

学 位 論 文

歯周組織再生療法における塩基性線維芽細胞増殖因子製剤投与 と自家骨移植の効果を比較した後ろ向きコホート研究

岡山大学大学院 医歯薬学総合研究科 病態制御科学専攻
病態機構学講座 歯周病態学分野

松本 俊樹

A retrospective cohort study on the effects of fibroblast growth factor-2
and autologous bone grafts in periodontal tissue regenerative therapy

Department of Pathophysiology-Periodontal Science,
Graduate School of Medicine, Dentistry and Pharmaceutical Sciences,
Okayama University

Toshiki MATSUMOTO

(令和6年12月4日受付)

緒言

日本国民の約 50%が罹患している歯周病¹⁾は、口腔内細菌の感染に起因し、発症・進行する炎症性疾患であり、その重症化に伴って歯周組織の破壊が進行する²⁾。その有病率は、年齢が上がるにつれて増加し、2022 年の歯科疾患実態調査では、4 mm 以上の歯周ポケットを保有する者の割合は 65 歳以上では 50%を超えている¹⁾。歯周病は、成人が歯を喪失する主要な原因の一つとなっており、その進行によって審美・咀嚼障害を引き起こし、患者の quality of life (QOL) の低下へ直結する³⁻⁵⁾。このことから、歯周病治療によって感染・炎症を除去し、失った支持組織を回復して歯の喪失を防ぐことの重要性が高まっている。また、近年、歯周病原細菌の感染が細菌叢の攪乱を誘導することや歯周病変における持続的な慢性炎症が、糖尿病⁶⁾、関節リウマチ⁷⁾、アルツハイマー病⁸⁾などの全身疾患の発症や増悪に関与することが報告されてきた。

歯周病治療は、原因となる口腔バイオフィルムの機械的な除去が主となる^{9,10)}。しかし、機械的な感染源の除去のみでは、理想的な歯周組織の治癒形態である最小限の上皮性付着と結合組織性の付着は得ることができず、長い上皮性付着による治癒となるため、再発のリスクが残存する¹¹⁾。また、感染のコントロールがしやすい解剖学的形態を確保するために、歯槽骨整形などの組織切除療法を選択すると、支持組織の減

少につながる場合もある。そこで、歯周組織を構成する歯槽骨・歯根膜・セメント質の形成を促し、支持組織の再生を図る歯周組織再生療法が開発されてきた¹²⁻¹⁷⁾。

歯周組織再生療法は、1920年頃から開発が始まり、現在までに骨移植、guided tissue regeneration (GTR) 法、enamel matrix derivative (EMD) の応用、増殖因子の応用など多くの手法や材料が臨床で応用されている^{18,19)}。その中でも骨移植は、歯周組織再生療法において最も長い歴史を持ち、自家骨、他家骨、異種骨、そして人工骨と様々な再生材料が使用されている²⁰⁾。自家骨移植 (autologous bone graft: ABG) は、患者自身から周辺の歯槽骨、オトガイ部、下顎枝、そして腸骨などから皮質骨を採取して再生材料として使用する。患者自身をドナーとするため、免疫反応のリスクが低く、骨誘導能、骨伝導能、骨形成能の全てを保持していることから、骨移植におけるゴールドスタンダードである²¹⁾。しかし、採取の際に侵襲が大きいことや採取量に制限があることため、広範囲の骨欠損に適応できないことが欠点である^{19,21)}。一方で、他家骨や異種骨は採取量に制限はないが、骨誘導能や生体適合性は自家骨に劣ることがわかっている²²⁾。そこで、採取量に制限がなく生体適合性に優れた再生療法材料を目指して、ハイドロキシアパタイトや β -リン酸カルシウムなどの人工骨が開発されている^{23,24)}。しかしその再生効果については、ABGと比較して小さいことが報告されている²²⁾。1980年代に開発されたGTR法は、歯周病によって喪失した歯根膜・セメン

ト質・歯槽骨の再生を目的としてバリア膜を使用して上皮細胞などの不要な細胞の侵入を防ぎながら、歯根膜由来幹細胞など特定の細胞が増殖するための環境を整備する手法である。良好な歯周組織再生効果が期待できる一方で、手術は技術的に高度であり、バリア膜の感染や露出のリスクがあるため、術中・術後管理が重要となる^{25, 26)}。

1990年代には、幼若ブタの歯胚から抽出・精製したタンパク質画分である EMD が登場した。Hammarstorm ら¹⁴⁾によって EMD の歯槽骨再生作用が初めて報告され、EMD を用いた再生療法では、歯根面にセメント質が形成されるため、強固な線維性付着が獲得されると言われている。また、臨床研究によって EMD の使用は、使用しない場合と比較して有意に創傷治癒を促進することや垂直性骨欠損における EMD の使用が、36 ヶ月後に臨床的アタッチメントレベルや歯周ポケット深さを有意に改善したと報告された²⁷⁾。EMD はこれまでの 20 年以上の歴史において重篤な副作用やアレルギーの報告はないが²⁸⁾、異種生物由来の材料であることから安全性への懸念や自由診療となることから患者への経済的負担があることがデメリットである。

