総説**REVIEW ARTICLE****Er:YAG レーザーを用いた歯周組織再生療法への応用**

吉野 敏明

医療法人社団誠敬会

(平成 29 年 2 月 16 日受理, 平成 29 年 6 月 21 日掲載決定)

Application of Er:YAG Laser to Periodontal Regenerative Surgery

Toshiaki Yoshino

Seikeikai Hospital Internal and Dental Medicine

(Received February 16, 2017, Accepted June 21, 2017)

要 旨

現在, 歯科領域でも最も困難な再生療法の症例として, 3 度の根分岐部病変が存在する. 近年, 歯科用内視鏡が開発され, 分岐部にデンタルミラーを使うことなく, 直視で観察しながら治療することが可能となった. この内視鏡に Er:YAG レーザーを併用し, 健全なセメント質を温存しながら根面処理が可能であり, より予知性の高い根面組織の再生が可能となった. 本術式にて, 3 度の分岐部病変の再生療法を行い, 良好な結果を得たので報告する.

キーワード: エルビウム, 再生医療, 内視鏡, セメント質, 3 度の分岐部病変

Abstract

Currently, one of the most unpredictable regenerative treatment in periodontics is class 3 furcations. Dental endoscopes have enabled direct vision and treatment in the furcation areas without the use of dental mirrors. The combination of dental endoscopes and Er:YAG lasers allow root conditioning and preservation of healthy cementum that can lead to predictable periodontal regeneration. This presentation shows successful treatment outcomes for class 3 furcations utilizing this regenerative technique.

Key words: erbium, regenerative, endoscope, cementum, class 3

1. 従来型歯周組織再生療法の限界と, これを乗り越えるためのテクノロジー

現在, 様々な医科領域において, 歯科ほど再生療法を頻繁に行っている診療科は無いであろう. ES 細胞や iPS 細胞, そして検証が行われている STAP 細胞など, 臓器を丸ごと再生できる可能性のある術式や, 細胞シートを用いて脆弱となった心筋を賦活化するなどがあらゆる領域において試みられているが, 日常診療領域において再

生療法が保険診療で 20 年近く前から認められているのは歯科だけである.

歯科領域において, すでに行われ発展している再生療法は, 歯周病等によって失われた歯周組織 (歯槽骨, 歯根膜, セメント質, 歯肉) を再生する歯周組織再生療法である. バリアメンブレンを用いて再生の場 (Scaffold) を作ることによって歯周組織再生を期待する GTR 法 (Guided Tissue Regeneration), プタの支配由来によるエ

ナメルマトリックスデリバティブを用いてセメント芽細胞の再生を起し、これを機転する一連の組織再生機序によって歯周組織再生を期待するエムドゲイン[®]、あるいは線維芽細胞成長因子・血小板由来成長因子・骨形成因子などの長因子 (Growth Factor) を組織欠損部に塗布あるいは β -TCPやポリ乳酸などの何らかの担体 (Carrier) に浸透させて徐放し、血液由来の幹細胞を分化誘導して組織再生を期待する、成長因子による再生療法がある。当然、これらの組み合わせも存在する。

歯周病の再生療法の1つのGTR法は、Melcherらによって1976年に原理が発明され、1980年から臨床応用され¹⁾、NymanとKarringによって臨床導入されて^{2,3)} 30年以上の歴史がある。再生を起すための空間保持(場)を作ることが最大の目的であり、これが為されなければ創傷治癒機転による外胚葉組織(おもに歯肉)の増殖によって再生の場が閉鎖されてしまう。エナメル質は外胚葉性組織であり、歯周病でなければ歯肉とエナメル質はヘミデスマゾーム結合によって連続性が保たれているが、歯周病になると象牙質が露出し、病理学体には潰瘍の状態になる。この潰瘍になっているところに、メンブレンをおいて外胚葉性組織を遮断することがGTR法である。再生の場を設けることの困難性は、GTR法は術式が難しく成功率の低いことが最大の欠点である。エムドゲイン[®]は⁴⁾、感染物除去後に現法はエムドゲイン[®]を塗布するだけであり、難易度は低い。GTRに比べ術式が非常に簡便で治療時間も短時間で済み、GTR法の元法はe-PTFEメンブレン(ゴアテックス[®])が吸収性の膜ではないため、除去をする二次手術も必要であったことから、歯周組織再生療法はGTRに置き換わって急速にエムドゲイン[®]が普及した。

