

平成 22 年 5 月 14 日現在

研究種目：若手研究（B）

研究期間：2007～2009

課題番号：19791501

研究課題名（和文） 顎骨における組織誘導再生療法に関する実験的研究

研究課題名（英文） An experimental study about the treatment using guided tissue regeneration in maxillofacial bone

研究代表者

丸川 浩平（MARUKAWA KOHEI）

金沢大学・附属病院・医員

研究者番号：50444203

研究成果の概要（和文）： α -TCP（ α 型リン酸三カルシウム）を主成分とする骨セメント材は四肢や頭蓋顎顔面領域において今日、応用が広がりつつある材料である。今回、歯科インプラント治療における有用性を検討するため、特にサイナスリフトへの応用に関する実験的研究を行った。その結果、本材料の良好な操作性、硬化後の物性、組織適合性、骨伝導性はサイナスリフト時の補填材料として有利な性質であると認められ、その有用性が強く示唆された。

研究成果の概要（英文）：Recently, as one of the bone cement material, alpha-type tricalcium phosphate (α -TCP) is applied for cranio-maxillofacial bone and extremities. In the present study, this material was examined for osteosynthesis prior to implant placement, especially for maxillary sinus floor lifting. Consequently, the result suggested that the material had advantageous properties of matter, histo-compatibility, and the osseous conductivity.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2007 年度	900,000	0	900,000
2008 年度	900,000	270,000	1,170,000
2009 年度	500,000	150,000	650,000
年度			
年度			
総計	2,300,000	420,000	2,720,000

研究分野：再生医学

科研費の分科・細目：歯学・外科系歯学

キーワード：骨再生、人工骨、 α 型リン酸三カルシウム、ハイドロキシアパタイト、歯科インプラント、顔面骨、ウサギ

1. 研究開始当初の背景

今日、歯を喪失した際の補綴治療としてインプラント治療が盛んに行われている。しかし欠損部の骨量不足は臨床医が日常的に頭を悩ませている重大な問題である。特に上顎

臼歯部においては上顎洞の存在という解剖学的問題よりインプラント植立に際してしばしば骨量が足りないという事態に直面する。このような場合に行われるのがサイナスリフトをはじめとした骨増生法である。この場合自家骨を移植するのが最も優れた方法

とされているが、採取に伴う侵襲が問題であり、また採取量も不足しやすい。そこで自家骨の不足を補う為に各種の人工骨補填材料（HA、 β -TCP等）が用いられている。

α -TCP（ α 型リン酸三カルシウム）を主成分とする骨セメント材は四肢や頭蓋顎顔面領域において既に広く用いられており、また口腔外科領域においては顎骨の離断や病巣掻爬後の補填目的に今日、一層応用が広がりつつある材料である。この骨セメント材は手術時の操作性や硬化後の物性ならびに、術後の生体適合性、骨伝導性などより、インプラント治療、特にサイナスリフト実施時の補填材としての有用性が期待できるのではないかと考えたことから本研究を着想するに至った。

2. 研究の目的

歯の喪失により損なわれた外見および機能を再建するインプラント治療は、今日の歯科医療においてきわめて重要と位置づけられる。骨再生療法はこの治療の根幹をなすものであり、自家骨あるいは各種人工材料を併用した移植が広く行われているが短所や限界もある。本研究の目的はサイナスリフト時における、患者の肉体的負担がより少なく、簡便かつ効率的で安全性の高い補填材料としての α -TCP骨セメント材の有用性を探究することである。具体的には、家兎を用いた実験により、骨セメント材を使用した際の組織反応、骨形成機転等を組織形態学的ならびに免疫組織化学的手法を用いて精査、検討することにより骨セメント材の有用性を評価することを目的とする。

3. 研究の方法

日本白色種家兎（24-30週齢、体重3.0-3.5kg）合計15羽（各群5羽）使用。

ペントバルビタールナトリウム 25mg/kgを耳静脈より投与し全身麻酔ののち鼻背部を剃毛、局所麻酔後に鼻背部皮膚を弧状に切開し、皮下組織および骨膜を剥離、鼻背部の骨面を露出させた。

前頭鼻骨縫合正中（鼻骨間縫合との交点）より約8mm前方、正中（鼻骨間縫合）より約5mm側方において、マイクロタービンを用い、両側の鼻骨表面に直径約5mmの骨孔を開け上顎洞粘膜を露出させた（骨孔部骨片は除去）（図1）。

上顎洞粘膜を鼻骨内面から鈍的に剥離、圧下し、長さ8mm、直径2mmのチタン製インプラント体（デュアル・トップ オートスク

リユー®II、Jeil Medical Co., Seoul, Korea）を骨孔の後方約5mmのところに植立。

一側には α -TCP骨セメント（バイオペックス®R, Pentax Co., Tokyo, Japan）を練和し、骨孔より、骨面と上顎洞粘膜との隙間に露出したスクリユー®II周囲に十分行き渡るよう填入した。対側には対照としてコラーゲンスポンジ（テルブラグ®、Terumo Co., Tokyo Japan）を充填した。