さらに、2016 年に世界初の歯周組織再生医薬品として遺伝子組換えヒト塩基性線維芽細胞増殖因子 (recombinant human fibroblast growth factor-2 : FGF-2) を有効成分とする歯周組織再生剤 (リグロス, 科研製薬, 東京) が日本で上市され、保険収載された。FGF-2 は、強力な血管新生作用や未分化間葉系幹細胞の増殖促進作用を有してお

り、新生歯槽骨、歯根膜、セメント質の形成を促進する^{29,30)}。FGF-2は基剤としてヒドロキシプロピルセルロースを用いており、ゲル状であるため注入が用意であり、手術による侵襲が小さいことやヒト由来の薬剤であることから生体適合性にも優れていることが利点である。FGF-2は慢性歯周炎患者におけるランダム化比較試験において歯槽骨再生を促進し、EMDと比較してもその治療効果は劣らないことが報告されている³¹⁾。さらに、FGF-2を用いた歯周組織再生療法では術後2年間にわたって再生骨が維持されたことも報告され³²⁾、その有効性が実証されている。また、理想的な歯周組織再生のためには、細胞、足場、増殖因子の3要素が必要となるため^{33,34)}、再生材料の有効性を高めるために、それぞれの再生材料を組み合わせて用いる方法も臨床の場で実施されており、FGF-2とABGの併用によって、FGF-2の単独使用と比較して有意な骨再生があったことが報告されている^{35,36)}。一方で、FGF-2製剤の単独使用とABGの単独使用の比較に関する報告は、ほとんどない。

歯周病による口腔・腸内の細菌叢の攪乱や持続的な慢性炎症は、糖尿病や高血圧症などの全身疾患の増悪を誘導すると言われており、歯周病治療によってHbA1cが0.39%改善するとの報告や血圧が低下した例も報告されている³⁷⁾。このことは歯周病治療が全身疾患を有する患者の全身状態の改善に寄与する可能性を示唆している。そこで、本研究では、FGF-2製剤による歯周組織再生療法の組織再生効果を歴史的に実

績のある ABG と比較し、その効果を検討した。また、FGF-2 に焦点を当て、組織再生効果と年齢、性別、喫煙、全身疾患などの背景因子との関連について検討した。

材料と方法

1. 対象

2013年1月から2023年9月の調査期間内に岡山大学病院 歯科・歯周科部門（旧歯周科）を受診し、歯周組織再生療法を実施された患者のうち、以下の選択基準を満たす患者を対象とした。（1）歯周病の患者で、口腔衛生管理が十分に行われており、外傷性咬合や不適切な修復物の除去を含む歯周基本治療（Initial preparation: IP）を完了した患者、（2）20歳以上の患者、（3）アジア人患者、（4）IP後の残存プロービングポケット深さ（Probing pocket depth: PPD）が4 mmを超える部位が存在する、（5）デンタルエックス線写真で3 mmを超える垂直性骨欠損が存在する。除外基準は、まず、対象部位を選定するために、（1）骨溶解性疾患（関節リウマチ、骨粗鬆症、がん骨転移）をもつ患者の治療部位、（2）根分岐部病変を有する部位、（3）歯内歯周病変を有する部位、（4）FGF-2 または ABG 以外の材料で治療した部位、（5）術前と術後2年以内の臨床結果またはデンタルエックス線画像の記録がない部位、とした。さらに、解析を詳細に行うために、（6）FGF-2 と ABG を併用して治療した部位、（7）FGF-2 または ABG のいずれかのみを実施した歯科医師が治療した部位、とした。本研究は、岡山大学倫理審査委員会の承認を受け（承認番号：研2110-018）、2008年および2013年に改訂された1975年のヘルシンキ宣言に則って

実施した。本研究は、倫理指針の「人体から取得された試料を用いない研究」に該当し、研究者等は、必ずしも研究対象者からインフォームド・コンセントを受けることを要しない。そのため、岡山大学病院 歯科・歯周科のホームページと診療科内の掲示板にポスターを掲示し、委員会で承認の得られた文書を用いて情報公開を行った。

2. 臨床検査項目

1) 垂直性骨欠損改善率 (Vertical bone defect improvement ratio: VBDIR)

術前、術後9ヵ月から2年以内に撮影したデンタルエックス線画像を用いて算出した。デンタルエックス線画像は訓練を行った4人の検査者 (TI, MS, YN, TM) で振り分け、独立かつ盲検下で評価された。垂直性骨欠損の改善量計測について再現性を確保するために、Kojima ら³⁶⁾の方法を改変して、セメントエナメル境 (Cement enamel junction: CEJ)から歯根尖 (Root apex: RA) までの長さを基準として correction factor を算出し、術前 (Pre operative: PreO) と術後 (Post operative: PostO) の垂直性骨欠損底部 (the bottom of the intrabony defect: BD) の位置を計測した。求められた改善量と術前の欠損部の骨頂 (the top of the alveolar crest: BC) から BD までの距離を用いて、骨欠損改善率 (VBDIR, 単位: %) を算出した (図 1A)。計算式は、以下の通りである。

