抜歯創の骨性治癒における血管構築の 変化について

島 田 純 治

大阪歯科大学解剖学講座（主任：太田義邦教授）

〔受付：昭和63年7月29日〕

Changes in the microvascular patterns during the osseous healing of the tooth extraction wounds

Junji Shimada

*Department of Anatomy, Osaka Dental University
5-31, Ohtemae 1-chome, Chuo-ku, Osaka 540
(Director: Prof. Yoshikuni Ohta)*

〔Accepted for publication: July 29, 1988〕

Key words: Tooth extraction / osseous healing / microvasculature / plastic injection / japanese monkey

Abstract: Successive changes in the vascular pattern during the osseous healing of extraction wounds were investigated by studying microvascular casts under a scanning electron microscope. The casts were prepared utilizing the plastic injection method, after the extraction of the upper four incisors of the Japanese monkey (*Macaca fuscata*). Five days after extraction, vascular buds have sprouted from a pre-existing blood vessel on the alveolar wall into the blood clot, and leakage of the plastic injected was found from the tips of these buds. One week after extraction, newly-formed vessels have extended widely to the socket center, and dilated vessels have arborized towards the socket opening. Two weeks after extraction, the socket was filled with thick, newly-formed vessels. In the socket fundus, the woven bone was formed between irregular vascular networks, but was different by arranged in the socket wall. Four weeks after extraction, the new bone forming on the socket wall have become thickened and converted to a lamella-like bone. Inside it the woven bone was raised from the fundus, and blood vessels leaving it were decreased in their thickness and passed toward the socket center. Five weeks after extraction, the new bone structures came up to the level of the socket opening, the surface of which appeared as a shallow concavity (pivot), from which vascular bundles were directed to the socket opening. A beginning of the bone-remodeling was seen in osseous trabeculae in the socket fundus. Six weeks after extraction, almost all of the socket have become filled with new trabeculae, between which, fine vascular networks were sorted out and communicated with the periosteal vascular network beyond the socket margin. The interalveolar septum between the extraction sockets was thickened by deposition of the lamella-like bone to be remodeled to a cancellous bone. It can be said that microvascular patterns formed through all stages of the osseous healing of the extraction wounds contribute to a woven bone formation and its development.

緒 言

抜歯創の治癒過程に関する研究は多方面にわたって行われてきた。これらの研究を集約すると、

大阪市中央区大手前1丁目5-31 (〒540)

病理組織学的検索¹⁻⁸⁾、マイクロラジオグラフィー
やラベリング法による組織化学的検索⁹⁻¹²⁾、骨性
治癒を主眼とした形態的検索¹³⁻¹⁶⁾、抜歯創の血管
新生についての検索¹⁷⁻²⁰⁾、抜歯後の顎骨の形態変
化を観察した検索²¹⁻²⁷⁾、などがあげられる。

著者は、拔牙創の血管新生の変遷が骨代謝や骨形成に影響を及ぼし、それが全体の治癒経過を大きく左右することに着目した。最近、王²⁰⁾は合成樹脂血管鋳型法によってイヌの拔牙創治癒過程の血管像を立体的に観察したが、骨形成との関係については詳細に観察していない。拔牙創の究極的治癒とは骨梁の形成によって拔牙窩が満たされることにつきる。つまり血管周囲での石灰化の進行とともに、変化する血管網をぬって骨小柱の充填が進行するので、とくに血管構築のパターンによって初期の骨梁形態が左右されると考えられ、このような血管構築と骨形成との関係について拔牙窩を区分し、それぞれの骨梁形成の差異についての詳細な報告もないように思われる。

本研究は、拔牙創の骨性治癒過程における血管構築の連続的变化について、微細血管鋳型標本を主体に走査電顕的観察を進め、同時に光顕および透過電顕によって裏付を行いつつ、血管構築パターンとそれに伴う骨梁形成の様相について検索し、さらに引き続いて生ずる骨の remodeling についても検索を行った。

材料と方法

実験には成ニホンザル (*Macaca fuscata*) 20頭 (体重8-10kg) を用いた。なお、これらの動物は、健康な個体で、上顎四切歯の歯根形成が完了し、歯周疾患のないものを選んだ。

