

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 5 月 2 日現在

機関番号：17102

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2011～2013

課題番号：23592855

研究課題名(和文) 低侵襲グラフトレス治療のためのショートインプラントと荷重負荷の相関の解明

研究課題名(英文) Elucidation of the correlation of load and short implants for minimally invasive graft-less treatment

研究代表者

松下 恭之 (Matsushita, Yasuyuki)

九州大学・歯学研究科(研究院)・准教授

研究者番号：60159150

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円、(間接経費) 990,000円

研究成果の概要(和文)：骨にはメカニカルストレスを感知して骨量を調節し、骨強度との平衡状態を保つ生理的フィードバック機構があるというFrostのMechanostat theoryに基づき、インプラント周囲骨への応力の違いによる骨の動態の変化を解明することを目的としてラビット脛骨に埋入したインプラント体への荷重負荷による骨動態の観察を行い、骨形成、骨吸収における応力、ひずみの閾値が存在する可能性が示唆された。

研究成果の概要(英文)：The aim of this study was to clarify the change in the kinetics of the bone due to different stress applied to the peri-implant bone, based on mechanostat theory of Frost. Possibility of performing the observation of bone dynamics due to the load on the implant was implanted in rabbit tibia, there is a threshold of stress and strain in bone formation and bone resorption has been suggested.

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 荷重負荷 生体力学

1. 研究開始当初の背景

一般的にはインプラント体埋入後に、オッセオインテグレーション獲得のための免荷期間(上顎:6ヵ月, 下顎:3ヵ月)を経て2次手術を行い、プロビジョナルレストレーションを装着した時点からインプラント体への実質的な機能負荷が開始する。インプラント上部構造の装着時に厳密な咬合調整を行い、インプラント体, 上部構造あるいはそれを含む補綴コンポーネント, 骨-インプラント界面やインプラント周囲骨への応力分布に関して, その全てを機械的あるいは生物学的な許容範囲内におさめることで, インプラント体とその上部構造の長期的な安定を目指すことが必要とされる。仮に適切な咬合が付与されなかった場合, 特にインプラント上部構造が他の歯よりも強く咬合接触する, あるいは側方, 前方運動時に干渉が生じてしまうような場合, さらにはインプラント埋入ポジションの不備, カンチレバー補綴装置や頬舌幅径の広い補綴装置によってインプラント体にオフセットロードがかかる場合には, その咬合から生じるオーバーロードはインプラント偶発症の大きなリスク因子となり得る可能性を持っている。

インプラント咬合におけるオーバーロードの影響には補綴装置自体の破損や上部構造のスクリューの緩みを招くといった機械的(補綴的)偶発症と, インプラント周囲骨への応力集中により骨吸収を招いてしまうといった生物学的偶発症とに大別される。オーバーロードによってインプラント周囲骨の吸収が起こったとする臨床的報告は多数見られる。これらの報告は各々の期間の違いはあるものの, 臨床での観察結果を元に, インプラント周囲骨, 特に辺縁皮質骨への応力の集中により骨吸収を生じるとしている。しかし辺縁骨の吸収はインプラント体-アバットメント界面の細菌感染などの生物学的合併症に関連したものであり, オーバーロードとインプラント周囲骨吸収の因果関係については十分なエビデンスが得られていないとする報告もある。Quirynenらは, オーバーロードにより初期の辺縁骨吸収が生じ, ポケットが深化することで嫌気性の環境化が進み, そこに増殖した細菌による感染が起こることによって骨吸収の進行が引き起こされるため, インプラント周囲に生じた骨吸収が過度の咬合力によるものなのか細菌の感染によるものなのかを鑑別することは難しいと考察している。

インプラント体へのオーバーロードが生体, 特にインプラント周囲骨に及ぼす影響の解明について, 現在に至るまで数多くの動物実験がなされてきた。オーバーロードによる骨吸収, 骨破壊の可能性について支持している論文が多数見られる。

