

—原著—

EMDOGAIN®の歯周骨内欠損に及ぼす臨床効果

: 6か月予後

奥田 一博, 百瀬 学, 宮崎 朗, 村田 雅史,  
横山 茂, 米澤 由香里, 吉江 弘正

新潟大学歯学部歯科保存学第二講座  
(主任: 吉江弘正教授)

Clinical evaluation of EMDOGAIN® treatment in periodontal  
infrabony defects: 6-month results

Kazuhiro Okuda, Manabu Momose, Akira Miyazaki, Masashi Murata,  
Shigeru Yokoyama, Yukari Yonezawa, Hiromasa Yoshie

*Department of Periodontology, Faculty of Dentistry, Niigata University*  
(Chief: Hiromasa Yoshie)

平成12年4月24日受付 6月1日受理

Key words : Periodontal tissue regeneration (歯周組織再生), EMDOGAIN® (エムドゲイン), Enamel matrix derivative (エナメル基質由来タンパク), Clinical trials (臨床研究), A randomized double-blind placebo-controlled split-mouth study (無作為割付二重盲検偽薬対照口腔内分割実験系)

**Abstract**

There is limited information available from clinical trials regarding the performance of enamel matrix derivative (EMD); EMDOGAIN® in the treatment of periodontal infrabony defects. This randomized, double-blind, placebo-controlled, split-mouth study was designed to compare the clinical and radiographical effects of EMD treatment to that of placebo-controlled treatment for infrabony defects.

Sixteen patients were included in this clinical trial, each of whom had one or two pairs of infrabony defects located contralaterally in the same arch. Thirty-six infrabony defects were randomly assigned treatment with flap surgery plus EMD or flap surgery plus placebo. At baseline and at the 6 month follow-up evaluation visit, clinical and radiographic measurements were determined. Data were statistically analyzed using the Wilcoxon-signed ranks test ( $\alpha=0.05$ ).

At the 6 month evaluation visit, bleeding on probing for the EMD group was less  $0.11 \pm 0.32$ , compared to the placebo group,  $0.72 \pm 0.46$  ( $p < 0.01$ ). Pocket probing depth reduction was greater in the EMD group ( $2.83 \pm 1.17$ mm) compared to the placebo group ( $1.94 \pm 0.73$ mm) ( $p < 0.05$ ). Mean values for clinical attachment gain in the EMD and the placebo groups were  $1.50 \pm 0.99$ mm and  $0.61 \pm 0.70$ mm, respectively ( $p < 0.05$ ). Radiographic bone density gain was greater in the EMD ( $11.4 \pm 12.9\%$ ) compared to the placebo group ( $-2.29 \pm 13.5\%$ ) ( $p < 0.01$ ).

Treatment with flap surgery and EMD, compared to flap surgery with placebo, produced a significantly more favorable clinical improvement in infrabony periodontal defects.

抄録: エナメル基質由来タンパク (EMD) で構成される EMDOGAIN® (BIORA AB, Sweden) の歯周骨内欠損に対する臨床効果を split-mouth design および二重盲検法により検討した。成人性歯周炎と診断され歯周基本治療後に同一顎の適切に離れた同名歯歯間部に 6mm 以上の歯周ポケット深さ (PPD) とアタッチメントロス (CAL) を有し、かつ X線写真で骨内欠損が認められた 16 名 18 対を対象とした。両部位に対して全層歯肉弁を形成・剥離し、病巣部搔爬完了後に

歯根面を36%正リン酸で15秒間エッチングを行い、EMD投与群およびplacebo投与群を無作為に割り付けた。術後6か月目に臨床評価、X線評価を行った。

Bleeding on probingはEMD群がplacebo群と比較して有意に低かった。PPD減少量およびCAL獲得量はEMD群で有意に優れていた( $\Delta$ PPD: EMD群: $2.83 \pm 1.17$ mm vs placebo群: $1.94 \pm 0.73$ mm,  $p < 0.05$ ,  $\Delta$ CAL: EMD群: $1.50 \pm 0.99$ mm vs placebo群: $0.61 \pm 0.70$ mm,  $p < 0.05$ )。骨密度変化率( $\Delta$ RBD)についてはEMD群で $11.4 \pm 12.9\%$ , placebo群で $-2.29 \pm 13.5\%$ ,  $p < 0.01$ であった。以上よりEMDOGAIN<sup>®</sup>は術後6か月時点で、臨床的に有効に作用した。

