

キーワード: alveolar ridge augmentation, bone, guided bone regeneration, soft block, tack

# Influence of wound closure on the volume stability of particulate and non-particulate GBR materials: an in vitro cone-beam computed tomographic examination. Part II

## 粒子状および非粒子状材料における GBR の体積安定性に及ぼす創傷閉鎖の影響 : in vitro コーンビーム CT 検査。第二部

Javier Mir-Mari, Goran I. Benic  
Eduard Valmaseda-Castellon Christoph H.F. Ha€mmerle Ronald E. Jung

Clin. Oral Impl. Res. 28, 2017, 631–639. doi: 10.1111/clr.12845

### アブストラクト

目的: L 字型ソフトブロック骨補填剤と粒子状骨補填剤を使用した GBR とでは、フラップ閉鎖時の増大部の体積安定性が異なるかどうかを検証すること。

材料と方法: 豚 10 頭の下顎インプラント周囲に箱型の骨欠損を作製した。各骨欠損部には、以下の 2 つの GBR 処置を順番に施した: コントロール群: 粒子状骨補填剤を頬側に塗応用 + コラーゲン膜 + ピン、テスト群: 粒子状骨補填剤を頬側に応用 + L 字型ソフトブロック骨補填剤を頬側および咬合側に応用 + コラーゲン膜 + ピン。創傷閉鎖後にコーンビーム CT スキャンを用いて測定を行なった。インプラントショルダー (HT0mm) とインプラントショルダーから先端 1mm~5mm の位置 (HT1mm~HT5mm) で、インプラントショルダー内の垂直厚さ (VT) と 45mm 厚さ (45-T) をインプラント肩部から測定した。フラップ縫合時の HT の変化を絶対値 (mm) と相対値 (%) で算出した。統計解析には反復測定法 ANOVA を用いた。

結果: HT0mm の減少は、コントロール群で  $20.5 \pm 23.3\%$  (SD)、テスト群で  $2.4 \pm 9.2\%$  (SD) であった ( $P = 0.014$ )。HT1~5mm の変化には群間で統計的に有意な差はなかった ( $P > 0.05$ )。テスト群では、VT の低下は  $28.0 \pm 11.9\%$  (SD)、45-T の低下は  $24.8 \pm 10.2\%$  (SD) に達した ( $P < 0.001$ )。

結論: コラーゲン膜で覆われ、ピンで固定された粒子状の異種移植片に L 字型のソフトブロック骨

補填材を添加することで、創傷閉鎖時の増大部の水平体積安定性が大幅に改善された。

骨再生誘導(GBR)と同時のインプラント埋入を組み合わせた治療法は、インプラント治療において日常的な治療法となってきた。この方法では、適切な骨の解剖学的構造を回復させ、補綴物を用いた歯科インプラントの埋入を可能にする(Benic & Hammerle 2014)。吸収性コラーゲン膜と組み合わせた粒状脱灰ウシ骨ミネラル(DBBM)を用いた一貫した信頼性の高い骨再生が報告されている。(Benic et al. 2009; Zumstein et al. 2012; Jung et al. 2013a; Jung et al. 2015)。これらの良好な GBR の結果にもかかわらず、創傷閉鎖および治癒中の増大部の機械的特性および臨床的挙動はまだ十分には知られていない。骨移植片の一次安定性は GBR の成功の前提条件である。欠損の解剖学的知識、充填材の機械的特性、フラップ閉鎖操作(Lorenzoni et al.1998; Zitzmann et al.1999; Carpio et al.2000; von Arx et al.2001)は、増大部の安定性に関連する特徴の一部である。本研究の第一部では、創傷閉鎖時の圧迫による材料の有意な変位を示し(Mir-Mari et al.2016)、異なる GBR アプローチを比較し、固定ピンを適用し、粒子状グラフト材の代わりにブロック骨を使用することで、増大部の体積安定性を有意に向上させることが明らかになった。材料の変位を回避するために、様々な方法が提案されている。GBR 材料の一次安定性は、膜の機械的特性を向上させるか、骨移植片の寸法安定性を向上させることで改善することができる。非吸収性のチタン強化膜の使用は、この目的のために最も多く論文化された選択肢の一つである(Dahlin et al. 1995; Fugazzotto 1997; Zitzmann et al. 1997)。しかしながら、非吸収性膜に関連する主な臨床上の欠点は、粘膜の裂開および感染性合併症のリスクが高いことである(Chiapasco & Zaniboni 2009)。粒状骨補填材の代わりにワンピースの骨ブロックを使用することで、材料の変位を減らし、縫合時の圧縮を補うことが証明されている(Mir-Mari et al 2016)

ブロックグラフトの優れた機械的特性にもかかわらず、臨床的な取り扱いおよびインプラント周囲欠損部への正確な適応は、チャレンジングである。(Zecha et al. 2011; Benic et al. 2015; Mir-Mari et al. 2016)。10年前、歯槽堤の保存に関して、DBBM粒子がコラーゲンマトリックスに組み込まれたソフトタイプのブロックが開発された(Nevins et al, 2003; Jungら, 2004; Sculeanら, 2005)。この組み合わせは、臨床的な取り扱いおよび骨欠損部への適合の両方を改善するのに十分な柔軟性および圧縮能力を有する材料である。(Jung et al2013b)。

本研究は、創傷閉鎖時の様々な再生材料の体積安定性を評価することを目的とした研究プロジェクトの第2部として計画された。第1部では、ピンやブロック骨代替材の使用がグラフトの安定性を高めることが証明されたにもかかわらず、インプラントカラーレベルでの水平方向の厚さの20%の減少が依然として検出された(Mir-Mari et al. 2016)。この水平欠損を克服し、インプラントカラーレベルでの GBR 安定性を向上させるために、L字型ソフトブロック骨補填材を用いた新しい再生技術が提案された。本研究では、この手法を *in vitro* 試験で検討した。

本研究の目的は、粒子状の骨にL字型ソフトブロック骨補填材を添加することにより、粒子状骨補填材単独と比較してフラップ閉鎖時の体積安定性が向上するかどうかを試験することであった。

