

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成25年 5月 10日現在

機関番号：12602

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2010～2012

課題番号：22659355

研究課題名（和文） 上顎洞底挙上のためのX線透過性吸収性材料の開発

研究課題名（英文） Development of radiolucent biodegradable material for sinus floor bone augmentation

研究代表者

春日井 昇平（KASUGAI SHOHEI）

東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究科・教授

研究者番号：70161049

研究成果の概要（和文）：

上顎洞内の骨造成（サイナスリフト）をおこなう際に骨形成を確認できる材料を開発することが本研究の目的であった。上顎臼歯部頰側の骨窓を開けて、上顎洞粘膜を挙上して、吸収性のプレート（フィクソープ、タキロン）を上顎洞粘膜下に挿入し、骨窓に固定することで、6ヶ月後に放射線学的に骨形成を観察した。移植材を用いずに上顎洞底挙上をおこないインプラントを同時埋入した10名、平均年齢62.2歳の13部位に埋入した19本のインプラントを放射線学的に検討した。全ての症例において、インプラントの周囲に骨が形成され、上顎洞炎は観察されなかった。骨表面にスペースを作ることで骨が形成される。そこで、装置を用いてウサギ頭部の骨膜挙上をおこなったところ、骨が形成された。さらに、この骨膜挙上装置をシリコン膜で覆ったところ、骨表面に作製したスペースは、全て新生骨で満たされた。我々はこの手法を拡張型GBR(Expansible GBR)と命名した。

研究成果の概要（英文）：

The purpose of the present study was to develop a material, with which we can observe new bone formation in maxillary sinus bone augmentation. Bony window at the buccal side of posterior maxilla was opened and maxillary sinus membrane was elevated. The bio-resorbable plate (fixorb) was placed under the sinus membrane and fixed to the bone close to the bony window. Six months after the surgery bone formation was radiologically observed. We radiologically examined 19 implants at 13 sites of 10 patients, average age 62.2 years old, who received sinus lift without graft material. In all cases bone was formed around the implants and sinusitis was not observed. Bone is formed when space is produced on the bone surface. Thus, we developed a new device, with which we elevated the periosteum, producing new bone on the head of the rabbit. Furthermore, when we completely covered this device with a silicon membrane, all the space was filled with new bone. We named this new method "expansible GBR".

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	1,100,000	0	1,100,000
2011年度	1,000,000	300,000	1,300,000
2012年度	600,000	180,000	780,000
年度			
年度			
総計	2,700,000	480,000	3,180,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：歯学・歯科医用工学・再生歯学

キーワード：骨・再生・上顎洞・インプラント

1. 研究開始当初の背景

骨結合型のインプラントを用いる補綴治療（以下インプラント治療）は確実な治療法となっている。しかし、インプラント埋入予定部位に十分に骨が存在しない場合には、治療をおこなうことが困難である。上顎臼歯部の欠損部は上顎洞に近接するため骨の高さが十分に存在しないため、インプラント治療をおこなう際に上顎洞内に骨を造成する上顎洞底挙上術（Sinus Lift）を必要とする症例は多い。上顎洞底挙上において、自家骨あるいは様々な骨補填材が使用されている。一方、近年上顎洞粘膜を剥離挙上すると同時にインプラントを埋入して、全く移植材を使用せずにスペースを与えることで、インプラント周囲に骨を造成できることが報告された。上顎洞底高さが十分に存在しない場合（例えば1mmの高さ）には、上顎洞粘膜挙上と同時にインプラントを埋入してインプラントの初期固定を得ることは難しい。

2. 研究の目的

本研究の目的は、インプラントを埋入せずに移植材を使用しない上顎洞挙上をおこなった場合において、上顎洞底に骨の形成を確認できる材料を開発することであった。

3. 研究の方法

本研究の臨床研究は、東京医科歯科大学歯学部倫理委員会の承認を得て実施した。臨床研究を実施する際に、内容を十分に被験者に説明し、同意を得た後におこなった。また、本研究における動物実験は、東京医科歯科大学動物実験委員会の承認を得ておこなった。

