

エナメルマトリックスタンパク質を用いた歯周組織再生療法による  
臨床パラメーターの改善度と X 線写真およびアスパラギン酸アミノ  
トランスフェラーゼ量の比較検討

日本大学松戸歯学部歯周治療学専攻

岡野 千春

(指導：小方 頼昌 教授)

## 要旨

エナメルマトリックスタンパク質は、歯根膜中の未分化間葉系細胞の分化と増殖を促進し、歯周組織再生を誘導することが多数報告されている。本研究では、エナメルマトリックスタンパク質 (EMD) を用いた歯周組織再生療法における臨床パラメーターの改善度とエックス線写真での治療効果を比較検討した。アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST) は、炎症時など、細胞が破壊される際に放出される酵素であり、歯肉溝滲出液から検出することが可能である。AST の特性を利用した Periodontal Tissue Monitor (PTM) キットは歯周組織の破壊の程度を知る補助的な検査方法として応用されている。以前に我々は、歯周基本治療前後および歯周外科治療前後の臨床パラメーターと PTM 値に相関があることを報告した。

GTR 法および EMD による再生療法の評価と PTM 値の相関関係を調べるとともに、歯周外科治療前の PTM 値とこれらの歯周組織再生療法後の予後との関係を調べ、AST が歯周組織再生療法の予知性の指標になる可能性を検討した。

被験者には EMD による再生療法を実施し、術後 6 か月経過時に歯周病検査を行った 57 名の 109 部位について、プロービングデプス (Probing depth; PD), 臨床的アタッチメントレベル (Clinical attachment level; CAL), プロービング時の出血 (Bleeding on probing; BOP) およびエックス線写真上での骨欠損深さを計測した患者を対象とした。術前の平均 PD は  $6.4 \pm 1.3$  mm, 平均 CAL は  $7.8 \pm 1.9$  mm, BOP は 74.3%, 骨欠損深さは  $2.6 \pm 2.3$  mm であった。術後 6 か月経過時では、PD は  $3.4 \pm 0.8$  mm, CAL は  $5.4 \pm 1.7$  mm, BOP は 31.2%, 骨欠損深さは  $1.8 \pm 1.6$  mm であり、有意な改善が認められた。CAL の獲得は 109 部位中 93 部位で認められ、CAL 獲得量は  $2.0 \pm 2.1$  mm, 術後 6 か月の骨欠損改善率は  $20.5 \pm 49.1\%$  であった。臨床的パラメーターの改善度およびエックス線写真での歯槽骨の再生量は、過去の報告と同程度であった。また、歯周組織再生療法前後における PTM 値と臨床パラメーターには、正の相関が認められた。EMD による再生療法の術前 PTM 値が小さいほど、PD 減少量が大きかった。GTR

法術前の PTM 値は，GTR 法術後の臨床パラメーターに影響を及ぼさなかった。

以上の結果から，EMD による再生療法は，臨床的に有意な改善効果を示し，AST は，歯周組織再生療法の術後の評価に有効であると同時に，EMD による再生療法の予後の評価法として有用である可能性が示唆された。

## 緒言

日常臨床では、歯周組織再生療法として Guided Tissue Regeneration (GTR) 法とエナメルマトリックスタンパク質 (EMD) を用いた再生療法が行われている。組織誘導膜 (メンブレン) を使用する GTR 法は、物理的に細胞の動きを制御する方法であり、EMD は生物学的に細胞の増殖や分化を制御する方法である。EMD を用いた歯周組織再生療法では、ポケット深さ (Probing depth; PD) 6 mm 以上、エックス線写真上の骨欠損の深さが 4 mm 以上、幅が 2 mm 以上の症例で良好な結果が認められたとの報告がある(1)。EMD に関する基礎的(2)、臨床的(3)な検討が行われており、術後 3 年間の比較研究では、GTR 法と EMD を用いた再生療法の両者でアタッチメントゲインに有意差は認められなかった(4)。本邦では EMD の有用性が認められ、1988 年 1 月に厚生省 (当時) により医療用具として承認された (5)。

2013 年現在、先進医療として 110 種類の医療技術が厚生労働省より許可されており、将来的な保険導入に向けた評価が行われている。このうち、日本大学松戸歯学部附属病院では、2008 年 4 月に EMD を用いた「歯周外科治療におけるバイオ・リジェネレーション法」が認可された。本先進医療は、要件を満たした 19 の医療機関で実施されており、実施医師が歯周病専門医または口腔外科専門医であること等が施設基準とされ、歯周炎による重度垂直性骨欠損が適応症とされている(6)。

慢性歯周炎の診断には、さまざまな因子の診断方法があるが、その背景には、慢性歯周炎が歯周病原菌を病原因子とした細菌因子、環境因子および宿主因子からなる多因子性疾患であるという考えに起因している(7 - 10)。

歯周炎による歯周組織の破壊の程度を正確に評価するために PD、臨床的アタッチメントレベル (Clinical attachment level; CAL) およびプロービング時の出血 (Bleeding on probing; BOP) といった歯周組織検査の項目のみならず、生化学的な検査方法が開発されている。歯肉溝滲出液中のアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST) 量は歯周炎による細胞障害を反映し(11)、歯周炎の臨床的予知性や治療後の予後の判

定に使われている(11 - 17)。慢性歯周炎患者(未治療患者)における歯肉溝滲出液内の AST 量 [PocketWatch<sup>®</sup> (Pacific Pharmaceuticals Inc; San Diego, CA) を使用]と PD および CAL に正の相関関係があることが報告されている(11)。スケーリング・ルートプレーニング (SRP) を含む、歯周基本治療における AST 量の変化も臨床検査方法として使用されている(18 - 21)。また、以前我々は、PTM キット<sup>®</sup> (Periodontal Tissue Monitor<sup>®</sup> キット; 松風) を使用して、EMD による CAL ゲインが大きかった部位は、術前に PTM 値がより小さい傾向があったことを示した (21)。対照的に、SRP 後 12 か月経過時の予後と AST 量の変化に関連がなかったという報告もある (22)。しかし、PTM キット<sup>®</sup>による歯周外科治療前後の補助的な臨床評価および術前における歯周外科治療後の予知性の評価に使用可能かは不明である。

本研究の目的は、EMD を用いた歯周組織再生療法を実施した患者における臨床パラメーターの改善度およびデンタルエックス線写真での治療効果を比較検討し、GTR 法 および EMD による術前後の PTM 値の変化と臨床パラメーターの変化との相関関係を調べることにより、臨床評価の補助的検査方法としての有用性と術前における術後の予後を推測する検査方法としての有用性を検討した。

## 材料および方法

### 対象患者

日本大学松戸歯学部付属病院において、2008年4月から2009年3月までに歯周科を受診し、先進医療として「歯周外科治療におけるバイオ・リジェネレーション法」を実施した63名（126部位）のうち、手術前と術後6か月経過時の臨床パラメーターとデンタルエックス線写真の比較が可能であった57名（109部位）を対象に評価を行った（Table 1）。全ての患者は、術後定期的にサポートィブペリオドンタルセラピー（SPT）のために来院し、インフォームドコンセントを得ており、担当した歯科医師は、先進医療の規定を満たした歯周病専門医1名であった。本研究のEMDによる再生療法の結果分析に関しては、日本大学松戸歯学部付属病院倫理審査委員会の承認（EC04-031号）を受け実施した。

GTR法（GTRグループ）およびEMDによる再生療法（EMDグループ）における術前後の臨床パラメーターの変化とPTM値の変化の関係について調べるために、フローチャート（Fig. 1）を作成した。日本大学松戸歯学部付属病院において、2012年4月から2016年1月までに歯周科を受診した患者で、歯周基本治療後のアタッチメントロスを伴う5 mm～10 mmのPDを有する部位を対象とした。全身疾患を有する者は除外した。患者の希望を含めてランダムに各グループに割り振ったが、同術部に複数の骨内欠損を認めた場合、EMDグループに割り振られる傾向にあった（GTRグループ20箇所、EMDグループ60箇所）。歯周基本治療後の歯周組織検査から2か月以内に各歯周外科治療を行い、手術日をベースライン（Base line；BL）とした。術後6か月を再評価時（Re-evaluation；RE）とした。BLおよびRE時に歯周組織検査とPTM値を測定した（Fig. 1）。本研究のPTMキット<sup>®</sup>による歯周治療の評価に関しては、日本大学松戸歯学部倫理委員会の承認（EC12-23号）を受け実施した。

### 臨床的評価

臨床的評価として PD, CAL および BOP を測定した(23)。被験歯の PD および CAL の測定は, 歯周外科手術前および術後 6 か月経過時に 6 点法で行った。PD および CAL の測定には, 歯周プローブ (CP11 Color-Coded Probe<sup>®</sup>, Hu-Friedy, USA) を使用した。プロービング圧は 20 ~ 25 g とし, CAL はセメント - エナメル境もしくは補綴装置の辺縁からプローブ先端部までの距離として測定した。EMD における術後のエックス線写真分析に関しては, 6 点法で測定した PD の中で, 各被験歯の最深部を PD 値として採用した。

