

骨補填材としての生体内吸収性
リン酸カルシウム添加コラーゲン材料の効果について

高橋 賢

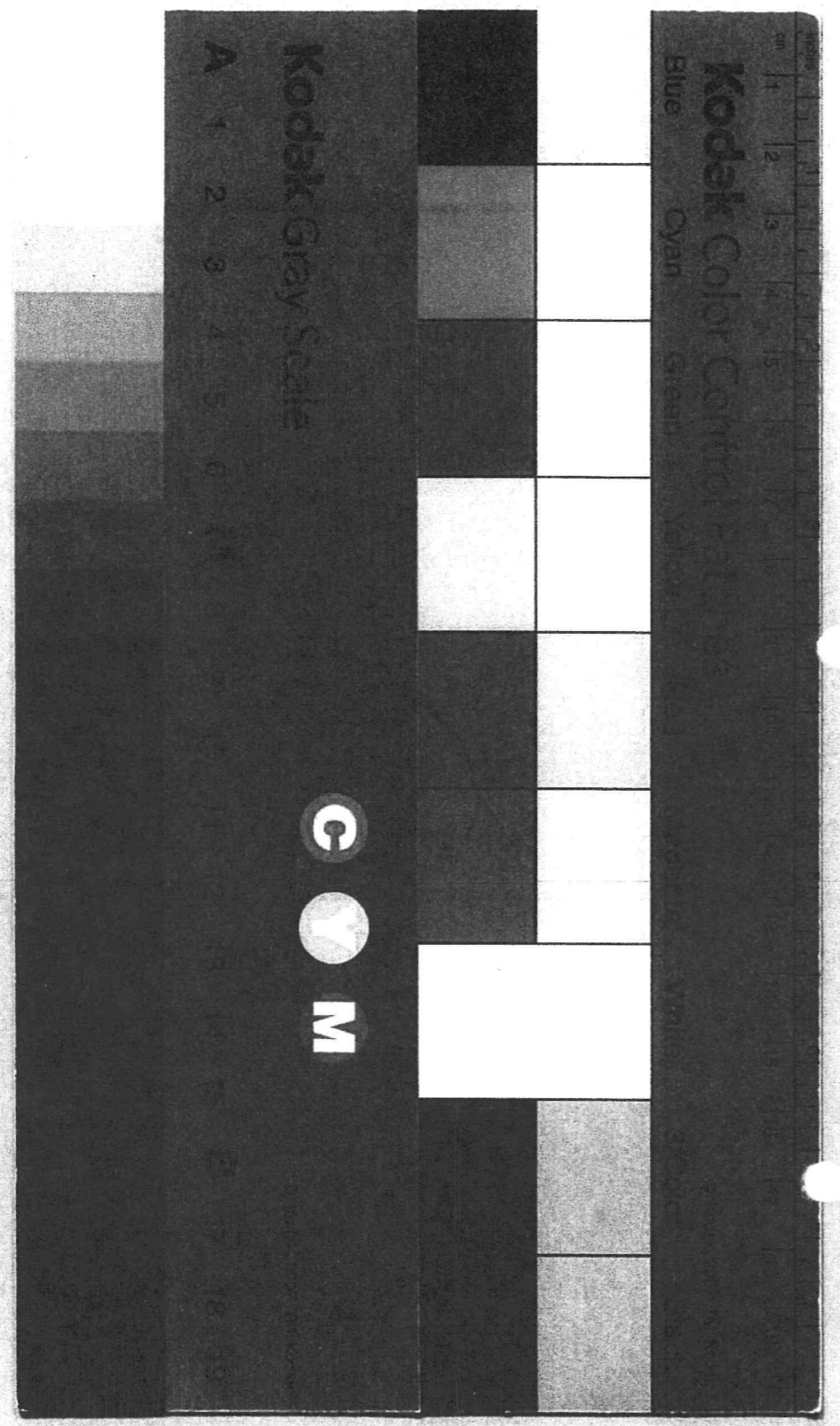
東京歯科大学大学院歯学研究科 歯科保存学第三講座

(指導：石川達也 教授)

(指導：高橋一祐 教授)

学位論文

歯科学報別刷
第97巻 第5号 509～536頁 (平成9年5月)
Reprinted from The Shikwa Gakuho
Vol. 97, No.5(1997)



資料名：骨補填材としての生体内吸収性リン酸カルシウム添加コラーゲン材料の効果について 1ページ
著作権法に基づき提供された複写物です。著作権者等の許諾がなければ、掲載・配信等ができません。国立国会図書館 2017/2/22

骨補填材としての生体内吸収性 リン酸カルシウム添加コラーゲン材料の効果について

高橋 賢

東京歯科大学大学院歯学研究科 歯科保存学第三講座

(指導：石川達也 教授)

(指導：高橋一祐 教授)

(1997年1月30日受付)

(1997年3月11日受理)

抄 録：生体内吸収性新規骨補填材の効果を成犬下顎骨に形成した規格骨窩洞を用い検討した。実験材料にはコラーゲンスポンジ(C群)、リン酸八カルシウム添加コラーゲンスポンジ(O群)、 α -リン酸三カルシウム添加コラーゲンスポンジ(T群)、コラーゲン添加リン酸カルシウムセメント(BC群)を用い、無填塞窩洞(N群)を対照群とした。観察期間は1, 2, 4, 8週とし、病理組織学的検索を行い、併せて窩洞中央部ならびに窩口部の単位骨量計測を行った。

各群ともに全期間を通じ重篤な炎症所見は観察されなかった。また各群の単位骨量を統計学的に検査した結果、8週例の窩口部においてO, T, BC群はN群より骨形成量が多い傾向が認められた。新規材料はいずれも優れた骨伝導能と生体内吸収性を示し、特にリン酸八カルシウム添加コラーゲンスポンジならびに α -リン酸三カルシウム添加コラーゲンスポンジは骨補填材として優れていると思われた。

キーワード：・骨補填材 ・コラーゲン ・リン酸カルシウム

緒 言

歯頸部の齶蝕や歯齦の退縮などに伴う根面露出に対し、歯槽骨欠損部および歯齦の形態修正ないし増生を行い、歯頸部歯周組織の審美性の改善を必要とする症例がしばしば観察される。

近年、失われた骨組織を回復させる目的で様々な治療法が検討されており、その一つに骨補填法がある。現在では自家骨移植¹⁾、同種骨移植²⁾、異種骨移植³⁾、人工骨移植などに大別されるが、このうちもっとも安定した効果が得られているのは新鮮自家骨移植である。この方法は高い骨誘導

能を有し⁴⁾、骨形成能に優れている反面、ドナー採取のために外科的侵襲を加えるばかりでなく、採取量に限度があることなどの問題点を有している。一方、同種骨移植は新鮮自家骨ほどではないが、骨誘導能を持っている。しかし免疫応答の問題があり、凍結乾燥骨、脱灰骨などが研究されているものの、わが国においては骨銀行が完備していないために安定供給の面で問題があり、一般化はしていない⁵⁾。異種骨移植としては仔牛の骨(Kiel bone)に除蛋白処理を施したものが検討されたが、免疫応答の担い手である有機物が完全に除去されていないため、組織学的にも問題が指摘され、臨床では使用されなくなっている⁷⁾。このため現在主流となっているのは人工骨移植である。

本論文の要旨は第256回東京歯科大学学会総会(1995年11月4日, 5日千葉)において発表した。

人骨は骨形成因子を含まず、積極的な骨誘導能を持たないという欠点を有するが、常に一定の条件のもと安定供給される利点を有し、ハイドロキシアパタイト(以下HApと略)に代表される生体内活性(Bioactive)セラミックおよびリン酸三カルシウム(以下TCPと略)に代表される生体内崩壊性(Biodegradable)セラミックが現在臨床で用いられている。

そのいずれが優れているかについての統一見解は得られていないが、測田ら^{8,9)}は血管鑄型法を用いた研究により、HApでは顆粒が骨髓中に残存しているため正常な骨髓腔、血管網が認められなかったのに対し、TCPでは顆粒の吸収に伴い正常な骨髓腔と血管網が形成されたことから吸収性材料の方が生物学的に良好であるとしており、Klingeら¹⁰⁾も生物学的、生化学的見地から理想的な骨補填材は新生骨によって完全に吸収置換されるものであると報告している。また、現在補填材の多くは顆粒状のものが供給されているが、漏出の問題や複雑な欠損への応用が困難であることから、補填材へのコラーゲンコーティング¹¹⁾やセメント状骨補填材¹²⁾、あるいはスポンジ状コラーゲン^{13,14)}が試作され研究されている。

そこで本研究では生体適合性と生体内吸収性を有し、バイオマテリアルの素材としても高く評価されているコラーゲン¹⁵⁾と生体内吸収性のセラミックである α -TCP^{16,17)}、リン酸八カルシウム¹⁸⁻²⁰⁾(以下OCPと略)を複合化させたスポンジ状骨補填材と、リン酸四カルシウム(以下Te-CPと略)とリン酸水素カルシウム二水和物(以下DCPDと略)を主材とするセメント状骨補填材²¹⁻²³⁾にコラーゲンを複合化させた材料を用い、骨補填材としての効果を検討した。

材料および方法

1. 実験材料

実験材料には以下の4種を用いた(図1)。
 1) ベブシン処理を施したType Iコラーゲンを37℃にてゲル化反応させ、凍結乾燥して得たコラーゲンスポンジ。

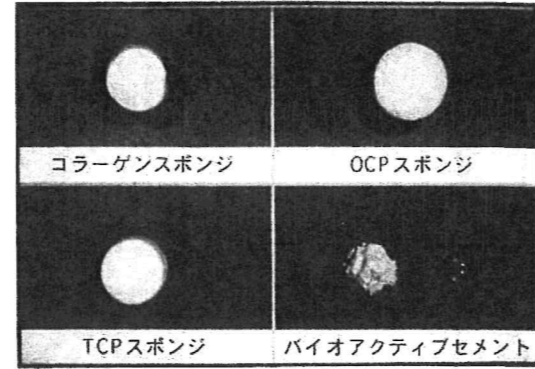


図1 実験材料

2) 1)のコラーゲンスポンジにOCP顆粒を添加、複合化させたOCPスポンジ。

3) 1)のコラーゲンスポンジに α -TCP顆粒を添加、複合化させたTCPスポンジ。

4) Te-CPとDCPD、低結晶型HApよりなる粉末をベブシン処理コラーゲン溶液を1%添加したリン酸水溶液で練和したバイオアクティブセメント。

表1に実験材料の成分組成および作製方法を示す。なお、これらの材料は新田ゼラチン株式会社(大阪)より提供された。

2. 実験方法

1) 材料の表面微細構造の観察

動物実験に先立ち、各材料の表面微細構造の検索を目的として電界放射型走査型電子顕微鏡(SEM;日立製作所;東京;以下SEMと略)を用い、加速電圧15kV下で形態観察を行った。

2) 実験病理学的検討

(1) 実験動物

本研究に採用された動物は生後1年以上経過した体重20kg前後の雌雄の健康な成犬17頭である。

(2) 実験母地の調製

本実験に際してまず実験母地の調製を行った。すなわち、前記の実験動物に対し、塩酸ケタミン(動物用ケタラール;三共株式会社;東京;0.1ml/kg)を筋肉内注射した後、ペントバルビタールナトリウム(ネプタール;大日本製薬株式会社;大阪;0.5ml/kg)の静脈内注射による

表1 実験材料の成分組成および作製方法

材 料	成分組成	作製方法
コラーゲンスポンジ	A) 0.3%(w/v)Type Iコラーゲン*添加 希塩酸水溶液(pH3.0) B) 2倍濃度 Mcllvain's 緩衝液**	1) A) B) を1:1で混合(水温) 2) ゲル・複合化(37℃3時間) 3) 凍結乾燥 4) UV照射(2時間)
OCPスポンジ	A) 0.3%(w/v)Type Iコラーゲン*添加 希塩酸水溶液(pH3.0) B) 2倍濃度 Mcllvain's 緩衝液** OCP(2.5% w/v含有)	1) A) B) を8:2で混合(水温) 2) ゲル・複合化(37℃3時間) 3) 凍結乾燥 4) UV照射(2時間)
TCPスポンジ	A) 0.3%(w/v)Type Iコラーゲン*添加 希塩酸水溶液(pH3.0) B) 2倍濃度 Mcllvain's 緩衝液** α -TCP(10% w/v含有)	1) A) B) を8:2で混合(水温) 2) ゲル・複合化(37℃3時間) 3) 凍結乾燥 4) UV照射(2時間)
バイオアクティブセメント	粉: Te-CPとDCPDの等モル混合物70% 低結晶型HAp30% 液: Type Iコラーゲン*1%添加 200mMリン酸水溶液	P/L=1.5(g/ml)にて練和 硬化時間: 14分 圧縮強さ: 15MPa

