

平成 30 年 6 月 20 日現在

機関番号：32645

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2017

課題番号：26462975

研究課題名(和文)インプラント周囲炎に対する骨疲労の影響の解明

研究課題名(英文)Elucidation of the effects of bone fatigue by the implantitis

研究代表者

松尾 朗(MATSUO, AKIRA)

東京医科大学・医学部・教授

研究者番号：70229417

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：本研究は、「骨強度」を規定する骨密度、骨微細構造、コラーゲン構成のうち、コラーゲン架橋がインプラント周囲炎に与える可能性を検討し、骨密度、骨微細構造との関連を評価した。その結果、インプラント周囲炎では、全身および局所のコラーゲン架橋に異常が見られ、骨構造からは、骨梁連結性がほとんど認められないなどの特徴が認められ、インプラント周囲炎に対するコラーゲン架橋の関連が示唆された。

研究成果の概要(英文)：Bone strength was prescribed by microstructures, collagen cross-linking, and bone mineral density. In the presenting study, we evaluated the of the changes of the collagen cross-linking by the implantitis. In conclusion, systemic and local abnormality of the collagen cross-linking and luck of the trabecular connectivity were recognized in a implantitis case. It was suspected that collagen cross-linking effect to the cause of the implantitis.

研究分野：口腔外科学

キーワード：インプラント周囲炎 骨疲労 コラーゲン架橋 骨微細構造

## 1. 研究開始当初の背景

近年、インプラント治療は急速に発展し高い成功率が得られるようになった半面、そのトラブルは社会問題化し、より安全なインプラント治療が求められている。インプラント周囲炎は最近のインプラント研究における最大のトピックの一つで、インプラント周囲の骨吸収がポケット内の細菌による炎症以外の独立した要因で進行する可能性が示唆されるようになり、骨の質的な観点からは、手指の感触や CT 値による骨質の評価などが行われてきたが、そのメカニズムは未だ解明されていない。

一方、医科領域では骨粗鬆症などに対し、古くから「骨疲労」と呼ばれる骨自身に生じる経年劣化により骨の強度が低下する現象が提唱されてきた。最近では、マイクロCT等を用いた骨微細構造などの計測法の発展により、「骨強度」を規定する因子を骨密度、骨微細構造、マイクロダメージ、コラーゲン構成の4要素に分類し、中でも、「骨疲労」はマイクロダメージおよびコラーゲン構成により評価し、それらを統合し客観的に骨質を評価する手法が確立されつつある

歯科領域でも最近、顎骨における骨密度や骨微細構造の研究は増加しつつあるが、インプラントは天然歯と異なり歯根膜による緩衝機構が無いいため、埋入後長期にわたる咬合負荷が直接周囲骨に伝達され「骨疲労」が発生する可能性が高いにもかかわらず、「骨疲労」を正面から扱った研究はない。

## 2. 研究の目的

本研究の目的は、「骨強度」を規定する骨密度、骨微細構造、コラーゲン構成のなかで、「骨疲労」への影響が最も大きいと考えられる独立因子であるコラーゲン架橋に注目し、インプラント周囲炎に対するコラーゲン架橋の影響と骨密度、骨微細構造との関連を検討することである。

## 3. 研究の方法

### (1) 予備研究

過去に東京医科大学病院で施行したインプラント埋入症例におけるインプラント周囲炎の発生と骨構造の関連に関し後ろ向きに検討した。

対象症例: 2005 - 2013 年に、東京医科大学病院でインプラント埋入した症例

PCBM 再建群 13 例 (30 本)

骨造成群 28 42

既存骨群 56 例 (127 本)

研究方法:

インプラント成功率; Albrctason 分類し、Kplan-meier 法で統計学的に解析した。

骨構造 CT を撮影し、コンピューターソフトウェアで、皮質骨幅、海面骨 CT 値を測定し、同一症例の変化を計測した。

### (2) 本研究

対象症例: 東京医科大学茨城医療センター歯科口腔外科に通院している患者のうち、以下の4群で、文書および口頭にて本研究の内容を説明し、同意をされた方を対象とした。

インプラント埋入予定患者

インプラント周囲炎患者

顎骨壊死患者

研究方法:

全身・口腔内診査: 年齢, 性別等

血液検査

A) 骨形成マーカー

25 - ジヒドロキシビタミン D3, 骨型アルカリフォスファターゼ (BAP), 低カルボキシル化オステオカルシン (ucOC), オステオカルシン, total P1NP

B) 骨吸収マーカー

血清 NTX (I 型コラーゲン架橋 N - テロペプチド), TRACP5b (酒石酸抵抗性酸フォスファターゼ)