## 緒 言

歯周組織再生治療の究極の目標は感染の結果失われた歯根膜、セメント質、歯槽骨を含む歯周支持組織の再生、再建にある<sup>1,3)</sup>。この目標を達成するために遮断膜を用いて上皮の下方増殖を抑制し、歯根表面に歯周組織再生能力を有する前駆細胞を再配列させ、歯根膜、セメント質、歯槽骨、および歯肉結合組織、歯肉上皮の再生を期待する方法が組織再生誘導法(GTR法)である<sup>4,5)</sup>。しかし、GTR法により再生された組織所見からは、しばしば再生されたセメント質と歯根象牙質との間に間隙が生じていることが指摘された<sup>6)</sup>。これよりこの方法で再生したセメント質と象牙質との付着は本来の正常組織における付着に比べて脆弱であることが懸念された<sup>7)</sup>。

近年、エナメル基質由来タンパクは、歯周組織再生治療の新しい方法としてEMDOGAIN<sup>®</sup>という商標で臨床場面へ紹介された<sup>8)</sup>。このエナメル基質由来タンパク(EMD)は幼若ブタの歯胚から抽出され、主要なタンパクはアメロジェニンであり、その他発生期の関連タンパクを含む<sup>8-10)</sup>。

これらのタンパクは無細胞セメント質、歯根膜、歯槽骨の発生に重要な働きを示す可能性があることが指摘されている<sup>8-10)</sup>。またこれらのタンパクは進化の過程で基本的に不変で、ブタとヒトの間で非常に高い相同性があることが明らかにされている<sup>8-10)</sup>。さらに、EMDの臨床効果と安全性に関しては、動物とヒトの実験的歯槽骨欠損に対する基礎的知見およびスウェーデンで行われた反復投与を伴うオープン多施設臨床試験の結果で示されている<sup>11-13)</sup>。

EMDを用いた処置後の組織学的観察からは、コラーゲン線維の埋入を伴った無細胞セメント質の新生と歯槽骨の新生という所見が得られていることから、単なる修復(repair)ではなく従来法と比較して、より再生(regeneration)に近い結果が得られることが示唆されている<sup>13,14)</sup>。

しかしながら、これまでヒトの歯周骨内欠損歯の治療にEMDを応用した際に、その効果を科学的根拠に基づいて正当に評価した報告は少ない<sup>12,13,15,16)</sup>。

そこで本研究の目的は同一人の口腔内を分割し無作為

に試験部位と対照部位を割り付け、かつ術者および評価者を別に置くことによる二重盲検法を取り入れた実験系を組み、EMDとplaceboの6か月予後における臨床指標およびレントゲン写真による治療効果を比較検討した。

## 対象および方法

### 1. 被験者と被験部位

歯周治療を希望して新潟大学歯学部附属病院保存科を来院し、中等度から高度の成人性歯周炎と診断された患者16名(男性8名、女性8名、平均年齢 $56 \pm 11$ 歳)を被験者とした。あらかじめ、患者には本研究の主旨を口頭および文書で説明し書面にて同意を得た。また本試験研究の内容、計画については新潟大学歯学部附属病院薬事委員会において承認を受けた。

被験者および被験部位の選択基準は1)非喫煙者で全身疾患およびアレルギー疾患の既往が無いこと2)過去6か月以内に抗生物質の使用が無いこと3)過去2年以内に歯周治療を受けていないこと4)同一顎の適切に離れた歯間部に6mm以上のpocket probing depth(PPD)およびclinical attachment level(CAL)を有し、かつ、X線写真で骨欠損の深さが4mm以上と予想される1対2部位および2対4部位を有すること5)被験歯頬側の角化歯肉が2mm以上存在することとした。歯周手術前に全ての患者に対して歯周基本治療が行われた。すなわち、改良型O'Leary plaque score<sup>17)</sup>で10%以下になるまで繰り返し厳密なるプラークコントロールを行った。次に浸潤麻酔下にてスケーリング、ルートプレーニングを行い、必要であれば咬合調整を行った。歯周基本治療後6週目に再評価を行って歯周手術の必要性を最終決定した。

### 2. 治療術式

全ての手術はEMDOGAIN<sup>®</sup>使用説明書の使用手順に従い、熟練した数名の特定した歯科医師により行われた。EMD投与部位およびplacebo投与部位の決定は、術者および診査者とは異なる別のデータ管理者によって無作為に割り付けられ、対同士の部位(2部位または4部位)は1回の手術セッションで投与が行われた。

通法に従い浸潤麻酔(2%歯科用キシロカイン<sup>®</sup>, アストラジャパン, 大阪)の後、被験部位から近心または遠心方向の少なくとも1歯以上離れたところから、#12B