<臨床研究1>

損部の頬側の粘膜骨膜を挙上し、頬側の骨を露出させ骨窓を開け、上顎洞粘膜を挙上した。骨の固定に用いる吸収性のプレート（フィクソブ、タキロン）を上顎洞内に入るサイズにトリミングした後に、温めた生理的食塩水中でL字形の形態を付与した。L字の横棒部分を上顎洞内の粘膜の下部に挿入し、L字の縦棒部分を骨窓の上部の骨にネジで留め、骨窓部をコラーゲン膜で閉鎖した。6ヶ月後にパノラマX線写真とコーンビームCTを撮影した。また、インプラント埋入時にトレフィンバーを用いて組織を採取し、組織学的に検討をおこなった。

<臨床研究2>

2009年11月から2011年12月までに当科にて骨補填材を用いずに上顎洞底挙上をお

こなないインプラントを同時埋入した10名（男性3名、女性7名）、平均年齢62.2歳（43-77歳）の13部位に埋入した19本のインプラント周囲の骨造成について、コーンビームCTを用いて検討をおこなった。

<動物実験1>

我々は骨膜下に薄いメッシュ構造の材料を適用して、そのメッシュをゆっくり挙げることで（骨膜挙上）で、骨が造成できる可能性を考えた。ウサギの頭部の粘膜を切開剥離して骨面を露出した後に、チタン製の長方形のメッシュを置き、その一端を小さな2本のスクリューで固定して、骨膜粘膜弁を復位して、縫合閉鎖した。2週間後に2本のスクリューで固定した側と反対側に、長いスクリューを装着して、このスクリューを回転されることで、チタンメッシュを一日1mmの速度で挙上した。チタンメッシュを最大5mm挙上した後、一定期間を経た後に実験動物を屠殺し、装置を含む周囲組織を摘出した。マイクロCTを用いて放射線学的な解析をおこなった後、試料を樹脂に包埋して、非脱灰研磨標本を作製し、組織学的検討をおこなった。

<動物実験2>

ウサギの頭部の皮膚を切開し、さらに骨膜を切開して、皮膚と骨膜を別々に挙上して、骨面を露出する。骨表面を小さいラウンドバーを用いて穿孔した。骨膜挙上の装置を骨表面にスクリューで固定し、装置全体をシリコンの薄膜で覆った後に、シリコン膜の周囲をリング状のプラスチックと小さいスクリューを用いて固定した。このようにすることで、装置を動かすことでシリコン膜の下にスペースを作ると同時に、骨膜細胞がそのスペースに侵入することを完全に遮断することができる。装置を外科的に骨膜下に固定して10日後に、長いスクリューを用いて、一日1mmの速度で7日間挙上した。そして、一ヶ月後に動物を屠殺して、前述の実験と同様に放射線学的に組織学的に検討をおこなった。

3. 研究成果

<臨床研究1>

上顎洞粘膜を挙上して、上顎洞粘膜下に吸収性のプレートを挿入することで、4ヶ月後には放射線学的に骨の形成が確認された。インプラント埋入手術時に、トレフィンバーを用いて組織を採取し、組織学的に観察し、上顎洞内に新生骨が形成されていることを確

認した。この症例においては、印象採得、暫間補綴物装着、最終補綴物を装着し、現在経過は良好である。

この手法は、上顎洞底挙上法とインプラントの埋入を同時におこなうことが不可能な場合に、有用な方法であると考えられる。しかし、この方法は技術的にかなり難しい。

<臨床研究 2>

当研究を計画した当初は、上顎洞底高さが十分に存在しない場合には、上顎洞底挙上術とインプラント同時埋入は難しいと考えていた。しかし、本研究の研究期間中に、欠損部の上顎洞底の高さが 1 mm 程度であっても、インプラントの初期固定を得ることが可能であることを臨床的に経験した。現在では、上顎洞挙上術を必要とする殆ど全ての症例において、インプラントの同時埋入が可能であると考えている。この手法を用いておこなった上顎洞底挙上術の X 線写真を図 1、2 に示した。

