

# 歯周組織再生のための 口腔ヒアルロン酸治療

-般社団法人 日本美容歯科医療協会(口腔統合医療研究会)

弊協会セミナーでは、ここにヒト幹細胞由来サイトカインを併用した組織再生修復治療法を解説します。



# ヒアルロン酸:自然な創傷治癒

ヒアルロン酸は、人体の重要な構成要素であり、体内で起こる組織再生のほぼすべてに関わっています。ヒアルロン酸は、天然の内因性物質の成分であり、自然な消炎や創傷治癒を目指して、医薬品として開発されました。

非動物由来で生物学的にも安定したヒアルロン酸製剤は、まったく新しい創傷治癒と組織再生の選択肢を歯科治療に提供します。

### 【創傷治癒と再生の過程では何が起こっているのか】

現在の創傷治癒と組織再生において着目されているのは、その段階と種類です。創傷治癒と組織再生は、複雑な過程ではありますが、大きく分けて次の4つの生理的段階があります。

- 1:止血
- 2:炎症期(滲出期)
- 3:增殖期(肉芽形成、血管形成、上皮形成、石灰化)
- 4:リモデリング期(瘢痕形成、骨化)



#### 1:止血

損傷後、血塊(血小板による血栓)が形成され、一時創閉鎖のための仮マトリックスが形成されます。

#### 2:炎症期

炎症と滲出がこの段階の主な特徴です。マクロファージと好中球がフィブリン栓子に遊走した後、炎症性サイトカインと成長因子(GF:グロースファクター)が生成されます。これにより、創部への線維芽細胞の遊走が刺激されます。

ヒアルロン酸は、抗酸化作用を持ち、炎症を促進してしまうプロテアーゼの活性を抑制することから、炎症が進行する過程の促進と同時に調節も行うため、安定したマトリックスの形成が可能になります。

長期的に創傷が継続する条件下では、このメカニズムが阻害されてしまうため、炎症が継続していまい、治癒が妨げられてしまいます。すなわち、炎症を促進するサイトカインである、TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-8の生成が阻害されてしまいます。

ヒアルロン酸は、これらのサイトカイン生成の調節をすることにより、炎症期を調整する作用があります。

#### 3: 增殖期

ヒアルロン酸が豊富に存在している肉芽組織は、細胞の遊走を促進する水和化マトリックスを形成しています。低分子のヒアルロン酸ポリマーは、細胞分裂、細胞増殖、血管形成を促進します。肉芽組織の大部分は、組織内に遊走した線維芽細胞、新たに形成された毛細血管、コラーゲン、フィブロネクチン、そしてヒアルロン酸から成り立っています。

表皮の基底層には、高濃度のヒアルロン酸が存在しています。これが、基底層の角化細胞の増殖と遊走を促進します。さらに、上皮の形成が促進されてゆきます。

#### 4:リモデリング期

組織収縮により、創傷のサイズが縮小し、治癒が加速します。瘢痕組織は、コラーゲン、弾性線維、そしてプロテオグリカン等から構成されます。

ヒアルロン酸は、瘢痕形成の調節において、重要な役割を果たします。創傷治癒の最終段階である瘢痕形成において、ヒアルロン酸には、柔軟な瘢痕が形成されるようにする役割があります。すなわち、コラーゲン生成が適切なタイミングに抑制されるようにする作用があります。

たとえば、胎児期の場合、創部のヒアルロン酸濃度が長期間にわたり非常に高いため、常に瘢痕形成なく創傷が治癒します。

# ヒアルロン酸:支持組織の保持

ヒアルロン酸は、天然に存在するムコ多糖類で、グリコサミノグリカンの一種です。

分子は、D-グルクロン酸と、N-アセチルグルコサミンからなる二糖の繰り返し配列で構成されています。

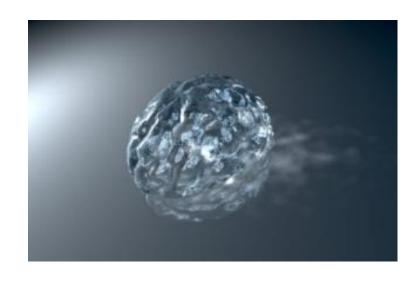
大部分の体細胞、特に結合組織細胞は、ヒアルロン酸を生成することができます。ヒアルロン酸は、細胞膜で生成され、細胞外マトリックスに直接分泌されます。

