

<訳者註：表紙一上から>

歯学対話

PRGF（プラズマリッチ増殖因子）

著者：エドゥアルド・アイトゥア医学博士、歯学博士、ビトリア、スペイン
イサベル・アンデシア博士、ビトリア、スペイン
ミケル・サンチェス医学博士、ビトリア、スペイン

*この論文の原報は、歯学対話誌 3/04 巻、チームワーク・メディア・エスパーニャのスペイン語版に掲載されました。全部または1部の無許可複製は厳禁です。

<本文>

PRGF（プラズマリッチ増殖因子）

著者：エドゥアルド・アイトゥア⁽¹⁾ 医学博士、歯学博士、ヴィトリア、スペイン
イサベル・アンデシア⁽²⁾ 博士、ヴィトリア、スペイン
ミケル・サンチェス⁽³⁾ 医学博士、ヴィトリア、スペイン

- (1) インプラントおよび口腔リハビリテーション開業医。
- (2) BTI I マス D、研究開発部。
- (3) U.C.A.” ミケル サンチェス” 関節鏡外科。

PRGF（プラズマリッチ増殖因子）は血小板および血漿タンパク質の取得システムである。患者自身の血液から自家組織タンパク質を治療に用いる直前に採取するので、その適用は様々な組織の修復/再生メカニズムを促進する。

本論文は、入手可能な他の市販システムや手法から差別化し得る PRGF の特性を記述している。以下の増殖因子、すなわち PDGF（血小板由来増殖因子）、TGFβ-1（トランスフォーミング成長因子）、EGF（上皮増殖因子）、VEGF（脈管内皮増殖因子）、IGF-I（I型インシュリン様増殖因子）および HGF（肝細胞増殖因子）の内容にかんする記述的前臨床研究も含まれている。血小板数とこれら諸因子濃度との関係を解析した。

もろもろのタンパク質とそれらの異なる各種細胞タイプとの相互作用の複雑さが投与量と臨床効果と間を確立する妨げとなっている。筆者らの研究がもたらす情報によれば、有効かつ十分な濃度とは大量投与を意味していない。諸臨床例でもわかるとおり、筆者らは、異なる血小板数および異なる増殖因子濃度をもっている提供者の場合でも、PRGF 処

置が細胞増殖に効果あることを明らかにしている。また、その内 2 件の臨床例はこれら製剤の効力が血小板数に厳密には依存していないことを示している。

キーワード：増殖因子、血小板、PRGF、組織修復

序説

しばしば医学の研究目的は長寿よりもむしろクオリティ・オブ・ライフである。同様に、インプラント学の分野においてもこれまでの研究は、インプラントの新しい形状デザインの開発、異なった表面処理、新しい画像診断技術、インプラントの装着をシミュレートするコンピュータシステムおよび自家組織増殖因子を取得して利用するシステムを志向してきた。こうした諸因子はいずれも極めて満足すべき臨床成果の達成に寄与してきた。骨組織統合の時間は短縮され、一次安定性も改善された。さらに、インプラント処置は一層複雑な臨床状況にまで拡大され、現在では、今までインプラント装着を考慮できなかった状態の回復を見込んだ各種の異なる外科手術戦略やテクニックの適用が可能である。このことが多くの患者にたいし彼らのクオリティ・オブ・ライフを改善してきたのである。

この状況は外傷学の分野においても同様である。関節疾患に悩む患者たちは人工関節によって残る彼らの人生を車椅子の上で過す必要性から開放された。とはいえ、ある一つの処置の成功は多くの要素から成立っており、外科手術上のテクニック、インプラントあるいは補綴のデザイン、画像診断技術、および PRGF のごとき、組織の修復および再生プロセスを促進するよう設計された自家組織を用いる生物学的手法の利用、のような事柄が介在するであろうことを常に心に留め置かねばならない [1,2,3,4]。そこには患者自身のタンパク質を再生目的に使用することも含まれる。

PRGF の利用は口腔外科にとどまらず、医学の他の専門分野にまで急速に広がっている [5,6]。新たらしい治療の多くはタンパク質の利用にもとづいている。タンパク質は人間生理の核であり、個々の組織修復に介在する様々なメカニズムを制御する。PRGF の作用メカニズムがすべての組織に一般的に共通する基本的な諸分子プロセスや細胞プロセスに影響することからして、その広汎な適用は可能である。

システムの複雑さ

人体には化学シグナルの交換によって自らを支配する数百兆個の細胞がある。これらの細胞は他の細胞の挙動に影響を与えるそのような化学シグナルを分泌し、次いで、それらの細胞膜に存在する特殊なレセプターを通して外部シグナルを受けとめている。極めて複雑なシステムであり、システム構成要素間の重なり合う相互作用のために完全に理解するこ

