

—原著—

多血小板血漿と多孔性ハイドロキシアパタイト顆粒  
混合移植材の歯周骨内欠損に及ぼす臨床効果  
： 1 年予後

奥田 一博, 田井 秀明, 鈴木 啓展, 佐藤 匡,  
田辺 清史, 中曾根 直弘, 齊藤 宜則, 吉江 弘正

新潟大学大学院 医歯学総合研究科 口腔生命科学専攻  
摂食環境制御学講座 歯周診断・再建学分野  
(主任：吉江弘正教授)

Clinical evaluation of platelet-rich plasma combined with porous hydroxyapatite  
graft for the treatment of intrabony periodontal  
defects : 1-year result

Kazuhiro Okuda, Hideaki Tai, Hironobu Suzuki, Tadashi Sato,  
Kiyoshi Tanabe, Naohiro Nakasone, Yoshinori Saito, Hiromasa Yoshie

*Division of Periodontology, Department of Oral Biological Science,  
Niigata University Graduate School of Medical and Dental Sciences  
(Chief: Hiromasa Yoshie)*

平成15年11月14日受付 11月14日受理

Key words : Platelet-rich plasma (多血小板血漿), Porous hydroxyapatite granules (多孔性ハイドロキシアパタイト顆粒), Tissue engineering (組織工学), Clinical evaluation (臨床効果), 1-year result (1年予後)

**Abstract** : The purpose of this study was to evaluate the effect of a platelet-rich plasma (PRP) in combination with a biodegradable ceramics, porous hydroxyapatite granules (HA) in periodontal regeneration of angular bone defects in humans. Twenty patients participated, each contributing at least 1 defect site, which exhibited a pocket probing depth (PPD) of  $\geq 6$  mm, a clinical attachment level (CAL) of  $\geq 6$  mm, and was positive for bleeding on probing (BOP) following initial therapy. Twenty angular bone defects were filled with PRP+HA. The observation period was 1 year and included measurements of plaque, gingivitis, PPD, CAL, soft tissue recession, and bone level as assessed from standardized radiographs. Data were statistically analyzed using the Wilcoxon-signed ranks test ( $\alpha=0.05$ ).

At the 1 year evaluation visit, gingival index and bleeding on probing was less  $0.10 \pm 0.31$  and  $0.15 \pm 0.37$  compared to the baseline,  $0.85 \pm 0.67$  and  $0.95 \pm 0.22$ , respectively ( $p < 0.01$ ). The residual PPD and CAL were reduced to  $3.15 \pm 0.88$  mm (PPD) and  $4.85 \pm 1.50$  mm (CAL) with a CAL gain of  $2.90 \pm 2.13$  mm at 1 year ( $p < 0.001$ ). The depth of radiographic bone defect was decreased to  $2.65 \pm 0.99$  mm at 1 year from  $6.40 \pm 0.88$  mm at baseline ( $p < 0.0001$ ).

These findings indicate that angular bone defects can be successfully treated with PRP in combination with HA.

抄録：多血小板血漿と吸収性人工骨移植材である多孔性ハイドロキシアパタイト顆粒を混合した移植材を作製し、歯周骨内欠損に対する臨床効果を検討した。慢性歯周炎と診断され歯周基本治療後に少なくとも1カ所以上の部位に6

mm以上の歯周ポケット深さ (PPD) とアタッチメントロス (CAL) を有し、かつエックス線写真で3 mm以上の骨内欠損が認められた20名20部位を対象とした。全層歯肉弁を形成・剥離して病巣部搔爬完了後にアルギン酸ナトリウムで活性化した多血小板血漿 (PRP) と多孔性ハイドロキシアパタイト顆粒 (HA) の混合移植材 (PRP+HA) を填入し緊密に縫合した。術後1年目に臨床評価およびエックス線写真による評価を行いベースラインの値と比較検討した。gingival index (GI) およびbleeding on probing (BOP) はベースラインと比較して1年目において有意に低かった (GI:  $0.85 \pm 0.67 \rightarrow 0.10 \pm 0.31$ ,  $p < 0.01$ , BOP:  $0.95 \pm 0.22 \rightarrow 0.15 \pm 0.37$ ,  $p < 0.01$ )。pocket probing depth (PPD) およびclinical attachment level (CAL) はベースラインと比較して1年目において有意に低かった (PPD:  $7.35 \pm 1.87\text{mm} \rightarrow 3.15 \pm 0.88\text{mm}$ ,  $p < 0.001$ , CAL:  $7.75 \pm 1.89\text{mm} \rightarrow 4.85 \pm 1.50\text{mm}$ ,  $p < 0.001$ )。エックス線の骨欠損深さはベースラインと比較して1年目において有意に浅かった ( $6.40 \pm 0.88\text{mm} \rightarrow 2.65 \pm 0.99\text{mm}$ ,  $p < 0.0001$ )。以上より多血小板血漿と多孔性ハイドロキシアパタイト顆粒の混合移植材は術後1年の時点で臨床的に有効に作用したことが明らかとなった。