臨床研究 2 において以下の結果を得た。

- (1) インプラントの頬側と口蓋側の両側に骨が造成された。
- (2) インプラントの喪失は無く、全て症例においてインプラントは機能していた。
- (3) 上顎洞粘膜が肥厚傾向を示したが、臨床的に問題となる肥厚とは考えられなかった。上顎洞炎は起きなかった。
- (4) 頬側の骨を開窓した部位には、十分な骨が形成されず、2 症例においては骨が断裂していた。しかし、この 2 症例において臨床的な問題は観察されなかった。

上記の結果(4)を将来的に解決する必要がある。しかし、上顎洞挙上時にインプラントを埋入して、移植材を使用しない手法は、上顎洞底に骨を造成する手法として極めて優れていると考えている。



図 1. 上顎洞底挙上術をおこなう前の上顎臼歯部の欠損部の X 線写真

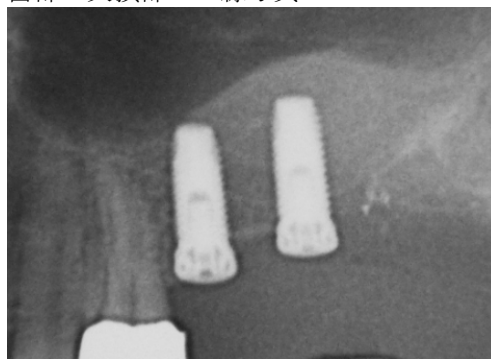


図 2. 移植材を用いずに上顎洞粘膜を挙上して 4 ヶ月後の X 線写真。インプラントの周囲に新生骨が形成されている。

<動物実験 1>

組織の再生には、その組織を構成する細胞に分化できる「幹細胞 (stem cells)」、幹細胞の増殖あるいは分化を刺激する「シグナル分子 (signal molecules)」、細胞が接着して分化増殖するための「足場 (scaffold)」の 3 つの要素が必要である。これらの要素の一つあるいは複数を、体外から組織再生の場に適用する手法は、近年の組織工学の戦略であり、注目を集めている。しかし、前述の移植材を用いない上顎洞挙上法においては、この 3 要素の全てが内因性に供給されており、体外からは全く供給されていない。そして、この骨造成法においては、骨再生のためのスペースと環境が供給されていることに注目した。このような考察に基づいて、動物実験 1 をおこなった。

骨膜を挙上することによって、メッシュの下に作られたスペースに骨が形成されること、メッシュの挙上スピードが一日 350 μm 以下であると、メッシュの下に効率良く骨が形成されることが明らかになった。

<動物実験 2>

動物実験 1 の骨膜挙上の実験において、メッシュの下に形成される骨は、骨膜組織に存在する細胞によって形成された骨ではなく、既存骨から由来した細胞である可能性が強いと推測した。そこで、動物実験 2 をおこなった。この実験においては、骨膜挙上装置を薄いシリコン膜で覆い、骨膜を外に排除した。動物実験 2 においては、実験的に骨表面に作製したスペースの全てが、新生骨に満たされていた (図 3)。

我々はこの新しい手法を拡張型 GBR (Expansible GBR) と命名した。この手法を臨床で応用することで、垂直的な骨造成を簡便

に有効におこなうことが可能になると考えている。

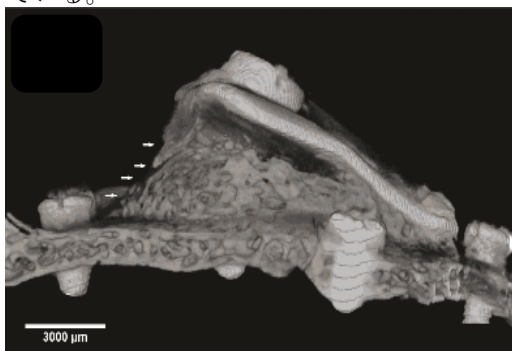


図 3. 拡張型 GBR によってウサギの頭部に造成された骨のマイクロ CT 画像

組織再生には「細胞(cells)」、「シグナル分子(signal molecules)」、「足場(scaffold)」の3要素が必要であるとされており、これらの一つあるいは組み合わせを組織再生の場に適用することが、現在の再生医療のトレンドとなっている。しかし、我々が本研究でおこなった臨床試験および動物実験においては、これら3要素全てが、体外から適用されておらず、内因性に供給されている。さらに、骨再生のためのスペースが供給されている点に注目している。我々が本研究でおこなった骨の再生法は、組織再生の研究、再生医療の新たな方向性を示している。再生医療の研究の進展は著しいが、その研究が臨床応用されない現状において、我々の開発した骨造成法の臨床応用は、比較的容易であると考えられる。

