

エビデンスに基づいた欠損部顎堤の保存・再建のストラテジー

正木千尋

Evidenced-based strategies for alveolar ridge reconstruction and preservation

Chihiro Masaki, DDS, PhD

抄 録

前歯部のインプラント治療を行う場合，ソケットプリザベーションやインプラントの即時・早期埋入などの術式を選択することが推奨されているが，抜歯後の顎堤変化は個人差が大きく，その有効性についてはいまだ不明な点が多い．また，審美的補綴治療を実現するためには，硬組織や軟組織の再建が必要となることが多いものの，どの症例にどのような術式を選択すべきか，またどのような材料を選択すべきかなど，基準が明確でないのが現状である．本稿では，それぞれの術式が有効なものなのかを考察するとともに，適応基準などについてエビデンスを紐解きながら考えてみたい．

キーワード

ソケットプリザベーション，即時埋入，早期埋入，骨造成，結合組織移植

1. 緒 言

インプラント治療の成功には単にオッセオインテグレーションを獲得することだけでなく，高い審美性や機能的，清掃性などを兼ね備えた長期的に安定した補綴装置を装着することが求められる．そのような審美的補綴治療を実現するためには，2 mm 以上の幅の唇側骨および十分な歯肉の厚みが必要とされているが，抜歯後の顎堤変化により，硬組織および軟組織ともに量が不足している症例が多く，その対応を求められることが多い．

一方，抜歯後の骨吸収を最小限に抑えるためソケットプリザベーションやインプラントの抜歯即時・早期埋入などが推奨されているものの，術式の有効性に統一の見解はみられない．また，顎骨再建に関しては垂直的および水平的な骨造生法として自家骨によるブロック骨移植や骨再生誘導法（GBR 法），仮骨延長法などが応用されているが，外科的侵襲が大きく，感染などの合併症が起こる可能性を考えると，どのような症例にも有効とは言い難い．さらに，軟組織に対して

は遊離歯肉移植術（FGG）や結合組織移植術（CTG）による軟組織増大を併用することにより，長期的にも安定した結果が期待されるが，患者負担や患者満足度を考えるとすべての症例に応用することは難しく，オーバートリートメントとならないよう，症例選択の基準を設けることが望まれる．本稿では各術式の有効性や適応症についてエビデンスを提示しながら考えてみたい．

2. 抜歯後の顎堤変化について

審美領域でのインプラント治療を成功に導くためには，抜歯後の顎堤変化を十分理解しておく必要がある．抜歯後の骨吸収に関しては Lindhe らのグループがビーグル犬を用いた下顎小白歯部における実験的研究において，抜歯後 8 週間の抜歯窩の唇側骨の変化を観察し，唇側中央において約 2.2 mm の垂直的骨吸収が起こることを明らかにした¹⁾．その後，ヒトにおける研究も盛んに進められ，Tan らはヒトにおける抜歯後の顎堤変化についてのシステムティックレビューの中で，抜歯後 6 カ月における水平的な骨吸収量が

