リン酸カルシウム系セラミックスの歯周治療への応用

6. 顆粒状 hydroxyapatite の臨床応用

原 宜 興 前 田 勝 正 古 川 猛 士
鎮 守 信 弘 赤 峰 昭 文 鄭 有 仁
橋 口 勇 山 田 久 仁 子 青 野 正 男

九州大学歯学部歯科保存学第1教室

(主任：青野正男教授)

(昭和61年9月19日受付)

Application of Calcium Phosphate Ceramics to Periodontal Therapy

6. Clinical application of hydroxyapatite granules

Yoshitaka HARA, Katsumasa MAEDA, Takeshi FURUKAWA,
Nobuhiro CHINJU, Akifumi AKAMINE, Y-J. CHENG,
Isamu HASHIGUCHI, Kuniko YAMADA, and Masao AONO

Department of Periodontics & Endodontics, Faculty of Dentistry Kyushu University

(Chief : Prof. Masao AONO)

Granular hydroxyapatite (HAP) was applied clinically to periodontal therapy as a bone graft material. HAP was implanted into periodontal osseous defects following root planing and defect debridement in full thickness flap operation. Twenty-nine lesions of twenty-two patients affected by marginal periodontitis underwent flap operations and were observed postsurgically for six months. Redness and swelling of gingiva, postsurgical pain and increase of tooth mobility appeared transiently, but they recovered in

short time. Open wounds in fifteen lesions and discharge of HAP in eighteen disappeared in first two weeks. After postsurgical six months, the average number of clinical attachment gain was 3.1 mm and it was impossible to discriminate between HAP and repaired alveolar bone on dental X-ray films. These above-described results indicate that HAP has a definite potential as a bone graft material in periodontal therapy.

Key words : Hydroxyapatite, bone graft, biocompatibility, clinical evaluation

要旨：辺縁性歯周炎における骨移植材として、ハイドロキシアパタイト (HAP) を臨床応用した。移植術式は、通常の歯肉剝離掻爬術中に HAP を骨欠損部に埋塞する方法である。23 名 29 部位に HAP 応用後、6 ヶ月間の経時的な臨床診査により、術後疼痛、歯肉の発赤・腫脹および動揺度の増加は一過性のもので、創面の哆開や HAP の流出も臨床的には問題とならないと思われた。6 ヶ月経過時での歯肉の退縮は 1.1 mm、ポケットの減少は 3.1 mm であった。また、経時的に撮影した X 線写真上において、術直後では HAP と歯槽骨との鑑別は可能であったが、6 ヶ月後にはその境界は不明瞭となり、歯槽骨の再生が起きているものと思われた。以上の結果より、臨床的にみても HAP の生体親和性は良好で、辺縁性歯周炎における骨移植材としての HAP の使用は有効であると考えられた。

本論文の要旨は、第 29 回春季日本歯周病学会総会 (1986 年 5 月 18 日) において発表した。

索引用語：ハイドロキシアパタイト，骨移植，生体親和性，臨床評価

緒 言

辺縁性歯周炎における骨欠損形成を分類する場合，骨欠損を形成する骨面数により，3壁性，2壁性および1壁性骨欠損という呼称を用いる方法がしばしば使用される。このうち3壁性骨欠損に限っては歯肉剝離搔爬術(F. ope.)の施行により，ある程度の自然治癒すなわち骨再生が期待されるが，2壁性および1壁性骨欠損の場合には困難といわれている。そのため術後の歯肉形態を考慮すれば，骨整形や骨切除などの骨除去手術により，できる限り歯槽骨の形態を生理的なものに類似させるべきとする説²⁾がある。しかし，残存する歯槽骨を敢えて削除することは，臨床家にとって望ましい行為とは言い難い。

そのために，各種骨移植材が考案，開発され，歯槽骨を削除することなく骨再生を図る試みが近年盛んに報告されている。現在までに挙げられた種々の骨移植材のうち，ここ数年最も報告^{3~21)}の多いのはハイドロキシアパタイト(HAP)であり，我々もHAPに関する基礎的研究^{22~26)}を行ってきた。そして，HAPには優れた生体親和性と骨再生を誘導する能力が存在することを明らかにした。そこで今回はこれらの成果に基づき，顆粒状のHAPを辺縁性歯周炎における骨移植材として臨床応用したので，その結果を報告する。

