

令和 4 年 6 月 22 日現在

機関番号：12602

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2021

課題番号：19K19046

研究課題名(和文)新規骨造成術式"ケーシング法"を用いた造成骨部へのインプラント埋入および機能評価

研究課題名(英文) Implant placement and functional evaluation of implants in bone grafts using a novel ridge augmentation technique, the "casing method"

研究代表者

小野 彌 (Ono, Wataru)

東京医科歯科大学・歯学部附属病院・非常勤講師

研究者番号：80806456

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：本研究の目的は、抜歯後の骨吸収が進行した顎骨に骨造成術によって形態の回復を行った部位に、埋入されたインプラントが、既存骨と一体化し、十分に機能するかと評価することである。自家骨、ウシ由来異種骨により骨造成術を行い、インプラントを埋入後に組織学的に評価し、インプラント界面と新生骨との良好な結合を認めたことを学会発表、論文で報告した。今回の研究では評価しきれなかった人工骨などによる骨造成領域に埋入されたインプラントの機能評価をすることで、今後、歯科インプラントの発展に大きく寄与することで期待できる。

研究成果の学術的意義や社会的意義

高齢社会の日本において、歯を失った人の多くが、骨が痩せてしまいインプラント治療を行うことが困難となっている。そのような人にインプラント治療を行うためには、骨の再生治療が必要になるが、学術的にも難しいと言われる症例が多いのが現状である。本研究では、骨再生治療の成功率を向上させることにより、インプラント治療が可能な人を増やし、国民の健康増進に寄与できると考えている。今後、さらなる研究により、技術の向上を目指していきたい。

研究成果の概要(英文)：The purpose of this study was to evaluate whether dental implants placed after ridge augmentation procedure was performed would integrate with the existing bone and function adequately. We reported in a conference presentation and in a paper that ridge augmentation was performed using autologous bone and bovine-derived heterologous bone, and that osseointegration between the implant surface and the new bone was observed after implant placement and histological evaluation. The functional evaluation of implants placed in the augmented area using alloplastic bone graft is expected to make a significant contribution to the development of dental implants in the future.

研究分野：骨再生

キーワード：骨造成 歯学 骨補填 インプラント

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

抜歯後に顎骨の骨吸収が高度に進行している症例は多く、そのような顎骨にインプラントを用いるためには骨造成術による骨形態の回復が必要であると考え¹⁾。

骨造成術を施した部位におけるインプラント適用実験での報告の大半は、人為的骨欠損作製後に骨造成術を施す²⁾という、実際の臨床とは大きく異なった状態である(図1)。また、骨欠損を作製しない場合は骨造成量が乏しかったという報告がほとんどである³⁾。臨床応用を考慮した術式の考察という観点で捉えると、人為的骨欠損を作製しない状況下でインプラントの埋入を可能にする新規骨造成術の考察、造成骨に埋入されたインプラントが支障なく機能することの確認、という二点は必須の条件であると考え。

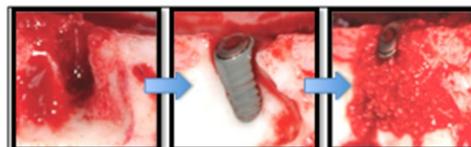


図1. 従来の動物実験の実験モデル。骨欠損を作製下での実験は**臨床とは異なる条件**と考えられる。

我々の研究グループではリン酸カルシウム顆粒に自家骨を粉碎した超微細骨粉血漿懸濁液を含浸させ、栄養孔を付与したポリエチレンテレフタレート(PET)製のケースに被包した状態でイヌ皮下に埋入したところ、顆粒充填域で異所性に骨形成が起こることを見出した(骨誘導能の獲得)(図2)。この発見より、栄養孔付きケース内に生体材料を充填し、骨形成を図る新規術式をケーシング法と名付けた⁴⁻⁶⁾。

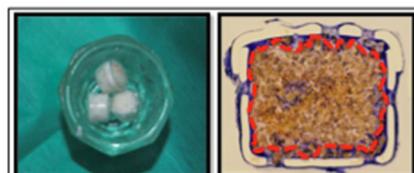


図2. PET製ケース(直径8mm,高さ6mm)にリン酸カルシウム顆粒・自家骨粉血漿懸濁液を含浸させイヌ皮下へ埋入したところ、ケースほぼ全域(破線内)に骨形成を認めた。

我々のグループが考案したケーシング法は、PETを用いることで吸収した顎堤に対し、インプラントの埋入を想定した理想の顎堤形態の付与を可能とし、ある程度の強度を有す点でこれまでの報告より優れていると考える。従来の報告で用いられる遮蔽膜は形態付与が困難であり、またその強度も外部からの圧力に対し十分耐えうるとは言い難い。

このケーシング法を用いた基礎実験では、イヌ顎骨の頬側面で大幅な骨造成を試みた結果、術後16週でケース内ほぼ全域に良好な骨形成が生じ、さらに造成骨と埋入されたインプラントが既存骨と比較して遜色のない骨結合率を示したことを認めた(図3)⁵⁾。

