

●特集：“HA コーティングインプラントの選択”

国産 HA コートインプラントとチタンインプラントの 長期臨床成績

加藤 英治^{1,2,3)}

Long term follow up of Japanese dental implants Retrospective analysis for HA-coated and Ti-surface implants.

Eiji Kato^{1,2,3)}

Abstract

Hydroxyapatite(HA)-coated dental implants have been used clinically over the three decade. There are many reports about the question at the long-term stability and prognosis of HA-coated dental implants. It has been suggested that HA coating is unstable, has a high susceptibility to bacterial infection, may be predisposed to rapid breakdown or saucerization of peri-implant bone tissue, and does not demonstrate significant advantages over titanium implants. The purpose of this study is to report the long-term (more than 10 years.) retrospective life table analysis regarding Japanese HA-coated dental implants as compared to titanium (Ti) dental implants with anodic-oxidized surface .

This retrospective study was performed for 20 years period. All patients provided informed consent and they were recruited, screened, and accepted or rejected sequentially based on specific inclusion / exclusion criteria. Two thousand twenty dental implants (Kyocera Medical, Osaka, Japan) were placed from 1993 to 2013. Four hundred fifty six of HA-coated implants and 254 titanium surface implants passed 10 years follow-up. Data were analyzed with life table analysis and shown as the cumulative survival rate. The failure cases were comparison and classified of 3 patterns by such a symptom and bone resorption.

The overall cumulative survival rate at 10 years was 90.2% in HA coated implants and 89.3% in titanium implants. There was no statistically significant difference between the values. However, only in case in which maxillary molar region, there were significant differences in the cumulative survival rate until 6 years between HA-coated (99.4 to 90.3 %) and titanium implants (92.0 to 79.9%). The value at 10 year was 90.3 and 79.9% in HA-coated and titanium implants, respectively.

Although there was no difference between HA-coated and titanium implants in overall implant survival for

- 1) ITDN-Tokyo 代表 加藤 歯科・インプラントセンター 中目黒
ITDN-Tokyo (Implant & Tissue Engineering Dental Network - Tokyo)
- 2) 口腔インプラント生涯研修センター (日本口腔インプラント学会研修施設)
Life Long Educational Center for Oral Implantology
- 3) 東京歯科大学有床義歯補綴学講座
Removable Prosthodontics & Gerodontology, Tokyo Dental College

10 years, HA-coated implants was greater in cumulative survival ratios at upper molar region until 6 years than titanium implants. This observation may be supported by the biological advantage of HA-coating in osseointegration capability. Implant selection must be driven according to the site specificity for long-term implant survival. In the near future, we should consider to be especially planned out by long-term comparison of the HA-coated and Ti implants.

Key words: Hydroxyapatite coated dental implants, Retrospective 10-year evaluation, Fail pattern.

(J Bio-Integ 4 : 000 - 999, 2014.)

1. 緒言

ハイドロキシアパタイト (HA) コートインプラントの長期の安定性と予後を疑う多数の報告が発表されている¹⁾。これらの報告は、HAコーティングが不安定で、細菌感染症に対する感受性の増加があり、急速な骨破壊または皿状骨欠損の原因となる恐れもあり、チタニウム (Ti) インプラントに勝る利点は、何もないとしている²⁾。しかしこれらの大多数のデータは、逸話的な主張として、たった1例の症例報告に由来したものをもちいている³⁾。これらの論文は臨床応用が開始された1984年より5年をすぎた90年代初頭より相次ぎ、失敗の原因はコート層が長期安定しなかったためだとしている。これらを検証するため、本施設における10年間の後ろ向き調査による国産HAコートとTi表面インプラントの臨床成績の比較をしたい。

2. 材料および方法

本研究に使用したフィクスチャーは2種類で、POI System Finafix[®]はチタン合金Ti-6Al-4V (ELI)製、荒さ2.7マイクロ、135-140ナノメートルの陽極酸化層のチタンスレッド型インプラントである(図1右)。POI System Finatite[®]はHAコートスレッド型インプラントで1ナノの酸化膜上に20マイクロの3000度のフレーム溶射によるHA層が存在し、Caとリンの比は1.66(骨は1.67)である(図1左)。結晶率は55%でコート層は鏡面研磨層と2.7マイクロのプラスト層の下に付与されている(図1)。

