

神奈川歯科大学大学院歯学研究科  
2020年度 博士論文

実験的インプラント周囲炎における歯周組織の微小循環の変化

2021年2月26日

山本 麗子  
Reiko Yamamoto

神奈川歯科大学大学院歯学研究科  
口腔科学講座

神奈川歯科大学大学院歯学研究科  
2020年度博士論文

実験的インプラント周囲炎における歯周組織の微小循環の変化

2021年2月26日

山本 麗子

Reiko Yamamoto

神奈川歯科大学大学院歯学研究科

口腔科学講座

松尾雅斗教授 指導

## 論文内容要旨

### 背景・目的

インプラント治療の広がりとともにインプラント周囲炎が注目されている。本研究は実験的な炎症誘発後のインプラント周囲組織に生じる変化を、微小循環に焦点をあて形態学および生理学的手法を用いて分析した。

### 材料と方法

実験には6頭のビーグル犬(♀、体重10kg、12カ月齢)を用い、全身麻酔下で左右上下顎前臼歯部にスクリー型チタニウム製インプラント(直径3.3mm、長さ8mm、straumann AG、Switzerland)を左右3本ずつ(上1本、下2本)即時埋入した。インプラント埋入90日後、オッセオインテグレーションを臨床的に確認し右側の歯頸部にデンタルフロスを設置することで実験的歯周炎を惹起した。また、反対側は対照群とし週一度の口腔ケアを行った。さらに90日後、灌流固定を行い上顎は組織切片で光学顕微鏡観察、下顎は血管鋳型標本作製し走査型電子顕微鏡観察をおこなった。また、レーザードップラーフローメトリーによる歯肉血流量は抜歯前と炎症惹起時に測定を行った。

### 結果

インプラント-骨界面を血管鋳型標本で観察してみると対照群ではオッセオインテグレーションが維持されインプラント体と骨、歯肉の血管網は密着していた。それに対して炎症群では、オッセオインテグレーションが破壊され、その間隙に炎症性の歯肉血管が下降し侵入していた。歯肉表層の外縁上皮の対照群では、歯頸部辺縁歯肉で、毛細血管によるU字型のヘアピンループが規則的に配列していた。下方の付着歯肉部では同様の血管網が乳頭層に一致して観察された。それに対して炎症群の辺縁歯肉ではヘアピンループが消失し拡張した扁平な血管となっていた。拡大像の歯肉縁では、内皮細胞間隙からレジンの漏出が認められ、血管透過性が増加していることを示していた。付着歯肉部においては、ヘアピンループは存在するものの背の低い形態へと退縮し、下方の径の太い血管網が露出していた。血流測定は、非侵襲レーザープローブ(直径2.0mm)を用いて行った。解析の結果、術前の天然歯歯肉や対象群に比べて炎症群は血流量が有意に増加した。

### 考察・結論

インプラント周囲組織は接合上皮や歯根膜血管の欠如により炎症防御機構が脆弱であると考えられている。本研究において、オッセオインテグレーションが破壊され、骨吸収が進行することでその間隙に炎症性血管が拡張・増殖し、そのために血流量も上昇した。すなわち適切な口腔ケアで歯頸部の微小循環を維持することがインプラント周囲炎予防には重要であることが示唆された。

## 学位論文審査要旨

**論文概要：**学位論文である『実験的インプラント周囲炎における歯周組織の微小循環の変化』は、インプラント周囲炎の詳細な病態を解明する目的で、実験的な炎症誘発後のインプラント周囲組織に生じる変化を、微小循環に焦点をあて形態学および生理学的手法を用いて観察・分析した論文である。

**背景・目的：**歯科臨床においてインプラント治療が広く応用されるに伴い、インプラント周囲炎の発症が大きな問題となっている。その原因として細菌感染や過剰な咬合圧により炎症が惹起されることが報告されているものの、その詳細な病態は明らかにされていない。本研究は、インプラント周囲炎を人工的に誘発させた実験動物を用いて、インプラント周囲組織の微小循環を形態学および生理学的に分析し、その病態を明らかにしようとする研究目的は新規性もあり高く評価できる。

**方法：**研究方法の概略は以下のとおりである。実験には6頭のビーグル犬を用い、全身麻酔下でスクリー型チタニウム製インプラントを即時埋入し、オッセオインテグレーション獲得後、歯頸部にデンタルフロスを重ねて巻くことで実験的歯周炎を惹起させている。その後灌流固定を行い組織切片の光学顕微鏡観察と血管鋳型標本の走査型電子顕微鏡観察を行っている。また、レーザードップラーフローメトリーによるインプラント周囲組織の血流量の測定も行っている。これらの方法は文献や申請者のグループがこれまで実施している既存の方法に基づいており妥当なものであり、データ分析においても適切な統計手法が用いられていた。

**結果および考察：**本研究により、これまで明らかにされていなかったインプラント周囲炎を惹起した周囲組織の微小循環系の変化について①微小血管のヘアピンループの消失、②拡張した扁平な血管、③血管透過性の増加が観察され、それに伴い④血流量が増加されることを新しく見出した点は高く評価できる。また、考察においては、過去に報告されている歯周炎の結果を交えながら論理的に展開されたとともに、本研究のリミテーションも明記されている。

