

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25年 5月15日現在

機関番号：13101

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2011～2012

課題番号：23890061

研究課題名（和文） 歯槽骨生検法を用いた骨粗鬆症の超早期発見法の確立

研究課題名（英文） Establishment of an early osteoporosis detection method using alveolar bone biopsy

研究代表者

三上 絵美 (MIKAMI EMI)

新潟大学・医歯学総合病院・医員

研究者番号：20419328

研究成果の概要（和文）：閉経に伴う歯槽骨微細構造の変化や、歯槽骨と全身の骨代謝マーカとの関連性を明らかにするために、女性18名（閉経前5名、閉経後早期3名、閉経後10名）のインプラント手術時に歯槽骨生検試料を採取した。試料をマイクロCTにて撮影し3次元骨形態計測を行った。歯槽骨の骨量は閉経前に比べ閉経後で有意に減少していた。閉経前に比べ閉経後早期の骨梁は、棒状で間隔が大きかった。すべての歯槽骨パラメータは少なくとも一つ以上の骨代謝マーカと有意な相関関係を有した。従って、歯槽骨微細構造は閉経後早期にすでに変化を開始し、骨代謝マーカと密接に関連していることが明らかとなった。

研究成果の概要（英文）：Alveolar bone biopsy samples were extracted during implant preparation, for investigating microstructural changes due to menopause, and relationships between these changes and bone turnover markers. Subjects were 18 women receiving mandibular implants: premenopausal (n = 5), early postmenopausal (n = 3), and late postmenopausal (n = 10). The samples analyzed using micro-computed tomography and three-dimensional bone morphometry. The alveolar bone volume was significantly less in late postmenopausal women than in premenopausal ones. The trabeculae in early postmenopausal women were more separated and rod-like than in premenopausal ones. Each alveolar bone parameter was significantly related to at least one bone turnover marker. Alveolar cancellous bone structure begins changing even in early postmenopausal women, and this structure varies in close relationship to bone turnover markers.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2011年度	1,300,000	390,000	1,690,000
2012年度	1,100,000	330,000	1,430,000
年度			
年度			
年度			
総計	2,400,000	720,000	3,120,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：補綴系歯学

キーワード：骨粗鬆症、骨代謝マーカ、歯槽骨生検、骨形態計測、マイクロCT

1. 研究開始当初の背景

骨粗鬆症は、骨が脆くなり骨折し易くなる疾患であり、骨粗鬆症性骨折により寝たきり

になるとQOLが著しく低下するため、骨粗鬆症の予防や早期発見法が求められている。特に閉経後骨粗鬆症は、閉経によるエストロゲ

ン欠乏に起因して骨代謝回転が亢進し骨形成よりも骨吸収が優位になり、急速に骨量が減少する疾患であり、骨折の危険率を高めることで問題となっている。

現在、骨粗鬆症は、腰椎等の骨密度値を指標として診断されているが、骨粗鬆症の予防という観点からは、骨量減少が骨密度の低下として検出される以前に骨構造の微細な変化を検出し、その後起こりうる骨量減少を予測することが肝要である。現在のところ、骨構造の微細な変化を検索することで骨代謝疾患の診断が可能な方法は、腸骨や肋骨の骨生検試料を用いた骨形態計測法のみであるが、この方法は侵襲が大きいため健康人のスクリーニングとして用いることは不可能である。

一方、近年普及している歯科インプラント治療では、インプラント窩洞形成時に切削された歯槽骨は、切削片となり破棄されている。そこで、インプラント治療で窩洞形成時に破棄される歯槽骨を生検試料として有効利用することを試みた。すなわち、摘出された歯槽骨を高解像度 X 線マイクロ CT 装置 (μ CT) を用いて観察することで、臨床的に得られる歯槽骨の X 線写真よりも遥かに高い解像レベルで、微細骨構造の変化を検索することが可能となる。

2. 研究の目的

ヒトの歯槽骨海綿骨が全身の骨代謝状態を反映し、骨粗鬆症の早期診断に用いることが可能かどうかを明らかにするために、インプラント窩洞形成時に得られた成人女性の歯槽骨生検サンプルを μ CT で検索し、閉経に伴う歯槽骨の微細構造変化、および歯槽骨の構造変化と全身の骨代謝マーカとの関連性を検討した。

3. 研究の方法

(1) 対象

対象は日本人成人女性 18 名で、それぞれを閉経前群 5 名 (23-48 歳、平均 37.6 歳)、閉経直後群 (閉経後 5 年以内) 3 名 (52-58 歳、平均 54.3 歳)、閉経後群 (閉経後 8-26 年) 10 名 (60-75 歳、平均 65.0 歳) の 3 群に分類した。また、対象は新潟大学医学総合病院でインプラント治療予定であり、インフォームドコンセントを得られた者とした。さらに、骨粗鬆症治療の既往がなく、インプラント埋入部位 (歯槽骨採取部位) が下顎臼歯部で、抜歯後 2 年以上経過していることを条件とした (表 1)。