材料・方法

使用したのは，京セラ社製の顆粒状HAP（焼成温度約900°C，粒子の径約200~300μm）で，これは過去の基礎的研究^{22~25)}に使用したものと同一である。

被験者は，九州大学歯学部附属病院第1保存科を受診した辺縁性歯周炎患者23名で，そのうち男性は9名，女性は14名であった。年齢層は表1に示すとおりで，平均年齢は43.7歳であった。

患者は，通常の歯周治療に沿って口腔衛生指導や歯石除去などの初期治療を受け，初期治療終了時に，主治医が歯周外科の適応と判断した場合のみF. ope. が施行された。F. ope. 術中，不良肉芽の除去およびルートプレーニングの完了した時点で，あらかじめオートクレープで滅菌ないし乾熱滅菌しておいたHAPと生理食塩水を混和し，濡れた砂状のHAPを骨欠損部内へ填塞した。

そして，可及的にHAPが骨欠損部内にとどまるよう滅菌ガーゼで軽く圧を加えた後，歯肉弁を縫合し，歯周バックにより包填した。術後処置およびメンテナンスも，通常のF. ope. に準じた。

X線写真は，原則的に術前，術後1週，2週，4週，2ヵ月，3ヵ月および6ヵ月目に撮影した。歯肉の退縮量をはじめとする各臨床検査は，術後1週目から行ったが，ポケットの深さの測定のみは，術後3ヵ月目から開始した（表2）。

HAP応用29部位を骨欠損形態別に分けると，3壁性骨欠損が9部位，2壁性骨欠損が12部位，1壁性骨欠損が8部位で，特に片寄りにはなかった（表3）。

表1 被験者の年齢層

	男	女
20代	1	1
30代	2	7
40代	3	3
50代	1	2
60代	2	1
	9	14

単位：人

表2 主な診査項目と診査開始時期

術後1週	術後3ヵ月
歯肉の退縮度(mm)	ポケットの深さ(mm)
歯牙の動揺度(M ₀ ~M ₃)	アタッチメントレベルの変化(mm)
歯肉の発赤・腫脹・出血・排膿	
術後疼痛	
ハイドロキシアパタイトの流出	
創面の哆開	

表3 骨欠損形態のうちわけ

3壁性	9部位
2壁性	12部位
1壁性	8部位
	29部位

表 4 臨床症状の出現と回復

	部位	回復 (平均)	出現 (平均)
術後疼痛	6	1 週	
歯肉発赤・腫脹	15	1～4 週 (1.7 週)	
動揺度の増加	2	1～2 週 (1.5 週)	
動揺度の減少	11		2 週～6 ヶ月 (1.5 ヶ月)
創面の哆開	15	1～4 週 (2 週)	
ハイドロキシアパタイトの流出	18	1～4 週 (2 週)	

結 果

1. 臨床所見

ほとんどの症例では、6 ヶ月の経過観察中のプラークコントロールは充分になされていたが、2 例のみ不十分な症例があった。

主な臨床所見の変化を表 4 に示す。すなわち、術後疼痛の訴えが 6 部位にみられ、すべて 1 週間には消退した。また疼痛ではなく、掻痒感の出現も 1 例あった。歯肉の発赤・腫脹は 15 部位に観察され、1 から 4 週 (平均 1.7 週) のうちに回復していた。歯牙動揺度の変化は、2 種類の様式が認められた。それは、術後の動揺度が一過性に増加するものと、経過観察中に動揺度が減少するものである。動揺度の増加は 2 部位にみられ、1 ないし 2 週以内には術前の動揺度に復した。一方、動揺度の減少をみたものは 11 部位あり、2 週から 6 ヶ月 (平均 1.5 ヶ月) 後に出現し、以後再び術前の動揺度に戻ることはなかった。

HAP 移植に特徴的な臨床所見として、創面の哆開、すなわち歯肉弁の閉鎖遅延と、HAP の組織外流出がある。創面の哆開は 15 部位に観察されたが、1 から 4 週 (平均 2 週) 後には閉鎖していた (図 1-a, b)。HAP の流出は、前述の哆開した創面からの場合と、図 2-a に示す如く排出という表現が適切な場合とがあった。これら HAP の流出ないし排出現象は 18 部位にみられ、いずれも 1 から 4 週 (平均 2 週) 後には消失していた (図 2-b)。このうち、創面の哆開と HAP の流出を同時に認めたのは 12 部位であった。