本審査委員会は申請者が博士（歯学）の学位に十分値するものと認めた。

2021年2月26日

主 査：木本 克彦

副 査：槻木 恵一

副 査：青山 典生

## 緒 言

歯科用インプラントは、手術方法の技術的進歩により、より広く使用されるようになったが、近年、インプラント関連の問題が急速に増加している。インプラント周囲炎は、インプラント埋入後に発生する最も一般的な疾患であり、インプラント周囲組織の炎症やインプラント周囲からの排膿、プロービング時の出血、疼痛、口臭などが特徴である[1, 2]。近年、インプラント粘膜炎やインプラント周囲炎が大きな問題となっており、炎症の原因として細菌感染や過剰な咬合圧が挙げられている[3-5]。歯根膜は歯周組織再生に重要な役割を果たしているが、様々な環境因子の影響を受けることがある[6, 7]。歯根膜を持たないインプラントは咬合負荷の影響を受けやすく、咬合時におけるインプラントへの機械的応答は天然歯とは異なる[3]。ラットに細菌感染による炎症を生じさせたモデルでは、インプラント周囲粘膜炎の発生率が高いことが報告されている[8]。“インプラント周囲粘膜炎”は、粘膜に局在し、骨吸収を伴うインプラント周囲炎に移行しやすい炎症の一種とされる。また、インプラント周囲炎の免疫機構は歯周炎とは異なるとの報告もある[1]。

歯周組織の微小循環研究が動物モデルを用いて行われている[9, 10]が、歯肉では、細菌の侵入を防ぐために辺縁歯肉に拡張したループ構造が形成される[10, 11]。血管注入法の一つである血管鋳型法(Vascular resin-cast method: VRM)では、走査型電子顕微鏡(SEM)を用いて血管系の立体画像を鮮明に得ることができる[9]。また、

炎症時に歯肉血管形態や循環動態が変化することがヒトや動物実験で検証されている[10]。レーザードップラー血流計 (Laser Doppler flowmetry : LDF) は、微小循環の血行動態を推定するために使用する非侵襲的な方法であり、微小循環の他の特性を評価するための正確で信頼性の高い方法である[9, 10]。ヒトおよび動物実験では、炎症の存在下での歯肉血流 (Gingival blood flow : GBF) の変化が示されているが[12, 13]、我々はこれまでに、歯周病、糖尿病、高血圧などの炎症性疾患における歯肉微小循環の変調を LDF を用いて報告している[13-15]。

本研究では、血管レジン鑄造法と生理的方法としての LDF を用いて実験的に惹起されたインプラント周囲炎に着目した。そしてインプラント挿入後に実験的炎症を惹起し、インプラント周囲血管網の変化を形態学的・機能学的な観点から観察した。

## 実験材料および方法

### 2. 材料と方法

#### 2.1. 実験動物と処置

本研究は神奈川歯科大学動物実験倫理委員会（承認番号 16-045, 17-023, 17-044）の承認を得た後に開始した。すべての実験は神奈川歯科大学動物実験ガイドラインに準拠して実施した。実験動物は臨床的に健康な歯周組織を有する雌のビーグル犬（雌、体重 9.5～10kg、オリエンタル酵母, 東京）6 頭を用いた。アンピシリンナトリウム 20mg/kg とアトロピン 0.04mg/kg を全身麻酔前に皮下注射で投与し、手術創感染を予防した。プロポフォール 6mg/kg を静脈内投与して麻酔を誘導し、気管挿管後、吸入麻酔薬イソフルランを濃度 2.5% で投与して麻酔を維持した。麻酔前に酸素呼吸、補助呼吸、または呼吸管理を行うことで呼吸アシドーシスを予防した。キシロカイン浸潤麻酔に加え、術前と術後に鎮痛剤としてメロキシカム 0.2mg/kg を経口投与し、疼痛を予防した。術後の体温、体重、栄養状態を注意深く観察した。摂食時の痛みを和らげるために、手術後 1～7 日は栄養補助食品と軟食を与えた。各時点で、動物をチ

オペンタール 10mg/kg で麻酔し、無痛で安楽死させ、ヘパリンを含む生理食塩水で灌流し、2%グルタルアルデヒド-リン酸緩衝液で組織固定した。

## 2.2. 歯科外科処置

外科手術は、インプラント周囲の上皮が明瞭に観察されるよう、1回法による即時挿入を選択した。両側第2、第3、第4下顎前臼歯を抜歯し、チタン製スクリューインプラント(3.3mm, 8mm; Straumann System® SLA type; Straumann AG, Basel, Switzerland)を2本挿入した。同時に、光学顕微鏡で観察するために上顎に1本のインプラントを同様の術式で挿入した。ドリル形成時には、過度の熱刺激を避けるために十分な生理食塩水を注水した。実験群では、インプラント埋入後90日間、右側のインプラント体頸部にデンタルフロスを装着し、プラークの蓄積を促した[17, 18]。左側の対照群ではデンタルフロスは使用せず、週1回清掃のみを行った。

