

インプラント治療における早期骨吸収と歯肉の IL-1 β 及び IL-6 mRNA の発現に関する研究

学位論文内容の要旨

【緒言】 Branemark がチタンによるオッセオインテグレーションインプラントを発表してから現在に至るまで、デンタルインプラントの成功率は飛躍的に向上し、欠損歯列に対する補綴方法として確立されてきた。一方、なかには不良経過に陥る症例もある。この不良経過の大部分は、インプラント埋入後あるいは補綴後の炎症による歯槽骨吸収である。Lindquist らは、初期における歯槽骨の骨吸収が大きいインプラントでは、その後の骨吸収量が大きくなりやすいこと、Toljanic らは、2 回法インプラントにおいて、免荷時期に歯肉が裂開しインプラントショルダー部分が露出したインプラントでは、歯槽骨の皮質骨吸収が起こりやすいこと、すなわち早期の骨吸収が臨床予後に関連すると報告した。

IL-1 β は、マウス頭蓋冠の器官培養系において骨吸収促進活性を有し、骨芽細胞や線維芽細胞においてコラゲナーゼ活性を増加させること、破骨細胞の分化ならびに成熟を促進することなどから、局所で作用する骨吸収促進因子の一つであると考えられている。他方、IL-6 は、活性化 B 細胞に増殖を促すことなく抗体産生を誘導する物質として見出されたサイトカインの一つで、破骨細胞分化を誘導する強力な骨吸収因子である。

本研究では、インプラント症例において、インプラント周囲の早期における骨吸収量ならびにインプラント直上歯肉の IL-1 β 及び IL-6 の mRNA 発現量を測定し、両者の関係を調べ、臨床予後を判定しうる可能性を検索することを目的とした。

【材料及び方法】 2004 年 2 月 14 日から 2005 年 9 月 13 日までの期間に、上士幌歯科クリニックにおいて、全身疾患を有さず、インプラント治療が適応であると診断し、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 111 本(上顎 47 本、下顎 64 本)を研究対象とした。同一施術者が、これらのインプラント治療を行った。通常埋入を対象とし、対象とした患者は男性 9 名、女性 25 名、インプラント埋入時における平均年齢は 58.8 歳であった。喫煙に関しては、問診にて患者本人から聴取した。インプラント埋入時に喫煙していた患者は 3 名 13 本であった。その他の患者 31 名 98 本は 1 年以上喫煙を中止している、あるいは喫煙の経験のない患者であった。本研究計画は、北海道大学大学院歯学研究科倫理委員会によって承認され、治療開始前に対象とした患者に対し研究の趣旨を説明し、文書による同意を得た。

インプラント埋入時と 2 次手術時にインプラントショルダーから骨縁までの距離を 1 インプラントあたり 4 点(近心、頬側、遠心及び舌側)計測し、その

平均を求め早期骨吸収量を算出した。また、2次手術時のインプラント直上歯肉から total RNA を抽出し、RT-PCR 法を用いて IL-1 β 及び IL-6 mRNA 量を測定した。早期骨吸収量及び各種 mRNA 量の測定値は、Student's t-test にて検定した。P<0.05 を有意とした。

【結果】早期骨吸収量が、1 mm 未満の骨吸収量であったインプラントは 86 本、1 mm 以上の早期骨吸収量であったインプラントは 25 本であった。上顎のインプラントにおける早期骨吸収量は、下顎に比べて大きく、有意な差が認められた。患者の性別による早期骨吸収量には違いがみられなかった。一方、喫煙者と非喫煙者の間では早期骨吸収量に差があり、非喫煙者は喫煙者に比べて早期骨吸収量が小さく有意差が認められた。インプラント免荷時期に義歯を装着した場合と装着しない場合の間には早期骨吸収量の違いはみられなかった。インプラント免荷時期に歯肉裂開しインプラントショルダーが露出した 10 本の早期骨吸収量は、歯肉裂開を生じなかった 101 本に比べて大きな値であり、両者の間には有意な差が認められた。