I. 非実験 (対照) 群

20頭のうち2頭を対照群とし、拔牙をしていない状態で血管鋳型標本と光顕用標本を作製した。それぞれの標本作製法は実験群で述べる。

II. 実験 (拔牙) 群

A. 拔牙法

動物は ketamine hydrochloride (Ketalar®) 筋肉注射 (15mg/kg) による全身麻酔下にて上顎四切歯を同時抜去した。拔牙術は歯肉、槽骨中隔頂部を損傷することなく歯周靱帯を剝離し、鉗子を用いて行った。拔牙窩は搔爬せず、圧迫止血し開放創とした。

B. 実験期間

実験期間は、拔牙後5日、1週、2週、4週、5週、6週目に区分し、heparin sodium 静脈内注射

のち放血死させ、次の標本を作製した。

1. 光顕用組織標本

総頸動脈から2.5% glutaraldehyde 溶液 (0.1M リン酸緩衝液 pH 7.2) を灌流固定し、拔牙窩とその周囲組織をともに採取した。この試料を正中断し、片側半を5%硝酸 formalin で脱灰ののち、celloidin 包埋した。包埋した試料は上顎中切歯と側切歯の両拔牙窩を一連として近遠心方向に厚さ10 μ m の連続切片を作製し、1枚ごとに hematoxylin-eosin 重染色, van Gieson 染色を施した。

2. 透過型電顕用標本

上記の光顕用組織標本作製に採取した対側半を5% EDTA-2Na (0.1M リン酸緩衝液 pH 7.2) で脱灰後、細切し2% osmium tetroxide で後固定、脱水後、Spurr's Resin® に包埋した。包埋試料をまず薄切 (1 μ m) し、toluidine blue 染色を施し光学顕微鏡で観察した。その後、これを超薄切片とし uranyl acetate と lead citrate の二重染色を施して透過型電子顕微鏡 (以下 TEM と略す) (JEOL JEM-100S) で観察を行った。

3. 微細血管鋳型標本

谷口、太田ら (1952²⁸⁾, 1955²⁹⁾ の方法による

Fig. 1 A schematic drawing indicating four zones of the extraction wound for observation.

1: Wound marginal zone, 2: Socket marginal zone, 3: Socket wall zone, 4: Socket fundus. Note: These numbers are used in all figures.

Fig. 2 Normal microvascular patterns of the periodontal ligament in the labial wall of the alveolus of the upper lateral incisor in relation with the alveolar bone.

2a: General view.

2b: Close-up of a small framed area in the wall zone (3) of Fig. 2a. Double-layered, i.e., alveolar osseous (outer) and tooth radical (inner), vascular networks. The former is composed of arteriole and venule components, from which capillary networks are derived to form the latter.

2c: Close-up of a large framed area in the socket fundus (4) of Fig. 2a. A longitudinal arrangement of the capillary network in the inner layer and arterioles and venules between bone trabeculae in the outer layer, are observed, respectively.

アクリル樹脂注入法によって総頸動脈からアクリル樹脂を注入した。注入した頭部を正中断し、拔牙窩の頬舌径中央を通る近遠心方向に切断し、4% sodium hypochlorite で軟組織を腐蝕し、拔牙窩とその周辺部の微細血管鑄型標本を作製した。これに金蒸着を施し、走査型電子顕微鏡（以下SEMと略す）(JEOL JSM-T300)によって観察を行った。一方、注入した試料は通法により光顕用組織標本を作製した。

実験結果

本論文では記載を詳細にするため便宜上、拔牙創 extraction wound を次のように4部に区分した (Fig. 1)。すなわち歯肉部の傷口、つまり拔牙

窩辺縁をおおう遊離歯肉上皮と固有層を創口部 wound marginal zone (1) とし、それより根尖方向の歯槽骨壁で囲まれた窩の口を窩口部 socket maginal zone (2) とした。さらにそれより根尖方向で本来の歯槽骨に囲まれた壁で根尖を除く部分を窩壁 socket wall zone (3) とし、根尖部周辺、すなわち拔牙窩の底を窩底 socket fundus (4) とした。

1. 対照（非拔牙）群 (Figs. 2a-2c)