平均 3.79 mm である一方、垂直的な骨吸収量は平均 1.24 mm であり、また骨吸収の割合も水平的には 29-63% であるのに対し、垂直的には 11-22% 程度しか吸収しないことを報告した²⁾。また、抜歯後の骨吸収に影響を及ぼす要因としては抜歯時にフラップを開くこと、抜歯をする歯の本数、喫煙や抜歯後の義歯装着の有無などが挙げられた。一方、審美領域において 1 本のみ抜歯した場合の 3 次元的な顎堤変化を CBCT により検討した研究では、抜歯後 8 週において唇側中央部での垂直的骨吸収が平均 5.2 mm (48.3%) であったのに対し、水平的骨吸収は平均 0.3 mm (3.8%) であり、垂直的骨吸収の方が大きい傾向を示した。また、唇側骨の厚みが 1 mm 以上と厚い場合は垂直的骨吸収が平均 1.1 mm と少なかったのに対し、唇側骨壁が 1 mm 以下と薄い場合は約 7.5 mm の吸収が起こることが示された³⁾。すなわち、唇側骨の厚みが 1 mm 以下の場合にはイヌの実験で報告された骨吸収量の約 3.5 倍も大きな吸収が起こる可能性が示された。一方、審美部位での唇側骨の厚みに関しては、125 名の被験者の上顎前歯部における CEJ より 4 mm 根尖側部位の唇側骨の厚みを CBCT により検討した研究において、中切歯が平均 0.47 mm、側切歯が平均 0.54 mm、犬歯が平均 0.45 mm、第一小臼歯が平均 0.73 mm であり、すべての部位において平均 1 mm 以下という結果であった。唇側骨の厚みが 1 mm 以上あった割合は中切歯で 4.6%、側切歯で 11.5%、犬歯で 8.6%、第一小臼歯で 27.5% であり、最も唇側骨が厚かった第一小臼歯においても約 1/4 程度の被験者しか 1 mm 以上の唇側骨はみられなかった⁴⁾。これらの結果から、上顎前歯部のような審美領域では、唇側骨が薄く、そのほとんどが層板骨で構成されているため、抜歯後の垂直的骨吸収がより重度であることが示唆された。そのため、審美領域におけるインプラント治療を成功させるには少しでも顎堤の吸収を抑えるため、ソケットプリザベーションや即時・早期埋入、さらには硬組織や軟組織の再建などを考慮する必要がある。

3. 抜歯後の顎堤保存について

近年、抜歯後の骨吸収を最小限に防ぐため、さまざまなソケットプリザベーションの方法が紹介されてきた。使用する材料としては自家骨、同種骨、異種骨および人工骨などが紹介され、またメンブレンのみの場合、吸収性のものと非吸収性のもの、またメンブレンと移植材料の併用などが報告されてきた。Nevins らは上顎前歯部の抜歯窩において脱蛋白牛骨ミネラ

ルを用いたソケットプリザベーションにより歯槽堤の頬側骨壁の吸収が抑えられることを報告し⁵⁾、また Araújo らは Bio-Oss[®] Collagen を新鮮抜歯窩に挿入し、その後口蓋粘膜を用いた軟組織移植によってカバーした顎堤保存の臨床結果を報告した。その中では血餅のみのコントロール群では横断面における骨面積が約 25% 減少したのに対し、Bio-Oss[®] Collagen 群では 3% の減少しかみられず、有意に顎堤を保存できる可能性が示唆された⁶⁾。Avila-Ortiz らによるソケットプリザベーションの効果についてのシステムティックレビューによると、頬舌的な骨幅の変化が平均 1.89 mm、頬側および舌側中央における垂直的変化が平均 2.07 mm と 1.18 mm であり、ソケットプリザベーションは抜歯後の水平的、垂直的骨吸収を抑制するのに効果的である可能性が示唆された⁷⁾。また、抜歯後の吸収抑制に効果的な因子として、フラップを開かないこと、メンブレンを使用すること、さらに異種骨や人工骨を用いることなどが挙げられた。しかしながら、ソケットプリザベーションを行ったとしても、骨吸収を完全に防ぐことはできず、またその効果には差があり、局所的・全身的な要因に関してはいまだ不明な点が多いのが現状である。また、ソケットプリザベーション後の骨質変化に関するシステムティックレビューでは、使用材料が自家骨やバイオガラスの場合、6 カ月後の移植材の残存顆粒は 0-5% であったのに対し、ハイドロキシアパタイトや Bio-Oss などの異種骨の場合、6 カ月後でも 15-36% 顆粒が残存すると報告している⁸⁾。Bio-Oss などの異種骨は骨と一体化するが吸収されないため、骨量を維持することが可能である⁹⁾。そのため抜歯後、ブリッジのポンティック部の顎堤になる場合は良いが、インプラントを予定する場合は埋入時期など注意が必要である。

