

総 説

再生医学としての歯科インプラント治療法の今後への課題と展望

永原 國 央¹⁾ 竹内 宏²⁾ 土井 豊³⁾ 山本 宏治⁴⁾
杉村 忠 敬⁵⁾ 倉知 正和⁴⁾ 渋谷 俊昭⁶⁾ 都尾 元宣⁴⁾
磯崎 篤 則⁷⁾ 柏 俣 正典⁸⁾ 大友 克之⁹⁾ 日下 義章⁹⁾
平井 直 文⁹⁾ 藤原 周⁴⁾ 伊藤 範明²⁾ 梶本 忠保⁴⁾

A Problem for the Future and the Prospects of the Dental Implant Treatment
as Regenerative Medicine

KUNITERU NAGAHARA¹⁾, HIROSHI TAKEUCHI²⁾, YUTAKA DOI³⁾, KOHJI YAMAMOTO⁴⁾, SUGIMURA TADATOSHI⁵⁾,
KURACHI MASAKAZU⁴⁾, SHIBUTANI TOSHIKI⁶⁾, MIYAO MOTONOBU⁴⁾, ISOZAKI ATSUNORI⁷⁾,
KASHIMATA MASANORI⁸⁾, OTOMO KATSUYUKI⁹⁾, KUSAKA YOSHIKI⁹⁾, HIRAI NAOFUMI⁹⁾,
FUJIWARA SHU⁴⁾, ITO NORIAKI²⁾ and KAJIMOTO TADATOSHI⁴⁾

歯科インプラント治療は、従来の欠損補綴の概念を大きく変える治療法として世界的に至った。しかし、今尚次のようないくつかの問題点が残されている。たとえば、(1)手術侵襲が必要である、(2)治療期間が長い、(3)メンテナンスが必要、(4)骨増生にリスクを伴う、(5)全身の疾患（喫煙を含む）により適応が制限される、(6)インプラント体周囲に知覚神経の分布が少ない、の6点である。

従って、これら問題点をひとつひとつ解決することが『次世代インプラントシステム』の確立につながることになる。

今回、これら問題点の現状を紹介するとともに、現時点での研究報告を紹介し、また、将来に向けての取り組みを我々の研究をも混じえて論じ、『次世代インプラントシステム』開発の一助とした。

キーワード：歯科インプラント治療、次世代インプラントシステム、インプラント体表面性状、骨増生、インプラント体周囲の知覚神経

Dental implant treatment has achieved a good reputation for changing conventional dental prosthetics treatment. However, some clinical remain, problems as follows, 1. Necessity of operation, 2. Long treatment period, 3. Necessity of maintenance, 4. Risk to patients with bone augmentation therapy, 5. Restriction of indications, under the systemic disease (including smoking), 6. Absence of sensory nerve, In order to solvefy such problems, a large number of studies have been performed.

The Project Implant (PI) was established by some researchers in Asahi University School of Dentistry, and some approaches are also trying to improve the efficiency of dental implant treatment. This review will introduce the statos

朝日大学歯学部¹⁾口腔病態医療学講座口腔外科学分野、²⁾口腔病態医療学講座口腔病理学分野、³⁾口腔機能修復学講座歯科理工学分野、⁴⁾口腔機能修復学講座歯科補綴学分野、⁵⁾口腔機能修復学講座口腔生理学分野、⁶⁾口腔感染医療学講座歯周病学分野、⁷⁾口腔感染医療学講座社会口腔保健学分野、⁸⁾口腔感染医療学講座歯科薬理学分野、⁹⁾総合医科学講座外科学分野

501 0296 岐阜県瑞穂市穂積1851

¹⁾Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Division of Oral Pathogenesis and Disease Control, ²⁾Department of Oral Pathology, Division of Oral Pathogenesis and Disease Control, ³⁾Department of Dental Material, Division of Oral Functional Science and Rehabilitation, ⁴⁾Department of Protho-

dentics, Division of Oral Functional Science and Rehabilitation, ⁵⁾Department of Oral Physiology, Division of Oral Functional Science and Rehabilitation, ⁶⁾Department of Periodontology, Division of Oral Infections and Health Sciences, ⁷⁾Department of Community Oral Health, Division of Oral Infections and Health Sciences, ⁸⁾Department of Dental Pharmacology, Division of Oral Infections and Health Sciences, ⁹⁾Department of Surgery, Division of General Medicine,

Asahi University School of Dentistry
Hozumi 1851, Mizuho, Gifu 501 0296, Japan

(平成18年8月1日受理)

of each problem mentioned above and discuss the recent studies of each problem. In addition, the suitability of carbonate apatite for the implant treatment studied by PI will be introduced.

