

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 16 日現在

機関番号：15401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25462998

研究課題名(和文) 無歯顎者に应用する単独インプラント支持オーバーデンチャーの治療指針の作成

研究課題名(英文) Clinical procedure of single standing implant for edentulous patient

研究代表者

是竹 克紀 (Koretake, Katsunori)

広島大学・医歯薬保健学研究院(歯)・助教

研究者番号：50346508

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,900,000円

研究成果の概要(和文)：近年では種々の表面性状を持った多数のインプラントシステムが、早期のオッセオインテグレーション獲得のために用いられている。そこで、異なる表面性状をもつインプラントを固定した場合の骨の反応を明らかにすることで際遠心に埋入したインプラントの潜在リスクを明らかにした。また、インプラントの歯冠歯根比の増大したインプラントの周囲歯肉を健康に保つことで保存可能であることを示した。

研究成果の概要(英文)：Recently, various types of implants with different surface properties have been rapidly developed with the aim of achieving early osseointegration. The objective of this study was to investigate how the connection of superstructures to implants with different surface properties affects the surrounding bone, and we show the results suggest the when implants with different surface properties are connected, machined implants at the most distal sites can be a potential risk factor for implant-bone binding. Increased C/I ratio may not be a risk factor for implant failure under peri-implant mucosa is kept healthy.

研究分野：歯科補綴学

キーワード：インプラント

## 1. 研究開始当初の背景

オッセオインテグレートドインプラントは30年前に初めてBrånemarkにより臨床応用され、現在では患者治療の1オプションとして用いられている。Brånemarkらの初期のプロトコルではオトガイ孔間にインプラントをバイコルチカルに複数本埋入した後上部構造で連結、上部構造の高径より長いインプラントを用いることでインプラント周囲のオッセオインテグレーションの長期維持を目指した。オッセオインテグレーションは骨とインプラント間に軟組織の介在なしに接触することと定義され、インプラントの長期成功に必要な条件であり、これは1998年のトロント会議で示されたインプラントの成功の基準の4項目。インプラントは、患者と歯科医の両者が満足する、機能的ならびに審美的な上部構造を支持している。インプラントに痛み、不快感、知覚の変化、感染の兆候などが無い。臨床的に診査するとき、個々の連結されていないインプラントは動揺しない。機能下1年以降の経年的なインプラント周囲の垂直的骨吸収は、0.2 mm以下を満たすものとされている。しかしながら、近年、長期経過したインプラントの中にはオッセオインテグレーションを維持しているものの2 mm以上の辺縁骨吸収を示すものも多く報告されつつある。Rasperiniらは、120名の健常者と歯周病患者のインプラントの生存率および辺縁骨吸収量を比較するため、10年間の追跡研究を行い、歯周病患者の辺縁骨吸収量は $2.28 \pm 0.72$  mmであったと報告した。また、Hardtらは50名の健常者と歯周病患者の機械研磨インプラントの生存率および辺縁骨吸収量を比較するため、5年間の追跡研究を行った結果、歯周病患者64%、健常者24%に2 mm以上の辺縁骨吸収量が生じていたと報告した。さらにSannaらは30名の患者の喫煙者と非喫煙者のインプラントの辺縁骨吸収量を比較するため、最長5年の追跡研究を行った結果、喫煙者の辺縁骨吸収量は $2.6 \pm 1.6$  mmであったと報告している。一方で、現在ではショートインプラントに代表されるBrånemarkらの初期のプロトコルから逸脱したインプラント長より大きな高径の上部構造も用いられはじめており、これらのショートインプラントのクラウン頂点からクラウンインプラント接合部までとクラウンインプラント接合部からインプラント底部までの比であるクラウンインプラント比(C/I比)が2以上で良好な臨床成果が報告されはじめている。Tawilらは、109名の患者を対象として262本の長さ10 mmの機械研磨ショートインプラント(Brånemark System)の平均観察期間53ヵ月の予後と比較した結果、C/I比と辺縁骨吸収に相関はないと報告している。また、平均観察期間2.3年の294本のインプラントでは、0.5-3のC/I比のインプラントはそれぞれ