Isidorはサルの下顎骨にスクリュータイプのチタン製インプラントを埋入し, 十分にオッセオインテグレーションが得られたイン

プラントに対して4~15ヵ月に渡って過高な上部構造を装着し, さらに側方荷重を負荷したところ, オッセオインテグレーションの喪失, インプラント体の脱落が起きたと報告している。しかしながら, 人為的にプラークを付着させ, 通常どおりの荷重を与えていた群ではインプラント周囲の歯頸部歯肉に炎症をきたしたものの, インプラントの脱落にまでは至らなかったと報告しており, オーバーロードがインプラント体のオッセオインテグレーションの喪失に強く関与していることを示唆している。

Hoshawらは, 20頭のイヌの脛骨にインプラント体を埋入し, 1年間の治癒期間を経た後, 最小で10N, 最大で300Nのインプラント体長軸方向への荷重負荷を5日間, 330N/sで500回繰り返して負荷したところ, 負荷しないグループと比較して, インプラント体辺縁の骨が有意に吸収したと報告している。Miyataらはサルの下顎骨にインプラント体を埋入し, 14週の治癒期間の後に過高な上部構造を装着し, 4週に渡って咬合力を負荷した結果, 180 $\mu$ m以上の過高な咬合を付与した場合にインプラント周囲に骨吸収が見られたと報告している。しかし, 100 $\mu$ mの過高な咬合では骨吸収は認められなかったため, インプラント周囲組織が傷害される上部構造の閾値は180 $\mu$ mと推定している。

Kozlovskyらは, 4匹のビーグル犬を用い, 過高な上部構造による荷重負荷群, 短いアバットメントによる非荷重負荷群のいずれにも, プラークを付着させた炎症群と清掃をおこなった非炎症群を振り分けた実験を行っている。炎症条件下でのオーバーロード群の骨は有意に減少し, 非炎症条件下でのオーバーロード群はインプラント周囲の骨接触面積が増大するとして, 炎症とオーバーロードの関係について言及している。これらの報告の一方で, インプラント体へのオーバーロードと骨吸収の間に明確な関連を認めないとする報告がある。Ogisoらは, サルの上下顎骨にインプラントを埋入した実験で, オッセオインテグレーション獲得後に意図的に過高に作製した上部構造を装着し, 3ヵ月咬合力を負荷した後もオッセオインテグレーションが維持されていたと報告している。また, Heitz-Mayfieldらは, 6頭のラブラドルレトリバー犬の下顎臼歯部にインプラント体を埋入し, 6ヵ月の治癒期間を経た後, 少なくとも3mm以上過高な上部構造を装着し, 8ヵ月間咬合力を負荷したが, コントロール群と比較して骨吸収に有意な差は認められなかったとしている。

ここまで見てきたように, オッセオインテグレーションが獲得された後のオーバーロードの骨吸収への影響については相反する研究結果が報告されており, 十分に解明されているとはいえない。

また, 過高な咬合付与によるオーバーロードは, 動物の咬合力に頼った荷重負荷であり,

その荷重は定性的であるものの、定量的ではないため、骨吸収を引き起こす力の大きさ、閾値については未解明と考えてよいと思われる。

この問題に関連して、力を定量的に扱った実験として以下のものが挙げられる。

Duyck らはウサギの脛骨にインプラント体を埋入し、6週間の治癒期間を待った後、14日間に渡って2種類の荷重を負荷している。29.4Ncmの静的荷重負荷群では周囲骨の吸収は認められなかったものの、74.5Ncmの動的荷重負荷群では有意に周囲骨が吸収したとして、荷重負荷様式の違いによる骨の応答の違いを示唆している。