4. 即時埋入および早期埋入について

抜歯後 2~3 カ月の治癒を待ってからインプラントを埋入するのが従来プロトコルであるが、抜歯窩の治癒を待てば待つほど治療期間が長くなり、さらに欠損部顎堤の吸収が起きるため、審美的な観点からも抜歯後の即時埋入や早期埋入が有利とされている。しかし、Araújo らはイヌを用いた動物実験において、新鮮抜歯窩にインプラント埋入を行ったとしても抜歯窩の骨壁に生じる骨のリモデリングを防げないことを明らかにした¹⁰⁾。その後、即時埋入に関するさまざまな臨床研究が報告され¹¹⁻¹³⁾、即時埋入を行っても骨吸収を完全に防ぐことはできないことが多くの論文で示されてきた (図 1, 2)。Lee らによるインプラント即

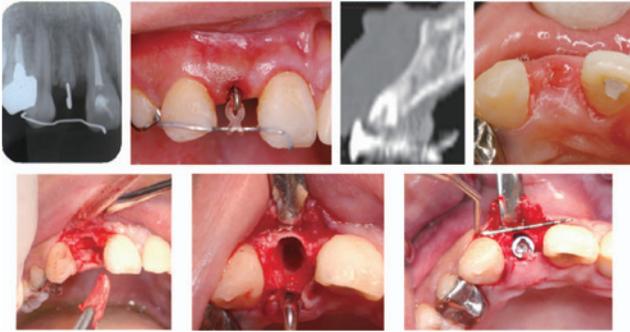


図1 上顎前歯単独欠損に対し抜歯即時埋入を行った症例



図2 唇側骨が完全に消失し、インプラントのスレッドが露出したため、人工骨にて唇側のリカバリーを行った

時埋入後の骨幅の変化に関するシステマティックレビューでは、即時埋入後4-12カ月での頬側骨の吸収量は水平的に平均1.07 mm、垂直的に平均0.78 mm、また口蓋側の骨吸収量は水平的に平均0.62 mm、垂直的に平均0.50 mmであった。またメタ分析の結果、唇側骨吸収に影響を与える要因は抜歯後の唇側骨の厚みのみであった。さらに、即時埋入を行う部位の唇側骨の厚みが薄い場合、唇側骨が厚い場合と比較して垂直的な骨吸収が大きいことが示された¹⁴⁾。唇側骨が薄く垂直的な骨吸収が生じた場合、たとえ水平的な骨吸収が少なくとも臨床的には審美的問題が引き起こされるため注意が必要である。またChenらは上顎前歯部における即時埋入の審美的結果を検討したところ、インプラントの埋入から1-3年後において、頬側中央における1 mm以上の歯肉退縮が平均26% (9-41%)に発生することを報告した。また、骨移植を伴う即時埋入の36-57%はCBCTにて唇側骨を確認できず、歯肉退縮が大きいこと、さらにGBRを同時に行った即時埋入ではメンブレンの裂開・露出が発生する可能性が高いことが示された¹⁵⁾。彼らは即時埋入に関する審美的結果の長期安定には唇側骨の厚みや唇側歯槽頂の位置が重要な因子

であると提言している。一方、Sanzらの早期埋入に関するシステマティックレビューによると、早期埋入は待時埋入と比較して軟組織・硬組織の保存に有効であり、骨の高さおよび幅の減少率はそれぞれ13.11%と19.85%であったとしている。また、インプラントの生存率に関しては待時埋入と比較して有意な差を認めなかった¹⁶⁾。これまで即時埋入と早期埋入、両者とも高い成功率が多く報告されているが、特に即時埋入では歯肉退縮のリスクが高いため、審美領域では喫煙、1 mm以下の薄い唇側骨、歯肉のバイオタイプ、唇側寄りのインプラントポジションなどに注意が必要である^{12,16)}。臼歯部においても即時埋入の成功率は高く、合併症も少ないが抜歯窩の大きさによっては軟組織および硬組織の造成が必要になることが多い。小白歯部では唇側骨が厚い確率が高く、審美的要求も前歯部ほど高くないので即時埋入と早期埋入どちらも推奨されるが、審美的要求の高い前歯部では早期埋入の方が安全であると言わざるを得ない。

