

博士論文の要旨及び審査結果の要旨

氏名 根本 康子
学位 博士 (歯学)
学位記番号 新大院博 (歯) 第 376 号
学位授与の日付 平成 29 年 3 月 23 日
学位授与の要件 学位規則第 4 条第 1 項該当
博士論文名 Clinical and three-dimensional evaluation of combinational periodontal regenerative therapies using enamel matrix derivative and deproteinized bovine bone mineral with or without collagen membrane
(エナメル基質タンパクおよびウシ異種骨基質を用いたコンビネーション歯周組織再生療法におけるコラーゲン遮断膜の臨床的・3次元エックス線学的評価)
論文審査委員 主査 教授 山崎 和久
副査 教授 吉江 弘正
副査 教授 佐伯 万騎男

博士論文の要旨

【背景と目的】

これまで、歯周組織再生治療において、成長因子であるエナメル基質タンパク (EMD) と足場となる脱タンパクウシ骨基質 (DBBM) の併用による有効性が報告されてきた。一方、DBBM と吸収性コラーゲン膜 (CM) の併用効果も報告されているが、EMD と DBBM に加えて CM の併用効果に関する研究はなく、症例報告のみである。そこで本研究では、慢性歯周炎により生じた歯周骨内欠損および分岐部骨欠損病変に対し、EMD と DBBM によるコンビネーション歯周組織再生治療において、CM 併用の有効性について臨床的及び 3 次元エックス線学的に比較検討した。

【材料と方法】

インフォームドコンセントの得られた慢性歯周炎患者 40 名を無作為に 2 群 (実験群 21 名、対照群 19 名) に割り当て、歯周基本治療後に残存した、骨内欠損を有する歯周ポケット深さ (PPD) 6 mm 以上の部位を選定した。実験群は EMD と DBBM と CM を併用し (+CM 群)、対照群は EMD と DBBM で (-CM 群)、歯周組織再生療法を行った。治療前、12 ヶ月の時点で、PPD、付着レベル (CAL)、歯科用エックス線の骨欠損深さ、プロービング時出血、動揺度を測定した。また歯科用コーンビーム CT (CBCT) により 12 か月後の新生した骨様硬組織の体積 (FBV) およびそれがベースライン時の骨欠損量に占める割合 (BFR) を測定した。これらの指標により、治療前後、2 群間ならびに、骨欠損形態、バイオタイプ (歯肉の厚さ)、喫煙の有無で層別化比較を行い、統計学的有意差を検定した。

【結果と考察】

群内比較においては、両群とも 12 ヶ月後では PPD、CAL、FBV は有意に改善した ($p < 0.004$)。動揺は両群とも有意差は無かった。群間の比較においては、PPD の変化量で +CM 群が有意に減少したが ($p = 0.013$)、CAL、FBV、BFR では、両群に有意差はなかった。層別化比較では、+CM 群が、歯肉の厚い患者において PPD と CAL が、喫煙者において PPD が、有意に改善を認め ($p < 0.029$)、それ以外では両群の PPD、CAL、FBV、BFR に有意差はなかった。これらより、EMD と DBBM によるコンビネーション歯周組織再生治療において、CM 併用は、歯周ポケットの減少においてより有効であったが、付着の獲得、骨再生にまでは影響が及ばなかった。歯肉の厚い部位においては、血液供給が十分となり、CM の効果がより生じ、付着の獲得に有利に作用したと推定できる。

【結論】

以上より、エナメル基質タンパクと脱タンパクウシ骨基質によるコンビネーション歯周組織再生治療において、吸収性コラーゲン膜の併用は、歯周ポケットの減少においてより有効であることが示唆された。

審査結果の要旨

歯周組織再生治療においても、再生の三要素すなわち成長因子、足場、細胞は重要である。成長因子としては、エナメル基質タンパク (EMD) や多血小板血漿、血小板由来増殖因子、線維芽細胞増殖因子が、臨床的に使用されており、再生促進効果が多数報告されている。一方、足場という観点からみると、各種骨移植材が相当し、自家骨、同種骨、異種骨、人工骨が臨床に応用されている。また、上皮の下方増殖抑制としての遮断生体膜を利用したGTR法は、極めて多くの研究とグローバルな手術法として確立しており、その作用は一種の足場とも理解できる。本研究では、成長因子からEMDを、足場として脱タンパクウシ骨基質(DBBM)および吸収性コラーゲン膜(CM)を採用している。いずれも研究成果に基づき、かつ臨床的にも評価されている材料を選択したことに妥当性がある。また、新規性および話題性の観点からすると、二つの材料の組み合わせはすでに多くの報告があり、それ故エナメル基質タンパク、脱タンパクウシ骨基質とコラーゲン膜の3種類を組み合わせた治療法において、コラーゲン膜の併用効果を解明する本研究の目的における価値が認められる。

