Regenerative Periodontal Surgery

— Now and in the Future

Royal Dental College, University of Aarhus
Dr. Thorkild Karring

Regenerative periodontal therapy comprises procedures which are specially designed to restore parts of the tooth supporting apparatus which have been lost due to periodontitis. Periodontal refeneration has been reported following a variety of surgical approaches involving root surface conditioning, the placement of bone grafts or bone substitute implants or the use of organic or synthetic barrier membranes. However, many cases that clinically are considered successful including cases with significant regrowth of alveolar bone, may histologically show an epithelial lining along the treated root surface instead of deposition of new cementum. The following criterions should be required of a surgical procedure to be considered a procedure which can lead to regeneration of the periodontium :

- 1) human histological specimens demonstrating formation of new cementum, periodontal ligament and bone coronal to a notch indicating the apical extension of the periodontitis-affected root surface
- 2) controlled human clinical trials demonstrating improved clinical probing attachment and bone
- 3) controlled animal and histological studies demonstrating formation of new cementum, periodontal ligament and bone
- 4) a biological concept which can explain in accordance with current knowledge about periodontal wound healing, why the treatment may result in periodontal regeneration.

A number of studies have indicated that the progenitor cells for periodontal attachment formation are residing in the periodontal ligament. The final evidence of this was provided in monkeys in which titanium dental implants were placed in contact with retained root tips, whose periodontal ligament served as a source for cells which could populate the implant surface during healing. Microscopic analysis revealed that a distinct layer of cementum with inserting collagen fibers had formed on the surface of these implants that were placed in contact with the periodontal ligament of the retained root tips. Control implants placed without contact with periodontal ligament tissue healed consistently with the characteristic features of osseointegration (i.e. direct contact between bone and the implant surface).

The biological rationale behind the use of bone grafts or alloplastic materials is the assumption that the material may either 1) contain bone-forming cells (osteogenesis) 2) serve as a scaffold for bone formation (osteoconduction) or that 3) the matrix of the grafting material contains bone inductive substances which would stimulate both the regrowth of alveolar bone and the formation of new attachment (osteoinduction). Such complete regeneration of the periodontal attachment apparatus following grafting procedures would imply that cells derived from bone would possess the ability to form new cementum with inserting collagen fibers on a previously periodontitis-affected root surface. This assumption, however, is in conflict with present knowledge about periodontal wound healing biology that repopulation of the detached root surface with cells from the periodontal ligament is the prerequisite for new attachment

formation. Thus, all procedures involving the placement of bone grafts or bone substitute implants lack a biologic concept which can explain how such procedures may result in periodontal regeneration. Both intraoral autogenous grafts and freeze-dried demineralized bone allografts (FDBA) have been evaluated in animals and in humans versus controls treated without the use of bone grafts. These studies have shown significant clinical and histologic improvements following the use of such types of graft.

Human histologic specimens demonstrating formation of new cementum, periodontal ligament and bone on previously periodontal affected root surface have also been presented following treatment with these types of bone grafts. This means that procedures involving the placement of intraoral autogenous bone grafts or FDBA fulfil all criterions of a regenerative surgical procedure, except for an acceptable biologic concept which can explain why periodontal regeneration occurs. Regarding other types of bone grafts or bone substitute implant materials further one or more of the necessary criterions are lacking. Clinical application of guided tissue regeneration in periodontal therapy involves the placement of a physical barrier to ensure that the previously periodontitis affected root surface becomes repopulated with cells from the periodontal ligament. This procedure is based on a biologic concept evolved through animal experiments documenting that the progenitor cells for the formation of a new connective tissue attachment to the root surface are residing in the periodontal ligament.

Animal experiments showing an improved effect of placing non-bioresorbable or bioresorbable membranes on periodontal defects as compared with that in control defects treated without membranes and histological evidence of new attachment in humans has also been presented following treatment of various types of periodontal lesions with barrier membranes. In addition, the effect of guided tissue regeneration in the treatment of periodontal lesions compared with that of debridement and flap surgery has been evaluated in several controlled clinical trials. Although a certain variability occurs in the clinical outcomes, the use of barrier membranes generally demonstrates significant clinical advantages compared to debridement. Thus, regenerative surgery utilizing the GTR principle fulfil all the criterions required of a surgical procedure that can be considered as a procedure leading to periodontal regeneration.

Using multi-variable approaches, a number of factors have been identified that may be associated with the outcome of regenerative treatment with periodontal lesions with membranes. These are factors related to 1) the patient 2) the type of defect or 3) the treatment technique. A major determinant factor for successful regenerative therapy is postoperative infection control. Bacterial contamination of the surgical site may occur during surgery but also during the postoperative healing phase. After placement of a barrier membrane, bacteria from the oral cavity may colonize the coronal part of the material. Frequently, the margin of the gingival tissues recedes during the healing period, thereby allowing further contamination of the barrier material. Adjunctive local application of antibiotics on treatment success in periodontal lesions treated with membranes have been evaluated in a few clinical studies with a beneficial effect. Although further investigations are needed, it seems reasonable to assume that the predictability of regenerative periodontal treatment with membranes will be improved in the future by combining the treatment with anti-infective therapy, probably by a new generation of resorbable membranes containing antibiotics.