ヒアルロン酸は、ほとんどすべての細胞において、細胞外マトリックスの主な構成要素となっています。そして、主代謝物を輸送する水を結合し、組織構造を維持する役割を担っています。

ヒアルロン酸は、メタロプロテアーゼ阻害物質を活性化させることにより、組織破壊を抑制する働きを持っています。

同様の作用が、TNFなどの炎症性サイトカインの阻害によっても発現します。

これらのことからも、ヒアルロン酸が組織保持に対して重要な役割を担っていることが分かります。



## Case1: 創傷治癒とインプラント治療への応用

創傷治癒を助け、促進するために、ヒアルロン酸を創を閉鎖する直前に術野に直接注入します。

ヒアルロン酸は、歯肉フォーマー(ヒーリングキャップ)を使用したインプラント治療での創傷治癒や審美的な組織再生の向上にも役立ちます。

注入の際には、先端の丸い27G程度のカニューレを使用します。注入後に縫合することで、創縁がヒアルロン酸に直接接触し、ヒアルロン酸を局所的に吸収させることができます。

高い粘性と、短い吸収時間(6時間から12時間)により、歯周組織に確実に吸収されます。

縫合を適正かつ正確に行えば、唾液によってヒアルロン酸が流出してしまうことはほとんどありません。



1. 創閉鎖前のヒアルロン酸注入



2. 開放治癒時におけるヒアルロン酸注入

## Case 2:歯根端切除術への応用

歯根端切除術においても、3年~6年後の成功率85%といった、良好な予後を期待することができるため、ヒアルロン酸の応用は天然詩を守るための重要な選択肢の1つとなりえます。



- 1. Partsch(パルチ)切開。
- \*ただし、歯肉炎から5mmの距離が確保できない場合は、血流確保が困難になるため、Wassmund(バスムンド)もしくはNeumann(ノイマン)切開とする。
- 2. 患部を露出するための歯肉弁の移動。 ここでは、左上側切歯の歯根相当部にフィステルが見られる。



3. 根尖部の露出



4. 嚢胞や肉芽組織の掻爬。この後、逆根充。



5. 骨の欠損部に、人工骨とヒアルロン酸を混合させた骨再生材を注入する。



7. 縫合前に、剥離した創部に、ヒアルロン酸をドレッシング。この後、縫合。

# Case 3:GTR法 / GBR法への応用

敏感な部分の創傷治癒の予後を向上させるためには、ヒアルロン酸を骨造成部に充分に塗布します。これは、軟組織の治癒を助け、感染症のリスクを低減させるのに役立ちます。従来の高価なコラーゲン膜の代替として、安価なヒアルロン酸を活用することができます。

骨造成部へのヒアルロン酸の注入。



## Case 4:サイナスリフトへの応用

ヒアルロン酸は、骨芽細胞の形成を促進することから、石灰化促進作用により、新生骨の形成に重要な役割を果たすだけでなく、その必要な時間の短縮にもつながります。



1. 人工骨とヒアルロン酸を混合。



2. 填入の準備ができた人工骨パテ。



3. 填入とヒアルロン酸ドレッシング。

## 【ヒアルロン酸を応用する利点】

#### 〇人工骨顆粒の安定化

ヒアルロン酸のもつ高粘性構造が、骨顆粒填入後の移動を防ぐため、骨顆粒の正確な填入が行いやすくなります。

#### 〇保護バリアの形成

この利点は、ヒアルロン酸製剤の高い粘性によるもので、ヒアルロン酸ゲルは生体膜のように直接創傷を覆います。

このことにより、細菌や微生物の汚染リスクを最小限に抑えることができます。

#### ○感染リスクの低減

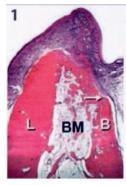
ヒアルロン酸が発揮する抗炎症作用とともに、静菌・殺菌作用により、吸収期間中を通じて創部の保護効果が高まります。

## Case 5: 抜歯窩の可及的保存への応用

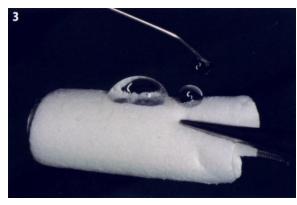
インプラント治療やブリッジによる治療では、抜歯部の歯槽骨の吸収によって、機能的また審美的な問題を生じることが多い。