PTM 値有用性の分析における歯周組織検査項目には, PD, CAL, BOP を使用し, 日本歯周病学会歯周病専門医 2 名, 認定医 6 名で行った。BOP は, PD 測定約 30 秒後の出血の有無で記録し, 出血ありを 1, 出血なしを 0 とし, 数値化した。すべての対象患者は, 歯周組織検査, 口腔清掃指導, 全顎のスクレーリングを受けた後, 歯周疾患部位には, 歯肉縁下のスクレーリング・ルートプレーニングが行われ, 再評価検査が行われた。歯周外科治療の同日の手術開始直前に, 歯周外科治療対象部位 (歯周病部位) と 3 mm 以下の PD である健常部位数か所を対象に, PTM キット<sup>®</sup>によって PTM 値を測定した。BL と RE 時に歯周組織検査と PTM 値の測定を実施した (Fig. 1)。

### エックス線写真の比較検討方法

EMD を用いた歯周組織再生療法の手術前および術後 6 か月経過時に, 平行法でデンタルエックス線写真の撮影を行い, Schei (24) らの方法にて歯槽骨吸収を計測した。術後の垂直性骨吸収の改善率を評価するために, 手術前後のエックス線写真を比較した(Fig. 2)。手術前後の骨欠損歯槽骨頂部 (BCP) を被験歯根表面に投影し, 骨欠損底部 (BoBD), エックス線写真上での根尖 (Ra), セメント - エナメル境 (CEJ) を規定した後, 骨欠損深さ (BCP-BoBD) を測定し, 手術前後の CEJ-Ra の距離を等倍に換算し, BCP-BoBD の距離の差から骨欠損改善率 (%) を求めた (25)。エックス線写真の読影は, 日本歯周病学会歯周病認定医 4 名が実施した。

## PTM 値の評価方法

PTM キット<sup>®</sup>による AST 量測定の評価は、BL および RE 時に行った (21)。操作手順は説明書に従って行った。すなわち、乾燥試薬トレイのアルミ箔をはがし、歯肉溝滲出液 (GCF) を採取する 15 分以内に、乾燥試薬を試薬溶解液 3 滴で溶解した。測定歯の縁上プラークを除去し、ロールワッテで簡易防湿後、ペーパーストリップス (ペリオペーパー) を歯肉溝の入り口に 30 秒間静置して、GCF を採取した。事前に試薬を溶解したウェルの中にペリオペーパーを入れ、開始液 1 滴を滴加し、4、6 および 10 分後に色調の変化を記録した。色調変化の判定は、--、-、+、++ の 4 段階で行った。+ および ++ を示した部位を陽性と判断するが、統計解析を行うため、-- をスコア 0、- をスコア 1、+ をスコア 2、++ をスコア 3 とした。PTM 値が 0 および 1 の部位を PTM 値 negative 部位、2 および 3 の部位を positive 部位と定義した。歯周病検査および GCF の採取は、歯周病専門医 2 名および歯周病認定医 6 名で行った。

## GTR 法の術式

GTR 法および EMD による再生療法による外科的介入は、通法に従い、訓練された歯周病専門医 2 名および歯周病認定医 2 名によって行われた。骨欠損上部歯間乳頭部は、歯間の近遠心幅に依存して 2 つの切開方法が選択された。すなわち、2 mm より大きい歯間幅を有する部位に関しては、歯間乳頭保存術が選択され、2 mm 未満の歯間幅を有する部位では、簡易乳頭保存術が用いられた。歯肉溝内切開を行い、全層弁にて歯肉を剥離した。剥離は目的の歯周病部位から 1 または 2 歯分伸長した範囲にとどめ、必要に応じて縦切開を行った。その後、肉芽組織を骨欠損から除去した。SRP には Gracey curettes (SG11 / 12R, SG13 / 14R, Hu-Friedy, Chicago, IL) と超音波スケーラー (エナック, OSADA; Tokyo, Japan) を使用した。骨欠損辺縁から 3 mm 程度広く覆うように吸収性膜 (GC メンブレン, GC; Tokyo, Japan) をトリミングし、

歯周病部位に設置した。必要であれば、適切な位置から移動しないように、吸収性縫合糸によって膜を縫合した。骨整形部位から得ることできた自家骨が採取できた場合、骨壁の分類にかかわらず自家移植術を併用した。その後、フラップを復位し、ナイロンまたはテフロン縫合糸を用いて縫合した。術後感染を防ぐため、500 mg /日のアジスロマイシンを3日間処方した。60 mg のロキソプロフェンナトリウムも、必要に応じて鎮痛剤として処方した。手術後の指示については、縫合糸を取り除くまでの術後から2週間は、手術部のブラッシングの禁止および毎食後0.2%塩化ベンゼトニウムを含む含嗽剤の使用を指示した。約6か月後、PTMキット<sup>®</sup>による経過観察試験および歯周組織検査による再評価を行った。

### EMD による再生療法の術式

GTR 法同様に通法に従い、浸潤麻酔下にて歯肉溝内切開を行い、全層弁にて歯肉を剥離翻転した。EMD グループにおいては、歯根面のデブライドメントを行った後、10% クエン酸にて根面処理後、滅菌生理食塩水で洗浄し、歯根面および骨欠損部にエムドゲイン<sup>®</sup>ゲルを塗付した。自家骨移植を併用した場合は、エムドゲイン<sup>®</sup>ゲル塗布後に行った。その後、歯肉弁を緊密に縫合閉鎖した。術後の管理は、GTR グループと同様に行った。

### 統計方法

各値は平均値 ± 標準偏差で表し、統計手法として一元配置分散分析 (P -value by one way ANOVA) , ウィルコクソン符号順位検定 (Wilcoxon signed-rank tests), スピアマンの順位相関係数 (Spearman's rank correlation) を利用した。一元配置分散分析およびウィルコクソン符号順位検定にて、歯周組織再生療法前および歯周組織再生療法後の臨床パラメーターおよび PTM 値の差を比較した。PD, CAL および PTM 値間の相関を分析するために、スピアマンの順位相関係数を使用した。また、歯周パラメ

ーターの量の変化と PTM 値との間の相関を評価するためにも使用した。GTR および EMD グループの BL 時 PTM negative 部位と positive 部位において、PD 低下量および CAL 利得を評価するための差異を比較するために、一元配置分散分析 ANOVA を用いた。GTR および EMD グループにおける BL および RE における歯周炎部位の PTM 値の変化および変動をそれぞれ評価にも一元配置分散分析 ANOVA を用いた。

## 結果

### 術前および術後の臨床パラメーター

術前後の平均 PD, 平均 CAL および平均 BOP (%) の変化を算出した (Table 2)。術前の平均 PD ( $6.4 \pm 1.3$  mm), 平均 CAL ( $7.8 \pm 1.9$  mm), BOP (74.3%) であった。術後 6 か月経過時の PD ( $3.4 \pm 0.8$  mm), CAL ( $5.4 \pm 1.7$  mm), BOP (31.2%) であり, 術前と比較して PD, CAL および BOP に有意な改善が認められた ( $P < 0.05$ )。CAL の獲得は 109 部位中 93 部位で認められ, CAL 獲得量 ( $2.0 \pm 2.1$  mm) であった。手術前の CAL 値と手術後の CAL 獲得量との間に統計学的に有意な相関関係が認められた ( $r=0.647$ ; Pearson's correlation coefficient test) (Fig. 3)。

### 術前および術後のエックス線写真評価

術前のエックス線写真から測定した平均骨欠損深さは  $2.6 \pm 2.3$  mm であった。術後 6 か月経過時の平均骨欠損深さは  $1.8 \pm 1.6$  mm であり, 術前と比較して有意な改善が認められた ( $P < 0.05$ )。骨欠損の平均改善率は  $20.5 \pm 49.1\%$  であった (Table 3)。代表的な手術前後のエックス線写真を示した (Fig. 4)。手術前の骨欠損深さと手術後の CAL 獲得量との間に有意な相関関係は認められなかった ( $r=0.1$ ; Pearson's correlation coefficient test)。

### PD および CAL と PTM 値の相関関係

健常部位および歯周外科治療の対象である歯周病部位は BL および RE 時の合計で 36 患者, 238 部位 [歯周病部位 (GTR グループ : 40 箇所, EMD グループ : 120 箇所), 健常部位 78 箇所 (GTR グループ : 22 箇所, EMD グループ : 56 箇所)] であった。これらの部位を対象に PD と PTM 値および CAL と PTM 値の相関関係をそれぞれ調べた結果, PD と PTM 値の相関係数 (r) は,  $r = 0.6864$  ( $P < 0.0001$ ), CAL と PTM 値の相関関係 (r) は,  $r = 0.5146$  ( $P < 0.0001$ ) であった。この結果から, 本研究における臨床パラメーターと PTM 値に正の相関関係があることが示された (Fig. 5)。

### 各グループ術前後の PTM 値の変化とばらつき

術前後の PTM 値の変化とばらつきを検索するため, Box plot による分析を行った。GTR および EMD グループ間の BL 時のばらつきは, 統計的に有意差がなく, 比較可能であることが示された。また, 各グループの BL および RE 時を比較すると, 統計的に優位に PTM 値が減少した。さらに, 各グループ間の RE 時を比較すると統計的に有意な差は認めなかった。これらの結果から, GTR および EMD による再生療法によって PTM 値は, 各グループで統計的に優位に減少を認めたが, グループ間の有意差はないことが示された (Fig. 6)。

