^{60}Co 照射骨へのヒドロキシアパタイト 人工歯根の適用に関する実験的研究

松井義郎

An experimental study of hydroxylapatite implants in ^{60}Co irradiated bone

Yoshiro MATSUI

Abstract: The purpose of this study was to evaluate the application of hydroxylapatite (HA) implants in ^{60}Co irradiated bone. Fifty-two adult male rabbits were used for the experiment. HA was implanted in the mandible 3 months (3 M group), 6 months (6 M group) and 12 months (12 M group) after application of 15 Gy of irradiation from a ^{60}Co source. Non-irradiated animals served as controls. The animals were sacrificed 7, 14, 30, 60 and 90 days after HA implantation. Healing processes were examined by contact microradiography, fluorescent labeling with bone markers (tetracycline and calcein), and histologically with HE stain.

The following results were obtained:

1. HA-bone fusion occurred on the 7th day in the control, 6 M and 12 M groups, and on the 30th day in the 3 M group.
2. Bone fusion with almost the entire HA surface occurred on the 30th day in the controls, 60th day in the 6 M and 12 M groups, and 90th day in the 3 M group.
3. Trabecular bone around the implant decreased from the 30th day in the control, 6 M and 12 M groups, and on the 60th day in the 3 M group.
4. These results indicate that the application of hydroxylapatite dental implants to irradiated bone should be performed as late as possible after irradiation. The healing period after implantation needs to be as long as possible. In addition, cortical bone should contribute more to the retention of HA than trabecular bone because a long healing period causes a decrease in trabecular bone around the implant.

Key words: hydroxylapatite (ヒドロキシアパタイト), dental implant (人工歯根), irradiation (照射), mandible (下顎骨), rabbit (家兎)

結 言

近年、口腔癌術後の Quality of life を高めるためには、構音・咀嚼などの口腔機能の回復が主要な要因とな

っている¹⁻⁵⁾。こうした観点から、これらの機能の回復を図るために人工歯根を適用するという試みが、基礎的^{3,6)}、臨床的^{4,7-9)}に行われるようになった。しかしながら、多くの口腔癌症例は放射線治療を施行していることが多く、この場合、放射線による骨障害のために埋入後の不完全治癒の危険性が高まると考えられる。照射骨への人工歯根適用の基礎的検討として、Schweiger¹⁰⁾は犬の下顎骨に 60 Gy の分割照射を行い、9か月後にチタン製人工歯根を埋入、5か月半後に人工歯根と周囲骨との osseointegration が得られていたのは半数であったと報告している。また、臨床的検討として、Stephen ら

昭和大学歯学部第一口腔外科学教室
(主任：道 健一教授)

The First Department of Oral and Maxillofacial
Surgery, School of Dentistry, Showa University
(Chief: Prof. Ken-ichi Michi)

受付日：平成 4 年 7 月 20 日

図 1 ラベリングのタイムスケジュール

表 1 アパタイト焼結体 (HA) の物理化学的性質¹⁵⁾

分子式	$\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$
結晶構造	六方晶系
融点 (°C)	1,650
理論密度 (g/cm ³)	3.16
相対密度 (%)	99.2
外観	乳白色
曲げ強度 (kg/cm ²)	2,200
ヤング率 (kg/cm ²)	3.52×10^5
硬度 (VHN)	700
熱膨張係数	1.15×10^{-6}
溶解度 (μg/ml)	0.43 (Ca)
耐蝕性 (μg/ml)	2~4 (Ca)

* pH 5.0, 0.1 M 酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液
100 ml に浸漬, 24時間経過時

実験方法

1. 実験動物

実験動物は体重約 3 kg の雄性成熟家兎 52 羽を使用した。全羽、実験に先立って右下顎切歯を抜歯し、50 日以上経過して、抜歯窩の骨性治癒が完全に得られた後に以下の実験に使用した。

2. ⁶⁰Co 照射法

⁶⁰Co 照射は昭和大学病院放射線科の東芝社製 CR-120 C1 型 ⁶⁰Co 回転治療装置を用いた。照射は、照射野 3 × 3 cm, 線源一下顎正中間距離 80 cm として、右側方より下顎部に対し、15 Gy の 1 回・外照射を行った。

3. HA 埋入法

HA の埋入は、照射群では ⁶⁰Co 照射後、3, 6, 12 か月目に、相対密度 99.2%, 直径 2 mm, 円柱形の緻密性 HA 焼結体 (旭光学社製)¹⁵⁾ を右下顎切歯部に埋入した (表 1)。また対照群では、抜歯 5 か月後に HA 埋入を行った。埋入手術は、まずペントバルビタール 30 mg/kg (ネプタール®) にて経耳静脈麻酔を行った後、顎下部を剃毛し、ついで正中部皮膚に矢状切開を加え骨膜弁を挙上し、右側下顎骨を露出させた。インプラント窩の形成は生理食塩水滴下のもとで直径 2.2 mm のボンドリルを用いて骨下縁より上縁に向かって行った。インプラント窩は生理食塩水にて洗浄した後、HA 断端が、骨下縁と一致するように HA を埋入した (写真 1)。埋入後の創は 3 層に縫合し、術後の感染予防のためにアンピシリン 100 mg (ビクシリン®) を筋注にて投与した。実験期間は術後 7, 14, 30, 60, 90 日間とした。

