

臨床報告

硫酸鈣在牙周引導組織再生的運用--臨床報告及文獻回顧

吳宜亭¹, 鍾先揚²

¹ 中國醫藥大學附設醫院牙醫部牙周病科

² 彰化基督教醫院牙醫部牙周病科

鍾先揚醫師 彰化市南校街 135 號 彰化基督教醫院 牙醫部 04-7250433

E-mail: hychung@livemail.tw

摘要

牙周骨內缺損的治療常會遺有殘餘的牙周囊袋，而囊袋過深將導致牙周病治療的預後不良。利用各種不同的材料於引導組織再生手術，是被廣泛接受且具療效的治療方法之一。如何在解剖位置及手術的限制下，尋求適當的材料以達到效果、時間、費用之間的平衡，一直是牙醫界努力的方向。硫酸鈣是大量存在於自然界並且容易取得的產物，使用於醫界的歷史悠久，近年來也常用在引導牙周組織再生。本文敘述硫酸鈣在臨床上的效果以及與其它材料的比較，再經由實際案例的報告，分享其優缺點。

關鍵語：硫酸鈣，引導組織再生，骨內缺損

前言

牙周病治療的要務在於恢復牙周組織的功能性及避免疾病復發。牙周破壞經常會出現骨內缺損(intrabony defects)，經非手術性治療後仍常伴隨著無法控制的牙周囊袋發炎及持續性的牙周破壞。因此，為了去除骨內缺損，不是將之移除就是設法填滿，對應到臨床上的作法就是骨修整(osseous resection)及引導組織再生(guided tissue regeneration[GTR])兩種主要治療方式。早在西元 1989 年 Bowers 一系列的病例報告就提出牙周組織再生的證據¹，並且由組織學得知，無論是使用骨移植材(bone graft)或是引導組織再生(GTR)的技術^{2,3}或是混和以上兩種條件都可能達到某些程度的牙周組織再生⁴。

臨床上 GTR 的運用已超過二十年，其主要的概念在於牙齒支持性組織，包括牙骨質，牙周韌帶及齒槽骨的再生⁵。GTR 運用的原則在於阻隔牙齦上皮及結締組織，延遲其往骨內缺損(intrabony defect)生長的速度；同時讓牙骨質、牙周韌帶及骨細胞得以占據缺損的空間並快速生長。多數研究顯示，在較深的骨內缺損中 GTR 的臨床效果優於單純的翻瓣刮除術(open flap debridement[OFD])^{6,7}。基於臨床上的變異性，除了手術的技巧之外，常會考量以下幾點來修正治療方式及材料的選擇(1)患者條件的考慮、(2)臨床應用的難易度及(3)經濟效益。在慎選病例後，選用臨床效果良好、操作容易、副作用低並符合經濟效益的材料，是手術操作者得以掌控的因素。

在眾多的骨移植材料中，硫酸鈣(calcium sulfate[CS])在生物體的運用及實驗，可追溯至十九世紀初期⁸，至今在骨科方面的運用已超過 100 年，而在牙科方面的運用也有 30 年以上的歷史⁹。其化學分子式為 $\text{CaSO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ ，加熱至 110°C 後喪失

部分水分子形成半水硫酸鈣($\text{CaSO}_4 \cdot \frac{1}{2}\text{H}_2\text{O}$)，也就是我們所知的熟石膏。半水硫酸鈣具有兩種型態，分別為 α 及 β 。其中 α -hemihydrate 水合後較為緻密，強度也較高，經特殊處理去除雜質後製成醫用硫酸鈣，具特定的結晶大小及形狀。硫酸鈣的特性包括：可完全吸收性(bioabsorbable)¹⁰、骨引導性(osteoconductive)、不會造成發炎反應或異物反應^{11,12}以及得以讓纖維母細胞依附¹³等。在硫酸鈣吸收過程中會短暫提升局部區域的鈣離子濃度，進而可能刺激骨母細胞的分化¹⁴。另外，由於硫酸鈣的吸收率與新生骨增長速度相似，在 GTR 術式中可以作為骨充填材料(bone filler)¹⁵或是可吸收性再生膜(bioabsorbable barrier)^{15,16}。硫酸鈣在臨床上的應用優點包括價錢相對便宜、塑形容易、可與其他骨移植材料混合使用以及材料不易暴露等。

