

学位研究紹介

骨基質への温熱刺激が骨形成に与える影響
Influence of heat stress to matrix on bone formation

新潟大学医歯学総合病院 インプラント治療部
吉田 恵子
Niigata University Medical and Dental Hospital
Implant Clinic
Keiko Yoshida

【緒言と目的】

デンタルインプラントの信頼性は近年飛躍的に高くなっており、その成功率は90-95%であるとの報告が多い。しかしながら、原因がはっきりしない失敗が起こりうることも事実で、今後インプラントの信頼性をより向上させるためにはその原因を特定することは重要である。

正常なオッセオインテグレーション獲得のためには骨切削時の過熱は禁忌であり、Eriksson ら¹⁾によれば温度以外の組織に影響を与える要素を排除して骨組織に熱を加えた研究では、1分間の刺激で44 から47 が骨の再生に関する閾値温度であるとされている。これに対して、臨床的には骨切削時の過熱が原因と思われるインプラント周囲の一時的なエックス線透過像や痛みの出現は最終的にはオッセオインテグレーションを阻害しないとの経験から、骨への50 程度の短時間の加熱が本当にオッセオインテグレーションを阻害する直接的かつ最終的原因となるのかという疑問が生じる。

Eriksson らの実験における50 1分の刺激が、組織学的にインプラント周囲骨組織および軟組織にどのようなメカニズムで障害を起こすかは明らかではなく、また同様の報告は非常に少ない。むしろ適度の高温は骨形成を促進する可能性も提示されている²⁾。そこで本研究では、インプラント失敗の原因追及の一環として、ラット骨組織に対して温熱刺激を加えたときの組織学的反応を詳細に検索することを目的として実験を行った。

【材料と方法】

12 週齢雄性 Wistar 系ラット頭蓋骨を露出し、骨膜は完全に剥離した。その後、骨表面に37 , 43 , 45 , 48 に設定した直径5 mm の temperature stimulator

の先端を接触させ、15 分間一定温度で加熱した(図1)。

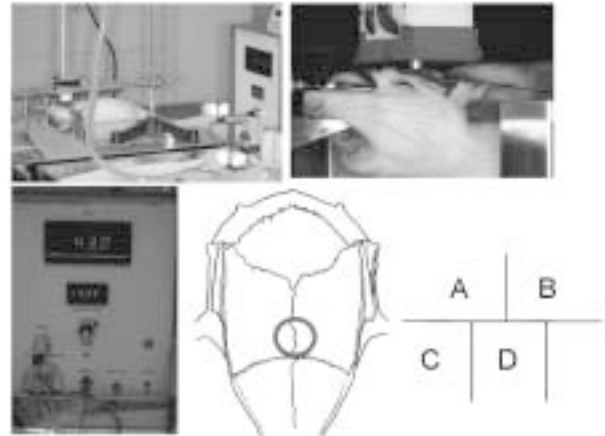


図1 温熱刺激装置と温熱刺激部位
A, B: ラットの固定と温熱刺激 C: 温熱刺激装置
D: 温熱刺激部位(丸印)

加熱処置後1週, 3週, 5週経過時点で、4%パラホルムアルデヒド溶液を用いた灌流固定後、同部位を摘出し通法に従って同部位の前頭断パラフィン切片を作製した。これに対してH-E染色, アルカリフォスファターゼ(ALP), オステオポンチン(OPN), heat shock protein 27 (HSP27), HSP70免疫染色, 酒石酸抵抗性酸性フォスファターゼ(TRAP)染色およびTUNEL染色を施して光学顕微鏡下に観察した。また、H-E染色を施した標本にて骨細胞消滅領域の面積を計測し、分散分析を行った。なお、使用したラットは実験条件ごとに10匹ずつ、合計120匹である。

【結果および考察】

加熱部位周辺組織の炎症反応や結合組織細胞の明らかな壊死は、どの実験群においても認められなかった。37 刺激群でも骨表層の骨細胞はある程度消滅していたが、この層の厚みは刺激温度の上昇に伴って厚くなっていった。37 刺激群では、術後1週で中央縫合部より連続する比較的厚い骨膜が広範囲に再生していたが、刺激温度の上昇と共にその範囲は狭くなっていった。また、実験部位の骨表面における3週間後の骨形成量は温度が高くなるにつれて減少し、48 刺激群ではほとんど観察されなかったが、5週間後になると48 刺激群でも新生骨形成が若干観察された。これらのことより、加熱温度依存的に骨膜の再生と新生骨の形成が遅れることが示された(図2)。