## 緒 言

慢性歯周炎により吸収された歯槽骨欠損への対応として、これまでに人工骨移植材が開発され、臨床に応用されてきた。これらは焼成温度の違いにより組織反応が異なることから、非吸収性材料と吸収性材料に分類される。前者にはバイオガラス、非吸収性ハイドロキシアパタイトが含まれ、後者には吸収性ハイドロキシアパタイト、 $\beta$ 第三リン酸カルシウムが含まれる。これらの無機材料は生体親和性に優れているので骨伝導効果はあるが、積極的に骨組織を再生させる骨誘導効果には乏しいことが知られている<sup>1-3)</sup>。従って、臨床的には上皮の骨欠損部への下方増殖を抑制して骨組織が再生するまでの“場”を確保する役割を与えられているにすぎない<sup>4-6)</sup>。

一方、骨を積極的に誘導する分子として、BMP<sup>7)</sup>、TGF- $\beta$ <sup>8)</sup>、PDGF<sup>9)</sup>、IGF<sup>9)</sup>、FGF<sup>10)</sup>に代表される増殖因子の役割が明らかにされてきて、これらの臨床応用の期待が高まってきている。しかし、その必要量、投与方法を含めた安全性に対しては、解決すべき問題が山積しておりヒトへの応用にはまだ時間を必要とする<sup>11)</sup>。

近年、ヒトの血漿中には、血小板が多く含まれた分画、多血小板血漿 (platelet-rich plasma: PRP) があり、これを抽出して意図的に利用することで骨再生をはかる臨床報告がなされてきた<sup>12)</sup>。

筆者らはこれまでに、*in vitro*の系で、PRPには1) PDGF, TGF- $\beta$ が高濃度に濃縮されていること<sup>13)</sup>、2) 骨芽細胞および歯根膜線維芽細胞に対して増殖を促進し上皮細胞には抑制を示す作用があること<sup>13)</sup>、3) 歯根膜線維芽細胞においてフィブリン塊の形成を介してコラーゲン産生を促進すること<sup>14)</sup>を明らかにした。これよりPRPは増殖因子とフィブリンの相乗効果により歯周組織再生を促進する可能性があることが示唆された。

そこで今回は、PRPと多孔性ハイドロキシアパタイト顆粒 (HA) との混合移植材を作製して歯周骨内欠損に応用し、このPRP+HA療法の臨床効果を明らかにすることを目的とした。

## 対象および方法

### 1. 被験者と被験部位

新潟大学医歯学総合病院、歯科、噛み合わせ診療科歯周病診療室に通院する慢性歯周炎患者のうち、歯周基本治療完了して同意の得られた20名 (男性4名、女性16名、平均年齢 $57.25 \pm 8.65$ 歳) を被験者とした。あらかじめ、患者には本研究の主旨を口頭および文書で説明し書面にて同意を得た。また本試験研究の内容、計画については新潟大学歯学部倫理委員会において承認を受けた (平成14年2月7日付け)。

被験者および被験部位の選択基準は1) 非喫煙者で全身疾患およびアレルギー疾患の既往が無いこと2) 過去6か月以内に抗生物質の使用が無いこと3) 初診時に過去2年以内に歯周治療を受けていないこと4) 6 mm以上のpocket probing depth (PPD) およびclinical attachment level (CAL) を有し、かつ、エックス線写真で骨欠損の深さが3 mm以上と予想される部位を有すること5) 被験歯頰側の角化歯肉が2 mm以上存在することとした。歯周手術前に全ての患者に対して歯周基本治療が行われた。すなわち、改良型O'Leary plaque score<sup>15)</sup>で10%以下になるまで繰り返し厳密なるブラークコントロールが行われた。次に浸潤麻酔下にてスケーリング、ルートプレーニングを行い、必要であれば咬合調整を行った。歯周基本治療後6週目に再評価を行って歯周手術の必要性を最終決定した。