本研究の結果においてもっとも重要なことは、コラーゲン膜を使用することにより、歯周ポケットがより減少したことである。一般的にみて、歯周ポケットの減少量は、歯肉退縮量と付着の獲得の総計である。本研究の付着の獲得量をみると、2群間で有意性はない($p=0.064$)ものの、平均値からみるとコラーゲン膜群のほうが大きく、また、歯肉退縮量もわずかに大きく、このことによりポケット量がより減少したと推定できる。この現象は論理的にもまた臨床的にも支持できる。さらに、厚い歯肉部位においては、コラーゲン膜の効果が、ポケット減少だけでなく、付着がより得られたことも特記すべきことである。コラーゲン膜を置くGTR法において、術後の合併性として、歯肉弁の壊死やそれに伴う膜の露出が報告されている。この原因については、いくつかの要因が症例報告等で示されており、歯肉弁の薄さによる血液供給不足が有力である。歯肉の厚い部位においては、血液供給が十分となり、コラーゲン膜の効果がより生じ、付着の獲得に有利に作用したと推定でき、組織病学的な妥当性があり、臨床的にも納得できる。それに対して、喫煙者においてコラーゲン膜が、ポケットをより減少させたことについては、解釈が難しい。一般的には喫煙により血管収縮が生じるのでコラーゲン膜をおくことには不利に作用すると考えられる。しかし本研究の喫煙者は、重度ではなく軽度の喫煙者であること、または層別化解析の例数の少なさが、結果の信憑性に影響している可能性もあり、今後さらなる研究が必要である。

コラーゲン膜の併用が、歯周ポケットの減少により有効であったが、付着の獲得、骨再生にまでは影響が及ばなかった。この結果に関しては、両群とも脱タンパクウシ骨基質を使用しているため、骨再生における量的比較において、有意差が生じづらくなると推定でき、学理的に予測できた結果とも言える。その他の結果として、両群とも12ヶ月後ではポケット深さ、付着レベル、骨様体積は有意に改善したのは、両群ともエナメル基質タンパクと脱タンパクウシ骨基質を使用した結果であり、従来の研究報告と一致するものであり、本研究デザインの妥当性、患者への倫理面からも支持されるものである。

以上の結果を導いたスタディーデザインをみると、慢性歯周炎患者を無作為に2群(実験群21名、対照群19名)に割り当て、骨内欠損を有する歯周ポケット深さ6mm以上の部位を選定した。実験群はEMDとDBBMとCMを併用し(+CM群)、対照群はEMDとDBBMで(-CM群)で再生療法を行った。治療前、12ヶ月の時点で、ポケット深さ、付着レベル、歯科用エックス線の骨欠損深さ、プロービング時出血、動揺度を測定した。また歯科用コーンビームCT(CBCT)により新生した骨様硬組織の体積およびベースライン時の骨欠損量に占める割合を測定した。これらの指標により、治療前後、2群間ならびに、骨欠損形態、バイオタイプ(歯肉の厚さ)、喫煙の有無で層別化比較を行い、統計学的有意差を検定した。一般的にみて、ヒトを使用した治療法に関する臨床研究は、倫理的制限や、治療技術的制限、患者協力度の制限があるなかで、良く検討された2群のスタディーデザインであり、極めて高い評価である。どの指標も再生治療に必須の項目であり、過不足なく採用されていることは良い。とりわけ、CBCTを使用して、骨様硬組織の体積と骨欠損量に対する割合の検討は、極めて高い新規性、独創性が認められる。各群の例数もパワーカリキュレーションのもとで妥当な執行例数であるが、層別化解析における例数は十分といえるかどうか議論の余地がある。しかしながら全体として、堅実なスタディーデザインであり、ここから得られる結果については、十分な信頼性があると言える。

本研究は、目的の明確性、臨床研究デザインの妥当性、正当性があり、測定方法の堅実性、結果からの結論への展開の妥当性も認められた。これらの点において、極めて新規性、話題性が高く、学位論文としての価値を十分に認めるものである。