたGTR法の一部健康保険導入と合わせて、我国の歯科臨床の場で一定の成果をあげています。

ここでは、GTR法をはじめとする歯周組織再生療法の理論と臨床応用の実際について概説します。

2. 歯周組織再生療法の理論的背景

歯肉剥離搔爬術などの従前の歯周外科処置では、その治癒過程において、歯肉上皮の再生速度が歯根膜や歯槽骨などの他の歯周組織に比べ速く歯周組織の再生が期待される歯根面に歯肉上皮の再生速度が早期に到達します。そのため、これらの歯周外科処置では、歯根面には長い上皮性付着が形成され本来の歯周組織に見られるセメント質や歯根膜の再生を伴う線維性付着はわずかしかならず、ポケットは減少はするものの失われた歯周組織の再生はほとんど認められません（図1）。

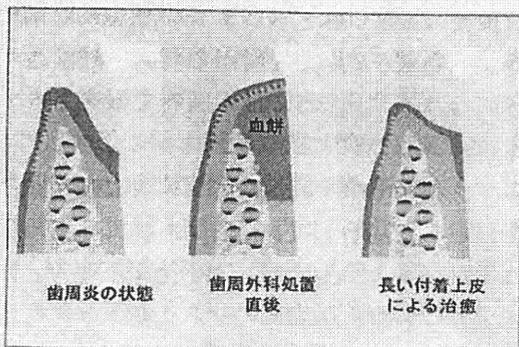


図1 従前の歯周外科処置後におこる治癒

GTR法は、歯周外科処置後の治癒過程に見られるこの歯肉上皮の歯根面に沿った根尖方向への増殖を人工膜で遮断し、歯根膜、セメント質および歯槽骨といった歯周組織が再生する空間を確保（スペースメイキング）する概念のもと考案されました（図2）。

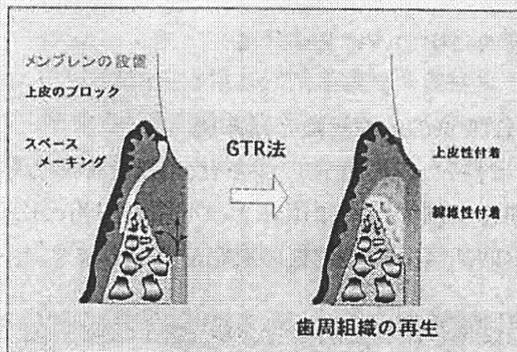


図2 歯周組織再生療法（GTR法）

一方、エナメルマトリクスタンパク（EMD：enamel matrix derivative）を用いた歯周組織再生療法は、歯の発生過程のプロセスを再現して、歯周組織再生を図ることを目指したものです。すなわち、歯根形成時に内外エナメル上皮が接合し形成されたヘルトヴィッヒの上皮鞘から分泌されるEMDは、歯小囊の未分化間葉細胞からセメント芽細胞への分化を誘導し、歯根象牙質表面にセメント質を形成します。そして、このセメント質の形成が引き金となり、歯根膜、歯槽骨が形成され、歯周組織が完成します。そこで、この歯の発生過程におけるEMDの働きに注目し、歯周病により破壊された歯周組織において、歯周外科手術時にEMDを局所投与することにより、歯周組織再生を図る歯周組織再生誘導材料（エムドゲイン®）が開発されました。

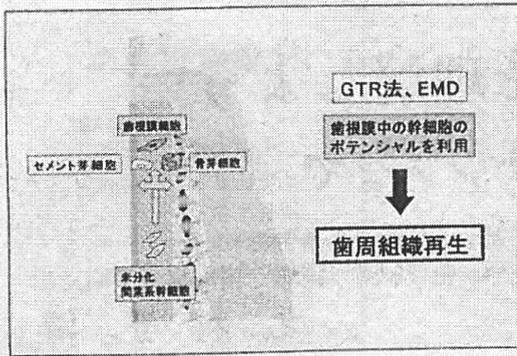


図3 幹細胞の供給源としての歯根膜

GTR法とEMDは、使用する材料が人工膜とゲル状剤という点で差異がありますが、共に歯根膜中に存在する幹細胞のポテンシャルを利用するという共通点があり、歯根膜中の未分化間葉系幹細胞のセメント芽細胞、骨芽細胞および歯根膜細胞への分化を促進することにより歯周組織再生を効果的に生じさせます(図3)。