4. ラベリング法

HA 埋入後の骨の新生 および骨改造の過程を経時的に観察するため、一定のタイムスケジュールにより、Tetracycline (Terramycin®・以下、TC) 20 mg/kg,

は照射骨へチタン製人工歯根を 2 施設で適用し、その成功率は一方で 64.7%, もう一方では 57.9% であったと報告し¹¹⁾, Granström らは照射骨へのチタン製人工歯根適用の治療成績の向上のためには高圧酸素療法が有効であると述べている¹²⁾。しかし、この方法は現時点で広く多施設で用いることは困難である。

これに対し、すぐれた生体親和性を有し¹³⁾, チタン製人工歯根と並んで広く臨床に使用されている¹⁴⁾ ヒドロキシアパタイト (以下 HA) 人工歯根の照射骨への適用に関する基礎的検討はみあたらない。そこで本研究では照射骨に対する HA 人工歯根の適用に関する指針を得るために、成熟家兎の下顎骨に ⁶⁰Co 照射を行い、一定期間経過後に HA 焼結体を埋入し、周囲組織の経時的変化、照射から埋入までの期間が HA と骨組織との結合に及ぼす影響などについて、組織学的検討を行った。

Calcein (Calcein®・以下、CAL) 8 mg/kg の筋注を行った(図1)。

5. 標本作製法

実験終了後、一定期間経過後に周囲軟組織を含めて下顎骨を摘出した。摘出した下顎骨は通法に従って Polyester 樹脂に包埋したのち、Exakt 社製 Cutting-grinding system¹⁶⁾を用いて、HAの長軸方向に垂直な厚さ 30 μ m の非脱灰横断研磨標本を作成した。これらの標本は、コンタクトマイクロラジオグラム(以下 CMR)およびラベリング像の観察、撮影を行った後、厚さ15 μ m まで研磨し、ヘマトキシリン-エオジン(以下 H-E)染色を施し、組織学的観察を行った。

6. 観察法

1) ラベリング像の観察法

ラベリング像の観察は日本光学社製蛍光顕微鏡 SUR-F 型を用いて、B 励起法で行った。撮影には FUJICHROME 400 Professional D を使用した。

2) CMR による観察法

CMR の撮影は、日本ソフテックス社製 Softex Micro-radiography 装置 CMR 型を用いて、X線管球のターゲット・Cu、ターゲットフィルム間距離40 mm、加速電圧 19 kV、管電流 15 mA、露出時間13~15分で行った。フィルムは Eastman Kodak 社製 spectroscopic plate 649-0 を使用し、同社処方現像液 D-158 で20°C、5 分間現像後、停止、定着、水洗、乾燥処理を施し、カナダバルサムにて封入した。

3) H-E 染色による観察法

H-E 染色は、本間らの方法¹⁷⁾を参考にして代田らが改良した方法⁶⁾を用いて以下のごとく行った。ヘマトキシリン染色は、標本をアセトン-アルコールで脱脂し、Cole のヘマトキシリンにて 4 時間染色後、1%塩酸アルコールにて脱色し、ヘマトキシリンにて再度、5 時間染色した後に1%塩酸アルコールにて分別を行った。ついで30分間水洗した後に、70%エオジンアルコールを用い、エオジン染色を約15分間行い、顕微鏡で観察した。

結 果

1. 組織学的検討

1) 対照(非照射)群

(1) 埋入直前

下顎骨下縁の骨皮質は緻密骨で構成され、外骨膜は薄く、扁平あるいは紡錘形の細胞が配列している。緻密骨には、内部に骨細胞を入れた骨小腔と血管を含むハバース層板がみられる。骨髄腔には海綿骨梁が散在し、その辺縁の多くには 1 層の扁平な骨芽細胞が配列しているが、一部表面には吸収像を示している部分の他に、骨形成が行われている部分も認められた。骨髄は脂肪髄であり、炎症、造血所見は認められない。

(2) 埋入 7 日例

埋入 7 日例の HA 表面は細胞成分の豊富な線維性結合組織により覆われていた。周辺の既存骨から HA 表面に向け、樹枝状に類骨骨梁が形成されていた(写真 2 a)。これらの新生骨梁は、既存の骨よりも低い X 線吸収度を示し、ラベリング像では術後 5 日目に投与した TC による明瞭な帯状のラベリングがみられた(写真 2 b)。

(3) 埋入 14 日例

埋入 14 日例では既存骨より樹枝状に形成された新生骨は HA 表面と結合し、HA 表面を部分的に被包するように新生骨の形成を認めた(写真 3 a)。ラベリング像で観察すると HA 表面の新生骨には 7 日目に投与した CAL のラベリングが各所に、また、その外側には術後 12 日目に投与した TC の線状のラベリングが認められた(写真 3 b)。また、CMR では、これらの新生骨の大部分は既存の骨組織と比較し、X線吸収度は低い像を呈した(写真 3 c)。

(4) 埋入 30 日例

埋入 30 日例の HA 表面はほぼ全域で、新生骨との結合が認められた(写真 4 a)。この部のラベリング像は術後 7 日目に投与した CAL のバンド、およびその外側には術後 14 日目に投与した TC のバンドを認め、時間の経過とともに HA 表面に骨組織が新生添加され、骨梁の厚みが増大した所見を示した(写真 4 b)。新生骨梁間には拡張した毛細血管を含む、すう疎な線維性結合組織となっていた。

