

辺縁骨維持についての検討

独立した学術マルチワーキンググループが骨維持について科学的調査を開始

Prof. Daniel van Steenberghe

近年、数千万人の患者が口腔内インプラント治療を受けているが、これらのインプラントの長期的予後が公衆衛生上の関心を集めている。インプラントの残存率を高め、長期的に補綴物を維持するためには、インプラント辺縁骨の維持が治療における重要な要素であり、入念な科学的追跡調査を行うべき対象である。進行性の骨吸収は、固定強度の不足、著しい感染、さらには最終的にインプラントのロストにつながることもある。

ノーベルバイオケアは科学文献や臨床文献をもとに、この辺縁骨維持について取り組むため、国際的な専門家によるワーキンググループの編成を提案し、私にそのグループのモデレーターを務めることを依頼した。そして、同分野の現状知識を綿密にレビューし将来にむけて施策を提案することを目的に、「Treatment options for the maintenance of marginal bone around endosseous oral implants (口腔インプラント周囲辺縁骨維持のための治療オプション) ワーキンググループ」が発足したのである。

私は、過去の論文内容や引用歴に基づきメンバーを選出し、ワーキンググループへの参加を要請した。その際には、最終的に科学的かつ臨床学的提言を行う上で、広範囲の分野における権威者であり、かつ辺縁骨維持の研究に直接関与していることが重要視された。結果、8人の中立的な科学者や臨床学者がワーキンググループに参加し、多大な貢献をしている。メンバーは Marco Esposito (英国)、Björn Klinge (スウェーデン)、Joerg Meyle (デンマーク)、Andrea Mombelli (チェコ)、Eric Rompen (ベルギー)、Tom Van Dyke (米国)、Hom-Lay Wang (米国)、Arie-Jan van Winkelhoff (オランダ) である。彼らは、それぞれ独立した立場、かつ無償で参加し、昨年、数ヶ月をかけて辺縁骨に関する文献を各自の専門分野の見地からレビューした。対象分野には方法論、口腔/顎顔面外科学、歯周病学、免疫学、生体材料学、口腔生理病理学、口腔リハビリテーション学、微生物学が含まれている。

9月、レビュー文献検討後、ストックホルムの Karolinska Institut (カロリンスカ研究所) にて、2日間の会議にメンバーを招集した。Karolinska Institut はノーベル賞審査会が名誉あるノーベル生理学賞と医学賞の受賞者選考を行う会場として知られる。この会議では、Björn Klinge が議長を務めた。

ワーキンググループ発足当時より、ノーベルバイオケアはメンバーの旅費サポートにおいて後援したがディスカッションへの介入や見返りの要望はなかった。同社は2012年6月ウィーンで開催された Europerio 7 の会期中、グループの公開フォーラムを開催した。上記2回の会議の間には、「European Journal of Oral Implantology (2012,1 supplement :1-106)」で、レビュー文献の改訂版、合意書、臨床ガイドラインの全容が公表された。

辺縁骨吸収の主な原因

我々グループは辺縁骨吸収の潜在的な一連の原因を特定した。それらは2種類に分類され、1種類はインプラント埋入直後に影響を及ぼすもの、もう1種類はその後に生じるものである。

インプラント埋入直後の辺縁骨の吸収の原因の中で手術時の外傷(辺縁骨の過度の加熱または無理な圧縮によるもの)については数々の文献で述べられている。Per-Ingvar Brånemark がオッセオインテグレーションに関する彼の初期の研究を通じて発見したように、これらの意図せぬ外傷を防止するためには骨を生きた組織として扱うことが極めて重要である。

吸収のその他の原因については、文献数は少ないながらも科学文献があるのは確かである。3つの例を挙げるとするならば、まず、骨量が極めて限られた顎骨にインプラントを埋入するとしばしば裂開を生じ、それによって周囲の骨の吸収が生じる。また、歯肉縁下部においてセメントなどの残留物がある場合、一般に著しい骨の吸収が生じることが不本意ながら報告されている。さらに、インプラントを深く埋入しすぎた場合も辺縁骨の吸収を誘発することもある。

補綴物の装着後数週間から数ヶ月経過後の、治療の後期における咬合の過負荷も辺縁骨の吸収につながる潜在的な原因の1つとして認められている。これらの状況においては骨を安定させるために咬合調整やその他の生体力学的調整が必要となる。

近年においては審美性、ひいては美容目的を追求する傾向があり、そのためにアバットメントが繰り返し着脱されることもある。このように結合組織の封鎖が何度も侵害されると骨が吸収する可能性もある。