3. GTR法の治療計画と臨床例

3壁性および2壁性の深さ4mm以上の垂直性骨欠損と上顎大白歯頬側および下顎大白歯のII度の根分歧部病変がGTR法の適応症となります。

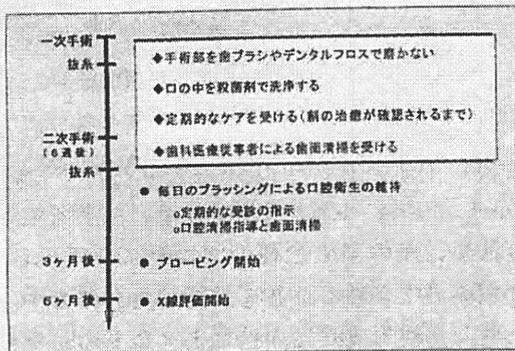


図4 非吸収性膜を用いたGTR法の治療計画

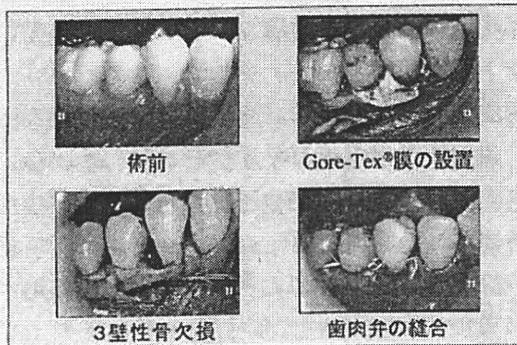


写真1 GTR法(一次手術・膜の設置)

23歳、男性。下顎右側第一小白歯遠心部の3壁性骨欠損にGore-Tex®膜を用いたGTR法を行った。

図4に非吸収性膜であるGore-Tex®膜を使用したGTR法の治療計画を示します。GTR膜を設置する一次手術では、通常の歯肉剥離搔爬術の術式とほぼ同様に、局所麻酔、歯肉溝切開、歯肉弁剥離、肉芽組織除去、ルートプレーニングを行い、GTR膜を設置し(写真1)、膜を完全に被覆するように歯肉弁を復位し縫合します。一次手術後6~8週間でGTR膜を除去する二次手術を行います。一次手術から二次手術の間は、GTR膜が歯肉弁の下に埋入された状態となっていることから、定期的な来院によるブラークコントロールを図るとともに、手術部のブラッシングやフロスの使用を制限するなどの指導を徹底する必要があります。そして、GTR膜除去後、少なくとも3ヵ月程度はブラーピングを避けるようにします。

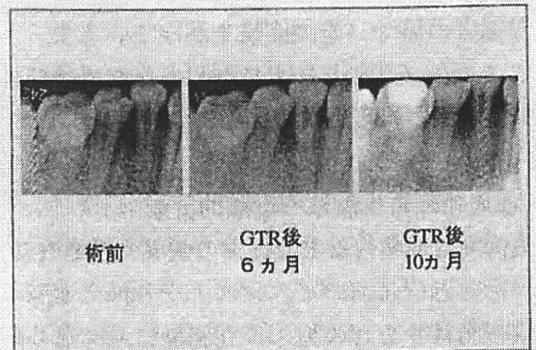


写真2 GTR法(X線検査の経過)

23歳、男性。下顎右側第一小白歯遠心部に著明な歯槽骨の再生が認められる。

また、写真2にGore-Tex®膜を使用したGTR法の術前後のX線写真を示しますが、X線的な歯槽骨の再生は術後6ヵ月後程度から著明に観察されるようになります。図5に日本国内で販売されている主な非吸収性膜と吸収性膜を示します。GTR法でコラーゲンやポリ乳酸などを成分とする吸収性膜を使用した場合、GTR膜は徐々に生体内で吸収されるため膜を除去する二次手術が不要で、膜の露出などによる術後感染のリスクが少なく、