早期吸収量が 1 mm 以上のインプラントにおける IL-1 β ならびに IL-6 mRNA の発現量の平均値は 1 mm 未満のインプラントよりも大きく、有意差が認められた。上顎における IL-1 β ならびに IL-6 mRNA の発現量の平均値は下顎のそれらと比べて有意に大きかった。また、患者の性別による違いは認められなかったが、喫煙者では非喫煙者に比べて IL-1 β 及び IL-6 両者の mRNA の発現量が有意に高かった。インプラント免荷時期に義歯を使用した 33 本では、義歯を使用しない 78 本に比べ、IL-1 β ならびに IL-6 mRNA の発現量が低い傾向がみられたが有意差はなかった。しかし、インプラント免荷時期での歯肉裂開の有無によるこれら mRNA 発現量には違いは見られなかった。ヘマトキシリン・エオジン染色にて、インプラント裂開部の歯肉では上皮下に多数の炎症性細胞が見られた。

【考察】早期骨吸収が 1 mm 以上のインプラント直上歯肉では、IL-1 β ならびに IL-6 mRNA の発現量が、早期骨吸収量が 1 mm 未満のインプラントの直上歯肉よりも高い値を示したことは、患者のなんらかの要因により IL-1 β もしくは IL-6 mRNA の発現が誘導され易く、そのため、これら炎症性サイトカインの産生を促し、その結果として歯槽骨吸収が増大した可能性、または、早期骨吸収の生じたインプラントでは直上歯肉に炎症が生じていることが考えられた。

早期骨吸収量の上下顎差は、骨質の影響による可能性が考えられた。歯肉の IL-1 β 及び IL-6 mRNA の発現量の上下顎差が、骨吸収の要因になっている可能性が考えられた。早期骨吸収量に義歯装着の有無による差は認められず、免荷時期に義歯を装着しても適度な刺激であれば骨吸収を促進しなかったことを示している。歯肉裂開したインプラントでは、同部位から細菌感染による炎症によって骨吸収が促進するとの推測のとおり早期骨吸収量は、歯肉裂開症例で大きかった。一方、歯肉の IL-1 β ならびに IL-6 mRNA の発現量は歯肉裂開の有無による差は認められなかった。喫煙は歯周炎ならびにインプラント周囲炎の発現及び進行を促進すると報告されている。早期骨吸収量及び歯肉組織の IL-1 β 及び IL-6 mRNA の発現量が喫煙・非喫煙者の両者間で異なることは、ニコチンによる歯肉に対する直接的な影響である可能性が考えられた。

【結論】

インプラント埋入後の早期骨吸収量と歯肉の IL-1 β ならびに IL-6 mRNA の発現量には関連がある可能性が示唆された。

学位論文審査の要旨

主査 教授 田村 正人
副査 教授 進藤 正信
副査 教授 鈴木 邦明

学位論文題名

インプラント治療における早期骨吸収と歯肉の IL-1 β 及び IL-6 mRNA の発現に関する研究

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。

近年、デンタルインプラントの成功率は飛躍的に向上し、欠損歯列に対する補綴方法として確立されてきた。しかし、なかには不良経過に陥る症例もある。この不良経過の大部分は、インプラント埋入後あるいは補綴後の炎症による歯槽骨吸収である。IL-1 β は、マウス頭蓋冠の器官培養系において骨吸収促進活性を有し、また破骨細胞の分化ならびに成熟を促進することなどから、局所で作用する骨吸収促進因子の一つと考えられている。他方、IL-6 は、活性化 B 細胞に増殖を促すことなく抗体産生を誘導する物質として見出されたサイトカインの一つで、破骨細胞分化を誘導する強力な骨吸収因子である。

