学位論文題名

Effect of Duration of Hyperglycemia
on osseointegration around titanium implants

(チタンインプラント体周囲のオッセオインテグレーションに与える
高血糖期間の影響)

学位論文内容の要旨

【目的】

高齢化社会となった現在、様々な全身疾患を有する人が増加すると思われる。糖尿病は骨に影響を与える全身疾患であり、インプラント治療のリスクファクターの一つと考えられている。糖尿病患者に対するインプラント治療に関しては、臨床研究において成功率が健常者と比較し差がないという報告がある一方、健常者と比較し予後は悪いという報告もあり、解決されていない問題も多い。糖尿病罹患期間に関する研究では、インプラント治療の成功率に罹患期間が関連するという臨床報告がある。しかし、これまでの基礎的研究においては、オッセオインテグレーションと高血糖期間の関係についての報告はほとんどみられない。本研究の目的は、高血糖状態の期間の長さがチタンインプラント体周囲のオッセオインテグレーションおよび骨形成に与える影響を明らかにすることである。

【材料と方法】

実験動物として Wistar 系ラットを用い、高血糖短期群(以下短期群とする)、高血糖期間長期群(以下長期群とする)およびコントロール群の3群に分けた。両高血糖群は streptozotocin を用いて高血糖を誘発し、インプラント体埋入前の高血糖期間を短期群で 2 週間、長期群で

6 週間と設定し、高血糖状態(血糖値 300mg/dl 以上)を実験終了時まで保持させた。3 群とも 26 週齢でチタンインプラント体を左側大腿骨に垂直に貫通するように 2 本埋入した後、1、2、4 および 8 週後に摘出した。骨標識として、インプラント体埋入時にカルセインを、摘出前日にテトラサイクリンを投与した。脱灰標本および非脱灰研磨標本を作製し、病理組織学的に検索した。また、非脱灰研磨標本においてインプラント体-骨接触率、およびインプラント体から 500 μ m の範囲の骨量を計測し、脱灰標本においてインプラント体から 500 μ m の範囲の TRAP 陽性細胞数を計測し、組織計量学的検索を行った。

【結果】

・病理組織学的検索結果

埋入直前的大腿骨の皮質骨は、3 群間に顕著な違いは認められなかった。

インプラント体埋入 1 週後において、コントロール群では骨髄領域にインプラント体埋入窩形成による骨削片が認められ、その周囲には新生骨が観察された。新生骨の一部はインプラント体と接していた。短期群においては、コントロール群よりも骨削片は多いが新生骨は少なく、骨とインプラント体との間に線維性組織の介在が認められた。長期群では短期群と同様に、コントロール群よりも骨削片が多く、新生骨は少なく、また、介在する線維性組織は 3 群の中で最も多く認められた。

埋入 2 週後において、コントロール群ではインプラント体に接する新生骨は増加したが、インプラント体から離れた部分の骨は改造されて減少し、骨髄の形成が観察された。短期群ではコントロール群と比較し、新生骨は未熟であり、骨髄の形成も少なかった。長期群では新生骨とインプラント体との間に線維性組織が短期群よりも多く認められた。TRAP 陽性細胞は、コントロール群では新生骨表面に多数認められたのに対し、両高血糖群はコントロール群よりも少ない傾向を示していた。

埋入 4 週後において、コントロール群ではインプラント体に接する新生骨は薄い層状の構造を呈しており、インプラント体から離れた部位には骨削片や新生骨はほとんど認められなかった。短期群ではコントロール群と比較し、インプラント体に接する新生骨が少なく、インプラント体から離れた部位には、カルセインが沈着した骨削片を含む新生骨が認められた。長期群では、インプラント体に接する新生骨は 3 群の中で最も少ない傾向を示したが、インプラント体から離れた部位の骨削片を含む新生骨は短期群よりも多く認められた。

