

原著

インプラント術の臨床病理学的予後判定基準について - 病歴と生検の病態・病理所見から -

久場兼一郎^{1,2)}、片桐正隆¹⁾

¹⁾日本歯科大学新潟生命歯学部 病理学講座 〒951-8580 新潟県 新潟市 中央区 浜浦町 1-8

²⁾スマイル歯科医院 〒904-0411 沖縄県 国頭郡 恩納村 恩納 4920

(受理: 2007年5月21日)

抄録:本研究はインプラント術の質的向上を目的として以下のような予後判定システムのプロトコルを提案した。片桐(2002年)の提案による腫瘍の有無により症例を大別し,以下のbiopsy factor・5 items (B1~B5)を抽出し,それぞれのポイントを4段階(0~3)のスコアで判定した。

B1: インプラント周囲炎(非特異的反応)の有無と程度

B2: 重大な感染やアレルギーを疑う特異的反応の有無と程度

B3: インプラント周囲上皮関与の有無と程度

B4: 骨の吸収・破壊の有無と程度

B5: インプラント不安定化の有無と程度 [但し, 臨床的な安定状態のkey pointには骨性被包が線維性被包より優位か否かによって判定した]

なお,判定に必要な染色方法の選択には経済性を考慮し,一般形態染色にはHE染色とAzan染色が,真菌や一般細菌にはPAS反応とGrocott染色が,上皮や免疫担当細胞などの確認には免疫染色(AE1/AE3)が有効であった。

Clinicopathological Prognostic Criteria of Implantation : Based on Clinical Histories of Patients and Histopathological Findings Obtained by Biopsy

Kenichiro Kuba^{1,2)} and Masataka Katagiri¹⁾

¹⁾Department of Pathology, The Nippon Dental University School of Life Dentistry at Niigata, 1-8 Hamaura-cho, Chuo-ku, Niigata-city, Niigata 951-8580, Japan

²⁾Smile Dental Clinic, 4920 Onna, Onna-son, Kunigami-gun, Okinawa 904-0411, Japan

Abstract: This study proposed a protocol of prognostic evaluation system for the purpose of improving the quality of implant technology. Cases were divided into tumor and non-tumor cases according to the criteria proposed by Katagiri (2002). The biopsy factor / five items (B1 to B5) shown below were extracted, and each item was scored on a four-point scale (0 to 3) and evaluated.

B1: Presence or absence of peri-implant inflammation (nonspecific reaction), and the severity

B2: Presence or absence of specific reactions suspected of severe infection or allergy, and the severity

B3: Presence or absence of involvement of peri-implant epithelium, and the severity

B4: Presence or absence of bone resorption and destruction, and the severity

B5: Presence or absence of implant instability, and the severity [however, the key point for a clinically stable state is evaluated by whether bony encapsulation dominates over fibrous encapsulation]

Considering the cost-effectiveness in the choice of staining methods necessary for evaluation, HE staining and Azan staining are effective for studying general morphology, PAS reaction and Grocott staining for demonstrating fungi and general bacteria, and immunostainig (AE1/AE3) for confirming epithelial or immune cells.

Key words: implant technology, high risk factor, clinicopathological prognostic criteria, fibrous encapsulation, bony encapsulation

緒言

咬合に關与していた天然歯が喪失した場合、人工歯根を

主体とし、必要によって補填材を補助的に併用するインプラント術の応用は失われた歯による咬合機能を、たとえば

線維性骨結合・fibro-osseous integration^{1,2)}や骨との結合(統合)・osseointegration^{3,4)}によってTen Cate⁵⁾の示すような歯と歯の支持組織(装置)による生理的状态に限りなく近づけようとする目的がある。今日ではインプラント術・implantationは狭義の嵌植方法(嵌植材料・implant material, implantsを用いる術式)と、広義のtransplantation・移植術(移植材料・transplantsを用いる術式)を含めて総称的に単にインプラント(implantation, implant)として用いられている⁶⁻⁹⁾。

本論文でいう、インプラント(術)は前述の歯科領域(口腔・顎顔面)の機能回復を目的に開発され、無菌の外科術が導入されたLister(1867)以前を除いて、臓器移植から人工臓器使用への歴史(1914年以後)⁸⁾とインプラント材料開発の歴史(1930年頃)をふまえて、Linkow(1970)のブレードインプラント、Sandhaus(1969)のCBSインプラントや川原(1978)のサファイヤインプラントが臨床応用されるようになってきた⁸⁾。そして今日では一般化した生体親和性の高いチタン製の各種インプラントが加わって、多種多様な材料ならびに方法が含まれている。

歯科医療では咬合機能の回復が最終目的であることから、インプラント術を応用する際の主役はさまざまな材料と形態からなる人工歯根が担っている。術式にはこれらを単独に用いる他に、たとえば顎洞底挙上術などで必要によって補填材としてHancox¹⁰⁾のいう「non-living material of the biological and non-biological origin」や片桐^{7,8,11)}ならびに片桐と木村⁹⁾のいう免疫寛容処理を行った「生物性材料(移植体)や非生物性材料(移植体)」などを受容者の欠損部に挿入する嵌植法を併用する複合的方法もある。

各種インプラント術を応用した場合、その経過中にX線学的情報を得ることは一般的であっても、生検所見による細胞レベルでの質的情報を得ることは著しく少ない。しかし病理診断業務としてまれではあるが各種インプラント術を応用した症例の経過観察中に発現したインプラント体周囲炎や良・悪性腫瘍の残留の確認とインプラント体の部分的破折や単独脱落症例における周囲組織の確認などを目的に生検依頼を受けることがある。本研究はこれら自験例の生検によって得られた貴重な病理組織学的診断情報を歯科医療におけるインプラント術の質的向上にfeedbackすることを目的にしている。今回、臨床的経過と生検所見によるrisk factorを抽出し、それらの程度ならびに判定基準を設定し、診断に要する経済性も考慮して、病態・病理学的予後判定のスクリーニングに有効なシステムを考案したので報告する。

材料および方法

材料および方法のプロトコルは以下の からの順序で行った。

1991~2002年4月末日までに各種インプラント術後の経過中に生検依頼を受けた症例のうち、臨床経過の記載内容が十分に把握できた33症例(男性22例、女性11例)を対象とし、retrospectiveに臨床的条件の違いと病理組織学的な検索結果からrisk factorを抽出した。

臨床的なrisk factorについては臨床的条件の違いを分析整理した結果から片桐¹²⁾の提案した臨床的最重要な予後危険因子(clinical high-risk factor:既往歴における腫瘍の有無)を基本として、各症例の臨床カルテに担当医が記載した臨床的既往歴から腫瘍との関連性の有無によって、腫瘍との関連のなかった症例(without tumor、以下OT-1~で表示)と、腫瘍との関連のあった症例(with tumor、以下WT-1~で表示)に大別し、他に臨床的条件内容の違い(以下clinical factor)を抽出整理した(表1)。

生検所見(病理組織診断名と病態・病理学的問題点)の分析結果から得られた危険因子(以下生検によるrisk factor)から重要なitemを抽出整理し、それらの危険度を段階的にスコアで表現する予後判定基準を設定し、併せて病理所見の検索に有効と考えられる染色方法を以下の条件を加えて厳選し、組み込む判定システムを考案することにした。

インプラント術の予後判定に用いた染色方法の選択は、生検所見の検索内容からそれらの有効性を本学新潟生命歯学部病理学講座で長年確認してきている有効性の高さの他に、1件当たりの消耗品のコストを試算し、その経済性も考慮して第一段階の選択を行った(表2-aとb)。

多くの染色方法から局所防御反応に関与する白血球の形態的鑑別を含む組織変化についてはヘマトキシリン・エオシン染色(以下HE染色)を、膠原線維を主体とした結合組織のためにはAzan染色変法の渡辺法(以下Azan染色)を、多糖類の検出には過ヨウ素酸シッフ反応(以下PAS反応)を選んだ。組織内病原体の検出には一般細菌染色のためのGram染色を、真菌類の鑑別にはGrocott染色とPAS反応を用い、組織内血液細胞についてはMay-Grünwald Giemsa染色(Bartholomew & Mittwer法、以下MG染色)を用いて検索した。また、以上の他に特定細胞の局在性の確認には、それぞれの細胞の特異蛋白(糖蛋白を含む)に対する免疫組織化学的染色を行った。これらに用いた一次抗体の目的とcloneについては上皮細胞の確認のためにサイトケラチン(以下ケラチン、clone:AE1/AE3、DAKO、Denmark)を、修復過程に反応性に出現する上皮内免疫担当細胞でもある樹状細胞(dendritic cell、以下DC)やその関連細胞として上皮内に存在するランゲルハンス細胞(以下LC)の鑑別にはS-100タンパク(ニチレイ、東京)を、出現している炎症性細胞のうちマクロファージ(以下M)の鑑別にはCD68(clone:KP1、DAKO、Denmark)を、リンパ球の鑑別にはT細胞(CD45RO、clone:UCHL1、DAKO、Denmark)とB細胞(CD20/cy、clone:L26、DAKO、Denmark)を選択した。なお、これらに用いた免疫染色法はlabeled strepto-avidin法(以下LsAB法)であった。

結果

1. 臨床的最重要予後危険因子による各症例の区分と臨床的条件の検索結果

インプラント術後の経過中に生検依頼を受けた検索対象例の臨床カルテの分析結果からまず、臨床的に最も重要な予後危険因子(clinical high-risk factor)として臨床既往における

