

口腔インプラント臨床に応用するためのリン酸カルシウム骨ペーストに関する基礎的研究

Basic study of calcium phosphate cement used in oral implant therapy

肥後文章

Fumiaki HIGO

Abstract: Calcium phosphate cements (CPC) are applied to a total hip arthroplasty using rigid body fixation on the proximal femur and the implant in orthopedic surgery. We suggested that if these cements were to be used to fill in the spaces surrounding dental implants, the unloaded period of the immediate implant could be shortened within a few weeks. In this study, we investigated the mechanical strength of removal torque that was analyzed in femur bones and histological observations when Biopex-R[®] was plugged in the gaps surrounding the dental implants. We used a rabbit femur to evaluate the stability of the implants with Biopex-R[®].

Results are as follows:

1. The removal torque was shown to be higher than 35 N · cm 1 week post-operation. This strength might be good enough for the initial fixation of the implant.
2. Based on the histological observation, there was no connective tissue interface between Biopex-R[®] and the original bone. It is suggested that Biopex-R[®] integrated directly to the original bone at an early stage.
3. Because inflammatory reactions were not observed 8 weeks post-operation, biocompatibility of Biopex-R[®] is very good.

Keywords: calcium phosphate cement, Biopex-R[®], dental implants, removal torque

I. 緒言

近年、欠損補綴に対して口腔インプラント法の臨床応用は増加傾向にある。このことは、わが国の生活水準の向上ならびに高齢化社会を迎えつつある現状に伴い、患者の口腔インプラント（以下、インプラント）に対する要望と理解が日々増加している背景が推測される。したがって、インプラントは異物反応がない、毒性がない、耐食性に優れ、アレルギー性がない、機械的強さに優れるなどの基本的物性が歯科材料として許容されるものでなくては臨床に使用できない。これら条件を満たし、組織親和性に

優れたチタニウムやチタニウム合金、ハイドロキシアパタイト（以下、HA）などの材料においては、術後の良好な経過が報告されている¹⁻³⁾。しかし、インプラントが顎骨と結合し、クラウン・ブリッジなどの上部構造を装着するまでの期間は、Lekholm⁴⁾が1983年に推奨した上顎で6カ月、下顎で3カ月以上とする基準がインプラント臨床で一般的に使用されている。すなわち、インプラントの治療期間の大半は、骨結合を得るまでの免荷期間である。インプラントの治療においては初期固定が重要^{5,6)}であり、インプラントと骨の結合の強さが治癒成績の予後に大きく影響する。特に、抜歯直後やインプラント除去後のインプラント再埋入においては、十分な初期固定が得られない場合が多く、また骨粗鬆症や骨代謝疾患を有する患者に対するインプラ

原稿受付日:2007年12月28日, 受理日:2008年2月18日
北海道医療大学歯学部 口腔機能修復・再建学系 クラウンブリッジ・インプラント補綴学分野
Division of Fixed Prosthodontics and Oral Implantology,
Department of Oral Rehabilitation, School of Dentistry, Health Sciences University of Hokkaido

ント埋入では強い初期固定を期待できず、免荷期間を長く設定することになる。このように、術後の骨形成は宿主側の治癒能力と術野状態の良否に依存している。HAをコーティングしたインプラントはチタニウムやチタニウム合金のインプラントに比較して早期に骨結合が達成されるといわれている^{7,8)}が、このHAコーティングインプラントを使用したとしても、「すぐにでも咀嚼機能を回復したい。」という患者からのQOLのニーズに応えることには限界がある。

そこで、整形外科領域で人工関節と骨母床間を固定するために使用されているリン酸カルシウム骨ペースト（以下、CPC）をインプラント周囲に充填すれば、即時埋入インプラントの免荷期間が数週間に短縮できるものと考えた。そして、CPCの1つであるBIOPEX[®]-R（PENTAX）に着目した。BIOPEX[®]-Rは粉剤と液剤の混合によって、水和反応して粉剤の表面にアパタイトの微細結晶を析出しながら、ほとんど発熱することなく、10分以内で硬化する。硬化後はハイドロキシアパタイトに構造を変換するため、骨との親和性が高い⁹⁾。今回、我々はインプラントの固定を向上させる試みとして、インプラントと周囲既存骨のドリルホール間隙にBIOPEX[®]-Rを充填し、ウサギ大腿骨インプラント埋入モデルによるインプラント回転除去トルク値の力学的評価ならびに病理組織観察で検討を加えた。

II. 実験材料および方法

1. 材料

1) リン酸カルシウム骨ペースト（CPC）

実験に使用したリン酸カルシウム骨ペーストのBIOPEX[®]-Rは、形状賦形型の骨補填材である。本製品は粉剤と液剤から構成され、骨欠損部や骨折部の大きさ、形態などを考慮して、専用シリンジの使用による注入または薬用乳鉢などの使用による用手補填を行う。本製品の組成をTable 1に示す。

2) インプラント

実験に使用したインプラント体は、POI 2 ピー

スタインプラント（FINAFIX[®]，JMM），Ti-6Al-4V合金製，直径3.2mm，骨内長10mm，表面にはチタンイオンの溶出防止，親水性の向上を図るため1,350～1,400Åの陽極酸化処理を施した酸化層を有している。また，ネジ部にはブラスト処理を行い，骨との接触面積を増加させることで骨内維持力を高めている。

3) 実験動物

実験には体重約2.5kgの成熟雄日本白色ウサギ（ホクドー）72羽を用いた。ウサギは検疫飼育1週間後，固定器に順応させてから実験に使用した。なお，動物実験においては本学動物実験指針に従って行った。

2. 方法

1) BIOPEX[®]-Rの調整

本実験ではBIOPEX[®]-Rのドリルホールへの補填は，用手補填の変法で行った。すなわち，液剤のアンブルを開けてシリンジにて0.4mlを無菌的に採取し，あらかじめ50ml滅菌遠心チューブ（ファルコン）内に採取した粉剤1.41gと混合した。滅菌プラスチック棒にて，チューブ内壁面に押し付けるように粉剤と液剤を混和し，1分間以内で練り込んでペースト状にした。

