

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 5 月 12 日現在

機関番号：11301

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2014～2016

課題番号：26670830

研究課題名(和文) モーダル解析を応用した新たなオッセオインテグレーション評価方法の開発

研究課題名(英文) Evaluation of osseointegration and screw loosening by modal analysis

研究代表者

小川 徹(Ogawa, Toru)

東北大学・歯学研究科・准教授

研究者番号：50372321

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,800,000円

研究成果の概要(和文)：共振周波数分析を用いて、共振周波数とオッセオインテグレーションおよびスクリューの緩みとの関連について、基礎的な検討を行った。  
模型実験では、骨質や埋入時の初期固定の違う下顎骨モデルおよびスクリューの緩みの異なる条件での共振周波数(RF)、ISQ値、ペリオテスト値を測定した。動物実験では、RF、ISQを経時的に測定、また異なる緩み条件でのRFを測定、さらにマイクロCT解析と組織形態学的評価の関連について検討した。  
模型実験では、骨の硬さや一次固定の違いの評価が可能であり、動物実験ではオッセオインテグレーションの進行度を評価するには至っていないが、スクリューの緩みの検出は可能であることが示唆された。

研究成果の概要(英文)：The aim was to examine the progress of implant osseointegration and screw loosening by means of a resonance frequency analysis (RFA) in the rabbit tibia. One mature New Zealand White rabbit was used. Six titanium implants were installed in the tibiae bilaterally. A small 3D-accelerometer was mounted and screwed onto the implant, and flexural oscillation was directly applied to the implant to obtain the RFA values (RFx and RFy). ISQ value with Osstell was also measured immediately after implantation. After 8 weeks, RF values of different screw loosening were recorded. ISQs tend to decrease until 7 to 10 days after installation and then gradually increased. RFx and RFy had not reached the stage in predicting the progress of osseointegration. According to degree of screw loosening, the RF values decreased. The results suggest that although this RFA method have not been enough to detect the progress of osseointegration, it can be used for the detection of the screw loosening.

研究分野：歯科補綴学

キーワード：歯学 インプラント オッセオインテグレーション 共振周波数解析

1. 研究開始当初の背景

インプラント体と骨の結合(オッセオインテグレーション)により成立する歯科インプラント治療は、歯・顎欠損の機能回復に画期的な進歩をもたらし、現在では良好で強固な初期固定およびオッセオインテグレーションの獲得、すなわちインプラント・スタビリティの向上が機能開始を早め、その後の生存率を大きく左右するとされている。そのため、インプラント・スタビリティを適切に把握することは、適切な荷重時期の決定や長期インプラント安定性の獲得に、非常に重要である。一方、その評価に関しては、単純なインプラントのスタビリティ(動揺度)の測定にとどまり、初期固定から二次固定までオッセオインテグレーションの進行段階・完成度などその程度を評価する客観的指標は見出されていない。

さらに、歯科インプラント臨床上の偶発症として、スクリューに関連するもの、すなわちアバットメントスクリューの緩み、上部構造をアバットメントに連結するスクリュー(ゴールドスクリュー)の緩み、さらにはスクリューの破折などは臨床的に多く見受けられ、臨床的には完全に防ぐことのできない起こりうる事象である。インプラント補綴終了後の定期的なメンテナンスは、インプラント治療において基本となっているが、その時にスクリューのわずかな緩みを検出できれば、予期しない上部構造の脱落や破折を事前に防ぐことができ非常に有用であるが、現在スクリューの緩みを正確に検出する指標ならびに機器は開発されていない。

一方、他分野では、建造物の内部損傷や青果物の品質の判定法として、共振振動周波数分析が利用されている。これは対象に様々な振動数で振動を与えた際の共振ピーク(固有振動数)から内部状態を判断する方法である。なかでも櫻井らは、果実の熟度や内部肉質の劣化の程度により固有振動スペクトルが異なることを利用し、非破壊的に食べ頃や内部品質の検定が可能な小型の振動測定装置を開発し、当たり外れのない青果物の流通が期待できるとしている(図1)。