その後、さらに急速かつ成功率の高さを求めて、成長因子による歯周組織再生療法が研究・発展し、発売され始めた。当初は骨再生因子の発売が先行すると思われていたが、血小板増殖因子であるGEM21s^{®5)}の発売が先行し、現在では日本発の線維芽細胞増殖、リグロス^{®6)}も発売された。いずれも、リコンビナントによるヒトのDNA由来の成長因子のために、再生組織が癌化するのではないかなどの安全性をクリアする必要がある、多くのものが商品化されたのは21世紀になってからである。

歯科領域においては、これら成長因子の発売や、歯を失ったあとの機能回復として発展したインプラント治療の普及により、インプラント治療の前処置あるいは併用として骨補填材などを持って骨再生がなされることが頻繁となり、これらに牽引されて歯科治療は拔牙や歯の削合から、骨をつくって歯の代わりにインプラントを行い、無の空間に何かを作って歯の代わりにインプラントなどを入れる、という3次元創作的な治療へと変貌したのである。結果として、本来の目的である、歯周組織の再生療法をするための薬剤、機材や機器も発展してきたのである。その中でも、予知性の高い再生療法である単根歯の3壁性骨欠損の再生療法から難易度の高い1壁性骨欠損までが存在し、再生療法のためのディシジョンツリーが考案された⁷⁾。さらには予知性をもっては治療できないと言われている3度の根分岐部病変、とくに上顎の根分岐部病変は器具到達不可能で有り、診断として一般に

拔牙である。これら難症例が再生療法の不適応症である理由は一体何であろうか？

2. 再生療法適応への壁とそれを越えるジャンプアップテクノロジーとしての光治療

現在、再生療法が不可能である、と言われる原因には、①再生のための空間保持が3次元的にできないため、再生療法が不可能である、②血液供給が足りないため、再生療法が不可能である、③術野が狭いため、出血のため、または直視できないためデブライドメントの完遂の確認が不可能である、④器具到達性が悪いため、デブライドメントの完遂が不可能である、の4つの可能性が考えられる。しかし近年、器具や診断装置の発展、また様々な特性をもつ骨補填材やメンブレンおよびグロースファクターの開発と発売、くわえてマイクロスコープの普及などによって、①と②に関しては解決できた問題もあり、以前では考えられないような重篤な歯周疾患であったとしても、以前に比べればある程度予知性を持って適応できるようになってきた。ところが、3度の根分岐部病変に関してだけは、これら①～④が現在でも全て当てはまり、しかも③と④に関しては従来の方法を改良したとしても著しく解決困難であった。しかし、内視鏡など新しいコンセプトや機械により、これら③と④の問題も解決に向かいつつある。その理由は、器具が到達不可能であるという問題を、非接触型治療器具を応用すること、また入り口が口腔の前方からのみという、歯科独特の問題により、直視できないという問題を特殊な内視鏡を開発することがソリューションのポイントになる。この非接触光治療と歯科用内視鏡が夢の3度の分岐部病変の再生応用に期待されているのである。

