

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 11 日現在

機関番号：15401

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2011～2013

課題番号：23592887

研究課題名(和文) 骨強度を指標とするインプラント即時荷重診断システムの新開発

研究課題名(英文) Development of diagnosis system of immediate loading dental implant based on bone dynamics

研究代表者

日浅 恭 (Hiasa, Kyou)

広島大学・大学病院・助教

研究者番号：60304432

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,100,000円、(間接経費) 1,230,000円

研究成果の概要(和文)：インプラント即時荷重診断システム開発のため、被験者38名の骨代謝マーカーを測定後、インプラント治療を行い、上下顎骨の構造、インプラント予定部位の骨密度、埋入時、荷重開始時、上部構造装着時のISQ値を測定、骨代謝との関連性を分析した。骨代謝異常群は、正常群と比較して骨構造に変化は認められないものの、埋入後のインプラント安定度の上昇が異なることが明らかになった。すなわち、異常群は、骨密度が低下していないものの骨代謝が吸収に傾いていることが明らかになった。骨代謝マーカー測定から骨強度の変化が予想可能であり、それにより、適切なインプラント治療が可能になると考えられた。

研究成果の概要(英文)：To development of diagnosis system of immediate loading dental implant based on bone dynamics, subjects were tested bone metabolic markers and had implant treatment. The bone structures, CT value and ISQ value were assessed to analyze correlation to bone metabolism. Though bone structures of the abnormal group and the normal were no difference, increasing ratio of implant stability were different. It is between two group. It was obvious that in the abnormal group bone density were decreasing and bone metabolism were inclining to absorption. It was suggested that the most suitable implant treatment were realized by metabolism test, and which were enable to prospect bone dynamics.

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：歯学・歯科医用工学・再生歯学

キーワード：インプラント 診断 骨強度

1. 研究開始当初の背景

インプラント治療における術前の埋入部位の診断には、これまで、骨密度の指標であるハンスフィールドユニット (HU ; CT 値) と Lekholm と Zarb の骨質分類 (1985) による主観的評価がもっぱら用いられてきた。しかしながら、骨密度のみではインプラント体埋入時の初期固定の状態を説明することはできない。また、インプラント埋入後の安定性の診断には、インプラント埋入時の初期固定およびオッセオインテグレーションの変化を時系列で測定できる共振周波数解析による ISQ 値の測定が臨床に普及している。しかしながら、骨密度と ISQ 値および骨密度と生存率との関連性は科学的根拠を得るには至っておらず、他の要因の関与が示唆されている。骨粗鬆症の予防・診断・治療に関する 2000 年 NIH コンセンサス会議により、骨粗鬆症の診断基準に骨強度という概念が導入された。この概念では、骨強度は、その 70% が骨密度に、残りの 30% は骨の微細構造や弾性などの骨質に依存するとされている (Marcus R et al, 2002.)。骨強度における評価は、骨密度は HU (CT 値) で、骨質は骨代謝マーカー (骨形成マーカーと骨吸収マーカー) でなされ、それぞれ数値化される (Heaney RP, 2003.)。口腔のインプラント治療においても、これまで骨密度のみでは説明のできなかつた骨質診断において、新しい概念である骨強度を指標とする診断基準の必要性が唱えられるようになってきた。しかしながら、その診断方法は未だ確立されていない。

2. 研究の目的

骨強度の診断に用いるパラメータは、客観的な数値データとして提示されるため、ISQ 値と共に臨床データを集積・分析することで、埋入したインプラントのオッセオインテグレーション獲得と維持について骨強度を診断することが可能であると考えられる。一方で、インプラントの即時荷重において、適応症例の選択基準について明確な臨床基準が定まっていない。この原因は、顎骨を骨密度のみから診断していることによるものと考えられる。即時荷重インプラント治療において、術前の埋入部位の骨強度診断は極めて重要である。骨強度は、骨密度と骨質から評価され、骨密度はハンスフィールドユニット (HU ; CT 値) で、骨質は血液中の骨代謝マーカーで診断できる。しかしながら、骨強度がインプラントのオッセオインテグレーションの獲得と安定にどのように影響するかは明らかにされていない。そこで、本研究では、骨強度の臨床パラメータである HU (CT 値) および骨代謝マーカー値が ISQ 値に与える影響を分析することでインプラント治療の成否を左右する骨強度診断の臨床的意義を明らかにすることにした。