本実験でBIOPEX[®]-Rのペースト製作は，予備実験として水の混入がインプラント回転除去トルク値に与える影響を検討（Fig.1）し，マニュアルに示されている最小液量使用時の混合割合を選択した。

2) インプラントの埋入

インプラントの埋入手術は，前投薬にジアゼパム（ホリゾン[®]，山之内製薬）2mg/kgの筋注と，硫酸アトロピン（硫酸アトロピン注射液タナベ[®]，田辺製薬）0.05mg/kgの皮下注を行い，ペントバルビタールナトリウム（ソムノペンチル[®]，共立製薬）14mg/kgの経耳静脈投与による全身麻酔下で行った。患部の剃毛後，塩酸リドカイン（キシロカイン[®]，藤沢製薬）にて浸潤麻酔を行い，皮膚，筋膜，骨膜を順次剥離して左右大腿骨遠心端部内側の骨面を露出させ，電気エンジン（インプランターII[®]，京セラ）を用い

て滅菌生理食塩水注水下，低速回転（800rpm/min）で直径 4.2 mmのインプラントドリル（プラトンジャパン）を使用して可及的に骨端骨髓内にドリルホール形成後，時機を見計らって前項1）に従い製作した骨ペーストを滅菌プラスチック棒で充填した．インプラントは手圧でドリルホール内に挿入し，インプラント先端が窩底に到達した時点から 10 分間静置後，骨膜ならびに皮膚を縫合した．インプラントの埋入は，すべてのウサギについて同一部位に同一方向で行った（Fig. 2）．陰性対照は 4.2 mmのドリルホール内にインプラントを埋め込んだものとし，陽性対照はメーカー指示どおりに通法のプロトコールに則ってドリルホールを形成し，インプラントをセルフタッピングにて埋込した．

3) 回転除去トルク値の測定

インプラント体，BIOPEX[®]-Rおよび骨との結合状態を力学的に検討するため，インプラント回転除去トルク値の測定を行った．実験期間の 1, 2, 3, 4, 8, 12 週後のウサギを屠殺した直後，大腿骨に埋入してあるインプラントのアバット接合部を露出させ，トルクレンチ（トルクゲージ 2400 ATG-N[®]，15 BTG-N[®]，東日製作所）でトルク強度を測定した．測定方法は，ウサギ大腿骨を左手で保持しトルクレンチを右手で保持しながら，可及的にインプラント体に対し垂直になるようにして測定した．なお，屠殺方法はペントバルビタールナトリウム（ソムノペンチル[®]，共立製薬）を全身麻酔使用量の 3 倍量でウサギに経耳静脈投与して安楽死させた．

4) 非脱灰標本の製作

インプラント埋入後，1, 2, 3, 4, 8, 12 週でウサギを 3）と同様にペントバルビタールナトリウムの過量投与で安楽死させ，10%ホルマリン溶液による灌流固定後，通法に従いPolyester樹脂（Rigolac[®]，応研商事）にて包埋し，薄切機（BS3000，Exakt）にてインプラントの埋入長軸方向に試料を薄切後，機械研磨（MG4000，Exakt）し，切片を作製した．BIOPEX[®]-R，骨お

よびインプラントの結合状態の評価は，塩基性フクシン・メチレンブルー重染色で組織学的観察を行った．切片は厚さ 50 μ mに調製したものをを用いた．染色液として，2 %塩基性フクシン水溶液および 0.1 %メチレンブルー水酸化ナトリウムアルコール溶液を用いた．

5) 脱灰標本の製作

インプラント埋入後，1, 2, 3, 4, 8, 12 週でウサギを 3）と同様にペントバルビタールナトリウムの過量投与で安楽死させ，10%ホルマリン溶液による灌流固定した．硬組織の脱灰はMorse液（22.5 % ギ酸溶液）で行い，試料はパラフィン包埋し，厚さ 6 μ mの切片を製作した．BIOPEX[®]-R周囲組織の評価は，ヘマトキシリン-エオジン染色を施し，光学顕微鏡下で組織学的観察を行った．切片の観察は 40 倍ならびに 100 倍にて行った．

III. 結果

1) インプラント回転除去トルク値

BIOPEX[®]-Rの実験群におけるインプラント回転除去トルク値は，各時間条件を例数 8 にて平均値を算出した．測定結果は平均値 \pm 標準偏差で示した．実験群 1 週で 37.5 ± 5.0 N \cdot cm，2 週で 38.0 ± 3.4 N \cdot cm，3 週で 39.3 ± 5.5 N \cdot cm，4 週で 41.5 ± 10.0 N \cdot cm，8 週で 40.5 ± 13.8 N \cdot cm，12 週で 43.5 ± 7.2 N \cdot cmであった．経時的な平均値の比較は，Sheff' s検定を使用し，有意水準 5 %で差を認めなかった．通法インプラント埋入の陽性対照群におけるインプラント回転除去トルク値は，各時間条件を例数 5 にて平均値を算出した．測定結果は陽性対照群 1 週で 13.2 ± 4.1 N \cdot cm，2 週で 20.4 ± 5.4 N \cdot cm，3 週で 27.2 ± 5.4 N \cdot cm，4 週で 38.4 ± 7.1 N \cdot cm，8 週で 37.2 ± 6.4 N \cdot cm，12 週で 35.6 ± 8.9 N \cdot cmであった．経時的な平均値の比較は，有意水準 5 %で差を認めなかった．陰性対照群におけるインプラント回転除去トルク値は，各時間条件を例数 5 にて平均値を算出した．測定したトルク値の大半は，本実験で使用

したトルクレンチの検出限界の下限を超えたため、測定値を $0 \text{ N} \cdot \text{cm}$ とした。測定結果は陰性対照群 1 週で $5.4 \pm 3.6 \text{ N} \cdot \text{cm}$ 、2 週で $2.0 \pm 3.5 \text{ N} \cdot \text{cm}$ 、3 週で $1.2 \pm 2.7 \text{ N} \cdot \text{cm}$ 、4 週で $1.8 \pm 2.5 \text{ N} \cdot \text{cm}$ 、8 週で $2.0 \pm 4.5 \text{ N} \cdot \text{cm}$ 、12 週で $3.6 \pm 5.4 \text{ N} \cdot \text{cm}$ であった。経時的な平均値の比較は、有意水準 5 % で差を認めなかった。術後経過におけるインプラント回転除去トルク値の推移を Fig. 3 に示す。