## 材料と方法

今回の in vitro 試験は、以前に発表された論文 (Mir-Mariet al.2016) の第二部として設計された。それはまた、その同じ研究を検証するのに役立つ。それゆえ、実験モデルはすでに詳細に記述されている。

#### in vitro model

生後 5 ヶ月の 10 頭のブタの下顎に 20 個の箱型の骨欠損を作成した。下顎 1 顎につき 2 個の骨欠損部を左右対称に作成した。骨欠損部の大きさは、近遠心的に 8mm、頬舌側的に 3mm、長軸方向に 6mm であった (Fig.1)。長さ 8mm、直径 4mm のチタン製インプラント (OsseoSpeed™ S, ASTRA TECH Implant System, DENTSPLY Implants, Mannheim, Germany) を各骨欠損部に挿入した (Fig.1)。in vitro model のより詳細な説明は、本研究プロジェクトのパートIを参照することがで

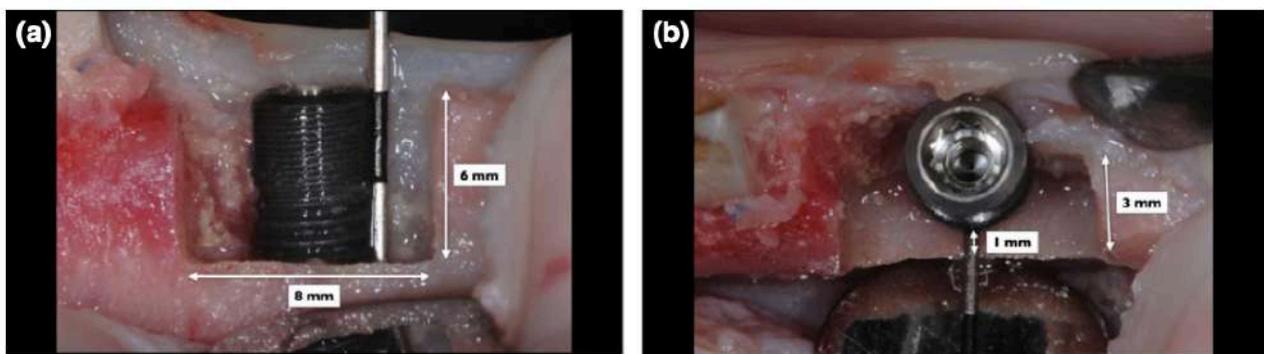


Fig. 1. (a) Buccal and (b) occlusal view of the experimental peri-implant bone defect.

きる (Mir-Mari et al 2016)。

#### GBR と創傷閉鎖

インプラントカラーレベルでの GBR の安定性を向上させるために、新しい再生法が提案された。新しい技術を、その改善を評価するために、粒子状の骨補填材単独でコラーゲン膜で覆い、チタンピンで固定したものと比較した。したがって、次の 2 つの GBR 手順は、ダイキャストによってランダムに割り当てられた。(Fig.2)

・粒子状の骨補填材のみ (コントロール群) : 粒子状の DBBM (Bio-Oss 顆粒 0.25-1 mm、Geistlich Pharma AG, Wolhusen, Switzerland) + コラーゲン膜 (Bio-Gide “, Geistlich Pharma AG, Wolhusen, Switzerland) + 2 つのチタンピン ( Frios membrane tacks, DENTSPLY Implants, Mannheim, Germany) (n = 20)。

・L 字型ソフトブロック骨補填物 (テスト群) : 粒子状 DBBM (Bio-Oss 顆粒 0.25-1 mm、Geistlich Pharma AG, Wolhusen, Switzerland) + Soft-Block (10%ブタコラーゲンで安定化された 90%DBBM 顆粒) が L 字型 (Bio-Oss”コラーゲン, 250mg, 0.4-0.5 cc, Geistlich Pharma AG, Wolhusen, Switzerland) に成形 + コラーゲン膜 (Bio-Gide, Geistlich Pharma AG, Wolhusen, Switzerland) + 2