### 2. PRPの調整法

手術予定の1週間以内に、以下に述べるCurasan社のシステムに従ってPRPを調整した。患者自己血を8.5cc採取し、凝血を避けるために採血後の試験管をゆっくりと30度程度の傾きで左右に3-4回傾けた。遠心分離器にセットして2400回転、10分間回転することにより、二層に分離させた。上層の半透明層には血漿が含まれ、下層の赤色層には赤血球、白血球、血小板からなる細胞成分が含まれているので赤色下層の最上部から下1 mmほ

どのところまで吸い上げて、それ以下の下層部は廃棄した。次に再び遠心分離器にセットして3600回転、15分間回転することにより、二層に分離した。二層の境界部には赤い線がみられるが、これより上層には無血小板血漿 (platelet-poor plasma: PPP), 下層にはPRPが得られた。上層部PPPを境界部の赤線より2 mmほど下までゆっくりと吸い上げ、これを廃棄し最終的にはPRPを約0.6ml回収した。

得られたPRPを0.3mlずつに分注して直ちに $-80^{\circ}\text{C}$ の冷凍庫に保管した。

### 3. 治療術式

全ての手術は熟練した数名の特定した歯科医師により行われた。通法に従い浸潤麻酔 (2% 歯科用キシロカイン<sup>®</sup>, 藤沢薬品, 大阪) の後, 被験部位から近心または遠心方向の少なくとも1 歯以上離れたところから, #12Bおよび#15のメス (Bird-parker<sup>®</sup>, Becton Dickinson AcuteCare, NJ, USA) を用いて垂直減張切開を伴う歯肉溝切開を加え粘膜骨膜弁を形成して剥離した。徹底した搔爬とルートプレーニングにより炎症性肉芽組織, 歯周ポケット上皮, 歯肉縁下プラーク, 歯石を除去し, 骨欠損部を明示した。

骨欠損形態を確認後, 滅菌生食にて洗浄し止血を確認した。急速解凍したPRP0.3mlにHA0.5gを加えた後, PRP活性化のためにアルギン酸ナトリウム (アルト<sup>®</sup>; 共成製薬, 小樽) を0.1g混和して形状を賦形して骨欠損部へ丁寧に填塞した。直ちに歯肉弁を復位させ辺縁が歯根に適合するように緊密に縫合した。術後, 全ての患者に, 感染の予防として抗生剤である塩酸セフカペン・ピボキシル (フロモックス<sup>®</sup>) を300mg/日, 5日分, 鎮痛剤としてロキソプロフェン・ナトリウム (ロキソニン<sup>®</sup>) を120mg/回, 3回分投与し, 0.12%クロルヘキシジン溶液 (パブロン含嗽剤, 大正製薬, 東京) で6週間洗口するよう指示した。

術後1週目で洗浄後, 再度歯周パックを行い, 2週目に抜糸, 再度歯周パックを行った。3週目以後6週目までは軟毛歯ブラシによるロール法で注意深く清掃するよう指導した。術者側による専門的口腔清掃としては術後6週目までは, 週1回の割で行い, その後月1回にリコール間隔を広げ6か月後および1年後に臨床診査およびエックス線写真による診査を行った。

### 4. 臨床診査

全ての患者の臨床診査は, 1人の診査者によって行われた。被験部位個々の歯肉縁上プラーク蓄積状態についてはplaque index (PII)<sup>16)</sup>により評価した。歯肉炎についてはgingival index (GI)<sup>17)</sup>とbleeding on probing (BOP: 出血無し0, 出血有り1)で評価した。組織治

癒を評価するための臨床指標としてはpocket probing depth (PPD: 歯肉辺縁から歯周ポケット底部までの距離), clinical attachment level (CAL: セメントエナメル境 (CEJ) から歯周ポケット底部までの距離), 歯肉退縮量 (REC: 歯肉辺縁からCEJまでの距離) を計測した。さらに術中の搔爬完了直後に, 骨内欠損の深さthe intraosseous component of the defect (INTRA) をCEJから骨欠損底部までの距離からCEJと残存骨頂部までの距離を差し引くことで算出した。さらにINTRAに対する, ベースラインと1年目の間で獲得された付着量 ( $\Delta$  CAL) の占める割合をthe vertical relative attachment gain (V-rAG)<sup>18)</sup>として%で算出した。これらの指標の測定は手用歯周プローブ (CP-12, Hu-Friedy, IL, USA) と即時重合レジンで作成したガイドグループ付きの咬合面ステントを用いて再現性に留意して1 mm単位で計測した。

