

cells into kidney capsules. When the bioengineered tooth unit was implanted into sites of tooth loss to secure normal occlusion, osseointegration was seen between the alveolar bone of the bioengineered tooth unit and that of the recipient, as was the restoration of a functional periodontal ligament and responsiveness to external noxious stimuli (*Fig. 1*, bottom). In addition, when the bioengineered tooth unit was implanted into an extensive bone defect model in mice, osseointegration was seen between the alveolar bone of the bioengineered tooth unit and jaw bone of the recipient, indicating the ability of alveolar bone to regenerate vertically. These results indicate the potential of transplantation of bioengineered tooth units in regenerative therapy to generate an immediately functioning tooth and in patients who experience tooth loss with major bone defect<sup>15</sup>.

### Summary

Against the background of the aging society, dental therapy requires the development of dental therapeutic techniques that allow for the promotion of Anti-Aging. We consider regenerative therapy aimed at achieving a functional tooth is a desirable option. Our previous studies demonstrated that transplantation therapy against tooth loss using either bioengineered tooth bud cells or a bioengineered tooth unit can regenerate teeth that have similar physiological functions to natural teeth (*Fig. 1*). Realization of these therapies requires the identification of patient-derived stem cell seeds for use in regeneration of tooth germ<sup>16,17</sup>, development of technique to prepare bioengineered tooth bud cells using iPS cells<sup>18</sup>, and development of size control techniques to achieve suitable tooth size for the transplantation site<sup>19</sup>. Solving these problems would result in the realization of tooth regenerative therapy as an Anti-Aging dental therapy.

### Acknowledgments

This study was supported by research funds, including a Health and Labour Sciences Research Grant for Research on Regenerative Medicine for Clinical Application (represented by Prof. Akira Yamaguchi of Tokyo Medical and Dental University, 2009-2011), MEXT Grant-in-Aid for Scientific Research on Priority Areas: "System Cell Engineering by Multi-scale Manipulation," (Prof. Toshio Fukuda of Nagoya University, 2005-2009), MEXT Grant-in-Aid for Scientific Research (A) (Takashi Tsuji, 2008-2010), MEXT Grant-in-Aid for Young Scientists (B) (Masamitsu Oshima, 2010-2011), and Joint Research Fund of Organ Technologies Inc.

## 3. Development of a New Periodontal Tissue Regeneration Method Aimed at Anti-Aging Use

### Introduction

Periodontal tissue, which consists of the gingiva, periodontal ligament (PDL), cementum, and alveolar bone, is a collective term for the tissues that surround the tooth and play a role in supporting its function. Periodontal disease (periodontal disorder), which destroys these periodontal tissues, is a chronic inflammatory disorder which ultimately leads to tooth loss. Periodontal disease affects approximately 80% of adults and is the most common cause of tooth loss in the aged. Thus, the regeneration of periodontal tissue that has been lost due to causes such as periodontal disease is a major goal of dental care. Recently, associations between periodontal disease and diabetes (a lifestyle-related disease), cardiovascular disease (*i.e.*, heart disease, arteriosclerosis), and systemic disorders (*e.g.*, aspiration pneumonia) have been suggested<sup>20</sup>, indicating that periodontal disease represents an aging factor that is associated not only with oral health but also general health. With the rapid transition into the era of an aging society, the regeneration of periodontal tissue destroyed by periodontal disease is a critically important research area in Anti-Aging Medicine, because of its systemic Anti-Aging effects, rather than simply the restoration of oral function, such as chewing.

The PDL, a periodontal tissue, is a fibrous connective tissue with a thickness of approximately 200  $\mu\text{m}$  that surrounds the tooth root and connects the tooth with the supporting alveolar bone. It lies between the alveolar bone and cementum, and fixes the tooth to the jaw bone<sup>21</sup>. The whole periodontal ligament is made up of a mixture of various types of cells, including fibroblasts, osteoblasts, cementoblasts, osteoclasts, undifferentiated mesenchymal cells, and epithelial cells derived from epithelial cell rests of Malassez. Of these, PDL-derived fibroblasts play an important part in the remodeling of PDL fibers<sup>20</sup>. However, when periodontal disease occurs, periodontal pockets are formed and the lysis/disappearance of PDL fibers occurs, leading to the destruction of periodontal tissue and finally to tooth loss.

### Regeneration of periodontal tissue using periodontal ligament-derived cells

Thanks to recent progress in dental medicine, the pathology and mechanism of periodontal disease have become increasingly clear. Previous studies have strongly suggested that the presence of newly formed PDL is important for the regeneration of periodontal tissue<sup>21</sup>. As such, researchers have investigated the regeneration of periodontal tissue using autologous transplantation of fibroblasts derived from PDL and grown *in vitro*<sup>22</sup>. Van Dijk *et al.* reported that the regeneration of periodontium-like hard tissues (newly formed cementum-like hard tissues) was possible using the autologous transplantation of PDL-derived cells into experimentally-created periodontal tissue defects in an experimental animal (beagle dog)<sup>23</sup>. In addition, Dogan *et al.* reported that periodontal tissues (newly formed cementum and new bone) could be regenerated using blood clots as carriers of cultivated PDL-derived cells<sup>24</sup>, and Nakahara *et al.* reported that differentiation of newly formed cementum was enhanced using collagen sponge as a cell culture substrate to facilitate close contact between cultivated cells and the tooth root surface<sup>25</sup>. These reports indicate that

## Dental Regenerative Therapy using Oral Tissues

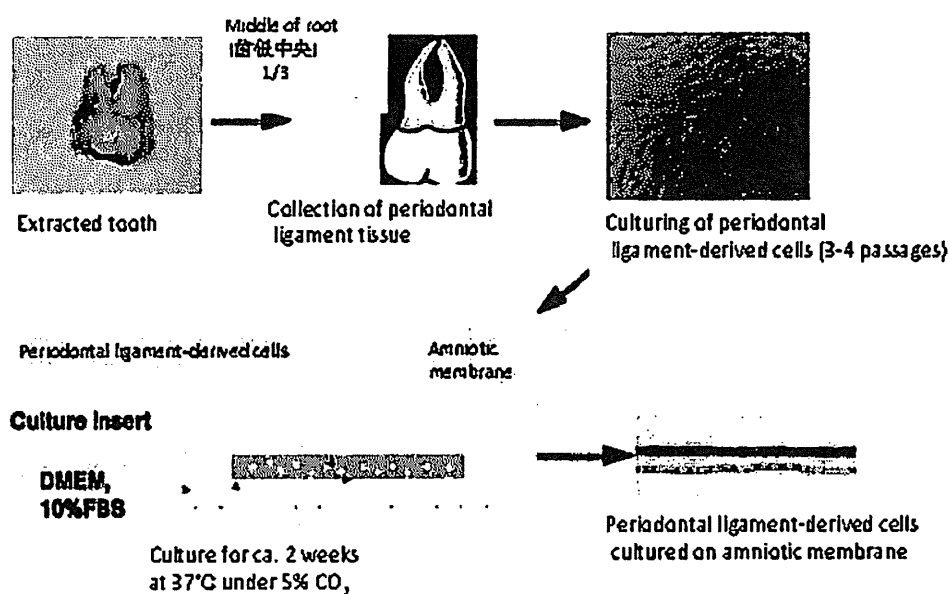


Fig. 2. Examples of reconstruction of oral mucosal defects in dental oral surgery using oral mucosal epithelial sheet cultured on amniotic membrane.

periodontal tissue can be regenerated using PDL-derived cells, and that a carrier (substrate) is important for the transplantation of cultivated cells. We have performed studies using amniotic membrane (AM), a biomaterial that has attracted interest as cell culture substrate in various medical fields<sup>26-32</sup>, and from these developed the idea of using this as a substrate for PDL-derived cells.

### Development of a new periodontal tissue regeneration method using amniotic membrane

The AM is a thin membrane that covers the outermost surface of the placenta and consists of parenchymal tissue with a specific thickness. The tissue is normally discarded after parturition, can be collected from the placenta almost aseptically, and can be obtained without ethical or technical problems. It has unique characteristics, including anti-inflammatory and infection-reducing effects<sup>33,34</sup>, and has been utilized as a biomaterial in various surgical therapies for purposes such as the prevention of adhesion/scarring in skin transplantation/abdominal surgery, healing acceleration as a skin burn wound dressing, and ocular surface reconstruction in ophthalmology<sup>35-39</sup>. In addition to its use as a transplantation material, it has also attracted attention for its high usefulness and effectiveness as a culture substrate<sup>39</sup>. We have previously shown the effectiveness of new amniotic membrane-based regenerative therapy to oral healthcare through successful preparation of a cultivated oral mucosal epithelial cell sheet on AM and the establishment and clinical application of an autotransplantation technique for various types of oral mucosal defects in dental oral surgery (Fig. 2)<sup>28,30,31</sup>. Recently, we applied this AM-based cell-culture system to culture PDL-derived cells for regenerative therapy for periodontal tissue. Below, we present progress to date and future prospects of our investigation for the development of cell sheets aimed at regeneration of periodontal tissue<sup>29,32</sup>.