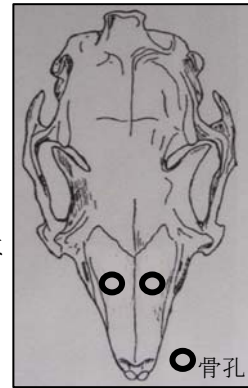
セメント硬化後にインプラントの動揺がないことを確認し、骨膜弁を復位し吸収糸（Vicryl 4.0, Ethicon Co.）で縫合、次いで皮膚縫合を行い手術終了とした。

術後4、12、24週で5羽ずつ屠殺、施術部位を切り出しエタノール固定後、インプラントを含めた非脱灰研磨標本（厚さ30 μ m）をメタクリレート系樹脂（テクノビット®7200VLC, Heraeus/Kultzer, Werheim, Germany）を用いて作製した。この標本にHE染色ならびに抗BMP-2抗体を用いた免疫組織化学的染色を施し以下の観察に供した。

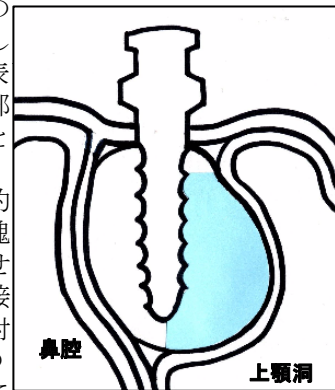
組織形態学的検討：画像解析ソフト（Image-Pro®, Media Cybernetics, Silver Springs, MD, USA）を用い、セメントを填入したスペースおよびその中の骨組織の面積を計測し、後者の占める率を算出した（スクリユー®II表膜とに囲まれた部分を計測エリアとした；図2）。

免疫組織化学的検討：セメント塊辺縁の、圧下させた上顎洞粘膜に接した任意部位を対象とし、 $\times 400$ の画像上で、褐色に核染色された細胞として、細胞1000個あたりの陽性細胞数を算定、陽性細胞率を算出した。

すべての計測結果は統計処理ソフト（Stat View 4.5, ABACUS Concepts, Berkeley, USA）を用いて検討した。有意差検定にはマン・ホイットニ検定を用い、危険率5%以下をもって有意差ありとした。



（図1）



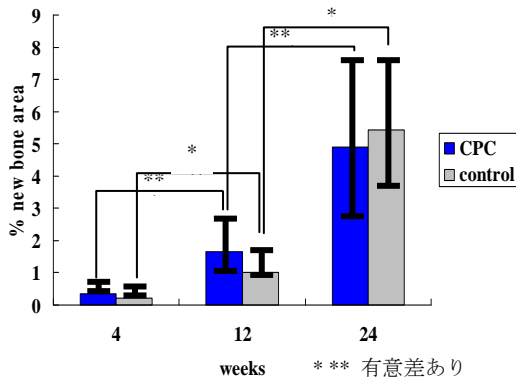
（図2）水色が計測エリア

4. 研究成果

全ての個体において、インプラントの固定状態は良好であった。

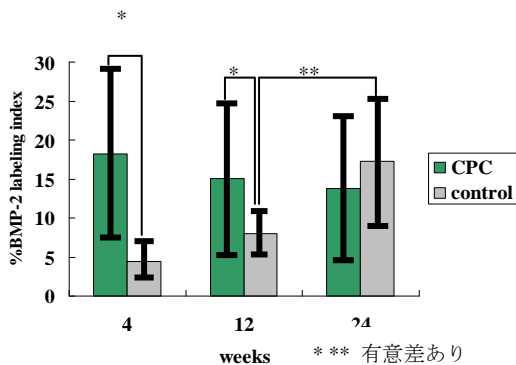
組織学的所見：セメント充填側では、経時的にセメント塊周囲から骨組織の新生が進行していくのが確認された。すなわち時間が経つほど周囲の骨梁は多くなり、補填材料を取り巻くようになっていった。また材料内部へ骨梁が侵入している所見や、材料の粒子が崩壊しそれを骨組織が取り込んでいる所見も経時的に多くなった。骨組織周囲には常に多くの骨芽細胞がみられた。対照側では、総じてこれらの所見は乏しかった。

組織形態学的検討：セメント充填側では新生骨組織の面積は経時的に有意差をもって増加しており、対照側との差も明らかであった（図3）。



（図3）CPC：骨セメント群

免疫組織化学的検討：セメント塊に近接した上顎洞粘膜組織において、期間を通して多数のBMP-2陽性細胞が観察され、陽性細胞数は術後4、12週では対照との有意差が認められた（ $P < 0.05$ ）（図4）。