拔牙を行う以前の正常な歯周組織の血管構築ならびに歯槽骨壁の構造を把握するために、上顎前歯歯槽壁の微細構築をSEMで観察した。拔牙窩の創口部では内縁上皮下毛細血管が櫛状に歯の長軸方向に配列し、その窩底側には亀甲網目の血管

網が認められ、この血管網は歯槽壁の歯根膜血管網に連続していた。歯根膜の血管網は歯根側血管網と歯槽骨側血管網の二層構造を呈し、前者は長軸方向に走行する毛細血管網で、後者には太い細動静脈が横走していた (Fig. 2a)。一方、歯槽骨の構造をみると、歯根膜に沿って歯根を取り囲む固有歯槽骨は緻密、とくに歯根膜に接する部分は線維骨で、その外周に層板骨が存在していた。窩壁の固有歯槽骨は平滑で、そこに多数の貫通管 (Volkman) が開口し、ここから歯槽骨側血管網が出入して顎骨自体の血管と交通していた (Fig. 2b)。窩底 (根尖) の歯槽骨は発達した梁状の線維骨でつくられ、歯槽骨側血管網が長軸方向に走行していた (Fig. 2c)。歯根膜の静脈血の大部分は貫通管 (Volkman) を通じて骨髓の発達した静脈に流入していた。固有歯槽骨の外周には顎骨自体となる支持歯槽骨の間に海綿骨が存在し、根尖方向に行くに従い海綿骨が増加し、骨髓組織を入れていた。

II. 実験群

組織学的変化ならびに微細血管パターンの変化について経時的に観察した結果を記述する。

1. 抜歯後5日目 (Figs. 3a-3e)

抜歯窩は血餅で満たされ、その歯槽壁近くでは器質化が始まっていた。抜歯創口部は辺縁歯肉が内翻して閉鎖された状態となり、本来の内縁上皮は血餅と接してここに炎症性細胞浸潤が認められた (Fig. 3a)。抜歯窩辺縁には紡錘型の未分化間葉細胞が出現し、その付近の既存血管から血管芽が伸展し、注入した樹脂はここから血餅内へ漏出

していた (Fig. 3d)。

血管の変化をみると、創口部の辺縁歯肉から続く内縁上皮の上皮下血管網は伸展し、本来の櫛状血管網が血管新生によって房状血管網となっていた (Fig. 3b)。窩壁では歯根膜血管網のほとんどは損傷消失していたが、そのうちの歯槽骨側血管網の一部は断裂を受けているものの残存していた。従って、注入された樹脂がこの部の既存血管をへて新生血管の先端から漏出しているのを認めた (Fig. 3c)。TEM 像で新生血管壁は、大型の核を有する間葉細胞から分化した数個の細胞によって形成されていた。一方、分化した内皮細胞は未だ楕円体を保ち、細胞質には細胞小器官が多数存在していた。血管芽の内腔は不規則で、その先端は血球がつまった状態で、内皮細胞間隙を赤血球が通過している状態を認めた (Fig. 3e)。窩壁中央から窩底部近くには比較的拡張した血管 (太さ約 $100\mu\text{m}$) から樹枝状に発達した血管の新生を認めたが、樹脂の漏出を認めなかった。窩底部の血管は損傷を受けておらず、対照群との差は認められなかった。

2. 抜歯後1週目 (Figs. 4a, 4b)

創口の被覆は完了しているが、窩の内容物の収縮に伴い深く陥凹していた。内縁上皮から新生した上皮は伸展して窩口におちこんでいた。血餅は抜歯窩の中心に残存していたが、創口と歯槽壁近くでは消失していた (Fig. 4a)。残存血餅の外周には抜歯後5日目のものと同じ未分化間葉細胞がみられた。窩底部では、このような細胞が多く、部分的に骨芽細胞に分化し、そこには層状に新生

Fig. 3 5 days after extraction.

3a: The socket is filled with the blood clot (bc). Free ends of the gingival margins (gm) in the wound marginal zone (1) are extending toward the center of the socket opening. Their inner marginal epithelium over the socket margin falls down and contacts directly with the blood clot in the socket marginal zone (2).

3b: General view of the microvascular cast of the socket. Capillary networks in the shape of acini (arrowheads) are seen in papillae of the inner marginal epithelium. Vascular networks in the socket fundus (4) are not similar to those in other zones.