### 5. エックス線診査

撮影の方向性は, 歯列の圧痕を咬合採得材料 (コンパウンド<sup>®</sup>, 而至歯科工業, 東京) に印記しそれをフィルムホルダー (撮影インジケータII型, 阪神技術研究所, 兵庫) に組み合わせることで規格化した。エックス線写真は口内平行法により60kV, 7mA DC/sの条件下0.25~0.5秒の露出時間で撮影された。現像されたフィルム (富士歯科用フィルムDNH, 富士フィルムメディカル, 東京) を400dpiの解像度を有するスキャナー (GT9500, セイコーエプソン, 長野) で取り込み, デジタル画像化した。画像処理ソフト (Adobe Photoshop 7.0, Adobe Systems Inc., CA, USA) を用いてコンピュータモニター (PowerMacintosh G3, Apple Computer Inc., CA, USA) 上で7倍に拡大した。エックス線的骨欠損深さの計測方法は, CardaropoliとLeonhardtの方法<sup>19)</sup>に従った。すなわち7倍に拡大された像において, 当該歯の隣接歯歯槽骨の最歯冠側レベルをBCとする。BCから骨吸収が生じている歯根表面に投影したポイントをBCPとする。さらにそこから骨欠損の一番深いポイントをBoBDとする。この位置関係を崩さないようにしてベースラインおよび1年目のエックス線写真上で規定し, BCPからBoBDまでの距離をそれぞれ1 mm単位で計測した。

### 6. 統計解析

すべてのデータは平均±標準偏差で表現した。ベースラインと1年後の対となっている値の比較にWilcoxon signed-ranks testを適用し有意差検定をおこなった。

危険率5%未満をもって有意差有りと判定した。

## 結 果

最終的に20人の患者20部位が解析対象となった。観察期間中は良好な軟組織の治癒反応を示し副作用は一切生じなかった。

表1 被験者および被験部位の分布

被験者	
年齢	57.25±8.65*
男性	4
女性	16
合計	20
骨欠損形態	部位
1 骨壁性骨欠損	4
2 骨壁性骨欠損	3
3 骨壁性骨欠損	13
合計	20
歯種	部位
上顎切歯	1
上顎小臼歯	1
上顎大臼歯	7
下顎切歯	0
下顎小臼歯	4
下顎大臼歯	7
合計	20

\*平均±標準偏差

対象となった患者の年齢、性別、被験部位の歯種、骨欠損形態を表1に示す。歯種は上顎では切歯1部位、小臼歯1部位、大臼歯は7部位、下顎では小臼歯4部位、大臼歯は7部位であった。骨欠損形態は1壁性、2壁性、3壁性がそれぞれ4、3、13部位であった。

臨床およびエックス線データを表2に示す。PIIは1年目においてベースラインと比較して有意な差は無く、GI、BOPについては有意に改善した。(PII: 0.00±0.00→0.10±0.45, p>0.1, GI: 0.85±0.67→0.10±0.31, p<0.01, BOP: 0.95±0.22→0.15±0.37, p<0.001.)

PPDはベースラインで7.35±1.87mm, 1年目で3.15±0.88mmを示して経時的に有意に減少しており(p<0.001), 両ポイント間のポケット深さ減少量は4.20±1.77mmであった。CALはベースラインで7.75±1.89mm, 1年目で4.85±1.50mmを示して経時的に有意に付着が獲得されており(p<0.001), 両ポイント間の付着の獲得量は2.90±2.13mmであった。歯肉退縮量はベースラインで0.40±0.60mm, 1年目で1.20±1.11mmを示し, 両ポイント間の歯肉退縮量は1.20±1.11mmであった(p<0.001)。V-rAGは, 62.95±28.10%を示した。

エックス線的骨欠損深さは, ベースラインで6.40±0.88mm, 1年目で2.65±0.99mmを示し, 両ポイント間の骨欠損深さ減少量は3.80±0.95mmであった(p<0.001)。

表2 臨床指標 およびエックス線的骨欠損深さの変化 (n=20)

指標	ベースライン(BL)	術後1年(1Y)	変化量(ΔBL-1Y)	P Value
PII	0.00±0.00*	0.10±0.45		>0.1, NS
GI	0.85±0.67	0.10±0.31		<0.01
BOP	0.95±0.22	0.15±0.37		<0.001
PPD	7.35±1.87	3.15±0.88	4.20±1.77	<0.001
CAL	7.75±1.89	4.85±1.50	2.90±2.13	<0.001
REC	0.40±0.60	1.70±1.03	-1.20±1.11	<0.001
BOP-BoBD	6.40±0.88	2.65±0.99	3.80±0.95	<0.001
INTRA	4.35±2.11			
V-rAG			64.95±28.10	

n: 被験者数, PII: plaque index, GI: gingival index, BOP: bleeding on probing.