および#15のメス (Bird-parker<sup>®</sup>, Becton Dickinson AcuteCare, NJ, USA)を用いて垂直減張切開を伴う歯肉溝切開を加え粘膜骨膜弁を形成して剥離した。徹底した搔爬とルートプレーニングにより炎症性肉芽組織、歯周ポケット上皮、歯肉縁下プラーク、歯石を除去し、骨欠損部を明示した。骨欠損形態を確認後、滅菌生食にて洗浄し止血を確認した。歯根表面のスマア層を除去してEMDが沈着しやすい環境をつくる目的<sup>18,19)</sup>で、搔爬完了後の露出根面を36%矯正用正リン酸 (Detrey<sup>®</sup>, Conditioner 36, Dentsply, Konstanz, Germany) で15秒間酸処理を行った。再度徹底して洗浄して、骨欠損部へ唾液、血液の混入が無いよう注意してEMDゲル (30mgEMD/ml propyleneglycol alginate溶液) または placebo (propyleneglycol alginate溶液単味) をシリンジと鈍針を用いて投与し、直ちに歯肉弁を復位させ辺縁が歯根に適合するように縫合した。術後、全ての患者に、感染の予防としてセファクロルを750mg/日、5日分を投与し、0.12%クロルヘキシジン溶液 (パブロン含嗽剤, 大正製薬, 東京) で6週間洗口するよう指示した。術後1週目で抜糸し、以後6週目までは軟毛歯ブラシによるロール法で注意深く清掃するよう指導した。術者側による専門的口腔清掃としては術後6週目までは、週1回の割で行い、その後月1回にリコール間隔を広げ6か月後に臨床診査およびX線写真による診査を行った。

### 3. 臨床診査

全ての患者の臨床診査は、EMDおよびplacebo投与部位を知らされていない1人の診査者によって行われた。口腔全体の清掃状態はplaque control record (PCR)<sup>17)</sup>により、また被験部位個々の歯肉縁上プラーク蓄積状態についてはplaque index (PII)<sup>21)</sup>により評価した。歯肉炎についてはgingival index (GI)<sup>22)</sup>とbleeding on probing (BOP: 出血無し0, 出血有り1)で評価した。組織治癒を評価するための臨床指標としてはpocket probing depth (PPD: 歯肉辺縁から歯周ポケット底部までの距離), clinical attachment level (CAL: セメントエナメル境 (CEJ) から歯周ポケット底部までの距離), 歯肉退縮量 (REC: 歯肉辺縁からセメントエナメル境までの距離)を計測した。これらの指標の測定は20g感圧プローブ (PDT sensor probe<sup>®</sup>, Pro-Dentec, Batesville, AR, USA)と即時重合レジンで作成したガイドグループ付きの咬合面ステントを用いて再現性に留意した。

### 4. X線写真診査

撮影の方向性は、歯列の圧痕を咬合採得材料 (エグザバイト<sup>®</sup>, 而至歯科工業, 東京) に印記しそれをフィルムホルダー (XCP instruments<sup>®</sup>, Rinn Co., Elgin, IL, USA) に組み合わせることで規格化した。X線写真はDigora<sup>®</sup>デジタルX線写真システム (Soredex-Finndent,

Orion Co.,Ltd., Helsinki, Finland) に従った<sup>23)</sup>。口内平行法によりX線写真は70kV, 7mA/sの条件下 0.08秒の露出時間で撮影され、画像は8bit BMP形式でコンピュータに保存された。

このファイルを画像解析ソフトNIH image public domain software, version 1.61へ移しChristgauらの方法<sup>24)</sup>を参考に新生骨の骨密度を計測した。すなわち術前の写真上で被験歯と隣接歯のCEJを結んだ線と骨の変化が起こる歯間隣接面部を含む長方形の区画を設定し、baseline analytical area (BAA) として設定した。6か月後のX線写真上で被験歯と隣接歯のCEJを結んだ線にあわせてBAAを移動させ、これにより囲まれた区画をpostsurgical analytical area (PAA) として設定した。ここで歯質および手術侵襲の及んでいない骨密度 (RBD: radiographic bone density) の平均ピクセル数をあらかじめ測定し、BAAおよびPAAから硬組織のピクセル数を除外した領域のピクセル数を再計算した。6か月間で手術により変化した相対骨密度変化量は、% relative area of RBD changes =  $(BAA - PAA / BAA) \times 100\%$ で示された。