表 1 歯槽骨採取症例

n=18

症例No.	年齢	閉経後の期間(年)	骨採取部位	歯を喪失してからの期間	歯の喪失理由
1	23	-	第二小臼歯	15年	先天性欠如
2	33	-	第二小臼歯	25年	先天性欠如
3	37	-	第二小臼歯	30年	先天性欠如
4	47	-	第一小臼歯	20年	う蝕
5	48	-	第一大臼歯	14年	根尖性歯周炎
6	52	5	第二小臼歯	5年	辺縁性歯周炎
7	53	1	第一大臼歯	23年	う蝕
8	58	5	第一大臼歯	23年	う蝕
9	60	25	第一大臼歯	2年3か月	根尖性歯周炎
10	60	19	第二大臼歯	20年	根尖性歯周炎
11	61	8	第一大臼歯	20年	う蝕
12	61	26	第一大臼歯	30年	不明
13	65	20	第一小臼歯	10年	不明
14	66	22	第一大臼歯	10年	う蝕
15	67	17	第一大臼歯	25年	う蝕
16	67	12	第一大臼歯	30年	う蝕
17	68	21	第一大臼歯	5年	う蝕
18	75	25	第二小臼歯	30年	不明

(2) 全身的检查

歯槽骨採取前に全身の骨代謝状態の検査として、骨代謝マーカ-の血中骨型アルカリフォスファターゼ (BAP)、血中オステオカルシン (OC)、血中 I 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) を測定した。また、超音波骨密度測定装置 (CM-200: 古野電気、兵庫) にて踵骨の骨密度測定を行った。

(3) 歯槽骨採取方法

インプラント治療の術前検査として医療用 CT (Xvigor Real: 東芝メディカルシステムズ、栃木) にてインプラント埋入部位 (歯槽骨試料採取部位) の CT 撮影を行った (図 1A, B)。歯槽骨試料はインプラント窩洞形成時にトレフィンバーにて円柱状 (直径 2~3mm x 長さ 3~9mm) に採取した (図 1)。

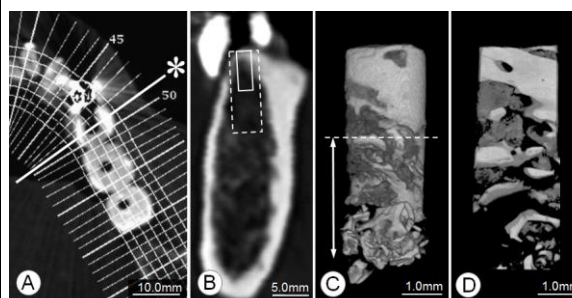


図 1 歯槽骨生検試料採取部位と分析範囲

A: 左側下顎骨の CT 画像 (水平断面)。

(* : インプラント埋入部位。)

B: A*部の CT 画像 (頬舌断面)。(点線:インプラント埋入部位。実線:歯槽骨採取部位。)

C: 歯槽骨生検試料の μ CT 画像。

(矢印: 関心領域。)

D: 試料正中部の μ CT2 次元画像。

(4) 歯槽骨試料の分析

採取した歯槽骨試料をマイクロ CT 装置 (ELESCAN; 日鉄エレックス、東京) にて撮影した (図 1C, D)。その後、骨形態計測ソフト

トウェア (TRI/3D-BON; ラトックシステムエンジニアリング、東京) を用いて、歯槽骨海綿骨の3次元骨形態計測 (骨量: BV/TV、骨表面積: BS/BV、骨梁幅: Tb. Th、骨梁数: Tb. N、骨梁間隙: Tb. Sp、骨梁中心距離: Tb. Spac、骨パターンファクター: TBPf、Structure Model Index: SMI) と骨塩量計測 (BMD) を行った。

(5) 統計学的分析

閉経に伴う骨代謝状態の変化と歯槽骨海綿骨の微細構造や骨塩量の変化を分析するために、骨代謝マーカーと歯槽骨パラメータそれぞれにおいて Kruskal-Wallis rank test にて3群間 (閉経前、閉経直後、閉経後) の比較を行い、その後 Scheffe post-hoc test にて各2群間の比較を行った。