とは難しい。これらのダイナミックな相互作用は物理的および化学的法則によって制御され、直ちに何を機能しそしてその状況が妥当なのか否か、を細胞に告げる役割を果たしている。この情報のすべてはその細胞に、与えられた任意の瞬間における当該細胞の所在個所、どのような細胞に取り囲まれているか、そして当該細胞が次になすべきことは何か、を伝達する。現在、研究の大多数が、様々な異なるプロセスの理解の向上、とりわけ再生医学の場合には、修復および再生に関与する作用メカニズムの解読を志向している。

これは発明の問題ではなく、組織再生を一層素早くそして一層効果的に達成するための研究情報の解釈と利用という問題である。これまでのところ、研究の大部分ではシグナルを発信する個々のタンパク質の詳細検討にその中心が置かれてきた。だがしかし、今や、挑戦はシステムを一つの全体として、すなわち、これらのタンパク質同志および性質の異なる細胞タイプとの間の相互作用を理解する、ということなのである。

次の二つの明確な事実に留意すべきである。

- 第1は、修復とは多重のシグナル発信タンパク質と異なる細胞タイプ間の相互作用の結果であること。
- 第2は、ある修復/再生段階において組織の生物学的条件は損傷以後の経過時間および組織の個々のトポグラフィーに応じて変化すること。

血小板と組織修復

止血上の役割が最も頻繁に検討された血小板が、ある極めて重要な生理的機能を有することが最近になって発見され、かつその妥当性が証明された。すなわち、血小板が組織修復および再生において重要な役割を担うタンパク質キャリアーだということである。

血小板は大きさおよび密度が不均一な小円盤状の細胞要素で、骨髄中の巨大細胞である巨核球の細胞質フラグメントである；血流を経由してほぼ8~10日で循環している。その凝血促進機能により止血に関与していることに加え、様々な組織の修復に介在する各種増殖因子を含有している。血小板はこうした諸増殖因子のキャリアーとして作用し、組織損傷の存在する局所に諸増殖因子を放出する。

GFs（諸増殖因子）は、特殊な分泌顆粒である α 顆粒内部に貯蔵される。とりわけ貯蔵されている因子は、PDGF、TGF β -1、EGF および VEGF である。血小板には核あるいはタンパク質合成に必要な要素が含まれていないので、これらの物質は巨核球によって合成される。

他方、循環系を経由して移動する間に血小板は血漿タンパク質を捕捉して同じく顆粒中に貯蔵する。したがって、前駆細胞の巨核球に由来するもの、血流からエンドシストーシス

によって捕捉した別のもの、などタンパク質の甚だ複雑な混合物を含んでいる [7]。濃縮血小板は臨床分野では、外科手術と並んで、一層素早いかつ一層効果的な組織再生手段としてつとに普及している。自家組織血小板タンパク質の利用にかんする最初の研究発表は口腔および顎顔面外科分野において 90 年代後半であった [8, 9, 10, 11, 12]。その後の数年間に治療を目的とした濃縮血小板の各種の取得および調製システムが市場で入手可能となった。

システムごとにタンパク質統合濃度が異なるほか、調製プロトコールも違っている。PRGF（プラズマリッチ増殖因子）は血小板および血漿タンパク質調製システムの一つであるが、市場で入手可能な他のシステムと差別化し得る特殊な性質を有している。本論文の目的は PRGF とその主要な特徴を記述することにある。

PRGF の特徴

PRGF は特定容積の血小板リッチ血漿（PRP: Platelet rich plasma）から調製した自家組織タンパク質の混合物である。PRP とは血小板リッチ血漿を記述するために血液学者らが創出した専門造語である。

血液学者らの基準によると、PRP は 300,000 - 350,000 個/ μ L 以上の血小板を含む血漿をいう。PRGF は白血球を含有しない血小板富化血漿を調製する唯一の説明されたテクニックである。PRGF では常にかつ専ら患者自身の自家組織タンパク質を用い、調製と同時に使用する。PRGF は再生プロセスにかかわる血小板および増殖因子を含有する。さらに、とりわけフィブリン、フィブロネクチンおよびヴィトロネクチンのような粘質血漿タンパク質をも含有している。

調製

PRGF はそれぞれの特典臨床例に適した少量の血液から調製する。その容積は 5 - 80 cm³の間で変動し得る。

PRGF を調製するには、抗凝血物質としてクエン酸ナトリウムを用い末梢血管からまず採血する。他の抗凝血物質では血液が EDTA 中に集められた時に血小板の形状に変化を来し、血小板は膨潤して円盤状から球状になってしまう。今一つの常用されている抗凝血物質、ACD は pH が低く (6.5)、血小板の凝集を阻害する。従来 PRP 調製は低速遠心分離で構成されているため、血小板はサスペンションとして血漿中に残存し得るに反し白血球および赤血球は分離管の底に移行する。急速遠心分離では機械力を発生させて温度上昇が生じ得る。その結果血小板の微細構造や形状の変化を誘発し、次いで部分活性化が始まって内容の一部が失われる原因となり得る。