(5) 埋入 60 日例

埋入 60 日例の顎骨皮質骨部に位置する HA 表面は骨髓腔形成の少ない、厚い骨組織により覆われていた。この骨組織のマイクロラジオグラム観察での X 線吸収度は既存の骨組織とほぼ同程度の所見を示した(写真 5)。顎骨海綿骨部に位置する HA 表面の大部分は骨と結合していたが、埋入 30 日目と比較して薄くなり、埋入後 27 日間 3 日ごとに連続投与した TC の層状のラベリングが断片状に認められた。また、HA 周囲の骨梁は埋入 30 日目よりもすう疎となっていた(写真 6)。

(6) 埋入 90 日例

埋入 90 日例では、埋入 60 日例とほぼ同様の所見を呈していた。

2) 実験群

(1) 照射 3 か月後埋入群

① 埋入直前

下顎骨の基本構造は対照(非照射)群とはほぼ同様であったが、海綿骨梁は、対照(非照射)群と比較してすう疎となっていた。内骨膜は薄く、1 層の扁平な骨芽細胞が配列し、骨形成の行われている部分はほとんど認められない。血管内の血栓形成などの放射線障害による異常所見は認められない。

② 埋入7日例

埋入7日例の HA 表面は線維性結合組織により覆われているが、対照群と比較し、細胞成分は減少していた。また、これらの結合組織中には円形細胞浸潤も認められた。既存骨からの新生骨の形成はほとんど認められなかった(写真7a)。

③ 埋入14日例

埋入14日例の HA 表面は7日例とほぼ同様に、線維性結合組織により覆われていた。しかし、これらの線維性結合組織は7日例と比較し、細胞成分に富み、線維の密度も増加していた(写真7b)。また、既存骨から X 線吸収度の低い幼弱な骨梁の形成が認められるようになった。また、これらの骨梁には術後12日目に投与した TC による強い帯状のラベリング像が観察された。

④ 埋入30日例

埋入30日例では、HA 表面は部分的に新生骨との結合が認められたが、それらの新生骨の X 線吸収度は既存骨と比較し低い所見を呈した。新生骨の辺縁には類円形を呈する骨芽細胞が多数存在していた。骨髓腔は拡張した毛細血管とす疎な線維性結合組織よりなっていた(写真7c)。ラベリング像では、新生骨の中心部に術後14日目に投与した TC によるび慢性のラベリングを認めた。また、術後28日目に投与した TC は HA 表面の新生骨表層に線状のラベリング像として認められた。

⑤ 埋入60日例

埋入60日例の顎骨皮質骨部に位置する HA 表面は一部を除き、新生骨により被包されていた。これらの新生骨組織にはハバース層板の形成を認めるが、その X 線吸収度は既存の骨組織と比較し、低く、両者の境界はこの X 線吸収度の違いにより明瞭に認められた(写真7d)。また、骨髓腔は30日埋入例と比較し、狭小化していた。顎骨海綿骨部に位置する HA 表面は、皮質部に位置する HA と同様にその大部分が新生骨により被包されていた。これらの骨梁は30日例と比較し、骨梁の太さが増大するが、骨梁の数は30日例と比較し、減少していた(写真7e)。

⑥ 埋入90日例

埋入90日例の顎骨皮質部に位置する HA 表面は大部分が新生骨により被包され、その X 線吸収度も既存の骨組織とほぼ同様な所見を呈し、HA 埋入時の既存骨の切削断端は不明瞭となった(写真7f)。顎骨海綿骨部に位置する HA 表面の骨組織形成像やその X 線吸収度はほぼ60日例と同様な所見を呈した。

(2) 照射6か月後埋入群

① 埋入直前

下顎骨の基本構造は照射3か月後の骨組織とほぼ同様であった。骨梁辺縁の多くは1層の扁平な骨芽細胞が配列しているが、骨梁の一部表面には吸収像を示している部分の他に、骨形成が行われている部分も認められた。

骨髓は脂肪髄であり、炎症、造血所見は認められない。

② 埋入7日例

埋入7日例の HA 表面は細胞成分に富んだ線維性結合組織により覆われていた。また、既存の骨組織より、樹枝状の幼弱な骨梁が形成され(写真8a)、それらの骨梁には術後5日目に投与した TC によるび慢性のラベリングを認めた。新生骨梁の辺縁には立方形を呈する骨芽細胞の裏層がみられ、盛んな骨形成像を呈していた。これらの所見は対照群の埋入7日例とほぼ同様な所見であった。

③ 埋入14日例

埋入14日例では HA と既存骨組織との間には多量の新生骨が形成され、その一部の骨梁は部分的に HA 表面と結合を示した(写真8b)。これらの HA と結合を示す骨梁は術後12日目に投与した TC によりび慢性にラベリングされるが、その骨梁の X 線吸収度は低いことから、骨梁の石灰化はまだ不十分な状態を呈していた。