高い生存率(98.2%)を示したとSchulteらは報告している。さらに、Blanesらは、患者83名に埋入した192本のインプラントのC/I比が2以上のインプラントの生存率および辺縁骨吸収量を明らかにするため、6年間の追跡研究を行った結果、C/I比2以上のインプラントの累積生存率は94.1%であり、C/I比2以下のインプラントと辺縁骨吸収量にも有意な差はなかったと報告した。しかしながら、近年ではC/I比はクラウン頂点からクラウンインプラント接合部とクラウンインプラント接合部からインプラント底部までの比である解剖学的C/I比と、骨吸収を伴うインプラントで評価すべきクラウンの頂点から骨・インプラント界面最上部と骨・インプラント界面最上部からインプラント底部までの比である臨床的C/I比の2つに分けて臨床結果を考察するべきであると考えられはじめている。すなわち、骨吸収を伴わないインプラントの咬合圧に対する力学的支点是クラウンインプラント接合部であるのに対し、高度の骨吸収を引き起こしたインプラントでは力学的支点が骨・インプラント界面最上部になるため、辺縁骨吸収を伴うインプラントの生体力学的性質は、臨床的C/I比を用いて評価すべきである。しかしながら、C/I比と辺縁骨吸収に関しての見解はこれまで多く報告されているものの、その報告の大半はショートインプラントの解剖学的C/I比に関するものであり、臨床的C/I比に基づいたインプラント治療の長期予後は明らかではない。また、インプラントの初期のプロトコルでは数本の機械研磨インプラントを上部構造で固定し用いられて来た。しかしながら最近ではオッセオインテグレーションの早期獲得のため、種々の表面性状を持つインプラントが開発されてきた。これにより機械研磨のインプラントと表面性状を改変したインプラントの連結、また、これによりインプラント周囲骨吸収が生じ抜去すべきかどうか迷うインプラントも散見されるようになってきた。そこで単独植立インプラントに注目し、連結したインプラントとその予後を評価することで単独インプラント支持オーバーデンチャーの基礎的研究を行うこととした。

## 2. 研究の目的

無歯顎患者への単独インプラント支持オーバーデンチャーの治療指針の作成を目指し、臨床的クラウンインプラント比の増加がインプラント周囲骨に及ぼす影響を明らかにし、続いてシステムの異なるインプラントを連結した場合のリスクを明らかにすることで単独インプラント支持の有用部位を明らかにする。

## 3. 研究の方法

実験1.骨レベルの低下したインプラント周

## 囲のオッセオインテグレーションの評価

### 1. 材料

インプラントは、陽極酸化処理チタン製インプラント (Brånemark TiUnite® Mark III, 直径: 3.75 mm, 長さ: 7 mm, ノーベルバイオケアジャパン株式会社, 東京) を選択した。実験動物には、本研究開始1カ月前より個別のケージ内で飼育し、環境に十分順応させた雄性ニュージーランドホワイトラビット 5羽 (3.0-3.5kg) を用いた。

### 2. 実験プロトコル

動物の両側大腿骨に形成用バー (ノーベルバイオケアジャパン株式会社, 東京) を用いて埋入窩を形成した後、各インプラントが平行となるよう動物毎に製作したサージカルガイドを用いてインプラントを片側3本ずつ計6本をそれぞれの近遠心的な位置関係の割合が均等になるよう計画的に4スレッド, 2スレッドおよび1スレッドを露出させた状態で埋入を終了することで、それぞれ High, Mid および Low と定義し、インプラント周囲の骨レベルの低下を再現した。インプラントの埋入は Brånemark システムの埋入プロトコルに従って行った。すなわち、埋入窩の形成は外部からの注水可能な歯科用マイクロモーターにて滅菌生理食塩水を注水しながら毎分 800 回転以下の回転数で間断的に行い、さらにその操作中はシリンジにて十分な生理食塩水を外部から注水して骨窩の冷却に努めた。インプラント埋入時点をベースライン (0 週) に設定し、インプラント埋入から 8 週後、動物に血液凝固阻止薬 (5000 単位のノボ・ヘパリン注 1000, 日本ヘキスト・マリオン・ルセル株式会社, 東京) およびペントバルピタルナトリウムを静脈内注射し、次いで総頸動脈から 10% 中性緩衝ホルマリンを注入して灌流固定を行った。その後、大腿骨を一塊として摘出、インプラントを含む骨ブロックを得た。