表1 臨床カルテの分析から得られた臨床的条件と病態・病理

No	①年齢, ②性別, ③部位, ④インプラントシステム(素材), ⑤埋入期間, ⑥撤去の有無, ⑦生検理由	付図
OT 1	①52歳, ②F, ③左側下顎6部, ④京セラDental Implant S-type (人工サファイア, 単結晶アルミナ), ⑤約20年, ⑥全体撤去, ⑦インプラント周囲炎	
OT 2	①48歳, ②M, ③右側下顎6部, ④京セラDental Implant Bioceram4EIS(人工サファイア), ⑤約4年, ⑥撤去無し, ⑦術後遅延型感染とインプラント周囲に腐骨片排出	
OT 3	①73歳, ②F, ③左側上顎1部+左側下顎7部, ④歯内骨内インプラント(チタン), ⑤約18年, ⑥全体撤去, ⑦一部骨露出を伴うインプラント周囲炎	
OT 4	①66歳, ②M, ③右側上顎部, ④歯内骨内インプラント(アルミナセラミック), ⑤約10年, ⑥全体撤去, ⑦インプラント周囲炎	図5
OT 5	①41歳, ②M, ③右側上顎部, ④歯内骨内インプラント(不明)+HA顆粒, ⑤20年以上, ⑥全体撤去(動揺する当該歯付き), ⑦インプラント体の著明な動揺と周囲炎	
OT 6	①81歳, ②M, ③右側下顎7部, ④Blade implant(チタン), ⑤約20年, ⑥全体撤去, ⑦インプラントの動揺と周囲炎	
OT 7	①47歳, ②M, ③左側上顎67部, ④Blade implant(チタン), ⑤約4年, ⑥全体撤去(同時に上顎洞根治手術施行), ⑦インプラント周囲炎	
OT 8	①57歳, ②F, ③右側下顎6部, ④Blade implant(セラミック), ⑤約4年半, ⑥全体撤去, ⑦インプラント周囲炎と強度の動揺	図3
OT 9	①49歳, ②M, ③右側下顎7部, ④Blade implant(サファイア), ⑤約5ヶ月, ⑥部分撤去(12本), ⑦インプラント周囲炎	
OT 10	①31歳, ②F, ③左側上顎6部, ④Blade implant(不明), ⑤約10年, ⑥全体撤去, ⑦インプラント周囲炎	
OT 11	①42歳, ②M, ③左側上顎567部, ④Subperiosteal implant, ⑤約6年9ヶ月, ⑥全体撤去, ⑦インプラント体周囲組織の生検	
OT 12	①66歳, ②M, ③高側上前歯部, ④cylinder type implant(セラミック), ⑤約11年, ⑥全体撤去, ⑦インプラント周囲炎	
OT 13	①17歳, ②F, ③右側上顎5部, ④Brane mark implant(チタン), ⑤約1年3ヶ月, ⑥インプラント体(fixture)の脱落, ⑦脱落インプラント体周囲組織の生検(局所不安定要素によるfixtureの脱落)	
OT 14	①40歳, ②F, ③右側上顎21部, ④京セラPOIシステム(Ti-6Al-4v+TiO ₂), Guided bone regeneration(ゴアテックス)併用, ⑤約2ヶ月, ⑥周囲肉芽除去, ⑦インプラント周囲炎	
OT 15	①44歳, ②M, ③高側上顎臼歯部, ④IMZ implant(チタン), ⑤約8ヶ月, ⑥撤去無し, ⑦紹介医でインプラント術後, 洞底炎の疑われた部分(左右67相当)の確認と左2部インプラント周囲炎	
OT 16	①68歳, ②M, ③左側下顎456部, ④IMZ implant(チタン), ⑤約3年, ⑥部分撤去, ⑦インプラント周囲炎	
OT 17	①48歳, ②M, ③下顎4~4部, ④IMZ Twin Plus(チタン+TPSコーティング), メッシュプレート(チタン)併用, ⑤約6ヶ月半, ⑥部分撤去(一次手術時の残カレットのみ), ⑦残カレット直下の組織の確認	
OT 18	①48歳, ②M, ③左上顎1-7部と左下顎67部, ④IMZ Twin Plus(IPSコーティングチタン), Bio-oss, ゴアテックス膜併用, ⑤約6ヶ月, ⑥ゴア膜除去, ⑦二次手術時の採取組織の骨形成状態の確認	
OT 19	①57歳, ②M, ③右側上顎4部, ④IMZ Twin Plus(IPSコーティングチタン), Bio-oss併用, ⑤約5ヶ月, ⑥撤去無し, ⑦挿入人工骨部の状態確認の為の骨生検	図2
OT 20	①69歳, ②F, ③左側上顎臼歯部, ④IMZ implant(チタン), 上顎洞底挙上術(interpose HA 200-granule)併用, ⑤約5年, ⑥部分脱落, ⑦部分脱落と周囲炎(sinus liftと同時に施行した脱落インプラント周囲の骨生検)	
OT 21	①47歳, ②M, ③左側上顎, ④interpose 200, Bone powder osteogen, オステオグラフト-P複合的使用, ⑤約5ヶ月半, ⑥撤去無し, ⑦挿入骨形成能の確認	
OT 22	①58歳, ②M, ③右側上顎42部, ④POLYMERFIX(陽極酸化処理チタン), ⑤約5年10ヶ月, ⑥全体撤去(撤去と洞底部肥厚粘膜摘出), ⑦インプラント体の洞内迷入と起因性洞炎	
OT 23	①58歳, ②F, ③右側下顎部, ④ハイハイゲイアカックプレート, ミニスクルー, 人工骨頭(チタン), HAP interpose 200顆粒(チタン)併用, ⑤約2年7ヶ月, ⑥プレート撤去, ⑦再建用カックプレート破折部周囲と骨髄炎の確認	図4
OT 24	①64歳, ②F, ③両側下顎前歯部, ④自家製? IMZ implant(チタン), ⑤約10年, ⑥部分撤去, ⑦インプラント周囲炎	
OT 25	①64歳, ②F, ③左側上顎234部, ④ITI(IPSコーティングチタン), HA顆粒併用, ⑤約3ヶ月, ⑥全体撤去, ⑦インプラント周囲炎と鼻中隔肥厚併発	
WT 1	①23歳, ②M, ③左側下顎2部, ④Brånemark implant(チタン), ⑤約6ヶ月, ⑥部分撤去, ⑦インプラント周囲炎(左下3部相当の良性腫瘍摘出創の修復応用術後)	
WT 2	①64歳, ②M, ③下顎全顎部, ④Brånemark implant(チタン), ⑤約10ヶ月, ⑥撤去無し, ⑦インプラント周囲炎(下顎歯肉癌術後に前腕皮弁で再建, その術後腸骨移植にTMインプラント併用部)	図6
WT 2'	①66歳, ②M, ③下顎全顎部, ⑤1年3ヶ月, ⑥撤去無し, ⑦インプラント周囲炎	
WT 3	①68歳, ②M, ③左側下顎臼歯部, ④Brånemark implant(チタン), Bosker's TM implant(金)併用, ⑤約2年4ヶ月, ⑥部分撤去(Bosker's TM implantの一部), ⑦インプラント周囲炎	
WT 4	①75歳, ②M, ③右側下顎臼歯部, ④Bosker's TM implant(金), ⑤約7年(癌初発から約17年目に他院にて呼吸不全で死亡), ⑥撤去無し, ⑦インプラント周囲炎(口底癌下顎区域切除, 再建術にインプラント併用部)	図7
WT 5	①41歳, ②M, ③右側上顎2部, ④Ti-nunplate(チタン3本+血管柄付き腸骨弁), IMZ implant(チタン)併用, ⑤約11ヶ月, ⑥部分撤去(1本), ⑦インプラント周囲炎	
WT 6	①59歳, ②F, ③右側上顎部, ④IMZ implant(IPS coatingチタン), IMZ Twin Plus(チタン)併用, ⑤約2年, ⑥部分撤去, ⑦眼窩内再建皮膚・口・鼻腔粘膜部生検(上顎洞内腫瘍術後・再建時のインプラント併用部)	
WT 7	①45歳, ②M, ③左側口底部, ④ケイセイ, リコンストラクションプレート, ミニプレート, ミニスクルー(チタン)併用, ⑤約1ヶ月後, ⑥撤去無し, ⑦瘻孔部の生検(腫瘍組織残存の確認)	
WT 8	①57歳, ②M, ③下顎全顎部, ④再建金属プレート, ⑤約1年4ヶ月, ⑥プレート部分撤去, ⑦膿瘍形成部の生検	

(注)骨内インプラントの形態と名称は口腔インプラント用語集®を参考にし, 症例は古いものから順に記列した.
また, 性別について male は (M), Female は (F) の略称で表示した.

表2 生検による risk factor の判定に用いた各種染色法とその経済性の比較

a. 一般染色（組織学的、組織化学的染色法を含む）

染色名	有効な染色効果による鑑別対象	試薬 50ml 作製にかかる費用概算 (1)	
		複数回使用可能な試薬	毎回作製する試薬
HE 染色	一般細胞の核と細胞質，結合組織，筋線維，赤血球	143 円	
Azan 染色	膠原線維，細網線維，筋線維	268 円	
MG 染色	赤血球，白血球，顆粒球(好酸球，好塩基球，好中球)，細菌類		295 円
PAS 反応	糖原，中性粘液多糖類，糖蛋白，粘液蛋白，糖脂質，真菌類	299 円	28 円
Gram 染色	グラム陽性菌，グラム陰性菌，真菌類	124 円	31 円
Grocott 染色	真菌類	635 円	34 円

b. 免疫染色（LsAB 法による）

抗体名	染色効果による鑑別対象	プレパラート1枚染色に要する費用概算 (2)	
		(100µl で計算)	(50 ml で計算)
		正常血清、一次抗体、二次抗体 標識ストレプトアビジン	抗原賦活、内因性 ^o ルネジダ ^o セ ^o 止、 DAB 反応液(3) 緩衝液
T cell (CD45RO)	T 細胞	147 円程度	左のいずれの染色反応の場合も 310 円程度
B cell (CD20/cy)	B 細胞	147 円程度	
M (CD68)	M ^o ，単球，顆粒球，肥満細胞	202 円程度	
ケラチン (AE1/AE3)	各種上皮系細胞	234 円程度	
S100 蛋白	樹状細胞	150 円程度	

〔注〕 印のみの染色は染色効果と経済性から最終的に厳選したもので、印は必要によって採用すべきものである。

(1): (株)和光純薬工業「第32版総合カタログ」2002年度版、(株)メルク・ジャパン「日本語版カタログ」2000/2001年度版参照

(2): (株)DakoCytomation「製品および価格リスト」2002年度版参照

(3): DAB; 3'3'-diaminobenzidine HCL の略

腫瘍との関連の有無によって2大別し、ついでclinical factorのうち、年齢、性別、部位、インプラントシステム(素材)、埋入期間、撤去の有無、生検理由の既往歴の7 itemsを抽出した。その結果、既往歴に腫瘍との関連のなかった症例(OT)は25例で、関連のあった症例(WT)は8例であった。但し、この8症例のうちのWT-2と2'は時期を異にするが同一個体であるので独立症例とはせず、今回は2'を参考所見とした。それらのカルテ内容の分析結果から整理したclinical factorは表1に示すようである。

2. 予後判定に有効と考えて選択した染色方法の効果

(図1の各種染色対照例を参照)

インプラントの予後判定に用いた各種染色の効果から予後判定に有用と考えられた染色方法は次のようであった。各種染色対照に用いた症例は真菌や細菌感染を認めた症例で、放線菌症を伴った頬粘膜の粘液瘤(図1-a-fとj-m)と歯肉のカンジダ症(図1-g-i)である。その染色結果の特徴は以下のようであった。

放線菌塊はHE染色(図1-a)では菌塊周辺がエオシンで赤く、中央部がヘマトキシリンで青く、Azan染色では赤色(図1-b)に、PAS反応では赤紫色に染まり、各種顆粒球の細胞質内の特異顆粒も明確に確認できた(図1-c)。MG染色では菌塊周辺に出現した炎症性細胞が細胞質内顆粒や核の形態からほぼ判別できた(図1-d)。また、菌塊はGrocott染色では青黒色調に認められ、周辺の放射状に配列する菌糸