### Preparation of periodontal ligament-derived cell sheets cultured on amniotic membrane

We have previously confirmed that PDL-derived cells can be successfully cultured to form a sheet using an AM-based cell-culture system<sup>26,27</sup>. In addition, we have reported that PDL-derived cell sheets cultured on AM could potentially regenerate periodontal tissue, based on the observation that periodontal tissues (*i.e.*, newly formed cementum and new bone) were regenerated by autologous transplantation of these sheets into periodontal tissue defects in an experimental animal (beagle dog)<sup>29</sup>. Growth factor, cell type, and substrate are important aspects of transplantation and regenerative therapies<sup>40</sup> which are expected to act in combination in the regeneration of tissues, including in periodontal tissue defects. Among them, a variety of culture substrates have been investigated for PDL-derived cells<sup>41</sup>, but an ideal substrate for periodontal tissue regeneration has not yet been developed. In addition, PDL-derived cells on substrate have not been evaluated, and a wide review of the literature reveals that the proliferation and differentiation abilities of PDL-derived cells on AM is poorly understood. Considering that the preparation of cultured human PDL-derived cell sheets will have clinical applications, we also performed an immunohistochemical study of the cell kinetics of PDL-derived cells on AM.

Human AM collected from placenta obtained during cesarean section was used. PDL tissues were collected from tooth roots after tooth extraction, etc., as appropriate. The collected PDL tissues were subjected to primary culture, and cells derived from them were used after 3-4 passages. The cells were seeded onto AM and cultured for approximately 2 weeks (Fig. 3), then subject to immunostaining for Ki-67 (cell proliferation marker), vimentin (mesenchymal marker), desmoplakin (desmosomal marker), and ZO-1 (tight junction marker). In addition, to investigate adhesion between the AM and these cultured cells (*i.e.*, cell-substrate adhesion), immunostaining for laminin 5/10 and collagen IV/VII (components of basement membrane) and scanning electron microscopic (SEM) observation were performed.

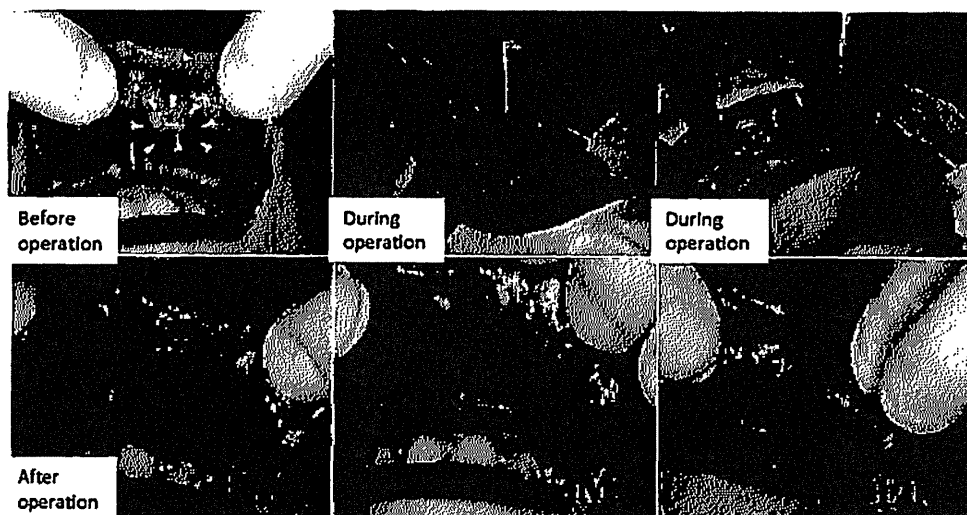


Fig. 3. Culturing of periodontal ligament-derived cells on amniotic membrane.

Tissue collection from extracted teeth and the use of AM for experimental purposes were conducted after obtaining informed consent from patients following sufficient explanation. Experimental use of PDL tissues, PDL-derived cells, and AM was approved by the Medical Ethical Review Board of Kyoto Prefectural University of Medicine (RBMR-R-21).

Results showed that the PDL-derived cells formed a monolayer on the AM after approximately 2 weeks of culture. Immunofluorescence showed the localization of Ki-67- and vimentin-positive cells and expression of desmoplakin and ZO-1. These cells were considered capable of proliferation and potentially maintaining their PDL-like properties even on AM. In addition, strong cell-cell adhesion structures, namely desmosomes and tight junctions, were shown to be present between cells<sup>32</sup>. Laminin 5/10 and collagen IV/VII were expressed at the basal region of the PDL-derived cells (*i.e.*, cell-AM boundary), and SEM images showed that the cells had differentiated and proliferated on AM with lateral conjugation and adhesion to the AM, indicating strong adhesion between PDL-derived cells and AM.

#### Summary

These results confirm the proliferation of PDL-derived cells on AM and the presence of strong cell-cell adhesion structures and basal membranes. AM was shown to be a potentially suitable culture substrate, and PDL-derived cells were considered to form a sheet on AM, and not to be in the form of disparate individual cells. PDL-derived cell sheets cultured on AM can be considered to represent a novel material for a new periodontal tissue regeneration method, provided its ability to regenerate periodontal tissue is confirmed and some AM-specific effects are demonstrated.

#### Acknowledgments

We express our appreciation to Professor Shigeru Kinoshita of the Ophthalmology, Graduate School of Medical Science, Kyoto Prefectural University of Medicine; Associate Professor Takahiro Nakamura of the Research Center for Inflammation

and Regenerative Medicine, Faculty of Life and Medical Sciences, Doshisha University; and Dr Nigel J. Fullwood of Lancaster University, for their advice and support. This work was supported by JSPS Grants-in-Aid for Scientific Research (Nos. 21592535 and 22792000).

#### 4. Current Status and Future Prospects of Corneal Regenerative Therapy using Oral Tissue

##### Introduction

Human ocular surfaces consist of corneal epithelium and conjunctival epithelium. These are uniquely differentiated surface ectoderm-derived mucosal membranes which maintain homeostasis of the ocular surface in cooperation with lacrimal fluid. The tissue structure can be divided into three cellular layers: an outermost corneal epithelium layer, a corneal stroma layer, and an inner corneal endothelium layer. The corneal epithelium consists of stratified squamous epithelia with a thickness of approximately 50  $\mu\text{m}$  which provides physical/biological protection from the external environment to the ophthalmus. Thanks to progress in a variety of fundamental research programs, corneal epithelial stem cells have been found to exist in the basal layer of the corneal limbus, which is positioned at the periphery of the cornea<sup>42,43</sup>. When the corneal limbus (*i.e.*, corneal epithelial stem cell) is lost for various reasons, biological reactions occur in which the surrounding conjunctival epithelia cover the corneal surface with accompanying inflammation or vascularization, etc., thereby resulting in significant visual disorder. Diseases associated with abnormalities of the corneal epithelial stem cell like the example above are called "refractory ocular surface disease," and have been extensively investigated in both fundamental and clinical studies to elucidate the condition and develop treatment methods.

**Development of ocular surface reconstruction**

To date, surgical reconstruction after refractory ocular surface disease has usually consisted of corneal epithelial cell transplantation (keratoepithelioplasty, corneal limbal transplantation) using donor tissue<sup>44,45)</sup> and cultivated corneal epithelial cell transplantation<sup>46-49)</sup>. However, because these involve allotransplantation, heavy long-term use of immunosuppressive agents is required after operation. The problems of postoperative rejection, infection, and decreased quality of life in these patients indicate the need for a safer and more effective transplantation technique. Because many refractory ocular surface diseases are binocular diseases, autologous corneal epithelium cannot be used, making it important to select a cell source that has no risk of postoperative rejection. We investigated the possibility of ocular surface reconstruction using autologous oral mucosal epithelium, with the aim of developing a novel surgical technique that uses mucosal epithelium other than ocular surface mucosal epithelium (Fig. 4).

**Development of a cultivated oral mucosal epithelial sheet using amniotic membrane**

**Cultivated oral mucosal epithelial sheet**

Regeneration of a living tissue *in vitro* requires the establishment of an extracellular environment that facilitates the differentiation and proliferation of cells (i.e., scaffold for cells). Particularly in the case of refractory ocular surface diseases, normalization of the substrate, including the extracellular matrix, is considered essential, in addition to reconstruction of the epithelium. Amniotic membrane, a biomaterial, is a thin membrane over a thick basal membrane devoid of vasculature that covers the fetus and placenta within the uterus. It has been reported to have a variety of biological effects, including the suppression of scarring and inflammation, suppression of neovascularization, and acceleration of wound healing<sup>51-53)</sup>.

First, we initiated the development of a cultivated oral mucosal epithelial sheet using amniotic membrane. Our research team first investigated the suitability of amniotic membrane with the epithelium scraped off as a culture substrate for oral mucosal epithelium in an animal study in rabbits<sup>39)</sup>. An oral mucosal cell suspension was prepared from oral mucosa collected from white rabbits, and cultured on amniotic membrane for about 3 weeks. During the culture process, cocultivation with 3T3 fibroblasts by culture insert was performed using air-lifting for differentiation induction of epithelial cells. As a result, oral mucosal epithelial cells cultured on amniotic membrane adhered to and grew on the amniotic membrane substrate and reached confluence after 1 week. On culture for 2-3 weeks, they were found to stratify, forming 5-6 layers of cells, and to have a morphology comparable to that of the basal cells, wing cells, and superficial cells of normal corneal epithelium. Morphological investigation by electron microscopy revealed that the cultivated oral mucosal epithelial sheet has desmosomes, hemidesmosomes, and tight junctions, all of which are involved in cell adhesion between epithelial cells. Numerous microvilli were observed on the cell surface, showing properties of mucosal epithelium. Immunostaining for keratin, an epithelial cytoskeletal protein, showed the expression of keratin 4/13, a mucosal-specific keratin, but not keratin 1/10, which are epidermis-specific keratinizing type keratins. In addition, among keratinizing-type keratins 3/12, immunostaining was observed only for keratin 3. While normal oral mucosal epithelium is a unique mucosal membrane in the body that expresses keratin 3, our cultivated oral mucosal epithelial sheet was found to have the cytoskeleton characteristics of non-keratinized mucosa and cornea.