*ベブシン処理

**M: 2.5リン酸水素2ナトリウム, M/5クエン酸(pH7.2)

全身麻酔を施し、手術台に固定した。併せて1/8ワジェネフリン含有2%リドカイン(歯科用キシロカイン;藤沢薬品工業株式会社;大阪)1.8mlにて下顎左右前後臼歯部に浸潤麻酔を施し、各歯牙の近遠心的中央部で分割を行い、鉗子にて下顎両側の第2、第3、第4前臼歯および第1後臼歯を抜歯し、実験母地とした。なお、術後1週間は感染予防の目的で、合成ペニシリン製剤(タカシリン;メクト株式会社;東京;250mg/day)を粉砕し、軟性飼料に混合して経口投与した。

(3) 規格高洞の作製と各種材料の填塞

抜歯手術より3ヵ月経過後、X線撮影により抜歯高の治癒を確認し、前述の方法に準じて全身麻酔および当該部位への浸潤麻酔を施し、下顎左右第1前臼歯遠心より第2後臼歯近心に至る歯肉歯槽粘膜境界部に替刃式外科用メスNo11(フェザー安全剃刀株式会社;東京)を用いて歯槽骨に達する横切開を加え、結膜骨膜弁を形成、剝離して実験母地を露出させた。ついで生理食塩水注水下に直径2.0、3.0、3.15mmのインプラント用ツイストドリルバーとタップ形成用バー(ノーベル・バ

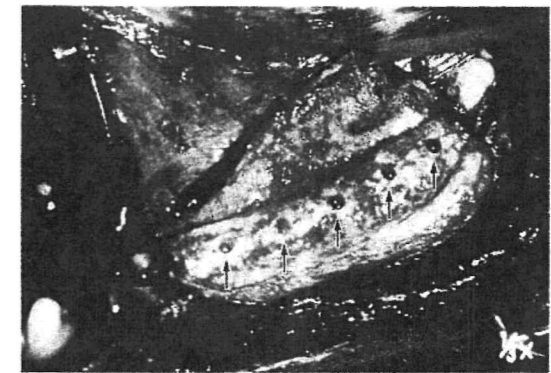


図2 規格高洞(*)形成後の口腔内写真

イオケア・ジャパン株式会社;東京)を用いて歯槽骨頂部骨面に直径約3.7mm、深さ約5.0mmの規格骨欠損(以下高洞と称する)を片側に5高洞形成し(図2)、それぞれ1種の材料の填塞部位ならびに無填塞の対照群を設定した。

次に各高洞内を生理食塩水にて洗浄した後、コラーゲン、OCPならびにTCPスポンジの3材料については眼科尖刀にて高洞の大きさにあわせて細断し、弱圧にて高洞の残存骨壁の高さまで填

表2 病理成績の評価基準

観察項目	A	B	C	D
円形細胞浸潤(口腔粘膜)	軽度	中等度	軽度	軽微
高壁の骨吸収	1/中底3部位に認められる 高度	1/中底2部位に認められる 中等度	1/中底1部位に認められる 軽度	
血餅分布	1/中底3部位に認められる 高度に線維化	1/中底2部位に認められる 中等度に線維化	1/中底1部位に認められる 幼若	
肉芽組織	1/中底3部位に認められる 高度	1/中底2部位に認められる 中等度	1/中底1部位に認められる 軽度	
血管の新生	1/中底3部位に認められる 高度	1/中底2部位に認められる 中等度	1/中底1部位に認められる 軽度	軽微
材料の残存	1/中底3部位に認められる 高度	1/中底2部位に認められる 中等度	1/中底1部位に認められる 軽度	軽微
円形細胞浸潤(窩洞内)	高度	中等度	軽度	軽微
窩口部の形態	顕著な凸傾向が認められる	凸傾向が認められる	平坦	凹傾向が認められる
新生骨量	高壁から中央部まで 認められる 高度	高壁から中央部までの 2/3以上に認められる 中等度	高壁から中央部までの 1/3以上に認められる 軽度	高壁から中央部までの 1/3以下に認められる 軽微

所見が認められないものについては として

塞した。また、バイオアクティブセメントについては練和後、ツベルクリン用1ccシリンジの先端を窩洞の直径にあわせて調整したものを使用して窩洞内に注入、填塞した。その後、粘膜骨膜弁を復位し、3号絹糸を用いて水平マットレス縫合を行い施術を完了した。

なお、コラーゲンスポンジを填塞したものをC群、OCPスポンジを填塞したものをO群、TCPスポンジを填塞したものをT群、バイオアクティブセメントを填塞したものをBC群とし、無填塞の対照群をN群とした。また、填塞部位による治癒の相違を考慮し、対照群を含め、各実験材料について片顎ごとに填塞位置を変更した。

④ 観察期間ならびに検索方法

観察期間は1, 2, 4, 8週とし、期間経過後に全身麻酔下にてヘパリンナトリウム(Heparin Sodium Injection N; 清水製薬株式会社; 静岡: 1000単位/ml) 5mlを静脈内注射し、生理食塩水にて前灌流を行った後、10%中性緩衝ホルマリン液(Lillie液)にて頭頸部灌流固定を施し、顎骨を摘出した。その後、70%エタノールにて脱

脂を行い、硝酸エタノール液にて脱灰、上昇エタノール系列にて脱水を行い、通法に従いシオジリン(昭和エーテル株式会社; 東京)包埋を施した。そして約20μmの頬舌断連続切片を作製し、ヘマトキシリン・エオジン複染色にて光学顕微鏡下に病理組織学的検索を行った。

病理所見は表2に示す各観察項目(口腔粘膜の円形細胞浸潤、高壁の骨吸収、血餅分布、肉芽組織、血管の新生、材料の残存、窩洞内の円形細胞浸潤、窩口部の形態ならびに新生骨量)の範囲及び程度により判定基準に基づき評価を行った。また、高壁の骨吸収及び新生骨量に関しては頬側(B)と舌側(L)にわけて評価した。

3) 単位骨量計測

窩洞中央部ならびに窩口部の骨新生量を検索する目的で単位骨量の計測を行った。計測にあたっては各標本の新生骨をトレースし、多目的画像処理装置(SPICCA II; 日本アビオニクス株式会社; 東京)を用い、窩洞中央部にて図3に示す2.0mm×1.5mmのエリア内における新生骨面積の計測をおこない、1mm²あたりの新生骨面積を

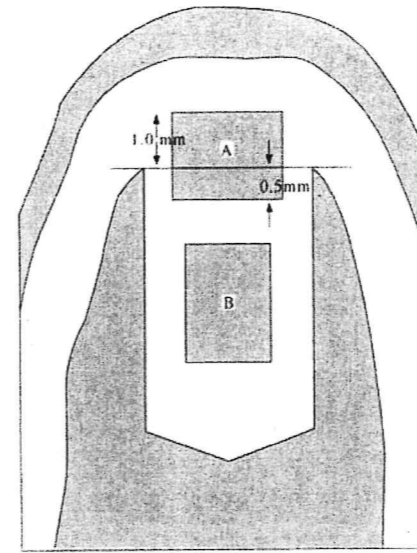


図3 単位骨量計測部位
 A: 窩口部計測部位 1.5×2.0(mm)
 B: 窩洞中央部計測部位 2.0×1.5(mm)

算出し、単位骨量とした。さらに、4, 8週例については同様の方法で窩口部における単位骨量を計測した。

成 績

1. 各実験材料の表面微細構造の観察

SEM観察において、コラーゲンスポンジはコラーゲン線維により海綿状構造を呈しており、100~200μmの空隙が観察された(図4)。

OCPならびにTCPスポンジでも同様に海綿状構造が認められた。スポンジにみられる空隙の大きさは両者ともに100μm程度のもが多く観察された。コラーゲン線維には微細なリン酸カルシウム顆粒が複合化されており、それぞれに含まれるリン酸カルシウムと思われる顆粒状の構造物はOCPスポンジの方が不整で粒径10~40μm(図5)、TCPスポンジでは粒径5~10μmであった(図6)。

練和硬化後のバイオアクティブセメントには粒径5~40μmの大小異なる顆粒が密に存在しており表面は比較的滑沢であるが、コラーゲン、OCPならびにTCPスポンジで観察されたよう



図4 コラーゲンスポンジのSEM像(×100)
 コラーゲンスポンジはコラーゲン線維からみあい海綿状構造を呈しており、100~200μmの空隙が観察された。

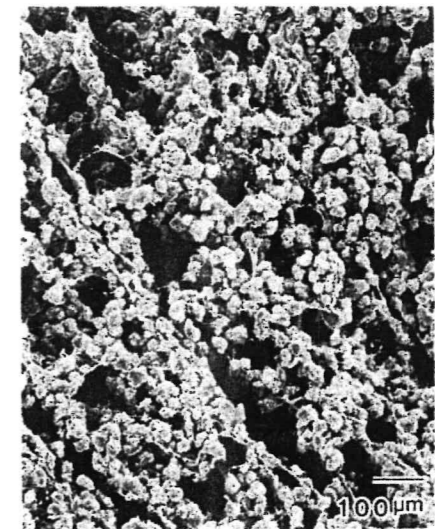


図5 OCPスポンジのSEM像(×100)
 OCPスポンジには海綿状構造が観察され、約100μmの空隙が認められた。また、複合化されたリン酸カルシウムと思われる10~40μmの顆粒状構造物が観察された。

な海綿状構造はみられず、微細な窪みの散在が観察された(図7)。

2. 実験病理学的成績について

表3~7に各群の成績を示す。症例数は各群各

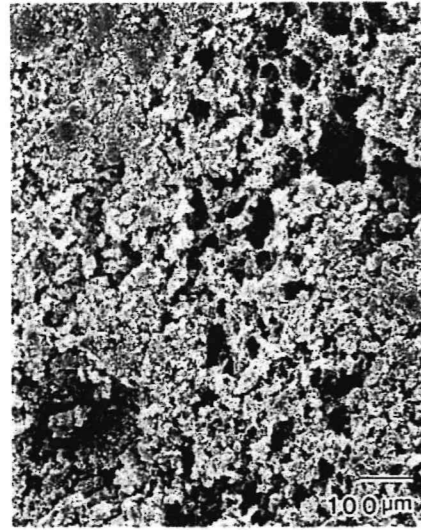


図6 TCPスポンジのSEM像(×100)
TCPスポンジには海綿状構造が観察され、約100µmの空隙が認められた。また、複合化されたリン酸カルシウムと思われる5~10µmの顆粒状構造物が観察された。