不十分な生物学的幅径にも同様のことが言える。インプラント表面に細菌がコロニーを形成してバイオフィームを作ることは周辺組織の慢性的炎症、さらに骨吸収と関連付けられる。このような状況には、日ごろから適切な口腔衛生指導を行い対応することが適切である。インプラント/アバットメント表面で起こった腐食については文献がほとんどないが、これも骨の吸収の原因と疑われる。

対応策

これらすべての病理学的要素は全身的または局所的な罹患状態によって助長されるため、予防手段としてワーキンググループは口腔咽頭内全体の衛生を含めた包括的学術治療プランを提案している。術前に喫煙および/またはその他悪習慣への対処をしなければならない。

辺縁骨を長期的に維持するために、歯周炎を起こしやすい患者においては特に、口腔衛生管理が重要である。

現在よりも粗いラフサーフェイス加工が施されたインプラント表面がインプラント周囲炎の罹患率を増大する可能性があるが、その他のインプラントの表面加工の各種がどのように辺縁骨の吸収と関連付けられるのかを特定するデータは十分でない。犬におけるインプラント周囲炎を実験的に調査した研究があるが、サンプル数が小さく、有効な結論を導くことはできていないと考えるべきである。

方法論的課題

インプラント周囲炎の罹患率は、進行性の辺縁骨の吸収をいつ病変とみなすべきかを定義するカットオフ値によって異なる。例えば、パラメータを3mmではなく2mmと定義すると、統計的結果が劇的に変化する。

現在流通するインプラントシステムにおいて、インプラント周囲炎の罹患率は患者レベルで5~20%であるが、個々のインプラントレベルでは10年後でも5%未満である。注意すべきは喫煙がインプラント周囲炎の発生率に大きな影響を与えることが認められている点である。最近のある研究では、過去に歯周病を患った喫煙者でインプラント周囲炎が発生する患者数の割合は50%を超えるが、非喫煙者では3%未満であった。また、過去に歯周病を患ったことがなく喫煙もしない患者においてはインプラント周囲炎の診断はなく、治療後の経過も良好であった。

共通ベースライン値の選択

現在辺縁骨の吸収に関する研究では様々なベースライン値が使用されており、不可能とはいかないまでも、比較を困難としている。使用するベースライン値の選択は大きな方法論的課題である。インプラント埋入直後の初期治癒期間に生じる辺縁骨の吸収と、最終補綴物装着後に生じる辺縁骨の吸収を区別するべきである。

ワーキンググループは即時負荷に関する研究（臨床試験）を予定中の研究者達に対し、その後の辺縁骨の吸収に関する研究に繋げるため、インプラント埋入後最低3ヶ月以上経過後のレントゲン写真をベースライン値として使用するよう促している。そうでなければ、ベースラインの骨レベルが一般に補綴物の装着時（通常、インプラント埋入から数ヶ月後）に設定される遅延負荷の研究報告内容との比較が不可能となる。

辺縁骨の吸収により歯周ポケットが深くなり、深くなった歯周ポケットは歯周病原菌の感染につながる。従って、ここで述べるインプラント周囲炎は様々な異なる要因によって誘発される辺縁骨吸収の結果ということが出来る（前述の辺縁骨吸収の主な原因を参照）。臨床学的見地からは、言うまでもなく各症例において適切な病因に対処することが最も重要である。

治療

インプラント周囲炎の治療について、ワーキンググループはインプラント表面の汚染を除去するためのフラップ術式を推奨することで同意している。この汚染除去に関しては多くのプロトコルが文献に記述されてきており、（例：生理食塩水による洗浄、汚染部位の機械的デブリドメント、Er:YAGレーザー治療など。）いずれの方法も効果的のようである。汚染部位の機械的デブリドメントの際に付加的に、歯肉縁下部でテトラサイクリン系抗菌のスローリリース薬剤を使用することなどはインプラント周囲炎に効果的かもしれない。一方、抗菌薬を用いた全身治療が有効であることを示す決定的な証拠はない。

しかし、どの方法を選択しても、それ自体によってインプラント周囲炎の病巣の大部分は消散することができない。

今後のステップ

ワーキンググループは、メンバーが行った広範囲の学際的文献レビューに基づく臨床ガイドラインを提案している。提案の治療アプローチはすべて、限られた観察や事例報告ではなく合理的な科学データに基づいており、前述したようにいずれも"European Journal of Oral Implantology (2012, 1 Supplement:1-106)"で公表されている。