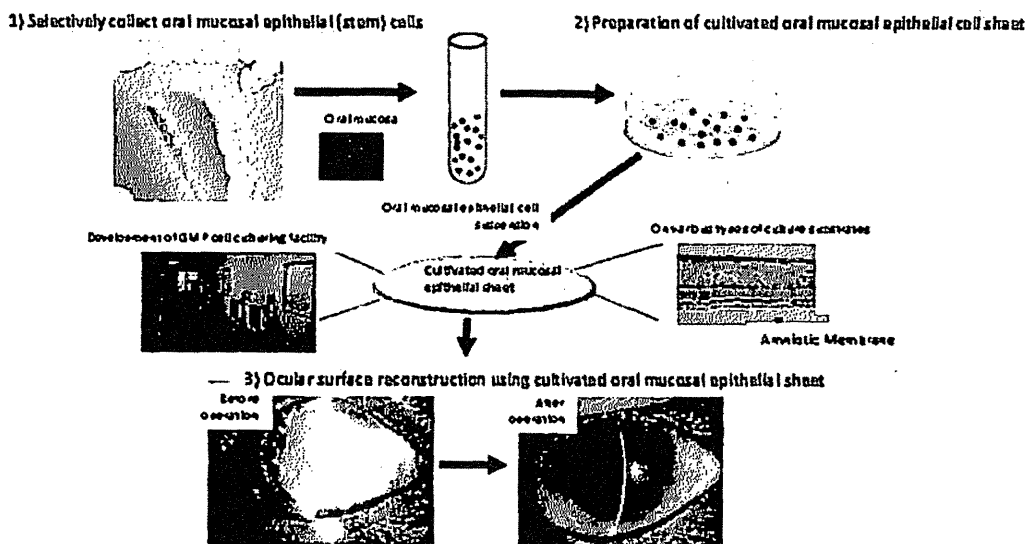


Fig. 4. Diagram showing the concept of cultivated oral mucosal epithelial transplantation for refractory ocular surface disease.

### *Ocular surface reconstruction using autologous cultivated oral mucosal epithelial sheet*

After examining the biological characteristics of the resulting cultivated oral mucosal epithelial sheet, it was autologously transplanted into the ocular surface of rabbits<sup>39)</sup>. A rabbit ocular surface disease model was created by superficial keratectomy. At 48 hours after transplantation, the mucosal epithelial sheet was confirmed by fluorescein staining to have remained transparent and on the ocular surface without defects. At 10 days after transplantation, it was observed to have remained on the ocular surface and to have extended outward compared to its position at 48 hours. In addition, histological examination of all corneal layers at this time point showed that the cultivated oral mucosal epithelial sheet had engrafted onto the ocular surface without stromal edema or cell infiltration, and with excellent biocompatibility with the ocular surface. These results indicate that our cultivated oral mucosal epithelial sheet has characteristics of corneal epithelium-like differentiation and stratified non-keratinized mucosal epithelium in terms of its histological and cell biology characteristics. In addition, oral mucosal epithelial sheet cultured on amniotic membrane was shown to engraft and survive even on the ocular surface, a unique environment in the body, suggesting its possible use as an alternative to corneal epithelium which maintains transparency after operation.

### *Clinical study of cultivated oral mucosal epithelial sheet transplantation*

Based on the above basic data obtained from animal studies, a clinical study of autologous cultivated oral mucosal epithelial transplantation against refractory ocular surface disease was initiated in 2002 after approval by the Institutional Review Board for Human Studies of Kyoto Prefectural University of Medicine<sup>54,55)</sup>. Of 17 eyes of 19 patients who underwent transplantation for corneal reconstruction at the Department of Ophthalmology, Kyoto Prefectural University of Medicine, up to January 2007 with long-term follow up for 3 years or more, approximately 53% showed a visual improvement of 1 grade or more at 3 years after operation. Postoperative complications included prolonged corneal epithelium disorder observed in approximately 37% during the follow-up period. During long-term follow-up, some patients showed ongoing reconstruction of the ocular surface with the transplanted cultivated oral mucosal epithelial sheet at 71 months after operation, revealing that oral mucosal epithelial cells, representing ectopic mucosal epithelial cells, can engraft and function on the ocular surface when applied using this surgical procedure. Considering that refractory ocular surface diseases have not been approved as an indication for corneal transplantation, the efficacy of cultivated oral mucosal epithelial sheet transplantation using autologous tissue was clinically adequate.

### *Future prospects*

In the history of corneal transplantation, recent progress in regenerative medicine/regenerative therapy research has produced significant innovation. Cell transplantation therapy from the *in vitro* to *in vivo* environments has produced a paradigm shift to corneal transplantation techniques in which replacement is limited to the defect site. The major challenges at present are the conduct of a comprehensive clinical examination of the long-term results of previous cultivated epithelium transplantation procedures, and ensuring the safety

and improving the quality of the cultivated epithelial sheets. Research tasks required to meet these challenges include the identification of stem cells in the cultivated epithelial sheet and the establishment of a culture environment, including niche. In addition, problems such as serum and feeder cells, which are used in the preparation process of the cultivated epithelial sheet, have to be resolved. Furthermore, in 2006, the Ministry of Health, Labour and Welfare (MHLW) implemented its "Guidelines for clinical research using human stem cells", which mandates review by the MHLW in addition to review by an academic ethics committee when clinical research using tissue stem cells is conducted. Further development of culture techniques will need to conform with these guidelines. In any case, our responsibility is the development of safer and more evidence-based regenerative therapy.

### *Acknowledgments*

We express our profound appreciation of Professor Shigeru Kinoshita, Assistant Professor Chie Sotozono, and Assistant Professor Tsutomu Inatomi of the Department of Ophthalmology, Kyoto Prefectural University of Medicine; and Professor Narisato Kanamura and Assistant Professor Takeshi Amemiya of the Department of Dentistry, Kyoto Prefectural University of Medicine, for their support in this study.

### *Conflict of interest statement:*

The authors declare no financial or other conflicts of interest in the writing of this paper.