さらに全試料のデータから、全身の骨代謝マーカーと歯槽骨パラメータの相関関係をスピアマンの順位相関係数の検定にて統計学的に検索した。

なお、本研究は新潟大学歯学部倫理委員会の承認を得て行われた (20-R13-08-06)。

4. 研究成果

(1) 形態学的観察

歯槽骨生検試料は直径 2-3mm、長さ 3-9mm の円柱状をしている (図 2A)。歯槽骨試料の μ CT 画像から、採取骨が上部の緻密骨領域と、それに連続する海綿骨領域から構成されていることが観察された (図 2B)。また、閉経前群においては、板状の太い骨梁からなる連結性の高い密な海綿骨が、一方、閉経直後群と閉経後群においては、骨梁が菲薄で連結性の低下した粗な海綿骨が観察された (図 2B)。

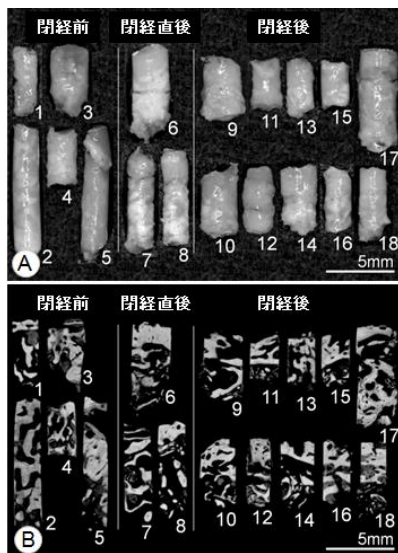


図2 歯槽骨生検試料
A: 歯槽骨試料の肉眼所見。
数字は症例 No. (表 1)
B: 試料正中断面の μ CT 画像。

(2) 歯槽骨海綿骨の骨形態計測 (3 群間の比較)

歯槽骨海綿骨を骨形態計測にて検索したところ、閉経直後群は閉経前群と比較し骨梁間隙と SMI が有意に高値を示した (図 3)。これは、全身の骨代謝状態が亢進する閉経直後に、歯槽骨においてもいち早く、海綿骨構造の棒状化や脆弱化といった変化が起こっていることを示している。また、閉経後群は閉経前群と比較し骨量が有意に低値を示した (図 3)。これら骨形態計測の結果から、閉経後の歯槽骨では、海綿骨の棒状化と脆弱化を伴う骨量減少が生じていたと言える。

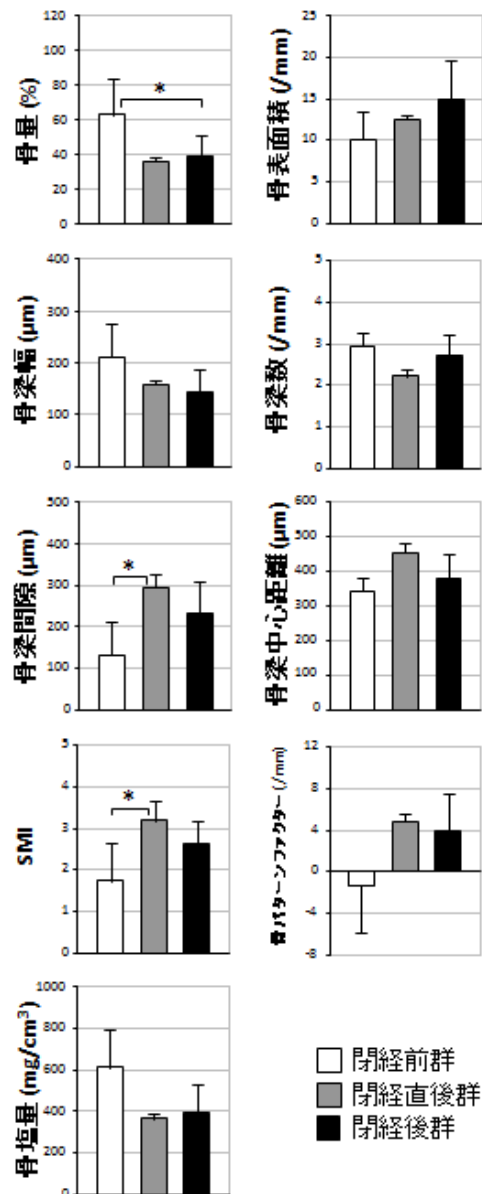


図3 歯槽骨海綿骨の形態計測学的分析
グラフの値は群ごとの平均値 \pm SD。
*: $P < 0.05$

(3) 骨代謝マーカーと踵骨骨密度 (3 群間の比較)

閉経直後群の骨型アルカリフォスファターゼ (BAP) とオステオカルシン (OC) は他の 2 群に比べ、有意に高値を示した。踵骨骨密度は、閉経前に比べ、閉経直後と閉経後で有意に低値を示した (図 4)。