### 3. 観察方法

(1) インプラント安定度測定 (Implant Stability Quotient: ISQ)

インプラント埋入の 0 週および 8 週後のインプラント安定度を測定するため、共鳴振動周波数分析装置 (Osstell®, Osstell AB, Göteborg) を用いて、ISQ 値を異なる 2 方向から各 3 回ずつ計 6 回測定し、その平均値を求めた。

### (2) 除去トルク値測定

インプラントの除去トルク値を測定するため、インプラント体を含む骨ブロックを固定後、デジタルトルクゲージ (BTGE100CN®, 株式会社東日製作所, 東京) の先端に接続したインプラントドライバーをインプラント体に嵌合させ逆回転力を負荷することでインプラントを除去した際の最大回転力を除去トルク値として計測した。

これらの値は一元配置分散分析を用いて、有意水準を 5% 以下に設定して統計学的に解

析した。

実験 2. 生理的荷重が骨レベルの低下したインプラントの周囲骨に与える影響の検討

### 1. 材料

インプラントは、実験 1 と同様に陽極酸化処理チタン製インプラント (Brånemark TiUnite® Mark III, 直径: 3.75 mm, 長さ: 7 mm, ノーベルバイオケアジャパン株式会社, 東京) を選択した。実験動物には、本研究開始1カ月前より個別のケージ内で飼育し、環境に十分順応させた雄性ビーグルラブラドルハイブリッド成犬 5 頭 (2 歳齢) を用いた。

### 2. 実験プロトコル

動物の両側下顎小臼歯部 (P1, P2, P3, P4) を抜歯し、無歯顎部を準備した。抜歯から 12 週の治癒期間を経て、インプラントを埋入した。まず、下顎無歯顎部の肉肉類移行部に近遠心的な切開を加えて粘膜骨膜弁を剥離、骨面を露出した。その後、全ての埋入部で頬舌側の骨レベルが同じになるよう骨整形を行った。その後すぐに、臨床的 C/I 比を再現するため、異なる骨吸収量を想定した 3 種類の深さの骨欠損 (High: 4 mm; Mid: 3.25 mm; Low: 2 mm) をそれぞれの動物に対してラウンドバー、骨ノミ、マレットおよび骨ヤスリを用いてそれぞれの近遠心的な位置関係の割合が均等になるよう計画的に付与した。それぞれのインプラント埋入位置を決定した後、各インプラントが平行となり、骨欠損付与前の骨縁上部とインプラント頸部が一致するように動物毎に製作したサージカルガイドを用いて片側に 3 本ずつ Brånemark システムの埋入プロトコルに従って埋入した。その後、カバースクリューを装着して粘膜骨膜弁を縫合した。インプラント埋入時点をベースラインに設定し (0 週)、10 週後に、すべてのインプラントに 2 次手術を行い、ヒーリングアバットメントを装着した。さらにその 1 週後、それぞれのインプラントに印象用コーピングを独立させた状態で装着し、印象採得を行った。印象採得は、印象用コーピングのガイドピンに適合するように作製したオーブントレーを用いてピックアップ印象を行った。印象開始 6 分後、ガイドピンを抜き、印象を口腔内から撤去した。インプラント印象と同時に、下顎のインプラントの上部構造と点状に咬合接触するよう咬合面を平面状とした上顎の補綴物を製作するため、対合する上顎小臼歯 4 本を支台歯形成し、アルジネート印象材による単純印象を行った。技工操作は標準的なプロトコルで行った。すなわち、得られた印象のインプレッションコーピングにインプラントアナログを接合させ、低膨張型 (0.09%) タイプ 超硬石膏 (Silky-Rock®, Whip Mix, Louisville) を真空練和後、印象へ注入して作業用模型を製作した。すべての上部構造は生理的荷重

