

課題番号 : 25指207
研究課題名 : 歯周外科治療におけるバイオ・リジェネレーション法
主任研究者名 : 丸岡 豊
分担研究者名 : 黒川 仁、一ノ瀬 顕子、近藤順子、叶谷文秀、中川裕美子

キーワード : 再生医学 細胞・組織、蛋白質、生体機能利用、解析・評価
研究成果 :

[対象]

平成 25 年 10 月 25 日に当センター倫理委員会で本研究の承認後、当科に通院中で歯周病の初期治療が完了しており、歯口清掃指数が 10%以下と口腔衛生状態が改善しており、その他、本先進医療を適用し、術後最低 3 年の経過観察のための外来通院をすることに同意が得られている患者を対象とし、のべ 17 例に本法を適用した。

[方法]

具体的には、歯周炎の初期治療が終了した患者に対して行う歯肉剥離搔爬手術に準じた。
通法に準じて上記手術を行うが、不良肉芽組織の搔爬、歯周ポケット内部の搔爬に続き、歯石除去を含む歯根面の徹底的な清掃を行った後、リン酸やクエン酸を用い歯根面をエッチング処理した後、清掃した歯根面にエムドゲイン[®]ゲルの溶液を塗布する。エムドゲイン[®]ゲルは生理的条件下で不溶化し、歯根表面に被膜を形成する。塗布後、剥離した歯肉を復位し、縫合処置を行う。当日の処方薬は院内処方にて行った。

[結果]

症例一覧を以下に示す

症例番号	性別	手術時年齢	部位	施術日
1	M	64	右上 5 6	2014/1/28
2	F	77	右上 7	2014/2/17
3	M	68	右上 6	2014/2/24
4	F	71	右上 7	2014/7/28
5	F	72	右上 4	2014/7/1
6	F	65	左上 6 7	2014/6/27
7	M	57	右下 2	2014/7/7
8	F	57	左上 2 3	2014/7/18
9	M	57	右上 6	2014/7/9
10	M	68	右下 7	2014/7/10
11	M	41	右上 5	2015/2/2
12	M	58	左上 6 7	2015/1/30
13	F	66	右上 5	2015/2/6
14	F	55	右下 5	2015/2/18
15	F	51	左下 6	2015/2/19
16	F	68	右下 5	2015/2/18
17	F	39	右上 5	2015/2/17

以下に主な症例を抜粋する。

症例 1: 64 歳 男性

エムドゲインによるバイオリジェネレーション後 6 か月経過し、明らかな骨の添加がみられる。

もともと後方の右側上顎第一大臼歯（右上 6）の治療のために立案したものだったが、本来抜歯対象であった右側上顎第二小臼歯（右上 5）の周囲に顕著な骨の添加がみられたため、抜歯を免れた症例である。

症例 2: 77 歳 女性

右側上顎第 2 大臼歯（右上 7）に適用。近心側のポケット深さが 8mm。頬側は 7mm。動揺度 2 度。咬合痛ありと。術後 6 か月では近心側ポケット 5mm に減少。動揺度は 1 度に改善。画像所見では骨の再生を明らかに示唆する所見ないが、出血や違和感、疼痛も全て消失した。

症例 5: 72 歳 女性

右側上顎第 1 小臼歯（右上 4）に適用。口蓋側のポケット深さが 8mm。頬側は 3mm。動揺度 2 度。咬合時に違和感ありと。術後 4 か月では口蓋側ポケット 3mm に減少。動揺は消失した。画像所見では骨の再生を示唆する所見あり。違和感はなくなり、なんでもかめると。

症例 7、および 9 : 57 歳 男性

症例 7 では右側下顎側切歯（右下 2）、症例 9 では右側上顎第一大臼歯（右上 6）に適用したものである。術後 3 か月で歯周ポケットは、それぞれ 7mm→4mm、6mm→3mm へと改善し、歯周ポケットからの出血もなくなった。骨縁の高さも 1.5mm 増加した。

症例 10: 66 歳 男性

右側下顎第 2 大臼歯（右下 7）、術前は遠心側のポケット深さ 8mm であり、ポケットからの出血を認めた。術後 4 か月では遠心側のポケット深さ 5mm であり、ポケットからの出血はみられなかった。

