特定非営利活動法人 日本歯周病学会　編

歯周病患者における再生治療のガイドライン

2012

特定非営利活動法人
日本歯周病学会

特定非営利活動法人 日本歯周病学会　編

歯周病患者における再生治療のガイドライン

2012

特定非営利活動法人
日本歯周病学会

発刊に寄せて

日本歯周病学会は、2012年12月現在、9,000名を超える会員数を有する歯科界でも有数の規模の学会となり、学術を基盤として、専門医･認定医制度や認定歯科衛生士制度を有し、歯周病から国民を守り、口腔・全身の健康支援を使命とする学術団体であります。

本学会の教育・啓発活動、歯周治療の充実、専門医制度の進展のために、近年5種類の指針・ガイドラインを発刊してまいりました。2007年に「歯周病の診断と治療の指針」、2008年には「歯周病の検査・診断・治療計画の指針」、「歯周病患者におけるインプラント治療の指針」、「糖尿病患者に対する歯周治療ガイドライン」、2010年には「歯周病患者における抗菌療法の指針」を作成し、会員への配布とホームページからのオープンアクセスを可能としております。

2011年4月より理事長の拝命をいただいた時より、歯周病の再生治療のガイドラインを作成することを公約として明言いたしました。そして、歯周治療・再生治療の領域において学識、臨床にも精通しております東京医科歯科大学教授の和泉雄一先生を委員長として、12名のワーキンググループメンバーのもと作成事業に取りかかってもらいました。各先生方の活気あふれるエネルギーのもと、膨大な作業をみごとに貫徹し、このたび「歯周病患者における再生治療のガイドライン」発刊の運びとなりました。

本ガイドラインの目的は、「適正な歯周組織再生治療」と、結果としての「国民への安心な医療提供」であります。対象者は、歯周治療を行っている歯科医師ならびに歯科医療従事者であり、対象疾患は「慢性歯周炎」と「侵襲性歯周炎」です。また、現時点の日本において厚生労働省により認可された、一般的に臨床応用可能な治療法に限定しました。本書は、再生治療発展の経緯、臨床的に最重要な8項目の臨床質問、そして再生材料の特性・全身疾患への対応・今後の発展から構成されています。

本ガイドラインが学会の会員の皆様はもとより、歯科学生、臨床研修歯科医、多くの歯科･医科分野の先生方、さらには行政関係者の方々へ、お役に立ちますことを心より期待しております。最後になりましたが、本書の出版にご尽力いただきました和泉雄一先生をはじめとするワーキンググループメンバー、本学会の理事の先生方、ならびに医歯薬出版の編集部諸氏に厚く御礼申しあげます。

平成25年3月

特定非営利活動法人　日本歯周病学会
理事長　吉江弘正

歯周病患者における再生治療のガイドライン

目 次

発刊に寄せて …… 2
はじめに …… 4
本ガイドラインで使用したエビデンスレベルと推奨度 …… 6
本ガイドライン作成メンバー …… 7

1 再生治療とは・歯科における再生治療発展の経緯 …… 8

2 歯周組織再生治療の評価基準 …… 11

3 臨床質問

CQ1 エナメルマトリックスデリバティブ（EMD）を応用した術式はフラップ手術と比較して、歯周組織は改善しますか？ …… 13

CQ2 GTR 法はフラップ手術と比較して、歯周組織はより改善しますか？ …… 16

CQ3 EMD は GTR 法と比較して、歯周組織は改善しますか？ …… 22

CQ4 フラップ手術に自家骨移植術を併用した場合は、しない場合と比較して、歯周組織は改善しますか？ …… 25

CQ5 GTR 法に骨移植術を併用した場合は、しない場合と比較して、歯周組織はより改善しますか？ …… 27

CQ6 EMD に骨移植術を併用した場合は、しない場合と比較して、歯周組織はより改善しますか？ …… 29

CQ7 喫煙者に対して再生治療を行った場合、良好な結果が期待できますか？ …… 32

CQ8 根分岐部病変に歯周組織再生治療を行った場合、歯周組織は改善しますか？ … 34

4 各種材料の特性と臨床応用、全身疾患への対応、再生治療の現状と今後の発展 …… 37

はじめに

ここに特定非営利活動法人日本歯周病学会編「歯周病患者における再生治療のガイドライン2012」を作成した。本ガイドラインが、歯周治療を行う歯科医師ならびに歯科医療従事者に役立ち、ひいては歯周病罹患患者への適正で安心な医療提供のための一助となることを期待する。さらに、本ガイドラインが、日本歯科医学会の歯科診療ガイドラインライブラリーへ収載されることを希望する。

目的と対象者

歯周病は日本において高い罹患率を有しており、特に歯槽骨の吸収を伴う歯周炎においては、歯周組織の破壊が起こり、40 歳以降の抜歯の主要な原因となっている。本ガイドラインは、歯周病患者に対しての「適正な歯周組織再生治療」と、結果としての「国民への安心な医療提供」を目的としている。また、本ガイドラインの対象者、利用者は、歯周治療を行っている歯科医師ならびに歯科医療従事者である。

対象疾患

本ガイドラインでは、「慢性歯周炎」、「侵襲性歯周炎」を対象疾患とした。また、歯周組織の破壊の進行形態として、骨内欠損と根分岐部病変について分類した。

対象となる再生治療

対象となる再生治療としては、本ガイドライン作成時点の日本において厚生労働省により認可され、臨床応用可能な治療法について対象とした。

策定組織

日本歯周病学会、平成 23 年、24 年度の医療委員会委員 9 名に加えて、アドバイザーである 3 名の合計 12 名よりなる「本ガイドライン作成メンバー」が組織された。12 名はすべて歯科医師であり、大学関係者 8 名、歯科医院の臨床医 4 名から構成され、学術と臨床現場からの情報を広く収集できるように配慮した。委員長 1 名、副委員長 1 名を選出して、本委員会全員で作業にあたり、作成された原案は、2 度にわたり日本歯周病学会の全理事に配布し意見を集約し、修正を加えた。

本ガイドラインの構成と作成方法

本ガイドラインの構成は、「はじめに」、「再生治療とは･歯科における再生治療発展の経緯」、「歯周組織再生治療の評価基準」、「臨床質問（CQ）」「各種材料の特性と臨床応用、全身疾患への対応、再生治療の現状と今後の発展」からなっている。

CQ については、12 名のワーキングメンバーが、幅広く質問項目を収集し、医療現場で必要とされるであろう 8 項目を選択した。文献検索ストラテジーについては、質問項目ごとに検索式に基づき、電子検索データベースとして、PubMed/Medline（U.S. National Library of

Medicine）にて検索し、最終検索日および検索結果を記載した。エビデンスレベルおよび推奨度については、本学会が 2008 年に作成した「糖尿病患者に対する歯周治療ガイドライン」で採用した基準を使用した。検索結果をもとに、作成委員会において慎重に討議を重ね、学会理事の意見も取り入れて、最終的な推奨ならびに解説を記載した。

本ガイドラインの改訂予定

本ガイドラインに記載された内容は、あくまで 2012 年度時点のガイドラインであり、将来的にはこの分野での科学的エビデンスがさらに蓄積された適切な時期（5 年後を目安）に本学会で再び作成委員会を立ち上げ、本ガイドラインの改訂版を作成したいと考えている。

本ガイドラインで使用した主な略称

エナメルマトリックスデリバティブ：EMD
組織再生誘導法：GTR 法
プロービングポケットデプス：PPD
臨床的アタッチメントレベル：CAL
ランダム化比較試験：RCT

本ガイドラインで使用したエビデンスレベルと推奨度

エビデンスレベル（各研究に付与された水準）：糖尿病患者に対する歯周治療ガイドライン（平成 21 年 6 月　日本歯周病学会発行）に準じる

レベル	それに該当する臨床研究デザインの種類
1＋	水準 1 の規模を含むランダム化比較試験のシステマティックレビューまたはメタアナリシス
1	十分な症例数（全体で 400 例以上）のランダム化比較試験
2＋	水準 2 の規模を含むランダム化比較試験のシステマティックレビューまたはメタアナリシス
2	小規模（全体で 400 例未満）のランダム化比較試験
2－	さらに小規模（全体で 50 例未満）のランダム化比較試験、クロスオーバー試験（ランダム化を伴う）、オープンラベル試験（ランダム化を伴う）
3	非ランダム化比較試験、コントロールを伴うコホート研究
4	前後比較試験、コントロールを伴わないコホート研究、症例対照研究、非実験的記述研究
5	コントロールを伴わない症例集積（10 ～ 50 例程度）
6	10 例未満の症例報告

推奨の強さとしてのグレード

グレード	説　　明
グレード A	行うように強く勧められる。
グレード B	行うように勧められる。
グレード C1	行うように勧めるだけの根拠が明確でないが、行うように勧められるコンセンサスがある。
グレード C2	行うように勧めるだけの根拠が明確でなく、行うように勧められるコンセンサスも得られていない。
グレード D	行わないように勧められる。

本ガイドライン作成メンバー

■ワーキングメンバー（＊：日本歯周病学会医療委員会）

＊和泉雄一（委員長）	東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科歯周病学分野：教授
＊中川種昭（副委員長）	慶應義塾大学医学部歯科・口腔外科学教室：教授
＊河口浩之	日本鋼管福山病院　歯科
＊内藤　徹	福岡歯科大学総合歯科学講座　高齢者歯科学：教授
＊長澤敏行	北海道医療大学歯学部口腔機能修復・再建学系　歯周歯内治療学：准教授
＊三邊正人	文教通り歯科クリニック（千葉県開業）
＊宮田　隆	（特活）歯科医学教育国際支援機構：理事長
＊山本松男	昭和大学歯学部歯周病学教室：教授
＊吉野敏明	吉野歯科診療所歯周病インプラントセンター：理事長
宮本泰和	四条烏丸ペリオ・インプラントセンター（京都府開業）
秋月達也	東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科歯周病学分野：助教
水谷幸嗣	東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科歯周病学分野：助教

■ワーキング協力者

湯浅英道	独立行政法人国立病院機構豊橋医療センター　歯科口腔外科：医長
豊島義博	第一生命保険相互会社　日比谷診療所：主任診療医長

■外部評価者

安藤智博	東京女子医科大学医学部歯科口腔外科学教室：教授 講評：現時点における、科学的根拠に基づいた適切な歯周病患者における再生治療のガイドラインが示されている。
古森孝英	神戸大学大学院医学研究科・医学部口腔外科学分野：教授 講評：臨床上の疑問点を的確にとらえ、それに対して科学的根拠に基づき指針を示している。

本ガイドラインの内容に関しては、日本歯周病学会で責任をもつものであるが、個々の治療に関しては担当医の裁量のもと行われるべきである。また、このガイドラインは医療訴訟等に使用される対象物ではない。

さらに、本ガイドラインの内容に関しては、日本歯周病学会倫理委員会において、利益相反に該当しないとの承認を得ている。

監　　修：特定非営利活動法人 日本歯周病学会　理事長　吉江弘正
作成日時：平成 25 年 3 月 31 日

1 再生治療とは・歯科における再生治療発展の経緯

近年、医療分野において、失われた組織を再生させようとする試み、いわゆる再生医療が注目を浴びている。歯科の分野においては、特に歯周治療の分野において発展し、現在臨床応用され日常の臨床でも行われている。

歯周炎は炎症性の疾患であるが、進行に伴い歯周組織の破壊が起こる。1900 年代から骨移植を中心として、失われた歯周組織の再生を得ようとする試みが続けられてきたが、健常な歯周組織を伴う再生を得ることは難しかった。

1976 年に Melcher[1] は、歯周外科後の歯根面に、歯根膜由来細胞が歯根表面に到達・増殖した場合のみ歯周組織の再生が起こるという仮説を提唱した。その仮説に基づき 1982 年に Nyman ら[2] は、barrier membrane を用いて、ヒトにおいて初めて歯周組織の再生の基になる新付着を獲得することに成功した。それ以来、組織再生誘導（Guided Tissue Regeneration；GTR）法をはじめとする歯周組織再生治療の研究が進み、臨床応用されるようになった。

現在臨床応用されている歯周組織再生治療

現在、日本における日常臨床で行われている歯周組織再生治療としては骨移植術、GTR 法、エナメルマトリックスデリバティブ（EMD）の適用の 3 つがある。

1）骨移植術

骨移植術では、骨欠損に骨移植材を充填するが、用いられる移植材としては、自家骨、他家骨、異種骨、人工骨がある。これらのなかでゴールドスタンダードとして用いられるのは自家骨だが、採取部位も手術を行わねばならないことや、供給量に限界もある。他家骨として米国において普及している脱灰凍結乾燥骨（demineralized freeze-dried bone allograft；DFDBA）は良好な成績[3] を治めているが、国内では認可されていない。現在、異種骨としてウシ焼成骨などは使用可能であるが、異種骨の使用を拒否する患者も少なからず存在する。人工骨としては、ハイドロキシアパタイト（hydroxyapatite）や三リン酸カルシウム（tricalcium phosphate）が代表的なものである[4, 5]。これらの移植材は、単独で使用されるほか、GTR 法、EMD と併用して使用されることもある。

2）根面処理

歯周外科中に SRP を行った後に、根面の処理を行うことによって、歯周組織の再生を得ようとする試みがなされている。Stahl ら[6]は、歯根面を酸で脱灰して象牙質のコラーゲン線維を露出させることにより、周囲組織中の間葉系細胞がセメント芽細胞に分化し、セメント質の沈着を促進する可能性を示唆した。動物実験では、クエン酸やテトラサイクリンによる歯根面脱灰後に治癒反応が向上することが組織学的に示された[7, 8] ものの、臨床研究からは有効な結果が得られなかった[9, 10]。

近年、歯周外科手術中に EDTA で脱灰した歯根面に EMD を適用する方法が開発された。これは、歯根の発生段階において分泌されるタンパク質で、内外エナメル上皮が根尖側に移動し形成されるヘルトヴィッヒの上皮鞘（HERS）より分泌される。歯根形成期において、HERS の細胞はセメント質の形成に

先立ち歯根面にエナメルタンパク質を沈着させ、そのタンパク質がセメント質形成を誘導するという知見に基づいている[11]。このことからEMDによる歯周組織再生の可能性をHeijlら[12, 13]やHammarströmら[14]が検討し、Biora社（Sweden）により、ブタの歯胚より採取、精製、商品化されたのがEmdogain®である。日本においては安全性と利便性を高めたprefilled syringe typeのエムドゲイン®ゲルとして使用可能である。現在、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」として厚生労働省より承認を得て、いくつかの大学附属病院で使用されている[15]。

3）GTR法

Nymanら[2]により報告されたGTR法は、骨欠損部に遮蔽膜を設置することで歯肉上皮、歯肉結合組織由来細胞の侵入を防ぎ、歯根膜由来細胞を選択的に歯周組織の欠損に誘導することにより、歯周組織再生を図るというものであった。現在までにさまざまな遮蔽膜の開発が行われ、多くの臨床報告が行われている。適応症を的確に選択すれば予知性をもった結果が得られるが、複雑な骨欠損に対して応用は難しく、術式の技術的難易度が高い。さらに、Araújoら[16, 17]は、Ⅲ度の根分岐部病変を対象とした動物実験結果から、治癒した組織は本来のセメント質の構造や歯根膜のcollagen fiberの走行と異なっていたとして、GTR法は、Guided Tissue Repairではないかと問題提起がされている。現在では、GTR法の概念に基づいて骨造成を行うGuided Bone Regeneration（GBR）法としての応用が主流をなしている。

4）今後の課題

歯周組織再生治療の登場により、従来成し得なかった歯周組織の再生が可能となった。しかしながらその治療法が適応される範囲は非常に限られ、また、歯周組織の再生量に関しても「理想的な歯周組織再生」にはまだまだ遠いと言わざるを得ず、今後も歯周組織再生を積極的に促す医薬品や医療機器の開発を継続し、さまざまな問題を解決していく必要がある。未来の歯周組織再生治療としてさまざまなアプローチがなされているが、その治療法が一部の歯周病専門医のみに留まらず、一般の歯科医師にまで広く定着し利用されるには、術式、費用、治療効果、安全性などを総合的に鑑み、歯科医師および患者が納得できる治療法でなければならない。