④ 埋入30日例

埋入30日例の顎骨皮質部に位置する HA 表面の大部分は新生骨と結合し、これら新生骨は明瞭なるハバース層板を有していた(写真8c)。その X 線吸収度は既存の骨組織と比較して低い所見を示した。顎骨海綿骨部に位置する HA は表面の一部を除き、大部分が新生骨組織との結合を認め、埋入14日例と比較しても新生骨形成の増大を示した。HA 表面と結合する骨組織は術後14日目に投与した CAL による点状のラベルを認め、さらに、その外側には術後28日目に投与した TC による線状のラベル像を認めた。また、それらの周辺の骨組織は骨梁が減少し、骨髓腔の形成が進行するとともに、骨梁辺縁の骨芽細胞は14日例に比べ、やや扁平化していた。骨髓腔はす疎な線維性結合組織よりなり、毛細血管は拡張を示した。

⑤ 埋入60日例

埋入60日例の顎骨皮質部に位置する HA の表面の大部分は新生骨との結合を認めるが、いまだその骨組織の X 線吸収度は既存骨と比較して低く、既存骨との境界が明瞭に認められた(写真8d)。顎骨海綿骨部に位置する HA 表面では、その大部分に均一な薄い骨組織との結合を認め、術後27日間に投与した TC のラベリング像を認めた(写真8e)。HA 周囲の骨組織には骨髓形成を多く認めるが、これらの骨髓はその多くが脂肪髄の所見を呈した。

⑥ 埋入90日例

埋入90日例の顎骨皮質部に位置する HA 表面の骨結合の割合は30および60日例と比較し、減少を示すが、X 線吸収度は高まり、既存の骨組織とほぼ同様な所見を呈した(写真8f)。顎骨海綿骨部に位置する HA 表面所見は埋入60日例とほぼ同様な所見を呈し、均一な薄い骨組織による結合を認めた。

(3) 照射12か月後埋入群

① 埋入直前

照射6か月後の下顎骨組織は照射6か月後の骨組織とはほぼ同様の骨組織像を呈していた。

② 埋入7日例

埋入7日例の組織所見は対照群および照射6か月後の埋入群とはほぼ同様に、樹枝状の類骨骨梁が形成されていたが、その形成量は対照群と比較して少量であった(写真9 a)。

③ 埋入14日例

埋入14日例には、照射6か月後の埋入群とはほぼ同様に HA 表面と新生骨梁との部分的結合を認めた(写真9 b)。

④ 埋入30日例

埋入30日例の顎骨皮質部に位置する HA 表面では新生骨梁の厚みが対照群、照射6か月後の埋入群と同様に増大していた(写真9 c)。しかしながら、その骨梁のX線吸収度は対照群と比較して低く、骨梁の石灰化の遅延を認めた。顎骨海綿質部に位置する HA 表面の骨組織では照射9か月後の埋入群とはほぼ同様の組織所見を呈した。

⑤ 埋入60日例

埋入60日例の顎骨皮質部に位置する HA 表面の大部分は新生骨と結合していたが、そのX線吸収度は対照群と比較して低値を示した(写真9 d)。顎骨海綿質部では照射6か月後の埋入群とはほぼ同様に、埋入後27日間、3日ごとに連続投与した TC のラベリングを有する均一な1層の骨組織と結合を認めた(写真9 e)。

⑥ 埋入90日例

埋入90日例の顎骨皮質部では対照群、照射6か月後の埋入群とはほぼ同様に HA 埋入時の骨の切削断端が不明瞭となっていた(写真9 f)。顎骨海綿質部では対照群、照射6か月後の埋入群とはほぼ同様の組織所見を呈した。

考 察

1. 照射線量と照射法について

放射線照射の生物学的効果を検討する際には使用する動物、照射部位の骨の活性、照射線量などの影響を考えなければならない¹⁸⁾。照射骨への人工歯根適用に関する基礎的研究の照射線量および照射法としては ^{60}Co ・15 Gy の1回照射法を用いる方法^{19,20)}や1回・2 Gy、週5回、総照射回数・30回、計60 Gy の照射法¹⁰⁾を用いた報告がある。15 Gy の1回照射法について、Jacobsson¹⁹⁾は Kirk²¹⁾の報告をもとに、1回2 Gy、週5回の割合で計23回、総線量46 Gy の照射を行うのと生物学的に同等の効果が得られるとしている。この線量は口腔癌術後の機能回復が特に問題となる放射線—手術併用時の照射線量としては十分と考えられている²²⁾。これらの点を考

慮して本研究では、従来の報告^{19,20)}との比較をある程度可能とするために照射線量、照射法として、 ^{60}Co ・15 Gy の1回照射法を選択した。

2. 照射骨への HA 埋入後の組織所見について

1) HA 表面への新生骨の結合、および添加に対する放射線照射の影響

放射線照射による骨障害は骨細胞成分の障害や血管系の障害が考えられる。一般に骨芽細胞は破骨細胞よりも放射線感受性が高いとされており、このことが骨の吸収、添加の不均衡をもたらし、海綿骨梁の減少をもたらすとされている。骨組織中の血管系の障害は、血管の狭小化や減少により、局所の循環量が低下し、これが骨芽細胞の減少を促進し、骨の形成障害を1層大きくするともいわれている^{19,23)}。

以上のような変化をきたし、易感染状態となっている骨組織が、外傷や根尖病巣などによって感染を生じると非回復性の放射線性骨髄炎に陥りやすいことはよく知られている^{23~25)}。