症例 13: 66 歳 女性

右側上顎第 2 小臼歯（右上 5 番）。口蓋側のポケット深さは 10mm。頬側は 3mm。動揺度 1。咬合時に違和感ありと。3 カ月後、口蓋側ポケットは 7mm に減少。画像所見では明白な変化なし。動揺度は消失。違和感は消失し、すっきりしたと。

症例 14: 55 歳 女性

右側下顎第 2 小臼歯（右下 5）に適用。術前の歯周ポケットは、遠心頬側に 10mm 以上あり、動揺度は 0。出血あり。2 壁性の骨欠損を認めたが、術後は、歯周ポケット 7mm 程度になり、出血は無くなったものの、歯肉の退縮を少し認めた。

【考察】

予定症例数は 20 例であったが、結果としては 17 例にとどまった。

しかし、先進医療申請のために必要な症例数は 10 例であるので今度のドロップアウトを考えても十分な症例数をこなしたと言える。いずれの症例も有害事象はみられなかった。

全例に共通することは、歯周ポケットからの出血の消失、違和感の消失、ポケット深さの改善であり、その程度は概ね 3mm ほどであり、治療を受けた全員がそれらについて満足していた。

一方、骨の再生については、術部を刺激しないために直接の測定は行われない症例が少なくなかったが、レントゲン所見からみると概ね 2mm 弱の骨縁の高さの上昇が認められた。

予想外であったのは、歯周ポケットの幅があまり縮小しない症例が少なくなかったことである。近年ではエムドゲイン[®]ゲルの適用と同時に骨移植を行う症例が増えてきていることと関係があると考えられる。すなわち、骨形成が行われる場の確保である。いわゆるスペースメイキングを行うことにより他の組織に邪魔されることなく効率的に骨形成をおこさせるためであろう。

本研究においては、エムドゲイン[®]ゲル単独の効果を調査するために「原則として」付加的な治療を行わないように分担研究者である術者に依頼した。その結果、1例も付加的な器材を使うことなくプロトコール通りに施術を行うことができていた。

術式としては本研究で用いた方式は、1 壁性や 2 壁性の骨欠損を含め、複雑な骨欠損形態、また多数歯にわたる骨欠損、歯根の近接、角化歯肉が少ない場合や薄い場合にも適応できた。また、もう一つの再生療法と考えられるGTR法に比べてその手順は非常に簡便であったため、術者間での差異も少ないという利点が改めて確認された。

また患者側の協力も非常に有用であった。すでに当科で歯周病の初期治療が完了しており、歯口清掃指数が10%以下という非常に良好な口腔衛生状態のもとで施術をおこなったため、本法を適用した患者は概ね良好な経過をたどった。

【結論】

本研究は、すでに厚生労働省が定める63種の高度先進医療第2項 先進医療Aに記載されているものであり、そのほとんどは歯科大学、もしくは大学歯学部附属施設で行われている。

本研究の結果として、先進医療として導入できれば本邦20番目の実施となり、ナショナルセンターでは初、歯科大学関連施設以外では3施設目となる。現在、本法は保険診療に記載されておらず、全額私費の診療を金銭面でためらっている患者も多く、潜在的な希望患者は多い。本法をより多くの患者に適用し、その有効性を示せたことは我が国の国民にとっても非常に意義深いものと考えている。

Study ID: H25-designated 207

Title: Bio-Regeneration method in periodontal surgical treatment

Project Leader: Yutaka Maruoka

Project Partners: Hitoshi Kurokawa, Akiko Ichinose, Junko Kondo, Fumihide Kanaya and Yumiko Nakagawa

Key Words: Regenerative medicine, cell and tissue, protein, bio-functional use, analysis and evaluation

Study Results:

1. Subjects:

Since the IRB approval on October 25th, 2013, the present study is performed, to 17 cases consented oral surgery patients with periodontal disease at the department of Oral Surgery of NCGM hospital. They meet the index as follows: the plaque control record is less than 10%, improved in the oral hygiene, by themselves and the patients is obtained to the ambulatory for observation after surgery least 3 years.