をインプラントに加えるため、咬合器を用いて、残存歯の咬合関係を参考に金銀パラジウム合金（キャストウエル M. C., GC, 東京）で製作した。

インプラント埋入から 12 週後に、下顎の 3 本のインプラントのそれぞれに高さ 7 mm の上部構造をスクリューにて固定した。このことにより、骨欠損 4 mm, 3.25 mm, 2 mm の部位に埋入されたインプラントの C/I 比は 4:1 (High C/I), 3:1 (Mid C/I), 2:1 (Low C/I) となった。次いで同日に、上顎の対合歯には、咬合器上で上部構造と均等に咬合接触するよう製作した補綴物を装着し、動物の残存歯の咬合接触状態を参考にしてすべてのインプラントの咬合接触が均一となるように咬合調整を行うことで、インプラントには生理的荷重を付与した。24 週での骨添加を標識するため、上部構造装着時 (12 週) に、蛍光色素 (カルセイングリーン, Sigma Chemical, St. Louis) 25 mg/kg を静脈内に注射した。

動物には上部構造装着後から固形食を与え、残存歯の歯肉およびインプラント周囲粘膜を清掃するため、0.05% のクロールヘキシジン (Concool Gel®, WellTech, Tokyo) に浸漬した歯ブラシでブラッシングを週に 5 回行った。

インプラント埋入から 24 週後 (24 週), 動物に血液凝固阻止薬 (5000 単位のノボ・ヘパリン注 1000, 日本ヘキスト・マリオン・ルセル株式会社, 東京) およびペントバルピタールナトリウムを静脈内注射し、次いで総頸動脈から 10% 中性緩衝ホルマリンを注入して灌流固定を行った。その後、下顎骨を一塊として摘出、正中にて切断してインプラントを含む骨ブロックを得た。同ブロックを 10% 中性緩衝ホルマリンに 48 時間浸漬、その後アルコール系列にて脱水、レジンを包埋を行った。得られたレジブロックを硬組織薄切機 (硬組織用カッティングマシン BS-5000, Exakt Apparatebau, Hamburg) を用いて各インプラント中央部からインプラント長軸に対して近遠心方向に半切し、各ブロック表面から順に薄切して約 200  $\mu\text{m}$  厚の切片を得た。これらの切片を超精密硬組織研磨機 (マイクログラインディングマシーン, MG-4000, Exakt Apparatebau, Hamburg) を用いて約 70  $\mu\text{m}$  厚に研磨し、非脱灰研磨標本とした。次いで、落射照明装置が組み込まれた蛍光顕微鏡 (BZ 9000, KEYENCE 株式会社, 東京) を用いて骨添加を蛍光観察し、その後、同標本に Villanueva 染色を施し、光学顕微鏡 (BZ 9000, KEYENCE 株式会社, 東京) を用いて組織学的観察を行った。

### 3. 観察方法

(1) インプラント安定度測定 (Implant Stability Quotient: ISQ)

インプラント埋入から 0, 12 および 24 週後のインプラント安定度を測定するため、共鳴振動周波数分析装置 (Osstell®; OsstellAB,

Göteborg) を用いて、ISQ 値を唇側および近心側の 2 方向から各 3 回ずつ計 6 回測定し、その平均値を求めた。

(2) X 線学的観察

インプラント埋入後 0, 12 および 24 週の各時期にインプラント周囲粘膜を臨床的に観察するとともに、インプラントを含む周囲骨の規格 X 線撮影を行った。この規格撮影は、デンタル撮影用インジケータ (撮影用インジケータ 型, 株式会社阪神技術研究所, 兵庫) を各動物に調整した撮影ジグを用い、照射方向と時間を毎回一定にして行った。インプラント周囲の辺縁骨吸収量はデンタルエックス線写真をイメージスキャナー (GT 9800, EPSON, 長野) で取り込み、画像解析ソフトを用いて、以下の項目を計測した。

クラウンインプラント接合部から底部までの距離

クラウンインプラント接合部から既存骨とインプラントが接触している最上部までの距離

インプラント周囲の辺縁骨吸収量は得られた  $\text{mm}$  の比率をインプラント実測長に乗じることで算出した。なお、埋入時の影響を排除するため、荷重後 (12 週) からの変化量を算出した。