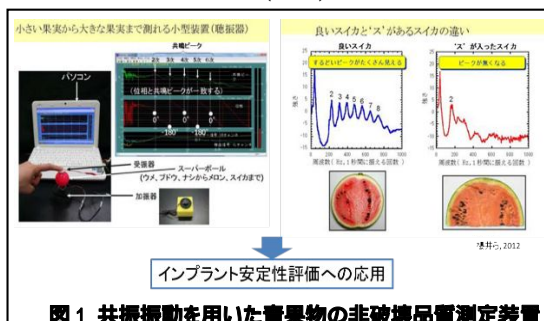


図1 共振振動を用いた青果物の非破壊品質測定装置

モーダル解析は、この共振周波数特性評価に加え、共振ピークに対する物体の変形パターン、すなわち固有動的(モードシェイプ)特性および減衰特性(モード減衰比)により物体の動的な構造特性を把握する方法で、建築・土木工学領域をはじめ機械工学・自動車工学

など様々な分野で応用されている。

そこで本研究では、このモーダル解析を歯科インプラントへ応用し、インプラントの初期固定からオッセオインテグレーション獲得までの骨の各治癒過程に対応した固有振動特性、動的特性、減衰特性を評価、より客観的なインプラントオッセオインテグレーション測定装置を着想するに至った。

2. 研究の目的

共振周波数分析は、他領域でも広く用いられており、間接的に物体の内部状態を把握する方法が様々報告されている。歯科インプラント領域においても、この共振周波数解析を利用しインプラントの安定性を測定する機器(Osstell ISQ)が商品化されており、インプラント埋入後の安定度(ISQ値)の評価に有効に利用されている。しかしながら、得られたISQ値がオッセオインテグレーションの何に反映された数値かは明確でなく、オッセオインテグレーションの程度や進行度を詳細に把握するには至らず、また計測用のスマートペグをスクリューによりインプラント体に直接固定しなければならないため、上部構造もしくはアバットメントを取り外す必要があり、日常に不慮に生じた内部のスクリューの緩みを感知する目的としては使用できない。

そこで本研究では、この共振周波数分析を用いてインプラントのオッセオインテグレーションの程度や進行度、さらにはスクリューの緩みを個々のインプラントにおいて評価する機器の開発を最終目的とし、本研究では、共振周波数分析法を用いて、共振周波数とインプラント・オッセオインテグレーションおよびスクリューの緩みの関連について基礎的な検討を行った。具体的には、小型の振動測定装置および共振周波数分析を用いて

1) 模型実験により、骨質やインプラント埋入時の初期固定の違いを想定した下顎骨モデルを用いて、測定精度や各条件における共振周波数の特徴の検討を行い、また既存のオステルISQ値、ペリオテスト値との比較を行った。

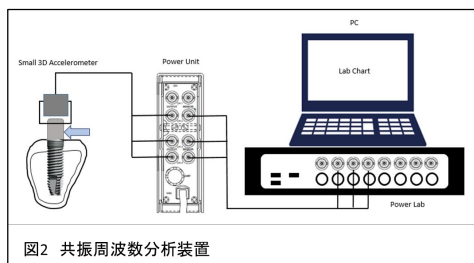
2) ウサギ脛骨を用いた動物実験により、実際のオッセオインテグレーションの進行に伴う共振周波数の変化、さらには実際のオッセオインテグレーションを獲得したインプラントにおいてスクリューの緩みと共振周波数との関連を検討した。

3. 研究の方法

(1) 実験装置

本研究で用いた共振周波数分析装置(図2) 共振周波数分析(RFA)装置は、東北大学大学院工学研究科土木工学科の協力のもと小型3軸加速度センサ(Dytran社製)、Power Unit (Dytran社製) Power Lab(AD Instrument社製)および分析ソフト Lab Chart6 (For