Correction factor (CF) = CEJ~RA (PreO) / CEJ~RA (PostO)

VBDIR = {CEJ~BD (PreO) – CEJ~BD (PostO)} x CF / (BC~BD) x 100

2) PPD 改善量 (PPD improvement : PPDI)

歯周ポケット検査は歯周病学会認定医以上の歯科医師によって行われた。PPD は歯周プローブ (ペリオプローブ #5, YDM, 東京) を用いて各歯の 6 部位で測定し, 記録された測定値はミリメートル単位で記録し, 小数点以下は四捨五入した。PPD は歯肉縁から歯肉溝の先端部分まで測定した。術前をベースラインとして術後の PPD の改善量を, PPDI (単位 : mm) として評価した。

3) 骨欠損角度 (Bone defect angle: BA)

術前, 術後 9 ヶ月から 2 年以内に平行法で撮影したデンタルエックス線画像を用いて算出した。骨欠損部の角度は近心根表面の CEJ から BD を結んだ直線と BC と BD を結んだ線のなす角度を測定した (図 1B)。

3. 歯周組織再生療法の術式

局所麻酔下で歯肉溝切開を行い、全層弁で歯肉弁を剥離・翻転した。全ての再生療法で歯間乳頭歯肉を保存するために、Simplified Papilla Preservation Technique もしくは Modified Papilla Preservation Technique を用いた。歯肉溝切開は、術者が欠損部位を直接視認し、手術器具が確実に欠損部位へ到達するように欠損部の両側及び近遠心1歯～2歯分程度、延長した。欠損部のデブライドメントとルートプレーニングは超音波スケーラー (Varios G1, NSK, 栃木) 及び手用器具 (グレーシーキュレット, HuFriedy, Chicago, USA) を用いて行った。FGF-2 製剤 (リグロス®歯科用液キット 600 μ g, 科研製薬株式会社) は製品の添付文書に従って調製し、骨欠損部に注入した。ABG では、術者の判断で隣接する皮質骨から自家骨を必要量採取し、骨欠損部に填入した。最後に、剥離した歯肉弁を術前の位置に再配置し、ナイロン糸 (ソフトレッチ, GC) を用いて縫合した。すべての患者に、術後、感染管理のための抗菌薬と疼痛コントロールのための鎮痛薬を服用するよう指示した。術後1週間で縫合糸を抜去し、定期的な口腔衛生管理を行った。全ての外科処置は日本歯周病学会認定医以上の歯科医師 (TM, AH, IH, IM, OK, OK, SS, SH, HA, YK, YT, KM, TS, HS) によって行われた。

4. 統計解析

FGF-2 群と ABG 群の再生効果を比較するために性別、年齢、喫煙、全身疾患の有無、術後経過期間、術前の PPD、骨欠損形態、そして骨欠損角度ごとに解析を行った。

カテゴリ変数に対しては Fisher の正確確率検定を用いた。対象集団の対応のない 2 群間の解析は Mann-Whitney *U* 検定を用いた。術前と術後の比較には、Wilcoxon signed-rank test を用いた。また、2 群の VBDIR と PPDI を年齢、性別、喫煙歴、そして高血圧症の有無を共変量とし、共分散分析を行った。

FGF-2 における組織再生効果 (VBDIR と PPDI) と、その背景因子 (年齢、性別、喫煙歴、全身疾患の有無、術後経過期間、術前の PPD、骨欠損形態、骨欠損角度) との関連を調べるため重回帰分析を用いた。各々の統計処理には、GraphPad Prism10 for Mac (version 10.3.1 : GraphPad Software, San Diego, CA, USA) , SPSS (version 29.0, IBM, 東京) , R (The R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria) のグラフィカル・ユーザー・インターフェースである EZR (自治医科大学附属さいたま医療センター, 日本) を用い、 $p < 0.05$ を有意差ありと判定した。EZR は、R (The R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria) の GUI であり、より正確には、生物統計学で頻繁に使用される統計関数を追加するために設計された R commander の改良版である³⁸⁾。

結果

1. 対象集団

本研究では、選択基準を満たした 384 名の患者（男性 140 名，女性 244 名）から、488 部位を対象とした。そのうち、骨溶解性疾患を有する者の 16 部位，根分岐部病変を有する 67 部位，歯内歯周病変を有する 1 部位，FGF-2 または ABG 以外の材料で治療した 11 部位，術前と術後 2 年以内の臨床結果またはデンタルエックス線画像の記録がない 65 部位を除外した。さらに，254 名の患者（男性 93 名，女性 161 名）328 部位の中から，FGF-2 と ABG の併用症例（14 部位），FGF-2 または ABG のいずれかのみを実施した歯科医師による症例 134 部位を除外した。最終的に，141 名の患者 180 部位（FGF-2：150 部位，ABG：30 部位）が対象となった（図 2）。平均年齢は 53.01 ± 13.63 歳で，43 名が男性，98 名が女性（69.5%）であった。喫煙者は 37 名（26.2%）であった。年齢，性別，喫煙歴の有無について，FGF-2 群と ABG 群の間に有意な差はなかった。全身疾患について，歯周病と関連があると報告のある高血圧症，糖尿病，そして脂質異常症に着目したが，十分なサンプル数を確保できた高血圧症を解析対象とした。全対象例の術前の PPD，Bleeding on Probing（BOP）陽性率は，それぞれ 5.80 ± 1.39 mm，71.7%，骨欠損角度は $36.26 \pm 12.27^\circ$ であった。骨欠損形態は 1 壁性欠損が 14 部位（7.8%），2 壁性欠損が 49 部位（27.2%），3 壁性欠損が 117 部位（65.0%）で