濃縮血小板を調製するための現行諸システムは、様々な遠心分離機を様々な異なる速さで使用している。最終目的は血小板ペレットを取得することであるが、沈降が選択的ではなくしたがって沈降物自身は当初の血液容積中に存在するすべての白血球も含んでいる。

PRGF は 1 段遠心分離で調製する。プロトコールとして確定された時間と速度のパラメータを用いると、赤血球の直ぐ上方に位置する血漿の cm^3 内に血小板が濃縮される。また、白血球は最後には赤血球の直ぐ上に単一層（軟膜）となって集まる。このやり方によって白血球を混入汚染しない PRGF 捕集が可能となる。このようにして筆者らは白血球を含まずしかも末梢血液の 3 倍を数える血小板をもつ血漿を取得するのである。

無傷の血小板

光学および電子顕微鏡ならびにモノクロナール抗体テクニックにより筆者らは、血小板が構造的あるいは形態的な変化を受けていないことを証明した。それは PRGF プロトコールを使用するため取扱い途中では血小板は活性化されずしたがってその α 顆粒の内容は無傷のままであるとの理由に基づいている。

血小板の活性化と凝集

増殖因子の分泌は血小板の活性化によって始まる。

PRGF プロトコールでは Ca^{2+} を用いて血小板の活性化および α 顆粒のエクソサイトーシスを誘発する。カルシウムが血小板凝集にたいし必要な補因子として作用する。

トロンビンの生成

Ca^{2+} は凝集カスケードの様々な段階において介入する。最後の段階では活性化された Xa/Va 複合体がプロトロンビンをトロンビンに転化するが、これは Ca^{2+} に依存する特異的プロセスである。

トロンビンはクロット形成のイニシエーターである。トロンビンは血小板が見出される結節を含むフィブリンネット形成の原因となる [第 1 および第 2 図]。

PRGF クロットの共焦点顕微鏡写真

第 1a 図 本図では緑色蛍光でマークしたフィブリン繊維の配置が示されている。

第 1b 図 本図では赤色でマークした血小板の配置が示されている。

第 2 図 フィブリンと血小板とが再編成された PRGF クロットの全体画像。

GFs の放出

血小板が活性化される時、血小板の細胞骨組みの再編成、その分泌顆粒の集中化および3種のタイプの顆粒、すなわち稠密な顆粒、 α 顆粒およびリソソームに由来する小さい分子およびタンパク質のエキソサイトーシスを導くシグナルカスケードが始まる。稠密な顆粒には ADF およびセロトニンのような小さい分子が含まれる。リソソームには分解性酵素が含まれ、 α 顆粒は多様なタンパク質の貯蔵場所でありその放出は厳密な分子メカニズムの指令にもとづいている。血小板活性化の誘発にたいし Ca^{2+} が使用される時、 α 顆粒に含まれる GFs の分泌は緩やかである。

この分泌プロセスを最適化する Ca^{2+} の最適濃度は定量されている。 Ca^{2+} 濃度が過度に増加すると、エキソサイトーシスの減少が生じるが、恐らくそれは血小板中に存在し 2 価陽イオンに依存するプロテアーゼの活性化によるものである [13]。急速活性化および凝集が要求される場合には、(PRGF プロトコールにしたがって) 内生トロンビンの使用が可能である。

増殖因子放出速度間の差

トロンビンを用いる時、GFs の分泌は殆ど瞬間的である (1-2 分)。他方 Ca^{2+} による活性化は緩やかな放出をもたらす。活性化後およそ 1 時間で GFs の 90-95%が分泌されている。そのことからして PRGF は使用時まで決して活性化されてはならない。そして、一旦活性化された場合、もしトロンビンによる活性化であるなら直ちに、また Ca^{2+} による緩やかな活性化であるなら 5-10 分以内に使用しなければならない。

他の濃縮血小板調製システムでは極めて高濃度 (生理的濃度の約 100 倍) のウシトロンビンを使用している。

PRGF ではいかなる場合といえどもウシトロンビンを**使用しない**。ウシトロンビンは、抗トロンビン抗体の産生に起因するアナフィラキシーおよび凝血異常を含む重大な全身性副作用の原因となり得るからである。

PRGF の定量的記述

PRGF プロトコールでは、血漿を血小板数および GFs の比濃度が異なる 3 画分に分離する [第 4a-c 図]。画分 1 (F1) には末梢血液に類似する血小板数が含まれフィブリン調製に使用する。フィブリンクロットは含まれる血小板数が大きくなるにつれて不安定化するので、血小板数が少ない場合にこの画分は一層安定したフィブリンを与えることになる。