Windows, AD Instrument 社製) から構成されるカスタムメイドの装置である。インプラントに加速度センサを固定後, アバットメントを加振, センサ信号を増幅後, パーソナルコンピュータに転送し, Lab Chart にて高速フーリエ変換解析 (FFT) を行い, 共振周波数 (RF) を算出した。Lab Chart はチャンネル数 3, 入力レンジ 500mV, サンプリング周波数 20k/s, 時間スケール 200:1 に設定した。



### オステル ISQ

オステル ISQ (Osstell AB 社製) は, 本体, プローブおよび各種インプラントメーカーに合わせたスマートペグから構成され, インプラントにスマートペグに接合されたスクリューを装着, プローブから発信される磁気パルスにより先端に磁石を内蔵するスマートペグを振動させ, それをプローブにて感知して共振周波数を測定する。得られた周波数は特殊な計算式を用いて, インプラント安定度指数 (Implant Stability Quotient: ISQ) に換算され, 1~100 までの数値で示される。

### ペリオテスト

ペリオテスト (MEDIZINTECHNIK GULDEN 社製) は, 電子駆動方式によるハンドピースのタッピングヘッドが 1 秒間に 4 回, 4 秒間の計 16 回歯面を打診し, 微妙な接触時間の差異を算出して平均値を -8~+50 の数値でペリオテスト (PT) 値として表示し, 動揺度を定量的に評価するものである。インプラントの測定は, ハンドピースの先端がアバットメントの長軸と直角で, 床と平行になるように固定し, 計測した。

### (2) 模型実験

#### 実験用模型

硬さの異なる下顎骨モデルとして, Type - の骨をイメージした皮質骨の厚みと硬さのあるモデル (Model\_H (Hard)) (GC 社製), Type の骨をイメージした皮質骨の薄い骨モデル (Model\_M (Midium)) (GC 社製), ポリスチレンを用いたさらに柔らかいモデル (Model\_S (Soft)) を用いた。デュロメータ E (TECLOCK 社製) を用いたそれぞれの表面硬さの値は, E83.8, E72.5, E63.1 であった。3 つの下顎骨モデルに, 3.1mm, 深さ 12mm の埋入窩を形成し, チタン製インプラント (3.8mm, 12mm, Setio®, GC 社製) を埋入した。

また, 初期固定の異なる条件を想定した埋入窩の直径の異なる実験モデルとして, Model\_H に埋入窩 3.1mm, 3.25mm, 3.4mm, 深さ 10mm の埋入窩を形成し (それぞれ埋入

窩\_S (small), \_M (midium), \_L (large) とする), チタン製インプラント (3.8mm, 10mm, Setio®, GC 社製) を埋入した。

#### RF, ISQ, PT 測定

下顎骨モデルを固定し, RF はインプラント上の舌側にセンサをスクリュー固定後, 頬側から衝撃振動 (4 回/s) を加えた。各インプラント 10 回ずつ測定し, 3 軸それぞれの低次モードの平均値を各モデルの代表値とした。ISQ, PT は 4 方向から 3 回ずつ測定し, 近心および遠心の平均値を近遠心の結果, 頬側および舌側の平均値を頬舌側の結果とした。

#### スクリューの緩み試験

Model\_H に埋入したインプラント上に加速度センサを装着し, 10N でスクリューを締結した時点初期値 (10N, 0°) とし, そこから 5°, 10°, 15°, 20°, 25°, 30°, 40°, 50°, 60°, 70°, 80°, 90° とスクリューを緩めた 13 条件において RF と PT の計測を行った。RF 値と PT 値をそれぞれの初期値と各条件との比較を行った。RF は, 前述した方法と同様に計測を行い, PT は X 軸 (頬舌), Y 軸 (近遠心) 方向から 6 回ずつ (計 144 回) 加振した。

