

GTR 法 について

末田 武

鹿児島大学歯学部歯科保存学講座 (2)

GTR 法とは英語の Guided Tissue Regeneration の各語の頭文字をとった略称であり、日本語では組織再生療法と言われている。この治療法は1980年代の半ばから歯周治療の分野で、1990年代に入ってからインプラントとの分野でも行われるようになった。本文では GTR 法が開発されてきた経過と、現在行われている術式などを中心に述べる。

1) 歯周治療における GTR 法

歯周治療の対象になるのは歯周病である。歯周病は歯周組織を侵す病変の総称であり、一般的に見られるのは単純性歯肉炎と慢性辺縁性歯周炎である。歯周組織の模式図を図1に示す。歯肉は上皮組織と結合組織からなり、正常な場合、歯と接している上皮組織は歯冠を形成しているエナメル質とハーフデスモゾーム結合している。上皮組織の最根尖側（最下方）の位置はエナメル質とセメント質との境である。歯と接している歯肉結合組織は、結合組織中のコラーゲン線維がセメント質中に入り込むことにより、セメント質と線維性結合をしている。歯槽骨の頂部はエナメル質下端よ

り約1-2mmに位置している。歯根膜のコラーゲン線維の一端はセメント質中に、他の一端は歯槽骨中に入っていて、歯は歯槽骨に固定されている。このように歯と歯周組織との結合には上皮性の結合と線維性の結合がある。線維性の結合を一般に結合組織性結合と呼んでいる。結合力は結合組織性結合の方が勝っている。

歯周組織に病変が最初に見られるのは歯肉である。多くの場合、炎症を主体とした病変で、歯肉炎と呼ばれている。歯肉炎の大多数は慢性経過をたどり、この病変を単純性歯肉炎と称している。この状態では歯と歯周組織の結合組織性結合状態に大きな変化はない。歯肉炎の病状が進展すると慢性辺縁性歯周炎になる。即ち歯肉炎症の影響により歯周組織の崩壊が起こる。歯槽骨が吸収し、それに伴って歯根膜が消失し、歯肉線維の付着部位は根尖方向（下方）に移動し、歯肉上皮の歯に付着している部位も根尖方向（下方）にその位置を変える（図2）。このような状態になると結合組織性結合の一部が消失する。

慢性辺縁性歯周炎に対して、さまざまな治療が行われてきている。歯肉の炎症を消退させ、疾病の再発を

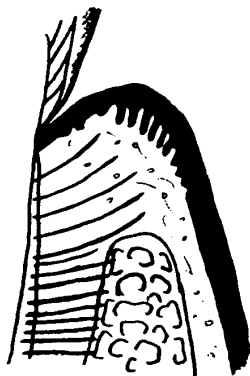


図1 健全な歯周組織では上皮はエナメル質とのみ接し、歯肉と歯根膜の結合組織はセメント質と結合している。

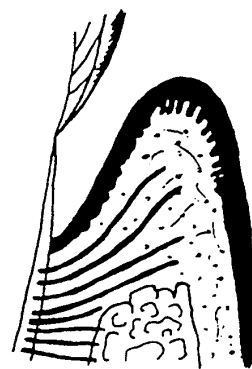


図2 辺縁性歯周炎では歯肉と歯根膜の結合組織性結合が失われ、セメント質が口腔内に露出し、歯槽骨の吸収が起こる。



図3 重度歯周炎患者の初診時の状態。歯肉炎症が見られ、深い歯周ポケットが存在していた。



図4 プラークコントロール、スケーリング・ルートプレーニング、歯肉剥離掻爬術などの歯周治療が終了して約2年経過した時の状態。大きな歯根露出が見られる。

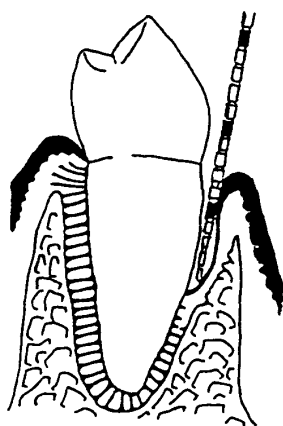


図5 辺縁性歯周炎の状態で線維性結合が失われている。

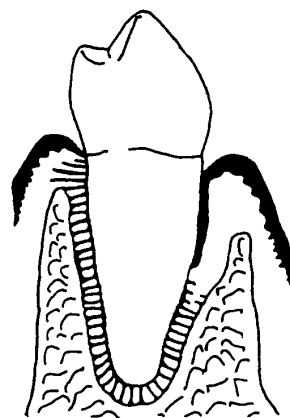


図6 一般に行われている歯周治療を行った後の状態。結合組織性の結合は起こらず、上皮性の結合のみが見られる。

表1 猿に人工的に歯周炎を惹起し、各種術式を行った後の新付着の比較。

グループ	N	実験部位	コントロール部位	P
MWF	22	3.38	3.51	NS
MWF + 自家骨移植	14	3.16	3.12	NS
MWF + $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ 移植	14	3.36	3.40	NS
ルートプレーニング + キュレタージュ	22	3.05	3.08	NS

数値は CEJ から接合上皮の最根尖側までの長さを mm で表わしている。
MWF は modified Widman flap operation の略。いずれの術式においても新付着は認められていない。