参考文献：
1. Melcher AH. On the repair potential of periodontal tissues. J Periodontol. 1976；47：256-60.
2. Nyman S, Lindhe J, Karring T and Rylander H. New attachment following surgical treatment of human periodontal disease. J Clin Periodontol. 1982；9：290-6.
3. Parashis A, Andronikaki-Faldami A, Tsiklakis K. Clinical and radiographic comparison of three regenerative procedures in the treatment of intrabony defects. Int J Periodont Rest Dent. 2004；24：81-90.
4. Shirakata Y, Yoshimoto T, Goto H, Yonamine Y, Kadomatsu H, Miyamoto M, Nakamura T, Hayashi C and Izumi Y. Favorable periodontal healing of 1-wall infrabony defects after application of calcium phosphate cement wall alone or in combination with enamel matrix derivative：A pilot study with canine mandibles. J Periodontol. 2007；78：889-98.
5. Shirakata Y, Setoguchi T, Machigashira M, Matsuyama T, Furuichi Y, Hasegawa K, Nakamura T and Izumi Y. Comparison of injectable calcium phosphate bone cement grafting and open flap debridement in periodontal intrabony defects：A randomized clinical trial. J Periodontol. 2008；79：25-32.
6. Stahl S, Slavkin HC, Yamada L and Levine S. Speculations about gingival repair. J Periodontol. 1972；61：395-402.
7. Crigger M, Bogle G, Nilveus R, Egelberg J and Selvig KA. The effect of topical citric acid application on the healing of experimental furcation defects in dogs. J Periodontal Res. 1978；13：538-49.
8. Claffey N, Bogle G, Bjoruatin K, Selvig K and Egelberg J. Topical application of tetracycline in regenerative periodontal surgery in beagles. Acta Odont Scand. 1987；45：141-6.
9. Moore JA, Ashley FP and Watermann CA. The effect on healing of the application of citric acid during replaced flap surgery. J Clin Periodontol. 1987；14：130-5.
10. Fuentes P, Garrett S, Nilveus R and Egelberg J. Treatment of periodontal furcation defects. Coronally positioned flaps with or without citric acid root conditioning in class II defects. J Clin Periodontol. 1993；20：425-30.
11. Brookes SJ, Robinson C, Kirkham J and Bonass WA. Biochemistry and molecular biology of amelogenin proteins of developing dental enamel. Arch Oral Biol. 1995；40：1-14.
12. Heijl L. Periodontal regeneration with enamel matrix derivative in one human experimental defect. A case report. J Clin

Periodontol. 1997；24：693-6.
13. Heijl L, Heden G, Svärdström G and Östgren A. Enamel matrix derivative (Emdogain®) in the treatment of infrabony periodontal defects. J Clin Periodontol. 1997；24：705-14.
14. Hammarström L. Enamel matrix, cementum development and regeneration. J Clin Periodontol. 1997；24：658-68.
15. 塩山秀裕, 水谷幸嗣, 須田智也, 田中敬子, 青山典生, 藤原香[高橋], 秋月達也, 竹内康雄, 小林宏明, 木下淳博, 小田茂, 和泉雄一. エムドゲインゲルを用いた先進医療「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. 日本歯科保存学雑誌. 2012；55：22-9.
16. Araújo M, Berglundh T and Lindhe J. The periodontal tissues in healed degree III furcation defects：An experimental study in dogs. J Clin Periodontol. 1996；23：532-41.
17. Araújo M, Berglundh T and Lindhe J. On the dynamics of periodontal tissue formation degree III furcation defects. An experimental study in dogs. J Clin Periodontol. 1997；24：738-46.

2 歯周組織再生治療の評価基準

歯周炎の進行に伴う歯周組織の欠損は、臨床的にはアタッチメントロス、プロービングデプスの増加、エックス線写真上の骨量減少として表れる。この欠損に対する再生治療の目標は、喪失した歯周組織が以前と同様の組織で再構築し機能させることであり、具体的には歯槽骨、セメント質および歯根膜などの失われた歯周組織を再生させることである。

歯周組織再生治療後の評価は、実施した再生治療の成否を歯科医師自らが判断するため、また患者に対してモチベーションを維持させるための重要な資料となり得る。

本邦において歯周組織再生治療による歯周組織の再生を日常診療で評価する基準は定められていないが、2011 年に厚生労働省より発出された「歯周組織治療用細胞シートに関する評価指標[1, 2]」には、歯周組織破壊を伴う歯周疾患（歯周炎）等の治療を目的として適用される歯周組織治療用細胞シートを用いた歯周組織再生治療の有効性に関する評価指標が示されている。また、1996 年に発行された「Consensus Report Periodontal Regeneration Around Natural Teeth[3]」では臨床的評価に関する推奨事項が合意されており、その内容は「歯周組織治療用細胞シートに関する評価指標」でも参考にされ、網羅されている。

以上のことから、本邦において歯周組織再生治療による歯周組織の再生を日常診療で評価する場合には、厚生労働省より発出された「歯周組織治療用細胞シートに関する評価指標」を参考にすることを推奨する。

「歯周組織治療用細胞シートに関する評価指標」の歯周組織再生治療の主要な評価に関する記載

1）観察・測定項目

アメリカ歯周病学会のコンセンサスレポートなどを参考にする。歯周組織再生治療の目標は歯周組織付着器官を再生させることであり、臨床的には、骨欠損がどれだけ新生骨で満たされたか、あるいは、臨床的アタッチメントの獲得がどれだけ認められたかを評価する必要がある。ただし、通常行われる組織付着療法においても上皮性付着を含む臨床的アタッチメントの獲得が認められるため、歯槽骨レベルの改善を主要な評価項目に設定して対照群と比較することが推奨される。

2）規格化撮影された歯科用エックス線写真

歯槽骨の計測には、歯槽骨頂のレベルや骨内欠損の深さの測定が含まれる。骨レベルの改善は、新生した骨レベルの実測値、あるいは治療前の骨欠損の深さの何パーセントが改善したかで、骨欠損の深さの変化を数値で表すなどによって評価する。

3）規格化した臨床的アタッチメントレベル

臨床的アタッチメントレベルの測定は、ステント等を用いて規格化するとともに、プロービング圧の統一化などについて測定器具の選定や測定者のトレーニングを実施することが推奨される。

4）観察期間

設定時期は治療方法により異なるが、歯槽骨の骨レベルの変化がエックス線写真上で確認できるなど、治療方法の有用性がみられる時期を適切に設定すること。たとえば、治療前（ベースライン）と治療 6 カ

月以後に観察することが望ましい。

参考文献

1．次世代医療機器評価指標の公表について，別添 1　歯周組織治療用細胞シートに関する評価指標．薬食発 1207．第 1 号．平成 23 年 12 月 7 日．厚生労働省．
2．国立医薬品食品研究所（WG 事務局）平成 22 年度次世代医療機器評価指標作成事業再生医療審査　WG 報告書（再生医療審査 WG 座長　西村幸二）．
3．Consensus Report Periodontal Regeneration Around Natural Teeth. Ann Periodontol. 1996；1：667-70.

3 臨床質問

CQ 1 エナメルマトリックスデリバティブ（EMD）を応用した術式はフラップ手術と比較して、歯周組織は改善しますか？

推奨

EMD は通常のフラップ手術と比較して平均的には有意な歯周組織の改善が認められるが、その差は臨床的には限定的と思われる場合もあり、適応症に関して慎重に考慮したうえで実施する必要がある。（推奨度　グレード B　エビデンスレベル　2+）

背景・目的：

歯周炎はデンタルプラーク中に存在する細菌に起因する慢性感染症であり、歯の支持組織の破壊をもたらす。歯周外科手術はそのような病変の進行を抑えて、失われた歯周組織を再生させるために適用される。従来の歯周外科手術にはフラップ手術があるが、歯周組織をより高度に再生するために開発された歯周外科手術には、組織再生誘導法（GTR 法）、骨移植術、エナメルマトリックスデリバティブ（EMD）の使用などがある。EMD はエナメル基質からの抽出物で、さまざまな分子量のアメロゲニンを含んでいる。アメロゲニンはエナメル質の形成や歯が成長する過程での歯周組織付着の形成に関与していることから、歯周外科時に根面に応用することにより、治癒の過程において歯周組織付着を再生する効果が期待されている。

喪失した歯周組織の再生治療として、EMD は従来のフラップ手術と比較して付加的な効果があるか評価することを目的とした。

解　説：

レビューの目的に合致すると判断した 29 の研究から、10 研究を本レビューに含めた。8 研究を含むメタアナリシスから、EMD はプラセボあるいはコントロール治療（フラップ手術）群と比較して、統計的に有意な臨床的アタッチメントレベル（CAL）の改善（平均差 1.1mm、95% CI 0.7–1.7）とプロービングポケットデプス（PPD）の減少（0.7mm、95% CI 0.5–1.0）を示したが、それぞれの研究における術式の差異、エントリーされた被験者の状態、評価尺度などにばらつきがみられた。

2mm を超える CAL の獲得を治療の成功とみなした場合、コントロール群では、2mm 以下の CAL の獲得が有意に多く、相対危険度（RR）0.48（95% CI 0.29–0.80）であった。コントロール群における 2mm 以下の CAL の獲得の頻度が 35% であったことから、2mm 以上の CAL を患者が新たに獲得するのに必要な改善治療必要数（NNT）は、ほぼ 6 名となった。

歯の喪失または患者の判断による審美性の獲得に関しては、EMD はプラセボあるいはコントロールとの間に差異はみられなかった。

術後 1 年後の評価からみると、EMD をプラセボ群やコントロール群と比べると CAL の改善（1.1mm）と PPD の減少（0.7mm）が期待される。しかしそれぞれの研究における術式の差異、エントリーされた被験者の状態、評価尺度などにはばらつきがみられたため、結果の解釈はさらに慎重に判断する必要がある。また、それぞれの症例において、これらの指標の変化がどれほどの臨床的な意義をもたらすかを考えて実施する必要がある。

文献検索：

MEDLINE、Cochrane Oral Health Group Trials Register、Cochrane Central Register of Controlled Trials（CENTRAL）を検索した。言語の制約はかけなかった。いくつかの雑誌は、ハンドサーチを行った。検索によって抽出された論文については、参考文献についてさらに精査を行い、関連のある論文の抽出を実施した。（最終検索日 2012 年 8 月 20 日）

5mm 以上の歯周ポケットあるいは 3mm 以上の骨内欠損をもった歯周病罹患患者に対して、EMD とフラップ手術を行い、術後 6 カ月以上の追跡を行ったランダム化比較試験を選択した。アウトカム指標は、歯の喪失、臨床的アタッチメントレベル（CAL）の変化、プロービングポケットデプス（PPD）、歯肉退縮（REC）、エックス線写真による歯槽骨欠損底部からの歯槽骨レベルの変化、審美性、副作用である。術後 6 カ月、1 年、2 年後をそれぞれ評価ポイントとした。

Seq.	terms and strategy	hits
#1	“periodontal diseases”［MeSH Terms］OR（“periodontal”［All Fields］AND “diseases”［All Fields］）OR “periodontal diseases”［All Fields］	70202
#2	intrabony［All Fields］AND（“abnormalities”［Subheading］OR “abnormalities”［All Fields］OR “defects”［All Fields］）	595
#3	（“dental enamel”［MeSH Terms］OR（“dental”［All Fields］AND “enamel”［All Fields］）OR “dental enamel”［All Fields］OR “enamel”［All Fields］）AND（“Matrix”［Journal］OR “Matrix Suppl”［Journal］OR “matrix”［All Fields］）AND derivative［All Fields］	439
#4	Randomized Controlled Trial［ptyp］	346077
#5	#1 AND #2 AND #3 AND #4	32

参考文献：

1．Esposito M，Grusovin MG，Coulthard P，Worthington HV．Enamel matrix derivative（Emdogain ®）for periodontal tissue regeneration in intrabony defects．Cochrane Database Syst Rev．2009 Oct 7；(4)：CD003875.

2．Crea A，Dassatti L，Hoffmann O，Zafiopoulos GG，Deli G．Treatment of intrabony defects using guided tissue regeneration or enamel matrix derivative：A 3-year prospective randomized clinical study．J Periodontol．2008；79：2281-9.

3．Francetti L，Del Fabbro M，Basso M，Testori R，Weinstein R．Enamel matrix proteins in the treatment of intra-bony defects：A prospective 24-month clinical trial．J Clin Periodontol．2004；31：52-9.

4．Grusovin MG，Esposito M．The efficacy of enamel matrix derivates（Emdogain）for the treatment of infrabony defects：A placebo-controlled randomised clinical trial．European Journal of Oral Implantology 2009；2：43-54.

5．Heijl L，Heden G，Svardstrom G，Ostgren A．Enamel matrix derivative（EMDOGAIN）in the treatment of intrabony periodontal defects．J Clin Periodontol．1997；24：705-14.

6．Leknes KN，Andersen KM，Boe OE，Skavland RJ，Albandar JM．Enamel matrix derivative versus bioactive ceramic filler in the treatment of intrabony defects：12-month results．J Periodontol．2009；80：219-27.

7．Okuda K，Momose M，Miyazaki A，Murata M，Yokoyama S，Yonezawa Y，et al．Enamel matrix derivative in the treatment of human intrabony osseous defects．J Periodontol．2000；71：1821-8.

8．Pontoriero R，Wennstrom 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. 1999 ; 26 : 833–40.
9. Rösing CK, Aass AM, Mavropoulos A, Gjermo P. Clinical and radiographic effects of enamel matrix derivative in the treatment of intrabony periodontal defects : A 12–month longitudinal placebo–controlled clinical trial in adult periodontitis patients. J Periodontol. 2005 ; 76 : 129–33.
10. Sanz M, Tonetti MS, Zabalegui I, Sicilia A, Blanco J, Rebelo H, et al. Treatment of intrabony defects with enamel matrix proteins or barrier membranes : Results from a multicentre practice–based clinical trial. J Periodontol. 2004 ; 75 : 726–33.
11. Silvestri M, Ricci G, Rasperini G, Sartori S, Cattaneo V. Comparison of treatments of infrabony defects with enamel matrix derivative, guided tissue regeneration with a nonresorbable membrane and Widman modified flap : A pilot study. J Clin Periodontol. 2000 ; 27 : 603–10.
12. Silvestri M, Sartori S, Rasperini G, Ricci G, Rota C, Cattaneo V. Comparison of infrabony defects treated with enamel matrix derivative versus guided tissue regeneration with a non–resorbable membrane. J Clin Periodontol. 2003 ; 30 : 386–93.
13. Silvestri M, Sartori S, Rasperini G, Ricci G, Rota C, Cattaneo V. Treatment of infrabony defects with enamel matrix derivative (EMD) or non–resorbable membrane : A randomized controlled multicenter clinical trial. J Periodontol. 2002 ; 73 : 1402.
14. Tonetti MS, Lang NP, Cortellini P, Suvan, JE, Adriaens P, Dubravec D, et al. Enamel matrix proteins in the regenerative therapy of deep intrabony defects. J Clin Periodontol. 2002 ; 29 : 317–25.
15. Zucchelli G, Bernardi F, Montebugnoli L, De M. Enamel matrix proteins and guided tissue regeneration with titanium–reinforced expanded polytetrafluoroethylene membranes in the treatment of infrabony defects : A comparative controlled clinical trial. J Periodontol. 2002 ; 73 : 3–12.