本研究では、インプラント症例において、インプラント周囲の早期における骨吸収量ならびにインプラント直上歯肉の IL-1 β 及び IL-6 の mRNA 発現量を測定し、両者の関係を調べることを目的とした。2004年2月から2005年9月までの期間に、上士幌歯科クリニックにおいて、全身疾患を有さず、インプラント治療が適応であると診断し、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 111 本（上顎 47 本、下顎 64 本）を研究対象とした。通常埋入を対象とし、対象患者は男性 9 名、女性 25 名、インプラント埋入時における平均年齢は 58.8 歳であった。インプラント埋入時に喫煙していた患者は 3 名 13 本であった。本研究計画は、北海道大学大学院歯学研究科倫理委員会による承認を受け、行った。

インプラント埋入時と 2 次手術時にインプラントショルダーから骨縁までの距離を 1 インプラントあたり 4 点（近心、頬側、遠心及び舌側）計測し、その平均を求め早期骨吸収量を算出した。また、2 次手術時のインプラント直上歯肉から total RNA を抽出し、RT-PCR 法を用いて IL-1 β 及び IL-6 mRNA 量を測定した。早期骨吸収量及び各種 mRNA 量の測定値は、Student's t-test にて検定し、 $P < 0.05$ を有意とした。

早期骨吸収量が、1 mm 未満の骨吸収量であったインプラントは 86 本、1 mm 以

上であったインプラントは25本であった。上顎のインプラントにおける早期骨吸収量は、下顎に比べて大きく有意な差が認められた。一方、患者の性別による違いはなかった。非喫煙者は、喫煙者に比べて早期骨吸収量が有意に小さかった。インプラント免荷時期に義歯を装着した場合としない場合の違いはみられなかった。免荷時期に歯肉裂開しインプラントショルダーが露出した場合の早期骨吸収量は、歯肉裂開を生じなかった場合に比べ有意に大きな値であった。

早期吸収量が1 mm以上のインプラントにおけるIL-1 β ならびにIL-6 mRNAの発現量の平均値は1 mm未満のインプラントのそれらよりも大きかった。上顎におけるこれらのmRNAの発現量は下顎のそれらと比べて有意に大きかったが、患者の性別による違いは認められなかった。一方、喫煙者では非喫煙者に比べてこれらのmRNAの発現量が有意に高かった。インプラント免荷時期に義歯を使用した場合は使用しない場合に比べ、これらmRNAの発現量が低い傾向がみられた。歯肉裂開の有無によるこれらmRNA発現量には違いは見られなかった。ヘマトキシリン・エオジン染色にて、裂開部の歯肉では上皮下に多数の炎症性細胞が見られた。

1 mm以上の早期骨吸収量であったインプラント直上歯肉のIL-1 β ならびにIL-6 mRNAの発現量が高い値を示したことは、患者の何らかの要因によりIL-1 β もしくはIL-6 mRNAの発現が誘導され易く、そのためこれら炎症性サイトカインの産生を促し、その結果として歯槽骨吸収が増大した可能性、または、早期骨吸収の生じたインプラントでは直上歯肉に炎症が生じている可能性のいずれかが考えられた。早期骨吸収量に義歯装着の有無による差は認められず、免荷時期に義歯を装着しても適度な刺激であれば骨吸収を促進しなかったことと考えられた。また、喫煙は歯周炎ならびにインプラント周囲炎の発現及び進行を促進すると報告されており、早期骨吸収量及びIL-1 β 及びIL-6 mRNAの発現量が喫煙・非喫煙者の両者間で異なることは、ニコチンによる影響である可能性が考えられた。

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、試料の採取部位について、早期骨吸収量の測定方法について、局所の遺伝子発現と全血の生化学的指標との関連性の可能性について、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、裂開歯肉部位のIL-1 β ならびにIL-6 mRNAの産生細胞について、上顎で骨吸収の大きい原因に関する考察について等であった。また、本研究の背景となる骨形成や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かつ明快な回答が得られ、今後の研究の方向性についても明確な将来の展望が示された。

本論文は、インプラント埋入後の早期骨吸収量と歯肉のIL-1 β ならびにIL-6 mRNAの発現量との関連の可能性を見出した点が評価され、この業績は、今後の研究の発展に大きく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。