- a. 本後ろ向き研究の区間は20年間(1993~2013年)であった。患者はインフォームドコンセントがなされ、特定の除外基準にのっとり詳しい

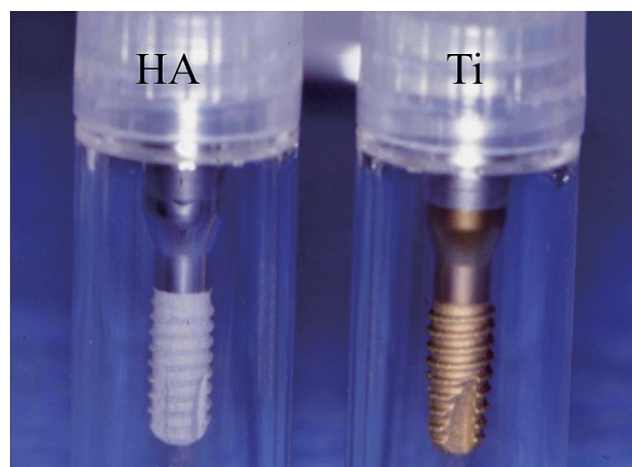


図1 : 左 : POI System Finatite[®]
右 : POI System Finafix[®]

臨床検査を受け、施術後補綴が施された。計2012本の京セラメディカル製インプラントが埋入され、HAコートと陽極酸化処理チタンインプラント(以下、HAとTi)が使用された。得られたデータのうち10年以上経過したHA456本およびTi254本を抽出し、生命表分析を行い、生命保険数理法による累積生存率を算出した。統計解析として累積生存率の標準誤差による検定法を用いた。

- b. 失敗インプラント周囲骨欠損パターンによる分類
 - a. の集計で得られた失敗データをさらに精査しX線的・臨床的要素をもとに3パターンに分類した(図2)。
 - Type1 ディフェクト ; X線上の水平と垂直骨欠損が1mm以下で、痛みや感染などの症状はなく除去と同時の埋入が可能。
 - Type2 ディフェクト ; X線上の水平と垂直骨欠損が1mm以上で、まれに急性の骨破壊や感染・痛みなどの症状がある。もし、感染がなく

Classification of osseous defect pattern adjacent to failure dental implant

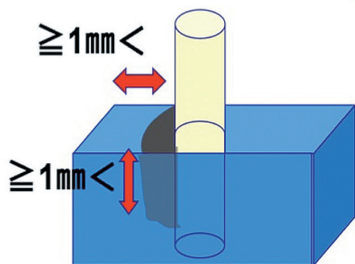


図2 : X 線的・臨床的要素をもとに3パターン

初期固定がえられれば，除去と同時の埋入が可能。

Type3 ディフェクト；X 線上に開窓や裂開をとまなう根尖部を超えた骨欠損がある．しばしば急性の骨破壊や感染・痛みなどの症状がある．除去と同時の埋入は不可能。

上記の骨吸収と症状より3型に分類し精査比較された．(図3-5)