CQ 2　GTR 法はフラップ手術と比較して、歯周組織はより改善しますか？

推奨

骨内欠損、Ⅱ度の根分岐部病変において、GTR 法はフラップ手術と比較して有意なアタッチメントゲイン、水平的骨欠損の改善が認められ、GTR 法を行うことが推奨される。（推奨度　グレード B　エビデンスレベル　2+）
Ⅲ度の根分岐部病変においては再生が得られるという明確なエビデンスはなく、推奨されない。（推奨度　グレード C2　エビデンスレベル　2−）

背景・目的：

GTR 法は歯周炎により失われた歯周組織を再生させる治療法として、30 年以上にわたり行われてきた。GTR 法がフラップ手術と比較してどの程度歯周組織の改善に効果があるか検討することを目的とする。

解　説：

GTR 法は初期には非吸収性の e-PTFE 膜（延伸多孔質ポリテトラフルオロエチレン膜）を使用して行われた。その後、吸収性の膜（コラーゲン膜、合成高分子膜）が開発され、使用されている。両者を比較した臨床研究では、両者の間で効果には差がなかったとされるものが多く、アタッチメントゲインに関する効果は同等であるとされる[1)]。

治療に対する効果としては、欠損形態によって違いがあるため、骨内欠損、根分岐部病変とに分けて記載する。

(1) 骨内欠損

メタ分析の結果では、骨内欠損に対する GTR 法では、フラップ手術と比較して、CAL で 1.22mm（95% CI 0.89-1.55）、PPD で 1.32 mm（95% CI 1.13-1.51）の付加的な効果が得られるとされた（図 1、2）。リエントリーを行い骨の形成量を比較した研究では、GTR 法はフラップ手術と比べ 1.39mm（95% CI 1.08-1.71）形成量が多かった[1, 7, 8, 15)]。

(2) 根分岐部病変

根分岐部病変では、水平的根分岐部の閉鎖（リエントリーによる計測）で 1.09mm（95% CI 0.71-1.47）の付加的な効果が得られる。また、下顎大臼歯のⅡ度根分岐部病変に限ると、1.51mm（95% CI 0.40-2.62）の付加的な効果が得られたとされる（図 3）。また、垂直的な CAL では下顎大臼歯で 1.77mm（95% CI 0.63-2.91）、上顎大臼歯で 0.82mm（95% CI 0.47-1.18）の付加的な効果が得られている[24)]。根分岐部の閉鎖率では、Ⅱ度の根分岐部病変では、GTR 法で 0 から 66%の閉鎖率（リエントリーもしくはプローブによる計測）、フラップ手術では 0%との報告がある[27, 30, 34, 36, 38)]。また、Ⅲ度の根分岐部病変では、下顎において GTR 法で 38%の閉鎖が認められたとする研究があるが、上顎では 0%であったと報告されている（プローブによる計測）[35, 37)]。

臨床研究の被験者数の少なさ、観察期間の短さなど、今後の研究で検討が必要な点はあるかと思われるが、骨内欠損、Ⅱ度の根分岐部病変において、GTR 法はフラップ手術と比較

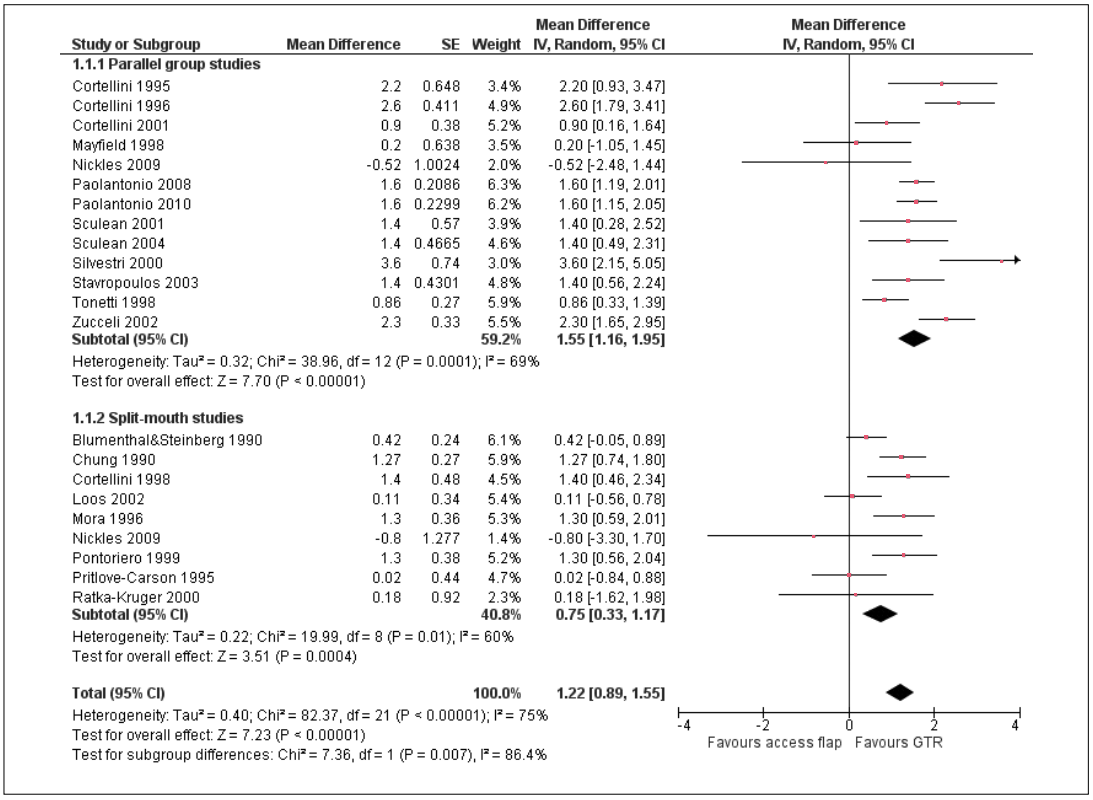

図 1　骨内欠損 CAL 変化量の差 Forest plot

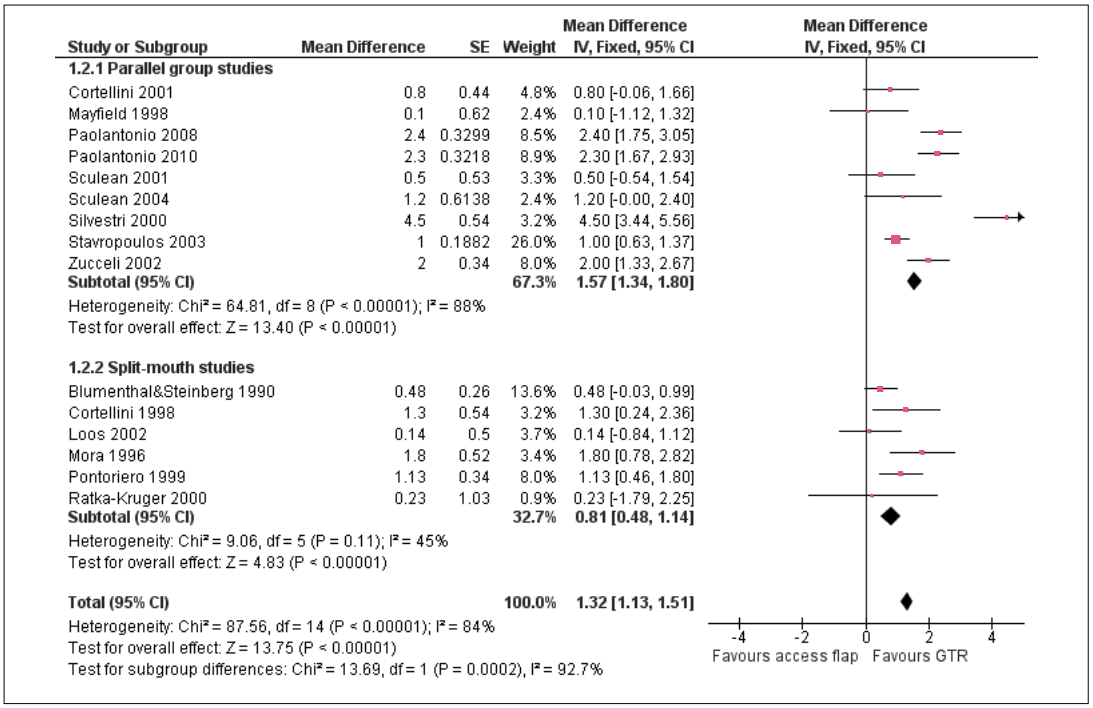

図 2　骨内欠損 PPD 変化量の差 Forest plot

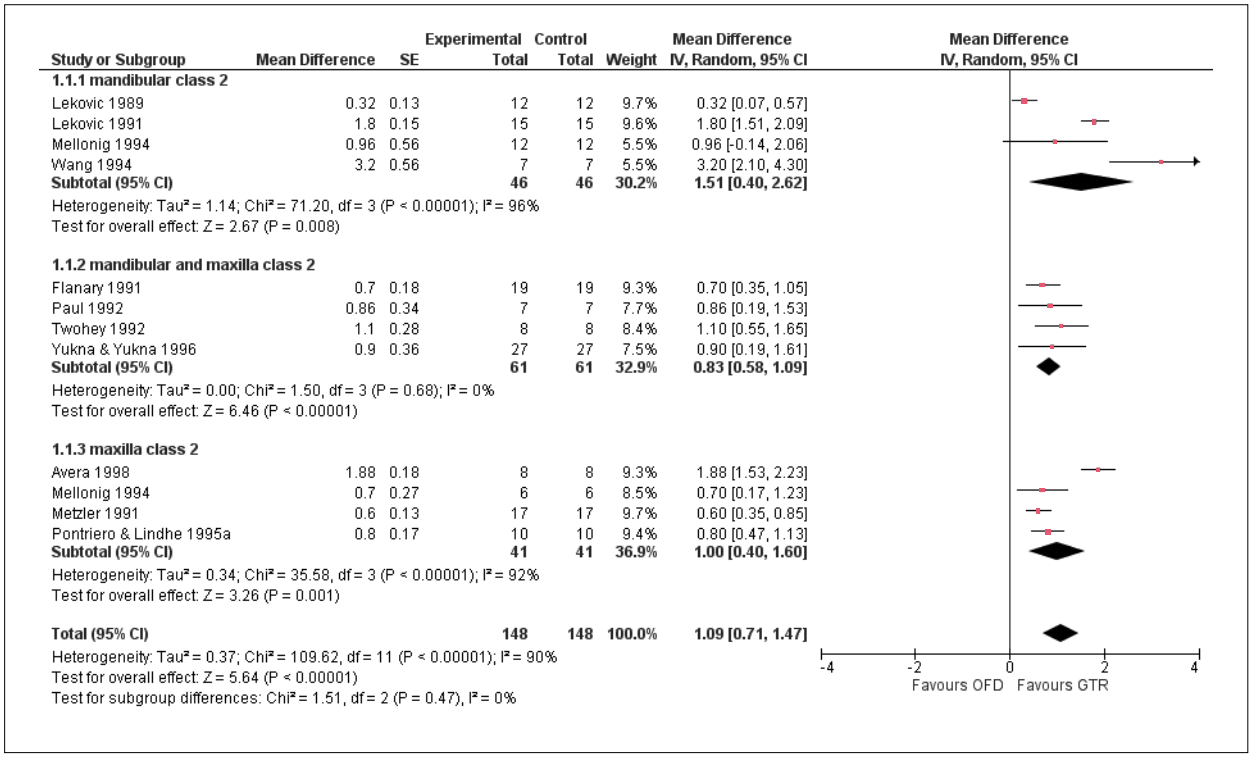

図３　根分岐部病変 水平的根分岐部骨欠損の深さの差 Forest plot

して有意にアタッチメントゲイン、水平的骨欠損の改善が認められ、GTR 法を行うことが推奨されると考えられ、推奨度は B とした。

文献検索：

電子検索データベースとして、National Library of Medicine（http://www.ncbi.nlm.nih.gov/PubMed）を用いて論文の文献検索を行った。（最終検索日 2012 年 11 月 28 日）

使用した検索式は以下のとおり。（Needleman *et al.* のレビューに準じる）

そのうち、GTR 法とフラップ手術について比較しており、骨内欠損に関しては 12 カ月以上、根分岐部病変に関しては 6 カ月以上の観察期間がある研究を選んだ。

また、上記検索結果に補足する形で、骨内欠損に関しては Needlman *et al.*（2005）、根分岐部病変に関しては Jepsen *et al.*（2002）のレビューの文献およびデータを参照した。

図に関しては、図 1 は Needlman *et al.*（2005）に文献検索の結果を追加して作成した。図 2、図 3 は Needlman *et al.*（2005）、Jepsen *et al.*（2002）の文献のデータを参照に作成した。

Seq.	terms and strategy	hits
#1	guided tissue regeneration	4453
#2	guided-tissue regeneration	4453
#3	GTR	1003
#4	periodontal regeneration	6965
#5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	9034
#6	Humans［Mesh］	12716538
#7	Randomized Controlled Trial［ptyp］	345208
#8	English［lang］	18454017
#9	#5 AND #6 AND #7 AND #8	579
#10	抄録の吟味　骨内欠損	23
#11	抄録の吟味　根分岐部病変	16

参考文献：

●骨内欠損に関して

1．Needleman I, Tucker R, Giedrys-Leeper E, Worthington H. Guided tissue regeneration for periodontal intrabony defects：A Cochrane Systematic Review. Periodontol 2000. 2005；37：106-23.
2．Paolantonio M, Femminella B, Coppolino E, Sammartino G, D'Arcangelo C, Perfetti G, Perinetti G. Autogenous periosteal barrier membranes and bone grafts in the treatment of periodontal intrabony defects of single-rooted teeth：A 12-month reentry randomized controlled clinical trial. J Periodontol. 2010；81：1587-95.
3．Nickles K, Ratka-Krüger P, Neukranz E, Raetzke P, Eickholz P. Open flap debridement and guided tissue regeneration after 10 years in infrabony defects. J Clin Periodontol. 2009；36：976-83.
4．Paolantonio M, Perinetti G, Dolci M, Perfetti G, Tetè S, Sammartino G, Femminella B, Graziani F. 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. 2008；79：1886-93.
5．Sculean A, Donos N, Schwarz F, Becker J, Brecx M, Arweiler NB. Five-year results following treatment of intrabony defects with enamel matrix proteins and guided tissue regeneration. J Clin Periodontol. 2004；31：545-9.
6．Stavropoulos A, Karring ES, Kostopoulos L, Karring T. Deproteinized bovine bone and gentamicin as an adjunct to GTR in the treatment of intrabony defects：A randomized controlled clinical study. J Clin Periodontol. 2003；30：486-95.
7．Blumenthal N, Steinberg J. The use of collagen membrane barriers in conjunction with combined demineralized bone collagen gel implants in human infrabony defects. J Periodontol. 1990；61：319-27.
8．Chung KM, Salkin LM, Stein MD, Freedman AL. Clinical evaluation of a biodegradable collagen membrane in guided tissue regeneration. J Periodontol. 1990；61：732-6.
9．Cortellini P, Carnevale G, Sanz M, Tonetti MS. Treatment of deep and shallow intrabony defects：A multicenter randomized controlled clinical trial. J Clin Periodontol. 1998；25：981-7.
10. Cortellini P, Pini PG, Tonetti MS. Periodontal regeneration of human intrabony defects with titanium reinforced membranes：A controlled clinical trial. J Periodontol. 1995；66：797-803.
11. Cortellini P, Pini PG, Tonetti MS. Periodontal regeneration of human intrabony defects with bioresorbable membranes：A controlled clinical trial. J Periodontol. 1996；67：217-23.
12. 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 flap in the regenerative treatment of deep intrabony defects：Clinical outcomes and postoperative morbidity. J Periodontol. 2001；72：1702-12.
13. Kim CK, Chai JK, Cho KS, Moon IS, Choi SH, Sottosanti JS, Wikesjo UM. Periodontal repair in intrabony defects treated with a calcium sulfate implant and calcium sulfate barrier. J Periodontol. 1998；69：1317-24.
14. Loos GB, Louwerse PHG, van Winkelhoff AJ, Burger W, Gilijamse M, Hart AMA, van der Velden U. Use of barrier membranes and systemic antibiotics in the treatment of intraosseous defects. J Clin Periodontol. 2002；29：910-21.
15. Mayfield L, Soderholm G, Hallstrom H, Kullendorff B, Edwardsson S, Bratthall G, Bragger U, Attstrom R. Guided tissue regeneration for the treatment of intraosseous defects using a biabsorbable membrane：A

controlled clinical study. J Clin Periodontol. 1998；25：585-95.
16. Mora F, Etienne D, Ouhayoun JP. Treatment of interproximal angular defects by guided tissue regeneration：1 year follow-up. J Oral Rehabil. 1996；23：599-606.
17. Pontoriero R, Wennstrom 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. 1999；26：833-40.
18. Pritlove-Carson S, Palmer RM, Floyd PD. Evaluation of guided tissue regeneration in the treatment of paired periodontal defects. Br Dent J. 1995；179：388-94.
19. Ratka-Kruger P, Neukranz E, Raetzke P. Guided tissue regeneration procedure with bioresorbable membranes versus conventional flap surgery in the treatment of infrabony periodontal defects. J Clin Periodontol. 2000；27：120-7.
20. Sculean A, Windisch P, Chiantella GC, Donos N, Brecx M, Reich E. Treatment of intrabony defects with enamel matrix proteins and guided tissue regeneration：A prospective controlled clinical study. J Clin Periodontol. 2001；28：397-403.
21. Silvestri M, Ricci G, Rasperini G, Sartori S, Cattaneo V. Comparison of treatments of infrabony defects with enamel matrix derivative, guided tissue regeneration with a nonresorbable membrane and Widman modified flap. A pilot study. J Clin Periodontol. 2000；27：603-10.
22. Tonetti MS, Cortellini P, Suvan JE, Adriaens P, Baldi C, Dubravec D, Fonzar A, Fourmousis I, Magnani C, Muller-Campanile V, Patroni S, Sanz M, Vangsted T, Zabalegui I, Pini Prato G, Lang NP. Generalizability of the added benefits of guided tissue regeneration in the treatment of deep intrabony defects. Evaluation in a multi-center randomized controlled clinical trial. J Periodontol. 1998；69：1183-92.
23. Zucchelli G, Bernardi F, De Montebugnoli L, SM. Enamel matrix proteins and guided tissue regeneration with titanium-reinforced expanded polytetrafluoroethylene membranes in the treatment of infrabony defects：A comparative controlled clinical trial. J Periodontol. 2002；73：3-12.