### (3) 動物実験

#### 実験動物

雄性ニュージージーランドホワイトウサギ (16 週齢, 2.65±1.5kg) ♀ 羽を用いた。本研究は, 東北大学環境・安全委員会動物実験専門委員会の承認のもと, 東北大学医学系研究科附属動物実験施設にて実施した。

#### 外科手術

2.5% イソフルランを用いた全身麻酔下において両側脛骨に各 3 本ずつチタン製インプラント (3.8, 6.5mm, Genecio® Plus, GC 社製) を mono-cortical に骨表面からインプラント体が 6mm 露出するように埋入した (図 3a)。その後, インプラントにロケーターアバットメント (3.8, 4mm, GC 社製) を 10N/cm で締結し (図 3b), アバットメント部は皮膚から露出するように縫合した。インプラントは, 右側の膝関節側より R1, R2, R3, 左側も同様に L1, L2, L3 とする。

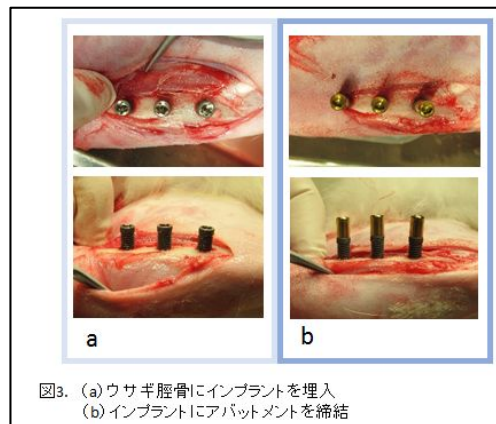
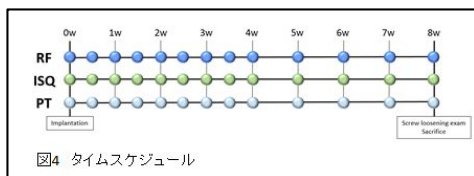


図3. (a) ウサギ脛骨にインプラントを埋入 (b) インプラントにアバットメントを締結

オッセオインテグレーションの評価 (図 4) インプラント埋入直後にオステルによる ISQ 値と RFA 装置による RF 値を測定した。ISQ は, インプラントにスマートペグ (Type21)

を4~6Nで装着し、各インプラントにおいて4方向から3回ずつ測定した。RF計測は、ロケータアタッチメント(フィメール部)に組み込んだセンサ固定装置をアパットメントに固定後、脛骨の長軸に対して垂直方向に衝撃振動を10回ずつ与え測定した。ISQ, RF測定は、埋入後4週間は2日/週, 5~8週は1日/週の計13日行った。



#### スクリューの緩みの評価

屠殺後、皮膚を剥離し、インプラントおよび骨を露出し、10Nでスクリューを締結した時点初期値(10N, 0°)とし、その時の値を初期値とし、そこから5°, 10°, 15°, 20°, 25°, 30°, 45°, 70°, 90°とスクリューを緩めた10条件下にて、RFA装置を用いたスクリューの緩み試験を行った。インプラント上のロケータアパットメントに加速度センサを固定し、各条件下においてアパットメントにX, Y軸の2方向から10回ずつ衝撃振動を与えた。全ての条件において、随時10Nで締結した後、スクリューを所定の角度まで緩めて測定を行った。

#### サンプルの作製

8週後にイソフルラン全身麻酔下においてペントバルビタールの腹腔内過量投与により安楽死を実施した。安楽死処置、スクリューの緩み評価の測定後、インプラントと脛骨を一塊にして摘出し、炭酸カルシウム緩衝ホルマリン溶液にて固定した。

#### マイクロCT画像解析

インプラント周囲骨の骨密度の指標として、マイクロCT撮影装置(コムスキャンテクノ社)を用い、管電圧200kV、管電流100μAの撮影条件下にてマイクロCT画像解析を行った。撮影した画像を三次元構築後、インプラント体を含む脛骨の長軸に垂直、平行な矢状断面画像(各3断面)について、ImageJ(Rasband, W.S., ImageJ, U.S.)を用い、インプラント周囲皮質骨内に設定したROIの相対グレイ値(RG値:水=0,インプラント=100)を評価した。

