

## 科学研究費助成事業（学術研究助成基金助成金）研究成果報告書

平成 25 年 5 月 10 日現在

機関番号：14401  
 研究種目：若手研究（B）  
 研究期間：2011～2012  
 課題番号：23792278  
 研究課題名（和文） オッセオインテグレーション獲得後における BP 製剤投与に関する先駆的研究  
 研究課題名（英文） Pioneering research of the effect of Bisphosphonate to achieved osseointegrated implants  
 研究代表者  
 和田 誠大（WADA MASAHIRO）  
 大阪大学・大学院歯学研究科・助教  
 研究者番号：20452451

研究成果の概要（和文）：ラットにおけるインテグレーションモデルの確立を達成し、同モデルにおいて、BP 製剤であるゾレドロネートのオッセオインテグレーション獲得後における影響を検討した。その結果、撤去トルク値においては、投与直後ならびに 3 か月後の評価においてゾレドロネート投与群はその値が高くなり、また NTX は投与直後に低下し、3 か月後ではコントロール群よりも高くなることから、オッセオインテグレーション獲得後にもビスフォスフォネート製剤が影響を及ぼしていることが明らかとなった。

研究成果の概要（英文）：After establish the osseointegration model with rat, examine about the effect of Bisphosphonate (BP) to this model. In result, removable torque was increased by administration of BP at immediately after administration of BP and 3 month later. On the otherhand, Bone resorption marker : NTX was decreased at the immediately after administration of BP, and was increased at the 3 month. Therefore, administration of BP affect the bone kinetic around the osseointegrated implant.

## 交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
交付決定額	3,200,000	960,000	4,160,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：歯科医用工学・再生歯学

キーワード：歯科インプラント、ビスフォスフォネート製剤

## 1. 研究開始当初の背景

近年、歯科治療においてインプラント治療は予知性の高い治療の一つとして選択肢にあげられる。特に顎骨とのオッセオインテグレーションの獲得に関しては、表面正常の改良やコンピューターシミュレーションの開発、リスクファクターの統計学的解析などを

もとに、臨床の現場においても高い成功率が得られ、またその後の生存率に関しても多くの長期経過症例の蓄積がなされるようになり、インプラント治療の確実性は今後も飛躍的に向上していくことに疑う余地はない。

一方、2003 年に Marx<sup>1)</sup>によりビスフォス

フォネート製剤（BP 製剤）による顎骨の壊死が最初に報告されて以来、同様の報告が多くなされるようになり、BP 製剤関連顎骨壊死は臨床的に注目されている。BP 製剤は骨粗鬆症等の治療（経口剤）や悪性腫瘍時の高カルシウム血症、多発性骨髄腫による骨病変及び固形癌骨転移による骨病変、乳癌の溶骨性骨転移等の治療（注射剤）に用いられる薬剤であるが、米国の報告では BP 製剤の静脈投与による顎骨壊死の発症頻度は 0.8～12%、経口投与された場合においても 10 万人あたり 0.7 件の発症頻度であったという報告がある。さらに抜歯などの口腔外科処置や歯周病は、その発症頻度を 7 倍にするとの報告もなされている。現実にはインプラント治療に関してこれまでに実態調査がなされていないものの、BP 製剤服用者に対する顎骨壊死の予防については慎重な対応が求められることが必須である。インプラント治療の成功率に関わるリスクファクターとして、糖尿病、喫煙に加え、骨粗鬆症やそれに伴う BP 製剤の使用などが明らかとなっているが、これらの多くはインプラント治療前の患者においてのみ議論されていること、実際に日本口腔外科学会および米国口腔外科学会のガイドラインにおいても、BP 製剤を投与されているもの、もしくはこれから投与される予定にあるものに対してインプラント治療は禁忌としているものの、オッセオインテグレーション獲得後におけるこれらのリスクファクター、特に BP 製剤の影響については明らかとなっておらず、明確なコンセンサスは現在のところ皆無である。以上の背景からオッセ

オインテグレーション獲得後の BP 製剤の投与がオッセオインテグレーションやその周囲骨に及ぼす影響について検討を行った。

## 2. 研究の目的

歯牙欠損および機能回復の一手段としてインプラント治療は、その高い成功率から治療の確実性に疑う余地はない。しかしながら、オッセオインテグレーション後に生じる様々な全身状態の変化に伴うインプラントの周囲環境についてはまだ明らかになっていないことが多く、特に近年注目されているビスフォスフォネート製剤との関係に関する報告は皆無である。本研究は、平成 23 年度科学研究費助成金により遂行され、オッセオインテグレーション獲得後のビスフォスフォネート系薬剤投与がインプラント、およびその周囲骨に及ぼす影響の一端を明らかにすることができたため、継続して詳細を明らかにする研究を行う事を目的とする。

## 3. 研究の方法

4 週齢 Wistar 系ラット大腿骨に対し、チタン製のインプラント体（ $\phi 2\text{mm} \times 2\text{mm}$ ）の埋入を行う。術後 1 週から 8 週にて経時的に尾静脈より採血を行い、骨形成マーカーである骨型アルカリフォスファターゼ（BAP）および骨吸収マーカーである I 型コラーゲン架橋 N-テロペプチド（NTX）の測定を行う。同時に、コントロールとして大腿骨部の切開、剥離のみの擬似手術を施行した群を作製し、BAP、NTX の測定を行う。これらの評価を行うことで、インプラント体埋入後のオッセオインテグレーション獲得過程における骨