材料與使用方法

在牙科的使用上，硫酸鈣多數是粉狀產品，與液體調和成糊狀物，靜待數分鐘即呈現半硬化狀態，操作時間可依照粉液的比例來調整。這就跟在技工室灌石膏一樣，水加多些工作時間就會延長，反之亦然。市面上常見的牙科用硫酸鈣廠牌有(一)、Calcium Sulfate Bone Graft Barrier "CAPSET"[®] (國內衛署字號已註銷); (二)、Calforma[®] calcium sulfate bone graft barrier; (三)、Calmatrix[®] calcium sulfate bone graft binder; (四)、DentoGen[™]; (五)、Merries UNI-OSTEO[®]。基本上這些材料都是採用粉劑與液體混和攪拌的操作模式，而是否須合併其他骨粉以及臨床的使用方式，則建議依照各廠家說明書的指示來進行。另外，將硫酸鈣當作再生膜使用時與

傳統再生膜有相同的概念，建議放置厚度約 1.5-2 mm，並延伸至骨缺損邊緣至少 3 mm¹⁷以達到良好的包覆性。(表一)

結果與討論

硫酸鈣在牙科臨床上的運用包括骨缺損的移植材(bone graft)^{15,18}，引導組織再生(GTR)¹⁹、上顎竇增高術(sinus augmentation)²⁰、牙脊保存術(ridge preservation)²¹等。1995 年 Sottosanti⁹提出以硫酸鈣當作再生膜合併 DFDBA 進行 GTR 術式的病例報告(Case report)，之後陸續有許多動物實驗(animal study)及臨床試驗(Clinical trial)的研究報告出爐。如 1996 年 Payne 等人¹³比較纖維母細胞基質(fibroblast substrate)在三種不同材質的再生膜上的遷徙能力。材料分別為聚四氟乙烯(polytetrafluoroethylene [PTFE])、聚乳酸(Polylactic acid[PLA])及硫酸鈣(calcium sulfate[CS])。經 24 小時的體外培養，置於掃描式電子顯微鏡(SEM)下觀測，結果顯示在細胞的附著及分布表現中，硫酸鈣(CS)優於聚四氟乙烯(PTFE)及聚乳酸(PLA)。因此作者推測，在無法達到一級縫合的狀況下，硫酸鈣有較佳的引導組織再生效果。1998 年 Kim 等人在動物實驗(Dog study)¹⁶中比較，(1)混合使用去礦化冷凍乾燥異體骨(Freeze-dried demineralized bone matrix[DBM])+ 硫酸鈣(calcium sulfate[CS])(4:1 by dry volume)+ 硫酸鈣再生膜(CS barriers) 與(2)單獨使用去礦化冷凍乾燥異體骨或(3)硫酸鈣或(4)牙齦翻瓣手術(Gingival flap surgery[GFS])在三面骨內缺損的治療，8 週後的組織學分析顯示，在牙骨質再生程度(mean±SD) 分別為：3.0±0.3(DBM+CS)，3.1±0.4(DBM)，2.5±0.4(CS)及 1.6±0.3(GFS) mm; 骨再生程度(mean±SD) 分別為 2.7±0.4 (DBM+CS)，2.7±0.3(DBM)，1.8±0.5(CS)及 0.7±0.1(GFS) mm，其中 DBM+CS，DBM 及 CS 皆與 GFS 有顯著差異(P<0.05)(表

二)。同年同一團隊在人體臨床研究的報告(Randomized controlled trial/RCT)¹⁵中顯示，囊袋深度下降(PD reduction)的程度(mean±SD)分別為 4.3±0.5 (DBM+CS) (4:1 by dry volume)及 3.0±1.3 (GFS) mm; 臨床附連獲得(clinical attachment gain) (mean±SD) 分別為 2.9±0.8 (DBM+CS) 及 1.7±1.5 (GFS) mm; 探測骨量獲得(probing bone level gain) (mean±SD)分別為 2.9±1.4 (DBM+CS) 及 1.2±1.2 (GFS)mm。結果顯示 DBM+CS 組在 探測骨量獲得 (Probing bone level)部份較控制組多(P < 0.05)(表三)，且 DBM+CS 組在較深的骨內缺損處的效果優於 GFS。