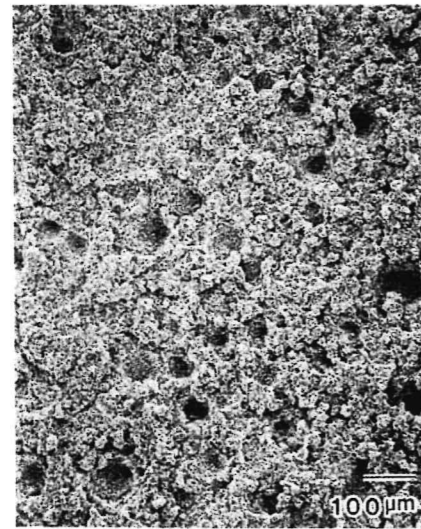


図7 バイオアクティブセメントのSEM像(×100)
微細な質みが観察されるが海綿状構造は認められなかった。

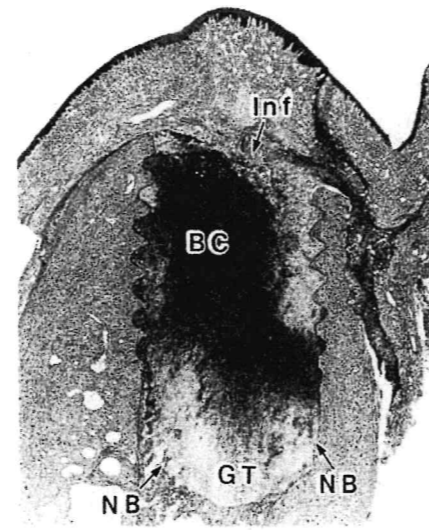


図8 N群1週例(症例番号6)
BC：血餅(A：3部位)
GT：肉芽組織(C：幼若)
Inf：円形細胞浸潤(A：限局性、D：軽微)
NB：新生骨梁

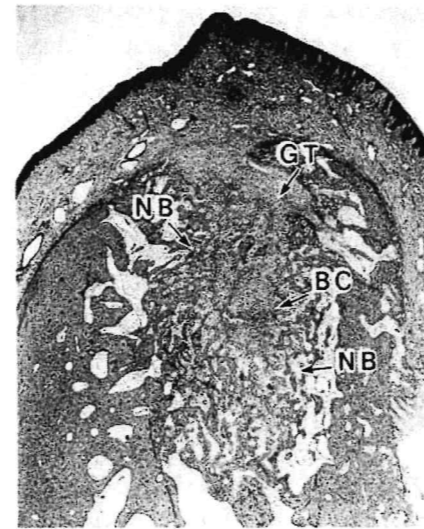


図9 N群2週例(症例番号10)
血餅はほぼ吸収されていた
BC：血餅(C：中部)
GT：肉芽組織(B：中等度に線維化)
NB：新生骨梁

表3 N群 病理成績

症例番号	観察期間(日)	円形細胞浸潤口腔粘膜		高壁の骨吸収		血餅分布	肉芽組織	血管の新生		材料の残存		円形細胞浸潤窩洞内	窩洞部の形態	新生骨梁量						
		範囲	量	B	L			範囲	量	範囲	量			上部		中部		窩底部		
														B	L	B	L	B	L	
1	7	B	D	C	C	B	C	A	D			D				C	D	C		
2	7	A	D	A	C	A	C	A	D			D						D		
3	7	A	D	A	A	B	C	A	D			C		D	D	D	D	C	C	
4	7			B	C	A	C	B	D			D		C		C	D	C	C	
5	7	A	C	C	C	A	C	C	D			D								
6	7	A	D			A	C	C	D			D							D	D
7	14	B	B	A	A		B	A	D					B	C	B	B	A	A	
8	14	B	C	B	C		C	A	C			D		D	D	D	B	A	A	
9	14			C	C	C	B	A	C					D	D	B	C	B	B	
10	14			B	A	C	B	A	D					B	B	B	B	A	B	
11	14			A	A		B	B	D			D			B	C	C	A	A	
12	14			A	A		C	A	D					C	C	B	B	B	B	
13	28			B	A		A	A	C			D	C	A	A	B	C	C	C	
14	28			C	B		A	A	C			D		B	B	B	B	B	B	
15	28			C	C		B	A	C					B	B	A	C	A	B	
16	28	A	D	B	A		A	A	B				B	B	A	B	A	C	B	
17	28			C	A		A	A	A					D	C	B	B	B	B	
18	28			C	A		B	A	C					B	B	A	A	A	A	
19	56			A	A		A	A	A				D	A	A	C	B	C	C	
20	56			A	A		A	A	A					B	A	A	A	A	B	A
21	56			A	B		A	A	B				D	A	A	A	B	C	C	
22	56			B	C		A	A	B					D	A	A	B	B	B	B
23	56			A	A		A	A	C					C	A	A	C	C	C	C
24	56			A	A		A	A	C					C	A	A	B	B	C	C

期間6症例とした

1. N群

血餅は1週例では広範に存在しており、A(3部位)と判定される症例が多かった(図8)。

2週例ではほぼ吸収されていた(図9)。

口腔粘膜の円形細胞浸潤は1週例の殆どの症例

表4 C群 病理成績

症例番号	観察期間(日)	円形細胞浸潤 口腔粘膜		高壁の骨吸収		血餅分布	肉芽組織	血管の新生		材料の残存		円形細胞浸潤 窩洞内	高口部の形態	新生骨梁量						
		範囲	量	B	L			範囲	量	範囲	量			上部		中部		窩底部		
														B	L	B	L	B	L	
1	7	B	C	C	B	A	C	A	D	A	A	C					D	D		
2	7	B	B	C	C	C	C	B	D	A	A	B								
3	7	B	B	B	B	A	C	B	D	A	A	B					D	D		
4	7	B	C	C	A	A	C	B	D	A	B	C						D		
5	7	B	D	C	C	B	C	A	C	B	B	B						D		
6	7	B	D	A	A	B	C	B	D	B	B	C				C	D	D		
7	14	A	B	A	A		B	A	D	A	B	C		C	D	D	D	A	D	
8	14	A	C	C	C	B	C	A	D	B	B	C		D	D	C	B	B	C	
9	14	B	D	A	A	C	B	A	D	B	B	C						B	B	
10	14	A	C	B	A	C	C	A	D	C	B	B			D	C	D	A	A	
11	14	B	D	B	C		B	A	C	B	C	D				D	D	B	C	
12	14	A	C	B	C	B	B	A	D	C	B	D			D	D	D	A	C	
13	28			A	A		B	A	D						B	B	B	B	C	C
14	28			C	B		B	A	C	C	D	D		C	C	C	C	C	A	
15	28	A	D		B	B	B	A	C			D			D	C	C	B	B	
16	28	A	D	A	C		B	A	D			D		D	C	C	B	B	B	
17	28			C	B		A	A	B					C	C	A	A	B	B	C
18	28			C	C		B	A	C					C	B	A	A	A	A	
19	56			B	A		A	A	B					A	A	A	A	B	B	
20	56			C	B		A	A	A					B	A	A	B	B	C	C
21	56			A	A		A	A	B					D	A	B	B	A	B	C
22	56			A	A		A	A	B					D	A	A	B	C	C	B
23	56			C	A		A	A	C					A	A	A	B	B	B	C
24	56			A	A		A	A	B					A	A	A	B	B	C	B

表5 O群 病理成績

症例番号	観察期間(日)	円形細胞浸潤 口腔粘膜		高壁の骨吸収		血餅分布	肉芽組織	血管の新生		材料の残存		円形細胞浸潤 窩洞内	高口部の形態	新生骨梁量							
		範囲	量	B	L			範囲	量	範囲	量			上部		中部		窩底部			
														B	L	B	L	B	L		
1	7	A	D	C	C	B	C	A	D	A	B	D							B	C	
2	7	B	C	C	C	B	C	A	D	A	A	C						D	D	C	
3	7	B	C	B	B		C	A	D	A	B	B							B	B	
4	7	A	D	C		B	C	A	D	A	B	C					D		C	C	
5	7	B	D	C	B	C	C	B	D	A	B	D				D	D				
6	7	B	C	A	C	A	C	C	D	A	A	D							D	D	
7	14	A	D	C	B		B	A	D	A	C	C			C	D	C	C	C	C	
8	14			B	C		B	B	D	A	B	D			C	D	C	D	B	D	
9	14	A	D	C	A		C	A	D	A	B	D			D	D	D	C	B	B	
10	14	B	C	C	A		C	A	D	A	A	D			C	C	B	D	B	B	
11	14			A	A		B	A	C	B	D	D				D	B	C	A	A	
12	14	B	D	C	B		B	A	D	A	B	D			D	C	C	C	C	B	
13	28			B	C		A	A	C	C	C				D	A	A	B	A	B	B
14	28			A	A		A	A	C	A	B				D	A	A	A	A	B	C
15	28			C	B		A	A	D	C	D				C	A	A	B	B	C	C
16	28			C	A		B	A	C	C	C	D				C	B	A	A	B	C
17	28			A	A		A	A	C	B	D				B	A	A	A	A	A	A
18	28			A	C		A	A	B	C	D				C	A	A	A	A	A	A
19	56			B	C		A	A	A	A	C				A	A	A	A	B	A	C
20	56			A	A		A	A	B	A	C				D	A	A	C	A	D	A
21	56			B	B		A	A	B	B	D				A	A	A	A	B	A	A
22	56			B	C		A	A	B	B	D				B	A	A	A	B	B	B
23	56			A	A		A	A	C	C	B				A	A	A	A	A	B	B
24	56			A	A		A	A	C	C	D				B	A	A	B	B	C	C

資料名：骨補填材としての生体内吸収性リン酸カルシウム添加コラーゲン材料の果について ページ 著作権法等の許諾がなければ、掲載・配信等ができません。国立国会図書館 2017/2/22

表6 T群 病理成績

症例番号	観察期間(日)	円形細胞浸潤 口腔粘膜		高壁の骨吸収		肉芽組織	血管の新生	材料の残存		円形細胞浸潤 高洞内	高口部の形態	新生骨量							
		範囲	量	B	L			C	D			上部		中部		高底部			
												B	L	B	L	B	L		
1	7	B	C	B	B	C	C	B	D	B	B	C				D	D		
2	7	B	B		C	B	C	A	D	C	C	B				C	D	D	
3	7	A	C	A	B	B	C	A	D	A	C	C				D	D	D	
4	7	B	D	C	B	B	C	A	C	B	C	C				D	D	D	
5	7	B	C		C		C	B	C	A	C	B							
6	7	B	C	C	C	B	C	A	D	A	C	D	D	D		D	D	D	
7	14	A	C	B	B		B	A	B	C	C		A	A	B	B	B	B	
8	14	B	B	C	B		B	A	D	A	C	D	D	C	C	B	C	A	
9	14	A	B	A	C		B	A	C	C	C	C			D	B	D		
10	14	A	D	B	B		B	A	C	C	D		C	C	B	B	B	B	
11	14	A	C	C	A		B	A	C	A	C	D			B	A	A	B	B
12	14	A	C	A	A		B	B	D	B	B	C			D		C	C	
13	28			B	B		B	A	C	B	C		C	A	A	A	B	A	A
14	28			A	B		B	A	C	C	C		C	A	A	A	A	B	B
15	28			A	A		A	A	B	C	D		D	A	A	A	B	C	C
16	28			C	A		B	A	C	C	D	D	B	A	A	C	B	B	B
17	28			B	B		B	A	B	C	D		D	B	B	B	A	A	A
18	28			B	B		A	A	B	C	D		D	B	B	B	B	B	B
19	56			A	A		A	A	B	C	D		A	A	A	B	B	B	B
20	56			A	A		A	A	A	C	D		A	A	A	B	B	B	B
21	56			B	B		A	A	A	C	D		A	A	A	B	A	B	
22	56			A	B		A	A	B				D	A	A	C	A	C	B
23	56			A	A		A	A	B	C	D		B	B	B	B	B	B	B
24	56			B	B		A	A	C	C	D		B	A	A	C	B	B	A

表7 BC群 病理成績

症例番号	観察期間(日)	円形細胞浸潤 口腔粘膜		高壁の骨吸収		肉芽組織	血管の新生	材料の残存		円形細胞浸潤 高洞内	高口部の形態	新生骨量									
		範囲	量	B	L			C <th rowspan="2">D <th rowspan="2">A <th rowspan="2">A <th colspan="2">上部</th> <th colspan="2">中部</th> <th colspan="2">高底部</th> </th></th></th>	D <th rowspan="2">A <th rowspan="2">A <th colspan="2">上部</th> <th colspan="2">中部</th> <th colspan="2">高底部</th> </th></th>			A <th rowspan="2">A <th colspan="2">上部</th> <th colspan="2">中部</th> <th colspan="2">高底部</th> </th>	A <th colspan="2">上部</th> <th colspan="2">中部</th> <th colspan="2">高底部</th>	上部		中部		高底部			
														B	L	B	L	B	L		
1	7	A	D	B	C	B	C	B	D	B	A	C				D		C	C		
2	7	B	B	B	B	C	C	B	D	A	A	B						D	D		
3	7	B	B	C	C	A	C	B	D	A	A	C				D		D	D		
4	7	B	B	C	C	C	C	C	D	B	A	C						D	D		
5	7	B	C	C	C	C	C	C	D	B	A	B									
6	7	B	D	A	B		C	C	D	A	A	C						C	B		
7	14	B	B	A	A		B	A	D	C	B	C			D	B	B	B	C	C	
8	14	B	D	A	A		B	A	D	A	A	D			C	B	C	C	B	B	
9	14	B	C	B	B		B	A	D	C	A	D				C	B	A	A		
10	14	B	B	C	B		C	A	D	B	A	C				D	D	D			
11	14	B	D	C	C		B	A	D	B	B	C			D	C	C	B	B	A	
12	14	B	C	A	A	A	B	C	D	A	A	D			D	C	D	C	D	C	
13	28			C	A		B	A	D	A	A	C			B	A	A	B	C	C	C
14	28	B	D	C	B		A	A	D	A	A	D			B	A	A	C	C	A	B
15	28			C	A		A	B	D	C	C	D			B	A	A	B	B	B	
16	28	A	B	A	C		B	A	D	C	A	D			C	A	A	B	A	A	A
17	28			A	B		B	A	D	B	B				C	B	A	A	B	B	
18	28			A	A		B	A	D	B	B				C	C	B	B	C	A	A
19	56			C	C		A	A	B	C	B				D	A	A	B	B	A	B
20	56			A	A		A	A	B	C	B				A	A	A	B	B	B	B
21	56			B	B		A	A	B	C	C				A	A	A	A	B	B	B
22	56	A	D	A	A		A	A	B	C	B				A	A	A	B	B	A	B
23	56			A	A		A	A	C	C	D				B	A	A	B	B	C	C
24	56	A	C	B	B		A	A	C						A	A	A	B	B	C	C

資料名：骨補填材としての生体内吸収性リン酸カルシウム添加コラーゲン材料の
著作権法に基づき提供された複写物です。著作権者等の許諾がなければ、掲載・通信等ができません。果について、
果について、7ページ
国立国会図書館 2017/2/22