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 14 件)

- 1 Nyan M, Hao J, Miyahara T, Noritake K, Rodriguez R, Kasugai S. Accelerated and enhanced bone formation on novel simvastatin-loaded porous titanium oxide surfaces. *Clinical Implant Dentistry and Related Research* *in press*
- 2 Nyan M, Miyahara T, Noritake K, Hao J, Rodriguez R, Kasugai S. Feasibility of alpha tricalcium phosphate for vertical bone augmentation. *Journal of Investigative and Clinical Dentistry* *in press*
- 3 Miyahara T, Nyan M, Shimoda A, Yamamoto Y, Kuroda S, Shiota M, Akiyoshi K, Kasugai S. Exploitation of a novel polysaccharide nanogel cross-linking membrane for guided bone regeneration (GBR). *Journal of Tissue Engineering and Regenerative Medicine* 6(8):666-72, 2012
- 4 Rungsiyanont S, Dhaneuan N, Swasdison S, Kasugai S. Evaluation of biomimetic scaffold of gelatin-hydroxyapatite crosslink as a novel scaffold for tissue engineering: Biocompatibility evaluation with human PDL Fibroblasts, human mesenchymal stromal cells, and primary bone cells. *Journal of Biomaterials Applications* 27(1):47-54, 2012
- 5 Zakaria O, Madi M, Kasugai S. A novel osteogenesis technique: The expansible guided bone regeneration. *Journal of Tissue Engineering*:2041731412441194, 2012
- 6 Zakaria O, Kon K, Kasugai S. Evaluation of a biodegradable novel periosteal distractor. *Journal of Biomedical and Material Research Part B - Applied Biomaterials* 100(3):882-9, 2012
- 7 Zakaria O, Madi M, Kasugai S. Induced osteogenesis using a new periosteal distractor. *Journal of Oral Maxillofacial Surgery* 70(3):225-34, 2012
- 8 Rojbani H, Nyan M, Ohya K, Kasugai S. Evaluation of the osteoconductivity of α -tricalcium phosphate, β -tricalcium phosphate, and hydroxyapatite combined with or without simvastatin in rat calvarial defect. *Journal of Biomedical Materials Research: Part B - Applied Biomaterials* 98(4):488-98, 2011
- 9 Rodriguez R, Kondo H, Nyan M, Hao J, Miyahara T, Ohya K, Kasugai S. Implantation of green tea catechin α -tricalcium phosphate combination enhances bone repair in rat skull defects. *Journal of Biomedical Materials Research: Part B - Applied Biomaterials* 98B(2):263-71, 2011
- 10 Noritake K, Kuroda S, Nyan M, Ohya K, Tabata Y, Kasugai S. Development of a new barrier membrane for guided bone regeneration: an in vitro and in vivo study. *Journal of Oral Tissue Engineering* 9(2):53-63, 2011
- 11 Nyan M, Miyahara T, Noritake K, Hao J, Rodriguez R, Kuroda S, Kasugai S. Molecular and tissue responses in the healing of rat calvarial defects after local application of simvastatin combined with alpha tricalcium phosphate. *Journal of Biomedical Materials Research Part B; Applied Biomaterials* 93(1):65-73, 2010