### 各グループ術前後の臨床パラメーター変化量と PTM 値の変化量との相関関係

GTR および EMD による再生療法による臨床パラメーターの変化と PTM 値の変化の相関関係を解析した。GTR グループと EMD グループは平均約 6 か月後に再評価を行った。GTR グループでは, BL 時の平均 PD ( $5.90 \pm 1.14$  mm) および平均 CAL ( $8.30 \pm 1.87$  mm) は, RE 時に, それぞれ平均 PD ( $3.40 \pm 1.11$  mm), 平均 CAL ( $5.60 \pm 2.27$  mm) に有意に減少した。EMD グループにおいては, BL 時の平均 PD ( $5.98 \pm 1.07$  mm) および平均 CAL ( $7.38 \pm 1.78$  mm) は, RE 時に平均 PD ( $3.43 \pm 0.90$  mm), 平均 CAL ( $5.52 \pm 2.05$  mm) に有意に改善した。それに相関するように, 各グループの BL 時の

PTM 値 [ $1.75 \pm 1.13$  (GTR グループ) および  $1.58 \pm 0.97$  (EMD グループ)] は,  $0.30 \pm 0.56$  (GTR グループ) および  $0.42 \pm 0.71$  (EMD グループ) に改善を認めた。BOP に関しては, EMD グループのみ治療後に有意に減少した (Table 4)。

これらの統計的に有意に改善を認めた臨床パラメーターと各治療段階での PTM 値の相関関係を解析した。EMD グループにおける全臨床パラメーター (PD, CAL および BOP) と PTM 値は, 各治療段階で統計的に有意な正の相関を示した。GTR グループにおいては, RE 時の CAL および BOP と PTM 値に統計的有意差は認めなかったが, 他の臨床パラメーターと PTM 値に統計的に有意な正の相関を示した (Table 5)。

次に, 臨床パラメーターの改善度と PTM 値の改善度に相関関係があるか検索するために, 各パラメーターの変化量を算出し, それらに相関関係があるか調べた。その結果, PTM 値の変化量と各臨床パラメーターの変化量に統計的に有意な相関関係は認めなかった (Fig. 7)。

### 各グループ PTM 値別の臨床パラメーターの変化の比較

歯周基本治療後 (歯周外科治療前) の PTM 値の違いが, 術後の臨床パラメーターの改善に差が生じるかを検索した。この分析には, GTR および EMD グループともに 6 mm 以上の PD 部位を対象とした (Table 6, 7)。

まず初めに, GTR および EMD グループ内において, PTM 値 negative 部位, PTM 値 positive 部位の臨床パラメーターと PTM 値の平均値を算出した。EMD グループの術前後における全臨床パラメーターは, PTM 値 positive および negative 部位両グループともに統計的に有意な差を認めた。しかし, GTR グループにおいては, PTM 値 positive および negative 部位両グループの平均 PD と, PTM positive 部位における平均 CAL のみに統計的に有意な改善を認めた。手術グループ間の BL および RE 時の各パラメーターの統計的有意差は認めなかった (データ解析値は載せていない)。さらに各手術グループにおける BL 時の PTM 値 positive 部位と negative 部位を比較したとこ

ろ、統計的有意差を認めなかったことから、術前術後の比較が可能であることを示している。

GTR グループにおける、術前 PTM 値 negative 部位と positive 部位の臨床パラメーターの改善度をそれぞれ調べた結果、平均 PD 減少と平均 CAL ゲインに統計的有意差は認めなかった (Fig. 8A)。しかし興味深いことに、EMD グループにおける、術前 PTM 値 negative 部位と positive 部位の臨床パラメーターの改善度は、平均 PD のみに統計的有意差を認めた (Fig. 8B)。さらに、PTM 値が 0, 1 および 2 の部位を PTM 値 negative 部位、3 の部位のみを positive 部位と再定義し、臨床パラメーターの改善度をグラフ化すると、PTM 値 positive 部位における平均 PD 減少量は、negative 部位と比較して、統計的有意に低い数値を示した (Fig. 8B)。

## 考察

### 臨床パラメーターとエックス線写真の比較検討

本研究では、まず歯周外科治療におけるバイオ・リジェネレーション法を先進医療として実施し、手術前と術後 6 か月経過時に臨床パラメーターの改善度とエックス線写真による治療効果の評価検討を行った。EMD または GTR 法による再生療法を実施し、術後 1 年経過時の CAL 獲得量をフラップ手術と比較すると、EMD および GTR 法による再生療法を行った部位では、有意な CAL の獲得量 (1.20 および 1.21 mm) が認められたという報告がある (26)。本研究での CAL 獲得量は  $2.0 \pm 2.1$  mm であり、過去の報告と同程度の臨床成績を示した。Kalpidis らは (27)、エックス線写真上の骨欠損深さの改善量は 0.7 ~ 3.1 mm の範囲であると報告した。本研究での骨欠損深さの改善量は 0.8 mm であり、過去の報告と同様な成績であった。さらに、骨欠損改善率は  $20.5 \pm 49.1\%$  であることから、歯周外科治療におけるバイオ・リジェネレーション法は、有効な歯周組織再生療法であると考えられた。

EMD を用いた歯周組織再生療法を成功させる因子として、骨壁数、術前の CAL お

よび術前エックス線写真における歯軸と骨壁との角度を示す骨欠損角度などが挙げられる。Tonetti らは、1 壁性骨欠損群と比較して 3 壁性骨欠損群では有意に CAL 獲得量が大きいことを報告した (28)。Siciliano らは、1 壁性骨欠損では GTR 法が EMD による再生療法より CAL 獲得量が大きいことを報告した (29)。塩山らは、EMD による再生療法の術前の CAL 値と術後 1 年の CAL 獲得量に正の相関関係があることを示した (5)。本研究では、術前の CAL 値と術後 6 か月での CAL 獲得量との間に統計学的に有意な正の相関関係が認められた。さらに、術前のアタッチメントロスが大きい部位で、CAL 獲得量が大きくなる傾向が認められた。エックス線写真上での骨欠損角度が  $22^{\circ}$  以下の場合（骨欠損幅が狭い症例）は、 $36^{\circ}$  以上（骨欠損幅が広い症例）と比較して、CAL 獲得量が大きいことが報告されている (30)。また、喫煙が CAL 獲得量に影響することが報告されているが (31)、本研究では 57 名中 4 名が喫煙者であり、喫煙者 4 名中 3 名で CAL の獲得が認められなかったことから、喫煙者に対する歯周組織再生療法の効果は低い可能性が考えられた。大臼歯の根分岐部病変部では、外科的にフラップを開き、経験を有する歯周病専門医がスケーリング・ルートプレーニングすることで、歯石除去効率が上昇することが報告されている (32)。本研究では、平均 CAL 獲得量は過去の報告と同様に 109 部位中 93 部位でアタッチメントゲインを認めた。以上の結果から、EMD による再生療法は有効な術式であることが示された。また、EMD を用いた再生療法は、GTR 法に比較して術式が簡便であり、複雑な骨欠損部位に対して適応できる利点がある (27)。今後はさらに症例数を増やし、EMD の歯周治療に対する有効性を検討する予定である。

### 臨床パラメーターと PTM 値の相関関係とその有用性

本研究の結果、PTM 値と GTR および EMD による再生療法の術前後の臨床パラメーターとの相関関係を示し、その有用性を示した。PTM 値と PD および PTM 値と CAL の相関関係を調べた。PTM 値と PD の相関係数は 0.6864、PTM 値と CAL の相関係数

は 0.5146 であった (Fig. 5)。島田らは以前、PocketWatch<sup>®</sup> を使用して未治療部位を対象とした AST 量と臨床パラメーターの相関関係を報告しており、AST 量と PD との相関係数は 0.436、AST 量と CAL との相関係数は 0.266 であったとしている (17)。また、AST 陽性部位において、AST 陰性部位よりも、歯周病原細菌の生息率が高いことが示されている (33)。本研究においては、基本治療後の健常および歯周病部位を対象としたため、幅広い重症度の症例を対象としたため、PTM 値と臨床パラメーターとの高い相関係数が得られたと考えられた。

以前の研究同様に、GTR および EMD による再生療法で、重度歯周炎の改善を達成できた(34)。EMD グループでは、治療段階におけるすべての臨床パラメーターと PTM 値に優位な相関関係を認めた。GTR グループの BL で、臨床パラメーターと PTM 値に優位な相関関係を認めたが、RE で CAL および BOP と PTM 値に相関は認められなかった (Table 5)。今回の研究デザインで外科治療の術式の統一性の点でいくつかの限界があった。すなわち、骨内欠損形態 (28, 29) に準じて選択する、歯間乳頭保存術 (35, 36) や自家骨移植術の併用 (38 - 40) の有無などが術後の臨床パラメーターの誤差に影響を与えたと考えられた。さらに、GTR および EMD グループ間で有意差は認めなかったものの、PTM 値のばらつきがあった (Fig. 6)。

次に、GTR および EMD による再生療法による術前後で、PTM 値と臨床パラメーターの変化量に相関関係があるかを検索した結果、統計的有意差を認めなかった (Fig. 7)。

GCF 中の AST 量は、歯科治療前後の評価をするのに使用されており、スケーリング・ルートプレーニングおよび局所薬物配送システム (LDDS) (41)などで報告されている。しかし、術前における治療後の予知性と AST 量との関連を調べた報告はなかった。今回の研究では、EMD グループにおいて、術前の PTM 値が陰性なほど術後の PD 減少量が大きいことを示したが、GTR グループにおいては有意差がなかった (Fig. 8A, B)。GTR および EMD による再生療法による創傷治癒には骨内欠損上の歯間乳頭