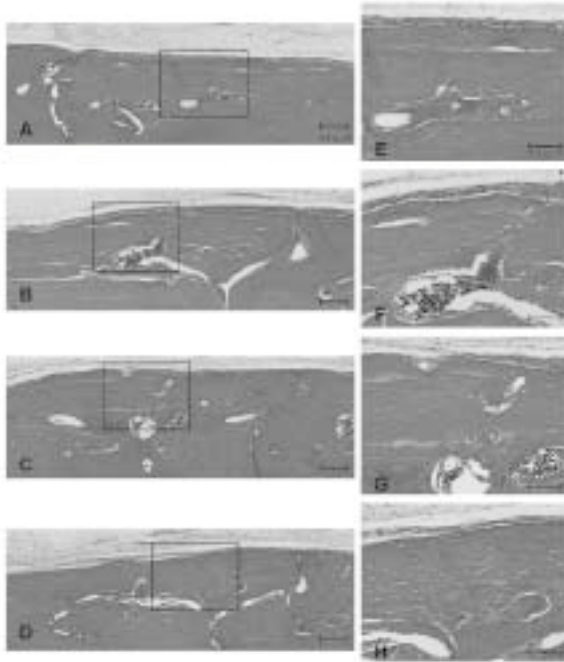


図2 刺激温度群間の比較(5W)

(A: 37 の弱拡大像 B: 43 の弱拡大像 C: 45 の弱拡大像 D: 48 の弱拡大像 E: A 枠内の強拡大像 F: B 枠内の強拡大像 G: C 枠内の強拡大像 H: D 枠内の強拡大像, scale bur: A-D 200 μ m, E-H 100 μ m)

37 および 43 刺激群では骨膜の再生範囲はほとんど変わらないが, 45 刺激群では狭く薄くなり, 48 刺激群では 37 の半分程度しか再生が進んでいない(A-D)。新生骨は形成範囲とその厚みを増している。新生骨量にも同様の傾向が見られ, 48 刺激群ではその量は少ない(E-H)。

37 刺激群では早期より縫合部付近で TRAP 陽性破骨細胞, ALP 陽性骨芽細胞が観察されたが, 刺激温度の上昇と共にこれら陽性細胞の数は少なくなり, 出現の時期も遅くなっていた。さらに, 37 刺激群では, アポトーシス陽性の細胞は既存骨内および縫合部にはほとんど見られず, 再生した骨膜にも正常組織と同程度のアポトーシス陽性細胞が見られるのみであった。一方, 48 刺激群では既存骨の一部にアポトーシス陽性細胞が観察されたが, 縫合部や再生骨膜にはアポトーシス陽性細胞はほとんど観察されなかった。37 刺激群では骨膜の線維層にまばらに HSP27 および HSP70 陽性細胞が観察されたが, 48 刺激群では, ほぼ全域に亘って陽性細胞の割合が増加していた。以上のことから, 48 熱刺激では, 骨表面の骨形成は最終的に阻害されない可能性があること, また刺激部位の骨細胞消失がその表面における骨形成過程を直接阻害しているわけではなく, 骨膜の再生遅

延を介して骨形成が遅延する可能性が示唆された。

本研究の結果, 少なくとも 48 15 分の熱刺激が骨に加わっても, その表面には最終的に骨が形成される可能性があることが示された。骨へのある程度の傷害は, 安静期間を長く確保することで解決できる可能性が示されたということである。しかしながら, 臨床的にはこのような骨形成の遅延がデンタルインプラントの失敗に繋がる可能性は否定できない。水冷下にインプラントを埋入し, 問題なくオッセオインテグレーションが獲得されていても, 既存骨表面には骨細胞が消失している層が存在するという結果³⁾から, いずれにしても骨基質そのものへの傷害は不可避である。近年デンタルインプラント埋入後の即時ないしは早期荷重の可能性が提示されている。デンタルインプラントの成功率を上げるためには, インプラント周囲の骨形成に対する熱や外科的傷害の影響を正確に把握し, 臨床適用に際して再度慎重な検討を要するものと思われる。

【結 論】

本研究は骨への熱刺激により骨表面での骨形成は温度依存的に遅延するが, 最終的に新生骨は形成される可能性が高いことを示した。この遅延は既存骨表層の骨細胞消失によるものではなく, 骨基質の変化による骨膜の再生遅延が原因である可能性が高いと考えられた。今後は, 熱刺激に対する骨形成に関連した軟組織の挙動を検索するとともに, 骨形成の促進も含めた熱の骨組織に対する影響について検索する必要がある。

【文 献】

1. Eriksson AR and Albrektsson T: Temperature threshold levels for heat-induced bone tissue injury: a vital microscopic study in the rabbit. *J Prosthet Dent*, 50:101-107, 1983.
2. Tajima N: In vivo effects of carbon dioxide laser irradiation on bone formation in rat tibiae. *J Jpn Soc Laser Dent*, 14:32-43, 2003.
3. Futami T, Fujii N, Ohnishi H, Taguchi N, Kusakari H, Ohshima H and Maeda T: Tissue response to titanium implants in the rat maxilla: ultrastructural and histochemical observations of the bone-titanium interface. *J Periodontol*, 71:287-298, 2000.