Brånemark らは、照射骨への人工歯根適用により放射線性骨髄炎を引き起こしたものはないと述べている²⁶⁾が、この可能性は常に考えておかなければならない。

非照射骨における HA 埋入後の組織反応としては、新生骨梁が HA 表面と接着した後、時間の経過とともにその表面を這うように骨が添加され、最終的には、HA 表面のほぼ全域と新生骨が結合する、とされている^{27,28)}。チタン製人工歯根について、Jacobsson^{19,20)}は兎を用いて検討し、新生骨の石灰化量は照射直後には非照射骨の29.1%と最も減少し、照射1年後には71.1%まで回復するものの、照射の影響が残存すると報告している。Schweiger¹⁰⁾は、非照射骨ではすべてのチタン製人工歯根で osseointegration が得られたのに対し、照射骨で osseointegration が得られたのは半数であったと報告している。これに対し、チタンよりも高い骨親和性を有する¹⁴⁾ HA 人工歯根についての報告はみあたらない。

本研究より、手術併用療程度度の照射線量ならば照射骨においても、HA 表面と新生骨の結合、および添加が生じることが確認された。しかし、照射群の一部で新生骨と HA との結合が非照射骨よりも遅延する傾向がみられた。すなわち、対照群、照射6、12か月後埋入群の HA 表面と骨との結合時期は埋入7日目であったが、照射3か月後埋入群の結合時期は埋入30日目であった。このように、照射3か月後埋入群の HA 表面と新生骨の結合は他の群と比較して遅延していた。

以上より、HA 表面への骨の新生添加能は照射から埋入までの期間が長くなると改善するが、照射後1年経過してもその影響が残っていることがあきらかとなった。しかし今回、骨の新生が最も遅延していた照射3か月後埋入群でも、最終的には HA 表面のほぼ全体が新生骨と直接結合していたことには、HA の特性である生体親

和性、骨伝導性²⁹⁾が有効に働いていたと考えられ、照射骨に対する人工歯根材料としての HA の有用性を示すと思われた。

2) 骨の改造に対する放射線照射の影響

従来の報告によると、皮質骨部の埋入間隙に形成される骨は、初期では比較的無構造あるいは骨小腔の配列の不規則な線維骨の割合が徐々に低下し、ハバース層板構造を有する骨組織に改造されていく^{27,28)}、とされている。

照射骨内に埋入された人工歯根表面およびその周辺における骨改造について、Jacobsson¹⁹⁾は埋入後4週目に形成されていた骨は照射骨でも非照射骨と同様に部分的に層板構造を取っており、両者に形態的相違はみられなかったと述べている。

今回の結果では皮質骨部における HA 周囲の骨改造は、照射骨でも非照射骨と同様の経過をたどることが確認された。しかし、その進行速度は異なっていた。すなわち、対照群では埋入60日目に、埋入間隙に形成された新生骨のX線吸収度は既存の周囲骨のそれとほぼ同程度となっていたのに対し、同時期の各照射群では、新生骨のX線吸収度は既存の周囲骨のそれよりもあきらかに低い所見を示し、石灰化の遅延が認められた。そして、各照射群で、両者のX線吸収度がほぼ同程度となるのは埋入90日目であった。このように、各照射群では対照群と比較して、皮質骨部における骨改造が30日程度遅延していた。

また、HA 周囲の海綿骨部の骨改造は、初期に形成された比較的無構造あるいは骨小腔の配列の不規則な線維骨からなる新生骨梁がしだいにハバース層板構造を取るようになった後に、すう疎化していく^{27,28)}、とされている。今回の結果では、照射骨でも非照射骨と同様の骨改造が生じることが確認された。しかし、その進行速度をみると、対照群、照射6、12か月後埋入群では、30日目に、そして照射3か月後埋入群では60日目に HA 周囲の骨梁のすう疎化が始まっていた。このように HA 周囲の骨梁のすう疎化は対照群、照射6、12か月後埋入群ではほぼ同時期に生じ、照射3か月後埋入群では遅延していた。

一方、HA 表面のほぼ全体が新生骨と結合する時期と HA 周囲の新生骨梁のすう疎化が始まる時期との関係を見ると、対照群では HA 表面のほぼ全体が新生骨と結合した埋入30日目には、すう疎化が始まっていたが、HA 周囲には多くの新生骨梁が残存していた。これに対し、各照射群で HA 表面のほぼ全体と新生骨との結合が生じた時期にはすでに周辺の骨梁は骨改造によりすう疎となっていた。このように、HA 表面のほぼ全域が新生骨と結合する時期と HA 周囲の新生骨梁が骨改造によりすう疎となってくる時期との関係は、対照群では両者にそれほど時間的ずれがないのに対し、照射群では、

周辺の新生骨梁のすう疎化の始まる時期が HA 表面のほぼ全域と新生骨との結合する時期よりも先行することがあきらかとなった。その理由として、先に述べたように破骨細胞は骨芽細胞よりも放射線感受性が低いため、新生骨の吸収速度は、骨新生の速度遅延ほど照射の影響を受けないことが考えられた。

3. 照射骨への人工歯根の適用について

近年、顎顔面補綴のために照射骨に対して osseointegrated implant を適用したという報告が散見されるようになってきている^{11,12,30)}。当初、Jacobsson ら³⁰⁾は照射骨に適用した35本の osseointegrated implant のうち osseointegration が得られなかったのは5本のみで照射骨においても良好な結果が得られたと報告していた。しかしその後、Jacobsson らの施設での臨床成績で、照射骨に埋入した osseointegrated implant の臨床成績が、著しく不良であったという報告がされ¹¹⁾、近年、その対策として高圧酸素療法を行い、局所の酸素分圧を上げて、線維芽細胞の活性化、コラーゲンの生成を促進し、血管新生の素地を高めることにより、骨の活性化を図り、治療成績の向上をみているとの報告がみられる¹²⁾。しかし、この方法は多くの施設で行うことは困難であり、照射骨への人工歯根の適用に関する普及可能な具体的な臨床指針はいまだ乏しいのが現状である。