●根分岐部病変に関して

24. Jepsen S, Eberhard J, Herrera D, Needleman I. A systematic review of guided tissue regeneration for periodontal furcation defects：What is the effect of guided tissue regeneration compared with surgical debridement in the treatment of furcation defects? J Clin Periodontol. 2002；29 Suppl 3：103-16；discussion 160-2.
25. Avera JB, Camargo PM, Klokkevold PR, Kenney EB & Lekovic V. Guided tissue regeneration in class II furcation involved molars：A controlled study of 8 split-mouth cases. J Periodontol. 1998；69：1020-26.
26. Caton J, Greenstein G & Zappa U. Synthetic bioabsorbable barrier for regeneration in human periodontal defects. J Periodontol. 1994；65：1037-45.
27. Flanary DB, Twohey SM, Gray JL, Mellonig JT & Gher ME. The use of a synthetic skin substitute as a physical barrier to enhance healing in human periodontal furcation defects：A follow-up report. J Periodontol. 1991；62：684-9.
28. Lekovic V, Kenney EB, Carranza FA & Martignoni M. The use of autogenous periosteal grafts as barriers for the treatment of class II furcation involvements in lower molars. J Periodontol. 1991；61：775-80.
29. Lekovic V, Kenney EB, Kovacevic K & Carranza FA Jr.. Evaluation of guided tissue regeneration in class II furcation defects：A clinical re-entry study. J Periodontol. 1989；60：694-8.
30. Mellonig JT, Seamons BC, Gray JL & Towle HJ. Clinical evaluation of guided tissue regeneration in the treatment of grade II molar furcation invasions. Int J Periodont Rest Dent. 1994；14：255-71.
31. Metzler DG, Seamons BC, Mellonig JT, Gher ME & Gray JL. Clinical evaluation of guided tissue regeneration in the treatment of maxillary class II molar furcation invasions. J Periodontol. 1991；62：353-60.
32. Mombelli A, Zappa U, Brägger U & Lang NP. Systemic antimicrobial treatment and guided tissue regeneration. Clinical and microbiological effects in furcation defects. J Clin Periodontol. 1996；23：386-96.
33. Paul BF, Mellonig JT, Towle HJ & Gray JL. Use of a collagen barrier to enhance healing in human periodontal furcation defects. Int J Periodont Rest Dent. 1992；12：123-31.
34. Pontoriero R & Lindhe J. Guided tissue regeneration in the treatment of degree II furcations in maxillary molars. J Clin Periodontol. 1995；a22：756-63.
35. Pontoriero R & Lindhe J. Guided tissue regeneration in the treatment of degree III furcation defects in maxillary molars. J Clin Periodontol. 1995；b22：810-2.
36. Pontoriero R, Lindhe J, Nyman S, Karring T, Rosenberg E & Sanavi F. Guided tissue regeneration in degree II furcationinvolved mandibular molars：A clinical study. J Clin Periodontol. 1988；15：247-54.
37. Pontoriero R, Lindhe J, Nyman S, Karring T, Rosenberg E & Sanavi F. Guided tissue regeneration in the treatment of furcation defects in mandibular molars：A clinical study of degree III involvements. J Clin Periodontol. 1989；16：170-4.

38. Twohey SM, Mellonig JT, Towle HJ & Gray JL. Use of a skin substitute as a physical barrier to enhance healing in human periodontal furcation defects. Int J Periodont Rest Dent. 1992；12：383-93.
39. Wang H-L, O'Neal RB, Thomas CL, Shyr Y & MacNeil L. Evaluation of an absorbable collagen membrane in treating class II furcation defects. J Periodontol. 1994；65：1029-36.

CQ 3　EMD は GTR 法と比較して、歯周組織は改善しますか？

推奨

EMD は、術後 1 年のポケット深さやアタッチメントゲインについて GTR 法（非吸収性膜）と同等の結果を得られると考えられる。EMD は、術後の歯肉退縮のリスクが GTR 法よりも低いと考えられる。（推奨度　グレード B　エビデンスレベル　2+）

背景・目的

歯周炎により喪失した支持組織を改善させる治療法として、GTR 法、骨移植術、EMD 等の歯周組織再生治療がある。EMD は、使用方法が簡便で重篤な合併症の報告もなく、GTR 法と類似の臨床結果が示されているため、多く使用されている。

EMD が GTR 法と比較してどの程度歯周組織の改善に効果があるか検討することを目的とする。

解　説：

骨再生量は GTR 法と骨移植材の併用が優れているという報告[1]がある。

3mm 以上の垂直性骨欠損の治療法として EMD と GTR 法（Gore-Tex®非吸収性膜：4 報、Gore-Tex®チタン強化非吸収性膜：1 報、吸収性膜（Guidor®）：1 報）を比較したメタアナリシスの結果[2]、術後 1 年後の PPD や CAL、エックス線における骨レベルについて有意差はなかったとしている。しかし、術後の合併症の発生について、GTR 法で有意に多かった（P = 0.03、RR 0.12［95% CI 0.02-0.85］）。また、術後の歯肉退縮について GTR 法は平均 0.41mm であり、EMD と比べ有意に大きかった（95% CI 0.15-0.66）。

骨内欠損あるいは 1、2、3 壁性骨欠損の治療法として EMD と GTR 法（Gore-Tex®非吸収性膜：2 報、Gore-Tex®チタン強化非吸収性膜：1 報、吸収性膜（Resolut®）：4 報、吸収性膜（コーケンティッシュガイド®）：1 報）を比較したメタアナリシス[3]の結果、術前の平均 PPD や CAL に有意差はなかったが、GTR 法は術後の PPD の減少が有意に大きく（4.82 ± 0.02mm vs. 5.24 ± 0.13mm）、EMD は平均アタッチメントゲインが有意に大きかった（4.07 ± 0.03mm vs. 3.64 ± 0.12mm）。これは、GTR 法は EMD よりも歯肉退縮量が有意に大きかった（0.77 ± 0.02mm vs. 1.5 ± 0.16mm）ため生じたものだった。

2009 年の EMD（22 報）と GTR 法（Gore-Tex®非吸収性膜：12 報、Gore-Tex®チタン強化非吸収性膜：3 報、吸収性膜（コラーゲン）：3 報、吸収性膜（ポリ乳酸）：11 報）に関するシステマティックレビュー[4]の結果、非吸収性膜（e-PTFE）、吸収性膜（コラーゲン）、吸収性膜（ポリ乳酸）による GTR 法と EMD での術後の歯間部欠損の平均アタッチメントゲインは各々 3.77mm（2.0 ～ 5.3mm）、2.36mm（2.0 ～ 2.58mm）、3.15mm（2.0 ～ 4.6mm）、3.71mm（1.58 ～ 6.45mm）だった。術前の平均 PPD は各々 7.84mm、6.93mm、7.70mm、8.38mm だった。フラップ手術時の術前の平均 PPD（7.19mm）を基準とした場合、術後のアタッチメントゲインは各々 3.34mm、2.53mm、2.94mm、3.18mm だった。各グループでアタッチメントゲインを比較した結果、非吸収性膜［3.77mm］は吸収性膜（コラーゲン）［2.36mm］より有意に改善がみられたが、非吸収性膜と吸収性膜全体のアタッチメントゲインは、同様の結果だった。吸収性膜のうちコラーゲンとポリ乳酸のアタッチメントゲインを比較した場

合、有意差はなかった。また、一般的にEMDのアタッチメントゲインは非吸収性膜での結果と同様だった。非吸収性膜で抗菌薬の使用に言及した2つの報告があったが、抗菌薬の使用についての結論や方向性を決めるような厳格なものではなかった。Zucchelliら[5]の結果、メトロニダゾール局所投与のアタッチメントゲインは4.8mm、アモキシシリン全身投与では5.3mmだった。Yoshinariら[6]の結果、e-PTFEで2%ミノマイシン軟膏の使用の有無を比較した際、抗菌薬の軟膏を使用時のアタッチメントゲインは1.0mm大きかった。これら2つの結果、抗菌薬使用時の平均アタッチメントゲインは4.52mmだった。

イタリア歯周病学会における垂直性骨欠損に対する歯周組織再生治療のガイドライン[7]では、2005年のCochrane Database Systematic Review[8]の結果を基に書かれている。GTR法は、アタッチメントゲイン、PPDの減少、歯肉退縮の増加に関してEMDと比較した結果、術後1年後の結果が保証できる（GTR法にて各々0.20mm、0.49mm（有意差なし）、0.39mm（有意差あり））。また、術後感染についてGTR法とEMDを比較して有意差はなかったが、GTR法では膿瘍と膜の露出の2例の合併症の報告があった一方で、EMDでは術後感染やその他重篤な副作用はなかった。しかし、ある多施設研究の報告[9]では、術後合併症はEMDでは2例（6%）だったのに対し、GTR法では32例（100%）の合併症がみられた（P < 0.0001）。他にGTR法とEMDを比較した際の合併症に関するデータはないため、今後更なる調査が必要である。

文献検索：

電子検索データベースとして、National Library of Medicineを用いて論文の文献検索を行った。（最終検索日2012年9月17日）

検索ストラテジーは以下のとおりである。

#7の13報のうち、12報が#8と同じ無作為化比較試験だった。また、根面被覆への効果、フラップ手術とEMDを比較して評価したものだったため、各1報ずつ除外した。

#9の9報のうち、7報が#10のメタアナリシスであり、その7報のうち4報がCochrane Database Systematic Reviewだった。

#10の7報のうち、1報はGTR法とEMDの併用とGTR法単独を比較しているため除外した。

Seq.	Terms and strategy	hits
#1	Emdogain［MeSH Terms］or Emdogain［Text Word］	729
#2	Enamel matrix derivative［MeSH Terms］or Enamel matrix derivative［Text Word］	414
#3	GTR［MeSH Terms］or GTR［Text Word］	944
#4	Guided tissue regeneration［MeSH Terms］or Guided tissue regeneration［Text Word］	4204
#5	#1 AND #2 AND #3 AND #4	32
#6	#1 AND #2 AND #3 AND #4 Filters：Humans	28
#7	#1 AND #2 AND #3 AND #4 Filters：Clinical Trial	13
#8	#1 AND #2 AND #3 AND #4 Filters：Randomized Controlled Trial	12
#9	#1 AND #2 AND #3 AND #4 Filters：Systematic Reviews	9
#10	#1 AND #2 AND #3 AND #4 Filters：Meta-Analysis	7

参考文献：
1．Tu YK, Needleman I, Chambrone L, et al. A Bayesian network meta-analysis on comparisons of enamel matrix derivative, guided tissue regeneration and their combination therapies. J Clin Periodontol. 2012；39：303-14.
2．Esposito M, Grusovin MG, Papanikolaou N, et al. Enamel matrix derivative (Emdogain®) for periodontal tissue regeneration in intrabony defects. Cochrane Database Syst Rev. 2009 Oct 7；(4)：CD003875.
3．Venezia E, Goldstein M, Boyan BD, et al. The use of enamel matrix derivative in the treatment of periodontal defects：A literature review and meta-analysis. Crit Rev Oral Bio Med. 2004；15：382-402.
4．Parrish LC, Miyamoto T, Fong N, et al. Non-bioabsorbable vs. bioabsorbable membrane：assessment of their clinical efficacy in guided tssue regeneration technique：A systematic review. J Oral Sci. 2009；51：383-400.
5．Zucchelli G, Sforza NM, Clauser C, et al. Topical and systemic antimicrobial therapy in guided tissue regeneration. J Periodontol. 1999；70：239-47.
6．Yoshinari N, Tohya T, Kawase H. et al. Effect of repeated local minocycline administration on periodontal healing following guided tissue regeneration. J Periodontol. 2001；72：284-95.
7．Pagliaro U, Nieri M, Rotundo R, et al. Clinical guidelines of the Italian Society of Periodontology for the reconstructive surgical treatment of angular bony defects in periodontal patients. J Periodontol. 2008；79：2219-32.
8．Esposito M, Grusovin MG, Coulthard P, et al. Enamel matrix derivative (Emdogain®) for periodontal tissue regeneration in intrabony defects. Cochrane Database Syst Rev. 2005 Oct 19；(4)：CD003875.
9．Sanz M, Tonetti MS, Zabalegui I, et al. Treatment of intrabony defects with enamel matrix proteins or barriermembranes：Results from a multicenter practicebased clinical trial. J Periodontol. 2004；75：726-33.