3. 研究の方法

本研究は、実施前に広島大学疫学研究倫理審査委員会に研究計画を提出、同委員会の承認を得たのちに開始した (疫-452 号)。2012 年 1 月から 2013 年 10 月に、広島大学口腔インプラント診療科でインプラントを計画した患者に対し、術前の血液検査時に骨代謝マーカーの検査に同意の得られた 38 名 (男性 22 名、女性 16 名、平均年齢 60.4 歳) を被験者とした。

被験者には、広島大学病院インプラントセンタープロトコールに従ってインプラント治療を行った。術前に、血液検査および X 線 CT 検査を行い、埋入時、荷重開始時と上部構造装着時にインプラント体安定度を測定した。

血液検査は、一般血液検査項目として、白血球数、赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット、血色素 (MCV, MCH, RDW)、血小板 (PLT, PCT, PDW)、血沈、凝固系 (PT, PT 活性, PT-INR)、生化学 (T-Bil, AST, ALT, LDH, Ch-E, ALP, LAP, γ -GTP, CK)、電解質 (Na, K, Cl, P)、総蛋白、アルブミン、ZTT、尿素窒素、クレアチニン、e-GFR、糖代謝 (Hb-A1, Hb-A1c, グルコース)、C 反応性蛋白、感染症 (HBs 抗体, HCV 抗原) 骨代謝マーカーとしてオステオカルシン (OC)、骨型アルカリフォスファターゼ (BAP)、I 型コラーゲン C 末端テロペプチド (ICTP) および I 型コラーゲン架橋 N-テロペプチド (NTX) を測定した。

X 線 CT 検査は、X 線 CT 撮影装置 (Aquilion TSX-101A; 東芝医療システム) を用いて撮影条件を管電圧 135 kV、管電流 150 mA、スライス厚 0.5mm、スライスピッチ 0.3mm で撮影。得られた撮影データを Dicom 形式で出力、インプラントシミュレーションソフト (SimplantPro15, マテリアライズジャパン IH, 東京) で再構築し、骨構造の分析とインプラント埋入部の骨密度を算出した。骨構造分析は、上下および左右中切歯、第一小臼歯、第一大臼歯遠心の断面像を作成、各部位について皮質骨の最大および最小厚さ、海綿骨領域の口腔側および基底側の平均 CT 値 (Hounsfield unit value HU 値) を算出、左右を平均した。インプラント埋入予定部位の骨密度は、インプラント体埋入予定部位における埋入予定インプラント体外形から内側および外側 1.0 mm を関心領域として CT 値を算出した。

インプラント体安定度は、共振周波数分析装置 Osstell ISQ (Osstell, Sweden) を用いて埋入時、荷重開始前および上部構造装着時に ISQ 値 (Implant Stability Quotient value) を測定した。

統計学的分析はマンホイットニーの検定、および対応のある t 検定を行い、有意水準は 5% とした。

4. 研究成果

[骨代謝マーカー] 検査試薬の国内供給の停止から、被験者のうち 5 名は NTX が測定でき

なかった。各検査項目の正常値を以下のように定め、正常値でない値を1項目以上示した被験者を骨代謝異常（異常群）、それ以外の被験者を正常者（正常群）とした（表1）。被験者の群別人数および平均年齢と非正常値検出被験者数を以下に示す（表3, 4）。異常群は、被験者全体の約1/4で、大半が女性であり、正常群と異常群全体の年齢には大きな偏りは認められなかった。男性異常群は2名で、うち1人は20代男性であったため男性異常群の中間値は低い値となった（表2）。異常値を示した骨代謝マーカーはBAPが多く8名、OCおよび1TCPは2名でNTX高値を示した被験者はいなかった。男性異常群が異常値を示したのはすべて1TCPで、女性異常群はすべてBAP高値であり、うち2名はOC高値を示していた（表3）。

表1 骨代謝マーカーの正常値

OC	2.5~13.0 ng/ml
1TCP	4.5未満 ng/ml
BAP	男性 3.7~20.9 ng/ml 女性 閉経前 3.9~14.5 ng/ml, 閉経後 3.8~22.6 ng/ml
NTX	男性 9.5~17.7 nmoIBCE/L 女性 閉経前 7.5~16.5 nmoIBCE/L, 閉経後 10.7~24.0 nmoIBCE/L

表2 両群の人数および平均年齢

	正常群	異常群
人数 (%)	28 (73.7)	10 (26.3)
男性	12 (85.7)	2 (14.3)
女性	16 (66.7)	8 (33.3)
平均年齢	60.2±7.7	59.5±13.9
男性	58.8±9.2	46.5
女性	61.3±6.3	62.8±6.2

