

## 多血小板血漿（PRP）を用いた歯周組織再生法

明海大学歯学部歯周病学講座 教授 申 基喆

### 歯科治療におけるPRP利用の有用性

失われた組織や器官の再建を目的とした再建外科は、現在も先端医療としての重責を果たしています。しかし、再建外科の中心的療法である人工臓器や臓器移植に対する難点も指摘されています。たとえば、人工臓器による再建外科は組織への適合性や単一の機能回復しか望めませんし、また臓器移植では慢性的なドナー不足や免疫抑制剤による副作用などが問題視されています。

この先端医療の限界とも言うべき状況が指摘されているなか、自分の生きた細胞から、失った組織を再生させようとする新時代の再建医療として、組織工学（Tissue Engineering）が注目を浴びています。組織工学的観点から、組織再生には3つの要件が必要とされています。すなわち、生きた細胞（Cell）、細胞が定着する足場（Scaffold）、そして細胞が増殖・分化するために必要な成長因子（Growth Factors）の3つです。

歯科領域においては、歯周炎によって破壊された歯周組織を再生させるために、これまでに様々な方法が試みられてきました。アタッチメントロスを生じた歯根面への化学的根面処理、自家骨や人工材料の移植、組織再生誘導法（GTR）法、さらにはエナメルマトリックスデリバティブなどが考案され、現在でも幅広く臨床に導入されています。しかし、これらの再生療法では組織再生に必要なすべての条件を満たしているとはいえませんでした。

一方、血液中の様々な成長因子が創傷治癒に重要な役割を果たしていることがわかり、この成長因子を用いた組織再生への試みが行われるようになりました。

特に、血小板の顆粒中には、創傷治癒や組織再生に効果的な成長因子が多く含まれていることが知られており、この血小板を濃縮し、局所に移植することによって組織再生を図ることが考えられるようになりました。

多血小板血漿（Platelet Rich Plasma：PRP）は、この血小板を高濃度に濃縮した血漿のことです。健康な成人では血小板は血液1mm<sup>3</sup>中に12~38万個、平均で20万個程度含まれていますが、PRPではその3.5~4.5倍程度の高濃度の血小板が含まれています。

この血小板を高濃度に含んでいるPRPは、血液凝固反応の過程で血小板が脱顆粒を起こし、顆粒中に含まれるPDGF、TGF- $\beta$ 、VEGFおよびEGFなどの成長因子を創傷部に放出します。

PDGFは、細胞増殖の促進、血管の新生、マクロファージの活性化が主な作用とされています。

TGF- $\beta$ は、細胞サイクルを刺激して、型コラーゲンなどの産生を促進させ、また、細胞の分化や増殖、遊走を調節します。

VEGFは、強い血管新生作用があることから、局所の血管新生と炎症をコントロールして

いると考えられています。

EGF は、上皮細胞の成長を促進し、創傷部表面を被覆します。

さらに PRP は、その凝固反応の結果形成されるフィブリン網が遊走してきた骨芽細胞や線維芽細胞などの間葉系細胞の足場となり、創傷治癒が促進されることが考えられています。

このような PRP の機能に着目したマイアミ大学の Robert Marx 教授らは、1998年に歯科領域において初めて、骨再生および骨増大を目的に顎骨再建治療に PRP と腸骨を併用移植したことを報告しました。X線診査および組織学的観察の結果、骨移植単独と比較して有意に高い骨成熟度と骨面積率を示したことを明らかにしました。

PRP にはさまざまな利点があります。

先にも述べましたが、PRP には血小板に含まれる成長因子が大量に含まれるために創傷治癒を促進させます。

また PRP は患者から採取した抹消血から精製し、移植する、いわゆる自家材料であるため、他家材料とは異なり、免疫拒絶反応もなく安全に使用することができます。

PRP を移植する際、液体の状態からゲル状にして応用するため、操作性がよく、骨移植材と混和して用いた場合には、骨移植材料が一塊となるために移植操作性にも優れています。

さらに、血小板の本来の働きである凝固作用により、創傷部の止血効果や、白血球が含まれているために抗菌効果も期待できます。

## PRP の調整方法

次に、PRP の調製方法について説明します。

PRP は、採取した末梢血を 2 回の遠心分離操作することによって調製されます。1 回の遠心分離によって調整することも可能ですが、一般的にはより精製度を増すために 2 回法が多く用いられています。

まず、患者末梢血に抗凝固薬としてクエン酸ナトリウムを加え、1 回目の遠心分離により抹消血を赤血球層と血漿層とに分離させます。血小板はこの 2 つの層の間に集められます。慎重に血漿層と血小板層のみを取り出し、これを 2 回目の遠心分離にかけ、血漿層と血小板層とに分離させます。分離した高濃度の血小板と少量の血漿とを混和して PRP が精製されます。

しかし、このままの状態では PRP を再生治療に用いることはできません。先ほども説明しましたが、血小板中の成長因子は、活性化といって、いわゆる凝固反応が始まらないと放出されません。つまり PRP を凝固させなければならないわけです。

PRP を凝固させるために、多くの調製方法では、ウシやヒトのトロンピンと塩化カルシウムを混合して使用しています。

しかし、異種動物や他家由来材料を PRP 凝固のために使用することは、感染や副作用などの危険性があり、実際に患者からの同意を得ることは困難です。

この問題を解決する方法として、患者抹消血から自己トロンピンを調製する方法があります。市販の PRP 調整機器では、現在のところ Harvest Technologies 社の SmartPrePTM のみがこの自己トロンピン精製キットを有しています。

私どもの教室では、患者自身の血液のみによる PRP 凝固方法を開発しました。ウシや他家トロンピンの代わりに凝固用触媒として患者自身の血清を応用しました。血清は血液に抗凝固薬を入れずに遠心分離して得られる上澄みであり、そこには多くの成長因子や血液凝固因子が含まれています。この血清を PRP と混和することにより、PRP を凝固させることができました。

## 歯科領域でも様々に利用できるPRP

このPRPの歯科領域にける応用法としては、主にインプラント療法に関連した骨増大があげられますが、近年、歯周組織再生療法や歯周形成外科へも用いられるようになってきており、骨再生のみならず、歯周組織再生や創傷治癒促進にも用いられてきています。

歯周組織再生療法においては、歯周疾患などにより失った骨欠損に対し、骨再生および付着組織の再生を目的として、PRP単体を骨欠損部に移植し応用する場合や、骨移植材と併用して応用する場合があります。骨移植の問題点であった操作性の悪さも、PRPと混和して使用することにより、骨欠損部への移植材の配送が容易になり、またPRPゲルの粘着性により移植材が外部に流出することなく、安定した状態を保ちやすくなります。

PRPは先に述べた組織工学の3つの要素のうち、成長因子および足場の2つの要素を満たしています。残りの細胞については皮質骨への穿孔などと併用して使用することにより補うことができます。一方、PRPが間葉系細胞を誘導するという報告もあり、この作用により細胞の要素も満たすことができるかもしれません。

また軟組織移植などで生じた解放創などに膜状にしたPRPを被覆し、PRPメンブレンとして応用することにより創傷治癒を促進させることも可能です。

このようにPRPは、その多くの利点から様々な症例に適用することができ、歯周組織再生治療の1方法として有用であると思われ、今後、益々の研究成果が期待されています。

番組1タイトル(1研修コード)の研修で、日本歯科医師会生涯研修の1単位を取得できます。詳しくは日本歯科医師会へ。