でC(軽度)あるいはD(軽微)と判定されたが、2週例で2例にみられるのみとなり、4週例ではほぼ消失していた。高洞内の円形細胞浸潤も同様で8週例では完全に消失していた。

高壁の骨吸収は1週例では半数の症例でC(軽度)であったが、2週例ではA(高度)と判定される症例が半数認められ、4週例以降、高洞の境界の不明瞭な症例が多く観察された。

肉芽組織は1週例のすべての症例がC(幼若)と判定され、2、4週例では線維化が進行し、8週例ではすべての症例がA(高度に線維化)であった。

血管の新生は1週例ではすべてD(軽微)であったが、範囲がA(3部位)と判定される症例が半数認められた。2週例では殆どの症例で範囲がA(3部位)であり、4週例以降、量も増加していた。

新生骨梁は1週例では高底部でC(軽度)あるいはD(軽微)と判定される症例が多く、2週例では、ほぼすべての症例の上部、中部にも認められた。4週例では新生骨により高洞部が閉鎖されている症例は2例に過ぎず、多くの症例の高洞部は肉芽組織により覆われていた(図10)。また、8週

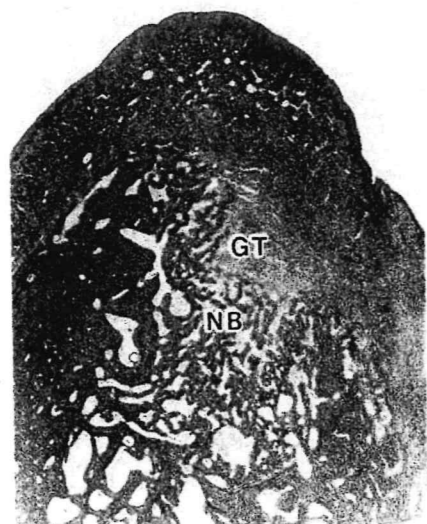


図10 N群1週例(症例番号18)
 高洞部は肉芽組織によって覆われていた
 GT:肉芽組織(B:中等度に線維化)
 NB:新生骨梁



図11 N群8週例(症例番号21)
 高洞部は新生骨により閉鎖されているが、凹傾向を呈していた。
 .:高洞境界部

例ではすべての症例の高洞部は閉鎖されていたが、半数の症例でD(凹傾向)を呈しており(図11)、B(凸傾向)である症例は1例のみ認められた。

2) C群

血餅は1週例ではN群に比べ少ないが、A(3部位)と判定される症例が多く、2週例でもわずかに残存している症例が多く認められた。

高洞部口腔粘膜ならびに高洞内の円形細胞浸潤は1、2週例のすべての症例でB(中等度)からD(軽微)と判定されたが4週例では約半数の症例にみられるのみとなり、8週例では消失していた。

高壁の骨吸収、肉芽組織ならびに血管の新生はN群とほぼ同様の傾向を示していた。

材料のコラーゲンスポンジは1週例で範囲、量ともにA(3部位、高度)と判定される症例が多く認められたが(図12 A)、2週例では吸収が進み、4週例では殆どの症例で判別できなくなった。また、1週例のコラーゲンスポンジ中には退行性変化を受けた好中球、リンパ球、マクロファージも観察された(図12 B)。2週例のコラーゲンスポンジにおいても同様にマクロファ

ジが認められ、1週例でもコラーゲンスポンジがわずかに残存している部位にマクロファージが観察された。

新生骨梁は1週例では高底部でD(軽微)と判定される症例が多く、2週例では多くの症例で中部にも認められるようになった。4週例では高洞部が閉鎖されている症例も2例観察された。8週例ではすべての症例で高洞部は閉鎖されており、D(凹傾向)と判定される症例が2例認められる一方でA(顕著な凸傾向)である症例も多くみられた(図13)。

3) O群

血餅は1週例で多くの症例に認められるが、その量はN群に比べ少ないものが多く(図14 A)、2週例では認められなかった。

口腔粘膜ならびに高洞内の円形細胞浸潤、高壁の骨吸収、肉芽組織、血管の新生はN群とほぼ同様の傾向を示していた。

観察される材料のスポンジは比較的少なく、2週例ではすでに判別できなくなっていた。また、材料の顆粒は1週例で肉芽組織中に散在して観察され、その周囲には紡錘形細胞が観察された(図14 B)。2週例では若干の吸収傾向はあるものの高洞全体にわたって残存しているものが多く(図15 A)、その周囲には多核巨細胞が観察された(図15 B)、一部の顆粒は新生骨に取り込まれていた(図15 C)。4週例ではすべての顆粒が新生骨に取り込まれ、8週例では軽微に残存しているものが多くみられた(図16 A)。

新生骨梁は1週例では高底部でC(軽度)あるいはD(軽微)と判定される症例が多く、2週例では、多くの症例で上部、中部にも認められるようになった。また、4週例では殆どの症例の高洞部が閉鎖されており(図17)、8週例ではほぼすべての症例がA(顕著な凸傾向)あるいはB(凸傾向)と判定された(図16 B)。

4) T群

血餅は1週例で多くの症例に認められるが、その量はN群に比べ少ないものが多く(図18 A)、2週例では認められなかった。

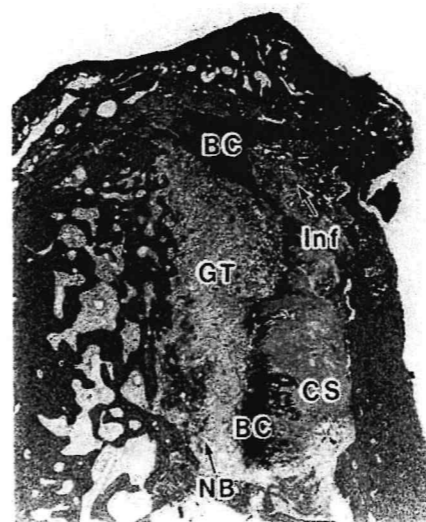


図12 A C群1週例(症例番号4)
 BC:血餅(A:3部位)
 GT:肉芽組織(C:幼若)
 Inf:円形細胞浸潤
 (B:瀰漫性, C:軽度)
 NB:新生骨梁
 CS:コラーゲンスポンジ
 (A:3部位, B:中等度)

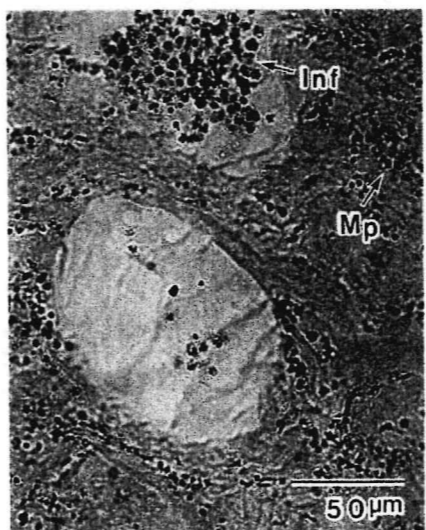


図12 B C群1週例(症例番号4)スポンジ部拡大像
 スポンジ中には退行性変化を受けた好中球、リンパ球、マクロファージが観察された。
 Inf:円形細胞浸潤
 Mp:マクロファージ



図13 C群8週例(症例番号23)
 高口部は顕著な凸傾向を呈していた。
 ；高洞境界部

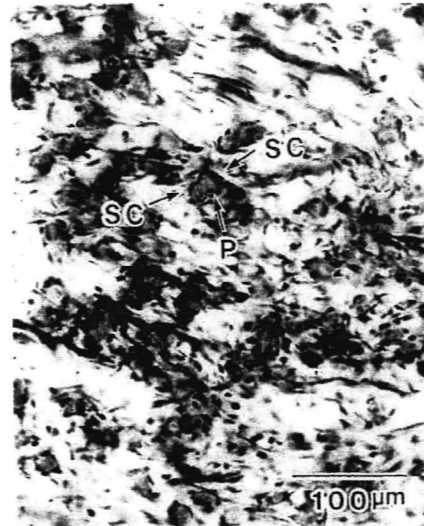


図14 B O群1週例(症例番号6)高洞中央部
 拡大像
 顆粒は散在して観察され、その周囲
 には紡錘形細胞が認められた。
 P：顆粒
 SC：紡錘形細胞

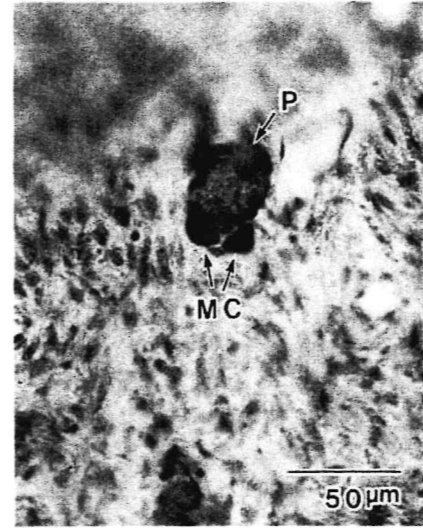


図15 B O群2週例(症例番号9)顆粒拡大像
 顆粒の周囲には多核巨細胞が認めら
 れた。
 MC：多核巨細胞
 P：顆粒

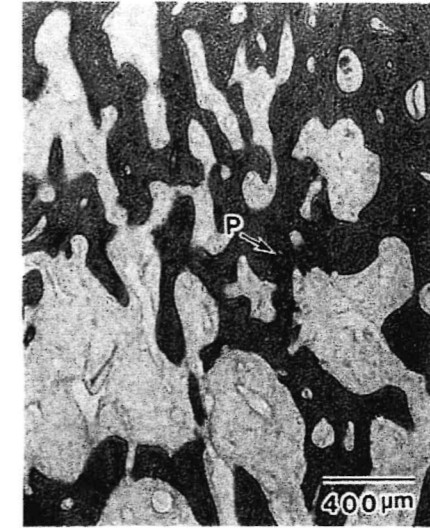


図16 A O群8週例(症例番号21)頬側底部拡大像
 顆粒は頬側底部にわずかに観察された。
 P：顆粒

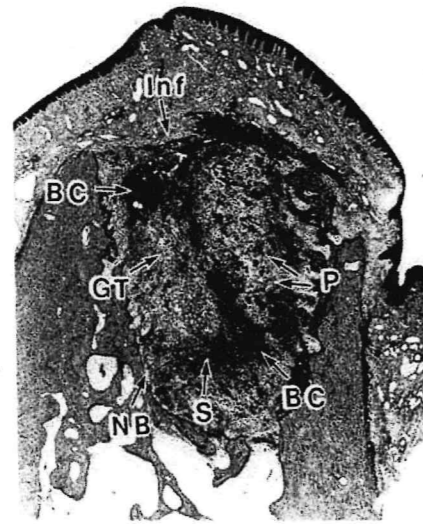


図14 A O群1週例(症例番号6)
 血餅は高洞上部から底部にかけて認めら
 れるが、その量は比較的少なかった。
 BC：血餅(A：3部位)
 GT：肉芽組織(C：幼若)
 Inf：円形細胞浸潤
 (B：弥漫性, C：軽度)
 P：顆粒(A：3部位, A：高度)
 S：スポンジ

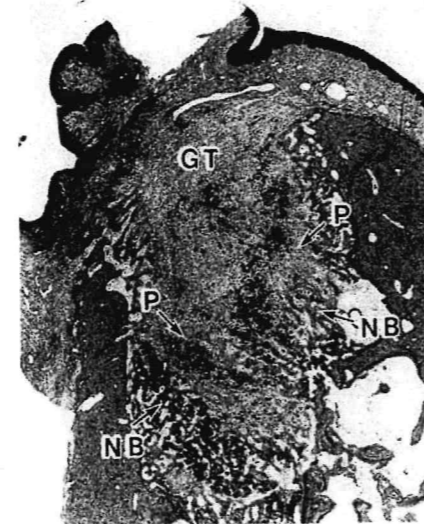


図15 A O群2週例(症例番号9)
 顆粒は散在して観察される。スポン
 ジは判別できなくなっていた。
 GT：肉芽組織(C：幼若)
 NB：新生骨梁
 P：顆粒(A：3部位, B：中等度)