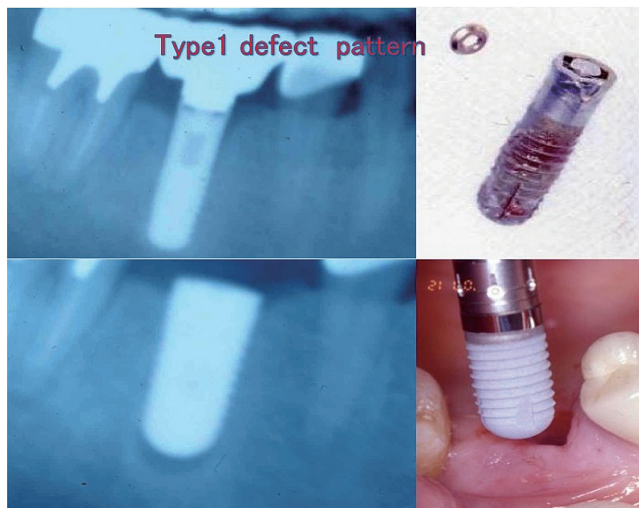


図3 : Type 1 ディフェクト

3. 結果

a. HA の10年経過時の全体的な累積生存率は90.2%. Tiは89.3%で有意差はなく，失敗パターンでも2群の差はなかった．一方部位別分析では，上顎白

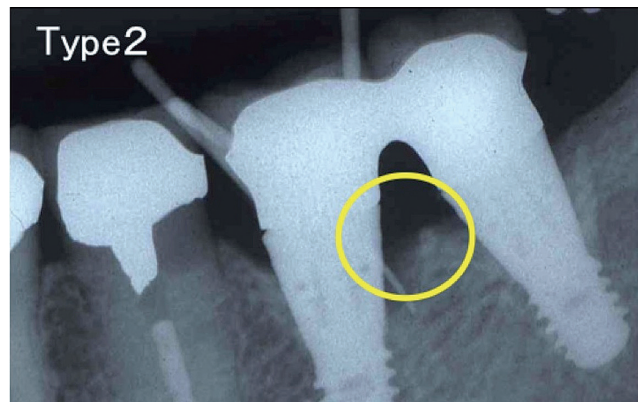


図4 : Type 2 ディフェクト

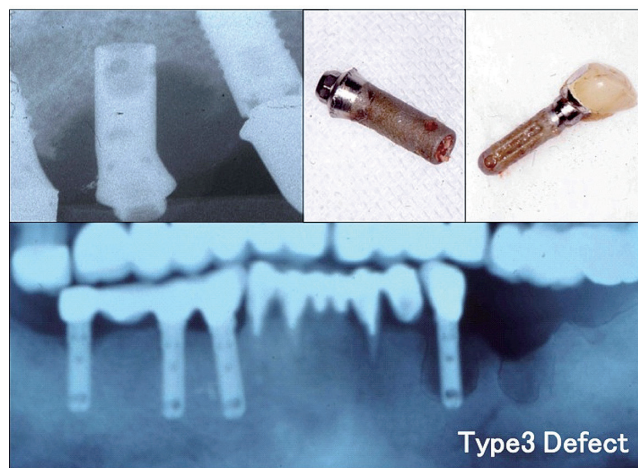


図5 : Type 3 ディフェクト

歯部で埋入後1～6年後までHAとTi間で統計学的有意差を認め，HAの方で累積生存率が高かった(6年時，HA：93.5%，Ti：79.9%)．10年経過時の上顎白歯部の累積生存率は，HAで90.3%，Tiで79.9%であった。

10年以上経過した(1993～2003年埋入)インプラントの累積生存率比較

		前歯	臼歯
Ti	上顎	85.3%	79.9%*
HA	上顎	93.4%	90.3%*
Ti	下顎	87.5%	94.0%
HA	下顎	90.0%	90.6%

* 有意差有り

b. 失敗分類の比較結果

	Type1	Type2	Type3
HA	72.22	22.32	5.56 %
Ti	73.37	26.32	5.26 %

HA と Ti インプラントの骨欠損分類に有意差は認められなかった。

4. 考 察

HA コートはインテグレーションを促進し特に骨量・質の劣る部位に有効である臨床的利点があるにもかかわらず長期安定は疑問視されていた。

たとえばHA コートはバイオフィーム形成の影響を受けやすいかもしれないし、かつては長期生存に影響を及ぼすような、リスクの高いコート方法（TPS やリン酸カルシウム）も存在していたことは事実である（図5）。この点は臨床家として真摯に受け止めるべきである。そのような心配にもかかわらず本研究の10年以上の長期失敗率が急速に増加することはなくHA コートが長期集計での失敗症例の原因であったとは考えにくい。

骨結合を高める試みは主にコート法（HA, TPS, Sintered, Oxides）と アン・コート法（SLA, Osseotite, TiUnite）に大別され、これら第2世代のインプラントは第1世代にくらべ圧倒的に骨芽細胞の結合を促進し強固にする。第2世代のインプラントは材料学的にも、粗さ（Ra1 ~ 2μm 以上の深度）を付与した表面上の接着力向上があり、Vitro では細胞分化能力において、Vivo では周囲骨のインプラント骨接触率/結合力/固着力向上が認められる⁵⁻⁶。この様に表面に粗さを付与したインプラントと骨との接触率の関係を Buser ら⁷ は1991年に検証している。ブラスト表面のインプラントは20 ~ 25%、TPS コート（酸蝕後にチタンをプラズマコート）したものは30 ~ 40%、SLA（酸蝕とラージグリッドブラスト）は50 ~ 60%、HA コートインプラントでは60 ~ 70%のBICを報告している。また同様の報告は多数見受けられる。

近年は長期経過後（埋入後15年）に摘出したHA コートが経年的に恒常的なりモデリングの結果としてHA コート層がほぼ吸収され非侵襲的にTi表面と

骨がダイレクトに接触している組織学的報告もある⁸。感染が生じたHA コートは周囲組織が破壊されるという報告がある一方で、この様にインプラントの表面に近接した部位にハバース管が観察されていて、正常な骨のリモデリングとHAの吸収は関係があるという文献もある。この論文では、コーティングから分離されたHAに異物反応はみうけられず、Hardy, Frayssinet⁹の報告と同様にHA コートが吸収された部分には骨形成が起こっている。

しかし軟組織との関係をあつかった報告は少なく、興味深いものではBlockら¹⁰のHAインプラント下顎10年観察で角化歯肉がある症例は2.9%の失敗なのに対し角化歯肉が無いものは29.5%と高い失敗率で清掃状態も不良だった。インプラントのコート層を口腔内へ露出させない工夫としてクレストモジュールと呼ばれる各社一定の幅の研磨面やアン・コートの層をコート層の歯冠側に配置している。かりに露出してもHA コート自体がPHの変動に抵抗でき安定を維持できる構造を謳っている。歯頸部付近は微細構造（プラストやマイクログルービング）を持っているが、クレストモジュールはプラークが付かないよう平滑に研磨されておりシステムにより0.5 ~ 5.0mmとまちまちである（図6）。