2001 年 Orsini²²等人比較自體骨(Autogenous bone)加上 CS membrane (測試組)或自體骨加上可吸收性再生膜(控制組)的效果，12 位患者共 24 處 2 或 3 面的骨內缺陷，分別接受以上兩種治療(splint mouth study/RCT)。六個月後的短期結果顯示平均囊袋深度下降分別為 4.33 mm (56%)(控制組)及 4.42 mm (55%)(測試組); 平均臨床附連獲得分別為 3.57 mm (控制組) 及 3.58 mm(測試組)。結果顯示兩組皆有相似且良好的表現，甚至在六年的長期追蹤報告中兩組數據也沒有明顯的差異²³，平均囊袋深度下降分別為 3.3±1.0 mm(控制組)及 4.2±1.2 mm (測試組); 平均臨床附連獲得分別為 2.6±1.2 mm (控制組)及 2.4±1.1 mm (測試組)(表四)。2004 年 Aichelmann-Reidy 等人的臨床研究(RCT)¹⁹比較 DFDBA+ ePTFE membrane 與 CS/DFDBA (4:1 by dry volume) composite graft+ CS membrane 治療牙周骨內缺損，總共 19 位患者皆接受上述兩種治療，六個月後進行再進入手術(re-entry surgery)，結果顯示 ePTFE 組的牙齦萎縮量較多(0.8 ±1.4 mm 與 1.6±1.7 mm [P ≤ 0.05])，而 CS 組的骨充填量稍多(2.7±1.5 mm 與 2.5±0.9 mm)，但整體來說兩者並無明顯差異性，因此推論在合併使用 DFDBA 治療骨內缺損時，可以使用硫酸鈣來取代不可吸收性再生膜。

2008 年 Paolantonio 等人在臨床研究(RCT)¹⁷中比較 CS graft+ CS membrane(CS)、膠原蛋白再生膜(collagen membrane[CM])與翻瓣清創(open flap debridement [OFD])三種治療方式的臨床效果。總共有 51 處符合手術標準的骨內缺損，任意平均分配到以上三組，在術後一年收集臨床及再進入手術(reentry)資料，比較 Probing depth (PD)、Clinical attachment level (CAL)、gingival recession (GR)以及 Defect bone level (DBL)等數值。OFD、CS 及 CM 組在 PD、CAL 及 DBL 的表現分別為 PD：4.4±0.8、3.4±0.7、2.8±0.7mm (P<0.001)；CAL：6.9±0.9、5.8±1.0、5.5±1.0mm (P<0.001)；DBL：5.4±1.4、5.1±1.3、4.4±0.8mm (P<0.05)。結果顯示進行 GTR 治療的組別(CS、CM)在囊袋深度(PD)的下降及 CAL 與 DBL 的獲得皆優於 OFD 組，其中 CS 與 CM 兩組的臨床數據並無明顯差異，但 CM 組在牙齦萎縮量(GR)上略多於其他兩組(CM：2.7±1.0 vs. CS：2.4±0.8；OFD：2.5±0.8mm)(表五)。因此得知，無論採用何種材料，GTR 的臨床效果均優於 OFD，此結論與 Cortellini & Tonetti 的結果相符³，並且使用硫酸鈣可能可以減少術後牙齦萎縮的程度。

綜觀以上學者的研究，我們得知硫酸鈣在 GTR 的運用可以當作是骨移植材或是再生膜，並且與傳統的材料比較結果並不遜色。另外硫酸鈣還提供了其他優點。首先，由於硫酸鈣骨粉為醫療用熟石膏，因此調和後能夠貼合牙根表面的型態；硫酸鈣再生膜也可以良好貼附在骨粉及骨內缺損的表面，並且不需縫合，可降低手術操作時間。在 GTR 的治療中再生膜的暴露為常見的術後併發症²⁴，其伴隨而來的傷口感染是影響組織再生的重要因素，並且牙齦萎縮也造成美觀區的困擾，以硫酸鈣當作再生膜的術後暴露及感染現象較少，牙齦萎縮量也相對的較少¹⁹。