本研究では、造成骨域に埋入されたインプラント及び周囲造成骨へ咬合圧を付与した際に起こりうる周囲組織の反応の観察を行い臨床応用に向けた研究を行う。

本課題では、大規模な骨造成を可能にする新規術式・ケーシング法が顎堤萎縮により適応外とされた症例に対し、インプラントの適用を大きく拡大することを期待した研究である。

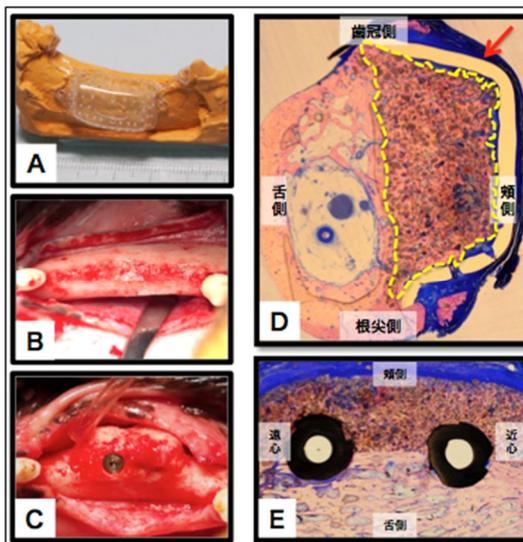


図3. (A)石膏模型上でPET製ケースを作製。(B)術前下顎頬側面。(C)骨造成術後16週、インプラント埋入時。ケース形態に一致して骨が造成されていた。(D)縦断切片。既存骨の概ね倍程度の骨造成域(破線内部)を認めた。(矢印:PET製ケース)(E)横断切片。既存骨及び**造成骨共に**インプラントと骨結合を認めた。

2. 研究の目的

本研究の目的は、顎骨が吸収した顎堤に対して、新規術式であるケーシング法を用い造成した顎骨へインプラントを埋入した際の有効性を検討することである。骨欠損を施さずに側方へ骨造成術を施した従来の動物実験の結果⁷⁾では、吸収した顎堤に適切な位置・太さ・長さのインプラントを埋入するには不十分な造成量であった。また、ヒトにおける側方向への骨造成術のシステマティックレビュー⁸⁾では複数

歯欠損や有利端欠損の報告が極めて稀なため、大部分が一歯中間欠損に対する骨造成についての評価に留まっていた。

歯周炎による抜歯や、その後の義歯の装用により、顎堤の骨吸収が進行した症例での骨造成及びインプラントの埋入に関する機能評価や組織学的評価はほとんど見受けられない。

本研究は骨吸収が進行した複数歯に相当する顎堤の骨造成の可能性を大いに秘めていると考える。本研究で使用する材料は既存のものであり、その有効性及び生体に害がないことは十分知られている。PET 製プレートを理想的な顎堤形態に再現し、その機械的強度及び栄養孔により血管新生・創傷の安定化を図ることは骨再生に重要とされる条件を満たし得る⁹⁾。この新規術式によって造成した骨とインプラントとの結合関係が既存の骨とインプラントとの結合と比較して問題がないことが示されれば、本来インプラントの埋入が困難とされる骨吸収の起こった顎骨に対して適用の拡大を大いに期待できる。

3. 研究の方法

応募者はこれまでの大型動物を用いた研究結果より、リン酸カルシウム顆粒に自家骨粉血漿懸濁液を含浸させ PET 製ケース内に設置したところ 16 週で良好な骨形成を認めること、および該当部へインプラントを埋入した際に既存骨と比較して遜色ない骨結合を示すことを確認した。

本研究でもこれまで行ったケーシング法を用いて大型実験動物に対し、ケーシング法を用いた骨造成術を施す。これまでの研究より良好な骨結合が獲得できる埋入後 16 週において、インプラントへ上部構造の構築を行い、対合歯との咬合を付与す

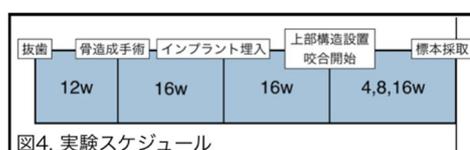
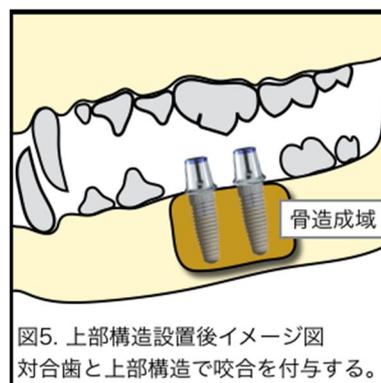


