

氏 名	高 橋 泰 子
(ふりがな)	(たかはし やすこ)
学位の種類	博士(医学)
学位授与番号	甲 第 号
学位審査年月日	平成 29 年 1 月 11 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学位論文題名	Histological evaluation of alveolar bone ridge for dental implant placement using a nondecalcified frozen section technique (非脱灰凍結切片作製法による歯科インプラント埋入部位の顎骨骨質の組織学的評価)
論文審査委員	(主) 教授 根 尾 昌 志 教授 河 田 了 教授 上 田 晃 一

### 学 位 論 文 内 容 の 要 旨

#### 《目的》

歯科インプラント治療は優れた咀嚼機能回復治療法として確立してきている。インプラント埋入部位の顎骨骨質は治療の予後に大きく関わるということが知られている。顎骨骨質の評価は、computed tomography (CT) などの精度の高い X 線撮影法の普及により、ある程度の正確な情報を得ることが可能となってきた。インプラント埋入部の骨質診断には Lekholm と Zarb の分類や、CT 値を用いた Misch 分類が臨床的に使用されている。顎骨の状態を正確に評価するためには組織学的診断が必要であるが、インプラント埋入部の顎骨から直接採取した骨の組織学的所見について詳細な解析はこれまでに報告がない。本研究は、非脱灰凍結切片作製法を用いてインプラント埋入部位の顎骨骨質を組織学的に評価し、CT 画像から得られる Hounsfield Units (HU) 値と比較検証することを目的とした。

## 《材料と方法》

大阪医科大学倫理委員会承認（承認番号：0996）のもと、インフォームドコンセントの得られた 36 名の患者から 36 個のサンプルを採取した。患者の平均年齢は 62.8 歳（男：女=14：22）であった。歯科インプラント手術の際に、インプラント体埋入部位の骨（以下コアサンプル）を内径 2.0mm のトレフィンバーにて採取し、直ちに 10%中性緩衝ホルマリンに浸漬固定した。なお、コアサンプルとして採取した組織は従来インプラント埋入に伴い除去される部位の骨組織である。コアサンプルは上顎前歯部 Upper Frontal (UF：n=10)、上顎臼歯部 Upper Molar (UM：n=6)、下顎前歯部 Lower Frontal (LF：n=4)、下顎臼歯部 Lower Molar (LM：n=16) の 4 つの部分に分類し検証した。

組織学的診断は川本法にて行った。得られたコアサンプルから n-hexen (-75°C) および専用包埋材を使用して凍結包埋ブロックを作製した。凍結包埋ブロックから厚さ 3 $\mu$ m の非脱灰凍結薄切片を作製し、Toluidine Blue 染色 および von Kossa 染色を行った。コアサンプルの長軸方向の中心面の組織標本を顕微鏡で観察した。組織学的骨質 (BQ) は、von Kossa 染色にて陽性の観察領域の面積比率を硬組織率 (% bone area/total tissue area : % BA/TA) として算出した。

術前に 36 名の患者のインプラント埋入予定の 36 部位について CT 画像を撮影した。CT 画像より、術前サージカルステントに従い埋入部の HU 値を算出した。

## 《結果》

36 個のコアサンプルから非脱灰凍結切片作製法により作製したすべての切片で明瞭に骨組織が観察された。Toluidine Blue 染色によって、骨梁構造からなる硬組織部分および線維性組織や血管からなる骨髄が観察された。Von Kossa 染色によって、硬組織が明瞭に観察された。各部位の組織学的骨質値の平均値は、LF 67.25 $\pm$ 22.07%、UF 60.23 $\pm$ 22.09%、LM 55.14 $\pm$ 20.57%、UM 44.81 $\pm$ 10.70% の順に高かった。HU 値の平均値は、LF 808.55 $\pm$ 297.44 HU、LM 565.70 $\pm$ 364.43 HU、UM 553.09 $\pm$ 161.73 HU、UF 386.89 $\pm$ 168.65

