

症例報告

—専門医最優秀ポスター賞受賞—

広汎型侵襲性歯周炎患者に抗菌療法と歯周組織再生療法を行った1症例

久野 知子^{*1} 吉成 伸夫^{*1,2}^{*1}松本歯科大学歯科保存学第一講座^{*2}松本歯科大学大学院歯学独立研究科口腔疾患制御再建学健康増進口腔科学講座口腔健康分析学歯周病学分野

A Case Report of a Patient with Generalized Aggressive Periodontitis Treated with Antimicrobials and Periodontal Regeneration Techniques

Tomoko Kuno^{*1}, Nobuo Yoshinari^{*1,2}^{*1}Department of Periodontology, Matsumoto Dental University School of Dentistry^{*2}Division of Periodontology, Oral Health Science, Department of Oral Health Promotion, Graduate School of Oral Medicine, Matsumoto Dental University

Abstract : Generalized aggressive periodontitis is characterized by rapid periodontal tissue destruction, with no relationship between the amount of plaque adhesion and the disease severity, a high proportion of *Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythia*, *Treponema denticola* and *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* in the total population of bacteria, and slight gingival inflammation. In a 30-year-old male patient diagnosed to have generalized aggressive periodontitis, we monitored the change of the bacterial flora in the periodontal pockets following antimicrobial therapy administered based on the results of antibacterial sensitivity tests after initial periodontal therapy. After the reduction in the number of bacteria and healing of the periodontal tissue, several periodontal regeneration techniques were applied in combination, including use of enamel matrix derivative, guided tissue regeneration techniques, and bone grafting. The patient was then shifted to supportive periodontal therapy (SPT). The periodontal tissue condition remains well 4 years later in the patient on SPT. Nihon Shishubyo Gakkai Kaishi (J Jpn Periodontol) 50 : 39 – 49, 2008.

Key words : generalized aggressive periodontitis, microbial test, antimicrobial therapy, periodontal regeneration techniques

要旨 : 広汎型侵襲性歯周炎は、プラークの付着量と疾患重症度に相関を認めず、*Porphyromonas gingivalis* (P.g.), *Tannerella forsythia* (T.f.), *Treponema denticola* (T.d.), および *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (A.a.) の対総菌数比率が健康者の細菌叢よりも高く、歯肉所見が軽度であるのに対し、急速な歯周組織破壊を伴うことを特徴とする歯周炎である。

連絡先：久野知子

〒399-0781 長野県塩尻市広丘郷原 1780

松本歯科大学歯学部歯科保存学第一講座

Tomoko Kuno

Department of Periodontology, Matsumoto Dental University School of Dentistry

1780, Hirooka-gobara, Shiojiri, Nagano 399-0781, Japan

E-mail: kunol@po.mdu.ac.jp

本報では、広汎型侵襲性歯周炎と診断された30歳男性患者に対して、歯周ポケット内細菌叢の変化を検索し、歯周基本治療終了後、抗菌薬感受性試験に基づく抗菌療法を施行した。抗菌療法による総細菌数の減少を確認後、Enamel matrix derivative (EMD) (Emdogain[®] Gel, 生化学工業, 東京), 組織誘導再生法 (Guided Tissue Regeneration Technique; GTR 法), および人工骨を併用した歯周組織再生療法を施行し、歯周組織の再生を図った。現在、歯周維持療法 (Supportive Periodontal Therapy; SPT) に入り4年が経過しているが、歯周組織は良好に維持されている。

日本歯周病学会誌(日歯周誌)50: 39-49, 2008

キーワード: 侵襲性歯周炎, 細菌検査, 抗菌療法, 歯周組織再生療法

緒 言

侵襲性歯周炎は、歯肉の発赤、腫脹等の症状は軽度であるものの、急速な歯周組織の破壊を認めることを特徴とする歯周炎である。一般的に、プラーク付着量と疾患重症度に相関を認めず、10～30歳代に発症することが多い。細菌因子として、*P.g.*, *T.f.*, *T.d.* および *A.a.* の対総細菌数比率が健常者の細菌叢よりも高い。2002年、Socransky ら¹⁾は、バイオフィルムの最表面に付着し、病原性を発揮する細菌として、*P.g.*, *T.f.*, *T.d.* の3菌種を選定し、red complex と名付けた。侵襲性歯周炎患者の細菌因子の特徴は、これに *A.a.* を加えた細菌対比率が、健常者に比較して著しく高く、プラークは少量でも病原性の高い細菌叢をもつ。宿主因子としては、生体防御機能、免疫応答異常などが二次的特徴として挙げられ、長期間の静止期から短期間で急激な組織破壊を惹起する活動期への周期的な反復により重症化することが報告されている²⁾。

理想の歯周病治療は、上述の歯周病原菌や関与するすべてのリスクファクターを除去することにより、疾患の進行を停止させ、口腔内機能および審美性の回復を、歯周組織を再生することにより獲得することである。