部の良好な 1 次創傷治癒が重要である。おそらく、術後の PTM 値は歯肉の炎症の程度に影響をうけることが考えられる。GTR 法術後の血管新生は、EMD による再生療法よりも劣るとされており(42)、それは EMD が歯肉線維芽細胞における血管内皮細胞成長因子の産生を誘導することが関与すると考えられる (43)。さらに興味深いことに、犬顎骨へのインプラント埋入時に、フラップ形成を行ったものとフラップレスで行ったものを比較した研究において、インプラント埋入 2 週間後におけるインプラント周囲滲出液中の AST 量は、フラップレスのほうが有意に少なかったという報告がある (44)。これらの報告は、歯周炎による組織破壊だけでなく、外科手術等の臨床的介入によっても、AST 量が影響を受ける可能性を示唆している。

本研究において治癒を評価するうえで、外科治療 6 か月経過時を再評価 (RE) と設定したが、歯周組織再生療法の治癒の評価としてはやや早期であり、AST 量の評価に影響を及ぼした可能性は否定できない。EMD が、早期血管新生の促進による創傷治癒の活性作用を有する報告もあることから (45, 46)、歯周組織再生療法後の AST 量の改善に EMD の作用が影響している可能性は高いと考えられた。

以上の結果から、本研究では、歯周組織の炎症による損傷および歯周外科治療前後の臨床評価と PTM 値による評価の一致を示すことができた。さらに、EMD を用いた再生療法の術前の PTM キット<sup>®</sup>評価により、治癒を予知できる可能性が示されたことから、PTM キット<sup>®</sup>は EMD による再生療法の予後の評価と、EMD による再生療法の開始時期の判定に利用できると考えられた。

本論文は、参考論文1「エムドゲイン<sup>®</sup>ゲルを用いた歯周組織再生療法の臨床パラメーターと X 線写真の比較検討. 日本歯周病学会誌. 56 (1) : 32-38, 2014.」および、参考論文2「Clinical Usability of Aspartate Aminotransferase to Evaluate the Prognosis of Periodontal Regeneration Therapies; Prospective, Longitudinal Study. Odontology, 2017. DOI: 10.1007/s10266-017-0328-z」をまとめたものである。

## 参考文献

1. Heijl L, Heden G, Svärdröm G, Ostgren A: Enamel matrix derivative (EMDOGAIN) in the treatment of intrabony periodontal defects. *J Clin Periodontol.* 24: 705-714, 1997.
2. Shimizu E, Saito R, Nakayama Y, Nakajima Y, Kato N, Takai H, Kim DS, Arai M, Simmer J, Ogata Y: Amelogenin stimulates bone sialoprotein (BSP) expression through fibroblast growth factor 2 response element and transforming growth factor-beta1 activation element in the promoter of the BSP gene. *J. Periodontol.* 76: 1482-1489, 2005.
3. Pontoriero R, Wennström J, Lindhe J: The use of barrier membranes and enamel matrix proteins in the treatment of angular bone defects. A prospective controlled clinical study. *J Clin Periodontol.* 26: 833-840, 1999.
4. Crea A, Dassatti L, Hoffmann O, Zafiroopoulos GG, Deli G: Treatment of intrabony defects using guided tissue regeneration or enamel matrix derivative: a 3-year prospective randomized clinical study. *J Periodontol.* 79: 2281-2289, 2008.
5. 塩山秀裕, 水谷幸嗣, 須田智也, 田中敬子, 青山典生, 藤原-高橋 香, 秋月達也, 竹内康雄, 小林宏明, 木下淳博, 小田茂, 和泉雄一: EMD を用いた先進医療「歯周外科治療におけるバイオ・リジェネレーション法」の治療成績. *日歯保存誌.* 55: 22-29, 2012.
6. 岡野千春, 大橋顕二郎, 鈴木桃子, 小山朱美, 高井英樹, 小方頼昌 エナメルマトリックスタンパク質を用いた歯周組織再生療法の臨床パラメーターと X線写真の比較検討. *日本歯周病学会会誌.* 56: 32-38, 2014.
7. Smith AJ, Alexander M, Mackenzie D, Lennon A, Riggio MP, MacFarlane TW: Microbial factors and gingival crevicular fluid aspartate aminotransferase levels. A cross-sectional study. *J Clin Periodontol.* 25: 334-339, 1998.
8. Imamura K, Takayama S, Saito A, Inoue E, Nakayama Y, Ogata Y, Shirakawa S, Nagano T, Gomi K, Morozumi T, Akiishi K, Watanabe K, Yoshie H: Evaluation of a novel

- immuno-chromatographic device for rapid and accurate clinical detection of *Porphyromonas gingivalis* in subgingival plaque. *J Microbiological Methods*. 117: 4-10, 2015.
9. Seymour GJ, Gemmell E, Reinhardt RA, Eastcott J, Taubman MA: Immunopathogenesis of chronic inflammatory periodontal disease: cellular and molecular mechanisms. *J Periodontal Res*. 28: 478-486, 1993.
  10. Kato A, Imai K, Ochiai K, Ogata Y. Higher Prevalence of Epstein-Barr Virus DNA in Deeper Periodontal Pockets of Chronic Periodontitis in Japanese Patients. *PLoS One*. 8(8):e71990, 2013.
  11. Chambers DA, Crawford JM, Mukherjee S, Cohen RL: Aspartate aminotransferase increases in crevicular fluid during experimental periodontitis in beagle dogs. *J Periodontol*. 55: 526-30, 1984.
  12. Persson GR, DeRouen TA: Page RC. Relationship between levels of aspartate aminotransferase in gingival crevicular fluid and gingival inflammation. *J Periodontal Res*. 25: 17-24, 1990.
  13. Chambers DA, Imrey PB, Cohen RL, Crawford JM, Alves ME, McSwiggin TA: A longitudinal study of aspartate aminotransferase in human gingival crevicular fluid. *J Periodontal Res*. 26: 65-74, 1991.
  14. Imrey PB, Crawford JM, Cohen RL, Alves ME, McSwiggin TA: Chambers DA. A cross-sectional analysis of aspartate aminotransferase in human gingival crevicular fluid. *J Periodontal Res*. 26: 75-84, 1991.
  15. Oh H, Hirano J, Takai H, Ogata Y. Effects of periodontal initial therapy on interleukin-1 $\beta$  levels in gingival crevicular fluid and clinical periodontal parameters. *J Oral Sci*. 57: 67-71, 2015.

16. Ivić-Kardum M, Aurer A, Haban V, Aurer-Kozelj J, Szirovicza L: Aspartate aminotransferase-a marker of periodontal disease activity. *Coll Antropol.* 23: 111-116, 1999.
17. Shimada K, Mizuno T, Uchida T, Kato T, Ito K, Murai S: Relationship between levels of aspartate aminotransferase in gingival crevicular fluid and conventional measures of periodontal status assessed using PocketWatch: a cross-sectional study. *J Oral Sci.* 41: 35-40, 1999.
18. Wong MY, Lu CL, Liu CM, Hou LT: Microbiological response of Localized sites with Recurrent Periodontitis in Maintenance Patients Treated with Tetracycline Fibers. *J Periodontol.* 70: 861-868, 1999.
19. Knöler G, Purschwitz R, Jentsch H, Birkenmeier G, Schmidt H: Gingival crevicular fluid levels of aspartate aminotransferase and alpha 2-macroglobulin before and after topical application of metronidazole or scaling and root planing. *Quintessence Int.* 39: 381-389, 2008.
20. Shimada K, Mizuno T, Ohshio K, Kamaga M, Murai S, Ito K : Analysis of aspartate aminotransferase in gingival crevicular fluid assessed by using PocketWatch: a longitudinal study with initial therapy. *J Clin Periodontol.* 11: 819-823, 2000.
21. Takei M, Nakayama Y, Toyoshima I, Hiromatsu Y, Ogata Y: Comparison of the levels of aspartate aminotransferase and clinical parameters pre- and post- initial therapy and periodontal surgery. *J Jpn Soc Periodontol.* 56: 390-398, 2014.
22. Oringer RJ, Howell TH, Nevins ML, Reasner DS, Davis GH, Sekler J, Fiorellini JP : Relationship between crevicular aspartate aminotransferase levels and periodontal disease progression. *J Periodontol.* 72: 17-24, 2001.
23. Glavind L, Løe H: Errors in the clinical assessment of periodontal destruction. *J Periodontol Res.* 23: 180-184, 1967.