の存在する状態が他の染色よりも明確に確認できた(図1-e)。上皮細胞は免疫染色ではケラチン(AE1/AE3)によってコントラストよく他の組織と区別でき、粘膜表層はもちろんのこと深層に認められる変性萎縮上皮の小塊も明瞭に区別できた(図1-f)。上皮層の細胞間内ならびに上皮下に認められる樹状突起を伸ばしたLCはS-100タンパク染色で種々な程度に樹状突起を伸ばした状態で確認でき(図1-j)また同様に樹状に突起を伸ばしたM^oがCD68で明確に確認できた(図1-k)。出現するリンパ球の分類やM^oの確認はそれぞれの抗体を用いた免疫染色で可能であった(図1-k~m)。

カンジダ症のHE染色ではカンジダ菌糸の存在部位が白く抜けたりわずかにヘマトキシリンに染まっいて不明確であるが(図1-gの矢印部)、連続切片のPAS反応(図1-hの矢印部)では赤紫色に、Grocott染色(図1-iの矢印部)では黒色に染まり、明瞭に確認できた。細菌はHE染色では青色細顆粒状、PAS反応では赤紫色細顆粒状に、Grocott染色では黒色細顆粒状として認められた。

なお、今回選択した一般染色と免疫染色を含む染色をすべて行った場合に、1件あたりの染色液の経費は約1,600円であったが、更に染色効果と経済性を考慮して検討した結果から、MG染色を除いた場合には1,300円程度に節約可能となった(表2参照)。

3. 生検所見による各症例についての病態・病理の検索結果

生検所見の検索には病理組織診断の鉄則に準拠し、部分

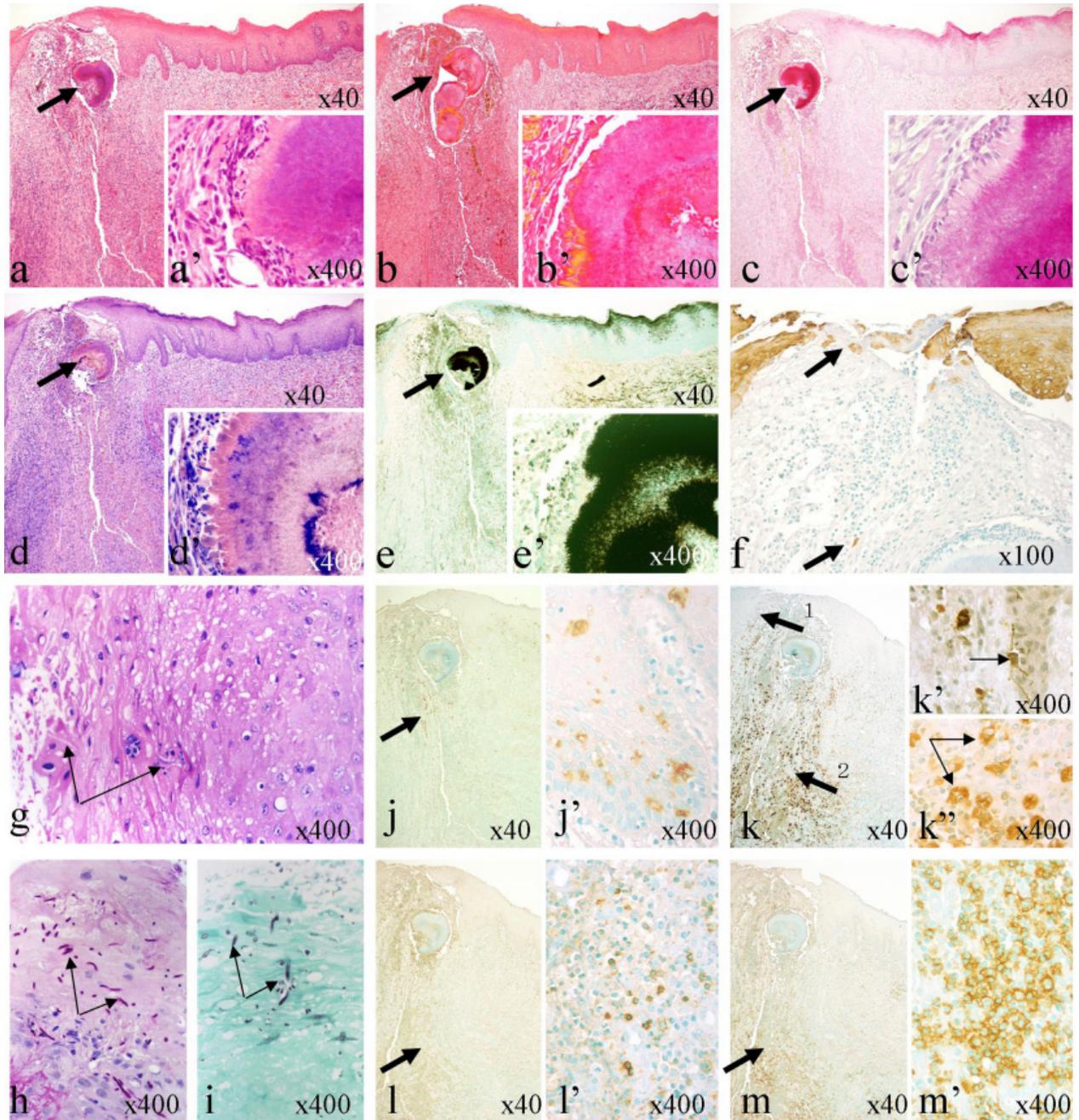


図1 炎症と腫瘍の鑑別診断に有効で、最小限必要と考えられた対照染色法とその主要効果
 a~f, j~m (CD: 頬粘膜腫瘍, PD: mucocele with secondary actinomycosis of the right buccal mucosa, 72歳, 男性), g~i (CD: 歯肉部腫瘍, PD: chronic hyperplastic candidiasis, left mandibular gingiva, 86歳, 女性)
 一般形態染色(aとa', g: HE染色, bとb': Azan染色)
 特殊染色(cとc', h: PAS反応, d: MG染色, e, i: Grocott染色)
 免疫組織化学的染色(f: ケラチン; AE1/AE3, j: S-100タンパク, k: CD68, l: UCHL1; T細胞, m: CD20; B細胞)
 a~eの矢印部は放線菌塊で, a~a', j'~mはa~eおよびj~mの矢印部の部分拡大, fの矢印部はHE染色で不明確なケラチン陽性を示す分断された変性萎縮上皮小塊, HE染色(g)では不明確なカンジダ菌糸(矢印)がPAS反応(h)やGrocott染色(i)では明確に確認できる。CD68反応(k)のうち, k'はkの矢印1の拡大で, 上皮内の細矢印部に樹状突起を伸ばしたMが認められ, k''はkの矢印2の拡大で, 細矢印部にびまん性に浸潤するMが認められる。
 [注] CD: Clinical Diagnosis, PD: Pathological Diagnosis, M: マクロファージの略

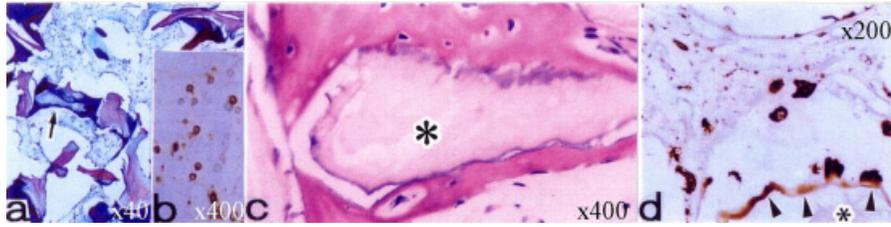


図2 Tumor と関連のなかった症例 No.1 (CD: インプラント周囲腐骨形成の疑い, PD: partial bony encapsulation after implantation of the artificial bone chips, 57 歳, 男性)
 a: Azan 染色, b: a の矢印相当部の T 細胞反応, c: a の矢印相当部の HE 染色(星印は骨性被包を受けた移植体), d: a の矢印付近の M 反応(矢印部は M と移植体周囲の反応物).
 [注] *印は脱灰切片での IMZ インプラントに併用した Bio-oss の脱灰基質と収縮により周囲に生じた空隙を示す.

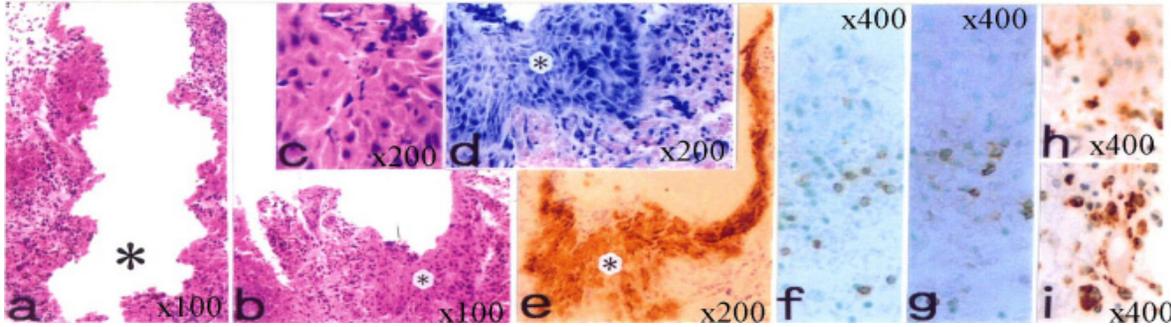


図3 Tumor と関連のなかった症例 No.2 (CD: 7部インプラント体周囲感染症, PD: inflammatory granulation after implantation, 57 歳, 女性)
 a, b: HE 染色, a の *印部は根尖相当部周囲のネジ切り貫通型インプラント体埋入部位, c: b の *印部の拡大(変性上皮と感染巣), d: b の *印相当部の MG 染色, e: b の *印相当部のケラチン反応, f: 肉芽中の T 細胞反応, g: 肉芽中の B 細胞反応, h, i: b の上皮基底層と上皮直下の肉芽中の M 反応
 [注] b, d, e の *印は肉芽深部に侵入介在した変性萎縮の上皮を示す.

