

歯周治療におけるエムドゲイン®ゲルの臨床的評価

町頭三保, 中村利明, 白方良典, 金城守明, 瀬戸口尚志, 和泉雄一

鹿児島大学大学院医歯学総合研究科 先進治療科学専攻

顎顔面機能再建学講座 歯周病態制御学分野

Clinical evaluation of EMDOGAIN®-gel on periodontal therapy

Miho Machigashira, Toshiaki Nakamura, Yoshinori Shirakata,
Moriaki Kinjyo, Takashi Setoguchi and Yuichi Izumi

Department of Periodontology, Division of Oral and Maxillofacial Rehabilitation,
Course of Advanced Therapeutics,
Kagoshima University Graduate School of Medical and Dental Sciences

Abstract

This clinical study was performed to evaluate the clinical and radiographical outcomes of a ready-to-use EMDOGAIN®-gel. Twenty one periodontitis patients (33 sites) with infrabony defects were selected. After initial treatment, clinical parameters such as probing depth (PD), clinical attachment level (CAL), bleeding on probing, tooth mobility and gingival recession were recorded and radiographs for bone level measurement were taken at baseline. Examinations were repeated 8 and 18 months post-operatively. The mean PD was 7.68 mm at baseline, 3.69 mm at 8 months, and 3.70 mm at 18 months. The mean gain of CAL was 2.50 mm at 8 months and 2.70 mm at 18 months, and the radiographic measurements showed a mean bone level gain of 1.17 mm at 8 months and 1.69 mm at 18 months. This series of cases demonstrated a statistically significant reduction of PD, gain of CAL and bone level at 8 months and 18 months.

Key words: periodontal therapy, enamel matrix derivative, regeneration, infrabony defect

はじめに

歯周治療の最終目標は、歯周病により破壊された歯周組織を元の状態に回復し、機能させることである。このような治癒形態は再生と呼ばれ、従来の治療により生じる修復とは区別されている。修復では、セメント質や歯根膜は新生せず、長い接合上皮が歯根面に付着することによって治癒がおこる。一方、再生は、コ

ラーゲン線維が埋入したセメント質、歯根膜、ならびに歯槽骨が新生し、本来の構造と機能が復元されることである。

歯周組織の再生を目指した治療法を、特に歯周組織再生療法と呼び、現在までに臨床応用されている術式では、骨移植術や組織再生誘導 (Guided tissue regeneration; GTR) 法などがあげられる。GTR 法は、吸収

性または非吸収性の遮蔽膜により歯肉上皮細胞や歯肉結合組織由来細胞を排除し, 歯根表面に歯根膜由来細胞を誘導するもので, 3壁性または2壁性の垂直性骨欠損や2度の根分岐部病変が適応症とされている。

近年, 歯の発生過程の研究が進み, 歯根形成期にヘルトウィッチの上皮鞘から分泌されるエナメル基質タンパク質が, セメント質形成に重要な役割を果たしていることが明らかにされた¹⁾。さらにエナメル基質タンパク質は, 歯周組織再生においても有効であることが報告されている²⁻⁷⁾。エムドゲイン® (Biora AB, Sweden) は, 健康な幼若ブタ歯胚組織由来のエナメル基質タンパク質を抽出精製した歯周組織再生誘導材料である。1995年にEUにおいてCEマーク(class III)を取得し, 1996年に米国FDAからのPMA承認を取得し, 欧州, 米国を始め世界各国で販売されている。わが国でもエムドゲイン®は, 1998年1月に医療用具として承認され, 販売が開始された。複数の抽出工程を経て高度に精製されたエムドゲイン®は, 動物由来のウイルスによる感染のリスクを最小にするために, 製造工程において厳重な管理が行われている。ウイルス検査あるいはその他の病原体等に関する種々の検査においてもその安全性が確認されている。これまで, 国内外において安全性の問題や健康被害が発生したとの報告はない。しかし, 更なる安全性確保の観点から, 2000年11月15日, 厚生省医薬安全局審査管理課事務連絡(2000年11月13日付け)を受けて, エムドゲイン®は自主的な回収が行われた。その後, 製造工程に加熱処理が導入され, 安全性と利便性を高めたプレフィルドシリンジタイプの「エムドゲイン®ジェル」が2002年に国内で発売された。エムドゲイン®ジェルは主剤と溶解液をあらかじめ混合し, シリンジに充填してあり, 従来品と比べて操作性の向上が図られた。その一方, エナメル基質タンパク質が加熱処理により, その効果が減弱している可能性も考えられる。そこで, 本邦におけるエムドゲイン®ジェルの有効性を検討するために, 臨床的評価を行った。