なお評価に際しては、すべての画像をナンバリングし、対になっている部位の情報のみ残してEMD群、placebo群の識別を不明にしたうえで、手術および臨床診査に関係した人物とは別の検査者によって行われた。

### 5. 統計解析

すべてのデータは平均±標準偏差で表現した。また、本研究では1人の患者の口腔内に、被験部位を1対または2対有しているsplit-mouth designを採用したのでWilcoxon signed-ranks testにより有意差検定をおこなった。危険率5%未満をもって有意差ありと判定した。

## 結 果

最終的に16人の患者36部位が解析対象となった。実験期間中、EMD群、placebo群ともに良好な軟組織の治癒反応を示し副作用は一切生じなかった。

対象となった患者の年齢、性別、被験部位の歯種、骨欠損形態を表1に示す。歯種は上顎では切歯2対、小白歯7対、大白歯は1対、下顎では小白歯3対、大白歯は5対であった。骨欠損形態は1壁性、2壁性、3壁性がそれぞれ5、5、8対であった。

すべてのデータを表2に示す。ベースラインにおいて、全ての指標はEMD群、placebo両群間で差は無かった。6か月後、PCRは $10.5 \pm 7.19\%$ から $8.22 \pm 5.57\%$ へ減少した ( $p < 0.05$ )。6か月後、PIIはEMD群で $0.22 \pm 0.43$ 、placebo群で $0.33 \pm 0.49$ を示し、GIはEMD群で $0.10 \pm 0.35$ 、placebo群で $0.11 \pm 0.32$ を示した。両群ともベースラインと比較して減少傾向にあるが、経時的には有意差が無かった ( $p > 0.05$ )。また6か月後の群間にも差は認められ

表1 被験者および被験部位の分布

被験者		
年齢	56±11*	
男性	8	
女性	8	
合計	16	
骨欠損形態		
	対	部位
1 骨壁性骨欠損	5	10
2 骨壁性骨欠損	5	10
3 骨壁性骨欠損	8	16
合計	18	36
歯種		
	対	部位
上顎切歯	2	4
上顎小臼歯	7	14
上顎大白歯	1	2
下顎切歯	0	0
下顎小臼歯	3	6
下顎大白歯	5	10
合計	18	36

\*平均±標準偏差

なかった( $p>0.05$ )。BOPは6か月後のEMD群で $0.11\pm 0.32$ 、placebo群で $0.72\pm 0.46$ を示し、群間に有意差が認められた( $p<0.05$ )。

6か月後、PPDはEMD群で $3.50\pm 0.94\text{mm}$ 、placebo群で $4.28\pm 0.75\text{mm}$ を示し、ベースラインと6か月間の変化量、 $\Delta\text{BL-6M}$ はEMD群で $2.83\pm 1.17\text{mm}$ 、placebo群で $1.94\pm 0.73\text{mm}$ であった。両群ともベースラインと比較してそれぞれ経時的に有意に減少しており( $p<0.01$ )、さらに $\Delta\text{BL-6M}$ を群間で比較したところ、EMD群で有意に高かった( $p<0.05$ )。同様に、6か月後のCALはEMD群で $5.22\pm 1.05\text{mm}$ 、placebo群で $6.22\pm 1.00\text{mm}$ を示し、ベースラインと6か月間の変化量、 $\Delta\text{BL-6M}$ はEMD群で $1.50\pm 0.99\text{mm}$ 、placebo群で $0.61\pm 0.70\text{mm}$ であった。両群ともベースラインと比較してそれぞれ経時的に有意に付着量の獲得があり( $p<0.01$ )、さらに $\Delta\text{BL-6M}$ を群間で比較したところ、EMD群で有意に高かった( $p<0.05$ )。RECについては、各群の6か月後とベースラインをそれぞれ経時的に比較すると、有意に退縮量が増加していたが( $p<0.01$ )、 $\Delta\text{BL-6M}$ で群間比較すると差は認められなかった。RBDについて $\Delta\text{BL-6M}$ で群間比較するとEMD群が有意に高かった(EMD群: $11.4\pm 12.9\%$ 、placebo群: $-2.29\pm 13.5\%$ 、 $p<0.01$ )。