動態の評価を行うとともに、ベースラインデータとする。

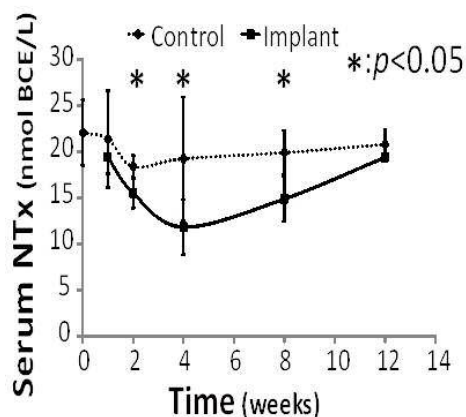
また、骨動態の評価と並行し、各タイムポイントでのインプラント体の除去トルクの測定及び組織切片の作製を行い、インプラント体と骨との結合強度を評価する。BAP、NTA の変化と実際の除去トルクの変化やインプラント周囲の骨形成の状態からオッセオインテグレーションが確実に得られるまでの期間を決定する。作製したオッセオインテグレーションモデルに対し、BP 製剤の投与を行うとともに、BAP および NTX の経時的な測定を行う。得られたデータとベースラインデータとの比較を行うことで BP 製剤投与による骨動態の変化を明らかとする。また、インプラント除去トルクの測定とともに組織切片の作製を行い、オッセオインテグレーションの強度および周囲骨の変化の解析を行う。

BP 製剤は、ゾレドロン酸/ZOL (2-(imidazol-1-yl)-1-hydroxyethylene-1,1-bisphosphonate) とし、コントロールとして、エチドロネート(ETI (disodium(1-hydroxyethylene)diphosphonate)、リセドロネート (RIS (monosodium 1-hydroxy-2-pyridin-3-ylethylenediphosphonate hemipentahydrate)) とし、投与方法は、ZOL および ETI の投与は、それぞれ 50 $\mu$ g を 100  $\mu$ l のリン酸緩衝生理食塩水 (PBS; phosphate buffered saline) に溶解し、オッセオインテグレーション完了後より、1 日 1 回連日腹腔内投与を行い、ラットを屠殺する前日まで投与を行う。各群のラットは、それぞれ 5

匹とし、投与期間は 1 週間、1 か月および 3 か月とする。投与期間中は、合わせて BAP、NTX の計測による骨動態の変化や除去トルク計測によるオッセオインテグレーションの評価を行う。

#### 4. 研究成果

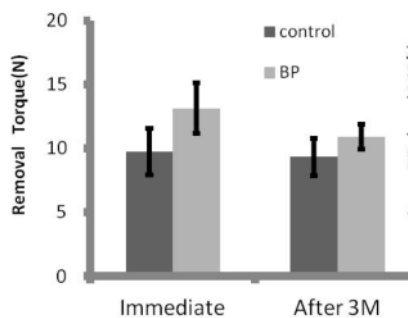
4 週齢 Wistar 系ラット大腿骨に対し、チタン製のインプラント体 ( $\phi$ 2mm $\times$ 2mm) の埋入を行い、経時的に骨形成マーカーである骨型アルカリフォスファターゼ (BAP) および骨吸収マーカーである I 型コラーゲン架橋 N-テロペプチド (NTX) の測定を行った。その結果、約 12 週でコントロール群と同等となり、ラットにおけるインテグレーションモデルの確立を達成した。



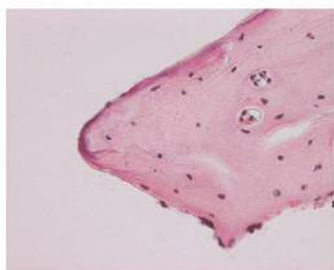
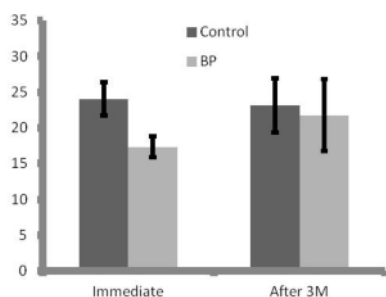
同モデルにおいて、BP 製剤であるゾレドロン酸を腹腔に投与し、各期間における除去トルク値および骨吸収マーカーである NTX の測定を行った。その結果、除去トルク値においては、投与直後ならびに 3 か月後の評価においてゾレドロン酸投与群はその値が高くなり、また NTX は投与直後に低下し、3

か月後ではコントロール群よりも高くなることから、オッセオインテグレーション獲得後にもビスフォスフォネート製剤が影響を及ぼしていることが明らかとなった。

Removal torque



NTx



12週後の組織切片

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 0 件)

〔学会発表〕 (計 1 件)

①和田誠大

骨代謝マーカーを用いたオッセオインテグレーション過程における骨動態の検討。第121回日本補綴歯科学会

平成24年5月26、27日 神奈川県民ホール

6. 研究組織

(1)研究代表者

和田 誠大 (WADA MASAHIRO)

大阪大学・大学院歯学研究科・助教

研究者番号：20452451