歯肉の退縮とポケットの減少、言い換えればアタッチメントレベルの変化をグラフで示すと図 3-a のようにな

図 1-a 創面の哆開 (矢印)

図 1-b 創面の閉鎖 (術後 1 ヶ月後)

る。これによれば、歯肉の退縮は術後 1 週目にして既に 1.3 mm 起こっており、以後 0.2 mm 以内の増減を呈し、6 ヶ月経過時には平均 1.1 mm の退縮量であった。ポケットの減少は、ほとんどの部位に認めたが、プラークコントロール不良の 2 症例のみは術前のポケットに戻っていた。6 ヶ月後の平均ポケット減少量は 4.2 mm で、アタッチメントレベルの獲得は 3.1 mm となっていた。これを各骨欠損形態別に比較すると、3 壁性骨欠損で 2.1

図 2-a HAP の排出 (矢印)

図 2-b 排出はみられない (術後 1 カ月)。歯肉の形態も 2 カ月後には正常に復した。

表 5 アタッチメントレベル獲得量

		G.R.	D.P.D.	G.A.L.
3 壁性	9	1.3	3.4	2.1
2 壁性	12	0.6	4.5	3.9
1 壁性	8	1.7	5.1	3.4
HAP 流出有	18	1.2	4.4	3.2
HAP 流出無	11	1.0	3.9	2.9
固定有	11	1.1	4.2	3.1
固定無	18	1.1	4.4	3.3

G.R.: 歯肉退縮量 (mm)

D.P.D.: ポケット減少量 (mm)

G.A.L.: アタッチメントレベル獲得量 (mm)

mm, 2 壁性骨欠損で 3.9 mm, 1 壁性骨欠損で 3.4 mm であった (図 3-b)。

HAP の流出の有無や固定の有無によるアタッチメントレベルの獲得量を比較したが、特に有意差はないようであった (表 5)。

2. X 線所見

填塞後の X 線写真上では、骨欠損部を充たす顆粒状の

図 3-a アタッチメントレベルの変動

図 3-b 骨欠損形態別のアタッチメントレベルの変動

不透過物として HAP を捉ええたが、時日の経過とともに歯槽骨との境界が次第に不明瞭となっていた (図 4-a~d)。さらに 1 年近く経過した症例では、HAP と歯槽骨との判別はほとんど不可能であった (図 5-a, b)。

HAP の流出が起こった症例の中には、6 ヶ月経過時の X 線写真において、楔状の X 線透過像を歯頸部にみる場合があった (図 6-a, b)。

a. 術前

b. 術後 2 週

c. 術後 3 ヶ月

d. 術後 6 ヶ月

図 4

a : 術前

b : 術後 10 ヶ月

図 5

④ 近遠心に HAP 移植。HAP と歯槽骨の境界は不明瞭である。

a. 術前

b. 術後 6 ヶ月

図 6

⑤ 遠心に HAP 移植。6 ヶ月後歯頸部より楔状の透過像 (矢印) が出現している。

考 察

1. 臨床的にみた HAP の生体親和性

HAP の生体親和性の高さは、過去多くの基礎的実験^{3~8, 22~26)}において言及されていることである。しかし実際に臨床応用した場合にも、その生体親和性に問題がないかどうかを、ここで再度検討した。

今回の臨床的検索における臨床症状の術後変化として挙げられるのは、歯肉の発赤・腫脹、術後疼痛、歯牙動揺度の増加、創面の哆開および HAP の流出である。このうち、歯肉の発赤・腫脹、術後疼痛および歯牙動揺度の増加は、HAP を移植しない通常の F. ope. 後にもしばしば出現する。しかも、いずれの症状も早期に回復しており、HAP の生体親和性は臨床応用時にも問題とはならないと思われた。