Jacobsson^{19,20)}は兎を用いた基礎的検討で、照射骨の石灰化能は照射直後には非照射骨に対して29.1%であったが、1年経過後には71.1%にまで回復したことより、照射骨への人工歯根の適用について、照射から osseointegrated implant 埋入までの期間を1年以上とするべきであると述べている。これに対し、Saha³¹⁾は40 Gy の分割照射後、数か月の時点で生じさせた照射骨の骨折部の受傷後8週間目の機械的強度は非照射骨の8割以上の値を示したことより、照射骨への人工歯根の埋入は照射1年後よりも早期にできる可能性を指摘している。今回の結果でも、照射6か月後埋入群ですでに照射12か月後埋入群とはほぼ同様の結果が得られ、さらに照射3か月後埋入群でも他の群よりも長期間を要するものの、最終的には HA のほぼ全体と骨が結合していた。したがって1年より早期に HA 人工歯根を埋入することも可能と考えられたが、放射線性骨髄炎が最も発症しやすいのは照射から6か月、あるいは12か月といわれている^{24,25)}ことから臨床的には1〜2年以上経過を観察し、放射線性骨髄炎の兆候が現れないことを確認してから人工歯根の埋入を行うのが安全と考えられる。

従来より HA 表面と新生骨との直接結合が阻害される原因として、HA への物理的刺激、手術創への感染、などにより HA 周囲に緊密な線維性結合組織が形成されることがあげられている^{32,33)}。そのため照射骨への人工歯根埋入時にも、これらの排除に対する十分な配慮が必要なのは当然である¹²⁾。

新生骨と HA 表面との直接結合が生じる時期を目安とすると、兎の骨形成能は、犬の 2 倍、ヒトの 4 倍と考えることができる。ヒトの照射骨の場合でも、HA 表面と新生骨とが直接結合するためには動物実験の場合よりもさらに長期間を要すると思われ、今回の結果では照射後 6、12 か月埋入群の埋入 60 日目には、HA 表面のほぼ全体と新生骨との結合がみられたがヒトの場合、創の安静のために、照射骨の場合の埋入からアバットメント装着までの期間はこの 4 倍近くの期間が必要であると考えられた。なお、この値は照射骨への osseointegrated implant の適用につき最低でも 6～8 か月をおいているという Jacobsson の臨床報告³⁰⁾とはほぼ一致する。

しかし一方、照射骨では HA 表面のほぼ全体が新生骨と直接結合する時期にはすでに海綿骨梁のすう疎化がみられた。従来の報告³⁴⁾では、HA 埋入後の単位面積あたりの剪断強度は HA 周囲の骨梁の密度に依存するとされていることから、埋入からアバットメント装着までの期間を長くとり過ぎることは海綿骨領域における人工歯根の維持には不利と考えられる。したがって、照射骨への HA 人工歯根の埋入の時期は、骨形成能の回復と放射線性骨髄炎の発症の危険性の面からはできるだけ遅らせる必要がある。また、埋入からアバットメント装着までの期間は HA 周囲の海綿骨部での骨改造の面からは骨梁のすう疎化がさほど進行しない時期に行うことが望ましいとも考えられる。しかし、照射骨へ HA 人工歯根を適用した場合、もともと海綿骨の骨形成が非照射骨と比較して少ないため、この部分での HA の維持は弱く、皮質骨部との結合が重要であると考えられる。そしてそのためには、① HA 人工歯根と歯槽頂側の皮質骨との結合を十分にはかること、② 得られた HA 人工歯根と歯槽頂側の皮質骨との結合を維持するため、ブラックコントロールを十分に行うこと、③ 可能な部位では HA 人工歯根と顎骨の歯槽頂側および、その対側の 2 層の皮質骨による結合をはかること、などが考えられた。

結 語

成熟家兎の下顎骨に $^{60}\text{Co} \cdot 15 \text{ Gy}$ の 1 回照射を行い、一定期間経過後の下顎骨に HA を埋入し、周囲組織の経時的変化について組織学的検討を行い、以下の結果を得た。

1. HA 表面と新生骨梁との直接結合は、対照群、照射 6 ならびに 12 か月後埋入群では埋入 7 日目にみられ、照射 3 か月後埋入群では埋入 30 日目にみられた。
2. HA 表面のほぼ全面と新生骨との直接結合は、対照群では埋入 30 日目、照射 6、12 か月後埋入群では 60 日目にみられ、照射 3 か月後埋入群では 90 日目にみられた。
3. 海綿骨部の骨改造により HA 周囲の骨梁がすう疎