表2 臨床指標(PII, GI, BOP, PPD, CAL)とX線写真による骨密度(RBD)の変化

指標	EMD (n=18)			Placebo (n=18)		
	ベースライン(BL)術後6か月(6M)変化量( $\Delta\text{BL-6M}$ )			ベースライン(BL)術後6か月(6M)変化量( $\Delta\text{BL-6M}$ )		
PCR(n#=16)	10.5±7.19	8.22±5.57		10.5±7.19	8.22±5.57	
PII	0.28±0.46	0.22±0.43		0.39±0.61	0.33±0.49	
GI	0.39±0.50	0.10±0.35		0.39±0.61	0.11±0.32	
BOP	0.89±0.32	0.11±0.32†		0.83±0.38	0.72±0.46	
PPD	6.33±0.91	3.50±0.94	2.83±1.17†	6.22±0.73	4.28±0.75	1.94±0.73
CAL	6.72±1.13	5.22±1.05	1.50±0.99†	6.83±1.20	6.22±1.00	0.61±0.70
REC	0.39±0.78	1.72±1.22	-1.33±0.95	0.61±0.98	1.94±1.16	-1.33±0.91
RBD			11.4±12.9††			-2.29±13.5

PCR: plaque control record (%), n#: 被験者数, PII: plaque index, GI: gingival index, BOP: bleeding on probing, PPD: pocket probing depth (mm), CAL: clinical attachment level (mm), RBD: radiographic bone density (%). Mean±S.D.

$\Delta\text{BL-6M}$ : ベースラインと術後6か月目の変化量

\*\*: $p<0.01$ , \*: $p<0.05$  : 経時的比較における有意差

††: $p<0.01$ , †: $p<0.05$  : 群間比較における有意差

## 考 察

### 1. EMDOGAIN®の安全性について

ヒト歯周骨欠損の治療としてEMDOGAIN®およびEMDの溶解液であるpropyleneglycol alginate溶液(PGA)を用いたが、二次感染や創傷治癒の遅延などの臨床的な副作用は一切、生じなかった。この点はZetterströmらが歯周手術と併用して用いたEMDOGAIN®について、免疫原性が極めて少なく臨床的に副作用は認められなかったと報告した内容<sup>12)</sup>と一致する。

### 2. 実験系について

本研究は、同一患者の口腔内を分割し無作為に試験部位と対照部位を割り付け、かつ術者および評価者を別に置くことによる二重盲検法を取り入れた実験系を組み、EMDとplaceboの6か月予後における臨床およびレントゲン写真による治癒効果を比較検討した。

EMDのような新しいコンセプトに基づく治療法を評価する際に実験系が結論に与える影響は大きい。1人の患者の口腔内を分割して2つの治療法を評価することは、患者ごとのばらつきの要因となる個々の事情を無視できるので有利である<sup>29,30)</sup>。近年、アメリカ歯周病学会は歯周組織再生を目的とした手術法や薬剤を評価する際の実験系のガイドラインを提示した<sup>31)</sup>。そのなかで口腔内分割実験系はevidence-based medicineの基準に耐えうる有効な系であることを明示している。

### 3. 口腔清掃状態について

実験期間中を通して両群とも一貫して高いレベルの口腔清掃状態を維持できた。このことは獲得された付着の安定に影響を及ぼすプラークの侵襲を最低限にすることができたと考える<sup>5,32,33)</sup>。Mombelliらも最近の論文であらゆる種類の外科的テクニックの予後は口腔清掃レベルによって重大な影響を受けると述べている<sup>34)</sup>。

### 4. 臨床結果について

Lynchは歯周再生手術の効果を評価するのに必要な包含すべき事項と除外すべき事項について整理している<sup>35)</sup>。このなかで、実際に得られた再生量について正確な臨床評価をする際に最も鍵となる点は、プロービングの再現性にある点を強調している。本研究では、プロービング測定に際して徹底した規格化を図った。すなわち、検査者間のばらつきを無くすために特定した1人がすべての臨床診査を担当した。さらにこの検査者は手術に関与することは無く、どちらの部位にEMDもしくはplaceboを投与したかを知ることはなかった。また計測方向と計測部位を規格化するために、即時重合レジンで作成したガイドグループ付きの咬合面ステントを用い、一定圧力がかかるように感圧プローブを用いた。

EMD群においてBOPスコアはベースラインに比較して6か月後に有意に改善した。斉藤らはEMD塗布併用フラップ手術後の創傷治癒過程における組織学的観察の結果、EMD投与群では治癒早期にfibrin linkageと考えられうる幼若な結合組織線維の網状構造が観察され、上皮細胞の分裂活性が低いことを報告している<sup>36)</sup>。さらにMatsuoらは、犬を用いて再植歯にEMDを応用した系で、セメント質再生の所見とともに歯根膜の血管ネットワークの再生が観察されたとしている<sup>37)</sup>。これらの現象は、EMDが創傷治癒早期に治癒促進作用を及ぼすことを示唆するものである。この作用が6か月時点での、BOPスコアの改善に反映されたものと思われる。またBOPは、歯周組織の健康が維持されているかどうかを示す再現性の高い指標であることはすでに報告されている<sup>38)</sup>。