## 2.3. VRM 標本作製



デンタルフロス装着 90 日後、実験動物は、総頸動脈より 0.2%ヘパリン含有生理的食塩水で灌流し、2%グルタルアルデヒド-リン酸緩衝液を固定液として頸動脈に注入し固定した。VRM 標本作成試料作製は、通法の手順に従って行った[19]。すなわち下歯槽動脈からカニューレシオンし血管注入用メチルメタクリレート系合成樹脂 (Mercox 11®, Radd, VT, USA) を手用注入ポンプにて注入した。細切した顎骨の軟組織は 2%次亜塩素酸ナトリウム-リン酸緩衝液中で約 14 日間浸漬し溶解した。全ての試料を 40°C の水道水で洗浄し凍結乾燥した。白金パラジウムでイオンコーティングした後、試料を SEM (JSM6000+ ; 日本電子, 東京, 日本) で観察した。

上顎は、灌流固定 (10%ホルマリン) 後、一晚浸漬固定し細切した。試料は 5%塩酸で脱灰後、パラフィンに包埋し、切片をヘマトキシリン-エオシンで染色し、光学顕微鏡 (オリンパス光学, 東京, 日本) で観察した。

#### 2.4. 歯肉血流測定

抜歯前と炎症惹起後の 2 時点において、上顎歯肉と下顎歯肉の GBF を LDF で測定した。GBF は、天然歯、対照群、炎症群共に上下顎の両側 4 点 (近心部、頬側部、遠心部、舌側部) で測定した。GBF 値は、レーザードップラープローブ (直径 2.0mm, LP-

NC2 ; ユニークメディカル, 東京) とレーザードップラーフローメーター (TBF-LN1 ; ユニークメディカル, 東京) を用いて測定した。ドップラーシステムは、各分析の前に自動校正システムにより校正した。流量計からの出力信号は、コンピュータのハードディスクに記録され、同時にモニターに表示された。記録された GBF 値は、データ解析ソフトウェア (Chart v 4.2 ; AD Instruments, Inc) にて両側の歯列について平均化した。

## 2.5. 統計解析

すべての統計分析は、GraphPad Prism (バージョン 6.05 ; GraphPad Software, La Jolla, CA, USA) を用いて行った。測定値は、平均±標準偏差として表され、等分散を確認後、二元配置分散分析とそれに続く Tukey の検定を使用して分析した。0.05%未満の P 値は統計的に有意であると見なされた。

## 3. 結果

### 3.1. 口腔内およびレントゲン所見

90 日後、臨床的に口腔内とレントゲン写真でオッセオインテグレーションを確認した（図 1, 2）。対照群ではインプラント体が骨と接触していたのに対し（図 1a）、炎症を伴う実験群ではインプラント周囲に半球状の骨吸収が認められた（図 1b）。口腔内写真のデンタルフロスが歯頸部に設置されていないのは対照群である（図 2 a）。実験群（図 2 b）は、実験的炎症により、デンタルフロスとインプラント頸部にプラークが付着、歯肉が暗赤色になり炎症が認められた。

### 3. 2. 実体顕微鏡所見 (VRM 標本)

インプラント体を装着した VRM 標本の矢状断面図を図 3 に示す。対照群では、インプラント体の周囲は緻密な骨組織で囲まれている（図 3 a）。一方、炎症群では、赤色の合成樹脂の広い領域が観察できる（図 3 b）。炎症を起こした歯肉血管は、吸収された歯槽骨縁から骨髓内に侵入していることが観察された。歯槽骨の高さは、炎症群で吸収が多かった（矢印）。同時に、周囲骨が消失しオッセオインテグレーションの喪失が見られた。

同じ試料からインプラント体を慎重に除去し、インプラントと骨の界面を観察した。対照群（図 3 c）では、界面は骨組織で覆われており、フロスに面した部分は凹んで

いた。また、血管を示す赤色の領域は非常に小さかった。一方、炎症群（図 3 d）では、頸部に残ったデンタルフロスの周辺部に血管の増殖が見られ、インプラント体周囲では、オッセオインテグレーションの喪失と骨組織との接触が減少していた。

### 3.3. 光学顕微鏡所見

インプラント周囲粘膜のヘマトキシリン・エオシン染色切片を光学顕微鏡下で観察した（図 4）。接合上皮はインプラント体とその下層部に接触していた。対照群（図 4 a）では、軽度の炎症は存在したが、細胞は比較的規則的に配列していた。一方、炎症群（図 4b）では、細胞配列が不規則で、炎症性細胞が出現し、上皮下の血管が拡張していた。

### 3.4. SEM 所見 (VRM 標本)

図 4 に対応する領域を SEM 下で立体的に観察した。対照群（図 5 a）では、インプラント周囲歯肉の血管はインプラント体と密接に接触していた。インプラント歯肉の血管はインプラント本体と骨と密接に接触しており、オッセオインテグレーションが維

持されていた。炎症群（図 5b）では、骨吸収が進み、歯槽骨縁がインプラント体の半分程度まで下降していた。この部分では、炎症性の歯肉血管が上から侵入してスペースを埋めていた。

