

174. インプラント周囲炎の治療に向けた新規人工骨の開発

中西 康

北海道大学 大学院歯学研究院 口腔医学部門 口腔健康科学分野 生体材料工学教室

Key words : リン酸化プルラン, インプラント周囲炎, パテ状人工骨, β -TCP

緒言

「フレイル(虚弱)」は、日本老年医学会が2014年に提唱した概念で、健康な状態と要介護状態の間であり、適切な治療や予防はその進行を抑える。フレイルの構成要素には口腔機能の低下、いわゆるオーラルフレイルも入っている。オーラルフレイル者は、フレイル、要介護状態、死亡の新規発生リスクがそれぞれ2倍以上高いことが高齢者約2,000人を対象とした「柏スタディ」によって報告されている。そのため、口腔機能を健康に保持することは健康寿命の延伸のためにも重要である。

喪失した歯を再建することで口腔機能を回復する技術に口腔インプラントがある。口腔インプラントは、人工歯根を顎骨に埋入し、そこに歯を再建することで、咀嚼機能の改善をもたらす。しかし、口腔内の環境下で用いられるインプラントは細菌感染しやすく、インプラント周囲炎に罹患している患者も少なくない。インプラント周囲炎に罹患したインプラントは感染による炎症が消退せず、疼痛、腫脹などの症状が続き、次第に支えとなる顎骨が失われ、摘出が必要になるという予後をたどる。清掃や投薬による消炎を炎症が再発する度に行う対症療法が主流であり、喪失した骨を再生するのは困難である。リン酸カルシウム人工骨を用いて再生する試みも見られるが、既存の顆粒状人工骨は長期残存するため、感染源となり感染を波及させるリスクがある。そこで、吸収を促進させるため、骨増量材を用いて人工骨の量を減少させることを考え、我々は骨増量材としてリン酸プルランに着目した。

リン酸化プルランは、歯質接着理論をもとに開発された体内埋植材料で、リン酸基により骨や歯などの硬組織、さらには濡れた硬組織にも接着するという既存の体内埋植材料にはない機能を備えている。また、既存の代表的な体内埋植材料であるコラーゲン、ヒアルロン酸、ポリグリコール酸、ポリ乳酸よりも体内に埋植した際に炎症細胞の浸潤が少ない、高い安全性をもつ材料である。さらに、動物由来であるコラーゲンやヒアルロン酸は未知のウイルスや病原性因子の混入リスクを排除できないが、リン酸化プルランは微生物由来であるため、これらのリスクがないという特徴ももつ。これらの特徴からリン酸化プルランは歯科で唯一厚生労働省の先駆け審査指定制度に選定されており、自家骨の増量材として2024年度に唇顎口蓋裂患者の顎裂部骨移植に対する医師主導治療を開始すべく準備を進めている。これまでの研究で、リン酸化プルランを塩化カルシウムと混和しゲル化後、人工骨と混和すると高い賦形性を持たせることができることが分かっている。また、骨とも接着するため、形状が崩れないことが期待できる。さらに、リン酸基は口腔インプラントの原料であるチタンとも接着も可能であるため、患部から他の組織へ流れないという利点ももつ。

本研究はこれまで対症療法のみで根本的な解決ができなかったインプラント周囲炎の新しい治療法の確立に向けてリン酸化プルランと人工骨を混和し、その骨増生効果を評価する。