CQ 4　フラップ手術に自家骨移植術を併用した場合は、しない場合と比較して、歯周組織は改善しますか？

推奨

骨欠損に対しフラップ手術を単独で行う場合と比較して、骨移植術（自家骨）を併用することにより、有意に臨床的アタッチメントレベルやプロービングポケットデプスが改善し骨の増生も認めた。（推奨度　グレード C1　エビデンスレベル　2+）

背景・目的：

近年、歯周組織再生治療において GTR 法や EMD が広く行われており、良好な結果が得られている。しかしながら EMD は一部を除き保険適応外の治療であることや生物由来の材料であることなどにより施行できない場合がある。

自家骨移植術は古くから歯周組織再生治療として行われており上記の問題はないが、一方で侵襲は大きくなるという問題もある。

骨移植術のみで歯周組織の改善に効果があるかを検討することを目的とする。

解　説：

自家骨移植術にも採取部位や形状によって違いがある。一般的に下顎隆起、上顎結節部、頬棚部、オトガイ部などの口腔内から採取することが多いが、腸骨から採取することもある。形状はブロック骨や粉砕骨に分けられるが、歯周組織再生が目的の場合は粉砕骨となる。

3mm 以上の垂直性骨欠損に対するフラップ手術単独との比較において、12 カ月後の CAL や PPD は自家骨移植術併用のほうが有意に改善が認められたという報告がある[1)]。また、2mm 以上の骨欠損の骨欠損形態において 1 壁性、2 壁性、3 壁性で比較したところ、すべての形態において自家骨移植術併用のほうが骨増生量が有意に多かった[2)]。

しかし、フラップ手術と自家骨移植術併用との比較において、同じように PPD や骨欠損形態・深さなどを比較するも術式による差はなかったという報告もある[3)]。

フラップ手術とフラップ手術＋自家骨移植術を比較した論文は非常に少なく、被験者数の少なさ、観察期間の短さを考慮する必要があるが、自家骨移植術に対する否定的な報告はなく、歯周組織の改善は期待できると考え推奨度 C1 とした。

文献検索：

電子検索データベースとして、National Library of Medicine（http://www.ncbi.nlm.nih.gov/PubMed）を用いて論文の文献検索を行った。（最終検索日 2012 年 8 月 10 日）

使用した検索ストラテジーは以下のとおりである。

Seq.	Terms and strategy	hit
#1	“Periodontal disease” [All Fields] OR “periodontitis”	70363
#2	“Flap operation” [All Fields]	41475
#3	“intrabony defect” [All Fields]	558
#4	“autogenous bone graft” [All Fields]	3861
#5	“implant” [All Fields] OR “dental implant”	67123
#6	#1 AND #2 AND #3 AND #4 NOT #5	11

参考文献

1. Jamal M. Stein, Stefan Fickl, Sareh Said Yekta, Ulrich Hoischen, Christina Ocklenburg and Ralf Smeets. Clinical Evaluation of a Biphasic Calcium Composite Grafting Material in the Treatment of Human Periodontal Intrabony Defects : A 12-Month Randomized Controlled Clinical Trial. J Periodontol. 2009 ; 80 : 1774-82.
2. Froum SJ, Ortiz M, Witkin RT, Thaler R, Scopp IW, Stahl SS. Osseous autografts. Ⅲ. Comparison of osseous coagulum-bone blend implants with open curettage. J Periodontol. 1976 ; 47 : 287-94.
3. Renvert S, Garrett S, Schallhorn RG, Egelberg J. Healing after treatment of periodontal intraosseous defects. Ⅲ. Effect of osseous grafting and citric acid conditioning. J Clin Periodontol. 1985 ; 12 : 441-55.
4. Stein JM, Fickl S, Yekta SS, Hoischen U, Ocklenburg C, Smeets R. Clinical evaluation of biphasic composite grafting material in the treatment of human periodintal intrabony defects : A 12-month randomized controlled clinical trial. J Periodontol. 2009 ; 80 : 1774-82.
5. Reynolds MA, Aichelmann-Reidy ME, Branch-Mays GL, Gunsolley JC. The efficacy of bone replacement grafts in the treatment of periodontal osseous defects : A systematic review. Ann Periodontol. 2003 ; 8 : 227-65.
6. Gamal AY, El-Shal OS, El-Aasara MM, Fakhry EM. Platelet-derived growth factor-BB release profile in gingival crevicular fluid after use of marginal periosteal pedicle graft as an autogenous guided tissue membrane to treat localized intrabony defects. J Periodontol. 2011 ; 82 : 272-80.
7. Paolantonio M, Femminella B, Coppolino E, Sammartino G, D'Arcangelo C, Perfetti G, Perinetti G. Autogenous periosteal barrier membranes and bone grafts in the treatment of periodontal intrabony defects of single-rooted teeth : A 12-month reentry randomized controlled clinical trial. J Periodontol. 2010 ; 81 : 1587-95. Epub 2010 Jun 28.
8. Kwan SK, Lekovic V, Camargo PM, Klokkevold PR, Kenney EB, Nedic M, Dimitrijevic B. The use of autogenous periosteal grafts as barriers for the treatment of intrabony defects in humans. J Periodontol. 1998 ; 69 : 1203-9.
9. Laurell L, Gottlow J, Zybutz M, Persson R. Treatment of intrabony defects by different surgical procedures : A literature review. J Periodontol. 1998 ; 69 : 303-13.

CQ 5　GTR 法に骨移植術を併用した場合は、しない場合と比較して、歯周組織はより改善しますか？

推奨

GTR 法に骨移植術を併用した複合治療は、GTR 法単独の治療に比較して、臨床的に付加的効果が認められるという報告もあるが、十分な根拠はない。（推奨度　グレード C1　エビデンスレベル　2+）

背景・目的：

GTR 法は、骨内欠損およびⅡ度の根分岐部病変に適応症を示す歯周組織再生治療である。その理論は、GTR 膜で確保されたスペースに歯根膜由来細胞を選択的に誘導することで歯周組織再生を促すことによる。一方で歯周組織の再生には、さまざまな骨移植材（人工骨材料を含む）が利用されており、臨床的な効果も示されている。そこで、歯周組織再生効果のある GTR 法と骨移植術を併用した場合は、その相乗効果で GTR 法単独の治療と比較して歯周組織は臨床的により改善する可能性が考えられる。

歯周組織再生効果のある GTR 法と骨移植術を併用した場合は、GTR 法単独の治療と比較して歯周組織はより改善するかという点を臨床的に評価することを目的とする。

解　説：

骨内欠損について、GTR 法単独治療と GTR 法に脱灰凍結乾燥骨（DFDBA）を併用した複合治療とを比較した複数の臨床研究では、両群間には、アタッチメントゲインに統計学的有意差がなかったことが報告されている[1-3]。Trejo らは、CAL に加えて術後 12 カ月でのリエントリーで骨量の計測を行っているが、骨の増加量に関しても有意差は認められなかったと報告している[4]。つまり、これらは骨内欠損の治療に対して GTR 法に DFDBA を組み合わせることの付加的効果は認められないという報告である。一方、骨内欠損に GTR 法単独治療と GTR 法に自家骨を併用した複合治療、GTR 法に自家骨と生体活性ガラス両材料を併用した複合治療の 3 群を比較した RCT では、両複合治療群では統計学的有意差はないが、どちらの複合治療群も GTR 法単独治療群と比較すると、統計学的に有意なアタッチメントゲインとエックス線写真での骨の増加量を認めている[5]。

下顎Ⅱ度の根分岐部病変について、GTR 法単独治療と GTR 法に DFDBA を併用した複合治療を比較した研究では、複合治療群で統計学的に有意な骨レベルの改善が観察されたという報告がある一方、両群間で差がなかったという報告もある[6, 7]。Lekovic らは、移植材にハイドロキシアパタイト（HA）を用いて、下顎Ⅱ度根分岐部病変について GTR 法単独治療と GTR 法に HA を併用した複合治療を比較しているが、両群間で統計学的有意差は認められなかったが、複合治療群で根分岐部内により多くの骨添加を認めたとしている[8]。このように、骨内欠損とⅡ度の根分岐部病変に関して、GTR 法単独治療と GTR 法と骨移植術の複合治療を比較した研究間の差は、GTR 膜の種類、骨移植材の種類や形状、さらには患者の協力度、メインテナンスの方法や外科手技など多様な因子が影響していると考えられる。

2012 年、種々の歯周組織再生治療の治療効果の比較に関して、個々の試験に発表されているオッズ比とその信頼区間を利用して、論文中で直接比較していない治療群間の差を推定するネットワークメタアナリシスが報告されている[9]。それによると、根面処理、GTR 膜

のタイプ、骨移植材の種類などの影響がないものと仮定し、GTR 法単独治療と GTR 法と骨移植術の複合治療の比較論文数を多くすることで解析の精度を高くした場合、骨内欠損では GTR 法に骨移植術を組み合わせることの付加的効果はほとんどないと報告されている。GTR 膜や移植材の種類別に比較することは、現時点では症例数が少ないため、その結果の信頼性は低いと述べられている。

以上をまとめると、GTR 法に骨移植術を併用した場合には、しない場合と比較して、付加的効果が得られる場合があるようだが、現状ではその根拠がまだ十分ではない。

文献検索：

電子検索データベースとして PubMed を検索した。検索ストラテジーは、（guided tissue regeneration）AND（bone transplantation OR bone graft）AND（randomized controlled trial OR randomized controlled trials as topic）で、関連のある論文を抽出した後、その論文の参考文献リストについても内容検討を行った。主要な情報として、歯周組織再生治療で GTR 法単独治療群と GTR 法と骨移植術の複合治療群の比較研究を採取した。（最終検索日 2013 年 6 月 20 日）

Seq.	terms and strategy	hits
#1	guided tissue regeneration［MeSH Terms］	3879
#2	bone transplantation［MeSH Terms］OR bone graft［MeSH Terms］	24863
#3	randomized controlled trial［MeSH Terms］OR randomized controlled trials as topic［MeSH Terms］	85288
#4	#1 AND #2 AND #3	14

参考文献

1．Chen C，Wang H，Smith F，et al. Evaluation of a collagen membrane with and without bone grafts in treating periodontal intrabony defects. J Periodontol. 1995；66：838-47.
2．Mellado JR，Slakin LM，Freedman AL，Stein MD. A comparative study of ePTFE periodontal membranes with and without decalcified freeze-dried bone allografts for the regeneration of interproximal defects. J Periodontol. 1995；66：751-5.
3．Gouldin AG，Fayad S，Mellonig JT. Evaluation of guided tissue regeneration in interproximal defects（II）：Membrane and bone versus membrane alone. J Clin Periodontol. 1996；23：485-91.
4．Trejo PM，Weltman R，Caffesse R. Treatment of intraosseous defects with bioabsorbable barriers alone or in combination with decalcified freezs-dried bone allograft：A randomized clinical trial. J Periodontol. 2000；71：1852-61.
5．Yadav VS，Narula SC，Sharma RK，et al. Clinical evaluation of guided tissue regeneration combined with autogenous bone or autogenous bone mixed with bioactive glass in intrabony defects. J Oral Science. 2011；53：481-8.
6．Anderegg CR，Martin SJ，Gray JL，et al. Clinical evaluation of the use of decalcified freeze-dried bone allograft with guided tissue regeneration in the treatment of molar furcation invasions. J Periodontol. 1991；62：264-8.
7．Wallace S，Gellin R，Miller C，Miskin D. Guided tissue regeneration with and without decalcified freeze-dried bone in mandibular class II furcation invasions. J Periodontol. 1994；65：244-54.
8．Lekovic V，Kenney EB，Carranza FA，Danilovic V. Treatment of class II furcation defects using porous hydroxylapatite in conjunction with a polytetrafluoroethylene membrane. J Periodontol. 1990；61：575-8.
9．Tu YK，Needleman I，Chambrone L，et al. A bayesian network meta-analysis on comparisons of enamel matrix derivatives，guided tissue regeneration and their combination therapies. J Clin Periodontol. 2012；39：303-14.

CQ 6 EMD に骨移植術を併用した場合は、しない場合と比較して、歯周組織はより改善しますか？

推奨

EMD に骨移植術を併用した複合治療は、EMD 単独の治療に比較して、臨床的に有用な治療法と考えられるが、適応症に関する直接的なエビデンスは不十分であることから、慎重に考慮したうえで適応する必要がある。（推奨度　グレード C1　エビデンスレベル　2+）

背景・目的：

EMD は歯周組織再生治療に広く応用され、その臨床的有効性が明らかにされてきたが、生物学的メカニズムは、不明な点が多い。また、EMD は他の再生材料（種々の GTR 膜や骨移植材など）と併用して用いられることが多いが、そのような複合治療における異なった構成成分の役割を明確にすることは困難である。さらに、複合治療の有効性を対費用効果の面からも含めて検討したシステマティックレビューは少ない。特に、EMD と骨移植術の複合治療の期待される効果としては、骨誘導能と骨伝導能の相乗効果や創傷治癒環境の安定化と再生の場の確保などがあげられる。しかしながら、その臨床的有効性に関しては一定の見解が得られておらず、複合治療の適応症も明確にされていないのが現状である[1, 2]。

喪失した歯周組織の再生治療として、EMD と骨移植を併用した複合治療は、EMD 単独治療に比較して付加的な臨床効果があるかを評価することを目的とする。

解　説：

深い骨縁下欠損に対する EMD と骨移植術（他家骨移植：DFDBA あるいは自家骨移植）の複合治療の効果を比較した RCT においては、EMD 単独あるいは、骨移植（DFDBA）単独治療群に比較して、複合治療群においては、有意な PPD の減少とアタッチメントゲインや骨欠損レベル（エックス線学的骨充足量：BF）の改善が認められている[3, 4]。一方、多施設 RCT においては、複合治療の有意な臨床的改善効果は認められず、BF に影響を及ぼす因子分析では、骨移植術の有無とは無関係に骨欠損深さや骨欠損形態が有意な因子であった[5]。以上のように、複合治療と単独治療の RCT による比較評価は一定しておらず、複合治療が非内側性（1、2 壁性骨欠損成分比および骨欠損幅が大きい）骨縁下欠損を適応とした治療法であることを直接的に支持するエビデンスは得られていない。

複合治療に関する 2007 年 12 月までに報告された自家骨、他家骨、異種骨（ウシ焼成骨；BPBM）、人工骨と EMD の複合治療と EMD 単独治療に関する 9 つの RCT に関するシステマティックレビューによる評価については、両治療法ともに骨内欠損に対する臨床的効果が長期的（2 年以上）に維持されるとし、特に、複合治療は非内側性骨欠損が適応と考えられるが、適応症（患者、骨欠損性状）に関する直接的エビデンスはないことが示された[1]。また、骨移植術単独治療に比較した場合、複合治療の有意な臨床的改善効果は認められなかった（DFDBA、BPBM や人工骨に関する 4 つの RCT）[1, 6]。また、骨欠損深さ 3mm 以上の骨縁下欠損に関する評価期間 6 カ月～1 年以上の 2008 年 12 月までに報告された 28 の RCT と 2011 年 6 月までに報告された 53 の RCT を対象としたネットワークメタ分析[2, 7] では、EMD と BPBM の併用が、他の移植材との併用に比較して、治療効果が高いことが示された。

さらに、複合治療の対費用効果（治療時間や費用）に関する報告でも、EMD と BPBM あるいは、生体活性化ガラスとの複合治療が、EMD 適応症例に応用した場合、EMD 単独治療に比較して優れた治療法であることが示された[8)]。しかしながら、その併用効果は、EMD とフラップ手術を比較した場合の併用効果（約 1mm の PPD 減少とアタッチメントゲイン）に比較して小さく、骨欠損の選択基準、研究デザイン、治療プロトコール、外科治療法、術者のスキル、骨移植材の種類などにより臨床的改善量に研究間でバラツキが大きいことから、複合治療の有効性と適応症について、明確な結論と推奨がなされるためには、十分な統計学的パワーを有する大規模臨床試験が必要としている。以上の報告に加えて歯間部に限局した内側性骨欠損に対しては、EMD 単独治療や骨移植術との複合治療と歯肉弁を可及的に保存したフラップ手術との間で臨床的改善効果に差異が認められないことを示した RCT 結果[9)]や複合治療では、特に、BF の増加に伴う歯肉退縮量の減少効果が期待できるとした報告[10, 11)]を加味すると、EMD と骨移植術の複合治療は、EMD 単独治療に比較して非内側性の深い骨縁下欠損に対して有意な臨床的改善効果が期待できると考えられる。しかしながら、今後、適応症の明確化には、大規模な多施設 RCT による検討が必要なことから推奨度は C1 とした。

文献検索：

電子検索データベースとして PubMed を用いて文献検索を行った。（最終検索日 2012 年 8 月 30 日）文献ストラテジーを以下に示した。

いくつかの雑誌は、ハンドサーチを行った。これらのなかから、3mm 以上の骨内欠損を有する歯周病患者に対して EMD、骨移植術および両者の複合治療を行い、術後評価期間 6 カ月以上の RCT と RCT を対象としたシステマティックレビューを選択した。アウトカム指標は、PPD、アタッチメントゲイン、歯肉退縮（REC）、BF、副作用、対費用効果である。

Seq.	terms and strategy	hits
#1	Periodontal disease OR Periodontal	86474
#2	intrabony defect OR infrabony defect OR intraosseous defect	614
#3	Emdogain OR Enamel matrix proteins OR Enamel matrix derivative	825
#4	Bone graft	115406
#5	#1 AND #2 AND #3 AND #4	28
#6	Humans	12788288
#7	Randomized controlled trial	432942
#8	#5 AND #6 AND #7	16

参考文献：

1．Trombelli L, Farina R. Clinical outcomes with bioactive agents alone or in combination with grafting or guided tissue regeneration. J Clin Periodontol. 2008；35（Suppl. 8）：117-35.

2．Tu YK, Woolston A, Faggison CM. Do bone grafts or barrier membranes provide additional treatment effects for infrabony lesions treated with enamel matrix derivatives? A network meta-analysis of randomized-controlled trials. J Clin Periodontol. 2010；37：59-79.

3．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 autogeneous bone. J Clin Periodontol. 2010；37：544-50.

4．Aspriello SD, Ferrante L, Rubini C, Piemontese M. Comparative study of DFDBA alone for treatment of periodontal intrabony defects at 12 months post-surgery. Clin Oral Invest. 2011；15：225-32.