そこで現在、抜歯部位において、骨吸収を最小限に抑えるため、人工骨補てん剤を使用した骨造成が抜歯直後に行われることが多くなっています。

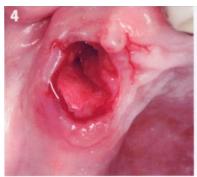
ヒアルロン酸は、創傷治癒の促進を助けることができるため、幹部の迅速な保護をすることができます。創傷治癒をコントロールし、成功させることで、2回法のインプラントの場合も、その間隔における問題も回避することができます。







- 1. 抜歯6週間後の顕著な垂直性・水平性骨吸収。
- 2. 抜歯6週間後の頬側歯槽骨の吸収。 ⇒機能障害と審美障害。
- 3. コラーゲンスポンジへのドレッシング。
- 4. 抜歯窩。
- 5. 抜歯窩への挿入。





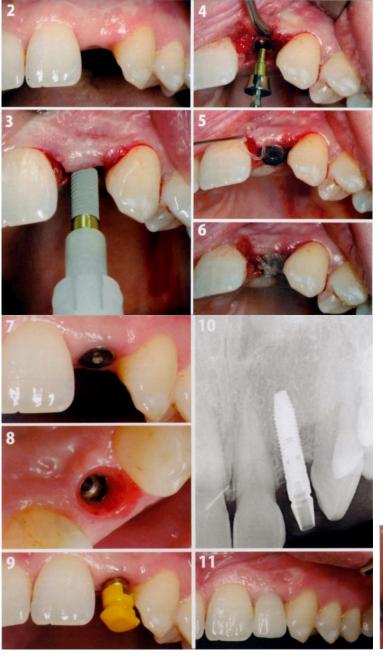
## Case 6: インプラントの開放創への応用

前歯部の場合、縫合を伴うとその部分の歯肉退縮(主に歯冠乳頭部の退縮)が見られることと、 瘢痕組織が形成される可能性が高いというデメリットがあります。理想的で自然な外観を得るためには、インプラント床は開放創として治癒させることが多いです。

ヒアルロン酸を応用することにより、歯槽骨吸収を抑制し、感染のリスクも提言させます。。そ の術式を解説します。



- 1. 治療前。
- 2. 口腔内(側切歯の欠損)。
- 3. 減張切開によるインプラントの埋入。
- 4. 歯肉フォーマーによる即時インプラント封鎖。
- 5. ヒアルロン酸を用いた無縫合創閉鎖。
- 6. 軟組織欠損部を完全にヒアルロン酸で埋める。



- 7. インプラント埋入3か月後。
- 8. 歯冠乳頭部は完全に保存されている。
- 9. 個歯トレーによる印象採得。
- 10. 骨吸収は最小限に抑制されている。
- 11. 補綴物装着後の口腔内
- 12. 治療後。



## Case 7:歯周治療への応用

体系的な歯周治療において重要な点の1つが、歯肉縁上・歯肉縁下に付着しているプラークの効果的な除去です。プラークを減らすだけでも、多くの場合歯周炎の治療効果が見られます。

多くの研究により、歯周病原菌は、機械的な方法だけでは十分な除去ができないことが 報告されています。そのため、消毒剤・殺菌剤・非ステロイド性抗炎症剤・抗生剤の投与な ども併用して歯周病の治療が進められています。

ヒアルロン酸は、歯肉組織に存在する4種類(ヒアルロン酸、コンドロイチン硫酸、ケタラン硫酸、ヘパリン)のグリコサミノグリカンの1つであり、歯周病治療への応用も十分な効果が得られます。

ヒアルロン酸の、静菌作用(主に、Actinobacillus actinomycectemcomitans, Prevotella intermedia, 黄色ブドウ球菌に対して)が、歯周組織再生を助けます。

また、ヒアルロン酸を応用した歯周病治療により、骨レベルが改善することも示されています。歯周治療後の歯肉退縮の予防効果が期待されます。

方法としては、先端の丸いカニューレを用い、SRPに加えて、歯肉縁下、歯肉縁上にヒアルロン酸を注入します。治療のスケジュールも含めて、従来のペリオクリンと同様な感覚・間隔で使用します。

機械的な治療に補助的に使用することにより、歯肉溝からの出血のスコアが統計的に有意に減少し、発赤や腫脹も軽減します。

これらの作用は、ヒアルロン酸の効果によるもので、ヒアルロン酸が結合組織における細胞外マトリックスの水分量の調節をすることや、細胞間質への物質輸送を調節することによります。