2. Methods:

Specifically, pursuant to the gingival flap curettage surgery to be performed on patients with initial treatment of periodontitis has been completed.

In accordance with through method surgery described the above performed. Firstly following the defective granulation tissue was curettage inside the periodontal pocket, a professional mechanical tooth cleaning of the root surface was carried out including a scaling and root planning. Secondly using phosphoric acid or citric acid the surface of the root has been etched, a solution of Emdogaingel was applied to the root surface which has been cleaned. Emdogaingel is insoluble under physiological conditions, it forms a film on the root surface. After coating, the peeled gingival flap is repositioning, performing the suturing procedure.

3. Results:

Case #	Sex	Age	Treated Site (FDA)	Date
1	M	64	15,16	2014/1/28
2	F	77	17	2014/2/17
3	M	68	16	2014/2/24
4	F	71	17	2014/7/28
5	F	72	14	2014/7/1
6	F	65	26, 27	2014/6/27
7	M	57	42	2014/7/7
8	F	57	22, 23	2014/7/18
9	M	57	16	2014/7/9
10	M	68	47	2014/7/10
11	M	41	15	2015/2/2
12	M	58	26, 27	2015/1/30
13	F	66	15	2015/2/6

14	F	55	45	2015/2/18
15	F	51	左下6	2015/2/19
16	F	68	右下5	2015/2/18
17	F	39	右上5	2015/2/17

The main cases are described below:

Case 1: 64Y M

At 6 month after the surgery, the addition of bone is seen obviously.

Originally the treatment of the first molars in the right maxilla was planned, however, Emdogaingel was applied to the second premolar in the right maxilla, which was originally the target to extraction. Since the addition of significant bone around it was observed, it is escaped the tooth extraction.

Case 2: 77Y F

Applied to the second molar in the right maxilla.

Mesial pocket depth of the tooth was 8mm. 7mm in outside. Mobilty upset degree 2, moderate occlusal pain. The mesial pocket depth was decreased to 5mm in the postoperative 6 months. Mobility upset degree was improved at a time. We do not see clearly the regeneration of bone level, but bleeding, discomfort, and even pain were completely disappeared.

Case 5: 72Y F

Applied to the first molar in the right maxilla.

Internal (palatal) pocket depth of the tooth was 8mm. 3mm in outside. Mobilty upset degree 2, moderate occlusal discomfort. The internal pocket depth was decreased to 3mm in the postoperative 4 months. Mobility upset degree was improved at a time. We could see clearly the regeneration of bone level, so the patient began to chewable anything.

Case 7, 9: 57Y M

Applied to the lateral incisor in the right mandible in case 7, to the first molar in the right maxilla in case 9.

Periodontal pockets in the three months after surgery, respectively 7mm→4mm in case 7, 6mm→3mm in case 9. No longer even bleeding from the periodontal pocket was seen. The bone level increased to 1.5mm.

Case 10: 66Y M

Applied to the second molar in the right mandible.

Distal pocket depth of the tooth was 8mm. The bleeding was seen in probing for the periodontal pocket. The distal pocket depth was decreased to 5mm in the postoperative 4 months. We could not see clearly the bleeding around the tooth.

Case 13: 66Y F

Applied to the second premolar in the right maxilla.

Pocket depth of the tooth was 10mm in internal (palatal) side, 3mm in outside. Mobility upset degree 1, moderate occlusal discomfort. The palatal pocket depth was decreased to 7mm in the postoperative 3 months. We could not see clearly the progress in the bone level, however the mobility and discomfort of the tooth was completely gone.

Case 14: 55Y F

Applied to the second premolar in the right mandible.

Pocket depth of the tooth was over 10mm in distal and buccal side, 3mm in outside. Mobility upset degree 0, bleeding in pocket probing. The pocket depth was decreased to 7mm in the postoperative 3 months. The pocket depth was decreased to 7mm in the postoperative 3 months. We could not see clearly the bleeding around the tooth. The regression of gingiva level was seen.

4. Discussion

In all cases adverse events were not observed. Be common to all cases, loss of bleeding from periodontal pockets, loss of discomfort, improvement of pocket depth in which the degree is as much as approximately 3mm were observed. All patients were satisfied to receive the treatment.