防止することは出来るが、何れの治療法を用いても崩壊した結合組織性結合を再生させることは出来ない(図3, 4)(表1)。その模式図を図5, 6に示す。

1970年代後半からは崩壊した結合組織性結合を再生させる研究が行われてきて、1980年代後半に結合組織

性結合を再生させることが可能になった。その研究を通じて次のようなことが分かり、それらの結果が臨床に応用されるようになり、GTR法が確立した。また実験を通じて再付着(生存している歯周靱帯が存在している根面と結合組織との再結合)と新付着(歯周靱



図7 病変部に歯肉剥離掻爬術を行ったとき、歯根面に来る可能性のある細胞（歯肉上皮細胞、歯肉結合組織細胞、骨芽細胞、歯根膜細胞）を矢印で示す。



図8 上皮細胞が根面に来たときの状態を示す。歯と上皮との間に長い上皮性の結合が見られる。



図9 歯肉結合組織細胞が根面に来たときの状態を示す。根吸収が起きる。



図10 骨芽細胞が根面に来たときの状態を示す。骨性癒着と根吸収が起きる。

帯が失われた根面と結合組織との再結合）がはっきりと定義されるようになった。歯肉剥離掻爬術を行った後、歯肉弁を戻した場合、歯根表面に到達する可能性のある細胞は図7に示すように、歯肉上皮細胞、歯肉結合組織細胞、骨芽細胞、歯根膜細胞である。上皮細胞が歯根の表面に最初に到達した場合、図8に示すように長い上皮付着が形成され、結合組織性結合は見られない。一般に行われている歯周治療での治癒はこの形態になる。歯肉結合組織の細胞が最初に歯根の表面に到達すると、歯根の表面に沿って歯肉結合組織が形成される。歯肉結合組織細胞はセメント質形成能を有していないので、歯根の表面にセメント質が形成され

ることはなく、歯根の吸収が起きる（図9）。骨芽細胞が歯根の表面に最初に到達すると歯根に沿って歯槽骨が形成され、歯根と骨性癒着が起こり、歯根吸収が起こる（図10）。歯根の表面に歯根膜細胞が最初に到達すると、歯根の表面にセメント質が形成され、線維性の結合が得られる。ついで歯槽骨の再生が起こることも判明した。即ち、結合組織性結合の再生を得るためには歯根の表面にセメント質を再生させ、そのセメント質中に線維が入り込まなくてはならない。このことより如何にして歯根膜細胞が歯根の表面を覆うように出来るかが検討され、歯根膜細胞が歯根の表面を覆うまで、歯肉の上皮細胞と結合組織細胞が歯根の表面



図11 遮断膜を用いた場合の状態を示す。始めに歯根膜の細胞が根表面に来た後、セメント質、歯槽骨、歯根膜の再生が起きる。

にこないようにすることが結合組織性結合を再生させるのに大切であることが解明された。その方法として遮断膜を用いる方法が開発された(図11)ことによりセメント質、歯根膜、歯槽骨の再生が可能になり、臨床でもこの遮断膜を用いる方法が行われるようになった。これが現在行われている GTR 法である。

2) 歯科インプラント治療における組織再生

歯が何らかの理由により抜去されたとき、口腔の機能を回復する目的で、抜去された部位に人工の歯を入れることが行われている。従来よりその処置として可撤式義歯(取り外し可能な義歯)と固定式義歯(ブリッジ)を入れることが行われてきている。最近これらの方法とは異なる人工歯根を利用する歯科インプラントが用いられ、歯が欠損した部位の補綴が行われるようになった。人工歯根は骨と直接結合する材料で作られ、歯槽骨の中に埋入される。この上部に可撤式義歯の保持装置や人工歯が作られ口腔の機能の回復が計られている(図12)。人工歯根が用いられるようになったが、その適応範囲は限られていた。すなわち歯槽骨頂部が人工歯根の直径よりも幅が狭い場合、人工歯根を適応することが不可能である。この適応範囲を広げるために、骨移植を用いる方法や、歯周治療で用いられていた遮断膜を用いる方法が検討され、インプラント用の遮断膜が開発された。この膜の使用法の模式図を図13, 14に示す。この方法を一般には GBR 法あるいは骨誘導再生法と呼んでいる。遮断膜は人工歯根周囲に粘膜の結合組織が来るのを防止し、その部位に骨芽細胞が出現し歯槽骨が再生することを期待して用いられてい