24. Schei O, Waerhaug J, Lovdal A, Arno A: Alveolar bone loss as related to oral hygiene and age. *J Periodontol.* 30: 7-16, 1959.
25. 富山高史, 岩本義博, 吉住和歌子, 清水明美, 河野 隆幸, 新井英雄, 西村英紀, 高柴正悟: 多血小板血漿 (Platelat-Rich Plasma ; PRP) と自家骨移植を併用した歯周組織再生療法の評価. *日歯周誌.* 49: 71-76, 2007.
26. Pagliaro U, Nieri M, Rotundo R, Cairo F, Carnevale G, Esposito M, Cortellini P, Pini-Prato G: Italian Society of Periodontology. Clinical guidelines of the Italian Society of Periodontology for the reconstructive surgical treatment of angular bony defects in periodontal patients. *J Periodontol.* 79: 2219-2232, 2008.
27. Kalpidis CD, Ruben MP: Treatment of intrabony periodontal defects with enamel matrix derivative: a literature review. *J Periodontol.* 73: 1360-1376, 2002.
28. Tonetti MS, Lang NP, Cortellini P, Suvan JE, Adriaens P, Dubravec D, Fonzar A, Fourmoussis I, Mayfield L, Rossi R, Silvestri M, Tiedemann C, Topoll H, Vangsted T, Wallkamm B: Enamel matrix proteins in the regenerative therapy of deep intrabony defects. *J Clin Periodontol.* 29: 317-325, 2002.
29. Siciliano VI, Andreuccetti G, Siciliano AI, Blasi A, Sculean A, Salvi GE: Clinical outcomes after treatment of non-contained intrabony defects with enamel matrix derivative or guided tissue regeneration: a 12-month randomized controlled clinical trial. *J Periodontol.* 82: 62-71, 2011.
30. Tsitoura E, Tucker R, Suvan J, Laurell L, Cortellini P, Tonetti M: Baseline radiographic defect angle of the intrabony defect as a prognostic indicator in regenerative periodontal surgery with enamel matrix derivative. *J Clin Periodontol,* 31: 643-647, 2004.
31. Heden G, Wennström J, Lindhe J: Periodontal tissue alterations following Emdogain treatment of periodontal sites with angular bone defects. A series of case reports. *J Clin Periodontol,* 26: 855-860, 1999.

32. Fleischer HC, Mellonig JT, Brayer WK, Gray JL, Barnett JD: Scaling and root planing efficacy in multirrooted teeth. *J Periodontol*, 60: 402-409, 1989.
33. Kamma JJ, Nakou M, Persson RG: Association of early onset periodontitis microbiota with aspartate aminotransferase activity in gingival crevicular fluid. *J Clin Periodontol*. 28: 1096-1105, 2001.
34. Sculean A, Donos N, Windisch P, Brex M, Gera I, Reich E, Karring T: Healing of human intrabony defects following treatment with enamel matrix proteins or guided tissue regeneration. *J Periodontol Res*. 34: 310-322, 1999.
35. Cortellini P, Prato GP, Tonetti MS: The modified papilla preservation technique. A new surgical approach for interproximal regenerative procedures. *J Periodontol*. 66: 261-266, 1995.
36. Cortellini P, Prato GP, Tonetti MS: The simplified papilla preservation lap. A novel surgical approach for the management of soft tissues in regenerative procedures. *Int J Periodontics Restore Dent*. 19: 589-599, 1999.
37. Cortellini P, Tonetti MS, Lang NP, Suvan JE, Zucchelli G, Vangsted T, Silvestri M, Rossi R, McClain P, Fonzar A, Dubravec D, Adriaens P: The simplified papilla preservation lap in the regenerative treatment of deep intrabony defects: clinical outcomes and postoperative morbidity. *J Periodontol*. 72: 1702-1712, 2001.
38. Guida L, Annunziata M, Belardo S, Farina R, Scabbia A, Trombelli L: Effect of autogenous cortical bone particulate in conjunction with enamel matrix derivative in the treatment of periodontal intraosseous defects. *J Periodontol*. 78 : 231-238, 2007.
39. Yilmaz S, Cakar G, Yildirim B, Sculean A: Healing of two and three wall intrabony periodontal defects following treatment with an enamel matrix derivative combined with autogenous bone. *J Clin Periodontol*. 37: 544-550, 2010.

40. De Leonardis D, Paolantonio M: Enamel matrix derivative, alone or associated with a synthetic bone substitute, in the treatment of 1- to 2-wall periodontal defects. *J Periodontol.* 84: 444-455, 2013.
41. Vandekerckhove BN, Quirynen M, van Steenberghe D: The use of tetracycline-containing controlled-release fibers in the treatment of refractory periodontitis. *J Periodontol.* 68: 353-361, 1997.
42. Vergara JA, Quiñones CR, Nasjleti CE, Cafesse RG: Vascular response to guided tissue regeneration procedures using nonresorbable and bioabsorbable membranes in dogs. *J Periodontol.* 68: 217-224, 1997.
43. Sakoda K, Nakajima Y, Noguchi K: Enamel matrix derivative induces production of vascular endothelial cell growth factor in human gingival fibroblasts. *Eur J Oral Sci.* 6: 513-519, 2012.
44. Lei Q, Chen J, Jiang J, Fu X, Lin H, Cai Z : Comparison of soft tissue healing around implants in beagle dogs: lap surgery versus flapless surgery. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 115: e21-27, 2013.
45. Lossdorfer S, Sun M, Gotz W, Dard M, Jager A: Enamel matrix derivative promotes human periodontal ligament cell differentiation and osteoprotegerin production in vitro. *J Dent Res.* 86: 980-985, 2007.
46. Miron RJ, Dard M, Weinreb M: Enamel matrix derivative, inflammation and soft tissue wound healing. *J Periodontal Res.* 50: 555-569, 2015.

**Table 1 患者背景 (EMD を用いた歯周外科治療の評価)**

性別	人数	部位数
男性	19	34
女性	38	75
	計 57	計109
年齢	48.3 ± 11.1歳	
喫煙	4	

先進医療として歯周外科治療におけるバイオ・リジェネレーション法 (EMD による再生療法) を実施した 63 名 (126 部位) のうち, 手術前と術後 6 か月経過時の臨床パラメーターとデンタルエックス線写真の比較が可能であった 57 名 (109 部位) を対象に評価を行った。

**Table 2 EMD による再生療法における術前後の臨床パラメーターの変化**

平均	術前	術後6か月	改善量
PPD (mm)	6.4 ± 1.3	3.4 ± 0.8 *	2.9 ± 1.4
CAL (mm)	7.8 ± 1.9	5.4 ± 1.7 *	2.0 ± 2.1
BOP (%)	74.3	31.2 *	43.1

術前の平均 PPD, 平均 CAL および BOP は, 術後 6 か月経過時に有意な改善が認められた。\* P < 0.05

**Table 3 EMD による再生療法における術前後の骨欠損深さの変化と術後骨欠損改善率**

評価項目	術前	術後6か月
骨欠損深さ (mm)	2.6±2.3	1.8±1.6 *
骨欠損改善率 (%)		20.5±49.1

術後 6 か月経過時の平均骨欠損深さは、術前と比較して有意な改善が認められた。骨欠損の平均改善率は 20.5 ± 49.1%であった。\* P < 0.05

**Table 4 GTR および EMD グループ、ベースライン (BL) および再評価 (RE) 時における臨床パラメーターの変化**

Periodontal surgery procedure	GTR group			EMD group		
	Base line (BL) (n = 20)	Re-evaluation (RE) (n = 20)	Difference between BL and RE <i>p</i> Value	Base line (BL) (n = 60)	Re-evaluation (RE) (n = 60)	Difference between BL and RE <i>p</i> Value
Sex	Male 4 Female 6			10 16		
Age (range)	55.6 ± 9.55 (38 - 72)			52.5 ± 12.99 (29 - 75)		
PD (mm)	5.90 ± 1.14	3.40 ± 1.11	<0.001	5.98 ± 1.07	3.43 ± 0.90	<0.001
CAL (mm)	8.30 ± 1.87	5.60 ± 2.27	<0.001	7.38 ± 1.78	5.52 ± 2.05	<0.001
BOP*	0.60 ± 0.48	0.45 ± 0.50	0.355	0.65 ± 0.48	0.33 ± 0.47	<0.001
PTM values <sup>#</sup>	1.75 ± 1.13	0.30 ± 0.56	<0.001	1.58 ± 0.97	0.42 ± 0.71	<0.001
Periods (month)	0	5.85 ± 0.96		0	6.45 ± 0.94	

\* BOP + = 1, BOP - = 0, <sup>#</sup> PTM ++ = 3, + = 2, - = 1, -- = 0. Data shown as mean ± SD.

**Table 5** GTR および EMD グループ, ベースライン (BL) および再評価 (RE) 時における PTM 値と臨床パラメーターの相関関係

Periodontal surgery procedure	GTR group			EMD group		
	BL (n = 31) including healthy 11 sites	RE (n = 31) including healthy 11 sites	Total (n = 62) including healthy 22 sites	BL (n = 88) including healthy 28 sites	RE (n = 88) including healthy 28 sites	Total (n = 176) including healthy 56 sites
	with PTM values			with PTM values		
PD (mm)	0.724 **	0.396 *	0.729 **	0.558 **	0.441 **	0.669 **
CAL (mm)	0.545 *	0.123	0.523 **	0.519 **	0.285 *	0.516 **
BOP	0.675 **	0.059	0.413 *	0.236 *	0.189 *	0.306 **

Data shown as mean  $\pm$  SD. (\* P < 0.05, \*\* P < 0.01)

**Table 6** GTR グループ, ベースライン (BL) および再評価 (RE) 時における PTM キットスコア positive および negative 部位それぞれの臨床パラメーターの変化

GTR group	PTM – negative at BL <sup>b</sup>			PTM – positive at BL <sup>c</sup>		
	Base line (BL)	Re-evaluation (RE)	Differences between BL and RE	Base line (BL)	Re-evaluation (RE)	Differences between BL and RE
	(n = 6)	(n = 6)	P value	(n = 10)	(n = 10)	P value
Sex	Male 2 Female 4			2 5		
Age (range)	50.3 $\pm$ 7.80 (38 - 64)			59.9 $\pm$ 7.57 (47 - 72)		
PD (mm)	6.00 $\pm$ 0.00	3.50 $\pm$ 0.76	<0.0005	6.40 $\pm$ 1.20	3.50 $\pm$ 1.36	<0.0005
CAL (mm)	9.83 $\pm$ 1.67	6.83 $\pm$ 2.91	0.0736	8.00 $\pm$ 1.48	4.90 $\pm$ 1.81	<0.001
BOP <sup>a</sup>	0.33 $\pm$ 0.47	0.33 $\pm$ 0.47	1.0000	0.70 $\pm$ 0.46	0.60 $\pm$ 0.49	0.6600
Periods (month)	0	6.00 $\pm$ 0.82		0	5.83 $\pm$ 0.90	

<sup>a</sup> BOP + = 1, BOP - = 0

Data shown as mean  $\pm$  SD except for sex.