化する時期は、対照群、照射 6、12 か月後埋入群では埋入 30 日目から、照射 3 か月後埋入群では 60 日目からであった。

4. 以上の結果より、照射骨と HA 人工歯根との確実な結合を得るためには、照射から人工歯根埋入までの期間、および埋入からアバットメント装着までの期間をできるだけ長く取る必要がある。しかし、埋入からアバットメント装着までの期間を長くすることは海綿骨部における HA 周囲の骨すう疎化を招いてこの部分での HA の維持は弱くなると考えられるため、非照射骨以上に HA 人工歯根と皮質骨との結合が重要となると考えられた。

稿を終えるに臨み、終始ご懇篤なるご指導、ご校閲を賜りました恩師道 健一教授、ならびに本学口腔病理学教室吉木周作教授に深甚なる感謝の意を捧げます。また本研究にあたりご便宜、ご協力を頂いた本学医学部放射線医学教室菱田豊彦教授、ならびに昭和大学病院放射線科職員各位に心から感謝の意を表します。さらに本研究の遂行にあたり、多大なるご教示、ご助言を頂きました本学口腔病理学教室立川哲彦助教授ならびに第一口腔外科学教室大野康亮助教授に深謝いたします。最後に、本研究にご協力頂きました本学第一口腔外科学教室教職員各位に感謝の意を表します。

本実験に用いたヒドロキシアパタイト焼結体は旭光学ニューセラミックス部により作製されたことを記し、感謝の意を表します。

本論文の要旨は、第 44 回日本口腔科学会総会（平成 2 年 4 月 20 日、松江）において発表した。

本研究は一部文部省科学研究費補助金（平成 3 年度試験研究（B）（2）、課題番号 32622）によった。

引 用 文 献

- 1) Buchbinder, D., Urken, M.L., et al.: Functional mandibular reconstruction of patients with oral cancer. *Oral Surg* 68: 499-504 1989.
- 2) 道 健一：口腔疾患における言語障害の診断と治療に関する臨床的研究。口科誌 35: 1035-1076 1986.
- 3) 大野康亮、杉本 明、他：緻密質ハイドロキシアパタイト金属複合体人工歯根の顎補綴への応用に関する研究（第 1 報）。人工歯根の考案、試作と組織学的検討。昭歯誌 8: 325-336 1988.
- 4) 大野康亮、松井義郎、他：緻密質ハイドロキシアパタイト金属複合体人工歯根の顎補綴への応用に関する研究（第 2 報）。人工歯根の臨床応用。昭歯誌 8: 337-348 1988.
- 5) Urken, M.L., Buchbinder, D., et al.: Primary placement of osseointegrated implants in mi-

- crovascular mandibular reconstruction. *Otolaryngol Head Neck Surg* 101: 56-73 1989.
- 6) 代田達夫：移植腸骨へのヒドロキシアパタイト人工歯根の適用に関する実験的研究. *日口外誌* 37: 578-594 1991.
 - 7) Pedersen, S.S.: The transmandibular implant for reconstruction following radiotherapy and hemimandibulectomy: Report of a case. *J Oral Maxillofac Surg* 46: 158-160 1988.
 - 8) Block, M.S., Guerra, L.R., et al.: Hemimaxillectomy prosthesis stabilization with hydroxylapatite-coated implants: a case report. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2: 111-113 1987.
 - 9) Riediger, D.: Restriction of masticatory function by microsurgically revascularized iliac crest bone grafts using endosseous implants. *Plast Reconstr Surg* 81: 861-876 1988.
 - 10) Schweiger, M.S.: Titanium implants in irradiated dog mandibles. *J Prosthetic Dent* 62: 201-205 1989.
 - 11) Stephen, M.P. and Tjellström, M.: The United States and Swedish experience with osseointegration and facial prostheses. *Int J Oral Maxillofac Implants* 6: 75-79 1991.
 - 12) Granström, G., Jacobsson, M., et al.: Titanium implants in irradiated tissue: Benefits from hyperbaric oxygen. *Int J Oral Maxillofac Implants* 7: 15-25 1991.
 - 13) d'Hoedt, B. and Schulte, W.: A comparative study of results with various endosseous implant systems. *Int J Oral Maxillofac Implants* 4: 95-106 1989.
 - 14) Block, M.S., Kent, J.N., et al.: Evaluation of hydroxylapatite-coated titanium dental implants in dogs. *J Oral Maxillofac Surg* 45: 601-607 1987.
 - 15) 小木曾誠：アパタイト・セラミックス・インプラント. 第1版, 旭光学工業(株), ニューセラミックス部, 東京, 1984, 25頁.
 - 16) Donath, K. and Breuner, G.: A method for the study of undecalcified bones and teeth with attached soft tissues: The säge-schliff (sawing and grinding) technique. *J Oral Pathol* 11: 318-326 1982.
 - 17) 本間 哲夫, 若松 英吉：骨形態計測ハンドブック. 第1版, 西村書店, 新潟, 1983, 34-44頁.
 - 18) Khattery, S., Waite, P.D., et al.: The influence of radiation therapy on subperiosteal hydroxyapatite implants in rabbits. *J Oral Maxillofac Surg* 49: 730-734 1991.
 - 19) Jacobsson, M.: On bone behavior after irradiation [Thesis]. University of Gothenburg, Gothenburg, 1985, p 1-201.
 - 20) Jacobsson, M. and Albrektsson, T.: Integration of bone implants in a previously irradiated bed. in van Steenberghe: Tissue integration in oral and maxillofacial reconstruction. *Proceedings of an international congress May 1985, Brussels, 1986*, p 110-116.
 - 21) Kirk, J., Gray, W.M., et al.: Cumulative radiation effect; part I: fractionated treatment regimes. *Clin Radiol* 22: 145-155 1971.
 - 22) 大川智彦：手術と放射線治療. 癌の臨床別冊；新版/癌・放射線療法. 第1版, 篠原出版, 東京, 1987, 213-219頁.
 - 23) 奥山武雄, 堀内淳一, 他：口腔領域における放射線骨障害（いわゆる放射線骨壊死）に関する考察—第1報 発生頻度とX線所見について—. *臨床放射線* 14: 472-481 1969.
 - 24) 岡田 豊, 逢坂文博, 他：口腔癌の放射線治療に伴う顎骨障害について. *日口外誌* 30: 679-685 1984.
 - 25) Epstein, J.B., Wong, F.L., et al.: Osteoradionecrosis: clinical experience and a proposal for classification. *J Oral Maxillofac Surg* 45: 104-110 1987.
 - 26) Brånemark, P.-I., Discussion-Integration of bone implants in a previously irradiated bed by Jacobsson, M. and Albrektsson, T. in van Steenberghe: Tissue integration in oral and maxillofacial reconstruction. *Proceedings of an international congress May 1985, Brussels, 1986*, p 117.
 - 27) 小木曾誠：アパタイト表面における骨組織形成ならびにその石灰化について. *口病誌* 50: 1-22 1983.
 - 28) 小木曾誠：Apatite 焼結体埋入による顎骨組織の経時的推移変化. *口病誌* 45: 170-221 1978.
 - 29) 田端恒雄：アパタイトインプラント. 川原春幸監修；口腔インプラント学・下巻. 第1報, 医歯薬出版, 東京, 1991, 584-594頁.
 - 30) Jacobsson, M.J., Tjellström, A., et al.: Integration of titanium implants in irradiated bone—histologic and clinical study. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 97: 337-340 1988.
 - 31) Saha, S.: Short and long term effects of irradiation on bone regeneration discussion. *Plast Reconstr Surg* 76: 849-850 1985.
 - 32) 三羽敏夫：アパタイト・セラミックス・インプラント埋入後の咬合開始時期と骨形成との関連性に関する組織学的研究. *口病誌* 52: 233-287 1985.
 - 33) 田端恒雄：アパタイト・セラミックス・インプラント. 生物学的特性と臨床術式の検討. *口病誌* 54: 8-14 1987.
 - 34) 石田光輔：アパタイトセラミックス・インプラントの骨組織による保持に関する組織学的研究. *口病誌* 51: 333-371 1984.

