

歯周炎罹患犬に対するトラフェルミンによる 歯周組織再生誘導

田村和也^{1),2)†} 永原美治¹⁾

1) 岡山県 開業 (永原動物病院：〒702-8035 岡山市南区福浜町1-27)

2) 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 (〒700-8525 岡山市北区鹿田町2-5-1)

(2018年9月25日受付・2019年1月15日受理)

要 約

飼育犬において歯周炎の有病率は高く、治療にあたる機会の多い疾患である。歯周基本治療後に深い歯周ポケットが残存する症例では、新附着の獲得を目的に歯周組織再生療法が選択される場合がある。人歯科医療において、2016年9月に新規歯周再生療法医薬品としてトラフェルミン（リグロス[®]、科研製薬株、東京）が製造販売承認された。本研究では、骨欠損を伴う自然発生的歯周炎に罹患した犬3頭に対するトラフェルミンの治療効果を検討した。同一患畜犬の口腔内で治療側と対照側を比較するスプリットマウスモデル法を用いた試験結果から、トラフェルミンの歯周組織再生における有効性を認めたので報告する。——キーワード：歯周組織再生誘導、歯周炎、トラフェルミン。

-----日獣会誌 72, 491～494 (2019)

小動物臨床において、歯周炎に罹患する犬に遭遇する機会は多い。海外の報告では、一次診療施設を受診理由の上位に歯周病が位置付けられている [1]。歯周炎は、歯周病原細菌を主とするバイオフィルムによって生じる付着の喪失及び歯槽骨吸収を伴う慢性炎症性疾患である。過去の犬の報告では、小型犬種の加齢に伴う歯周炎が上顎に顕著に認められている [2]。病態の進行に伴い口腔鼻腔瘻、歯の喪失、内歯瘻、外歯瘻、顎骨折などの他の疾患に発展する場合もある。

現在、人歯科医療及び獣医療において、歯周炎の治療として歯周基本治療後に深いポケットが残存する場合は、組織を再生し、新附着を得る目的で歯周組織再生療法が選択肢の一つになる。歯周組織再生の成立には、細胞、血液、サイトカイン、及び足場が必要となり [3]、一方、再生の阻害因子として、根面の感染、歯の動揺、及びプラークコントロールが挙げられる [4]。

犬の歯周炎において、根面の感染の除去である組織付着療法単独で歯周組織再生が認められる場合もあるが、より確実、かつ早期に歯周組織再生を獲得する目的で、すでに小動物臨床において、人工骨 [5] やエナメルマトリックスタンパク [6] を用いた歯周組織再生療法が

報告されている。人歯科医療において、2016年9月に新規歯周再生療法医薬品であるトラフェルミン（リグロス[®]、科研製薬株、東京）が製造販売承認を取得した (図1)。トラフェルミンの有効成分はサイトカインの一種である組換え型ヒト塩基性線維芽細胞成長因子 (basic fibroblast growth factor: bFGF) であり、歯周炎による歯槽骨の欠損に適応して歯周組織再生を誘導することを目的とする。実験犬を用いた前臨床試験において、トラフェルミンは人為的に作製した骨欠損に対して充填され、継時的な歯周再生の組織学的検討が行われた [7]。その検討において、トラフェルミンは骨欠損部の未分化間葉系細胞、歯根膜由来細胞に対して増殖促進作用を示し、その増殖した細胞は骨芽細胞、セメント質及び歯根膜の新生や結合組織性の付着の再構築をもたらしたと考えられる。また、人の第Ⅲ相臨床試験における非劣勢試験で、既存のエナメルマトリックスタンパクに対して、新生骨の再生量における優越性を示している [8]。

以上の前臨床試験及び臨床試験の結果から、トラフェルミンの小動物臨床における有効性が期待される。そこで本研究では、本院に来院した骨欠損を伴う症例を用いてトラフェルミンの治療効果を評価した。

† 連絡責任者：田村和也 (永原動物病院)