3. 歯科用内視鏡と通常の医科用内視鏡との違い

上部消化管内視鏡検査 (Gastrointestinal Fiberscope, 以下GF) など通常の医科用の内視鏡では、食道、胃、気管、あるいは直腸や子宮というある程度の空間があり、しかも血液などの液体に満たされてはいない空間で顕鏡する。そのため、GFなども原則食事を制限して、空腹で胃に内容物が無い状態で観察をする。一方、膀胱のように液体である尿があったとしても、内部が透明または半透明な液体で満たされていれば、水中メガネの要領で観察は比較的容易である。しかしながら、歯周ポケットや根分岐部はそれらより遥かに狭い空間であり、しかも観察する方向の制限が極めて強い。加えて、歯肉溝浸出液や排膿、そして出血などで観察を強く邪魔するものがある。たとえば、方向であれば、上顎第二大臼歯の遠心頬側根と口蓋根の分岐部を観察するためには、通常のミラテックニク+歯科用顕微鏡を使用したとしても、明瞭な画像を得ることは極めて困難であり、内視鏡を使ったとしても喉から機械を挿入するような方向となってしまう。そして、出血や排膿はどんなに精密なバキュームをつかったとしても、粘稠性の高い物質なので、すぐに詰まってしまう。そこで、歯科用ポケット内視鏡では、従来では考えられないほど細いファイバーを用い、しかも最初からアングルのついた内視鏡チップをつくること、そして発想を転換し、ドライフィールドで観察するので

はなく、むしろ積極的に注水してスワール(水流)を作り、流水で血液などを洗い流して観察する方法を考案した。この内視鏡を図に示す (Fig.1, 2)。

Fig.1 Dental endoscope system (Perioscopy®).

Fig.2 These photos show scaling and root planing on the distal root surface at maxilla second molar using endoscope. Notable point of this technique is not only straight look vision, but also clear one. Left: Before treatment. Subgingival calculus can be seen. Center: SRP procedure. Right: After treatment.

4. 再生療法のための天然歯の歯根面に対する破壊の原因とその様式の変化

これまで、長年にわたる研究によって、歯科界では日常臨床的に再生療法を行える環境になった。1960年代では、フラップオペレーション(歯肉剥離搔爬術)そのものによって再生が起こるのか起こらないかの議論、また切開線の設定や弁の処理や設置方法によって再生が起こるのか起こらないか、また腸骨移植、凍結脱灰乾燥骨など骨移植材の議論や成長因子などの議論が中心であった。しかし、この再生療法を適応する段の前に、なぜそのような病態になるのか、そもそも骨欠損が起きているのかという議論はあまりされていなかった。むしろ歯根面は、感染しているセメント質はもちろんのこと、象牙質までルートプレーニングし、歯石はもちろんのこと、細菌内毒素であるリポ多糖 (Lipopolysaccharide, 以下 LPS) のような生体が分解できない起炎物質を徹底的に除去することが優先され、えぐりとられたような歯根面にセメント質を再生させ、これに歯根膜や歯槽骨を再生される術式が再生療法である、と我々歯科医師は捉えていた。歯根面の“予防拡大”である。しかし、わたしはこの術式に疑問を感じ、多数の歯周病による抜去歯を観察することで Zander の分類 (Fig.3) の歯石の付着様式にヒントを得て、わたし達はある仮説を考えた。それは、咬合による歯への力のかかり方が歯根面に及ぼす影響である。具体的にいえば、力によるセメント質の破壊の様式を実は Zander が示したのではないかということである。

5. 天然歯の歯根面に対する、再生療法前提でのデブライドメント方法と根面処理のコンセプト

改良型 Zander の分類によって、咬合調整の仕方やスプリントでのガイドの付与の仕方、これらの療法によってプロビジョナルレストレーション作成の情報源として、また最終補綴物での咬合のあり方を、細菌学では

Fig.3 Modified Zander's Classification. Depth and status of calculus attachment which intrudes into root surface depends on cementum fracture level.