Key words: Dental implant, Future dental implant system, Dental implant surface, Bone augmentation, Sensory nerve around implant

はじめに

補綴という熟語は、文字通り「補い、つなぎ合わせる」ということを意味している。この熟語の持つ意味を「補綴治療」にそのままあてはめると、生体を構成する臓器・組織の形態を何らかの代用物質で補い、形態と機能の回復を目的とした治療ということになる。この類の療法は古くから実行されており、義手、義足あるいは義歯の如く「義」という用語が冠せられた人工的代用品の装着がその最初である。その後、回腸の一部を利用して代用膀胱を作り、これを同一個体に利用するといった類の療法、さらには組織適合性抗原が同一の他個体の臓器を借りた、いわゆる移植術が採用されつつある。この方法は代用臓器ではなく、他人からの供給とは云え、目的とする臓器そのものである点において有利であるが、臓器提供者の確保がかなり困難であり、しかも組織適合性抗原と云う障害が最大の問題点として常に立ちまわっている。もし、このような組織適合性の障壁を何ら問題とすることなく形態的・機能的に、本来の生理的状态に可能な限り近縁の代用臓器を人工的に作り出すことができれば、それは真の補綴治療といえることができる。このような人工臓器の開発は今日多方面にわたって試行され、いわゆる組織工学として発展しつつある。同時に、これらを生体に適応あるいは応用した再生医学なる分野も確立されつつある¹⁻²⁾。

さて、口腔領域における再生医学あるいは再生歯学の分野の現状を展望してみると、今日最も妥当性を有しているのはインプラント治療であるといえる。周知の如く、歯科インプラント治療におけるインプラントなる用語は歯牙に相当する人工物を適用することによって「歯を植え付ける」の意味であり、歯冠のみならず歯根をも含めた人工歯による再生医学である。今日、この療法は、人工歯根を顎骨に integrate させるという Branemark ら (1967)³⁾が開発した一連の臨床応用を出発点としている⁴⁻⁷⁾。しかし、その後多くの試行錯誤が繰り返され、今日、漸く実用に値する段階に至っている。その基本となっているのは、純チタンを主材料とした人工歯根の顎骨への植立、即ち骨接合型インプラントシステムの開発である。

しかし、本法にも抄録に挙げた如く6点の問題点を抱え、これらに加えて「再生医学の分野からの知見に

乏しい」の7番目の問題点が浮上して来ている。

朝日大学歯学部におけるインプラントに関するプロジェクトチーム(プロジェクトインプラント;PI)は、これらの諸問題の解決にそれぞれの立場から取り組むつつある。そこで今回、この7点についての現状をここに紹介し、同時に当プロジェクトがこれまでに着手してきた第7番目の項目についての成果と将来の展望、すなわち『次世代インプラントシステム』を中心に論じる次第である。

1. 現在の歯科インプラント治療に関する諸問題

1) 手術侵襲

手術侵襲は、治療を受ける患者サイドとして大きな不安要素であるとともに、術者側にとっても、口腔外科でのトレーニング経験のない一般歯科医にとっては、この手術侵襲はストレスとなる。

まずは、患者サイドの不安要因は、手術に対する不安と手術後の疼痛・腫脹が挙げられる。

前者の解決策として精神鎮静法が併用されている。Cillo⁸⁾は、propofol を口腔外科手術の外来患者に応用することに限定し、その精神沈静法が「手術に対する不安」を取り除くことに極めて有効であり、より高いレベルでの患者対応ができると論じている。

後者に関しては、Baxendale BR. らは⁹⁾、予防的に dexamethasone を経静脈的に投与することで、術後の疼痛要因となる腫脹を軽減することができ、日帰りの口腔外科処置による患者負担の軽減に有効であると述べている。また、術式に関しては、Rocci ら¹⁰⁾は、「flapless surgery」の臨床応用により、術後の腫脹・疼痛を最小に抑えることが可能であるとしている。明らかに、歯肉粘膜骨膜弁の剥離は、埋入部位の骨組織の外形を把握し、骨窩洞を適確に形成するために必要であるが、手術後の腫脹が大きくなり、患者への苦痛を与えると同時に、創傷治癒の遅延を招来するものであることは周知の事実であることから、この術式の有用性は十分評価し得るところである。

以上の各手技に関しては、すでに臨床応用されており、更なる確実性が集積されつつある。

次に、術者側の埋入手術時のストレスの回避には、確実に容易な手技が必須である。今日のインプラント体の埋入手術では、口腔外科的あるいは歯周外科的なトレーニングが必要で、歯肉粘膜の切開、剥離挙上、

そして縫合の基本ができていないと手術創は汚く治癒不全を起こす。しかし、近年の画像検査レベルの向上で、術前はかなり正確に且つ容易に骨の形態が把握でき、それを基にしたサージカルガイドの作製により正確な手術が可能となった。これを応用して、Fortin ら¹¹⁾は、「Image-guided System」を開発した。この手技は、歯肉口腔粘膜上に画像診断結果を基に作られたサージカルガイドを装着し、ドリリングから埋入までを行うもので、術者への高度な技術要求度合いが減り、術者の手術に対する精神的ストレスが軽減している。