また、これらの効果は、支台歯形成後の辺縁歯肉部の再生と安定化の促進効果につながるため、歯周治療だけでなく、支台歯形成後の歯肉ケアにも使用できるマテリアルです。



歯周ポケットへのヒアルロン酸の注入。

## Case 8: 歯間乳頭部の審美再建への応用

従来、ブラックトライアングルやブラックマージンに対しては、歯間部をレジン充填したり、補綴物を再製作したりする方法しかありませんでした。

また、歯肉の再付着を期待するために、減張切開ののち、歯肉を持ち上げて人口骨を填入し、再度縫合するという外科的な方法がありますが、成功率は決して高いと言えないのが現状のようです。

ヒアルロン酸を付着歯肉部や歯冠乳頭部に応用することにより、局所の歯肉の増殖を促進させ、審美回復を期待することができます。

ただし、治療の仕上げとして行うと、仮性ポケットが深くなる可能性が高いことは否めないため、本来的には、下記の前提の上で行うことが望ましいところです。

- ・歯周病治療であれば初期治療と併用して、歯周組織の退縮を極力抑制。
- ・インプラント治療においても、1次手術の後や定期フォローアップの際に注入。
- ・矯正治療においても、治療継続時に注入。
- (上記の注入は、注射によるものではなく、歯周ポケットからの注入になります)

上記のような前提のもとに、最終的な歯肉の人工的な増殖法として、この際には注射にて投与することになります。

この術式では、いわゆるしわ埋めのヒアルロン酸と違い、ヒアルロン酸そのもので歯 冠乳頭部やマージン部を膨らめるのではなく、何度か施術を繰り返し、歯肉線維芽細 胞を活性化することで、ブラックマージンやブラックトライアングルの治療に役立てる 点に注意が必要です。

具体的な方法に関しましては、セミナー中の資料で変モディファイドTST法を解説します。

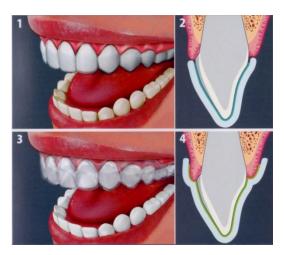


それぞれ、左側が術前で、右が術後。





# Case 9:ホワイトニング後の粘膜ケアへの応用

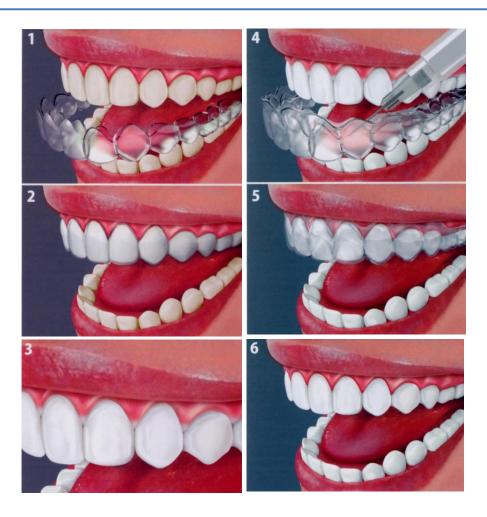


1と2は、ホワイトニングトレーの構造、3と4は歯肉ヒーリングトレーの構造を示してます。

ホワイトニング剤(ホーム)の刺激により、歯冠乳頭部や歯肉マージン部は、一過性の炎症状態になることがあり、いわゆる歯肉の近く過敏症を起こす可能性があります。

ホワイトニング後、3と4に示すような、歯肉を3ミリ程度 覆うような辺縁形態のヒーリングトレーを作成し、歯肉 ヒーリングの術式に入ります。

通常は、ヒアルロン酸を注入したヒーリングトレーを夜間に1回~2回装着していただければ消炎しますが、回数は状況に応じて適宜追加します。



- 1. ホワイトニング剤を入れたマウスピース
- 2. ホワイトニング中
- 3. ホワイトニング後の貧血状態の軟組織
- 4. ヒアルロン酸を入れたケアマウスピース
- 5. 歯間乳頭部をケアマウスピースでカバー
- 6. 再生された軟組織

