

平成 22 年 5 月 31 日現在

研究種目:基盤研究(C)

研究期間:2007 ~ 2009

課題番号:19592302

研究課題名(和文):顎骨骨増生に対する骨補填材・骨成長因子に関するエビデンスを得るための臨床応用研究

研究課題名(英文):A clinical study to prove the effective evidence of bone substitutes/bone growth factors for bone graft and augmentation on the oral and maxillofacial bone

研究代表者

西原 一秀(NISHIHARA KAZUHIDE)

鹿児島大学・医学部・歯学部附属病院・講師

研究者番号:30253892

研究成果の概要(和文):本研究は、顎骨骨増生に骨補填材としてリン酸三カルシウム(β -TCP)、ハイドロキシアパタイト(HA)ならびに自家骨混合材が有用であるかを臨床的に検討した。骨増生術ならびに骨移植術後の評価を excellent 10 例、good 4 例、poor 4 例、very poor 1 例で、very poor は β -TCP+HA ブロック骨がインプラント埋入後に感染し除去された症例であった。 β -TCP、HA 顆粒は骨移植材として顎骨骨増生に有用であることが確認された。

研究成果の概要(英文): The purpose of the present study was to evaluate the clinical usefulness of bone substitutes such as tri-calciumphosphate (B-TCP), hydroxyapatite (HA) and mixed bone material (B-TCP+HA) for bone grafting and sinus augmentation on oral and maxillofacial bone. The results of assessment of bone grafting on the limited bone volume owing to atrophy of the alveolar ridge and bone loss of postextraction was as follows. 1) excellent: 10 cases 2) good: 4 cases 3) poor: 4 cases 4) very poor: 1 case. In this "very poor case", the bone substitute block made by B-TCP+HA was removed because of bone infection after dental implant placement. The authors concluded that combined grafting with bone substitutes using the autogenous and B-TCP+HA granulation seems to be effective as a bone material against bone augmentation.

交付決定額

(金額単位:円)

	直接経費	間接経費	合計
2005年度			
2006年度			
2007年度	1,200,000	360,000	1,560,000
2008年度	700,000	210,000	910,000
2009年度	1,200,000	360,000	1,560,000
総計	3,100,000	930,000	4,030,000

研究分野:医歯薬学

科研費の分科・細目:歯学・外科系歯学・口腔外科学一般(含病態検査学)

キーワード:骨補填材、 β -TCP、ハイドロキシアパタイト、骨造成術、インプラント

1. 研究開始当初の背景

現在、各施設で骨髄や歯髄などから得られた間葉系幹細胞や骨形成タンパクを利用した骨再生医療の研究がなされているが、未だに歯科口腔領域で十分に臨床使用できる骨再生治療の

報告はない。しかし、臨床現場では、歯科インプラント治療は補綴主導型 Top down treatment 治療の観点から効果的なインプラント治療のために骨増生が求められ、口腔外科治療では悪性腫瘍患者の術後の QOL 向上に骨増生による

顎骨再建術は欠かせないものである。従って、早急に臨床現場で求められる予知性の高い骨移植材の種類、使用方法を臨床的に解明することは、一般歯科臨床では重要である。

WiltfangらはPRPと人工骨移植材B-TCPを使用した研究で「B-TCPとPRPを併用した骨移植材を上顎洞底挙上術に使用し、高い臨床的効果を得られた」と報告しているが、他の骨移植材を用いたrandomizedの研究は見られない。

そこで、本研究で臨床的に効果的な人工骨補填材の種類と使用方法が解明されれば、これまで自家骨で行われていた骨増生術を人工骨移植材で行うことが可能となり、今後の骨増生に対する治療発展に大変効果的であると考えた。