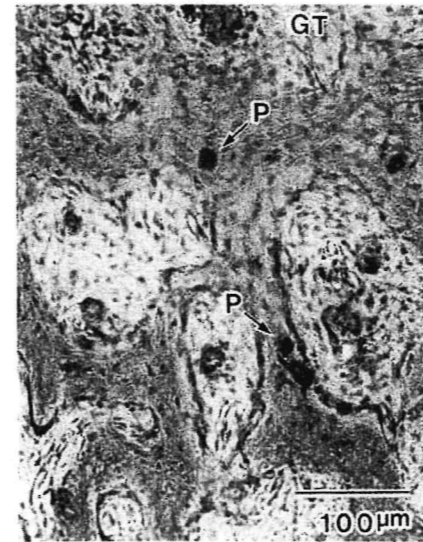


図15 C O群2週例(症例番号9)舌側底部拡大像
 顆粒の一部は新生骨に取り込まれていた。
 GT：肉芽組織
 P：顆粒



図16 B O群8週例(症例番号21)
 高口部は顕著な凸傾向を呈していた。
 ；高洞境界部

口腔粘膜の円形細胞浸潤は1、2週例のすべて
 の症例に観察されたが、4週例では完全に消失し
 ていた。高洞内の円形細胞浸潤も4週例でほぼ消

失していた。
 高壁の骨吸収、肉芽組織、血管新生はN群とほ
 ぼ同様の傾向を示していた
 観察される材料のスポンジは比較的少なく、2
 週例ではすでに判別できなくなっていた。また、
 材料の顆粒は1週例より凝集傾向を示し、その周

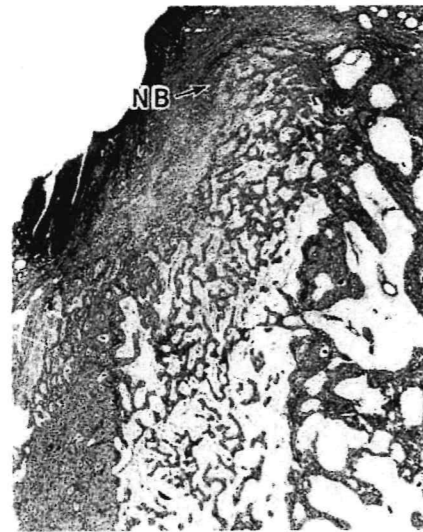


図17 O群4週例(症例番号15)
 高口部は新生骨によって閉鎖され、平坦な傾向を呈している。舌側高縁部には骨新生の顕著な部位が観察された。
 NB：新生骨

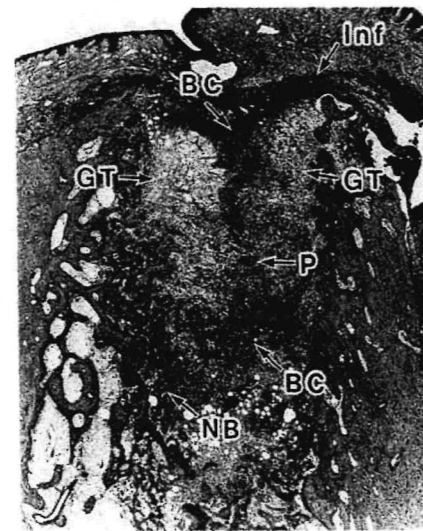


図18 A T群1週例(症例番号4)
 血餅は高洞上部から中部にかけて認められるが、その量は少なかった。
 BC：血餅(B：上中部)
 GT：肉芽組織(C：幼若)
 Inf：円形細胞浸潤
 (B：瀰漫性、D：軽微)
 NB：新生骨梁
 P：顆粒(B：上中部、C：軽微)
 S：スポンジ



図18 B T群1週例(症例番号4)舌側中部拡大像
 顆粒は凝集傾向を呈しており、周囲には紡錘形細胞の他、多核巨細胞が観察された。
 P：顆粒
 MC：多核巨細胞
 SC：紡錘形細胞

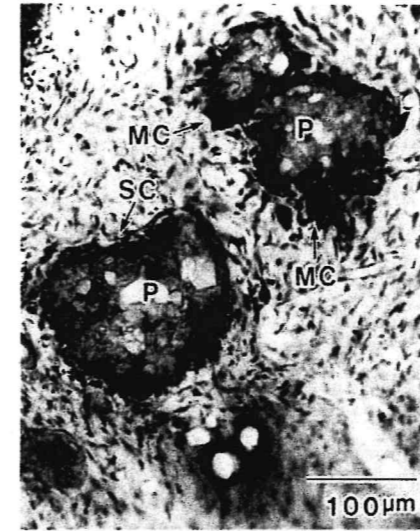


図19 A T群2週例(症例番号8)顆粒塊拡大像
 凝集した顆粒塊の周囲には紡錘形細胞、多核巨細胞が認められた。
 MC：多核巨細胞
 SC：紡錘形細胞
 P：顆粒(塊)

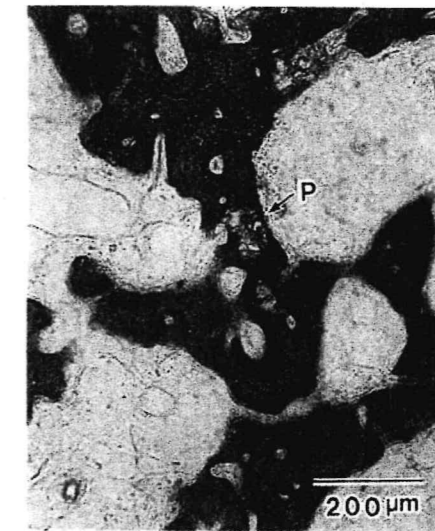


図20 A T群8週例(症例番号24)舌側底部拡大像
 顆粒は舌側底部にわずかに観察された。
 P：顆粒(塊)



図19 B T群2週例(症例番号8)拡大像
 凝集した顆粒塊の一部は新生骨梁に取り込まれていた。
 P：顆粒(塊)

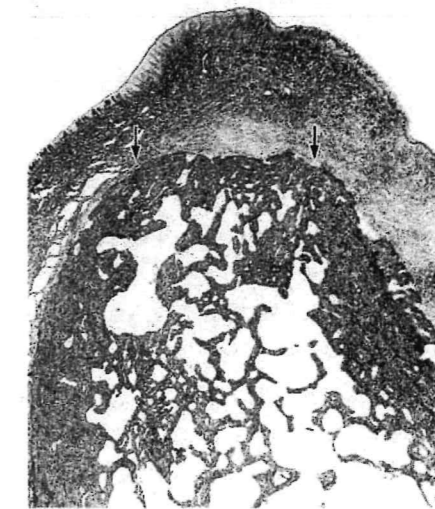


図20 B T群8週例(症例番号24)
 高口部は凸傾向を呈していた。
 P：高洞境界部

用には紡錘形細胞が認められ、一部には多核巨細胞も観察された(図18-B)。顆粒は2週例でも顆粒塊となり軽度残存しており(図19-A)、一部は新生骨によって取り込まれていた(図19-B)。1週例ではすべての顆粒が新生骨に取り込まれ、8週例では残存はわずかであった(図20-A)。

新生骨梁は1週例では窩底部でD(軽微)と判定される症例が多く、2週例では多くの症例で上部、中部にも認められるようになった。また、4週例ではすべての症例の高口部が新生骨によって閉鎖されており、8週例ではほぼすべての症例でA(顕著な凸傾向)あるいはB(凸傾向)と判定された(図20-B)。

5) BC群

血餅は1週例で材料外層に観察されたが、C(1部位)と判定される症例が多く(図21-A)、2週例では殆どの症例で認められなかった。

高洞内の円形細胞浸潤は4週例でもC(軽微)、D(軽微)と判定される症例が4例認められ、口腔粘膜においても4、8週でそれぞれ2症例ずつ観察された(図22、23-A)。

例が多く他群と同様であるが、材料中には認められず、A(3部位)と判定される症例が観察されなかったこと、2、4週例においても新生骨量がD(軽微)であったことが特徴的であった。

材料のセメントは1週例では高洞のほぼ2/3に認められる症例が多く、その周囲には多核巨細胞

高壁の骨吸収、肉芽組織はN群とほぼ同様の傾向を示していた。
 血管新生は1週例ではD(軽微)と判定される症

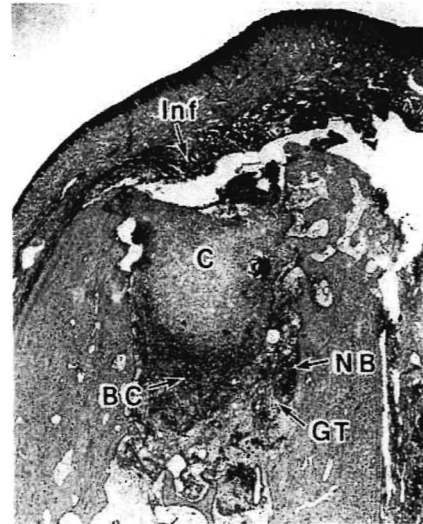


図21 A BC群1週例(症例番号3)
 バイオアクティブセメントは高洞の2/3にわたり観察される。血餅はバイオアクティブセメントの外層に認められ、窩底部で顕著であった。
 BC：血餅(A：3部位)
 GT：肉芽組織(C：幼若)
 Inf：円形細胞浸潤
 (B：瀰漫性, B：中等度)
 NB：新生骨梁
 C：バイオアクティブセメント
 (A：3部位, A：高度)

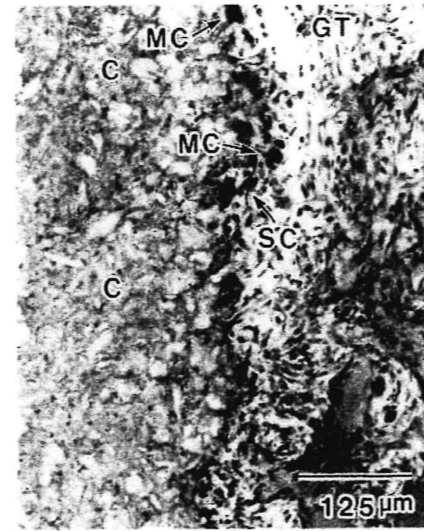


図21 B BC群1週例(症例番号3)頰側中部拡大像
 バイオアクティブセメント周囲には多核巨細胞と紡錘形細胞が観察された。
 GT：肉芽組織
 MC：多核巨細胞
 C：バイオアクティブセメント
 SC：紡錘形細胞

と紡錘形細胞が観察された(図21-A, B)。2週例ではわずかに吸収傾向がみられるものの、未だA(高度)である症例も多く、8週例においても残存が多く認められた(図23-A, B)。また、2週例では、材料の一部が新生骨によって取り囲まれている症例が多数観察され、以後順次骨に置換していく傾向がみられた(図24)。

新生骨梁は1週例では窩底部でD(軽微)と判定される症例が多く、2週例以降、多くの症例で上部、中部にも認められるようになった。また、4週例では4症例の高口部が閉鎖されており、8週例では殆どの症例でA(顕著な凸傾向)あるいはB(凸傾向)と判定された(図23-B)。

3. 単位骨量計測結果について

各群の単位骨量平均値と統計学的検索結果(Mann-Whitney test $p < 0.05$)を表8に、単

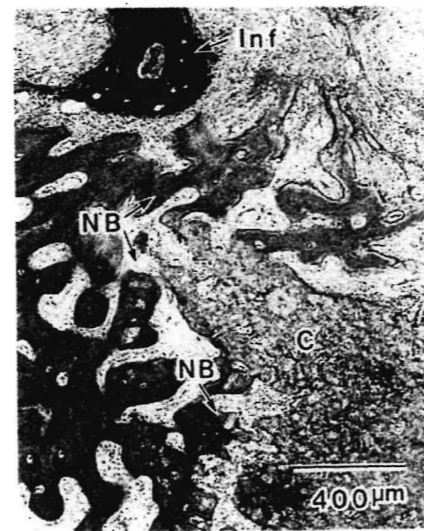


図22 BC群4週例(症例番号16)拡大像
 口腔粘膜にリンパ球を主体とする円形細胞浸潤が認められ、その中心には材料の一部と思われる小塊が観察された。
 Inf：円形細胞浸潤(A：限局性, B：中等度)
 NB：新生骨梁
 C：バイオアクティブセメント
 (C：中部, A：高度)

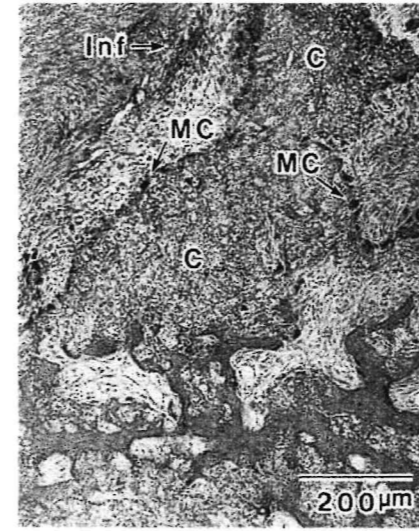


図23 A BC群8週例(症例番号22)高口部拡大像
 バイオアクティブセメントの周囲にはリンパ球、形質細胞を主体とする円形細胞浸潤と多核巨細胞が観察された。
 Inf：円形細胞浸潤(A：限局性, D：軽微)
 MC：多核巨細胞
 C：バイオアクティブセメント



