

FGF-2 は歯周組織再生を促す：多施設無作為化臨床試験の結果

FGF-2 Stimulates Periodontal Regeneration:

Results of a Multi-center Randomized Clinical Trial

M. Kitamura¹, M. Akamatsu², M. Machigashira³, et al.
J Dent Res X(X):xx-xx, XXXX

要 約

この研究は歯周再生治療におけるリコンビナント成長因子 FGF-2 の効果を調べたものである。臨床的にコントロールされた253名の患者を二重盲検法にて検査した。2壁性、3壁性の垂直的な骨欠損の患者に FGF-2 を 0 , 0.2 , 0.3 , 0.4%/200 μ L、MWF を行った患者に投与し術後36週間骨欠損の改善状態の経過観察を行った。結果、骨の割合において、FGF-2群は単独に比べて投与後 36 週で大きな優位性を示し(p < 0.01)、0.3%で FGF-2 群のピークを迎えた。CALの間に約 2 mm の回復はあったが、有意差はなかった。臨床的にアンキロシスや歯槽骨の異常な増殖は認められなかった。これらの結果は、FGF-2 の局所適用は、歯周炎によって破壊された人間の歯周組織の再生に有効であることを示唆している。

目 的

歯周組織の再生療法の分野で最大の研究では、FGF-2 の有効性と安全性を明らかにし、臨床使用のための最適な用量を決定することであった。

材料と方法

研究デザイン

多施設、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、用量設定試験は、2005年9月から2008年3月まで日本の24の歯科病院で行われた。この試験は、医薬品の臨床試験の実施に関するガイドラインに従って実施された。そして、プロトコルは、各病院の治験審査委員会によって審査され、承認された。KAKEN製薬は、調査を設計し、学術著者らは、研究のデザインとプロトコルの開発に参加しました。KAKEN製薬は、データ収集と分析を行った

患者の選定

- ・ 20歳以上の男女
- ・ 2壁性、3壁性の骨欠損を有する歯周疾患の患者
- ・ 歯槽骨頂から根尖側に3mm以上の骨吸収を認めるもの
- ・ 動揺度は2度までのもの
- ・ 除外患者は妊婦、タンパク質に対する過敏症、糖尿病、悪性新生物、および肝臓、腎臓、血液循環などの機能異常

- すべての患者は倫理委員会の承認を得ている

ランダム化

ランダム化は独立の登録センター (ADJUST (株)、札幌市、日本) によって行われた。各病院では、参加者は 4 つの治療法のうちの 1 つ、ランダムに割り当てられた: 単独、0.2%、0.3%、または 0.4%。どのグループに割り当てられるかはグループの割り当てがされるまで明らかにされなかった。

許可しない投薬と処置

カルシウム拮抗薬または (Predonin の 20 mg / 日に相当) 副腎皮質ステロイドの使用は、治験薬投与後 4 週間以内に許可されませんでした。この研究のために選択した歯の付近で手術は試験薬投与後 36 wks 内で許可されませんでした。

治験薬

FGF-2 は KAKEN 製の人遺伝子と大腸菌により作られた FGF-2 である。

事前に凍結乾燥させた FGF-2 とハイドロキシプロピルセルロースと混ぜあわせ、無色で粘性の液体に調整した。

投与前 24 時間以内に 0% 0.2% 0.3% 0.4% のものを準備した。

介入研究

すべてのフラップ操作が MWF で行い、FGF-2 の 200 μ l を骨欠損に投与した。特定のルートコンディショニングは行われなかった。

投与前と同じように投与後 1、2、4 週間での臨床検査を行った

また、血清中の抗 FGF-2 抗体は、投与後 2~4 週間で測定した。

投与後 12、24、36 週では、標準化された X 線写真を撮影し、歯周組織を検査した。

血清中の FGF-2 レベルは、各グループからの 10 人の患者がランダムに選択され、投与後 1、2、4、および 24 時間後に測定した。

投与後 72 週後、すべての参加者のグループにて、骨充填の追跡調査、臨床的アタッチメントレベル (CAL) そして、副作用を測定した。

測定項目

投与後 36 週後のレントゲン写真を使用した。

5 人の東北大学大学院の歯科部の口腔診断科の歯科放射線学を専門とする歯科医師が 5 回計測しその平均値を計測した。計測法は 2008 年北村らの FGF-2 を用いた歯周組織再生: 無作為化第 II 相臨床試験で用いた方法で行った。