一方、創面の哆開と HAP の流出は HAP 移植時にお

ける特徴的所見であった。これらの症状も術後平均2週で消退しており、また症状出現の有無によるアタッチメントレベルの獲得量にも差異はないため、臨床上さほど重要な問題とは思えない。しかし HAP の流出は、術後の歯槽骨形態の不整を招く可能性があるため、以下その原因を考察した。

皮膚の切創などの創傷治癒においては、受傷部に形成された血餅中の線維素を足場として、創面断端の上皮細胞が血餅を被うようにして侵入し、やがて創面全体を上皮が被覆するといわれている²⁷⁾。ところが、HAP 移植時に歯肉弁による創面の完全閉鎖がなされていない場合には、欠損部を充たしているのは HAP であり、上皮細胞の足場となる線維素は存在しない。そのため上皮の侵入が遅れ、上皮細胞の足場(線維素)が完成した時点で、創面の閉鎖が起こるのではないだろうか。または、足場となる線維素が存在する位置まで、上皮細胞の深部侵入が起こっているとも考えられる。いずれにせよ、これを確認するための組織学的検索や、HAP と血液との混和程度が創面の哆開にどう影響するかを検討する必要があるだろう。また臨床的には、極力創面を閉鎖するように努め、かつ歯肉弁断端に上皮や不良肉芽を残さぬよう留意すべきと思われた。

次に、創面が哆開していれば HAP の流出がみられても不思議ではないが、HAP の排出は若干様相が異なっていた。この現象は、森下らの述べた表皮下石灰化結節に対する経上皮性異物排除機構の様式²⁸⁾に類似しており、我々の基礎的実験²³⁾において観察された HAP の排出像と一致するのではないかとも思われた。経上皮性異物排除機構の発現機序は不明であるが、真皮への炎症性細胞浸潤や、上皮細胞と異物ないし変性した真皮との接触なども一つの要因とされており、F. ope. 術中に可及的に起炎物質(不良肉芽や壊死セメント質)を除去し、術後のプラークコントロールを徹底することが望まれる。

2. 骨移植材としての HAP の有用性

今回の検索では、アタッチメントレベルの変化を、HAP 移植の効果判定基準とした。その結果、歯肉の退縮は平均 1.1 mm、ポケットの減少は平均 4.2 mm で、アタッチメントレベルの獲得量は平均 3.1 mm であった。過去の報告における HAP 移植後のアタッチメントレベルの獲得量は、Kenney ら¹⁶⁾が 3.64 mm、田中ら²⁰⁾が 1.5 mm、山田ら²¹⁾が 2.0 mm であり、我々が得た結果はこれらの数値と比較しても遜色ない。また今回は HAP を移植しない対症例を作製しなかったが、山田らの報告²¹⁾にみられる対照例でのアタッチメントレベルの

獲得は 0.8 mm となっており、骨移植材としての HAP の使用は効果的であると判断された。

結果を総括して意外だったのは、骨欠損形態で分類すると3壁性骨欠損におけるアタッチメントレベルの獲得量が、2壁性および1壁性骨欠損のそれに比べて小さかった点である。しかし、これが HAP は3壁性骨欠損に不適とするものではあるまい。なぜなら、今回の3壁性骨欠損の症例を検討してみると、以下の事項が原因として推測されたからである。すなわち、術前のポケットの深さが2壁性および1壁性骨欠損の症例よりも浅いため、術後のポケット減少値が小さく、結果的にアタッチメントレベルの獲得量も小さくなっていた点。さらに術後のプラークコントロール不良のため、ポケットが術前のそれに戻ってしまった症例が2例とも3壁性骨欠損であった点。また、歯冠側では2壁性ないし1壁性骨欠損であっても、深部では3壁性骨欠損である場合が多く、今回2壁性で 3.9 mm、1壁性で 3.4 mm のアタッチメントレベルの獲得があった点も、HAP が3壁性骨欠損に不適とすることを否定する要因となるであろう。

X線写真上で、6ヵ月経過時には HAP と歯槽骨との境界が不明瞭となっていた。これは経時的に観察すると徐々に進行していたところから、HAP 流出のためではなく、組織学的検索^{22,23)}で認められた如く再生歯槽骨が徐々に HAP を囲繞したためと思われた。換言すれば、HAP が骨欠損部の回復における再生歯槽骨の成長を補助している所見とも考えられよう。