ない、咬合による菌周組織破壊の見地からの補綴を考える。この分類によって、内視鏡や歯科用顕微鏡で観察したときに、どこまで歯根面をデブライドメントするかの根拠とする。そのためには、非接触治療である、レーザー治療および Antimicrobial-Photodynamic Therapy (以下、a-PDT) が必須となる。グラム陰性桿菌の内毒素である LPS は、存在そのもので炎症を惹起し骨破壊を起こす。LPS は熱やホルマリンでも不活性化されず、もし、熱で不活性化させるとなると、250℃で30分以上の熱処理が必要であり、例えば LANAP (Nd:YAG レーザーでの新付着術)⁸⁾などで、瞬間的に200度をこえるような熱が歯根面に加わったとしても、瞬間の熱では LPS は無毒化できないのである。つまり、従来のスケーラー等によるメカニカルな処理に加え、EDTA 等を用いる化学的処理を行ったとしても、従来のコンセプトでは歯根面をオーバーデブライドメントして LPS の進入したセメント質や象牙質を除去する他なかったのである。すなわち、たとえオーバーデブライドメントとなってセメント質を全て除去し、象牙質が露出したとしても、徹底的に根面をデブライドメントする、というコンセプトがこれまで採用されていたのである。

しかし、Er:YAG レーザーや a-PDT はこの LPS に対する無毒化や不活性化が期待できる。しかも、Er:YAG レーザーの PS600T というチップを用いてレーザー斜め照射を行えば、規格的に歯根表面を 20μm の深さで蒸散することが可能である (Fig.4)。様々な文献から、LPS はセメント質が侵入している深さは 5～20μm であり、仮に残存していたとしても、Er:YAG レーザーや PDT をすることで、LPS は無毒化あるいはそれに近いくらいに除去される⁹⁾。しかも、スケーラーのようなもので物理的機械的にセメント質を削除するのではなく、光はセメント質が平坦でなく凸凹でも、まるで砂利の上に懐中電灯をあてるようにして、その凸凹の面 20μm 均一にセメント質を除去し、かつ付着器官である健全セメント質を温存し、LPS を無毒化し、しかも滅菌することができるのである。加えて、Er:YAG レーザーで処理した歯根面は親水性が

獲得される可能性があり (Fig.5)、従来の徹底的に歯根面のデブライドメントを行って象牙質を露出させてそこにセメント質を再生させ、歯根膜や歯槽骨の再生による付着を再生療法のコンセプトに対し、光歯科治療によって健全セメント質を温存し、再生された歯根膜と歯槽骨がこの温存されたセメント質と付着をする、という新しいコンセプトの歯周組織再生療法をわたし達は考えたのである。この方法であれば、分岐部のようなところでも器具到達性を勘案せずに、光さえ通る空間をつくることでできれば、従来不可能であった、3度の根分岐部の再生療法ができるのではと考えたのである。

Fig.5 SRP with hand instruments was done on the left tooth. Note that water repels and the water level is lower.

On the other hand, the water level on the right tooth treated with erbium laser is higher.

This means that conventional SRP creates a hydrophobic surface.

This may be due to increased cell adherence including fibroblasts and periodontal ligament cells from the effect of erbium:YAG laser, thus improves biocompatibility.

6. 3度の分岐部病変に対する再生療法の臨床

さて、これらの事実の積み上げによって、いくつかの症例で示してみたい (Fig.6～13)。レーザーと内視鏡を併用することによって、従来の歯根面に対するデブライドメントおよび再生の概念を根本から変えることによって、不可能であった3度の分岐部病変に対する治療を、予知性を高くして再現可能にありつつある。

Fig.4 This clinical photograph shows root surface debridement using erbium:YAG laser. Key factors in laser management is tip selection, adaptation to the root surface (lateral irradiation), and movement for periodontal root conditioning. In order to remove calculus and diseased cementum uniformly, the angle of the tip should be 11 degrees. This allows for removal of the diseased cementum only and thus preserves healthy cementum.

症例 1 (Fig.6 ~ 10)

64 才男性, 非喫煙者. 右側下顎第一大臼歯の 3 度の根分岐部病変を有する有髄歯である. デンタルエックス線写真上では 2 度の分岐部病変を呈する (Fig.6 (b)) が, 分岐部短針は頬側から舌側に貫通する状態であり (Fig.7 (a)), コーンビーム CT では高さ幅ともに 2.19 mm, 頬舌側的には 5.34 mm の深くて細い骨欠損を認める (Fig.7 (b), (c), 7).