材料および方法

1. 被験者

鹿児島大学医学部・歯学部附属病院成人系歯科センター歯周病科を受診し, 歯周基本治療が終了した患者で, 歯周組織の再生を目的としてエムドゲイン®ジェルを使用することに同意した患者21名(男性8名, 女性13名, 平均年齢49.8歳)の垂直性骨欠損を有する33部位を対象とした。

2. 臨床評価方法

手術の術前(Baseline)と術後8カ月および18カ月に臨床診査およびX線診査を行った。

- 1) 歯周ポケットの深さ(probing depth: PD)
- 2) クリニカルアタッチメントレベル(clinical attachment level: CAL); ステント辺縁から歯周ポケット底部までの距離を測定
- 3) プロービング時の出血(bleeding on probing: BOP)の有無
- 4) 歯の動揺度(ミラーの分類: 0~3度で評価)
- 5) 歯肉退縮量; セメントエナメル境(CEJ)から歯肉辺縁までの距離を計測
- 6) 骨欠損改善量; 術前および術後のX線写真より, CEJから骨欠損底部の距離を計測し, 変化量を評価した。なお, 計測は3人の験者が行い, その平均値を求めた。
- 7) 垂直性骨欠損の形態の評価; 垂直性骨欠損の深さ, 幅を歯周外科時に計測した。骨吸収状態に関しては複合型の骨吸収が多く, 歯周外科時の垂直性骨欠損形態を1~2壁性骨欠損および2~3壁性骨欠損に分類し, 解析した。
- 8) 統計解析はpaired-t検定を行い, 有意水準を $p < 0.05$ とした。

3. 歯周外科処置

浸潤麻酔後, 頬舌側歯肉に歯肉溝切開を行い, 全層弁で歯肉を剥離翻転した。歯肉弁内面の処理をした後, 歯根面のスケーリング・ルートプレーニングを行い, エッチング処理後, 歯根面にエムドゲイン®ジェルを塗布した。直ちに歯肉弁を復位し, マットレス縫合を行った。なお, 縫合糸は, ゴアテックススーチャー(ゴアテックスジャパン, 東京)を使用した。術後感染を防止するため, セフェム系抗生物質を投与した。さらに術後6週間は洗口液による口腔洗浄を行うよう指導し, また, 創部の安定を維持するため, 歯間部清掃を含め手術部のブラッシングを行わないよう指導した。なお抜糸は2週後に行った。

結果

本研究において, エムドゲイン®ジェルを, 33部位の垂直性骨欠損に対して適用した。喫煙習慣を有する者は17%であった。なお, エムドゲイン®ジェルが関与すると思われる有害事象は認められなかった。

