

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 26 日現在

機関番号：32650

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2011～2013

課題番号：23792296

研究課題名(和文)骨代謝マーカー検査で顎骨の Bone Quality を評価する

研究課題名(英文)Evaluation for bone quality in jaw bone using biochemical markers of bone turnover

研究代表者

佐々木 穂高 (SASAKI, HODAKA)

東京歯科大学・歯学部・講師

研究者番号：50433959

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,100,000 円、(間接経費) 630,000 円

研究成果の概要(和文)：インプラント治療におけるリスク因子である骨粗鬆症は、骨密度の減少だけでなく骨質(Bone Quality = BQ)の低下が関与する。全身的なBQ評価法である“骨代謝マーカー検査”は、臨床的に有用な手段であることが知られている。本研究では、骨代謝マーカー検査が顎骨のBQ評価法として有用であるかを検討した。閉経後女性において、骨吸収マーカーであるNTXは下顎骨の骨構造パラメーターと負の相関性、骨吸収マーカーであるDPDが埋入12ヶ月以降のインプラント周囲骨吸収量と正の相関性が認められた。本結果から、骨代謝マーカー検査は顎骨の骨質に関与し、インプラント治療のリスク評価に有用であることが示唆された。

研究成果の概要(英文)：Osteoporosis known as a risk factor in implant treatment is not only characterized by a decrease in bone mineral density but also a reduction in bone quality. Biochemical markers of bone turnover are useful diagnostic procedure for general bone quality. The aim of this study is to investigate the correlation between biochemical markers of bone turnover and local bone quality of jaw bone and peri-implant crestal bone loss. NTX as bone resorption marker had negative correlation with skeletal structural parameters ($r=-0.43$ to -0.58), and positive correlation with DPD as bone resorption marker and peri-implant crestal bone loss after 12 months implant placement was recognized ($r=0.32$ to 0.41) in postmenopausal women. These results suggest, biochemical makers are useful methods to evaluate bone quality of mandibular and to predict a risk for implant treatment.

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：骨代謝マーカー インプラント インプラント周囲骨吸収 骨質

1. 研究開始当初の背景

近年、インプラント治療患者の高齢化に伴い、様々な合併症が問題となっている。我々はインプラント治療の術前の血液・尿一般検査の結果から全体の約3割の患者に“骨代謝異常”が認められ、さらに骨粗鬆症の発症のリスクを示唆する骨代謝マーカー検査の異常値がインプラント患者の約1割以上に認められた事を報告している(矢島、佐々木ら、日本口腔インプラント学会誌、23(2)、2010)。加齢に伴う骨代謝障害によって発症する骨粗鬆症の患者数は、日本国内において約780~1100万人ともいわれ、現在も増加傾向にある。近年、骨粗鬆症による骨強度の低下は“骨密度(BMD)”のみならず“骨質(Bone Quality = BQ)”が関与することが報告されており、その評価方法について様々な検討がなされている。しかしながら、局所的なBQの評価法の殆どが、侵襲を伴う骨生検が必要となることから、試料採取において侵襲が少なく臨床的に簡易的に応用が出来る全身的なBQの評価法である“骨代謝マーカー検査”が臨床では用いられている。骨代謝マーカー検査は疫学的には、将来的な骨粗鬆症の発症を予測するのに有用であることが報告されている。また、全身的なBQ評価だけでなく、腰椎、大腿骨などの局所的なBQ評価にも相関性があることが知られている。しかしながら、インプラントの埋入部位となる顎骨のBQと骨代謝マーカーとの関連性については報告がない。

骨粗鬆症は、インプラント治療において顎骨の骨密度低下やインプラントとの骨接触率低下との関与が知られており、リスクファクターとなる可能性が報告されているが、一方で骨密度に相関しないインプラント脱落症例も報告されている。そこで我々は、BQが新たなインプラント治療におけるリスクファクターの指標となる可能性があるのではないかと考え、全身的なBQ評価法である骨代謝マーカー検査の有用性を検討することとした。

2. 研究の目的

本研究の目的は、全身的な骨質(BQ)評価法である“骨代謝マーカー検査”が、インプラント埋入部位となる顎骨における局所的なBQ評価法として有用であるか、さらに、インプラント治療の予後を評価するのに有用であるかを明らかにすることで、**新たなインプラント治療のリスク評価法を確立すること**である。

3. 研究の方法

(1)骨代謝マーカー検査

・骨形成マーカー；

血清骨型アルカリフォスファターゼ(BAP)
血清オステオカルシン(OC)

・骨吸収マーカー；

尿中 型コラーゲン架橋N-テロペプチド (NTX)
尿中デオキシピリジノリン(DPD)
血清酒石酸抵抗性酸性フォスファターゼ (TRACP-5b)

(2)対象者

インプラント治療を希望し、術前の骨代謝マーカー検査とコンビームCT撮影に同意をした患者769名(男性;272名、女性;497名うち閉経後女性445名、平均年齢:54.3歳)を母集団とし、評価方法毎にランダム抽出を行った。但し、骨粗鬆に対する治療既往がある患者は対象から除外した。骨代謝マーカー検査の結果より

