原 著

多施設におけるエムドゲイン®の使用成績調査報告

末田 武*¹ 星野二郎*² 山村准男*²^{*1}生化学工業株式会社顧問, 鹿児島大学名誉教授^{*2}生化学工業株式会社市販後調査部

(2004年4月17日受理)

Survey on Results of Emdogain® Use in Multiple Dental Clinics

Takeshi Sueda*¹, Jiro Hoshino*² and Norio Yamamura*²^{*1}Adviser of Seikagaku Corporation, Kagoshima University Professor Emeritus^{*2}Post-marketing Surveillance Department, Seikagaku Corporation

Accepted for publication 17 April 2004

To confirm the postmarketing safety and efficacy of Emdogain® in daily use, we conducted a 3-year survey based on Japanese reexamination by Seikagaku Corporation, an importer.

We analyzed 956 cases from 171 dental clinics, including 8 university hospitals, throughout Japan. The survey was done at surgery using Emdogain® and 8 month postoperatively. Adverse reaction, change in pocket depth, improvement in bleeding on probing and tooth mobility, change in clinical attachment, and improvement in bone defect, furcation, and overall assessment were evaluated.

No adverse reactions related to Emdogain® were reported. Significant reduction in pocket depth (about 4 mm), significant improvement in bleeding on probing and tooth mobility, gain in clinical attachment, and improvement in bone defect, furcation, and overall assessment were observed at evaluation 8 month postoperatively.

We confirmed that Emdogain® is safe and useful in guided tissue regeneration in periodontal disease. Jpn Soc Periodontol, 46: 152~160, 2004.

Key words : Emdogain®, survey of use, survey of multiple dental clinics

要旨：エムドゲイン®の輸入販売元である生化学工業株式会社がわが国の再審査制度に基づき、エムドゲイン®の市販後の日常診療における安全性および有効性を確認する目的で、3年間にわたり市販後使用成績調査を実施した結果をまとめた。

歯科大学および歯学部附属病院を含む全国171施設で行った956症例を対象に解析した。調査をエムドゲイン®を使用した手術の術前と術後8カ月目に行い、有害事象の有無、歯周ポケットの深さの増減、プロービング時の出血の改善、歯の動揺の改善、クリニカルアタッチメントレベルの増減、骨欠損の改善、根分岐部病変の改善、総合改善度について評価した。

エムドゲイン®に起因する副作用は報告されなかった。術後8カ月の時点で歯周ポケットの深さの減少(約4

連絡先：星野二郎

〒103-0023 東京都中央区日本橋本町2-1-5 生化学工業株式会社

Jiro Hoshino

1-5, Nihonbashi-honcho 2-chome, Chuo-ku, Tokyo 103-0023, Japan

E-mail hoshino@seikagaku.co.jp

mm)、プロービング時の出血の減小、歯の動揺の改善、クリニカルアタッチメントレベルのゲイン、骨欠損の改善、根分岐部病変の改善、総合改善度の改善が認められた。

エムドゲイン®は歯周組織再生に対して安全で有用な医療材料であることが確認できた。

索引用語：エムドゲイン、使用成績調査、多施設での調査

緒 言

歯周組織を破壊する歯周病は成人以降における歯の喪失の主要な原因である。従来、歯周組織が一旦破壊されるとその再生は不可能であると考えられてきた。近年、破壊された歯周組織を再生させる試みがなされ、その一つに歯周組織再生誘導法（Guided Tissue Regeneration, GTR 法）がある。この方法は骨欠損部位と歯肉弁との間に物理的な膜を挿入して歯根膜組織、歯槽骨のみが骨欠損部に面するようにし、歯周組織の再生を起こさせるものである。現在この処置法は歯周病治療の一部として臨床に用いられている¹⁻⁴⁾。

一方、歯の萌出過程、特に歯根形成期においてエナメルマトリックスたんぱく質（Enamel matrix protein）が歯周組織形成に関与していることが Slavkin と Boyde⁵⁾ により明らかにされた。Hammarström ら⁶⁾および Heijl⁷⁾ は歯根完成後の歯根面にブタ由来のエナメルマトリックスデリバティブ（EMD）を塗布し、歯周組織の再生が起こることを報告した。スウェーデンの Biora 社は幼若ブタ歯胚から EMD を抽出、精製し、歯周組織再生誘導材料（エムドゲイン®）として発売した。エムドゲイン®の効果についてはスウェーデンで行われたオープン多施設比較臨床試験において、歯周ポケットの深さの減少、クリニカルアタッチメントレベルのゲインおよび歯槽骨の増加が報告⁸⁾された。

