

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 13 日現在

機関番号：17701

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2013～2014

課題番号：25861858

研究課題名(和文)2型糖尿病ラットにおけるチタンインプラントの生体力学的・組織形態計測学的分析

研究課題名(英文)Biomechanical and histomorphometric analysis for the titanium implants placed in rats with type2 diabetes.

研究代表者

橋口 千琴 (Hashiguchi, Chikoto)

鹿児島大学・医歯学総合研究科・助教

研究者番号：10596860

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,200,000円

研究成果の概要(和文)：本研究は、2型糖尿病の病態モデル動物を用いて力学的・組織形態計測学的分析を行い、骨インプラント結合への糖尿病と抗糖尿病薬の影響について検討を行った。
糖尿病群と治療群では、対照群よりもインプラント周囲の骨新生が遅れることにより、機械的骨結合の増加も遅れて進行する可能性が示唆された。
血糖のコントロールを行っても、2型糖尿病における骨インプラント結合への負の影響を十分に改善することは難しいことが示唆された。

研究成果の概要(英文)：This study was designed to evaluate the bone formation around titanium implants and bone-implant binding of Type2 diabetes mellitus(DM2) model rats and oral hypoglycemic agents treated rats and non diabetic rats. Then implant removal torque strengths as a biomechanical tests and histomorphometric observations were performed.
This study suggested that slow deposition of new bone in the DM2 and Medication groups underlies the reduced mechanical bone-implant binding in these groups compared with the Control animals. It was also apparent that although blood glucose level was controlled, It was unable to reverse entirely the effects of DM2.

研究分野：有床義歯補綴学

キーワード：インプラント

1. 研究開始当初の背景

近年インプラント治療の需要が高まる一方で、治療を希望する患者がその予後に関連する全身疾患を有する事は少なくない。その一つに糖尿病があげられる。

糖尿病は、インスリンの分泌障害、インスリン抵抗性の亢進による慢性高血糖を主徴とし、種々の特徴的な代謝異常を伴う疾患群であり、本邦においても近年患者数が急増している。

糖尿病による高血糖は微小血管に影響を与え、好中球の機能を障害するなどして軟組織の創傷治癒を遅延させ感染のリスクを引き起こす。この点においてインプラント治療の相対禁忌症の一つに挙げられているが、血糖値が改善・維持されている状態であれば非糖尿病患者と等しく取り扱っているのが現状である。しかしながら、糖尿病は数ある合併症の一つとして骨代謝にも少なからず影響を与え、骨芽細胞機能の障害やそれに伴う低回転型の骨代謝を引き起こすことが報告されているが、歯槽骨への骨-インプラント結合に与える影響に関しては明らかにされておらず、治療結果にどのように影響するかという臨床的疑問は残ったままである。

また、経口糖尿病薬は、血糖をコントロールして高血糖を是正し、高血糖によって起こる様々な合併症の発症・進行を予防するが、骨代謝異常という側面についても十分な改善効果があるかどうかは不明であり、治療のガイドラインは明確には示されていないのが現状である。

よって、骨-インプラント結合は、中・長期的なインプラント治療の成否を左右する重要な要因であることから、健常者と比べて糖尿病患者および、抗糖尿病薬により血糖値の改善した糖尿病患者において、どのような違いがあるかの検討を行い、糖尿病患者におけるインプラント治療のガイドラインの根拠となるエビデンスを示すことが急務であるとの発想に至った。

2. 研究の目的

本研究では、2型糖尿病の病態モデル動物を用い、骨-インプラント結合について生体力学的・組織形態計測学的分析を行い、糖尿病の影響と抗糖尿病薬の効果について評価を行うことにより、糖尿病患者におけるインプラント治療のガイドラインに寄与することを目的とする。

3. 研究の方法

(1) 実験動物

実験には、対照群として Wistar ラット、糖尿病群として Wistar ラット由来の 2 型糖尿病モデルラットである GK/Jcl ラット、ならびに GK/Jcl ラットに経口糖尿病薬の voglibose を経口投与し、血糖値の上昇を抑制したものを糖尿病治療モデルとして使用した。実験期間を通しラットの血糖値の測定

を行った。

(2) 実験用インプラント

実験用インプラントとして純チタンスクリューを使用し、骨に埋入される部分にはサンドブラスト+酸処理(48%硫酸)による表面処理(SLA 処理)を行った。

(3) インプラント埋入

実験用インプラント埋入は、ジエチルエーテル吸入による鎮静、ペントバルビタール腹腔内投与による全身麻酔下で行った。左右脛骨に 1.0mm×3.0mm の専用ドリルにてインプラント孔を形成し、1.4 mm×3.0mm のチタンスクリューでタッピングして埋入窩を拡大した後、1.2mm×3.0mm の実験用インプラントを埋入した。感染予防の為ペニシリンを投与後、創面を閉鎖した。

埋入期間はこれまでに行った3週と9週に加えて、12週にて観察を行った。骨形成のマーカーとして、屠殺の6日前にテトラサイクリン、3日前にカルセインの投与を行った。

脛骨へのインプラント埋入から12週目に全身麻酔下で屠殺を行い、骨-インプラント結合の生体力学的指標として、右の脛骨に埋入したインプラントの除去トルク値の測定を行った。

左の脛骨は、インプラントを埋入したままの状態で摘出を行った。

4. 研究成果

(1) 血糖値

血糖値は、全ての測定時点において糖尿病群が治療群・対照群より有意に高い値を示した。(図1)