(3) 組織学的観察

得られた標本の蛍光観察および Villanueva 染色による光顕的観察後、これらの蛍光色素染色標本と組織標本を顕微鏡デジタルカメラ (BZ-9000, KEYENCE 株式会社, 東京) にてパーソナルコンピュータ (Dimension 5150C, Dell, Texas) に取り込み、インプラント周囲組織の炎症性反応を既存骨とインプラントが接触している最上部の骨破壊像を観察することにより評価した。組織形態計測における蛍光ラベルされた骨の割合は、画像解析ソフトを用いてインプラントの近遠心において測定領域を最上部のスレッドの基部からインプラント底部までのスレッドと各スレッドの頂点を結んだ隣接領域とスレッド先端から側方 1 mm の側方領域と設定して評価した。各領域において、蛍光色素染色標本からは 2 値化して蛍光ラベルされた骨面積を、組織標本からは骨面積をそれぞれ算出し、後者に対する前者の割合を蛍光ラベルされた骨の割合とすることで、骨添加の定量的評価とした。これらの値を、一元配置分散分析を用いて、有意水準を 5% 以下に設定して統計学的に解析した。

## 4. 研究成果

### 実験 1

すべての動物は観察期間を通じて体重の減少はなく、全身的に良好な状態が維持されていた。また、すべてのインプラントにおいて動揺や脱落はみられなかった。

(1) ISQ 値

埋入時の ISQ 値は、High, Mid, Low 各グルー

プの順に, 55.40 ± 4.12, 54.37 ± 2.80, 57.75 ± 7.86, 埋入から 8 週後の ISQ 値は 68.50 ± 0.77, 78.33 ± 9.07, 74.18 ± 4.06 であり, 全てのインプラントで埋入から 8 週後の ISQ 値は埋入時と比較し, 有意に高い値を示したが, グループ間に有意な差はみられなかった。

#### (2) 除去トルク値

除去トルク値は, High, Mid, Low 各グループの順に 71.68 ± 16.98, 97.07 ± 35.41, 60.93 ± 5.38 (Ncm) であり, グループ間に有意な差はみられなかった。

### 実験 2

すべての動物は観察期間を通じて体重の減少はなく, 全身的に良好な状態が維持されていた。また, すべてのインプラントにおいて動揺や脱落はみられず, スクリューの緩みなどの補綴学的合併症も起きなかった。インプラント周囲粘膜の炎症性所見は観察期間を通じて肉眼的および組織学的観察ではみられなかった。

#### (1) ISQ 値

High C/I グループの平均 ISQ 値は 0, 12, 24 週の順に 59.63 ± 5.88, 59.75 ± 6.60, 63.00 ± 3.49, Mid C/I グループの平均 ISQ 値は 64.63 ± 4.82, 64.88 ± 4.73, 66.00 ± 5.71, Low C/I グループの平均 ISQ 値は 62.50 ± 2.51, 63.00 ± 2.60, 63.75 ± 1.56 であった。すべてのグループで ISQ 値は安定しており, 各グループ間に有意な差はみられなかった。

#### (2) X 線学的観察

インプラント辺縁骨吸収量は High C/I, Mid C/I, Low C/I の各グループの順に 0.19 ± 0.99, 0.15 ± 0.33, 0.11 ± 0.53 mm であった。3 グループのインプラント辺縁骨吸収量は 0.11 mm から 0.19 mm であり, 3 グループ間に有意な差はみられなかった。

#### (3) 組織学的所見

High C/I, Mid C/I, Low C/I 各グループのすべてのインプラントは, インプラントと骨の間に軟組織の介在なしに直接骨と接触していた。弱い炎症性所見が歯肉溝上皮に局限して観察された。しかしながら, 炎症性変化により引き起こされた骨破壊は観察されず, 各グループ間で炎症性反応の違いは観察されなかった。High C/I グループのインプラント周囲骨では Mid C/I および Low C/I グループよりも蛍光ラベルされた骨が多く観察された。隣接領域の蛍光ラベルされた骨の割合は High C/I, Mid C/I, Low C/I の各グループの順に 13.00 ± 0.80, 9.20 ± 2.90, 4.95 ± 1.15 (%) であり, High C/I グループは Low C/I グループと比較して有意に高い値を示した ( $p < 0.05$ )。側方領域の蛍光ラベルされた骨の割合については, High C/I, Mid C/I, Low C/I の各グループの順に 24.15 ± 5.55, 17.15 ± 10.25, 15.50 ± 1.50 (%) であり, High C/I グループは Mid C/I