このエムドゲイン®は医療用具として 1994 年 12 月にスカンジナビア地域で承認されて以来、欧州、米国を初めとする世界各国で承認を取得し、わが国では 1998 年 1 月に医療用具として承認され、販売が開始された。

わが国では輸入販売元である生化学工業株式会社がわが国の再審査制度に基づき、エムドゲイン®の市販後の日常診療における安全性および有効性を確認する目的で、3 年間にわたり市販後使用成績調査を実施し、その結果を報告した。

本調査ではエムドゲイン®の臨床適用に関する多くのデータが含まれている。本論文の目的は本調査の内容を紹介すること、ならびに集められたデータの層別解析結果を報告することである。

材料および方法

1. 調査対象

全国 183 施設より収集した 1,403 症例から、中等度または重度の歯周病により失われた歯周組織の再生誘導を目的としてエムドゲイン®を使用し、かつ調査票への記入が完全な症例を抽出し、調査対象とした。調査対象の患者として歯科大学ならびに歯学部附属病院 8 施設および歯科診療所等 163 施設でエムドゲイン®を用いた再生療法を行い、手術日から 8 カ月の観察期間が経過した 846 名（男性 325 名、女性 521 名、年齢 17～82 歳、平均 52 歳）、956 症例を用いた。

2. 調査期間

調査期間は 1998 年 5 月 16 日（1 例目の手術日）から 2001 年 1 月 22 日（使用成績調査票記入の最終日）の 3 年間とした。

3. 歯周外科手術

基本治療が終了した患者を対象にし、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。歯肉弁内面の処置をした後、歯根面のデブライメントを行い、歯根面を酸処理し、歯根面にエムドゲイン®を塗布し、歯肉弁を元に戻し縫合した。

4. 調査項目

患者・症例背景（現病歴、喫煙習慣、垂直性骨欠損形態、根分岐部病変の進行程度）、エムドゲイン®使用状況、有害事象、臨床評価、X 線評価および総合改善度を調査項目とした。

5. 解析対象症例

全症例を安全性解析対象症例とした。

有効性に関しては、全症例を垂直性骨欠損にエムドゲイン®を使用した 723 症例（第 I 群）と根分岐部病変にエムドゲイン®を使用した 233 症例（第 II 群）に分け、有効性解析を行った。

6. 安全性の評価方法

有害事象が発生した場合には、症状名、発現日、重症度、経過および処置、本品との因果関係および転帰を調査票に記入し、その詳細を調査した。有害事象の発生がみられた場合、エムドゲイン®と直接関連があるかについて術者が判断し、安全性に関し問題が「ある」、「ない」の 2 段階で評価した。「ある」と判断した場合には専門家の調査を行うこととした。

7. 臨床評価方法

手術の術前と術後8カ月目に臨床所見とX線所見についての調査を行った。

1) 歯周ポケットの深さ (PD)

プローブ圧を25～30 gとし、6点法でPDを測定した。術前の最も深いPDと最終評価時の同位置のPDを比較検討した。なお術前の最も深いPDが2カ所以上ある場合は、同位置最終評価時PDがより深い位置を採用した。

2) プロービング時の出血 (BOP) の有無

術前および最終評価時のPD測定時におけるBOPの有無を比較検討した。

3) 歯の動揺度

Millerの分類法により分類し、術前および最終評価時の動揺度を比較検討した。

4) クリニカルアタッチメントレベル (CAL)

術者が術前の評価を基準として、最終評価時にCALが増加している場合には「Loss (ロス)」, 減少している場合には「Gain (ゲイン)」, 不変の場合には「不変」と評価した。

5) 骨吸収状態

エムドゲイン®塗布時の垂直性骨欠損を1壁性骨欠損, 2壁性骨欠損, 3壁性骨欠損に分類した。

6) 骨欠損の改善度

術前および最終評価時のX線所見により、改善度を術前の歯槽骨吸収程度と比較して「著明改善」「中等度改善」「軽度改善」「不変」「軽度悪化」「中等度悪化」「著明悪化」の7段階で評価した。