PPD: pocket probing depth (mm), CAL: clinical attachment level (mm), REC: gingival recession (mm).

BOP: the projection of the bone crest on the root surface, BoBD: bottom of the defect.

BOP-BoBD: depth of the intrabony defect (mm), INTRA: the intraosseous component defect (mm).

V-rAG: the vertical relative attachment gain (%).

ΔBL-1Y: ベースラインと術後1年目の経時的変化量

\*平均±標準偏差

## 考 察

### 1. 口腔清掃状態について

ベースラインと1年目においてPIIにおいて低い値で差が認められなかったことは、試験期間中を通して一貫して高いレベルの口腔清掃状態を維持できたことを示す。このことは獲得された付着の安定に影響を及ぼすプラークの侵襲を最低限にすることができたと考える<sup>20,22)</sup>。Mombelliらもあらゆる種類の外科的テクニックの予後は口腔清掃レベルによって重大な影響を受けると述べている<sup>23)</sup>。

### 2. 臨床結果について

Lynchは歯周再生手術の効果を評価するのに必要な包含すべき事項と除外すべき事項について整理している<sup>24)</sup>。このなかで、実際に得られた再生量について正確な臨床評価をする際に最も鍵となる点は、プロービングの再現性にある点を強調している。本研究では、プロービング測定に際して規格化を図った。すなわち、検査者間のばらつきを無くすために特定した1人がすべての臨床診査を担当した。また計測方向と計測部位を規格化するために、即時重合レジンで作成したガイドグループ付きの咬合面ステントを用いた。

これまで骨欠損に対する再生療法として、人工骨移植術、GTR法、エムドゲイン法などが開発されてきた。人工骨移植術については、本研究と同じ多孔性HAを用いた田中らの報告がある<sup>4)</sup>。24名、24部位の垂直性骨欠損に多孔性HAを応用し1年後の成績が検討された。PPDはベースラインで $4.9 \pm 1.4$ mm、1年目で $2.5 \pm 1.1$ mmを示し、平均減少量は $2.4 \pm 1.4$ mmであった ( $p > 0.05$ )。CALに関してはベースラインで $7.4 \pm 1.5$ mm、1年目で $5.8 \pm 2.0$ mmを示し、平均付着獲得量は $1.5 \pm 1.8$ mmであった ( $p > 0.05$ )。

$\beta$ -TCPを用いた茂手木らの報告<sup>5)</sup>では、PPDはベースラインで $7.4 \pm 2.5$ mm、6か月目で $4.8 \pm 2.2$ mmを示し、平均減少量は $2.6 \pm 3.1$ mmであった ( $p < 0.05$ )。CALに関してはベースラインで $8.0 \pm 2.3$ mm、6か月目で $6.6 \pm 2.1$ mmを示し、平均付着獲得量は $1.4 \pm 2.6$ mmであった ( $p > 0.05$ )。

GTR法の成績について筆者らは、30名、30部位の垂直性骨欠損に応用し1年後の成績を検討した<sup>20)</sup>。PPDはベースラインで $5.9 \pm 1.2$ mm、1年目で $3.0 \pm 1.0$ mmを示し、平均減少量は $2.8 \pm 1.2$ mmであった ( $p < 0.01$ )。CALに関してはベースラインで $6.72 \pm 1.13$ mm、1年目で $4.49 \pm 1.00$ mmを示し、平均付着獲得量は $1.72 \pm 1.07$ mmであった ( $p < 0.01$ )。

さらにエムドゲイン法の成績について筆者らは、16名、

18部位の垂直性骨欠損に応用し1年後の成績を検討した<sup>20)</sup>。PPDはベースラインで $6.33 \pm 0.91$ mm、1年目で $3.39 \pm 0.85$ mmを示し、平均減少量は $3.00 \pm 0.97$ mmであった ( $p < 0.01$ )。CALに関してはベースラインで $6.72 \pm 1.13$ mm、1年目で $4.94 \pm 1.00$ mmを示し、平均付着獲得量は $1.72 \pm 1.07$ mmであった ( $p < 0.01$ )。骨欠損の深さ $4.50 \pm 1.20$ mmに対するV-rAGは、 $38.5 \pm 22.6\%$ であった。