2. 研究の目的

顎骨の骨増生術は、歯科インプラント治療、腫瘍術後の再建治療、唇顎口蓋裂患者の顎裂部移植術など歯科口腔外科領域では大変重要な治療法である。近年、骨増生のために間葉系幹細胞や骨形成タンパク(BMP)を用いた骨再生医療による基礎的・臨床応用の研究が進められているが、未だ臨床使用するまでに確立されていない。従って、一般歯科臨床では骨増生術は主に骨移植材や骨成長因子を用いて行なわれているのが現状である。われわれは、これまで唇顎口蓋裂患者の顎裂部骨移植術に自家骨ならびに骨成長因子を多く含む多血小板血漿(Platelet Rich Plasma, PRP)を用いて骨再生および骨増生の形成過程をアルミ当量値により経時的に観察し、PRPが自家骨の骨再生機能を促進し、骨密度が増大するなどPRPの有用性について報告してきた。自家骨は骨移植材ではGolden Standardと云われているが、手術部位が複数になり手術侵襲が大きくなる、必要十分な骨量が採取できないなどの問題点が指摘され、最近の骨増生では患者の苦痛の軽減目的で人工骨移植材が使用されるようになってきた。しかし、人工骨移植材や人工骨移植材+骨成長因子の混合骨移植材による骨形成能については未だ不確定な要素が多く、確実に臨床応用するためには十分なエビデンスとなる報告が求められている。

そこで、今回われわれは、骨増生術に対して効果的な人工骨移植材ならびに骨成長因子の使用方法を解明し、骨増生術に対する臨床的なエビデンスを得ることを目的として本研究を行うこととした。

3. 研究の方法

(1) 骨補填材の使用ならびにインプラント治療におけるアンケート調査

骨補填材を使用した顎骨再建術は現在歯科医療界ではインプラント治療で最も多用されている。従って、今回の臨床研究を行うにあたって歯科開業医の現状を把握するためにアンケート調査を実施する。アンケート項目は6項目とし、鹿

児島県ならびに近郊の歯科医師にアンケート用紙を配布し、無記名で回答された回答用紙を集計する。

(2) 骨欠損部における骨移植術後の骨補填材の臨床的評価

顎骨腫瘍あるいは抜歯後の骨吸収による骨欠損に対して各種の人工骨補填材を充填し、その臨床的効果を検討する。骨補填材は倫理的要因から同種骨、異種骨の使用は困難であるため、リン酸三カルシウム(β -TCP)、ハイドロキシアパタイト(HA)など現在臨床的に用いられているものを自家骨を混ぜて使用することとした。臨床的評価は、①レントゲン所見による術後の骨吸収の状況、②感染所見の有無、③移植骨の状態、④手術術式による術後経過、などを評価し、**excellent**、**good**、**poor**、**very poor**の4段階に分けて評価した。

excellent: 骨増生術後に骨吸収を認めずに経過良好症例。

good: 骨吸収を認めたものの、臨床的にインプラント埋入などに問題なかった症例

poor: 骨移植後に移植骨の脱落を認め、臨床的に問題のあった症例。

very poor: 骨移植後に感染などによって骨移植材を除去したあるいは、全部脱落した症例。

(3) 骨補填材の免疫組織学的評価

骨移植後に患者の同意が得られた骨組織について免疫組織学的に検討を加える。骨組織はインプラント埋入時などに採取したものを、骨組織が多いものは脱灰標本として処理し、肉芽様組織は非脱灰標本としてHE染色ならびにTRAF染色で骨組織の有無、破骨細胞の活性を評価する。

(4) 上顎洞底挙上術における骨補填材の臨床的評価

骨補填材を用いて上顎洞底挙上術を行った症例について、術後経過を①臨床症状、②レントゲンの評価による骨吸収率の割合、③インプラントの生存率などを骨移植材料別に評価し、骨補填材の有効性を検討する。

尚、本研究は鹿児島大学病院口腔顎顔面外科で抜歯ならびに骨増生を行う必要のある患者あるいは保護者に本研究の趣旨と内容を説明し、同意を得た。また、本研究の施行にあたり、鹿児島大学大学院医学部・歯学部附属病院臨床研究倫理委員会の承認を得た。

4. 研究成果

(1) 骨補填材の使用ならびにインプラント治療におけるアンケート調査

一般開業医の骨移植ならびにインプラント治療の現状を把握するためにアンケート

調査を行った。

①対象ならびに方法

調査期間は2007年10月～2008年1月で、調査対象は鹿児島県ならびに近郊の各スタディーグループに所属する歯科開業医とした。

アンケート項目は、1)年齢、治療経験年数など基本的な設問、2)診断、3)埋入方法、4)上部構造、5)予後、6)今後のインプラントの需要、7)大学に対する要望など7項目について選択式と自由記述式を併用し、回答を依頼した。

