

特定非営利活動法人 日本歯周病学会 編

歯周病患者における 再生療法のガイドライン

2023

2023 Regenerative Therapy Guidelines
for Patients with Periodontal Disease

Periodontal
Disease
Regenerative
Therapy

第1部 日本の歯周組織再生療法

破壊された歯周組織を再生させる試みである歯周組織再生療法の基本原理は、1976年のMelcher¹⁾の仮説からスタートしている。歯周外科治療後、歯根膜由来の細胞が歯根表面に到達・増殖した場合に歯周組織再生が生じるとする仮説に基づき、1982年にNymanら²⁾は、遮断膜(barrier membrane:GTR膜)を用いて、ヒトにおいて初めて歯周組織再生を示す新附着(new attachment)を獲得することに成功した。それ以来、歯周組織再生誘導法(guided tissue regeneration method:GTR法)をはじめとする歯周組織再生療法の基礎、臨床研究が進み、いくつかの歯周組織再生療法の材料、薬剤が臨床応用されるようになった。

現在、日本において日常臨床で行われている歯周組織再生療法には、①骨移植術、②歯周組織再生誘導法(GTR法)、③エナメルマトリックスタンパク質(製品名エムドゲイン[®]ゲル)³⁾を応用した手術法、④塩基性線維芽細胞増殖因子(basic fibroblast growth factor:FGF-2)製剤(製品名リグロス[®])⁴⁾を応用した手術法、⑤その他の生物学的生理活性物質を応用した手術法、があげられる。

本ガイドラインではこれらに焦点をあてて、9つのクリニカル・クエスチョン(CQ)を構成している。なお、本ガイドラインの文中に出てくる歯周組織再生療法の材料の中には海外では使用されているものの国内未承認の材料も含まれているが、これはCQを理解するために記載しているもので、本学会がそれらの材料の使用を推奨するものではない。

上記の5つの方法は、歯周炎による組織破壊部位に対して歯肉溝切開、全層弁(粘膜骨膜弁)による歯肉の剝離・翻転、骨欠損部の肉芽組織の搔爬、対象歯の歯根面のデブライドメントを行った後、歯周組織欠損部位に対して処置を行うものである。以下に本学会が定めている歯周組織再生療法の概要を記載する。

1. 骨移植術

歯槽骨欠損部への移植材の補填により、歯槽骨再生とそれに伴う歯周組織の安定、歯の支持の増強による機能および審美性の回復を目的として行う。

移植材には、自家骨、他家骨、異種骨、人工骨がある。機能面で優れているのは自家骨であるが、骨の採取部位の選択や外科的侵襲、骨の供給量にも限界がある。他家骨として米国において普及している脱灰凍結乾燥骨(demineralized freeze-dried bone allograft:DFDBA)は国内では未認可である。現在、異種骨としてウシ焼成骨、人工骨としてハイドロキシアパタイト(hydroxyapatite)やリン酸三カルシウム(tricalcium phosphate)などが代表的である。これらの移植材は、単独で使用されるほか、GTR法、エムドゲイン[®]ゲル、リグロス[®]などを応用した手術の際に併用される場合もある。

適応症は、さまざまな骨欠損形態や根分岐部の骨欠損であるが、移植材を保持する骨壁数が多いほど良好な骨再生が期待できる。

第2部 歯周組織再生療法の評価項目

歯周炎の進行に伴う歯周組織の破壊状態は、臨床的には主にプロービング深さの増加、アタッチメントロス、プロービング時の出血、歯の動揺度、エックス線画像上の骨量減少と形態変化から評価する。それに対して行う歯周組織再生療法後の評価は、上記の評価項目を通して、再生したセメント質、歯根膜、歯槽骨による新たな結合組織性付着（新付着）が形成され、歯周組織が再構築され、機能が回復しているかどうかを評価する。

また歯周組織再生療法後の評価は、実施した治療の成否を歯科医師が判断するための基準であり、それらのデータは、患者に対して治療経過を説明し、歯周治療に対するモチベーションを維持させるための重要な資料ともなる。

前版のガイドライン¹⁾でも述べられているように、日本では日常診療での歯周組織再生療法の効果の評価基準は定められていないが、2011年に厚生労働省より発出された「歯周組織治療用細胞シートに関する評価指標」²⁾において、歯周疾患（歯周炎）などの治療に用いる歯周組織治療用細胞シートの歯周組織再生療法適用への有効性に関する評価指標が示され、これは1996年に発行されたアメリカ歯周病学会の「Consensus Report. Periodontal Regeneration Around Natural Teeth」³⁾に記載されている歯周組織再生療法の臨床的评价に関する推奨事項を参考にしていることが述べられている。