インプラント体の下方中央部の骨-インプラント界面を観察すると、対照群（図 5 c）では、軟組織が介在することなく、インプラントと新たに形成された骨とが密着していることが観察された。一方、炎症群（図 5d）では、オッセオインテグレーションが失われ、インプラントと骨の界面に隙間が生じていた。歯肉から下降してきた炎症性血管がインプラントと骨の界面の隙間に侵入している像も観察された。

歯肉外側の血管網を観察し、生理的血流測定値と比較した。対照群の辺縁歯肉および遊離歯肉（図 6 a）では、ヘアピン状の毛細管ループ（矢印）が上方に配置されていた。下方の付着歯肉には密な血管網の規則的な配列が見られた（図 6 c）。炎症群（図 6 b）では、対照群で見られたループが消失し、平坦な血管ネットワークとなっていた。付着歯肉（図 6 d）では、表在性の微細な血管ネットワークが消失し、大径血管の粗いネットワークに変形していた。

図 7 に図 6 の拡大像を示す。対照群の辺縁歯肉（図 7 a）を観察すると、ヘアピン状の毛細血管ループ（↑）が上向きに配置されていた。この構造は、血管ループを通っ

て赤血球が一定に流れることで形成されていると考えられている。付着歯肉 (図 7 c) では、深部血管網上の歯肉乳頭層に同様の形態の血管ループが規則的に配置されていた。炎症群の辺縁歯肉 (図 7 b) では、対照群に見られるような規則的に配列されたヘアピン状のループは見られず、インプラント体周囲に大口径の拡張血管が認められた。さらに、血管内皮間に注入された合成樹脂が流出しており、血管透過性の増加が示唆された。炎症群の付着歯肉では (図 7 d)、深層部の血管は拡張し、乳頭層に沿って血管ループが進入する様子は観察されなかった。

### 3.5. 歯肉血流計測 (レーザードップラー血流計)

血流は、両群ともに LDF メーターを用いて測定した。測定部位は、 $2\text{ mm} \times 2\text{ mm} \times 2\text{ mm}$  の円筒状の面積が測定されることから、図 6 の全範囲が深部まで総量としての値となる。歯肉内縁上皮である歯肉溝上皮と付着上皮と遊離歯肉、付着歯肉の総血流を図 8 に示す。術前の天然歯における GBF は  $(22.25 \pm 4.54\text{ mV}/\text{min}/100\text{g})$  であった。対照群では炎症群に比べて血流量が有意に低かった ( $28.40 \pm 7.27\text{ mV}/\text{min}/100\text{g}$  vs  $53.38 \pm 9.23\text{ mV}/\text{min}/100\text{g}$ )。対照群とは異なり、インプラント群では骨吸収や歯肉血管の下降など歯周組織の破壊が有意に認められた。

#### 4. 考察

本研究では、インプラント手術後のインプラント周囲炎における周囲組織の変化を微小循環に焦点を当て検討した。形態学的・生理学的両面からのアプローチでインプラント周囲炎は歯肉微小循環にダメージを与えることを検証した。VRM法は、インプラントを含む硬組織と血管の関係を示すことから、再生歯科医療[9]や循環器系の研究[19]にも用いられている[17]。この実験方法で歯肉内縁上皮とも呼ばれる歯肉溝上皮と接合上皮では血管形態が異なることが観察された[19]。さらに、天然歯における実験的炎症では、歯肉炎時に形態変化とともに血流量が減少しており、接合上皮の存在により炎症防御されていると報告されている[17]。一方、インプラント周囲炎による炎症はインプラント周囲に明確な接合上皮が存在しないため、炎症防御機構が弱くなるとの認識が一般的である。

インプラント周囲の炎症状態の指標となるのが局所血流と考えられているが、局所の血管形態・血流動態を観察することは、プロービングなどで出血を観察するよりも客観的に評価な方法である[20]。血管系の変化を形態的に観察するには、VRM法が有効な方法である[21]。血流の変化を生理学的に観察することも血管の構築や発達とともに重要[10]で、インプラント周囲炎時の組織損傷の時系列評価では、炎症による血管

系の形態的变化が明らかであり、GBF では顕著な変化が観察された。その結果、健康なインプラント周囲組織と炎症を起こしたインプラント周囲組織、または治癒過程で炎症を起こしたインプラント周囲組織では、血流に有意な差が認められた。健康なインプラント周囲組織群とは異なり、インプラント周囲炎群では、骨吸収、歯肉血管の下降、血管の拡張（インプラント周囲組織よりも直径が大きい）など、歯周組織の著しい破壊が見られた。これは、炎症によって拡張した増殖血管に、より多くの血液が流れ込んでいることを示している。辺縁歯肉の毛細血管が消失し、付着歯肉も同様に毛細血管の消失を示し、拡張した主幹血管に多くの血流が流れていることを示していた。このことは、炎症により拡張した増殖血管において血流が多かったことを示している。また、辺縁歯肉の毛細血管が消失し、付着歯肉も同様に毛細血管系が消失しており、拡張した主幹血管への血流が多くなっていることを示していた。