今回の結果では、PPDの減少量は $4.20 \pm 1.77$ mm、CALの平均獲得量は $2.90 \pm 2.13$ mmそして実測された骨欠損の深さ (INTRA) に対する付着の獲得量の割合で示されるV-rAGは $64.95 \pm 28.10\%$ であった。これよりPRP+HA療法による臨床結果は、人工骨移植術、GTR法、エムドゲイン法の何れの再生療法の結果よりも優れた成績を示した。

エックス線の骨欠損深さの1年間の変化量では、我々の成績では $3.80 \pm 0.95$ mmを示し、ベースラインと比較して有意に改善がみられた。

この点に関してGTR法の成績と比較するために、術前のPPDおよびINTRAが本データとほぼ一致するMattosonらの報告<sup>27)</sup>を参考にする。彼らは術前のPPDが $7.2 \pm 0.9$ mm、骨欠損の深さ $4.1 \pm 1.3$ mmの骨内欠損に対してI型コラーゲンによる吸収性膜を応用したところ、1年後に $2.4 \pm 1.4$ mmの骨再生量をみた。エムドゲインの成績をまとめたChristosらの総説<sup>28)</sup>によると骨再生量は $0.9 \pm 0.6$ mm<sup>29)</sup>から $3.1 \pm 2.2$ mm<sup>30)</sup>の範囲にある。これより、PRP+HA療法による骨再生量の成績は、GTR法およびエムドゲイン法の何れの方法よりも優れていることが明らかとなった。

PRP+HA療法による辺縁歯肉の退縮は $-1.20 \pm 1.11$ mmを示した。これは我々の報告したGTR法の臨床成績で示した退縮量 $-1.0 \pm 0.8$ mm<sup>20)</sup>およびエムドゲイン法の臨床成績で示した退縮量 $-1.22 \pm 0.16$ mm<sup>25)</sup>に近い値であった。これより、PRP+HA療法により生じる歯肉退縮量が他の方法と比較して特別に大きいということは無いと思われる。

PRP+HA療法は、上記で記した様にこれまでのどの歯周再生療法よりも優れた臨床成績を示したことが明らかとなったが、この要因としては組織工学的視点を意識した戦略が有効であったと思われる。すなわち、生体組織の再生には幹細胞、増殖因子、細胞の足場の3点の要因が確保された上に、適切な環境と時間が加味されることが必要であるとする仮説に基づいたことである<sup>26)</sup>。この仮説に当てはめると、本研究は、PRPが増殖因子、HAが細胞の足場に相当し、基本的な2点を押さえたことになる。これに対して従来の再生療法はいずれか1点しか押さえることができていない。すなわち、人工骨移植術とGTR法は細胞の足場のみ、エムドゲイン法は、増殖因子のみの要因を確保していたにすぎない。2点の要

因を確保した本方法が、1点の要因しか確保できなかった従来法に比較して優勢な成績を得ることができたのは、論理的に納得できる。

この仮説に従えば、完全再生を目指してさらなる結果の改善を求めるには、次の段階としては本方法に幹細胞を組み込むことが望まれる。

今回は対象群が設定されていないため、PRP単独の効果がどこまで作用したのかは厳密には明らかにできない。

しかし、我々はPRPの有する生物学的性質について*in vitro*において、次の点を明らかにしてきた。(1) PRP中には、血小板数、PDGF、TGF- $\beta$ が通常血漿に比べてそれぞれ2.8倍、4.4倍、3.5倍と濃縮されていること<sup>13)</sup>。(2) 骨芽細胞、歯根膜線維芽細胞、歯肉線維芽細胞に対しては増殖促進作用を示し、上皮細胞に対しては増殖抑制を示すこと<sup>13)</sup>。さらに(3) PRPはフィブリン塊を形成し、これを介して細胞のコラーゲン(Type I)産生を促進すること<sup>14)</sup>である。これらの作用が、おそらく*in vivo*でも効果的に作用したことは容易に想像される。臨床的にPRPの効果を厳密に明らかにするためにHA単独投与群との臨床比較研究が必要で、現在遂行中である。