画分 3 (F3) は一層大量の血小板増殖因子を含む画分である [第 3 図]。

第3図 PRGF プロトコールにしたがう遠心分離で分別された血漿の異なる画分の分布図。

<訳者註：図の説明>

画分 1

画分 2

画分 3

白血球

赤血球

E.アニトゥア博士

第4 (a, b, c) 図 血漿の異なる画分の定量的記述 (平均値±標準誤差)

<訳者註：図の説明>

末梢血管血液中および3種類の画分中の血小板数

<縦軸> 血小板数 (100 万個 / ml)

末梢血管血液

画分 1 (F1)

画分 2 (F2)

画分 3 (F3)

第4b 図

<訳者註：図の説明>

3種類の血漿画分中の PDGF-AB、TGF ベータ 1、および IGF-1 の濃度

<縦軸> 濃度 (pg / ml)

<横軸> 健康な 50 人の平均値

第4c 図

<訳者註：図の説明>

3種類の血漿画分中の EGF、VEGF および HGF の濃度

<縦軸> 濃度 (pg / ml)

<横軸> 健康な 50 人の平均値

治療投与量と効果

一般に、治癒力のある PRP を取得するには血小板を最大限に濃縮すべきだという思い込みがある。臨床効果を達成する最低血小板濃度が 1 マイクロリットル当たり 100 万個でなければならないとの推測をしている研究者がいるが、この仮説を支持する決定的な実験結果はない [14]。

この基準は幾度となく臨床医らによってその真実性に問題はないと想定されているのであるが、筆者らは少なくとも広く討論されるべき課題であると考えている。

PRGF あるいはその他の血小板濃縮物を用いる場合、異なる細胞メカニズムにたいし様々な相互作用と効果を及ぼす各タンパク質のある多様な組み合わせが投与されることである [7]。

そのような複雑な系にたいしては、血小板が多いほど一層良好でかつ優れた臨床効果がある、あるいは、これらの製剤は 1 マイクロリットル当たり 100 万個以上のときのみが有効である、と思いつくその状態は単純化のし過ぎと考えて良さそうである。筆者らの実験によれば、しかしながら、有効かつ十分な濃度には大量投与は介在しない。

損傷した局所には異なるタイプの細胞が異なる状況のもとで存在する—あるものは不可逆的に傷つきアポトーシスの過程に踏み込む一方で、他の細胞はなお僅かな損傷のまま隣接するマイクロ環境の刺激に反応して組織ホメオスタシス、すなわち、損傷する以前の条件を維持するのである。

近くの組織から細胞が特異的シグナルに反応して移動することになり（化学走性）、血流から浸潤する炎症を発した細胞と前駆細胞が到着するであろう。

以上は、損傷の瞬間以降に傷ついた組織の状態の複雑さを一瞥したにすぎない。

前臨床研究

筆者らの研究部門による前臨床研究では、**PRGF** 中のもろもろの増殖因子の濃度を血小板数との関連をもとに検討を進めてきた。年令 18 歳から 60 歳の女性 22 人、男性 33 人からなる健康な 55 人から採取した血漿を分析した。

血小板数および諸増殖因子濃度における生物学的変異性

末梢血液には ml 当たり 1.5-4 億個の血小板が含まれている。それ故、その変動範囲は非常に広い。任意の与えられた個人の **PRGF** は血小板を濃縮し末梢血液中のその数は約 3 倍になる。血小板集団は均一ではないので平均直径約 2 μm のサイズ分布がみられ、容積および場所についてもある種の分布を示している。

あらゆる生物学的パラメーターと全く同様に、各個人の血小板内部の **GFs** の濃度に生物学的変異がみられ、血漿増殖因子濃度においてもまた変異性が存在する。

もろもろの血小板増殖因子

血小板由来増殖因子 (**PDGF-AB**)、トランスフォーミング成長因子 (**TGF β -1**)、上皮増殖因子 (**EGF**) および脈管内皮増殖因子 (**VEGF**) は血小板分泌増殖因子であり、巨核球に

よって合成され、血小板の α 顆粒中に貯蔵される。

第 5a, 5b, 5c および 5d 図はこれらの増殖因子濃度と共に血小板数を示したものである。

第 5a 図

<訳者註：図の説明>

PDGF-AB と血小板数 (赤系列血漿 1 ml)

<横軸> 血小板 100 万個 / 血漿 ml

第 5b 図

<訳者註：図の説明>

TGF ベータ 1 濃度と血小板数

<縦軸> TGF ベータ 1 (pg / ml)

<横軸> 血小板数

第 5c 図

<訳者註：図の説明>

EGF 分散図 (F2 および F3)

<横軸> 血小板数

第 5d 図

<訳者註：図の説明>

VEGF 濃度と血小板数

<横軸> 血小板数

VEGF (第 5d 図) の場合、血小板数と濃度間の関係は弱く、その意味するところはある人は高濃度の VEGF をもち、別の人では濃度が非常に低いということである。VEGF 濃度は各個人のもっている特性値の一つである。