CAL は、36 週後のポケット底部から CEJ、ならびに補綴物マージン部までの距離を測定した。

すべての審査官は PCP-UNC-15 歯周プローブ (Hu-Friedy, Chicago, IL, USA) を用いた。さらに、プロービング時の出血、プロービングデプス、歯肉炎指数、歯の動揺、歯肉の退縮、歯垢指数、角化歯肉の幅は、研究の間に計測した。

Clinical Trial in Periodontitis of Using FGF-2

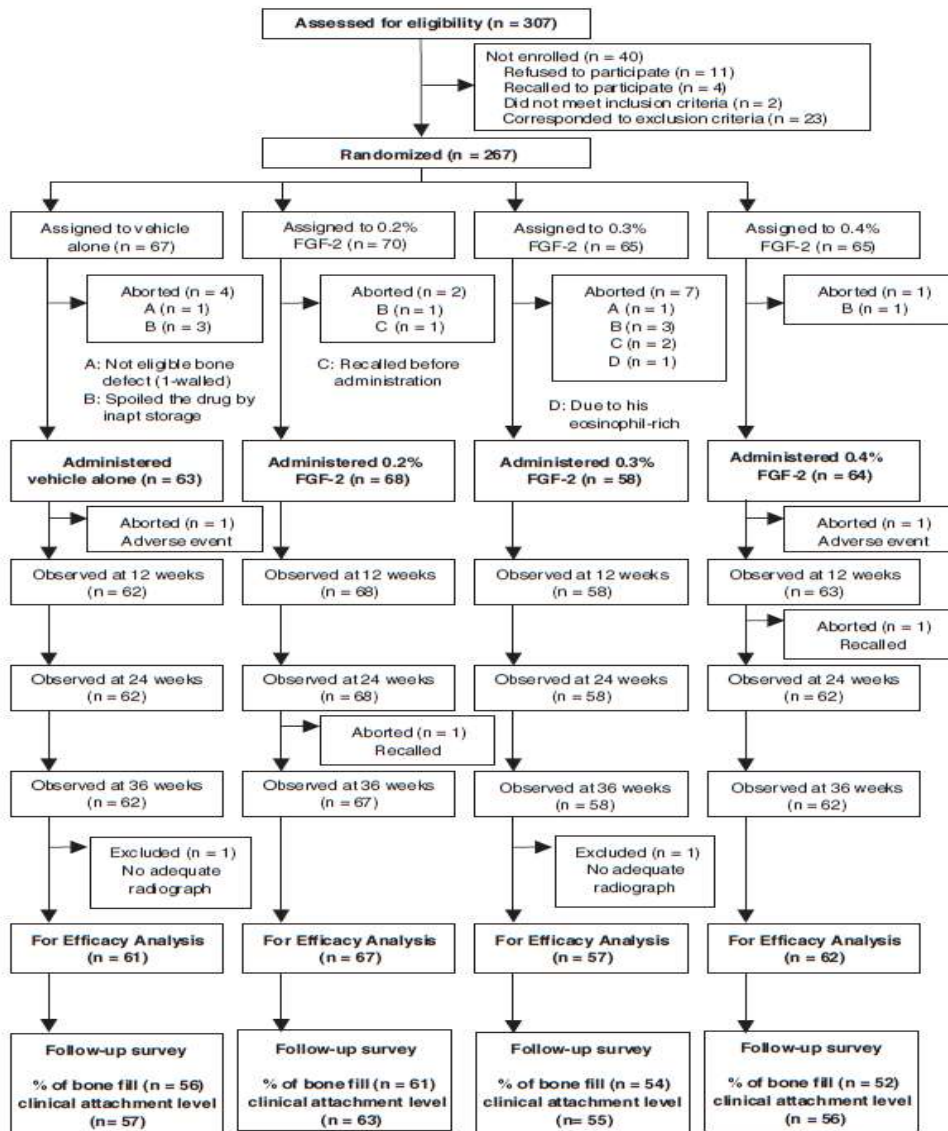


Figure 1. Patient flow diagram.