## ヒアルロン酸と歯科治療の文献

#### 引用文献:

- 1. Bartold PM: Proteoglycans of the periodontium: structure, role and function. J Periodontal Res 22, 431–444 (1987)
- 2. Campoccia D, Doherty P, Radice M, Brun P, Abatangelo G, Williams DF: Semi synthetic resorbable materials from hyaluronan esterification. Biomaterials 19, 2101–2127 (1998)
- 3. Chen WY, Abatangelo G: Functions of hyaluronan in wound repair. Wound Repair Regen 7, 79–89 (1999)
- 4. Engstrom PE, Shi XQ, Tronje G, Larsson A, Welander U, Frithiof L, Engstrom GN: The effect of hyaluronan on bone and soft tissue and immune response in wound healing. J Periodontol 72, 1192–1200 (2001)
- 5. Galgut P: The role of hyaluronic aciTd in managing inflammation in periodontal diseases. Dental Health 42, 3–6
- 6. Hoppe H-D: Wund(er)mittel Hyaluronsäure. Die Schwester Der Pfleger 45, 26–31 (2006)
- Hunt DR, Jovanovic SA, Wikesjo UM, Wozney JM, Bernard GW: Hyaluronan supports recombinant human bone morphogenetic protein-2 induced bone reconstruction of advanced alveolar ridge defects in dogs. A pilot study. J Periodontol 72, 651–658 (2001)
- 8. Jentsch H, Pomowski R, Kundt G, Gocke R: Treatment of gingivitis with hyaluronan. J Clin Periodontol 30, 159–164 (2003)
- 9. Klinger MM, Rahemtulla F, Prince CW, Lucas LC, Lemons JE: Proteoglycans at the bone-implant interface. Crit Rev Oral Biol Med 9, 449–463 (1998)
- Longaker MT, Chiu ES, Adzick NS, Stern M, Harrison MR, Stern R: Studies in fetal wound healing. V. A prolonged presence of hyaluronic acid characterizes fetal wound fluid. Ann Surg 213, 292–296 (1991)
- 11. Marinucci L, Lilli C, Baroni T, Becchetti E, Belcastro S, Balducci C, Locci P: In vitro comparison of bioabsorbable and non-resorbable membranes in bone regeneration. J Periodontol 72, 753–759 (2001)
- 12. Pilloni A: Low molecular weight hyaluronic acid increases osteogenesis in vitro. J Dent Res 71 (IADR Abstracts), Abstract 471 (1992)
- 13. Pilloni A, Bernard GW: The effect of hyaluronan on mouse intramembranous osteogenesis in vitro. Cell Tissue Res 294, 323–333 (1998)
- 14. Pirnazar P, Wolinsky L, Nachnani S, Haake S, Pilloni A, Bernard GW: Bacteriostatic effects of hyaluronic acid. J Periodontol 70, 370–374 (1999)
- 15. Pomowski R, Gocke R, Jentsch H: Treatment of gingivitis with hyaluronan. J Dent Res A-453 (2002)
- 16. Prehm P: Hyaluronate is synthesized at plasma membranes. Biochem J 220, 597–600 (1984)
- 17. Rabasseda X: The therapeutic role of hyaluronic acid. Drugs of today Suppl. III, 1–21 (1998)
- 18. Sasaki T, Watanabe C: Stimulation of osteoinduction in bone wound healing by high-molecular hyaluronic acid. Bone 16, 9–15 (1995)
- Schwartz Z, Goldstein M, Raviv E, Hirsch A, Ranly DM, Boyan BD: Clinical evaluation of demineralized bone allograft in a hyaluronic acid carrier for sinus lift augmentation in humans: a computed tomography and histomorphometric study. Clin Oral Implants Res 18, 204–211 (2007)
- 20. Tammi R, Tammi M, Hakkinen L, Larjava H: Histochemical localization of hyaluronate in human oral epithelium using a specific hyaluronate-binding probe. Arch Oral Biol 35, 219–224 (1990)
- 21. van den Bogaerde L: Behandlung von intraossären Parodontaldefekten mit veresterter Hyaluronsäure: Klinischer Bericht über 19 nacheinander behandlete Läsionen. Int J Paro Rest ZHK 29 3, 299–307 (2009)
- 22. Weigel PH, Fuller GM, LeBoeuf RD: A model for the role of hyaluronic acid and fibrin in the early events during the inflammatory response and wound healing. J Theor Biol 119, 219–234 (1986)Biol Med 9, 449–463 (1998)