図24 BC群2週例(症例番号8)拡大像
 バイオアクティブセメントの一部は新生骨梁に取り囲まれている。
 NB：新生骨梁
 C：バイオアクティブセメント

位骨量平均値のグラフを図25に示す。なお、算出にあたっては各群6症例中最大値と最小値各1症例を除外し、4症例を用いた。

1) 高洞中央部における単位骨量

1週例では各群ともに新生骨は高洞中央部まで形成されず、すべて0であった。

2週例ではN, T群の単位骨量は0, C群より多い傾向が認められた。

4週例ではN群とC, O, T, BC群の間に有意差は認められなかったが、O群の単位骨量はBC群より多い傾向が認められた。

8週例でもN群とC, O, T, BC群の間に有意差は認められなかったが、O群の単位骨量はC群より多い傾向が認められた。

2) 高口部における単位骨量

4週例ではBC群の単位骨量はN群より多く、BC, O, T群の単位骨量はC群より多い傾向が認められた。

8週例ではT, BC, O群の単位骨量はN群より多い傾向が認められた。

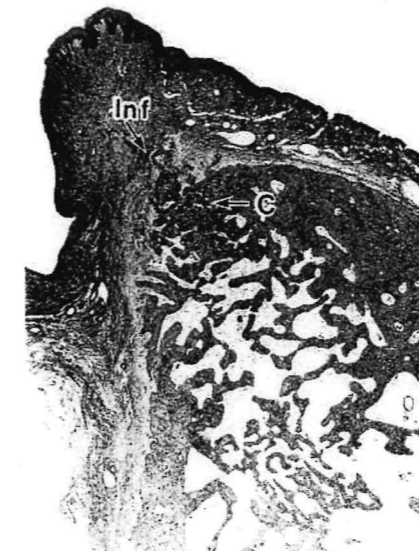


図23 B BC群8週例(症例番号22)
 高口部は顕著な凸傾向を呈していた
 Inf：円形細胞浸潤
 (A：限局性, D：軽微)
 C：バイオアクティブセメント
 (C：上部, B：中等度)
 ;：高洞境界部

資料名：骨補填材としての生体内吸収性リン酸カルシウム添加コラーゲン材料の骨について 12ページ
 著作権法に基づき提供された複写物です。著作権者等の許諾がなければ、掲載・転信等ができません。場合によっては、国立国会図書館 2017/2/22

表8 単位骨量の平均値、統計学的検索結果(Mann-Whitney test, n=4)

		窩洞中央部														
		2週					4週					8週				
		N	C	O	T	BC	N	C	O	T	BC	N	C	O	T	BC
平均値		0.26	0.03	0.06	0.41	0.19	0.61	0.18	0.64	0.61	0.41	0.57	0.51	0.62	0.55	0.61
		0.05	0.04	0.02	0.16	0.15	0.10	0.12	0.08	0.06	0.17	0.09	0.07	0.05	0.07	0.06
N		*	*													
C					*									*		
O					*					*						
T																

		窩口部									
		4週					8週				
		N	C	O	T	BC	N	C	O	T	BC
平均値		0.21	0.17	0.40	0.37	0.48	0.39	0.54	0.63	0.68	0.66
		0.08	0.08	0.13	0.13	0.13	0.11	0.17	0.03	0.15	0.09
N						*			*	*	*
C				*	*	*					
O											
T											

* : 0.05 < p
 : Not significant

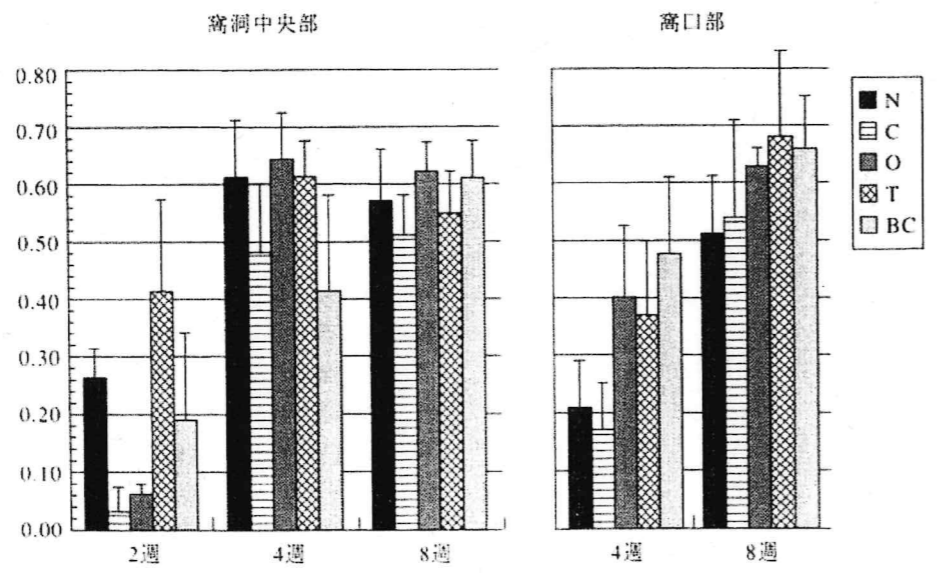


図25 単位骨量

考 察

1. 各種材料の特徴について

本研究に採用したコラーゲンはペプシン処理により分子の末端に存在するテロペプチドが除去されている。よって抗原性は実用上殆ど問題にならないと考えられる²⁵⁾。骨形成に関してもその線維構造が骨形成細胞の進展のための足場²⁶⁾や骨細胞の成長、移動、分化、石灰化のための微小環境を提供すること²⁷⁾、移植材にコーティングすると骨芽細胞様細胞に対してより良好な親和性ならびに初期石灰化をもたらすこと²⁸⁾などの様々な特徴が明らかにされており、期待が寄せられている。

コラーゲンの骨補填に関して、上田ら¹³⁾、山口ら¹⁴⁾は骨欠損にスポンジ状コラーゲンを充填したところ、非充填群に比べ早期に骨梁の新生が起きたと報告している。また、菅谷²⁸⁾はHApとβ-TCP顆粒にそれぞれコラーゲンコーティングを施し、ともにコーティングを行っていない群に比べ骨形成量が増加したことを、そして細川²⁹⁾も天然焼成骨(True bone ceramics)とコラーゲン溶液を混和後、減圧脱泡して製作した複合体を用い、複合化していない群に比べ骨形成が良好であったことを報告しており、コラーゲンの骨補填材への応用を支持する研究も多い。

そこで今回、コラーゲンとリン酸カルシウムを複合化した骨補填材の効果に関する検索を企図した。配合するリン酸カルシウムは生体内吸収性であることが望ましいと考え⁸⁻¹⁰⁾、その中より生体内での石灰化過程におけるHApの前駆体とされているOCP^{18, 30)}、DCPD³¹⁾、水和によりDCPDやOCPに変化することが知られているα-TCP³²⁾、同様にOCPに変化することが知られているTe-CP³³⁾を材料として選択した。

コラーゲンスポンジ、OCPならびにTCPスポンジは肉眼的にはほぼ同様の形状であったが、その使用感に関しては若干の相違がみられた。コラーゲンスポンジは極めて柔軟性に富むが、形態が容易に変形しやすいため、過剰に充填される可能性があり、操作にあたっては熟練を要すると思われた。それに対し、OCP、TCPスポンジは

柔軟性に加え、弾力性にも優れ、充填は容易であった。

Te-CP、DCPDはコラーゲンを含むリン酸水溶液と練和し、セメントとして用いた。本材料はアパタイトに移行しつつセメント自身が中性もしくは弱アルカリ領域で硬化する性質を有するとされている²¹⁾。材料練和後、硬化に要する時間は約14分で、練和後はパテ状を呈し、シリンジに挿入して充填を行った。但し、硬化後の強度はあまり大きくないと思われた。

2. 各実験材料の表面微細構造について

三種のスポンジ材料は、100~200μm程度の空隙が散在する海绵状構造が特徴となっている。OCP、TCPスポンジに添加された顆粒の粒径はOCPで10~40μm、α-TCPで5~10μmであり、従来用いられてきたこの種の顆粒に比べ小型だが、スポンジと複合化しているため、緊密に充填しても顆粒間の空隙の確保が可能となっている。Klawitterら³⁴⁾は気孔径の異なるcalcium aluminateの多孔体を犬の大腿骨に移植し、気孔内への石灰化骨の侵入には直径100μm、毛細血管の侵入には直径50μmの孔が必要であるとしており、金田³⁵⁾もアパタイト焼結体と元来の骨組織との間隙の研究において同様の報告をしている。本実験において、スポンジ材料を用いたC、O、T群では全観察期間を通じ、血管新生の範囲および量ともに充填を行わなかったN群との間に際立った差異は認められず、同程度の新生が行われたものと考えられた。これは同様のα-TCPスポンジをサル顎骨に適用した戸田ら³⁶⁾の見解と一致しており、海绵状構造を有する本スポンジ材料は血管新生の面からも好ましいと考えられた。また、リン酸カルシウム顆粒が新生骨に取り込まれた要因の一つはスポンジの空隙に新生骨が進展し、早期に材料を保持したことによると推測された。

一方、SEM観察においてバイオアクティブセメントの練和後の硬化表面には微細な窪みがみられたが、海绵状構造は観察されず、毛細血管の侵入についてはスポンジ材料に比較して劣っている

と思われた。

事実、病理組織学的観察において、BC群は1週例での毛細血管の新生範囲が他の群と比較して狭く、2、4週例での新生量も少なかった。野間¹⁸は成犬の正常抜歯側の血管新生およびその経過について形態学的観察を行い、新生血管網は1歯抜歯側で約15日後に中央部で吻合し、血管化を完成すると述べているが、BC群では2週例まで多量の材料の残存が認められることから同時期に進行していた血管網の形成が材料の存在によって阻まれ、それ以降材料が多量に吸収されつつある時期においても影響を与えているのではないかと推測された。

3. 材料の組織刺激性について

1週例において、N群に比べ、補填材応用群は口腔粘膜、窩洞内の双方において円形細胞浸潤が多く認められ、材料の填塞による刺激が存在したことが推測された。このうち、特に反応の大きかったのはC群、BC群であったが重篤な症例は皆無であり、2週例では軽減傾向を示した。4週例ではC、O、T群はN群とほぼ同様の所見を呈したが、BC群では窩洞内の円形細胞浸潤が4週例で1例、口腔粘膜の円形細胞浸潤が4、8週例でそれぞれ2例ずつ観察された。口腔粘膜における1例では円形細胞浸潤の中心部に崩壊した材料の一部と思われる小塊が存在しており、また、他の1例でも高口部に残留した材料の一部に鋭縁が認められたことから、円形細胞浸潤の残留は物理的な刺激によるものとも考えられた。

なお、窩壁の吸収に関しては各群ともほぼ同様な傾向を示していることから、これら材料の歯槽骨に対する刺激性は低いことが示唆された。

4. 材料の吸収について

本研究におけるコラーゲンの吸収過程に関し、1週例では好中球とマクロファージがコラーゲンスポンジに浸潤していた。2週例ではマクロファージがコラーゲンスポンジに浸潤しており、4週例でもマクロファージがコラーゲンスポンジのわずかに残留している部位に観察された。大場¹⁹は透過型電子顕微鏡にてアテロコラーゲン膜の

吸収は好中球による酵素的溶解とマクロファージの貪食によることを明らかにしており、本研究の場合も同様の機序によるものと考えられた。

C群では1、2週例におけるスポンジの残存は明確であったが、4週例では存在の確認ができない症例もあることより2週から4週間に吸収されると考えられる。それに対し、O、T群のスポンジは1週例でも窩洞全体にわたるものはみられなかった。O、T群に比べ、C群のスポンジの吸収時期が遅延していたことに関しては、複合化の段階で両者間に何らかの相違が生じた可能性も推測されるが、原因について断定はできなかった。

O群の吸収過程について、OCP顆粒をラット下顎骨骨膜下に填塞した鎌倉¹⁹は4週例で顆粒は消失傾向を示したが、8週例でもわずかに残存していたと報告し、家兎大腿骨に本材料と同様のOCP添加コラーゲンスポンジを填塞したSugihara²⁰も6週例ではわずかに残存した顆粒がすべて新生骨梁にとりこまれていたと報告している。本研究においても8週例で顆粒はほぼ吸収され、わずかに残存した顆粒が新生骨に取り込まれており、ほぼ同様な傾向と思われた。

一方、T群においても顆粒は8週例においてほぼ吸収されていたが、TCPの吸収時期は研究者によって大きく異なる。直径100~300 μ mのTCP顆粒をイヌ歯槽骨に填塞したLevin²¹が顆粒は22週例で吸収されたとしている。一方で、直径500 μ mの α -TCP顆粒を家兎下顎骨に填塞した栗原¹⁶は顆粒は48週例においてもわずかに残存していたと報告しており、吸収時期に関して統一見解は得られていない。