歯周外科時に計測した垂直性骨欠損の深さは, 平均 5.00 ± 2.06 mm, 幅は平均 $3.90 \text{ mm} \pm 1.87$ mmであった。PDはBaseline時 7.68 ± 1.97 mm, 8カ月 3.69 ± 1.66

mm, 18カ月 3.70±1.88 mm と変化し, CAL は Baseline 時 10.44±2.97 mm, 8 カ月 7.94±2.86 mm, 18 カ月 7.74±2.89 mm で, Baseline 時に比べ有意差が認められた (表 1)。また, 骨欠損底部の位置も Baseline 時 12.30±2.81 mm, 8 カ月 11.13±2.95 mm, 18 カ月 10.61±2.42 mm と変化し, Baseline 時に比べ有意に改善した (表 1)。BOP, 歯の動揺度, 歯肉退縮量に関しては, 有意な変化はみられなかった。また, PD の減少量, アタッチメントゲイン, 骨欠損の深さの減少量に関して, 1~2 壁性骨欠損と 2~3 壁性骨欠損の比較を行った。1~2 壁性骨欠損に比べ, 2~3 壁性骨欠損で良好な改善傾向がみられたが, 有意差はみられなかった (表 2)。

エムドゲイン®ゲルを応用した歯周組織再生療法の臨床例を図 1~3 に示す。いずれの症例も, エックス線像にて骨透過像の改善が確認された。

考 察

エムドゲイン®ゲルは2002年に日本国内で発売され,

既に3年が経過している。今回, エムドゲイン®ゲルの有効性を確認するために臨床評価を行った。エムドゲイン®ゲルは, 従来の主剤 (EMD) と溶解液 (プロピレングリコールアルジネート) を混和して用いるエムドゲイン®から, 利便性を高めるため, 主剤と溶解液をあらかじめ混合してシリンジに充填してあるプレフィルドシリンジタイプ「エムドゲイン®ゲル」に変更された。さらに, エムドゲイン®の主剤であるエナメル基質タンパク質は, 健康な幼若ブタ歯胚より抽出精製された生物由来製品であることから, 感染リスクを最小にするため製造工程に加熱処理が導入された。この加熱処理により, エムドゲイン®ゲルの効果が減弱している可能性が考えられる。Nagano ら⁸⁾は, ヒト歯根膜細胞を用いてエムドゲイン®ゲルの加熱処理の影響を検討した。その結果, エムドゲイン®ゲルはエムドゲイン®と比較して, 高い石灰化能および biomineralization を示すことを報告した。Lam ら⁹⁾はエムドゲイン®ゲルの歯周組織再生に関する有効性をサルにおいて報告している。Bratthall ら¹⁰⁾は, エムド

表 1. 臨床パラメーターの変化 (33部位)

臨床パラメーター	Baseline	8 カ月	18 カ月
PD (mm)	7.68±1.97	3.69±1.66*	3.70±1.88*
PD の減少量 (mm)	—	3.99±1.98	3.98±2.23
CAL(mm)	10.44±2.97	7.94±2.86*	7.74±2.89*
アタッチメントゲイン (mm)	—	2.50±1.88	2.70±2.08
骨欠損底部の位置 (mm)	12.30±2.81	11.13±2.95*	10.61±2.42*
骨欠損改善量 (mm)	—	1.17±1.98	1.69±1.33
BOP (%)	51.51±51.77	39.39±50.23	24.24±44.44
動揺度	0.42±0.58	0.38±0.55	0.36±0.45
歯肉退縮量 (mm)	1.01±0.87	2.32±1.81	2.22±1.74

*: p<0.05 (Baseline との比較)

表 2. 骨欠損形態の違いによる臨床パラメーターの変化量 (Baseline に対して)

欠損形態	PD の減少量 (mm)		アタッチメントゲイン(mm)		骨欠損改善量(mm)	
	8 カ月	18 カ月	8 カ月	18 カ月	8 カ月	18 カ月
1~2 壁性骨欠損 (14部位)	3.88±2.02	3.84±2.28	2.33±1.81	2.52±1.75	1.13±0.99	1.41±0.93
2~3 壁性骨欠損 (19部位)	4.18±1.58	4.11±2.33	2.94±1.68	2.84±1.95	1.23±0.89	1.84±0.86

