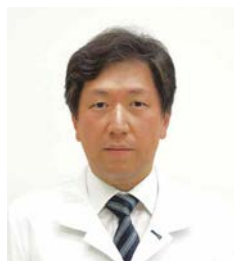


## 塩基性線維芽細胞増殖因子 (FGF-2) を用いた 歯周組織再生療法

Periodontal Regenerative Therapy With FGF-2

高山真一

キーワード：歯周組織再生療法, リグロス, 塩基性線維芽細胞増殖因子 (FGF-2)



(たかやま・しんいち)

ICDフェロー  
歯科医師  
医療法人優歯会  
高山歯科医院

### I. はじめに

私は、1990年に大阪大学歯学部を卒業後、口腔治療学講座に入局し、細胞増殖因子を用いた歯周組織再生療法の研究に従事した。すなわち、塩基性線維芽細胞増殖因子 (FGF-2, bFGF: basic fibroblast factor) を歯周病治療に応用できないかと研究をスタートさせた。

当時、細胞増殖因子の研究としてヨーロッパでPDGF (platelet derived growth factor) とIGF (insulin like growth factor), アメリカと東京医科歯科大学、北海道大学でBMP (Bone morphogenetic protein) の研究が精力的に進められていた。いずれの増殖因子も、石灰化を促進する因子であることが明らかとされていた。しかしながら、私の扱っていたFGF-2には石灰化を促進する効果が全くないどころか、逆に石灰化を抑制する結果だった (図1)<sup>1)</sup>。そのような期待に添わないin vitroの結果とはうらはらに、動物実験の組織切片においては、きれいに新生骨はもちろんのこと新生セメント質そして一定の幅をもった新生歯根膜が再生されていた (図2)<sup>2)</sup>。

その後、骨欠損形態の種類を変えて動物実験を繰り返し<sup>3)</sup>、サルを用いた実験でも同様に歯槽骨の新生が確認された<sup>4)</sup>。いずれの動物実験でも組織切片を作成せずとも、リエントリーの段階で肉眼でも明らかな骨新生が生じており (図3)、FGF-2による歯周組

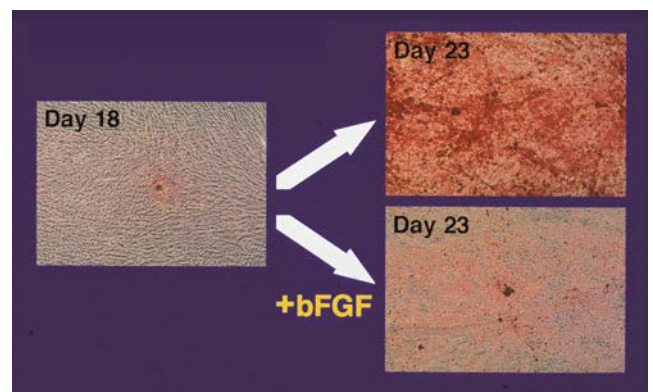


図1 FGF-2は、石灰化を抑制する

Fig. 1 FGF-2 inhibited calcified nodules formation by human periodontal ligament cells

ヒト歯根膜細胞を特殊な培地で培養すると18日目に石灰化ノジュール (赤色に染色) が観察される。そのまま培地で培養すると多数の石灰化ノジュールが形成されるが、FGF-2を添加すると石灰化ノジュールの形成は抑制される (文献<sup>1)</sup> より)



図2 ビーグル犬に作成した3壁性骨欠損形成モデル実験  
Fig. 2 FGF-2 induced ideal periodontal regeneration for 3-wall bone defects in beagle dogs

3壁性骨欠損にFGF-2を投与した場合(右), 一定の幅の歯根膜組織が新生され, 歯槽骨の再生も生じ理想的な歯周組織再生が観察された。FGF-2を投与しない場合(左)では, 上皮のダウングロウスが観察されている(文献<sup>2)</sup>より)



図4 歯周組織再製剤リグロス®

Fig. 4 periodontal regenerative drug REGROTH®

ヒト型塩基性線維芽細胞増殖因子FGF-2が有効成分であり, 粘稠性溶解液ヒドロキシプロピルセルロースとを混合して使用する。パッケージ内は滅菌されているため, 取り扱いが容易である。細胞増殖因子は, 高温になると生物活性が減弱されるので, 必ず2~8℃と冷蔵保存しておくこと(科研製薬より提供)

