

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 9 日現在

機関番号：14401

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2012～2013

課題番号：24792075

研究課題名(和文) オッセオインテグレーション獲得後の糖尿病発症がもたらす骨動態変化の先行的解析

研究課題名(英文) Study of bone metabolism related to implant using osseointegration model

研究代表者

香川 良介 (Kagawa, Ryosuke)

大阪大学・歯学部附属病院・医員

研究者番号：40448147

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,100,000円、(間接経費) 930,000円

研究成果の概要(和文)：本研究の目的は、インプラント治療において、オッセオインテグレーション獲得後の全身状態の変化、特に、糖尿病の発症によるインプラントへの影響を検討することである。まず、インプラントオッセオインテグレーション獲得後の全身状態の変化を検討するための動物モデルを作製し、その検討を行った。その後、オッセオインテグレーションモデルにおいて、インプラント埋入後、オッセオインテグレーション獲得後の糖尿病の発症がインプラントに及ぼす影響を検討した。その結果、オッセオインテグレーション獲得後の糖尿病の発症は、短期的にはインプラントに影響は認めなかった。

研究成果の概要(英文)：The purpose of this research is change of the general state after osseointegration acquisition, and to consider the influence on the implant by diabetic development of symptoms especially in dental implant treatment. First, the animal model for considering change of the general state after implant osseointegration acquisition was produced, and the examination was performed. Then, in the osseointeractive model, the influence which development of symptoms of the diabetes after implant placement and osseointegration acquisition has on an implant was considered. As a result, influence did not observe development of symptoms of the diabetes after osseointegration acquisition in an implant in the short term.

研究分野：再生医用工学・再生歯学

科研費の分科・細目：インプラント

キーワード：インプラント オッセオインテグレーション 除去トルク 骨代謝マーカー 糖尿病

### 1. 研究開始当初の背景

#### 研究の学術的背景

近年、インプラント治療は歯科治療において予知性の高い治療の一つとして選択肢にあげられる。この背景として、インプラントに関する様々な研究が盛んに行われてきたことが挙げられる。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、形態、表面性状の改良やコンピューターシミュレーションの開発などにより、症例を選択することで高い成功率が得られている。さらに、長期症例の蓄積から、高い生存率についても多くの報告がなされ、インプラント治療を受けた患者が著しく増加している。

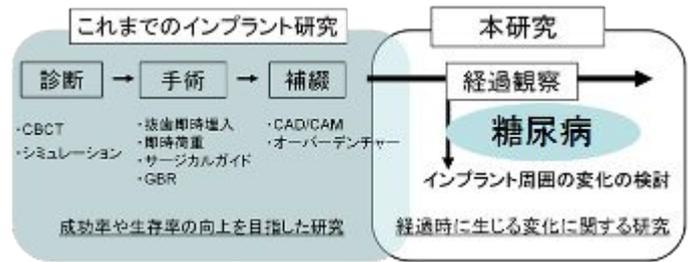
一方、これまでの研究からインプラント治療の成功率に関わる全身的なリスクファクターとして、糖尿病、喫煙、骨粗鬆症などが明らかとなっている。そのなかでも糖尿病は血行障害、創傷治癒不全、宿主防御反応の脆弱化がオッセオインテグレーションの獲得を障害すると考えられている<sup>1)</sup>。これらに対しては術前のスクリーニングによる適応の判断や内科的治療、徹底した術中、術後管理を行うことが推奨されており、このことはインプラントの成功率を向上させる一要因である。しかし、これらの多くはインプラント治療前の患者においてのみ議論されているのが現状である。

厚生労働省の平成 19 年国民健康・栄養調査によると、現在わが国において成人のうち、約 5 人に 1 人が糖尿病の可能性があり、40 歳以上の約 3 人に 1 人が糖尿病患者または糖尿病予備軍であると報告されている。また、糖尿病は自覚症状が乏しいために、糖尿病が強く疑われる人において、その約 40% が治療を受けないまま放置しているのが現状である。したがって、オッセオインテグレーション獲得後、良好に経過している患者が糖尿病を発症する可能性は極めて高く、そのことがインプラントに影響を及ぼすことが予想される。さらに、近年、糖尿病が骨密度の低下を引き起こすことが報告されている<sup>2)</sup>。しかし、オッセオインテグレーション獲得後における糖尿病の影響は明らかとなっておらず、外科的および補綴的な臨床対応に関する明確なコンセンサスは現在のところ皆無である。現在、糖尿病患者に対するインプラント治療への配慮はなされているものの、オッセオインテグレーション獲得後良好に経過している患者が糖尿病を発症した際の知見はまったく得られておらず、学術的にも臨床的にも非常に意義の高いものとなることが期待される。さらに糖尿病患者が年々増加し、現在、糖尿病の可能性があるものが約 2,210 万人と推定される我が国において、本研究は早急に調査すべき必須研究であると考えられる。