#### 組織・組織形態学的評価

マイクロCT画像解析終了後、各インプラントの非脱灰標本を作製し、Villanueva Goldner染色を施した。作製した標本は、光学顕微鏡(LeicaDM3000, Leica Microsystems, Wetzlar, Germany)倍率100倍にて組織学的観察、および専用カメラ(Leica DFC295)にてスキャンし、画像解析ソフト(Adobe Photoshop CS6, Image J)を用いて、骨インプラント接触率(BIC),インプラント周囲骨量(BV/TV)を算出した。

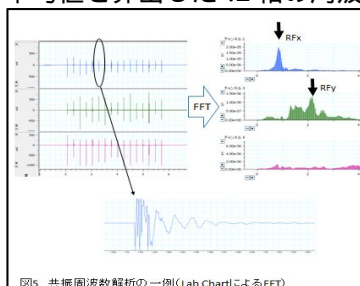
#### (4)統計解析

模型実験における各条件間での比較および動物実験での各インプラント間の比較は、一

元配置分散分析およびTukey HSD testにより多重比較を行った。動物実験における個々のインプラントの経時的な変化に関しては、対応のある一元配置分散分析およびmauchlyの球面性の検定を用いた。スクリューの緩みに関して初期値(対照群:0°)と各条件での比較について、一元配置分散分析およびDunnett検定により多重比較を行った。有意水準は5%とした。

#### 4. 研究成果

RFA装置によるRF測定後のFFTで得たデータの一例を図5に示す。X軸(頬舌・内外側)の低次モードをRFxとし、Y軸(近遠心)の低次モードをRFyとした。それぞれ10回の平均値を算出した。Z軸の周波数は除外した。



#### (1)模型実験

硬さの異なる下顎骨モデルに埋入したインプラントの評価(図6)

RFxにおいて、Model\_Hは1708.42(Hz), Model\_M, Model\_Sは、それぞれ546.06(Hz), 201.55(Hz)と硬い下顎骨モデルになるにつれ有意に高い値を示した( $p < 0.05$ )(図6a)。RFyについても同様の傾向が認められた。また、ISQ値についてもRF値と同様に硬い下顎骨モデルになるにつれ有意に高い値を示す傾向が認められた(図6b)。PT値は、動揺度が大きくなるにつれ高い値を示す指標であるため、Model\_MがModel\_Hと比べ高い値を示した(図6c)。Model\_Sは、測定不可能であった。

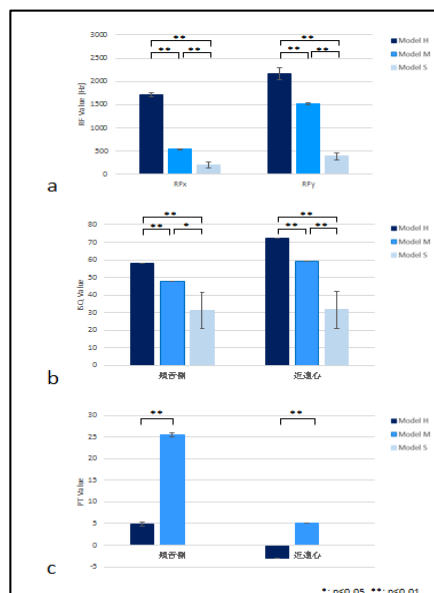


図6. 硬さの異なる下顎骨モデルに埋入したインプラントの (a) RF値, (b) ISQ値, (c) PT値

埋入窩の直径の異なる下顎骨モデルに埋入したインプラントの評価 (図7)

頬舌側において RFx は, 埋入窩\_S で 1722.77(Hz), 埋入窩\_M で 1575.08(Hz), 埋入窩\_L で 1375.88(Hz)であり, 直径が小さい埋入窩のインプラントほど有意に高い値を示した. また, ISQ 値, PT 値においても同様の傾向が認められた. 一方, 近遠心方向において RFy は有意な差は認められず, また ISQ 値, PT 値とも一定の傾向は認められなかった.