〒702-8035 岡山市南区福浜町1-27

☎ 086-262-1837 FAX 086-262-3598

E-mail: k.tamura@s.okayama-u.ac.jp

材料及び方法

本論文の患畜犬に対する処置は、飼い主の同意を得て実施した。当院において歯周病治療を行った症例のうち、歯周炎による両側上顎犬歯口蓋側の骨欠損が認められた3頭の犬を対象とした。トラフェルミンが新規医薬品であり犬における臨床例の報告がないことから、負担軽減の必要がある。そのため、トラフェルミンによる治療は片側のみ実施し、その効果は同一個体の口腔内で処置側と対照側を比較するスプリットマウス法により評価した。本検討では、両側に歯周炎による犬歯口蓋側の垂直性骨欠損に罹患した症例を対象として、片側のみトラフェルミンを処置し、処置時と2カ月後のセメントエナメル境から歯周ポケット底までの距離であるアタッチメントロスを経験項目として両側の変化を比較した。

処置内容として、最初に麻酔導入後に切歯及び臼歯の歯周病治療を行った。続いて上顎犬歯は、両側ともスケリング、歯肉剝離搔爬手術における根面の滑沢化と歯周ポケット上皮を含む軟組織壁の搔爬を目的としてキュレッタージを行った後、アタッチメントロスを測定した。そして歯周炎の進行による口腔鼻腔瘻に配慮し、より深いポケットを有する側をトラフェルミン充填側と決定した。トラフェルミン(リグロス歯科用液1,200 μ g, 科研製薬株, 東京)は骨欠損を満たすのに過不足ない量を充填した(図2)。

縫合は、歯肉粘膜と口蓋粘膜の縫合に加えて、口蓋粘膜が犬歯に圧着するよう縫合針を犬歯近心歯肉粘膜から刺入し、巾着縫合の様式で口蓋粘膜から犬歯遠心歯肉粘膜、再度口蓋粘膜を経由し犬歯近心歯肉粘膜に戻り結び終えるスリング縫合を行った(図3)。非充填側は、搔爬後に歯肉粘膜と口蓋粘膜を縫合して終了した。

2カ月後の治療効果は歯肉剝離における明視下にて、歯周プローブでのアタッチメントロスを測定することにより判定した。非充填側では骨欠損が継続して認められた場合に限り、トラフェルミンを充填した。



図2 歯肉剝離搔爬手術時のトラフェルミン充填(左上顎犬歯, 下方向が吻側)

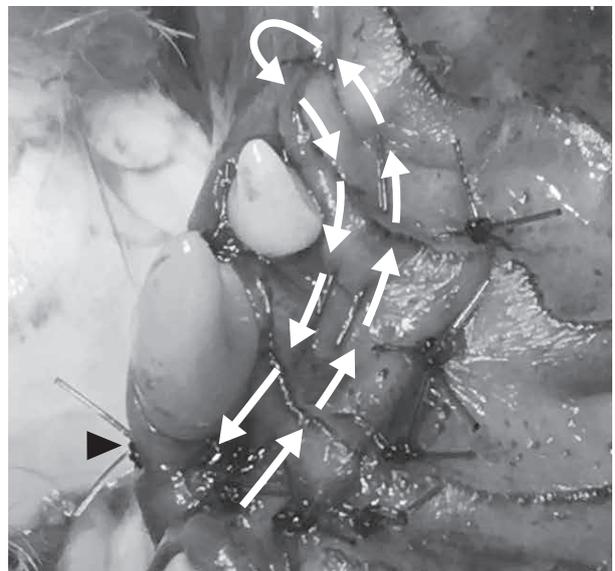


図3 歯肉剝離搔爬手術後の縫合処置(矢頭:スリング縫合の結び目, 矢印:運針の経路)

成績

症例1:ヨークシャーテリア, 6歳, 未去勢雄, 左右上顎犬歯口蓋側に垂直性の骨欠損を認めた。左右ともに、歯周炎により近心唇側の歯槽骨は吸収し消失しており、2壁性の骨欠損であった。処置時における左側上顎犬歯のアタッチメントロスは9mmであり、右側上顎犬歯のアタッチメントロスは7mmであった。左側をトラフェルミン側、右側を対照側として処置した。

2カ月後の効果判定時におけるトラフェルミン側である左側上顎犬歯のアタッチメントロスは3mmと改善し、対照側である右上顎犬歯のアタッチメントロスは7mmと変化は認められなかった。