臨床現場で使用するにあたり、PRPにはいくつか有利な特徴があげられる。第一に患者自己血から濃縮されるのでHIV、B型およびC型肝炎等の血液を介する感染リスクは避けられる。第二に局所投与で血液凝固過程に添加される術式であるので、全身の血液循環にもどる可能性も少ない。第三に種々の増殖因子のカクテルとしての作用および細胞外基質としてのコラーゲン産生、フィブリン塊形成作用など、多方面から創傷治癒および組織再生過程に作用することから、単独の増殖因子投与に比べて高い効果を与えることが期待できる。第四に、PRPの濃縮、抽出が比較的簡単に行える上に費用も安価である点等があげられる。

## ま と め

本研究の結果をまとめると以下のようなになる。

- 1) PRPとHAの混合移植材を歯周骨内欠損部位に応用したところ、創傷治癒は極めて良好でいかなる副作用も生じなかった。
- 2) 観察期間中、全ての被験者は良好な口腔清掃状態を維持することができた。
- 3) GIおよびBOPスコアはベースラインと比較して1年後に有意に低下した。
- 4) PPDはベースラインと比較して1年後に有意に減少しCALは有意に獲得があった。またRECは有意に増加した。
- 5) エックス線の骨欠損深さはベースラインと比較し

て1年目において有意に改善した。

## 結 論

多血小板血漿 (PRP) と多孔性ハイドロキシアパタイト顆粒 (HA) を混合した移植材を作製して歯周骨内欠損に応用したところ、術後1年目の評価で臨床的に有効に作用したことが明らかとなった。今後、多血小板血漿自体の臨床効果を明らかにするため、HA単独投与群との臨床比較研究が必要である。

本論文の要旨は、第36回新潟歯学会総会 (2003年4月19日)、第46回秋季日本歯周病学会学術大会 (2003年10月18日) において発表した。

本研究課題の一部は、文部科学省・日本学術振興会の科学研究費補助金 (課題番号基盤 (A) (1) 13307061, 基盤 (C) (2) 14571979, 若手 (B) 14771216, 平成15年度新潟大学プロジェクト推進経費研究 (若手研究者奨励研究)) の援助を受けた。

## 引用文献

- 1) 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: サルの歯槽骨欠損部におけるHydroxyapatite移植の臨床的および組織学的研究. 日歯周誌, 25: 919-935, 1983.
- 2) 清水光雄, 原 耕二: シンソグラフト応用による垂直性骨欠損の補填—2年間の観察期間症例について—. 日歯周誌, 27: 643-650, 1985.
- 3) 清水光雄: イヌの実験的垂直性骨欠損に施した $\beta$ -tricalcium phosphate移植の効果—主として病理組織学的観察を中心として—. 日歯周誌, 28: 79-100, 1986.
- 4) Hara, K. and Shimizu, M.: Reconstruction for vertical bone defects by Synthograft (r) application. Clinical presentations. Oral Implantology, 8: 68-79, 1985.
- 5) 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年の観察結果—. 日歯周誌, 27: 444-457, 1985.
- 6) 茂手木義男, 大倉博顕, 宮下 元, 長谷川紘司, 堀口令一, 落合慶一, 新井 高, 中村治郎, 清水光雄, 山本玲子, 原 耕二: 歯周外科手術におけるSynthograft®の応用. 日歯周誌, 25: 936-937, 1983.
- 7) Wu, C-H., Hara, K. and Ozawa, H.: Enhanced