織再生がいかに強力で素晴らしいかを確認できた。

In vitroの研究でも新しい知見が明らかになった。FGF刺激により石灰化は抑制されるが, 高分子ヒアルロン酸の合成が促進されること<sup>5)</sup>, 上皮細胞の増殖は促進しないこと<sup>6)</sup>, FGF-2投与により毛細血管の誘導が生じること<sup>7)</sup>が次々と明らかとなった。

FGF-2の基礎研究から12年目にしてようやく第Ⅱ相の臨床治験(用量反応試験)<sup>8)</sup>が開始され, その後順調に第Ⅲ相の臨床治験(プラセボ対照比較試験)<sup>9)</sup>が行われ, 続いて最終のエナメルマトリックステリバ

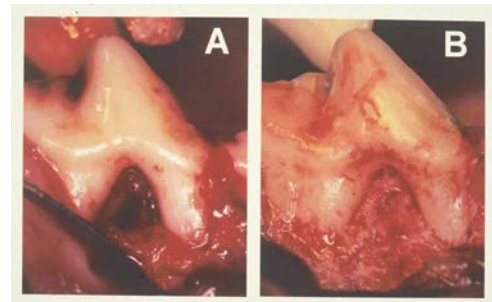


図3 ビーグル犬に作成した根分岐部病変モデル実験  
A: FGF-2投与前, B: FGF-2投与後8週目のリエントリー手術時

Fig. 3 FGF-2 induced ideal periodontal regeneration for class II furcation bone defects in beagle dogs

A: Before FGF-2 application, B: After 8 weeks FGF-2 application

ビーグル犬の大白歯に根分岐部病変を作成し, FGF-2の効果を見た。投与8週後のリエントリー時には, 肉眼的に明らかに分岐部の骨の再生が観察できる(文献<sup>3)</sup>より)

タイプ(エムドゲイン: EMD®)との非劣性試験<sup>9)</sup>を行い, ようやく2016年9月に新規薬としてリグロス®(ヒト型塩基性線維芽細胞増殖因子FGF-2が有効成分であり, 粘稠性溶解液ヒドロキシプロピルセルロースとを混合して使用する)(図4)が, 厚生労働省に認可された。基礎研究がスタートして25年の年月が過ぎたことになる。

今回, この新しい歯周組織再生療法剤リグロス®を用いた症例を報告させていただく。

## Ⅱ. 症例報告

**【症例1】小臼歯部困繞性骨欠損に対し歯周組織再生剤リグロス®を用いた症例(文献<sup>10)</sup>より引用, 追加)**

### 1) 初診および検査所見

54歳の男性で歯肉からの出血を主訴に来院。全身的な既往歴はなし。喫煙歴は13年前まであり。全顎的に歯肉の腫脹, 発赤, 縁上・縁下歯石の沈着が見られ, 6~11mmの深いポケットが多数存在した(図5)。特に#35にはX線写真上で根面を取り囲む困繞性骨欠損像が認められ, リグロス®を用いた歯周外科処置を行った(図6~8)。

### 2) 治療経過

歯周基本治療の結果, 全顎的にプラークコントロールが改善し, 歯肉の腫脹, 発赤, BOPも減少した。だが#35では動揺度がM2からM1へと改善が認められたもののポケット深さの改善が見られず, 同部に咬合