病例報告

病例一，患者何小姐經牙科診所醫師轉介至本院治療牙周病。患者本身有心臟移植病史，須長期服用抗排斥藥物。在第一階段牙周病治療後仍在上顎左側第二大臼齒的正頰側有 10 毫米的牙周探測深度，因此進入牙周病翻瓣手術。手術前一小時服用預防性抗生素 Amoxicillin 2 克。於上顎左側後牙區進行牙周翻瓣及骨移植手術(圖一)，上顎左側第二大臼齒頰側正中有垂直深度 6 毫米、水平深度 3 毫米，一級牙根分叉侵犯的三面骨內缺損，以刮骨器於頰側外生性骨疣取得適量自體骨填入骨內缺損，以調拌型硫酸鈣 (Merries UNI-OSTEO[®])當作再生膜覆蓋於自體骨上方後進行一級縫合。術後六個月臨床檢查顯示探測深度下降至 4 毫米且無明顯牙齦萎縮。

病例二，患者蔡先生就診時主訴刷牙時容易流血。經門診檢查後診斷為慢性牙周炎，在第一階段牙周病治療後，仍於上顎右側犬齒遠心側留有 12 毫米深的牙周囊袋並伴隨探測出血，因此進行牙周翻瓣合併引導組織再生手術(圖二)。術中可見在上顎右側犬齒遠心側有深度 7 毫米的三面骨內缺損，並且有 11 毫米深的臨床附連喪失，經徹底的清創後，以去礦化冷凍乾燥異體骨(LifeNet[®])充填於骨內缺損處，並覆蓋上調拌型硫酸鈣 (Merries UNI-OSTEO[®])。術後 6 個月回診的牙周囊袋探測深度皆在 4 毫米以下，並且從放射學檢查可見明顯的骨缺陷充填。

硫酸鈣使用心得：(1)使用方便：調拌後使用，不需剪裁；(2)須注意使用時的濃稠度：調拌型硫酸鈣骨粉依各家廠商設計不同而有不同的黏稠度，若要當作再生膜使用，建議使用濃稠度高者較易塑型及維持厚度，但若操作時間過長則硫酸鈣會硬化無法塑型；(3)空間維持不易：單獨使用時無法達到空間維持的效果，因此常需合併其它骨粉使用；(4)術後軟組織癒合：多數狀況良好，但受限於骨內缺損條件仍會有部分的牙齦萎縮現象，必須在手術前評估時與患者有良好的溝通討論，以避免術後醫療糾紛。

總結

對於牙周骨內缺損的研究至今仍沒有一種手術方式或是材料有絕對的治療優勢，患者的條件、骨內缺損的形態以及其它口內條件都會是影響療效的因素。使用的手術方式及材料都是用來輔助手術者達到理想目的，所以都有其優缺點及適用條件。因此考量(1)患者的條件、(2)臨床應用的難易度及(3)經濟效益等因素，適當的材料選擇是極為重要的，也期待未來能有更多的證據來支持硫酸鈣在牙科手術上的運用。

參考文獻

1. Bowers, G.M., *et al.* Histologic evaluation of new attachment apparatus formation in humans. Part III. *J Periodontol* **60**, 683-693 (1989).
2. Rosen, P.S., Reynolds, M.A. & Bowers, G.M. The treatment of intrabony defects with bone grafts. *Periodontol 2000* **22**, 88-103 (2000).
3. Cortellini, P. & Tonetti, M.S. Focus on intrabony defects: guided tissue regeneration. *Periodontol 2000* **22**, 104-132 (2000).