## 2. 研究の目的

本研究では「骨にはメカニカルストレスを感知して骨量を調節し、骨強度との平衡状態を保つ生理的フィードバック機構がある」というFrostのMechanostat theoryに基づき、インプラントへの機能負荷開始後、十分なオッセオインテグレーションが得られていたとしても、インプラント体およびインプラント周囲骨内に過度の応力（オーバーロード）が負荷されることである一定の閾値を境として骨の補償的な増量あるいは骨吸収が誘発されるという仮説を立てた。この仮説を検証するために、オッセオインテグレーションが得られるまで待機したインプラントに機能的荷重負荷を行い、その荷重の大きさの違いがインプラント周囲骨の動態（形成、吸収）に与える影響を明らかにすることを目的として、以下の実験を行うこととした。

## 3. 研究の方法

(1) 本実験では、3次元FEMモデルの元となる骨のデータとして、in vivo で使用するウサギ脛骨のCTを撮影し、そのDICOMデータを使用して作成することとした。

実験には、体重3500gの雄性ニホンシロウサギを使用し、全身麻酔下でCTの撮影を行った。全身麻酔には、筋弛緩剤として0.3ml/kgのセラクター、全身麻酔薬として1.0ml/kgのケタラル（筋注用）をいずれも大殿筋に注射投与した。全身麻酔奏功確認後、ヘリカルスキャンCT装置(Brilliance iCT, Philips社, Eindhoven, Nederland)にて両側脛骨のCT撮影を行った。3次元FEMモデルの作成にあたって、ラビット脛骨のCTのDICOMデータからCT値を反映し、骨の状態を忠実に再現した骨モデルを作成した。モデル作成ソフトウェアとしてMechanical FINDER6.2 extended edition（計算力学研究センター, Tokyo, Japan）を用いた。DICOMデータをMechanical FINDER6.2に読み込み、関心領域として右側脛骨のみを抽出した。また、メッシュサイズを0.40mmに設定し、最終的にelement数44054, node数21757の4接点・四面体要素を用いて要素分割を行った。また、有限要素法ソフトウェアとしてAbaqus/CAE

Version6.8-4(以下, Abaqus) (ABAQUS, Palo Alto, CA, USA)を使用した。骨モデルにインプラント体とアバットメントの連結体のCADモデルをバーチャルに埋入した。埋入位置は先項の埋入シミュレーションを参考にした。埋入深度はインプラントプラットフォームが骨面と同じ高さとし、インプラント体とアバットメントの界面が骨表面と同じレベルになるように設定した。

本研究では骨とインプラント体の界面はbonding(連続体)とみなした。すなわち、生体においてインプラント体埋入後に所定の免荷期間を置き、骨とインプラント体とのオッセオインテグレーションが獲得されている状態を再現したシミュレーションとした。また、各材料の物性として、生体骨の材料定数はKeyakらの換算式よりCT値からヤング率への変換を行った。チタンのヤング率はTadaらの報告を参考に106GPaとした。ポアソン比はすべて0.3とした。拘束条件として、脛骨の近位端および遠位端の表面上の接点を完全拘束した。荷重についてはインプラントのプラットフォームから10mmの高さのアバットメント上で、インプラント埋入方向とは垂直に内側から外側に向けて20Nまたは40Nまたは60Nの負荷を集中荷重として設定した。

(2) 本実験では、7ヵ月齢、平均体重3.7kg(3.2kg-4.0kg)の雄性ニホンシロウサギ8頭を用いた。実験動物は期間中、九州大学医学研究院動物実験施設のウサギ専用飼育室で、金属ゲージ内にて1羽ずつ、恒温及び恒湿(28±1.0℃, 50-60%RH)にて飼育した。また、環境の変化に適応させるため搬入から2週間通常条件で飼育した後に、インプラント埋入外科手術を行った。飼育開始時より外科手術の前後、荷重負荷の期間から屠殺まで通して、常食として実験動物用固形飼料LRC4(オリエンタル酵母工業株式会社)を与えた。また、飲用水として水道水を与えた。また、すべてのインプラント体の埋入を規格化するために、ウサギ脛骨埋入用のサージカルガイドを作製した。サージカルガイド本体はステンレススチール製で、3本の埋入用のスリーブを固定するための直径4.2mmの半円状の切り込みと、ガイドピンでサージカルガイドを固定するための2つの直径1.5mmの孔をあけた。半円状の切り込みにはノーベルガイド®で使用するスリーブをレーザー溶接し、このスリーブに沿って平行かつ等間隔に埋入できるようにした。インプラント体同士の中心間距離は10.0mmとし、直径4.0mmのインプラント体を埋入した際にインプラント同士の距離が6.0mmになるように設定した。すべてのウサギにおいて、飼育開始から2週間後、ヘリカルスキャンCT装置(Brilliance iCT, Philips社)にて両側脛骨のCT撮影を行った。オッセオインテグレーションを得るための骨治癒期間を6週間設けた後、2次手術を行うと同時に荷重負荷を開始した。荷重