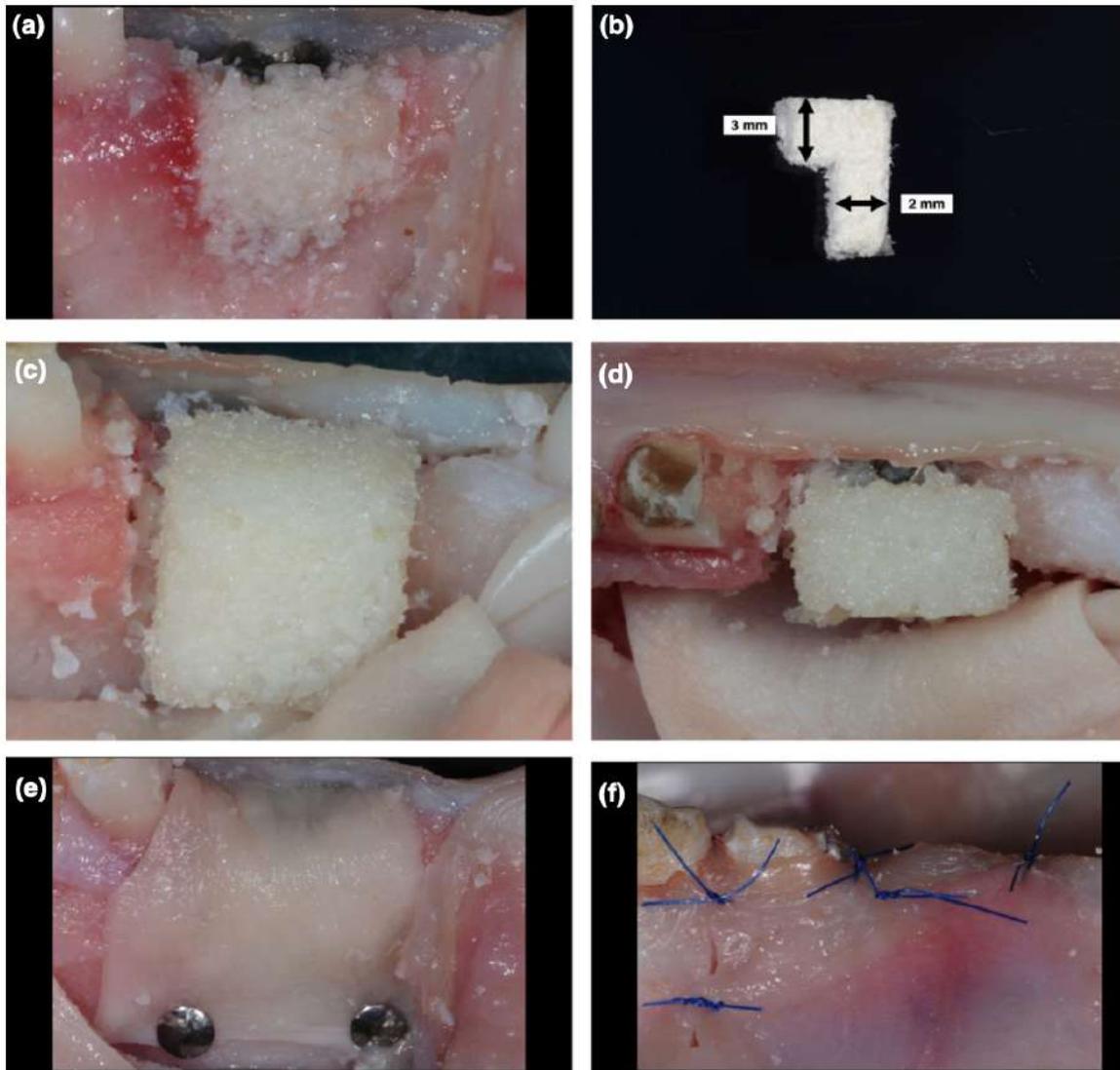


Fig. 2. (a) Particulate xenograft applied in the particulate treatment modality; (b) L-shaped soft-block xenograft used for the L-shaped treatment modality; (c) buccal and (d) occlusal view of the L-shaped treatment procedure; (e) collagen membrane stabilized by two titanium pins; (f) buccal view after suturing.

つのチタンピン(Frios membrane tacks, DENTSPLY Implants, Mannheim, Germany) (n = 20)。各骨欠損部(n = 20)には、研究対象の2つのGBR処置をそれぞれ1回ずつ施した。適用の順番は、ダイキャストにより無作為に割り付けられた。11個の欠損部が最初の処置としてテスト群の処置を受けた。したがって9個の欠損は、コントロール群の処置を最初に受けた。GBR処置の前に異なる骨補填材を、レントゲン不透過性の造影剤(Gastrografin, Bayer, Zurich, Switzerland)の50%水溶液に浸した。

コントロール群(粒子状骨補填材単独)では、以前に記載されたのと同じプロトコール(Mir-Mari et al.2016)に従って手順を適用した。粒子状骨補填材を、インプラントの頬側表面および歯槽骨頂に適用し、1mmのオーバーカントゥアを達成することを目指した(Fig.2A)。シリコンガイドを用いて、標準化された歯槽堤造成を保証した。次に、コラーゲン膜を適用して骨補填材をカバーし、欠損壁を少なくとも2mmオーバーラップさせた。最後に、膜は欠損の1mm根尖側に2本のタックピンで安定化された。

テスト群(L字型ソフトブロック骨補填材)の場合は、コントロール群の場合と全く同じ方法で、粒子

状骨補填材をインプラントの頬側表面および歯槽骨頂に応用した。次いで、DBBM の長方形の軟質ブロックを、N15サージカルブレードを用いてL字型ブロックになるよう口腔外で切断した。Lの咬合面の厚さが 3mm、頬側の厚さが 2mm となるように歯周プローブを使用し、切断した。(Fig.2b)。粒子状骨補填材の上にL型ソフトブロックを応用し、垂直的、水平的ともに3mmのオーバーカントウアを目指した(Fig.2b, 2c, 2d)。次に、コラーゲン膜を適用して、骨補填材を覆い、欠損壁を少なくとも2mmオーバーラップさせた。最後に、膜は欠損の1mm根尖側で配置された2本のタックピンによって安定化された(Fig.2e)

頬側の粘膜骨膜弁に減張切開を行なった。フラップは、ポリアミドモノフィラメント縫合糸("Dafilon" 5-0, B. Braun Medical AG, Sempach, Switzerland)で縫合した。一人のオペレータは、標準的な縫合手順(1ヶ所の水平マツレスおよび4ヶ所の単純縫合)を行った(Fig.2f)

同一部位にその後のGBRを適用する前に、縫合糸、膜、ピンおよび骨補填材を除去し、実験部位を0.9%の生理食塩水で洗浄した。

2人の臨床医が実験的外科的介入を行っている。オペレーターの偏見を排除するために、最初のオペレーターはインプラント周囲の欠損を作成、GBRを行い、2番目の臨床医は創傷閉鎖を行った。

### CBCT スキャン

下顎のコーンビームコンピュータ断層撮影(CBCT)(KaVo Dental GmbH, Biberach, Germany)のスキャンを、各部位のフラップ縫合の直前と直後に実施した。スキャンの手順としては、機械メーカーから提供された支持板の上に顎を置き、咬合面を水平面と平行にして、レーザー配向ビームを使用して視野の中心(FOV)に位置付けをした。CBCT スキャンは、以下の技術的パラメータを用いて行われた。加速電圧120kV、ビーム電流5mA、FOV直径16cm、FOV高さ6cm、投影数600、360°回転、ボクセルサイズ0.25mm、スキャン時間14.7秒(Benic et al. 2013)であった。