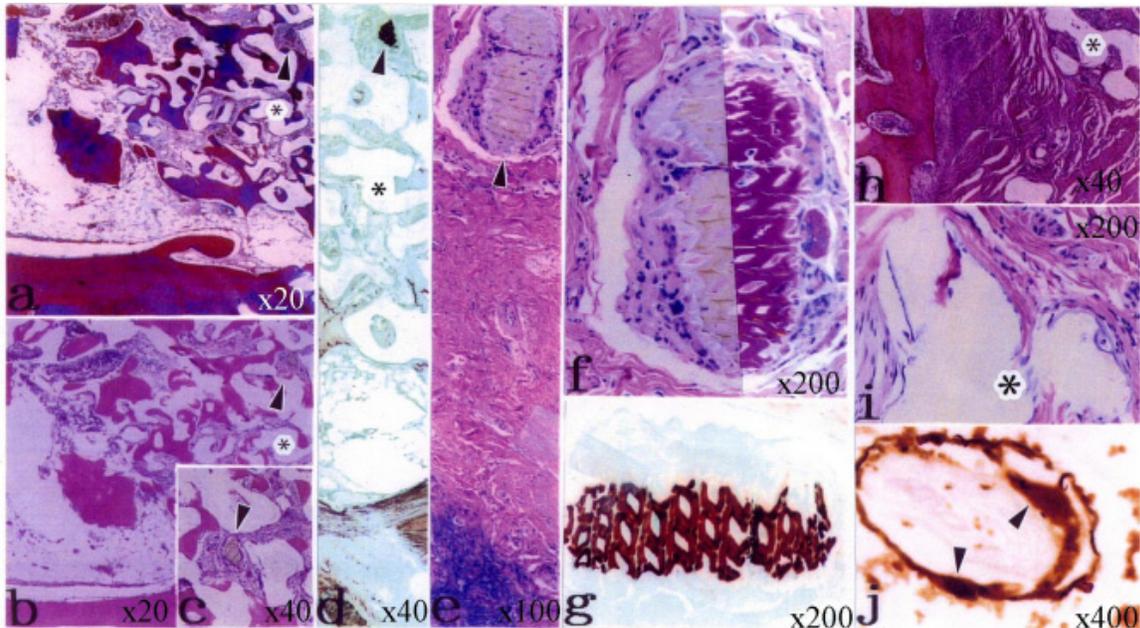


図4 Tumor と関連のなかった症例 No.3 (CD: 下顎骨髄炎 ope 後の再建用チタンメッシュプレートの破折による慢性炎症, PD: healing wound with osteomyelitis and scar due to fracture of titanium mesh used for reconstructing frontal region of mandibula, 58 歳, 女性)
 a: Azan 染色, b: a の連続切片の HE 染色, c: b の矢印部の拡大, d: c の矢印相当部の Grocott 染色, e: 肉芽中に認められた併用されたサンゴの残留基質片の HE 染色, f: 左半分は e の矢印部の拡大, 右半分は連続切片の PAS 反応で, 両者の合成図, g: f 相当部の Grocott 染色, h: HE 染色, i: h の *印の拡大, j: M 反応.
 [注] *印は再建時のチタン製ミニプレートに併用した HAP 顆粒の介在していた空隙で, 矢印は M と異物巨細胞の出現を伴って線維性被包されていたサンゴの残留基質を示す.

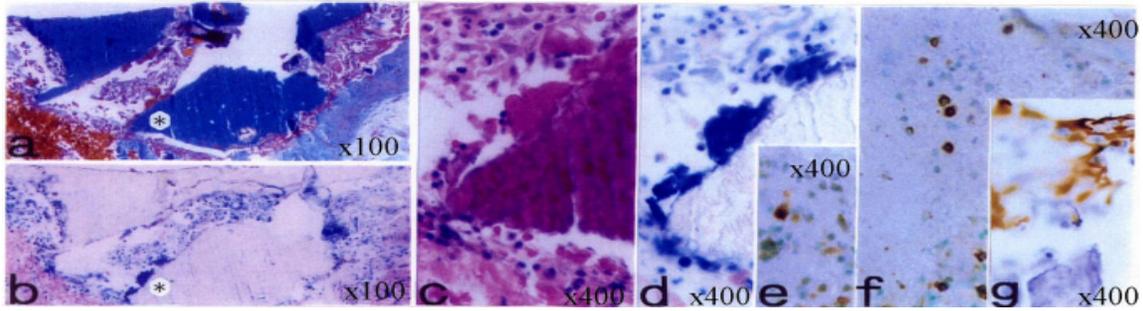


図5 Tumorと関連のなかった症例 No.4 (CD: 歯肉骨内インプラント起因口蓋膿瘍, PD: palatal abscess in relation to the apical granuloma after endodontic-endoosseous implant, 66歳, 男性)
 a: Azan 染色, b: MG 染色, c: HE 染色, d: MG 染色, e: M 反応, f: T細胞反応, g: ケラチン反応.
 [注] *印は非脱灰連続切片中の肉芽で被包された活性型セラミック片を示す.

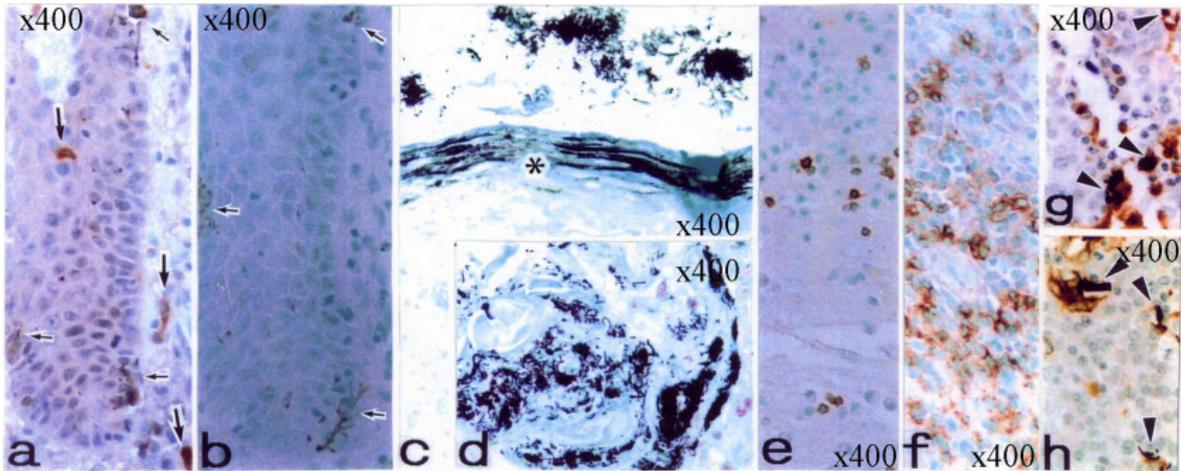


図6 Tumorと関連のあった症例 No.1 (CD: 肉芽組織, PD: chronic inflammatory tissue with infectious granuloma and allergic reaction after implantation, 64歳, 男性)
 a: M 反応, b: S-100 タンパク反応, c, d: Grocott 染色, e: T細胞反応, f: B細胞反応, g, h: M 反応.
 [注] 大矢印はM を, 小矢印はDCを示し, *印は角化層を示す.

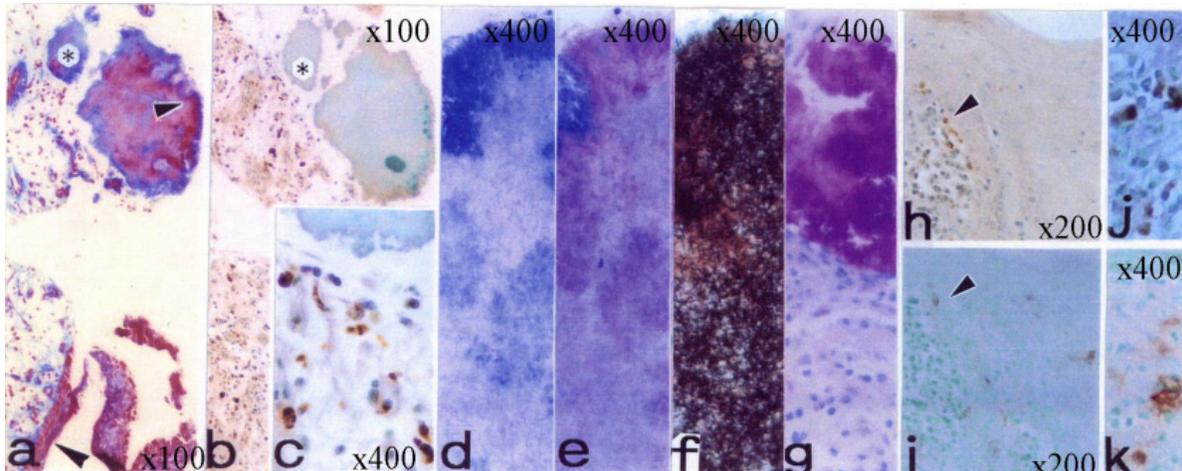


図7 Tumorと関連のあった症例 No.2 (CD: インプラントポスト周辺のgranulation, PD: inflammatory granulation tissue with abscess formation, 75歳, 男性)
 a: Azan 染色 (*印は菌塊を, 大矢印は肉芽表層の上皮を示す), b: M 反応 (aの連続切片で, *印は菌塊を示す), c: bの*印部の拡大, d: MG 染色 (aの連続切片で, aの小矢印相当部の拡大), e: HE 染色 (aの連続切片で, d相当部), f: Grocott 染色 (aの連続切片で, d相当部), g: PAS 反応 (aの連続切片で, d相当部), h: T細胞反応 (基底細胞層直下の矢印部), i: B細胞反応 (基底細胞から棘細胞層内の矢印部), j: M 反応, k: S-100 タンパク反応.
 [注] 菌塊はfのGrocottやgのPAS反応で明瞭に確認できる.

的生検所見のみでなしに上述の臨床的条件との関連性を十分に考察検討し、以下のような結果を得た。

(1) Tumorと関連のなかった症例(25例)の診断名と問題点

症例(OT-1)の診断名は sequestrum with scar tissue (osteomyelitis) after tooth implantation で、問題点は慢性のインプラント周囲炎を伴い、不完全な線維性被包に終わった症例と考えられた。

症例(OT-2)の診断名は rejection of sequestrum with secondary infection after implantation で、問題点はインプラント体は術中に micro crack を生じ二次感染を受け、周囲の生活反応によって分割分離され、rejectionされたものと考えられた。

症例(OT-3)の診断名は inflammatory granulation around the blade-implants で、問題点は以下のものであった。18年前に施行された左下顎 67部のチタン性ブレード型インプラント周囲は骨吸収が著明であり、インプラント撤去後に人工骨(Bio-Oss)と吸収性ゴア膜を顎堤形成術に用い、15年前に施行された左上顎1部歯内骨内インプラントも下顎のインプラント体撤去の約2週後に撤去された術中残留小骨片の排出を伴って器質化は得られていなかった。

症例(OT-4)の診断名は palatal abscess in relation to the apical granuloma after endodontic-endosseous implant で、問題点は左上顎1部の歯肉骨内インプラントに起因する口蓋膿瘍を裏付ける所見を認め、host側の生体にとって異物反応があっても使用されたgraftsは分解・吸収困難で器質化されず、中等度な線維性被包状態であった(図5-a~g)。Azan染色で青色に染められた理由は使用試薬のアニン青色素の粒子が使用した無機質な活性型セラミック体中の微細小孔中に浸透したことによるものと考えられた(図5-a)。

症例(OT-5)の診断名は peri-implantitis with alveolar resorption after operation で、問題点は著明な慢性炎症と口腔粘膜上皮の介入を伴い、器質化が得られずにインプラント体は rejection 状態にあった。

症例(OT-6)の診断名は inflammatory granulation with epithelial down growth of the peri-implants で、問題点はインプラント体の動揺と周囲炎を合併し、上皮の介入を伴い不完全な線維性被包状態にあった。