これらの研究を基に更なる精度の向上を図ることが、「次世代インプラントシステム」として重要なものとなることが示唆される。しかし、次世代インプラントシステムでは、何よりも手術不用のシステムの開発を案出する必要がある。そうすれば術者のストレスは無きに等しくなる。その一つとして、抜歯と同時に何らかの人工材料を抜歯窩に充填もしくは填入しておき、将来的にインプラント体（人工歯根）として使用可能なものとなる材質と方法を開発という方法が考え得る。

2) 治療期間

歯科インプラント治療の治療期間にはいくつかがある。

第一は、インプラント治療を始めるまでの期間である。現行のインプラント治療計画では、咬合異常、う蝕、歯周疾患などが残存歯ある場合にはその治療を終了させ、その後、徐々にインプラント治療を始めることになっている。そのため、多くの残存歯に治療が必要な場合は、期間もかかる。しかし、このことに関しては、本論文での論点から外れるので、他の研究成果に委ねることとする。

第二は、インプラントの埋入後から上部構造物を装着し咀嚼機能を営ませるまでの期間で、近年、「即時埋入・即時加重」といった次世代のコンセプトが開発されつつある。これに関する研究は多くの報告があり、その総説的論評が Attard¹²⁾らにより発表されている。それによれば、インプラントの表面性状および上部構造物の設計に関係なく下顎前歯部が最も成功率が高く、上顎無歯顎および部分欠損では予後不良であると述べている。しかし、統一された見解および長期に亘る経過症例の報告による再検討が必要である。現行の純チタンの機械研磨表面性状のインプラント体では、骨接合を獲得するための免荷期間が必要である。これは、病理組織学的に生体不活性材料であるチタン表面上での骨組織の形成は認められず、それ故に周囲の母床骨からの新生骨組織形成がインプラント体表面まで達することによる最終的な骨接合を必要とするため、この期間、インプラント体が動かないということ

が、骨接合の獲得には重要であることは周知のことである。そこに、表面性状の工夫が大きく影響してくる。Nordin ら¹³⁾は、54人の患者に234本のインプラント体を抜歯直後に埋入し、平均9日後に上部構造物を装着し、経過観察を行っている。その結果、サンドブラスト処理 大きな砂 酸エッチング処理 (SLA) 表面処理をしていることにより予知性の高い処置ができたことと述べている。このような報告からも理解されるように、インプラント体の表面処理は「即時埋入・即時加重」を可能にする技術であることが示唆される。インプラント体表面性状に関する研究は、Ong ら¹⁴⁾により表面の粗さがインプラントの骨接合に大きく影響を与えるという発表をしたことで、それまでの機械研磨表面のインプラントが否定され、ほとんどのインプラントシステムに粗造面が応用されるようになった。その後 Ogawa ら¹⁵⁾により骨接合を起こしやすい表面荒さがあることが明らかにされた。この粗さの、micron 単位のレベルでの変化により細胞の反応が変化することも判明した。また、市販のインプラントシステムを使い、インプラント体表面での骨芽細胞の変化を観察しているが、多孔性の micron レベルの表面粗さが、インプラント体表面での細胞の馴染みを良くしているとも述べている。これらのことから、細胞のインプラント体表面への適合は micron レベルでの凹凸を与えてやることで増減がはかれる可能性が高いといえる。言い換えれば、micron より大きいレベルでの凹凸とか、より小さなレベルでの凹凸の変化は、細胞の適合性に影響を及ぼさないということである。

そして、この事実を応用した表面性状の開発が次世代インプラントに変わり得ると考えられる。すなわち、インプラント体の形態は咬合力に対するものとして miry レベルの形態を付与し、インプラント体表面の粗さは骨芽細胞への分化が最も効率よく行われる micron レベルの凹凸を持たせ、それに nano レベルの凹凸として無機質の結晶、たとえばハイドロキシアパタイト (HAP) あるいは炭酸アパタイト (CAP) をコーティングすることで、科学的にインプラント体表面での骨組織形成を促す状態とすることで、micron レベルでの物理的凹凸刺激に加え化学的刺激により、加速度的にインプラント体表面での骨接合が獲得され得る。このことは、「即時埋入・即時加重」を可能にするインプラントシステムを産み出すことが可能となることを示唆しており、すなわち『次世代インプラントシステム』の開発に多大に貢献する筈である。