図5 症例1の口腔内写真

Fig. 5 Oral photos at first visit

初診時の口腔内の様子。全顎的に歯肉の腫脹、発赤、縁上・縁下歯石の沈着が見られ、6～11mmの深いポケットが多数存在した

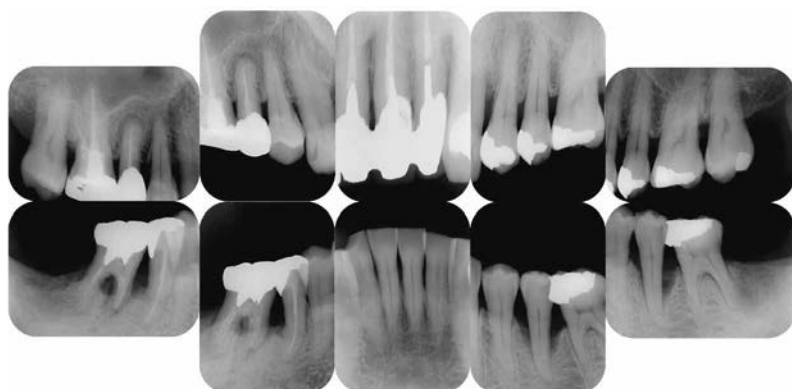


図6 症例1のエックス線写真

Fig. 6 Dental X-rays at first visit

#35にはX線写真上で椀状の骨吸収像を認める



図7 症例1のCT写真

Fig. 7 Cone-beam computed tomography at first visit

#35にはCT写真上で根面を取り囲む囲繞性骨欠損像が認められる



図8 症例1の術中写真

Fig. 8 Oral photos in the periodontal surgery

#35には根面を取り囲む囲繞性骨欠損像が認められる

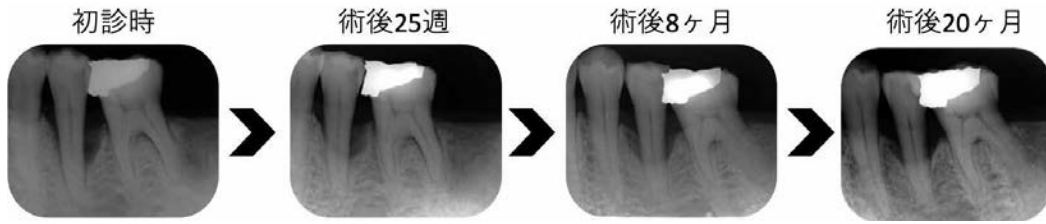


図9 症例1の術後経過エックス線写真

Fig. 9 X-rays in postoperative course

術後6か月目あたりから歯槽骨の再生が観察される

調整および暫間固定T-Fixを行った。その後、歯周組織再生剤リグロス®を用いた歯周組織再生療法を同部に実施、経過観察を行った（図9）。

### 3) 考 察

囲繞性骨欠損は咬合性外傷が一因となっている事が多いと報告されており、本症例においても二次性の咬合性外傷が関与している症例であると考えられた。今回、囲繞性骨欠損に対して、咬合の調整およびT-Fixを施し、力のコントロールを図るとともに、リグロス®を用いた歯周組織再生療法を行ったことで、より良好な歯周組織の再生がもたらされたと考える。

### 【症例2】下顎第一大臼歯根分岐部病変Ⅲ度および第

二大臼歯遠心部垂直性骨欠損に対してシングルフラップ下で歯周組織再生剤リグロス®を用いた症例（文献<sup>10</sup>より引用）

#### 1) 初診および検査所見

患者は57歳・女性。右側下顎大臼歯部歯肉腫脹および疼痛を主訴に来院した。全身既往歴として乳癌、アレルギー性鼻炎があり、アレジオンを服用している。過去に喫煙歴あり（現在は無し）。日中および就寝時のクレンチングの自覚がある。

口腔清掃状態は良好だが、#46頬側歯肉の発赤、全顎的な縁上・縁下歯石の沈着が見られた（図10）。#46には根分岐部に8mmの歯周ポケット、1度の動揺を認めた。デンタルX線およびCT検査にて#46