ゲイン®とエムドゲイン®ゲルの臨床効果について比較を行った。16カ月後におけるPDはエムドゲイン®ゲル群では平均4.1 mm, エムドゲイン®群では平均4.2 mmであった。アタッチメントゲインはそれぞれ平均2.7 mmと2.9 mmで, いずれもレントゲンの改善がみられ, 差は認められなかった。今回の臨床評価におけるPDの変化量は8カ月後3.99 mm, 18カ月後3.98 mmで, アタッチメントゲインは8カ月後2.50 mm, 18カ月後2.70 mmで, これらは他の報告と

ほぼ同程度であった。本教室におけるエムドゲイン®(16人)の臨床効果(未発表)は, 8カ月後におけるPDの平均改善量 3.38 ± 2.04 mm, アタッチメントゲイン 2.00 ± 1.54 mmで, 本教室でもエムドゲイン®との違いは認められなかった。また, エムドゲイン®ゲルにおけるPDおよび骨欠損の深さの減少量, アタッチメントゲインに関しては, いずれも2~3壁性骨欠損の方が1~2壁性骨欠損よりも良好な値を示したが, 有意差は認められなかった。

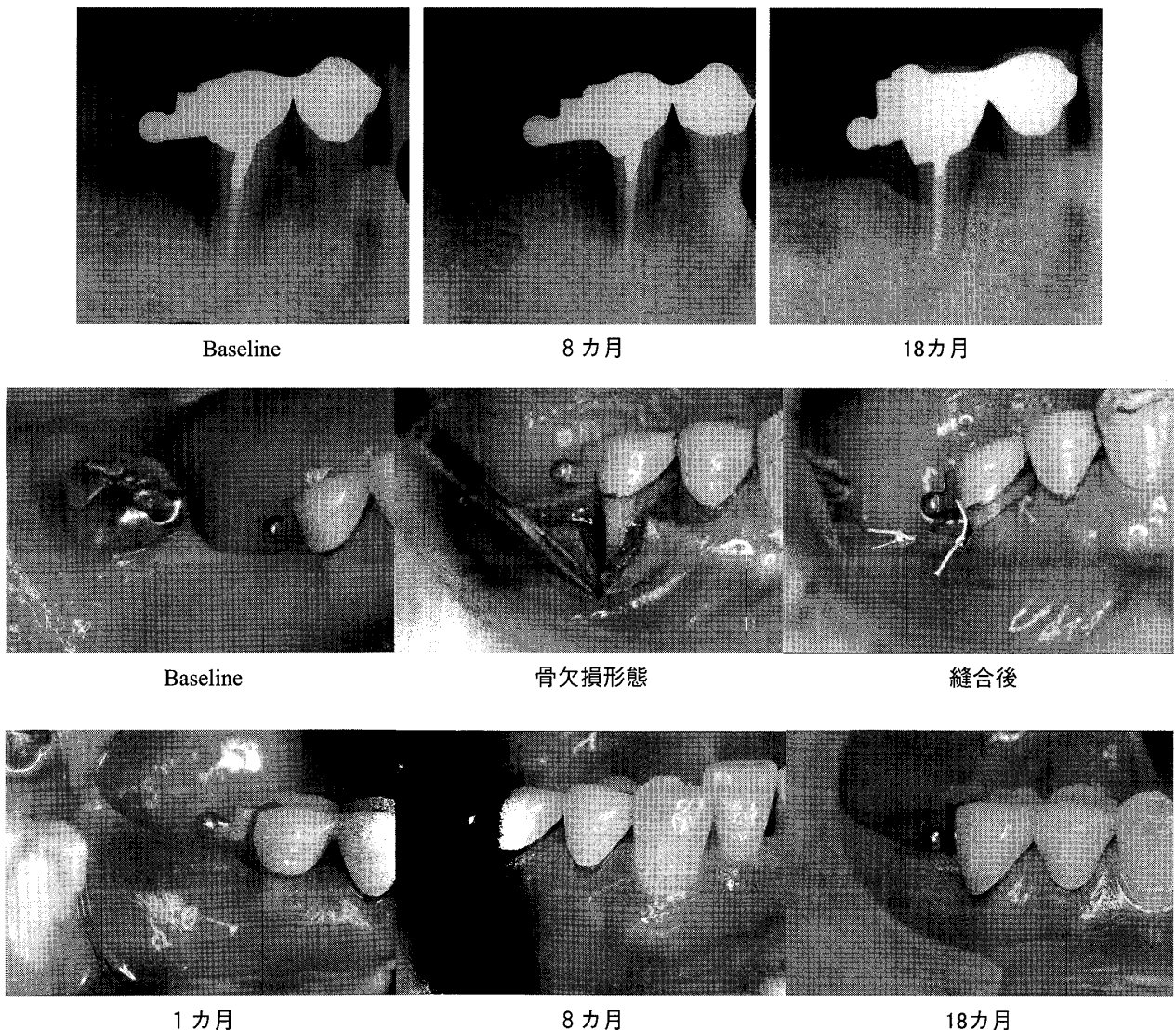


図1. 症例1

53歳男性。Baseline時のエックス線像にて, 右側下顎第二小白歯遠心に垂直性骨吸収を認めた。歯槽硬線も消失している。歯周外科時に肉眼所見にて, 同部の1~2壁性骨吸収が確認された。術後8カ月, 18カ月においては, 歯周ポケットおよびアタッチメントレベルの改善に伴い, エックス線像にて骨透過像も改善し, 歯槽硬線, 歯槽骨頂の不透過像が明瞭になった。