再生を目的とした歯周外科 ―現状と展望―

再生を目的とする歯周治療法とは、歯周炎により喪失した部分の歯周支持組織を復元する目的で特別に考案された治療法を意味する。

今日までに、根面処理、骨の移植、骨代用材の移植、組織由来または人工的に製造したバリアー膜の使用といった色々な種類の外科処置によって、歯周組織が再生したと報告されてきた。しかしながら、明らかな歯槽骨の再生を示す場合のように臨床的には成功と見なされる多くの症例でも、組織学的に見てみれば、治療した歯根面上に新生セメント質の形成は認められず、そのかわりに上皮がその歯根面に沿って認められる可能性がある。

ある治療法を、歯周組織の再生が可能な外科的治療法と見なすためには、次に挙げる規準を満たすべきである。

- 1) ヒトから採取した組織標本において、歯周炎に罹患した歯根面の最根尖側を示すノッチよりも歯冠側に新生セメント質と歯根膜と骨の形成を示すこと。
- 2) 対照を設定した臨床研究で、プロービング アタッチメントレベルの改善と骨の改善を示すこと。
- 3) 対照を設定した動物実験で、新生セメント質と歯根膜と骨の形成を組織学的に示すこと。
- 4) その治療によって歯周組織に再生のおこる理由を、歯周組織の創傷治癒に関する現在の知識で説明できる生物学的原理が存在すること。

歯周組織においてアタッチメントを形成するための前駆細胞が歯根膜に存在することは数多くの研究により示されている。この事実は、サルの歯槽骨中に留置した残根片に接触するようにチタン製のインプラントを設置し、治癒期間中にこの残根片の歯根膜組織を源とする細胞がインプラント表面に増殖できるようにした研究によって決定的となった。留置した歯根片の歯根膜と接触するように設置したインプラントの表面にはコラーゲン線維が埋入する明瞭なセメント質層が形成されていることが顕微鏡による観察で明らかとなった。対照群として、歯根膜組織と接触のない状態で設置したインプラントは、治癒後、一貫して特徴的なオッセオインテグレーション（骨とインプラント表面間の直接の結合）を示した。

骨移植や人工移植材を用いる生物学上の理論的根拠は、移植骨または移植材が、1) 骨形成細胞を含む（骨形成）、2) 骨形成のための足場として働く（骨伝導）、または 3) 移植材のマトリックスが新付着の形成と歯槽骨の再生の両方を刺激する骨誘導物質を有する（骨誘導）と言う仮説にある。このような歯周組織の完全な再生が移植治療によりおこるならば、骨由来の細胞が歯周炎に罹患していた歯根面上にコラーゲン線維が埋入した新生セメント質を形成する能力を有することを意味する。しかしながら、この仮説は、歯周組織の創傷治癒のバイオロジーについての現在の知識、すなわち、新付着の形成のためには付着を失った歯根面上に歯根膜からの細胞が再び増殖することが必要であると言うものと相反する。このように、骨移植や骨代用材の移植などの治療はすべて、これらの方法がどのようにして歯周組織の再生をおこすのかを説明出来る生物学的原理に欠けている。口腔内から採取した自家骨移植と凍結乾燥脱灰同種骨移植（FDBA）の両方について、動物実験と臨床研究により、骨移植を行わない対照群との比較で評価が行なわれた。その結果、このようなタイプの移植材の使用によって有意な改善が臨床的にも組織学的にも示された。

また、このようなタイプの骨移植による治療の結果、歯周炎に罹患していた歯根面上に新生セメント質と歯根膜と骨の形成が起きたことを示すヒトの組織標本も提示されている。このことは、口腔内から採取した自家骨や FDBA の移植による治療法は、再生を目的とする歯周外科治療の規準を、歯周組織の再生がおこる理由を説明出来る生物学的な原理を持たないことの一点を除いて満たすことになる。他のタイプの骨移植や骨代用材の移植に関しては、必要とされる規準がさらに 1 項目またはそ

れ以上欠けている。

歯周治療でGTRを行なう際には、歯根膜からの細胞が歯周炎に罹患していた歯根面上に再定着するのを確実にするために物理的なバリアーを設置する。この治療法は、歯根面に新しい結合組織付着を形成するための前駆細胞は歯根膜組織中に存在することを報告したいくつかの動物実験から展開した生物学的原理に基づいている。

いくつかの動物実験により、歯周炎の欠損に対して膜を用いずに治療した対照群と比べて、非吸収性膜または吸収性膜を設置した場合に改善効果があることが示された。また、ヒトにおいて色々なタイプの歯周病変部にバリアー膜を用いて治療した結果、新付着形成の事実が組織学的に示されている。さらに、対照群を設定したいくつかの臨床研究によって、歯周病変部の治療におけるGTRの効果について、ルートプレーニング/フラップ手術による治療との比較で、評価が行われた。臨床成績にある程度のばらつきはあるものの、一般的にバリアー膜の使用は、ルートプレーニングの場合に比べて臨床的に明らかに優れていることを示した。従って、GTRの原理を応用した再生のための外科的治療法は、歯周組織の再生が可能な外科的治療法と見なすために要求されるすべての規準を満たしている。

多変量解析を用いて、膜を用いた歯周病変部の再生治療の効果と関連する可能性のあるいくつかの因子が特定されている。それらは、1) 患者、2) 欠損のタイプ、3) 治療技術、と関連する因子である。再生治療が成功するための主要な決定的因子は、術後の感染のコントロールである。外科処置部位には、術中に細菌感染がおこる可能性があるが、術後の治療期間中にもおこる可能性がある。バリアー膜の設置後には、口腔内の細菌が膜の歯冠側寄りの部分に定着する可能性がある。歯肉の辺縁部は治療期間中に退縮をおこすことがよくあり、そのためバリアー膜の感染はさらにすすむ。膜を用いて治療を行なった歯周病変部への補助的な抗生剤の局所投与の効果を評価したいくつかの臨床研究は、その有用性を報告している。さらなる研究が必要であるが、膜を用いる再生目的の歯周治療の確実性は、将来的には抗感染治療との組み合わせ、多分抗生剤を含有する新世代の吸収性膜、によって改善すると考えても不自然ではない。