次に、術後同時期の実験群、陽性対照および陰性対照について Sheff' s 検定を使用して比較検討した。Fig. 4 に術後 1 週、Fig. 5 に術後 2 週、Fig. 6 に術後 3 週、Fig. 7 に術後 4 週、Fig. 8 に術後 8 週、Fig. 9 に術後 12 週における各インプラント回転除去トルク値の比較を示す。検定の結果、術後 1 ~ 3 週までは実験群、陽性対照群および陰性対照群のすべての間にトルク値に有意な差を認めた (Fig. 4~6)。BIOPEX[®]-R のインプラント結合力は術後 1 週間から $37.5 \text{ N} \cdot \text{cm}$ を示し、この値は 12 週の $43.5 \text{ N} \cdot \text{cm}$ と有意な差がない。すなわち BIOPEX[®]-R のインプラント結合力は、術後 1 週間で十分な機械的強さを有している。これに比較して陽性対照群のインプラント結合力は生体の骨形成に依存していることが推測できる。術後 4 週で陽性対照群のインプラント回転除去トルク値は $38.4 \text{ N} \cdot \text{cm}$ に到達し、実験群のそれは $41.5 \text{ N} \cdot \text{cm}$ で、両者間にトルク値の有意な差を認めなくなった。術後 8 週、12 週においてもトルク値は同様の傾向を示した。

2) 病理組織学的所見

非脱灰標本組織像を Fig. 10~15 に示し、脱灰標本組織像を Fig. 16~21 に示す。陽性対照はインプラント埋入後 1 週で、脱灰標本組織の観察においてインプラント界面の周囲に骨様組織の形成を確認できた (Fig. 16)。2 週の新脱灰標本組織の観察でドリルホール骨欠損部と既存骨の間隙は新生骨で満たされていた (Fig. 11)。2 週の新脱灰標本組織を観察すると、新生骨とインプラント界面の接触は部分的であった (Fig. 17)。インプラント埋入後 3 週の新脱灰標

本組織を観察すると、インプラント周囲に形成された新生骨の成熟が進んでいた (Fig. 18)。インプラント埋入後 4 週でインプラント周囲に形成された新生骨は成熟して既存骨と識別ができなくなった (Fig. 13, Fig. 19)。インプラント埋入後 8 週、12 週に至ると、形成された骨は既存骨と連続した骨組織になった (Fig. 14, 15, Fig. 20, 21)。

陰性対照においてドリルホールの骨欠損部と既存骨との境界は、非脱灰標本組織の観察で、インプラント埋入後 4 週まで明瞭に確認された (Fig. 10 ~ 13)。脱灰標本組織の観察で、陰性対照の 1 週と 2 週ではインプラント界面と既存骨の間隙は未熟な線維性結合組織で占められていた (Fig. 16, 17)。3 週では既存骨側周囲の一部に新生骨の形成を認めるものの、インプラント側の殆どが結合組織だった (Fig. 18)。4 週になると、インプラント周囲に新生骨の形成が確認できるようになった (Fig. 19)。4 週の新脱灰標本組織の観察で、形成された新生骨の骨梁は太く成長していた (Fig. 13)。非脱灰標本組織の 8 週では既存骨側からインプラント界面に接する新生骨の形成を認めたが、界面の一部には線維性結合組織が介在していた (Fig. 14)。非脱灰標本組織の 12 週においても 8 週と同様の所見を示した (Fig. 15)。8 週の新脱灰標本組織の観察でインプラント界面とドリルホール間隙を満たすように新生骨の形成が進んでいた (Fig. 20)。12 週の新脱灰標本組織では、新生骨が 8 週のそれに比較して成熟しているように観察された (Fig. 21)。

実験の新脱灰標本組織において、1 ~ 12 週まで、骨欠損部に充填した BIOPEX[®]-R の吸収は認められず、インプラントを骨内に保持していた (Fig. 10~15)。脱灰標本組織の観察で、実験の 1 週からすべての期間で既存骨と BIOPEX[®]-R の境界に線維性結合組織の介在は認めず、BIOPEX[®]-R は新生骨と密に接していた (Fig. 16~21)。1 週で BIOPEX[®]-R 周囲の既存骨骨髄に炎症性細胞浸潤を一部認めるものの、周囲組織の炎症反応

は2週から消退傾向を示し、8週でほとんど認められなかった。(Fig. 16, 17, 20)。3~12週のBIOPEX[®]-Rは形成骨と複雑に絡み合うように結合していた(Fig. 18~21)。

IV. 考察

1. BIOPEX[®]-Rのインプラント治療への応用について

BIOPEX[®]-Rは、①ペースト状で使用できるため、補填部の形状を選ばないで使用できる、②37°C条件下において混合後約10分程度で硬化を開始し、圧縮強度は3日で最高強度に達する⁹⁾、③生体内でハイドロキシアパタイトに変化するため、優れた骨伝導性、生体適合性および骨修復性を有する^{10,11)}ことが特徴に挙げられる。したがってBIOPEX[®]-Rは、抜歯直後やインプラント除去後の不規則な形状のインプラント床に対して即時埋入インプラントインプラントを強固に据え付けるための有利な特徴を備えているといえる。

整形外科領域においては、CPCの開発は代用骨材として日本が世界的に先端を行く分野であり、2000年頃からその臨床応用も行われるようになった。そして、橈骨遠位端骨折、大腿骨骨折、脊椎圧迫骨折、人工関節などの症例に応用され、出血をコントロールして本材料を正しく注入すれば、骨を低侵襲性に強化し、骨内で骨と直接結合するということが分かっている¹²⁻¹⁹⁾。最近、石倉²⁰⁾から顎口腔領域におけるCPCの使用経験が報告された。このなかで、インプラント治療に応用した症例において、チタン製インプラント周囲に感染もなく、インプラントは同部の骨と十分な結合を認めていたと報告している。だが、石倉はCPCとインプラント界面の結合はないものと推測し、CPCのインプラントへの使用は消極的な見解を述べている。しかし、本実験の組織観察においては術後12週経過でインプラント周囲に間隙や結合組織の介在は認められず、BIOPEX[®]-Rは安定した状態で存在していたと思われる。本実験結果からBIOPEX[®]-Rを介在したイ