On the other hand, in the regeneration of bone, increase in the height of the bone edge roughly 2mm was observed from the X-ray findings.

The unexpected result is that the width of the periodontal pocket was not much reduced in a few of cases. In recent years it is considered that bone graft with the application of Emdogaingel is suitable. That is, for the securing of the field of bone formation, so-called space-making would be important for the efficient bone formation without being obstructed by other tissues. In this study, we were asked not to perform an additional treatment and equipment, in order to investigate the effect of Emdogaingel alone. As a result, it was possible to perform the treatment in the protocol without any exception.

Surgical method used in this study was able to adapt to various cases. Moreover, because the procedure was very simple, differences between surgeon was less compared to that of GTR (guided tissue regeneration) method that are considered another useful regeneration therapy in Japan.

The cooperation of the patient's side was also very useful. They are already completed initial treatment of periodontal disease in our department, for they carried out the perfect treatment in the oral hygiene.

5. Conclusions

This technique is already described in the advanced medical technology among the Ministry of Health, Labour and Welfare, the Japanese Government. Most have been performed in the dental college, or university School of Dentistry.

Currently, it is considered to apply the act to more patients as very significant also for our country of people.

平成26年度 国際医療研究開発費 書面評価資料

課題番号 25指207

歯周外科治療における バイオ・リジェネレーション法

国立国際医療研究センター 病院

歯科・口腔外科

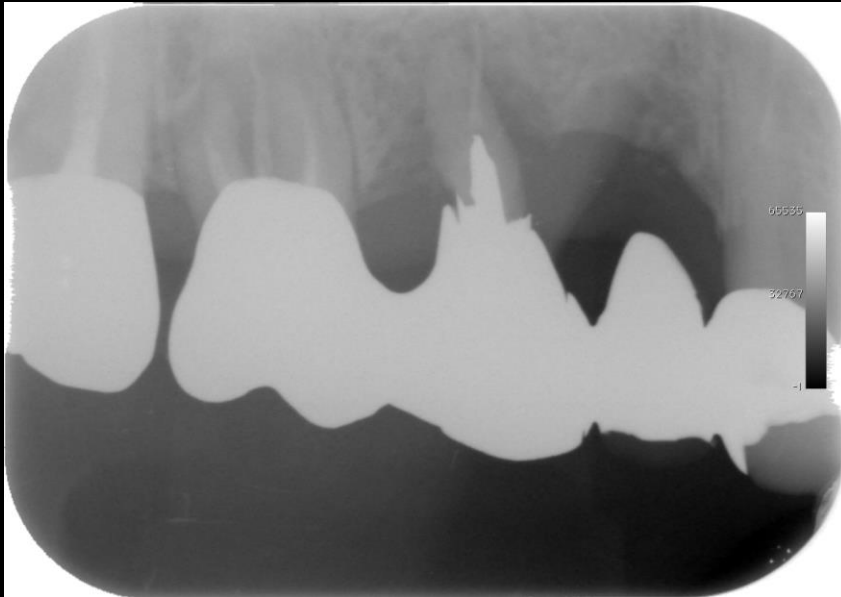
丸岡 豊

施行症例

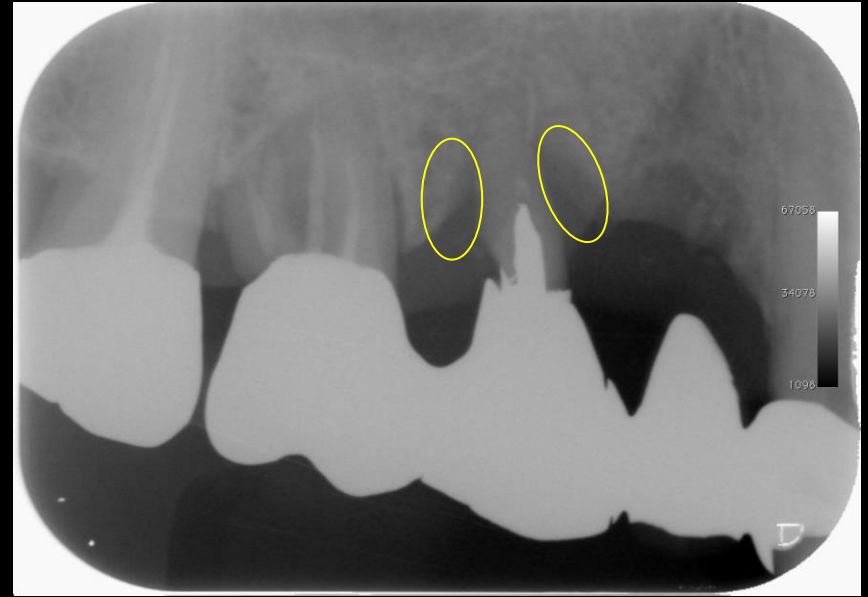
症例番号	ID#	性別	手術時年齢	生年月日(西暦)	部位	施術日
0	03797121	F	59	1954/2/6	右上45	2013/3/5