C) コラーゲン架橋

ペントシジン, 総ホモシステイン

D) 脂肪細胞由来蛋白

アディポネクチン, レプチン

画像検査

CT にて皮質骨幅、海面骨 CT 値を測定した。

Misch の分類に従い CT 値を 5 段階に分割し Virtual reality 化し 3D 表示した。

顎骨生検試料の分析

A) マイクロ CT による解析

画像解析ソフトウェアにて 3 次元立体構築をし、微細骨梁構造を観察し、三次元骨形態計測および骨梁構造計測を行った

B) 免疫組織化学にてコラーゲン架橋解析

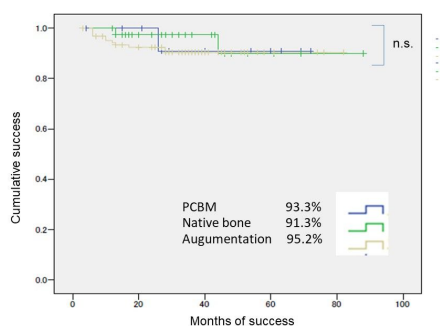
脱灰パラフィン薄切切片を作製し、抗ペントシジン、AGEsモノクローマ抗体を用いて免疫組織化学的解析を行った。

4. 研究成果

(1) 予備研究

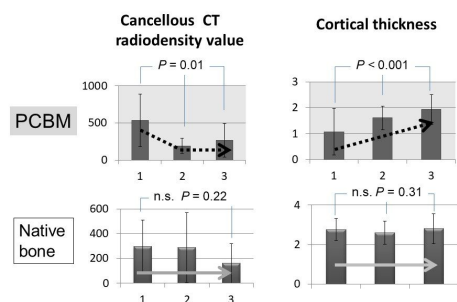
インプラント施行例における累積成功率は、PCBM 再建群 93.3%、既存骨 91.3%、造成群 95.2% で統計学的に有意な差は認められなかった。

Figure 5



インプラント失敗はインプラント周囲炎の発生とほぼ同義と考えられ、全ての群で成功率に差がないにもかかわらず、PCBM 群は皮質骨幅が薄く、海綿骨 CT 値が良好であるなど、骨の構造に多様性があり、それらが骨代謝に基づいた方法で、評価可能であることが示唆された。

Figure 7



(2) 本研究

4 例に関して、骨採取を行い検討した

血液検査

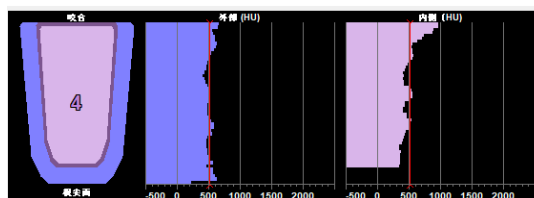
インプラント周囲炎例では、ペントシジンおよびホモシステイン値の上昇が認められた。

Case	1	2	3	4
	control	control	implantitis	ONJ
性別		M	M	F
年齢		65	81	83
Vitamin D3	138 H	61 H	21	46
BAP	16.4	9.2	6.2	25.8
osteocarcin	13.9	7.9 L	7.2 L	16.3
ucOC	3.7	1.8	2.68	3.3
P1NP	63.6	24.5	38.2	40.7
NTX	14.8	12.6	14.4	13.1
TRACP5b	456	398	207	330
pentosidine	18.8	28.7	139 H	29.7
homocystein	11.4	10.8	36.5 H	8.4
adiponectin	4.6	8.5	15.3	16.3
Leptin	18.8	10.5	4.3	11.6

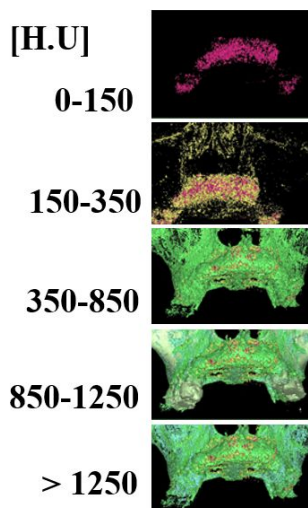
CT による構造解析 (Case 1)

Control の CT: 平均 CT 値 510.9HU

皮質骨厚さ 1.4 mm



CT 値を 5 段階に分割し Virtual reality 表示



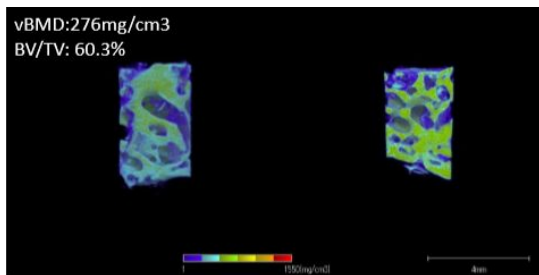
YR 表示により骨脆弱部が容易に視認可能であった。

マイクロ CT による骨微細構造解析

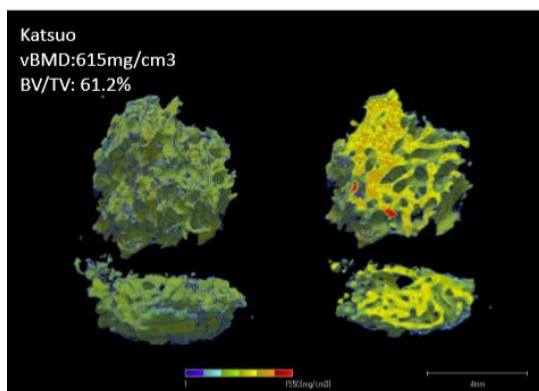
多くの計測項目では差が認められなかったが、インプラント周囲炎では骨梁の連結性(node strut)が全く認められなかった。