EMD群およびplacebo群ともに、PPDとCALはベースラインと比較して6か月後にそれぞれ有意に改善した。本研究においてEMD群では、CAL獲得量( $\Delta$ CAL)とPPD減少量( $\Delta$ PPD)は、それぞれ $1.50 \pm 0.99$ mm,  $2.83 \pm 1.17$ mmを示したが、この成績は8か月後に2.1mmのCAL獲得量を示したHeijlらの報告<sup>13)</sup>と比較すると劣っていた。この差はベースラインのPPDの差によることが考えられる。我々の以前の報告<sup>5)</sup>および他の研究者の報告<sup>25,26)</sup>で示されているが、歯周再生手術の予後に影響をおよぼす因子として術前のPPDがあげられる。つまり術前PPDが深ければ深いほど、手術後のPPD減少量とCAL獲得量は大きいと言える。Cortelliniらも術前の骨欠損深さが深いほどCAL獲得量が大きいことを報告している<sup>39)</sup>。ベースラインと6か月後のREC変化量( $\Delta$ REC)は、両群の平均で $-1.33$ mmを示し群間で有意差はなかった。この辺縁歯肉の退縮量については、歯周再生手術として位置づけられているGTR法の退縮量に近い値であった<sup>5,40)</sup>。SculeanらはGTRとEMDを比較してEMDの方がよりRECが少ないことを報告している<sup>15)</sup>。

### 5. X線写真診査結果について

近年、骨密度の微細な変化を捉える新しいX線画像システムが開発されてきた。本研究で用いられたDigora®システムはPhoto Stimulable Phosphor Luminescence (PSPL)技術に基づきimaging plateを利用して直接デジタル画像を作り出すシステムである。このPSPL技術は、従来のデンタルX線写真を越える多くの利点がある<sup>27)</sup>。低線量のX線を利用すること、現像に際し化学的処理過程が不要なこと、即時に画像が得られること、何度も繰り返し再生が可能なこと等である。

6か月後のRBD変化量は、EMD群で著明な増加を示したのにplacebo群では、骨の吸収傾向がみられた。これらの結果は他のGTR研究の報告と一致する<sup>15,28)</sup>。ベースラインの骨欠損から20%以上骨再生した部位はEMD

群で33%(6/18)あったがplacebo群ではわずか5%(1/18)にすぎなかった。これよりX線的骨変化量は明らかにEMD群で優勢であった。この結果はEMDで処置した群の中の74%の部位が術前の骨欠損の少なくとも20%は骨再生がみられたのにコントロール群では20%もの骨再生がみられた部位は1部位も無かったとするHeijlらの報告<sup>13)</sup>と一致する。

### ま と め

本研究の結果をまとめると以下ようになる。

- 1) EMDおよびplaceboを併用した手術後の創傷治癒は極めて良好でいかなる副作用も生じなかった。
- 2) 試験期間中、全ての被験者は良好な口腔清掃状態を維持することができた。
- 3) 試験期間中、PIIとGIスコアは両群間で差は無かったが、BOPスコアについては6か月後のEMD群でplacebo群に比較して有意に低下した。
- 4) 両群ともベースラインと比較して6か月後に有意にPPDが減少しCALの獲得があった。またRECは増加した。しかし6か月後の群間比較では、EMD群はplacebo群より有意にPPDが減少しCALの獲得があった。
- 5) X線的骨変化量は、6か月後で明らかにEMD群がplacebo群より優勢であった。

### 結 論

EMDOGAIN®の臨床効果を、その溶解液であるPGAを対照にして検討したが、歯周骨内欠損を伴った罹患歯根面に対して臨床的に有効な作用を及ぼした。しかし、その生物学的メカニズムは不明な部分が多く、今後歯肉溝滲出液に及ぼす影響や、*in vitro*で歯周組織構成細胞に対する反応性を検討する必要がある。

### 謝 辞

Digora®デジタルX線写真システムの使用に際し、快く貸与を許可され使用方法を御指導していただきました本学歯科保存学第一講座教授、岩久正明先生および関係教室員の皆様に深謝致します。

