

学 位 論 文 題 名

インプラント体周囲の早期骨変化量と粘膜の TNF- α mRNA の発現

学位論文内容の要旨

【緒言】 歯を喪失した歯列に対する補綴治療である歯科インプラント治療は、現在広く臨床で行われるようになった。近年では、ブローネンマルクインプラントシステムのコンセプトを基盤として、ハイドロキシアパタイトをチタン表面にコーティングする技術的改良も加えられている。しかし、さまざまな改良が加えられた現在に至っても、予後不良となる症例がみられる。

Tumor necrosis factor (TNF)- α 、活性化マクロファージが産生する代表的なサイトカインである。単球やリンパ球もさまざまな刺激によりこの TNF- α の産生が誘導され、生理作用は、炎症、免疫反応、細胞増殖や分化の促進など多岐にわたることが知られている。

本研究では、インプラント治療の 2 次手術時に採取したインプラント体直上粘膜組織中の TNF- α mRNA 発現とインプラント体周囲の骨変化量を調べた。インプラント患者の性差、上下顎差、喫煙の有無ならびに粘膜裂開の有無と早期骨変化量及びインプラント体直上粘膜組織の TNF- α mRNA 量の関係を調べ、それらの関係について明らかにすることを目的とした。

【方法】 研究対象としたインプラント症例は、2004 年 3 月から 2005 年 7 月までの期間に、るもい南歯科クリニックおよび上士幌歯科クリニックにおいて、インプラント治療の適応があると診断し、スプラインインプラントを埋入した患者のインプラント上顎 48 本、下顎 70 本、合計 118 本を研究対象とした。研究対象とした患者は男性 13 名、女性 41 名、インプラント埋入時における年齢は 21 歳から 75 歳で平均年齢は 55.1 歳であった。問診にて代謝性疾患を有する患者及び埋入手術時に歯槽骨の著しい吸収や萎縮のため骨移植術もしくは骨造成術を行った症例は、治療機転の平均化が難しいと判断し本研究対象から除外した。使用したインプラント体は、ハイドロキシアパタイトコーティングされたチタン製フィクスチャーであり、2 回法によって行った。埋入手術はスライドに示す様に通法に従い実施した。

インプラント埋入手術時と 2 次手術時に、インプラントの近心、遠心、頬側及び舌側の 4 点について、インプラント上縁から骨頂上縁までの距離をインプラント頂間距離を測定し、早期骨変化量を算出した。また、2 次手術時にインプラント体直上粘膜を採取し TNF- α mRNA 発現量を RT-PCR 法によって DNA 断片を増幅し 2 %アガロースゲルにて電気泳

動、エチジウムブロマイドで30分染色後、紫外線イルミネーター上で写真撮影した。TNF- α の増幅されたDNAのバンドの濃度を定量化した。早期骨変化量、TNF- α RNA量の測定値及び両者の関係は、Student's t-testにて検定し、 $P < 0.05$ を有意水準とし統計処理した。

【結果】早期骨変化量は、男女差、上下顎差に有意な差は認めなかったが、粘膜裂開部において粘膜非裂開部と比べて値が大きく、その差は有意であった。早期骨吸収量がプラスであった粘膜のTNF- α mRNA量は、早期骨吸収量が0以下であった粘膜に比べ高い値であり、両者の間には有意な差が認められた。TNF- α RNA量は、粘膜裂開の有無、喫煙習慣の有無において差が認められたが、性差や患者の年齢の年代別による差は認められなかった。

【考察】本研究では、2回法インプラントシステムにおいて、埋入から補綴物による荷重負荷前の2次手術時までの期間におけるインプラント体周囲の骨の変化を調べた。118本のインプラントのうち、83本すなわち70.3%のインプラントでは早期骨吸収量が0より大きく、インプラント体周囲での歯槽骨が吸収された結果と考えられた。他方、骨吸収量が0もしくはマイナスを示し、歯槽骨が増加したかのような症例もあり、必ずしもこの期間に歯槽骨吸収が生じるとは限らず、何らかの要因がこれら骨吸収に関与するものと考えられた。

インプラント治療では、一般にインプラント体を埋入する骨が緻密である程、その予後は良好であると考えられている。早期骨吸収量が下顎に比べて上顎で大きな値を示したのは、おそらくこの骨の性状の違いによるのではないかと考えられた。患者の性別により早期骨吸収量に違いが認められなかったことから、性差による骨の性状の違いの程度はインプラント体に与える影響が小さいであろうと考えられた。粘膜の裂開の有無による早期骨吸収量の差は、粘膜の裂開により裂開部位に生じた炎症によって骨吸収が促進された可能性が考えられた。

早期骨吸収量がプラスであったインプラント体の直上粘膜組織では、TNF- α mRNAの発現量が、マイナスであった粘膜よりも高い値を示したのは、早期に骨吸収が生じたインプラント症例の粘膜には炎症が生じていた可能性が考えられた。本研究では、粘膜組織中のどの細胞がこのmRNAを発現しているか、またサイトカインとして活性を有するタンパク質を産生しているか明らかにできなかったが、これらインプラント症例では、何らかの刺激により粘膜組織に炎症が生じ、TNF- α mRNAの産生が上昇した可能性が考えられた。

粘膜裂開を起こしたインプラント症例で、直上粘膜組織のTNF- α mRNA量が多かったのは、おそらく裂開部位の炎症による可能性が考えられた。喫煙は、歯周疾患やインプラント周囲炎の発症や進行を促進すると一般に言われ、インプラントの臨床成績との相関性が報告されている。本研究で粘膜組織のTNF- α mRNA量が喫煙経験者の方が非喫煙経験者より多かったという結果は、おそらく喫煙による炎症の程度などを反映している可能性が考えられた。