埋入 8 週後において、コントロール群ではインプラント体に接する新生骨の厚みは 4 週後よりも増加しており、新生骨表面には明瞭なテトラサイクリンの線状の沈着が認められた。短期群ではインプラント体に接する新生骨の厚みの増加はみられなかったが、新生骨表面にはテトラサイクリンの線状の沈着が一部認められた。長期群では、インプラント体と骨との間に線維性組織が最も多く観察され、インプラント体付近の新生骨にテトラサイクリンの彌慢性の沈着が認められ、また、残存している骨削片は 3 群の中で最も多い傾向を示した。

・組織計量学的検索結果

骨-インプラント体接触率は、インプラント体埋入 4 週後において 3 群間に有意差が認められ、また、実験期間を通して長期群は短期群よりも低い傾向を示した。

インプラント体周囲の骨量は、コントロール群では埋入 2 週後から 4 週後にかけて減少したが、両高血糖群は埋入 4 週目ではコントロール群よりも有意に多く、経時的に減少傾向を示した。

TRAP 陽性細胞数は、コントロール群では 2 週後から 4 週後までの間で減少したが、両高血糖群では実験期間を通して変化がみられなかった。長期群は短期群と比較し実験期間を通して少ない傾向を示したが、有意差は認められなかった。

【考察】

インプラント体埋入前の高血糖期間が長期に及ぶと、インプラント体埋入後の初期において線維性組織がインプラント体表面に多く認められるようになった。また、高血糖状態が骨芽細胞やオッセオインテグレーションに影響を与えるという報告があり、これらのことから高血糖期間が長期の場合、骨芽細胞への障害がより大きくなり、線維性組織が侵入し、骨-インプラント体接触率が低くなったと考えられた。

コントロール群では、インプラント体に接する新生骨表面に明瞭なテトラサイクリンの線状の沈着が認められたのに対し、短期群は明瞭な線状としては認められず、長期群では彌慢性に認められた。これらの結果より、インプラント体埋入前の高血糖期間の差はインプラント体周囲における新生骨の石灰化に影響を与えることが示唆された。

埋入 4 週目において両高血糖群はコントロール群よりも骨量が多く認められた。非脱灰標本では新生骨と明確な判別が困難であったために骨量の計測は骨削片を含めて行った。このため、両高血糖群ではコントロール群と比較し骨削片の吸収障害が生じ、骨量が多くなったものと考えられた。また、組織学的所見から両高血糖群はコントロール群と比較して改造が遅れていることが示唆された。高血糖による破骨細胞への障害が報告されており、この障害が骨改造の遅延に影響していると推察された。TRAP 陽性細胞数は、コントロール群において埋入 2 週後から 4 週後までに減少した。これは骨改造が進行し、骨が減少したためと考えられた。TRAP 陽性細胞数は、実験期間を通して短期群よりも長期群のほうが少ない傾向を示したが、短期群と長期群との間には有意差は認められなかった。これらの結果から、高血糖状態は破骨細胞に影響を与えるが、今回の検索では高血糖期間の差は大きな影響は与えないことが示唆された。

以上より、本研究においては高血糖状態の期間の長さの差は、インプラント体周囲のオッセオインテグレーションに影響を与えることが示唆された。

学位論文審査の要旨

主 査 教 授 横 山 敦 郎
副 査 教 授 進 藤 正 信
副 査 教 授 亘 理 文 夫

学 位 論 文 題 名

Effect of Duration of Hyperglycemia on osseointegration around titanium implants

(チタンインプラント体周囲のオッセオインテグレーションに与える
高血糖期間の影響)

審査は、まず論文提出者に対して提出論文の内容の要旨を説明させ、次いで論文の内容について審査委員の口頭試問を行った。以下に提出論文の要旨と審査の内容を述べる。

論文要旨

本研究の目的は、高血糖状態の期間の長さがチタンインプラント体周囲のオッセオインテグレーションおよび骨形成に与える影響を明らかにすることである。

実験動物として Wistar 系ラットを用い、高血糖短期群(以下短期群とする)、高血糖期間長期群(以下長期群とする)およびコントロール群の3群に分けた。両高血糖群は streptozotocin を用いて高血糖を誘発し、インプラント体埋入前の高血糖期間を短期群で 2 週間、長期群で 6 週間と設定し、高血糖状態を実験終了時まで保持させた。3 群とも 26 週齢でチタンインプラント体を左側大腿骨に垂直に貫通するように 2 本埋入した後、1, 2, 4 および 8 週後に摘出した。脱灰標本および非脱灰研磨標本を作製し、病理組織学的検索および組織計量学的検索を行った。