5．Meyle J, Hoffmann T, Topoli H, Heinz B, AI-Machot E, Jervoe-Strom PM, Meiß C, Eickholtz P, Jepsen S. A multi-centre randomized controlled clinical trial on the treatment of intra-bony defects with enamel matrix derivatives/ synthetic bone graft or enamel matrix derivatives alone：Results after 12 months. J Clin Periodontol. 2011；38：652-60.

6. Hoidal MJ, Grimard BA, Mills MP, Schoolfield JD, Mellonig JT, Mealey BL. Clinical evaluation of demineralized free-dried bone allograft with and without enamel matrix derivative for the treatment of periodontal osseous defects in humans. J Periodontol. 2008；79：2273-80.
7. Tu YK, Needleman I, Chambrone L, Lu HK, Faggison CM. A Bayesian network mata-analysis on comparisons of enamel matrix derivatives, guided tissue regeneration and their combination therapies. J Clin Periodontol. 2012；39：303-14.
8. Listl S, Tu YK, Faggison Jr CM. A cost-effectiveness evaluation of enamel matrix derivatives alone or in conjunction with regenerative devices in the trearment of periodontal intra-osseous defects. J Clin Periodontol. 2010；37：920-7.
9. Cortellini P, Tonetti MS. Clinical and radiographic outcomes of the modified minimally invasive surgical technique with and without regenerative materials：A randomized-controlled trial in intra-bony defects. J Clin Periodontol. 2011；38：365-73.
10. Koop R, Merheb J, Quirynen M. Periodontal regeneration with enamel matrix derivative in reconstructive periodontal therapy：A systematic review. J Periodontol. 2012；83：707-20.
11. Esposito M, Grusovin MG, Papannikolaou N, Coulthard P, Worthington HV. Enamel matrix derivative (Emdogain®) for periodontal tissue regeneration in intrabony defects. Cochrane Database Syst Rev. 2009；Oct 7；(4)：CD003845.

CQ 7　喫煙者に対して再生治療を行った場合、良好な結果が期待できますか？

推奨

喫煙者に対して歯周組織の再生治療を行った場合、非喫煙者と同等に良好な予後が得られないため、喫煙者に対しては慎重に考慮したうえで実施する必要がある。（推奨度　グレード C2　エビデンスレベル　3）

背景・目的：

歯周炎はデンタルプラーク中の細菌に起因する慢性の感染症であるが、その発症と進行はさまざまなリスクファクターによって影響を受けている。喫煙は歯周炎のリスクを有意に高める主要な環境リスクファクターとして多くの報告がなされている。喫煙は細菌に対する感受性を高めるだけでなく、歯周組織の修復にも悪影響を与える可能性があり、歯周組織の再生治療を行う際に良好な予後が期待できない可能性がある。

喫煙者に対して歯周組織の再生治療を行った場合、非喫煙者と同等に良好な予後が得られるか評価することを目的とする。

解　説：

検索によって得られた研究からレビューの目的に合致すると判断した 5 研究の文献を選択した。骨内骨欠損に対して GTR 法を行った研究では、喫煙者は非喫煙者と比較して骨再生量が約 1.5 ～ 3mm 少なかった[1-3]。EMD を用いた再生治療においても、PPD の減少とアタッチメントゲインがともに非喫煙者で有意に大きかった[4]。GTR 法に DFDBA の移植の併用効果を検討した研究においても、骨再生は非喫煙者が喫煙者よりも有意に高かった[5]。喫煙者の定義は 1 日の喫煙量が 10 本以上であることを採用している論文が多いが[2, 3] 明記されていない論文もあり[1, 5]、どの程度の喫煙が影響を与えるのか、また一定期間の禁煙によって非喫煙者と同等の再生が期待できるのか、などのエビデンスは十分に明らかになっていない。

文献検索：

PubMed を検索した。言語の制約はかけなかった。歯周組織再生治療を行ったランダム化比較試験のうち喫煙の有無による結果の違いを検討している報告を選択した。アウトカム指標はアタッチメントゲイン、PPD の変化、骨レベルの変化などである。（最終検索日 2012 年 9 月 22 日）

Seq.	terms and strategy	hits
#1	(((((regeneration) OR GTR) OR Bone grafting) OR guided tissue regeneration) OR emdogain) OR enamel matrix derivative	285263
#2	((cigar) OR tobacco) OR nicotine	100458
#3	((nicotine) OR tobacco) OR cigar	100458
#4	(smoking) AND #3	45073
#5	(smoking) OR #3	235452
#6	((periodontitis) AND #5) AND #1	117
#7	((randomized cintrolled) AND #5) AND #1	169
#8	(#7) AND periodontitis	26

参考文献：
1．Loos BG, Louwerse PH, Van Winkelhoff AJ, et al. Use of barrier membranes and systemic antibiotics in the treatment of intraosseous defects. J Clin Periodontol. 2002；29：910-21.
2．Mayfield L, Soderholm G, Hallstrom H, et al. Guided tissue regeneration for the treatment of intraosseous defects using a biabsorbable membrane：A controlled clinical study. J Clin Periodontol. 1998；25：585-95.
3．Trombelli L, Kim CK, Zimmerman GJ, Wikesjo UM. Retrospective analysis of factors related to clinical outcome of guided tissue regeneration procedures in intrabony defects. J Clin Periodontol. 1997；24：366-71.
4．Sculean A, Blaes A, Arweiler N, Reich E, Donos N, Brecx M. The effect of postsurgical antibiotics on the healing of intrabony defects following treatment with enamel matrix proteins. J Periodontol. 2001；72：190-5.
5．Luepke PG, Mellonig JT, Brunsvold MA. A clinical evaluation of a bioresorbable barrier with and without decalcified freeze-dried bone allograft in the treatment of molar furcations. J Clin Periodontol. 1997；24：440-6.

CQ 8　根分岐部病変に歯周組織再生治療を行った場合、歯周組織は改善しますか？

推奨

現在、根分岐部病変への再生治療の適用は GTR 法以外に十分なコンセンサスはない（CQ2 参照）。骨移植術に GTR 法を併用した場合も有意にアタッチメントレベル、骨欠損の改善が期待できるが、根分岐部の骨形態に関して慎重に考慮したうえで実施する必要がある。（推奨度　グレード C1　エビデンスレベル　2－）

EMD は下顎大臼歯の II 度根分岐部病変において、フラップ手術と比較してアタッチメントレベル、水平的骨欠損の有意な改善が報告されている。本来、根分岐部病変は EMD の適応症例ではないため、実施において慎重な態度が必要である。（推奨度　グレード C1　エビデンスレベル　2－）

III 度の根分岐部病変においては再生が得られるという明確なエビデンスは認められず、推奨されない。（推奨度　グレード C2　エビデンスレベル　2－）

背景・目的：

歯周炎が多根歯の根間中隔部に及んだ場合に根分岐部病変が生じる。主に上顎小臼歯の隣接面、大臼歯の隣接面および頬側面、下顎大臼歯の頬側および舌側面に生じる。歯周プローブや根分岐部用探針を用い、エックス線写真を参考にしながら検査を行い、進行度は Lindhe & Nyman の分類[1]（下記参照）や、Glickman の分類により分類できる。

Ⅰ度：水平的な歯周組織破壊が歯の幅径 1/3 未満。

Ⅱ度：水平的な歯周組織破壊が歯の幅径 1/3 を超え、根分岐部をプローブが貫通しない。

Ⅲ度：水平的な歯周組織破壊が歯の幅径 1/3 を超え、根分岐部をプローブが貫通する。

ただし、根分岐部病変には、咬合性外傷や歯内－歯周病変の関与もしばしばみられるため、原因因子の特定は慎重に行うべきとされている。

このような根分岐部病変に対して、複雑な解剖学的形態や器具の到達性の問題から、歯周基本治療による治癒は難しく、歯周外科治療による明視野下での SRP が効果的と考えられている。しかし、Ⅱ ～ Ⅲ度の根分岐部病変のサポーティブペリオドンタルセラピーは歯周炎再発のリスクが高いため、再生治療による根分岐部の欠損の再生が試みられてきた。

根分岐部病変に対する歯周組織再生治療は、どの程度、歯周組織の改善に効果があるか評価することを目的とする。

解　説：

電子検索データベースによる文献検索後､本レビューの目的に合致すると判断した研究は、Ⅱ度の根分岐部病変における（1）GTR 法とフラップ手術の比較、（2）骨移植術に GTR 法を併用する効果の検討、（3）EMD とフラップ手術の 3 項目に分類できた。

Ⅲ度の根分岐部病変への再生治療の有効性も報告されているものの、報告数や症例数の点で十分なエビデンスの確立は極めて困難であり、推奨されない。

(1) GTR 法とフラップ手術の比較

CQ2 参照。

(2) GTR 法への骨移植術の効果

下顎Ⅱ度の根分岐部病変を対象とし、他家骨、自家骨、人工骨を GTR 法に併用した 5 研究 6 論文をレビューの対象とした。フラップ手術との比較を行った結果ではフラップ手術に比べて垂直的な骨の再生が 2.3mm、2.4mm、水平的な骨の再生が 0.9mm、2.9mm と統計学的に有意な付加的効果を報告している[2, 3]。また、遮蔽膜の種類による骨の再生量に有意な差は認められず、種類によらず有効であると考えられる[4]。

骨移植術と GTR 法の併用と、骨移植術単独との比較を行った結果では垂直的な骨の再生量の差が 1.2mm、0.26mm、水平的な骨の再生が 0mm、0.93mm であり、統計学的な有意差は見出されていない[2, 5]。また骨移植術と GTR 法の併用と、GTR 法単独との比較では垂直的な骨の再生が 0.2mm と有意な付加効果が認められるものの、水平的な骨の再生が 0.8mm で統計学的な有意差は見出されていない[6]。

これらの報告から、骨移植術は GTR 法と併用することで、GTR 法単独と同様にフラップ手術と比較して有効な治療成績を根分岐部病変の治療に期待できると考察できる。しかし、併用療法による付加効果を確立するにはエビデンスが乏しく、推奨はグレード C1 とした。

(3) EMD とフラップ手術の比較

上顎のⅡ度根分岐部病変を対象とした 1 研究 2 論文、下顎のⅡ度根分岐部病変を対象とした 3 研究 5 論文をレビューの対象とした。上顎では、PPD が 0.9mm、水平的な CAL が 0.7mm の付加的効果を術後 2 年で認め、閉鎖率は 58% と 12% と、EMD の有効性が報告されている[7, 8]。また下顎では PPD が 0.9mm、垂直的な CAL が 1.35mm の付加的効果を術後 1 年で認める報告[9]や、EMD が GTR 法とほぼ同等の有効性を示したという報告[10–12]がある一方で、水平的なアタッチメントゲインにおいてのみフラップ手術との有意差を認める報告[13]もある。本レビューにおいては、EMD による根分岐部病変の再生治療にある程度の有効性を認めたものの、現在、EMD の適応症に根分岐部病変は含まれておらず[14]、より高い科学的根拠の報告が待たれる。

文献検索：

上顎および下顎の大臼歯のⅡ度以上もしくはⅡ級以上の根分岐部病変を有する歯周病罹患患者に対して、歯周組織再生治療を行い、術後 6 カ月以上の追跡を行ったランダム化比較試験を選択した。アウトカム指標は、歯の喪失、垂直的および水平的なアタッチメントゲイン、PPD、リエントリーによる歯槽骨欠損底部からの骨レベルの変化である。

電子検索データベースとして、Medline を検索した。(最終検索日 2012 年 11 月 29 日)

用いたストラテジーは“Periodontal disease”[All Fields] AND“furcation”[All Fields] AND“regenerative”[All Fields]) AND“humans”[MeSH Terms] AND“Randomized Controlled Trial”[ptyp] で、関連ある論文を抽出後、その論文の参考文献リストについても内容の検討を行った。主要な情報として、GTR 法、骨などの移植、および EMD による再生治療を用い、6 カ月以上の観察期間がある研究を選んだ。

Seq.	terms and strategy	hits
#1	“Periodontal disease” [All Fields]	71131
#2	“furcation” [All Fields]	1329
#3	“regenerative therapy” [All Fields]) OR “regeneration”	102163
#4	“humans” [MeSH Terms]	12424791
#5	“Randomized Controlled Trial” [ptyp]	333580
#6	#1 AND #2	1064
#7	#1 AND #2 AND #3	965
#8	#1 AND #2 AND #3 AND #4	691
#9	#1 AND #2 AND #3 AND #4 AND #5	115
#10	#9 NOT “intrabony defect”	85
#11	#10 AND “GTR”	53
#12	#10 AND “transplants” [MeSH Terms] OR [All Fields] OR “graft” [All Fields])	10
#13	#10 AND “enamel matrix proteins” [Supplementary Concept] OR “enamel matrix proteins” [All Fields] OR “emdogain” [All Fields]	21

参考文献：

1. Hamp SE, Nyman S, Lindhe J. Periodontal treatment of multirooted teeth：Results after 5 years. J Clin Periodontol. 1975；2：126-35.
2. Tsao YP, Neiva R, Al-Shammari K, Oh TJ, Wang HL. Factors influencing treatment outcomes in mandibular class ii furcation defects. J Periodontol. 2006；77：641-6.
3. Santana RB, de Mattos CM, Van Dyke T. Efficacy of combined regenerative treatments in human mandibular class ii furcation defects. J Periodontol. 2009；80：1756-64.
4. Lamb JW, Greenwell H, Drisko C, Henderson RD, Scheetz JP, Rebitski G：A comparison of porous and non-porous teflon membranes plus demineralized freeze-dried bone allograft in the treatment of class ii buccal/lingual furcation defects：A clinical reentry study. J Periodontol. 2001；72：1580-7.
5. Lyons LC, Weltman RL, Moretti AJ, Trejo PM. Regeneration of degree ii furcation defects with a 4 % doxycycline hyclate bioabsorbable barrier. J Periodontol. 2008；79：72-9.
6. Simonpietri-C JJ, Novaes AB, Batista EL, Filho EJ. Guided tissue regeneration associated with bovine-derived anorganic bone in mandibular class ii furcation defects：6-month results at re-entry. J Periodontol. 2000；71：904-11.
7. Casarin RC, Ribeiro EeP, Nociti FH, Sallum AW, Ambrosano GM, Sallum EA, Casati MZ. Enamel matrix derivative proteins for the treatment of proximal class ii furcation involvements：A prospective 24-month randomized clinical trial. J Clin Periodontol. 2010；37：1100-9.
8. Casarin RC, Del Peloso Ribeiro E, Nociti FH, Sallum AW, Sallum EA, Ambrosano GM, Casati MZ. A double-blind randomized clinical evaluation of enamel matrix derivative proteins for the treatment of proximal class-ii furcation involvements. J Clin Periodontol. 2008；35：429-37.
9. Jentsch H, Purschwitz R. A clinical study evaluating the treatment of supra-alveolar-type defects with access flap surgery with and without an enamel matrix protein derivative：A pilot study. J Clin Periodontol. 2008；35：713-8.
10. Jepsen S, Heinz B, Jepsen K, Arjomand M, Hoffmann T, Richter S, Reich E, Sculean A, Gonzales JR, Bodeker RH, Meyle J. A randomized clinical trial comparing enamel matrix derivative and membrane treatment of buccal class ii furcation involvement in mandibular molars. Part i：Study design and results for primary outcomes. J Periodontol. 2004；75：1150-60.
11. Meyle J, Gonzales JR, Bödeker RH, Hoffmann T, Richter S, Heinz B, Arjomand M, Reich E, Sculean A, Jepsen K, Jepsen S. A randomized clinical trial comparing enamel matrix derivative and membrane treatment of buccal class ii furcation involvement in mandibular molars. Part ii：Secondary outcomes. J Periodontol. 2004；75：1188-95.
12. Hoffmann T, Richter S, Meyle J, Gonzales JR, Heinz B, Arjomand M, Sculean A, Reich E, Jepsen K, Jepsen S, Boedeker RH. A randomized clinical multicentre trial comparing enamel matrix derivative and membrane treatment of buccal class ii furcation involvement in mandibular molars. Part iii：Patient factors and treatment outcome. J Clin Periodontol. 2006；33：575-83.
13. Chitsazi MT, Mostofi Zadeh Farahani R, Pourabbas M, Bahaeddin N. Efficacy of open flap debridement with and without enamel matrix derivatives in the treatment of mandibular degree ii furcation involvement. Clin Oral Investig. 2007；11：385-9.
14. Heijl L, Heden G, Svardstrom G, Ostgren A. Enamel matrix derivative (emdogain) in the treatment of intrabony periodontal defects. J Clin Periodontol. 1997；24：705-14.