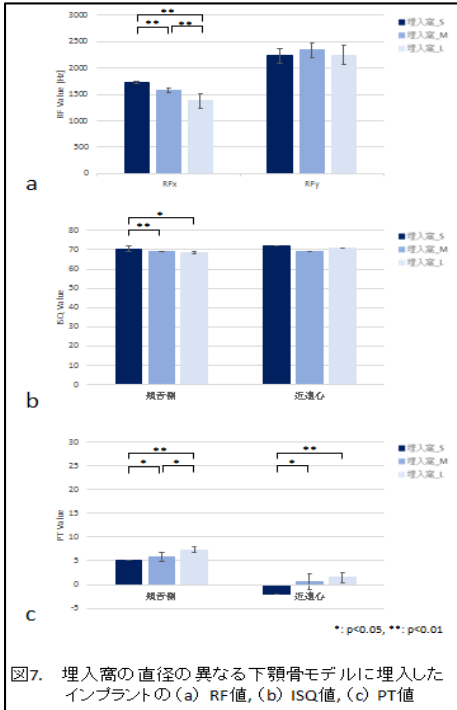


図7. 埋入窩の直径の異なる下顎骨モデルに埋入したインプラントの (a) RF値, (b) ISQ値, (c) PT値

### スクリューの緩みの評価 (図8)

全体として, スクリューの回転角度の増加に伴い, RF 値は減少する傾向が認められた. X 軸加振では, RFx および RFy は, それぞれ -10°と -70°において初めて初期値と有意な差が認められ, 方向により大きく差がみられた (図 8a). Y 軸加振において RFy は, 初期値と -15°で大きく減少し, 初めて有意な差を認めた (図 8b). RFx は, 25°にて初めて初期値と有意差が認められた. PT 値は, スクリューの回転角度に伴い増加する傾向が認められた. X 軸, Y 軸加振は, それぞれ初期値から -20°, -15°において初めて有意差が認められた (図 7c, d).

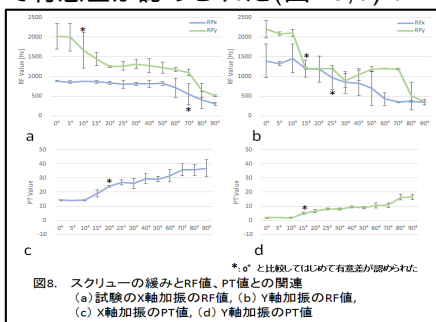


図8. スクリューの緩みとRF値、PT値との関連 (a) 試験のX軸加振のRF値, (b) Y軸加振のRF値, (c) X軸加振のPT値, (d) Y軸加振のPT値

### (2)動物実験

オッセオインテグレーションの 評価 (図 9, 10)

図9にインプラント埋入から治癒期間8週までのISQ値の変化を示す(3例). ISQ値の変化様相は, L1のようにインプラント埋入後, 3-7後にISQ値の緩やかな低下を認め(20程度, dip), その後上昇し10日目以降はほぼ一定の値となるものや(図9a), L2のように, 10日後に急激に大きく減少してdipを認めるもの(ISQ値約30低下)(図9b), さらにはL3のように埋入時からほぼ一定の値を示すもの(図9c)など, インプラント毎に様々であった. 計測方向に関しては, 近遠心, 内外側方向とも同様の傾向を示した 図9d, eに, 観察期間中での各インプラントのISQ値の最大値と最小値を示す. どのインプラントにおいても最大値は70以上を示し, メーカーの示す安定性が高いとされるISQ値を認めた. 傾向としてR3やL3のように脛骨の遠心に位置するインプラントにおいて最大値と最小値の差が少なくなる傾向が認められた. RF値については, ISQ値と比べ比較的大きなばらつきを示し, ISQ値で認められた典型的なdipなどは認められず, またインプラント毎に大きく異なり, オッセオインテグレーションの進行に伴う変化や一定の傾向はみら