7) 根分岐部病変

Lindhe & Nymanらの方法により分類し、術前および最終評価時のスコアを比較検討した。

8) 総合改善度

総合改善度は上記の臨床成績およびX線所見等を基準にして、術者が「著明改善」「中等度改善」「軽度改善」「不変」「軽度悪化」「中等度悪化」「著明悪化」の7段階で評価した。

9) 統計解析

統計解析はSAS (Ver.8.2, SASインスティテュートジャパン) を用いて、有効性の各項目毎に実施した。統計手法として、t-検定, Wilcoxon符号付順位和検定, Tukey型多重比較検定, χ^2 検定, McNemar検定を用いた。有意水準は $p < 0.05$ とした。

結 果

1. 患者・症例背景

1) 患者背景

第I群の患者数は637名 (男性239名, 女性398名, 年齢17歳～82歳, 平均52歳), 723症例であり, 第II群の患者数は209名 (男性86名, 女性123名, 年齢17歳～73歳, 平均51歳), 233症例であった。現病歴を有するものは第I群で72名 (11.3%), 第II群で25名 (12.0%) でその内訳を表1に示す。喫煙に関しては第I群では121名 (19.0%) が喫煙者で不明が2名であった。第II群では喫煙者が33名 (15.8%) であった。

2) 症例背景

第I群, 第II群についての症例内訳 (残存骨壁数, 根分岐部病変度) を表2に示す。手術時間の内訳を表3に示す。

2. 安全性

安全性に関してはエムドゲイン®との関連性が疑われた副作用の報告はなかった。なお有害事象として報告されたものの内容を表4に示す。いずれも術者によりエムドゲイン®との因果関係は否定された。

3. 臨床評価

1) 歯周ポケットの深さ (PD) の変化

第I群, 第II群ともに術後にPDの有意な減少がみられ, それぞれの減少値は4.1 mm, 4.0 mmであった (表5)。第I群における骨欠損形態とPDの減少,

表1 現病歴

	第I群 n=72 ¹⁾	第II群 n=25
糖尿病	10 ²⁾	6
高血圧	37	10
心臓病	10	4
その他	21	9

¹⁾ 現病歴を有する患者数

²⁾ 例数

表2 症例背景

背景項目	症例数
垂直性骨欠損	723
1壁性	182
2壁性	323
3壁性	200
その他	18
根分岐部病変	233
I度	41
II度	144
III度	48

表 3 手術時間

	第 I 群 n=705 ¹⁾	第 II 群 n=229
20 分以下	4	0
21～40 分	82	19
41～60 分	335	106
61～80 分	67	23
81～100 分	146	56
101～120 分	61	22
121～180 分	10	3

¹⁾ 手術数

表 5 歯周ポケットの深さ

	第 I 群 n=723	第 II 群 n=233
手術前評価	7.6±1.7 mm	7.8±1.7 mm
	***	***
最終評価	3.5±1.3 mm	3.8±1.5 mm

値は平均値±標準偏差

***: p<0.001 (対応のある t-検定)

表 4 有害事象

症状	例数
腫脹	55
発赤	36
疼痛	7
熱感	2
圧痛	1
しびれ	1
治癒不全	1
瘻孔形成	1
知覚過敏	3 (冷水痛 1 例含む)
胃腸障害	1
蕁麻疹	1

上記の有害事象（総発生件数は 109 件）のすべては、術者によりエムドゲイン®との因果関係は否定されている。

表 6 「骨欠損形態別」および「根分岐部病変別」PD

		n	減少量 (mm) (手術前評価－最終評価)	有意差検定 ¹⁾
第 I 群	骨欠損形態 ²⁾			
	1 壁性	182	4.1±2.0	NS
	2 壁性	323	4.2±1.8	
	3 壁性	200	4.1±2.1	
第 II 群	病変度			NS
	I 度	41	4.2±2.2	
	II 度	144	3.9±1.9	
	III 度	48	3.8±2.2	

値は平均値±標準偏差 NS: 有意差なし

¹⁾ Tukey 型多重比較検定²⁾ その他の 18 例は除く

表 7 歯の動揺度

		M 0	M 1	M 2	M 3	有意差検定
第 I 群 n=723	手術前評価	167 23.1%	289 40.0%	233 32.2%	34 4.7%	***
	最終評価	442 61.1%	244 33.8%	35 4.8%	2 0.3%	
第 II 群 n=233	手術前評価	74 31.8%	93 39.9%	63 27.0%	3 1.3%	***
	最終評価	158 67.8%	70 30.0%	5 2.2%	0 0%	