本症例では、広汎型侵襲性歯周炎患者に対して、歯周ポケット内の細菌検査にて総細菌数、細菌叢の変化を検索し、歯周基本治療終了後、抗菌薬感受性試験に基づいた抗菌療法を施行した。広汎型侵襲性歯周炎患者に対する全身の抗菌療法の適応時期は、多くの臨床研究より歯周基本治療終了後に適応するのが最適であると報告されている³⁻⁸⁾。それらの患者選択基準、適応症を参考に抗菌療法による細菌因子の改善後、EMD, GTR 法, および人工骨を併用した歯周組織再生療法を施行し、歯周組織の再生を図った。

現在、歯周維持療法に入り4年経過しているが、歯周組織は良好に維持されている。

症 例

患者は30歳、男性で、永久歯歯列となった小学校高学年頃より、時々上顎前歯部歯肉の腫脹、歯の動揺を自覚するも放置していた。その後、同部の腫脹と消退を繰り返し、2002年3月(30歳時)より症状の悪化を自覚したため、松本歯科大学病院歯周病科に来院した。全身既往歴として特記事項はなく、飲酒、喫煙習慣もない。口腔内既往歴は、幼少時より齲蝕が多く、1979年7月(7歳時)から1985年(中学1年生時)まで齲蝕治療の為、松本歯科大学病院小児歯科に頻繁に通院していた。

家族歴は、父親(60歳)が下顎の遊離端義歯を使用しているが、歯周病の進行による抜歯の結果かどうか不明である。母親(58歳)に歯周病の既往はなく、兄弟は、姉(33歳)との二人兄弟だが、姉は歯周病ではない。一方、叔父が早期に歯を喪失し、義歯を装着していたことより、侵襲性歯周炎の既往が疑われた(図1)。なお、その他の親類については不明である。

1. 現症

検査所見

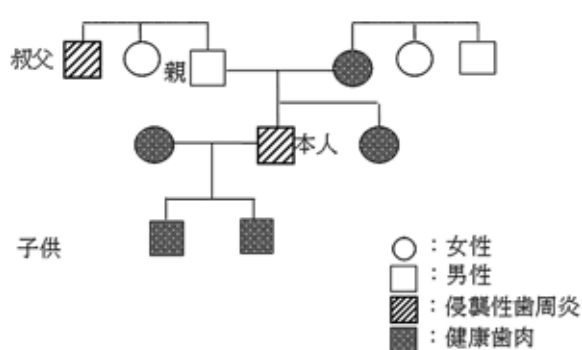


図1 侵襲性歯周炎の家族歴

斜線は侵襲性歯周炎の発症者を示す。

本人と叔父に侵襲性歯周炎の既往が認められる。

1) 初診時口腔内所見 (図2)

歯周組織所見：著明な歯肉の発赤，腫脹は認めないものの，上顎前歯部の口蓋側，下顎臼歯部舌側に自然排膿を認めた．プロービング深さ (Probing depth: PD) は，前歯部および臼歯部において6mm以上であ

り，同部位にプロービング時の出血 (Bleeding on probing: BOP) も認められた．

歯列・咬合所見：上顎前歯部に軽度のフレアーアウトが認められ，空隙歯列弓であった．Angleの分類では両側とも1級であった．



図2 口腔内写真 (初診時：2002年3月8日)

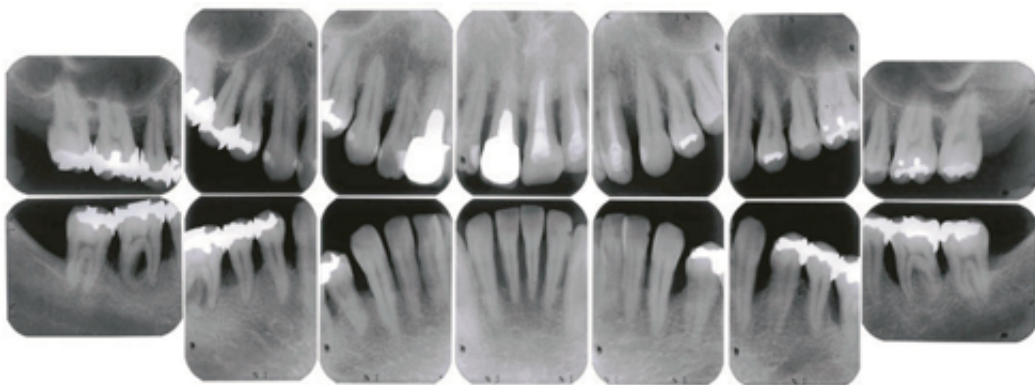


図3 デンタルエックス線写真 (初診時：2002年3月8日)

2) デンタルエックス線写真所見 (図3)

初診時のデンタルエックス線写真より、前歯部には高度な水平性骨吸収、上下顎臼歯部には垂直性および水平性骨吸収が認められた。

3) 歯周組織検査所見 (図4)

現在歯数は28歯(上下顎:14歯)であり、PD 4mm以上の部位は65部位、38.7%を占め、PD 7mm以上の部位は8部位、4.8%であった。BOP陽性の部位は全体の28.0%に認められ、排膿部位は20.2%であった。また、歯の動揺は、64.3%に認められた。根分岐部病変は、26および46でLindhe & Nymanの分類⁹⁾で2度、16、17、27および36で1度であった。初診時のO'LearyのPlaque Control Record (PCR)は