3) 適応症の制限

現在の歯科インプラント治療において、全身的疾患により予後不良因子、すなわち適応症から除外される

ものとして、骨粗鬆症、糖尿病が挙げられている。Dao ら¹⁶⁾は、骨粗鬆症が歯科インプラント治療に対するリスクファクターに成り得るかどうかを文献的に論評しているが、その結果として骨粗鬆症患者に対するインプラント治療は予知性がないと述べている。糖尿病に関しては、Florellini ら¹⁷⁾により追跡的な調査が行われた結果、治療された糖尿病の治療が施された患者においても、一般の患者と比較して成功率が低かったと述べられている。これに関しては、現行のインプラント材のチタンが骨接合という組織学的界面を得ることができなければ失敗という結果に終わるが、そのために全身的に創傷治癒遅延を起こすような疾患あるいは骨代謝に関わる疾患が基礎疾患としてあることが大きな障害になっているとみなすべきで、『次世代インプラントシステム』のコンセプトとしては、このような疾患が例えあったとしても、より骨組織と親和性があり、インプラント体表面での骨組織のリモデリングが迅速に進行する表面性状を持ったインプラント体の開発、あるいは、天然歯における歯根膜をインプラント体表面で獲得できるシステムが要求される。

4) メンテナンス

メンテナンスに関しては、Bauman ら¹⁸⁾がその重要性和内容について文献的考察を行っている。その中で、インプラントの予後評価のパラメーターとして、インプラント体の動揺度、歯肉の変化、組織の動き、アタッチメントレベルの計測、プロービング時の出血、細菌検査、レントゲン検査を挙げており、且つメンテナンスの必要性を説いている。また、Stanford¹⁹⁾は、インプラントと歯肉粘膜上皮および粘膜下結合組織からなる生物学的幅径 (biological width) の形成により安定した予後が維持できるとしている。

しかし、現在社会において患者自身に苦痛がなく、障害がなければ歯科診療室を受診する時間を作ることは大きな負担となる。そのために、『次世代インプラントシステム』のコンセプトとしては「メンテナンスフリー」という概念が必要であると考えられる。

ここでも、より骨組織と親和性があり、インプラント体表面での骨組織のリモデリングが迅速に進行する表面性状、あるいは、天然歯における歯根膜をインプラント体表面で獲得し、生物学的幅径を安定したものとできるシステムを開発することで、大きく理想に近づけると考える。

5) 骨増生

Nishibori ら²⁰⁾は、上顎洞内での骨組織増生に自家骨と脱灰凍結乾燥骨 (DFDB) を用い比較検討を行っているが、DFDB では完全な骨組織のリモデリングが起こらず、インプラントの埋入に必要な骨の質と量が得

られなかったと述べている。また、Veis ら²¹⁾は、骨再生誘導法 (guided bone regeneration: GBR) のための骨の採取部位による違いを検討し、下顎枝部あるいはオトガイ部の骨が良好な結果であったとしている。このように、適確な部位からの自家骨の採取により良好な骨増生が可能になることは明らかであるが、その採取部 (donor site) には外科的侵襲と骨の開削が必要となり、患者への負担となることは自明である²²⁾。このような現実から、『次世代インプラントシステム』においては、患者負担とならない骨増生、すなわち最小限の手術侵襲で、より多くの骨組織を増生する手技の開発、あるいは自家骨同様の骨代用材の開発が重要な課題となる。その一環として、Ueda M. ら²³⁾は、骨髄幹細胞を患者から採取し、培養系にて増殖させた細胞を -TCP および PRP と混合して移植材 (injectable tissue-engineered bone) として上顎洞底への移植と歯槽骨増大への応用を試み、安定した予知性の高い結果が得られたとしている。しかし、培養系での正常細胞の増殖システムには正常細胞の腫瘍化という危険性を含んでいることが指摘されており²⁴⁾、今後このシステムの安全性の確立が必要である。

骨代用材 (人工材料) の面からは、リン酸カルシウム系の材料が主として臨床応用されてきたが、Nagahara ら²⁵⁾により最終的には吸収される材料を求め、ハイドロキシアパタイト (HA) は否定され、三リン酸カルシウム (TCP) を支持した。2005年には Zijderveld ら²⁶⁾も上顎洞底挙上術に -TCP を用い良好な結果が得られたと報告している。そして、自家骨による臨床結果がより良好な結果を招くことも付け加えている。さらに、Doi ら²⁷⁾の提唱した CAP の臨床応用が試みられ、2004年には、Wolff ら²⁸⁾が carbonated apatite cement を頭蓋冠の骨欠損部および骨吸収の起こっている下顎骨に適用し骨接合型インプラントを埋入している。その結果、中等度の頭蓋冠の骨欠損部への応用では、その使い勝手の良さおよび強度において優れており、骨吸収の認められる下顎骨でのインプラント体の安定にも有用であると述べている。