***: p<0.001 (Wilcoxon の符号付き順位検定)

第II群における根分岐部病変度とPDの減少との関係について層別解析を行った結果、有意差はみられなかった(表6)。喫煙の有無とPDの減少に関しては、第I群では、喫煙なしが 4.1 ± 1.9 mmの減少(平均値 $\pm$ 標準偏差, $n=584$)、喫煙ありが 4.3 ± 2.1 mmの減少($n=137$)で、有意な差はみられなかった(対応のないt-検定)。第II群では、喫煙なしが 4.1 ± 2.1 mmの減少($n=193$)、喫煙ありが 3.2 ± 1.5 mmの減少($n=40$)で、有意な差がみられた($p<0.01$, 対応のないt-検定)。

2) プロービング時の出血(BOP)の有無

第I群、第II群ともに術後にBOPの有意な改善がみられた($p<0.001$, McNemar検定)。第I群では術前にBOPが見られたのは723症例中607症例であったが、術後では132症例に減少していた。第II群では術前にBOPが見られたのは233症例中210症例であったが、術後では51症例に減少していた。

3) 歯の動揺度

第I群、第II群ともに術後に歯の動揺は有意に改善していた。その変化を表7に示す。

4) クリニカルアタッチメントレベル(CAL)の増減

CALは両群ともに術後にゲインした割合が多かった(表8)。第I群における骨欠損形態とCALのゲイ

表8 クリニカルアタッチメントレベルの増減(最終評価時)

	Gain	不変	Loss
第I群 $n=723$	673 93.1%	33 4.6%	17 2.3%
第II群 $n=233$	204 87.6%	18 7.7%	11 4.7%

表9 「骨欠損形態別」および「根分岐部病変別」CAL

		n	Gain	不変	Loss	有意差検定 ¹⁾
第I群	骨欠損形態 ²⁾					NS
	1壁性	182	167 (91.8%)	10 (5.5%)	5 (2.7%)	
	2壁性	323	302 (93.5%)	12 (3.7%)	9 (2.8%)	
	3壁性	200	187 (93.5%)	10 (5.0%)	3 (1.5%)	
第II群	病変度
	I度	41	38 (92.7%)	3 (7.3%)	0	
	II度	144	131 (91.0%)	9 (6.3%)	4 (2.7%)	
	III度	48	35 (72.9%)	6 (12.5%)	7 (14.6%)	

* : $p<0.05$, ** : $p<0.01$ NS : 有意差なし

¹⁾ Tukey型多重比較検定

²⁾ その他の18例は除く

表10 骨欠損の改善度(第I群)

著明改善	中等度改善	軽度改善	不変	軽度悪化	中等度悪化	著明悪化	計
165 22.8%	217 30.0% (52.8%)	230 31.8% (84.6%)	106 14.7%	3 0.5%	1 0.1%	1 0.1%	723

() 内は累積%

ン、第II群における根分岐部病変度とCALのゲインとの関係を層別解析により調べた結果、第I群では有意な差はみられなかったが、第II群の根分岐部病変I度とIII度およびII度とIII度との間に有意差が認められ、III度におけるCALのゲインの割合は低かった(表9)。喫煙の有無とCALとの関係については、第I群のゲインの割合は喫煙なしで93.8%、喫煙ありで89.8%、第II群のゲインの割合は喫煙なしで88.1%、喫煙ありで85.0%で、両群ともに有意な差はみられなかった(Wilcoxonの順位和検定)。

5) 骨欠損の改善度

骨欠損の改善度については第I群のみで評価した。その結果、術後に改善傾向が認められた(表10)。骨欠損の改善度を軽度改善以上群(著明改善, 中等度改善, 軽度改善)と不変以下群(不変, 軽度悪化, 中等度悪化, 著明悪化)とに分け、骨欠損形態との関係、

表 11 「喫煙別」骨欠損の改善度 (第I群)

	軽度改善以上	不変以下	有意差検定
喫煙無 n=584	503 86.1%	81 13.9%	* ┌ └
喫煙有 n=137	108 78.8%	29 21.2%	

* : $p < 0.05$ (χ^2 検定)