[学会発表] (計 88 件) セミナーを含む

- 1 Kasugai S. New strategy for bone augmentation: Providing space and respecting endogenous healing potential. The 3rd Research Week-International Symposium of Collage of Oral Medicine, Taipei Medical University 2013.5.13-19, 2013 Taipei Medical University, Taipei, Taiwan
- 2 Kasugai S. New strategy for effective, simple, less invasive and less costly bone augmentation. The 54th Congress of the Korean Association of Oral and Maxillofacial Surgeons. 2013.4.25-27 Hotel Inter-Burgo EXCO, Daegu, Korea
- 3 山本愛、宗像源博、湯川健、立川敬子、春日井昇平. 上顎洞底挙上術を併用したインプラント治療の予後に関する臨床的検討. 日本口腔インプラント学会第32回関東・甲信越支部学術大会 2012.2.10-11 京王プラザホテル 東京
- 4 Kasugai S. How to augment bone effectively, safely and less costly. Bangkok Implant Symposium 2012 2012.11.28-30 Pullman Hotel, Bangkok, Thailand
- 5 Kusumoto Y, Kon K, Munakata M, Nakamura T, Tachikawa N, Shiota M, Kasugai S. Clinical outcome of sinus bone augmentation without graft: radiological analysis. European Association for Osseointegration 21th Annual Scientific Meeting 2012.10.10-13 Bella Center, Copenhagen, Denmark
- 6 Zakaria O, Madi M, Kasugai S. A novel guided bone regeneration technique. European Association for Osseointegration 21th Annual Scientific Meeting 2012.10.10-13 Bella Center, Copenhagen, Denmark
- 7 宗像源博、立川敬子、能村嘉一、湯川健、春日井昇平. ポリ乳酸デバイスをスペースメーカーに用いた移植材を使用しない上顎洞挙上術の臨床的検討. 第42回日本口腔インプラント学会学術大会 2012.9.21-23 大阪国際会議場 大阪
- 8 山本愛、宗像源博、松浦毅士、立川敬子、春日井昇平. ラテラルアプローチによる上顎洞底挙上術同時インプラント埋入をおこなった症例における合併症. 第42回日本口腔インプラント学会学術大会 2012.9.21-23 大阪国際会議場 大阪
- 9 作山葵、宗像源博、立川敬子、荻野幸治、春日井昇平. サイナスリフト後に上顎洞アスペルギウス症を生じた1症例. 第42回日本口腔インプラント学会学術大会 2012.9.21-23 大阪国際会議場 大阪
- 10 楠本雄生、今一裕、立川敬子、宗像源博、春日井昇平. 骨補填材を併用しない上顎洞粘膜挙上・同時埋入のX線的検討. 第42回日本口腔インプラント学会学術大会 2012.9.21-23 大阪国際会議場 大阪
- 11 鶴見和久、宗像源博、湯川健、松浦毅士、春日井昇平. 上顎洞底挙上術を併用したインプラント治療の予後. 第42回日本口腔インプラント学会学術大会 2012.9.21-23 大阪国際会議場 大阪
- 12 Kasugai S. New approach to bone regeneration: Respecting endogenous key players and providing space for regeneration. International Congress of Oral implantologists (ICOI), World Congress 2012.9.20-22 World Center Marriot Hotel, Orland, Florida, USA
- 13 Kasugai S. New approach to bone augmentation: Respecting endogenous key players and providing space for regeneration. The 15th ICOI Asia Pacific Section Congress 2012.6.23 Intercontinental Hotel, Ho Chi Minh City, Vietnam
- 14 Kasugai S. Novel strategy for bone augmentation: Respecting “mother nature”. The 11th Stomatology Conference of West China 2012.4.20-23 Chengdu Convention Center, Chengdu (成都) China.
- 15 Kasugai S. Respecting endogenous key players and providing space for bone augmentation. The 10th Anniversary of the Korean Academy of Dental Sciences 2012.2.26 Seoul, Korea
- 16 宗像源博、立川敬子、能村嘉一、柏森高、春日井昇平. ポリ乳酸メッシュプレートを用いた移植材を併用しない上顎洞底挙上術の検討. 第30回日本口腔インプラント学会関東甲信越支部学術大会 2012.2.11-12 京王プラザホテル新宿 東京.
- 17 佐藤成実、宗像源博、立川敬子、岡田常次、春日井昇平. 上顎洞底挙上術に用いた β -TCPの経時的体積変化のX線CT画像による検討. 第30回日本口腔インプラント学会関東甲信越支部学術