4. McClain, P.K. & Schallhorn, R.G. Focus on furcation defects--guided tissue regeneration in combination with bone grafting. *Periodontol 2000* **22**, 190-212 (2000).
5. Wang, H.L., *et al.* Periodontal regeneration. *J Periodontol* **76**, 1601-1622 (2005).
6. Laurell, L., Gottlow, J., Zybutz, M. & Persson, R. Treatment of intrabony defects by different surgical procedures. A literature review. *J Periodontol* **69**, 303-313 (1998).
7. Murphy, K.G. & Gunsolley, J.C. Guided tissue regeneration for the treatment of periodontal intrabony and furcation defects. A systematic review. *Ann Periodontol* **8**, 266-302 (2003).
8. Peltier, L.F., Bickel, E.Y., Lillo, R. & Thein, M.S. The use of plaster of paris to fill defects in bone. *Ann Surg* **146**, 61-69 (1957).
9. Sottosanti, J.S. Calcium sulfate-aided bone regeneration: a case report. *Periodontal Clin Investig* **17**, 10-15 (1995).
10. Orsini, G., *et al.* Bone-defect healing with calcium-sulfate particles and cement: an experimental study in rabbit. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater* **68**, 199-208 (2004).
11. al Ruhaimi, K.A. Effect of adding resorbable calcium sulfate to grafting materials on early bone regeneration in osseous defects in rabbits. *Int J Oral Maxillofac Implants* **15**, 859-864 (2000).
12. Guarnieri, R., Grassi, R., Ripari, M. & Pecora, G. Maxillary sinus augmentation using granular calcium sulfate (surgi-plaster sinus): radiographic and histologic study at 2 years. *Int J Periodontics Restorative Dent* **26**, 79-85 (2006).

13. Payne, J.M., Cobb, C.M., Rapley, J.W., Killoy, W.J. & Spencer, P. Migration of human gingival fibroblasts over guided tissue regeneration barrier materials. *J Periodontol* **67**, 236-244 (1996).
14. Thomas, M.V. & Puleo, D.A. Calcium sulfate: Properties and clinical applications. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater* **88**, 597-610 (2009).
15. Kim, C.K., *et al.* Periodontal repair in intrabony defects treated with a calcium sulfate implant and calcium sulfate barrier. *J Periodontol* **69**, 1317-1324 (1998).
16. Kim, C.K., *et al.* Effect of a calcium sulfate implant with calcium sulfate barrier on periodontal healing in 3-wall intrabony defects in dogs. *J Periodontol* **69**, 982-988 (1998).
17. Paolantonio, M., *et al.* Surgical treatment of periodontal intrabony defects with calcium sulfate implant and barrier versus collagen barrier or open flap debridement alone: a 12-month randomized controlled clinical trial. *J Periodontol* **79**, 1886-1893 (2008).
18. Rosen, P.S. & Reynolds, M.A. Polymer-assisted regenerative therapy: case reports of 22 consecutively treated periodontal defects with a novel combined surgical approach. *J Periodontol* **70**, 554-561 (1999).
19. Aichelmann-Reidy, M.E., Heath, C.D. & Reynolds, M.A. Clinical evaluation of calcium sulfate in combination with demineralized freeze-dried bone allograft for the treatment of human intraosseous defects. *J Periodontol* **75**, 340-347 (2004).
20. Scarano, A., *et al.* Maxillary sinus augmentation with different biomaterials: a comparative histologic and histomorphometric study in man. *Implant Dent* **15**, 197-207 (2006).

21. Vance, G.S., *et al.* Comparison of an allograft in an experimental putty carrier and a bovine-derived xenograft used in ridge preservation: a clinical and histologic study in humans. *Int J Oral Maxillofac Implants* **19**, 491-497 (2004).
22. Orsini, M., *et al.* Comparison of calcium sulfate and autogenous bone graft to bioabsorbable membranes plus autogenous bone graft in the treatment of intrabony periodontal defects: a split-mouth study. *J Periodontol* **72**, 296-302 (2001).
23. Orsini, M., Orsini, G., Benlloch, D., Aranda, J.J. & Sanz, M. Long-term clinical results on the use of bone-replacement grafts in the treatment of intrabony periodontal defects. Comparison of the use of autogenous bone graft plus calcium sulfate to autogenous bone graft covered with a bioabsorbable membrane. *J Periodontol* **79**, 1630-1637 (2008).
24. Sanz, M., *et al.* Treatment of intrabony defects with enamel matrix proteins or barrier membranes: Results from a multicenter practice-based clinical trial. *J Periodontol* **75**, 726-733 (2004).

