

## 科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成24年 5月18日現在

機関番号：17102

研究種目：若手研究（B）

研究期間：2010～2011

課題番号：22791891

研究課題名（和文） 安定したオッセオインテグレーションに骨粗鬆症はどのような影響を与えるか？

研究課題名（英文） The effects of osteoporosis on the acquired osseointegration

## 研究代表者

荻野 洋一郎（OGINO YOICHIRO）

九州大学・大学病院・助教

研究者番号：50380431

研究成果の概要（和文）：骨粗鬆症は骨代謝に関わる疾患であり、インプラント治療への影響に関し、これまで多くの研究がなされてきたが、骨粗鬆症患者に対して埋入されたインプラントに関する研究がメインであった。本研究では、インプラントを治療後、すなわち安定した骨との結合（オッセオインテグレーション）後に骨粗鬆症が発症した場合の影響に関して検討した。安定したオッセオインテグレーション後の骨粗鬆症の発症はインプラント周囲骨を減弱させることが示された。

研究成果の概要（英文）：Osteoporosis is defined as a generalized skeletal disease characterized by reduced bone mass. So far, studies have shown that osteoporosis may result in a smaller quantity of bone tissue in contact with implant surfaces. In this study, we evaluated the influence of osteoporosis on the bone tissue around osseointegrated implants. Osteoporosis was observed to have a negative influence on the bone around the osseointegrated implants.

## 交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2011年度	1,500,000	450,000	1,950,000
2012年度	1,400,000	420,000	1,820,000
年度			
年度			
年度			
総計	2,900,000	870,000	3,770,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：歯学、補綴系歯学

キーワード：インプラント、骨粗鬆症、オッセオインテグレーション

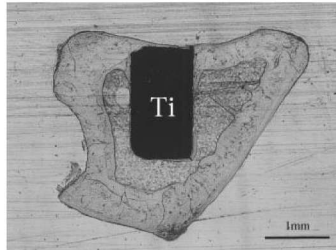
## 1. 研究開始当初の背景

インプラント治療は、欠損歯列における咬合機能の回復の治療手法として、高い成功率を上げており、広く普及している。これに伴い、老若男女を問わず、多くの患者がインプラント治療を希望し、良好な治療結果が報告されている。しかし、その幅広い年齢に対してお

おなわれる治療として、患者の全身状態が懸念されることも多く、中でも骨の代謝疾患のひとつである骨粗鬆症に対してもこれまで多くの基礎研究、臨床研究がなされてきた。この骨粗鬆症は、Praiss, Linderら、Robertらによればインプラント治療では中が必要とされており、当研究室でもこの示唆を裏付

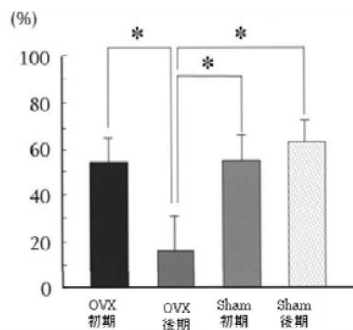
ける動物実験を行ってきた。この動物実験は卵巣摘出 (OVX) による閉経後の骨粗鬆症を模倣したモデルであり、OVX を行ったラットの脛骨にチタンインプラントを埋入したところ、骨形成マーカーの低下、骨吸収マーカーの上昇、さらにはオッセオインテグレーションの低下を確認した。(図 1、2)

図 1



(Okamura ら 2004)

図 2



骨接触率の低下 (Okamura ら 2004)

すなわち、骨粗鬆症モデルへのインプラント埋入では骨代謝の低下が確認され、オッセオインテグレーションが獲得しにくい状況となることはこれまでに確認されている。

このような背景の中、超高齢化社会を迎えている我が国において、青年期あるいは壮年期に歯を喪失する患者に対してインプラント埋入、補綴による咬合再建を行うことは、インプラント治療の普及から見ても明らかであるが、このような患者が良好な経過を見ているインプラント補綴後に骨粗鬆症を発症することも今後は考慮しなければならない。これまで骨粗鬆症とインプラント周囲骨に関する研究はその多くが、骨粗鬆症モデルへの埋入、すなわち骨粗鬆症患者に対するインプラント治療の可否を検討したものであり、骨粗鬆症患者へのインプラント治療に対しては有益な情報であるが、インプラント治療が長期の成功を収めている現在、インプラン