### CBCT 画像評価

OsiriX<sup>TM</sup> イメージングソフトウェア(OsiriX v.4.0 32-bit, Pixmeo SARL, Bernex, Switzerland)を使用して、CBCT DICOM データセットを評価した。ウィンドウのレベルと幅を設定するために、「フルダイナミック」可視化モードを使用した。測定には、インプラントの中心軸に垂直な断面画像と下顎のパノラマカーブを使用した。インプラントホルダー(HT0mm)のインプラント表面に垂直な方向と、インプラントホルダーから1mm、2mm、3mm、4mm、5mmの根尖部(HT1mm~HT5mm)で、増大部(骨補填材+膜)の水平方向の厚さを評価した(Fig.3)テスト群の柔軟性と圧縮能力を説明するために、垂直厚さ(VT)と45°厚さ(45-T)の2つの追加測定を行った。VTは、インプラントの長軸に沿って、インプラントホルダーからGBR材の最も歯冠側の点までの厚さを評価した。また、45-Tの場合には、インプラントの長軸から+45°方向に、インプラントホルダーからGBR材の最も頬側および歯冠側の面までの厚さを測定した(Fig.3bおよび3c)骨欠損部への骨補填材の適合性を説明するために、増大領域内のボイドスペースの存在を評価した。ボイドスペースは、直径0.5mm以上の増大領域内の放射性的領域と定義した。一人の校正された治験責任医師がす

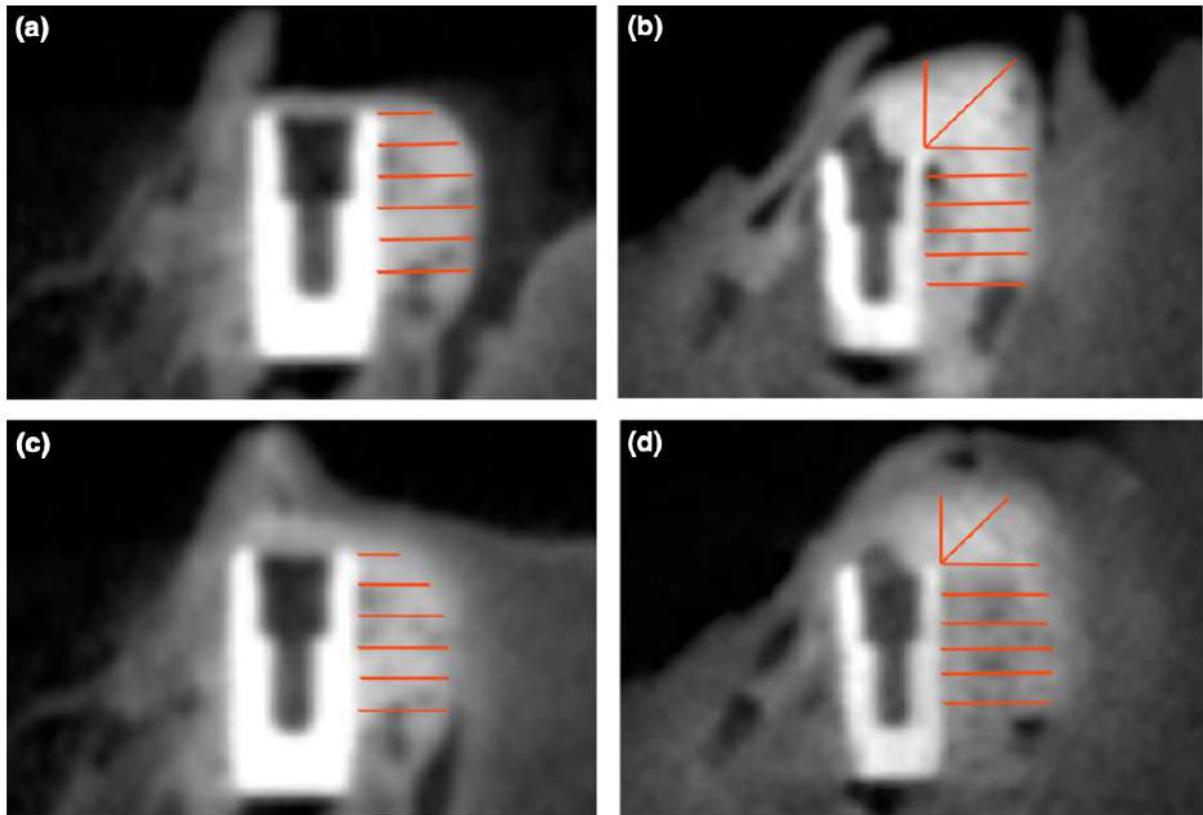


Fig. 3. Bucco-oral CBCT reconstructions with the measurements of the augmented regions (dimensions: HT0 mm–HT5 mm, VT and 45-T): (a) particulate and (b) L-shaped treatments before suturing; (c) particulate and (d) L-shaped treatments after suturing.

すべての CBCT 測定を実施した。  
データ分析

フラップ縫合中の HT の変化が本研究の主要アウトカムであった。絶対値(mm)および相対値(%)として計算した(SPSS version 20, IBM, Armonk, USA)。研究の単位はインプラント周囲骨欠損とした。サンプルサイズの計算は、G\*Power(Faul et al. 2007, 2009)を使用して、効果量 0.5、 $\alpha = 0.05$ 、Power = 0.95 の因子内効果反復測定 ANOVA を行った。したがって、16 個の欠損のサンプルサイズが必要であった。最後に、20 個の欠損を作成し、2 種類の再生アプローチのそれぞれで処理した。

すべてのパラメータについて記述統計量を計算した。連続パラメータについては、データ分布は棒グラフと箱グラフで表された。データは、平均、標準偏差(SD)および 95%信頼区間(95%CI)を用いて報告された。正規性の仮定は、Lilliefors 補正と Shapiro-Wilk 検定を用いた Kolmogorov-Smirnov によって確認された。検定群の 45-T を除いて、すべての結果は正規分布を示した。離散変数については、絶対度数と相対度数が計算された。

in vitro 研究モデルの信頼性を評価するために、第 I 部論文(Mir-Mari et al.2016)の「顆粒+タックピン」群の縫合前、縫合後、水平厚さの変化(HT)値を抽出し、同じ治療を受けた現在のコントロール群と比較した。縫合前の HT の違いと治療手順間の HT 変化の違いを検出するために反復測定 ANOVA を適用した。Greenhouse-Geisser 補正は、Mauchly の検定で球形性が除外された場合に行われた。0.05 以下の P 値を持つ検定の結果は、統計的に有意であると考えられた。2 因子および 3 因子 ANOVA におけるポストホック対照については、ボンフェローニ補正を用いた。データの分布が正規でない場合は、ノンパラメトリック対の Wilcoxon 検定と有意水準の Bonferroni の補正を用いて、治療法間の差異を検定した。P 値 $\leq 0.05/3 = 0.016$  の検定結果は、統計的に有意であると考えられた。