歯周組織再生療法として、従来行われてきた GTR 法は、骨欠損を被覆するように吸収性や非吸収性の遮蔽膜を歯の周囲に設置し、縫合糸で固定する。また術後においても、膜が歯肉縁上に露出しないように注意する等、非常に高度な歯周外科手技を必要とする。一方、エムドゲイン®の使用法は、スケーリング・ルートプレーニングされた滑沢な歯根面に塗布し、緊密に歯肉を縫合するだけで、臨床的操作性は簡便であり、手術時間を短縮することが出来る。さらに動物実験から、組織学的に GTR 法では、有細胞性セメント質が形成されることが報告されている。一方、エムドゲイン®の主剤であるエナメル基質タンパク質は、歯の発生時にヘルトウィッチの上皮鞘から合成、分泌され、歯小囊からセメント芽細胞への分裂を誘導し、無細胞

性セメント質が形成されると考えられている。エムドゲイン®により新生されたセメント質は、健康な歯根表面に形成される無細胞性セメント質と類似しており、GTR 法のような他の再生療法に比べ、より優れているのではないかと一時、考えられた¹¹⁾。しかし最近、ヒトにおいて GTR 法またはエムドゲイン®により骨内欠損を治療した組織学的研究では、治療後にみられたセメント質は、いずれも主に有細胞性セメント質であったことが報告されている¹²⁾。ヒトにおける歯周組織再生療法後の新生セメント質に関しては、データも非常に少なく系統的に評価されていないため、今後さらに組織学的な検討が必要である。Pontoriero¹³⁾は、非吸収性膜および吸収性膜を使用した GTR 法とエムドゲイン®の術後12カ月における臨床評価を比較した。