表3 マーカー別非正常値検出被験者数

	全体	男性	女性
OC	2	0	2
1TCP	2	2	0
BAP	8	0	8
NTX	0	0	0

〔血液一般検査〕血液検査の結果から、異常値を示した被験者数とその項目数をまとめた。被験者の78.9%に一般血液検査で異常値を示す項目があったものの、インプラント治療を中止した被験者はいなかった。正常群と異常群で異常項目の有無および平均項目数に大きな差異は認められず、全身的な状態と骨代謝マーカーとの間の関連性は乏しいと考えられた（表4）。

表4 血液一般検査の結果

	全体	正常群	異常群
異常値あり	30 (78.9%)	23 (82.1%)	7 (70.0%)
男性	12 (85.7%)	10 (83.3%)	2 (100%)
女性	18 (75.0%)	13 (81.3%)	5 (62.5%)
異常項目数	2.8	2.8	2.0
男性	3.3	3.4	3.0
女性	2.4	2.4	1.8

〔骨構造分析〕各測定部位において、皮質骨厚さの最大値および最小値は部位による差は認められたものの、男女および正常群と異常群で統計学的な差は認められなかった（表5）。海綿骨領域の骨密度は、上顎第一大臼歯を除く口腔側、および上顎前歯部基底側で男性の方が女性よりも有意に高い骨密度を示した（表6）。正常群および異常群では、すべての部位で有意差は認められなかった。

表5 皮質骨厚さ

	全体	男性	女性	正常群	異常群
U1 最大	1.28	1.44	1.47	1.51	1.30
最小	0.84	0.87	0.82	0.85	0.80
U4 最大	1.56	1.65	1.49	1.55	1.55
最小	0.96	0.89	0.97	0.95	0.88
U6 最大	1.29	1.29	1.28	1.31	1.21
最小	0.79	0.84	0.76	0.81	0.72
L1 最大	3.46	3.15	3.67	3.67	2.88
最小	1.12	1.08	1.15	1.15	0.99
L4 最大	3.44	3.15	3.62	3.48	3.50
最小	1.36	1.28	1.41	1.29	1.55
L6 最大	3.28	3.49	3.15	3.31	2.89
最小	1.28	1.39	1.21	1.31	1.175

表6 海綿骨領域のCT値 (HU)

	全体	男性	女性	正常群	異常群
U1 口腔側	565.7	700.3 *	470.6 *	544.8	645.7
基底側	486.9	654.7 *	375.1 *	488.4	482.1
U4 口腔側	506.6	595.0 *	447.7 *	499.0	531.5
基底側	455.8	538.7	400.5	455.5	456.6
U6 口腔側	435.0	510.0	370.8	453.2	385.6
基底側	410.5	479.9	356.0	427.8	355.7
L1 口腔側	632.5	783.0 *	526.2 *	631.3	639.6
基底側	506.4	664.5	401.0	454.2	502.3
L4 口腔側	561.5	701.9 *	467.8 *	539.1	479.25
基底側	397.6	460.7	355.4	374.6	473.1
L6 口腔側	461.8	622.7 *	348.2 *	432.1	403.4
基底側	346.3	461.5	275.9	355.7	312.0

* : $p < 0.05$

埋入部位の骨密度

補綴物のハレーション等によりCT値がマイナスになるなど明らかに異常値を示したものの3名3部位は除外した。埋入したインプラント体は65本で、正常群55本、異常群10本であり、上顎よりも下顎、前歯よりも臼歯の方が多かった（表7）。インプラント外周から内側1mmの平均骨密度をIn、外側1mmをOutとする。InよりもOutの方が皮質骨領域を多く含むため、高い値を示していた。下顎臼歯Outでは、男性よりも女性の方が有意に高い値を示していた（表7）。下顎臼歯ではIn、Outともに正常群の方が異常群よりも有意に高い値を示していたが、女性のみで比較すると優位差は認められなかった（表8）。