## 結果

CBCT 画像解析の 2 週間後に、無作為に選択された 10 枚の CBCT 画像を再評価し、CBCT 測定 of 観察者内信頼性をテストした。HT0mm~HT5mm のクラス内相関係数 (ICC) は 0.970~0.985 (95%CI:0.927~0.994) であり、優れた検査者間の一致を示した。

### 統計的解析

T 反復測定のための二因子および三因子 ANOVA の結果を Table.1a および 1b に示す。テスト群とコントロール群の間には、縫合前に統計的に有意な差が検出された ( $P < 0.001$ ) (Table.1a)。6 つの歯冠側-根尖側レベル (HT0-5 mm) を全体として考慮した場合、創傷閉鎖 ( $P = 0.891$ ) および異なる GBR 手技 ( $P = 0.328$ ) のいずれも HT に統計的に有意な変化をもたらさなかった (Table.1b)。縫合前後の HT および 2 つの GBR 処置のための 6 つの異なる歯冠側-根尖側レベル (HT0-5 mm) における HT の変化についての結果を、Table.2 および 3 および Fig.4 および 5 に示す。

HT0 mm の変化は、コントロール群で  $-20.5 \pm 23.3\%$  (SD)、テスト群で  $-2.4 \pm 9.2\%$  (SD) であった ( $P < 0.001$ )。HT1-5mm の変化は、コントロール群では  $-7.4 \pm 17.1\%$  (SD) から  $+8.4 \pm 20.8\%$  (SD) まで、テスト群では  $-1.2 \pm 8.6\%$  (SD) から  $+12.0 \pm 15.3\%$  (SD) までの範囲であった。

コントロール群では、HT0 mm 及び HT1 mm の減少 (それぞれ  $P < 0.001$  及び  $P = 0.03$ ) は統計的に有意であった。テスト群では、HT0 mm ( $P = 0.197$ ) または HT1 mm ( $P = 0.647$ ) の有意な変化は観察されなかった。

HT0 mm については、コントロール群とテスト群の間の変化の差は、統計的に有意であった ( $P = 0.014$ )。HT1~5mm については、コントロール群とテスト群の間に有意差は認められなかった (HT1mm,  $P = 0.106$ ; HT2mm,  $P = 0.748$ ; HT3mm,  $P = 0.257$ ; HT4mm,  $P = 0.789$ ; HT5mm,  $P = 0.100$ )。 (Table.3)

テスト群では、VT で  $28.0 \pm 11.9\%$  (SD)、 $45^\circ$  -T で  $24.8 \pm 10.2\%$  (SD) の減少が認められた。両者の差は統計的に有意であった ( $P < 0.001$ ) (Table.4; Fig.6)。

両方の治療において、創傷大領域内にス (0/20 = 0%) は検出されなかった。

モダリティに閉鎖後の増ポイドスペース (0%) は検出されなかった。

**Table 1. (a) Results of two-factor repeated-measures ANOVA for horizontal thickness of the augmented region before suturing (baseline) and (b) results of two- and three-factor repeated-measures ANOVA for horizontal thickness of the augmented region after suturing**

Factor(s)	Mauchly's sphericity	F	df	P-value*
<b>(a)</b>				
(1) Treatment modality§	1.00	148.372	1	<0.001†
(2) Apico-coronal level‡	<0.001	20.724	1.559	<0.001†
(1) × (2)	0.009	12.755	2.400	<0.001†
<b>(b)</b>				
(1) Treatment modality§	1.000	245.144	1	<0.001†
(2) Apico-coronal level‡	<0.001	43.073	1.379	<0.001†
(3) Suturing	1.000	0.019	1.000	0.891
(1) × (2)	0.003	27.396	1.621	<0.001†
(1) × (3)	1.000	1.009	1.000	0.328
(2) × (3)	0.001	13.781	1.547	<0.001†
(1) × (2) × (3)	0.015	5.458	2.065	0.08

(a): (1), Treatment modality; (2), Apico-coronal level; (3) × , interaction between the factors; F, F-test; df, degrees of freedom.

(b): (1), Treatment modality; (2), Apico-coronal level; (3), Suturing; × , interactions between the factors. F, F-test; df, degrees of freedom.

\*Results of repeated-measures ANOVA with Greenhouse-Geisser correction.

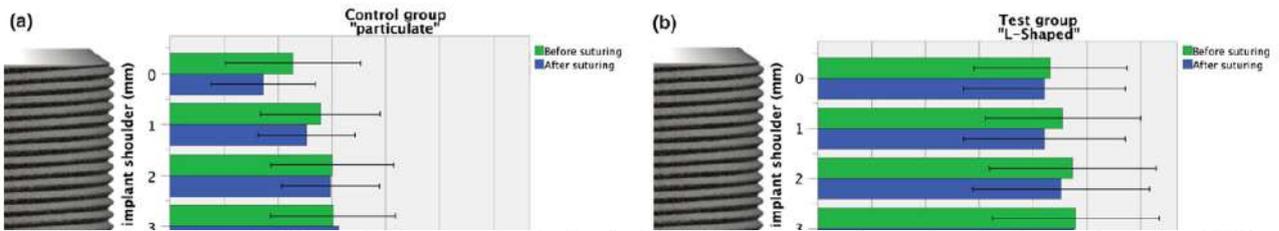
†Statistically significant.

‡0-5 mm apical to the implant shoulder.

§GBR procedures.