あった。すべての項目において、FGF-2 群と ABG 群の間で有意差はなかった (表 1)。

2. 歯周組織再生効果の比較

FGF-2 と ABG を用いた歯周組織再生療法の有効性を比較した。VBDIR は、FGF-2 で $24.00 \pm 30.88\%$ 、ABG では、 $30.53 \pm 36.16\%$ であった。PPDI は、FGF-2 で 2.13 ± 1.62 mm、ABG では、 2.47 ± 1.43 mm であった。年齢、性別、喫煙歴、高血圧症の有無、術前の PPD、骨欠損形態、そして骨欠損角度を共変量とし、共分散分析を行った結果、FGF-2 群と ABG 群の間で有意な差があるとはいえなかった (図 3)。PPD と BOP 陽性率における術前と術後の検査結果を示す (表 2)。術前と比較して、術後は有意に改善した ($p < 0.01$)。

3. FGF-2 を用いた歯周組織再生療法の再生効果に対する患者因子の影響

FGF-2 製剤の歯周組織再生効果と年齢、性別、喫煙歴、高血圧症の有無、術前の PPD、骨欠損形態、そして骨欠損角度の関連を重回帰分析で評価した。VBDIR では喫煙 ($p = 0.010$) と術前の骨欠損角度 ($p = 0.023$)、PPDI では術前の骨欠損角度 ($p = 0.034$) で有意な関連があった (表 3)。

考察

FGF-2 と ABG を用いた歯周組織再生療法について、FGF-2 を応用した部位はプラセボ薬で治療した部位と比較して有意に骨再生が誘導されること³⁹⁾や、自家骨の応用によって歯槽骨吸収が改善し、PPD が減少すること⁴⁰⁾など、これまでに両者の有効性を示した報告は多数あるものの、FGF-2 製剤の単独使用と ABG の単独使用の比較に関する報告は、ほとんどない。一方で、近年増加している高齢者や全身疾患を背景に持つ患者を対象とした報告は少ない現状がある。そこで、本研究では、歯周組織再生療法における FGF-2 と ABG の効果を比較すること、さらに、FGF-2 に焦点を当て、歯周組織再生効果と背景因子との関連について検討することを目的として、141 患者の 180 部位を評価した。

まず、FGF-2 と ABG の歯周組織再生効果の評価を、年齢、性別、喫煙歴、そして高血圧症を共変量とし、共分散分析を行った。本研究の対象症例において、FGF-2 と ABG はいずれも術前のベースラインと比較して PPD の改善があった。しかし、FGF-2 と ABG の間で VBDIR および PPDI に有意な差があるとはいえなかった。ABG は歯周組織再生療法において最も長い実績を持つが、自家骨採取時の侵襲が大きく、採取量にも制限があることが課題である¹⁹⁻²¹⁾。また、ABG には骨誘導性や骨伝導性の特

徴があるものの、移植骨が感染源となった場合、その有効性は減弱する。一方、FGF-2は、術中の侵襲が小さくその使用方法は簡便であり、またシャープピー線維の形成を伴う強力な創傷治癒促進作用によって感染抵抗性を改善すると報告⁴¹⁾がある。FGF-2とABGの比較に関して、Kojimaらは、ランダム化比較試験においてFGF-2がABGと比較して有意に骨再生を促進することを示している³⁶⁾。本研究では、FGF-2の歯周組織再生効果はABGと比較して有意な差があるとはいえないことを示したが、この結果にはギャップがある。これは、本研究が後ろ向き研究であり、両群のサンプル数に差があることや、Kojimaら³⁶⁾の報告では、心血管疾患や糖尿病などの全身疾患を持つ患者や喫煙歴のある患者を対象外としていることといった研究デザインの違いによるものと考えられる。本研究では、特に年齢、性別、喫煙歴、高血圧症の有無といった背景因子を踏まえて解析を行い、FGF-2とABGの有効性を検討した点で新規性がある。

重回帰分析の結果から、喫煙、骨欠損角度はFGF-2の組織再生効果に影響を与える可能性があることがわかった。まず、喫煙歴は、VBDIRと正の関連がみられた。この結果は喫煙が歯周治療に対して負の影響を与えるという過去の報告³⁹⁾と異なるが、本研究における対象症例は、再生療法を適用する際には禁煙が推奨されているにも関わ