## References

- 1) Guggenheimer J, Moore PA: Xerostomia: etiology, recognition and treatment. *J Am Dent Assoc* 134: 61-69: quiz 118-119, 2003
- 2) Goodell MA, Brose K, Paradis G, et al: Isolation and functional properties of murine hematopoietic stem cells that are replicating *in vivo*. *J Exp Med* 183: 1797-1806, 1996
- 3) Summer R, Kotton DN, Sun X, et al: Side population cells and Bcrp1 expression in lung. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 285: L97-104, 2003
- 4) Montanaro F, Liadaki K, Volinski J, et al: Skeletal muscle engraftment potential of adult mouse skin side population cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* 100: 9336-9341, 2003
- 5) Challen GA, Little MH: A side order of stem cells: the SP phenotype. *Stem Cells* 24: 3-12, 2006
- 6) Golebiewska A, Brons H, Bjerkvig R, et al: Critical Appraisal of the Side Population Assay in Stem Cell and Cancer Stem Cell Research. *Cell Stem Cell* 8: 136-147, 2011
- 7) Alvi AJ, Clayton H, Joshi C, et al: Functional and molecular characterisation of mammary side population cells. *Breast Cancer Res* 5: R1-8, 2003
- 8) McLaughlin L, Zhu G, Mistry M, et al: Apolipoprotein J/clusterin limits the severity of murine autoimmune myocarditis. *J Clin Invest* 106: 1105-1113, 2000
- 9) Sumimoto H, Kawakami Y: The RNA silencing technology applied by lentiviral vectors in oncology. *Methods Mol Biol* 614: 187-199, 2009
- 10) Thesleff I: Epithelial-mesenchymal signalling regulating tooth morphogenesis. *J Cell Sci* 116(Pt 9):1647-1648, 2003
- 11) Duailibi MT, Duailibi SE, Young CS, et al: Bioengineered teeth from cultured rat tooth bud cells. *J Dent Res* 83: 523-528, 2004
- 12) Nakao K, Morita R, Saji Y, et al: The development of a bioengineered organ germ method. *Nat Methods* 4: 227-230, 2007
- 13) Ikeda E, Morita R, Nakao K, et al: Fully functional bioengineered tooth replacement as an organ replacement therapy. *Proc Natl Acad Sci U S A* 106: 13475-13480, 2009
- 14) Pihlstrom BL, Michalowicz BS, Johnson NW: Periodontal diseases. *Lancet* 366: 1809-1820, 2005
- 15) 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* 6: e21531, 2011
- 16) Duailibi SE, Duailibi MT, Vacanti JP, et al: Prospects for tooth regeneration. *Periodontol* 2000 41: 177-187, 2006
- 17) Yen AH, Sharpe PT: Stem cells and tooth tissue engineering. *Cell Tissue Res* 331: 359-372, 2008
- 18) Takahashi K, Tanabe K, Ohnuki M, et al: Induction of pluripotent stem cells from adult human fibroblasts by defined factors. *Cell* 131: 861-872, 2007
- 19) 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* 405: 455-461, 2011
- 20) Yamamoto T, Kanemura N: Periodontitis and periodontal ligament. *J Kyoto Pref Univ Med* 119: 457-465, 2010
- 21) Kasugai S: Characteristics of periodontal ligament and regeneration of periodontal tissue. *Inflammation and Regeneration* 23: 34-38, 2003
- 22) Ragnarsson B, Carr G, Daniel JC: Isolation and growth of human periodontal ligament cells *in vitro*. *J Dent Res* 65: 1026-1030, 1985
- 23) van Dijk LJ, Schakenraad JM, van der Voort HM, et al: Cell-seeding of periodontal ligament fibroblasts; A novel technique to create new attachment; A pilot study. *J Clin Periodontol* 18: 196-199, 1991
- 24) Dogan A, Ozdemir A, Kubar A, et al: Healing of artificial fenestration defects by seeding of fibroblast-like cells derived from regenerated periodontal ligament in a dog; a preliminary study. *Tissue Eng* 9:1189-1196, 2003
- 25) Nakahara T, Nakamura T, Kobayashi E, et al: In situ tissue engineering of periodontal tissue by seeding with periodontal ligament-derived cells. *Tissue Eng* 10: 537-544, 2004
- 26) Amemiya T, Yamamoto T, Oseko F, et al: Development of rabbit oral mucosal epithelium cells and periodontal ligament cells sheet using the amniotic membrane. *J Jpn Assoc Regenerative Dent* 1: 25-35, 2003
- 27) Amemiya T, Nakamura T, Oseko F, et al: Human oral epithelial and periodontal ligament cells sheets cultured on human amniotic membrane for oral reconstruction. *J Oral Tissue Engin* 1: 89-96, 2004
- 28) Yamamoto T, Amemiya T, Nakanishi A, et al: Usefulness for a cultured human oral epithelial cell sheet on human amniotic membrane following removal of minor salivary gland tumor surgery. *J Oral Tissue Engin* 5: 54-58, 2007
- 29) Amemiya T, Adachi K, Nishigaki M, et al: Experiences of preclinical use of periodontal ligament-derived cell sheet cultured on human amniotic membrane. *J Oral Tissue Engin* 6: 106-112, 2008
- 30) Amemiya T, Nakamura T, Yamamoto T, et al: Tissue engineering by transplantation of oral epithelial sheets cultivated on amniotic membrane for oral mucosal reconstruction. *Inflammation and Regeneration* 30: 176-180, 2010
- 31) Amemiya T, Nakamura T, Yamamoto T, et al: Immunohistochemical study of oral epithelial sheets cultured on amniotic membrane for oral mucosal reconstruction. *Biomed Mater Eng* 20: 37-45, 2010
- 32) Amemiya T, Adachi K, Akamatsu Y, et al: Immunohistochemical study of human periodontal ligament-derived cells cultured on amniotic membrane. *Jpn J Conserv Dent* 53: 214-221, 2010
- 33) Talmi YP, Sigler L, Inge E, et al: Antibacterial properties of human amniotic membranes. *Placenta* 12: 285-288, 1991
- 34) Hao Y, Ma DH, Hwang DG, et al: Identification of antiangiogenic and antiinflammatory proteins in human amniotic membrane. *Cornea* 19: 348-352, 2000
- 35) Trelford JD, Trelford-Sauder M: The amniotic membrane in surgery, past and present. *Am J Obstet Gynecol* 134: 833-845, 1979
- 36) Colucho G, Graham WP 3rd, Greene AE, et al: Human amniotic membrane as a physiologic wound dressing. *Arch Surg* 109: 370-373, 1974
- 37) Tseng SC, Prabhasawat P, Barton K, et al: Amniotic membrane transplantation with or without limbal allografts for corneal surface reconstruction in patients with limbal stem cell deficiency. *Arch Ophthalmol* 116: 431-441, 1998
- 38) Samandari MH, Yaghmaei M, Ejlali M, et al: Use of amniotic membrane as a graft material in vestibuloplasty: a preliminary report. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 97: 574-578, 2004
- 39) Nakamura T, Endo K, Cooper LJ, et al: The successful culture and autologous transplantation of rabbit oral mucosal epithelial cells on amniotic membrane. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 44: 106-116, 2003
- 40) Langer R, Vacanti JP: Tissue engineering. *Science* 260: 920-926, 1993
- 41) Benatti BB, Silvério KG, Casati MZ, et al: Physiological features of periodontal regeneration and approaches for periodontal tissue engineering utilizing periodontal ligament cells. *J Biosci Bioeng* 103: 1-6, 2007
- 42) Schermer A, Galvin S, Sun TT: Differentiation-related expression of a major 64K corneal keratin *in vivo* and in culture suggests limbal location of corneal epithelial stem cells. *J Cell Biol* 103: 49-62, 1986
- 43) Cotsarelis G, Cheng SZ, Dong G, et al: Existence of slow cycling limbal epithelial basal cells that can be preferentially stimulated to proliferate: implications on epithelial stem cells. *Cell* 57: 201-209, 1989
- 44) Thoft RA: Keratoepithelioplasty. *Am J Ophthalmol* 97: 1-6, 1984

- 45) Kenyon KR, Tseng SCG: Limbal autograft transplantation for ocular surface disorders. *Ophthalmology* 96: 709-722, 1989
- 46) Pellegrini G, Traverso CE, Franzi AT, et al: Long-term restoration of damaged corneal surfaces with autologous cultivated corneal epithelium. *Lancet* 349: 990-993, 1997
- 47) Tsai RJF, Li LM, Chen JK: Reconstruction of damaged corneas by transplantation of autologous limbal epithelial cells. *N Engl J Med* 343:86-93, 2000
- 48) Koizumi N, Inatomi T, Suzuki T, et al: Cultivated corneal epithelial stem cell transplantation in ocular surface disorders. *Ophthalmology* 108: 1569-1574, 2001
- 49) Shimazaki J, Aiba M, Goto E, et al: Transplantation of human limbal epithelium cultivated on amniotic membrane for the treatment of severe ocular surface disorders. *Ophthalmology* 109: 1285-1290, 2002
- 50) Kim JC, Tseng SCG: Transplantation of preserved human amniotic membrane for surface reconstruction in severely damaged rabbit corneas. *Cornea* 14: 473-484, 1995
- 51) Kim JS, Kim JC, Na BK, et al: Amniotic membrane patching promotes healing and inhibits proteinase activity on wound healing following acute corneal alkali burn. *Exp Eye Res* 70:329-337, 2000
- 52) Solomon A, Rosenblatt M, Monroy D et al: Suppression of interleukin 1alpha and interleukin 1beta in human limbal epithelial cells cultured on the amniotic membrane stromal matrix. *Br J Ophthalmol* 85:444-449, 2001
- 53) Tseng SC, Li DQ, Ma X: Suppression of transforming growth factor-beta isoforms, TGF-beta receptor type II, and myofibroblast differentiation in cultured human corneal and limbal fibroblasts by amniotic membrane matrix. *J Cell Physiol* 179:325-35, 1999
- 54) Nakamura T, Inatomi T, Sotozono C, et al: Transplantation of cultivated autologous oral mucosal epithelial cells in patients with severe ocular surface disorders. *Br J Ophthalmol* 88: 1280-1284, 2004
- 55) Nakamura T, Takeda K, Inatomi T, et al: Long-Term Results of Autologous Cultivated Oral Mucosal Epithelial Transplantation in the Scar Phase of Severe Ocular Surface Disorders. *Br J Ophthalmol* 95: 942-946, 2011