O群とT群を比較すると、2週例で顆粒の一部が新生骨に包埋され、4週例ではすべての顆粒が新生骨に包埋されるという点では同様であったが、O群では顆粒は単独で散在するものが多い一方で、T群では凝集するものが多いこと、T群では1週例より多核巨細胞が観察される症例もあることなどの点で傾向が異なった。8週例で残存がごく軽微で一部には材料が観察されない症例もみられたことから両群ともに8週前後で吸収が完了

すると思われるが、両群を比較するとややT群の顆粒の方が速やかに吸収される傾向を示した。いずれにしても、本研究に用いた顆粒は従来研究されてきた顆粒と比較し、早期に吸収される性質を持つものと考えられた。

吸収の機序に関しては両群ともに顆粒周囲に多核巨細胞が観察されたことより多くの研究者が指摘している通り^{16, 28, 29}、その貪食作用によるものと考えられた。そして、貪食されずに残存した顆粒は新生骨梁に包埋され、骨組織に置換されると考えられた。

骨補填材として研究されているセメントにはBrownらの開発したcalcium phosphate cement¹²の他、本研究に用いたバイオアクティブセメントと同様の組成を有する上井らの自己硬化型セメント²¹がある。これらに関する*in vivo*の研究は少ないが、Shindo²⁰はイヌの眼窩下縁部の骨膜下にcalcium phosphate cementを応用し、9ヵ月後においても吸収され骨に置換されていたのは約半分のみであったと報告している。また、イヌ歯槽骨に自己硬化型セメントを応用した金澤²¹も、4週例同様、一塊となった材料が8週例でも認められたとしている。

BC群では1週例より材料の周囲に多量の多核巨細胞が認められた。2週例では材料内部に観察される症例も散見され、材料の一部は新生骨梁に包埋されていた。4週例では、残存する材料の大部分は新生骨梁に包埋されていた。8週例では材料が小塊状を呈しているものが多かったが、骨の成熟とともに吸収され順次骨組織へ置換されてゆく傾向がみられた。すなわち、バイオアクティブセメントはcalcium phosphate cementや自己硬化型セメントよりも早期に吸収されるが、スポンジ材料と比較して吸収は遅いものと思われた。

5. 新生骨量について

各群ともに新生骨梁は窩底部、中部、上部の順に窩壁より形成され、1週から8週にかけて高口部の閉鎖が認められ、抜歯窩の治癒過程における骨の新生²²と同様の傾向を示していた。

N群では2週例まで他群に比べ新生骨量が多い

傾向を示したが、1週例では補填材応用群と同様となり、8週例ではむしろ形成量が少なく思われた。そこで形成量の差異を明確にすべく、窩洞中央部と高口部の単位骨量の計測を試みた。

計測法に関し、残存歯に3壁性骨欠損を作製した研究においては骨欠損底部の歯根面にノッチを形成し、ノッチと最歯冠側の骨新生部との距離の比較により各群間の検討を行う手法もみられるが^{28, 29, 31}、4壁性骨欠損における計測³²は少ない。本研究においては作製した骨欠損に対し、その部にどれほど骨が再生されたのかを検索する目的であるので欠損部全体の面積に対する新生骨量の比率を示すことが好ましいと考えられた。しかし、骨の新生は窩壁から進行するため4週例、8週例では境界が不明瞭となり、正確な計測は困難である。そこで確実に測定を行うことのできる頬舌的中央部の単位面積あたりの骨量の比較を行うこととした。また、4週から8週にかけて高口部の骨量は増加傾向にある一方で窩洞中、底部においてはリモデリングにともない骨量の減少がみられ、これらの相反する変化を合算して検討するよりも部位別に検討を行った方が傾向を明確化できると考え、計測部位を2ヵ所にわけた。窩洞中央部は治癒の指標となり、新生骨量に差が発現しやすいとの観点から、また、高口部は新生骨による閉鎖が観察される4週例、8週例においてその治癒形態の比較を試みる目的で選択した。なお、高口部の計測は骨の増生度を数値で明確に表示するのみではなく、高口部の形態の傾向、すなわち、凸、平坦および凹傾向を反映できるよう、計測範囲を設定した。

1) 窩洞中央部

窩洞中央部におけるO、T群の単位骨量の最大値はN群と同様1週例にあり、8週例では減少傾向を示した。また、C群の単位骨量の最大値は8週例であるが、4週例とほぼ同程度であった。したがって、これらの群の1週から8週にかけての期間は骨新生とともに活発な骨吸収が起こり、生理的な形態へ改造されはじめる時期、すなわちリモデリングが開始される時期と考えられた。イヌ

抜歯高の骨性治癒過程を経時的に観察した大野¹⁸は、30日目頃には抜歯高は新生骨梁によって占められ、45日目頃より多孔化が起こり、リモデリングが開始されると報告しており、C、O、T群の傾向と一致した。このことよりC、O、T群は抜歯高と同様の治癒過程を経ていると思われ、生理的な骨改造機転を阻害するものではないと考えられた。

スポンジを用いた3材料で単位骨量に差異が生じた要因としてはリン酸カルシウム添加の有無やその種類が考えられた。コラーゲンは前述の通り、骨細胞の成長、分化、石灰化のための微小環境を提供するとされているが、本研究におけるC群は全観察期間を通じN群に比べ単位骨量が少なく、O、T群と比べても同様の傾向を示し、初期の骨形成に有効とした上田¹⁹、田口¹³の報告とは異なった。

O群と比較し、T群では早期に骨量の増加がみられたが、その要因としては添加された顆粒の吸収性の相違が考えられた。本研究に採用された顆粒はO群で10~40 μ m、T群で5~10 μ mであるが、古川¹⁰の顆粒径の小さいものほど高い溶解性を示したという報告同様、吸収はT群の方が早かった。辰巳¹⁷は*In vitro*において β -TCP顆粒の崩壊した部位を中心として石灰化現象がみられたことを報告しており、顆粒の吸収に伴う窩内のCa、Pイオン濃度の上昇が骨伝導能を亢進させたと推測された。

一方、BC群については4週例に比較して8週例の単位骨量の方が多かったことよりこの時期においても活発な骨形成が行われていると思われ、異なる傾向を示した。その理由としては材料の吸収速度が関与しているものと考えられた。すなわち、BC群はセメント状の材料であり、他の3材料と比較し吸収が遅いため、他群では活発な骨新生が行われる1週においても中塊として散在しているものも多くみられた。吸収が進み小塊となった部位に関しては骨梁化していたが、中塊では骨梁化途上であるものが多く、そうした傾向が治癒を遅延させたと推測された。

2. 高口部

8週例ではリン酸カルシウムを添加したO、T、BC群はN群に比べ単位骨量が多い傾向が認められた。このことは、補填材の存在あるいはその効果により初期における固有粘膜炎の高洞内への侵入が阻止され、顆粒の吸収にともなう窩内のCa、Pイオン濃度の上昇に加え、コラーゲンのもたらす微小環境が相まって骨伝導能を亢進させたことによると思われた。それ故にコラーゲンスポンジは単体で用いるよりもリン酸カルシウムを添加、複合化して応用の方が骨形成においては効果的と考えられた。

以上よりO、T、BC群の応用は高口部の形態回復および骨増生に有効な手段と考えられた。

6. 吸収性リン酸カルシウム添加コラーゲン材料の有用性について

現在骨補填材として主に用いられているものは非吸収性のHApであるが、問題点も指摘されている。すなわち、材料の漏出が起きること¹⁸に加え、骨組織とHApとの物性の相違から歯根に動揺が生じたときに骨およびセメント質の吸収が起きること¹⁹、緊密な充填により血管網の構築が阻害されること²⁰、骨のリモデリングの際顆粒が存在するために正常な骨髄組織になりえないこと²¹、歯周疾患が再発した場合、非吸収性であるがゆえに顆粒充填域がポケットを經由して感染源となり、充填した顆粒が異物となって排出されること¹⁹などである。

そこで今回、骨形成細胞のための足場を提供するとされ²¹、かつ、吸収性であるコラーゲンに吸収性のリン酸カルシウムを添加、複合化した新規材料の臨床応用への可能性を検討したが、スポンジ材料、セメント材料ともに操作性は良好で複雑な窩洞への応用も容易と思われた。また、顆粒単独応用時にみられるような流出は減少するものと考えられるが、バイオアクティブセメントでは圧縮強度が弱く、材料の一部が粘膜炎に侵入している症例もみられたことから材料性状の改善が必要と思われた。

非吸収性の顆粒の場合、新生骨の侵入する空隙

を得るために500 μ m前後の粒径が必要とされ²²、また、10 μ m前後の粒径では密に充填を行った場合、顆粒間のスペースが小さいので新生骨が入り込むことができない、操作性に劣る、充填後、歯肉弁と歯根面との間隙から溢れやすい、などの問題点から臨床応用には不適当だと考えられている²³。今回用いたスポンジ材料ではその海綿状構造により、空隙は十分に確保されており、O群で10~40 μ m、T群で5~10 μ mの小型の顆粒を添加することが可能となり、吸収性も向上させることができた。

骨補填効果に関し、単位骨量の測定により、窩洞中央部では補填材応用群と対照群との間に顕著な差は認められないが、高口部では補填材応用群の方が対照群に比べ骨新生量が多い傾向にあることが明らかとなった。特にT、BC、O群にその傾向が強く、コラーゲンは単体で用いるよりもリン酸カルシウムを添加して応用の方がより効果的であると思われた。なお、BC群では材料の吸収がやや遅い傾向にあるが、O、T群ではすみやかに吸収されていたので、骨補填材料としてはO、T群の方が好ましいと考えられた。

結 論

成犬下顎第2、3、4前臼歯および第1後臼歯の抜歯を行い治癒確認後、歯槽骨頂部にインプラント用バーにて直径約3.7mm、深さ約5mmの規格窩洞を形成し、コラーゲンスポンジ(C群)、コラーゲンスポンジにリン酸ハカルシウム顆粒を添加、複合化させたOCPスポンジ(O群)、コラーゲンスポンジに α -リン酸三カルシウム顆粒を添加、複合化させたTCPスポンジ(T群)、リン酸四カルシウム、リン酸水素カルシウム、水和物と低結晶型ハイドロキシアパタイトよりなる粉末をコラーゲン添加リン酸水溶液で練和したバイオアクティブセメント(BC群)の4種材料の充填を行い無充填窩洞(N群)の治癒との比較、窩洞中央部および高口部の単位骨量計測、ならびに走査型電子顕微鏡(SEM)による材料の表面微細構造の観察を行ったところ、以下の結論が得られた。

1. SEM観察により、コラーゲンスポンジ、OCPスポンジ、TCPスポンジでは海綿状構造が認められたが、バイオアクティブセメントではみられなかった。
2. 炎症性変化については全観察期間を通じ、いずれの群においても重篤な炎症所見は観察されなかった。1週例ではN群に比べ、補填材応用群は口腔粘膜、窩洞内の双方において円形細胞浸潤が多く認められたが、2週例では減少傾向を示した。4週例ではC、O、T群はN群とほぼ同様な所見であったがBC群では8週例においても口腔粘膜と接する部で軽度の円形細胞浸潤が少数例に認められた。
3. 血管の新生に関し、C、O、T群においては全観察期間を通じ、範囲および量の両面でN群とほぼ同様の傾向を示した。一方、海綿状構造をもたないBC群では1週例における新生範囲が狭く、2、4週例においても新生量が少ない傾向を示した。
4. 補填材はC群では4週例、O、T群では8週例で大多数が吸収されていたが、BC群では8週例においても材料の残存が認められた。
5. 窩洞中央部における単位骨量計測結果より、2週例ではN、T群とともにC、O群より骨新生量が多く、4週例ではO群はBC群より骨新生量が多い傾向がみられた。8週例ではO群はC群よりも骨新生量が多い傾向が認められた。
6. 高口部における単位骨量計測結果より、4週例ではBC群はN群より骨新生量が多く、また、O、T、BC群はC群より骨新生量が多い傾向がみられた。8週例ではリン酸カルシウムを複合化したO、T、BC群はN群より骨新生量が多い傾向が認められた。

以上より、今回検討を行った材料はいずれも組織刺激性が低く、時間の経過とともに吸収あるいは骨に置換され、骨欠損部の形態回復、さらには骨増生が可能であり、優れた骨補填材料となり得ることが示唆され、なかでもOCPスポンジ、TCPスポンジがこれら諸条件を最も満たしていると思われた。

謝 辞

稿を終るに際し、終始御懇篤なる御指導、御鞭撻並びに御校閲を賜りました本学歯科保存学第一講座教授石川達也博士ならびに本学歯科保存学第二講座主任教授高橋一清博士に対し、衷心より感謝の意を捧げると共に、常に御懇篤なる御助力を戴きました本学歯科保存学第二講座高瀬保晶博士、青木聡博士ならびに教室員各位に深謝致します。また研究に御協力戴いた本学病理学講座主任教授下野正基博士および本学形態系研究室岡野繁氏に感謝すると共に、本研究の施行に際し、材料などの便宜を提供して下さいました新田ゼラチン株式会社および同社杉原富人氏に感謝いたします。

文 献

1) Shallhorn, R. G., Hiatt W. H. and Boyce, W.: Iliac transplants in periodontal therapy, *J. Periodontol.*, **41**: 566~580, 1970.