0	03797121	F	59	1954/2/6	左上45	2013/11/18
1	04354462	M	64	1949/4/13	右上56	2014/1/28
2	01044036	F	77	1936/4/20	右上7	2014/2/17
3	05270819	M	68	1945/5/25	右上6	2014/2/24
4	03449194	F	71	1942/10/19	右上7	2014/7/28
5	04309202	F	72	1942/2/9	右上4	2014/7/1
6	03010684	F	65	1949/5/25	左上67	2014/6/27
7	03751129	M	57	1956/10/20	右下2	2014/7/7
8	02494425	F	57	1957/2/12	左上23	2014/7/18
9	03751129	M	57	1956/10/20	右上6	2014/7/9
10	04080552	M	68	1945/10/18	右下7	2014/7/10
11	04532721	M	41	1973/9/1	右上5	2015/2/2
12	06063245	M	58	1956/3/4	左上67	2015/1/30
13	05320004	F	66	1948/10/1	右上5	2015/2/6
14	03993284	F	55	1959/6/26	右下5	2015/2/18
15	02931845	F	51	1963/9/5	左下6	2015/2/19
16	02383835	F	68	1946/8/27	右下5	2015/2/18
17	05704949	F	39	1976/2/17	右上5	2015/2/17

症例番号0とは、本研究施行前に私費治療として行われたものであるが、先進医療の申請要件には含まれるため症例数として加えた。

症例提示(症例1)



2014/ 1/ 7



2014/ 7/19

エムドゲインによるバイオリジェネレーション後6か月経過し、明らかな骨の添加がみられる。もともと後方の右側上顎第一大臼歯(右上6)の治療のために立案したものだったが、本来抜歯対象であった右側上顎第二小臼歯(右上5)の周囲に顕著な骨の添加がみられたため、抜歯を免れた症例である。

結果と考察

- ・予定症例数は20例であったが、結果としては17例にとどまった。
- ・いずれの症例も有害事象はみられなかった。
- ・全例に共通することは、歯周ポケットからの出血や違和感の消失、ポケット深さの改善(概ね3mmほど)であり、治療を受けた全員がそれらについて満足していた。
- ・一方、骨の再生については、術部を刺激しないために直接の測定は行われない症例が少なくなかったが、レントゲン所見からみると概ね2mm弱の骨縁の高さの上昇が認められた。
- ・術式としては本法は、複雑な骨欠損形態、また多数歯にわたる骨欠損、歯根の近接、角化歯肉が少ない場合や薄い場合にも適応でき、その手順は非常に簡便であったため、術者間での差異も少ないという利点が改めて確認された。

研究発表及び特許取得状況報告書

研究発表

原著論文－欧文

1. Sakamoto K, Morita K, Shimada Y, Omura K, Izumo T, Yamaguchi A: Peripheral odontogenic keratocyst associated with nevoid basal cell carcinoma syndrome; a case report. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol 118(1): e19-23, 2014.

口頭・ポスター発表－国際学会・研究会

1. Shimada Y, Sakamoto K, Kayamori K, Yamaguchi A: Clonal analysis of keratocystic odontogenic tumor. The 17th International Congress on Oral Pathology and Medicine. Joint Meeting of the British Society for Oral and Maxillofacial Pathology. Istanbul, Turkey, May, 2014.