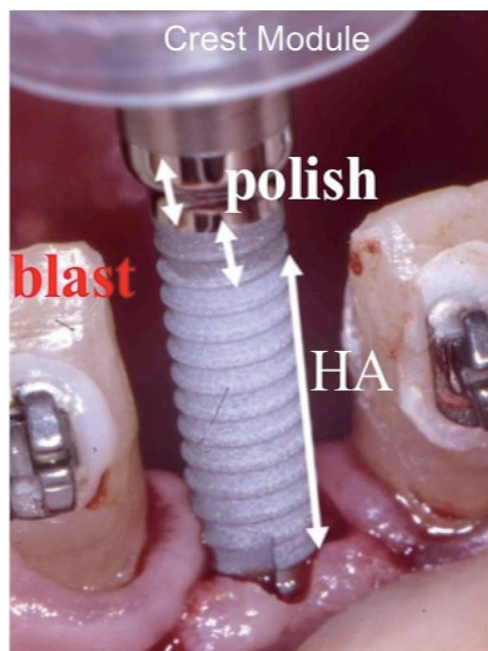


図6：インプラントボディーと微細構造

歯科では粘膜貫通部という特殊環境を有するためアン・コート法でこの繊細な部分を加工できれば有利である、すでに医科股関節領域で臨床発売されているアルカリ加熱処理法¹¹⁾やナノ・オーダーのHAで表面処理(NanoTite[®])などの分子レベルの技術に加え、この部位の生物学的幅径による組織の質と量の安定維持や荷重による骨吸収に耐えうるマクロ的デザイン(プラットフォーム・スイッチなど)が必要である。

今集計で上顎臼歯成功率の統計より骨内部表面性状をHAコートすることは柔らかい骨質に対してはインテグレーションを強固にしたり早めたりし、また抜歯窩やサイナスリフトなどの再生骨にも有利であったと考えられる。

本集計のHAとTiインプラント失敗の原因が同じであるなら、病因はどのような機序で始まるのか？インプラント頸部の早期の皿状の骨吸収は、歯周ポケットと同じ病態を生む可能性がある。いかなる形状のインプラントにおける統計報告でも歯頸部の骨吸収の量は最初の1年目に急速に進行するという論文¹²⁻¹⁵⁾が多い。Adellら¹⁴⁾の第1ネジ山を基準とした計測では、特に最初の1年間での骨頂部吸収は大きく平均で1.5(3.3)mmそれ以降の吸収は0.05~0.13mm/年と少ない。Misch¹⁶⁾は、この骨頂部での早期の骨吸収の原因に対し ①骨膜剥離 ②インプラント窩形成 ③宿主の自己免疫反応(細菌関与) ④生物学的幅径 ⑤力学的ストレス因子、など幾つかの仮説をあげ検証している。Mischは①~③までについては原因の説明にはならないとし、④についての一定の理解を示すもすべての原因説明にはならないとし、⑤の力学的要素を最も支持している。

たしかに骨はストレスにより変化する。Frost¹⁷⁾は骨折以前の歪み力への機械的適応に関連する骨組織を a. 廃用委縮ゾーン b. 適正ゾーン c. マイルドな負荷(石灰化を高める)ゾーン・d. 病的負荷(疲労骨折と骨吸収)ゾーンの4つのゾーンにわけた(図7)。また応力を受け止める骨の成熟・硬さ・量により変化するため最初の1年は補綴後すぐに危険にさらされ成熟や硬さ・量が安定する1年目以降はリスクが減るとも考えられる。初期のリモデリング理論は1972年にKummer¹⁸⁾によって骨頂の生理限界を超えたストレスは骨の微小破壊か病理的な吸収をおこしストレスの集中は血液循環を減少させ骨吸収の原因となり、嫌気性菌に対し抵