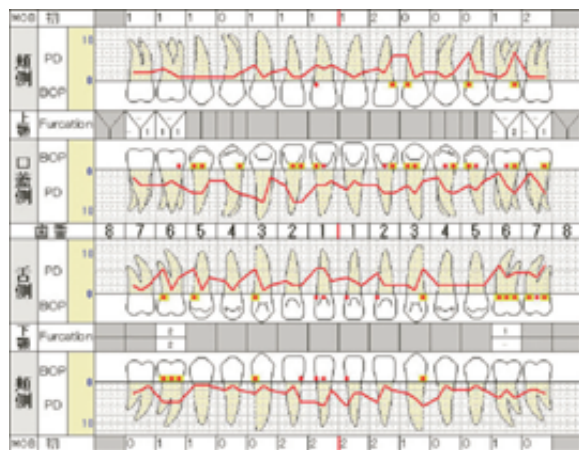


図4 歯周組織検査 (初診時: 2002年3月8日)

52.6%で、口腔清掃習慣は、1日3回、食後に約3分間、横磨きを中心としたブラッシング法を行っていた。

4) 細菌検査

詳細な細菌学的診断と、抗菌薬の選択を目的とし、11、26、33に対し、初診時に細菌検査を実施した。

本症例では、細菌培養法による総菌数および細菌同定試験を実施した結果、*T.f.*, *Campylobacter*, *Fusobacterium nucleatum*等の計10菌種が検出された(表1)。

2. 診断

上述の検査結果より、日本歯周病学会による歯周病分類システム(2006)に準じ¹⁰⁾、広汎型侵襲性歯周炎と診断した。

3. 治療計画

- 1) 細菌検査を行い、初診時の総菌数および細菌叢を把握する。
- 2) 歯周基本治療により、炎症性因子をコントロールする。
- 3) 咬合性外傷への対応、改善を図る。
- 4) 暫間補綴物により適切な顎位を確保する。
- 5) 抗菌薬感受性試験に基づき、投与薬剤を決定し、抗菌療法を行う。
- 6) 再評価検査にて、総菌数減少を確認後、歯周組織再生療法を含む歯周外科治療を検討する。
- 7) 口腔機能回復治療を行うとして、審美性、機能性を備えた補綴処置を行う。
- 8) 再評価検査後、定期的なSPTに移行する。

表1 細菌検査1回目(初診時: 2002年3月8日)

T.f., *Campylobacter*, *Fusobacterium nucleatum*を含む計10菌種が検出された。

【総菌数】

上顎左側大臼歯: 26	下顎左側臼歯: 33	上顎右側中切歯: 11
血液混入のため計測不可	3.90×10^6	1.67×10^6
(単位: CFU/μl)		

【細菌比率】

細菌種	検査部位	下顎左側臼歯: 33	上顎右側中切歯: 11
<i>Prevotella nigrescens</i>		8	—
<i>Actinomyces naeslundii</i>		3	—
<i>Streptococcus</i>		15	—
<i>Peptostreptococcus micros</i>		20	—
<i>Streptococcus sp.</i>		15	—
<i>Peptostreptococcus anaerobius</i>		15	—
<i>Tannerella forsythia</i>		13	—
<i>Capnocytophaga</i>		—	6
<i>Campylobacter</i>		—	25
<i>Fusobacterium nucleatum</i>		—	25
(単位: %)			