これらのことを総合的に考え、『次世代インプラントシステム』における骨増生は、生細胞の応用による tissue engineering の開発と CAP を基盤とした骨代用材の開発により、患者への負担の軽減、治療期間の短縮、術者へのストレスの軽減を実現できるものと考えられる。

6) 知覚受容体

本項目に関しては2000年に Van Laven ら²⁹⁾によって、骨接合型インプラントシステムに関する感覚反応に関する研究がなされており、タッピング時の打診感覚について、「歯肉部の感覚受容体ではなく、骨内

の受容体から電気刺激が発現しており、そのレベルは口唇部との比較において劣ってはいるものの、三叉神経の体性感覚を呼び起こす可能性を示唆するものであった。」としている。このことは、三叉神経の感覚受容体がインプラント周囲の骨内に存在していること、そして、感受性が口唇粘膜より劣るものの十分なレベルを確保できているということを示しており、インプラント体表面への感覚受容体の誘導が可能であれば、さらに天然歯に近い刺激の伝導が可能であることを示唆している。

『次世代インプラントシステム』では、表面性状の開発の中で、この感覚受容体の誘導法や、歯根膜様の構造物あるいは視根膜を誘導・形成させる方法を考案し、生理学的にも天然歯に近いインプラント体の開発をも考慮すべきである。しかし、現在の所、この分野の研究報告は皆無といってよい。

2. プロジェクト・インプラント(PI)の現状

以上のように、臨床的に評価され頻度高く適用されるようになったものの、未だ幾つかの問題が残されており、その中にはインプラント材の改善・開発といった材料学的な課題、あるいは現在行われている歯科インプラント治療や新たに開発されつつあるインプラント材料の生物学的な評価等、早期に解決しなければならない問題も少なくない。我々PIでは、これら諸問題を鑑みて、現在、種々検討中であるが、今回はその中の次の2点について論じることとする。

1) HAPのインプラント体への応用

インプラント体には現在、金属材料の一つとしてチタンが使われている。チタンの如き金属材料は高分子材料、セラミック材料に比べると強度、強靭さに優れているので、力や重さが負荷する部位において構造材料的に用いられている。このような金属材料は強度・強靭だけでなく耐腐食性も重要である。チタンは通常、安定した酸化皮膜(不動態膜)に覆われて耐腐食性が高いが、生体に適応されると、体液を始めとする種々の環境に曝されて、この酸化膜が破壊される可能性がある。*in vitro*において他の金属系材料よりも耐食性の高い純チタン³⁰⁾であっても、家兔の顎骨や筋肉に埋め込むと、1年後にはTiが溶出し、局所に蓄積することが証明されている³¹⁾。この溶出の機序として、暮鷹ら³²⁾は、マクロファージの産生する活性酵素が酸化皮膜を破壊し、その強力な酸化作用によってチタンイオンが溶出するとしている。また、酸化皮膜上にマクロファージが付着すると、その下の酸素濃度が低くなり、他の酸素濃度が高いために酸素濃淡電池が生じ溶出が促進され³³⁾、さらに、マクロファージの下で進行

するアノード反応とカソード反応が、細胞下で酸素が消費されても供給されないためにアノード反応だけが進み、OH⁻生成減少による酸性化を中性に戻すためにCl⁻が侵入し、金属塩が形成され、この膜の加水分解がpHの低下を招き、腐食が促進されるとも云われている³⁴⁾。

このような腐食以外に、金属材料の耐食性には磨耗特性や疲労特性がある³²⁾。インプラント体では、磨耗特性はあまり関係がないと考えられ、咬合圧という面から見ると疲労特性が関わっている。例えば、人工股関節は 5.6×10^7 回の繰り返し荷重に耐える必要性があり、一般の金属材料が $10^7 \sim 10^8$ 回繰り返し荷重に耐える応力はその材料の引っ張り強度の1/2~1/3と伝わっている³³⁾。チタンを人工歯根として用いた場合の、この種の疲労については、著者らの知り得る限りでは不明である。これらの金属材料の欠点を可及的に軽減させる方法として、PIでは、従来、チタンとHAPとのコーティングが剥離しやすいと言われてきた欠点を、チタン全体にHAPをコーティングするのではなく、人工歯根に類似した形状でネジの切っていないチタン製人工歯根の約2/3部を図1に示すように研り込んでスペースを設け、その表面にのみ薄くHAPをコーティングした。この方法では、人工歯根として実際に骨内に埋め込んだ際に、HAPはチタン表面から剥離しにくく、また、一部のチタン表面のみが既存骨と接するためにチタンの腐食等が可及的に避けることができ、しかも、HAPと既存骨との間の空隙に新生骨が形成され、HAPと癒着することによって強度を保つことができることと伝った利点を予測できる。これを実際に成犬の顎骨に、インプラントとほぼ同様の術式で埋め込み(図2)、経時的に実験部を取り出し、鏡検を行った。その結果、1か月後には既存骨骨壁とHAP間の空隙に肉芽組織様組織が増生し、その空隙を埋め、HAP