症例(OT-7)の診断名は chronic maxillary sinusitis caused by implants で、問題点はチタン製ブレード型インプラント体は長期間でもインプラント周囲炎から上顎洞炎と洞癭(著明な好酸球反応を伴う)を伴い線維性被包による器質化も不完全で、結局期待する骨性被包は得られていなかった。

症例(OT-8)の診断名は inflammatory granulation after implantation で、問題点は臨床診断(右下顎7部インプラント周囲の感染症)を裏付けるものであって、恐らく初期固定の不安定によるものと考えられる不完全な線維性被包(図3-aとb)とインプラント周囲炎(図3-a~i)を認め、上皮の介入(図3-d、e、i)によってインプラント体は不安定化の増悪状態にあり臨床的にも明確な経過不良にいたったものと考えられた。

症例(OT-9)の診断名は inflammatory granulation of the right mandible after implantation で、問題点は早期からインプラント周囲炎を伴い、線維性、骨性いずれの被包(器質化)も認めず、安定化が得られていなかった。

症例(OT-10)の診断名は inflammatory granulation で、問題点は不活性材料周囲にインプラント術中に混入したと考えられる小骨片を散見する異栄養的組織の介在を発現していた。

症例(OT-11)の診断名は inflammatory granulation tissue including gingival epithelium of the left maxillar molar region after implantation (sub-periosteum type) で、問題点は慢性炎症性肉芽の増殖を伴い、骨膜下インプラント体は不安定な状態にあった。

症例(OT-12)の診断名は chronic inflammatory tissue with growing epithelium after implantation で、問題点はインプラント装着後の術後感染により初期固定が得られなかった症例であった。

症例(OT-13)の診断名は rejection of implants で、問題点は上顎洞底拳上部が不安定状態で上顎洞底部を穿孔挿入し、fixture周囲のgrafts(自家骨片)が恐らく線維性被包を生じて骨伝導や誘導を伴わず、口腔粘膜上皮の侵入を伴って不安定化し、rejectされたものと考えられる。

症例(OT-14)の診断名は inflammatory granulation with bone-like tissue formation で、問題点は炎症は軽度で慢性的であるが、異物反応を伴った不完全な線維性被包により不安定な状態にあった。

症例(OT-15)の診断名は modified healing wound after transplantation of the autobone grafts. infectious granuloma after IMZ implantation で、問題点は多数のIMZインプラントで一部上顎洞穿孔、上顎洞炎が疑われ、自家骨による上顎洞底拳上術後、再度IMZを応用した症例で、埋入後左右上顎67相当の洞底部から採取された骨を含む組織からは、インプラント周囲の慢性炎症性肉芽に細菌感染の合併が確認された。

症例(OT-16)の診断名は peri-implant gingivitis with hyperkeratosis and cicatrix after implantation で、問題点はインプラント周囲炎(細菌のコロニー)を伴う不完全な線維性被包の状態であった。

症例(OT-17)の診断名は organizing healing wound with down growth of covering epithelium after implantation、問題点は以下のものであった。一次手術時に埋入したチタンメッシュは不完全な線維性被包状態にあった。HBV(+)患者で、術者からの院内感染に要注意な症例であった。

症例(OT-18)の診断名は bone remodeling after implantation (sinus lift and IMZ)、問題点は二次手術までの約6ヶ月では骨芽細胞と破骨細胞の混在した活動が認められ、線維化と骨性被包が不完全で安定期ではなかった。

症例(OT-19)の診断名は partial bony encapsulation after implantation of the artificial bone chips で、問題点は人工歯根(IMZ Twin Plus type)のインプラントベットの一部に人工骨(Bio-oss、図2-aとc)を併用した例で、明確なインプラント

周囲炎(図2-b)は認めないが、人工的に処理した変性骨片は破骨細胞の活動(図2-d)を受けるが、骨細胞の侵入を伴わずに不完全な骨性被包と不十分な器質化状態(図2-aとc)にあった。

症例(OT-20)の診断名は non-organized bone tissue after implantation で、問題点は無歯顎に HA 顆粒を併用した IMZ インプラント施行例で、二次的感染は認めないが sinus lift (多量の inter pore HA200-granules) と implants (HA-coated IMZ) による炎症は軽微で、線維性被包は認めても IMZ の安定化は部分的に不十分であった。

症例(OT-21)の診断名は chronic inflammatory tissue after implantation で、問題点は5種類ほどの多様な非金属性移植体のスパーサーが挿入された症例で、線維性被包により局所修復の混乱と負担を伴い、安定化の期待できない状態であった。

症例(OT-22)の診断名は odontogenic maxillary sinusitis with bacteria infection caused by aberrant implant で、問題点は臨床診断(インプラント体の洞内迷入と起因性洞炎)を裏付けるもので、術後の長期間に著明な放線菌塊を伴うインプラント周囲炎と洞炎を伴っていた。

症例(OT-23)の診断名は healing wound with osteomyelitis and scar due to fracture of titanium mesh used for reconstructing frontal region of mandibula で、問題点は自家腸骨と人造骨(加工サンゴ:インターポア 200、図4-a-g)にチタン製メッシュ併用による複合的骨再建例であるが、移植腸骨は慢性骨髄炎を伴い多量の瘢痕組織を介在(図4-eとh)し、骨伝導状態が十分(図4-a-d)でなく、他の因子も加わってチタンメッシュと他の複合的に用いたインプラント体が破折したものと考えられた。

症例(OT-24)の診断名は bony encapsulation after implantation で、問題点は自家骨からの骨伝導による骨性被包と線維性被包化は比較的良好であったが、採取組織が撤去ピン周囲に限られ、部分的所見ではあるがインプラント周囲には慢性炎症が認められた。

症例(OT-25)の診断名は foreign body granuloma with scar after implantation で、問題点は HA 顆粒は線維性被包が主体で、骨性被包は不完全な状態であって、インプラント体埋入時の骨穿孔に伴って軟組織内に溢出した HA 顆粒とその周囲に対する炎症性反応と考えられた。

(2) Tumor と関連のあった症例(8例)の診断名と問題点

症例(WT-1)の診断名は inflammatory granulation tissue of the peripheral and bottom of implants で、問題点は歯源性良性腫瘍摘出(初診時、9歳)から15年経過し、この間に歯槽骨整形術、インプラント体埋入後、一部混合感染を伴って撤去し、二次手術が施行されていた。

症例(WT-2)の診断名は chronic inflammatory tissue with infectious granuloma and allergic reaction after implantation で、問題点は部分的に感染性膿原性肉芽(図6-a~h)や金属アレルギーを疑わせる著明な好酸球の浸潤部も認めた。

症例(WT-2')の診断名は modified epithelium with

moderately inflammatory granuloma including epithelial dysplasia and individual keratinization after implantation で、問題点は前回の感染(膿原性肉芽)状態も菌苔(図6-cとd)を併い改善されず、中等度の上皮異型性が認められたので、経過観察が必要と考えられた。

症例(WT-3)の診断名は healing wound (inflammatory granulation tissue) after tumor treatment and implantation で、問題点は以下のものである。右舌下口底癌(s.c.c.、T1N1M0)の3者併用術後の、再建にインプラントを応用した症例で、初発から約20年後に白血病転化を伴い他院で肺炎併発死亡した症例である。この間インプラント周囲からの二次感染(皮下膿瘍)を併発、インプラント体の撤去により開放創を伴っていた。

症例(WT-4)の診断名は inflammatory granulation tissue with abscess formation で、問題点は以下のものである。口底癌(s.c.c.、T2N1M0)を5年間をかけて広範に摘出後、口腔内はチタンプレートと右大胸筋皮弁再建術後の皮弁は類壊死から壊死状態(図7-a-k)であった。その後再度再建後に腸骨移植と人工歯根にアタッチメント併用で一時的に義歯装着により構音改善もみたが癌初発から約17年目に他院で呼吸不全で死亡にいたった症例であった。

症例(WT-5)の診断名は odontogenic maxillary sinusitis with bacterial infection caused by aberrant implant で、問題点は複雑で複数のインプラント材料を併用する歯槽歯肉部のインプラントベットとしては解剖的にも複雑な洞内の粘膜を介入する創傷の治癒過程に不安定要素が認められた。

症例(WT-6)の診断名は healing wound without tumor and with implants (hydroxyapatite) で、問題点は右上顎洞内癌(s.c.c.、T4N0M0)の3者併用療法後に、眼球摘出拡大上顎切除前層皮膚移植術後、部分撤去を行った複雑なインプラント応用例で、幸い癌の局所再発をみず、創部経過は良好であるが、骨性被包を伴う機能回復は期待できない状態であった。

症例(WT-7)の診断名は no evidence of tumor infiltration, modified healing wound with external and internal fistula surrounding metal implants of the mental after flap operation で、問題点は腺由来の悪性上皮性腫瘍摘出後の再建に使用した材料とそれらの周囲組織の部分生検例では線維性被包のみで、内科的 follow-up 状態で肺転移が疑われた症例であった。

症例(WT-8)の診断名は healing wound with diffuse inflammation of flap and abscess of bone marrow after reconstructive implantation for tumor operation で、問題点は進行癌患者の場合は全身的、局所的に防衛能力が低下により骨髄膿瘍を合併していて、器質化の困難な金属プレートによるインプラント術の応用は一考が必要と考えられた。

4. 生検の病態・病理による予後危険因子とその判定基準のプロトコル

生検による病態・病理の検索結果から得られた予後危険因子は以下のような5 items(~)が抽出された。

biopsy 1(以下、B1):インプラント周囲炎(非特異的反応)

表3 生検時の病理組織所見による予後危険因子とその程度の判定基準

生検の予後危険因子〔5 items〕とそのキーポイント	各予後危険因子の程度とスコア(0~3 で表示)				合計
B1. インプラント周囲炎(非特異的反応)	無し(0)	軽微(1)	慢性(2)	急性(3)	
B2. 重大な感染やアレルギーを疑う特異的反応の有無	無し(0)	軽微(1)	中等度(2)	強度(3)	
B3. インプラント周囲上皮関与の有無	無し(0)	軽微(1)	浅層(2)	深層(3)	
B4. 骨の吸収と破壊の有無	無し(0)	軽微(1)	中等度(2)	強度(3)	
B5. インプラントの不安定化の有無	無し(0)	軽度(1)	中等度(2)	強度(3)	