症例2:トイプードル, 8歳, 避妊雌, 左右上顎犬歯口蓋側に垂直性の骨欠損を認めた。骨欠損の形態は3壁性の骨欠損であった。処置時における左側上顎犬歯のア



図1 トラフェルミン(リグロス®)

タッチメントロスは10mmであり、右側上顎犬歯のアタッチメントロスは7mmであった。左側をトラフェルミン側、右側を対照側として処置した。

2カ月後の効果判定時におけるトラフェルミン側である左側上顎犬歯のアタッチメントロスは4mm、対照側である右上顎犬歯のアタッチメントロスは5mmと改善した。

症例3: トイプードル、6歳、避妊雌、左右上顎犬歯口蓋側に、垂直性の骨欠損を認めた。骨欠損の形態は、3壁性の骨欠損であった。処置時における左側上顎犬歯のアタッチメントロスは7mmであり、右側上顎犬歯のアタッチメントロスは5mmであった。左側をトラフェルミン側、右側を対照側として処置した。

2カ月後の効果判定時におけるトラフェルミン側である左側上顎犬歯のアタッチメントロスは3mmと改善し、対照側である右上顎犬歯のアタッチメントロスは5mmと変化は認められなかった。

以上、3症例の処置前後におけるアタッチメントロスの変化量を対照側とトラフェルミン側(図4)において、Paired-*t* testを用いて統計学的に比較検討したところ、トラフェルミン側でのみ有意差が認められた($P < 0.05$)。

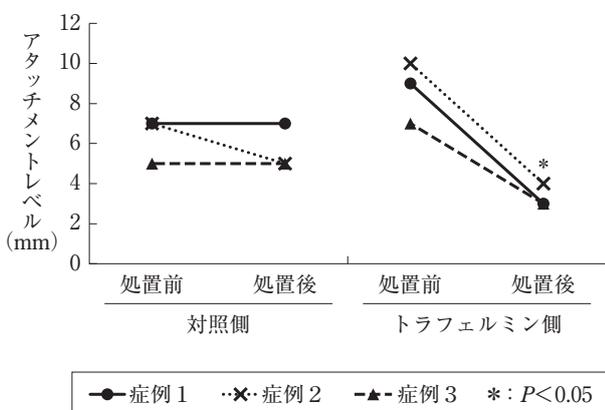


図4 対照側とトラフェルミン治療側のアタッチメントロスの推移

考 察

今回、スプリットマウス法での比較検討により、新規医薬品であるトラフェルミンの犬における歯周組織再生誘導の有効性を確認した。今回試験に用いた臨床例はすべて小型犬種であったが、動物実験における試験はビーグル犬が用いられている [7]。今後、多様な犬種に用いられ、適用の体格差による影響を検討する必要があるが、本研究で小型犬種、動物実験でビーグル犬に対して良好な結果が示されているので、犬種による影響は少ないと予測される。

本研究で適応した犬歯口蓋側は歯周炎の病態の進行により口腔鼻腔瘻に至る好発部位であり、小動物臨床でしばしば遭遇する。この部位でトラフェルミンによる治療効果(アタッチメントロスの改善)が得られた結果から、歯周病治療においてトラフェルミンの適応により口腔鼻腔瘻に至る歯周炎の病態の進展を制御できる可能性が示唆される。

トラフェルミンは、動物実験の前臨床試験で新生骨の再生量及び再生した組織の検索において良好な結果が示されている。一方、自然発生的歯周炎の犬は動物実験と異なり、根面の感染が歯周再生の阻害因子となり得る [4]。また、動物実験における人為的に作製された骨欠損と異なり、自然発生的歯周炎の犬の骨欠損の形態は多様である。本研究の3頭においても、2または3壁性骨欠損が認められた。しかし、今回いずれの骨欠損形態でも良好な結果が得られたことから、トラフェルミンが犬の歯科治療に応用できる可能性が示唆された。

人歯科医療におけるトラフェルミンは、歯周ポケットの深さが4mm以上、骨欠損の深さが3mm以上の垂直性骨欠損に用いられる。また、適応禁忌としてトラフェルミンに対して過敏症の既往歴や口腔内に悪性腫瘍のある症例が挙げられる(製剤添付文書)。すでに人の医薬品として承認されているが、今後、獣医臨床における適応や予後、そして副作用などのエビデンスを集積する必要はあると考える。本研究が獣医臨床における歯周組織再生療法の発展に寄与する報告になることを期待する。