方法

リン酸化プルランには分子量100万のものを用い、人工骨には β -TCPを用いた。インプラント周囲の骨欠損に対する治療効果の検討にはビーグル犬を6匹用いた。

まず、全身麻酔下でビーグル犬の下顎左右側の P3 および P4 を抜歯した (図 1)。抜歯 4 週後、それぞれの抜歯部位に頬舌的に 3 mm、近遠心的に 8 mm、深さ 4 mm の骨欠損部を計 4 カ所作製した (図 2)。作製した骨欠損部遠心に直径 3 mm、長さ 10 mm の歯科用インプラントを埋入した。一カ所はインプラントを埋入しない群とした。インプラントを埋入しない群を除いて近心から中央部に残存した骨欠損部には、リン酸化プルランのみ、もしくはリン酸化プルラン+人工骨を埋植し、一カ所は埋植しない群を作製した。リン酸化プルランのみを埋植する際には、リン酸化プルランに 1.6 ml の塩化カルシウムを添加することで、リン酸化プルランをゲル化し、骨欠損部に埋植した。リン酸化プルランと人工骨を埋植する際には、同様の方法でリン酸化プルランをゲル化後、体積比 1 : 1 でリン酸化プルランゲルと人工骨を混和し、埋植した。(図 3) これら埋植部位については、ランダム化した。埋植 8 週後、屠殺し、 μ -CT にて、初期の骨増生を評価した。



図 1. ビーグル犬口腔内写真
インプラント埋植部位を作製するため P3、P4 を抜歯した。



図 2. 骨欠損部の作製
抜歯 4 週後、抜歯部位に頬舌的に 3 mm、近遠心的に 8 mm、深さ 4 mm の骨欠損部を計 4 カ所作製した。

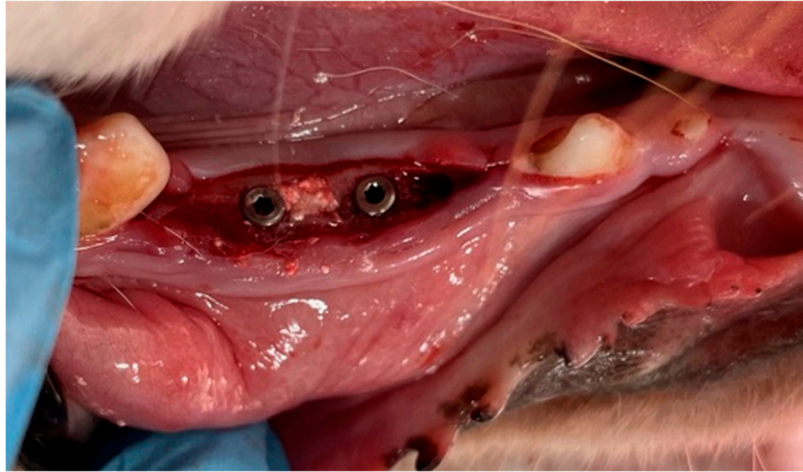


図3. 骨欠損部にインプラント、リン酸化プルラン+ β -TCP 埋植
 リン酸化プルラン+ β -TCP は、リン酸化プルランをゲル化後、体積比
 1:1 でリン酸化プルランゲルと人工骨を混和し、埋植した。

結果および考察

リン酸化プルランゲルと人工骨を体積比 1:1 混和すると、パテ状となり、人工骨単体よりも賦形性は向上した(図4)。 μ -CT 結果より、Bone volume/Tissue volume (BV/TV) は、無埋植群は、44.9、19.5、14.1、26.7、22.6、14.3、リン酸化プルランのみ埋植群では、38.6、35.8、23.4、16.4、11.3、24.6、リン酸化プルラン+ β -TCP 埋植群では、22.6、58.7、23.2、7、25.3、2.7 であり、平均はそれぞれ、23.7、25.0、23.3 であった(表1)。今後統計処理が必要であるが、群間に骨形成の大きな差がみられなかった。