### 2. 研究の目的

本研究の目的は、オッセオインテグレーション獲得後に糖尿病が発症した場合に、一度獲

得したオッセオインテグレーションやインプラント周囲骨にどのような影響がもたらされるかを明らかとすることを目的としている。



### 3. 研究の方法

#### オッセオインテグレーションモデルの作製

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 (2mm × 2mm) の埋入を行う。

術後 1 週から 12 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<sup>1)</sup>。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。

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、NTx 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。(図 1)



図1. ラット大腿骨オッセオインテグレーションモデルの作製と実験インプラント

#### BP 製剤投与によるインプラントオッセオインテグレーションモデルの確認

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、ゾレドロネート (ゾレドロン酸 / ZOL (2-(imidazol-1-yl)-1-hydroxyethylidene-1,1-bisphosphonate

)とし、投与方法は、ZOL50 $\mu$ g を 1000 $\mu$ l のリン酸緩衝整理食塩水 (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。

### 糖尿病誘発によるインプラント体周囲骨の変化の解析

作製したオッセオインテグレーションモデルに対し、ストレプトゾトシンの投与を行うことで糖尿病の誘発を行う<sup>2)</sup>。ストレプトゾトシンの投与は 250mg/kg で腹腔内投与とし、投与後4日後の血糖値が 400mg/dl 以上の動物を糖尿病発症とみなす。各群のラットは、それぞれ5匹とし、観察期間は発症後12週とする。

インプラント埋入の有無および糖尿病誘発の有無による血糖値に加え、BAP および NTX の継時的な測定を行う。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糖尿病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。

### 糖尿病の発症



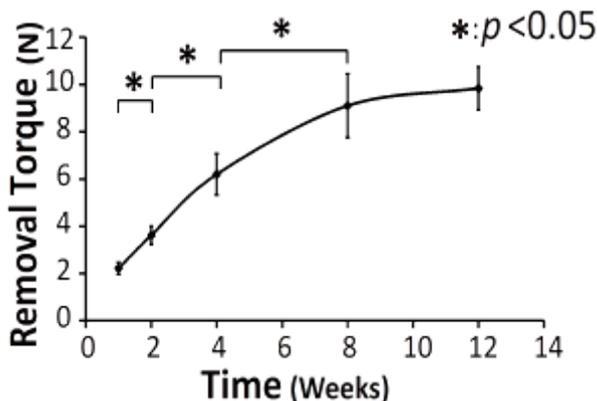
図2. オッセオインテグレーション獲得後の糖尿病発症による影響の解析

## 4. 研究成果

### オッセオインテグレーションモデルの作製

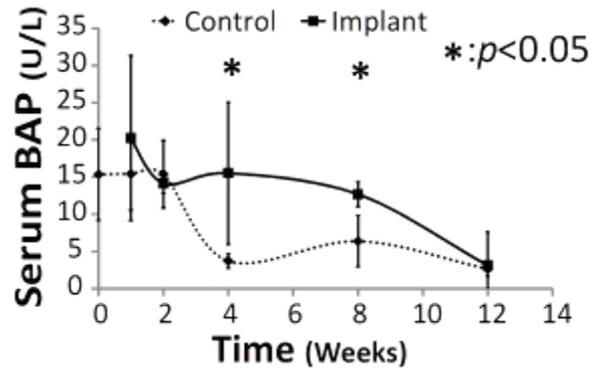
#### 除去トルク

インプラント埋入後8週までにおいて、除去トルクは有意に増加を認めた。一方、12週において8週との有意な差は認められなかった。



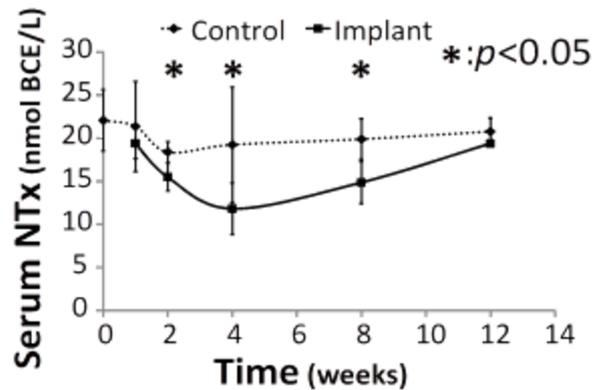
### 骨形成マーカー (BAP)

骨形成マーカーである BAP はインプラントを埋入していないコントロール群と比較してインプラント埋入群において、術後4、8週にて有意に高い値を示した。一方、インプラント埋入後12週では有意な差は認められなかった。



### 骨吸収マーカー (NTx)

骨形成マーカーである NTx はインプラントを埋入していないコントロール群と比較してインプラント埋入群において、術後2、4、8週にて有意に低い値を示した。一方、インプラント埋入後12週では有意な差は認められなかった。

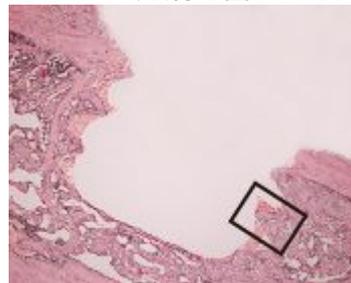


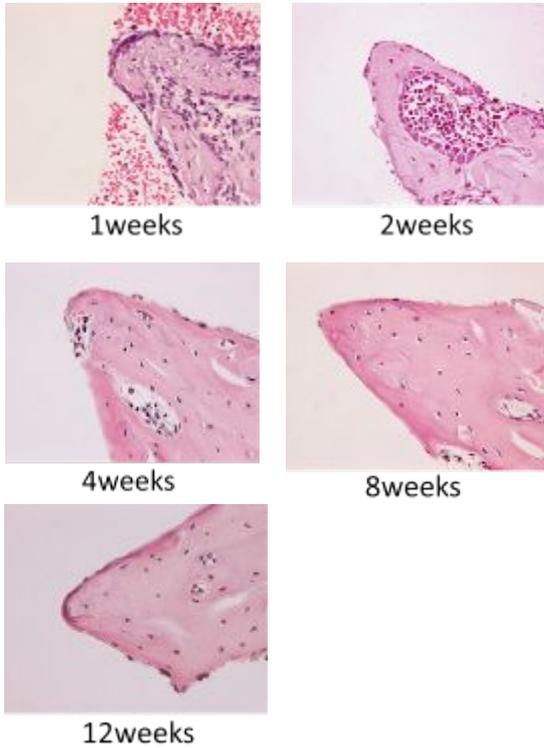
### 組織学的検討

術後1、2週では、インプラント周囲には多数の骨芽細胞が認められ、新生骨が確認できる。

また、術後4、8週ではインプラント周囲は幼若な骨に囲まれており、骨細胞が確認できる。

12週ではインプラントの周囲は骨梁構造をもつ成熟骨で囲まれていた。





<小括>

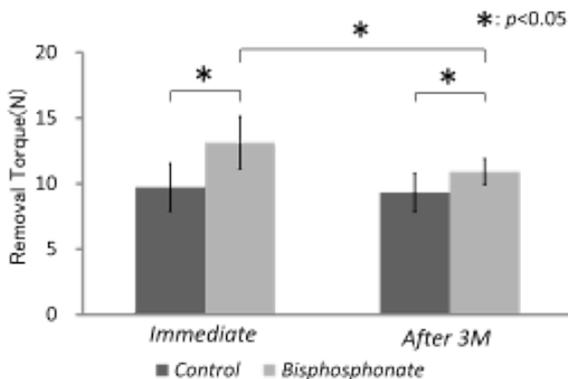
インプラント埋入後、除去トルクならびに骨代謝マーカータともコントロールともコントロールと比較して有意な差が認められた。一方、いずれにおいてもインプラント埋入後12週においてその差は認められなくなり、組織学的検討からも、埋入後12週においてオッセオインテグレーションの獲得が得られたと考えられる。