予防措置とメンテナンスのためのステップを共に、包括的な患者ケアに含める必要がある。

いくつかのインプラントタイプでは、10年以上辺縁骨のレベルが安定していることが報告されている。これは喜ばしいことであるが、平均の骨レベル値の評価だけでは、臨床学的に重要な異常値が見落とされかねない。とも多くの研究が必要とされている。辺縁骨の吸収の異なる原因の罹患率や相対的優位度、そしてそれらの対処法を特定するために、今後とも多くの研究が必要とされている。無作為抽出サンプルの管理下での試験を至急行う必要がある。この分野においてさらなる臨床学的研究や科学的研究が待たれるところである。

Experts Seek Keys to Marginal Bone Maintenance

An independent multidisciplinary working group tackles the issue and calls for greater scientific enquiry into bone management

By Prof. Daniel van Steenberghe

The long-term survival of endosseous intra-oral implants has become a public health issue in recent years inasmuch as tens of millions of patients now have one or more of these implants. To ensure implant survival and restorative longevity, the maintenance of marginal bone around these implants is a significant element of treatment and consequently should be the subject of conscientious scientific follow-up. Progressive bone loss may lead to insufficient anchorage, significant infections and even the loss of the implant, after all.

In order to address the issue of bone maintenance in a scientific and clinically documented manner, Nobel Biocare proposed that an international group of experts be assembled last year, and asked me to moderate the group. Our brief: to thoroughly review the current state of knowledge in this area, and to propose how to proceed in the future. Thus the Working Group on “Treatment options for the maintenance of marginal bone around endosseous oral implants” was born.

Given free hands to select whomever I deemed most appropriate, invitations to join the Working Group were sent out on the basis of the invitees’ publication and citation records. Because the group ultimately would be making both scientific and clinical recommendations, it was important to find authorities in a wide range of disciplines, each directly germane to the issue of marginal bone maintenance.

Eight independent scientists and clinicians joined the Working Group from the very beginning, and have made valuable contributions ever since: Marco Esposito (UK), Björn Klinge (SE), Joerg Meyle (DE), Andrea Mombelli (CH), Eric Rompen (BE), Tom Van Dyke (US), Hom-Lay Wang (US) and Arie-Jan van Winkelhoff (NL).

All of these renowned authorities joined the group under the proviso that they would be willing to participate on an independent, *pro bono* basis. For several months last year, they reviewed the literature on marginal bone from the perspective of their own fields of study, which include investigational methodology, oral and maxillofacial surgery, periodontology, immunology, biomaterials, oral physiopathology, oral rehabilitation and microbiology.

After exchanging their review papers, the members of the group met in September for two days at the *Karolinska Institutet* in Stockholm, where the Nobel Assembly chooses the prestigious Nobel Prize laureate in Physiology or Medicine each year. Björn Klinge served as host.

Nobel Biocare has very generously covered the Working Group's travel expenses in good faith since its inception, and done so without intervening in any way in the discussions or demanding a *quid pro quo* of any sort. The company also provided a subsequent public discussion forum for the group at the Europerio 7 meetings in Vienna this June.

Revised review papers, consensus statements and clinical guidelines were published in their entirety in the interim between these two meetings in a single-topic supplement to the "European Journal of Oral Implantology" (2012, 1 supplement: 1 - 106).

Key causes of marginal bone loss addressed

The group identified a series of possible causes of marginal bone loss. These can be divided into two groups: those playing a role soon after implant insertion and those occurring at a (much) later stage.

Among the causes leading to marginal bone resorption soon after implant placement, surgical trauma (either by overheating or undue compression of the surrounding bone) is well documented. As Per-Ingvar Brånemark learned in his early studies of osseointegration, in order to prevent such unintended trauma, it is of the utmost importance to treat bone as a living tissue.

Other causes of resorption are less well documented, but are represented in the scientific literature nevertheless, and hardly in doubt. To give three examples: When implants are placed in jawbone with very limited bone volume, dehiscences often result, which leads to proximal bone resorption; although reluctantly reported, subgingival cement remnants generally result in substantial bone resorption; and too-deep placement of an implant can also provoke marginal bone loss.

At a later stage, several weeks or months after prosthesis installation, occlusal overload has been recognized as another potential cause of marginal bone loss. In situations like these, occlusal adjustments or other biomechanical interventions are called for to stabilize the bone.