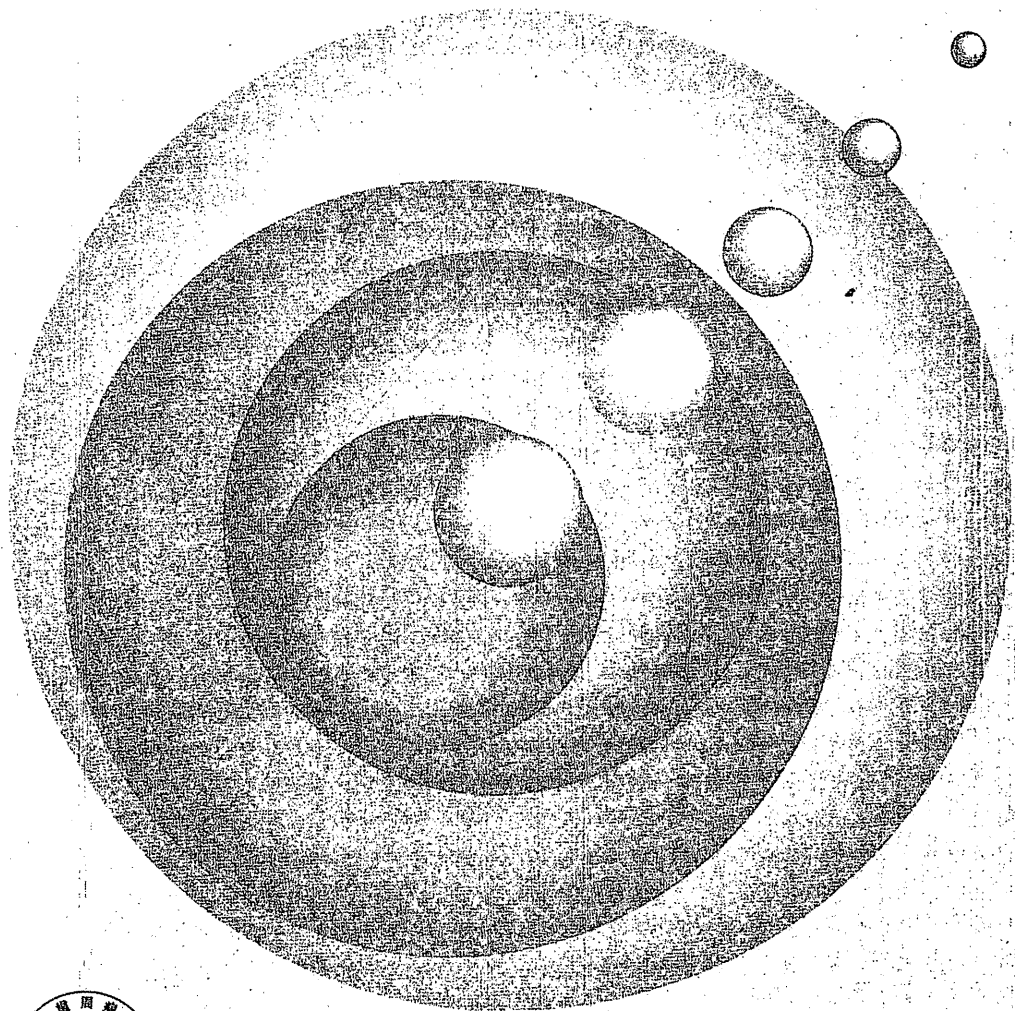
## [V] 參考資料



特定非営利活動法人 日本歯周病学会 編

# 歯周病の診断と 治療の指針

2007



特定非営利活動法人  
NPO日本歯周病学会

## 「歯周病の診断と治療の指針 2007」の発刊によせて

社会や文明の変化、進展に伴い、疾病は多様化し、人々の医療に対する期待や要望も大きなものになってきている。

わが国では、医療の進歩や社会環境の充実により、世界有数の平均寿命に達するまでに至ったが、複雑化した医療技術における事故や混乱も多く生じている。

このため、医学界においては多くの学会において早くから専門医制度を実施したり、学会独自の治療指針（ガイドライン）を作成して、これらの問題に対応している。一方、歯科界においてはこれらの取り組みが著しく遅れ、専門医制度も歯周病学会を含めて数学会が取得したに過ぎず、治療指針に至っては、ほとんどの学会がオリジナルなものを有していないのが現状である。しかし、多くの医療事故が生じたり、新しい医療技術や診断法の承認が必要になったりするときに、行政は学会の治療指針を重視する姿勢に大きく傾いている。

このような時代背景を基に、日本歯周病学会においても、国民の80%が何らかのタイプの歯周病に罹患しているという事実や歯周病の発症、進行のリスクファクターに種族や遺伝が関与しているという報告、また歯周病と全身疾患との関係などの報告を受け、わが国独自の新しい歯周病の分類や診断と治療の指針を作成する必要性が高まっているといえる。

これらのことを踏まえ、日本歯周病学会では医療委員会（伊藤公一委員長）を中心に歯周治療に対する学会による「歯周病の診断と治療の指針」の作成に着手した。

その基本的考え方は以下の通りである。

1. 本指針は、日本歯周病学会が、昭和56年（1981）年5月に故木下四郎東京医科歯科大学歯学部教授を委員長として作成された「歯周疾患治療指針」および平成元年（1989年）3月に中村治郎鶴見大学歯学部教授を委員長として作成された「改訂歯周疾患治療指針」を基盤にしている。用語は「歯周病専門用語集」に準拠した。
2. 本指針は、多くの学会発表や論文発表を基に構築された最新の診断や治療法に基づいて国民の歯周病を克服し、多くの人々のQOLの向上に寄与することを目的としている。
3. 本指針は、多くの歯科医師や研修歯科医が歯周治療を実施する際の客観的な指標になることを目的としている。
4. 本指針は、各教育機関における歯周病学の講義や歯科医師国家試験の出題基準の参考になることを目的としている。
5. 本指針は、国際的にも通じるものであるとともに、国内の歯科的事情も十分に考慮したものである。

以上、日本歯周病学会独自の「歯周病の診断と治療の指針」に関する基本的な考え方を述べたが、本指針を基盤にして、適正な歯周治療が実施され、いつまでも自分自身の歯・口腔が健全に維持されることによる多くのメリットを国民が享受することを希望するものである。

平成19年3月

特定非営利活動法人 日本歯周病学会  
理事長 野口 俊英

特定非営利活動法人 日本歯周病学会編  
「歯周病の診断と治療の指針 2007」

ガイドライン作成小委員会委員（\*日本歯周病学会医療委員会委員）

（平成 17 年 4 月～平成 19 年 3 月）

委員長\*伊藤 公一（日本大学歯学部教授：日本歯周病学会常任理事）

\*池田 雅彦（池田歯科クリニック院長・北海道大学歯学部臨床教授：  
日本歯周病学会理事）

\*小方 頼昌（日本大学松戸歯学部教授：日本歯周病学会常任理事）

小田 茂（東京医科歯科大学大学院講師：日本歯周病学会評議員）

\*大野 友三（医療法人グループ光風会会長：日本歯周病学会評議員）

\*五味 一博（鶴見大学歯学部助教授：日本歯周病学会評議員）

\*佐藤 秀一（日本大学歯学部講師：日本歯周病学会評議員）

\*申 基詰（明海大学歯学部教授：日本歯周病学会理事）

沼部 幸博（日本歯科大学生命歯学部教授：日本歯周病学会理事）

福田 光男（愛知学院大学歯学部助教授：日本歯周病学会評議員）

吉江 弘正（新潟大学大学院教授：日本歯周病学会常任理事）

**1 歯周病とは**..... 1

- 1—歯周病の実態／1
- 1) 歯周病の定義／1
  - 2) 歯周病の罹患状況／1
  - 3) 受診状況／1
- 2—歯周病の分類／2
- 1) 歯肉病変／2
    - (1) プラーク性歯肉炎／2
    - (2) 非プラーク性歯肉病変／2
    - (3) 歯肉増殖／2
      - a. 薬物性歯肉増殖症
      - b. 遺伝性歯肉線維腫症
  - 2) 歯周炎／2
    - (1) 慢性歯周炎／2
    - (2) 侵襲性（急速破壊性）歯周炎／2
    - (3) 遺伝疾患に伴う歯周炎／3
  - 3) 壊死性歯周疾患／3
    - (1) 壊死性潰瘍性歯肉炎／3
    - (2) 壊死性潰瘍性歯周炎／3
  - 4) 歯周組織の膿瘍／3
    - (1) 歯肉膿瘍／3
    - (2) 歯周膿瘍／3
  - 5) 歯周-歯内病変／3
  - 6) 歯肉退縮／3
  - 7) 咬合性外傷／3
    - (1) 一次性咬合性外傷／3
    - (2) 二次性咬合性外傷／3
- 3—歯肉炎の特徴／6
- (1) 原因はプラークである／6
  - (2) 炎症は歯肉に限局している／6
  - (3) 歯肉ポケットが形成されるが、アタッチメントロスはない／6
  - (4) プラークリテンションファクター（プラーク蓄積因子）によって増悪する／6
  - (5) 外傷性因子によって増悪しない／6
  - (6) プラークコントロールによって改善する／6
  - (7) 歯周炎の前段階と考えられている／6
- 4—歯周炎の特徴／6
- (1) 歯肉炎が歯周炎に進行し、セメント質、歯根膜および歯槽骨が破壊される／6
  - (2) アタッチメントロスが生じ、歯周ポケットが形成される／7
  - (3) 歯周ポケットが深くなると歯周病原細菌が増殖し、炎症を持続させる／7
  - (4) プラークリテンションファクターによって増悪する／7
  - (5) 外傷性咬合が併発すると急速に進行する／7
  - (6) 全身的因子はリスクファクターとして働く／7

- (7) 部位特異性がある／7
  - (8) 休止期と活動期がある／7
  - (9) 歯周炎が重度になると悪循環が生じ、さらに急速に進行しやすい／7
  - (10) 原因の除去により歯周炎は改善・進行停止する／7
  - (11) 歯周治療の一環として生涯にわたるサポート・ペリオドンタルセラピーおよびメインテナンスが不可欠である／7
- 5—咬合性外傷の特徴／8
- 6—全身疾患と歯周病／8
- 1) 遺伝的因子／8
  - 2) 環境因子ならびに全身的因子／8
    - (1) 喫煙／8
    - (2) ストレス／8
    - (3) 糖尿病／8
    - (4) 心臓病／8
    - (5) 肥満／8
    - (6) 呼吸器疾患／9
    - (7) 早期低体重児出産／9
  - 3) 年齢、性別／9
  - 4) メタボリックシンドローム／9