らず、実施された症例であるため、解剖学的形態などの他の再生療法の成功要因が有利に作用した可能性がある。このことから、喫煙の有無は歯周組織再生療法の再生効果に影響を与える可能性があることを示した。過去の報告³⁶⁾では、喫煙者が対象集団から除外されているため、本研究において FGF-2 を用いた歯周組織再生療法に対する喫煙の影響を示したことは意義がある。しかし、サンプル数が小さいため、今後、調査範囲を拡大し、さらに研究が必要である。次に、術前の骨欠損角度と VBDIR・PPDI とともに負の関連がみられた。術前の骨欠損角度が大きい症例ほど、改善率が落ちることを意味している。この結果は、過去の報告⁴²⁾と比較して、同様の知見が得られた。

全身疾患に関しては、高血圧症、糖尿病、そして脂質異常症を対象とすることを試みた。その中で、十分なサンプル数を確保できた高血圧症を対象として解析を行った。高血圧症に関する解析において、VBDIR と PPDI に有意な差はなく、いずれの材料も歯周組織再生効果を発揮した。高血圧状態は、骨代謝や骨リモデリングの異常や酸化ストレスの増加による細胞機能の低下を導くことがわかっている⁴³⁾が、血圧コントロールが適切に行われていれば、歯周組織再生効果に影響しないことを示唆している。また、他の全身疾患についてサンプル数が十分に確保できなかった理由として、歯周外科手術は基礎疾患がコントロールされていることが前提となる⁴⁴⁾ため、本研究では

該当する患者が少なかったためと考える。全身疾患の影響について詳細に解析するためには、さらに臨床研究が必要である。

本研究にはいくつかの限界がある。第一に、垂直性骨欠損深さはデンタルエックス線画像を用いて測定されたが、本研究では、エックス線画像を撮影する際に規格性のあるステントを使用していないため、計測に誤差が生じることが考えられる。そこで、セメントエナメル境から根尖までの長さの比を計測して VBDIR として算出することで、骨再生の再現性を補正した。骨形態の変化の把握のためには、コンビームコンピュータ断層撮影 (CBCT) 画像が有用である⁴⁵⁾が、解析のためのサンプル数を確保するためにデンタルエックス線画像で評価した。第二に、VBDIR 算出のためのデンタルエックス線画像上での測定やチェアサイドでの PPD の測定にバイアスが生じている可能性がある。これらのバイアスを補正するために、エックス線画像上での測定は限られた検査者で測定を行い、検査者内および検査者間のキャリブレーションを行うことで、その影響を最小化した。また、PPD の測定は、日本歯周病学会認定医以上の歯科医師によって実施され、各患者に対して同一歯科医師が行っているが、検査者間のキャリブレーションは行っておらず、検査は盲検化されていない。一方で、術者の手術手技に再生効果が依存する可能性もあるため、本研究では、FGF-2 と ABG の両

者を実施している歯科医師の症例を対象とすることによって、手術手技によるバイアスを補正した。第三に、本研究では、対照群として再生療法を選択しなかった群は含まれていない。真の再生効果を評価するためには、対照群として、歯肉剥離搔爬術のみを行った群が必要であると考えられる。近年の歯周病治療では、垂直性骨欠損に対しては再生療法を適用する機会が多いため、十分なサンプルサイズが得られない可能性が高い。そのため、本研究では、既存のゴールドスタンダードとして実績のある ABG と新規の歯周組織再生医薬品である FGF-2 製剤を比較した。

結論

本後ろ向きコホート研究での対象集団において、FGF-2 製剤による歯周組織再生効果は ABG のそれと比較して、有意な差があるとはいえなかった。FGF-2 製剤による歯周組織再生効果は、喫煙歴と術前の骨欠損角度に関連があった。

謝辞

稿を終えるにあたり、終始御懇篤なる御指導と御校閲を賜った岡山大学学術研究院
医歯薬学域歯周病態学分野の高柴正悟教授に心から感謝いたします。そして、様々な
面にわたり貴重な御助言と御協力を下さいました、岡山大学病院歯科・歯周科部門の
伊東有希助教、中村心助教ならびに歯周病態学分野の諸先生に厚く御礼申し上げます。

利益相反

本論文に関連し、開示すべき COI 関係にある企業や資金援助はない。

表題脚注

岡山大学 大学院医歯薬学総合研究科 病態制御科学専攻 病態機構学講座 歯周病

態学分野

(指導：高柴正悟教授)

本論文の一部は、以下の学会において発表した。

- 第 43 回岡山歯学会総会・学術大会 (2022 年 12 月：岡山)
- 2023 IADR/LAR General Session & Exhibition with WCPD (2023 年 6 月：ボゴタ,
コロンビア)
- 第 66 回秋季日本歯周病学会学術大会 (2023 年 10 月：長崎)