骨髄領域において、インプラント体に接する新生骨はコントロール群では経時的に増加したが、両高血糖群ではコントロール群と比較しその増加傾向は軽度であり、また、インプラント体と新生骨との間に線維性組織が認められ、高血糖短期群と比較し長期群に多く認められた。インプラント体から離れた部位に形成された新生骨は、埋入手術時に生じた骨削片を含んでおり、コントロール群では経時的に改造されて減少したが、両高血糖群では骨削片が多く残存し、コントロール群と比較して改造が遅延していた。インプラント体と骨との接触率は、インプラント体埋入 4 週間において 3 群間に有意差が認められた。インプラント体周囲の骨量および TRAP 陽性細胞数は、コントロール群と両高血糖群との間に有意差が認められたが、高血糖短期群と長期群との間に有意差は認められなかった。以上より、高血糖期間が長期の場合、

インプラント体表面に接する新生骨は少なく、線維性組織が埋入期間を通じて多くみられ、高血糖状態の期間の長さがインプラント体表面での骨芽細胞の骨形成に影響を与えることが示唆された。また、高血糖期間は破骨細胞には有意な影響を与えない可能性が示唆された。

本研究により、高血糖状態の期間の長さの差は、チタンインプラントに対するオッセオインテグレーションおよびインプラント周囲での骨形成に影響を与えることが示唆された。

審査の内容

1. オッセオインテグレーションと骨形成の違いについて

オッセオインテグレーションとは、インプラント体と骨組織との直接的な接触であり、単にインプラント体周囲に骨が形成されるのではなく、インプラント体を支持する骨組織が、線維性結合組織を介さず、インプラント体に直接接して形成された状態を示すことである。

2. 骨量の増加について

本研究において、骨量の計測は、非脱灰標本では新生骨と骨削片との識別が困難であったため、両者を合わせた面積について行った。短期群と長期群には差がみられなかったが、組織所見においてはインプラント体に接する新生骨は短期群ではコントロール群よりも少なく、増加傾向も小さく、長期群では接する新生骨が最も少ない傾向を示した。これは骨芽細胞に高血糖期間の影響が及んだためであると考えられる。

3. TRAP 陽性細胞について

TRAP 陽性細胞（破骨細胞）数の計測では有意差はなかったものの、長期群は短期群よりも実験期間を通して少ない傾向があった。このため、長期群のほうが短期群よりも吸収されずに残存する骨削片が多く認められたものと考えられる。

4. 高血糖の骨髄への影響とオッセオインテグレーションへの影響の関連について

長期群では骨髄における血球成分が短期群よりも多く、脂肪組織は少ない傾向を示した。高血糖群では、骨髄幹細胞が少なく、さらに骨芽細胞などに分化に関与すると考えられている脂肪細胞が少ないため、インプラント表面での骨形成が障害されたものと考えられる。一方、線維芽細胞は比較的低下分化であるため影響を受けにくく、線維性結合組織が形成され、このため、オッセオインテグレーションの程度が少なくなったものと考えられる。

5. 高血糖状態における骨芽細胞への影響の原因について

一つは高血糖自体が原因となり、タンパク質の糖化反応により細胞の構造や機能に変化をおこすという説、二つ目はインシュリン不足が原因で、インシュリンの作用である細胞の増殖、分化促進や骨形成促進が抑制されるという説の二つの考えが現在提唱されている。

本研究は、高血糖期間が長期に及んだ場合、オッセオインテグレーションにより影響を与えることを示唆した。これは糖尿病患者にインプラント治療の適応を拡大していく上で、糖尿病罹患期間が判断基準の一つになり得ることを示唆するものである。今後さらなる研究を進めることで臨床に反映しうると考えられ、将来性の点においても高く評価されるものであった。よって学位申請者は博士（歯学）の学位授与にふさわしいものと認めた。