上述の臨床所見およびX線所見から、HAP は辺縁性歯周炎の治療における骨移植材として有用であると判断された。しかし、HAP の流出などいまだに問題となる点もあり、基礎的実験を含めて今後のさらなる検討が望まれる。

結 論

顆粒状の HAP を、歯周治療における骨移植材として臨床応用し、以下の結論を得た。

1. 術後疼痛、歯肉の発赤・腫張、歯牙動揺度の増加は、それぞれ6部位、15部位、2部位に出現したが、いずれも早期に回復していた。
2. 歯牙動揺度の減少は11部位にみられ、術前の動揺度に戻ることはなかった。
3. 創面の哆開は15部位、HAP の流出は18部位に認めたが、両者共に術後4週以内に消退した。
4. 6ヵ月経過時の平均歯肉退縮量は1.1 mm、ポッケ

トの減少値は平均 4.2 mm であり, アタッチメントレベルの獲得量は平均 3.1 mm であった。

5. 各骨欠損形態別にアタッチメントレベルの獲得量をみると, 3 壁性骨欠損 9 部位で平均 2.1 mm, 2 壁性 12 部位で 3.9 mm, 1 壁性 8 部位で 3.4 mm を示していた。

6. HAP 流出や固定の有無による, アタッチメントレベルの獲得量に有意差はなかった。

7. 経時的に撮影した X 線写真において, 術直後では HAP と歯槽骨の境界は判別可能であったのに対し, 6 ヶ月経過時には不明瞭となっていた。

文 献

- 1) Barrington, E.P., O'Bannon, J.Y.Jr., Ochsenbein, C. and Stallard, R.E. : When and to what extent do you remove or recontour bone in periodontal therapy ? J. Periodontol., 43 : 184-188, 1972.
- 2) Ochsenbein, C. : Current status of osseous surgery. J. Periodontol., 48 : 577-586, 1977.
- 3) 林 成忠, 木村喜保, 呉 啓彦, 米良豊常, 西原達次, 野口俊英, 木下四郎 : サルの歯槽骨欠損における Hydroxyapatite 移植の臨床的および組織学的研究. 日歯周誌, 25 : 919-935, 1983.
- 4) 鴨井久一, 米山武義, 西澤和利, 尾野幹也, 竹内啓泰 : 歯周治療における骨移植の研究 第 1 報 Hydroxyapatite の基礎的研究について. 日歯周誌, 26 : 275-288, 1984.
- 5) 鴨井久一, 那明波夫, 米山武義, 林 英昭, 西澤和利, 渡辺是久 : 歯内治療における骨移植の研究 第 2 報 Hydroxyapatite のマイクロラジオグラフィおよび病理組織学的研究. 日歯周誌, 26 : 523-531, 1984.
- 6) West, T.L. and Brusteine, D.D. : Freeze-dried bone and coralline implants compared in the dog. J. Periodontol., 56 : 348-351, 1985.
- 7) 石川一郎, 松江美代子, 田原 洋, 山田総一郎, 桐野忠昭, 松江一郎 : ビーグル犬の根分岐部病変への各種移植材の比較検討. 日歯周誌, 27 : 550-587, 1985.
- 8) 峯岸大造 : サル歯槽骨欠損部への多孔質アパタイト顆粒の充填に関する研究. 日歯周誌, 28 : 87-100, 1986.
- 9) Rabalais, M.L., Yukna, R.A. and Mayer, E.T. : Evaluation of Durapatite ceramic as an alloplastic implant in periodontal osseous defects. 1. Initial six-month results. J. Periodontol., 52 : 680-689, 1981.
- 10) Froum, S.J., Kushner, L., Scopp, I.W. and Stahl, S.S. : Human clinical and histologic responses to Durapatite implants in intraosseous lesions. J. Periodontol., 53 : 719-725, 1982.
- 11) Moskow, B.S. and Lubarr, A. : Histological assessment of human periodontal defect after Durapatite ceramic implant. Report of a case. J. Periodontol., 54 : 455-462, 1983.
- 12) 大西正俊, 山崎安晴, 仲井義信, 小木曾誠 : 人工骨としての多孔質アパタイト—臨床応用例を中心として—. 歯科ジャーナル, 17 : 623-633, 1983.
- 13) Stahl, S.S., Froum, S.J. and Kushner, L. : Healing responses of human intraosseous lesions following the use of debridement, grafting and citric acid root treatment. II. Clinical and histologic observations : One year postsurgery. J. Periodontol., 54 : 325-338, 1983.
- 14) Yukna, R.A., Mayer, E.T. and Brite, D.V. : Longitudinal evaluation of Durapatite ceramic as an alloplastic implant in periodontal osseous defects after 3 years. J. Periodontol., 55 : 633-637, 1984.
- 15) Meffert, R.M., Thomas, J.R., Hamilton, K.M. and Brownstein, C.N. : Hydroxyapatite as an alloplastic graft in the treatment of human periodontal osseous defects. J. Periodontol., 56 : 63-73, 1985.
- 16) Kenney, E.E., Lekovi, V., Han, T., Carranza, F.A. and Dimitrijevic, B. : The use of a porous hydroxyapatite implant in periodontal defects. I. Clinical results after six months. J. Periodontol., 56 : 82-88, 1985.
- 17) Yukna, R.A., Harrison, B.G., Caudill, R.F., Evans, G.H., Mayer, E.T. and Miller, S. : Evaluation of Durapatite ceramic as an alloplastic implant in periodontal osseous defects. II. Twelve month reentry results. J. Periodontol., 56 : 540-547, 1985.
- 18) 石川 烈, 林 成忠, 峯岸大造, 田中良彦 : 歯周治療におけるハイドロキシアパタイトの応用につ