しかしながら、PDGF-AB、TGF β -1 および EGF (第 5a-c 図) は相互関係が極めて著しくさらに血小板数にも関係している。この関係は信頼限界 99%において統計的に有意である。82%の変異性を説明する数学モデルが存在している。実用上の言葉に直すと、この関係はある任意の個人の血小板濃縮物には常に PDGF-AB よりも多量の TGF β -1 が含まれ、EGF よりもさらに濃縮されているという意味である。

結局、これら諸因子の濃度間の関係は異なる人々にたいしても常に類似しており、TGF β -1 がいつも PDGF の 2.5-3 倍であろう。

この意味は、いかような血小板数を含有する製剤であれ、常に PDGF-AB の 2.5-3 倍の TGFβ-1 が存在するだろうということである。この事実は甚だ重要で、血小板投与量と治療効果にかんする討議において考慮したい。

血漿増殖因子

第 5e および第 5f 図にみられる通り、IGF-I および HGF の濃度と血小板数とは関係がない。血小板中のこれら両因子の濃度は血漿濃度に比較して非常に小さい。

このことが筆者らにもたらす結論は、全濃度にたいする血小板濃度が甚だ小さいので、血小板数とこれら両因子濃度間の関係が極めて弱いということである。

第 5e 図

<訳者註：図の説明>

IGF-I 濃度と血小板数

<横軸> 血小板数 (100 万個 / ml)

第 5f 図

<訳者註：図の説明>

HGF 濃度と血小板数

<横軸> 血小板数 (100 万個 / ml)

臨床結果におけるこの変動性の跳ね返りとは何か？

有効かつ十分な濃度とは大量投与を意味しない。

少量あって良いものなら多々益々弁ず式の確信にもとづいて、他の人たちは 8-10 倍（基準値はいつも末梢血液）にまで血小板を濃縮しようとする。

技術的には、これは非常に容易に達成できる。なすべきことは血小板を沈降せしめ、次いでペレットを少容積の血小板欠乏血漿に再度サスペンションさせることである。

これは極めて容易に達成出来るので、人間の生理に一層類似した適切な血小板濃度を導くために有利に働く筆者らの技術の問題ではない。

何かの有効性を測定するためには、その効果が測定されなければならない。効果について

言えば、一体どのようなことを測定すればよいのか？ 筆者らが関心を懐く GFs は増殖、感染、化学走性、分化、などに影響する。また、それらは相対的な濃度および生物学的周辺環境によって条件付けられた多重の相互関係を示す成分からなる複雑な混合物としての挙動をとるものである。

判り易く説明できる一例を挙げよう。PDGF は間葉タイプの細胞で増殖を誘発する一つの因子である。他方、TGFβ-1 はこの同じタイプの細胞の増殖の阻害因子なのである。

筆者らの研究成果によれば、使用する血小板数とは無関係に、筆者らは常に PDGF-AB の 2-3 倍の TGFβ-1 を投与した。

この意味するところは、一方はプラス他方はマイナスの、増殖調整物質として認識されている両血小板因子の間の定量的関係がまさに同一になろうとしていることである。この事実は製剤が含有する血小板数とは無関係である。

筆者らは、異なる血小板数をもつが、同じ PDGF-AB/ TGFβ-1 関係を有する血漿を用いて、*in vitro* における細胞培養実験によりこのことを立証した（第 6 図）。

第 6 図 提供者それぞれの血小板数と細胞増殖間の関係

< 訳者註：図の説明、左から >

PRGF による処置：細胞増殖

血小板数（単位 100 万個）

治療投与量と効果：臨床例

この製剤の臨床効果は血小板数に依存するのだろうか？ 血小板数が治療結果を説明できるのか？ 血小板数が一層大きい患者では PRGF 投与後に一層良好な結果を示すのだろうか？

このような質問に答えるために、筆者らは潰瘍の臨床例を選択した。潰瘍においては、治療の進捗を毎日見ることができ、したがって PRGF 投与の治療効果を評価し得るからである。

臨床症例 1

左膝関節炎の年齢 72 歳の女性患者。脂肪過多の肥満体、血栓性静脈炎に次いで残留性浮腫がある。臨床歴は腎機能不全、甲状腺機能低下、および慢性閉塞性肺疾患（COPD）を明らかにしている。

膝の完全関節形成術を受けたが深い皮膚壊死が発生して膝蓋腱が露出したままとなった [第 7a 図]。抗生物質による治療を受けたが、細菌培養ではこの壊死が感染に起因するものではないことが判明した。

外科医の勧告は創面切除および 2 次縫合であった。傷を薬用塩水で 1 週間灌流したが結果は出ず、むしろ潰瘍の大きさは進行的に拡大し、直径約 6 cm に達した [第 7b 図]。そこで PRGF 治療の開始が決断された。