- 大会 京王プラザホテル新宿
2012. 2. 11-12 東京
- 18 山本麻衣子、塩田真、今一裕、宗像源博、淵上慧、春日井昇平. アパタイトを用いたサイナスリフトクレスタルアプローチ法での挙上部の形態的安定性について. 第2回バイオインテグレーション学会 2012.1.29 東京医科歯科大学 東京
- 19 Kasugai S. Keys for bone augmentation: Respecting endogenous key players and space for regeneration. Korean Association of Dental Sciences 2011.11.24 Yonsei University, Seoul, Korea
- 20 渡邊 武、塩田 真、山本麻衣子、高尚、春日井昇平 後上歯槽動脈の欠損形態別分布の検証. 日本口腔インプラント学会第 41 回学術大会 2011. 9. 16-18 名古屋国際会議場 名古屋
- 21 Kasugai S. Key for bone augmentation: Making regenerative space and encouraging endogenous key players. Internation Society of Blood-derived Biomaterials (ISBB) Taipei Workshop 2011.7.7-8 Yang-Ming University, Taipei, Taiwang
- 22 Kasugai S. Bone augmentation in dental implant treatment: What is really required for bone augmentation? Korean Academy of Periodontology 2011.5.21 Kyongpook National University, Daegu, Korea
- 23 春日井昇平. 骨造成に必要なもの シンポジウム「骨の再生医療」 第 65 回口腔科学会学術大会 2011. 4. 21-22 タワーホール船堀 東京
- 24 春日井昇平. 歯科領域で使用する骨補填材. 第 1 回バイオインテグレーション学会 2011.01.24 東京医科歯科大学 MD タワー大講堂 東京
- 25 春日井昇平. 骨欠損を伴うインプラント治療の現状: 骨造成に必要なものは何か? Dentistry, Quo Vadis? 2010.12.04-05 野口記念会館 東京
- 26 Kasugai S. Challenge to treat atrophied posterior maxilla: Are there evidences to support your decision? Bagkok Implant Syposium 2010.11.30-12.3 Pullman Bagkok King Power & Theatre Bagkok Thailand
- 27 Kasugai S. What we really need for bone augmentation? 17th Alexandria Internationl Dental Cogress 2010.11.2-4 Hilton Alexandria Green Plaza, Alexandria, Egypt
- 28 渡邊武、塩田真、春日井昇平. 上顎洞外側壁における後上歯槽動脈の分布. 第 40 回日本口腔インプラント学会学術大会 2010. 9. 17-19 札幌コンベンションセンターおよび札幌市産業振興センター、札幌
- 29 岡田常司、宗像源博、立川敬子、春日井昇平. β -TCP を用いた上顎洞挙上術の経時的変化の観察 歯科用コーンビーム CT による分析. 第 40 回日本口腔インプラント学会学術大会 2010. 9. 17-19 札幌コンベンションセンターおよび札幌市産業振興センター、札幌
- 30 Zakaria O, Kon K, Kasugai S. Evaluation of a new biodegradable periosteal distractor. General Session (88th) and Exhibition of International Association for Dental Research 2010.7.14-17. Barcelona, Spain
- [図書] (計 0 件)
- [産業財産権]
- 出願状況 (計 2 件)
- 名称: 骨造成器具
発明者: 春日井昇平、オサマ ザカリア
権利者: 国立大学法人東京医科歯科大学
種類: 発明
番号: PCT/JP2012/073229
出願年月日: 2012.09.11
国内外の別: 国外
- 名称: 骨造成器具
発明者: 春日井昇平、オサマ ザカリア
権利者: 国立大学法人東京医科歯科大学
種類: 発明
番号: 2011-198355
出願年月日: 2011.09.12
国内外の別: 国内
- 取得状況 (計 0 件)
6. 研究組織
(1) 研究代表者
春日井昇平 (Shohei KASUGAI)
東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究科・教授
研究者番号: 7016109