写真 1 HA 埋入後のX線写真

写真 2a 対照群：術後7日例の H-E 染色像 ($\times 50$)

写真 2b 対照群：術後7日例の蛍光像 ($\times 50$)

写真 3a 対照群：術後14日例の H-E 染色像 ($\times 50$)

写真 3b 対照群：術後14日例の蛍光像 ($\times 50$)

写真 3c 対照群：術後14日例の CMR 像 ($\times 50$)

写真 4a 対照群：術後30日例の H-E 染色像 (×50)

写真 4b 対照群：術後30日例の蛍光像 (×50)

写真 5 対照群：術後60日例・皮質骨部の CMR 像 (×50)

写真 6 対照群：術後60日例・海綿骨部の蛍光像 (×50)

- 写真 7a 照射 3 か月後埋入群：術後 7 日例の H-E 染色像 ($\times 50$)
 写真 7b 照射 3 か月後埋入群：術後 14 日例の H-E 染色像 ($\times 50$)
 写真 7c 照射 3 か月後埋入群：術後 30 日例の H-E 染色像 ($\times 50$)
 写真 7d 照射 3 か月後埋入群：術後 60 日例・皮質骨部の CMR 像 ($\times 50$)
 写真 7e 照射 3 か月後埋入群：術後 60 日例・海綿骨部の H-E 染色像 ($\times 50$)
 写真 7f 照射 3 か月後埋入群：術後 90 日例・皮質骨部の CMR 像 ($\times 50$)

写真 8a 照射 6 か月後埋入群：術後 7 日例の H-E 染色像 (×50)

写真 8b 照射 6 か月後埋入群：術後 14 日例の H-E 染色像 (×50)

写真 8c 照射 6 か月後埋入群：術後 30 日例・皮質骨部の H-E 染色像 (×50)

写真 8d 照射 6 か月後埋入群：術後 60 日例・皮質骨部の CMR 像 (×50)

写真 8e 照射 6 か月後埋入群：術後 60 日例・海綿骨部の蛍光像 (×50)

写真 8f 照射 6 か月後埋入群：術後 90 日例・皮質骨部の CMR 像 (×50)

写真 9a 照射12か月後埋入群：術後7日例の H-E 染色像 ($\times 50$)

写真 9b 照射12か月後埋入群：術後14日例の H-E 染色像 ($\times 50$)

写真 9c 照射12か月後埋入群：術後30日例・皮質骨部の H-E 染色像 ($\times 50$)

写真 9d 照射12か月後埋入群：術後60日例・皮質骨部の CMR 像 ($\times 50$)

写真 9e 照射12か月後埋入群：術後60日例・海綿骨部の蛍光像 ($\times 50$)

写真 9f 照射12か月後埋入群：術後90日例・皮質骨部の CMR 像 ($\times 50$)