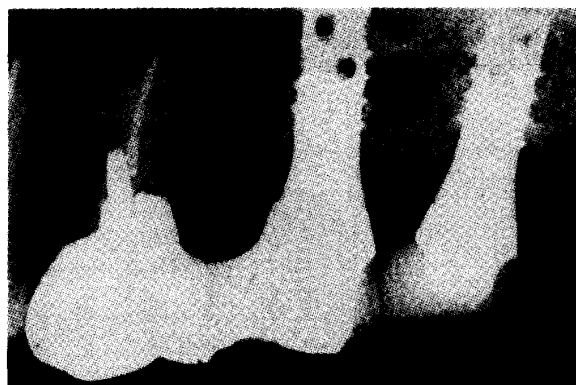


図12 補の欠損部に人工歯根が埋入され、その上部に人工歯冠が装着されている状態(X線像)。

る。

3) 遮断膜

遮断膜には歯周治療に用いられる遮断膜と歯科インプラントに用いられる遮断膜があり、その形態は異なっている(図15, 16)。遮断膜はその素材により生体内で分解されない非吸収性膜と、生体の中で分解吸収される吸収性膜とに分類されている。非吸収性膜を使用した場合、膜を生体内にいったまま放置することができないので膜を取り出す2次手術が必要になる。しかし膜が口腔内に露出するようなトラブルが生じたときには膜を取り出せるという利点もある。膜の素材はTeflonであり、膜はこの素材を伸展させ多孔性の形状にした expanded polytetrafluoroethylene である。インプラント用の遮断膜は非吸収性である。吸収性膜を使用した場合、生体内で分解吸収されてしまうために2次手術の必要はない。しかし、膜が口腔内に露出した場合、取り出すことが出来ないため、色々なトラブルの原因となる。現在、吸収速度の問題などで歯科インプラント用の膜として一般に認められている膜はない。素材として高分子化合物を使用したものと、コラーゲンをを用いたものがある。高分子化合物を応用した膜にはポリ乳酸・ポリグリコール酸の共重合体、ポリ乳酸とクエン酸化合物、ポリ乳酸・グリコール酸の共重合体とポリ乳酸との2重構造になっているものなどがある。コラーゲンをを用いた膜では再生コラーゲンが用いられている。