引用文献

[1] O'Neill DG, Church DB, McGreevy PD, Thomson PC, Brodbelt DC: Prevalence of disorders recorded in dogs attending primary-care veterinary practices in England, *PloS One*, 9, e90501 (2014), (online), (<https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0090501>), (accessed 2018-7-26)

[2] Kyllar M, Witter K: Prevalence of dental disorders in pet dogs, *Vet Med-Czech*, 50, 496-505 (2005)

[3] Chen FM, Jin Y: Periodontal tissue engineering and regeneration: current approaches and expanding opportunities, *Tissue Eng Part B-Re*, 16, 219-255 (2009)

[4] Slots J, MacDonald ES, Nowzari H: Infectious aspects of periodontal regeneration, *Periodontol* 2000, 19, 164-172 (1999)

[5] DeForge DH: Evaluation of Bioglass/PerioGlas (Consil) synthetic bone graft particulate in the dog and cat, *J Vet Dent*, 14, 141-145 (1997)

[6] Watanabe K, Kikuchi M, Okumura M, Kadosawa T, Fujinaga T: Efficacy of enamel matrix protein applied to spontaneous periodontal disease in two dogs, *J Vet Med Sci*, 65, 1007-1010 (2003)

[7] Nagayasu-Tanaka T, Anzai J, Takaki S, Shiraiishi N, Terashima A, Asano T, Nozaki T, Kitamura M,

- Murakami S : Action mechanism of fibroblast growth factor-2 (FGF-2) in the promotion of periodontal regeneration in beagle dogs, *Plos One*, 10, e0131870 (2015), (online), (<https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0131870>), (accessed 2018-7-26)
- [8] Kitamura M, Akamatsu M, Kawanami M, Furuichi Y, Fujii T, Mori M, Kunimatsu K, Shimauchi H, Ogata Y, Yamamoto M, Nakagawa T, Sato S, Ito K, Ogasawara T, Izumi Y, Gomi K, Yamazaki K, Yoshie H, Fukuda M, Noguchi T, Takashiba S, Kurihara H, Nagata T, Hamachi T, Maeda K, Yokota M, Sakagami R, Hara Y, Noguchi K, Furuuchi T, Sasano T, Imai E, Ohmae M, Koizumi H, Watanuki M, Murakami S : 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)

Periodontal Tissue Regeneration Using Trafermin in Periodontitis of Dogs

Kazuya TAMURA^{1),2)†} and Yoshiharu NAGAHARA¹⁾

1) *Nagahara Animal Hospital, 1-27 Fukuhama-cho, Minami-ku, Okayama City, 702-8035, Japan*

2) *Okayama University Graduate School of Medicine, Dentistry and Pharmaceutical Sciences, 2-5-1 Shikata-cho, Kita-ku, Okayama City, 700-8525, Japan*

SUMMARY

Dogs have a high prevalence of periodontitis. Those with the disease often seek medical attention at general veterinary clinics. In human dental therapy, periodontal tissue regeneration is a therapeutic option in the case where deep periodontal pockets remain after basic treatment. In September 2016, trafermin (Regroth[®], Kaken Pharmaceutical Co., Ltd., Tokyo) was approved for marketing as a new medication for humans to stimulate periodontal tissue regeneration. In this study, we performed a split-mouth trial using trafermin in three dogs with spontaneous periodontitis accompanied by bone defects. Here, we report the therapeutic effect of trafermin on the regeneration of periodontal tissue in affected dogs.

— Key words : Periodontal regeneration, Periodontitis, Trafermin.

† Correspondence to : Kazuya TAMURA (*Nagahara Animal Hospital*)

1-27 Fukuhama-cho, Minami-ku, Okayama City, 702-8035, Japan

TEL 086-262-1837 FAX 086-262-3598 E-mail : k.tamura@s.okayama-u.ac.jp

J. Jpn. Vet. Med. Assoc., 72, 491 ~ 494 (2019)