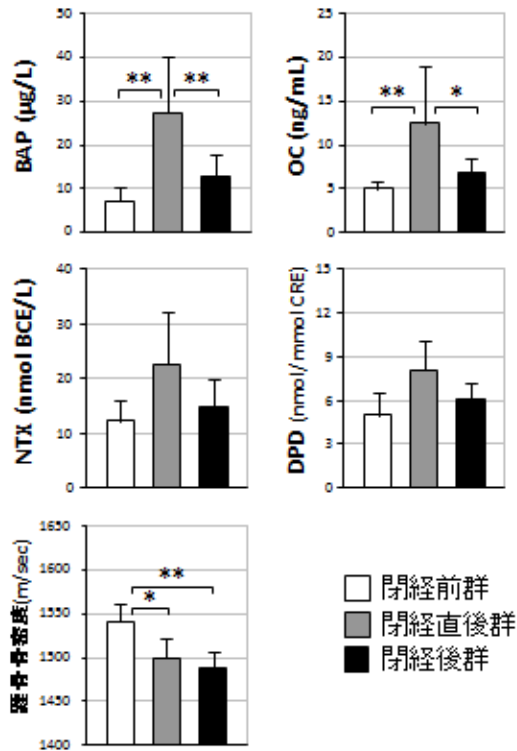


図 4 骨代謝マーカーと踵骨骨密度の分析
グラフの値は群ごとの平均値±SD。

* : P<0.05, ** : P<0.01

BAP : 骨型アルカリフォスファターゼ

OC : オステオカルシン

NTX : I 型コラーゲン架橋 N-テロペプチド

DPD : デオキシピリジノリン

(4) 歯槽骨パラメータと骨代謝マーカーの相関関係

歯槽骨パラメータと骨代謝マーカーの相関関係を探索したところ、全ての歯槽骨パラメータが、少なくとも一つ以上の骨代謝マーカーと有意な相関関係を有しており (表 2)、歯槽骨の海綿骨が全身の骨代謝状態をよく反映していることが明らかとなった。特に、骨梁の形態の指標である SMI、骨パターンファクターと骨代謝マーカーの間には、順位相関係数が 0.7 以上という強い正の相関関係が認められた。これは、全身の骨吸収と骨形成が亢進し骨代謝回転が亢進すると、歯槽骨の海綿骨がより棒状の脆弱な骨梁となることを示唆している。

表 2 歯槽骨パラメータと骨代謝マーカー・踵骨骨密度との相関関係 n=18

	歯槽骨パラメータ								
	骨量	骨表面積	骨梁幅	骨梁数	骨梁間隙	骨梁中心距離	骨パターンファクター	SMI	骨塩量
BAP	-0.53*	0.20	-0.20	-0.45	0.57*	0.45	0.68**	0.70**	-0.52*
OC	-0.55*	0.21	-0.21	-0.50*	0.64**	0.50*	0.68**	0.73**	-0.52*
NTX	-0.66**	0.49*	-0.49*	-0.36	0.60*	0.36	0.74**	0.63**	-0.62*
DPD	-0.54*	0.35	-0.35	-0.29	0.48*	0.29	0.55*	0.51*	-0.49*
踵骨骨密度	0.40	-0.46	0.46	0.02	-0.32	-0.02	-0.46	-0.44	0.39

スピアマンの相関係数の検定。

正の相関は (+)、負の相関は (-)。

* : P<0.05, ** : P<0.01

(5) 結論

本研究より、ヒト歯槽骨で閉経後早期に海綿骨構造が変化していること、またヒト歯槽骨の海綿骨構造が全身の骨代謝マーカーの変化と鋭敏に呼応していることが明らかとなった。これは、歯槽骨海綿骨の状況から全身の骨代謝状態を知ることができることを示しており、歯槽骨の詳細な検索が、骨粗鬆症発症リスクの高い人の早期発見に寄与する可能性を示唆している。

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 1 件)

- ① Emi Yamashita-Mikami, Mikako Tanaka, Naoki Sakurai, Yoshiaki Arai, Akira Matsuo, Hayato Ohshima, Shuichi Nomura, Sadakazu Ejiri: Correlations between alveolar bone microstructure and bone turnover markers in pre- and post-menopausal women. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod, 115(4): e12-19, 2013. 査読有.
DOI: 10.1016/j.oooo.2011.10.028.

6. 研究組織

(1) 研究代表者

三上 絵美 (MIKAMI EMI)
新潟大学・医歯学総合病院・医員
研究者番号 : 20419328

(2) 研究分担者

()

研究者番号 :

(3) 連携研究者

()

研究者番号 :