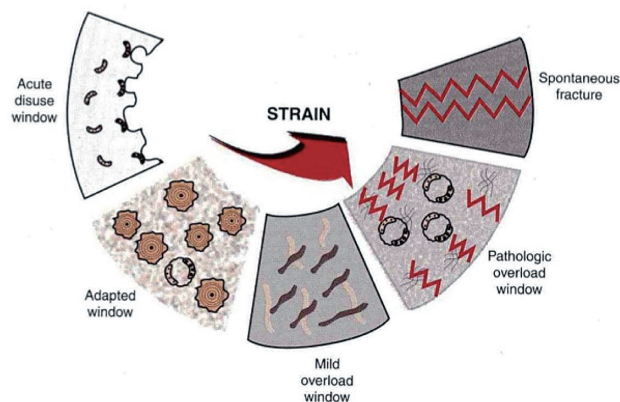


図7：フロストの骨折理論

抗を弱めると報告された。

骨は2次手術でインプラントを露出した時点では、上部構造の装着1年後よりもより骨密度は低い。骨は4ヶ月後で硬化度60%、完全に石灰化するのに52週を要する。線維性骨がインプラント周囲に最初に形成されるが、それは組織化されていなく荷重に耐える層板骨より弱い。骨細胞挙動はシェアストレスという力学的環境もしくは細胞変形に影響される。骨の細胞膜中のイオン細胞膜チャンネルを開くエネルギー源は微小ひずみであると推察され、反復負荷とそのシステム内での微小ひずみの量に起因する微小骨折に関係ある。Verbobtら¹⁹⁾は、ネズミの尺骨でマイクロクラックの周辺骨での疲労負荷での皮質骨内吸収(TUNEL(+))Cellが対照群での3倍以上であったと報告している。近年、血管内皮細胞の創傷治癒モデルにおいて、Confluentに達した培養シートに切開を加えた伸張実験で細胞の能動力覚(アクティブタッチによるメカノセンサー)と細胞内Ca²⁺イオン透過そして細胞外のATPシグナリングの関連が報告されている²⁰⁾。細胞自身が接着装置を介しアクトミオシン線維で基質や隣接細胞を引き対象物の機械応答(伸び)を計測している。隣接する対象物の硬さをモニター(アクティブタッチ=能動力覚)している。接着斑には大きな引張力が負荷される。この力は、ATPの枯渇とストレスファイバーのミオシンのリン酸化の抑制で消失する。つまり接着斑に付いているアクトミオシン線維のATP依存性と能動的収縮力が示唆される。他に細胞運動に関係するラメリ・ポディア(葉状仮足)フィロ・ポディア(針状仮足)のアクチン重合がある。細胞膜を押し出すには、細胞膜に垂直に接するアクチン線維先端へ

のアクチンモノマーの付加がおこり細胞の前進を先導している (図8 - 10)。

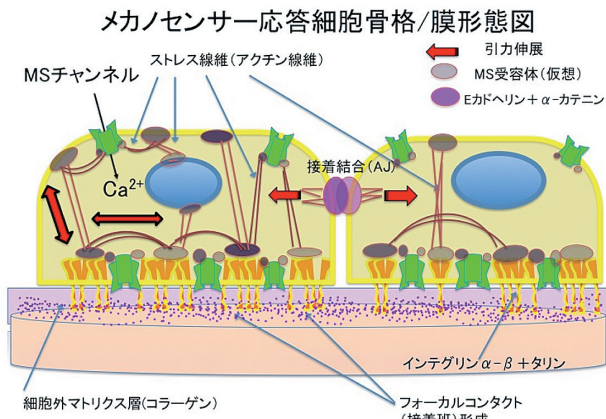


図8:メカノセンサー応答細胞骨格/膜形態図 (文献20より改変)

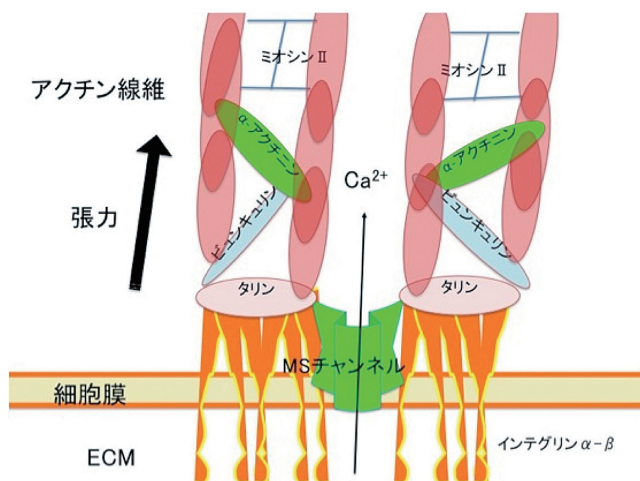


図9:接着斑構造図 (文献20より改変)