この両方の膜は次に述べるような性質を有していることが求められている。その性質とは生体親和性、組

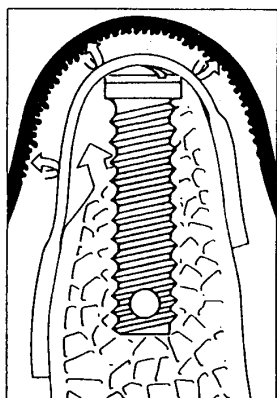


図13 インプラント周囲に骨が不足しているときに遮断膜を設置した状態。作成したスペース内に粘膜の結合組織が増殖しないようにし、骨で満たされるのを期待している。

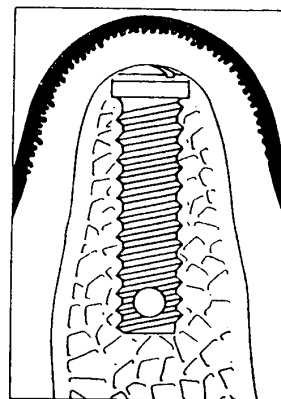


図14 インプラント周囲に骨ができた状態。

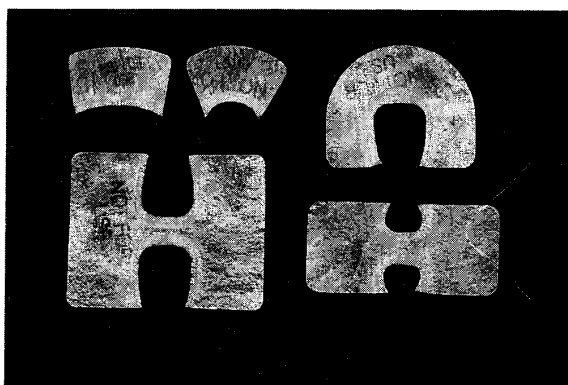


図15 歯周治療用の遮断膜。

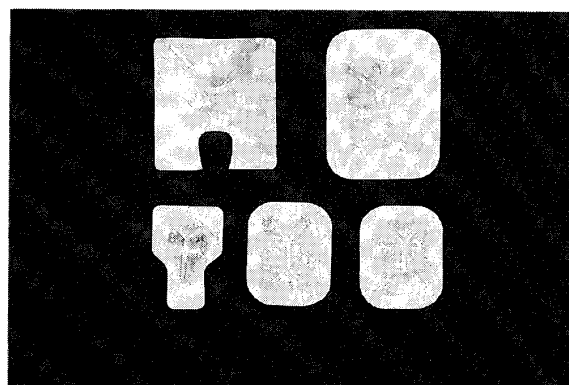


図16 インプラント用の遮断膜。

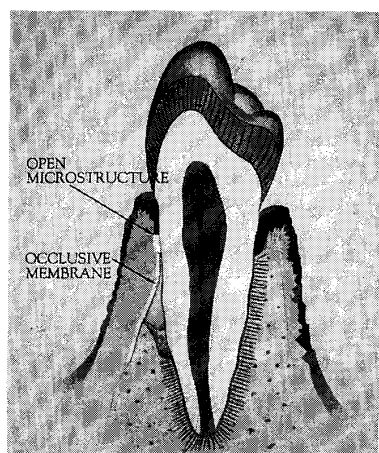


図17 歯周治療用遮断膜による上皮の歯根側への増殖を防止する状態を示す模式図。

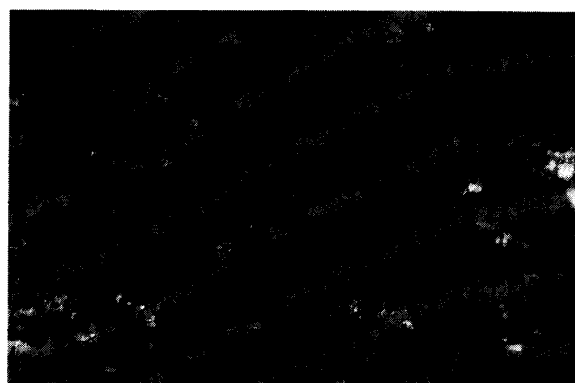


図18 表面が平滑でない多孔性の遮断膜上多孔性のヒト歯肉線維芽細胞を培養した状態。線維芽細胞が伸展している状態を示す。



図19 表面が平滑な遮断膜上でヒト歯肉線維芽細胞を培養した状態。線維芽細胞が伸展しないで球状を呈している。

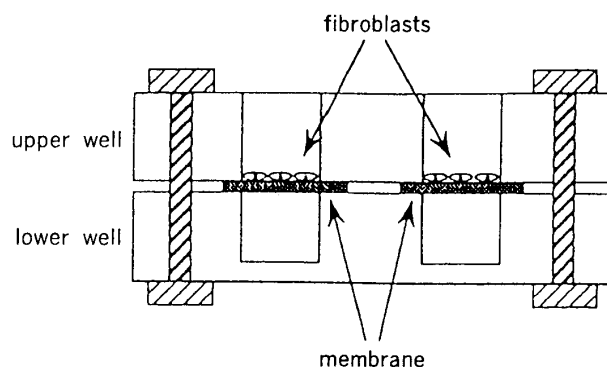


図20 ケモタキシスチャンバーを用いて細胞遮断性を調べた実験の模式図。アッパールウェルにヒト歯肉線維芽細胞を播種し、ローアールウェルに透過してきた細胞数を調べ透過率とした。

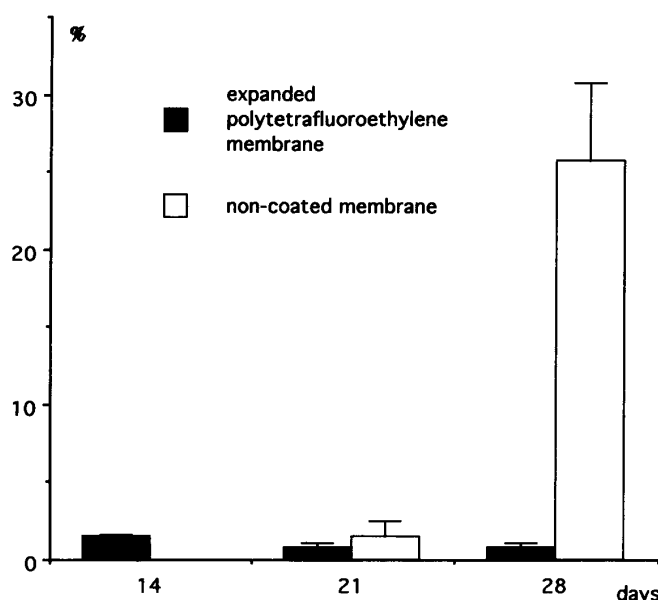


図21 図20で示した実験の結果を示す。白いコラムは吸収性膜の細胞透過性を、黒いコラムは非吸収性膜の細胞透過性を示す。吸収性膜の細胞遮断性が28日目には失われているのが分かる。

組織統合性、細胞遮断性、スペースメーカー、臨床的に良好な操作性を有することである。

遮断膜が生体親和性を備えるということは遮断膜は生体のなかに封入されるので、膜と周囲組織との間に患者が不利になるような反応を生じさせない、即ち安全性があり、意図した治療を得るということである。安全性の中には免疫応答も含まれ、遮断性膜が抗原性を示さないことが求められる。

組織統合性とは遮断膜と周囲組織が付着し、組織の安定を計り、上皮組織の侵入を防止する機能を意味している。剥離掻爬術を行った後、歯面に沿って上皮組織が根尖方向に増殖してくるが、歯周治療用の遮断膜はこの増殖を膜の歯冠側の部位で阻止しなくてはなら

ない(図17)。歯科インプラント用の遮断膜では膜が口腔内に露出したときに上皮組織が膜に沿って増殖するのを阻止しなくてはならない。そのためには遮断膜に結合組織が付着しなくてはならない。付着するための条件として遮断膜は平滑面を有していなければならない(図18, 19)。

細胞遮断性とは遮断膜が細胞を通過させない機能を意味し、GTR法を行うには必要な条件である。遮断膜には組織統合性を維持するために多くの場合多孔性になっているが、その小孔の大きさは細胞を通過させない大きさになっていなくてはならない。遮断膜が生体内で分解吸収される場合、細胞遮断性のある一定期間維持しなくてはならない(図20, 21)。