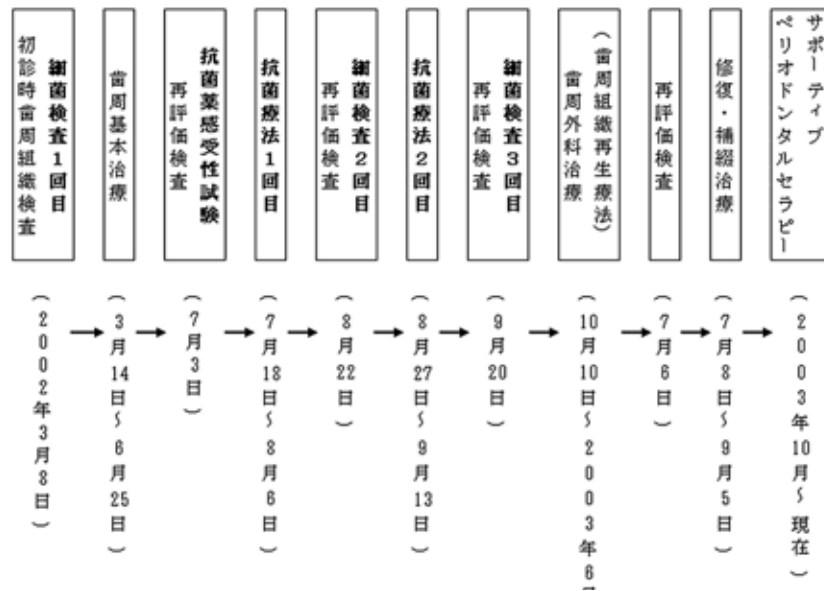


図5 治療経過

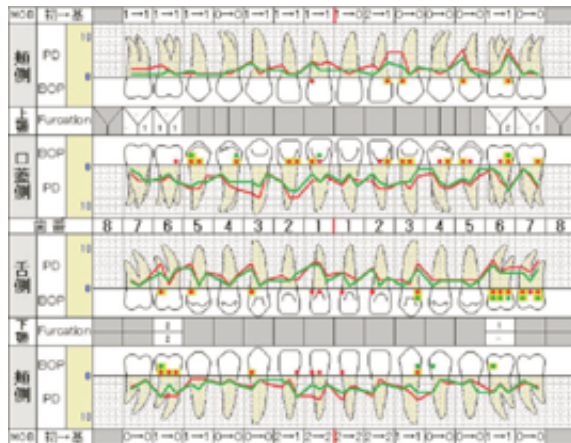


図6 再評価検査（歯周基本治療終了時：2002年9月20日）

表2 抗菌薬感受性試験（2002年7月4日）

薬剤名	MIC値*
ポリミキシンB	2.000 $\mu\text{g/ml}$
ミノサイクリン	0.2 $\mu\text{g/ml}$
テトラサイクリン	2 $\mu\text{g/ml}$
ノフロキサシン	20 $\mu\text{g/ml}$
ナイスタチン	2.000 $\mu\text{g/ml}$
オフロキサシン	20 $\mu\text{g/ml}$
セファレキシシン	2 $\mu\text{g/ml}$
メトロニダゾール	2.000 $\mu\text{g/ml}$

* 最小発育阻止濃度 (Minimum inhibitory concentration; MIC)

治療経過（図5）

- 1) 歯周組織検査，細菌検査（2002年3月8日）
- 2) 歯周基本治療

（2002年3月14日～6月25日）

- ・プラークコントロール
- ・スケーリング，ルートプレーニング
- ・暫間固定（エナメルボンディングシステム）：33, 34, 43, 44
- ・咬合調整：11～14, 21～24, 31～34, 41～44
- ・歯髄処置，暫間被覆冠：22, 46
- ・知覚過敏処置：31～33, 41～43, 46

歯周基本治療中，歯肉の退縮とともに，31～33, 41～43, 46に知覚過敏症状が出現したため，同歯に対して繰り返し象牙質知覚過敏抑制剤（Gluma Desensitizer, Heraeus Kulzer, Germany）の塗布を行ったが，46のみ症状が改善せず，歯髄処置を行った。

- 3) 再評価検査（図6），細菌検査，抗菌薬感受性試験（2002年7月3日）

歯周基本治療終了後の再評価検査の結果，歯周治療に対する歯周ポケットの反応は良好で，全顎的に改善が認められたが，PD 4mm以上の残存率は，32.7%であった。動揺歯についても改善が認められたが，上下顎臼歯部の根分岐部病変は依然，残存していた。初診時と同部位（11, 26, 33）より細菌サンプルを採取，混濁し，血液寒天培地にて培養した。血液寒天培地上

のコロニーから採取した細菌サンプルを Yeast extract hemin mediation by BHI Broth 培地で 2 日間嫌気培養し、10 倍段階希釈法にて 8 種類の抗菌薬について最小発育阻止濃度 (Minimum inhibitory concentration; MIC) を測定した (表 2)。

4) 抗菌療法 (2002 年 7 月 18 日～8 月 6 日)

MIC 値より、抗菌薬感受性試験を実施し、抗菌療法用薬剤を決定した。

全身投与; セファレキシン (ケフレックス[®], 塩野義製薬株式会社, 大阪), 750mg/日 × 14 日間

局所投与; ミノサイクリン (ペリオクリン[®], サンスター株式会社, 大阪), 40mg/月 (適応部位; 11, 26, 33)

5) 再評価検査, 細菌検査 (2002 年 8 月 22 日)

抗菌療法 1 週後の細菌検査の結果, 33 において総菌数の減少が確認されたが 11 においては変化を認めなかった。

6) 抗菌療法 (2002 年 8 月 27 日～9 月 13 日)

11 において細菌数の減少を認めなかったため、前回と同様の処方による 2 回目の抗菌療法を実施した。

全身投与; ケフレックス[®] 750mg/日 × 14 日間

局所投与; ペリオクリン[®] 40mg/月

7) 再評価検査, 細菌検査 (2002 年 9 月 20 日)

2 回目の抗菌療法後の細菌検査にて、全ての検査部位において総菌数の減少 (表 3) が確認されたため、歯周外科治療へ移行した。

8) 歯周外科治療

(2002 年 10 月 10 日～2003 年 6 月 26 日)

(1) 上顎右側臼歯部 (14～16)

歯周基本治療終了後、歯周ポケットの残存した水平性骨吸収に対して歯肉剥離掻爬術を施行した。16 の近心口蓋側に 1 度の根分岐部病変を認めたが、術後のブラークコントロールは可能と判断したため、歯肉剥離掻爬術のみ施行した。

(2) 下顎右側臼歯部 (45～46)

46 は知覚過敏の改善が認められず、歯髄処置を行ったが、歯槽骨吸収状態は 3 壁性の骨欠損であり、EMD 単独使用が可能であると判断し、EMD を用いた歯周組織再生療法を施行した。

(3) 上顎左側臼歯部 (25～27)