Table 1. Patient Characteristics

Item	Classification	Vehicle Alone	0.2% FGF2	0.3% FGF2	0.4% FGF2
Numbers of patients		61	68	57	63
Sex [% of patients]	Male	42.6	47.1	36.8	50.8
	Female	57.4	52.9	63.2	49.2
Age [yrs]	Mean [SD]	52.2 [11.5]	53.2 [11.8]	52.8 [11.5]	52.5 [10.7]
Smoking habit [% of patients]	Yes	13.1	26.5	21.1	28.6
	No	86.9	73.5	78.9	71.4
Bone defect on x-rays [mm]	Mean [SD]	5.0 [1.8]	4.8 [1.6]	4.8 [1.7]	4.7 [1.6]
Probing depth [mm]	Mean [SD]	5.8 [1.6]	5.7 [1.5]	5.6 [1.4]	5.7 [1.4]
Width of keratinized gingiva [mm]	Mean [SD]	5.1 [2.3]	4.5 [2.2]	4.6 [2.1]	4.7 [1.9]
Bleeding on probing [% of patients]	-	26.2	33.8	24.6	34.9
	+	73.8	66.2	75.4	65.1
	0	26.2	39.7	33.3	27.0
	1	34.4	23.5	28.1	41.3
Gingival index [% of patients]	2	37.7	36.8	38.6	31.7
	3	1.6	0.0	0.0	0.0
	0	59.0	73.5	61.4	54.0
Mobility [% of patients]	1	37.7	20.6	26.3	39.7
	2	3.3	5.9	12.3	6.3
	0	68.9	70.6	64.9	69.8
Plaque index [% of patients]	1	29.5	27.9	33.3	28.6
	2	1.6	1.5	1.8	1.6

Each oral inspection was performed only at the test site around a participant tooth.

Table 2. Efficacy Endpoints

	Vehicle Alone			0.2% FGF2				0.3% FGF2				0.4% FGF2			
	No. of patients	Mean	SD	No. of patients	Mean	SD	p value	No. of patients	Mean	SD	p value	No. of patients	Mean	SD	p value
% bone fill															
12 wks	59	4.65	13.93	67	6.44	17.08	0.925	57	15.89	23.96	0.009	63	13.34	24.18	0.049
24 wks	59	12.06	19.65	66	18.25	23.43	0.391	57	31.73	24.30	< 0.001	61	34.74	33.04	< 0.001
36 wks	61	15.11	21.90	67	33.24	33.15	0.003	57	50.58	31.46	< 0.001	61	46.56	36.09	< 0.001
72 wks*	56	15.86	22.14	61	39.11	37.32	< 0.001	54	52.15	38.12	< 0.001	52	48.85	34.14	< 0.001
CAL regained															
12 wks	61	1.59	1.52	67	1.81	1.51	0.758	57	1.85	1.26	0.670	63	1.79	1.72	0.795
24 wks	61	1.74	1.67	67	1.99	1.60	0.751	57	2.22	1.69	0.294	62	2.19	1.88	0.320
36 wks	61	1.79	1.51	67	2.12	1.74	0.555	57	2.32	1.68	0.224	62	2.23	1.89	0.349
72 wks*	57	2.12	1.72	63	2.48	1.79	0.572	55	2.35	1.78	0.850	56	2.46	1.91	0.636

*Data were obtained after breaking of the blind.