3c: Higher magnification of a framed area in Fig. 3b

3d: An area corresponding to that of Fig. 3c in a plastic-injected slide. Two vascular buds (vb) sprout from a pre-existing vessel (pv). Leakage of the plastic injected (*) from these vessels are seen.

3e: A wall of a newly-formed vessel is composed of endothelial cells (ec) differentiated from mesenchymal cells.

An erythrocyte (er) is passing out through an interendothelial junction.

Fig. 4 One week after extraction.

4a: An adhesion between free ends of the gingival margins makes a closure of the socket opening. The inner marginal epithelium which fell down previously begins to proliferate and cover the organizing clot closely. The blood clot (bc) is still visible in the socket center, but the organization or the granulation (gr) of the clot is beginning in the surrounding area of the socket.

4b: General view of the microvascular cast. According to the development of the granulation tissue in the surrounding area shown in Fig. 4a, a vascularization is apparently proceeding from all the alveolar walls toward the socket center. The vascularization in the socket marginal zone (2) is seen in the shape of sinusoidal networks (sn). Newly thick vessels in the socket wall zone appear vigorously arborescent with ramifications upward, which extend to the blood clot (bc) or the plastic leakage (*) which still remains in the socket center.

Fig. 5 2 weeks after extraction.

5a: The new bone formation (nb) begins from the fundus or deep area of the socket and ascends along the original alveolar wall in the shape of a goblet.

5b: The whole microvascular pattern in the socket. The socket is mostly filled with newly-formed blood vessels of various calibers. On the socket wall (3), dilated venous vessels (arrows) arborize and ascend obliquely toward the socket opening. In the socket center, previously horizontal venules anastomose richly with perpendicular adjacent ones. Close to the socket fundus (4), new woven bone (wb) trabeculae can be observed.

5c: Close-up of a large framed area (4) in Fig. 5b. Newly-formed trabeculae are colored in yellow. These trabeculae spread richly between pre-existing (p), newly-formed (n), and glomerular (g) vessels. However, vascular elements in a position close to the granulation tissue in the socket center do not anastomose with one another, but their ends terminate in needle tips (nt) without any trabecular formation.

5d: Close-up of a small framed area (3) in Fig. 5b. Different from the woven bone formation shown in Fig. 5c, a lamella-like bone (lb) is under construction in contact with the pre-existing alveolar bone (ab), accompanying pre-existing venules (p) and newly-formed vessels (n).

骨組織が形成され始めていた。また本来の歯槽壁表面に残存した歯根膜は変性しており、そこには骨組織の形成は認められなかった。

血管の変化をみると、血餅の器質化に伴って歯槽壁から抜歯窩中心に向かって窩の2/3には新生血管形成が進んでいた。窩口付近は既存血管は少なく、新生血管の形成は他の場所に比べて遅れており、細かい洞様血管網が認められた。これとは対照的に窩壁中央から窩底にかけて口径の太い血管が樹枝状に分岐しつつ窩口方向へ向かい、比較的粗な血管網が形成されていた。その血管の先端から新生血管が窩中心へ向かい、血餅に入りこんだ部分で樹脂の漏出を認めた。さらに窩底部の浅い部分は周囲の窩壁から水平に窩の中心方向に伸びる血管が認められたが、まだ吻合形成もなく、突起状のまま終わっていた。窩底部の底では不規則な血管網の形成をみた (Fig. 4b)。

3. 抜歯後2週目 (Figs. 5a-5d)

抜歯創口部の陥凹はより浅くなっていた。陥凹した上皮下組織には、細胞成分が多く、線維成分が少なく、拡張した血管を多く認めた。抜歯窩内の血餅はほとんど消失し、新生血管形成とその周囲に未分化間葉細胞が認められた。窩底部から始まった新生骨形成は窩壁に沿って上昇し、新生血管の周囲には骨小柱が窩口方向に成長していた (Fig. 5a)。