全層弁でフラップを翻展し, Er:YAG レーザーを

Fig.6 This patient is 64 years old male, non-smoker. Class 3 furcation disease can be seen at mandible first molar.

Fig.7 Furcation probe goes through-and-through from buccal to lingual at the furcation.
Cone beam CT indicates a narrow and deep intrabony defect which is 2.19 mm vertically, 2.19 mm horizontally, and 5.34 mm buccal-lingually.

用いて 25 pps/50 mJ, チップは PS600T (先端直径 400 μ m) で軟組織を除去し (Fig.8 (a)), 歯根面は斜め照射をして前述のように汚染セメント質を一層除去した (Fig.8 (b)). 骨補填剤および血小板増殖因子を用い (Fig.8 (c)), 分岐部にはポリ乳酸の吸収性メンブレンを設置した (Fig.8 (d)).

術後 10 か月後では, 骨用組織で骨欠損部は全て満たされ, デンタルエックス線写真上でも歯根膜腔様像と歯槽硬線様像を認めた (Fig.9, 10).

Fig.8 These photos show periodontal regenerative surgery using Erbium laser and dental endoscope.

UL: Elevation of full thickness flap.

UR: Removal of granulation tissue, subgingival calculus, and contaminate cementum simultaneously.

LL: After debridement. Healthy root cementum layer are observed.

LR: Application of bone replacement graft and growth factor (Gem-21s®).

Fig.9 These photos are the images taken 10 months after the regenerative therapy. Radiographically, there is a bone-like-tissue fill at the furcation site by cone beam CT image.

Fig.10 Continuous lamina dura and the periodontal ligament space were observed on the dental X-ray.

症例 2 (Fig.11 ~ 13)

32 歳女性, 非喫煙者, 侵襲性歯周炎. 左側上顎第一大臼歯の頬側根分岐部から, 口蓋根近心側に至る 3 度の根分岐部病変である (Fig.11 (a), 11 (b)) が, 軟組織の位置は高く, また矯正して左側上顎第一小臼歯を抜歯しているために手術時のワーキングクリアランスが取りやすいため, 再生療法の適応症例とした (Fig.11 (c), 11 (d)). 症例 1 と全く同じ術式を採用した.

術後 2 年 3 か月後のコーンビーム CT 所見では, 歯根膜腔様組織および歯槽硬線様組織を認めるのみならず,

Fig.11 Case 2

This patient is 32 years old female, non-smoker, aggressive periodontitis. Class 3 furcation disease can be seen at maxillary first molar.

口蓋骨にも皮質骨様像を認める (Fig.12 (a), 12 (b)). リエントリーでは, 欠損部は完全に骨様組織で満たされていた (Fig.13).

Fig.12 The same regenerative treatment has done as case 1. Left is preoperative image and right image is 2 years and 3 months after surgery.

Fig.13 Definitive surgery was done after 2 years and 3 months later. The furcation area was filled with bone-like tissue.

7. まとめ

3 度の根分岐部病変への治療は, 特別な機械やテクニック, そして新しいコンセプトに対するただしい理解ができていない者のみが可能な術式である. 医療はだれが行っても, 同じような結果を生む科学性のある治療でなければ, ごく一部の患者にしか恩恵が得られない. 今後も開発と研究をつづけ, 多くの歯科医師が実践し, そしてより多くの患者に適応できるよう, 研究をつづける所存である.