<sup>b</sup> negative sites to PTM values mean PTM - = 1 and - - = 0, with PD of more than 6 mm,

<sup>c</sup> positive sites to PTM values mean PTM ++ = 3 and + = 2, with PD of more than 6 mm,

**Table 7 EMD グループ, ベースライン (BL) および再評価 (RE) 時における PTM 値 positive および negative 部位それぞれの臨床パラメーターの変化**

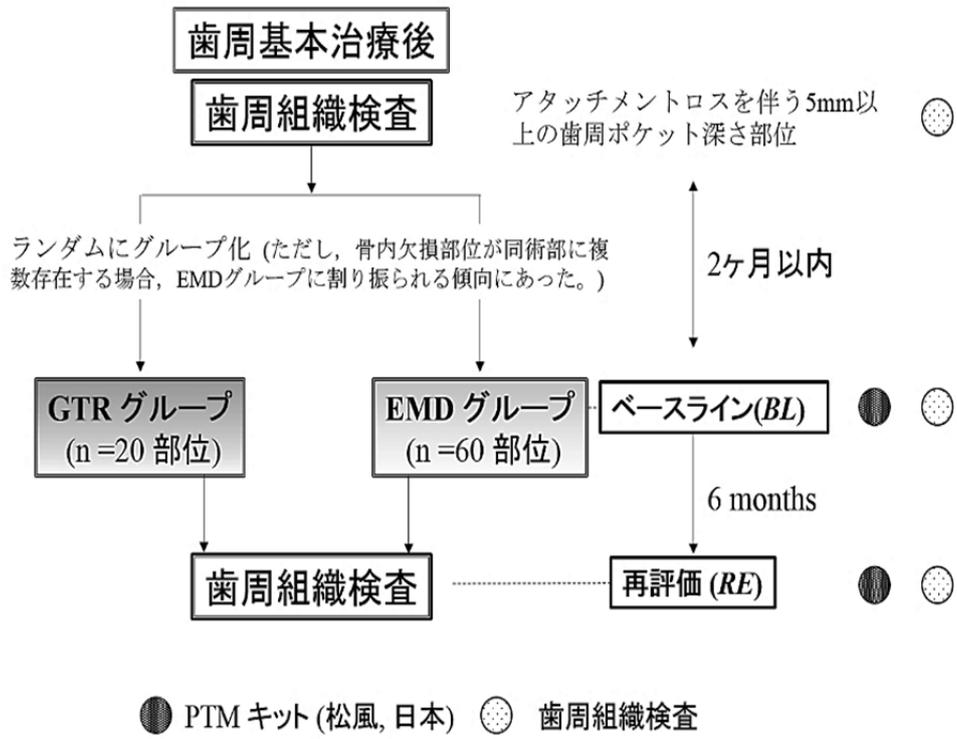
EMD group	PTM - negative at BL <sup>b</sup>			PTM - positive at BL <sup>c</sup>		
	Base line (BL)	Re-evaluation (RE)	Differences between BL and RE (P value)	Base line (BL)	Re-evaluation (RE)	Differences between BL and RE (P value)
Variables	n = 18	n = 18		n = 23	n = 23	
Sex	Male 6 Female 9			5 10		
Age (range)	54.9 ± 12.49 (35-75)			48.3 ± 14.0 (29-75)		
PD (mm)	6.67 ± 1.00	3.22 ± 0.71	<i>P</i> < 0.0001	6.35 ± 0.70	3.74 ± 1.07	<i>P</i> < 0.0001
CAL (mm)	8.28 ± 1.33	5.83 ± 2.14	<i>P</i> < 0.0005	7.78 ± 1.69	5.70 ± 1.99	<i>P</i> < 0.001
BOP <sup>a</sup>	0.83 ± 0.37	0.28 ± 0.45	<i>P</i> < 0.0005	0.65 ± 0.48	0.35 ± 0.48	<i>P</i> < 0.05
Periods (month)	0	6.50 ± 0.90		0	6.17 ± 0.96	

<sup>a</sup> BOP + = 1, BOP - = 0

Data shown as mean ± SD except for sex.

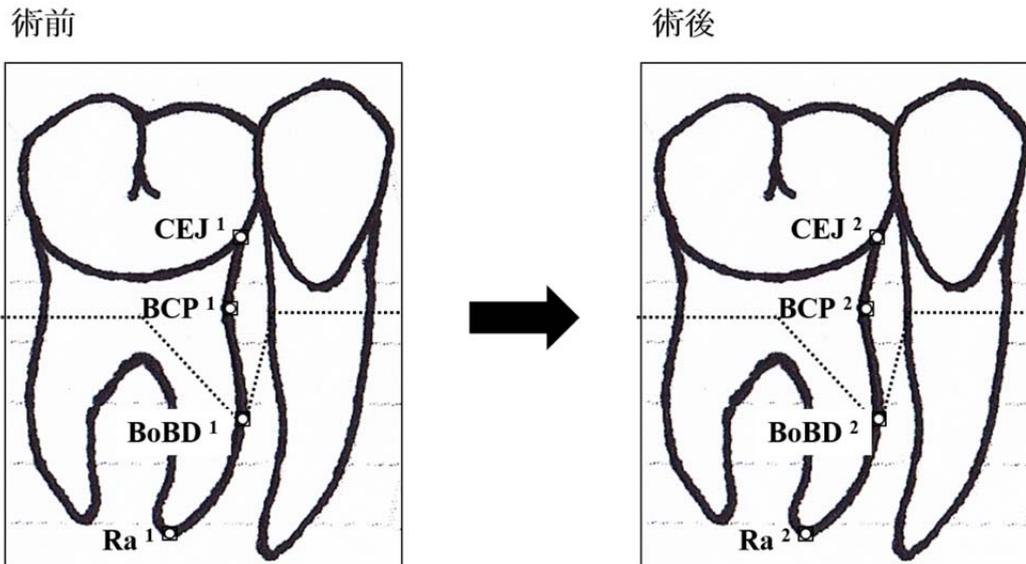
<sup>b</sup> negative sites to PTM values mean PTM - = 1 and - - = 0, with PD of more than 6 mm,

<sup>c</sup> positive sites to PTM values mean PTM ++ = 3 and + = 2, with PD of more than 6 mm,



**Fig. 1 対象患者と治療の流れ (臨床パラメーターと PTM 値の相関関係)**

歯周組織再生療法 (GTR および EMD グループ) 前後における PTM 値と臨床パラメーターの相関関係を調べるためのフローチャート。歯周基本治療後の歯周組織検査時に、アタッチメントロスを伴う 5~10 mm の歯周ポケット深さを有する部位を対象とした。GTR および EMD グループに割り振った (GTR グループ 20 か所, EMD グループ 60 箇所)。歯周外科治療前をベースライン (BL), 治療後 6 か月を再評価 (RE) とし、術前後の PTM 値と臨床パラメーターとの統計解析を行った。

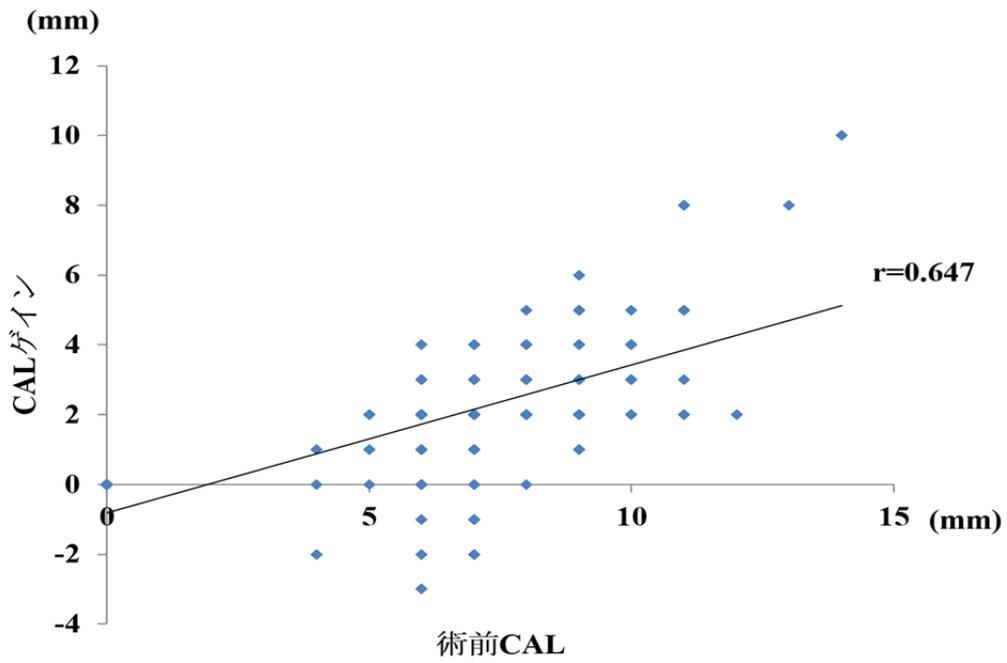


$$(BCP^2-BoBD^2の距離)' = (BCP^2-BoBD^2の距離) \times \frac{(CEJ^1-Ra^1の距離)}{(CEJ^2-Ra^2の距離)}$$

$$\text{垂直的骨欠損改善率 (\%)} = \frac{(BCP^1-BoBD^1の距離) - (BCP^2-BoBD^2の距離)'}{(BCP^1-BoBD^1の距離)} \times 100$$