【結論】インプラント治療2次手術時の粘膜組織中のTNF- α RNA量を測定したところ、早期骨吸収量と関係があることが明らかになった。粘膜組織中のTNF- α の産生が早期骨吸収量のある程度反映している可能性も考えられ、インプラント治療の予後を推測しうる一

つの指標となりうる可能性を示唆したと考えられた。

学位論文審査の要旨

主 査 教 授 田 村 正 人

副 査 教 授 戸 塚 靖 則

副 査 教 授 横 山 敦 郎

学 位 論 文 題 名

インプラント体周囲の早期骨変化量と粘膜の TNF- α mRNA の発現

審査は、全審査委員出席のもと、学位申請者に対して提出論文の内容の説明を求めた。学位申請者からは以下の内容の論述がなされた。

歯を喪失した歯列に対する補綴治療である歯科インプラント治療は、現在広く臨床で行われるようになった。しかし、さまざまな改良が加えられた現在に至っても、予後不良となる症例がみられる。Tumor necrosis factor (TNF)- α は、活性化マクロファージが産生する代表的なサイトカインである。単球やリンパ球においてもさまざまな刺激によりこの TNF- α の産生が誘導され、炎症、免疫反応、細胞増殖や分化の促進など生理作用は多岐にわたることが知られている。本研究では、インプラント治療後の早期骨変化量とインプラント治療の2次手術時に採取したインプラント体直上歯肉組織の TNF- α mRNA 量の関係を調べ、インプラント患者の性差、上下顎差、喫煙の有無ならびに歯肉裂開の有無とそれらの関係について明らかにすることを目的とした。

研究対象としたインプラント症例は、2004年3月から2005年7月までの期間に、るもい南歯科クリニックおよび上士幌歯科クリニックにおいて、インプラント治療の適応があると診断し、スプラインインプラントを埋入した患者例で、インプラント数は上顎48本、下顎70本、合計118本である。対象患者は男性13名、女性41名、インプラント埋入時における年齢は21歳から75歳で平均は55.1歳であった。使用したインプラント体は、ハイドロキシアパタイトコーティングされたチタン製フィクスチャーであり、埋入手術は通法に従い2回法によって行った。

インプラント埋入手術時と2次手術時に、インプラントの近心、遠心、頬側及び舌側の4点について、インプラント上縁から骨頂上縁までの距離（インプラント頂間距離）を測定し、早期骨変化量を算出した。また、2次手術時にインプラント体直上歯肉を採取し、RT-PCR法によってDNA断片を増幅し、2%アガロースゲルにて電気泳動、エチジウムブロマイドで30分染色後、紫外線イルミネーター上

で写真撮影した。TNF- α mRNA の増幅された DNA のバンドの濃度を定量化した。早期骨変化量、TNF- α mRNA 量の測定値及び両者の関係は、Student's t - test にて検定し、 $P < 0.05$ を有意水準とし統計処理した。

本研究では、2 回法インプラントシステムにおいて、埋入から補綴物による荷重負荷前の 2 次手術時までの期間におけるインプラント体周囲の骨の変化を調べた。早期骨変化量は、男女間ならびに上下顎間で有意な差は認めなかったが、歯肉裂開部では歯肉非裂開部に比べて値が大きく、有意差を認めた。早期骨吸収量がプラスであった歯肉の TNF- α mRNA 量は、早期骨吸収量が 0 以下であった歯肉に比べ高い値であり、両者の間に有意差が認められた。TNF- α mRNA 量は、歯肉裂開の有無、喫煙習慣の有無との差がみられたが、性ならびに患者の年代間では差は認められなかった。

インプラント治療では、一般にインプラント体を埋入する骨が緻密であるほど、その予後は良好であると考えられている。早期骨吸収量が下顎に比べて上顎で大きな値を示したのは、骨の性状の違いによるものと考えられた。歯肉裂開の有無による早期骨吸収量の差は、裂開部に生じた炎症によって骨吸収が促進されたものと推測された。

早期骨吸収量がプラスであったインプラント体の直上歯肉組織で、TNF- α mRNA の発現量が高い値を示したのは、早期に骨吸収を生じた症例の歯肉では炎症が生じていたことを示すものと考えられた。歯肉裂開を起こしたインプラント症例で TNF- α mRNA 量が多かったのは、裂開部の炎症によるものと考えられた。本研究より、歯肉組織中の TNF- α の産生が早期骨吸収量をある程度反映していると考えられ、インプラント治療の予後を推測しうる一つの指標となりうる可能性を示唆したと考えられた。

以上の論述に引き続き、各審査委員より提出論文の内容について口頭により質疑が行われた。主な質疑項目は、TNF- α に注目した理由、歯肉試料の採取方法について、統計処理の妥当性について、早期骨変化量の測定方法について、創傷治癒の観点から考察したインプラントの予後と本研究の位置付けについて、喫煙による歯肉に対する影響とニコチンの薬理作用について、上顎で骨吸収の大きい原因に関する考察について、早期骨変化量と炎症との関連性等であった。また、本研究の背景となる骨吸収の機構についてなど多岐にわたる関連事項の試問も行った。学位申請者からは、いずれの質問に対しても適切な回答が得られ、今後の研究の方向性についても展望が示された。

本論文は、インプラント埋入後の早期骨吸収量と歯肉の TNF- α mRNA の発現量との間に関連があることを見出した点が評価され、この業績は、今後の歯学研究的発展に寄与するものと考えられた。加えて、試問の結果より学位申請者は十分な学識を有していることが認められた。従って、学位申請者は、博士（歯学）の学位を授与されるにふさわしいと認められた。