図4. 実験スケジュール

る。観察期間は咬合付与後 4 16 週を予定する(図 4)。組織学的評価としては、ROI 中のインプラント-骨結合率や新生骨形成量、残存リン酸カルシウム顆粒量、骨髓腔の割合、破骨細胞数(TRAP 染色)、骨芽細胞数を計測する。インプラントの植立強度の評価として上項 1 と同様に術後継続したインプラント安定指数値(ISQ)の測定及び標本摘出後の除去トルク値(RTQ)の測定を行う。また、 μ -CT を使用し、三次元的な硬組織形成量の評価も行う。以上、造成骨へ埋入されたインプラントに対して、咬合圧を负荷した際の経時的な組織変化の比較検討(図 5)を行う。



これまで骨造成術を行った部位に対し埋入されたインプラントへ咬合负荷を与えた場合の経時的組織変化を評価した報告はほとんど認められない。インプラントへ咬合力を负荷し、その影響を検討することは臨床応用を視野に入れるには必須であり、有効性が示されれば歯科領域での骨再生医療の発展に大きく貢献すると考える。

- 1) Misch CM et al. Int J Oral Maxillofac Implants; 7(3): 360-366. 1992
- 2) McAllister BS, Haghghat K. J Periodontol; 78(3): 377-396. 2007
- 3) Chang YY et al. Clin Oral Implants Res; 26(1): e13-9. 2015
- 4) 小木曾 誠 骨再生用治療キット 特開 2008-142201 号
- 5) Ono et al. Anat Rec; 301(5): 892-901. 2018
- 6) Maruyama et al. Anat Rec; 301(7): 1148-1158. 2018
- 7) Araujo MG et al. J Clin Periodontol; 29(12): 1122-1131. 2003
- 8) Waasdorp J, Reynolds MA. Int J Oral Maxillofac Implants; 25(3): 525-531. 2010
- 9) Wang HL, Boyapati L. Implant Dent; 15(1): 8-17. 2006

4. 研究成果

自家骨、ウシ由来異種骨を用いた骨再生誘導法(Guided Bone Regeneration:GBR法)と同時にインブ

ラントを埋入し、組織学的に検証を行った(Sato R et al. Int J

Implant Dent.2022)。雄の一歳齡のビーグル犬6頭を使用し、下顎両側第二、第三、第四前小臼歯の抜歯を行なった。抜歯後12週に実験群ではインプラント体埋入予定部位の近遠心部に頬舌2mm、近遠心3mm、深さ3mmの骨欠損を作製し、3.3、長さ8mmのポーンレベルインプラント体を埋入した。骨欠損には自家骨及びウシ由来異種骨を填入し、カバースクリュー装着後、吸収性コラーゲンメンブレンで被覆した。対照群は骨欠損を作製せずにインプラント体を埋入した。手術後12週にカバースクリューを除去してヒーリングアパットメントに交換し、さらに4週後に3-0絹糸の結紮を開始した。結紮糸を4週間保持させることでインプラント周囲炎を惹起し、その後安楽殺を行った。対照群、自家骨群、異種骨群においてBone-to-implant Contact(BIC)、インプラントショルダーからの骨欠損底部までの距離(First BIC: fBIC)、骨欠損面積に統計的に有意な差は認められなかった。新生骨面積は自家骨群の方が異種骨群より大きい傾向にあったが、統計的に有意な差は認められなかった。本研究の結果より、自家骨、異種骨を用いたGBR法とインプラント同時埋入法の有効性が示唆された。COVID-19感染拡大の影響により、当初目的としていたインプラントの咬合機能評価までには至らなかったが、今回得られた知見は、今後の歯科インプラント治療の発展に大きく貢献することが期待される。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Ikawa Takahiro, Akizuki Tatsuya, Ono Wataru, Maruyama Kiichi, Okada Munehiro, Stavropoulos Andreas, Izumi Yuichi, Iwata Takanori	4. 巻 -
2. 論文標題 Ridge reconstruction in damaged extraction sockets using tunnel tricalcium phosphate blocks: A 6 month histological study in beagle dogs	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Periodontal Research	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/jre.12735	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Sato Ryo, Matsuura Takanori, Akizuki Tatsuya, Fukuba Shunsuke, Okada Munehiro, Nohara Kohei, Takeuchi Shunsuke, Hoshi Shu, Ono Wataru, Maruyama Kiichi, Izumi Yuichi, Iwata Takanori	4. 巻 8
2. 論文標題 Influence of the bone graft materials used for guided bone regeneration on subsequent peri-implant inflammation: an experimental ligature-induced peri-implantitis model in Beagle dogs	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 International Journal of Implant Dentistry	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1186/s40729-022-00403-9	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計2件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 野原康平, 小野彌, 他
2. 発表標題 骨移植後の再生組織に対する細菌感染の影響
3. 学会等名 第62回秋季日本歯周病学会学術大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 佐藤 諒, 松浦孝典, 秋月達也, 福場駿介, 岡田宗大, 野原康平, 竹内俊介, 星 嵩, 小野 彌, 丸山起一, 和泉雄一, 岩田隆紀.
2. 発表標題 骨補填材を用いてGBRを行ったインプラント周囲組織に対する炎症の影響 -イヌ実験的インプラント周囲炎モデル- (2 /
3. 学会等名 第64回春季日本歯周病学会学術大会
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
--	---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------