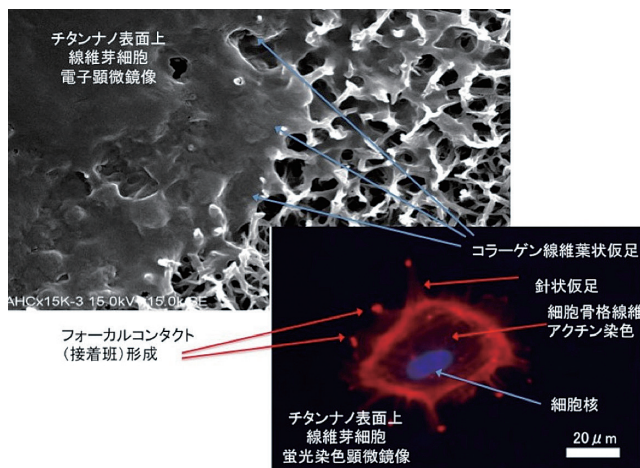


図10:アクティブタッチ (著者作成)

歯科インプラントにおける力学的研究では骨は圧縮力(±0%)にもっとも強く、引っ張り力に-30%、剪断力-65%と弱く、多くのインプラントは咬合力が最初のネジ山でこの剪断力を圧縮もしくは引っ張り力に変化させ抵抗力が40~70%増加することで骨吸収を防止している。

フィクスチャーの直径がわずか0.25mm増加しただけでも表面積は5~10%増加する。したがって長さより直径が重要な要素となることは臨床計画の判断において力学的にきわめて重要である。しかし Wonejae Yuら²¹⁾はインプラント直径と骨頂部の骨幅を変化させ有限要素法をもちいその応力負担域の力学的研究を行った(図11)。いかなるシュチエーションにおいてもその応力は骨頂部の歯頸部域に皿状に負担域を認めておりこれは初期の骨吸収形態に酷似している(図4)。その数値は頂上において一番大きく、インプラント長全体に放散する程徐々に強さは減弱して行く。インプラントの先端では判別可能なストレスはみられない。しかし骨密度の変化では、形状や深さを変える。非常に骨密度の高い骨では、骨頂に局限するが、骨が非常に柔らかければ(上顎臼歯部タイプ4の骨質等)、ストレスはインプラント-骨界面に沿ってより内部に伝達されその分布は先端まで伸展する。

一方で力学的には、直径の大きいワイドボディーは長さを増すより有効であるが、生物学的幅径においては骨幅を減じるリスクをとともなう。骨幅が狭く骨髄の裏打ちのない組織は短期~中期的失敗の原因となりうる。特に骨髄腔のない皮質骨は再生力が乏しく急速な骨吸収を招く。また生物学的幅径は水平的にも存在するため、筆者は再生力のある骨髄腔を有する骨組織には临床上最低2mmの骨・骨膜の厚みが必要だと考える(図12)。

1つの仮説として、もしHAとTiインプラント失敗の理由が同じであるなら、本集計の失敗原因は負荷前の要因(外科・フィクスチャー表面性状・患者側)による失敗を除くと、未成熟な骨や薄い皮質骨骨頂部のインプラント頸部骨に応力が集中し骨吸収が始まり歯周ポケットと同じ病態を生んだ可能性がある。もしそうであるならば、インプラントの直径や頸部のデザインが失敗防止の重要な要素となる。またワイドボディーインプラントは治癒後の吸収と再生の幅(生物学的幅径)を補償しうる既存組織内の位置へ埋入すべ

きであり、この幅が無いとやはり早期吸収をおこし失敗の原因となりうる。

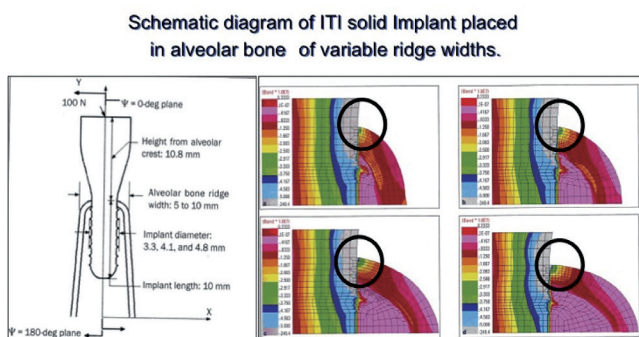


図 11：歯槽骨の骨幅とインプラント径の相関関係の力学的考察 (文献 21 より改変)