図10 症例2の口腔内写真

Fig. 10 Oral photos at first visit

口腔清掃状態は良好。#46頬側歯肉の発赤、全顎的な縁上・縁下歯石の沈着が見られた。#46には根分岐部に8mmの歯周ポケット、1度の動揺を認めた



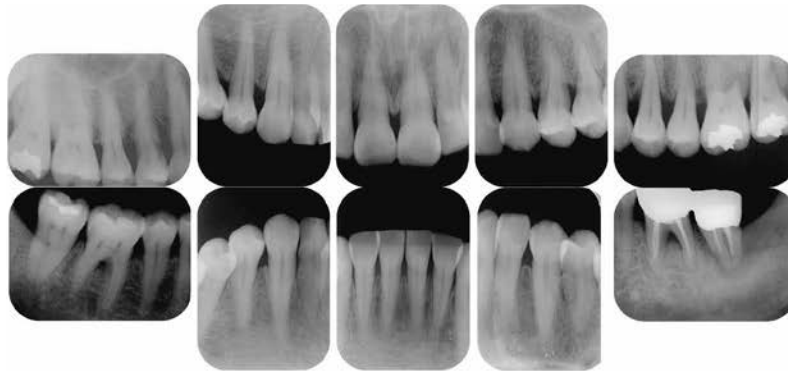


図11 症例2のエックス線写真

Fig. 11 Dental X-rays at first visit

#46に根分岐部病変を認める。#47遠心部には大きな骨欠損が存在するがデンタルX線写真でははっきりわからない。これは、埋伏智歯抜歯後に生じた骨欠損である

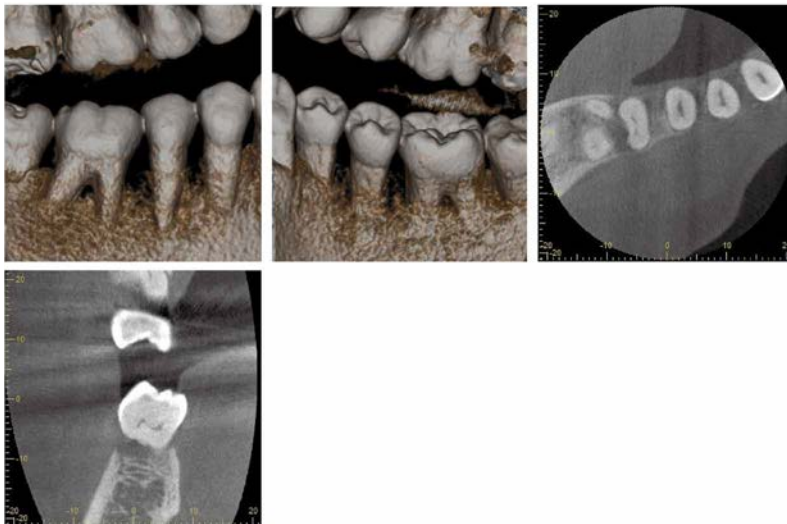


図12 症例2のCT写真

Fig. 12 Cone-beam computed tomography at first visit

#46にⅢ度の根分岐部病変を認める。頬側は大きな骨欠損であるが、舌側にかけて骨欠損の大きさは小さくなっている



図13 症例2の術中写真

Fig. 13 Oral photo in the periodontal surgery

#46頬側分岐部に高さ約2mm、近遠心幅約2mmの骨欠損を認めた。舌側に向かうにつれ骨吸収の程度は小さくなっている。#47遠心には高さ約6mm、幅約2mmの骨欠損を認めた

にⅢ度の根分岐部病変を認めた（図11, 12）。また、#47遠心部には6～7mmのポケットが認められ、垂直性骨欠損が存在している。これは、埋伏智歯抜歯後に生じた骨欠損である。

## 2) 治療経過

咬合調整、歯牙接触癖に対する認知行動療法、ナイトガード作製を含んだ歯周基本治療実施後、Ⅲ度の根分岐部病変が存在する#46および#47遠心に存在する骨欠損部位に対して歯周組織再生療法を実施した。フラップの形成は頬側のみ行うシングルフラップ法を適用した。すなわち、MIST (Minimally Invasive Surgical Technique) の手法を取った。#47遠心部に

は付着歯肉幅が極めて少なく、骨欠損上には切開線を設定したくないので#47遠心部には頬側寄りに斜め下への切開を行った。MISTは、minimal intervention (MI) の観念に立ったフラップ設計であり、手術の侵襲も小さいのが特徴である。また、フラップの接合はバットジョイントとなるので、安定した治癒が期待できる利点がある。術中の写真を図13に示す。術後5か月後にはポケットは減少し、#46, 47ともに動揺度は0となった。レントゲン写真では、#46の分岐部の新生骨の添加が確認される（図14）。

## 3) 考察

本症例においては舌側の根分岐部病変の高さ・幅と



図14 症例2の術前、術後のエックス線写真

Fig. 14 X-rays in postoperative course

術後5か月の時点でポケットは減少し、X線写真では歯槽骨新生が認められた

も歯周組織破壊の程度が術前のCTにより小さいことが予想されたため、頬側のみのシングルフラップによるフラップ形成を行った。それは術後の歯肉退縮による根分岐部の露出やリグロス®の漏出を防ぐためである。本症例のような舌側の歯周組織の破壊の程度が小さい下顎大臼歯のⅢ度の根分岐部病変に対してもリグロス®は有効となることが期待される。

### Ⅲ. おわりに

リグロス®の活性は、EMD®やGEM 21S®の数倍あると感じる。作用機序が全く異なる活性物質であることを十分理解すべきであろう。特にリグロス®の毛細血管誘導能は数ある細胞増殖因子の中でも最強のものであり、このことが歯周組織再生に大きく作用しているといえる。世界初の歯周組織再生剤リグロス®によって多くの歯が救われ、日本の歯周病研究者、臨床家、製薬会社が世界から評価されることを期待したい。