**Fig. 2 EMD による再生療法における術前後の骨欠損改善率の算出方法**

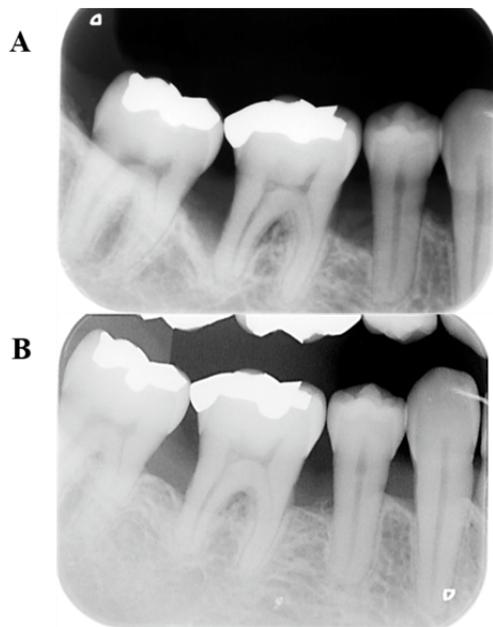
手術前後の骨欠損歯槽骨頂部を被験歯根表面に投影し (BCP)、骨欠損底部 (BoBD)、レントゲン上での根尖 (Ra)、セメント - エナメル境 (CEJ) を規定した後、骨欠損深さ (BCP - BoBD) を測定し、手術前後の CEJ - Ra の距離を等倍に換算し、BCP - BoBD の距離の差から骨欠損改善率 (%) を求めた



**Fig. 3 EMD による再生療法術前 CAL と CAL 獲得量との相関関係**

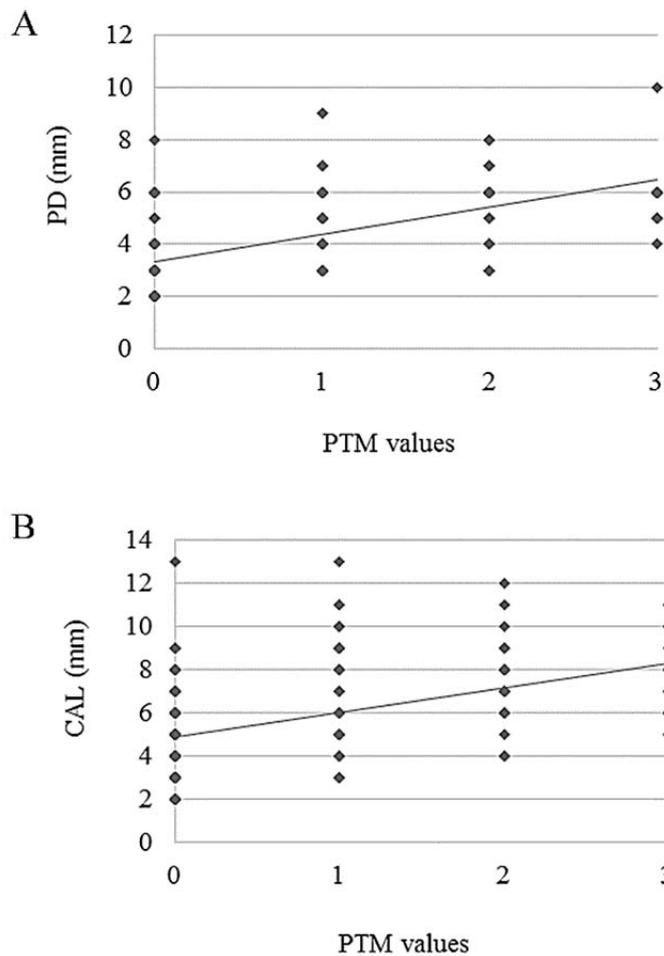
術前の CAL 値と術後の CAL 獲得量との間に統計学的に有意な相関関係が認められた。

(スピアマンの順位相関係数 ;  $(r) = 0.647$  ( $P < 0.01$ ))

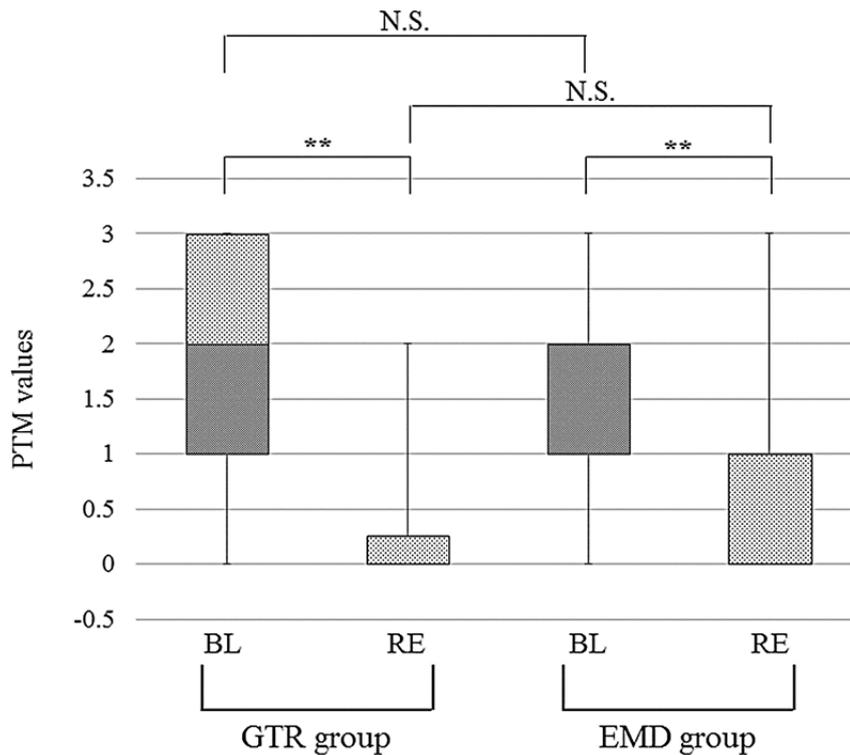


**Fig. 4 EMD による再生療法における代表的な術前後の엑스線写真の比較**

**A** : 術前, 46 遠心歯槽骨に垂直性骨欠損が認められた。**B** : EMD による再生療法術後 6 か月経過時, 術部の歯槽骨再生による骨の平坦化と歯槽硬線の明瞭化が認められた。



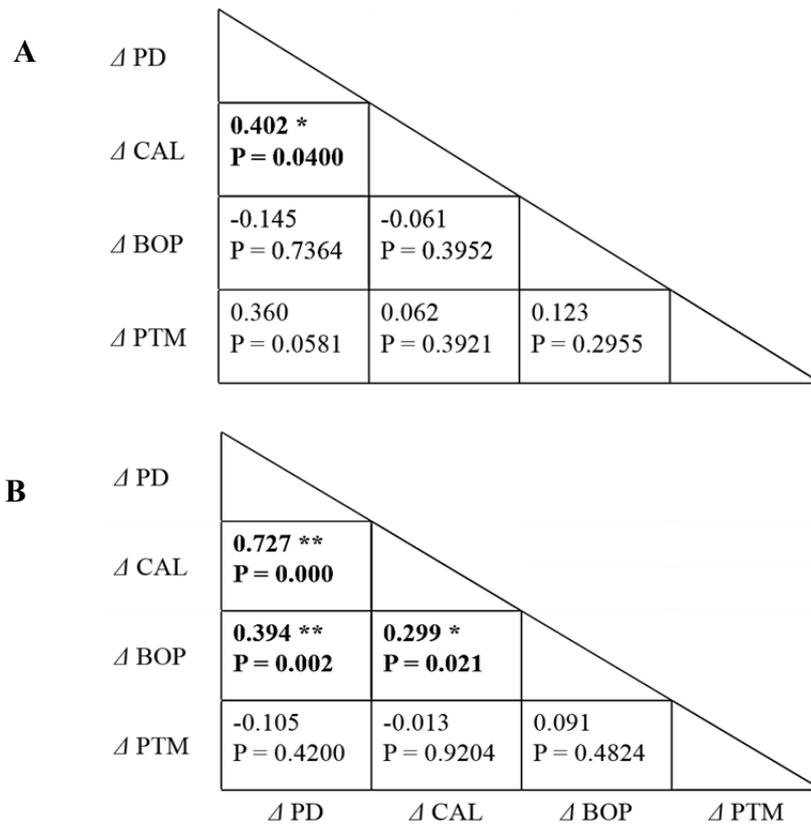
**Fig. 5 歯周ポケット深さ (PD) およびアタッチメントレベル (CAL) と PTM 値の相関関係**  
 全対象部位は、BL および RE 時の合計で 36 患者、238 部位 [GTR グループ:10 名, 40 箇所 (歯周病部位 20 箇所×2), EMD グループ: 26 名, 120 箇所 (歯周病部位 60 箇所×2), 健常部位 78 箇所 (GTR グループ: 22 箇所, EMD グループ: 56 箇所)]。 **A**: PD と PTM 値の相関係数 (スピアマンの順位相関係数;  $r$ )は、 $r = 0.6864$  ( $P < 0.0001$ )であった。 **B**: CAL と PTM 値の相関関係 ( $r$ ) は、 $r = 0.5146$  ( $P < 0.0001$ )であった。これらの結果から、本研究における臨床パラメーターと PTM 値に正の相関関係があることが示された。