26 の歯槽骨吸収状態は 2 壁性の骨欠損であり、EMD 単独療法では、EMD の漏出が考えられたため、より効果的な方法として GTR 法 (ジーシーメンブレン[®], 株式会社ジーシー, 東京) と EMD の併用療法を施行した。

(4) 下顎左側臼歯部 (35～37)

36 の歯槽骨吸収状態は 3 壁性の骨欠損であり、EMD 単独使用が可能であると判断し、EMD を用いた歯周組織再生療法を施行した。37 の骨欠損については遠心側に近遠心径の広い 3 壁性の骨欠損であったため、患者の希望により人工骨 (Bone ject[®], 株式会社高研, 東京) を使用した EMD との併用再生療法を施行した。

(5) 下顎左側犬歯部 (33, 34)

歯槽骨吸収状態は 3 壁性骨欠損であり、EMD 単独使用も可能であったが、33, 34 の歯間空隙が広く、歯

表 3 細菌検査

検査時期 部位	初診時 (2002年3月8日)	第1回 抗菌療法後 (2002年8月22日)	第2回 抗菌療法後 (2002年9月20日)
上顎右側 中切歯;11	1.67×10^6	4.00×10^6	5.55×10^4
下顎左側犬歯;33	3.90×10^6	1.55×10^4	9.10×10^2
上顎左側 第一大臼歯;26	血液混入により判定できず	2.25×10^6	9.00×10^5

(単位: CFU/ml)

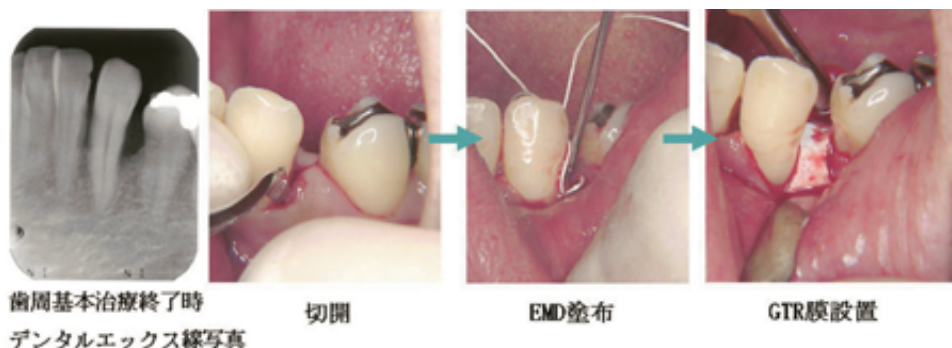


図 7 歯周組織再生療法 (下顎左側犬歯部 33, 34: GTR 法, EMD 併用療法)

周外科治療後の歯肉上皮の根尖側方向への侵入が考えられたため、GTR法とEMDの併用療法を施行した(図7)。

9) 再評価検査(2003年7月6日)

歯周外科処置後、PDは全顎的に3mm以下に改善し、歯肉の炎症は消退した。動揺度についても安定した。さらに、歯周組織再生療法を施行した部位における臨床的アタッチメントゲインを認めた(図11)。

10) 修復・補綴処置(2003年7月8日～9月5日)

25の齲蝕に修復処置、46には補綴処置を施行し、11、21、22には補綴処置にて歯肉退縮を伴う審美障害を改善した。

11) 定期的なSPT(2003年10月～)

SPT移行後4年の口腔内写真(図8)、デンタルエックス線写真(図9)および再評価検査結果(図10)を示す。PDの平均は、1.5mmとなり、PD4mm以上の部位はなく、BOP陽性部位についても初診時の47部位(28.0%)からすべて陰性に改善した。現在、2ヶ

月に一度のprofessional tooth cleaningと、必要に応じて口腔清掃指導を行っている。ブラッシングが生活習慣としてうまく取り込まれた結果、口腔清掃状態は良好で、家庭では歯ブラシと歯間ブラシを使用し、1日3回、朝、昼、夕食後の15～20分間の口腔清掃が確立し、PCRは常に15～20%を維持している。

考 察

病原性細菌量のみで病態を説明し得ない、特異細菌の感染が示唆される疾患である侵襲性歯周炎は、red complexと称される*P.g.*、*T.f.*、*T.d.*のような歯周組織破壊を誘導し、歯周病の慢性化に関与する細菌や、免疫応答を低下させる*A.a.*が特異的に関与し、その比率が高くなっていることが多いと報告されている²⁾。侵襲性歯周炎の歯周病治療に対する応答性は、歯周基本治療による反応が不良であり、歯肉縁下の総菌数や菌叢の改善が得られないが、抗菌療法を行うこ



図8 口腔内写真(術後4年経過SPT時:2007年10月9日)