喫煙の有無不明 : 2 例

年齢との関係、喫煙の有無との関係について層別解析を行った。骨欠損の改善度と骨欠損形態との間、および年齢との間にはそれぞれ有意差はみられなかった(χ^2 検定, データは示さず)。喫煙の有無との間には有意差がみられた(表11)。

6) 根分岐部病変度

根分岐部病変は術後に有意に改善していた(表12)。

7) 総合改善度

第I群、第II群ともに改善がみられた(表13)。手術時間と総合改善度との関係について軽度改善以上群と不変以下群に分けて層別解析を行ったが、両群とも

表 14 「手術時間別」総合改善度

		軽度改善以上	不変以下	有意差検定 ¹⁾
第I群	60分以内 n=431	401 93.1%	30 6.9%	NS
	61分以上 n=292	280 95.9%	12 4.1%	
第II群	60分以内 n=128	118 92.2%	10 7.8%	NS
	61分以上 n=105	98 93.4%	7 6.6%	

¹⁾ χ^2 検定 NS : 有意差なし

表 12 根分岐部病変度

	治癒	I	II	III	計	有意差検定
手術前評価	—	41 17.6%	144 61.8%	48 20.6%	233	*** ┌ └
最終評価	38 16.3%	109 46.8%	65 27.9%	21 9.0%	233	

*** : $p < 0.001$ (Wilcoxonの符号付順位和検定)

表 13 総合改善度

	著明改善	中等度改善	軽度改善	不変	軽度悪化	中等度悪化	著明悪化
第I群 n=723	231 32.0%	248 34.3 (66.3%)	202 27.9% (94.2%)	33 4.6%	7 1.0%	1 0.1%	1 0.1%
第II群 n=233	77 33.1%	83 35.6% (68.7%)	55 23.6% (92.3%)	15 6.5%	1 0.4%	1 0.4%	1 0.4%

() 内は累積%

に有意な差はみられなかった (表 14)。なお、現病歴と総合改善度との関係については、現病歴の例数が少なかったことから、層別解析は行わなかった。

考 察

本報告は歯科大学および歯学部附属病院を含む 171 施設の多施設で行われた市販後使用成績調査の結果をまとめたものである。また 956 症例を対象とした調査報告であり、このような多施設、多症例の調査報告は非常に少なく、我が国での 1 報告⁹⁾があるのみであるので有用なデータであると思われる。一方、多施設での調査を実施するため、調査項目の単純化、評価方法の簡便化がなされた。今後このような多施設、多症例を対象とする調査を行う場合、更にきめ細かいプロトコルを用いた調査が必要であると思われる。

安全性についてはエムドゲイン[®]に起因した副作用はなかった。このことは海外での臨床報告^{8,10-14)}とも一致している。

エムドゲイン[®]はブタ歯胚由来のタンパク質を原材料としているため免疫学的な検討が行われ、エムドゲイン[®]処置を受けた患者のエナメルマトリックスたんぱく質に対する特異的血中抗体価は健常者の値の範囲内で、抗原性は低いと報告⁸⁾されている。また Nikalopoulos ら¹⁵⁾はエムドゲイン[®]の処置を受けた 10 名の患者について術後少なくとも 1 年間エムドゲイン[®]に対する特異的な細胞免疫反応は認められなかったと報告している。本調査において同一患者に対して複数回使用した例が 2 回 63 例、3 回 11 例、4 回 1 例あったが、アレルギー反応は 1 例も報告されなかった。同様に Zetterström ら⁸⁾による 107 名の患者に 2 回処置した報告、Heard ら¹²⁾による 32 名の患者に 2 回処置した報告のいずれの場合でもエムドゲイン[®]に起因したアレルギー反応はみられなかった。これらのことよりエムドゲイン[®]のヒトへの抗原性は低いと考えられるが、使用にあたっては今後も十分な注意が必要と思われる。

垂直性骨欠損を有する患者に対し、エムドゲイン[®]で処置した場合、PD の減少、CAL のゲイン、骨欠損の改善が認められた。このことは臨床試験での報告^{8-11,16-20)}と一致している。PD については、 7.6 ± 1.7 mm から 3.5 ± 1.3 mm へと 4.1 mm 減少し、この減少は報告されている値とほぼ同程度であった^{8,10,11,17,18,21,22)}、特に 1 壁性骨欠損に対しても 2 および 3 壁性骨欠損と同程度の PD の減少、CAL のゲイン、骨欠損の改善効果が認められた。同様なことは Heijl ら¹⁶⁾、Heden²⁰⁾、Parodi ら¹³⁾、安藤ら⁹⁾によっ