4 各種材料の特性と臨床応用、全身疾患への対応、再生治療の現状と今後の発展

1．各種材料の特性と臨床応用

ここでは国内承認・未承認を問わず、世界で再生治療を行う歯科医師がよく使用している再生材料、特に骨移植材とメンブレン、および成長因子について述べる。

なお、国内未承認の材料については、知識として必要であるため記載しているが、使用を勧めるものではない。

1）骨移植材

骨移植材の分類にはさまざまなものがあるが、自家骨・他家骨（同種骨）・異種骨・人工骨に分けるのが一般的である。また、その用途により、移植そのものに用いるのか、骨誘導または骨伝導といった再生を期待して用いるのか、スペースメイキングに用いるのか、といった考え方もある。また、形態保持性と吸収性は相反する要因であり、吸収が早いものほど移植されたときの形態保持を維持することが難しい。

(1) 自家骨

自家骨は、移植材のゴールドスタンダードと久しくいわれてきた。骨誘導能および骨伝導能を有し、移植骨そのものも生着する。採取する方法によって、さらにいくつかに分類される。患者本人の体から採取するため、感染症やアレルギー、拒絶反応などのリスクがないことが長所であり、欠点は供給側への侵襲や欠損形態の変化の問題や、痛みや出血などの問題などがある。また、採取時や移植時に唾液やプラークが混入することで感染するリスクがある。インプラント治療を含む口腔内の再生材料としての自家骨は採取できる骨量の問題もあり、世界的には次項の代用骨に移行しつつあるのが現状である。

①皮質骨海綿骨ブロック移植

GBR などのときに大幅な骨造成をするために行われるが、歯周組織再生治療では 1、2 壁性の骨欠損などのときに応用されることがある。

②海綿骨移植

かつては腸骨などから[1)]、現在では下顎枝やオトガイから骨髄を含む海綿骨を採取して移植する方法であり、骨髄中の骨前駆細胞や幹細胞、また成長因子などが存在することを期待して移植する。海綿骨は吸収が早く賦形性がほとんどない（形が崩れる）ため、3 壁性骨欠損や根分岐部など移植材が保持できない部位ではメンブレンなどの併用が必要である。

③皮質骨移植

ボーンスクレイパー、トレフィンバーなどでオトガイや下顎枝の皮質骨を採取し、必要に応じて粉砕して砂状やおがくず状にして移植する方法である。皮質骨の骨伝導能を期待し、かつ吸収が遅いためにある程度の賦形性も有する。骨誘導能がほとんどないため、必要に応じて成長因子などの併用が行われることもある（図 1）。

(2) 他家骨（同種骨）

他家骨とは、ヒトから採取された骨（同種骨）のことであり、一般には献体された骨から作成された移

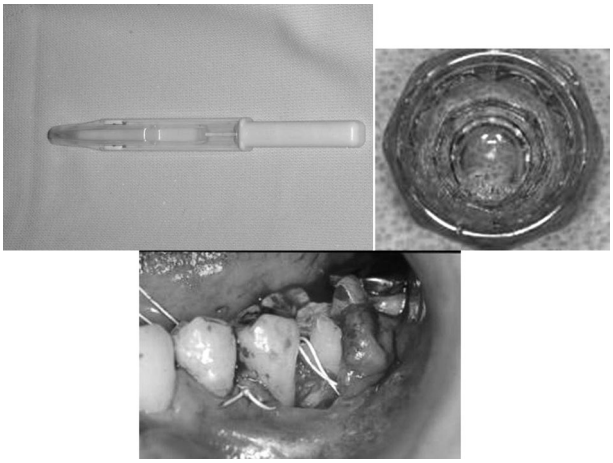

図１　ディスポーザブルの骨ノミ（Safescraper®）による自家骨採取と自家骨移植。

図２　DFDBA、国内未承認。

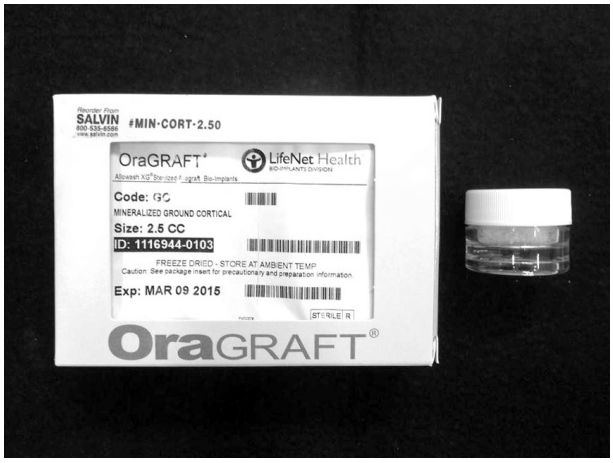

図３　FDBA、国内未承認。

図４　Bio-Oss®、高度管理医療機器として国内承認済み。

植材である。ヒト凍結脱灰乾燥骨（Decalcified Freeze Dried Bone Allograft；DFDBA）（図２）、ヒト凍結乾燥骨（Freeze Dried Bone Allograft；FDBA）（図３）などがある。製品としては、献体時までにスクリーニングされ、AIDS や B 型肝炎などのものは排除され、放射線処理による抗原性の除去や、その後の一連の滅菌処理がなされているため、安全性は極めて高いとされている[2]。DFDBA は、新生セメント質や歯根膜が獲得されたとの報告から[3]、骨誘導能があると考えられ、再生治療の黎明期には単独でもよく使われたが、軟らかく形態保持能が弱いので、3 壁性の骨欠損以外では、スペースメイキングとしてはメンブレンや形態保持能があり、かつ骨伝導能のある FDBA や自家骨を併用されることもある。

(3) 異種骨

動物の骨を用いた移植材で、ウシ焼成骨では Bio-Oss®、PepgenP-15®、OsteoGraf®、ボーンジェクト®などがあり、Bio-Oss®（図４）、ボーンジェクト®（図５）のみが国内で承認されている。ほかに骨ではないが、サンゴ由来の炭酸カルシウムなどの生物材料がある。Bio-Oss®は、ウシ骨を高熱（約 300℃）で焼結処理し、有機成分が存在しない状態にしたもので、結晶構造や多孔性の状態は骨本来の構造は保たれているといわれる[4]。FDBA と同様に硬いために形態保持能をある程度有し、骨形成能もあると報告されているが[5]、FDBA などに比べて吸収が遅いため、自家骨などを混和して用いることがある。そのため吸収が遅いことを利用し、単独での使用は歯周組織再生治療よりも GBR やサイナスリフトなどに用いられる傾向がある。

図５　ボーンジェクト®、国内承認。

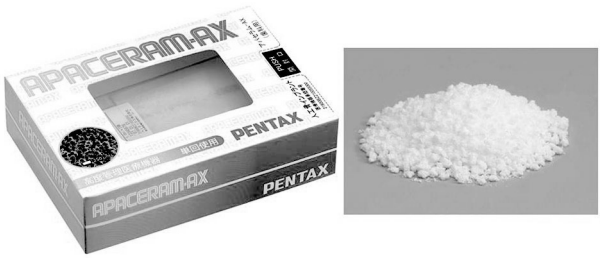

図６　アパセラム－AX®、国内承認。

図７　ボーンタイト®、国内承認。

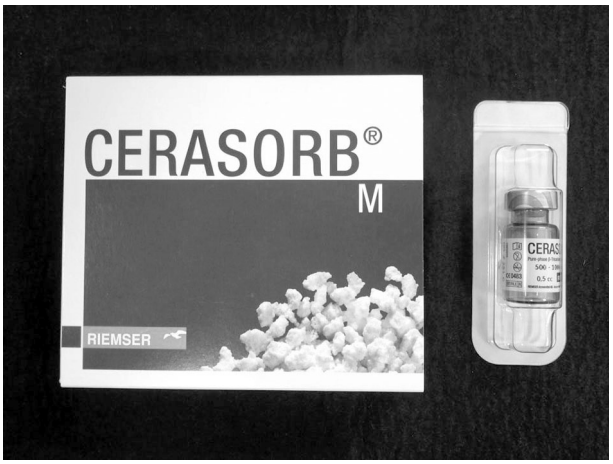

図８　β-TCP 製材の CERASORB®、国内承認。

(4) 人工骨

化学的に合成された人工材料（ハイドロキシアパタイト；HA、リン酸三カルシウム；β-TCP）などがある。

①ハイドロキシアパタイト

骨伝導能を有するが[6]、骨誘導能は否定されている。吸収されないため長期に形態保持することが可能であるが、骨に置換されないため、感染したときは除去しなければならない。いくつか国内でも認可されており、アパセラム－AX®（図６）、ボーンタイト®（図７）などがある。

②β-TCP

リン酸三カルシウムの一つの型であり、骨伝導能をもち、骨に完全に置換される[7]。国内で認可されたものには CERASORB®（図８）がある。

2）メンブレン

メンブレンは、1982 年に Nyman[8] らによってミリポアフィルターをバリアーメンブレンとして応用した GTR 法が元である。その後、移植材や成長因子との併用などにより、当初の上皮の骨欠損部位への侵入の抑止をして再生の場を確保する、という概念から成長因子を主たる再生の因子と考えて補助的に使用する概念へと変化しているが、基本的な概念は Nyman らの考え方と変わらない。その分類は、吸収性か否かはもとより、生体材料か、化学的に構成されているかの分類もある。歯周組織再生治療に用いられる代表的なメンブレンについて下記にその特徴と現在考えられる適応について示す。

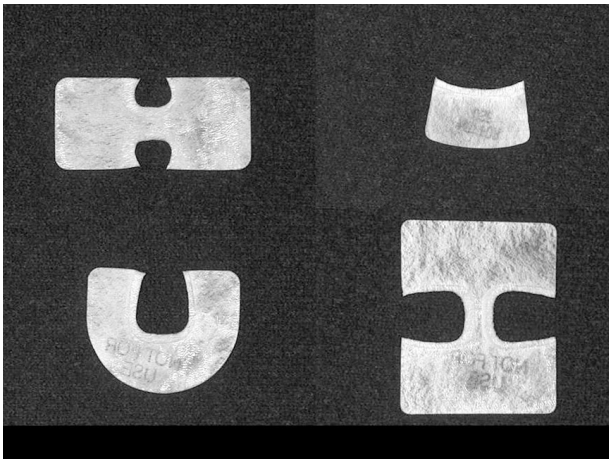

図 9　ゴアテックスメンブレン。現在、生産は中止されている。

図 10　コーケンティッシュガイド®。最初からメンブレンに吸収性縫合糸が付いている。国内承認。

(1) PTFE メンブレン

① GORE-TEX®（e-PTFE；Expanded Poly Tetra Fluoro Ethylene）

メンブレン単独のものと（図 9）、チタン強化フレーム付きのものがある。非吸収性であり、組織と組織を遮断する能力が最も高い反面、血液供給も乏しくなりやすいので、裂開のトラブルが起きやすい。切開線の設定や十分な減張切開などの配慮が必要である。国内で承認を得ており、長い間 GTR 法のゴールドスタンダードとして、開発･使用されてきたが、発売中止となり、現在新たに購入することはできない。

② CYTOPLAST®（D-PTFE；Dense Expanded Poly Tetra Fluoro Ethylene）

GORE-TEX®と同様に、膜単独とチタン強化型のものもある。GORE-TEX®に比べ、高密度フッ素樹脂を使用しているので、除去が容易である。その除去のしやすさと遮断力の高さから、GTR 法よりも、GBR 法やソケットプリザベーションなどで応用されているようである。国内未承認。

(2) コラーゲンメンブレン

現在の GTR 法において、除去が必要でないことと、生体親和性の高いこと、またそれゆえに裂開が少ないことなどで、GTR 法においては、現在最も主流なメンブレンである。

①コーケンティッシュガイド®（図 10）

ウシ真皮を酵素処理したアテロコラーゲンを主成分としている。最初からメンブレンに縫合糸が付いているのが特徴である。6 ～ 12 週で吸収されるといわれる。国内で承認を得ている。

② BioMEND®（図 11）

ウシのアキレス腱から抽出した Type Ⅰコラーゲン。吸収速度は、架橋処理により調整されており、少なくとも 4 週間は膜構造が完全に維持される。平均的には 6 ～ 7 週間といわれる。国内で承認を得ている。

③ Bio-Gide®（図 12）

ブタ由来の吸収性コラーゲンメンブレン。吸収期間は 16 ～ 24 週間と比較的長いため、GBR 法などでも応用される。国内承認。

(3) ポリ乳酸メンブレン

合成高分子材料を主成分とする吸収性メンブレンであり、生物製剤ではない。

①ジーシーメンブレン（図 13）

乳酸／グリコール酸共重合体からなる合成メンブレン。吸収性メンブレンであり、8 週から吸収が始まり、約 4 カ月で完全に吸収する。国内で承認を得ている。

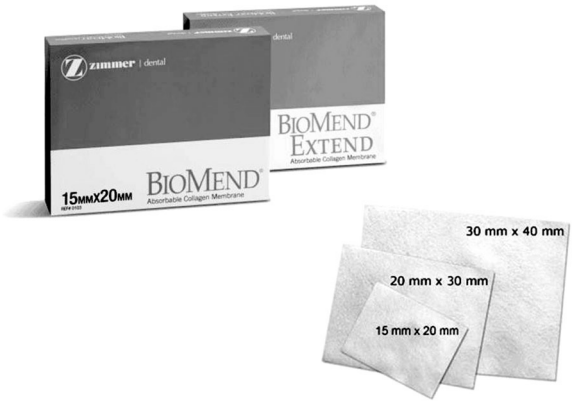

図 11　吸収性コラーゲンメンブレンの BioMend®。国内承認。

図 12　比較的吸収の遅いコラーゲンメンブレンの Bio-Gide®。国内承認。

図 13　吸収性合成メンブレンのジーシーメンブレン。国内承認。

図 14　エムドゲイン®ゲル。国内承認。

3）根面処理材

古くはクエン酸やテトラサイクリンを用いて歯周組織の再生を得るために根面処理が行われてきたが、臨床的には改善がなかったため、現在では単独で行われることはほとんどない。近年、EMD としてブタ由来のエナメルタンパクを熱処理したエムドゲイン®ゲル（図 14）が国内で承認され、使用されている。その概念としては、ヘルトヴィッヒの上皮鞘から分泌されるエナメルマトリックスタンパクを用いて歯周組織の発生過程を模倣して歯周組織の再生を促進させようとするものである[9]。

4）成長因子（Growth Factor）

成長因子とは、血液中の幹細胞などの分化誘導を促し、これによって歯根膜の付着による新しい付着（いわゆる再生）を得るためのものである。現在市販されているものは、GEM21S®（Platelet-Drive Growth Factor；血小板増殖因子）[10]（図 15）がある。GEM21S®は、リコンビナント（遺伝子工学的に作られたもの）である。液体である成長因子のみでは流出してしまったり、徐放が困難であったり、あるいはスペースメイキングができないため、必要に応じて骨移植材を併用することもある。GEM21S®では骨移植材のβ-TCP がキットとして入っている。

EMD は生物学的な根面処理と分類されるが、EMD 中にトランスフォーミング増殖因子-β（TGF-β）や骨形成タンパク質（BMP）様の成長因子が含まれるとの報告もある[11]。