**Fig. 6** 各グループ術前後の PTM 値の変化とばらつき

GTR グループ : 10 名, 66 箇所 (歯周病部位 20 箇所×2, 健常部位 11 箇所×2), EMD グループ : 26 名, 176 箇所 (歯周病部位 60 箇所×2, 健常部位 28 箇所×2) を対象とした Bo エックス plot 分析。GTR および EMD グループ間の BL 時のばらつきに, 統計的に有意差はなかった。また, 各グループの BL および RE 時を比較すると, 統計的に優位に PTM 値が減少した。さらに, 各グループ間の RE 時を比較すると統計的に有意な差は認めなかった。これらの結果から, GTR および EMD による再生療法によって PTM 値は, 統計的に優位に減少を認めたが, グループ間の有意差はないことが示された。

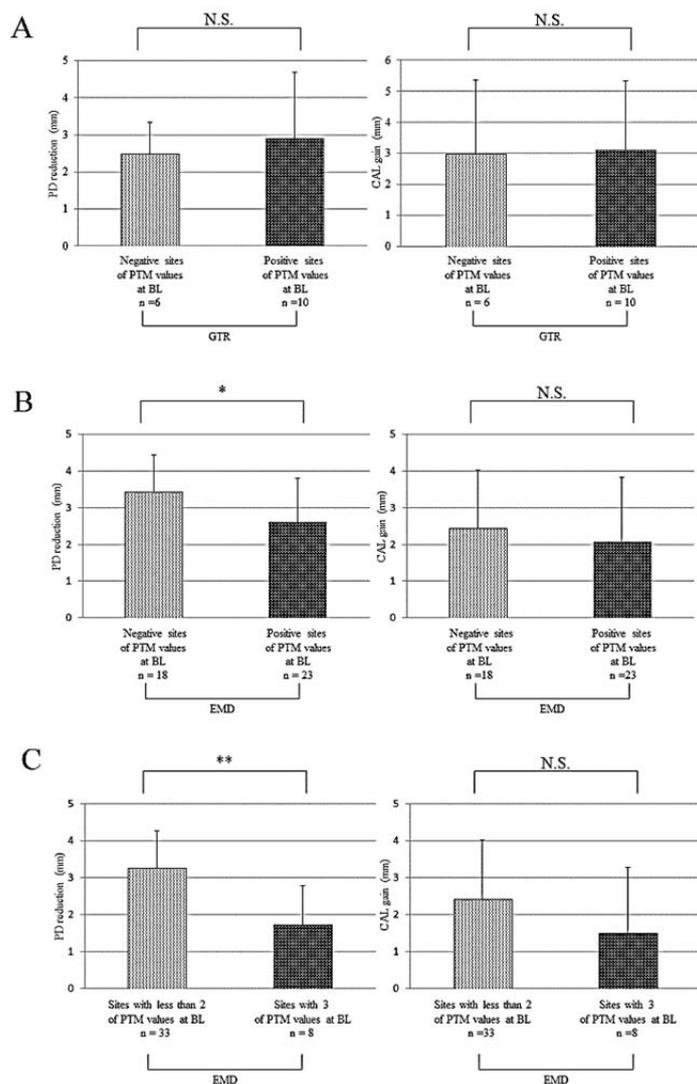
\*\* P < 0.001, N.S., non-statistically significant differences, 有意差なし



**Fig. 7 各グループ術前後の臨床パラメーター変化量と PTM 値の変化量との相関関係**

臨床パラメーターの変化量と PTM 値の変化量を算出し、それらに相関関係があるか調べた [A : GTR グループ (n = 20) , B : EMD グループ (n = 60) ]。その結果、GTR グループにおいて、PD 減少量と CAL 減少量に相関関係を認めた。EMD グループにおいては、PD 減少量と CAL 減少量および BOP 減少量、CAL 減少量と BOP 減少量にそれぞれ相関関係を認めた。しかし、PTM 値の減少量と各臨床パラメーターの変化量に統計的に有意な相関関係は認めなかった。

$\Delta$  ; RE 時の平均値 - BL 時の平均値, 相関係数 (スピアマンの順位相関係数 (r), 一元\*\* P < 0.01, \* P < 0.05



**Fig. 8** 各グループ PTM 値別の臨床パラメーターの改善度の比較

**A** : GTR グループ [PTM 値 negative 部位 (n = 6), positive 部位 (n = 10)], **B** : EMD グループ [PTM 値 negative 部位 (n = 18), positive 部位 (n = 23)], **C** : EMD グループ [PTM 値 negative 部位 (n = 33), positive 部位 (n = 8)]

GTR グループにおける，術前 PTM 値 negative 部位と positive 部位の臨床パラメーターの改善度(PD 減少量と CAL ゲイン)をそれぞれ調べた結果 (**A**)，平均 PD 減少と平均 CAL ゲインに統計的有意差は認めなかった。しかし興味深いことに，EMD グループにおける，術前 PTM 値 negative 部位と positive 部位の臨床パラメーターの改善度は，平均 PD のみに統計的有意差を認めた (**B**)。さらに，PTM 値が 0，1 および 2 の部位を PTM 値 negative 部位，3 の部位のみを positive 部位と再定義し，臨床パラメーターの改善度を分析すると，PTM 値 positive 部位における平均 PD 減少量は，negative 部位と比較して，統計的有意に低い数値を示した (**C**)。

\*\* P < 0.001, \* P < 0.05, N.S., non-statistically significant differences, 有意差なし

**Evaluation of clinical parameters at pre- and post-periodontal  
tissue regeneration therapy with Emdogain<sup>®</sup> gel,  
by using X-ray and PTM kit<sup>®</sup>**

Chiharu Okano

Departments of Periodontology

Nihon University School of Dentistry Matsudo

Matsudo, Chiba, 271-8587, Japan

(Director: Prof. Yorimasa Ogata)

Recently, a lot of reports have indicated that the application of enamel matrix derivatives induce regeneration of periodontal tissue, thereby the principle for the tissue regeneration was widely utilized as an Emdogain<sup>®</sup> gel (EMD). Generally, radiographic examination and periodontal examination, including Pocket depth (PD), clinical attachment level (CAL) and bleeding on probing (BOP), are used to evaluate the effects of periodontal regeneration therapy at postoperative. However, supportive examinations in the gingival crevicular fluid (GCF), such as aspartate aminotransferase (AST) levels to reflect the degree of periodontal tissue destruction, are not utilized as a predictor of periodontal therapy. In this study, the regeneration efficacy of EMD was evaluated by the change of clinical parameter and radiographic evaluation, and we indicated a clinical usability of amount AST (by PTM kit<sup>®</sup>) for a prognosis of periodontal regeneration therapies.

In the Nihon University Hospital School of Dentistry at Matsudo was approved advanced medical technology with EMD in periodontal regeneration therapy by the Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan in April 2008. In this study, 109 sites from 57 patients were clinically examined before and six months after surgery. PD, CAL and BOP, radiographic bone defect depth and bone loss rate of improvement depth were measured. The mean PD, CAL, BOP and radiographic bone defect depth before surgery were  $6.4 \pm 1.3$  mm,  $7.8 \pm 1.9$

mm, 74.3%, and  $2.6 \pm 2.3$  mm, respectively. After six months, they were significantly improved to  $3.4 \pm 0.8$  mm,  $5.4 \pm 1.7$  mm, 31.2%, and  $1.8 \pm 1.6$  mm. Ninety-three sites from 109 sites showed CAL gain, and the gain was  $2.0 \pm 2.1$ mm. Bone defect improvement rate was  $20.5 \pm 49.1$  mm, six months after surgery.

To show the usefulness of AST activities by PTM kit<sup>®</sup>, this study was conducted using 38 healthy and 80 periodontitis sites with PD of 5 to 10 mm for guided tissue regeneration (GTR) and EMD from 36 patients. GCF samples were used to evaluate PTM values at base line (BL) and after six months of surgeries (re-evaluation: RE), and periodontal examinations were performed concurrently. PTM values at BL were statistically improved at RE, accompanied by the improvement of periodontal parameters in both groups. PTM values and PD, and the CAL showed high correlations. PD, CAL and BOP were highly correlated with PTM values in both groups, whereas only PD showed a significant correlation with PTM values at RE in the GTR group. Change in the amounts of PD, CAL and BOP between BL and RE in both groups showed no correlation with PTM values. In the negative PTM value sites at BL in EMD group, the mean PD was significantly reduced at RE compared with positive PTM sites at BL.

In conclusion, promoting the advanced medical technology using Emdogain<sup>®</sup> gel may provide adequate clinical outcomes for periodontally involved patients. PTM values can be utilized as the biochemical predictor of prognosis after periodontal regeneration therapy.

Key words: Advanced medical technology, Emdogain<sup>®</sup> gel, periodontal tissue regeneration therapy, PTM kit<sup>®</sup>, prognosis