血管の変化についてみると、抜歯窩全体は新生血管で満たされ、1週目に比べて血管自体は太くなっていた。窩口内へ伸展した内縁上皮の固有層乳頭に入る毛細血管は hair-pin 型の loop が倒立、下行しているのを認めた。窩壁では太さ約200 μm の拡張した太い静脈が樹枝状に分岐しつつ、他の細い枝を受けて窩口方向へ斜めに伸びていた。抜歯窩中心部では、抜歯後1週目でみられた水平方向の細静脈は発達して垂直方向での吻合をもつようになり ring 状の血管網を形成していた。窩底部では新生骨小柱が不規則な血管網の間を埋めるように連続的に形成されていた (Fig. 5b)。すなわち既存血管や球状吻合の周囲には、一定の距離をおいて新生骨梁、いわゆる線維性骨 woven bone³⁰⁾ の形成を認めた。しかし、新生血管の先端が吻合せず突起状のまま終わっているところに

は新生骨の形成は認められなかった (Fig. 5c)。上記の線維性骨の部分から窩口までの窩壁には、既存の太い静脈網および新生血管との間に層状の新生骨が認められた (Fig. 5d)。

4. 抜歯後4週目 (Figs. 6a, 6b)

抜歯窩口の陥凹はほとんど消失していた。抜歯窩全体の骨梁形成は窩底からほぼ半分以上進み、とくに窩壁の新生骨形成は厚く、層状となっていた (Fig. 6a)。窩底部では、初期に形成された骨梁に破骨細胞が出現し、骨の remodeling が始まっていた。槽間中隔頂では、週の経過とともに破骨細胞が広汎に出現し、本来の高さを減じていた。

抜歯窩血管網の全体をみると、血管自体は口径を減じ網目は整理されていた。窩口部では上皮化が完了しているが、乳頭の発達が悪く、この部では毛細血管網がみられない場合が多かった。新生層状骨 lamella-like bone の外方には、以前からの窩壁の既存血管と思われる拡張した血管がみられた。その層状骨の内方には線維性骨 woven bone が形成され、そこから出る細静脈は窩底からすでに形成された線維性骨からの細静脈とともに窩口中央に向かっていった (Fig. 6b)。

5. 抜歯後5週目 (Figs. 7a-7b)

抜歯窩をおおう粘膜はさらに肥厚し、上皮下組織の線維密度が高まり、線維束も太くなり、その一部は粘膜固有層として定着していた。それより深部の肉芽組織は窩壁からの新生骨の成長によって、減少していた。つまり肉芽組織の底はまだ深く陥凹しているが、pivot 状の新生骨面がせまっていた。窩口部に形成された新生骨は、窩底部のものとは異なり窩口中央に向かって骨基質が密に形成されていた。それより下部の骨梁は粗で、窩底近くでは新生骨梁外周に骨吸収を認め、remodeling が進行していた。槽間中隔では髓腔が拡大し骨髓を入れていた (Fig. 7a)。

血管の変化についてみると、創口部では粘膜固有層の血管網の発達によって盛り上がった状態にあった。窩口部、今では事実上の窩底を形成している pivot 状の新生骨の凹面から出る血管は、規則正しく窩口表面中央に集束し、粘膜固有層の血管網と交通していた。窩底部の骨髓の血管は拡張

Fig. 6 4 weeks after extraction.

6a: The new bone formation or deposition observed in the previous stage increases in thickness and proceeds upward. The surface of the the new bone filling the socket proceeds beyond the lower half of the socket. The lamella-like bone (1b) structure on the socket wall is thickened. Already, so-called bone-remodeling features (×) are observed in part of the woven bone in the socket fundus.

6b: The lamella-like bone (1b) is deposited on the alveolar socket wall, also as seen in Fig. 6a. Dilated vessels (arrows) are observed between the newly-formed lamella-like and the pre-existing bones. Woven bone (wb) inside this lamella-like bone are similar to those which originated in the socket fundus of the previous stage. Vessels derived from these bones are changing their passage from the horizontal to the perpendicular direction (arrowhead).