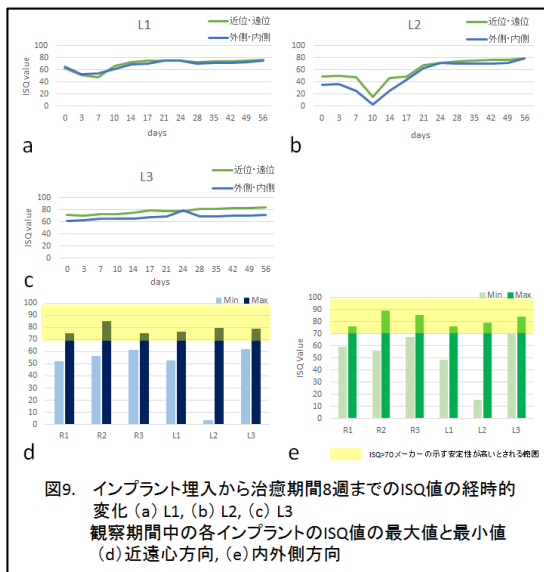


図9. インプラント埋入から治癒期間8週までのISQ値の経時的変化 (a) L1, (b) L2, (c) L3 観察期間中の各インプラントのISQ値の最大値と最小値 (d) 近遠心方向, (e) 内外側方向

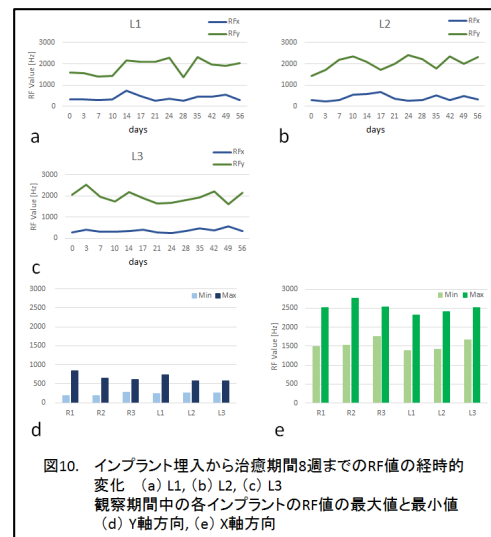


図10. インプラント埋入から治癒期間8週までのRF値の経時的変化 (a) L1, (b) L2, (c) L3 観察期間中の各インプラントのRF値の最大値と最小値 (d) Y軸方向, (e) X軸方向

れたかった(図 10a-c) . 全体としては, RFx は RFy と比べ低い値を示した (図 10d,e) .

### スクリーアの緩みの評価 (図 11)

安定した値が得られた X 軸加振の RFx, Y 軸加振の RFy を抽出した結果を図 11 に示す . 全てのインプラントで, 初期値 (10N で締結した条件での値) と比べ, 他の 2 条件 (45°, 90°) と比較して有意に高い値を示した (not shown) . RFy も同様の結果を示した . Y 軸加振の RFy と比べ X 軸加振の RFx では, インプラント間のばらつきが大きかった .

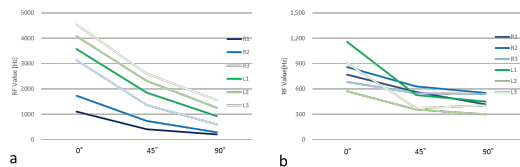


図11. スクリューの緩みとRF値の関連 (a) X軸加振のRFx値, (b) Y軸加振のRFy値

### マイクロCTによる形態学的解析 (図 12)

皮質骨における RG 値は, 全体として遠心に位置するインプラントで高くなる傾向がみられた . どちらの撮影方向においても左右の違いによる差は認められなかった . 内外側方向では遠心に位置するに伴い有意に増加した . 近遠心方向では, インプラント位置 1 と 3 の間に有意な差が認められた .