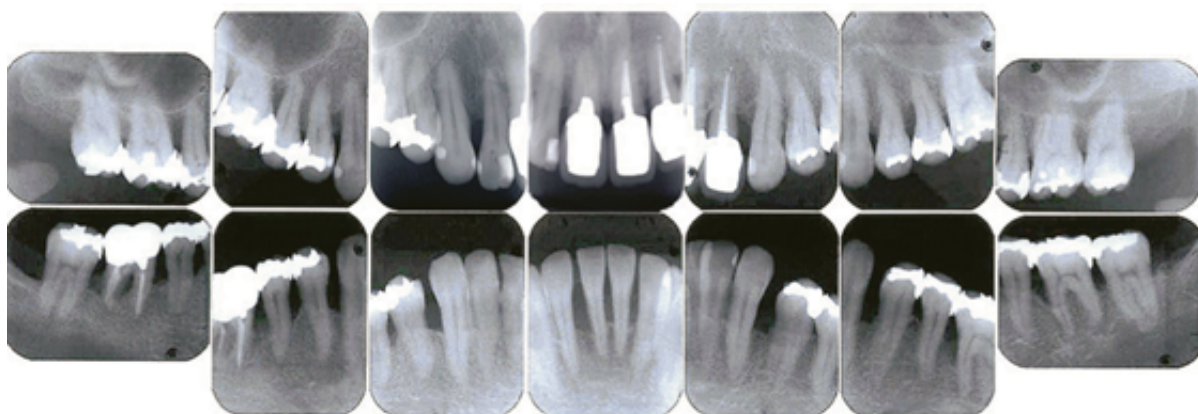


図9 デンタルエックス線写真（術後4年経過SPT時：2007年10月9日）

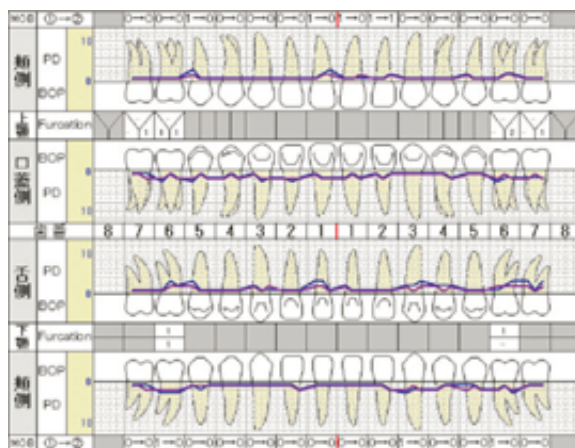


図10 再評価検査（SPT時：①2003年10月29日【青】 ②2006年3月22日【赤】）

とでこれらを改善することが可能となることと報告されている¹¹⁾。

本症例は、上述の報告を参考に、広汎型侵襲性歯周炎に対して細菌検査を行い、抗菌療法を施行した症例である。治療計画立案時に、細菌検査に基づく抗菌療法を含んだ治療計画を決定し、検査方法には細菌培養法を選択した。細菌培養法は広いスペクトラムで細菌の検出が可能で、非選択培地では 10^4 CFU/ml以上の感度がある。細菌培養法の最大の利点は、抗菌薬に対する感受性、耐性が判定可能なことであり、本法による細菌検査の実施により、不必要な抗菌剤の投与が避けられ、治療効果を向上させることが可能となる。

全身的抗菌療法実施の時期は、歯周基本治療終了後とし、投与薬剤は、細菌検査から検出された細菌に対するMICを根拠に選択した¹¹⁾。MICは、標的とする細菌増殖を抑制する最小発育阻止濃度であり、MIC以

上の濃度の薬剤投与で効果を得られる¹²⁾。抗菌薬感受性試験にて8種類の抗菌薬検査を行い、本症例では、セファレキシン、ミノサイクリンおよびテトラサイクリンに高感受性を示したため、全身投与にはセファレキシン（ケフレックス[®]、塩野義製薬株式会社、大阪）、局所投与としてミノサイクリン軟膏（ペリオクリン[®]、サンスター、大阪）を選択した（表2）。投与期間は、患者の歯周病薬物療法に対する理解を得たうえで、2週間の投与期間を設定した¹³⁾。

本症例のような、重篤な歯槽骨破壊を認める侵襲性歯周炎患者に対しては、予知性の向上を図るため、歯周外科療法に移行する前の段階で原因細菌の徹底的な排除と、歯根面に対する質の高いデブライドメント、それに伴う付着の獲得が求められる。近年、歯周組織再生療法の併用療法後の長期経過症例が報告され、臨床パラメーターの改善が有意に認められるという併用