以上のことから、本邦において歯周組織再生療法による歯周組織の再生を日常診療で評価する場合には、厚生労働省発出の「歯周組織治療用細胞シートに関する評価指標」およびアメリカ歯周病学会のConsensus Reportの評価基準が参考となる。

本ガイドラインのCQで解析している海外の論文も、前述のアメリカ歯周病学会のConsensus Reportの評価基準に基づいて臨床成績を評価しているものが多いが、そこから派生した独自の評価基準を設定している論文もある。

以下に、本ガイドラインで使用されている評価方法、評価基準を理解するうえで必要な項目を記載する。

1. 観察・測定の見点

歯周組織再生療法の目標は歯周組織の付着器官の再生であるので、臨床的にはどの程度アタッチメントゲイン（付着の獲得）によるアタッチメントレベル（attachment level：AL）またはプロービング深さ（probing depth：PD）の改善が得られたか、そして骨欠損がどの程度新生骨で満たされて歯槽骨レベルが変化したかをエックス線画像もしくはリエントリ手術（患者の同意のもと手術部位を再度外科的に切開・剝離して過去の施術部の状態を確認すること）で評価する。

また、根分岐部病変の場合は、根分岐部の歯周組織の改善状態を水平的プロービングやエックス線画像による歯槽骨レベルの変化などで評価する。

加えて歯周組織再生に伴う軟組織の変化を観察する視点から、歯肉退縮量（gingival recession：REC）や角化歯肉幅（keratinized gingival width）の変化を評価対象とする場合がある。

主に比較対象群として行われるフラップ手術などの歯周外科治療の組織付着療法でも、長

第3部 歯周病患者における再生療法のガイドライン

1 本ガイドラインの基本理念と作成方法

1. 作成の目的

歯周病は日本において高い罹患率を有しており、特に歯槽骨の吸収を伴う歯周炎においては不可逆性の歯周組織破壊が生じ、歯の脱落の主要な原因となっている。通常の原因除去療法や歯周外科治療を行っても欠損部の再生は望めないが、一方で歯周組織再生療法によって歯槽骨やセメント質の新生を伴う付加的臨床効果を得られるため、歯周組織再生療法は歯周治療を行ううえでの重要な選択肢となっている。本ガイドライン（「診療ガイドライン」であるが、旧版に従って「ガイドライン」と表記した）の目的は、現段階における歯周組織再生療法に関する科学的エビデンスを客観的に解釈し、その治療効果のみならず、個々の患者の価値観や意向、日本における歯科医療の実情を踏まえることにより、臨床上適切な判断を行うための推奨を提供することである。

2. 作成の経緯

今回のガイドラインは改訂第2版となるが、2013年に公表された前版から約10年が経過し、本分野におけるエビデンスは増加し続けている。2016年には国内で開発された塩基性線維芽細胞増殖因子（FGF-2）を有効成分とするリグロス[®]が上市され、日本初となる保険適用可能な歯周組織再生療法として現在まで臨床応用が普及している。リグロス[®]の登場は歯周組織再生療法の選択肢を大きく広げたが、その適用には以前より用いられてきた組織再生誘導法（GTR法）やエナメルマトリックスデリバティブ（EMD）を含めた現状のエビデンスを把握し、安全な治療を行うための指針が必要と考えられる。また、診療ガイドライン作成マニュアル（公益財団法人日本医療機能評価機構）自体の改訂もこれまでに幾度も重ねられてきた現状があり、最新のマニュアル（Minds 2020 ver3.0）に基づく新たなガイドラインの作成が強く望まれる。

3. 本ガイドラインを利用する際の注意事項

- ①本ガイドラインは、臨床現場において歯周組織再生療法を行う際の歯科医師の意思決定を支援するために提供するものであり、提示された推奨に従うように強要・束縛するものではない。実際の判断は、個々の状況に応じて担当医の裁量のもとで行われるべきである。
- ②本ガイドラインの推奨は、それらに従って医療判断を行えば患者の疾患が必ず改善することを保証するものではない。また、本ガイドラインを医事紛争・医療裁判の資料として利用することはガイドラインの目的から逸脱し、推奨を参考に臨床現場で行った結果に対して、

3 本ガイドラインの使い方

CQ 4 根分岐部病変に対する歯周組織再生療法 (GTR 法, EMD, FGF-2) は, フラップ手術よりも推奨されますか?