**2 歯周治療の進め方**..... 10

- 1—歯周治療の原則／10
- 1) 予防と治療の重要性／10
    - (1) チームワークによる口腔衛生指導／11
    - (2) プラークリテンションファクターの除去／11
    - (3) 歯周炎を増悪させる外傷性咬合の除去／11
    - (4) 対症療法を慎む／11
- 2—歯周治療の進め方の基本／11
- (1) プラークコントロールの確立／11
  - (2) 検査に基づいた診断・治療計画と患者の同意／11
- 3—歯周病における病状安定と治療／12
- (1) プラーク性歯肉炎・軽度歯周炎／12
  - (2) 中等度以上の歯周炎／12
  - (3) 病状安定／12
  - (4) 治療後の対応／12

**3 歯周病の検査、診断、治療計画の立案**

..... 13

- 1—歯周病の検査／13
- 1) 初診、医療面接／13
  - 2) 歯周組織検査／13
    - (1) 歯肉の炎症／13
    - (2) 歯周ポケット／13
    - (3) アタッチメントレベル／13
    - (4) 口腔衛生状態（O'Learyのプラークコントロールレコード）／13
    - (5) 歯の動揺度／13

- (6) エックス線写真による検査 / 13
- (7) 咬合 / 13
- (8) 根分岐部病変 / 13
  - a. Lindhe と Nyman の根分岐部病変分類
  - b. Glickman の根分岐部病変分類
- (9) プラークリテンションファクター (プラーク蓄積因子) / 14
- (10) 口腔内写真 / 14
- (11) スタディモデル / 14
- (12) 先進的検査 / 14
  - a. プラークの細菌検査 (歯肉縁下プラーク)
  - b. 歯周ポケット滲出液の検査 c. 唾液の検査
  - d. 血清の細菌抗体価検査 e. その他の検査
- 2-歯周病の診断 / 14
- 3-治療計画の立案 / 15
  - 1) 歯周基本治療 (原因除去療法) / 15
  - 2) 歯周基本治療後の再評価検査 / 15
  - 3) 歯周外科治療 / 15
  - 4) 歯周外科治療後の再評価検査 (部分的再評価) / 15
  - 5) 口腔機能回復治療 / 15
  - 6) サポートペリオドンタルセラピー移行前の再評価検査 / 16
  - 7) サポートペリオドンタルセラピー / 16
  - 8) メインテナンス / 16

**4 患者の紹介と医療連携**..... 16

- 1) 歯周病専門医, 高次医療機関への患者の紹介 / 16
- 2) 医科との連携 / 16
  - (1) 当該疾患の診断, 病状や処方薬剤についての照会 / 16
  - (2) 口腔内の観血処置に対する注意点に関する照会 / 17

**5 応急処置**..... 17

- (1) 疼痛を主訴とした場合 / 17
- (2) 炎症の急性期 / 17

**6 歯周基本治療**..... 17

- 1-炎症に対する処置 / 17
  - 1) プラークコントロールはすべての治療に優先される / 17
    - (1) モチベーション (動機づけ) / 18
    - (2) セルフケア (歯肉縁上のプラークコントロール) / 18
    - (3) ブラッシング指導 / 18
    - (4) プロフェッショナルケア (歯肉縁上および縁下のプラークコントロール) / 19
  - 2) スケーリングおよびルートプレーニング / 19
    - (1) スケーリング・ルートプレーニングの意義と

- 目的 / 19
  - (2) スケーリング・ルートプレーニング時の注意事項 / 19
  - (3) シャーピングの重要性 / 19
  - (4) 音波スケーラー, 超音波スケーラー / 19
  - (5) スケーリング・ルートプレーニング後の象牙質知覚過敏 / 20
- 3) 局所性修飾因子の改善 / 20
- 4) 歯周ポケット搔爬 / 20
- 5) 局所薬物配送システム (local drug delivery system; LDDS) / 20
- 6) 保存不可能な歯の抜去 / 20
- 2-咬合性外傷に対する処置 / 21
  - 1) 咬合調整と歯冠形態修正 / 21
  - 2) 暫間固定 / 21
  - 3) プロビジョナルレストレーション / 22
  - 4) ブラキシズムの治療 / 22
  - 5) 歯周-矯正治療 / 23

**7 歯周病のリスクファクターに対する管理**..... 23

- 1-全身的因子に対する管理 / 23
- 2-環境因子に対する管理 / 24
  - (1) 喫煙に対する指導 / 24
  - (2) ストレスに対する指導 / 24

**8 歯周外科治療**..... 24

- 1-切除療法 / 25
  - 1) 歯肉切除術 / 25
  - 2) 歯肉弁根尖側移動術 / 25
- 2-組織付着療法 / 25
  - 1) 歯周ポケット搔爬 (術) / 25
  - 2) 新付着手術 (excisional new attachment procedure; ENAP) / 25
  - 3) フラップ手術 (歯肉剝離搔爬術) / 25
    - (1) ウィドマン改良フラップ手術 / 26
    - (2) 非移動型フラップ手術 / 26
- 3-歯周組織再生療法 / 26
  - 1) 歯周組織再生誘導 (GTR) 法 / 26
  - 2) エナメルマトリックスタンパク質 (EMD) を応用した方法 / 26
  - 3) 骨移植術 / 26
- 4-歯周形成手術 (ペリオドンタルプラスチックサージェリー, 歯肉歯槽粘膜形成術) / 26
  - 1) 小帯切除術 / 26
  - 2) 歯肉弁側方移動術 / 27
  - 3) 歯肉弁歯冠側移動術 / 27
  - 4) 歯肉弁根尖側移動術 / 27
  - 5) 遊離歯肉移植術 / 27
  - 6) 歯肉結合組織移植術 / 27

<b>9</b> 根分岐部病変の治療	27
<b>10</b> 歯周-歯内病変の治療	28
1-歯周-歯内病変の分類 (Weine の分類)	28
2-検査項目	28
3-治療の進め方	28
<b>11</b> 歯周病患者の咬合機能回復治療	29
1-修復・補綴治療	29
1) 歯冠修復	29
2) 欠損歯列への対応	29
(1) ブリッジ	29
(2) 可撤性部分床義歯	29
(3) 歯の再植	30
2-歯列不正への対応	30
<b>12</b> インプラント治療	30
1-歯周病患者の咬合機能回復へのインプラント治療の利点	30
2-歯周病患者へのインプラント治療に対する考慮	30
(1) インプラント周囲粘膜炎・インプラント周囲炎に対する注意	30
(2) インプラントへの外傷に対する注意	30
3-歯周病学的見地からのインプラント周囲組織の特徴	31

4-インプラント治療とメンテナンス/31

**13** 高齢者と有病者の歯周治療 31

1-高齢者の歯周治療/31

2-有病者の歯周治療/32

(1) 糖尿病患者/32

a. 1型糖尿病 (インスリン依存性糖尿病)

b. 2型糖尿病 (インスリン非依存性糖尿病)

(2) 心疾患・循環器疾患患者 (とくにワーファリンなどの抗凝固薬を服用中の患者) /32

(3) 高血圧症患者/32

(4) 透析患者/32

3-在宅医療と歯周治療/32

1) 患者自身が口腔清掃できるケース/33

2) 一部介護が必要なケース/33

3) 口腔ケアに全介護が必要なケース/33

4-女性に特有な歯周病/33

(1) 全般的な注意/33

(2) 妊婦の歯周治療/33

5-喫煙と歯周病/33

**14** サポートィブペリオドンタルセラピーとメンテナンス 34

1-サポートィブペリオドンタルセラピー (SPT) / 34

2-メンテナンス/34

# 1 歯周病とは

## 1. 歯周病の実態

歯周病および齶蝕を主とする歯科疾患は、その発病、進行によって歯の喪失が生じると、口腔機能障害を引き起こし、歯や口腔の健康のみならず、全身の健康にも悪影響を及ぼす。また、歯や口腔の健康を保つことは、単に食物を摂取・咀嚼するだけでなく、食事や会話を楽しむなど生涯豊かな生活を送るための基礎となる。高齢者においても歯の喪失が10歯以下であれば食生活に大きな支障が生じないことから、生涯を通じて自分の歯で好きなものをおいしく食べ、生き生きとした会話や笑顔を持ち続けるために、80歳になっても20歯以上の自分の歯を保とうとする「8020運動」が提唱・推進されている<sup>1)</sup>。

国民の口腔衛生に対する意識の向上と歯科医療従事者（歯科医師、歯科衛生士など）の努力の結果、現在80歳で20歯以上の歯を有する者の割合は初めて20%を超え、平均歯数は約10歯となった<sup>2)</sup>。「健康日本21」における2010年までの歯の喪失防止の目標は、「8020達成者を20%以上に、6024達成者を50%以上にする」であることから、その一端は達成できたことになる。

現在、わが国は世界有数の長寿国であるが、80歳前後の高齢者の残存歯数をみると、決して高い数値とはいえない。「国別年代別残存歯数」や「歯科疾患実態調査」でわかるように、中高年以降、急速に歯を失う傾向がある<sup>1)</sup>。さらに、わが国の歯周病の有病率は他の疾患に類をみないほど高く、社会および国民に与える影響はきわめて大であり、今後の重要な課題となっている。

### 1) 歯周病の定義

歯周病は歯周疾患ともよばれ、歯肉、セメント質、歯根膜および歯槽骨よりなる歯周組織に起こるすべての疾患をいう。ただし、歯髄疾患の結果として起こる根尖性歯周炎、口内炎などの粘膜疾患および歯周組織を破壊する新生物（悪性腫瘍など）は含まない<sup>3)</sup>。