表7 部位別インプラント体数

	全体	正常群	異常群
全体	65	55	10
上顎前歯	2	1	1
臼歯	21	17	4
下顎前歯	4	2	2
臼歯	43	35	8

表 8 埋入予定部位の平均 CT 値

	全体	男性	女性	正常群	異常群	正常女性	異常女性
上前							
In	567.3	-	-	-	-	-	-
Out	610.3	-	-	-	-	-	-
臼							
In	532.1	626.5	485.0	550.1	455.9	496.7	441.9
Out	580.5	666.4	537.5	588.7	545.5	539.0	532.0
下前							
In	958.0	958.0	-	994.9	921.2	-	-
Out	994.2	994.2	-	1143.8	844.6	-	-
臼							
In	636.3	727.2	557.3	678.4 *	452.4 *	613.3	452.4
Out	725.5	825.3 *	638.7 *	774.9 *	509.4 *	707.7	509.4

[オステル値] インプラント体埋入時、荷重開始時および上部構造装着時のインプラント体安定度測定は、18 被験者 38 インプラント体で測定した。それ以外の被験者のインプラント体では、インプラント体を埋入、上部構造を装着したもの、何らかの理由でインプラント体安定度を測定できなかった。インプラント体の部位の内訳を表 9 に示す。前歯の被験体は数が少なく、小臼歯および大臼歯では十分な被験体数があつた。埋入時、荷重開始時および上部構造装着時、各事象のインプラント体安定度では、埋入時の男女間で有意差が認められたものの、骨代謝異常との関連は認められなかった。被検体全体では、すべての事象間で有意差が認められた。男性においては、埋入時と荷重開始時および荷重開始時と上部構造装着時の間、女性では埋入時と荷重開始時で ISQ 値が有意に上昇した。骨代謝異常の有無で比較すると、正常群では各事象間に優位な上昇を認めたのに対し、異常群においてはどの事象間においても有意差は認められなかった(表 10)。

表 9 測定インプラント体の詳細

	全体	男性	女性	正常群	異常群
上顎	16	5	11	12	4
前歯	1	-	1	-	1
小臼歯	8	2	6	5	3
大臼歯	7	3	4	7	-
下顎	22	16	6	19	3
前歯	-	-	-	-	-
小臼歯	7	5	2	7	-
大臼歯	15	11	4	12	3

表 10 インプラント安定度

	全体	男性	女性	正常群	異常群
埋入時	74.9	77.6	71.4	74.5	79.4
	<i>b, c</i>	<i>a, e</i>	<i>a, g</i>	<i>h, i</i>	<i>77.9</i>
荷重開始時	78.7	78.8	78.6	78.8	84.6
	<i>b, d</i>	<i>f</i>	<i>g</i>	<i>h, j</i>	
上部構造装着時	82.1	83.4	79.9	81.6	
	<i>c, d</i>	<i>e, f</i>		<i>i, j</i>	

a-j: $p < 0.05$

骨強度は、骨密度と骨代謝回転の傾きから診断する。そこで、本研究では被験者の骨代

謝マーカーから骨代謝が骨吸収に傾いているものを異常群、それ以外のものを正常群として、骨構造とインプラント治療の予後を比較検討した。正常群と異常群の年齢分布に大きな差はなく、女性被験者に骨代謝マーカー異常値が多く認められたのは、骨代謝異常が閉経後の女性高齢者に多いという疫学結果と一致していた。本研究の結果では、男女差が明確に認められたのに対し、正常群と異常群の差異は顕著ではなかった。しかしながら、骨粗鬆症患者においては、下顎骨において皮質骨の菲薄化や海綿骨の粗造化が生じることが報告されており、被験者らに今後このような変化が生じる可能性があると考えられた。骨代謝の有無とその他の血液検査の有無および異常項目数との関連性は薄く、一般的な全身状態と骨代謝異常との直接的関連性は薄いと考えられた。また、本研究で使用した骨代謝マーカーのほか、低カルボキシル化オステオカルシン (ucOC), I 型コラーゲン N-プロペプチド (PINP), I 型コラーゲン C-プロペプチド (PICP), 酒石酸抵抗性酸フォスファターゼ (TRAP5b), デオキシピリジノリン (DPD), I 型コラーゲン架橋 C-プロペプチド (CTX) 等があり、顎骨に特異的な感度を持つマーカーの探索も必要と考えられた。