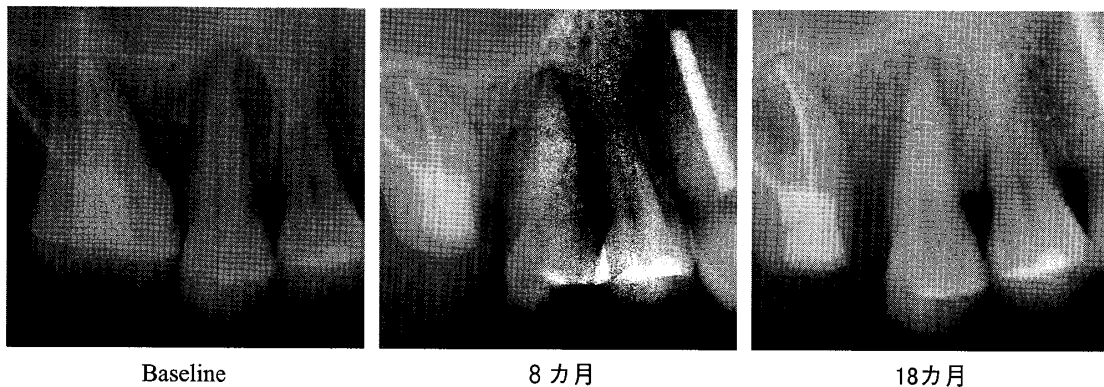


図2. 症例2

64歳女性。Baseline 時のエックス線像にて、右側上顎第二小白歯の遠心～近心に根尖付近に至る骨透過像を認めた。術後8カ月、18カ月においては、骨透過像の改善が認められた。

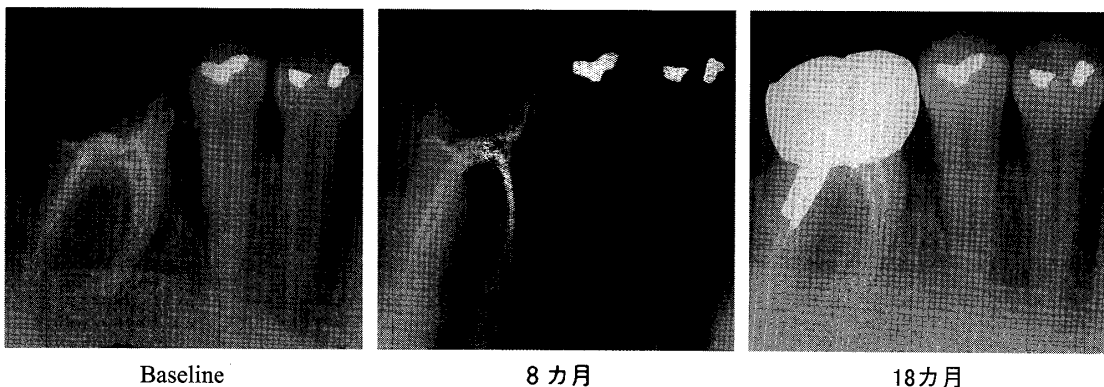


図3. 症例3

49歳男性。Baseline 時のエックス線像にて、右側下顎第二小白歯遠心に垂直性骨吸収を認めた。術後8カ月、18カ月においては、骨透過像は改善し、歯槽骨頂の不透過像が明瞭になった。

歯周ポケットの改善は GTR 法 4.5 mm, エムドゲイン® 4.4 mm, アタッチメントゲインは GTR 法 3.1 mm, エムドゲイン® 3.0 mm であり, 歯周ポケットの改善とアタッチメントゲインは GTR 法とエムドゲイン®で差はなかった。それぞれの材料ごとで比較したところ, 12カ月後のアタッチメントゲインはエムドゲイン® 2.9 mm, Guidor® (Guidor AB Swedem; 吸収性膜) 3.4 mm, Resolut® (Gore Co, USA; 吸収性膜) 3.0 mm, Gore-Tex Periodontal Material® (Gore Co, USA; 非吸収性膜) 2.9 mm で, いずれもコントロール (オープンフラップキュレタージュ) に比べ有意な改善を認めたが, 各材料間の違いは認められなかった。エムドゲイン®と吸収性膜 (Guidor®) を比較した多施設における臨床的評価においても, エムドゲイン®と GTR 法に差は認められなかった¹⁴⁾。これらの結果から, 操作の簡便さを考慮すると, エムドゲイン®は有用であると考えられる。