歯周病は、プラーク中の口腔細菌が原因となって生じる炎症性疾患であり、歯肉病変と歯周炎とに大別される。さらに、歯周病には上記疾患のほかに非プラーク性歯肉病変、歯肉増殖、壊死性歯周疾患、歯周組織の膿瘍、歯周-歯肉病変、歯肉退縮および強い咬合力や異常な力によって引き起こされる咬合性外傷が含まれる。

また最近、歯周病は生活習慣病として位置づけられ、食習慣、歯磨き習慣、喫煙、さらに糖尿病などの全身疾患との関連性（歯周病が全身の健康にも影響を与える：ペリオドンタルメディシン）が示唆されており、歯科医療従事者による治療のみでは効果があがらないことも明らかにされている。患者個人の生活習慣の改善、自助努力、さらには医療連携（全身疾患など）なくして歯周治療の成功はあり得ないといってもよい。

### 2) 歯周病の罹患状況

「平成17年歯科疾患実態調査」によると、若年者においては歯肉に所見のある者は少ないが、高齢になるにつれ歯肉に所見のある者が多かった。年齢階級別の有病者率をみると、年齢が高くなるにつれて歯肉に所見のある者が増え、45～54歳の年齢階級層で約88%を示し、最も高い率となっている。加齢とともに増加する傾向があり、とくに働き盛りの年齢層（30～69歳）では80%以上を示す。

結果の概要による歯周病の状況は、59歳以下における4mm以上の歯周ポケットを持つ者の割合は減少傾向にあるものの、60歳以上では増加する傾向がある。このことは、各年齢階級層における現在歯数が増加し、調査対象歯がより多く存在したためと推測される<sup>2)</sup>。

### 3) 受診状況

「平成11年歯科疾患実態調査結果<sup>4)</sup>」および「平成11年患者調査の概況<sup>5)</sup>」をもとに、歯肉に何

らかの症状がみられる患者数を推定すると約 9,500 万人となる。しかし、実際に歯科診療所で治療を受けている患者は、約 120 万人である。この数は、齲蝕や欠損補綴の治療を含んだ患者数であるので、歯周病の治療を受けている患者は、もっと少ないことになる。この数字の差から、「歯周病であることに気づかないでいる人」や「気づいていても治療をしないでいる人」が、いかに多いかがわかる。

## 2. 歯周病の分類

日本歯周病学会による歯周病分類システム (2006)<sup>3)</sup>を表 1 に示す。

### 1) 歯肉病変 (いずれも限局型, 広汎型に分けられる)

#### (1) プラーク性歯肉炎

歯肉辺縁に存在する細菌群によって発症する歯肉の炎症である。臨床所見としては歯肉の発赤、浮腫、出血、疼痛、腫脹などがみられる。しかし、エックス線学的所見やアタッチメントレベル (付着レベル) における支持組織の喪失はない。病理組織学的所見では、接合上皮の根尖側あるいは側方への増殖、接合上皮付近の毛細血管の拡張、コラーゲン線維の破壊および炎症性細胞浸潤などがあげられる。

表 2 に病原因子による歯肉炎の分類を示す。

#### (2) 非プラーク性歯肉病変

プラーク以外の原因によって生じる歯肉病変である。分類を表 3 に示す。

#### (3) 歯肉増殖

歯肉組織のコラーゲン線維の過剰増生による歯肉肥大である。プラークコントロールを徹底化することで、症状の発現や再発をある程度防止できる。

##### a. 薬物性歯肉増殖症

原因となる薬物として、フェニトイン (抗痙攣薬)、ニフェジピン (降圧薬)、シクロスポリン A (免疫抑制薬) がある。

##### b. 遺伝性歯肉線維腫症

遺伝的に特発性に発現するものがある。歯肉辺縁、歯間乳頭、さらに付着歯肉に及ぶ歯肉の増殖性の腫脹をきたす、ごくまれな疾患である。発病は乳幼児期で、上下顎の頬舌側に腫脹がみられるが、抜歯後には消退する。家族的研究から、常染色体劣性、または常染色体優性と遺伝的な傾向を示す報告もみられるが、いまだ病因は不明である。

### 2) 歯周炎 (いずれも限局型, 広汎型に分けられる)

歯周炎は、細菌等によって歯周組織に生じる炎症性破壊性疾患であり、炎症は、歯肉辺縁から歯周組織深部に波及する。口腔内の外傷性因子によって局所的に病変の進行が早まることもあるが、進行速度は比較的緩慢である。特殊なタイプでは短期間で急激な進行もみられ、その進行の程度は全身の生体防御機能に影響される。リスクファクターによる歯周炎の分類については表 4 に示す。

#### (1) 慢性歯周炎

歯周病原細菌によって生じる付着の喪失 (アタッチメントロス) および歯槽骨吸収を伴う慢性炎症性疾患である。以前は成人性歯周炎とよばれ、発症時期は 35 歳以後であることが多い。症状としては、歯周ポケット形成、排膿、出血、歯槽骨吸収および歯の動揺を認める。慢性に経過するが、宿主側の組織抵抗力が低下したときに急性化する。

#### (2) 侵襲性 (急速破壊性) 歯周炎

歯周炎を除き全身的に健康ではあるが、急速な歯周組織破壊 (歯槽骨吸収、付着の喪失)、家族内発現を認めることを特徴とする歯周炎である。また、一般的にはプラーク付着量は少なく、10 歳～30 歳代で発症することが多い。患者によっては *Actinobacillus actinomycetemcomitans* の存在比率が高く、生体防御機能、免疫応答の異常が認められるなどの二次的な特徴がある。



### (3) 遺伝疾患に伴う歯周炎

全身的な異常を伴う遺伝疾患の口腔内症状として発現し、急速に進行する歯周炎である。家族性周期性好中球減少症、Down (ダウン) 症候群、Papillon-Lefèvre (パピヨン・ルフェーブ) 症候群、Chédiak-Higashi (チェディアック・ヒガシ) 症候群などがある (表 5)。

## 3) 壊死性歯周疾患 (いずれも限局型、広汎型に分けられる)

歯肉の壊死と潰瘍形成を特徴とする。下記のような歯肉炎および歯周炎に分類される。

### (1) 壊死性潰瘍性歯肉炎

### (2) 壊死性潰瘍性歯周炎

診断上、急性と慢性に区別される。歯肉の偽膜形成や出血、疼痛、発熱、リンパ節の腫脹、悪臭などの症状を伴う。また、紡錘菌やスピロヘータなどの組織侵入がみられる。発症原因として口腔清掃不良、ストレス、喫煙および免疫不全などが考えられる。

## 4) 歯周組織の膿瘍

### (1) 歯肉膿瘍

隣接する歯周ポケットからの細菌感染や歯肉に対する外部からの刺激、歯肉への外傷や感染によって、歯肉結合組織に形成された膿瘍である。原因となる部位付近の歯肉に限局性の発赤、腫脹がみられ、疼痛を伴うことが多い。また、歯周ポケットの有無にかかわらず生じる。

### (2) 歯周膿瘍

歯周組織内に発生した限局性の化膿性炎症によって、局所の組織破壊と、膿の貯留を呈する状態をいう。深い歯周ポケットの存在、さらに歯周ポケット入口が閉鎖されて限局性の化膿性炎症が深部に存在している場合、咬合性外傷がある場合、糖尿病患者などにおいて感染抵抗性が低い場合などに発症する。

## 5) 歯周-歯内病変

歯周、歯内各領域の疾患が、互いの領域に波及したものをいう。辺縁歯周組織と根尖歯周組織は解剖学的に近接しているため互いの領域に疾患の影響が及びやすい。すなわち、辺縁歯周組織の異常は根管側枝や根尖孔を介し歯髄に、また、歯髄側からの病変は根管側枝や髄管、根尖孔を介し辺縁歯周組織に影響を及ぼすことがある。

## 6) 歯肉退縮

辺縁歯肉の位置が、セメント-エナメル境 (cemento-enamel junction ; CEJ) から根尖側方向へ移動し、歯根表面が露出した状態をいう。加齢的なもの、誤ったブラッシングによる機械的なもの、辺縁歯肉の炎症、対合歯喪失による廃用性萎縮などによって生じる。歯根表面が露出すると、齶蝕、摩擦、象牙質知覚過敏などが生じることがある。

## 7) 咬合性外傷

咬合力によって生じる深部歯周組織 (セメント質、歯根膜および歯槽骨) の傷害であり、一次性と二次性とに分類される。歯の動揺とエックス線写真における歯根膜腔の拡大および垂直性の骨吸収が主要な所見である。