2) Quintero, G., Mellonig, J. T., Gambill, V. M., Pelleu, G. B.: A six-month clinical evaluation of decalcified freeze-dried bone allograft in periodontal osseous defects, *J. Periodontol.*, **53**: 726~730, 1982.

3) Schrad, S. C. and Tussing, G. J.: Human allografts of iliac bone and marrow in periodontal osseous defects, *J. Periodontol.*, **57**: 205~210, 1986.

4) Nielsen, I. M., Ellegaard, B. and Karring, T.: Kielbone in new attachment attempts in humans, *J. Periodontol.*, **52**: 723~728, 1981.

5) 長内幸一: 骨髄を含む海綿骨梁移植の実験的研究, *歯科学報*, **81**: 875~887, 1981.

6) 原 真興: 歯周組織の再生, *歯周治療の科学*第1版, 青野正男, 245~252, 医歯薬出版, 東京, 1991.

7) 植野 裕, 川上 守, 嶋 良宗, 桜井 啓, 秋山太一郎: TRUE BONE CERAMICSの紹介, *Orthop. Ceramic Implant*, **5**: 155~160, 1985.

8) 瀬田恒晴, 菅谷 彰, 松尾雅斗: 人工骨移植後の歯周組織再生に関する研究 第1報 非吸収性材料 Hydroxyapatite(HAP)移植後の血管および骨変化について, *神奈川歯学*, **29**: 287~308, 1995.

9) 瀬田恒晴, 菅谷 彰, 松尾雅斗: 人工骨移植後の歯周組織再生に関する研究 第2報 吸収性材料 Tricalcium phosphate(TCP)移植後の血管および骨変化について, *神奈川歯学*, **29**: 309~323, 1995.

10) Klinge, B., Albertus, P., Isaksson, S. and Jonsson, J.: Osseous response to implanted natural bone mineral and synthetic hydroxyapatite ceramic in the repair of experimental skull bone defects, *J. Oral Maxillofac. Surg.*, **50**: 241~249, 1992.

11) 辰巳順一, 栗原徳善, 金井 章, 高橋常男, 池田克巳: 焼成骨の歯周治療への応用(II) 骨移植材へのコラーゲンコーティングの効果(in vitro), *日歯周誌*, **31**: 200~212, 1989.

12) Brown, E. and Chow, L. C.: A new calcium phosphate setting cement, *J. Dent. Res.*, **62**: 672, 1983.

13) 上田 実, 大久保肇, 藤本雄大: スポンジ状アテロコラーゲンの骨欠損治療に及ぼす影響, *日歯誌*, **43**: 363~368, 1994.

14) 田口直幸, 草刈 玄, 高野吉郎: GTR法による骨増生に関する形態学的研究, *補綴誌*, **38**: 596~610, 1994.

15) 夏目 徹, 清水慶彦: バイオマテリアルとしてのコラーゲン, *生体材料*, **10**: 335~343, 1992.

16) 栗原由紀夫: 家兎顎欠損部への顆粒および顆粒移植後の治療過程に関する実験的研究 リン・カルシウム比の差による組織反応の違いについて, *歯科学報*, **87**: 1099~1139, 1987.

17) 伏見昌樹: α -TCP 焼結体と水酸アパタイト焼結体の溶解性と骨組織界面における反応, *生体材料*, **13**: 224~235, 1995.

18) Brown, W. E., Smith, J. P., Lehr, J.R. and Frazier, A. W.: Octacalcium phosphate and hydroxyapatite, *Nature*, **196**: 1048~1055, 1962.

19) 鎌倉慎治, 笹野泰之, 中村雅典, 田辺 元, 鈴木治, 大木英孝, 茂木克俊: 燐酸オクタカルシウム(OC P)による歯槽増大に関する実験的研究, *日歯外誌*, **39**: 1288~1294, 1993.

20) 鈴木 治, 桜井 実, 宮坂芳典, 田中靖久, 伊藤克, 本間哲夫, 原田芳次, 角谷清隆: 合成リン酸カルシウム系化合物の構造変化と骨形成の関係, *Orthop. Ceramic Implants*, **9**: 89~93, 1991.

21) 上井 豊, 竹沢保政, 柴田俊一, 若林宣一, 亀水秀男, 後藤隆泰, 飯島まゆみ, 森脇 豊, 宇野克美, 久保文信, 生内良男: 自己硬化型アパタイトセメントI 試作セメントの物理化学的性状, *歯材器*, **6**: 53~58, 1987.

22) 竹沢保政, 上井 豊, 柴田俊一, 若林宣一, 亀水秀男, 後藤隆泰, 飯島まゆみ, 森脇 豊, 宇野克美, 久保文信, 生内良男: 自己硬化型アパタイトセメントII 硬化促進剤としてのHApの検討, *歯材器*, **6**: 426~431, 1987.

23) 上井 豊, 柴田俊一, 竹沢保政, 若林宣一, 亀水秀男, 飯島まゆみ, 森脇 豊, 宇野克美, 久保文信, 生内良男: 自己硬化型アパタイトセメントIII 硬化反応機構, *歯材器*, **7**: 176~183, 1988.

24) 大西啓祐, 三木健司, 橋谷昭一, 塚本泰徳, 青野充志, 杉原富人, 南 幸作, 高野俊和, 渡辺昭彦, 萬代佳寛, 萩野 晃, 辻 栄治, 藤沢直史, 水越明之, 金子 修: リン酸四カルシウムを用いた“総バイオアパタイト骨セメント”の骨形成, *Orthop. Ceramic Implant*, **10**: 49~57, 1990.

25) 宮田輝夫: バイオマテリアルとしてのコラーゲン,

サ・クインテッセンス, **6**: 1849~1857, 1987.

26) Blumenthal, N., Sabet, T. and Barrington, E.: Healing with collagen and decalcified bone, *J. Periodontol.*, **57**: 84~90, 1986.

27) Silbermann, M. and Reddi, H.: Collagen sponge promotes in vitro bone formation and mineralization, *In Current advances in skeletogenesis*, Ornoy, A., Harrell, A. and Sela, J., 7-13, Elsevier Science Publishers, B. V., Amsterdam, 1985.

28) 菅谷 彰: 人工骨材料 collagen 複合体移植が歯周組織再生におよぼす影響についての病理組織学的研究, *日歯周誌*, **31**: 808~835, 1989.

29) 細川隆司: 歯槽骨補填に関する研究 天然焼成骨コラーゲン複合体の応用, *九州歯会誌*, **43**: 911~927, 1989.

30) 杉原富人, 山田真弓, 赤松 伸, 嶋田真次, 豊岡京子, 岸田育恵, 萬代佳寛, 大西啓祐: リン酸四カルシウム リンゴ酸 クエン酸硬化物の物理的性質とアパタイト生成, *生体材料*, **4**: 199~206, 1986.

31) 門馬英毅: リン酸ハカルシウム, 石膏と石灰, **166**: 113~121, 1980.

32) 門馬英毅, 後藤 優, 甲村 保: リン酸ハカルシウムの水和と凝結におよぼす添加物の影響, 石膏と石灰, **188**: 11~16, 1984.

33) Klawitter, J. J. and Hulbert, S. F.: Application of porous ceramics for the attachment of load bearing internal orthopedic applications, *J. Biomed. Mater. Res.*, **2**: 161~229, 1971.

34) 金田浩之: Apatite Implant の埋入間隙と骨組織形成との関連性に関する観察, *日歯誌*, **47**: 57~97, 1980.

35) 川田伊紀, 北山展弘, 杉原富人, 南川和彦, 権田悦通, 根訪文彦, 大西啓祐: 歯周高治癒過程における α -TCP コラーゲン・スポンジの効果, *生体材料*, **14**: 112~116, 1996.

36) 野間弘康: 抜歯創の新生血管およびその経過に関する実験的研究, *歯科学報*, **66**: 288~365, 1966.

37) 大場正道: Atelocollagen 膜移植後の歯周組織再生に関する電顕的観察, *神奈川歯学*, **25**: 187~208, 1990.

38) Sugihara, F., Oonishi, H., Minamigawa, K., Mandai, Y., Tsuji, E., Yoshikawa, M. and Toda, T.: Bone tissue reaction of octacalcium phosphate collagen conjugated sponge, *Bioceramics*, **9**: 399~402, 1996.

39) Levin, M. P., Getter, L., Cutright, D. E., and Bhaskar, S. N.: Biodegradable ceramic in periodontal defects, *Oral Surg.*, **38**: 344~351, 1974.

40) Shindo, M. L., Costantino, P. D., Friedman, C. D. and Chow, L. C.: Facial skeletal augmentation using hydroxyapatite cement, *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.*, **119**: 185~190, 1993.

41) 金澤 篤, 梶本忠保, 森本淳史, 小西美千佳, 小出修身, 白木雅文, 若山幸雄: 骨欠損への自己硬化型アパタイトセメントの応用, *日歯周誌*, **34**: 863~870, 1992.

42) 大野康亮: 抜歯窩骨性治癒過程の microradiography ならびにラベリング法による研究, *歯学*, **60**: 839~868, 1973.

43) 林 成忠, 木村喜保, 長 啓彦, 米良豊常, 西原達次, 野口俊英, 木下四郎, 加藤 男: サルの歯槽骨欠損部における Hydroxyapatite 移植の臨床および組織学的研究, *日歯周誌*, **25**: 919~935, 1983.

44) 菅谷 彰, 児玉利朗, 古郷辰一, 佐藤 肇, 三辺正人, 田村利之, 高井豊喜, 小川優司, 渡辺是久, 堀俊雄: イヌ歯槽骨欠損部への Hydroxyapatite および Tricalcium phosphate 移植に関する組織学的研究, *日歯周誌*, **29**: 179~197, 1987.

45) 三木 知, 菱川健司, 山崎 亨, 立川哲彦, 青木周作: ラット歯周高治癒過程における骨形態計測的研究, *昭歯誌*, **8**: 432~441, 1988.

46) 古川猛士, 岸 哲也, 原 宜興, 鄭 有仁, 吉村祥子, 赤峰昭文, 青野正男: リン酸カルシウム系セラミックの歯周治療への応用 2. Tricalcium phosphate についての基礎実験, *日歯周誌*, **26**: 262~274, 1984.

47) 辰巳順一, 栗原徳善, 高橋常男, 下山雅通, 唐見和男, 池田克巳: 焼成骨の歯周治療への応用(II) In vitro での検討, *日歯周誌*, **30**: 164~171, 1988.

48) 若月達也, 中島信也, 原田 康, 栗原由紀夫, 植野 卓, 野間弘康, 大野 誠, 小池 修, 朝波惣一郎, 野本種郎, 若林章一: 多孔性 Hydroxyapatite 顆粒の臨床応用, *日歯周誌*, **36**: 82~95, 1987.

49) 石川 烈, 魚島マリコ, 木下淳博, 小田 茂: 相性リン酸カルシウム骨移植材の応用, *歯科ジャーナル*, **36**: 167~177, 1992.

50) 石川 烈, 林 成忠, 峯岸入造, 田中良彦: 歯周治療におけるハイドロキシアパタイトの応用について, *サ・クインテッセンス*, **4**: 355~369, 1985.

資料名: 骨補填材としての生体内吸収性リン酸カルシウム添加コラーゲン材料 果について 15ページ 著作権法に基づき提供された複写物です。著作権者等の許諾がなければ、掲載、通信等ができない場合があります。 国立国会図書館 2017/2/22

The Effect of Collagen Composed with Biodegradable Calcium Phosphate for Bone Substitute

Ken TAKAHASHI

The Third Department of Conservative Dentistry, Tokyo Dental College
(Director : Prof. Tatsuya Ishikawa)
(Director : Prof. Kazuyu Takahashi)

Key words : Bone substitute Collagen Calcium phosphate.

The purpose of this study is to investigate the effectiveness of new bone substitute materials consisting of collagen and calcium phosphate.

Prior to experiment, mandibular dog teeth were extracted. After three months, specific cavities were prepared on the alveolar ridges. These cavities were filled with the following : collagen sponge (group C), collagen sponge with octacalcium phosphate (group O), collagen sponge with α -tricalcium phosphate (group T), or calcium phosphate cement with collagen (group BC). Other cavities (group X) left unfilled served as controls. Mandibular bone was evaluated histopathologically after experimental periods of 1, 2, 4, and 8 weeks.

Scanning electron-microscopic observations showed that sponge materials have a porous structure that cement materials lack. Throughout all experimental periods of each group.

(*The Shikwa Gakuho*, 97 : 509~536, 1997)