および Low C/I グループと比較して有意に高い値を示した ( $p < 0.05$ )。

以上の結果から, 良好な健康状態を維持したインプラント周囲組織下において, 臨床的 C/I 比の増加が周囲骨に及ぼす影響を明らかにすることを目的として, まず, 骨レベルの低下したインプラント周囲のオッセオインテグレーションの評価を行い, 次いで生理的荷重が骨レベルの低下したインプラントの周囲骨に与える影響を検討し, 以下の知見を得た。

1. 雄性ニュージーランドホワイトラビット 5 羽の両側大腿骨にインプラントを 4 スレッド (High), 2 スレッド (Mid) および 1 スレッド (Low) を露出させた状態で埋入を終了することで, インプラント周囲の骨レベルの低下を再現したそれぞれのインプラントに対して, インプラント埋入時および埋入から 8 週後のインプラント安定度 (ISQ 値) および埋入から 8 週後の除去トルク値を比較, 検討した。埋入 8 週後の ISQ 値は埋入時と比較し, 全てのグループで有意に高い値を示し, ISQ 値と除去トルク値はグループ間に有意な差はみられなかったことから, 骨から露出した状態で埋入を終えたインプラントであってもオッセオインテグレーションを獲得し, そのオッセオインテグレーションは埋入深度の影響を受けないことが明らかとなった。

2. 雄性ビーグルラブラドルハイブリッド成犬 5 頭の下顎無歯顎部に異なる 3 種類の骨欠損を再現 (High C/I, 4 mm; Mid C/I, 3.25 mm; Low C/I, 2 mm) して, それぞれのインプラントに対してインプラント埋入後から 0, 12 および 24 週のインプラント安定度の測定および X 線学的観察を行い, さらには 24 週での組織形態計測学的観察を行うことで臨床的, 組織学的な立場から検討した。臨床的評価である ISQ 値は 3 グループとも安定し, 3 グループ間に有意な差はなく, インプラント辺縁骨吸収量も 0.11 mm から 0.19 mm であり, 3 グループ間に有意な差はみられなかった。また, 組織学的観察により High C/I グループのインプラント周囲骨では Mid C/I および Low C/I グループよりも蛍光ラベルされた骨が多く観察された。

これらの知見は, インプラント周囲骨への応力が増加する High C/I グループでは高い骨添加が維持されていたという組織学的所見により裏付けられた。これにより単独インプラント支持のオーバーデンチャーに対する基礎的知見が得られ, 今後の更なる研究により日本国民および世界中のインプラント患者に対しての利益に繋がると考える。

### 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 2件)

Koretake K, Oue H, Okada S, Takeda Y, Doi K, Akagawa Y, Tsuga K. J Funct Biometer. 査読あり. 2015 Jul 24;6(3):623-33. Doi:10.3990/jfb6030623. The effect of superstructures connected to implants with different surface properties on the surrounding bone.

Okada S, Koretake K, Miyamoto Y, Oue H, Akagawa Y. PLoS One. 査読あり. 2013 May 30;8(5):e63992. Doi:10.1371/journal.pone.0063992. Increased crown-to-implant ration may not be a risk factor for dental implant failure under appropriate plaque control.

〔学会発表〕(計 0件)

〔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

是竹 克紀 (Koretake, Katsunori)  
広島大学・医歯薬保健学研究院(歯)・助教  
研究者番号：50346508

### (2) 研究分担者

森田 晃司 (Morita, Koji)  
広島大学・大学病院・助教  
研究者番号：30555149

宮本 泰成 (Miyamoto, Yasunari)  
広島大学・医歯薬保健学研究院(歯)・助教  
研究者番号：00555146(H25年のみ)

(3) 連携研究者

( )

研究者番号：