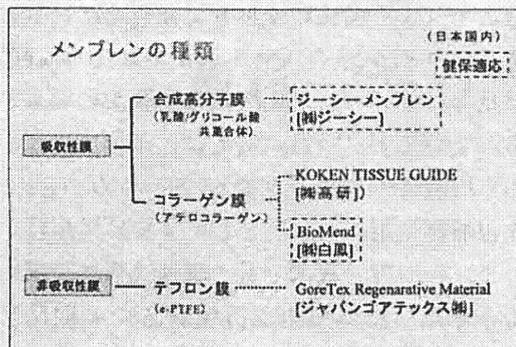


図5 GTR法で用いられる非吸収性膜と吸収性膜

歯肉退縮が少ない利点があります。しかしながら、膜の強度が非吸収性膜に比べて劣るため、スペースメイキングが困難となります(図6)。このように、非吸収性膜と吸収性膜には性状や術式に違いがありますが、アタッチメントの獲得や歯槽骨増加など歯周組織再生量の比較では、両者に差が認められないとする報告が多くあります。

非吸収性膜と吸収性膜		
	長所	短所
非吸収性	・Space makingが確実	・2次手術が必要 ・歯肉退縮量が多い
吸収性	・2次手術不要 ・歯肉退縮量が少ない	・複雑な形態の骨欠損の場合、Space makingが不確実 ・メンブレンが早期に露出すると、早く吸収されてしまう

図6 非吸収性膜と吸収性膜の特徴

4. EMDの治療計画と臨床例

現在市販されているエムドゲイン®ゲルは、健康な6ヵ月齢の幼若ブタの歯胚からEMDを抽出・精製し、熱処理を加えたゲル状の歯周組織再生誘導材料です。EMDは、エナメル質やセメント質の形成に関与するタンパクの総称で、その成分にはその大部分を占めるアメロジェニンをはじめ数種類のタンパク質の存在が知られています。現在のところ、エムドゲイン®ゲルの適応症は、歯周ポケットの深さが6mm以上で、X線的に深さ4mm以上、幅2mm以上の垂直性骨欠損を有する中程度または重度歯周炎となっています。そして、EMDを用いた歯周組織再生療法とGTR法は切開、歯肉弁剥離、縫合などは手技的にほぼ同様ですが、EMDを用いた歯周組織再生療法では、歯周組織

欠損部に人工膜を設置する代わりに、同部の根面をリン酸やEDTAで処理しエムドゲイン®ゲルを塗布します。これまでに、エムドゲイン®ゲルは、GTR法とほぼ同程度の歯周組織再生能を有していることが示されています。

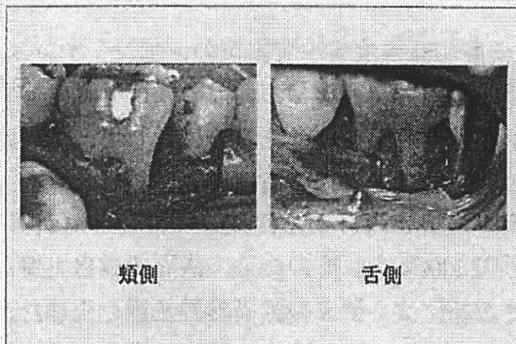


写真3 EMD適応症例 (エムドゲイン®投与)

24歳、女性。下顎右側第一大臼歯の近心部から舌側部に及ぶ根分岐部病変を含む2壁性骨欠を損にエムドゲイン®を適応した。

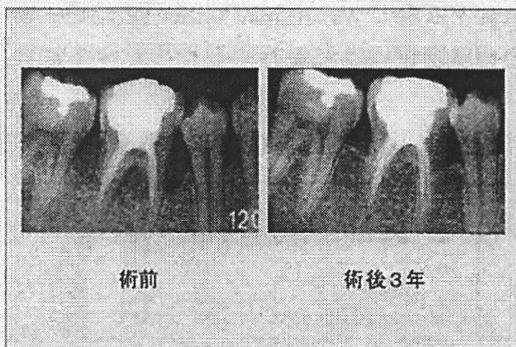


写真4 EMD適応症例 (X線写真)