本研究では健康なインプラント周囲組織の GBF は正常歯肉の GBF である約 30mL/min/100g とほぼ同様の計測値であった[18, 15, 17]。

歯周炎の重症度の評価は、歯槽骨吸収量や骨高の測定で行われることが多い[1]。しかし、インプラント埋入後に発生する長期の組織変化や炎症時の変化を形態学的に観



察・検討した報告は少ない[2]。本研究では、インプラント埋入のための症例選択の難しさを念頭に置き、比較的利用しやすい血流量に着目し、インプラント周囲炎の判断基準として臨床現場での活用を目指した。その結果、ビーグル犬にヒトで用いるインプラント体を埋入した後、実験的炎症を誘発し、インプラント周囲組織の微小循環を観察し、炎症が誘発された血管は、形態学的に扁平で拡張し緻密であった。そして、血流量はそれに伴って増加していることから、これらの知見は、患者でのインプラント周囲炎にフィードバック可能であることを示唆している。今後の研究では、口腔ケアを行った際のインプラント周囲組織の循環改善をテーマに研究を続けていきたいと考えている。

## 5. 結論

本研究では、実験的インプラント周囲炎において著明な血管形態と血流変化を周囲組織に引き起こすことが示された。インプラント周囲組織における炎症は微小循環系の形態・動態の変化により生じる事がわかった。以上の結果よりインプラント周囲組織の血管形態と微小循環はインプラント周囲炎発症に大きく関与していることが示唆された。

## References

- [1] Heitz-Mayfield LJA, Salvi GE. Peri-implant mucositis. *J Periodontol.* 2018;89 Suppl 1:S257-s66.
- [2] Derks J, Schaller D, Håkansson J, Wennström JL, Tomasi C, Berglundh T. Effectiveness of implant therapy analyzed in a swedish population: Prevalence of peri-implantitis. *J Dent Res.* 2016;95:43-9.
- [3] Kim Y, Oh TJ, Misch CE, Wang HL. Occlusal considerations in implant therapy: Clinical guidelines with biomechanical rationale. *Clin Oral Implants Res.* 2005;16:26-35.
- [4] Qiao S, Wu D, Wang M, Qian S, Zhu Y, Shi J, Wei Y, Lai H. Oral microbial profile variation during canine ligature-induced peri-implantitis development. *BMC Microbiol.* 2020;20:293.
- [5] Favero G, Apaza Alccayhuaman KA, Silva ER, Bengazi F, Urbizo J, Kotsu M, Botticelli D. Effect of lack of plaque control after the surgical treatment of peri-implantitis at surfaces with different characteristics: An experimental study in dogs. *Oral Maxillofac Surg.* 2020;24:431-9.

- [6] Marchesan JT, Scanlon CS, Soehren S, Matsuo M, Kapila YL. Implications of cultured periodontal ligament cells for the clinical and experimental setting: A review. *Arch Oral Biol.* 2011;56:933-43.
- [7] Motoji H, To M, Hidaka K, Matsuo M. Vitamin c and eggshell membrane facilitate orthodontic tooth movement and induce histological changes in the periodontal tissue. *J Oral Biosci.* 2020;62:80-7.
- [8] Sun J, Eberhard J, Glage S, Held N, Voigt H, Schwabe K, Winkel A, Stiesch M. Development of a peri-implantitis model in the rat. *Clin Oral Implants Res.* 2020;31:203-14.
- [9] To M, Matsuo M, Wada-Takahashi S, Sugiyama S, Tamaki K, Takahashi SS. Microcirculation changes in gingival tissue after ultrasonic tooth preparation in beagle dogs. *J Appl Oral Sci.* 2020;28:e20190145.
- [10] Wada-Takahashi S, Hidaka KI, Yoshino F, Yoshida A, Tou M, Matsuo M, Takahashi SS. Effect of physical stimulation (gingival massage) on age-related changes in gingival microcirculation. *PLoS One.* 2020;15:e0233288.

- [11] Molnar E, Lohinai Z, Demeter A, Mikecs B, Toth Z, Vag J. Assessment of heat provocation tests on the human gingiva: The effect of periodontal disease and smoking. *Acta Physiol Hung.* 2015;102:176-88.
- [12] Omori Y, Takahashi SS, Todoki K. Role of nitric oxide in post-ischemic gingival hyperemia in anesthetized dogs. *Redox Rep.* 2002;7:300-3.
- [13] Funaki S, Tokutomi F, Wada-Takahashi S, Yoshino F, Yoshida A, Maehata Y, Miyamoto C, Toyama T, Sato T, Hamada N, Lee MC, Takahashi SS. Porphyromonas gingivalis infection modifies oral microcirculation and aortic vascular function in the stroke-prone spontaneously hypertensive rat (shrsp). *Microb Pathog.* 2016;92:36-42.
- [14] Tanaka Y, Toyama T, Wada-Takahashi S, Sasaki H, Miyamoto C, Maehata Y, Yoshino F, Yoshida A, Takahashi SS, Watanabe K, Lee MC, Todoki K, Hamada N. Protective effects of (6r)-5,6,7,8-tetrahydro-l-biopterin on local ischemia/reperfusion-induced suppression of reactive hyperemia in rat gingiva. *J Clin Biochem Nutr.* 2016;58:69-75.
- [15] Sugiyama S, Takahashi SS, Tokutomi FA, Yoshida A, Kobayashi K, Yoshino F, Wada-Takahashi S, Toyama T, Watanabe K, Hamada N, Todoki K, Lee MC. Gingival vascular functions

are altered in type 2 diabetes mellitus model and/or periodontitis model. *J Clin Biochem Nutr.* 2012;51:108-13.