5. インプラント治療における硬組織の再建について

インプラント治療における顎堤造成法として、自家骨によるブロック骨移植(図3~6)やGBR法、上顎洞底挙上術や垂直および水平的歯槽骨造成法、仮骨延長法などこれまでさまざまな方法が報告されてきた。GBR法にはe-PTFEやチタンメッシュなどの非吸収性メンブレンや、合成高分子系、乳酸/グリコール酸、コラーゲンなどの吸収性メンブレンが紹介されてきた。骨造成におけるバリアメンブレンの効果に関するシステマティックレビュー¹⁷⁾によると、メンブレンの使用により垂直的な骨造成量は平均0.32 mm増加し、さらに動物実験およびヒト臨床試験どちらも術後感染、創部裂開、メンブレンや移植材の露出のリスクが増加することはなかったとしている。人工骨(BSM)と自家骨(AB)を比較したシステマティックレビュー¹⁸⁾によると、上顎洞底挙上術に関しては、BSMのみ、BSMとABの混合、ABのみを比較した場合、インプラントの平均生存率はそれぞれ98.6%、88.6%および97.4%であり、ABと比較しBSMを使用したほうがインプラントの生存率が高い傾向が示されたが、統計学的に有意な差はみられなかった。垂直および水平的歯槽骨造成法に関しては、BSMのみ、BSMとABの混合、ABのみを比較するとインプラントの平均生存率はそれぞれ97.4%、100%および98.6%であり、BSMとABの間で有意な差がみられた。また、このトピックに関するコクランレビュー¹⁹⁾



図3 右上2番の骨量が少なく早期埋入ができない症例

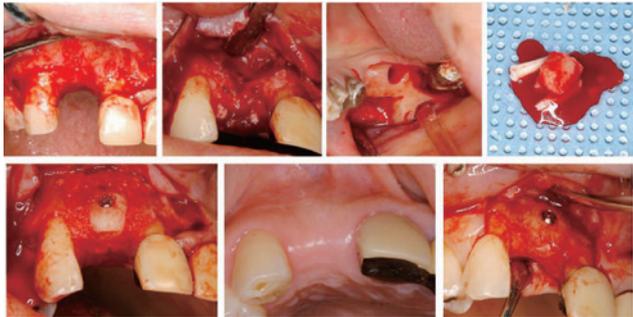


図4 Ramusからのブロック骨採取を行い、スクリューにて固定した

では、種々の方法により水平的骨造生が可能であるが、それぞれの材料による臨床的結果に有意差はみられなかったと結論付けている。ただし、Bio-Ossで骨造成した場合は自家骨と比較し、治癒期間が3カ月長く、若干インプラント失敗のリスクが上昇する傾向が示された。さらに、仮骨延長法はGBRや自家骨グラフトよりもコストがかかるものの、治療期間を短縮できる可能性があり、特に垂直的造成には有効であることが示された。しかしながら、ナイフエッジ状の骨幅が薄い症例に適用することは難しいことが問題として挙げられる。いずれにしても垂直的骨造成は偶発症の発生率が高く(20-60%)²⁰⁾、さらに、垂直的骨造成後に長いインプラントを埋入した群と骨造成なしでショートインプラントを埋入した群の比較では、インプラントの失敗のオッズ比が5.74、偶発症の発生のオッズ比が4.97と有意に高い値を示した¹⁹⁾ことから、垂直的骨造成法を適用するか否かを定める際、得られる結果に対するベネフィットとリスクを術者と患者の間で注意深く共有すべきである。

