

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 5 月 18 日現在

機関番号：11301

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2014～2015

課題番号：26861620

研究課題名(和文)インプラントstabilityと周囲骨代謝活性との関連から最適荷重時期を探る

研究課題名(英文)Effect of early loading timing on peri-implant bone metabolism and implant stability

研究代表者

神田 佳明(Kanda, Yoshiaki)

東北大学・大学病院・医員

研究者番号：00709123

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,900,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、高解像度PETを用い、インプラント周囲骨代謝活性をモニタリング、また共振周波数解析によるインプラント安定性ならびに組織切片を用いた組織形態学的評価を用いて、力学的負荷の開始時期による骨代謝活性の上昇のピークがdipの時点を避けるようなタイミングを検索すべく、その基礎的な検討を行った。骨代謝活性は刺激付与のタイミングにより大きく異なることが確認された。共振周波数解析では、骨質の違いによりその値が異なること特に1次モードにてその変化が大きくなることが示唆された。これらの基礎データをさらに検討することにより、dipを避けるように最適な荷重開始時期を決定する方法の可能性が示唆された。

研究成果の概要(英文)：The objective of this study was to examine the influence of mechanical loading on dynamic changes of peri-implant bone metabolism using high resolution semiconductor sodium 18F-fluoride (Na18F-)PET. CT scanning was also performed to determine the anatomical position in the PET images, the images were superimposed onto CT images. The results suggest the loading effects in early timing on peri-implant bone metabolism. To evaluate implant stability by the resonance frequency analysis. The results suggest the bone quality and torque of implant insertion and abutment screw may affect to the resonance frequency.

研究分野：歯科インプラント学

キーワード：歯学 インプラント PET

### 1. 研究開始当初の背景

骨組織は、力学的刺激負荷によりその微小構造が改築され、刺激の強弱により骨梁構造が変化し、その形態が規定される。これらは Wolff の法則、Frost のメカノスタット説として広く知られている。インプラント治療においてもインプラント体に加わる力学的負荷の有無もしくは強弱が治療の成否の一因であるとされる。一方で、さらなる患者 QOL の向上のため、治療期間の短縮や機能的、審美的改善を迅速に図り、埋入直後の歯冠上部構造の装着と咬合力負荷を行う即時荷重・早期荷重プロトコルが、近年導入されている。しかし、埋入初期の over load について、それによる micro movement がインプラントの脱落の原因となることも報告されている。インプラント stability には primary stability と secondary stability があり、両者が交差する点(stability dip ; 以下 dip)が存在することが知られており、dip の時点において骨-インプラント結合力が最も低下するとされる(図 1)。

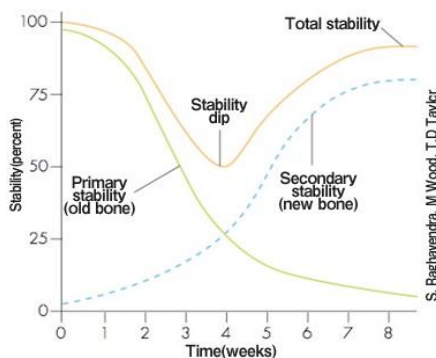


図 1. インプラント治療に存在する dip

これまで当分野では、Tc99m-MDP をトレーサーとした骨シンチグラフィを用いて荷重開始時期の違いによる骨代謝活性を経時的に評価し、早期荷重群は非荷重群、即時荷重群と比較して代謝マーカの集積率の上昇、すなわち骨代謝活性がより上昇することを報告した。骨代謝活性とは、骨代謝回転、つまり骨形成・骨吸収の両者の上昇を反映するものである。すなわち、stability の最も低下する dip の時点での骨代謝活性の著しい上昇は、インプラントロスにつながる危険性も孕んでいるとも言え換えられる。

そこで本研究では刺激の付与による骨代謝活性の上昇のタイミングと dip との関連を把握することでリスクの高い荷重開始時期が確認できると着案した。

また本学では 2007 年に、我々の共同研究グループである工学研究科量子エネルギー分野石井らが世界初となる 1mm 以下の高空間分解能を有する実用型動物用半導体 PET (Positron Emission Tomography)装置を開発した。