負荷開始 2 週目に Alizarin Complexone (20mg/kg, 以下 ALC), 3 週目に Calcein (8mg/kg, 以下 Cal)をそれぞれ骨代謝観察のためのラベリング剤として投与した. 荷重は後荷重負荷装置を用いて, 3本のインプラント体のうち近位側の2本にあらかじめ割り当てられた, 20Nまたは40Nまたは60Nの3種類の繰り返し側方荷重負荷を1Hz, 1800cycle/日で週2日, 3週間, 全6回行った. 残りの1本をコントロールとして無荷重(0N)とした. 荷重負荷開始から4週目に屠殺を行い, インプラント周囲硬組織を形態計測学的に評価した.

#### 4. 研究成果

(1) ウサギ脛骨のCTのDICOMデータから3次元有限要素法の骨モデルを作成し, CT値から骨質を考慮したヤング率を付与することで, より精密な3次元有限要素法によるインプラント周囲骨での応力値, 応力分布およびひずみ値の解析を行った.

得られた結果から以下のことが示唆された.

①CT値を考慮した有限要素解析の結果から, ウサギ脛骨に埋入されたインプラント体ではその上部に取り付けたアバットメントへの荷重負荷により, 頸部付近に応力集中が見られ, 同部位付近でのひずみ値が最も高い値を示した.

②負荷した20N, 40N, 60Nの3種類の荷重において, Mechanostat Theoryに定義されたひずみ値とFEM解析で算出された値を照合すると, 20N荷重では「mild overload window」に, 40N荷重では「pathologic overload window」の前半に, 60N荷重では「pathologic overload window」の後半にそれぞれのひずみ値が相当することが示された. in vivo 実験においてメカニカルストレスに対する骨添加・骨吸収の動態を把握するのに, これらの値を使うことは適正であるという可能性が示唆された.

(2) 動物実験では, ラビット脛骨に埋入したインプラントに対する側方繰り返し荷重により, 応力の違いによる骨の応答の変化について観察した.

20N, 40N, 60Nのそれぞれの荷重によりインプラント体周囲の骨形成が促進され, 特に圧縮側では新生骨の形成が顕著であった. 骨-アバットメント接触率や骨高さは40N群で最も大きく, これはインプラント周囲骨の形成における閾値の存在を示唆していると考えられることができる.

本実験においては, 通常口腔内で見られるインプラント辺縁骨の垂直的骨吸収が見られず, 明らかに臨床的な骨動態とは異なった. これは, 口腔内細菌に起因する炎症の影響を排除し, 純粋に応力による骨の動態の変化を見ることができたためと考えられる.

今後, インプラント体と応力に加えて, 周囲軟組織や細菌叢との関連をさらに研究するためには口腔内のモデルにおける実験が必

要である.

#### 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 0 件)

[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

松下 恭之 (MATSUSHITA YASUYUKI)

九州大学・歯学研究院・准教授

研究者番号: 60159150

##### (2) 研究分担者

古谷野 潔 (KOYANO KIYOSHI)

九州大学・歯学研究院・准教授

研究者番号: 50195872

江崎 大輔 (DAISUKE ESAKIKI)

九州大学・大学病院・医員

研究者番号: 10608970

##### (3) 連携研究者

( )

研究者番号: