

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 11 月 14 日現在

機関番号：32202

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2012～2015

課題番号：24792132

研究課題名(和文)BP系薬剤のインプラントへの影響 - ウサギ骨粗鬆症モデルの組織学的研究 -

研究課題名(英文)The influence of the implant of bisphosphonate - rabbit osteoporosis model histological study -

研究代表者

作山 葵(sakuyama, aoi)

自治医科大学・医学部・臨床助教

研究者番号：10543340

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,600,000円

研究成果の概要(和文)：高齢化が進行し骨粗鬆症の患者数が増加しており、ビスフォスフォネート系薬剤(以下BP薬)の服用による顎骨壊死が多く報告されている。BP薬がインプラントへおよぼす影響をインプラント周囲骨形成の観点から研究を行った。インプラントと骨接触率は、下肢においてBP薬投与の有無により顕著に有意差があった。下肢と顎骨では、インプラント周囲への新生骨形成が異なるため新生骨形成を解明するには顎骨を観察する必要がある。またBP薬を投与していない時に、活発な骨形成が認められた。BP薬は、インプラントが骨結合した後もインプラント周囲骨へ影響をおよぼすため定期検診が重要である。

研究成果の概要(英文)：The number of patients of osteoporosis progresses aging is increasing, has been jawbone necrosis are many reports by taking bisphosphonate (less than BP). BP was carried out to study the effects on the implant from the point of view of the bone formation peri-implant. In the lower limbs and jaw bone, new bone formation on the peri-implant it is different. To clarify the new bone formation, it is necessary to observe the jawbone. In addition, when not being administered a BP agent, active bone formation was observed. After the implant was combined with a bone, as for the BP, a periodic medical examination is important to the implant to have an influence.

研究分野：インプラント

キーワード：bisphosphonate BRONJ MRONJ animal osteoporosis

1. 研究開始当初の背景

近年、ビスフォスフォネート薬剤投与されている患者人数は急速に増加しているが、それに伴いビスフォスフォネート薬剤の長期投与患者に発生する顎骨壊死の発生報告がされている。BRONJは外科処置により誘発される例が多く難治性であり、発生後のQOLの低下が大きな問題となっている。その一方で、BRONJのリスク回避のために抜歯、インプラント等を含む外科的処置が選択できない場合や患者のQOLが著しく低下する。また、インプラント埋入後にビスフォスフォネート薬剤の投与を開始した場合のリスクも明らかではない。患者のQOL向上のためにも、インプラント患者に対するビスフォスフォネート薬剤のリスクの解明が必要不可欠である。

2. 研究の目的

ウサギ骨粗鬆症モデルの確立とインプラント治療前と治療後に服用されたビスフォスフォネート系薬剤のが、インプラントへどのような影響を与えるのか組織学的に比較検討する。また、長期にわたりビスフォスフォネート系薬剤を服用していた場合、インプラントの外科的侵襲を加えたときのまた、ビスフォスフォネート薬剤の投与量・投与方法・投与期間の変化により下顎骨と大腿骨での骨髄炎や骨壊死の罹患率の違いを観察する。また、インプラントへの予後を放射線学的・組織学的に比較検討する。最終的には Bisphosphonate-related Osteonecrosis of the jaw (BRONJ) モデル動物を確立し、人為的に誘発したインプラント周囲炎の進行を組織学的に比較検討することを目的とした。

3. 研究の方法

実験動物は、日本白色種ウサギ 20羽 (3.0 kg:メス) に 実験群にはゾレドロン酸水和物を投与し コントロール群には何も投与しないものとした。インプラントは、直径3.3×8mm (straumann SP 3.3 NN) を使用した。埋入部位は、左側下顎骨・左側脛骨 各1本、合計2本の埋入を行った。使用薬剤は、ゾレドロン酸水和物 (ゾメタ®) を 0.1mg/kg 静脈内投与した。

ウサギの下顎左側臼歯の抜歯施行後、抜歯窩の骨治癒を1カ月の治癒期間を待ったのちに、左下顎骨と左脛骨の合計2か所にインプラント埋入を施行した。左側下顎骨にインプ

ラント埋入には、必要最小限の切開・剥離を加えたのちに埋入窩を形成しインプラント埋入し、左側脛骨に切開・剥離後、インプラント窩を形成し埋入。上顎臼歯と咬合しないように、上顎臼歯部の削合を埋入時とビスフォスフォネート薬剤の静脈内投与時 (コントロール群は同時期) に行った。埋入したインプラントのインテグレーションが得られたのちに実験群には後耳介静脈よりビスフォスフォネート薬剤 (ゾレドロン酸水和物 0.1mg/kg) を静脈内投与した。0週・4週・8週で屠殺しホルマリンにて固定をおこなった。下顎骨・脛骨でのインプラント周囲骨形成の相違とビスフォスフォネート薬剤の投与の有無でインプラント周囲骨の形成の相違をマイクロCT撮影し放射線学的に骨の観察をおこなった。マイクロCT撮影後、60%・70%・80%・90%・100%のアルコールにて脱水を行いレジン包埋後にトルイジンブルー染色しインプラント体周囲の骨形成を組織学的に比較検討した。ビスフォスフォネート薬剤を投与しているため外科的侵襲を加えたあとの骨髄炎や骨壊死についても観察をおこなった。