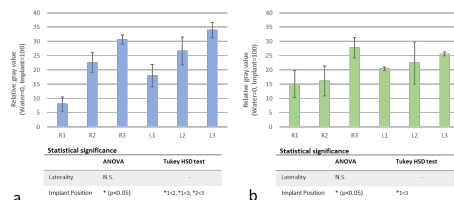


図12. マイクロCTによる形態学的評価 (a)ウサギ脛骨の内外側方向, (b)近遠心方向

### 組織・組織形態学的評価 (図 13)

Villanueva Goldner 染色を用いた組織像より, いずれのインプラントにおいても 8 週後のインプラント頸部の周囲皮質骨には成熟した骨が認められ, 海綿骨領域の骨治癒に伴う反応は見られず, オッセオインテグレーションが確立した状況が観察された . また, 遠心に位置するにつれ, 脛骨の断面積は減少し, 骨全体としての皮質骨の割合が多くなり, 海綿骨領域は小さくなることを確認された .

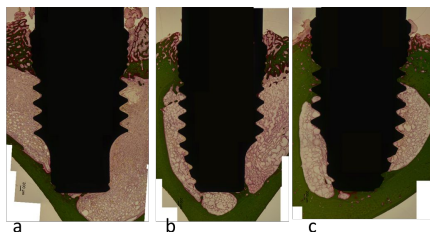


図13. 治癒期間8週の組織像 (a) L1, (b) L2, (c) L3

ISQ 値および RF 値と形態学的評価との関連 (表 1)

治癒期間 8 週 (屠殺直前) のマイクロCT 解析による評価 (RG 値) と ISQ 値および RF 値の相関関係 (ピアソンの相関係数  $r$ ) を表 1 に示す . RG 値との ISQ 値 (近遠心方向) と RG 値との間に相関係数  $r$  0.9 以上の強い相関関係が認められた ( $p < 0.01$ ) . また, RF 値 (近遠心方向) と RG 値 (内外側方向) で  $r$  0.36

と弱い相関関係が認められた ( $p < 0.05$ ) .

表1 ISQ値・RF値とマイクロCT結果(RG値)との関連

		RG値(内外側方向)	RG値(近遠心方向)
ISQ値	近心-遠心	0.920702**	0.953722**
	内側-外側	0.134783	-0.04851
RF値	近心-遠心	0.365154*	-0.17574
	内側-外側	0.135909	-0.35536

### 結論

1. 本研究の共振周波数解析法は, 模型実験においてインプラント周囲骨の硬さの違いや一次固定の程度を評価できることが確認された .  
2. この解析法は, 動物実験においてはオッセオインテグレーションの程度や進行度を評価するには現段階では至っていないが, 上部構造装着後のスクリーアの緩みの検出は可能であることが示唆された .

### 5. 主な発表論文等

[学会発表](計 1 件)

(1) Miyashita M, Ogawa T, et al. Evaluation of osseointegration and screw loosening by resonance frequency analysis. 95th IADR General Session & Exhibition. USA. 2016/3/22-25

### 6. 研究組織

(1) 研究代表者

小川 徹 (OGAWA TORU)

東北大学・歯学研究科・准教授

研究者番号: 50372321

(2) 研究分担者

佐々木 啓一 (SASAKI KEIICHI)

東北大学・歯学研究科・教授

研究者番号: 30178644

池田 清宏 (IKEDA KIYOHIRO)

東北大学・工学(系)研究科・教授

研究者番号: 50168126

山川 優樹 (YAMAKAWA YUKI)

東北大学・工学(系)研究科・准教授

研究者番号: 80324010

神田 佳明 (KANDA YOSHIKI)

東北大学・歯学研究科・大学院非常勤講師

研究者番号: 000709123

(3) 研究協力者

宮下 牧子 (MIYASHITA MAKIKO)