ト治療後の患者が骨粗鬆症を発症することが十分に考えられる。しかし、これまで、安定したオッセオインテグレーションに対しての骨粗鬆症の影響に関してはそのエビデンスは十分とはいえない状況にあった。

## 2. 研究の目的

本研究では、インプラント埋入後、安定したオッセオインテグレーションを獲得した後に発症する骨粗鬆症がインプラント周囲骨に及ぼす影響を明らかにすることを目的とした。これにより、インプラントの長期経過例や予後管理のひとつの指針を示すことで包括的なインプラント治療のエビデンスを構築することを目指した。

## 3. 研究の方法

本研究の遂行に当たり、動物実験を行うため、九州大学動物実験委員会の承認 (承認番号: A-22-175-0) を得た。

### (1) 実験動物

本研究では、6週齢の Sprague-Dawley (SD) ラット (メス、九動、佐賀) を用いた。

### (2) インプラント埋入

ジエチルエーテル吸収による麻酔導入後、抱水クロラール (Chloral Hydrate) を腹腔内に投与し、全身麻酔を行った。麻酔の奏功を確認した後、膝関節より 10mm 下方の脛骨外方に 1.5mm x 3mm のチタンインプラントを埋入した。その後、4-0 絹糸を用いて縫合を行った。

### (3) 卵巣摘出

インプラント埋入後、8週を治癒期間とし、卵巣摘出群 (OVX 群) と偽手術群 (Sham 群) の2群に分けた。ともにジエチルエーテル吸収による麻酔導入後、抱水クロラールを腹腔内に投与し、全身麻酔を行った。麻酔の奏功を確認し、OVX 群は腹部より卵巣を摘出、Sham 群は開腹のみを行い、ともに 4-0 絹糸を用いて縫合を行った。

#### (4) 非研磨標本の作製

埋入後、3か月の治癒期間を用いて、屠殺を行った。ジエチルエーテル吸収による麻酔導入後、抱水クロラルを腹腔内に投与し、全身麻酔を行った。ヘパリン含有リン酸緩衝液にて脱血後、0.1Mリン酸緩衝5%グルタールアルデヒドおよび4%パラホルムアルデヒド混合液にて灌流固定を行った。両側脛骨を採取し、さらに固定液を用いて浸漬固定を行った。その後、通法に従い、エタノール上昇系列および100%アセトン、100%キシレンにて脱水後、メチルメタクリレート樹脂に包埋し、加熱重合を施した。資料をインプラント軸と平行となるよう、インプラントを含む断面で切断し、研磨を行った。その後、組織学的検討を行うため、全ての標本をMasson trichrome Goldner改良法を用いた。本染色法では、標本上の類骨を標本上の類骨をボンソーフクシンで赤紫色に染色し、ナフトールグリーンBで石灰化骨を緑色に、鉄ヘマトキシリンで核を青色に染色した。染色後、封入し、光学顕微鏡(BX51、オリンパス光学工業(株)、東京)にて観察した。

#### (5) 体重測定

OVXの効果を検討するために体重測定を行った。体重測定はOVXあるいはShamの手術前と屠殺前で行った。

### 4. 研究成果

#### (1) オッセオインテグレーション安定モデルの確認

インプラント埋入後2週後と8週後の写真を図3、4に示す。これまでの我々の研究結果では、埋入して2週後では、反応性の骨の形成が認められ、骨髓腔を多くの骨が占めるようになるが、その後、4週、8週と時間が経過するに伴い、骨髓腔内の骨は消滅し、インプラント周囲にのみ骨が残りオッセオインテグレーションを維持していた。すなわち、これ以後の骨の顕著な増加、減少は認められないと判断し、オッセオインテグレーションが安定したと定義した。研究の目的として、この後に骨粗鬆症を発症した場合のインプラント周囲骨の変化を観察したいため、8週

後に体重測定、およびOVX、Shamの手術をそれぞれ行い、OVX後、骨粗鬆症の状態を呈するまでの3か月間を待機期間とした。



図3：埋入2週後の写真

インプラント周囲には反応性に骨が形成され、その多くは類骨(赤色)で占められている。



図4：埋入8週後の写真

インプラント周囲は骨が形成され、良好なオッセオインテグレーションが起きていることが確認される。また、形成骨は石灰化(緑色)が進んでいる。

体重に関しては、OVX群はSham群に対して屠殺時において有意な体重の増加が認められた。(図5)この体重の結果はこれまでの我々の研究結果と一致しており、OVXによる骨粗鬆症モデルの構築がなされたことが確認できた。