図1 新しく考案した骨計測用チタンインプラント

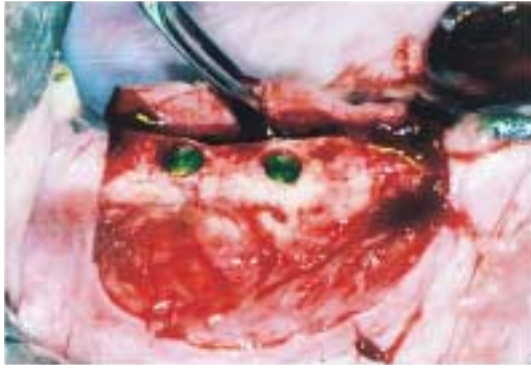


図2：骨計測用チタンインプラントの埋入

表面に梁状骨が生じ、これが既存骨から突出するように形成された梁状骨と癒合することが判明した。その後、この梁状骨は経時的に骨小腔を有する緻密骨に変化し、その表面に更に類骨が形成され、梁状骨の成長が認められた。また、既存骨と交通するフォルクマン管等も形成され、チタン中央に研り出した空隙はHAPと癒着する骨で埋められるに至った(図3)。このような所見は、チタンの酸化皮膜の露出とこれに伴う活性酸素による膜破壊を最小限に止め、従来のネジとネ



図3 HAPコーティングを施した骨計測用インプラントと新生骨との癒着

- A：既存骨
- B：新生骨
- C：HAPコーティング層
- ：新生骨とHAPの癒着

ジ穴の関係とは異なる既存骨との生物学的インテグレーションを求め得る利点があるものとする³⁵⁾。

2) CAPのインプラント材としての有用性

Doiら²⁷⁾がCAPを開発して以来、HAPを始めとする種々のリン酸カルシウム結晶よりも動物の歯や骨の組織に近いことから、将来の再生医学の一主要材料に成り得ると見なされ、現在、特に整形の分野で頻用されている。-TCPに代わる骨補填材として注目されている。この-TCPを吸収性材料として用いた場合、その過程で異物排除反応が生じ、その結果、骨再生に遅延をきたしたり、それ以前に組織傷害が生じる可能性のあることを我々の実験的研究から明らかであり(未発表)、なおのことCAPの方が明らかに勝っていることは明らかである。

ところで、CAPの骨伝導能はかなり有効であることは高木ら³⁵⁾の動物実験で明らかである³⁶⁾。この検索法は、CAPを人為的に外骨膜より離れた歯肉に填入し、周囲組織の組織反応を観察したもので、CAP周囲に線維性結合組織よりなる歯肉とは全く異なる間葉系の細胞が密に増殖分化し、CAP間隙部では、その細胞があたかも軟骨膜部の軟骨芽細胞のような形態をとり、CAP周縁では骨芽細胞様細胞が分化し、CAPに類骨様物質を形成し、さらに、TRAP陽性の多核巨細胞が多数分化増殖するという通常では生じ得ない組織変化を認めた(図4)。



図4 CAP周囲に特殊に分化した新生組織の増生

この検索結果は、CAPは、骨内あるいは骨近傍に埋入されると、骨形成のための組織の分化・増殖を誘導し、そこに形成された類骨に石灰化を生じせしめ、有力な骨伝導性を発揮することを意味しており、インプラントのみならず、多大な骨欠損をきたした骨傷害に対する骨伝導性を有する骨補填材となり得ることを示唆している。このような実際面での再生医学としてのCAPの利用のしかたには、微細な粉末として用いるか、欠損部を埋めるような固形の成型物として用いるかによって、種々の面で違いが現れるであろう事は

容易に推測できる。

それはともかくとして、いずれの方面に利用されようとも、CAPの組織細胞に対する作用の評価だけはまず調べておくのが、臨床応用のためには第一義となる。

CAPは、上述のように、骨形成に関係する最も未分化な組織細胞を分化・増殖させる作用のあることは明らかである。この点を今少し明らかにするために、ラットあるいは家兎を実験動物として用い(朝動倫05 015)、頭蓋骨にcritical defectとなる骨欠損を形成し、そこにCAP顆粒を型コラーゲン含有ゼラチン粉末と等量混和することによって、ディスク状に成形したものを填入し、組織学的観察を行うと同時に数種の分化・増殖因子の発現の有無を免疫組織学的に検索した。その結果、1か月後には既存骨周囲から骨梁の形成が欠損中心に進行し、そこに増殖した間葉系組織様の細胞には、basic fibroblast growth factor (b-FGF)、platelet-derived growth factor (PDGAF) および transforming growth factor-1 (TGF-1) の発現を認めた。このような所見は、CAPが誘導する組織細胞は、単にb-FGFやPDGFのような増殖因子だけでなく、形成転換因子も能く発現させる性状を持っていることを示唆している。そして、これらの発現は対照として用いた-TCPよりも明らかに旺盛であったことは、CAPの有用性を生物学的にも証明をしているものと考えられた。なお、この研究の評価はさらにin situ hybridizationによるm-RNA発現の評価をも加えて発表する予定である。