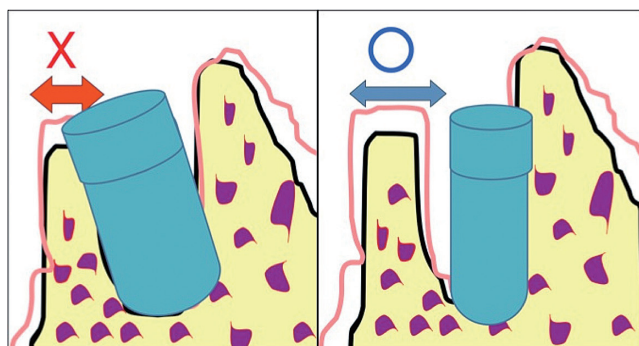


図 12：水平的生物学的幅径

5. 結論

Ti インプラントのメタ解析結果で興味深いのは、ロードをかける以前の失敗は Ti インプラントで多く、これはテクニカルエラーが同レベルと考えると、埋入直後の治癒やインテグレーションに Ti と HA 表面では差があるのかもしれない。Ti と HA インプラントの生存率の比較グラフでは、補綴後初期の失敗の差を維持したまま両者同様な経時的下降線を描き有意差は認められなかった (図 13)。特記すべき点は上顎白歯部の 1～6 年で Ti に失敗が多く認められたことである (図 14)。従来 Ti の短期比較では骨質 / 量の劣る上顎白歯部の高い失敗率が報告されていた。今後は長期的部位特異性も考慮して計画されるべきであると考察される。