**Table 4.** Mean values and changes in vertical thickness and 45° thickness of the augmented region in the test procedure (particulate + L-shaped + collagen membrane + pins) and results of statistical analysis

Treatment modality	Parameter	Before suturing (mm)	After suturing (mm)	Change (mm)	Change (%)	P-value
		Mean ± SD [95% CI]				
Test (L-Shaped)	Highest Point	3.6 ± 0.6 [3.3; 3.9]	2.6 ± 0.6 [2.3; 2.9]	-1.0 ± 0.5 [-1.2; -0.8]	-28.0 ± 11.9 [-33.6; -22.5]	<0.001† (*)
	45° thickness	4.2 ± 0.6 [3.9; 4.4]	3.1 ± 0.6 [2.9; 3.4]	-1.0 ± 0.5 [-1.2; -0.8]	-24.8 ± 10.2 [-29.6; -20.0]	<0.001† (♣)
<i>n</i> , number; HTxmm, horizontal thickness of the augmented region measured × mm apical to the implant shoulder; CM, Collagen membrane; SD, standard deviation; 95% CI, 95% confidence interval. *Results of repeated-measures ANOVA with Greenhouse-Geisser correction. ♣Results of non-parametric Wilcoxon test with Bonferroni correction †Statistically significant						
HT <sub>0</sub> mm		4.3 ± 0.7 [4.0; 4.7]	4.2 ± 0.8 [3.9; 4.6]	-0.1 ± 0.4 [-0.3; 0.1]	-2.4 ± 9.2 [-6.7; 1.9]	0.197
HT <sub>1</sub> mm		4.6 ± 0.7 [4.2; 4.9]	4.5 ± 0.8 [4.1; 4.9]	-0.0 ± 0.4 [-0.2; 0.1]	-0.8 ± 7.9 [-4.5; 2.8]	0.647
HT <sub>2</sub> mm		4.7 ± 0.8 [4.4; 5.1]	4.7 ± 0.8 [4.3; 5.1]	-0.1 ± 0.4 [-0.3; 0.1]	-1.2 ± 8.6 [-5.3; 2.8]	0.462
HT <sub>3</sub> mm		4.8 ± 0.8 [4.4; 5.2]	4.8 ± 0.8 [4.4; 5.1]	-0.0 ± 0.4 [-0.2; 0.1]	-0.8 ± 7.8 [-4.4; 2.9]	0.607
HT <sub>4</sub> mm		4.6 ± 0.8 [4.3; 5.0]	4.7 ± 0.7 [4.4; 5.1]	0.1 ± 0.4 [-0.1; 0.3]	2.7 ± 9.6 [-1.8; 7.2]	0.311
HT <sub>5</sub> mm		4.2 ± 0.8 [3.8; 4.5]	4.6 ± 0.7 [4.3; 4.9]	0.4 ± 0.6 [0.1; 0.7]	12.0 ± 15.3 [4.8; 19.1]	0.005
<i>n</i> , number; HTxmm, horizontal thickness of the augmented region measured × mm apical to the implant shoulder; SD, standard deviation; 95% CI, 95% confidence interval. *Results of repeated-measures ANOVA with Greenhouse-Geisser correction. †Statistically significant.						



**Table 3.** Changes in horizontal thickness of the augmented region for the different treatment procedures and results of repeated-measures ANOVA

	Change (mm)		Change (%)		Statistical analysis*
	Particulate	L-shaped	Particulate	L-shaped	
	Mean ± SD [95% CI]				
HT <sub>0</sub> mm	-0.6 ± 0.5 [-0.8; -0.3]	-0.1 ± 0.4 [-0.3; -0.1]	-20.5 ± 23.2 [-31.4; -9.7]	-2.4 ± 9.2 [-6.7; 1.9]	P vs L: P = 0.014†
HT <sub>1</sub> mm	-0.3 ± 0.5 [-0.5; -0.0]	-0.0 ± 0.4 [-0.2; 0.1]	-7.4 ± 17.1 [-15.4; 0.6]	-0.8 ± 7.9 [-4.5; 2.8]	P vs L: P = 0.106
HT <sub>2</sub> mm	-0.0 ± 0.5 [-0.3; 0.2]			-5.3; 2.8]	P vs L: P = 0.748
HT <sub>3</sub> mm	0.1 ± 0.5 [-0.1; 0.3]			-4.4; 2.9]	P vs L: P = 0.257
HT <sub>4</sub> mm	0.1 ± 0.6 [-0.1; 0.4]			-1.8; 7.2]	P vs L: P = 0.789
HT <sub>5</sub> mm	0.2 ± 0.6 [-0.1; 0.5]			[4.8; 19.1]	P vs L: P = 0.100
HTxmm, horizontal thickness of the augmented region; SD, standard deviation; 95% CI, 95% confidence interval. *P = Particulate bone substitute and L-shaped (test) treatment procedures. †Results of repeated-measures ANOVA with Greenhouse-Geisser correction. ‡Statistically significant.					

**Fig. 5.** Box plots representing the changes in vertical thickness and 45° thickness of the augmented regions in the test and L-shaped (test) treatment procedures (a) in mm and (b) in %.

豚下顎試験モデルの信頼性

先行研究 (Mir-Mari et al.2016) の「粒状+タックピン」群と、同一の材料 (粒子状骨補填材+コラーゲン膜+タックピン) を用いた本研究のコントロール群との間には、6 つの異なる高さ (HT0~5mm) での治療を比較した場合も、創傷閉鎖前と創傷閉鎖後を比較した場合 (P=0.757) も、統計的に有意な差は認められなかった (P=0.942) (Table.5)

Table.6 は、先の研究における「顆粒+タックピン」群と本研究におけるコントロール群との絶対平均値 (mm) と相対平均値 (%) の差を示したものである。6 つの測定高さ (HT0~5mm) のいずれにおいても、統計的に有意な差は認められなかった (P=0.236~0.861) (Table. 6)。これらの知見

は、このモデルを再示している。

のモが高現性してきている。

**Table 5. Results of three-factor repeated-measures ANOVA for horizontal thickness of the augmented region in the "granulate + pins" (particulate + collagen membrane + pins) groups from the first and second studies**

Factor(s)	Mauchly's sphericity	F	df	P-value*
(1) Treatment modality§	1.000	0.006	1	0.942
(2) Apico-coronal level‡	0.001	43.415	1.762	<0.001†
(3) Suturing	1.000	3.241	1	0.088
(1) × (2)	<0.001	0.855	1.271	0.390
(1) × (3)	1.000	0.099	1	0.757
(2) × (3)	0.008	26.336	1.805	<0.001†
(1) × (2) × (3)	0.006	0.941	2.034	0.400

(1), Treatment modality; (2), Apico-coronal level; (3) × , interaction between the factors; F, F-test; df, degrees of freedom.  
\*Results of repeated-measures ANOVA with Greenhouse-Geisser correction.  
†Statistically significant.  
‡0-5 mm apical to the implant shoulder.  
§GBR procedures.