ても報告されている。遮断膜を用いた歯周組織再生療法では 1 壁性骨欠損は推奨される適応症ではないので、エムドゲイン[®]は遮断膜を用いる歯周組織再生療法より適応範囲が広いと考えられる。

喫煙の有無は歯周外科処置部の創傷治癒に影響することが沼部²³⁾により報告されている。またエムドゲイン[®]処置患者における喫煙の影響について、影響があるという報告^{16,17,20,24,25)}と、ないという報告^{26,27)}とがある。本調査において喫煙の有無と歯周組織の改善との関係について層別解析を行った結果、喫煙者における骨欠損の改善の割合が有意に減少し、根分岐部病変を持つ患者の PD 減少量へ影響することが確認された。このことはエムドゲイン[®]を用いる際に考慮すべきことであると考えられる。

根分岐部病変症例においては、術後に PD、歯の動揺、CAL のゲイン、根分岐部病変度、総合改善度の改善が認められ、PD は 7.8 ± 1.7 mm から 3.8 ± 1.5 mm へと 4.0 mm 減少した。一方、根分岐部病変度 I 度の症例で骨欠損の改善の不変が 19.5%、II 度の症例では不変が 18.1%、悪化が 0.6%、III 度では不変が 22.9%、悪化が 8.4% みられた。今回は根分岐部病変度を術者の主観が入る基準で調査したので、今後、定量的な評価方法をもとにした調査を行う必要があると考えられる。

現在、エムドゲイン[®]に替わり、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[®]ゲルが 2002 年より発売されている。その臨床効果は両者ともほぼ同等であると報告¹⁷⁾されている。本調査での患者 846 名、956 症例を対象として得たエムドゲイン[®]の調査結果はエムドゲイン[®]ゲルの使用に際し、臨床での参考になるものと思われる。

謝 辞

本稿を終えるにあたり、本調査にご理解とご協力を頂き、貴重なデータをご提供して頂きました諸先生方へ厚く御礼申し上げます。

文 献

- 1) Cortellini P, Bowers GM : Periodontal regeneration of infrabony defects. An evidence-based treatment approach. *Int J Periodont Rest Dent*, 15 : 128-145, 1995.
- 2) Cortellini P, Pini Prato G, Tonetti MS : Periodontal regeneration of human infrabony defects. V. Effect of oral hygiene on long term stability. *J Clin Periodontol*, 21 : 606-610, 1994.
- 3) Weigel C, Brägger U, Hämmerle CHF, Mombelli