ンプラントの結合力は、ヒトの咬合力に十分耐えうると思われたが、今後、様々な状況からインプラント周囲に作用する機能圧への対応を検討する必要があるだろう。

2. 水の混入がBIOPEX[®]-Rに与える影響について

BIOPEX[®]-Rのような材料では、硬化後の圧縮強さの低下が推測される。そこで、水がペースト状に練和されたBIOPEX[®]-Rに与える影響を検討した。すなわち、レジン試験片に形成した直径4.2 mm、深さ10 mmの窩洞に100 mlの純水を満たし、これにBIOPEX[®]-Rのペーストを充填した後、実験に使用する直径3.2 mmのインプラントを植立した。BIOPEX[®]-Rのペーストは、メーカーの推奨液量；BIOPEX[®]-Rの粉剤6 gに液剤1.8 mlの割合と最小液量；粉剤6 gに液剤1.7 mlの割合で混和した2種類を製作した。試料はインプラント植立後、室温で20分間放置してから37°Cの恒温槽に保管した。1週間後、トルクレンチにて各試料のインプラント回転除去トルク値を測定した。この予備実験においてインプラント回転除去トルク値を測定した結果(Fig. 1)、マニュアルに示されている最小液量使用時の混合割合を選択した。

3. インプラント回転除去トルク値について

インプラントの骨に対する結合力を力学的に評価することは、インプラントの初期固定期間を検討するための評価法として臨床的に重要な意義がある。インプラントの結合力を力学的に評価する方法は打ち抜き試験、引張り試験などが挙げられるが、打ち抜き試験や引張り試験においては生体を使用して測定するには試料の規定が困難である。そこで、本実験ではトルクレンチにてインプラントの回転除去を行うことでインプラントの結合力を測定することにした。インプラントのトルク値を評価した報告には、摘出した骨や自作の試料に対してインプラントを埋入して測定したものが報告されている²¹⁻²⁴⁾。しかし、本実験の様に生体に近い状態で、実験動物を安楽死させた直後にトルク値を評価した報告は少ない。従って、本実験方法はインプラ

ントの力学的評価方法として有用と思われる。

初期固定に必要な骨結合力についての基準は従来の報告で示されていないが、フィクスチャー上部のアバットメントの締め付けトルクに関しては20~35 N・cmの強さが推奨されている^{25, 26)}ことから、インプラント回転除去トルク値は35 N・cm以上が初期固定のための十分条件になると思われる。BIOPEX[®]-Rは、1~12週までの測定結果において理想的なインプラントの結合力を示した。

4. 病理組織学的所見について

BIOPEX[®]-Rは1週から12週まで、既存骨との境界を明瞭に補填時の形態を保っていたと推測された。脱灰標本組織の観察からBIOPEX[®]-Rと既存骨の微小な間隙に対して経時的に新生骨の形成が認められ、4週ではBIOPEX[®]-Rと密接して骨が形成されていた。BIOPEX[®]-Rの吸収、崩壊を示す所見は観察されず、BIOPEX[®]-Rと既存骨の微小な間隙には新生骨と僅かな線維性結合組織が混在した状態だった。3週以降では炎症性細胞浸潤が消退していた。このような所見から、BIOPEX[®]-Rの生体親和性は非常に良好で、新生骨は緩やかに成熟するものと推測する。本実験結果は、他のCPCに関する研究報告^{27, 28)}と類似の病理組織学的所見を呈し、実験に使用したBIOPEX[®]-Rおよび本実験方法に問題がなかったことを示すものだった。

V. 結論

本研究において、インプラントと周囲既存骨のドリルホール間隙にBIOPEX[®]-Rを充填し、ウサギ大腿骨インプラント埋入モデルによるインプラント回転除去トルク値の力学的評価ならびに病理組織観察を行い、以下の結論を得た。

1. インプラントと周囲既存骨のドリルホール間隙に充填したBIOPEX[®]-Rは、インプラント埋入後1週から35 N・cm以上の回転除去トルク値を示した。BIOPEX[®]-Rの即時埋入インプラントに対する応用は、十分な初期固定が得られると思われた。

2. インプラント埋入後1週の病理組織標本で、BIOPEX[®]-Rと既存骨の界面に結合組織の存在を認めなかった。BIOPEX[®]-Rは早期に既存骨と直接結合し、骨伝導性に優れる材料と思われた。

3. 本研究で使用したBIOPEX[®]-Rは術後8週で周囲組織に炎症反応を認めず、生体適合性に優れる材料と思われた。

本実験から、即時埋入インプラントに対する初期固定方法としてBIOPEX[®]-Rの臨床応用の可能性が示唆された。BIOPEX[®]-Rの応用はインプラントの適応症を拡大するものと思われ、特に抜歯後の骨形成が遅い高齢者に対して非常に有効であると推察する。今後、BIOPEX[®]-Rを臨床応用するためには、細菌感染対策としてBIOPEX[®]-Rが口腔内に露出することを防止する方法の検討、咬合負荷を想定した繰り返し荷重負荷試験によるBIOPEX[®]-Rの耐久性の検討などが必要であると思われる。

稿を終えるに臨み、ご高閣を賜りました大阪歯科大学欠損歯列補綴咬合学講座の井上 宏教授、同有歯補綴咬合学講座の川添 堯彬教授、同解剖学講座の諏訪文彦教授に深謝いたします。さらに本研究の遂行にあたり、ご指導、ご協力を頂きました北海道医療大学歯学部口腔機能修復・再建学系クラウンブリッジ・インプラント補綴学分野の越智守生教授ならびに廣瀬由紀人講師に深甚なる感謝の意を表します。また、本研究に種々のご援助を頂きました同クラウンブリッジ・インプラント補綴学分野の諸先生方に心からお礼を申し上げます。