骨は、周囲を形成する皮質骨と内部の海綿骨から構成され、さらに顎骨は、歯の喪失後は萎縮が進行しやすい歯槽部と歯の喪失による変化を生じにくい骨体部に分けられる。これまで、性別や骨代謝が骨構造に影響を及ぼすことが報告されている。本研究の結果から、皮質骨の厚さには性別と骨代謝の影響は認められなかった。また、皮質骨の骨密度については、歯槽骨部で性別による明確な影響は認められたものの、骨代謝による影響は認めなかった。また、埋入予定部位の平均骨密度では、下顎臼歯部のみで男女差および骨代謝の影響が認められた。しかしながら、女性正常群と女性異常群で比較すると有意差がなかったことから、異常群では女性が、正常群では男性が多いことによるものと推測できる。従って、異常群の被験者は骨代謝回転が吸収に傾いているものの、現在は骨密度低下を生じていない前病状態と考えられ、今後も骨代謝回転が吸収へ傾斜したままであったり、吸収への傾きが大きくなったりすると、骨密度の低下や皮質骨の菲薄化などの骨構造に変化が生じる可能性があると考えられた。

埋入したインプラント体の ISQ 値の変化では、男性被験者においても女性被験者においても、正常群においても、有意に上昇したのに対し、異常群のみ有意な上昇が認められなかった。このことから、骨代謝異常がオッセオインテグレーション獲得を阻害したり、オッセオインテグレーションの維持を困難にする可能性が示唆される。実際の埋入では、骨代謝異常の有無にかかわらず、骨密度が低い

埋入部位へのインプラント埋入は、アダプテーションテクニックなど初期固定を獲得する工夫をして行ったことから、すべてのインプラント体でオッセオインテグレーションが獲得されていた。

本研究の結果から、顎骨の骨密度が低下していなくても、骨代謝が吸収に回転している患者が存在することが明らかになった。このような患者に対し、骨代謝に異常のない患者と同様の荷重負荷を行うことは危険と考えられ、Osstellを用いてISQ値を指標に慎重な荷重負荷を行う必要があると考えられる。このような観点から、骨代謝マーカー測定はインプラント治療患者の現在の骨代謝を診断する上で有用であり、インプラント治療における顎骨の診断にはCTによる骨密度とともに骨代謝マーカー測定が必要と考えられる。検査時の骨密度に加えて骨代謝により将来の骨の状態が予想可能で、それにより、適切なインプラント体、上部構造、荷重負荷プロトコルの選択が可能になると考えられた。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文]

- ① Abe Y, Hiasa K, Hirata I, Okazaki Y, Nogami K, Mizumachi W, Yoshida Y, Suzuki K, Okazaki M and Akagawa Y, Detection of synthetic RGDS (P03H2) PA peptide adsorption using a titanium surface plasmon resonance (SPR) biosensor, Journal of Materials Science, 査読有, 22, 2011, 657-661 DOI: 10.1007/s10856-010-4222-2
- ② Hiasa K, Abe Y, Okazaki Y, Nogami K, Mizumachi W and Akagawa Y, Preoperative computed tomography-derived bone densities in hounsfield units at implant sites acquired primary stability, ISRN Dentistry, 査読有, 2011, 1-5 DOI: 10.5402/2011/678729.
- ③ 水町 亘, 阿部泰彦, 野上敬介, 田地 豪, 日浅 恭, 岡崎洋平, 石田秀幸, 津賀一弘, 赤川安正, ブリッジの支台歯選択における新しい咬合支持能力指数の応用, 広島大学歯学会雑誌, 査読有, 42, 2011, 27-30

[学会発表]

- ① Hiasa K, Abe Y, Okazaki Y, Nogami K, Mizumachi W and Akagawa Y, Preoperative Computed Tomography-Derived Bone Densities in Hounsfield Units at Implant Sites Acquired Primary Stability, The 59th Annual Meeting of Japanese Association of Dental Research, 2011.10.9, Hiroshima
- ② Doi K, Kubo T, Hiasa K, Hayashi K, Morita K and Akagawa Y, Application of newly developed interconnected porous hydroxyapatite for implant GBR., The

59th Annual Meeting of Japanese Association of Dental Research, 2011.10.9, Hiroshima.

- ③ 土井一矢, 久保隆靖, 日浅 恭, 林和彦, 赤川 安正, インプラント周囲骨欠損における骨再生誘導療法に連通多孔性ハイドロキシアパタイトを用いた1症例, 第41回日本口腔インプラント学会・学術大会, 2011.9.17, 名古屋.

6. 研究組織

(1) 研究代表者

日浅 恭 (HIASA, Kyou)
広島大学・大学病院・助教
研究者番号: 60304432

(2) 研究分担者

阿部 泰彦 (ABE, Yasuhiko)
広島大学・大学病院・講師
研究者番号: 00253097

土井 一矢 (DOI, Kazuya)
広島大学・大学院医歯薬保健学研究院
(歯)・助教
研究者番号: 80444686