おわりに

歯科インプラント治療は、従来の欠損補綴の概念を大きく変える治療法として世界的に大きな支持を得ることができ、臨床応用されている。しかし、そこには大きな問題点がありそれをひとつひとつ解決することで『次世代インプラントシステム』へのコンセプトが

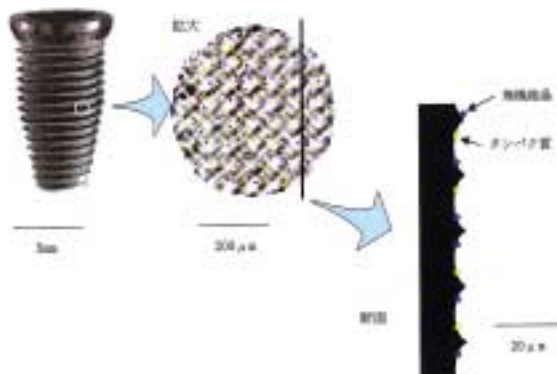


図5 次世代インプラントシステムのインプラント体



図6 次世代インプラントシステムでの骨造成手技

確立されていくと考える。

今回、それぞれの問題点の現状を紹介するとともに、現時点での研究報告、将来に向けての取り組みを論じ、『次世代インプラントシステム』開発に向けての考察をした。そのすべてを総括し、『次世代インプラントシステム』の概要をまとめると図5、6のようになると考える。

PIとしては、今後、更なる研究成果を集積する所存である。

引用文献

- 1) Lysaght MJ, Reyes J. The growth of tissue engineering. *Tissue Eng.* 2001 Oct; 7(5): 485-93.
- 2) Mironov V, Visconti RP, Markwald RR. What is regenerative medicine? Emergence of applied stem cell and developmental biology. *Expert Opin Biol Ther.* 2004 Jun; 4(6): 773-81.
- 3) Branemark PI, Adell R, Breine U, Hansson BO, Lindstrom J, Ohlsson A. Intra-osseous anchorage of dental prostheses. I. Experimental studies. *Scand J Plast Reconstr Surg.* 1969; 3(2): 81-100.
- 4) Adell R, Hansson BO, Branemark PI, Breine U. Intra-osseous anchorage of dental prostheses. II. Review of clinical approaches. *Scand J Plast Reconstr Surg.* 1970; 4(1): 19-34.
- 5) Branemark PI, Breine U, Hallen O, Hanson B, Lindstrom J. Repair of defects in mandible. *Scand J Plast Reconstr Surg.* 1970; 4(2): 100-8.
- 6) Branemark PI, Lindstrom J, Hallen O, Breine U, Jeppson PH, Ohman A. Reconstruction of the defective mandible. *Scand J Plast Reconstr Surg.* 1975; 9(2): 116-28.
- 7) Branemark PI, Hansson BO, Adell R, Breine U, Lindstrom J, Hallen O, Ohman A. Osseointegrated implants in the treatment of the edentulous jaw. Experience from a 10-year period. *Scand J Plast Reconstr Surg Suppl.* 1977; 16: 1-132.