[16] Matsuo M, Nakamura T, Kishi Y, Takahashi K. Microvascular changes after placement of titanium implants: Scanning electron microscopy observations of machined and titanium plasma-sprayed implants in dogs. *J Periodontol.* 1999;70:1330-8.

[17] Matsuo M, Okudera T, Takahashi SS, Wada-Takahashi S, Maeda S, Iimura A. Microcirculation alterations in experimentally induced gingivitis in dogs. *Anat Sci Int.* 2017;92:112-7.

[18] Kishi Y, Takahashi K, Trowbridge HO. Changes in the vascular network of the oral epithelium and reduced enamel epithelium during tooth eruption. *Acta Anat (Basel).* 1995;153:168-80.

[19] Matsuo M, Takahashi K. Scanning electron microscopic observation of microvasculature in periodontium. *Microsc Res Tech.* 2002;56:3-14.

[20] Chan HL, Kripfgans OD. Ultrasonography for diagnosis of peri-implant diseases and conditions: A detailed scanning protocol and case demonstration. *Dentomaxillofac Radiol.* 2020;49:20190445.

[21] Takahashi K. Vascular architecture of dog pulp using corrosion resin cast examined under a scanning electron microscope. J Dent Res. 1985;64 Spec No:579-84.

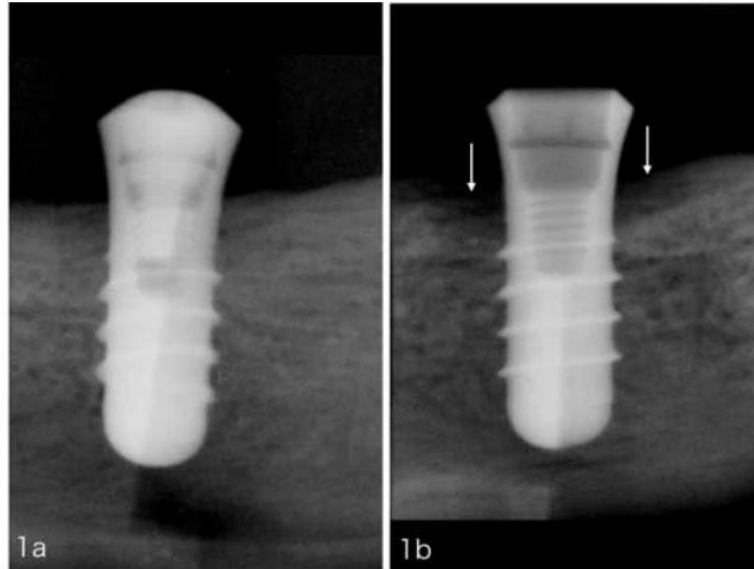


図 1. レントゲン所見(炎症惹起 90 日後)

(a) 対照群：オッセオインテグレーションが達成され骨高は維持されている。

(b) 炎症群：インプラント周囲に半球状の骨吸収が認められる(矢印)。





図 2. 口腔内所見(炎症惹起 90 日後)

(a) 対照群 (b) 炎症群：デンタルフロス周囲にプラークが堆積し著しい炎症が認められる。

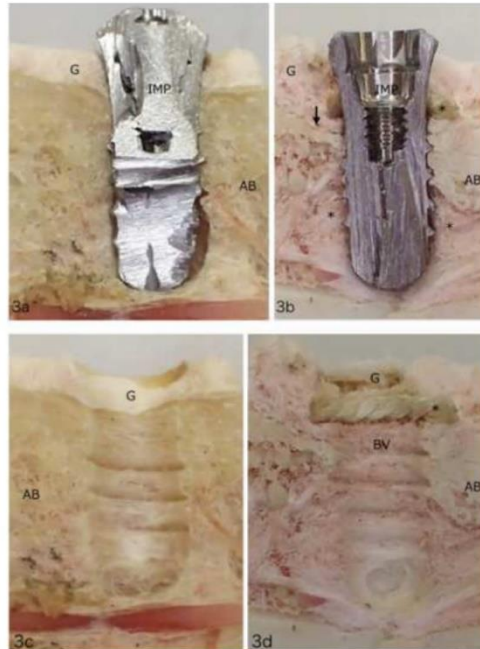


図 3. 実体顕微鏡所見 (VRM 標本)