### 2. 研究の目的

本研究では、この高解像度 PET を用い、より詳細な骨代謝活性をモニタリングを試みた。また、インプラント体の安定性診断として臨床現場で実際に用いられている共振周波数解析によるインプラント安定指数(以下 ISQ 値)ならびに組織切片を用いた組織形態学的評価を用いて、力学的負荷の開始時期による骨代謝活性の上昇のピークが dip の時点を避けるようなタイミングを検索すべく、その基礎的な検討を行った。これらの結果は、安心して安全なインプラント治療のためのプロトコルの策定に資するものである。

### 3. 研究の方法

(1) 高解像度 NaF-PET によるインプラント周囲骨の骨代謝動態の定量的解析  
Wistar 雄性ラット 20 週齢を被験動物として用いた。イソフルラン吸入麻酔下にて、ラットの両側脛骨に、φ2mm×13mm の CP チタン製インプラントを各々 1 本ずつ、脛骨の長軸に対して垂直に埋入した(図 2)。

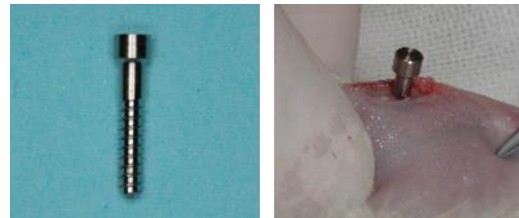


図 2. カスタムメイドインプラント

荷重負荷は、負荷なし、埋入直後、1、3 後より開始する 4 群を設定し、イソフルラン吸入麻酔下で、咀嚼力を想定した間歇的な荷重の入力を 20 分間/日行った。自作の振動刺激装置を用い、刺激方向は垂直とし、大きさは 0.5N とした(図 3)。



図 3. 振動刺激装置

骨代謝活性の経時的变化を把握するため、 $^{18}\text{F}^-$  74MBq を尾静脈より投与し、投与 1 時間後に実用型小型 PET を用いてイソフルラン吸入麻酔下にて撮像を行った(図 4)。

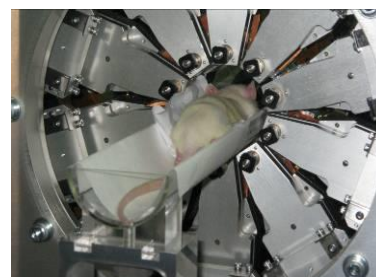


図 4. ラットの PET 撮像

(2) マイクロ CT によるインプラント周囲骨骨密度測定および骨梁構造の形態解析

PET 画像はトレーサーの分布状況のみを反映するため、解剖学的ランドマークが画像上に得られないため、PET 撮影に引き続き、CT 撮影を行った。PET 撮像日と同日に、小動物用 CT(Clairvivo CT)(島津製作所)にて行った。

PET/CT 融合像を作成し、インプラントの位置を正確に同定した上で、インプラント体側面や基底面といったより細かい領域に着目した分析を行いインプラントへの荷重負荷によって生じる骨内応力と骨代謝活性の関連について検討した。

また、CT 画像を用いて、インプラント周囲骨の骨密度測定、骨梁構造の観察、体積測定などを行った(図5)。

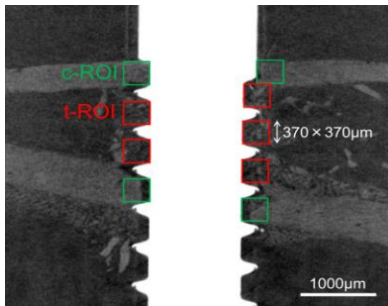


図 5. CT image の一例

(3) 組織標本によるインプラント周囲骨の組織学的評価

インプラント体を含めた非脱灰薄切切片を作成した。本実験系では、低温重合レジン(Heraeus KULZER 社製: Technovit8100)を用いて組織切片を作成した。染色は Villanueva Goldner 染色を用い(図6)、また画像解析ソフト(Axiovision 4.0, Zeiss)にて骨の形態組織パラメータ(骨-インプラント接触率、骨密度等)を算出した。