参考文献

- (1) Locker D. Patient-based assessment of the outcomes of implant therapy: a review of the literature. *Int J Prosthodont* 11, 453-461, 1998.
- (2) Lee J J, Rouhfar L, Beirne O R. Survival of hydroxyapatite-coated implants: a meta-analytic review. *J Oral Maxillofac Surg* 58, 1372-1379, 2000.
- (3) Willer J, Noack N, Hoffmann J. Survival rate of IMZ implants: a Prospective 10-year analysis. *J Oral Maxillofac Surg* 61, 691-695, 2003.
- (4) Lekholm U. Clinical procedures for treatment with osseointegrated dental implants. *J Prosthet Dent* 50, 116-120, 1983.
- (5) 細川隆司. 咬合負荷までの期間. 赤川安正, 松浦正朗, 矢谷博文, 渡邊文彦編, よくわかる口腔インプラント学, 医歯薬出版, 東京, 119-121, 2005.

- (6) Szmukler-Moncler S, Salama H, Reingewirtz Y, Dubruille JH. Timing of loading and effect of micromotion on bone-dental implant interface: review of experimental literature. *J Biomed Mater Res* 43, 192-203, 1998.
- (7) Rammelt S, Heck C, Bernhardt R, Bierbaum S, Scharnweber D, Goebbels J, Ziegler J, Biewener A, Zwipp H. In vivo effects of coating loaded and unloaded Ti implants with collagen, chondroitin sulfate, and hydroxyapatite in the sheep tibia. *J Orthop Res* 25, 1052-1061, 2007.
- (8) Zechner W, Tangl S, Fürst G, Tepper G, Thams U, Mailath G, Watzek G. Osseous healing characteristics of three different implant types. A histologic and histomorphometric study in mini-pigs. *Clin Oral Implants Res* 14, 150-157, 2003.
- (9) 平野昌弘, 竹内啓泰. ペースト状リン酸カルシウム人工骨「バイオペックス」の開発. *バイオマテリアル* 21, 24-29, 2003.
- (10) Kurashita K, Kurita H, Hirano M, Blicek J.M.A, Klein C.P.A.T, Groot K. Calcium phosphate cement: *in vitro* and *in vivo* studies of the α -tricalcium phosphate-dicalcium phosphate dibasic-tetracalcium phosphate monoxide system. *J Mater Sci: Mater Med* 6, 340-347, 1995.
- (11) 長谷川正裕, 福田亜紀, 須藤啓広, 平田 仁, 平野昌弘, 内田淳正. 脛骨高原骨折に対して充填したリン酸カルシウムセメントの生検例. *Orthopedic Ceramic Implants* 23-24, 61-63, 2005.
- (12) 新垣宣貞, 大久保宏貴, 宮里 聡, 砂川秀之, 金城幸雄. 化膿性骨髄炎に対するバイコマイシン含有骨ペースト (バイオペックス®) による治療経験. *整形外科と災害外科* 55, 242-246, 2006.
- (13) 石黒重夫, 大田斌人. 骨折位不安定性を有する脊椎圧迫骨折に対し両側経皮経椎弓根的に大田棒を用いて整復しバイオペックス-R を充填した椎体形成術. *Medical Postgraduates* 44, 116-120, 2006.
- (14) 米須寛朗, 外間 浩, 金谷文則. Distal Radius Plate (DRP) にバイオペックス-R を併用した高齢者橈骨遠位端骨折の検討. 第5回バイオアクティブペースト研究会 記録集, 10-14, 2004.
- (15) 熱田智範, 稲田邦匡, 徳永 進, 栃木祐樹. Biopex と cannulated Cancellous Screw を用いた踵骨関節内骨折の治療経験. 第5回バイオアクティブペースト研究会 記録集, 42-46, 2004.
- (16) 織田 格, 藤谷正紀, 長谷川匡一, 日野浩之, 松野誠夫. 椎体骨折後偽関節に対する Vertebroplasty と後側方固定の併用. 第5回バイオアクティブペースト研究会 記録集, 60-65, 2004.
- (17) 井上雅之, 石部基実, 金子 知, 真島任史. リン酸カルシウム骨ペースト (CPC) 補填後約1年時における骨との境界面. 第4回バイオアクティブペースト研究会 記録集, 77-79, 2003.
- (18) 武政龍一, 溝渕弘夫, 谷 俊一, 山本博司. リン酸カルシウム骨ペースト椎体内注入術症例の長期経過. 第4回バイオアクティブペースト研究会 記録集, 86-89, 2003.
- (19) 西村典久. 骨折治療におけるリン酸カルシウム骨ペーストの臨床応用. *MB Orthop* 15: 36-42, 2002.
- (20) 石倉信造. 顎口腔領域におけるリン酸カルシウム骨ペーストの使用経験. *松江市立病院医学雑誌* 11, 29-33, 2007.
- (21) Ueda M, Matsuki M, Jacobsson M, Tjellström A. The relationship between insertion torque and removal torque analyzed in fresh temporal bone. *Int J Oral Maxillofac Implants* 6, 442-447, 1991.
- (22) 荻原芳幸, 小泉政幸, 行田克則, 守屋義雄, 神尾政治, 五十嵐孝義. インプラント治療過程におけるネジ止めトルク力に関する研究 第1報 IMZ インプラントについて. *日口腔インプラント誌* 6, 370-373, 1993.
- (23) Carr AB, Papazoglou E, Larsen PE. The relationship of periosteal values, biomaterial, and torque to failure in adult baboons. *Int J Prosthodont* 8, 15-20, 1995.
- (24) 小田健司, 新美 敦, 澤井俊宏, 渡邊和代, 中井英貴, 本田雅規, 藤本雄大, 後藤康之, 上田実, 鳥居修平, 中山 敏. インプラント植立骨としての肩甲骨・腸骨および腓骨骨質がリムバルトルクに及ぼす影響についての比較研究. *日口腔インプラント誌* 10, 138-143, 1997.
- (25) Simon H, Caputo AA. Removal torque of immediately loaded transitional endosseous implants in human subjects. *Int J Oral Maxillofac Implants* 17, 839-845, 2002.
- (26) Shalabi MM, Wolke JG, de Ruijter AJ, Jansen JA. A mechanical evaluation of implants placed with different surgical techniques into the trabecular bone of goats. *J Oral Implantol* 33, 51-58, 2007.
- (27) 和崎佳子, 鴨井久博, 小倉喜一郎, 佐藤 聡, 鴨井久一. バイオアクティブ骨セメントのインプラント体埋入時への応用. *日口腔インプラント誌* 16, 1-10, 2003.
- (28) 高橋研祐. 骨補填材としてのリン酸カルシウムセメントに関する基礎的研究. *歯科材料・器械* 23, 2254-267, 2004.