の有無と程度

biopsy 2(以下、B2): 重大な感染やアレルギーを疑う特異的反応の有無と程度

biopsy 3(以下、B3): インプラント周囲上皮の関与の有無と程度

biopsy 4(以下、B4): 骨の吸収と破壊の有無と程度

biopsy 5(以下、B5): インプラントの不安定化の有無と程度

ついで、それぞれを以下のような病理組織的な根拠による4段階(0~3)のスコアで判定することを提案した。

B1: インプラント周囲炎による危険度(スコア)の判定基準は以下のものである。

スコア(0): 滲出性反応を全く認めない安定状態。

スコア(1): わずかな炎症性細胞の出現を認める程度。

スコア(2): 慢性炎症性細胞(B細胞系リンパ球、形質細胞)の出現と線維芽細胞や骨芽細胞を主体とした活動による安定化への移行状態。

スコア(3): 亜急性や急性炎症性細胞(T細胞系リンパ球、好中球、M)の出現を主体とし、破骨細胞などの活動や急性・慢性の顎骨髄炎を併発した状態。

B2: 重大な感染や特異的アレルギー反応による危険度(スコア)の判定基準は以下のものである。

スコア(0): B1の一般的混合感染に対するリンパ球や好中球を全く認めない安定状態。

スコア(1): 軽度のアレルギー反応を疑う好酸球や好塩基球を認める。

スコア(2): 中等度のアレルギー反応や混合感染による日和見感染を認める。

スコア(3): 強度のアレルギー反応や特定の病原体の混合感染状態。

但し、特定の病原微生物やアレルゲンを断定できない場合もあるが、組織学的にHE染色でも球菌、桿菌、糸状菌などの不特定細菌の大集塊の存在の認識は可能で、さらに組織化学的染色により重大感染症としての真菌類(放線菌塊やカンジダ)の局在の確認が可能である。また、修復過程に反応性に出現するDCの一種で、上皮内に存在するLCの局在、T細胞やB細胞の鑑別を含めたリンパ球やM の活動の有無を免疫染色で確認できた。

B3: インプラント周囲上皮の関与による危険度(スコア)の判定基準は以下のものである。

スコア(0): インプラント周囲にポケット上皮の発現を認めないもの。

スコア(1): ポケット上皮の発現をわずかに認める早期の状態。

スコア(2): ポケット上皮の深行が浅層部に限局している場合。

スコア(3): ポケット上皮の深部への増殖傾向が強い場合。

但し、インプラント周囲上皮には歯槽・歯肉部を貫通植立している天然歯周囲の付着上皮のような特殊な構造と恒常性機能は期待できないが、インプラント体と周囲上皮の関係はこの付着上皮のエナメル質表面との結合バリアーが破壊されてポケット上皮と呼称された状態に類似しているといえる。

B4: 骨の吸収と破壊の程度による危険度(スコア)の判定基準は以下のものである。

スコア(0): 破骨細胞による吸収活動状態を認めない安定した状態。

スコア(1): 骨形成が優位で、わずかに吸収破壊を認める状態。

スコア(2): 破骨細胞の出現と比較して骨芽細胞ならびに類骨質や新生骨梁の形成の程度が優位にある場合。

スコア(3): 破骨細胞の出現と比較して骨芽細胞ならびに類骨質や新生骨梁の形成の程度が優位で無い場合。

B5: インプラント体の不安定状態による危険度(スコア)の判定基準は以下のものである。

スコア(0): 完全な骨性被包の得られた安定状態。

スコア(1): 不完全な骨性被包による軽度な不安定状態。

スコア(2): 線維性被包のみによる中等度な不安定状態。

スコア(3): 線維性被包も認められない強度な不安定状態。

但し、インプラント体の安定化の程度はインプラント術中の下部構造の外科的侵襲に始まり、上部構造の補綴的修復の過程における創傷治癒の程度が線維性被包でなく完全な骨性被包によって期待できる。

生検時の病理組織所見による判定基準としての予後危険因子とその程度をスコア化した判定基準をまとめると表3

に示すようである。

以上のようにここに提示するインプラント(術)の予後判定システムのプロトコルを要約すると以下のようである。それは、まず、各症例について臨床的既往における最重要危険因子である腫瘍との関連の有無によって2大別し、ついで、生検所見による予後の危険度のスコアを算定し、総合的に判定するものである。

考察

歯は正常な構音構成や審美的な面からも必要であるが、もっとも重要な機能は咀嚼である。それらの機能を発揮するには、歯は硬く強靱で、かつ歯根膜靱帯を介在して顎骨と強固な結合が保たれていなければならない。インプラント術の第一の目的も喪失歯を補い、加齢的变化に調和した歯の正常な機能を回復することにある。そのためにインプラント術を応用するための、人工歯根の安定化への必須条件としては、加齢的变化と調和した状態という条件付きで、Ten Cate⁵⁾ や片桐⁷⁾ のいう天然歯の生理的機能に限りなく近づけることが必要となる。すなわち、歯とその周囲組織との組織的關係については、歯・歯肉境ならびに歯周組織の機能で維持されている歯と歯の支持組織(装置)による歯周靱帯を介した結合が不可欠なのである。

近年、再生医療の研究による理論的可能性から、口腔領域でも歯周組織を含む歯の再生についての研究が行われている。しかし、今日欠損歯の補填には補綴物や人工歯根などのインプラント体が用いられているのが現状である。

歯科医療における選択肢の1つとなっているインプラント術の目的と臨床的な成功はいかに長期間hostが違和感なく咀嚼機能を発揮できるかにあるが、臨床の現状ではさまざまな要因によりインプラント周囲炎が惹起され、やむをえず除去にいたる症例に遭遇することがある。

インプラントの成功の評価基準についてはさまざまな報告があるが、1978年のハーバード会議の勧告によると「歯科用インプラントの成功は全症例の75%が5年間機能的に有用なものであること」を提唱している。そのインプラントの成功の基準は患者側の主観的基準と術者側の客観的基準があげられている¹³⁾。インプラント術の成功の基準の報告はX線学的所見を含む臨床的経過に則った臨床的報告¹⁴⁻²⁰⁾が主であって、組織所見を含めた基礎医学的成功基準の報告は少なく、それも涉猟しえた限りでは撤去されたインプラント体表面構造の形態的变化の検索が主であった²¹⁾。このようにインプラント術の臨床応用の評価に関する報告は局所的因子に注目した評価が多く、全身的既往歴を取り上げている論文でも癌治療の既往や即時再建ならびに異時的再建後の予後評価に関する報告や研究は著しく少ない。

当教室では日常の病理診断業務でインプラント体周囲炎、良・悪性腫瘍残留留置時のインプラント周囲組織の状態、インプラント体の部分的破折や単独脱落症例の周囲組織などの病態・病理診断を目的に生検依頼を受けることがある。今回はretrospectiveにそれらの病理組織学的所見の分析的検索を基に、インプラント術の予後判定基準を提

示し、今後の臨床におけるインプラント施術例の予後判定に活用することを目的としたシステムを提案した。

1. 予後判定システムに有効な染色方法の選択について

病理組織診断に用いられる染色は多々あるが、一般染色としてのHE染色の他に結合織、多糖類、脂肪、組織内病原体のための組織学的ならびに組織化学的染色方法がある。また、これら一般染色の他に細胞を同定するために開発された免疫染色方法についても、今日の技術的進歩改善によって年々抗体の種類は増加している。今回の検索目的では局所防御反応に関与する細胞の形態的鑑別を含む組織的变化についてはHE染色を、インプラント体周囲の線維形成の程度の確認にはAzan染色を、多糖類の検出にはPAS反応(必要によってはジアスターゼ消化PAS反応の併用)を、組織内病原体のうち一般細菌の検出にはGram染色を、真菌類の鑑別にはGrocott染色とPAS反応を、組織内血液細胞の鑑別にはMG染色を行い、その他に特定細胞の局在の確認にはそれぞれの抗体に対する免疫染色を行った。その際、上皮細胞の確認にはサイトケラチン(AE1/AE3)を、出現炎症性細胞のうちリンパ球の鑑別にはT細胞(CD45RO)とB細胞(CD20/cy)を、そしてM¹(CD68)の他に創傷の修復過程に反応性に出現し、上皮内免疫担当細胞でもあるDCとその関連細胞として、上皮内に存在するLCの確認にはS-100タンパクを選択した。また、膠原線維の染色にはマッソン・トリクローム染色がAzan染色より短時間で染まり、繊細な染め上がり期待できるため広く使用されている。しかし、数ある結合織の染め出しを目的とした染色方法の中からAzan染色を選択した理由はAzan染色の方が染色効果のコントラストが良好であり、経費がマッソン・トリクローム染色の1/2程度で済むからである。

以上のような染色方法を選択した理由はインプラント体周囲の一般的形態变化の検索の他に、インプラント体の線維性被包や骨性被包の状態の確認、インプラント周囲炎に関与している重大な感染性病原体の形態の確認や炎症反応に関与している細胞の確認ならびに免疫染色での上皮細胞の関与の客観的確認や浸潤免疫担当細胞の同定と活動性の確認のためであった。これらの染色結果によるとAzan染色は膠原線維の増生や線維性被包の確認や結合織の器質化に伴う成熟の度合いの確認に有効であり、併せて幼若肉芽中の上皮の確認にも有効であった(図7-a)。一方、インプラント周囲炎の増悪に関与し、インプラント体の不安定化の誘因と考えられる細菌や真菌の感染増殖の確認にはPAS反応、Grocott染色やGram染色が有効(図1と図7-d~g)であったが、染色結果と染色経費等を考えると3方法のうち、PAS反応が最も有効と考えられ、Grocott染色とGram染色はスクリーニングのためのルーチンワークからは除外し、必要によって採用して十分と考えた。また、出現血液細胞もその形態的特徴から、HE染色やPAS反応でも十分確認できるため、MG染色ははずしてもよいと考えた。よって、第1段階で選択した染色方法よりもさらに厳選でき、1件当たりの染色費用は1,260円と経済的に圧縮可能となった。

生体は何らかの抗原にさらされると、それら刺激から免れるために免疫応答が起こる。インプラント体も生体にとっては異物であり局所的に免疫的拒絶反応が起こり、その不安定化の誘因の一つとなりうる。生体の免疫応答を惹起させる抗原提示細胞にはM₁やDCが挙げられている。抗原提示細胞であるDCはその出現部位によって名称が異なり、口腔領域の粘膜上皮ならびに粘膜下固有層に出現するDCはLCと呼ばれている。インプラント体の不安定化への免疫応答の関与の有無を知るためにM₁やLCの同定を免疫染色で行った。M₁の同定はCD68抗体で確認し、LCの確認にはS-100タンパク抗体を用いた。DCの由来についてはstem cellから分化して以後の経路によってミエロイド系とリンパ系に分けられていて²²⁾、LCについては骨髄系細胞という報告²³⁾と、リンパ球由来という報告^{22,24)}があり確定されていない。一般に抗原提示細胞は抗原刺激を受け活性化すると細胞突起をのぼすことが知られている。今回の検索に用いたCD68やS-100タンパクの出現をみると抗原提示細胞の機能を発揮していると考えられる細胞突起をのぼしたCD68陽性のM₁やS-100タンパク陽性のLCが認められた症例もあり、何らかの抗原に対する生体防御反応が起こっているものと考えられた。したがって、LCやM₁の局在を知ることは局所における生体防御機構の準備状態を知る上に有効と考えられた。