### 参考文献

- 1) Takayama S, Murakami S, Miki Y, et al.: Effects of basic fibroblast growth factor on human periodontal ligament cells. *J Periodont Res*, 32: 667-675, 1997.
- 2) Murakami S, Takayama S, Ikezawa K, et al.: Regeneration of periodontal tissues by basic fibroblast

- growth factor. *J Periodont Res*, 34: 425-430, 1999.
- 3) Murakami S, Takayama S, Kitamura M, et al.: Recombinant human basic fibroblast growth factor (bFGF) stimulates periodontal regeneration in class II furcation defects created in beagle dogs. *J Periodont Res*, 38: 97-103, 2003.
- 4) Takayama S, Murakami S, Shimabukuro Y, et al.: Periodontal regeneration by FGF-2 (bFGF) in primate models. *J Dent Res*, 80: 2075-2079, 2001.
- 5) Shimabukuro Y, Ichikawa T, Takayama S, et al.: Fibroblast growth factor-2 regulates the synthesis of hyaluronan by human periodontal ligament cells. *J Cell Physiol*, 203: 557-563, 2005.
- 6) Takayama S, Yoshida J, Hirano H, et al.: Effects of basic fibroblast growth factor on human gingival epithelial cells. *J Periodontol*, 73: 1467-1473, 2002.
- 7) Murakami S.: Periodontal tissue regeneration by signaling molecule(s): what role does basic fibroblast growth factor (FGF-2) have in periodontal therapy? *Periodontology* 2000, 56: 188-208, 2011.
- 8) Kitamura M, Akamatsu M, Machigashira M, et al.: FGF-2 stimulates periodontal regeneration: Results of a multi-center randomized clinical trial. *J Dent Res*, 90: 35-40, 2011.
- 9) Kitamura M, Akamatsu M, Kawanami M, et al.: Randomized placebo-controlled and controlled non-inferiority phase III trials comparing trafermin, a recombinant human fibroblast growth factor 2, and enamel matrix derivative in periodontal regeneration in intrabony defects. *J Bone Miner Res*, 31: 806-814, 2016.
- 10) 高山真一: リグロス®を用いた歯周組織再生療法 成功に導くためのコツ. *ザ・クインテッセンス*, 37(5): 76-94, 2018.

●抄録● 塩基性線維芽細胞増殖因子 (FGF-2) を用いた歯周組織再生療法  
／高山真一

2016年9月に新規歯周組織再生療法剤リグロス<sup>®</sup>の国内製造販売が承認され、2017年より一般開業医も臨床の現場で実際に使用することが可能となった。リグロス<sup>®</sup>は、組換え型ヒトFGF-2 (塩基性線維芽細胞成長因子) を有効成分とする世界初の歯周組織再生医薬品である。本症例は、骨欠損部にリグロス<sup>®</sup>を用いて歯周組織再生療法を実施したものであり、著明な新生骨の造成が確認された症例である。世界初の歯周組織再生剤リグロス<sup>®</sup>によって多くの歯が救われ、日本の歯周病研究者、臨床家、製薬会社が世界から評価されることを期待したい。

キーワード：歯周組織再生療法, リグロス, 塩基性線維芽細胞増殖因子 (FGF-2)

---

## Periodontal Regenerative Therapy With FGF-2

Shin-ichi TAKAYAMA D.D.S., Ph.D., F.I.C.D.

REGROTH<sup>®</sup> was approved as a new periodontal tissue regenerative drug on 2016 in Japan. General practitioners in Japan were able to use this attractive drug for periodontal treatment from 2017. REGROTH<sup>®</sup> consists of human recombinant basic fibroblast growth factor and hydroxypropylcellulose, and is the first regenerative drug for periodontal tissues born in the world. Two clinical cases, in which spectacular improvements of the infrabony defects through the REGROTH<sup>®</sup> therapy, were presented in this paper. I hope that many Japanese researchers and clinicians and the pharmaceutical company would be respected through the contribution of keeping patients' teeth by REGROTH<sup>®</sup>.

**Key words** : Periodontal Regeneration, REGROTH, Basic Fibroblast Growth Factor (FGF-2)