- (a) 対照群：インプラント体周囲は緻密な骨組織で覆われている。
- (b) 炎症群：骨高が減少（矢印）し、周囲骨の吸収と血管(赤色の部分)下降が生じる。
- (c) 対照群：インプラント体を除去しても周囲は骨組織に覆われている。
- (d) 炎症群：インプラント体を除去すると、骨吸収部に血管が増殖する。

AB：歯槽骨、G：インプラント周囲歯肉、IMP：インプラント体、BV：血管

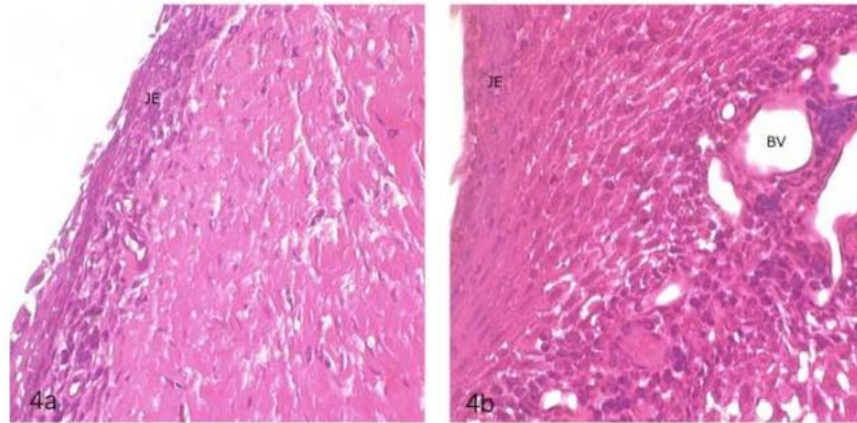


図 4. 光学顕微鏡所見

(a) 対照群：軽度の炎症はあるが、比較的規則的な細胞が見られる。

(b) 炎症群：炎症性細胞の存在と上皮下の血管が拡張している。

BV：血管、JE：接合上皮

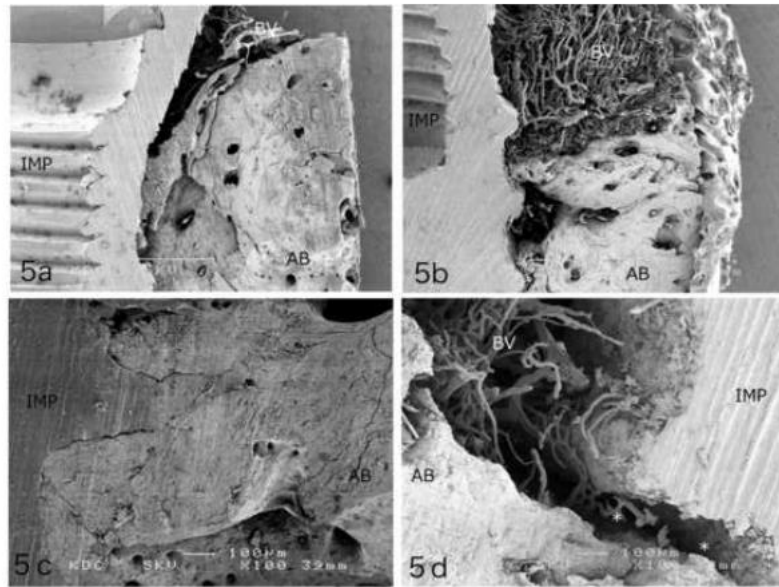


図 5. インプラント-骨界面 SEM 所見(VRM 標本)

- (a) 対照群：インプラント周囲の歯肉の血管がインプラント本体に密着している。
- (b) 炎症群：骨吸収が進行し、炎症性の歯肉血管が下降している。
- (c) 対照群：骨とインプラント体は密着しオッセオインテグレーションは維持されている。
- (d) 炎症群：オッセオインテグレーションが喪失し、炎症性血管がインプラント-骨界面の間隙に侵入している。

AB：歯槽骨、BV：血管、IMP：インプラント体

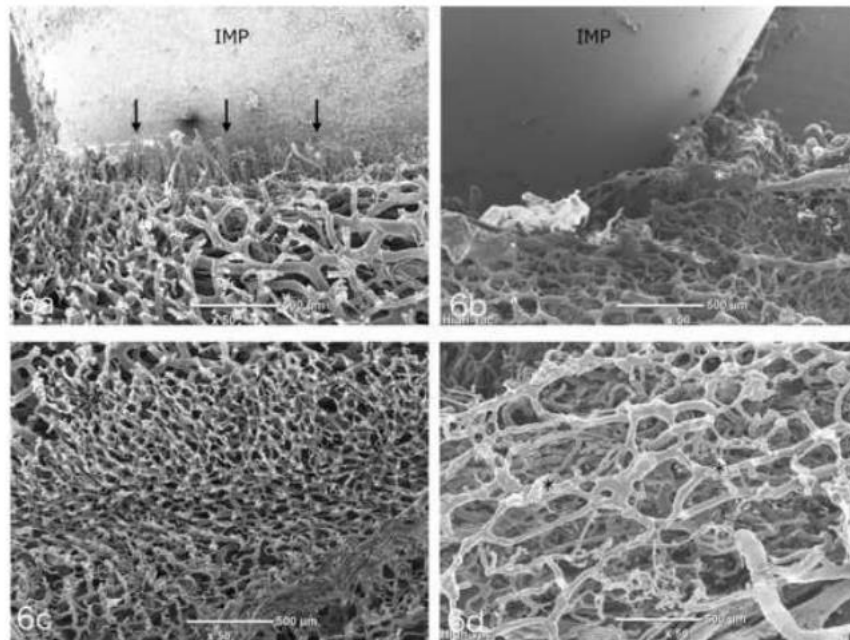


図 6. インプラント周囲軟組織（低倍率 SEM 所見：VRM 標本）

- (a) 対照群：辺縁歯肉に沿ってヘアピン状の毛細血管ループ(矢印)が配列する。
- (b) 炎症群：辺縁歯肉のヘアピン状のループは消失し、平坦な血管網を示す。
- (c) 対照群：付着歯肉表面に規則的に配置された密な血管ループを示す。
- (d) 炎症群：付着歯肉部の血管ループは消失し、深層の大口径の血管網へ変化する。

IMP：インプラント体

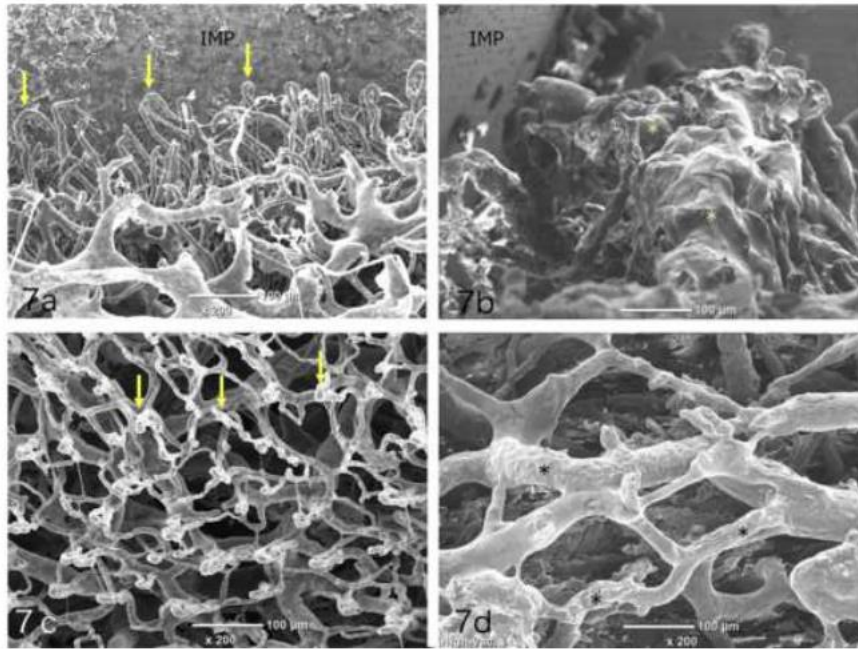


図 7. インプラント周囲軟組織（高倍率 SEM 所見：VRM 標本）

- (a) 対照群：辺縁歯肉ではヘアピンループ(矢印)が上方に向いて配列する。
- (b) 実験群：辺縁歯肉では、拡張した血管から樹脂の漏出が見られる。
- (c) 対照群：付着歯肉にも同様の血管ループが歯肉乳頭層内向かって配列する。
- (d) 実験群：乳頭層に向かう血管ループは退化し、深層に拡張した血管が露出する。

IMP：インプラント体

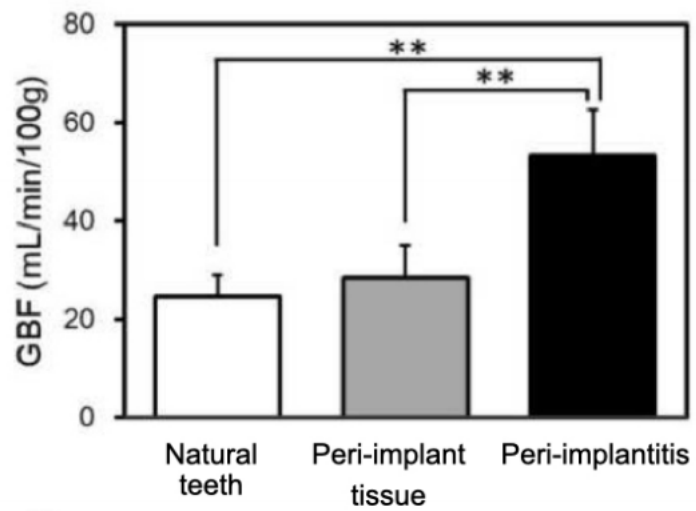


図 8. 歯肉血流計測(レーザードップラー血流計)

GBF は、術前の天然歯 (22.25±4.54mV/min/100g) およびインプラント周囲組織群

(28.40±6.55mV/min/100g) と比較して、インプラント周囲炎群

(53.38±9.23mV/min/100g) で有意に増加した。

平均値±標準偏差 (n = 8) \*\* P<0.001 对各群。