粘膜上皮や歯原性上皮(マラッセの遺残上皮)などの上皮成分に限らず、扁平上皮への化生性上皮、異型上皮や悪性腫瘍の上皮成分などの病的な上皮成分も本来、上皮下の結合織の支持を得ながら、生体内では体の内側の成分(上皮下)と外界とを分離する機能を有している。そして最終的には上皮成分は外界に向かって脱落してゆく運命にあり、上皮がインプラント体と骨との間に介在している場合にはインプラント体が不安定状態にあることを証明するfactorとなる。この上皮細胞の客観的認識にはサイトケラチン(AE1/AE3)の免疫染色を行った。上皮細胞に分布する中間径フィラメントであるサイトケラチンは酸性サブファミリーと塩基性サブファミリーに大分され、分子量の違いで約20種ほど知られている。今回使用した抗体は酸性と塩基性のサブファミリーのクローンを混合したもので、上皮系細胞の確認に広く使用されているものである。

炎症の急性期には好中球、好酸球、好塩基球などの多核白血球の出現を認め、リンパ球は急性炎症の後期から出現する。また、多核白血球は抗原非特異的に反応するのに対し、リンパ球は抗原に対して特異的に反応する細胞である。これらの出現細胞の分布を検索することは炎症の状態がおおよそどの時期にあるのかを知ることが可能となる。リンパ球はその細胞表面マーカーにより分類されていて、本研究に用いた抗体はT細胞とB細胞の鑑別に広く用いられているCD45ROとCD20/cyであった。リンパ球は抗原刺激があるとB細胞の出現に先駆けてT細胞が出現し、T細胞は前述の抗原提示細胞であるLCと密接に連動している。その発現状態を確認することは炎症の時期の推定にも繋がるが、今回はそこまで検討していない。

2. インプラント術後の臨床的評価について

前田²⁵⁾によると1978年のハーバード会議により口腔インプラント学に対する一定の評価基準が明示されて、Brånemark²⁶⁾によりチタン金属と骨との直接的結合の可能性が示唆される以前はいかに確実にosseointegration・骨性結合(統合)を獲得するかがさまざまに論じられ、長期間の治療期間が必須とされていた。その後、インプラントは部分的欠損例に応用されるようになり、少しずつプロトコルに改変がなされ、現在では早期負荷あるいは即時負荷も可能と解釈されるようになってきて、インプラント補綴は長期的にも安定した方法であることが明らかにされてきている。しかし、その成功率、生存率が100%に近い値を示すといえども、不幸にして、フィクスチャーの撤去や脱落にいたる症例がなぜ、わずかながらも発生するのかを分析し、そのような因子がどのようにして予後不良を招くかのリスクファクターを知り、それに対して事前に対応できればインプラント補綴はさらに安全確実な選択肢となると述べている。また、生物学的なファクターにはインプラント周囲の炎症とそれに続発する骨吸収を引き起こす原因となる細菌叢が代表的なものであるとも述べている。De Smet E²⁶⁾は天然歯とインプラントと比較した場合、かえって天然歯の方が複雑な条件を伴い、支持骨のレベルを維持することが困難な場合も多いと述べている。

咀嚼機能に関与している天然歯の生理的機能は確かにDe Smet E²⁶⁾のいうように人工歯根と顎骨ならびに歯周組織との関係よりも複雑である。それゆえにそれぞれの部分が口腔環境の中で循環系(血液、リンパ)の支援を受けホメオスタティックにcatabolismとanabolismによるバランスを維持しながら加齢的变化を伴ってその機能を減退し、この間に次第に歯の欠損や顎の退縮を伴ってゆくわけである。一方、人工歯根は単純な形態を成し、生体との関係条件も単純であるが、host側にとっては異物であって先のcatabolismとanabolismのバランスは期待できない弱点がある。

宮本²⁷⁾は舌下腺部腺様嚢胞癌(腫瘍切除から3か月後にインプラント応用)、口底部扁平上皮癌(腫瘍切除後4ヶ月後のインプラント応用)、口底部扁平上皮癌(腫瘍切除後1年1ヶ月後のインプラント応用)の症例についてアバットメント周囲の炎症の状態を確認し、天然歯周囲の歯肉とアバットメント周囲粘膜には、組織学的に多くの類似点があるが、血管の分布およびコラーゲン線維の走行と付着には相違があることを報告し、天然歯の骨縁上結合組織に相当するアバットメント周囲結合組織は血管の分布が少なく、癒痕組織様を呈するため、外的刺激に対して防御能が低いことを示唆している。チタンなどのアバットメント表面にはセメント質が存在しないため、アバットメント周囲粘膜の結合組織内のコラーゲン線維はその表面に平行に走行し、アバットメント周囲に間欠的に間隙を生じ、そのポンプ効果によってプラークを吸いこみ、細菌感染を招き、インプラント周囲炎を惹起しやすいことを記述している。すなわち、先述したように臨床応用に際して、顎・歯周組織と天然植立歯と人工歯根との関係に大きな相違点があることを

肝に銘じておかなければいけない。このことは片桐^{7,11,12)}も臨床例の他に実験的にも確認し報告している。

3. インプラント術の予後判定システムのプロトコルの特徴について

ここに提案した予後判定システムは、まず臨床担当医が記載したカルテの内容 (clinical factor) から 年齢、性別、部位、インプラントシステム (素材)、埋入期間、撤去の有無、生検理由の既往歴の 7 items を抽出し参考とした。これとは別にまず、インプラント術後の経過中に何らかの理由で生検依頼があった症例について、片桐¹²⁾の提案による臨床的最重要な予後危険因子として「既往歴に腫瘍があるか無いか」で 2 大別した。ついで、それらの貴重な病態・病理所見の検索結果から 5 items の risk factor を抽出し、それぞれの程度を 4 段階 (0 ~ 3) のスコアで評価判定するものである。その際の予後判定基準として生体におけるインプラント体の臨床的な安定状態は host 側の骨内 (人工的骨窩) に挿入されたインプラント体と骨面との界面に骨結合が獲得されることにより長期間咀嚼圧に適応するという生体側のシステムの視点から理論的には 不完全な線維性被包、完全な線維性被包、不完全な骨性被包、完全な骨性被包の 4 状態に分類することができる。インプラント術後のインプラント体の理想的な安定状態は Brånemark³⁾の提唱した osseointegration、すなわち、インプラント体と骨との間に線維性結合織を介在せずに完全な骨性結合による骨性被包状態として広く認められている。

臼井と片桐²⁸⁾によると、インプラント術において人工歯根とは別に骨などの欠損部に補助的に補填材を併用する場合、移植体の host 内での生物学的運命は autograft を除いて、heterograft や xenograft はもちろんのこと allograft でも片桐²⁹⁾の考案した DCFP 処理 (ホルマリン固定後の脱灰・脱脂・凍結・乾燥) など、何らかの免疫寛容を与えない限り線維性被包や骨伝導による骨性被包、さらには理想的条件である局所的骨誘導能による骨化を伴う器質化を期待することはできないものと考えられる。

臨床に応用される各種インプラント体は自家骨以外は生体内で合成されない人造合成物や人工的加工物で、生体にとってはいずれも異物の対象となる。そのインプラント体が臨床的に安定化に関与する host 側の生体の基本的なシステムは病理組織学的に被包によることは片桐^{8,29)}、臼井と片桐²⁸⁾ならびに木村と片桐⁹⁾が行った実験成績からも明らかである。この被包は線維性被包と骨性被包に大別され、それぞれが不完全と完全に細分される。咬合機能の回復を目的とした場合の臨床的に理想的な安定状態として、多くの支持を得ている osseointegration は後者の骨性被包によるもので、かつそれには完全またはそれに限りなく近い骨性被包であることが必要である。

なお、この総合的判定システムでは組織の採取部位の関係などで生検所見では明確な情報が得られない場合には臨床的な骨破壊の範囲と程度については X 線像による臨床的画像情報が有効かつ不可欠であった。

4. 予後不良となったインプラントの病態・病理的問題点

歯科では口腔外科医は別として一般にインプラントを扱う者は臨床的 risk factor について、代謝性障害による悪影響で宿主が悪液質を伴い次第に死にいたる状態 (担癌状態) にある患者や臨床既往に癌治療歴 (特に 5 年生存以下の状態) のある有病者についての認識は必ずしも高いとはいえない。宮坂¹⁴⁾はインプラントの不安定状態の因子として年齢、性別、本数などの他に全身的既往歴や生活習慣 (喫煙の有無) との関係も調べているが、それらは循環器疾患、代謝性疾患、消化器疾患等であって、かつインプラント患者の全身疾患の有病率は 11.5% で総症患者数の 49.5% は循環器疾患であったと述べているが、腫瘍の既往の有無についての記載は無い。しかるに本研究では臨床的 risk factor として癌治療の有無を重視したわけである。

一方、柴崎³⁰⁾は担癌宿主から分離された免疫抑制酸性蛋白 (Immunosuppressive Acid Protein: IAP) やムコ蛋白の一種である Acid Soluble Glycoproteins (ASP) などは疾患特異性はないが、広義の腫瘍マーカーとして臨床的なスクリーニング検査に用いられるようになってきていることと、自験例の消化器癌と頭頸部癌では IAP と ASP は担癌状態で有意に高いことから腫瘍の存在診断に有用で IAP と ASP は腫瘍の再発時に有意に上昇し、腫瘍再発の診断に有用であることを記述している。

インプラントの応用では術後予期せぬ偶発症や経過不良に遭遇することが報告されている。本田¹⁶⁾はインプラント経過不良とインプラント治療による偶発症例の 52 症例の性別、年齢別、インプラント埋入から症状発現までの期間およびインプラント埋入から除去までの期間、症状発現から除去までの期間、インプラントの形式、インプラントの種類、全身既往歴、処置法、来院までの経過の 8 項目についての臨床的検討を行っている。そのうち、経過不良例では何らかの疾患を有する患者が過半数を占めていたが、全身既往歴には循環器系疾患 (23.1%)、肝疾患 (9.6%)、アレルギー疾患 (5.8%)、その他の疾患 (11.5%) が挙げられ、何らかの全身疾患を有しているものが 55.8% を占めていたが、癌治療の既往歴の有無は明記されておらず、その他の疾患に含まれていたことも記述されていなかった。本田¹⁶⁾によると除去数では、全体の 72.0% がブレード型インプラントを占め、骨結合獲得を目的とした歯根型インプラントの使用が普及してきていることからブレード型インプラントは減少し、植田¹⁵⁾によるとインプラントの生存率は 10 年経過後でも 90% を越えるという報告が次第に多くなってきた。

片桐⁷⁾のいう天然歯の植立状態・natural standing tooth と人工歯根 (インプラント体)・artificial root tooth (implants) との組織構造的関係を比較すると以下のような特徴が挙げられる。インプラント周囲上皮には歯槽・歯肉部を貫通植立している天然歯周囲の付着上皮の様な特殊な構造と恒常性機能は期待できないが、この上皮はエナメル質表面との結合バリアーが破壊されポケット上皮と呼称された状態に類似しているといえる。したがって、深部へのポケット上皮の