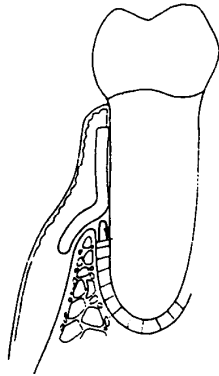


図22 遮断膜の下に組織が再生するスペースがない状態を示す。

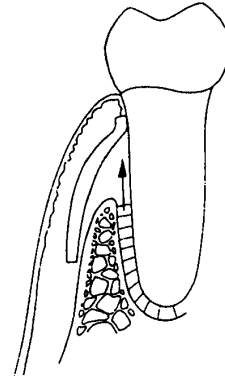


図23 遮断膜の下に組織が再生するスペースが確保されている状態を示す。

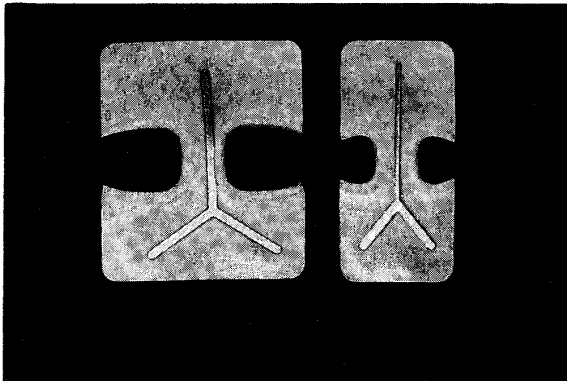


図24 チタンを封入した非吸収性膜。

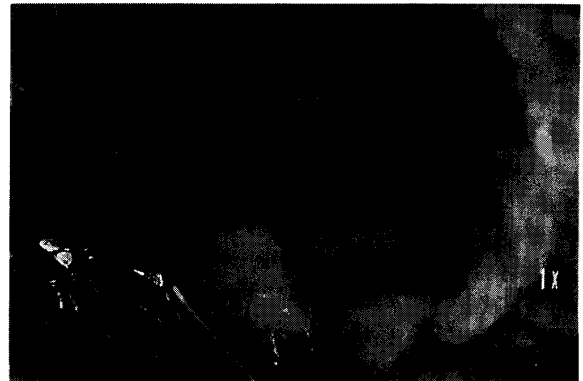


図25 GTR 法を行う直前の口腔内写真。ポケットの深さ、アタッチメントロス共に5 mmである。

希望する組織を遮断膜の下に増殖させるための空間を作成し、それを維持するのをスペースメイキングと呼んでいる。遮断膜は当然この機能も具備していなくてはならない（図22, 23）。非吸収性膜には生体内に埋入した時、陥没しないようにチタンを膜内に封入し、強度を上げているものもある（図24）。

遮断膜の臨床での操作性には手術中の膜の取り扱いやすさ、術後の管理のし易さが焦点になる。

4) 臨床術式

現在歯周治療に用いられる GTR 法の適応範囲はかなり限られている。適応症として認められているのは根分岐部病変のうち2度のもの、垂直性骨欠損のうち2壁性骨欠損、3壁性骨欠損、カップ状骨欠損である。辺縁性歯周炎で最も多く見られる水平性骨欠損は適応症にはなっていない。局所麻酔を行った後、歯肉溝内切開を入れる。縦切開を該当歯より1歯ないし2歯離

れた部位に入れる。歯肉弁を全層弁で形成する。この際歯肉組織を除去しないよう気を付ける。歯面のスクレーピング、ルートプレーニングを行い、肉芽組織を除去する。非吸収性の膜、吸収性の膜のある種のものは直接膜のトリミングを行う。吸収性膜のある種のものは試適膜でトリミングを行い、吸収性の膜をトリミングした試適膜と同じ形態にする。遮断膜を歯面に密着するように設置する。歯肉弁を元に戻し、遮断膜を完全に覆うようにし、歯肉弁を縫合する。吸収性膜を使用した術式を図25-33に示す。非吸収性膜を設置した状態を図34-36に示す。非吸収性膜を使用した場合、膜設置後4～6週後に歯肉弁を作成し、膜を除去する。その際膜の下に形成されている肉芽組織を保存し、その肉芽組織を歯肉弁で覆う。6カ月後よりプロービングすることができる。X線写真上で骨の形成が確認できるのは約1年後からである。