- A, Lang NP : Maintenance of new attachment 1 and 4 years following guided tissue regeneration (GTR). *J Clin Periodontol*, 22 : 661-669, 1995.
- 4) Machtei EE, Grossi SG, Dunford R, Zambon JJ, Genco RJ : Long-term stability of ClassII furcation defects treated with barrier membranes. *J Periodontol*, 67 : 523-527, 1996.
- 5) Slavkin HC, Boyde A : Cementum. An epithelial secretory product? *J Dent Res*, 53 : 157, 1975.
- 6) Harmmarström L, Heijl L, Gestrelus S : Periodontal regeneration in an buccal dehiscence model in monkeys after application of enamel matrix proteins. *J Clin Periodontol*, 24 : 669-677, 1997.
- 7) Heijl L : Periodontal regeneration with enamel matrix derivative in one human experimental defect. A case report. *J Clin Periodontol*, 24 : 693-696, 1997.
- 8) 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.
- 9) 安藤 修, 平野治朗, 本間 博, 鈴木伸一郎, 畠山義行, 船登 彰芳, 西原勉彦, 宮本泰和, 大口弘和, 鈴木文雄 : エムドゲイン® 有効性調査の最終報告. *日本臨床歯周病学会誌*, 20 : 73-89, 2002.
- 10) Sculean A, Donos N, Blaes A, Lauermann M, Reich E, Brex M : Comparison of enamel matrix proteins and bioabsorbable membranes in the treatment of intrabony periodontal defects. *J Periodontol*, 70 : 255-262, 1999.
- 11) Sculean A, Reich E, Chiantella GC, Brex M : Treatment of intrabony periodontal defects with an enamel matrix protein derivative (Emdogain). A report of 32 cases. *Int J Periodont Rest Dent*, 19 : 157-163, 1999.
- 12) Heard RH, Mellonig JT, Brunsvold MA, Lasho DJ, Meffert RM, Cochran DL : Clonical evaluation of wound healing following multiple exposures to enamel matrix protein derivative in the treatment of intrabony periodontal defects. *J Periodontol*, 71 : 1715-1721, 2000.
- 13) Parodi R, Liuzzo G, Patrucco P, Brunel G, Santarelli GAE, Birardi V, Gasparetto B : Use of Emdogain in the treatment of deep intrabony defects. 12-month clinical results. Histologic and radiographic evaluation. *Int J Periodont Rest Dent*, 20 : 584-595, 2000.
- 14) Sculean A, Blaes A, Arweiler N, Reich E, Donos N, Brex M : The effect of postsurgical Antibiotics on the healing of intrabony defects following treatment with enamel matrix proteins. *J Periodontol*, 72 : 190-195, 2001.
- 15) Nikolopoulos S, Peteinaki E, Castanas E : Immunologic effects of Emdogain in human. One-year results. *Int J Periodont Rest Dent*, 22 : 269-277, 2002.
- 16) Heijl L, Heden G, Sväström G, Östgren A : Enamel matrix derivative (EMDOGAIN®) in the treatment of periodontal defects. *J Clin Periodontol*, 24 : 705-714, 1997.
- 17) Bratthall G, Lindberg P, Havemose-Poulsen A, Holmstrup P, Bay L, Söderholm G, Norderyd O, Andersson B, Rickardsson B, Hallström H, Kullendorff B, Sköld Bell H : Comparison of ready-to-use EMDOGAIN®-Gel and EMDOGAIN® in patients with chronic adult periodontitis. A multicenter clinical study. *J Clin Periodontol*, 28 : 923-929, 2001.
- 18) 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.
- 19) Okuda K, Momose M, Miyazaki A, Murata M, Yokoyama S, Yonezawa Y, Wolff LF, Yoshie H : Enamel matrix derivative in the treatment of human intrabony osseous defects. *J Periodontol*, 71 : 1821-1828, 2000.
- 20) Heden G : A case report study of 72 consecutive Emdogain-treated intrabony periodontal defects. Clinical and radiographic findings after 1 year. *Int J Periodont Rest Dent*, 20 : 127-139, 2000.
- 21) Yukna RA, Mellonig JT : Histologic evaluation of periodontal healing in humans following regenerative therapy with enamel matrix derivative. A 10-case series. *J Periodontol*, 71 : 752-759, 2000.
- 22) 吉江弘正 : エナメルタンパク再生療法のゆくえ. *日歯周誌*, 43 : 99-106, 2001.
- 23) 沼部幸博 : 歯周組織に対する喫煙の影響. *日歯周誌*, 45 : 133-141, 2003.
- 24) Zucchelli G, Bernardi F, Montebugnoli L, De Sanctis M : Enamel matrix proteins and guided tissue regeneration with titanium-reinforced expanded polytetrafluoroethylene membranes in the treatment of intrabony defects. A comparative controlled clinical trial. *J Periodontol*, 73 : 3-12, 2002.
- 25) Tonetti MS, Lang NP, Cortellini P, Suvan JE, Adriaens P, Dubravec D, Fonzar A, Fourmouis I, Mayfield L, Rossi R, Silvestri M, Tiedemann C,

- Topoll H, Vangsted T, Wallkamm B : Enamel matrix proteins in the regenerative therapy of deep intrabony defects. A multicentre randomized controlled clinical trial. *J Clin Periodontol*, 29 : 317-325, 2002.
- 26) Parodi R, Liuzzo G, Patrucco P, Brunel G, Santarelli GAE, Birardi V, Gasparetto B : Use of Emdogain in the treatment of deep intrabony defects. 12-month clinical results. Histologic and radiographic evaluation. *Int J Periodont Rest Dent*, 20 : 584-595, 2000.
- 27) Trombelli L, Bottega S, Zucchelli G : Supracrestal soft tissue preservation with enamel matrix proteins in treatment of deep intrabony defects. A report of 35 consecutively treated cases. *J Clin Periodontol*, 29, 433-439, 2002.
-