下顎左側犬歯 33, 34: GTR法, EMD併用療法

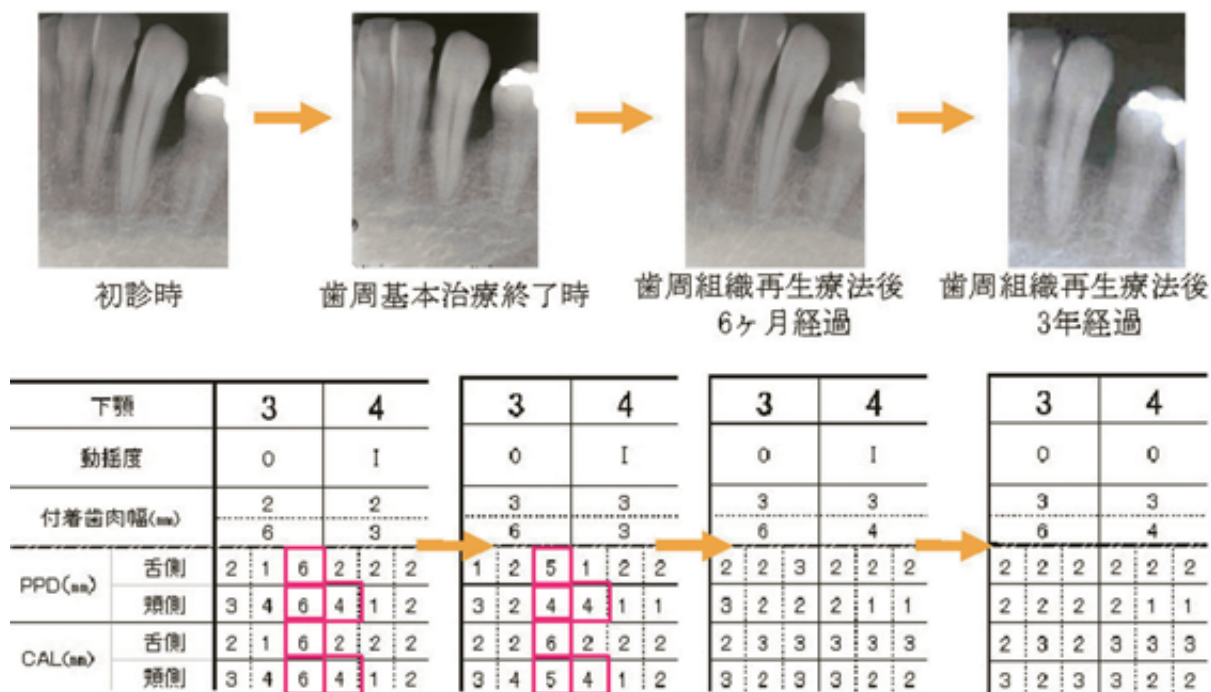


図 11-1 歯周組織再生療法後の経過

デンタルエックス線写真から、両部位とも施行後6ヶ月より著明な歯槽骨の再生を認めた。
 歯周組織検査からは、PDと臨床的アタッチメントレベルの改善（特に赤枠の箇所）を認めた。

下顎左側臼歯 36: EMD単独 37: EMD, 人工骨 併用療法

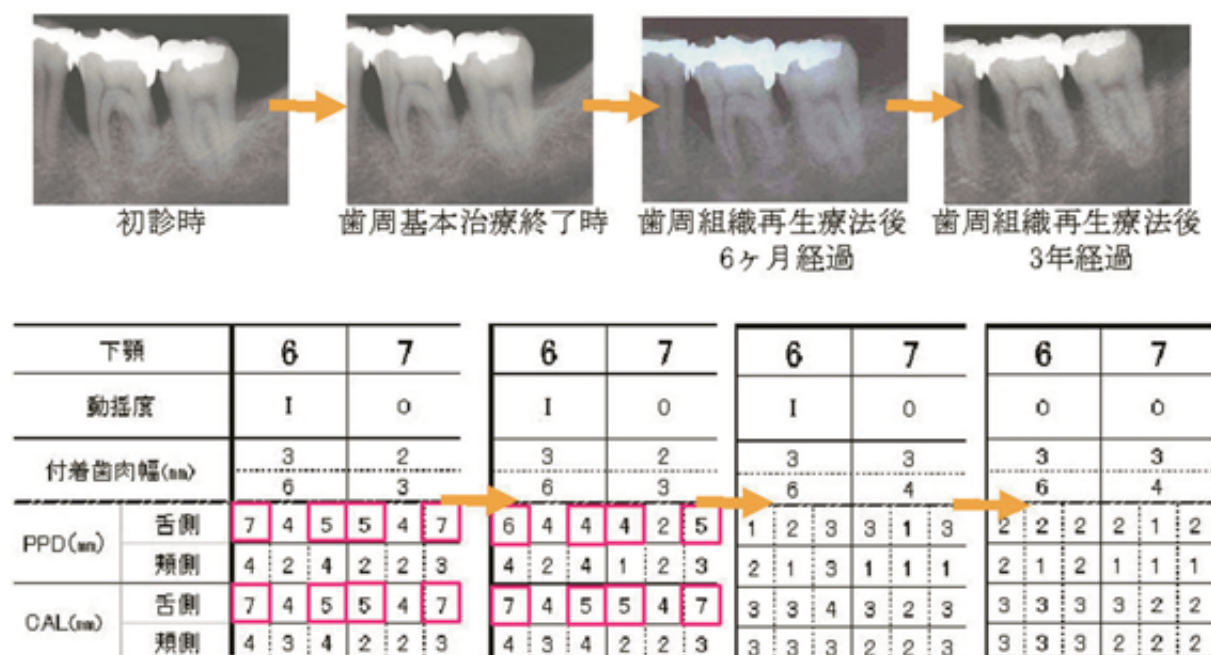


図 11-2 歯周組織再生療法後の経過

療法を肯定する論文が多く報告されるようになった^{15~19)}。しかし、骨移植と EMD の併用療法を有効とする論文は多いが^{17~19)}、GTR 法と EMD 併用療法の論文の中には否定的論文も存在し、見解の一致には至っていない²⁰⁾。本症例においては、歯周組織再生療法の併用療法を施行した部位におけるアタッチメントレベルは改善を認め、併用療法が侵襲性歯周炎に対して有効であることが示唆された。