GTR 法を歯科インプラントに適応するのに2つの



図26 歯肉弁を形成し、スケーリング・ルートプレーニング、肉芽組織の除去が終了した状態、口蓋側にカップ上の骨欠損が見られる。



図27 試適膜が歯頸部と適合するかを調べている状態。



図28 試適膜のトリミングが終了した状態。

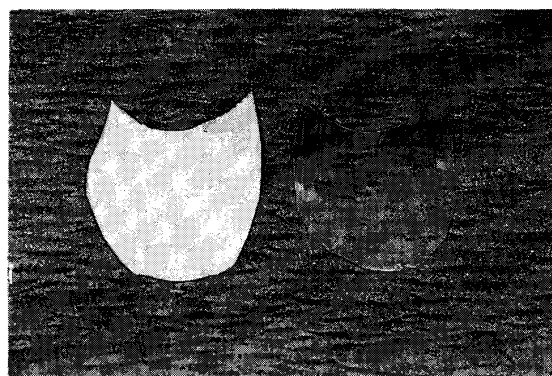


図29 試適膜と同じ形態になるように遮断膜を切り出した状態。左が試適膜、右が遮断膜。



図30 遮断膜を設置した状態。

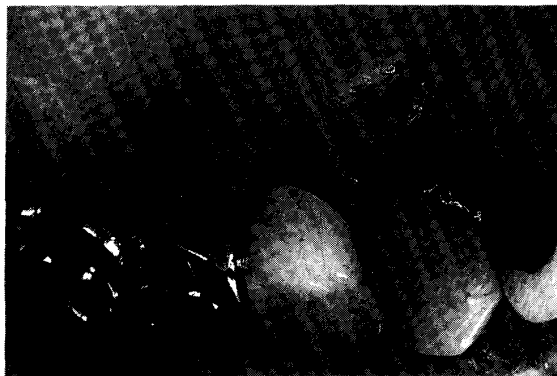


図31 歯肉弁を元の位置に戻し、遮断膜を覆った状態。

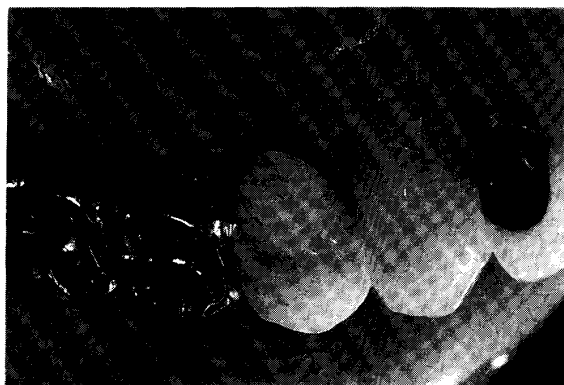


図32 2週後抜糸した状態。

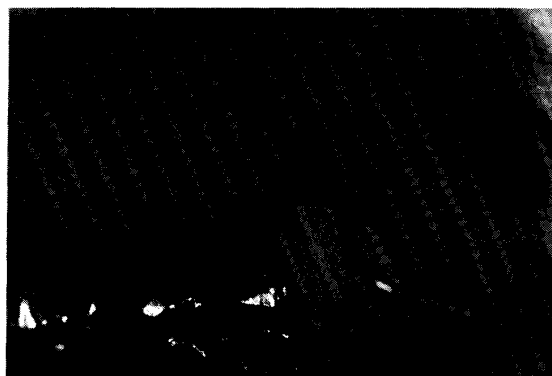


図33 7カ月目の状態。ポケットの深さは2 mmに、アタッチメントロスは3 mmになっている。



図34 根分岐部に2度の病変があり、非吸収性膜を設置する前の状態。

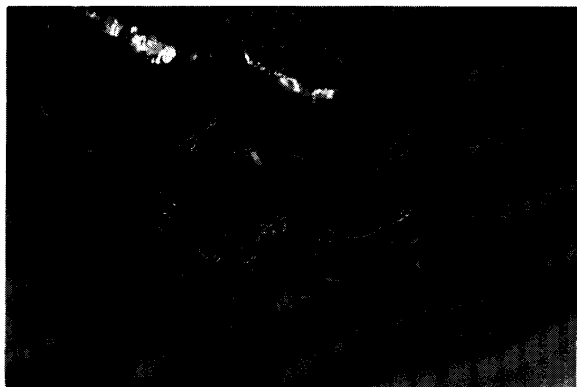


図35 同部に非吸収膜を設置した状態。

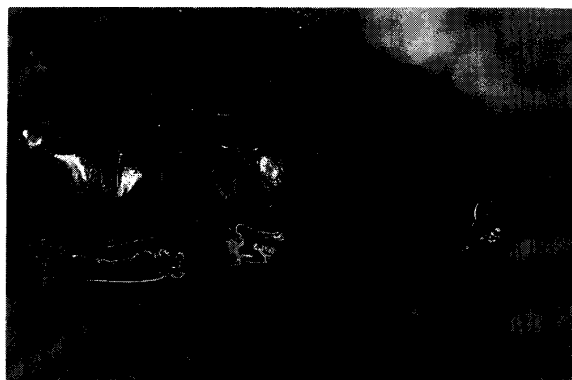


図36 歯肉弁を元の位置に戻し、遮断膜を覆った状態。

表2 根分岐部病変2度に対する非吸収性膜を用いたGTR法の効果。

	頬側分岐部		舌側分岐部	
	実験部位	コントロール部位	実験部位	コントロール部位
術前	7.3±1.1	7.3±1.5	7.5±1.6	7.2±0.6
6か月後	3.2±1.4	5.8±1.1	4.6±1.7	6.6±0.7

数値はアタッチメントレベルをmmで表わしている。実験側はGTR法を行った部位。コントロール側は歯肉剥離掻爬術を行った部位。GTR法を行った部位で有意にアタッチメントゲインが見られる。

表3 GTR法における非吸収性膜と吸収性膜との比較。

	Polyglactin 910	ePTFE
術前	8.20±1.27	7.80±1.55
12か月後	5.10±1.67	4.95±1.66
24か月後	4.75±1.60	5.85±2.83

数値はアタッチメントレベルをmmで表わしている。GTR法の適応症を実験対象とした。Polyglactin 910は吸収性膜の1種類、ePTFEは非吸収性膜。両者の間には差は見られなかった。

表4 GTR法における吸収性膜間の比較。

Polylactic acid		Polyglactin-910	
術前	12か月後	術前	12か月後
9.2(±1.8)	6.0(±1.2)	8.7(±2.6)	6.0(±1.9)

数値はアタッチメントレベルをmmで表わしている。2壁性および3壁性垂直性骨欠損を対象にGTR法を行った。使用した吸収性膜の間に差はなかった。

場合がある。1つは人工歯根を歯槽骨内に埋入する前に、歯槽堤の骨増生を計る場合である。主に歯槽骨の欠損が大きい場合に適応される。粘膜弁を形成した後、骨欠損部に骨移植を行い、移植骨の上を遮断膜で覆う。必要があれば遮断膜をピンで固定する。粘膜弁を元に戻す。人工歯根埋入時に行われることもある上顎洞底増大術(maxillary sinus floor augmentation procedure)でも同様な方法が用いられる。もう1つの方法は人工歯根を埋入した後、骨が不足している部分に骨の増殖をさせるための方法である。粘膜弁形成後、人工歯根を埋入し、人工歯根が露出している部分を遮断膜で覆う。その部位に骨ができるスペースを確保するために骨移植を行ったり、チタン補強をした遮断膜を使用することがある。必要があれば遮断膜をピンで固定する。粘膜弁を元に戻す。

5) 臨床成績

術式のところで述べた適応症に従ってGTR法を行った場合、その成績は良好である。遮断膜として始めに開発されたのが非吸収性膜であり、その臨床成績は1988年以降多く報告されている(表2)。非吸収性膜が使用されるようになった後、2次手術を避ける目的で吸収性膜が開発され、使用されるようになった。非吸収性膜を使用した場合と吸収性膜を使用した場合の臨床成績には差はないという報告が多く出された(表3)。更に多くの種類の吸収性膜が市販されるようになり、その臨床成績は検討されているが、種類により差があったという報告はないようである(表4)。非吸収性膜を使用した時のX線写真を図37-40に示す。吸収性膜を使用した時のX線写真を図41-44に示す。