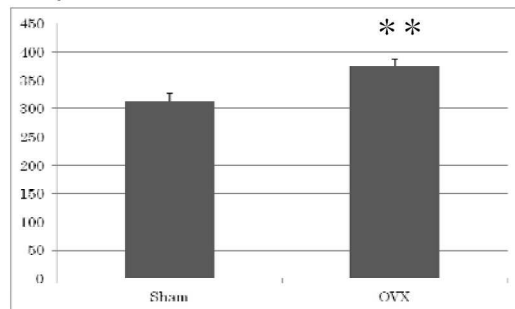


図5：屠殺時のSham群、OVX群の体重  
OVX群では有意な体重の増加が認められた。



OVXあるいはShamの外科的侵襲後、3か月の待機期間をもって観察を行ったところ、Sham群ではインプラント周囲骨が8週と大きな変化は認められなかったものの、OVX群ではインプラント周囲骨の減少が認められた。

(図6、7)OVX群での減少は、インプラントの埋入窩を形成した部位の皮質骨に相当する部分ではある程度の骨を維持できるが、骨髓腔内における骨が減少する傾向にあった。すなわち、本研究の結果より、インプラント埋入後の骨粗鬆症の発症は安定したオッセオインテグレーションにネガティブな影響を与えることが示唆された。



図6：Sham手術後3か月目の写真  
インプラント周囲骨は埋入8週と大きな変化は認められず、骨髓腔内の骨も薄いものではあるが、維持されている



図7：OVX手術後3か月の写真  
埋入部の皮質骨はOVX前の8週後の所見と大きな変化は認めないものの、骨時腔内の骨は部分的になくなっており、インプラント-骨接触率の低下が認められる。

なお、本研究を行うにあたって以下の様の論文が発表されている。

(1) X線によるインプラント周囲骨の変化  
インプラント埋入後にOVXを行った群では、ラット大腿骨の骨密度計測によって、全身性の骨量の減少が確認され、脛骨に埋入されたインプラントの海綿骨領域において有意なX線上の骨の減少が認められた。(Sakakuraら)

(2) リムーバルトルクによる比較  
インプラント埋入後にOVX、Shamの外科的侵襲を与えた群を設定、OVX群とSham群でリムーバルトルクを比較したところ、OVX群では有意なトルクの低下を認めた。しかし、OVX後にアレンドロネート(ビスフォスフォネート製剤)を投与するとトルクの回復が認められた。(Giroら)

(3) 組織学的比較  
インプラント埋入後のOVX群では、骨密度の減少、インプラント-骨接触率の減少など、組織学的にもインプラント周囲骨に対してネガティブに作用する。しかし、エストロゲンやアレンドロネートの投与によってこのネガティブな効果を補うことができる。(Giroら)

本研究と同様な研究、特に(3)の研究は本研究期間に発表された論文であるが、我々の研究結果とほぼ同結果の報告であり、インプラント埋入後に卵巣摘出によって引き起こされた骨粗鬆症は安定したオッセオインテグレーションにネガティブな効果を引き起こすことが考えられる。本研究では骨粗鬆症は実験的に引き起こされたものであり、実際の閉経後の骨粗鬆症、老年性骨粗鬆症をどれだけ反映するかははっきりとは言えないが、インプラント埋入後の骨粗鬆症の発症はインプラント周囲骨の減少をきたすため、注意が必要となる。また、他の研究論文からもわかるように、本研究のような骨粗鬆症の原因であるエストロゲンの減少を外因性に投与することでそれを防ぐことも可能であり、また、骨粗鬆症治療薬の投与も有効である可能性が示唆されている。よって、骨粗鬆症の治療

にはビスフォスフォネートが使用され、近年、服用による顎骨壊死の問題が注目されているが、安定したインプラントの周囲骨には有効であることが示唆された。

6. 研究組織

(1) 研究代表者

荻野 洋一郎 (OGINO YOICHIRO)

九州大学・大学病院・助教

研究者番号：50380431

(2) 研究分担者

( )

研究者番号：

(3) 連携研究者

( )

研究者番号：