本論文の要旨は、第42回秋季日本歯周病学会学術大会(1999年10月22日)、平成11年度新潟歯学会第2回例会(1999年11月13日)において発表した。

### 引 用 文 献

- 1) The American Academy of Periodontology.: Glossary of Periodontal Terms. 3rd ed., p. 42, The American Academy of Periodontology, Chicago, 1992.
- 2) Garrett, S.: Periodontal regeneration around natural teeth. *Ann. Periodontol.*, 1: 621-666, 1996.
- 3) Bowers, G.M., Chadoff, B., Carnevale, R. et al.: Histologic evaluation of new attachment apparatus formation in humans. Part I. *J. Periodontol.*, 60: 683-693, 1989.
- 4) Karring, T., Nyman, S., Gottlow, J. and Laurell, L.: Development of the the biological concepts of guided tissue regeneration - animal and human studies. *Periodontol.* 2000., 1: 26-35, 1993.
- 5) Okuda, K., Murata, M., Sugimoto, M., Nomura, T., Wu, C-H. and Hara, K.: Comparison of guided tissue regeneration procedure to conventional flap surgery in treating intrabony and class II furcation defects, and analysis of factors affecting the prognosis following GTR. *J. Jap. Soc. of Periodontol.*, 40: 358-370, 1998.
- 6) Nyman, S., Lindhe, J., Karring, T. and Rylander, H.: New attachment following surgical treatment of human periodontal disease. *J. Clin. Periodontol.*, 9: 290-296, 1982.
- 7) Schroeder, H. Biological problems of regenerative cementogenesis: Synthesis and attachment of collagenous matrices on growing and established root surfaces. *Int. Rev. Cytol.*, 142: 1-59, 1992.
- 8) Gestrelus, S., Andersson, C., Johansson, A.C., et al.: Formation of enamel matrix derivative for surface coating. Kinetics and cell colonization. *J. Clin. Periodontol.*, 24: 678-684, 1997.
- 9) Hammarström, L.: Enamel matrix, cementum development and regeneration. *J. Clin. Periodontol.*, 24: 658-668, 1997.
- 10) Gestrelus, S., Andersson, C., Lidström, D., Hammarström, L. and Somerman, M.: In vitro studies on periodontal ligament cells and enamel matrix derivative. *J. Clin. Periodontol.*, 24: 685-692, 1997.
- 11) Hammarström, L., Heijl, L. and Gestrelus, S.: Periodontal regeneration in a buccal dehiscence