**Table 6. Horizontal thickness of the augmented region (HT) and changes in HT at different apico-coronal levels for (a) particulate + collagen membrane + pins treatment (1st study) and (b) particulate + collagen membrane + pins treatment (2nd study)**

	Change (mm)		Change (%)		Statistical analysis*
	1st study	2nd study	1st study	2nd study	
	Mean ± SD [95% CI]				
HT <sub>0</sub> mm	-0.5 ± 0.5 [-0.7; -0.3]	-0.6 ± 0.5 [-0.8; -0.3]	-22.9 ± 21.2 [-32.8; -13.0]	-20.5 ± 23.2 [-31.4; -9.7]	1 vs 2: P = 0.702
HT <sub>1</sub> mm	-0.2 ± 0.4 [-0.4; -0.1]	-0.3 ± 0.5 [-0.5; -0.0]	-6.9 ± 12.5 [-12.8; -1.0]	-7.4 ± 17.1 [-15.4; 0.6]	1 vs 2: P = 0.767
HT <sub>2</sub> mm	-0.1 ± 0.3 [-0.2; 0.1]	-0.0 ± 0.5 [-0.1; 0.3]	-0.9 ± 10.5 [-5.8; 4.0]	1.0 ± 16.8 [-6.8; 8.9]	1 vs 2: P = 0.861
HT <sub>3</sub> mm	0.1 ± 0.3 [-0.1; 0.2]	0.1 ± 0.5 [-0.1; 0.3]	3.3 ± 11.0 [-1.8; 8.5]	5.3 ± 16.3 [-2.4; 12.9]	1 vs 2: P = 0.830
HT <sub>4</sub> mm	0.0 ± 0.4 [-0.1; 0.2]	0.1 ± 0.6 [-0.1; 0.4]	2.2 ± 12.0 [-3.5; 7.8]	5.2 ± 20.0 [-4.2; 14.6]	1 vs 2: P = 0.573
HT <sub>5</sub> mm	0.0 ± 0.3 [-0.1; 0.2]	0.2 ± 0.6 [-0.1; 0.5]	1.6 ± 12.1 [-4.1; 7.3]	8.4 ± 20.8 [-1.3; 18.2]	1 vs 2: P = 0.236

HT<sub>0-5</sub> mm, horizontal thickness of the augmented region measured x mm apical to the implant shoulder; SD, standard deviation; 95% CI, 95% confidence interval; \*1" = 1st study; "2" = 2nd study.  
\*Results of repeated-measures ANOVA with Greenhouse-Geisser correction.  
†Statistically significant.

## ディスカッション

本研究では、インプラントカラーレベルでの骨補填材の安定性を向上させるために、ソフトブロック骨補填材を粒子状の補填材に追加応用した。さらに、L字型のソフトブロック骨補填材は、水平的再生の安定性を損なうことなく、骨欠損部への著しい圧縮能力と適応性を示した。本研究プロジェクトの第一部では、HT0 mm で-20%から-40%の水平厚さの変化を検出し、GBR の中間部および根尖部でのグラフト安定性の有意な増加を検出した(Mir-Mari et al.2016)。固定ピンまたはブロック骨補填材の使用は、粒子状骨補填剤単独と比較して、グラフトの安定性の向上を示した。しかし、再生の最も歯冠側では 20%の減少が依然として認められた。本研究では、コントロール群(粒子状骨補填材+コラーゲン膜+ピン)の HT0mm と HT5mm の間の HT の変化は、HT0mm で 20.5% の減少から HT5mm では 8.4%の増加までの範囲であった。最近の動物研究では、急性期の鞍骨欠損の再生のために、馬およびウシ由来の骨代替材料のソリッドブロックと粒子状骨移植片とを同時インプラント埋入と組み合わせて比較した (Benic et al. 2015)。増大した領域の術中の水平方向の厚さは、すべてのグループで 3mm を測定した。すべての GBR 処置で創傷閉鎖と 4 か月の治癒後、インプラントショルダーのレベル(平均値:0.6 - 1.7 mm)は、歯冠側から 3 mm のレベル(平均値値:2.2 - 2.8 mm)と比較して、GBR 領域の水平方向の厚みが少なくなった。どちらの研究においても、ウシ由来の固体ブロックは、創傷閉鎖時および 4 ヶ月後の治癒時の両方において、増大部の水平方向の安定性に関して、粒子状の骨補填材よりも優れた性能を示した(Benic et al. 2015; Mir-Mari et al. 2016)。しかしながら、両研究とも、ウシ由来の固体ブロックの位置ずれを報告した。これらの観察は、固体型ブロックの取り扱いおよび適応の困難さを報告した先行研究 (Schwarz et al. 2010 & Bae et al. 2014) の所見と一致している。本研究では、増大部の不安定性を克服するために、L字型ソフトブロックを使用することを検討した。L字型ソフトブロックを適用した場合、HT0mm の変化は-20.5%から 2.4%に改善した。コントロール群では HT0mm と HT1mm で高い変位が認められ、それぞれ平均 0.6±0.5 mm と 0.3±0.5 mm の減少が認められた。一方、テスト群では、HT0 mm で、0.1±0.4 mm、HT1 mm で、0.0±0.4 mm の減少しか認められなかった。10 年前、脱蛋白化ウシ骨ミネラル (DBBM) 粒子を 10%コラーゲンマトリックスに組み込んだソフトブロック骨補填材が、歯槽堤保存の文脈で導入された。(Nevins et al. 2003; Jung et al. 2004; Sculean et al. 2005; Araujo & Lindhe 2009; Araujo et al. 2011)。その柔軟性と適合性の高さから、一