創面切除後、壊死部分内の発生部位に新しく活性化した PRGF を装着してクロットが形成されるようにした [第 7c 図]。

この治療を毎週 1 回 6 週間にわたり反復した。週を追うごとに潰瘍は治癒してゆき [第 7d, e, f および g 図]、第 7 週目にはすべて治癒した [第 7h 図]。

PRGF 中の患者の血小板数は集団の平均値に比べて甚だ低かった [第 8a 図]。

この血小板数の異常は女性患者の臨床歴に関係している。数が少ないとはいえ、PRGF 中の血小板のサイズはずっと大きかった。

潰瘍の PRGF 治療の結果は予後の 3 年間を通して安定し、その部分は完全に再生した。

第 7a および b 図 画像は直径約 6 cm の潰瘍と炎症反応を示している。

第 7c 図 潰瘍部分の全体を被覆するクロット化した PRGF の画像。

第 7d 図 毎週の PRGF 治療に対応する潰瘍の経過 (第 2 週目の画像)。

第 7e および f 図 治療第 2 および 4 週目の画像。

第 7g 図 PRGF 治療開始後第 5 週目の潰瘍の画像。

第 7h 図 画像は治療第 7 週後の完全治癒を示している。

第 8a 図 65 人からなる集団の血小板数 (100 万個 / PRGF ml) (平均値±標準誤差)

および治療を受けた患者の PRGF 中の血小板数

< 訳者註 ; 図の説明 >

血小板の平均数と潰瘍性の患者の血小板数

< 縦軸 > 血小板 100 万個 / 血漿 ml

< 右横上から >

小窩 (F3)

F3 潰瘍

第 8b 図 65 人からなる集団の PDGF-AB, TGFβ-1, IGF-I の濃度 (pg / PRGF ml) (平均値 ± 標準誤差) および治療を受けた患者の PRGF 中の前述諸増殖因子の濃度。

< 訳者註 : 図の説明 >

投与量と治療効果

< 縦軸 > 濃度 (pg / ml)

< 右横上から >

PDGF 潰瘍

TGFβ 潰瘍

IGF-I 潰瘍

第 8c 図 65 人からなる集団の EGF, VEGF, HGF の濃度 (pg / PRGF ml) (平均値 ± 標準誤差) および治療を受けた患者の PRGF 中のこれら諸増殖因子の濃度。

< 訳者註 : 図の説明 >

投与量と治療効果

< 縦軸 > 濃度 (pg / ml)

< 右横上から >

EGF 潰瘍

VEGF 潰瘍

HGF 潰瘍

臨床症例 2

右の人さし指最先端の外傷性切断手術を受けた年令 26 歳の男性患者。患者は外傷センターにかかり、傷を閉じるため 2 個の組織移植が行われた [第 9a, b, c および d 図]。病院で治療を受けた際反復する移植組織の壊死のため切断手術が選択されたので家族の一人が筆者らにまわしてきた。PRGF 治療を開始し毎週投与した。傷の治癒は週を追って前向きに推移し [第 9e ~ i 図]、治療開始後第 5 週目に完全に治癒した。

第 9a 図 開始時の状態。

第 9b および c 図 開始時の状態。

第 9d 図 PRGF 第 1 回目の施用。

第 9e 図 露出した骨を切骨器で再改造した。壊死した移植組織は麻酔を用いずに痛みを伴うことなく除去された。

第 9f 図 第 2 回目の施用後の指先の画像。

第 9g 図 画像は治療後第 3 週目の治癒を示したものの。

第 9h および第 9i 図 治療後第 5 週目の指先の画像。切骨器による骨の再改造と損傷の修復に注意。

第 9j および第 9k 図 治療終了 1 年後の画像。患者は筆者らにたいし、日常生活において全く正常に指を使っている、と述べている。

第 10a 図 65 人からなる集団の PRGF の血小板数 (100 万個 / ml) (平均値 ± 標準誤差) および指先の部分切断手術を受けた患者の PRGF 中の血小板数

< 訳者註 : 図の説明 >

血小板の平均数と患者の血小板数

< 縦軸 > 血小板 100 万個 / 血漿 ml

< 右横上から >

小窩 (F3)

F3 患者

第 10b 図 65 人からなる集団の PDGF-AB, TGFβ-1, IGF-I の濃度 (pg / PRGF ml) (平均値 ± 標準誤差) および指先の部分切断手術を受けた患者の PRGF 中のこれら諸増殖因子の濃度。

< 訳者註 : 図の説明 >

投与量と治療効果

< 縦軸 > 濃度 (pg / ml)

< 右横上から >

PDGF 患者

TGFβ 患者

TGFβ 患者

IGF-I 患者

第 10c 図 65 人からなる集団の EGF, VEGF, HGF の濃度 (pg / PRGF ml) (平均値±標準誤差) および指先の部分切断手術を受けた患者の PRGF 中のこれら諸増殖因子の濃度。