6. インプラント治療における結合組織移植の有効性について

インプラント周囲に対するCTGの効果に関しては、

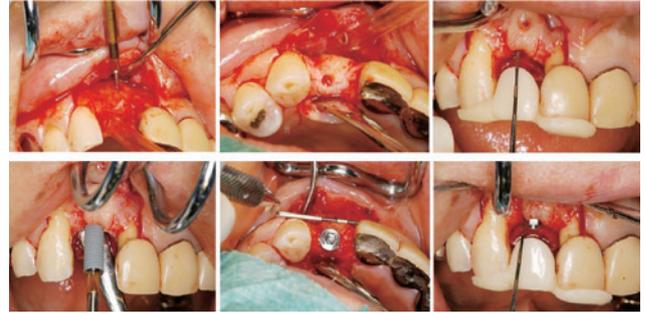


図5 骨移植から6カ月後にインプラント埋入を行った



図6 最終上部構造装着後の口腔内写真およびデンタルX線写真

3年の後ろ向き研究により、CTGから3年後に粘膜の厚みが平均1.4 mm程度増加するとの報告²¹⁾や、小白歯および大白歯部におけるランダム化比較試験により、補綴後1年後には1.3 mm粘膜の厚みが増加し、さらにpink aesthetic scoreが有意に高い値を示すとの報告²²⁾がある。さらに、1年の前向きコホート研究の中で骨およびCTG後のインプラント周囲組織の厚みや安定性を検討したところ、術前から補綴装置装着直後までの間で平均1.3 mm増加し、また、補綴後1年の間で唇側の厚みの減少は平均0.04 mmしかなく、歯肉退縮は約0.2 mmのみであった²³⁾。一方、インプラント即時埋入に対するCTGの有効性も報告されている。Yoshinoらはインプラント即時埋入と同時に結合組織移植を行った群(CTG群)と行わなかった群(コントロール群)を比較したところ、手術から1年経過後において、CTG群では歯肉退縮が平均0.25 mmであったのに対し、コントロール群では0.7 mmと有意に高い値を示し、インプラント即時埋入においてもCTGが歯肉退縮を抑えるために有効であったと報告している²⁴⁾。これらの知見からインプラント周囲の唇側の歯肉レベルを維持するためには天然歯周囲と同様、CTGが有効である可能性が示唆された。

結合組織の採取部位としては口蓋を選択することが

多いが、口蓋部の解剖を良く理解しておく必要がある。口蓋側歯肉縁から大口蓋動脈の主枝までの距離は犬歯部で 12 mm、第二大臼歯の口蓋側中央部で 14 mm と言われている²⁵⁾。また大口蓋孔が第二、第三大臼歯の根尖相当部に存在すること、口蓋粘膜は小白歯部が最も厚く、第一大臼歯相当部で薄くなり、また根尖方向に向かって厚みを増すことが報告されている²⁶⁾。そのため、基本的には犬歯から第一大臼歯の近心の間で上顎臼歯部の CEJ から 10 mm 以上深く切開をしないよう注意する必要がある。また採取部位として口蓋だけでなく、上顎結節部が使われているが、臼後結節から移植された結合組織は最初の数カ月は安定しているものの、パッチ状の歯肉の過形成 (hyperplastic response) が生じることがある²⁷⁾ ので注意が必要である。

一方、自家移植を行う場合、侵襲が大きくなり合併症のリスクもあるため、近年、代用移植材が紹介されている。インプラント周囲の角化粘膜の増生に対するブタ由来コラーゲンマトリックス (Mucograft[®]) の効果を検討したランダム化前向き臨床研究では、Mucograft 群と CTG 群の両群とも同様の審美的結果が得られ、角化歯肉幅の増加量もそれぞれ約 2.3 mm とほぼ同じ結果であった。また CTG 群と比較して有意な差はなかったものの、Mucograft[®] 群の患者では痛みや不快感が少なく、手術時間が短かった²⁸⁾。今後、患者の負担軽減のため、結合組織の代わりにコラーゲンマトリックスなどの代用移植材を使用することも考慮すべきであろう。