侵襲性歯周炎患者に対する、従来通りの繰り返しの根面デブライドメントを主体とした歯周病治療では、術者の労力のみならず、患者に対して多大な苦痛を与える。細菌検査を歯周病治療に組み込み、エビデンスに基づく確な抗菌療法を実施することで、術者の労力や患者の苦痛は軽減し、治療効果は向上し、術後の長期的な歯周組織の安定が維持できると思われる。

謝 辞

稿を終えるにあたり、本症例の遂行に御支援頂きました本学歯科保存学第一講座の教室員各位ならびに、細菌検査、抗菌薬感受性試験に御指導、御協力頂きました本学口腔細菌学講座の平井 要准教授、藤村節夫教授に深く感謝申し上げます。また御指導、御助言頂きました本学歯科保存学第一講座の太田紀雄前教授に心より感謝致します。

本論文の要旨は、第 50 回春季日本歯周病学会学術大会(2007 年 5 月 19 日、横須賀)において発表した。

文 献

- 1) Socransky SS, Smith C, Haffajee AD.: Subgingival microbial profiles in refractory periodontal disease. *J Clin Periodontol*, 29 : 260-268, 2002.
- 2) Haffajee AD, Socransky SS, Goodson JM. : Comparison of different data analyses for detecting changes in attachment level. *J Clin Periodontol*, 10 : 298-310, 1983.
- 3) Ellen RP, McCulloch CA. : Evidence versus empiricism: rational use of systemic antimicrobial agents for treatment of periodontitis. *Periodontology* 2000, 10 : 29-44, 1996.
- 4) Ciancio SG. : Systemic medications: clinical significance in periodontics. *J Clin Periodontol*, 29 : 17-21, 2002.
- 5) Haffajee AD, Socransky SS, Gunsolley JC. : Systemic anti-infective periodontal therapy. A systemic review. *Ann Periodontol*, 8 : 115-181, 2003.
- 6) American Academy of Periodontology. : Systemic antibiotics in periodontics. *J Periodontol*, 75 : 1553-1565, 2004.
- 7) Jorgensen MG, Slots J. : The ins and outs of periodontal antimicrobial therapy. *CDA Journal*, 30 : 297-305, 2002.
- 8) Slots J, Jorgensen, MG. : Efficient antimicrobial treatment in periodontal maintenance care. *J Am Dent Assoc*, 131 : 1293-1304, 2000.
- 9) Lindhe J, Nyman S. : Clinical trials in periodontal therapy. *J Periodontol Res*, 22 : 217-21, 1987.
- 10) 日本歯周病学会 : 歯周病の診断と治療の指針 2007. 医歯薬出版, 東京, 2-4, 2007.
- 11) Winkel EG, Van Winkelhoff AJ, Timmerman MF, Vangsted T, Van der Velden U. : Effects of metronidazole in patients with "refractory" periodontitis associated with *Bacteroides forsythus*. *J Clin Periodontol*, 24 : 573-579, 1997.
- 12) 前田亮, 石原和幸, 小飼英紀, 穂坂康朗, 中川種昭 : 歯周病原性細菌に対する各種抗菌剤の抗菌力について. *日歯周誌*, 47 : 146-152, 2005.
- 13) Nicolau DP. : Pharmacodynamic rationale for short-duration antibacterial therapy. *J Infect*, 44 : 17-23, 2002.
- 14) 三辺正人, 吉野敏明. : 細菌検査を用いた歯周治療のコンセプト - リスクコントロールとしての抗菌療法 - 医学情報誌, 東京, 164-170, 2005.
- 15) Sculean A, Schwarz F, Chiantella GC, Donos N, Arweiler NB, Brex M, Becker J. : Five-year results of a prospective, randomized, controlled study evaluating treatment of intra-bony defects with a natural bone mineral and GTR. *J Clin Periodontol*, 34 : 72-77, 2007.
- 16) Sculean A, Schwarz F, Miliuskaite A, Kiss A, Arweiler N, Becker J, Brex M. : Treatment of intrabony defects with an enamel matrix protein derivative or bioabsorbable membrane: an 8-year follow-up split-mouth study. *J Periodontol*, 77 : 1879-1886, 2006.
- 17) Sculean A, Pietruska M, Arweiler NB, Ausschil TM, Nemcovsky C. : Four-year results of a prospective-controlled clinical study evaluating healing of intra-bony defects following treatment with an enamel matrix protein derivative alone or combined with a bioactive glass. *J Clin Periodontol*, 34 : 507-513, 2007.
- 18) Döri F, Arweiler N, Gera I, Sculean A. : Clinical evaluation of an enamel matrix protein derivative combined with either a natural bone mineral or beta-tricalcium phosphate. *J Periodontol*, 76 : 2236-2243, 2005.
- 19) 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.
- 20) Tu YK, Tugnait A, Clerehugh V.: Is there a temporal trend in the reported treatment efficacy of periodontal regeneration? A meta-analysis of randomized-controlled trials. J Clin Periodontol, 35 : 139-146, 2008.
-