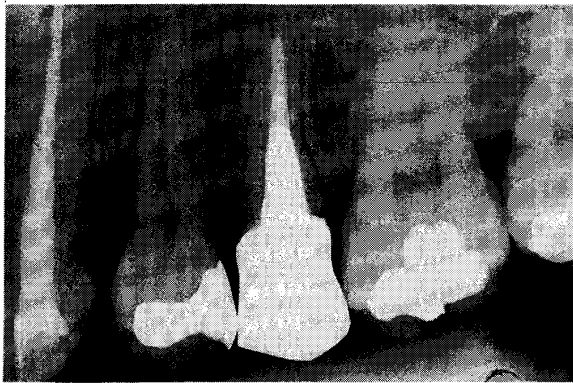


図37 上顎右側第1小臼歯近心に2壁性の骨欠損が見られる。GTR法術直前の状態。

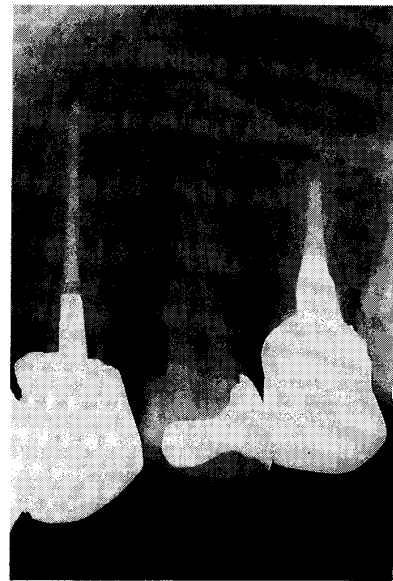


図38 非吸収性膜を使用した14カ月後の状態。骨欠損のあった部位に骨の再生が見られる。

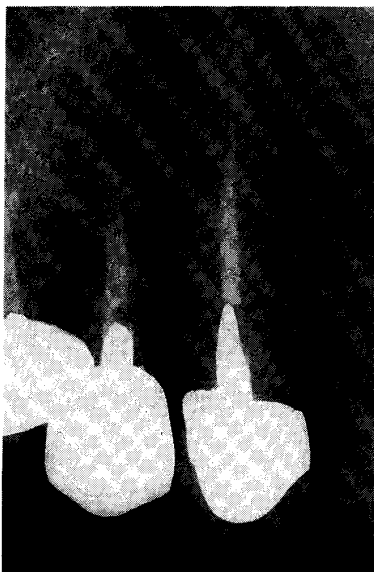


図39 上顎左側第2小臼歯口蓋側にカップ状骨欠損が見られる。GTR法術直前の状態。

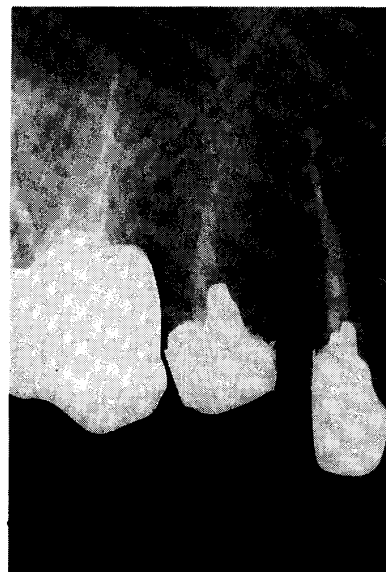


図40 非吸収性膜を使用した12カ月後の状態。骨欠損のあった部位に骨の再生が見られる。

6) まとめ

現在歯科領域で行われている GTR 法について述べた。歯科領域においては遮断膜を用いる方法が採用されているが、今後膜の改良が行われると思われる。現在エナメル蛋白のある種のを歯面に塗布する

GTR 法が考案されているが、まだ臨床成績が不足していて、評価が定まっていない。今後成績いかんではこの方法が主流を占める可能性がある。また種々の成長因子を用いる方法などが可能になってくとも考えられる。