推奨

- ① GTR 法: 2 度根分岐部病変に対して, 吸収性膜を用いた GTR 法を行うことを推奨する
= (推奨の強さ「強く推奨」)
- ② EMD: 2 度根分岐部病変に対して, EMD を用いた再生療法を行うことを推奨する
= (推奨の強さ「強く推奨」)
- ③ FGF-2: 2 度根分岐部病変に対して, FGF-2 を用いた再生療法を行うことを推奨する
= (推奨の強さ「強く推奨」)

推奨

には, 各 CQ に対する推奨の方向と強さが記載されています。推奨の段階は切れ目のある断続的表現ではなく, 連続体であることに注意しましょう。

1 行わないことを強く推奨する 2 行わないことを弱く推奨する 2 行うことを弱く推奨する 1 行うことを強く推奨する

連続体

注意

3 度根分岐部病変に関しては, 本 CQ を肯定的に支持する有効なエビデンスがないため, 歯周組織再生療法を行わないことを強く推奨する = (推奨の強さ「強い推奨」, エビデンスレベル「低」) と記載されています。FGF-2 については, 推奨決定の主な理由として記載されています。

注意

には, 推奨文だけでは説明が不十分と考えられた場合において, その CQ を理解するうえで重要な項目を補足として記載しています。

1. 背景・目的

歯周炎が複根歯の顎大白歯の隣接面に生じる。根分岐部

1. 背景・目的 には, なぜこの CQ に関して推奨をつけることを検討したのかについて書かれています。

2. 文献の抽出

選択される論文は, 以下の PICO を満たすものとした。

- (P) Patients: 根分岐部病変 (Lindhe&Nyman の分類 1, 2, 3 度) の診断を受けた患者
 - (I) Interventions: GTR 法, EMD または FGF-2 の単独での適用
 - (C) Comparisons: フラップ手術
 - (O) Outcomes: 根分岐部病変 (PD) の減少量
- 歯周組織再生療法

2. 文献の抽出 では, システマティックレビューを構造的に行うための論文の検索手順や絞り込みの条件について書かれています。評価する論文にできるだけ漏れがないように, さまざまな学術用語を組み合わせで多角的に文献検索します。

Seq		
#1	"periodontal dis	
#2	"furcation" [All	
#3	"regenerative therapy" [All Fields] OR "regeneration" [All Fields]	393,054

第4部 クリニカル・クエスチョン

CQ 1 骨縁下欠損に対する GTR 法は、フラップ手術よりも推奨されますか？

推奨

骨縁下欠損に対して、吸収性膜を用いた GTR 法を行うことを推奨する
＝（推奨の強さ「強い推奨」、エビデンスの確実性「中程度」）

1. 背景・目的

骨縁下欠損とは、歯槽骨の残存壁数により 1～4 壁性骨欠損に分類される垂直性骨欠損のことを指す¹⁾。GTR 法は、遮断膜を用いて、歯周組織の治癒過程に歯肉上皮や歯肉結合組織細胞の歯根面への接触、増殖を遮断することにより歯周組織の再生、すなわち歯根面に結合組織性付着（新付着）を図る手術法であり、2 壁もしくは 3 壁性骨欠損が適応症となる。

従来の歯周外科治療では歯肉上皮の down growth が生じてしまい、正常歯周組織と同様の形態であるセメント質に歯根膜線維が埋め込まれた結合組織性の付着を得ることができなかった。その理由は、歯肉上皮の増殖が歯根膜や歯槽骨の増殖よりも著明に速いことにある。1970 年代後半～1980 年代前半にかけて歯周組織再生に関する研究が行われ、結合組織性の付着を得るためには、歯根膜由来の細胞が必要である仮説が報告された²⁾。1982 年に、スウェーデンの Nyman らは、歯周外科治療の際にメチルセルロース膜を挿入することで、破壊されたセメント質を新生させ、結合組織性の付着を回復できることを初めて報告した³⁾。Nyman らの報告で使用されていたメチルセルロース膜は強度的に問題があったため、丈夫で再生のスペースを維持しやすい素材の研究・開発が進められた。1986 年から、フッ素樹脂の中でも特に生体親和性および化学的安定性の高いポリテトラフルオロエチレンに特殊延伸加工を施し微細な連続多孔質構造をもった e-PTFE (expanded polytetrafluoroethylene) 製の GORE-TEX[®] Periodontal Material (GTPM, W. L. Gore and Associates) や、e-PTFE にチタン薄膜を埋入した GTPM-Titanium Reinforced (GTPM-TR, W. L. Gore and Associates) が臨床応用されるようになった。これらはゴアテックス[®] GTR メンブレン (W. L. Gore and Associates)、ゴアテックス[®] TR メンブレン (W. L. Gore and Associates) として、1992 年に日本国内でも厚生労働省に認可され、長期間 GTR 法に使用されてきたが、非吸収性の GTPM や GTPM-TR を使用した GTR 法は、術後一定期間が経過した後に、膜を除去するための二次手術を施行する必要がある。ゴアテックス社の非吸収性膜は 2012 年に発売中止となり現在は入手できないが、GBR 法適用の非吸収性膜は一部の製品が薬事承認されており、現在においても GBR 法では使用可能である。

一方、1990 年代に入ると、膜の除去手術が必要ない吸収性材料が GTR 膜として使用され