Table 1 Composition of Biopex-R®

The Composition of Powder	The Composition of Liquid
α -TCP	Sodium Chondroitin Sulphate
TTCP	Sodium Succinate
DCPD	Sodium Hydrogen Sulphite
Hydroxyapatite	Water
Magnesium Diphosphate	

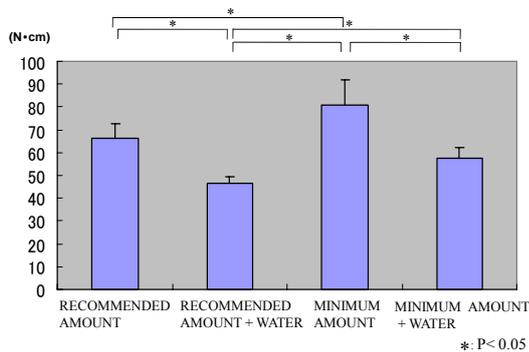


Fig. 1 The influence of water contamination on the removal torque strength of implants in Biopex-R®

Results show mean values of 5 experiments \pm SD. RECOMMENDED AMOUNT demonstrates the amount of liquid recommended in the instructions which is the optimum level of hardness in the CPC paste. It was mixed from the cement powder and liquid in the proportion of 6 g to 1.8 ml. MINIMUM AMOUNT demonstrates the amount of liquid recommended in the instructions which gives a higher level of hardness in the CPC paste. It was mixed from the cement powder and liquid in the proportion of 6 g to 1.7 ml. There was no significant difference when comparing only the RECOMMENDED AMOUNT to the MINIMUM AMOUNT + Water as determined by Fisher's PLSD test (* $p < 0.05$).

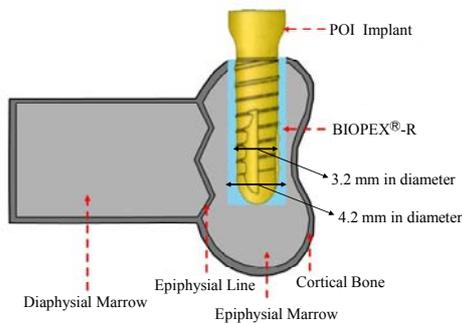


Fig.2 Illustration of implant placement

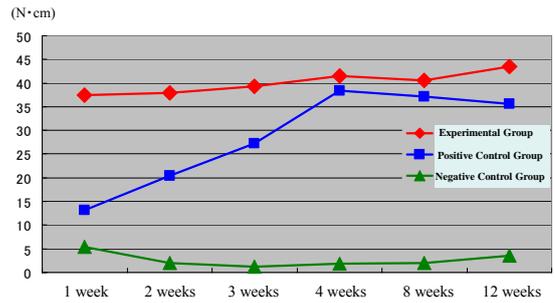


Fig.3 Progressive change of removal torque strength after post-operations

During follow up sessions, removal torque strength in each group was measured at 1 to 12 weeks. Data plots represent mean values.

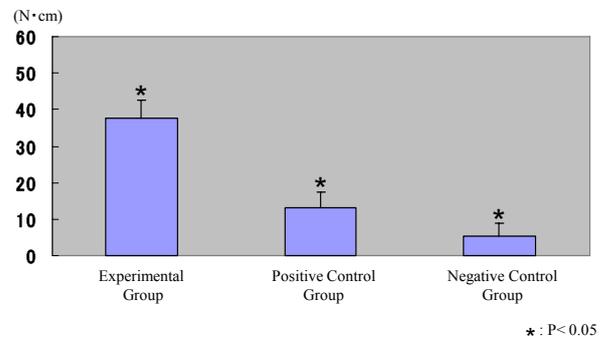


Fig.4 Comparison of the removal torque strength at 1 week post-operation

Results are expressed as mean \pm SD: $n = 8$ in the experimental group, $n = 5$ in the positive and negative control groups. There were significant differences among the three groups (* $p < 0.05$) as determined by Sheffe's test.