7. 結 論

審美的インプラント治療を実現するためには、抜歯後の顎堤変化を理解するだけでなく、ソケットプリザベーションやインプラントの即時・早期埋入により抜歯後の骨吸収を最小限にすることが重要である。また硬組織の再建においては、使用する移植材や術式の選択を適切に行い、さらにインプラントの長期的な安定のために十分な軟組織の厚みを確保することが望まれる。しかし、いずれの術式に関してもその有効性を比較するだけでなく、患者の負担や満足度を考慮し、オーバートリートメントとならないよう、適応症の選択には十分注意を払うべきである。尚、本稿の一部は『Journal of Prosthodontic Research』に投稿済みである。

References

1. Araújo MG, Lindhe J. Dimensional ridge alterations

following tooth extraction. An experimental study in the dog. *J Clin Periodontol* 2005; 32: 212-218.

2. Tan WL, Wong TL, Wong MC, Lang NP. A systematic review of post-extraction alveolar hard and soft tissue dimensional changes in humans. *Clin Oral Implants Res* 2012; 23 Suppl 5: 1-21.
3. Chappuis V, Engel O, Reyes M, Shahim K, Nolte LP, Buser D. Ridge alterations post-extraction in the esthetic zone: a 3D analysis with CBCT. *J Dent Res* 2013; 92: 195S-201S.
4. Braut V, Bornstein MM, Belser U, Buser D. Thickness of the anterior maxillary facial bone wall- a retrospective radiographic study using cone beam computed tomography. *Int J Periodontics Restorative Dent* 2011; 31: 125-131.
5. Nevins M, Camelo M, De Paoli S, Friedland B, Schenk RK, Parma-Benfenati S et al. A study of the fate of the buccal wall of extraction sockets of teeth with prominent roots. *Int J Periodontics Restorative Dent* 2006; 26: 19-29.
6. Araújo MG, da Silva JC, de Mendonca AF, Lindhe J. Ridge alterations following grafting of fresh extraction sockets in man. A randomized clinical trial. *Clin Oral Implants Res* 2015; 26: 407-412.
7. Avila-Ortiz G, Elangovan S, Kramer KW, Blanchette D, Dawson DV. Effect of alveolar ridge preservation after tooth extraction: a systematic review and meta-analysis. *J Dent Res* 2014; 93: 950-958.
8. Chan HL, Lin GH, Fu JH, Wang HL. Alterations in bone quality after socket preservation with grafting materials: a systematic review. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2013; 28: 710-720.
9. Gholami GA, Najafi B, Mashhadiabbas F, Goetz W, Najafi S. Clinical, histologic and histomorphometric evaluation of socket preservation using a synthetic nanocrystalline hydroxyapatite in comparison with a bovine xenograft: a randomized clinical trial. *Clin Oral Implants Res* 2012; 23: 1198-1204.
10. Araújo MG, Sukekava F, Wennström JL, Lindhe J. Ridge alterations following implant placement in fresh extraction sockets: an experimental study in the dog. *J Clin Periodontol* 2005; 32: 645-652.
11. Esposito M, Grusovin MG, Polyzos IP, Felice P, Worthington HV. Timing of implant placement after tooth extraction: immediate, immediate-delayed or delayed implants? A Cochrane systematic review. *Eur J Oral Implantol* 2010; 3: 189-205.
12. Lang NP, Pun L, Lau KY, Li KY, Wong MC. A systematic review on survival and success rates of implants placed immediately into fresh extraction sockets after at least 1 year. *Clin Oral Implants Res* 2012; 23 Suppl 5: 39-66.
13. Schropp L, Isidor F. Papilla dimension and soft tissue level after early vs. delayed placement of single-tooth implants: 10 year results from a randomized controlled clinical trial. *Clin Oral Implants Res* 2015; 26: 278-286.