表一、常見牙科用硫酸鈣產品及其特性

商品名稱	產品內容物	吸收時間	使用特性
CAPSET	Calcium Sulfate α -hemihydrate	4-6 weeks	與骨粉合併 使用
	Diluent solution		
Calmatrix	Calcium Sulfate α -hemihydrate	8-12 weeks	與骨粉合併 使用形成麵 糰狀產物
	Sodium Carboxymethylcellulose		
	Hydrating Solution		
Calforma	Calcium Sulfate α -hemihydrate	4-6 weeks	粉液調和後 塑形成膜狀 物
	Hydroxypropylmethylcellulose (HPMC)		
	Hydrating Solution		
Merries UNI-OSTEO	Calcium Sulfate α -hemihydrate	4-8 weeks	依比例粉液 混合
DentoGen	Calcium Sulfate α -hemihydrate	8-12 weeks	可調製成骨 充填物或再 生膜
	Regular set liquid		
	Fast set liquid		

表二、 硫酸鈣與在去礦化冷凍乾燥異體骨動物實驗中的比較 (1998 年 Kim¹⁶)

分組	缺陷高度(mean±SD) (毫米)	牙骨質再生(mean±SD) (毫米)	骨再生(mean±SD) (毫米)
去礦化冷凍乾燥異體骨	4.2±0.5	3.0±0.3	2.7±0.4
+硫酸鈣			
去礦化冷凍乾燥異體骨	4.3±0.7	3.1±0.4	2.7± 0.3
硫酸鈣	4.0±0.2,	2.5±0.4	1.8±0.5
牙齦翻瓣手術*	4.1±0.2	1.6±0.3	0.7±0.1

*在牙骨質再生與骨再生中，去礦化冷凍乾燥異體骨+ 硫酸鈣組、去礦化冷凍乾燥異體骨組及硫酸鈣組皆與牙齦翻瓣手術組有顯著差異(P<0.05)。

表三、 硫酸鈣加去礦化冷凍乾燥異體骨與牙齦翻瓣手術在臨床上的比較
(1998年 Kim¹⁵)

分組	牙周探測深度 下降 (mean±SD) (毫米)	臨床附連獲得 (mean±SD) (毫米)	探測骨量獲得 (mean±SD) (毫米)*
去礦化冷凍乾燥異體骨+硫酸鈣	4.3±0.5	2.9±0.8	2.9±1.4
牙齦翻瓣手術	3.0±1.3	1.7±1.5	1.2±1.2