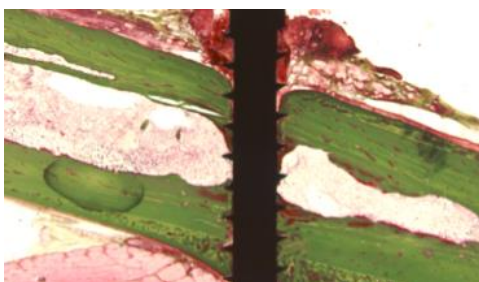


図 6. Villanueva Goldner stain

統計処理には、統計解析ソフト MLwiN version 2.26 (Centre for Multilevel Modelling, University of Bristol)を用い、multilevel multiple linear models 法を用いて継時的な対応のあるデータ解析を行った。

(4) 共振振動周波数分析を用いたインプラントオッセオインテグレーション評価

#### インプラント埋入

予備実験として骨質の異なる下顎骨モデルにφ3.8mm, 12mm(右側), 10mm(左側)

のチタン製インプラントを埋入(図7)。



図 7. インプラント埋入用模型

模型を台に固定、即時重合レジンで製作した3軸加速度センサー固定装置をフィクスチャーに20Nで固定し、加速度センサーをZ軸がインプラント長軸になるように設置、輪ゴムを用いてたわみ振動を10回ずつ付与した。

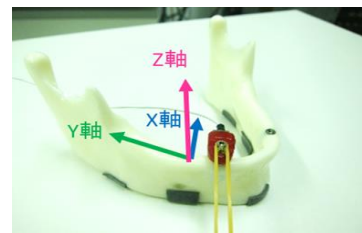


図 8. たわみ振動の付与

波形解析ソフト LabChart6 (AD Instruments 社製)にてフーリエ変換し、固有振動数を測定した(図9)。

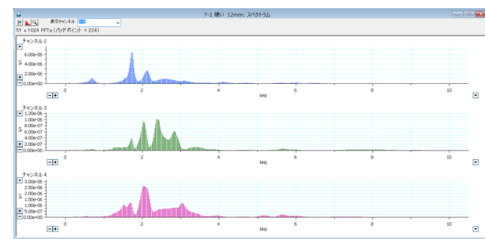


図 9. 固有振動数の算出の例

#### 4. 研究成果

(1) NaF-PET によるインプラント周囲骨の骨代謝動態の定量的解析

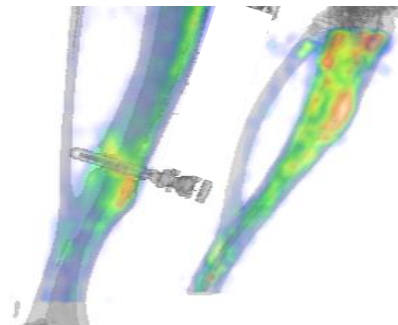


図 10. PET-CT 画像の融合イメージの例

no loading では、インプラント埋入後、1 週後に骨代謝活性のピークが認められた。loading 群は、no loading に比較し、有意に高い骨代謝活性の現象が観察された(図11)。また、刺激付与のタイミングにより骨代謝活性は変化し、特に3日後において最も高い値を示した。

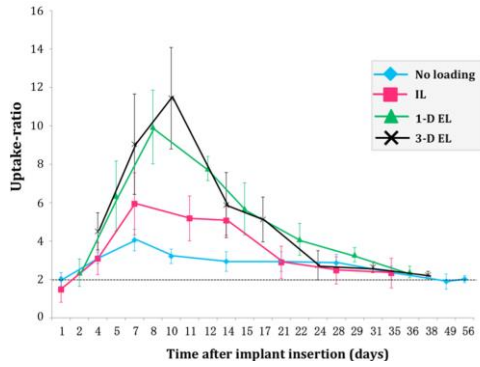


図 11. インプラント周囲骨代謝活性の経時的な変化

(2) マイクロ CT によるインプラント周囲骨骨密度測定および骨梁構造の形態解析 3次元モデルを作成し、インプラント周囲骨の形態学的な解析および FEM モデルにて骨内応力動態の観察を行った (図 12).

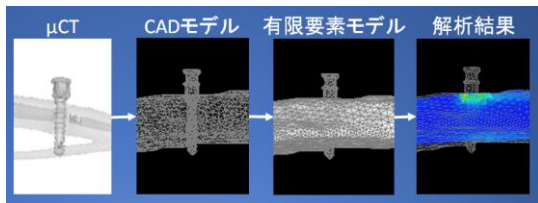


図 12. インプラント周囲骨の形態解析

(3) インプラント周囲骨の組織学的観察 ビラヌエバゴールドナー染色を用いたインプラントおよび周囲骨の組織サンプルの 1 例を示す. インプラント周囲に新生骨の形成が認められた (図 13).