- いて、ザ・クインテッセンス、4: 355-369, 1985.
- 19) 鴨井久一, 保母良基, 深部幸博: 骨移植の経過観察. 歯科ジャーナル, 22: 277-285, 1985.
 - 20) 田中良彦, 和泉雄一, 渡辺 久, 萩原さつき, 石川 烈: 多孔質アパタイト移植に関する臨床的研究—術後1年間の観察結果—. 日歯周誌, 27: 444-457, 1985.
 - 21) 山田 了, 大須賀豊, 築瀬一彦, 大島みどり, 佐藤徹一郎: Periograf の垂直性骨欠損部への応用に関する臨床的研究. 日歯周誌, 28: 144-160, 1986.
 - 22) 原 宜興, 古川猛士, 岸 哲也, 鄭 有仁, 赤峰昭文, 青野正男: リン酸カルシウム系セラミックの歯周治療への応用. 1. Hydroxyapatite についての基礎実験. 日歯周誌, 25: 806-816, 1983.
 - 23) 原 宜興, 岸 哲也, 古川猛士, 鄭 有仁, 長嶺尚子, 谷 和代, 吉村祥子, 赤峰昭文, 前田勝正, 青野正男: リン酸カルシウム系セラミックの歯周治療への応用. 3. 実験的歯周炎への hydroxyapatite の応用. 日歯周誌, 26: 542-555, 1984.
 - 24) 原 宜興, 谷佳珠代, 長嶺尚子, 前田勝正, 赤峰昭文, 鄭 有仁, 古川猛士, 岸 哲也, 吉村祥子, 豊福不可依, 青野正男: リン酸カルシウム系セラミックの歯周治療への応用. 4. Hydroxyapatite 埋入後の骨動態のX線学的検索法, 日歯周誌, 27: 433-443, 1985.
 - 25) 青野正男, 原 宜興: 歯槽骨欠損に対するハイドロキシアパタイト移植の現状と展望. ザ・クインテッセンス, 4: 1801-1814, 1985.
 - 26) 原 宜興, 古川猛士, 鄭 有仁, 前田勝正, 赤峰昭文, 宮武祥子, 岩本恭行, 北村哲朗, 青野正男: リン酸カルシウム系セラミックの歯周治療への応用. 5. 広い人工的骨欠損への hydroxyapatite block の応用. 日歯周誌, 28: 131-143, 1986.
 - 27) Ross, R.: 内田久則 (訳): Wound healing. 別冊サイエンス. 免疫学 I 抗体とリンパ球, (柏木登 監訳), 日本経済新聞社, 1979, 166-177.
 - 28) 森下美知子, 佐藤良夫: 皮膚の経上皮性異物排除機構. 臨床免疫, 17: 718-726, 1985.