- model in monkeys after application of enamel matrix proteins. *J. Clin. Periodontol.*, 24: 669-677, 1997.
- 12) Zetterström, O., Andersson, C., Eriksson, L., et al.: Clinical safety of enamel matrix derivative (EMDOGAIN®) in the treatment of periodontal defects. *J. Clin. Periodontol.*, 24: 697-704, 1997.
  - 13) Heijl, L., Heden, G., Svördström, G. and östgren, A.: Enamel matrix derivative (EMDOGAIN®) in the treatment of intrabony periodontal defects. *J. Clin. Periodontol.*, 24: 705-714, 1997.
  - 14) Heijl, L.: Periodontal regeneration with enamel matrix derivative in one human experimental defect. A case report. *J. Clin. Periodontol.*, 24: 693-696, 1997.
  - 15) Sculean, A., Donos, N., Blaes, A., Lauermann, M., Reich, E. and Brex, M.: Comparison of enamel matrix proteins and bioabsorbable membranes in the treatment of intrabony periodontal defects. A split-mouth study. *J. Periodontol.*, 70: 255-262, 1999.
  - 16) Jeffcoat, M.K., McGuire, M. and Newman, M.G.: Evidence-based periodontal treatment. *J. A.D.A.*, 128: 713-724, 1997.
  - 17) O'Leary, T.J., Drake, R.B. and Naylor, J.E.: The plaque control record. *J. Periodontol.*, 38: 43, 1972.
  - 18) Polson, A.M., Fredrick, G.T., Ladenheim, S. and Hanes, P.J.: The production of root surface smear-layer by instrumentation and its removal by citric acid. *J. Periodontol.*, 55: 443-446, 1984.
  - 19) Blomlöf, J.P.S., Blomlöf, L.B. and Lidskog, S.F.: Smear removal and collagen exposure after non-surgical root planing followed by etching with an EDTA gel preparation. Root surface texture and early cell colonization after different etching modalities. *J. Periodontol.*, 67: 841-845, 1996.
  - 20) O'Neal, R.B. and Alleyn, C.D.: Suture materials and techniques. *Current Opinion in Periodontol.*, vol.4, p. 89-95, Rapid Science Publishers, Philadelphia, 1997.
  - 21) Silness, J. and Løe, H.: Periodontal disease in pregnancy. II. Correlation between oral hygiene and periodontal condition. *Acta. Odont. Scand.*, 22: 121-135, 1964.
  - 22) Løe, H. and Silness, J.: Periodontal disease in pregnancy. I. Prevalence and severity. *Acta Odont. Scand.*, 21: 533-551, 1963.
  - 23) Wenzel, A. and Gröndahl, H.G.: Direct digital radiography in the dental office. *International Dental Journal*, 45: 27-34, 1995.
  - 24) Christgau, M., Bader, N., Schmalz, G., Hiller, K-A. and Wenzel, A.: GTR therapy of intrabony defects using 2 different bioresorbable membranes: 12-month results. *J. Clin. Periodontol.*, 25: 499-509, 1998.
  - 25) Ramfjord, S., Caffesse, R., Morrison, E., et al.: 4 modalities of periodontal treatment compared over 5 years. *J. Clin. Periodontol.*, 14: 445-452, 1987.
  - 26) Cortellini, P., Pini Prato, G. and Tonetti, M.S.: Periodontal regeneration of human infrabony defects. I. Clinical measures. *J. Periodontol.*, 64: 254-260, 1993.
  - 27) Rawlinson, A., Ellwood, B.P. and Davies, R.M.: An in-vitro evaluation of a dental subtraction radiography system using bone chips on dried human mandibles. *J. Clin. Periodontol.*, 26: 138-142, 1999.
  - 28) Chen, C-C., Wang, H-L., Smith, F., Glickman, G.N., Shyr, Y. and O'Neal, R.B.: Evaluation of collagen membrane with and without bone grafts in treating periodontal intrabony defects. *J. Periodontol.*, 66: 838-847, 1995.
  - 29) Hujoel, P.P. and Moulton, L.H.: Evaluation of test statistics in split-mouth clinical trials. *J. Periodont. Res.*, 23: 378-380, 1988.
  - 30) Page, R.C., Armitage, G.C., DeRouen, T.A., et al.: Design and conduct of clinical trials of products designed for the prevention, diagnosis, and therapy of periodontitis., p. 1-54, The American Academy of Periodontology, Chicago, 1995.
  - 31) Council on Scientific Affairs.: Acceptance program guidelines. Products designed to regenerate periodontal tissues. *J. Periodontol.*, 69: 1081-1084, 1998.
  - 32) Rosling, B., Nyman, S. and Lindhe, J.: The effect of systematic plaque control on bone regeneration in infrabony pockets. *J. Clin. Periodontol.*, 3: 38-53, 1976.
  - 33) Cortellini, P., Pini-Prato, G. and Tonetti, M.S.: Periodontal regeneration of human infrabony defects. V. Effect of oral hygiene on long term stability. *J. Clin. Periodontol.*, 21: 606-610, 1994.
  - 34) Mombelli, A., Lehmann, B., Tonetti, M. and

- Lang, N.P.: Clinical response to local delivery of tetracycline in relation to overall and local periodontal conditions. *J. Clin. Periodontol.*, 24: 470-477, 1997.
- 35) Lynch, S.E.: Methods for evaluation of regenerative procedures. *J. Periodontol.*, 63: 1085-1092, 1992.
- 36) 斉藤文重, 沼部幸博, 鴨井久一: フラップ手術後の歯周組織創傷治癒過程に関する研究 - エナメルマトリックスタンパク質塗布併用後の上皮細胞および歯根膜細胞の動態について -. *日歯保存誌*, 42 (3): 569-582, 1999.
- 37) Mtsuo, M., Terada, H., Saito, M., Kishi, Y. and Takahashi, K.: Vascular regeneration after tooth replantation with application of enamel matrix derivative (EMD). *Jpn. J. Oral Biol.*, 41: 586-590, 1999.
- 38) Lang, N.P., Adler, R., Joss, A. and Nyman, S.: Absence of bleeding on probing. An indicator of periodontal stability. *J. Clin. Periodontol.*, 17: 714-721, 1990.
- 39) Cortellini, P., Carnevale, G., Sanz, M. and Tonetti, M.S.: Treatment of deep and shallow intrabony defects. A multicenter randomized controlled clinical trial. *J. Clin. Periodontol.*, 25: 981-987, 1998.
- 40) Becker, W. and Becker, B. E.: Treatment of mandibular 3-wall intrabony defects by flap debridement and expanded polytetrafluoroethylene barrier membranes. Long-term evaluation of 32 treated patients. *J. Periodontol.*, 64: 1138-1144, 1993.