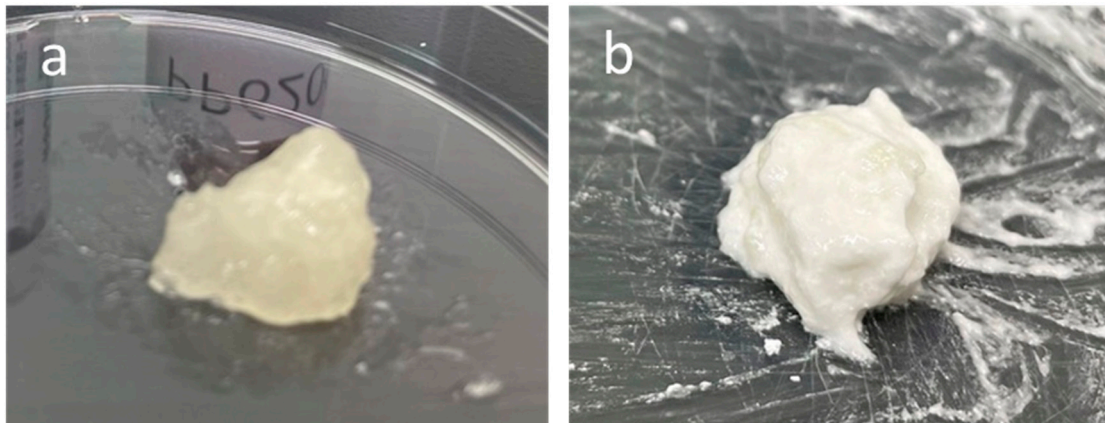


図4. リン酸化プルランとリン酸化プルランと β -TCP の混和物
 a) リン酸化プルラン。
 b) リン酸化プルランと β -TCP の混和物。

表 1. 各埋植群の Bone volume/Tissue volume

動物番号	無埋植	リン酸化プルラン	リン酸化プルラン + β -TCP
1	44.9	38.6	22.6
2	19.5	35.8	58.7
3	14.1	23.4	23.2
4	26.7	16.4	7
5	22.6	11.3	25.3
6	14.3	24.6	2.7
平均	23.7	25	23.3

群間に骨形成の大きな差がみられなかった。感染等の影響も考えられるため、今後組織学的評価が必要である。

動物において、骨欠損部を作製後、人工骨などを埋植し、骨再生を評価する研究では何も埋植されていない無埋植群が早期に骨形成されることは少なくない。これは、埋植物が吸収置換されるまでに時間を有し、埋植物が残存している部分には骨再生されないからである。しかし、最終的な骨再生過程終了時には、骨の高さは無埋植のものでは、少し元の骨レベルより低下することが見られるが、人工骨等を埋植した際には、高さを保つことが可能となる。本研究は、埋植後 8 週の評価であるため、まだ正常な骨組織へと再生する途中であると考えられる。この段階で 3 群の BV/TV に差がなかったことから、リン酸化プルランは初期の骨形成を阻害しないことが示唆された。リン酸化プルラン自体には骨伝導性などはないが、リン酸基により Ca を保持し石灰化を誘導する可能性があること、骨芽細胞の足場として機能する可能性があることがこれまでの研究で報告されている [1]。そのため、骨再生に有利に機能することが考えられる。今後、リン酸化プルランと人工骨の混和物の骨再生能の評価を正確に行うため、12 週、26 週など長期の骨再生能の評価を行う必要があると考えられる。

本研究では、リン酸化プルランと β -TCP の混和物において、BV/TV に大きなばらつきが見られた。特に低い値のものは著しく低い。これは、感染等の影響が疑われる。リン酸化プルランと人工骨の混和物では、骨に埋植するまでに 1 ステップ追加され、これにより感染のリスクは上昇する。人工骨の残存状態を含めて、感染、炎症状態の精査を行うためには、今後組織学的評価が必要である。

共同研究者・謝辞

本研究の共同研究者は、九州大学大学院歯学研究院歯学部門口腔機能修復学講座インプラント・義歯補綴学教室の鮎川保則教授、熱田生准教授、神野洋平講師である。

文 献

- 1) Morimoto Y, Hasegawa T, Hongo H, Yamamoto T, Maruoka H, Haraguchi-Kitakamae M, Nakanishi K, Yamamoto T, Ishizu H, Shimizu T, Yoshihara K, Yoshida Y, Sugaya T, Amizuka N. Phosphorylated pullulan promotes calcification during bone regeneration in the bone defects of rat tibiae. *Front Bioeng Biotechnol.* 11, 1243951, 2023. DOI: [org/10.3389/fbioe.2023.1243951](https://doi.org/10.3389/fbioe.2023.1243951)