部の著者は水平増大術への使用を提案している。以前の動物実験 (Schwarz et al 2007) では、ハイドロキシアパタイト +  $\beta$  リン酸三カルシウム骨補填材と DBBM のソフトブロックを比較して、インプラント埋入と同時に GBR を行うことを提案している。1~9 週間の治癒期間を経たコラーゲン被覆骨材では良好な結果が報告されているが、それでもなお、いくつかの膜転位と骨移植片の根尖方向への変位が指摘されている。先行研究によれば、骨補填材の根尖側変位は、GBR 処置における創傷閉鎖の間および／または後の一般的な所見である (Schwarz et al. 2007, 2010; Bae et al. 2014; Benic et al. 2015; Mir-Mari et al. 2016)。DBBM の L 字型ソフトブロックの適用により、インプラントカラーレベルでの歯冠部安定性が向上した (HT0mm で  $0.1 \pm 0.4$ mm 減少)。水平方向の厚さは安定していたが、ソフトブロックの咬合面にはすべての圧力がかかっていた。その結果、垂直方向の厚さは 28%、 $45^\circ$  の厚さは 24.8% 減少した。顆粒状 DBBM とコラーゲンマトリックスの組み合わせは、高い圧縮能力と欠損部への適応性を示し、水平方向の増大とテンションフリーの創傷閉鎖を損なうことなく、欠損部への適応性を示すことができた。さらに、20 個のサンプルのいずれにおいても空隙は検出されず (0/20; 0%)、骨移植片の適応性を実証した。

固定ピンの役割も強調されるべきである。以前の論文 (Mir-Mari et al. 2016) で実証されたように、固定ピンはグラフトの安定性を実質的に高める。著者らは、ピンを使用せずにハードブロック骨補填材を使用した場合、頻繁なブロックの移動、または回転 (0~35%) を記載した。これは、以前に行われた動物を用いた研究で、DBBM のソフトブロックをコラーゲン膜と組み合わせて固定せずに使用し、歯科用インプラント周囲の裂開型の欠損を再生させた研究と一致している (Schwarz ら、2007)。膜の転位と根尖側グラフトの変位が頻繁に観察されたが、著者らによると、これはインプラント表面の骨グラフトの適応不良に起因するものであった。

今回の研究の *in vitro* での性質を考えると、骨再生についての結論は出せない。しかし、L 字法で予想される骨形成の特性については、いくつかのコメントがなされる必要がある。過去の研究で組織学的に示されたように、異種移植骨ブロックは新しい骨形成が少ないことと関連している (Araujo et al. 2002; Schwarz et al. 2008, 2010; De Santis et al. 2012)。大きな裂開状の欠損 (Schwarz et al 2010; Benic et al 2015) およびグラフトの低圧縮 (粒子間の空隙の増加) (Romanos et al 2015) が理由のいくつかであるかもしれないが、これは、グラフト粒子が新しい骨を形成するのではなく線維組織内に埋め込まれるということで説明することができる。その結果、顆粒状の骨補填材とソフトブロック骨補填材の追加層を組み合わせることで、頬側と咬合面の体積を可能な限り保持しながら、インプラント体周辺の骨再生の可能性が高く、安定した凝固物を得ることができるようになる。実際、粒子と結合組織の融合は、GBR の最も外側の面で起こると予想される。今後の研究では、粒子状骨補填材とソフトブロック骨補填材を併用した場合の組織形成の質とボリュームの長期安定性をさらに分析する必要がある。

最後に、第 1 部の「粒子+ピン」治療 (Mir-Mari et al. 2016) と第 2 部の同一治療の繰り返しの間には、統計的に有意な差は検出されなかった ( $P > 0.05$ )。このことから、本研究では、即時 GBR の安定性を分析するためのブタ下顎 *in vitro* 試験モデルの信頼性と再現性が証明された。その結果、この *in vitro* モデルは、材料の安定性に関連する他の GBR 特性をチェックするために使用することができる。*in vitro* でのセットアップにより、調査中の手順 (フラップのデザインと張力、欠陥の大きさ、骨補填材の量) を標準化することができた。一方で、GBR インプラント周囲欠損部の臨床シナリオを部分的にしかシミュレーションできなかった。実際、血栓形成は骨補填材の安定性を高める可能性がある。しかし、血液凝固が早期治癒に役割を果たしているとはいえ、創傷閉鎖中の骨補填物の変位を防ぐことはできない。試験した 2 つの治療法間の技術的な違いは、本研究の限界と考えられる。粒子状の骨補填材を使った群では、GBR は頬側のみに適用されたのに対し、L 字型の群では頬側と咬合面の両方に適用された。本研究の主な目的は、2 つの異なる GBR アプローチを実際の臨床で使用される方法で比較することを強調することが重要である。比較をより均質にするための技術的な修正は、この目的には適切ではないだろう。さらに、テスト群とコントロ

ール群の間の群間比較には、テスト群とコントロール群内の群内差のみが使用されたことを念頭に置くことが重要である。すべての部位に、調査中の2つのGBR手技のうちの1つをそれぞれ1回ずつ施術した。これにより、フラップの特徴と欠損形態に関連する交絡効果を排除することができた。縫合時の盲検化は不可能であった。最後に、この2つの論文のシリーズは、即時骨再生の安定性を取り上げた最初の文献であるため、方法論、結果、結論についての情報が不足していることにも留意すべきである。

## 結論

今回の in vitro 試験の限界の中で、インプラント周囲骨欠損部の GBR については、以下のような結論を得ることができる。

・粒子状骨補填材に L 字型ソフトブロック骨補填材を応用し、コラーゲン膜と固定ピンと組み合わせて使用することで、フラップ閉鎖時の増大部の水平体積安定性が向上した。

・この in vitro 調査モデルは、GBR に使用される生体材料の一次安定性を評価する上で信頼できるものと思われる。

報告者 成田 久人  
船登 彰芳