②結果ならびにまとめ

- 1) アンケート回収率は41.0%で、インプラント治療経験のある39名の回答内容について検討を加えた。
- 2) 回答者の年齢は40歳代が最も多かった。
- 3) 最も使用頻度の多いインプラントシステムはITIであった。システムを選択する理由は「予知性が高い」が最も多かった。インプラント体の埋入費用は15万円が最も多かった。
- 4) インプラント埋入の診断でCT画像やシミュレーションソフトの使用は少なかった。
- 5) インプラント埋入時の偶発症を9名(23.1%)が経験していた。インプラントの撤去経験がある歯科医師は22名(56.4%)で、撤去の理由・原因は「咬合に関係した」が最も多かった。
- 6) 骨補填材はβ-TCPが最も多かったが、異種ならびに同種移植材の使用も認められた。大学病院には「骨造成手術」や「インプラント治療に関する研修会の開催」などが求められていた。

以上の結果から、今後、より安全に確実なインプラント治療を行うにはCT画像等を用いた診断やシミュレーション手術の積極的な利用と、安全で確実な骨補填材の開発や適正使用が望まれる。また、大学病院に対しては「骨造生手術」の受け入れや「インプラント治療を安全に行うための研修会」の開催などを希望していた。

(2) 骨欠損部における骨移植術後の骨補填材の臨床的評価

腫瘍切除術、嚢胞摘出術後の骨欠損、抜歯窩のソケットプリザーベーション、上顎洞底挙上術ならびにインプラント埋入時のGBRに骨補填材を使用し、術後経過を評価した。

①対象ならびに方法

対象は2007年4月から2009年12月までに自家骨・骨補填材・骨成長因子を用いて骨増生術を行った19名(男性9名、女性10名)で、臨床的に術後経過を評価した。

②結果ならびに考察

- 1) 骨欠損部に使用された骨補填材は、自家骨・B-TCPの混合骨補填材が6例と最も多く、次いでB-TCP単独が5例、自家骨、B-TCP+HA(顆粒性材)が4例の順であった。(Table1)。

Table1. Distribution of bone substitutes

Material	n
autogenic bone + B-TCP	6
B-TCP	5
autogenic bone + B-TCP + HA (granulation)	4
HA	2
autogenic bone	1
autogenic bone + B-TCP + HA (block)	1
Total	19

- 2) 骨補填材が使用された術式ではインプラント埋入時のBGRが9例と最も多く、次いで上顎洞底挙上術が5例であった(Table2)。

Table2. Distribution of operation methods

Operation methods	n
sinus lift	5
socket preservation	3
GBR	9
bone graft	2
total	19

- 3) excellent, good は14例、73.7%で本研究で行われた骨移植術は概ね良好な結果が得られた。poorと評価された4例はいずれもB-TCP単独使用の症例で、骨移植後の骨の脱落や抜歯窩のソケットプリザーベーションで十分な骨形成が得られなかった症例で、いずれも骨移植時には骨遮断膜を使用しなかった。術後は骨形成を若干認めたもののほとんどが脆弱肉芽様組織であった。very poorの1例は腫瘍切除術、下顎骨部分切除術後の顎骨再建術に自家骨とB-TCP+HAのブロック骨補填材を用いた症例で、術後24か月時のインプラント埋入時にブロック骨補填材が破折し、感染によってブロック骨補填材を除去した症例であった。除去時ブロック骨補填材周囲には新生骨を認めたが、インプラント埋入予定の骨移植ではブロック骨補填材に使用は不適と考えられた(Table3)。

Table3. Clinical evaluation of bone augmentation

Results	n
excellent	10
good	4
poor	4
very poor	1
total	19

③まとめ

骨移植材として最も用いられた骨補填材は自家骨・B-TCP混合材で、概ね臨床的には良好な結果が得られた。しかし、B-TCP+HAブロック

骨補填材はインプラント埋入部位での使用は不適切と思われた。

(3) 骨補填材の免疫組織学的評価

骨補填材使用後にインプラント埋入時あるいは再搔爬術時に患者の同意を得て、採取した骨組織を免疫組織学的に検討した。

①対象ならびに方法

対象は骨採取に同意の得られた患者3名で採取した骨をHEならびにTRAP染色し、骨再生ならびに破骨細胞の活性を評価した。症例は、自家骨+B-TCP+GBR膜によってGBRを行った症例(症例1)、B-TCPのみで嚢胞的手術術後に骨移植を行った症例(症例2)、抜歯窩のソケットブリザベーションを行った症例(症例3)であった。