- osteinduction by intramuscular grafting of BMP- $\beta$ -TCP compound pellets into murine models. *Arch. Histol. Cytol.*, 55 : 97-112, 1992.
- 8) Okuda, K., Nakajima, Y., Irie, K., et al. : Transforming growth factor- $\beta$ 1 coated  $\beta$ -tricalcium phosphate pellets stimulate healing of experimental bone defects of rat calvariae. *Oral Dis.*, 1 : 92-97, 1995.
  - 9) Lynch, S.E., Williams, R.C., Polson, A.M., et al. : A combination of platelet-derived and insulin-like growth factors enhances periodontal regeneration. *J. Clin. Periodontol.*, 16 : 545-548, 1989.
  - 10) Takayama, S., Murakami, S., Shimabukuro, Y., Kitamura, M. and Okada, H. : Periodontal regeneration by FGF-2 (bFGF) in primate models. *J. Dent. Res.*, 80 : 2075-2079, 2001.
  - 11) Graves, D.T. and Cochran, D.L. : Periodontal regeneration with polypeptide growth factors. *Curr. Opin. in Periodontol.*, 178-186, 1994.
  - 12) de Obarrio, J.J., Arauz-Dutari, J.I., Chamberlain, T.M. and Croston, A. : The use of autologous growth factors in periodontal surgical therapy : platelet gel biotechnology-case reports. *Int. J. Periodontics Restorative Dent.*, 20 : 487- 497, 2000.
  - 13) Okuda, K., Kawase, T., Momose, M., Murata, M., Saito, Y., Suzuki, H., Wolff, L.F. and Yoshie, H. : Platelet-rich plasma contains high levels of platelet-derived growth factor and transforming growth factor- $\beta$  and modulates the proliferation of periodontally related cells in vitro. *J. Periodontol.*, 74 : 849-857, 2003.
  - 14) Kawase, T., Okuda, K., Wolff, L.F. and Yoshie, H. : Platelet-rich plasma-derived fibrin clot formation stimulates collagen synthesis in periodontal ligament and osteoblastic cells in vitro. *J. Periodontol.*, 74 : 858-864, 2003.15.
  - 15) O'Leary, T.J., Drake, R.B. and Naylor, J.E. : The plaque control record. *J. Periodontol.*, 38 : 43, 1972.
  - 16) Silness, J. and Loe, H. : Periodontal disease in pregnancy. II. Correlation between oral hygiene and periodontal condition. *Acta. Odont. Scand.*, 22 : 121-135, 1964.
  - 17) Loe, H. and Silness, J. : Periodontal disease in pregnancy. I. Prevalence and severity. *Acta Odont. Scand.*, 21 : 533-551, 1963.
  - 18) Christgau, M., Schmalz, G., Wenzel, A. and Hiller, K-A. : Periodontal regeneration of intrabony defects with resorbable and non-resorbable membranes : 30-month results. *J. Clin. Periodontol.*, 24 : 17-27, 1997.
  - 19) Cardaropoli, G. and Leonhardt, A. S. : Enamel matrix proteins in the treatment of deep intrabony defects. *J. Periodontol.*, 73 : 501-504, 2001.
  - 20) Okuda, K., Murata, M., Sugimoto, M., Nomura, T., Wu, C-H. and Hara, K. : Comparison of guided tissue regeneration procedure to conventional flap surgery in treating intrabony and class II furcation defects, and analysis of factors affecting the prognosis following GTR. *J. Jap. Soc. of Periodontol.*, 40 : 358-370, 1998.
  - 21) Rosling, B., Nyman, S. and Lindhe, J. : The effect of systematic plaque control on bone regeneration in infrabony pockets. *J. Clin. Periodontol.*, 3 : 38-53, 1976.
  - 22) Cortellini, P., Pini-Prato, G. and Tonetti, M.S. : Periodontal regeneration of human infrabony defects. V. Effect of oral hygiene on long term stability. *J. Clin. Periodontol.*, 21 : 606-610, 1994.
  - 23) Mombelli, A., Lehmann, B., Tonetti, M. and Lang, N.P. : Clinical response to local delivery of tetracycline in relation to overall and local periodontal conditions. *J. Clin. Periodontol.*, 24 : 470-477, 1997.
  - 24) Lynch, S.E. : Methods for evaluation of regenerative procedures. *J. Periodontol.*, 63 : 1085-1092, 1992.
  - 25) Okuda, K., Momose, M., Miyazaki, A., Murata, M., Yokoyama, S., Yonezawa, Y., Wolff, L.F. and Yoshie, H. : Enamel matrix derivative in the treatment of human intrabony osseous defects. *J. Periodontol.*, 71 : 1821-1828, 2000.
  - 26) Lynch, S.E. : Introduction. In : Lynch, S.E., Genco, R.J. and Marx, R.E. (ed). *Tissue Engineering : Applications in Maxillofacial Surgery and Periodontics.* p. xi-xviii, Quintessence, Chicago, 1999.
  - 27) Mattson, J.S., McLey, L.L. and Jabro, M.H. : Treatment of intrabony defects with collagen membrane barriers. Case reports. *J. Periodontol.*, 66 : 635-645, 1995.
  - 28) Christos, D.R. and Ruben, M.P. : Treatment of intrabony periodontal defects with enamel

- matrix derivative : a literature review. J. Periodontol., 73 : 1360-1376, 2002.
- 29) Heijl, L., Heden, G., Svärðström G. and Östgren A. : Enamel matrix derivative (EMDOGAIN) in the treatment of intrabony periodontal defects. J. Clin. Periodontol., 24 : 705-714, 1997.
- 30) Heden, G. A case report study of 72 consecutive Emdogain-treated intrabony periodontal defects : Clinical and radiographic findings after 1 year. Int. J. Periodontics Restorative Dent., 20 : 126-139, 2000.