### (1) 一次性咬合性外傷

一次性咬合性外傷とは、健全な歯周組織を有する歯に過度な咬合力が加わることによって深部歯周組織に外傷が生じたものである。

### (2) 二次性咬合性外傷

二次性咬合性外傷とは、歯周炎の進行によって支持歯槽骨が減少して咬合負担能力が低下した歯に生じる外傷であり、生理的な咬合力によっても引き起こされる。

## 日本歯周病学会による歯周病分類システム (2006)

表1 歯周病分類システム

病態による分類	病原因子 (リスクファクター) による分類	備考
<b>I. 歯肉病変 Gingival lesions †</b>		
1. プラーク性歯肉炎 Plaque-induced gingivitis ‡	⇒ 1) プラーク単独性歯肉炎 Gingivitis induced by dental plaque only ‡ 2) 全身因子関連歯肉炎 Gingivitis modified by systemic conditions ‡ 3) 栄養障害関連歯肉炎 Gingivitis modified by malnutrition ‡	表2
2. 非プラーク性歯肉病変 Non plaque-induced gingival lesions	⇒ 1) プラーク細菌以外の感染による歯肉病変 Gingival lesions induced by other infections 2) 粘膜皮膚病変 Mucocutaneous disorders ‡ 3) アレルギー性歯肉病変 Allergic reactions ‡ 4) 外傷性歯肉病変 Traumatic lesions of gingiva ‡	表3
3. 歯肉増殖 Gingival overgrowth	⇒ 1) 薬物性歯肉増殖症 Drug-induced gingival overgrowth 2) 遺伝性歯肉線維腫症 Hereditary gingival fibromatosis	
<b>II. 歯周炎 Periodontitis †</b>		
1. 慢性歯周炎 Chronic periodontitis ‡	⇒ 1) 全身疾患関連歯周炎 Periodontitis associated with systemic diseases 2) 喫煙関連歯周炎 Periodontitis associated with smoking 3) その他のリスクファクターが関連する歯周炎 Periodontitis associated with other risk factors	表4
2. 侵襲性歯周炎 Aggressive periodontitis ‡		
3. 遺伝疾患に伴う歯周炎 Periodontitis associated with genetic disorders ‡		
<b>III. 壊死性歯周疾患 Necrotizing periodontal diseases †, ‡</b>		
1. 壊死性潰瘍性歯肉炎 Necrotizing ulcerative gingivitis ‡		
2. 壊死性潰瘍性歯周炎 Necrotizing ulcerative periodontitis ‡		
<b>IV. 歯周組織の膿瘍 Abscesses of periodontium ‡</b>		
1. 歯肉膿瘍 Gingival abscess ‡		
2. 歯周膿瘍 Periodontal abscess ‡		
<b>V. 歯周-歯内病変 Combined periodontic-endodontic lesions ‡</b>		
<b>VI. 歯肉退縮 Gingival recession</b>		
<b>VII. 咬合性外傷 Occlusal trauma ‡</b>		
1. 一次性咬合性外傷 Primary occlusal trauma ‡		
2. 二次性咬合性外傷 Secondary occlusal trauma ‡		

† は、いずれも限局型 (localized), 広汎型 (generalized) に分けられる

‡ は米国歯周病学会の新分類 (1999) と全く同一の疾患名を示す。これ以外については本学会で定義したものである。

表2 病原因子による歯肉炎の分類

1) プラーク単独性歯肉炎	Gingivitis induced by plaque only
2) 全身因子関連歯肉炎	Gingivitis modified by systemic conditions
① 萌出期関連歯肉炎	Puberty-associated gingivitis
② 月経周期関連歯肉炎	Menstrual cycle-associated gingivitis
③ 妊娠関連歯肉炎	Pregnancy-associated gingivitis
④ 糖尿病関連歯肉炎	Diabetes-associated gingivitis
⑤ 白血病関連歯肉炎	Leukemia-associated gingivitis
⑥ その他の全身状態が関連する歯肉炎	Others
3) 栄養障害関連歯肉炎	Gingivitis modified by malnutrition
① アスコルビン酸欠乏性歯肉炎	Ascorbic acid-deficiency gingivitis
② その他の栄養不良が関連する歯肉炎	Others

表3 非プラーク性歯肉病変の分類

1) プラーク細菌以外の感染による歯肉病変	Gingival lesions induced by other infections
① 特殊な細菌感染によるもの	Gingival lesions of specific bacterial origin
② ウイルス感染によるもの	Gingival lesions of viral origin
③ 真菌感染によるもの	Gingival lesions of fungal origin
2) 粘膜皮膚病変	Mucocutaneous disorders
① 扁平苔癬	Lichen planus
② 類天疱瘡	Pemphigoid
③ 尋常性天疱瘡	Pemphigus vulgaris
④ エリテマトーデス	Lupus erythematosus
⑤ その他	Others
3) アレルギー反応	Allergic reactions
4) 外傷性病変	Traumatic lesions of gingiva

表4 リスクファクターによる歯周炎の分類

1) 全身疾患関連歯周炎	Periodontitis associated with systemic diseases
① 白血病	Leukemia
② 糖尿病	Diabetes
③ 骨粗鬆症/骨減少症	Osteoporosis/osteopenia
④ AIDS	Acquired immunodeficiency syndrome (AIDS)
⑤ 後天性好中球減少症	Acquired neutropenia
⑥ その他	Others
2) 喫煙関連歯周炎	Periodontitis associated with smoking
3) その他のリスクファクターが関連する歯周炎	Periodontitis associated with other risk factors

表5 歯周炎を随伴する遺伝疾患

1) 家族性周期性好中球減少症	Familial and cyclic neutropenia
2) Down 症候群	Down syndrome
3) 白血球接着能不全症候群	Leukocyte adhesion deficiency syndrome
4) Papillon-Lefèvre 症候群	Papillon-Lefèvre syndrome
5) Chédiak-Higashi 症候群	Chédiak-Higashi syndrome
6) 組織球症候群	Histiocytosis syndrome
7) 小児遺伝性無顆粒球症	Infantile genetic agranulocytosis
8) グリコーゲン代謝疾患	Glycogen storage disease
9) Cohen 症候群	Cohen syndrome
10) Ehlers-Danlos 症候群 (Ⅲ・Ⅶ型)	Ehlers-Danlos syndrome (Type III and VII)
11) 低アルカリホスファターゼ血症	Hypophosphatasia
12) その他	Others

### 3. 歯肉炎の特徴

歯肉炎は歯肉にのみ炎症性病変が生じたもので、セメント質、歯根膜および歯槽骨は破壊されていない。一般的に、歯肉炎を放置すると炎症がセメント質、歯根膜および歯槽骨に波及し、歯周炎に進行すると考えられている。

種々ある歯肉炎のうち、主なものはプラーク性歯肉炎であり、以下にその特徴を示す。

#### (1) 原因はプラークである

口腔清掃を中止してプラークが歯面に付着・増加すると2~3日で歯肉に炎症徴候が生じる。

プラークは歯、歯肉、修復物および補綴物などに付着する多数の細菌とその代謝産物から形成される。さらに、増殖すると異種細菌による共凝集が起こり、その表面が糖衣（グリコカリックス）によって被覆され、バイオフィーム構造となる。なお、これらのプラークを構成する細菌のなかで、とくに歯周病変に強く関与していると考えられる細菌を歯周病原細菌とよび、その多くはグラム陰性嫌気性菌である。

#### (2) 炎症は歯肉に限局している

セメント質、歯根膜および歯槽骨に炎症は波及していない。

#### (3) 歯肉ポケットが形成されるが、アタッチメントロスはない

歯肉が炎症によって腫脹、増殖することによって歯肉ポケット（仮性ポケット）が形成される。臨床的には、ポケット底部はCEJに位置する。すなわち、アタッチメントレベルは変化しないのでアタッチメントロスや歯槽骨吸収はない。

#### (4) プラークリテンションファクター（プラーク蓄積因子）によって増悪する

プラークリテンションファクター（プラークコントロールを困難にしたり、プラークの停滞を促進する因子など）である歯石、歯列不正、歯肉歯槽粘膜部の異常、不適合修復・補綴物などがあるとプラークを付着・増加させたり、プラークコントロールを阻害する因子となる。

#### (5) 外傷性因子によって増悪しない

外傷性因子である外傷性咬合、ブラキシズムなどによって歯肉は直接影響を受けない。したがって、外傷性因子によって歯肉炎が増悪することはなく、かつアタッチメントロスも起こらない。

#### (6) プラークコントロールによって改善する

ブラッシングをはじめとする口腔清掃を徹底し、主原因であるプラークをコントロールすることによって、顕著に改善する。また、プラークリテンションファクターを除去あるいは修正することによって、歯肉の炎症はさらに改善する。

#### (7) 歯周炎の前段階と考えられている

歯肉炎のまま持続することもあるが、長期間放置すると大部分は歯周炎に進行する。

### 4. 歯周炎の特徴

歯周炎は歯肉に初発した炎症が、セメント質、歯根膜および歯槽骨などの深部歯周組織に波及したものである。歯肉炎が歯周炎に進行するには、通常、主原因であるプラークの長期間にわたる持続的な刺激が必要である。これには、プラークを増加させたり、プラークの除去を困難にする因子であるプラークリテンションファクターおよび患者の生活習慣が大きく関与する。

歯周炎が進行する速度は、比較的緩慢で、数年単位で進行する。しかし、早期接触などによって異常に強い咬合力（外傷性咬合）が加わって咬合性外傷を合併すると、破壊は急速に進行する。

さらに、生体の防御反応に影響される。たとえば、重度糖尿病による抵抗力の低下（白血球の機能低下など）および喫煙などの生活習慣も歯周炎の進行に関与する。

種々ある歯周炎のうち、主なものは慢性歯周炎であり、以下にその特徴を示す。

#### (1) 歯肉炎が歯周炎に進行し、セメント質、歯根膜および歯槽骨が破壊される

プラークによって産生される酵素や代謝産物などの影響によって生体の防御機構のバランスが破綻し、歯肉の炎症性破壊が深部歯周組織であるセメント質、歯根膜および歯槽骨に波及する。