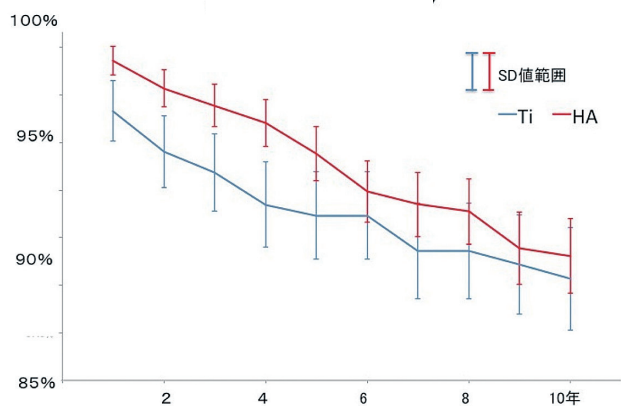


図 13：10年以上経過した HA456 本および Ti254 本の生命表分析

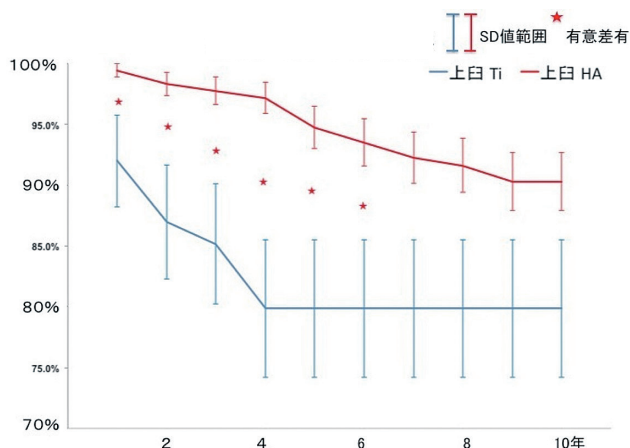


図 14：累積生存率の推移

文 献

- 1) Biesbrock A R, Edgerton M. Evaluation of the clinical predictability of hydroxyapatite-coated endosseous dental implants. A review of the literature. *Int.J ,Oral Maxillofac.Implants* 10:712-720.1995.
- 2) Albrektsson T, Sennerby L. :State of the art in oral implants. *J. Clin. Periodonta* 118:474-481.1991.
- 3) Lozada J L, James R A, Boskovic M. HA-coated implants. Warranted or not? *Compend Contin Educ. Dent.*15(suppl) :539-543,1993.
- 4) Wheeler S L. Eight-year clinical retrospective study of titanium plasma-sprayed and hydroxyapatite-coated cylinder implants. *Int.J. Oral Maxillofac. Implants* 11:340-350,1996.
- 5) Masuda T, Yliheikkila PK, Felton DA, Cooper LF. Generalizations regarding the process and phenomenon of osseointegration. Part I . In vivo studies. *Int.J.Oral Maxillofac.Implants* 13:17-29,1998.
- 6) Takeuchi K, Saruwatari L, Nakamura HK, Yang JM, Ogawa T. Enhanced intrinsic biomechanical properties of osteoblastic mineralized tissue on roughened titanium surface. *J. Biomed Mater Res A* 72A:296-305,2005.
- 7) Buser D, Schenk RK, Steimemann S, Fiorellini JP, Fox CH , Stich H. Influence of surface characteristics on bone integration of titanium implants. A histomorphometric study in miniature pigs. *Biomed. Mater. Res*25(7) : 889-902,1991.
- 8) Giovanna L, Sergio O, Gabriele P, Adriano P. Histologic and Histomorphometric Evaluation of The Bone Response Around a Hydroxyapatite-Coated Implant Retrieved After 15 years. *The International Journal of Periodontics& Restorative Dentistry* Volume 17,Number2,2009.
- 9) Frayssinet P, Hardy D, Hanker JS, Giammara BL. Natural history of bone response to hydroxyapatite-coated hip prostheses implanted in humans. *Cell Mater*:5 :125-138.1995.
- 10) Block MS, Gardiner D, Kent J, Misieh D. Hydroxyapatite-coated Cylindrical Implants in the posterior, Mandible 10-year Observations.*Int.J.Oral Maxillofac. Implants* 11 : 626-633.1996.
- 11) Nishiguchi S, Nakamura T, Kobayashi M, Kim H, Miyaji F , Kokubo T. The effect of heat treatment on bone-bonding ability of alkali-treated titanium.*Biomaterials* 20:491-500. 1999.
- 12) Linkow LI. Statistical analyses of 173 patients, *J Oral Implantol* 4 : 540-562.1974.
- 13) Adell R,Lekholm U,Rockler B. A 15 year study of osseointegrated implants in the treatment of the edentulous jaw. *Int j Oral Maxillofac surg* 10:387-416.1981.
- 14) Adell R, Lekholm U, Rockler B. Marginal tissue reactions at osseointegrated titanium fixtures (I) : a 3 year longitudinal prospective study. *Int j Oral Maxillofac surg* 15:39-52.1996.
- 15) Tonetti MS,Schmid J. Pathogenesis of implant failures. *Periodontology* 2000 4:127-138.1994.
- 16) Misch C E. *Dental Implant Prosthetics*:72-82.Mosby Inc.2005.
- 17) Frost HM. Mechanical adaptation:Frost' s mechanostat theory. In Martin RB, Burr DB. editors: *Structure, function, and adaptation compact bone*. New York, Raven Press.1989.
- 18) Kummer BKF. Biomechanics of bone: mechanical properties, functional adaptation. In Fung YC, Perrone H, Anliker M.editors. *Biomechanics : foundations and objectives*, Englewood cliffs, NJ,Prentice-Hall.1972.
- 19) Verborgt O, Gibson GJ, Schaffler MB. Loss of osteocyte integrity in association with microdamage and bone remodeling after fatigue in vivo. *J Bone Miner Res* 1560-67.2000.
- 20) 曾我部 正博 :再生医療におけるメカノバイオロジーの基礎. *再生医療* Vol.13 No.1 30-47, 2014.
- 21) Wonejae YU, Yoon-je J, Hee-moon K. Combined Influence of Implant Diameter and Alveolar Ridge Width on Crestal Bone Stress. A Quantitative. *JOMI* 24(1):88-95.2009.

抄 録

【目的】

1984年以降ハイドロキシアパタイト(HA)コートインプラントが臨床的に用いられ、長期の安定性を疑う報告がされている。HAコーティングが不安定で細菌感染症に対する感受性の増加があり、表面での急速な骨破壊や皿状欠損の原因となる恐れがありチタニウム(Ti)表面インプラントに勝る利点はなにもないとしている。これらを検証するため、本施設における10年間の後ろ向き調査による国産HAコートとTi表面インプラントの臨床成績の比較しその失敗原因を考察した。

【材料および方法】

本後ろ向き研究の区間は20年間(1993~2013年)であった。患者はインフォームドコンセントがなされ、特定の除外基準ののっとり詳しい臨床検査を受け、施術後補綴が施された。計2012本の京セラメディカル製インプラントが埋入され、HAコートと陽極酸化処理チタンインプラント(以下、HAとTi)が使用された。得られたデータのうち10年以上経過したHA456本およびTi254本を抽出し、生命表分析を行い、生命保険数理法による累積生存率を算出した。統計解析として累積

生存率の標準誤差による検定法を用いた。失敗例は骨吸収と症状より3型に分類し精査比較された。

【結果】

HAの10年経過時の全体的な累積生存率は90.2%。Tiは89.3%で有意差はなく、失敗パターンでも2群の差はなかった。一方部位別分析では、上顎臼歯部で埋入後1～6年後までHAとTi間で統計学的有意差を認め、HAの方で累積生存率が高かった(6年時、HA:93.5%、Ti:79.9%)。10年経過時の上顎臼歯部の累積生存率は、HAで90.3%、Tiで79.9%であった。

【考察および結論】

長期のTiとHAの比較で総体生存率に差はなく、特記すべき点は上顎臼歯部の1～6年でTiに失敗が多く認められたことである。従来Tiの短期比較では骨質/量の劣る上顎臼歯部の高い失敗率が報告されていた。今後は長期的部位特異性も考慮して計画されるべきであると考察される。

【キーワード】

HA コートインプラント・後ろ向き10年統計・失敗パターン