また、本モデルは、インプラントのオッセオインテグレーションの評価が可能であると考えられた。

#### BP 製剤投与によるインプラントオッセオインテグレーションモデルの確認

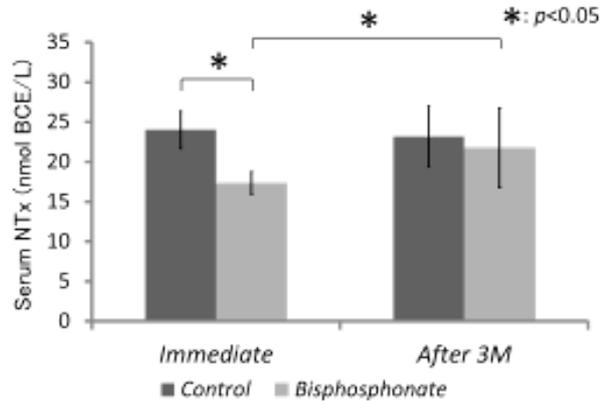
##### 除去トルク

オッセオインテグレーションモデルにおいて、オッセオインテグレーション獲得後のBP製剤の投与により、インプラントの除去トルクは有意に増加した。また、休薬後3ヶ月後において除去トルクはコントロール群と同程度まで減少が見られた。



#### 骨吸収マーカー (NTx)

オッセオインテグレーションモデルにおいて、オッセオインテグレーション獲得後のBP製剤の投与により、骨吸収マーカーであるNTxは有意に減少した。また、休薬後3ヶ月後において骨吸収マーカーはコントロール群と同程度まで増加が見られた。つまり、BP製剤の投与により骨吸収が抑制された。



#### 骨形成マーカー (BAP)

オッセオインテグレーションモデルにおいて、オッセオインテグレーション獲得後のBP製剤の投与により、骨形成マーカーであるBAPにはコントロールと比較して有意な差は認められなかった。

<小括>

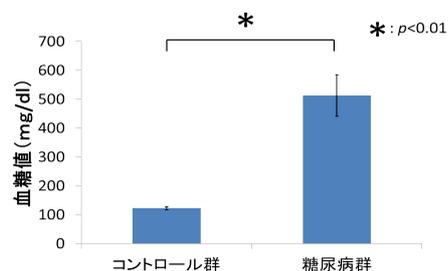
オッセオインテグレーションモデルにおいて、オッセオインテグレーション獲得後のBP製剤の投与は、骨吸収の抑制とともに、インプラントの骨結合の強度を増加させることが明らかとなった。

また、本研究で作製したインプラントオッセオインテグレーションモデルは、オッセオインテグレーション獲得後の生体の変化やインプラント周囲の変化を観察することが可能であった。

#### 糖尿病誘発によるインプラント体周囲骨の変化の解析

##### 糖尿病の誘発

オッセオインテグレーションモデルにおいて、オッセオインテグレーション獲得後でのストレプトゾトシンの投与により、コントロールと比較して血糖値に有意な差を認めた。



除去トルクおよび骨代謝マーカー  
オッセオインテグレーションモデルにおいて、オッセオインテグレーション獲得後に糖尿病を誘発させた群では、コントロールと比較して、除去トルクおよび骨代謝マーカーに有意な差は認めなかった。

< 結論 >

本研究の結果、オッセオインテグレーション獲得後の糖尿病の発症は、短期的にはインプラントの周囲骨やインプラントの骨結合強度に有意な影響は認められなかった。

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 3 件)

2012年 5月26日

日本補綴歯科学会学術大会

香川良介，石田健，和田誠大，松田謙一，池邊一典，前田芳信

「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」  
デンツプライ賞受賞

2012年 6月21日

International Association for Dental Research

Kagawa R，Ishida K，Wada M，Matsuda K，Ikebe K，Maeda Y.

「Study of bone metabolism on process of osseointegration」

2012年 11月2日

Asian Academy of osseointegration

Kagawa R，Wada M，Ikebe K，Yang TC，Maeda Y.

「Study of bone metabolism related to implant using implant osseointegration model」

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
出願年月日：  
国内外の別：

取得状況(計 0 件)

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
取得年月日：  
国内外の別：

〔その他〕  
ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

香川 良介 (KAGAWA RYOSUKE)

大阪大学・歯学部附属病院・医員

研究者番号：40448147