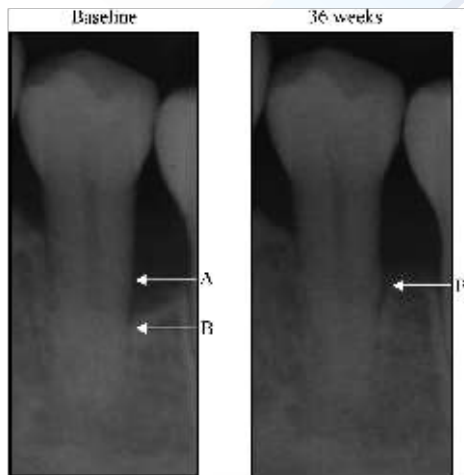


Figure 2

結 果

36週後の骨の補填率は明らかに FGF グループの方が対照群に比べ上回っていた。すべてのグループが時間の経過とともに改善を示したが、FGF-2 群の 0.3%と 0.4%の両方、12週でも有意差はありと観察された。(表 2)

0.3%濃度の FGF-2 グループでは12週から骨の修復が始まり36週まで同じレートで上昇し続けた。

しかしながら、36週から72週にかけてはほんの1.6%だけ上昇した。CALはすべてのグループは2mmの回復を示したが、有意差は認められなかった。

歯周検査

プロービング時の出血、プロービング深さ、歯肉炎指数、歯の動揺、歯肉の退縮、歯垢指数、角化歯肉の幅は、有意な差は4つのグループの間で観察されなかった。

安全

また、各グループから10名の参加者がランダムに選択され、血液サンプルを採取した。24時間投与後、血清中のFGF-2のレベルは非常に低く、投与前とほぼ同じだった。増加した血清中の抗FGF-2抗体は、投与後は観察されなかった。

フォローアップ調査で、すべての群にて骨充填とCALの両方が36週間のレベル(表2)が72週まで保持された

Discussion

本研究では、有効性と安全性を明確にし、臨床使用のために、FGF-2の至適投与量を決定することを目的とし、フェーズ2b試験として設計されました。

骨充填では36週間後において、すべてのFGF-2のグループは、単独グループより明らかに優れていた。

FGF-2の作用は直接的に歯周靭帯の未分化間葉細胞凝集作用を刺激し細胞の分化の能力を維持し続ける。歯周靭帯には異種細胞が存在しており、研究者は骨芽細胞やセメント芽細胞、脂肪細胞に分化していくことを期待している。興味深いことに最近の研究では靭帯の中のいくつかの細胞はSTRO-1やCD146といった細胞マーカーを提示しておりFGF-2はその細胞の数を増加させる。もう一つの役割としてFGF-2は血管新生やオステオポンチンやヒアルロン酸などの細胞外気質を形成し歯周靭帯の再生に非常に重要な役割を担っている。

CALの約2mmの改善はすでに、投与後12週ですべてのグループで認められた。FGF-2群の0.3%グループでは、投与後12週で36週未満での改善の半分未満の15.89%は改善されました。投与後36週通過時点ではどのグループの間においてもCALについては大きな違いは認められなかった。ただ、FGF-2を投与されたグループと対照群とでは治癒の傾向が大きく異なる。通法でおこなわれる歯周外科は長い接合上皮による治癒がおこり、骨やセメント質などの新生がおこらず結合組織性の付着はおこらない。プロービングでは長い接合上皮による付着と結合組織性の付着の区別が出来ないため、CALに差がでなかった。

FGF-2の投与は臨床的に安全な方法であると結論づけられる。

GTR(Kilic *et al.*, 1997)では約34%の骨が術後6ヶ月で改善したことが報告されており、エナメルマトリックスデリバティブ(Zetterströmら、1997)および血小板由来成長因子-BBプラスβ-リン酸三カルシウム(GEM-21S)(ネビズら、2005)は、手術後3年と6ヶ月において、それぞれ、31%、57%の改善を示した。この臨床試験では、0.3%FGF-2は50.6%、骨が術後9ヶ月で達成された。この結果は、歯槽骨再生における現在の治療法と比較することができる可能性を示唆している。

報告の考察

本論文は、大阪大学の村上教授が長年の研究によって開発された **FGF-2** の臨床成績を報告されたものである。国内では現在認可されるためにさらなる治験が行われているが、早く臨床に応用される日を待ちたい。

吉松繁人