引用文献

- 1) 厚生労働省 . 令和 4 年 歯科 疾患 実態 調査 .
https://www.mhlw.go.jp/stf/newpage_33814.html (最終アクセス 2024 年 12 月 3 日)
- 2) Pihlstrom BL, Michalowicz BS, Johnson NW. Periodontal diseases. *Lancet*. 2005 Nov 19; 366(9499): 1809-1820.
- 3) 公益財団法人 8020 推進財団 . 第 2 回永久歯の抜歯原因調査 . 2018 .
<https://www.8020zaidan.or.jp/databank/eikyushi.html> (最終アクセス 2024 年 12 月 3 日)
- 4) 安藤雄一, 葭原明弘, 清田義和, 宮崎秀夫. 成人における歯の喪失リスク要因に関する研究 地域住民を対象とした 3 年間の縦断調査. *口腔衛生会誌* 2001; 51(3): 263-274.
- 5) Aida J, Ando Y, Akhter R, Aoyama H, Masui M, Morita M. Reasons for permanent tooth extractions in Japan. *J. Epidemiol.* 2006 Sep 4;16(5): 214–219.
- 6) Preshaw PM, Alba AL, Herrera D, Jepsen S, Konstantinidis A, Makrilakis K, Taylor R. Periodontitis and diabetes: a two-way relationship. *Diabetologia*. 2012 Jan; 55(1): 21-23.
- 7) de Molon RS, Rossa Jr C, Thurlings RM, Cirelli JA, Koenders MI. Linkage of Periodontitis and Rheumatoid Arthritis: Current Evidence and Potential Biological Interactions. *Int J Mol Sci*. 2019 Sep 13; 20(18): 4541.
- 8) Liccardo D, Marzano F, Carraturo F, Guida M, Femminella GD, Bencivenga, Jacopo Agrimi L, Addonizio A, Melino I, Valletta A, Rengo C, Ferrara N, Rengo G, Cannavo A. Potential Bidirectional Relationship Between Periodontitis and Alzheimer's Disease. *Front Physiol*. 2020 Jul 3; 11: 683.
- 9) Heitz-Mayfield LJA, Trombelli L, Heitz F, Needleman I, Moles D. A systematic review of the effect of surgical debridement vs. non-surgical debridement for the treatment of chronic periodontitis. *J Clin Periodontol*. 2002; 29(s3): 92-102.

- 10) Deas DE, Moritz AJ, Sagun RS Jr, Gruwell SF, Powell CA. Scaling and root planing vs. conservative surgery in the treatment of chronic periodontitis. *Periodontol* 2000. 2016 Jun; 71(1): 128-139.
- 11) Listgarten MA, Rosenberg MM. Histological study of repair following new attachment procedure in Human periodontal lesions. *J Periodontol*. 1979 Jul; 50(7): 333-344.
- 12) Melcher AH. On the repair potential of periodontal tissues. *J Periodontol*. 1976 May; 47(5): 256-260.
- 13) Nyman S, Gottlow J, Karring T, Lindhe J. The regenerative potential of the periodontal ligament. An experimental study in the monkey. *J Clin Periodontol*. 1982 May; 9(3): 257-265.
- 14) Hammarström L, Heijl L, Gestrelus S. Periodontal regeneration in a buccal dehiscence model in monkeys after application of enamel matrix proteins. *J Clin Periodontol*. 1997 Sep; 24(9 Pt 2): 669-677.
- 15) Kinoshita A, Oda S, Takahashi K, Yokota S, Ishikawa I. Periodontal regeneration by application of recombinant human bone morphogenetic protein-2 to horizontal circumferential defects created by experimental periodontitis in beagle dogs. *J Periodontol*. 1997 Feb; 68(2): 103-109.
- 16) Nevins M, Giannobile WV, McGuire MK, Kao RT, Mellonig JT, Hinrichs JE, McAllister BS, Murphy KS, McClain PK, Nevins ML, Paquette DW, Han TJ, Reddy MS, Lavin PT, Genco RJ, Lynch SE. Platelet-derived growth factor stimulates bone fill and rate of attachment level gain: results of a large multicenter randomized controlled trial. *J Periodontol*. 2005 Dec; 76(12): 2205-2215.
- 17) Takeda K, Shiba H, Mizuno N, Hasegawa N, Mouri Y, Hirachi A, Yoshino H, Kawaguchi H, Kurihara H. Brain derived neurotrophic factor enhances periodontal tissue regeneration. *J Tissue Eng*. 2005 Sep-Oct; 11(9-10): 1618-1629.
- 18) Giannobile WV. Commentary: Treatment of periodontitis: destroyed periodontal tissues can be regenerated under certain conditions. *J Periodontol*. 2014 Sep; 85(9): 1151-1154.