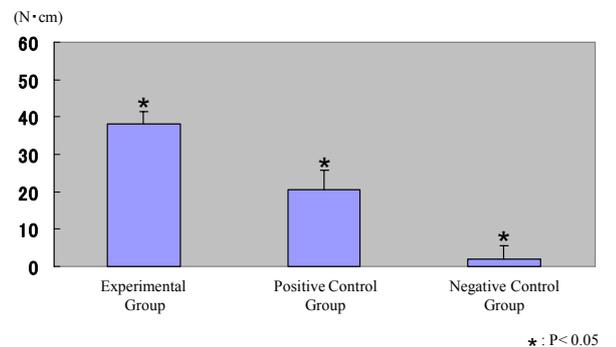


Fig.5 Comparison of the removal torque strength at 2 week post-operation

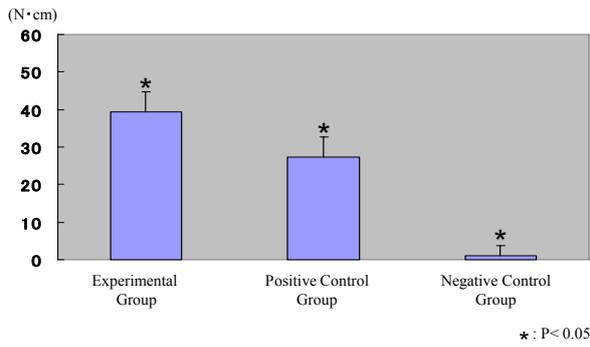


Fig.6 Comparison of the removal torque strength at 3 week post-operation

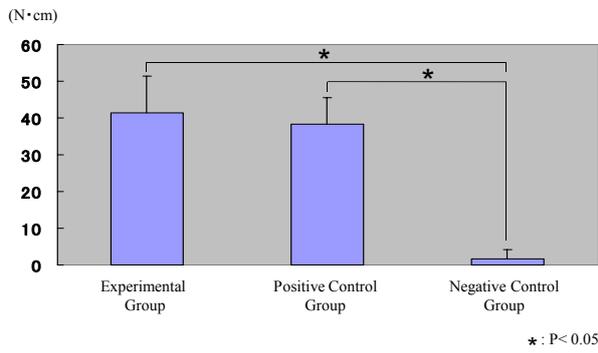


Fig.7 Comparison of the removal torque strength at 4 week post-operation

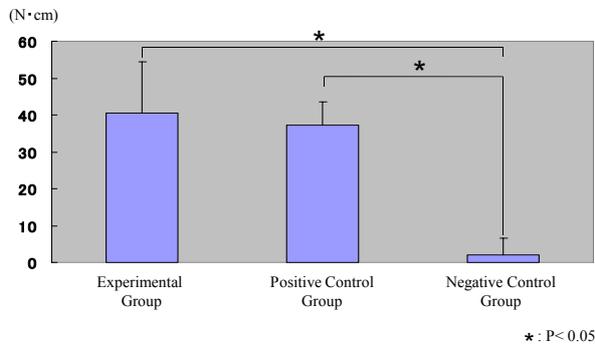


Fig.8 Comparison of the removal torque strength at 8 week post-operation

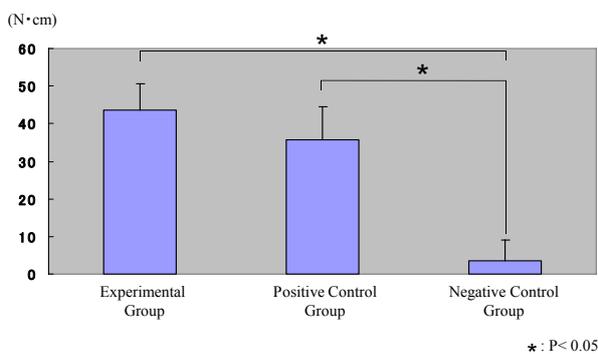


Fig.9 Comparison of the removal torque strength at 12 week post-operation

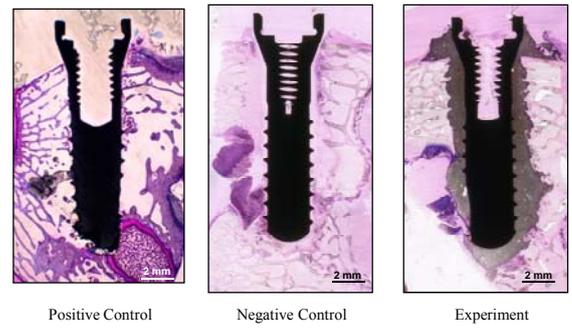


Fig.10 Histological features at 1 week post-operation

Cross sections of the overview showed undecalcified ground sections with basic fuchsin and methylene blue double stain.