- 8) Cillo JE Jr. Propofol anesthesia for outpatient oral and maxillofacial surgery. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 1999; 87: 530 539.
- 9) Baxendale BR, Vater M and Lavery KM. Dexamethasone reduces pain and swelling following extraction of third molar teeth. *Anaesthesia.* 1993; 48: 961 964.
- 10) Rocci A, Martignoni M and Gottlow J. Immediate loading in the maxilla using flapless surgery, implants placed in predetermined positions, and prefabricated provisional restorations: a retrospective 3-year clinical study. *Clin Implant Dent Relat Res.* 2003; 5: 29 36.
- 11) Fortin T, Champleboux G, Blanchi S, Buatois H and Coudert JL. Precision of transfer of preoperative planning for oral implants based on cone-beam CT-scan images through a robotic drilling machine. *Clin Oral Implants Res.* 2002; 13: 651 656.
- 12) Attard NJ and Zarb GA. Immediate and early implant loading protocols: a literature review of clinical studies. *J Prosthet Dent.* 2005; 94: 242 258.
- 13) Nordin T, Nilsson R, Frykholm A and Hallman M. A 3-arm study of early loading of rough-surfaced implants in the completely edentulous maxilla and mandible: results after 1 year of loading. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 2004; 19: 880 886.
- 14) Ong JL, Prince CW, Raikar GN and Lucas LC. Effect of surface topography of titanium on surface chemistry and cellular response. *Implant Dent.* 1996; 5: 83 88.
- 15) Ogawa T, Sukotjo C and Nishimura I. Modulated bone matrix-related gene expression is associated with differences in interfacial strength of different implant surface roughness. *J Prosthodont.* 2002; 11: 241 247.
- 16) Dao TT, Anderson JD and Zarb GA. Is osteoporosis a risk factor for osseointegration of dental implants? *Int J Oral Maxillofac Implants.* 1993; 8: 137 144.
- 17) Florellini JP, Chen PK, Nevins M and Nevins ML. A retrospective study of dental implants in diabetic patients. *Int J Periodontics Restorative Dent.* 2000; 20: 366 373.
- 18) Bauman GR, Mills M, Rapley JW and Hallmon WH. Clinical parameters of evaluation during implant maintenance. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 1992; 7: 220 227.
- 19) Stanford CM. Achieving and maintaining predictable implant esthetics through the maintenance of bone around dental implants. *Compend Contin Educ Dent.* 2002; 23: 13 20.
- 20) Nishibori M, Betts NJ, Salama H and Listgarten MA. Short-term healing of autogenous and allogeneic bone grafts after sinus augmentation: a report of 2 cases. *J Periodontol.* 1994; 65: 958 966.
- 21) Veis AA, Tsirlis AT and Parisis NA. Effect of autogenous harvest site location on the outcome of ridge augmentation for implant dehiscences. *Int J Periodontics Restorative Dent.* 2004; 24: 155 163.
- 22) Petrangaro PS and Amar S. Localized ridge augmentation with allogenic block grafts prior to implant placement: case reports and histologic evaluations. *Implant Dent.* 2005; 14: 139 148.
- 23) Ueda M, Yamada Y, Ozawa R and Okazaki Y. Clinical case reports of injectable tissue-engineered bone for alveolar augmentation with simultaneous implant placement. *Int J Periodontics Restorative Dent.* 2005; 25: 129 137.
- 24) Rhim JS. Development of human cell lines from multiple organs. *Ann NY Acad Sci.* 2000; 919: 16 25.
- 25) Nagahara K, Isogai M, Shibata K and Meenaghan MA. Osteogenesis of hydroxyapatite and tricalcium phosphate used as a bone substitute. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 1992; 7: 72 79.
- 26) Zijderveld SA, Zerbo IR, van den Bergh JP, Schulten EA and ten Bruggenkate CM. Maxillary sinus floor augmentation using a beta-tricalcium phosphate(Cerasorb) alone compared to autogenous bone grafts. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 2005; 20: 432 440.
- 27) Doi Y, Shibutani T, Moriwaki Y, Kajimoto T and Iwayama Y. Sintered carbonate apatite as bioresorbable bone substitutes. *J Biomed Mater Res.* 1998; 39: 603 610.
- 28) Wolff KD, Swaid S, Nolte D, Bockmann RA, Hoizle F and Muller-Mai C. Degradable injectable bone cement in maxillofacial surgery: indications and clinical experience in 27 patients. *J Craniomaxillofac Surg.* 2004; 32: 71 79.
- 29) Van Loven K, Jacobs R, Swinnen A, Van Huffel S, Van Hees J and van Steenberghe D. Sensation and trigeminal somatosensory-evoked potentials elicited by electrical stimulation of endosseous oral implants in humans. *Arch Oral Biol.* 2000; 45: 1083 1090.
- 30) 中山裕一郎, 山室隆夫, 琴浦良彦, 岡 正則 . 第 9 回 バイオマテリアル学会大会予稿集, 1987 ; 42 .
- 31) Bianco PD, Ducheyne P, Cuckler JM. Local accumulation of titanium released from a titanium implant in the absence of wear. *J Biomed Mater Res.* 1996; 31: 227 234.
- 32) 暮 鷹, 小林 剛, 角田方衛 . in vitro マクロファージによる純チタンの溶出 . 日整会誌 . 1996 ; 70 : S 1482 .
- 33) 角田方衛 . 金属系生体材料の耐久性(総説) . 生体材料 , 1997 ; 15 : 240 248 .
- 34) 小若正倫 . 金属腐食損傷と防食技術 . マグネ , 1983 ; 13 14 .
- 35) 米田征司, 梶本忠保, 高木宏太, 竹内 宏, 山本宏治 . 低出力超音波パルス照射の歯科インプラント体表面性状に対する効果 . 岐歯会誌 . 2006 ; 33 , 投稿中 .
- 36) 高木宏太, 伊藤範明, 梶本忠保, 竹内 宏, 山本宏治 . Carbonate Apatite(CAP) における骨伝導能の基礎的研究 . 岐歯会誌 . 2006 ; 33 , 投稿中 .