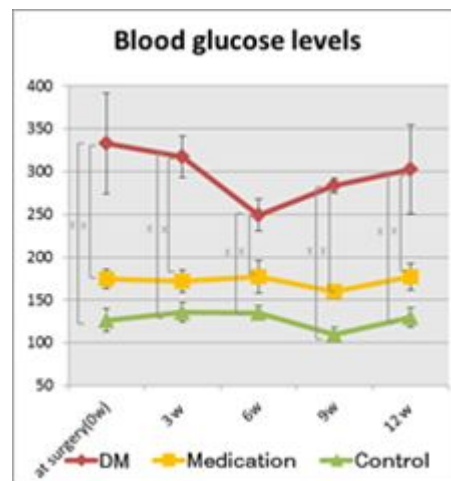


図1 血糖値

(2) 除去トルク値

除去トルク値は、糖尿病群・治療群・対照群それぞれ同群内での3週・9週・12週の埋入期間での比較では、全群で3週から9週では有意に増加していたが、9週と12週の間には有意差は認められなかった。

同週での群間の比較においては、3週・9週・12週の各埋入期間においては、いずれも糖尿病群・治療群は対照群と比べて小さい値を示した。(図2)

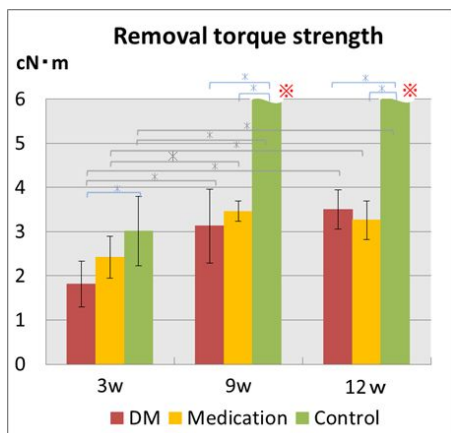


図2 除去トルク値

(3) BIC (Bone-implants contacts)

BICは、糖尿病群・治療群・対照群それぞれ同群内での3週・9週・12週の埋入期間での比較では、12週の治療群を除き全群において埋入期間が長くなるにつれ増加を示した。

同週での群間の比較においては、3週・9週・12週いずれの各埋入期間においても、糖尿病群・治療群は対照群と比べて小さい値を示した。(表1)

(4) sLS/BS (single-labeled surface area)

sLS/BSは、糖尿病群・治療群・対照群それぞれ同群内での3週・9週・12週の埋入期間での比較では、3週と9週では、糖尿病群・治療群は9週で増加していたが、対照群は有意に減少していた。9と12週では、全ての群において値にほとんど変化が認められなかった。

同週での群間の比較においては、3週においては対照群が糖尿病群・治療群より高い値を示したが、9週・12週では逆に糖尿病群・治療群が対照群より高い値を示した。(表1)

Histomorphometric Parameters				
	Day	group		
		DM2	medication	control
BIC (%)	3w	39.714 (9.061)	39.067 (17.768)	53.087 (13.494) §
	9w	55.640 (16.578)	40.999 (10.682) *	71.656 (11.284) § *
	12w	62.068 (14.423)	36.196 (13.112) *	78.499 (11.587) ‡ *
sLS/BS (%)	3w	19.580 (10.475)	14.120 (10.868) *	33.170 (8.826) § * ‡
	9w	24.475 (12.725) †	30.538 (19.827) *	3.275 (2.416) § †
	12w	22.216 (6.249) †	32.973 (17.573) *	5.569 (3.247) † * ‡

the values are expressed as mean (±SD) * · †: 同W内
 § · ‡: 3・9・12w間
 ※dLS/BS: カルセインのラベルが認められたサンプル数が2以下の為、該当なしとした

表1 組織学的パラメータ

上記の結果から、3週・9週12週全て埋入期間において、除去トルク値とBICは同じ傾向を示したことから、骨インプラント結合の物理的結合は生体力学的結合に影響していることが示唆された。

骨形成のパラメータの結果からは、対照群では9週で既にインプラント周囲の骨新生はピークを過ぎており、対照的に残りの2群は、12週においても9週と同様の高い値を示したことから、遅れて骨が形成されていることが推測された。

以上の結果から、vogliboseによる血糖のコントロールを行っても、2型糖尿病における骨インプラント結合への負の影響を十分に改善する事は難しいことが示唆された。また、糖尿病群と治療群では、対照群よりもインプラント周囲の骨新生が遅れることにより機械的骨結合の増加も遅れて進行する可能性が示唆された。

糖尿病群と治療群の遅れて進行する骨新生や機械的結合の増加が、時間とともに対照群と同程度まで回復するのか、あるいは低下したままであるのかについては、さらに長期的な観察研究が必要になると思われる。また、抗糖尿病薬は、種類により骨に直接的・間接的な正負の影響を与える可能性も示唆されてきているため、加えて他の種類の薬剤についても検討が必要であると思われる。

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 2 件)

橋口千琴, 川本真一郎, 末廣史雄, 下田平
直大, 西村正宏
2 型糖尿病ラットに埋入したチタンインプラント周囲の骨形成に対する抗糖尿病薬の影響
第 124 回日本補綴歯科学会
2015.5.30
埼玉県大宮市

橋口千琴, 川本真一郎, 末廣史雄, 西 恭
宏, 西村正宏
2 型糖尿病ラットへの抗糖尿病薬投与が骨インプラント結合に与える影響－生体力学的分析－
公益社団法人日本口腔インプラント学会
第 32 回九州支部学術大会
2015.1.31
長崎県長崎市

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕
出願状況(計 0 件)

取得状況(計 0 件)

〔その他〕
ホームページ等 なし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

橋口 千琴 (HASHIGUCHI, Chikoto)
鹿児島大学・医歯学総合研究科・助教
研究者番号: 10596860

(2) 研究分担者 なし

(3) 連携研究者 なし