②結果ならびに考察

症例1では術後7か月時のHE染色では、採取組織内に新生骨と新生血管が認められ、その新生骨表面に限局して破骨細胞様細胞と骨芽細胞が見られた。TRAP染色では新生骨とB-TCP顆粒周囲に破骨細胞が見られた。

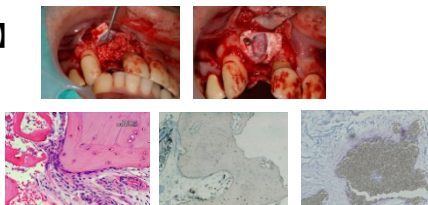
症例2では術後3か月時に骨欠損部に瘻孔を認めたため再搔爬術を行った。搔爬術時に採取した組織のHE染色ではB-TCP顆粒周囲に若干の骨新生をみとめるものの、ほとんどが線維組織に覆われ、TRAP染色ではB-TCP顆粒のみで破骨細胞はみられなかった。

症例3では術後3か月時にインプラント埋入を行う予定であったが、骨増生に状態が悪く、組織片を採取した症例である。ソケットブリザベーションに対して遮断膜は使用しなかった。HE染色ではほとんどが線維組織で覆われていたもののTRAP染色では多核細胞である破骨細胞が認められた。

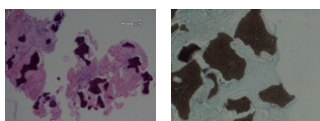
③まとめ

移植骨を免疫組織学的に検討した結果、骨再生について骨組織ならびに破骨細胞などが確認され、骨補填材の使用によって骨組織再生が行われることは確認できた。しかし、十分な骨量の再生が行われない症例も見られたことから、骨移植の方法待機期間などを今後、検討する必要があると思われた。

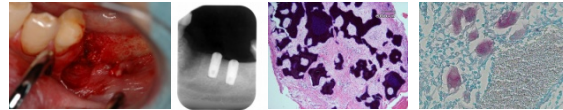
【症例1】



【症例2】



【症例3】



(4) 上顎洞底挙上術における骨補填材の臨床的評価 (臨床経過ならびにレントゲンの評価)

上顎洞底挙上術に自家骨・骨補填材を使用した症例について術後経過を臨床的、レントゲンの評価した。

①対象ならびに方法:

対象は2007年4月から2009年12月までに当科で上顎洞底挙上術を行った5名(男性1名、女性4名、平均年齢54.0歳、右側3例、左側3例)で、手術時ならびに術後経過を臨床的に観察し、術後経過をパノラマX線写真で評価した。

②結果ならびに考察

使用した自家骨・骨補填材・骨成長因子は、自家骨+B-TCP+HAが3例、自家骨+B-TCP+HA+PRPが1例、自家骨が1例であった。上顎洞底挙上術と同時にインプラントを埋入した症例は3例で、他の2例は上顎洞内に骨移植のみを行った。

術後の経過観察期間は、最短術後10か月、最長術後18か月(平均術後14.6か月)であった。インプラント埋入後上部構造を装着した症例は3例、インプラント体埋入術が終了した症例は2例で、埋入したインプラント体は計14本で、いずれもインプラントの脱落は認めていない。

移植骨の術後経過では、両側同時に上顎洞底挙上術を行い、片側に歯槽骨に非吸収性メンブレンを使用してGBRを併用して行った症例で感染所見を認め、術後3か月時に非吸収性メンブレンを除去したが、骨の脱落、吸収はそれほど認めなかった。他の症例では、感染所見や移植骨の脱落は認めず、臨床的に経過良好であった。

パノラマX線写真で移植骨の術後骨吸収を経時的に評価した。骨吸収量の少なかった症例2、4では自家骨+B-TCP+HAを用いており、上顎洞内の移植床挙上は中程度であった。同様に骨吸収の大きかった症例1は自家骨+B-TCP+HAを使用していたが、移植床挙上の割合は多く、十分な骨量を充填できなかったと思われる。また、症例3は両側上顎洞を挙上し、自家骨の割合が多く、そのため早期に骨吸収を行ったと思われた。また、自家骨のみで骨移植した症例5では術後9か月目で25.8%骨吸収率を起しており、骨補填材B-TCP+HAを使用した症例に比べ早期の骨吸収を起すと考えられた。全体平均では12か月以上経過している症例では、平均81.4%の骨残有率であり、骨移植術時には骨吸収の割合を考慮して移植骨を充填する必要があると考えられた(Table4)。