正常群：骨形成・吸収マーカーが正常
低リスク群：骨形成マーカー高値
+骨吸収マーカー低値
高リスク群：骨吸収マーカー低値

の3群のグループ分けを行った。

(3)実験方法

骨代謝マーカー検査と骨構造パラメータの比較検討

評価部位：下顎大白歯欠損部
撮影機器：コンビームCT 3DX Multi-Image
解析ソフト：TRI/3D-BON

評価項目：

単位骨量(BV/TV)、骨梁幅(Tb.Th)
骨梁数(Tb.N)

骨代謝マーカー検査と踵骨超音波骨密度測定の比較検討

評価部位：踵骨
計測機器：Osteo Pro スマート
評価項目：Tスコア、Zスコア

骨代謝マーカー検査と骨分化関連遺伝子発現の比較検討

評価部位：インプラント埋入部骨組織
採取方法：インプラント埋入部位よりトレフィンバー(直径:2.3mm、内径:1.7mm)を用いて骨組織採取後、RNA安定化保存液に浸漬、チタン製ビーズによるホモジナイズ後に通法に従ってtotal RNAを抽出した。



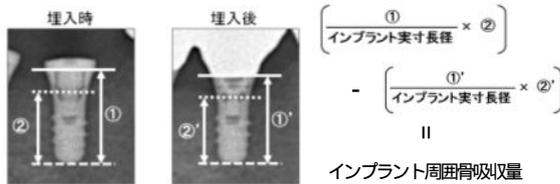
計測機器：ABI Prism 7500 Fast

評価項目：

骨未分化マーカー：Runx-2
骨分化マーカー：オステオカルシン(OC)

骨代謝マーカー検査とインプラント周囲骨の経時的吸収量との比較検討
 評価部位：臼歯部に埋入したインプラントの周囲骨吸収量

評価方法：パノラマエックス線写真からインプラント埋入時を基準とし、6ヶ月、12ヶ月、24ヶ月、36ヶ月との差を周囲骨吸収量とした。(下図参照)



4. 研究成果

(1) 骨代謝マーカー検査と骨構造パラメータの比較検討

閉経後の女性における下顎骨臼歯部歯牙欠損部のコンピーム CT データから計測したの骨構造パラメータ：単位骨量 (BV/TV)、骨梁幅 (Tb.Th)、骨梁数 (Tb.N) と骨代謝マーカー検査との比較検討では、正常群と比較して高リスク群において、3項目とも有意に低い傾向 ($p < 0.05$) が認められた (図1)。また、各骨代謝マーカーとの相関性では、骨吸収マーカーである NTX が BV/TV ($r = -0.53$)、Tb.Th ($r = -0.58$)、Tb.N ($r = -0.45$)、DPD が Tb.Th ($r = -0.45$)、骨形成マーカーである BAP が BV/TV ($r = -0.42$)、Tb.N ($r = -0.43$) で相関関係が認められた (図2)。また、従属変数を骨構造パラメータ、独立変数を代謝マーカー検査とした多重線形回帰分析においては、BV/TV と Tb.N において NTX が有意に相関することが示唆された。

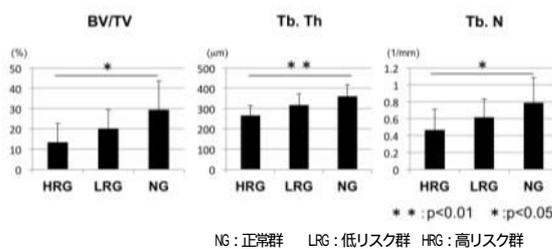


図1

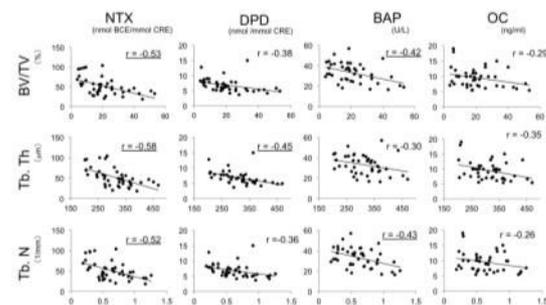


図2

(2) 骨代謝マーカー検査と踵骨超音波骨密度測定との比較検討

踵骨超音波骨密度測定値と骨代謝マーカー検査との比較検討においては、男性ではいずれも相関関係が認められなかったが、女性においては T スコアで骨形成マーカーの OC ($r = -0.42$)、骨吸収マーカーである TRACP-5b ($r = -0.42$) とに相関が認められた。

(3) 骨代謝マーカー検査と骨分化関連遺伝子発現の比較検討

骨生検より採取した骨組織から定量的 RT-PCR 法にて定量した骨未分化マーカー：Runx-2 と骨分化マーカー：OC の遺伝子発現量と骨代謝マーカー検査の相関性の検討を行なったが、全対象者、男女別いずれにおいても、Runx-2、OC において有意な相関関係は認められなかった。