<訳者註：図の説明>

投与量と治療効果

<縦軸> 濃度 (pg / ml)

<右横上から>

EGF 患者

VEGF 患者

HGF 患者

最終的考察

PRGF で治療した 2 件の臨床症例を記載した。両臨床症例とも効果がなかったため従来の治療を中止した。修復プロセスを阻害し得る感染の可能性がいまや無くなった以上、修復不可能の原因を細胞シグナルの欠落に求め得ると考えられる。PRGF の目的は、フィブリン、フィブロネクチンおよびヴィトロネクチンのような粘質のタンパク質で構成されたマトリックスにこれらの細胞シグナルを供与することにある。

組み合わさったタンパク質が今まさに血管形成および細胞増殖を惹き起こそうとしている。その上、様々なタイプの細胞が増殖するだろう。すなわち、細胞は局在する損傷組織を再構築し出し、同時に上皮細胞は新しい脈管を生成して組織再生に要する前駆細胞および栄養を輸送し始める。

臨床症例が例示するように、極めて多数の血小板の存在が修復メカニズム開始の要件であるとは思われない。PRGF の使用はしかし多くの臨床状況における処置にたいしかなりな治療上の利益を提供する。習慣的後遺症の減少に加え、痛みの軽減および機能回復のごとき、そしてある場合には切断手術のごとき不可逆的ですからある他の一層の緩和処置が原因となる治癒の遅れや苦痛の長びく事態からの回復のような、患者にとっては非常な利点が与えられることからして、再生医学における PRGF の驚嘆すべき将来性を筆者らは明確に認識している。

法的措置

筆者らとの協議および自ら詳細研究を実施した後スペイン保健省 (Ministerio de Sanidad Español) は、本システムを誘導血液療法の一つとはみなし得ないと結論付けた。それ故に、

使用にたいする要件は他の外科的手法の場合と同様に、装置の品質、環境条件の制御および本システムを調製し使用する者およびその性質と限界を知悉すべき個人のトレーニングにかかわる。

本システムは、自己移植片の方法論にしたがって使用される、すなわち拒否の免疫学的応答および異質組織あるいは相同の材料や物質の使用にたいして内在する合併症を阻止する患者自身の血液のみを使用する。その使用は即時であり貯蔵や輸送を必要としない。

あらゆる技術的進歩と同様に、今回の新しい手法が社会に完全に統合されるには時間が必要である。また専門家のなかにあつてその組入れに大きな抵抗を示す分派が常に存在する。今回の新治療手段に関連して、これらの新らたな処置の応用や適応症の理解に直結する新見獲得の必要性があることは言うまでもない。

<写真>エドゥアルド アニトゥア医学博士、歯学博士

経歴

- 1979年、サラマンカ大学にて医学および外科学の学士号取得。
- 医学および外科学の博士号取得。
- 国立バスコ大学にて口腔病学を専攻し、続いて米合衆国（フィラデルフィア、ニューヨーク、マイアミ、サンフランシスコ、シカゴ）およびヨーロッパ（イタリア、ドイツ、フランスおよびスペイン）で多くの客員研究に従事。
- ヴァレンシア大学大学院補綴学および咬合学助教授として、スペインの様々な大学において会議を主催。
- 国内および国際会議（ヨーロッパ、米国、メキシコ、南アメリカ、アジア）において200件を超えるインプラント、補綴学、歯科美容整形および組織再生にかんするコースや会議を実施。
- スペインおよび世界の数カ国における”口腔インプラント学およびリハビリテーションの成人向け継続教育”プログラム・ディレクター。
- 以下の各大学歯科学部客員教授：グアテマラ、インテルコンティネンタル・デ・メヒコ、ハベリアナ・デ・コロンビア、レブプリカ・デ・アルヘンティナ、ウルグアイ、ポルトガル（オポルトおよびリスボア校）。
- 国立バスコ大学医学部客員教授。
- BTI-バイオテクノロジー研究所科学担当理事
- ヴィトリア（スペイン）にて口腔インプラントおよびリハビリテーション専門開業医