14. Lee CT, Chiu TS, Chuang SK, Tarnow D, Stoupe J. Alterations of the bone dimension following immediate implant placement into extraction socket: systematic review and meta-analysis. *J Clin Periodontol* 2014; 41: 914-926.
15. Chen ST, Buser D. Esthetic outcomes following immediate and early implant placement in the anterior maxilla-a systematic review. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2014; 29 Suppl: 186-215.
16. Sanz I, Garcia-Gargallo M, Herrera D, Martin C, Figuero E, Sanz M. Surgical protocols for early implant placement in post-extraction sockets; a systematic review. *Clin Oral Implants Res* 2012; 23 Suppl 5: 67-79.
17. Khojasteh A, Soheilifar S, Mohajerani H, Nowzari H. The effectiveness of barrier membranes on bone regeneration in localized bony defects: a systematic review. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2013; 28: 1076-1089.
18. Al-Nawas B, Schiegnitz E. Augmentation procedures using bone substitute materials or autogenous bone - a systematic review and meta-analysis. *Eur J Oral Implantol* 2014; 7 Suppl 2: S219-234.
19. Esposito M, Grusovin MG, Felice P, Karatzopoulos G, Worthington HV, Coulthard P. The efficacy of horizontal and vertical bone augmentation procedures for dental implants - a Cochrane systematic review. *Eur J Oral Implantol* 2009; 2: 167-184.
20. Felice P, Marchetti C, Iezzi G, Piattelli A, Worthington H, Pellegrino G et al. Vertical ridge augmentation of the atrophic posterior mandible with interpositional bloc grafts: bone from the iliac crest vs. bovine anorganic bone. Clinical and histological results up to one year after loading from a randomized-controlled clinical trial. *Clin Oral Implants Res* 2009; 20: 1386-1393.
21. Speroni S, Cicciu M, Maridati P, Grossi GB, Maiorana C. Clinical investigation of mucosal thickness stability after soft tissue grafting around implants: a 3-year retrospective study. *Indian J Dent Res* 2010; 21: 474-479.
22. Wiesner G, Esposito M, Worthington H, Schlee M. Connective tissue grafts for thickening peri-implant tissues at implant placement. One-year results from an explanatory split-mouth randomised controlled clinical trial. *Eur J Oral Implantol* 2010; 3: 27-35.
23. Schneider D, Grunder U, Ender A, Hämmerle CH, Jung RE. Volume gain and stability of peri-implant tissue following bone and soft tissue augmentation: 1-year results from a prospective cohort study. *Clin Oral Implants Res* 2011; 22: 28-37.
24. Yoshino S, Kan JY, Rungcharassaeng K, Roe P, Lozada JL. Effects of connective tissue grafting on the facial gingival level following single immediate implant placement and provisionalization in the esthetic zone: a 1-year randomized controlled prospective study. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2014; 29: 432-440.
25. Monnet-Corti V, Santini A, Glise JM, Fouque-Deruelle C, Dillier FL, Liébart MF et al. Connective tissue graft for gingival recession treatment: assessment of the maximum graft dimensions at the palatal vault as a donor site. *J Periodontol* 2006; 77: 899-902.
26. Studer SP, Allen EP, Rees TC, Kouba A. The thickness of masticatory mucosa in the human hard palate and tuberosity as potential donor sites for ridge augmentation procedures. *J Periodontol* 1997; 68: 145-151.
27. Dellavia C, Ricci G, Pettinari L, Allievi C, Grizzi F, Gagliano N. Human palatal and tuberosity mucosa as donor sites for ridge augmentation. *Int J Periodontics Restorative Dent* 2014; 34: 179-186.
28. Lorenzo R, Garcia V, Orsini M, Martin C, Sanz M. Clinical efficacy of a xenogeneic collagen matrix in augmenting keratinized mucosa around implants: a randomized controlled prospective clinical trial. *Clin Oral Implants Res* 2012; 3: 316-324.

著者連絡先：正木 千尋
〒 803-8580
福岡県北九州市小倉北区真鶴 2 丁目 6-1
Tel: 093-582-1131
Fax: 093-592-3230
E-mail: masaki@kyu-dent.ac.jp