一方、患者の自家血液より遠心分離して成長因子を濃縮する方法に、Platelet Rich Plasma（PRP）[12] や

図 15　GEM21S®。PDGF と、骨移植材がキットに入っている。国内未承認。

図 16　PRGF システムの遠心分離器。患者の自家血液を採取して成長因子を抽出する。

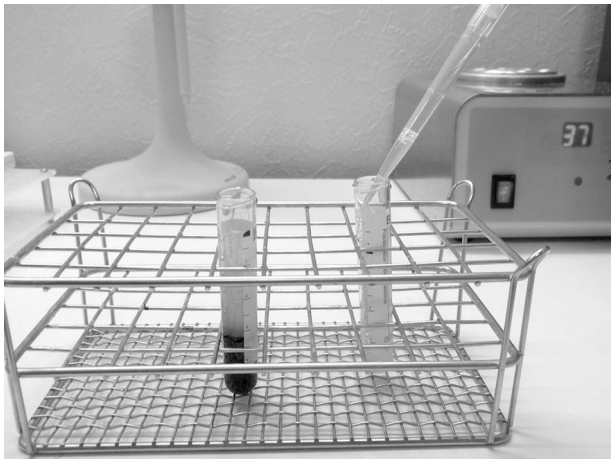

図 17　ピペットで、成長因子の含まれる分画層を採取して応用する。

Plasma Rich Growth Factor（PRGF）System[13]（図 16、17）などがある。患者自身の血液から成長因子を採取するため、感染症や拒絶反応などの問題が生じないが、成長因子の濃度自体は上記リコンビナントのものに比べ劣ることと、採取して遠心分離してさらに分画をピペットで分けるなどの操作が必要であることが欠点である。いずれも国内未承認である。

5）まとめ

どの部位にどの移植材をどのような組み合わせで適応するか、というガイドラインは世界的にもまだない。術者の経験と技術にも強く依存するので、よくその移植材やメンブレン、成長因子について精通することが必要である。国内未承認のものも多く、承認されていても保険適応されていないものも多いので、注意が必要である。

参考文献：
1．Hiatt WH, Schallhorn RG. Human allografts of iliac cancellous bone and marrow in periodontal osseous defects. I. Rationale and methodology. J Periodontol. 1971；42：642-7.
2．Mellonig JT, Prewett AB, Moyer MP. HIV inactivation in a bone allograft. J Periodontol. 1992；63：979-83.
3．Bowers GM, Chadroff B, Carnevale R, Mellonig J, Corio R, Emerson J, Stevens M, Romberg E. Histologic evaluation of new attachment apparatus formation in humans. Part III. J Periodontol. 1989；60：683-93.
4．Moy PK, Lundgren S, Holmes RE. Maxillary sinus augmentation：Histomorphometric analysis of graft materials for maxillary sinus floor augmentation. J Oral Maxillofac Surg. 1993；51：857-62.
5．Chen CC, Wang HL, Smith F, Glickman GN, Shyr Y, O'Neal RB. Evaluation of a collagen membrane with and without

bone grafts in treating periodontal intrabony defects. J Periodontol. 1995；66：838-47.
6．Yukna RA, Mayer ET, Amos SM. 5-year evaluation of durapatite ceramic alloplastic implants in periodontal osseous defects. J Periodontol. 1989；60：544-51.
7．Ueda M, Yamada Y, Ozawa R, Okazaki Y. Clinical case reports of injectable tissue-engineered bone for alveolar augmentation with simultaneous implant placement. Int J Periodont Rest Dent. 2005；25：129-37.
8．Nyman S, Lindhe J, Karring T, Rylander H. New attachment following surgical treatment of human periodontal disease. J Clin Periodontol. 1982；9：290-6.
9．Slavkin HC. Towards a cellular and molecular understanding of periodontics：Cementogenesis revisited. J Periodontol. 1976；47：249-55.
10. Nevins M, Camelo M, Nevins ML, Schenk RK, Lynch SE. Periodontal regeneration in humans using recombinant human platelet-derived growth factor-BB（rhPDGF-BB）and allogenic bone. J Periodontol. 2003；74：1282-92.
11. Suzuki S, Nagano T, Yamakoshi Y, Gomi K, Arai T, Fukae M, Katagiri T, Oida S. Enamel matrix derivative gel stimulates signal transduction of BMP and TGF-{beta}. J Dent Res. 2005；84：510-4.
12. Whitman DH, Berry RL, Green DM. Platelet gel：An autologous alternative to fibrin glue with applications in oral and maxillofacial surgery. J Oral Maxillofac Surg. 1997；55：1294-9.
13. Choi BH, Im CJ, Huh JY, Suh JJ, Lee SH. Effect of platelet-rich plasma on bone regeneration in autogenous bone graft. Int J Oral Maxillofac Surg. 2004；33：56-9.

2. 全身疾患を有する歯周炎患者に対する再生治療の対応

歯周炎は全身疾患と相互に影響する。特に、再生治療においては、創傷治癒遅延を起こす糖尿病などの全身疾患、および抗血液凝固剤のように、全身疾患に対する投与された薬剤が創傷治癒遅延を起こすこともある。また、患者本人が自覚していなくとも、糖尿病などの自覚症状に乏しい疾患において創傷治癒が遅延している可能性もある。ここでは、全身疾患のスクリーニング、有病者に対する再生治療、全身投薬されている患者に対する再生治療に分けて考える。

(1) 全身疾患のスクリーニング

糖尿病・高血圧症・高脂血症など自覚症状の乏しい疾患は、患者自身が疾患を有していることがわからないことも多い。切除療法以上に全身の免疫に関係する再生治療を行う場合は、医療面接に加え、採血時のデータやかかりつけの医科からの情報などによって、全身の状態を把握する。特に、自営業者や専業主婦などで長い期間血液検査（一般血液検査や生化学検査）を受けていない者はその傾向が強いため、注意を有する。近年では、高齢化により全身疾患を有する患者の数も増えており、今まで以上に医科との連携を積極的に行うことで、全身疾患の発見に努める必要がある。

(2) 全身疾患を有する患者への再生治療

原則として、コントロールできていない全身疾患患者への再生治療は避けるべきである。特に、メンブレンや骨移植材は、感染すると除去しなければならないのみならず、再掻爬することで元の骨破壊以上の侵襲を与える可能性がある。再生治療に限らず、全身疾患と歯周炎は関わりを有することが多いので、必ず早期に医科に対診するなどしてコントロールに努める。

そのうえで、コントロール不良な全身疾患患者に対しては再生治療は行うべきではない。現在までのところ、重度の全身疾患を有する患者に対して再生治療を適応した際の効果に対する RCT は報告されていないが、臨床的に重度の糖尿病患者では術後の治癒が悪いことがよく経験されることから、行わないことが望ましいと考えられる。再生治療が不適応と判断された場合は、従来からの切除療法や抜歯などの治療を選択する。その際にも術中のモニタリングや術後の感染によく留意して、医科との連携を密にして行う。

(3) 全身投薬されている薬剤を使用している患者への再生治療

まず、全身疾患に対して投薬されている患者に対しては、通常の抜歯などの小外科手術に対する注意事項に準じる。これを満たさないものに対しては、再生治療は禁忌である。また成長因子などは、炎症によ

るサイトカインによって複雑な修飾を受けることに留意する必要がある。再生治療は受ける患者の期待も高くなり、歯科医師の治療結果に対する責任も重くなることから、決して自己流の判断とならないよう注意し、切除療法や非外科治療など従来からある治療法への変更も考慮する。

3. 再生治療の現状と今後の発展

1）はじめに

20 世紀後半からの歯周組織再生治療は、骨欠損部における上皮の排除（Bone Denudation Technique、Coronally Positioned Flap、GTR）、骨欠損部への骨移植術（自家骨、他家骨、人工骨など）、そして成長因子など（PDGF、FGF など）の応用へと移り変わってきている。最近ではさらに患者への外科的侵襲の減少、すなわち、Minimum Invasive Treatment（MI）の方向へと推移してきており、今後もこの方向性は変わらないであろう。

現在、わが国における歯周組織再生治療の主流は、EMD を用いる方法だと思われるが、この材料が歯周組織の治癒を促進し、比較的外科的侵襲が少ないことも、臨床で多用されている理由の一つであろう。EMD の性状は粘性のある液体であるがゆえに足場を作ることが難しく、歯肉弁や歯間乳頭の陥没などを生じ、結果として組織再生量が減少してしまうことも多い。このような臨床における問題点を克服し、歯周組織再生治療を成功させるための要点を整理し、改善策を検討することで、今後の発展につなげたい。

2）歯周組織再生治療を成功させるために

(1) 患者の選択

プラークコントロール、喫煙、全身疾患、咬合状態、患者の協力度、年齢などが治療結果の良否に関係していると考えられる[1-3]。これらの項目に対して、初診時に評価が低かった患者でも、清掃指導や歯周基本治療において改善することもあるので、歯周組織再生治療においても歯周基本治療は非常に重要なステップであると思われる。

(2) 骨欠損の形態と位置

歯周組織再生治療は画一的な治療で対応できる訳ではなく、骨欠損の形態や位置によって治療戦略を変えるべきであると思われる[4]。EMD は粘性の液体であり、スペースメイキングの能力がほとんどないため、骨移植術やメンブレンとの併用法を考える必要がある[5]。また、フラップの陥没は再生量に影響するため、骨欠損の形態に応じて、フラップが陥没しにくいデザインを考える必要がある。ゆえに、術前に骨欠損の形態をできるだけ正確に把握することが治療の成否に大きく影響する。2 次元のエックス線写真では正確な骨欠損形態の把握が難しく、3 次元画像診断が有効な方法と思われる。歯科用 Cone-Beam CT は、年々画像の精度が高くなってきており、歯周組織再生治療を成功に導くために非常に有効な診断方法となっている。

(3) 軟組織の状態

歯周外科治療後の軟組織の壊死や陥没は、アタッチメントの獲得量を減少させる。そのため、歯周基本治療時に十分な注意を払い、軟組織の炎症を消退させ、良好な形態で手術が行えるように努める。過度の SRP やスケーラーによる歯肉の損傷は、大きな歯肉退縮や歯間乳頭部の陥没を招き、再生量を減少させる結果になりかねないので、注意が必要である。

(4) 使用材料

現在、成長因子として、PDGF、PRGF、などが使用可能な材料と考えられるが、いずれも液体、あるいはジェル状の材料であり、スペースメイキングの工夫が必要である。足場に用いられる材料として、骨移植材（自家骨、同種他家骨、異種他家骨、人工骨）、遮蔽膜（吸収性、非吸収性）があげられるが、成長因子と混合した場合の相乗効果については、十分に解明されているとは言い難い[6-12]。しかし、骨欠損の状態によっては、軟組織の陥没を防ぐために、大きな効果を発揮する場合が多い。

(5) 外科治療における技術的要点

まず、骨欠損部のデブライドメントが確実に行われることが成功のための絶対条件である。根面から汚染物質を完全に除去するには、スケーラー、ルートプレーニング・バー、あるいは酸エッチング材による根面処理などが応用されているが、近年、歯科用レーザーなどの応用も始まっており、その効果が期待されている[13-15]。

また、軟組織の保存、特に歯間乳頭の保存が歯周組織再生治療の成功に大きく影響している。前歯部においては、アタッチメントゲインだけではなく、審美性の維持、回復のためにも、歯間乳頭の保存が重要と考えられる。EMD、骨移植材、吸収性膜などとの併用法によって scaffold を維持でき、さらに歯間乳頭の保存が可能になれば、より多くの歯周組織の再生を獲得することができると考えられる。

歯間乳頭保存術には 4 種類の方法が現在使われている。骨欠損の形態や位置、あるいは審美的配慮により使い分けられる。確実な一次性創傷治癒を得るためには、正確な切開と剥離そして縫合が必要であり、マイクロ・スコープ（強拡大ルーペ）やマイクロ・インスツルメントの使用が必要となる場合がある。

このように、歯周組織再生治療の成功率を高めるためには、ある程度の外科治療技術のトレーニングが必要である。

3）歯周組織再生治療の今後の展望

歯周治療の変遷を振り返り、そして現在の歯周組織再生治療の到達点を考察してみた。それを踏まえたうえで、今後の歯周組織再生治療の方向性を予想してみたい。

冒頭でも述べたように MI 治療が発展すれば、より侵襲の少ない方法で歯周組織の再生が可能になるかもしれない。例えば、レーザー等の器具で歯肉溝からデブライドメントが可能になり、より強力な成長因子を作用させるといった再生治療も近未来に実現可能な手法となるかもしれない。細胞自体を培養し、再生治療に応用する研究も進んでいるようだ。例えば、歯周病で抜去せざるを得ない歯においても、歯根膜組織を再生させ、再植できるような技術ができれば、歯周病で歯を失うことはなくなるかもしれない。あるいは、歯胚を再生することで、第 3 の歯を萌出させることも可能になるかもしれない。

山中教授が iPS 細胞の開発でノーベル医学生理学賞を受賞したことは、日本の医療の発展に大きな刺激を与えたに違いない。そのような再生医療が歯科治療に応用される日は、そう遠くないように思われる。

この四半世紀での再生治療の発展には目を見張るものがあり、さらに加速度的に発展していくように思われる。今後の歯科界を大きく発展させる起爆剤のような存在であると考えている。今後、一人でも多くの歯科医師が再生治療に取り組むようになり、少しでも多くの歯が保存できるようになることを願っている。

参考文献

1. Tonetti MS. Cigarette smoking and periodontal diseases：Etiology and management of disease. Ann Periodontol. 1998；3：88-101.
2. Taylor GW. Bidirectional interrelationships between diabetes and periodontal diseases：An epidemiologic perspective. Ann Periodontol. 2001；6：99-112.
3. Harrel SK. Occlusal forces as a risk factor for periodontal disease. Periodontology 2000. 2003；32：111-7.
4. Froum S, Lemler J, Horowitz R, Davidson B. The use of enamel matrix derivative in the treatment of periodontal osseous defects：Clinical decision tree based on biologic princeple of regeneration. Int J Periodont Rest Dent. 2001；21：437-49.
5. Sanz M, et al. Treatment of intrabony defects with enamel proteins or barrier membranes：Results from a multicenter practice-based clinical trial. J Periodontol. 2004；75：726-33.
6. Vastardis S, Yukna RA. Evaluation of allo-geneic bone graft substitute for treatment of periodontal osseous defects：6-month clinical results. Compend Contin Educ Dent. 2006；27：38-44.
7. Sepe WW, Bowers GM, Lawrence JJ, Friedlaender GE, Koch RW. Clinical evaluation of freeze-dried bone allografts in periodontal osseous defects-Part II. J Periodontol. 1978；49：9-14.
8. Richardson CR, Mellonig JT, Brunsvold MA, McDonnell HT, Cochran DL. Clinical evaluation of Bio-Oss：A bovine-derived xenograft for the treatment of periodontal osseous defects in humans. J Clin Periodontol. 1999；26：421-8.
9. Mellonig JT. Decalcified freeze-dried bone allograft as an implant material in human periodontal defects. Int J Periodont Rest Dent. 1984；4：40-55.
10. Browning ES, Mealey BL, Mellonig JT. Evaluation of a mineralized cancellous bone allograft for the treatment of periodontal osseous defects：6-month surgical reentry. Int J Periodont Rest Dent. 2009；29：41-7.
11. Murphy KG. Postoperative healing complications associated with Gore-Tex Periodontal Material. Part I. Incidence and characterization. Int J Periodont Rest Dent. 1995；15：363-75.
12. Cotellini P, Tonetti MS. Focus on intrabony defects：Guided tissue regeneration. Periodontology 2000. 2000；22：104-32.
13. Moghare Abed A, Tawakkoli M, Dehchenari MA, Gutknecht N, Mir M. A comparative SEM study between hand instrument and Er：YAG laser scaling and root planing. Lasers Med Sci. 2007；22：25-9. Epub 2006 Nov 18.
14. Yukna RA, Carr RL, Evans GH. Histologic evaluation of an Nd：YAG laser-assisted new attachment procedure in humans. Int J Periodont Rest Dent. 2007；27：577-87.
15. Yukna RA. Lasers in periodontal therapy. Todays FDA. 2011；23：40-1.

歯周病患者における再生治療のガイドライン 2012

2013 年 12 月 10 日　第 1 版第 1 刷発行

編　集　特定非営利活動法人 日本歯周病学会

発 行 者　永　田　俊　彦

制作協力　医歯薬出版株式会社

乱丁，落丁の際はお取り替えいたします　　印刷・製本　永和印刷

本書の内容を無断で複写・複製・転載すると，著作権・出版権の侵害となることがあります．

日本歯周病学会
JSP
1958
THE JAPANESE SOCIETY OF PERIODONTOLOGY