Nowadays, a proclivity for optimizing esthetics—or even cosmetics—sometimes leads to repeated removal of the abutment. These disruptions of the connective tissue seal can result in bone loss.

The same applies to insufficient biological width. The colonization of the implant surfaces by bacterial biofilms has been associated with chronic inflammation of the marginal tissues and subsequent bone loss. A proper oral hygiene regimen is the appropriate response in circumstances such as these. Corrosion at the implant/abutment surface is scarcely documented, yet it remains another suspected cause of bone resorption.

Steps to be taken

Since all these etiological factors can be fostered by systemic or local pathologies, the Working Group proposes a comprehensive multidisciplinary treatment plan involving sanitation of the entire oropharyngeal cavity as a preventive measure. Prior to surgery, any smoking and/or parafunctional habits must be dealt with.

To maintain marginal bone in a long-term perspective, oral hygiene, especially in patients susceptible to periodontal inflammation, should be monitored.

Even though much roughened implant surfaces (such as the plasma-sprayed surfaces, which have more-or-less been abandoned) may promote the prevalence of peri-implantitis, there are insufficient data to identify which other implant surfaces, if any, may be associated with the loss of marginal bone. The sample size of the one single study on experimental peri-implantitis in dogs—which attempted to approach this issue from a laboratory point-of-view—has to be considered too small to draw any valid conclusions.

Methodological issues yet to be resolved

The prevalence of peri-implantitis depends on the cut-off value used to define when progressive marginal bone loss should be deemed pathologic. Defining the parameter at 2 mm, for example, instead of 3 mm, dramatically shifts statistical outcomes.

With commercial implant systems currently available, the prevalence of peri-implantitis varies between 5 and 20 % at the patient level, while at the individual implant level it is below 5 % even after 10 years. Smoking, it should be noted, dramatically affects the rate at which peri-implantitis occurs. In a recent study, the occurrence of peri-implantitis among smokers with a history of periodontitis was, at the patient level, >50 % as opposed to <3 % for non-smokers; and no peri-implant disease was diagnosed in non-smoking patients who had no periodontal history and demonstrated good compliance after treatment.

Choice of a common baseline

A variety of different baselines are currently being used in studies of marginal bone-loss, which makes comparisons difficult, if not impossible. The choice of which baseline to use is a significant methodological issue. Marginal bone loss, occurring during the healing phase soon after implant placement, should be distinguished from that occurring at a later stage.

The Working Group urges the authors of future studies (i.e. clinical trials) on immediate loading to use radiographs taken at least 3 months after implant placement as a baseline for the subsequent study of marginal bone loss. Otherwise, comparisons to delayed-loading reports, where the baseline bone level is usually established at the time of prosthesis installation, (ordinarily several months after implant placement), will remain unfeasible.

Marginal bone loss can lead to the deepening of periodontal pockets, which subsequently get infected by periodontal pathogens. Thus peri-implant disease, as it is currently being described, can be a consequence of marginal bone loss initiated by a wide variety of causative factors (see the potential causes described above). From a clinical perspective, dealing with the appropriate etiology in every case is, of course, of paramount importance.

Treatment

For the treatment of peri-implantitis, the Working Group's consensus is to encourage open-flap surgery to decontaminate the implant surface. To achieve this decontamination, many different protocols have been documented: rinsing with saline, mechanical debridement and Er:YAG laser therapy. They all seem equally effective. Subgingival slow-release devices with antimicrobials of the tetracycline group, used as an adjunct to mechanical debridement, may arrest peri-implantitis. On the other hand, there is no conclusive proof of the benefit of systemic antibiotic therapy.

It should be noted that, no matter the treatment modality chosen, the majority of peri-implantitis lesions are not resolved by the undertaken treatment.

What's next?

The Working Group proposes clinical guidelines based on the vast, multidisciplinary literature review its members have carried out. The therapeutic approaches proposed are all based on sound scientific data, rather than limited observations or anecdotal reports, and have been published—as previously noted—in the “European Journal of Oral Implantology” (2012, 1 supplement: 1 - 106).

Comprehensive patient care must include both preventive measures and steps to assure good maintenance.

For some implant types, stable marginal bone levels have been reported for ten years and more. While this is very good news, reporting only mean-bone-level values may ignore clinically relevant outliers, should they exist.

Much work remains to be done. Prospective randomized controlled trials are urgently needed to further identify the prevalence and relative preponderance of the different causes of marginal bone loss and how best to deal with them. This is a field worthy of much more clinical and scientific study.