Case			1	3
BMD	(BMC/TV)	[mg/cm <sup>3</sup> ]	276	615
	"BS/BV"	[1/mm]	9.7	10.3
	"BV/TV"	[%]	60.1	63
Parallel	"Tb.Th"	[um]	207.2	195
Plate	"Tb.N"	[1/mm]	2.9	3.2
Model	"Tb.Sp"	[um]	137.6	114.6
	"Tb.Spac"	[um]	344.8	309.6
fractal	"D"		2.2	2.2
Euler	"E"		-380	-606
SMI			0.2	8.3
Star	Vm.space	[mm <sup>3</sup> ]	0.2	0.2
	"V* tr"	[mm <sup>3</sup> ]	1	2.4
Node	N.NdNd		1295	0

Case 1



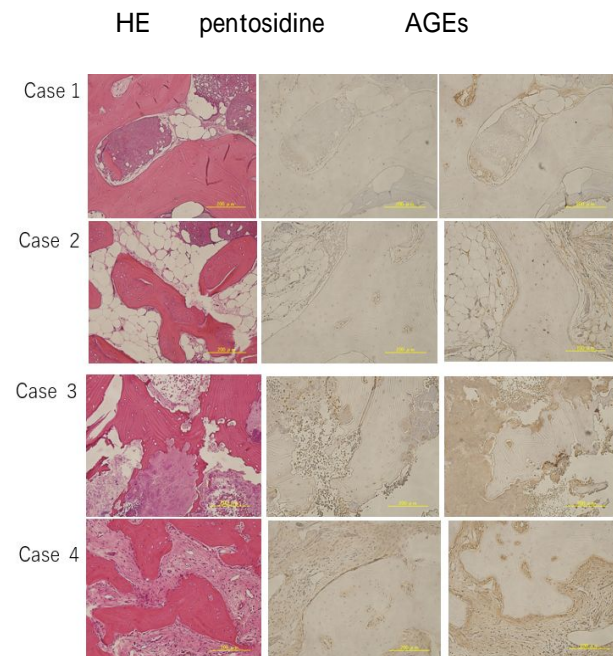
Case 3



免疫染色

コントロールに比べ、インプラント周囲炎およ

び ONJ は、骨裏層細および細胞骨細胞内においてペントシジンおよび AGEs 陽性で、それはインプラント周囲炎で顕著であった。



結論:

コラーゲン架橋の評価方法の確立に時間を要したため、少数の検討となったが、インプラント周囲炎は、全身および局所のコラーゲン架橋に異常が見られ、骨構造からも、骨梁連結性がほとんど認められないなどの特徴が認められ、インプラント周囲炎に対するコラーゲン架橋の関連が示唆された。今後、さらに多数例での検討が数例での検討が望まれる

5. 主な発表論文等

(雑誌論文) (計 0 件)

(学会発表) (計 3 件)

1. Akira Matsuo, Hayato Hamada, Hidenori Ooba, Kaoru Inoue, Tatsuki Yamakawa, Daichi Chikazu: ENDSCOPIC ASSISTED IMPLANT SURGERY USING HEAD MOUNT MONITOR Apr. 2017 23rd International conference on Oral and Maxillofacial Surgeons (ICOMS), Hong Kong Convention & Exhibition Centre, Hon Cong

2、 大場英典, 濱田勇人, 村田拓也, 山川樹, 近津大地, 松尾朗: バーチャルリアリティ画像によるインプラント埋入手術前の CT 値の評価 .日本口腔インプラント学会第 36 回関東・甲信越支部学術大会, 東京, 2017.2

3、 Hamada H, Matsuo A, Takahashi H, Satomi T, Chikazu D: Mandibular reconstruction using a tray with PCBM and PRP is a stable and reliable method for dental implant treatment. Annual Scientific meeting European Association for Osseointegration (EAO), Rome, Italy, 2014

#### 6. 研究組織

##### (1)研究代表者

松尾 朗 (AKIRA, MATSUO)

東京医科大学・医学部・教授

研究者番号：70229417

##### (2)研究分担者

浜田 勇人 (HAMADA, HAYATO)

東京医科大学・医学部・助教

研究者番号：10421067

高橋 英俊 (HIDETOSHI, TAKAHASHI)

東京医科大学・医学部・助教

研究者番号：50424578

近津 大地 (DAICHI, CHKAZU)

東京医科大学・医学部・教授

研究者番号：30343122