*去礦化冷凍乾燥異體骨+硫酸鈣組在探測骨量獲得部份較牙齦翻瓣手術組多(P < 0.05)。

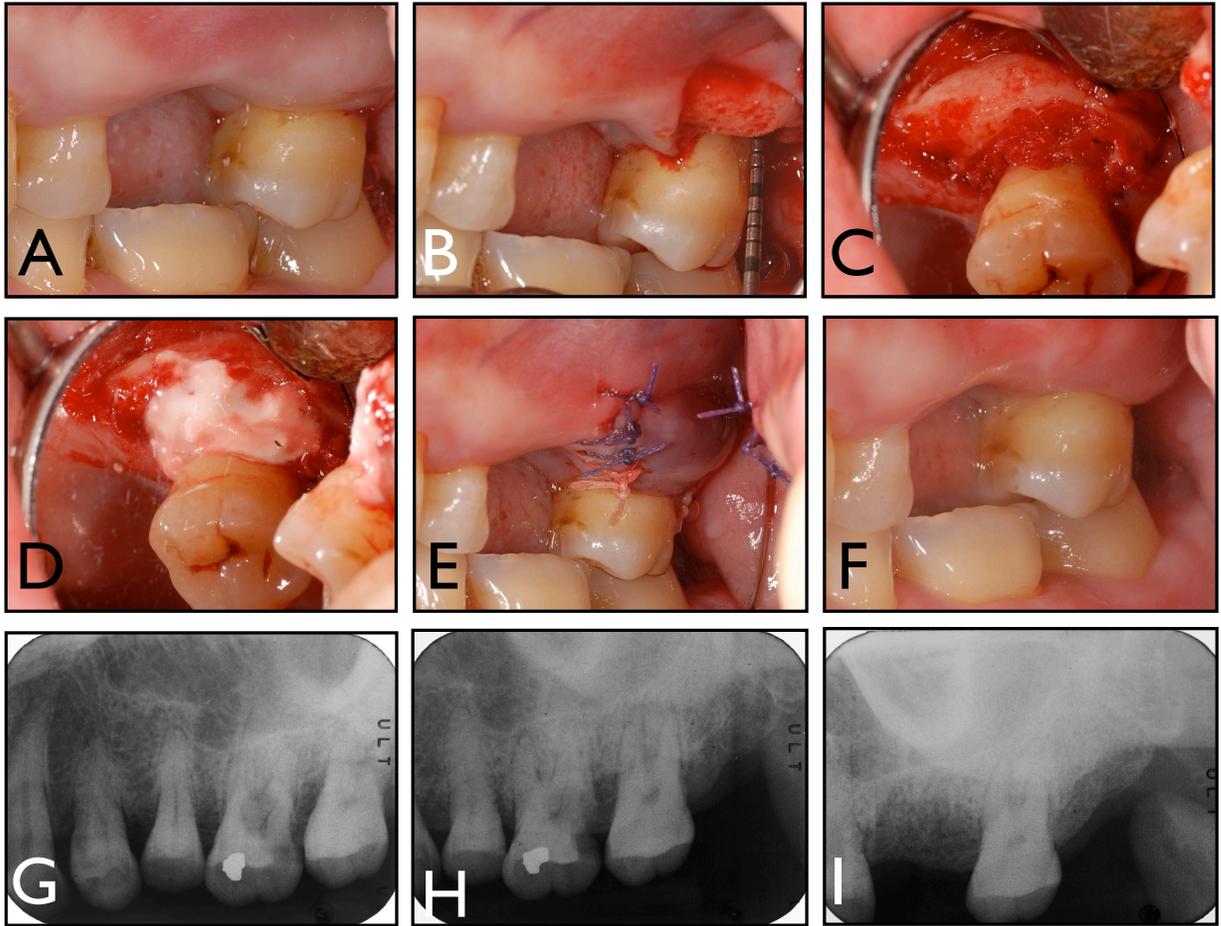
表四、自體骨+硫酸鈣再生膜與自體骨+可吸收性再生膜的比較

年代	組別	囊袋深度下降 (毫米)	臨床附連獲得 (毫米)
2001 年 Orsini ²²	自體骨+硫酸鈣再 生膜	4.42	3.58
	自體骨+可吸收性 再生膜	4.33	3.57
2008 年 Orsini ²³	自體骨+硫酸鈣再 生膜	4.2	2.4
	自體骨+可吸收性 再生膜	3.3	2.6

表五、硫酸鈣、膠原蛋白再生膜與翻瓣清創的臨床比較(2008 年 Paolantonio¹⁷)

組別	囊袋探測深度 (毫米) *	臨床附連程度 (毫米) †	牙齦萎縮 (毫米)	骨充填 (毫米) ‡
硫酸鈣	3.4±0.7	5.8±1.0	2.4±0.8	5.1±1.3
膠原蛋白再生 膜	2.8±0.7	5.5±1.0	2.7±1.0	4.4±0.8
翻瓣清創	4.4±0.8	6.9±0.9	2.5±0.8	5.4±1.4

*P<0.001 ; † P<0.001 ; ‡ P<0.0



圖一、病例一：使用自體骨加上硫酸鈣進行引導組織再生手術。A 圖為手術前狀況；B 圖顯示骨內缺損深度為 6 毫米，頰側根又有一級侵犯；C 圖顯示骨缺損處填入自外生性骨疣取得的自體骨骨屑；D 圖為自體骨上覆蓋調拌後的硫酸鈣當作再生膜；E 圖為術後一級縫合；F 圖為六個月後之頰側觀；G、H 圖為術前的放射學影像；I 圖為術後六個月的放射學影像。

圖二、病例二：使用去礦化冷凍乾燥異體骨及調拌型硫酸鈣進行引導組織再生手術。A 圖為頰側骨缺損型態；B 圖為顎側骨缺損型態；C 圖為術前放射學影像；D 圖為頰側骨充填並以硫酸鈣覆蓋；E 圖為舌側觀；F 圖為術後六個月放射學影像。