- 19) 菅野真莉加, 山本松男, 歯周組織再生. 昭和学会誌. 2024; 84(5): 358-366.
- 20) Ivigilia G, Kargozar S, Baino F. Biomaterials, Current Strategies, and Novel Nano-Technological Approaches for Periodontal Regeneration. *J Funct Biomater*. 2019 Jan 2; 10(1): 3.
- 21) Novais A, Chatzopoulou E, Chaussain C, Gorin C. The Potential of FGF-2 in Craniofacial Bone Tissue Engineering: A Review. *Cells*. 2021 Apr 17; 10(4): 932.
- 22) Athanasiou VT, Papachristou DJ, Panagopoulos A, Saridis A, ScopacD, Panagiotis M. Histological comparison of autograft, allograft-DBM, xenograft, and synthetic grafts in a trabecular bone defect: An experimental study in rabbits. *Med sci Monit*. 2010 Jan; 16(1): BR24-31.
- 23) Shaikh MS, Zafar MS, Alnazzawi A, Javed F. Nanocrystalline hydroxyapatite in regeneration of periodontal intrabony defects: A systematic review and meta-analysis. *Ann Anat*. 2022 Feb; 240: 151877.
- 24) Liu CC, Solderer A, Heumann C, Attin T, Schmidlin PR. Tricalcium phosphate (-containing) biomaterials in the treatment of periodontal infra-bony defects: A systematic review and meta-analysis. *J Dent*. 2021 Nov; 114: 103812.
- 25) Nyman S, Lindhe J, Karring T, Rylander H. New attachment following surgical treatment of human periodontal disease. *J Clin Periodontol*. 1982 Jul; 9(4): 290-296.
- 26) Hassan SUI, Bilal B, Nazir MS, Naqvi SAR, Ali Z, Nadeem S, Muhammad N, Palvasha BA, Mohyuddin A. Recent progress in materials development and biological properties of GTR membranes for periodontal regeneration. *Chem Biol Drug Des*. 2021 Dec; 98(6): 1007-1024.
- 27) Crea A, Dassatti L, Hoffmann O, Zafiropoulos GG, Deli G. Treatment of intrabony defects using guided tissue regeneration or enamel matrix derivative: a 3-year prospective randomized clinical study. *J Periodontol*. 2008 Dec; 79(12): 2281-2289.
- 28) Miron RJ, Sculean A, Cochran DL, Froum S, Zucchelli G, Nemcovsky G, Donos N, Lyngstadaas SP, Deschner J, Dard M, Stavropoulos A, Zhang Y, Trombelli L, Kasaj A, Shirakata Y, Cortellini P, Tonetti M, Rasperini G, Jepsen S, Bosshardt D. Twenty

- years of enamel matrix derivative: the past, the present and the future. *J Clin Periodontol.* 2016 Aug; 43(8): 668-683.
- 29) Okumura M, Okuda T, Nakamura T, Yajima M. Acceleration of wound healing in diabetic mice by basic fibroblast growth factor. *Biol Pharm Bull.* 1996 Apr; 19(4): 530-535.
- 30) Nakamura T, Hanada K, Tamura M, Shibanushi T, Nigi H, Tagawa M, Fukumoto S, Matsumoto T. Stimulation of endosteal bone formation by systemic injections of recombinant basic fibroblast growth factor in rats. *Endocrinology.* 1995 Mar; 136(3): 1276-1284.
- 31) Kitamura M, Akamatsu M, Kawanami M, Furuichi Y, Fujii T, Mori M, Kunimatsu K, Shimauchi H, Ogata Y, Yamamoto M, Nakagawa T, Sato S, Ito K, Ogasawara T, Izumi Y, Gomi K, Yamazaki K, Yoshie H, Fukuda M, Noguchi T, Takashiba S, Kurihara H, Nagata T, Hamachi T, Maeda K, Yokota M, Sakagami R, Hara Y, Noguchi K, Furuuchi T, Sasano T, Imai E, Ohmae M, Koizumi H, Watanuki M, Murakami S. Randomized Placebo-Controlled and Controlled Non-Inferiority Phase III Trials Comparing Trafermin, a Recombinant Human Fibroblast Growth Factor 2, and Enamel Matrix Derivative in Periodontal Regeneration in Intrabony Defects. *J Bone Mineral Res.* 2016 Apr; 31(4): 806-814.
- 32) Aoki H, Bizenjima T, Seshima F, Sato M, Irokawa D, Yoshikawa K, Yoshida W, Imamura K, Matsugami D, Kitamura Y, Kita D, Sugito H, Tomita S, Saito A. Periodontal surgery using rhFGF-2 with deproteinized bovine bone mineral or rhFGF-2 alone: 2-year follow-up of a randomized controlled trial. *J. Clin Periodontol.* 2021 Jan; 48(1): 91-99.
- 33) Langer R, Vacanti JP. Tissue engineering. *Science.* 1993 May 14; 260(5110): 920-6.
- 34) 加治屋幹人. 日本歯周病学会誌. 2021; 63(3): 105-112.
- 35) Nakayama Y, Matsuda H, Itoh S, Iwai Y, Takai H, Mezawa M, Yoshino S, Ogata Y. Impact of adjunctive procedures on recombinant human fibroblast growth factor-2-mediated periodontal regeneration therapy: A retrospective study. *J Periodontol.* 2021 Jul; 92(7): 983-994.