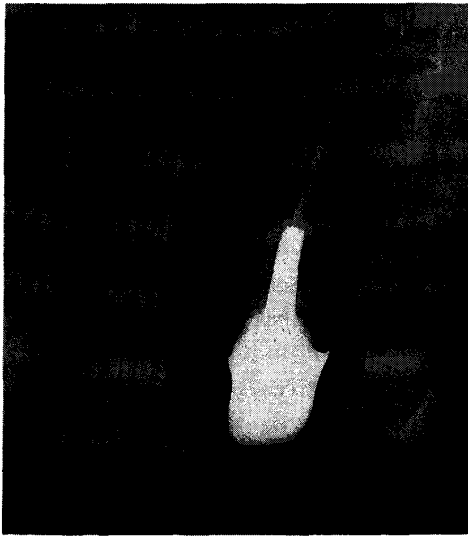


図41 上顎左側第2側切歯口蓋側から近心にかけて3壁性の骨欠損が見られる。GTR 法術直前の状態。

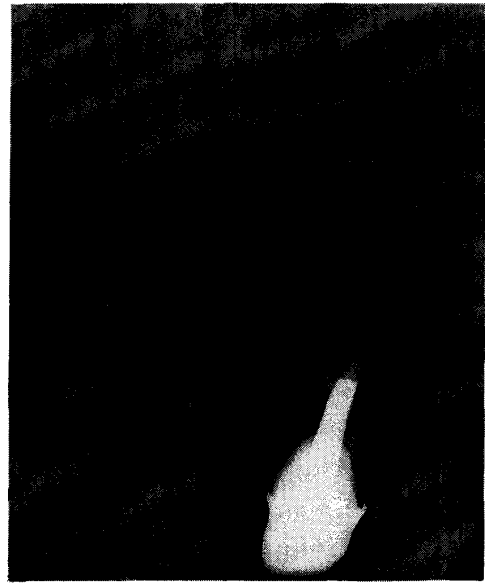


図42 吸収性膜を使用した14カ月後の状態。骨欠損のあった部位に骨の再生が見られる。



図43 下顎左側第1大臼歯根分岐部に2度の病変が見られる。GTR 法術直前の状態。

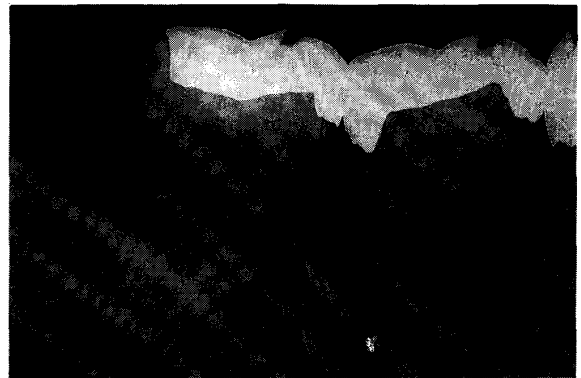


図44 吸収性膜を使用した18カ月後の状態。骨の再生が見られる。

参考文献

- 1) 中村社綱, 浦口良治, “GTRの科学と臨床”, クインテッセンス出版, (1993)
- 2) 末田 武, 岡本 浩, “GTR法の臨床”, 日本歯科評論, (1993)
- 3) 中村社綱, 末田 武, 井上 孝, 小宮山彌太郎訳, “GBRの歯科インプラントへの応用”, クインテッセンス出版, (1995)
- 4) 小野善弘, 中村公雄監訳, “インプラントセラピー”, クインテッセンス出版, (1998)
- 5) J. Caton, S. Nyman, H. Zander, “Histometric evaluation of periodontal surgery II. Connective tissue attachment levels after four regenerative procedures”, J. Clin. Periodontol., 7, 224-231, (1980)
- 6) A. H. Melcher, “On the repair potential of periodontal tissues”, J. Periodontol., 47, 256-260, (1976)
- 7) S. Nyman, J. Lindhe, T. Karring, and H. Rylander, “New attachment following surgical treatment of human periodontal disease”, J. Clin. Periodontol., 9, 290-296 (1982)
- 8) R. Pontoriero, J. Lindhe, S. Nyman, T. Karring, E. Rosenberg and F. Sanavi,

- “Guided tissue regeneration in degree II furcation-involved mandibular molars. A clinical study” , J. Clin. Periodontol., 15, 247-254, (1988)
- 9) T. Kodama, M. Minabe, T. Hori and Y. Watanabe, “The effect of various concentration of collagen barrier on periodontal wound healing”, J. Periodontol., 60, 205-210 (1998)
 - 10) A. Linde, C. Thoren, C. Dahlin and E. Sandberg, “Creation of new bone by an osteopromotive membrane technique: An Experimental study in rats”, J. Oral Maxillofac. Surg., 51, 890-897 (1993)
 - 11) P. Cortellini, G. Pini Prato and M. S. Tonetti, Periodontal regeneration of human infrabony defects. II. Re-entry procedures and bone measures, J. Periodontol., 64, 261-268 (1993)
 - 12) R. G. Caffesse, C. E. Nasjleti, E. C. Morrison and R. Sanchez, “Guided tissue regeneration comparison of absorbable and nonabsorbable membrane in dogs”, J. Periodontol., 65, 583-591 (1995)
 - 13) W. Becker, B. E. Becker, J. Mellonig, R. G. Caffesse, K. Warriner, J. G. Caton and T. Reid, “A prospective multi-center study evaluating periodontal regeneration for class II furcation invasions and intrabony defects after treatment with a bioabsorbable barrier membrane: 1-year results”, J. Periodontol., 67, 641-649 (1996)
 - 14) D. Huttmacher, M. B. Hurzeler, H. Schliephake, “A review of material properties of biodegradable and bioresorbable polymers and devices for GTR and GBR applications”, J. Oral Maxillofac. Implants, 11, 667-678 (1996)
 - 15) K. Kubo, N. Tsukasa, K. Iki, M. Uehara, A. Shimotsu, Y. Seto, S.-H. Hyon, Y. Ikada, T. Kubota and T. Sueda, “Occlusive effects of lactic acid-glycolic acid copolymer membrane on gingival fibroblasts in vitro”, J. Biomed. Mater. Res., 39, 554-559 (1998)
 - 16) M. Christgau, N. Bader, G. Schmalz, K.-A. Hiller, A. Wenzel, “GTR therapy of intrabony defects using 2 different bioresorbable membranes; 12-month results”, J. Clin. Periodontol., 25, 499-509 (1998)
 - 17) P. Eickholz, T.-S. Kim, R. Holle, “Regenerative periodontal surgery with non-resorbable and biodegradable barriers: results after 24 months”, J. Clin. Periodontol., 25, 666-676 (1998)
 - 18) L. Laurell, J. Gottlow, “Guided tissue regeneration update”, International Dental J., 48, 386-398 (1998)