口頭・ポスター発表－国内学会・研究会

1. 丸岡 豊. グローカル医療最前線～歯科口腔外科とはいかなる診療科か～. 早稲田大学理工学部講演会, 東京, 5月, 2014.
2. 泉福英信, 富永 燦, 丸岡 豊. HIV感染者における口腔疾患発症予測因子の検討. 第63回日本口腔衛生学会総会, 熊本, 5月, 2014.
3. 丸岡 豊. HIV感染患者への歯科治療 その他最近のトピックスについて. 東北大学東京同窓会総会講演会, 東京, 6月, 2014.
4. 丸岡 豊, 黒川 仁, 高鍋雄亮, 今井裕三, 大塚 亮, 大坪邦彦, 尾崎周作, 北原 裕, 佐藤俊仁, 宮崎芳和. レーザー光三次元曲面形状計測装置を用いた顔面の形態的診断に関する検討. 第24回日本顎変形症学会総会・学術大会, 福岡, 6月, 2014.
5. 近藤順子, 中川裕美子, 高鍋雄亮, 片桐康平, 本田元人, 丸岡 豊. ホジキンリンパ腫を発症した HIV 感染症患者の口腔ケアに歯科衛生士が介入した1例. 第11回日本口腔ケア学会総会・学術大会, 旭川市, 6月, 2014.
6. 金丸拓矢, 友田衣早佳, 丸岡 豊. 自傷行為による舌切断が受診・診断の契機となった統合失調症の1例. 第24回日本口腔内科学会・第27回日本口腔診断学会合同学術集会, 福岡, 9月, 2014.
7. 千葉隼人, 大島健吾, 黒川 仁, 一ノ瀬頭子, 高鍋雄亮, 山地伊瑛奈, 丸岡 豊. 智歯周囲炎に続発し周囲組織の広範な融解・壊疽を生じた HIV 感染者の1例. 第59回日本口腔外科学会総会・学術大会, 千葉, 10月, 2014.
8. 丸岡 豊. バイタルサインとは ～いま、目の前の患者にできること～. 三菱東京UFJ銀行健康センター講演会, 東京, 7月, 2014.
9. 丸岡 豊. Progressive Condylar Resorption after Orthognathic Surgery. S.O.R.G.-Far East, Expert Meeting. 大阪, 9月, 2014.
10. 丸岡 豊. 理工学生のための現代医療最前線～歯科口腔外科とはいかなる診療科か～. 早稲田大学理工学部講演会, 東京, 10月, 2014.
11. 木村友美, 黒川 仁, 田山道太, 大草日斗美, 片桐康平, 宮迫志織, 丸

- 岡 豊. HIV感染者に発生した硬口蓋癌の1例. 第59回日本口腔外科学会総会・学術大会, 千葉, 10月, 2014.
12. 丸岡 豊. 進行性下顎頭吸収の診断基準策定と予見可能なバイオマーカー確率に関する試み. シンポジウム8: 進行性下顎頭吸収(PCR)の発症リスク因子と対策. 第59回日本口腔外科学会総会, 千葉, 10月, 2014.
 13. 島田泰如, 坂本 啓, 栢森 高, 丸岡 豊, 山口 朗. 角化嚢胞性歯原性腫瘍のクローナリティ解析. 日本人類遺伝学会第59回大会・日本遺伝子診療学会第21回大会・東アジア人類遺伝学会連合第14回大会合同学術大会, 東京, 11月, 2014.
 14. 田山道太, 宮迫志織, 丸岡 豊. 口蓋の腫脹を契機に判明した未分化大細胞型リンパ腫の1例. 第24回日本有病者医療学会総会・学術集会, 旭川, 3月, 2015.
 15. 宮迫志織, 高鍋雄亮, 田山道太, 千葉隼人, 竹内菊子, 丸岡 豊. 口腔内に広範な壊死組織を認めたHIV感染者の2例. 第24回日本有病者歯科医療学会総会, 旭川, 3月, 2015.