24歳、女性。下顎右側第一大臼歯の近心部と根分岐部病変に著明な歯槽骨の再生が認められる。

そして、EMDを用いた歯周組織再生療法は、GTR法と比べ手技的に簡便で、複雑な骨吸収を伴う多数歯にわたる歯周組織欠損に対応可能であることから、臨床的に応用範囲が広いと考えられます。また、エムドゲイン®ゲルは、ゲル状を示し、GTR法に比べ術後の創傷治癒が早期に生じることから、術後の疼痛が少ないという特徴がありま

す。エムドゲイン®ゲルの臨床例を写真3に示します。この症例は、根岐部病変を伴う複雑な骨欠損を伴った症例でしたが、エムドゲイン®ゲルの投与により著明な歯周組織再生が認められました(写真4)。

5. 歯周組織再生療法実施後のメンテナンス

歯肉剥離搔爬術などの従前の歯周外科処置で長い上皮性付着が形成されるのに対して、歯周組織再生療法では、本来の歯周組織に見られるセメント質や歯根膜の再生を伴う線維性付着(新付着)が形成されます。そのため、歯周組織再生療法を受けた部位は、従来の歯周外科処置を受けた部位に比べ、プラークや咬合性外傷に対する抵抗性が高いと考えられます。しかしながら、これまでに歯周組織再生療法の予後について検討した研究において、術後のプラークコントロールや患者のコンプライアンスが再生療法の予後に影響を与えることが明らかになっています。従って、通常の歯周外科処置後と同様に、定期的なリコール、スケーリング、ルートプレーニング、局所抗菌療法などからなる“SPT: Supportive periodontal therapy”を実施することが、歯周組織再生療法後の歯周組織の病状安定には重要であると考えられます。

6. まとめ—歯周組織再生療法の将来展望

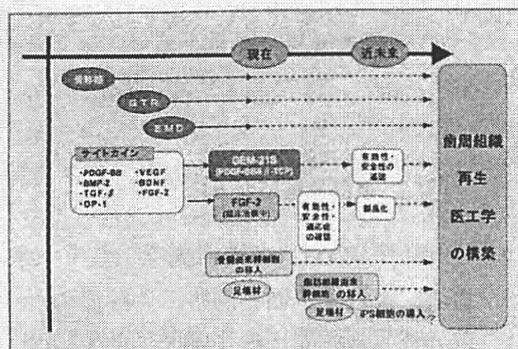


図7 歯周組織再生療法の確立のための取り組みの変遷

GTR法やEMDを用いた歯周組織再生療法が開発され、それまで対応に苦慮していた垂直性骨欠損を有する歯周病変の予後に対する考え方が一変しました。しかしながら、現状の歯周組織再生療法では、水平性骨欠損をはじめ重度の歯周組織欠損への適応はまだまだ困難です。

そこで近年、歯周組織再生に歯周組織再生能を有するシグナル分子(サイトカイン)、幹細胞および足場材といった再生医工学的要素の導入が試みられています(図7)。例えば、米国では、血小板由来増殖因子とβ-リン酸3カルシウムの合剤が、歯周組織再生用“材料”としてすでに実用化されています。一方、我国でも、塩基性線維芽細胞増殖因子を用いた歯周組織再生療法³⁾の開発を目指した臨床治験が展開されています。このように、さらに簡便で、さらに重篤な歯周組織欠損への適応可能な歯周組織再生療法の開発競争が行われる中、平成22年11月に長年GTR法に用いられてきたGore-Tex®膜の製造中止が発表されました。このことは、サイトカイン治療や細胞治療など、次世代の歯周組織再生療法の時代の到来を予感させるものではないでしょうか。