今回, 歯周治療におけるエムドゲイン®ゲルは, 他の報告と同様の臨床効果が確認されたが, 今後, さらに長期の検討および適用症例の拡大のための評価が必要と思われる。

文 献

- Brookes, S. J., Robinson, C., Kirkham, J., Bonass, W. A.: Biochemistry and molecular biology of amelogenin proteins of developing dental enamel. *Arch. Oral Biol.*, 40, 1-14, 1995
- Heijl, L., Heden, G., Svärdröm, G., Östgren, A.: Enamel matrix derivative (Emdogain®) in the treatment of infrabony periodontal defects. *J. Clin. Periodontol.*, 24, 705-714, 1997
- Hammarström, L., Heijl, L., Gestrelus, S.: Periodontal regeneration in a buccal dehiscence model in monkeys after application of enamel matrix proteins. *J. Clin. Periodontol.*, 24, 669-677, 1997
- Gestrelus, S., Andersson, C., Lidström, D., Hammarström, L., Somerman, M.: In vitro studies on periodontal ligament cells and enamel matrix derivative. *J. Clin. Periodontol.*, 24, 685-692, 1997
- Petinaki, E., Nikolopoulos, S., Castanas, E.: Low stimulation of peripheral lymphocytes, following in vitro application of Emdogain®. *J. Clin. Periodontol.*, 25, 715-720, 1998
- Zetterström, O., Andersson, C., Eriksson, L., Fredriksson, A., Friskopp, J., Heden, G., Jansson, B., Lundgren, T., Nilveus, R., Olsson, A., Renvert, S., Salonen, L., Sjöström, L., Winell, A., Östgren, A., Gestrelus, S.: Clinical safety of enamel matrix derivative (Emdogain®) in the treatment of periodontal defects. *J. Clin. Periodontol.*, 24, 697-704, 1997
- Gestrelus, S., Andersson, C., Johansson, A. C., Persson, E., Brodin, A., Rydhag, L., Hammarström, L.: Formulation of enamel matrix derivative for surface coating. *J. Clin. Periodontol.*, 24, 678-684, 1997
- Nagano, T., Iwata, T., Ogata, Y., Tanabe, T., Gomi, K., Fukae, M., Arai, T., Oida, S.: Effect of heat treatment on bioactivities of enamel matrix derivatives in human periodontal ligament (HPDL) cells. *J. Periodontal Res.*, 39, 249-256, 2004
- Lam, K., Sae-Lim, V.: The effect of Emdogain gel on periodontal healing in replanted monkeys' teeth. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.*, 97, 100-107, 2004
- Bratthall, G., Lindberg, P., Havemose-Poulsen, A., Holmstrup, P., Bay, L., Soderholm, G., Norderyd, O., Andersson, B., Rickardsson, B., Hallstrom, H., Kullendorff, B., Skold, Bell, H.: Comparison of ready-to-use EMDOGAIN®-gel and EMDOGAIN® in patients with chronic adult periodontitis. *J. Clin. Periodontol.*, 28, 923-929, 2001
- Heijl, L.: Periodontal regeneration with enamel matrix derivative in one human experimental defect. A case report. *J. Clin. Periodontol.*, 24, 693-696, 1997
- Sculean, A., Stavropoulos, A., Berakdar, M., Windisch, P., Karring, T., Brex, M.: Formation of human cementum following different modalities of regenerative therapy. *Clin. Oral Investig.*, 9, 58-64, 2005
- 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
- Sanz, M., Tonetti, M. S., Zabalegui, I., Sicilia, A., Blanco, J., Rebelo, H., Rasperini, G., Merli, M., Cortellini, P., Suvan, J. E.: Treatment of intrabony defects with enamel matrix proteins or barrier membranes: results from a multicenter practice-based clinical trial. *J. Periodontol.*, 75, 726-733, 2004