Table4. Evaluation of bone absorption in sinus augmentation

	absorption % (<12M)	absorption % (>12M)
1	80.50%	69.90%
2	95.00%	93.70%
3	71.40%	66.00%
	81.63%	78.47%
4	99.50%	98.90%
Avg.	83.80%	81.39%
(5)	(74.20%)	-

③まとめ

上顎洞底挙上術に使用した自家骨とB-TCP+HA 剤による混合骨補填材は、術後の骨吸収も少なく、インプラント体に十分な骨支持を与えることが示唆された。しかし、経過観察期間が短く、今後長期の経過観察を要すると思われる。

【case 5】

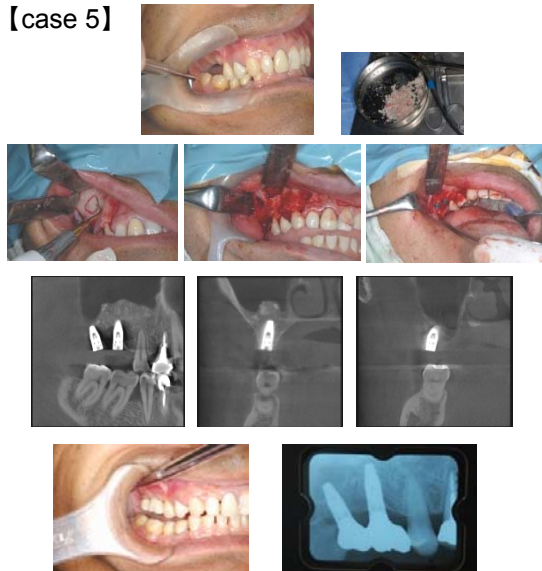


Fig.1. pre-postoperative schema

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 3 件)

1) Yutaka Yonamine, Takashi Matsuyama, Takahiro Sonomura, Hironobu Takeuchi, Yasushi Furuichi, Masanori Uemura, Yuichi Izumi, and Kazuyuki Noguchi: Effectable application of vascular endothelial growth factor to critical sized rat calvaria defects, Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod, 109, 225-231, 2010 (査読有)

2) Chio Lee, Kazuhide Nishihara*, Takako Okawachi, Yoichi Iwashita, Hideyuki J Majima, Norifumi Nakamura: A follow up study of

autogenous bone graft combining platelet-Rich Plasma in alveolar cleft – Quantitative radiological assessment of density and resorption of grated bone-, Int. J. oral & maxillo. Surg. 38, 117-125, 2009 (* corresponding author) (査読有)

3) 野添悦郎、大河内孝子、石畑清秀、西原一秀、濱野 徹、中村典史: 上顎歯槽部歯槽骨骨折後の著しい歯槽骨萎縮に対して口蓋法による歯槽骨延長術を施行した1例、日口外誌、55 (6) :310-314、2009 (査読有)

〔学会発表〕(計 3 件)

西原一秀、野添悦郎、吉嶺真一郎、松山孝司: アンケート調査によるインプラント治療の現況、第 38 回日本口腔インプラント学会・学術大会、2008.9.26 東京

〔その他〕

ホームページ

鹿児島大学医歯学総合研究科口腔顎顔面外科学ホームページ

<http://www.hal.kagoshima-u.ac.jp/dental/Omfs2/medical8.html>

6. 研究組織

(1)研究代表者

西原 一秀(NISHIHARA KAZUHIDE)

鹿児島大学・医学部・歯学部附属病院・講師
研究者番号:30253892

(2)研究分担者

中村 典史(NAKAMURA NORIFUMI)

鹿児島大学・大学院医歯学総合研究科・教授
研究者番号:60217875

野添 悦郎(NOZOE ETSUROU)

鹿児島大学・大学院医歯学総合研究科・准教授

研究者番号:40208351

田松 裕一(TAMATSU YUICHI)

鹿児島大学・大学院医歯学総合研究科・准教授

研究者番号:80266569

松山 孝司(MATSUYAMA TAKASHI)

鹿児島大学・医学部・歯学部附属病院・准教授

研究者番号:40253900

吉元 剛彦(YOSHIMOTO TAKEHIKO)

鹿児島大学・医学部・歯学部附属病院・助教

研究者番号:60419653