し、洞様血管の形態を呈していた (Fig. 7b)。上記の窩口表面中央へ集合する血管は整理されて本数を減じる傾向にあり、新生骨の小孔を去る血管は直ちに近接するものと吻合して血管球（直径約 $80\mu\text{m}$ ）を形成していた。この血管球は2本の血管の先端が複雑にからみ吻合する洞様血管からなっていた (Fig. 7c)。TEM では、血管球の内皮細胞に幼若な線維芽細胞が接着し、口径の異なる管腔が薄い内皮細胞を介して連続している形態が認められた (Fig. 7d)。

6. 抜歯後6週目 (Figs. 8a, 8b)

抜歯窩をおおう粘膜固有層は創口部で厚く、槽間中隔では薄い状態のままであった。新生骨はほとんど抜歯窩をうめて粘膜固有層の直下まで達していた。窩口部では骨基質が密で槽間中隔と連続

していた。4週目から観察された窩壁の新生層状骨の形成によって本来の窩壁の位置が窩中心方向に移動し、同時抜去した槽間中隔が肥厚していた。そのため槽間中隔は骨髓を入れた海綿骨となり、また窩底部でも本来の海綿骨と連続していた (Fig. 8a)。

血管の変化をみると、粘膜固有層の血管網はやや発達した状態で、上皮の陥凹は依然認められた。窩口部の新生骨表面から上行した血管束は歯槽頂を経て骨膜の血管網と交通しており、すでに非抜歯群の状態に回復し、粘膜固有層の血管網と交通していた。全般的に抜歯窩の血管網を構成する血管、つまり新生骨小柱間の血管は太さを減じていた。窩壁中央における新生骨梁の remodeling が進行し、この部の血管は槽間中隔の洞様血管と

Fig. 7 5 weeks after extraction.

7a: Density of fibrous elements in the subepithelial layer covering up the wound, increases up to nearly the original mucous lamina proper. This layer borders (arrow) on the granulation tissue being raised up owing to the development of the new bone formation. In the socket fundus, bone-resorptoin (×) is visible outside the newly-formed trabeculae. Medullary spaces are in continuity partly with those of the interalveolar septum (as).

Fig. 8 6 weeks after extraction.

Two adjacent extraction sockets and the interalveolar septum (as) between them can be seen.

8a: Each socket now is filled up with the newly-formed bone, which comes up at the level of the top of the surrounding bone, in contact with the mucous lamina proper. The lamella-like bone (lb) formed all through the fourth week after extraction is much thickened. Accordingly, the original interalveolar septum (as) increases in thickness.

8b: The vascular network ascending from the new bone surface in the previous stage communicates with the periosteal vascular network (arrows). Generally, the vascular patterns are sorted out and the new bone is already remodeled. Vascular elements in this bone communicate with sinusoidal vessels (arrowheads) in the interalveolar septum (as). There is a similarity in the bone structure between the new bone and the original septum.

7b: In proportion to the fibrous density, the vascular networks in the wound marginal zone are still developing actively. Now the new bone formation has reached up to the socket marginal zone of the postoperative five days, so that its upper surface in the shape of a shallow pivot (arrow) represents the actual socket fundus at this stage. Lots of vascular bundles directed towards the epithelial side leave the surface of the new fundus altogether and communicate (☆) richly with the vascular network in the submucous layer. Of the whole bone formation, the trabecular bone in the socket marginal zone is composed of a dense, interstitial substance (●). However, that beneath it is composed of a coarse structure with partial remodeling, so that it is in continuity with the original surrounding bone tissue. Blood vessels (arrowheads) dilated in the shape of sinusoids are observed.

7c: Close-up of a framed area in Fig. 7b. The newly-formed bone is colored in yellow. Fine blood vessels passing between new trabeculae anastomose with adjacent ones to make a vascular glomerulus (g) in a position close to the bone formation. This is composed of sinusoidal vessels by communication with two vessels.

7d: A cross-section of the vascular glomerulus surrounded by fibroblasts. Two lumina of different caliber are separated by a thin endothelial cell (arrowhead).