また、実際に現段階において臨床的にもどのように・どのくらいのわりあい影響を受けているのか後ろ向き研究をおこない調査した。そして症例についても検討をおこなった。

4. 研究成果

日本白色種ウサギを用いてインプラント治療後に投与したビスフォスフォネート系薬剤がインプラント周囲骨へ与える影響を放射線学的・組織学的に比較検討すること、また、ビスフォスフォネート薬剤の投与量・投与方法・投与期間の変化によりすることができた。

インプラント/骨接触率

脛骨へ埋入したインプラントのインプラント/骨接触率は、実験群においてコントロール群と比較して顕著に少なく有意差があった (n-Whitney U 検定: P=0.046)。

下顎骨にインプラント埋入した実験群とコントロール群ではインプラント/骨接触率には有意差は認められなかった (Whitney U 検定: P=0.295)。

組織学的検討

．脛骨組織像において、実験群・コントロール群ともにインプラント頸部や先端部での新生骨形成が多く、インプラント中央部の骨形成量が少量しか認められなかった．インプラント頸部や先端部の骨形成は、脛骨の皮質骨に由来しており海綿骨付近は、元来の骨が疎であるため中央付近には骨形成がなされにくいものと考えた．

．下顎骨組織像において、実験群・コントロール群ともにインプラント表面より全体的に新生骨形成が観察された．インプラント周囲の骨形成は、ビスフォスフォネート薬剤を投与していない時の方が活発な形成が認められた．

．脛骨と下顎の違いについて、実験群・コントロール群ともに脛骨と下顎骨では新生骨形成の様相や部位が異なった．デンタルインプラントとしての骨形成を解明するためには下顎骨での観察に重点を置く必要がある．

インプラントと骨の間にオッセオインテグレーションが成立した後であってもビスフォスフォネート系薬剤はインプラント周囲骨へ影響を及ぼすことが認められた．このことから、オッセオインテグレーションしたインプラントにおいても経過を注意深く観察する必要があると考ええる．

<今後の実験>

現在、通常行われている実験ではラットの頭蓋やウサギの脛骨を用いるケースが多いが、今回の実験では脛骨と下顎骨の両者を比較することにより新生骨の形成に相違があることが認められた．

ビスフォスフォネート系薬剤の顎骨への影響を検討するためには、顎骨における観察が必要であることが示唆された．

<臨床的検討>

ビスフォスフォネート系薬剤の顎骨への影響は、静脈内投与によるだけでなく経口投与によっても生じている．また、インプラント治療後に安定していた症例においてもインプラント周囲炎を原因として顎骨壊死を発症する可能性がある．今後のインプラント普及と高齢化社会における骨粗鬆症患者の上昇に伴うビスフォスフォネート系薬剤の服用患者の増加がみこまれるため、インプラント周囲炎等の感染を契機とした顎骨壊死が増加することが考えられる．したがって、ビスフォスフォネート系薬剤服用患者にお

いては経過観察時も十分なコントロールが必要である．

今回の実験において、医科歯科内で動物舎の改装工事がおこなわれたため、実験できない期間が長期あり（他大学の動物舎を利用させていただいたが、それでも使用できるまでの手続きにかなりの時間を要した．）実験できない期間があり目標まで達成することができなかった．今回、実験を行うことができたのは、静脈内投与についてのみであり経口投与やウサギ骨粗鬆症モデルについても検討していき研究を続けていきたいと考えている．

また、臨床的にもビスフォスフォネート系薬剤の影響を調査していきたいと思う．

今後、さらに高齢社会は進行しており、ビスフォスフォネート系薬剤の影響は増加するものと考えられる．今後も、ビスフォスフォネート系薬剤について、またビスフォスフォネート系薬剤よりも顎骨壊死を生じていると言われているデノスマブについて研究をおこなっていきたいと考えている．少なくとも顎骨壊死が軽減することができたらと思う．

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)

1. インプラント治療後に顎骨壊死を起こした3症例；日本口腔インプラント学会総会 2013.09.13 - 15.福岡．

2. 当院におけるBP薬服用患者へのインプラント治療の検討；日本口腔インプラント学会総会 2014.09.12 - 14.東京．

3. ビスフォスフォネート薬剤のインプラント骨結合への影響；日本顎顔面インプラント学会．2015.11.28-29.横須賀．

〔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

作山 葵 (SAKUYAMA, Aoi)
自治医科大学・医学部・臨床助教

研究者番号：10543340

(2) 研究分担者

()

研究者番号：

(3) 連携研究者

()

研究者番号：