増殖が強い場合はインプラントの不安定化のリスクが高いと判断した。

生体にとってはいかなるインプラント体も腐骨など、感染などにより変性壊死に陥った組織を除いて自己の生体内で合成されたもの以外の物体はいずれも異物対象となる。特に活性型認識を受けて異物反応の過程で、リンパ球やMの作用で吸収分解され、rejectされる。また、非活性型のもでも機械的ストレスを受け、host側の組織から肉芽を伴って安定化を得られずゆるやかにrejectされることが知られている。しかし、インプラント体を被覆上皮（皮膚や粘膜）下に完全に埋入する完全埋入型は術後感染を受けない限り生体での異物処理機構により線維性や骨性被包によって一定の安定化が得られる。

予後、特にインプラントの失敗を決断し、撤去後、再度インプラントの応用が可能か不可能かを判断し、可能ならばいつの時点でどのような方法で、行うべきかなどを決定する基準は臨床上あらかじめ用意されることが必要であるといえる。インプラント補綴が安全確実な選択肢であるという、期待に応えるためにもインプラント術の臨床応用にあたって、十分なリスクファクターの分析をしておく必要がある。このことに本研究の知見を参考にいただければ幸甚である。

今回提案したインプラント術後の予後判定システムの有効性については今後症例を加えて最重要risk factorならびに他の臨床的因子(7 items)の分析と各生検によるrisk factor (5 items)とfactorの相関関係について統計的処理により更に客観的評価を加え報告する予定である。

結論

本研究はこれらの病理組織診断で得られた貴重な情報を歯科医療でのインプラント術の質的向上にfeedbackすることを目的に、自験例について臨床的因子の分析ならびに生検の染色効果と経済性から厳選した染色（反応）方法を用いて、生検によるrisk factorを病態・病理学的視点から分析検討し、臨床的に有用と考えられる予後判定システムを提案した。そのプロトコルと特徴は以下のようなものである。

1. まず、臨床的な high-risk factor として片桐¹²⁾が提案した臨床の既往歴における腫瘍の有無を基本に関連の無かった症例(OT-)と関連のあった症例(WT-)に大別する。担当医の記載したカルテ内容から clinical factor として 年齢、性別、部位、インプラントシステム(素材)、埋入期間、撤去の有無、生検理由の既往歴の7 itemsを抽出して参考にした。

2. 次に、ここに提案するシステムの最重要な特徴は生検所見(病理組織診断名と病態・病理学的問題点)の検索結果から、抽出された以下に示す5 items(B1~B5)からなるrisk factorで、それらの程度をそれぞれ4段階(0~3)のスコアで判定する方法であった。なお、それぞれのrisk factorの病態・病理学的診断のスコアによる根拠には以下のような染色効

果が有効であった。

B1：インプラント周囲炎(非特異的反応)の有無と程度の判定(HE、Azan、PASが有効)

B2：重大な感染やアレルギーを疑う特異的反応の有無と程度の判定(特に真菌や一般細菌にはPASやGrocottが有効)

B3：インプラント周囲上皮関与の有無と程度の判定(HEで不明確な場合はAE1/AE3が有効)

B4：骨の吸収・破壊の有無と程度の判定(HEとAzanの他にCD68が有効)

B5：インプラントの骨性被包が得られず不安定化の有無と程度の判定(HE、AzanとS-100が有効で、但し、Brånemarkら(1977)のいう臨床的な安定状態は骨性被包の存在と程度によって判断)

3. 生検検索に有効な染色方法は染色効果の他に、経済性を考慮して一般的組織変化にはHE染色、Azan染色、PAS反応を、特定細胞の局在の確認のためには抗原に対する免疫染色にはサイトケラチン(AE1/AE3)、T細胞(CD45RO)、B細胞(CD20/cy)、マクロファージ(CD68)、ランゲルハンス細胞(S-100タンパク)を選択し、1件当たりの消費費は約1,260円程度に圧縮できた。

謝辞

本研究を遂行するにあたりご協力下さった口腔外科学講座の症例担当医の先生をはじめとして、病理学講座の試料作製に協力下さった方々にお礼申し上げます。

参考文献

1. Brånemark P.I., Hansson B.O., Adell R., Breine U., Lindstrom J., Hallen O. and Ohman A.: Osseointegrated implants in the treatment of the edentulous jaw. Experience from a 10-year period. Scand J Plast Reconstr Surg Suppl 16:1-132, 1977
2. Brånemark P.I., Zarb G.A. and Albrektsson T.: Tissue-Integrated Prostheses-Osseointegration in Clinical Dentistry :pp 1-350, Quintessence Publishing Co.Inc., Chicago, 1985
3. Brånemark P.I., Adell R., Breine U., Hansson B.O., Lindstrom J. and Ohlsson A.: Intra-osseous anchorage of dental prostheses., I.Experimental studies. Scand J Plast Reconstr Surg 3 (2): 81-100, 1969
4. Weiss C.M.: A comparative analysis of fibro-osteal and osteal integration and other variables that affect long term bone maintenance around dental implants. J Oral Implantol 13: 467-487, 1987
5. Ten Cate A.R.: Structure of the Oral Tissues ;Oral Histology-Development, Structure, and Function, 1st Ed.: pp 46-59, Mosby Co., St. Louis, 1980
6. 日本口腔インプラント学会用語委員会：口腔インプラント用語集（日本口腔インプラント学会編），第1版：pp 95-97，日本口腔インプラント学会，東京，2003
7. 片桐正隆：インプラントとは - インプラントの歴史と

- その組織反応 - . 歯学 77(特集号): 1152-1161, 1989
8. 片桐正隆: インプラントの歴史的ならびに病理組織学的研究. PFA Journal 19: 63-77, 1984
 9. 木村 裕, 片桐正隆: インプラント材料に対する組織反応の病理組織学的研究. 歯学 73(2): 262-297, 1985
 10. Hancox N.M.: Bone Induction by Living Implants; Biology of Bone, 1st Ed. :pp 161-176, Cambridge University Press, London, 1972
 11. 片桐正隆: インプラントと骨 - 生物性移植体の骨伝導能と骨誘導能 - . 日本歯科大学校友会・歯学会会報 14(3): 10-13, 1989
 12. 片桐正隆, 久場兼一郎, 久場兼裕, 金子恭士, 又賀 泉, 廣安一彦, 山口 晃: 各種インプラント術の予後について - 臨床応用33症例の術後生検による病態病理との関係 - . 日口腔インプラント誌 16(1):160-161, 2003
 13. 小木曾文内, 小森規雄: 口腔インプラントの成功基準と治療成績; 口腔インプラントの臨床 (国際口腔インプラント会議編), 第1版: pp 184-197, 医学情報社, 東京, 1998
 14. 宮坂 伸, 大里重雄, 後藤一輔, 大滝祐吉, 矢島章秀, 植木章夫, 古本啓一, 佐藤甫幸: 5,092本のインプラント臨床成績; 全身のおよび局所的因子に関する不安定インプラントの出現. 日口腔インプラント誌14(2): 258-278, 2001
 15. 植田章夫, 大里重雄, 古本啓一, 黒山 巖, 星野清興, 後藤一輔, 相浦洲吉, 佐藤甫幸, 根岸邦雄: 5,092本のインプラント臨床成績. 日口腔インプラント誌 13(4): 685-707, 2000
 16. 本田雅彦, 寺門正昭, 坂口 豊, 上原浩之, 上原 任, 瀧川富之, 関和忠信, 佐藤 廣: インプラント経過不良症例に関する臨床的検討. 日口腔インプラント誌 15(4): 451-455, 2002
 17. 大音孝一, 荒木久生, 毛内伸威, 元村洋一, 松田 哲, 宮田 隆: 過去10年間におけるIMZ®インプラントの生存率. 日口腔インプラント誌 13(4): 642-649, 2000
 18. 河野生司, 林 康博, 永田省蔵, 鳥巢猶喜, 栃原秀紀, 松田光正, 牛島 隆: インプラントの生存率を追う - 多施設におけるITIインプラント1,268本の臨床統計 - . 歯界展望 99(5):1077-1083, 2002
 19. 黒山 巖, 大里重雄, 大塚 隆, 久保田良一, 奥寺元, 岡田通夫, 西條且津, 小川享宏, 植田章夫, 古本啓一, 佐藤甫幸: 5,092本のインプラント臨床成績; 全身的既往歴, 生活習慣および口腔内所見と臨床成績との関係. 日口腔インプラント誌 14(2): 218-236, 2001
 20. 笹谷和伸, 大里重雄, 佐藤博俊, 浅賀 寛, 深井眞樹, 相浦洲吉, 佐藤甫幸, 植田章夫, 古本啓一: 5,092本のインプラント臨床成績; 摘出インプラントの特徴および顎骨と局所的因子との関連性. 日口腔インプラント誌 14(3): 470-491, 2001
 21. 奥森直人, 吉成正雄, 小田 豊: 予後不良により撤去されたハイドロキシアパタイトコーティング・インプラントの表面分析. 歯科学報 100(8): 737-753, 2000
 22. 河本 宏, 桂 義元: 樹状細胞サブセットの分化と起源. 細胞工学 19(9): 1289-1294, 2000
 23. 稲葉カヨ: 樹状細胞の基礎; 樹状細胞 - 基礎から臨床へ (稲葉カヨ, 瀧川雅浩編), 第1版: pp 1-8, 南江堂, 東京, 2000
 24. Anjuere F., Martinez H.G., Martin P. and Ardavin C.: Langerhans cells acquire a CD8+ dendritic cell phenotype on maturation by CD40 ligation. J Leukoc Biol 67(2): 206-209, 2000
 25. 前田芳信: インプラント長期予後のリスクファクター. Quintessence DENTAL Implantology 9(2): 190-199, 2002
 26. De Smet E., van Steenberghe D., Quirynen M. and Naert I.: The influence of plaque and/or excessive loading on marginal soft and hard tissue reactions around Brånemark implants; A review of literature and experience. Int J Periodontics Restorative Dent 21(4): 381-393, 2001
 27. 宮本洋二, 藤澤健司, 武知正晃, 中野孝三郎, 長山勝, 鈴木 温, 池田隆志, 板東永一, 日野出大輔: 口腔癌切除後の外科的再建部へオッセオインテグレートッドインプラントを応用した3例. 日口腔インプラント誌 11(2): 247-255, 1998
 28. 臼井和彦, 片桐正隆, 北野芳枝: DCFF処理した天然コラーゲン線維からなる縫合糸の臨床的ならびに病理組織学的研究. 歯学 76(6): 1207-1245, 1989
 29. 片桐正隆: 骨形成とインプラント, コラーゲン産生誘導と生体反応; 口腔インプラント学 上巻 (川原春幸監修), 第1版: pp 62-74, 医歯薬出版, 東京, 1991
 30. 柴崎浩一, 曾我憲二, 豊島宗厚, 相川啓子, 鶴谷 孝, 伊藤朋子, 高橋幸江, 土持 眞, 又賀 泉, 土川幸三, 加藤譲治, 北野芳枝, 片桐正隆: 悪性腫瘍患者における血中免疫抑制酸性蛋白(IAP)ならびに Acid Soluble Glycoproteins (ASP) の臨床評価. 歯学 77(2):701-711, 1989