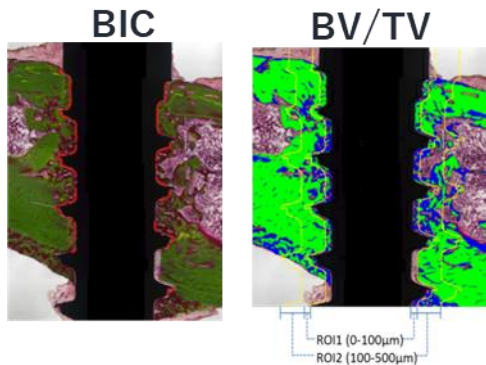


図 13. インプラント周囲骨の組織学的評価

(4) 共振振動周波数分析を用いたインプラントオッセオインテグレーション評価 3つの骨質の異なる下顎骨モデルに歯科インプラントを埋入し、インプラント上部に小型の加速度計を固定し、市販のゴムにてたわみ振動を付与し、固有振動数を記録した. 1次および2次モードを比較したところ、硬いモデルにて固有振動数は高い値を示した (図 14).

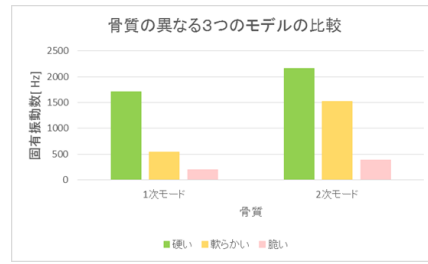


図 14. 骨質の異なる3つのモデルの比較

次に、径の異なる3つの埋入窩 (φ3.1, φ3.25, φ3.4) に、同様の歯科インプラントを埋入、つまり埋入トルク値の異なる3つのモデルにてその固有振動数を比較した. その結果、1次モードにおいてはトルク値の高いモデルにて固有振動数が高い傾向が認められた (図 15).

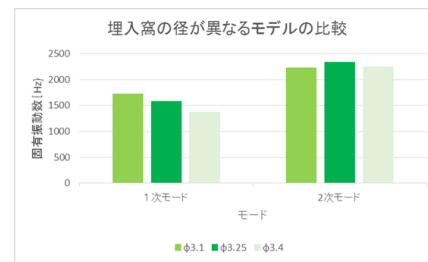


図 15. 埋入窩の径が異なる3つのモデルの比較

さらに、上部構造 (アバットメント) のスクリーナの締め付けトルクの異なる5つのモデルにて固有振動数を比較した. その結果、1次から5次モードまで共通した傾向は認められなかったものの、1次モードにおいてはトルク値が高いもの程、固有振動数が高くなる傾向が認められた (図 16).

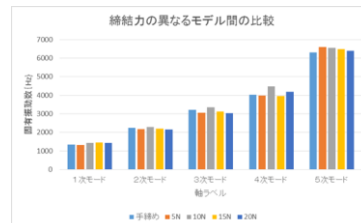


図 16. アバットメントスクリーナ締め付けトルクの異なるモデルの比較

本研究ではインプラント周囲骨代謝活性とインプラントの安定性に関する基礎的な検討を行い、一連の結果から、インプラント周囲骨代謝活性とインプラント安定性の関連、またこれらの基礎データのさらなる検討により、dip を避けるような最適荷重開始時期の決定法の可能性が示唆された.

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)

[学会発表] (計 1 件)

1. Aya Shibamoto, Toru Ogawa, Yoshiaki Kanda, Joke Duyck, Ignace Naert, Keiichi Sasaki.

Influence of low-magnitude high-frequency loading and parathyroid hormone on peri-implant bone healing and osseointegration in OVX rats.

HKU-Tohoku University 1st Bilateral Dental Symposium, Hong Kong, China, 16/10/2015

6. 研究組織

(1) 研究代表者

神田佳明 (KANDA, YOSHIAKI)

東北大学・大学病院・医員

研究者番号 : 00709123