参考文献

- 1) 歯周病の検査・診断・治療計画の指針2008、NPO日本歯周病学会編、医歯薬出版、p27-28、2009。
- 2) 北村正博、村上伸也：歯周疾患治療薬、歯科薬理学(石田 甫、五十嵐治義編)、医歯薬出版、第5版、p299-300、東京、2005。
- 3) 村上伸也、島袋善夫、北村正博、山田 聡、野崎剛徳、橋川智子、柳田 学：サイトカインを用いた歯周組織再生療法の開発、FGF-2によるPeriodontal Tissue Engineering、生命歯科医学のカッティングエッジ(米田俊之編)、大阪大学出版会、大阪、57-66、2008。

口腔疾患と全身とのかわり

北村正博

Masahiro KITAMURA

大阪大学大学院口腔分子免疫制御学講座
歯周病分子病態学歯周病診断制御学准教授

村上伸也

Shinya MURAKAMI

大阪大学大学院口腔分子免疫制御学講座
歯周病分子病態学歯周病診断制御学教授

1 はじめに

全身の健康状態は、口腔にも影響を与える。すなわち、全身疾患が歯周病やう蝕(虫歯)などの口腔内に発症する歯科疾患に影響を与えたり、全身疾患の部分病変が口腔内に現れる場合がある。しかしながら近年、全身から口腔への方向とは逆に、歯科疾患が全身の健康を脅かしていることが明らかとなってきた。ここでは、歯や歯周組織に発症する歯科疾患ならではの発症メカニズムや臨床症状を紹介しつつ、口腔疾患と全身との相互関係について解説する。

2 歯科疾患の特徴

1. 歯及び歯周組織の特徴

歯の周囲は、歯の歯冠部が歯肉(歯ぐき)から口腔内に突出した、身体他の部位では見られない解剖学的形態を示している。また組織学的に見ても、歯

髓(歯の神経)を象牙質とエナメル質が取り囲む構造を持つ歯の歯根部分を、歯槽骨や歯肉などの歯周組織が被覆し歯を支持する独特の構造を有している(図1)。

2. 歯科における2大疾患：歯周病とう蝕

口腔内には様々な疾患が発症するが、歯周病とう蝕は、その罹患率の高さから歯科における2大疾患と呼ばれている。

歯周病は、歯と歯肉の境界部に存在する *Porphyromonas gingivalis* などの歯周病原菌が原因となり歯周組織が破壊される炎症性疾患で、我が国では成人の約80%が罹患している。¹⁾ 歯周病に罹患していない健康な状態では、歯と歯肉の接合部には1~2mmの歯肉溝が存在する。この歯肉溝付近に歯周病原細菌が集まったプラークが付着した状態が持続すると、プラーク由来の起炎物質によりまず歯肉の発赤・腫脹が生じ、歯肉溝が深くなりポケットが形成される。このような状態を、歯周病の初期段階である歯肉炎と呼ぶ。歯肉炎が長期間放置されると、歯

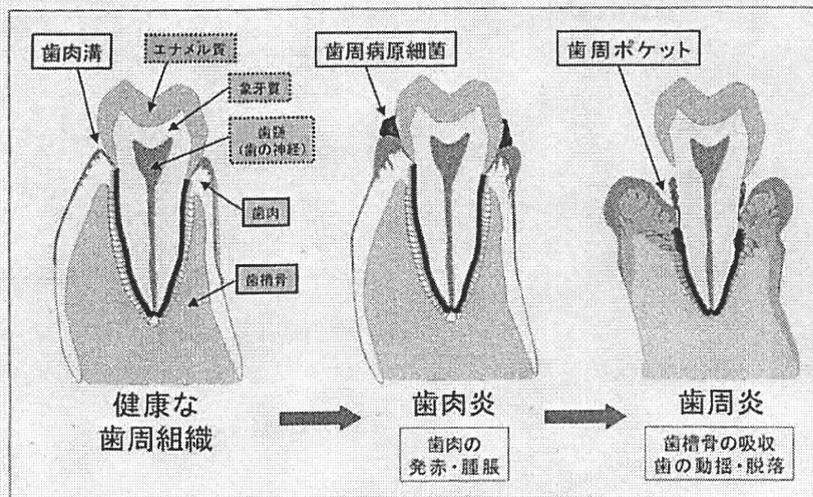


図1 歯と歯周組織の構造と歯周病の進行