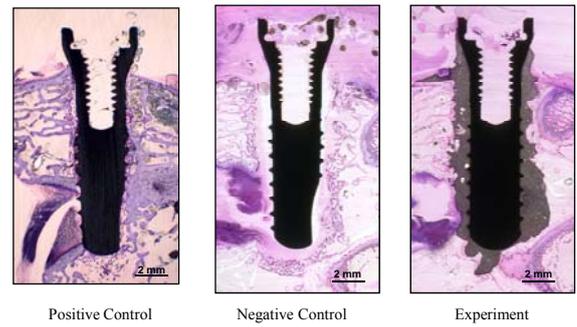


Fig.11 Histological features at 2 week post-operation

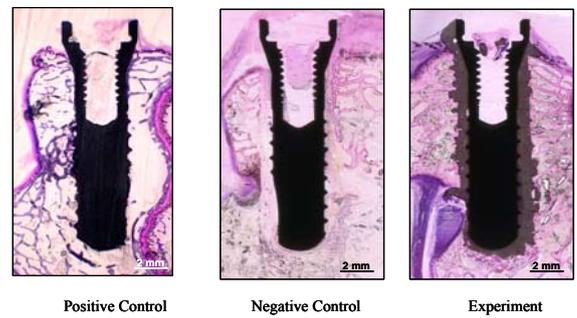


Fig.12 Histological features at 3 week post-operation

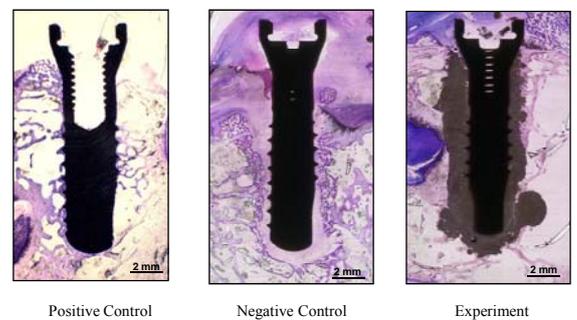


Fig.13 Histological features at 4 week post-operation

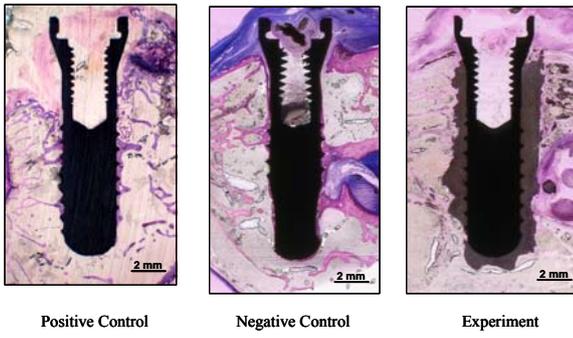


Fig.14 Histological features at 8 week post-operation

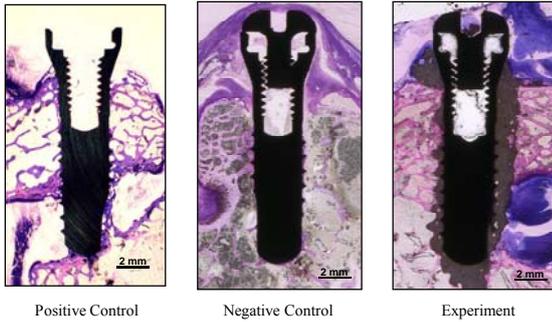


Fig.15 Histological features at 12 week post-operation

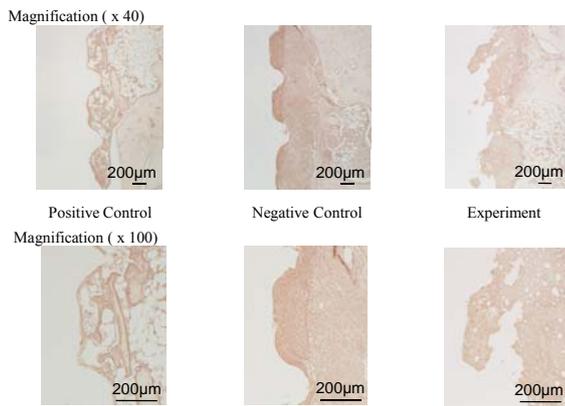


Fig.16 Histopathological findings of H-E stained decalcified section at 1 week post-operation

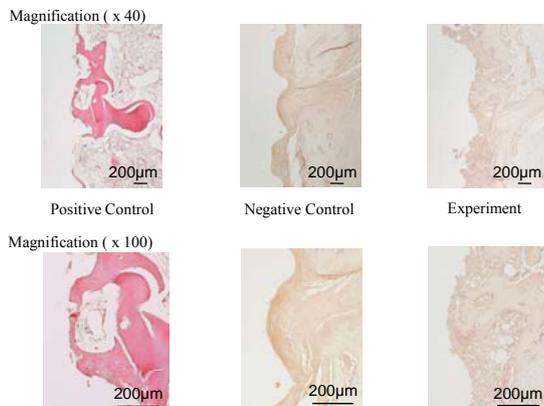


Fig.17 Histopathological findings of H-E stained decalcified section at 2 week post-operation

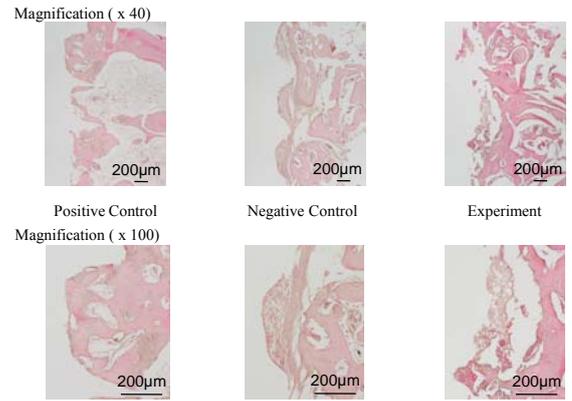


Fig.18 Histopathological findings of H-E stained decalcified section at 3 week post-operation

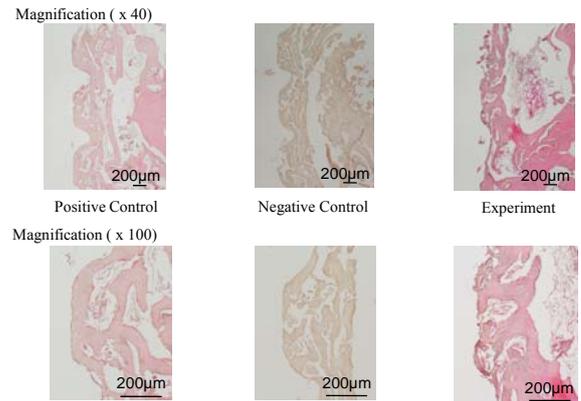


Fig.19 Histopathological findings of H-E stained decalcified section at 4 week post-operation

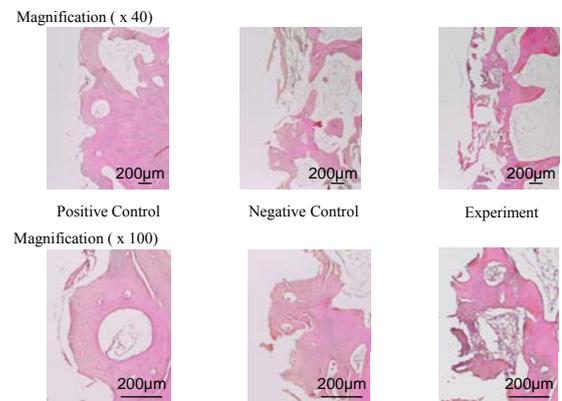


Fig.20 Histopathological findings of H-E stained decalcified section at 8 week post-operation

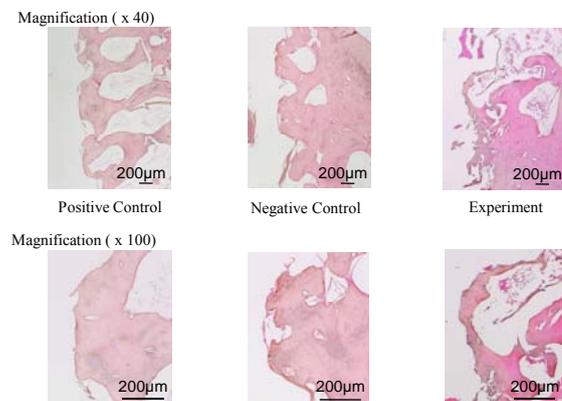


Fig.21 Histopathological findings of H-E stained decalcified section at 12 week post-operation