HU の順に高かった。36 個のコアサンプルの組織学的骨質値と HU 値の相関を、Pearson 相関係数を用いて解析した結果、統計学的に有意な相関関係は認めなかった。

#### 《考察》

インプラント治療において骨質評価が重要であることが理解されながら、骨の組織学的評価がなされなかった理由は以下の通りと考えられる。通常 EDTA などの脱灰溶液を用いたパラフィン包埋法では観察可能な状態になるまで長時間を要すること、脱灰操作中に脆弱骨が消失してしまい正確な骨質判定が困難となること、また樹脂包埋による非脱灰研磨法では研磨切片作製の行程に多大な労力と経験を要することである。海外においても骨造成部位の組織学的報告は増えつつあるが、そのほとんどが脱灰切片作成法によるものであるため、硬組織切片作製工程での石灰化組織の逸脱が問題となる。また観察個体数が不十分であることもあり、本研究のように顎骨部位に分け骨質を生物学的に解析した報告は、国内外を問わず全くなされてこなかった。

本研究では、非脱灰凍結切片作製法を用いて、採取骨の骨質を部位によって評価した。その結果、下顎前歯部、上顎前歯部、下顎臼歯部、上顎臼歯部の順に組織学的骨質値の平均値が高いことが判明した。Branemark らは、下顎は骨が緻密で、上顎は骨が菲薄であることから、歯科インプラント埋入後に下顎は 3 か月、上顎は 6 か月の、負荷までの骨結合獲得期間を推奨している。しかしながら、今回の非脱灰凍結切片による組織学的観察の結果では、必ずしも下顎の骨質値が高くないことが示唆されたことは、興味深い。また、CT 画像から得られる HU 値においては、従来の報告と同じ結果であった。インプラント埋入部位から採取した骨生検の組織において組織学的骨質値と HU 値の統計学的相関は認めなかった。これまで HU 値を指標にしてインプラント埋入の治療計画を立てることが一般的であったが、本研究結果から、インプラント治療計画に組織学的評価を加えることの重要性が示唆された。しかしながら、本研究におけるサンプル数はまだ少なく、確定的な結論を論じることはできない。今後さらにサンプルの数を増やして、より詳細な検討を継続したい。

(様式 甲6)

## 論文審査結果の要旨

歯科インプラント治療は優れた咀嚼機能回復治療法として確立してきている。インプラント埋入部位の顎骨骨質は治療の予後に大きく関わることが知られている。申請者は、インプラント埋入部の骨質診断について検討を行うため、36名の患者からインプラント体埋入部位の骨サンプルを採取し、上顎前歯部、上顎臼歯部、下顎前歯部、下顎臼歯部の計36個を非脱灰凍結切片作製法により組織学的に評価した。各部位の組織学的骨質値の平均値は、下顎前歯部、上顎顎前歯部、下顎臼歯部、上顎臼歯部の順に高かったことを明らかにしている。追加実験として Hounsfield Units (HU) 値との相関性を検証し、組織学的骨質値との相関関係を認めなかったことを示している。今回の非脱灰凍結切片による組織学的観察の結果で、申請者は、下顎の骨質値が必ずしも高くないことを示唆しており、このことは、習慣的に行われてきた従来の顎骨術前評価を再考するに値する新規的な研究と言える。

また申請者は、硬組織解析に非脱灰凍結切片作製法である川本法を応用し、初めて歯科インプラント埋入部位の骨質の組織学的観察を行っている。硬組織の組織切片作製には多大な時間と労力を要するが、川本法を用いて硬組織微細構造観察を簡便に行なえることにも言及しており、歯科インプラント治療における新しい診断法となる可能性をも示唆している。

このように申請者の研究は、骨との生物学的な結合が求められる歯科インプラント治療において、術前エックス線診断だけでなく埋入部の組織学的評価を加えることの重要性を提唱している点で、歯科インプラント治療の安全性向上において価値のある研究成果である。

以上により、本論文は本学大学院学則第11条第1項に定めるところの博士(医学)の学位を授与するに値するものと認める。

(主論文公表誌)

Journal of hard tissue biology 26(1): 61-66, 2017