（図4）

BMP-2陽性細胞の増加は組織学的・組織形態学的に旺盛な新生骨形成がみられる時期と一致していることから、早期より同部位に

BMP-2が特異的に発現し、上顎洞粘膜結合組織中の前駆細胞を骨芽細胞等に分化させることなどにより、骨形成が強く誘導されていると考えられた（表1）。

Tissue response	Experimental group		
	4	12	24 (Weeks)
Fibrous tissue	+	+	+
New bone formation	±	+	++
CPC resorption	±	+	++
BMP-2 expression	++	++	++

Tissue response	Control group		
	4	12	24 (Weeks)
Fibrous tissue	++	+	+
New bone formation	-	+	++
CPC resorption			
BMP-2 expression	±	+	++

++remarkable +moderate ±mild -not found
（表1）

以上の結果は、歯科インプラント治療、特にサイナスリフトにおける α -TCP骨セメント材の有用性を強く示唆するものであり、今後この領域で応用が進むことが期待される。特に α -TCPの良好な骨伝導性はもちろんのこと、インプラント埋入と同時に骨セメントの填入を行うことで、初期固定の補強効果が期待でき、また圧下スペースも維持されやすい点は大きなアドバンテージと考えられた。またセメントはインプラント表面と直に接し、外部とは既存骨を介して遮断されていることより、感染に対しても一定の防御力を有するものと期待される。

その反面、粒子状や多孔質の材料と比較して吸収・置換しにくいことが問題と考えられた。また現在、サイナスリフトにおける新生骨形成は主として洞壁既存骨に由来し、挙上洞粘膜からの骨形成は期待できないとする意見が有力である。その反面、潜在的に洞粘膜の持つ骨形成能に言及した報告もみられる。骨セメント自体は骨誘導能を有しないことから、なぜ洞粘膜上皮下にBMP発現が誘導され新生骨形成が起こるのかは不明であり、今後の検討課題である。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計9件)

1. Ueki, K., Marukawa, K., (他6名、5番目). Assessment of ramus, condyle, masseter muscle, and occlusal force before and after sagittal split ramus osteotomy in patients with mandibular prognathism. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology* 108(5), 2009, 679-686, 査読有
2. Ueki K., Marukawa K., (他5名、3番目). Evaluation of bone formation after sagittal split ramus osteotomy with bent plate fixation using computed tomography. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 67(5), 2009, 1062-1068, 査読有
3. Degerliyurt, K., Ueki, K., Marukawa, K., (他5名、4番目). The effect of mandibular setback or two-jaws surgery on pharyngeal airway among different genders. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 38(6), 2009, 647-652, 査読有
4. Ueki, K., Marukawa, K., (他4名、2番目). Changes in the duration of the chewing cycle in patients with skeletal class III with and without asymmetry before and after orthognathic surgery. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 67(1), 2009, 67-72, 査読有
5. Alam, S., Ueki, K., Nakagawa, K., Marukawa, K., (他4名、4番目). Statin-induced bone morphogenetic protein (BMP) 2 expression during bone regeneration: an immunohistochemical study. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology* 107(1), 2009, 22-29, 査読有
6. Ueki, K., Hashiba, Y., Marukawa, K., (他3名、3番目). The evaluation of surgical factors related to recovery period of upper lip hypoaesthesia after Le Fort I osteotomy. *Journal of Craniomaxillofacial Surgery* 36(7), 2008, 390-394, 査読有
7. Ueki, K., Marukawa, K., (他4名、2番目). Assessment of the relationship between the recovery of maximum mandibular opening and the maxillomandibular fixation period after orthognathic surgery. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 66(3), 2008, 486-491, 査読有
8. Ueki, K., Marukawa, K., (他4名、2番目). The use of an intermaxillary fixation screw

for mandibular setback surgery. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 65(8), 2007, 1562-1568, 査読有

9. Ueki, K., Marukawa, K., (他4名、2番目). Changes in occlusal force after mandibular ramus osteotomy with and without Le Fort I osteotomy. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 36(4), 2007, 301-304, 査読有

[学会発表] (計3件)

1. 丸川浩平、上木耕一郎、他5名. インプラント治療における α -TCP骨補填材の応用に関する実験的研究、第54回(社)日本口腔外科学会総会・学術大会、平成21年10月10日、札幌コンベンションセンター(北海道)
2. 丸川浩平、上木耕一郎、他4名. 精神疾患患者に対して行った顎変形症手術および管理の経験、第18回日本顎変形症学会総会、平成20年6月17日、名古屋国際会議場(愛知県)
3. 丸川浩平、上木耕一郎、他4名. 顎形態異常を有する透析患者に対し骨延長を行った1例、第17回日本顎変形症学会総会、平成19年6月22日、朱鷺メッセ(新潟県)

6. 研究組織

(1) 研究代表者

丸川 浩平 (MARUKAWA KOHEI)
金沢大学・附属病院・医員
研究者番号: 50444203