- 36) Kojima K, Kamata Y, Shimizu T, Sato S, Suzuki S, Takanashi Y, Hojo S, Yoshino T, Fuchida S, Tamura T, Minabe M, Kodama T, Kessoku T, Oyamada S. Recombinant human fibroblast growth factor and autogenous bone for periodontal regeneration: Alone or in combination? A randomized clinical trial. *J Periodontal Res.* 2024 Jun 9; doi: 10.1111/jre.13310. Online ahead of print.
- 37) Kocher T, Holtfreter B, Petersmann A, Eickholz P, Hoffmann T, Kaner D, Kim TS, Meyle J, Schlagenhaut U, Doering S, Gravemeier M, Prior K, Rathmann W, Harks I, Ehmke B, Koch R. Effect of Periodontal Treatment on HbA1c among Patients with Prediabetes. *J Dent Res.* 2019 Feb; 98(2): 171-179.
- 38) Kanda Y. Investigation of the freely-available easy-to-use software “EZR” (Easy R) for medical statistics. *Bone Marrow Transplantation.* 2013; 48: 452-458
- 39) Kitamura M, Akamatsu M, Machigashira M, Hara Y, Sakagami R, Hirofuji T, Hamachi T, Maeda K, Yokota M, Kido J, Nagata T, Kurihara H, Takashiba S, Sibutani T, Fukuda M, Noguchi T, Yamazaki K, Yoshie H, Ioroi K, Arai T, Nakagawa T, Ito K, Oda S, Izumi Y, Ogata Y, Yamada S, Shimauchi H, Kunimatsu K, Kawanami M, Fujii T, Furuichi Y, Furuuchi T, Sasano T, Imai E, Omae M, Yamada S, Watanuki M, Murakami S. FGF-2 stimulates periodontal regeneration: results of a multi-center randomized clinical trial. *J Dent Res.* 2011 Jan; 90(1): 35-40.
- 40) Sumer M, Keles GC, Cetinkaya BO, Balli U, Pamuk F, Uckan S. Autogenous cortical bone and bioactive glass grafting for treatment of intraosseous periodontal defects. *Eur J Dent.* 2013 Jan; 7(1): 6–14.
- 41) Mutsuzaki H, Ito A, Sogo Y, Sakane M, Oyane A, Ochiai N. Enhanced wound healing associated with Sharpey's fiber-like tissue formation around FGF-2-apatite composite layers on percutaneous titanium screws in rabbits. *Arch Orthop Trauma Surg.* 2012 Jan; 132(1): 113-121.
- 42) Niklaus P Lang. Focus on intrabony defects - conservative therapy. *Periodontol* 2000. 2000 Feb; 22: 51-58.

- 43) Briones AM, Touyz RM. Oxidative stress and hypertension: current concepts. *Curr Hypertens Rep.* 2010 Apr; 12(2): 135-142.
- 44) Mizutani K, Shioyama H, Matsuura T, Mikami R, Takeda K, Izumi Y, Aoki A, Iwata T. Periodontal regenerative therapy in patients with type 2 diabetes using minimally invasive surgical technique with enamel matrix derivative under 3-year observation: A prospective cohort study. *J Periodontol.* 2021 Sep; 92(9): 1262-1273.
- 45) 栗原英見, 和泉雄一, 村上伸也, 沼部幸博, 高柴正悟. CBCT の活用に関するプロジェクト研究 歯周組織再生治療の評価に向けた CBCT の活用. *日本歯科医学雑誌.* 2015 Mar; 34: 89-93.

図の説明

図 1. 垂直性骨欠損改善率（vertical bone defect improvement ratio : VBDIR）と骨欠損角度の計測方法

(A) CEJ (セメントエナメル境), RA (根尖), BD (骨内欠損底部), BC (歯槽頂)。

術前と術後のデンタルエックス線写真上で CEJ - RA, CEJ - BD, BC - BD の長さを測定し, VBDIR を算出する。(B) CEJ - BD, BC - BD のなす角度を計測する。

図 2. フローチャート

調査対象選択のフローチャート。選択基準を満たす 384 名（男：140 名，女：244 名），488 部位から，骨溶解性疾患 16 部位，分岐部病変 67 部位，歯内歯周病変 1 部位，recombinant human fibroblast growth factor-2 (FGF-2) と autologous bone graft (ABG) 以外の使用 11 部位，検査履歴なし 65 部位を除外した。さらに，254 名（男：93 名，女：161 名），328 例から FGF-2 と ABG の併用 14 部位，FGF-2 または ABG のいずれかのみを実施した歯科医師による 134 部位を除外し，141 名（男：43 名，女：98 名），180 部位（FGF-2：150 部位，ABG：30 部位）を調査対象とした。

図 3. recombinant human fibroblast growth factor-2 (FGF-2) 製剤と autologous bone graft (ABG) における vertical bone defect improvement ratio (VBDIR) と probing pocket depth improvement (PPDI) の比較

(A) 各群の VBDIR。(B) 各群の PPDI。P 値は共分散分析の結果に基づく。FGF-2 と ABG で、VBDIR と PPDI に有意な差があるとはいえなかった。