連絡先

エドゥアルド・アニトゥア医学博士、歯学博士

- サン・アントニオ 15、3° 01005、ヴィトリアース페인

e-mail: eduardoanitua@jet.es

引用文献

- [1] アニトゥア E, アンディア・オルティス I. BTI インプラントシステム：生物活性表面をもつ最初のインプラントシステム. *Maxillaris* 2001; 39: 2-7.
- [2] アニトゥア, アルダンサ B, パポノー A, 他. 血小板リッチ血漿からのクロットは骨再生を促進し、そのことによって歯科インプラントに要する時間を短縮しインプラントの骨統合を有利に運ぶ. *Blood* 2001; 11: 242 a.
- [3] アニトゥア E. アンディア I, 骨再生に焦点をあてた新事実. *Puesta al Día Publicaciones* <新刊書の棚>, ヴィトリア, 2000.
- [4] アニトゥア E. プラズマリッチ増殖因子 (PRGF) の口腔外科利用. *Pract Proced Aesthet Dent.* 2001; 13: 487-493.
- [5] サンチェス M, アゾフラ J, アイズプルア B, アンディア I, アニトゥア E. 自家組織プラズマリッチ増殖因子の関節鏡外科利用. *Cuader Artroscofia* <関節鏡雑誌>, 2003; 10: 12-19.
- [6] サンチェス M, アゾフラ J, アニトゥア E, アンディア I, パディリャ S, サンティステバン J, ムヒカ I. 関節軟骨裂離を治療するプラズマリッチ増殖因子. 症例報告. *Ned Sci Sports Excerc* 2003; 35: 1648-1653.
- [7] アニトゥア E, アンディア I, アルダンサ B, ヌルデン AT. 治癒および組織再生源としての自家組織血小板. *Thromb Haemost* 2004; 91: 4-15.
- [8] ホイットマン DH, ベリー RL, グリーン DM. 血小板ゲル：口腔および顎顔面外科利用を目的とするフィブリングルーの自家組織性代替物質. *J Oral Maxillofac Surg* 1997; 55: 1249-1294.
- [9] アニトゥア E. 血小板由来増殖因子：将来のインプラント部位整備にたいするその利用. 31 *Réunion Anual de la Sociedad Española de Periodoncia, SEPA* <スペイン歯根膜病学会第 31 回年次総会,> 1997/11, アリカンテ、スペイン、52 頁
- [10] アニトゥア E. 将来部位開発のための血小板リッチ血漿増殖因子強化. *VIII Annual Meeting Academy of Osseointegration* <骨統合アカデミー第 8 回年次総会>, 1998/3、アトランタ、米国、77 頁
- [11] アニトゥア E. プラズマリッチ増殖因子：将来のインプラント部位整備への利用にたいする予備的成果. *Int J Oral Maxillofac Implants* 1999; 14: 529-535.
- [12] マークス RE, カーソン ER, アイヒシュテット RN, 他. 血小板リッチ血漿：骨移植のための増殖因子強化. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Endod* 1998; 85: 638-46
- [13] レモン PP, チェン D, ホワイトハート SW. 血小板エキソサイトーシスの分子メカニズム： α 顆粒放出の必要条件. *Biochem Biophys Res Comm* 2000; 267: 875-880.
- [14] マークス RE. 血小板リッチ血漿：その利用を支える証拠. *J Oral Maxillofac Surg*

2004; 62: 489-496.

<訳者註：裏表紙一上、左から>

Bti® デンタルインプラントシステム

バイオテクノロジー研究所

インプラント手術計画のための優れた診断ツール

> **BTI Scan®**

EI PRGF®

プラズマリッチ増殖因子は革命的な骨と組織の再生システムです

> **PRGF**

> **訓練**

Bti の科学チームはこれまで 18 年以上にわたりインプラント学と口腔リハビリテーション分野の訓練プログラムを先導してきました

> **インプラント**

> **補綴成分**

> **外科手術器具器械類**

BTI-バイオテクノロジー研究所は皆様に完全な歯科インプラントシステムをご満足いただけるよう R+D+i<訳者註：研究+開発+情報発信>に多大の努力を続けております

BTI-バイオテクノロジー研究所

サン・アントニオ 15-5

01005 ヴィトリア・スペイン

電話 (34) 945 149202

ファックス (34) 945 154909

bti.export@bti-implant.es

メキシコ BTI

ロペ・デ・ヴェガ 117, 701-702

11570 チャプルテペック・モラレス区

メキシコ連邦州、メキシコ

電話 (52) 55 52502964

ファックス (52) 55 5531 9327

bti.mexico@bti-implant.com

北米 BTI

タウンシップ・ライン通 526、スイート 100 号

ブルーベル、PA 19422-1802 USA

電話 (1) 215 646 4067

ファックス (1) 215 646 4066

フリーダイヤル 1 (866) 646 4066

info@bti-implant.com

ポルトガル BTI

R.ペドロ・オーメン・デ・メロ, 55 S/6.03

4150-000 ポルタ

ポルトガル

電話 (351) 969 777 077

ファックス (34) 934 135 203

pedidos@bticomercial.com

ウィーラント・デンタル&テヒーニク GmbH Co 社

シュヴェニンガー街 13

D-75179 プフォルツハイム・ドイツ

電話 +49 723137050

ファックス +49 7231357959

info@wieland-dental.de

<訳者註：右端マーク>

欧州共同体

技術基準検査協会

製品勧告

ISO 9001

ISO 13485

上記以外の特約販売店については次のアドレスをご覧ください：

www.bti-implant.com

www.prgf.org