(4) 骨代謝マーカー検査とインプラント周囲骨の経時的吸収量との比較検討

閉経後女性において埋入後6ヶ月、12か月、24 か月、36 か月毎のインプラント周囲骨吸収量と骨代謝マーカー検査との比較検討を行なった結果、高リスク群は、埋入後12ヶ月で正常群・低リスク群と比較して有意に骨吸収量が多く ($p < 0.05$)、埋入後36ヶ月では正常群と比較して有意に骨吸収量が多い傾向 ($p < 0.05$) を示した (図3)。各骨代謝マーカーとの相関性の検討では、骨吸収マーカーである DPD に埋入後12ヶ月 ($r = 0.32$)、24ヶ月 ($r = 0.33$)、36ヶ月 ($r = 0.41$) のインプラント周囲骨吸収量と相関関係が認められた (図4)。また、従属変数を埋入後12ヶ月骨吸収量、独立変数を DPD、インプラント長径、埋入部位、アバットメント連結機構とした多重線形回帰分析においても、インプラント長径に次いで DPD は有意に相関することが示された。

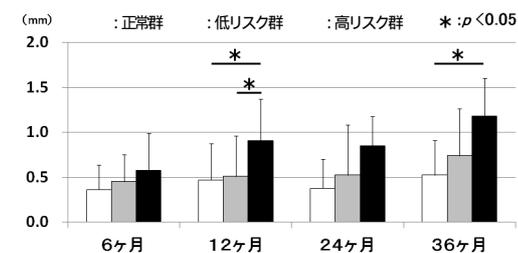


図3

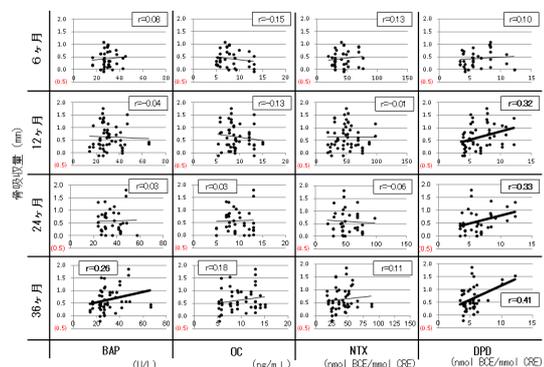


図4

本研究の成果から、全身の BQ 評価法である骨代謝マーカー検査は、NTX が局所的な顎骨の骨構造パラメーター、DPD が経時的なインプラント周囲骨吸収量と相関関係が認められ、インプラント治療における術前の検査として有用であることが示唆された。今後は、さらにサンプル数の増加と長期経過における評価を追加することで、顎骨の BQ とインプラント治療のリスク評価について、更なる考察を行いたい。

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)

佐々木穂高、法月良江、真壁康、本間慎也、伊藤太一、古谷義隆、矢島安朝
日本人女性における骨代謝マーカー検査とインプラント周囲骨吸収の比較検討
歯科学報、112(2)、129-136、2012
<http://hdl.handle.net/10130/2711>

Yoshida A, Sasaki H, Furuya Y, Yoshinari M, Yajima Y.
Effect of Low-Intensity Pulsed Ultrasound on Bone-Healing Process in Murine Low-Turnover Osteoporosis Model
Journal of Hard Tissue Biology, 22(3), 293-300, 2013

Ogasawara R, Furuya Y, Sasaki H, Yoshinari M, Yajima Y,
Effects of Oral Administration of Simvastatin on Bone Formation in Senile Osteoporosis Rat
Journal of Hard Tissue Biology, 22(4), 461-472, 2013

[学会発表](計3件)

佐々木穂高、真壁康 他、閉経後女性における骨代謝マーカー検査とインプラント周囲骨の比較検討、第41回日本口腔インプラント学会・学術大会、2011.9.18、名古屋

佐々木穂高、骨の状態を検査で探ることができるのか? - 骨粗鬆症から骨造成まで - 骨代謝マーカー検査による顎骨の評価とインプラント治療への応用、第15回顎顔面インプラント学会・学術大会(招待講演)、2011.12.3、千葉

Sasaki H etc., Comparison of Bone Turnover Makers and Peri-implant Crestal Bone Loss, 91st General Session & Exhibition of the IADR, 2013,3.23, Seattle, U.S.A

[図書](計1件)

佐々木穂高 他、第一歯科出版、歯科医療/25-3、インプラント周囲炎の病理学的検索、2011、14-26

6. 研究組織

(1)研究代表者

佐々木 穂高 (SASAKI, Hodaka)
東京歯科大学・歯学部・講師
研究者番号: 50433959

(2)研究分担者

(3)連携研究者

真壁 康 (MAKABE, Yasushi)
東京歯科大学・歯学部・レジデント
研究者番号: 30707724