利益相反の開示

開示すべき利益相反なし。

参考文献

- 1) A.H. Melcher, M.A. Correia: Remodelling of periodontal ligament in erupting molars of mature rats. *J Periodontol Res*, 6(2): 118-25, 1971.
- 2) S. Nyman, T. Karring: Regeneration of surgically removed buccal alveolar bone in dogs. *J Periodontol Res*, 14(1): 86-92, 1979.
- 3) T. Karring, S. Nyman, J. Lindhe: Healing following implantation of periodontitis affected roots into bone tissue. *J Clin Periodontol*, 7(2): 96-105, 1980.
- 4) L. Hammarström, L. Heijl, S. Gestrelus: Periodontal regeneration in a buccal dehiscence model in monkeys after application of enamel matrix proteins. *J Clin Periodontol*, 24(9 Pt 2): 669-77, 1997.
- 5) S.E. Lynch, R.C. Williams, A.M. Polson, T.H. Howell, M.S. Reddy, U.E. Zappa, H.N. Antoniadis: A combination of platelet-derived and insulin-like growth factors enhances periodontal regeneration. *J Clin Periodontol*, 16(8), 1989.
- 6) M. Kitamura, M. Akamatsu, M. Kawanami, Y. Furuichi, T. Fujii, M. Mori, K. Kunimatsu, H. Shimauchi, Y. Ogata, M. Yamamoto, T. Nakagawa, S. Sato, K. Ito, T. Ogasawara, Y. Izumi, K. Gomi, K. Yamazaki, H. Yoshie, M. Fukuda, T. Noguchi, S. Takashiba, H. Kurihara, T. Nagata, T. Hamachi, K. Maeda, M. Yokota, R. Sakagami, Y. Hara, K. Noguchi, T. Furuuchi, T. Sasano, E. Imai, M. Ohmae, H. Koizumi, M. Watanuki, S. Murakami: Randomized Placebo-Controlled and Controlled Non-Inferiority Phase III Trials Comparing Trafermin, a Recombinant Human Fibroblast Growth Factor 2, and Enamel Matrix Derivative in Periodontal Regeneration in Infrabony Defects. *J Bone Miner Res*, 31(4): 806-14, 2016.
- 7) M.S. Tonetti, G. Pini Prato, R.C. Williams, P. Cortellini: Periodontal regeneration of human infrabony defects. III. Diagnostic strategies to detect bone gain. Tonetti MS, Pini Prato G, Williams RC, Cortellini P. *J Periodontol*, 64(4): 269-77, 1993.
- 8) R.A. Yukna, R.L. Carr, G.H. Evans: Histologic evaluation of an Nd:YAG laser-assisted new attachment procedure in humans. *Int J Periodontics Restorative Dent*, 27(6): 577-87, 2007.
- 9) H. Yamaguchi, K. Kobayashi, R. Osada, E. Sakuraba, T. Nomura, T. Arai, J. Nakamura: Effects of irradiation of an erbium:YAG laser on root surfaces.

更，歯科部門を開設。医療法人社団誠敬会理事長退職会長就任。一般社団法人包括治療政策研究会 理事 就任。一般社団法人国際情報セキュリティーマネジメント研究所 理事 就任。平成 28 年 一般社団法人包括安心サポート研究所 理事 就任。一般社団法人日本歯科プロアシスタント協会 理事 就任。一般社団法人天馬会 全国組織委員会委員長 就任。平成 29 年 医療法人弥栄病院理事長退職，医療法人桃花会（病床 124 床 一般病院）理事長就任。所属学会：日本歯周病学会 評議員，指導医，専門医。日本臨床歯周病学会 指導医，認定医。米国歯周病学会 Active member。受賞歴：平成 20 年日本レーザー歯学会優秀研究発表賞受賞。平成 22 年 Osseointegration studyclub of Japan 最優秀発表賞受賞。平成 25 年 11th International symposium of periodontics and restorative dentistry poster session 2nd award 受賞。

著者紹介

吉野 敏明 (Toshiaki Yoshino)

平成 5 年岡山大学卒業，東京医科歯科大学歯学部歯科保存学第二講座（歯周治療学）入局。平成 22 年 歯学博士取得（東京医科歯科大学）。平成 7 年 吉野歯科医院副院長。平成 18 年 吉野歯科診療所 歯周病インプラントセンター開設院長。平成 20 年 吉野歯科診療所を医療法人社団誠敬会に改組，理事長就任。平成 26 年 吉野歯科診療所を誠敬会クリニック内科歯科に名称変更。平成 26 年 医療法人十字会 松見病院（病床 250 床 精神科病院）理事長就任。平成 27 年 医療法人十字会を医療法人弥栄病院に名称変