交通しており、骨梁間の組織は骨髓組織となっていた (Fig. 8b)。

考 察

I. 抜歯創の血管新生とその変遷

一般の創傷治癒機転は結合組織の再生と血管の新生によるもので、これが広い範囲の再生、新生に必要なエネルギーを与えるものである。創傷部の血管新生は既存血管内皮からの血管芽と、それ同志の吻合によるとしている (Cliff 1963³¹⁾)。一方、斉木³²⁾は血管形成は間葉細胞から分化した線維芽細胞が既存血管に付随しながら内皮細胞や周皮細胞になるとした。

抜歯創の血管新生とその経過は、真木¹⁷⁾、野間¹⁸⁾、阿比留¹⁹⁾、王²⁰⁾の報告のように、基本的には一般の創傷治癒のものと同じである。実際に抜歯窩の残存血管としては歯根膜の歯槽骨側血管網がある。野間¹⁸⁾は抜歯窩の密な血管網は窩壁の残存歯根膜の血管からの血管芽と、それ同志の吻合によって形成されたとした。著者は、窩底部の歯槽骨は発達した梁状線維骨であり、骨梁間を歯槽骨側血管網が縦走しているので残存しやすいことを確認した。またこのような線維骨の厚い部分では歯根膜も多く残存しているといえる。その他、多くの研究者も残存歯根膜の構成要素が抜歯創の治癒機転を早めることを示唆している。

著者の実験所見に基づき、抜歯創の血管新生とその変遷について部位別に次のように考察する。内翻した遊離歯肉の血管は、抜歯後5日目で内縁上皮下血管網が伸展して、本来の櫛状血管網が血管新生によって多数の房状血管網が出現していた。王²⁰⁾は、これを炎症による glomerular type の血管網とした。抜歯後2週目になると窩口へ伸展した内縁上皮乳頭層の房状血管網は改築されて hair-pin 型の loop が倒立、下行していた。これは抜歯操作で遊離歯肉の損傷が少ないときは、早期に創口部が閉鎖し、本来の遊離歯肉の血管網が内翻、相互に接近した血管像で、著明な新生血管は認められない。研究者によっては、抜歯創上層部の治癒経過が下部よりも早いと指摘しているが、これは歯肉の閉鎖に主眼をおいたものであろう。窩壁部では血管芽の先端からの注入された樹

脂の漏出はまさに血管新生の進行を物語っている (Figs. 3c, 3d)。このような状態は王²⁰⁾も記載している。

一方、新生血管についての研究で Schoeff³³⁾は新生血管は脆弱で、血管芽の内腔は血球がつまった状態にあると述べている。著者は TEM で同様の所見を得た (Fig. 3e)。すなわち血管鑄型標本にみられる樹脂の漏出は、炎症による毛細血管の透過性が亢進し、内皮細胞間隙の白血球通過を容易にし、また新生血管壁の脆弱さなどのため、樹脂の漏出を認めたものである。

斉木³²⁾は新生血管の先端部からは多量の血漿が管外に漏出し、幼若な線維芽細胞も血漿の豊富なところに集合すると述べている。著者も斉木と同様、この新生血管壁は未分化間葉細胞から分化したと考えられる数個の幼若な細胞によって形成されていた。

血管の経日的変化を追究すると、窩壁でも窩底部に近いところでは抜歯後5日目で、すでに拡張した太い細静脈が出現し、樹脂の漏出は認められなかった。このような血管が比較的粗な血管網を形成し、その先端が血餅に接するところに樹脂の漏出を認めた。抜歯後2週目で抜歯窩内の血餅はほぼ消失し、Radden¹⁾による抜歯後15、16日の報告と一致していた。この時期の抜歯窩全体が新生血管で満たされ、その樹枝状分岐が盛んで窩口方向へ上行すること、また抜歯窩中心部で垂直方向での吻合をもって ring 状の血管網を形成していたことは特記すべきである。抜歯後4週目では抜歯窩の深さの半ば以上で骨梁形成が進行し、細静脈の網目は整理されていた。これは肉芽組織内の膠原線維が増加して新生血管が改築されたためである。

窩底部では残存歯根膜の血管の損傷はほとんど認められなかった。抜歯後1週目で窩口方向へ向かって不規則な血管網の形成をみたが、未だ吻合なく突起状で終わっていた。2週目になると血管同志の吻合形成は球状を呈し、その周囲に新生骨小柱の形成がみられた。野間¹⁸⁾は、抜歯窩の治癒は窩底部でより迅速であると述べている。窩底部では歯槽壁から抜歯窩へ通ずる血管が多く、この血管が窩壁からの新生血管と早期に吻合するため

で、彼の知見と一致する。

II. 骨形成と血管構築の関係

抜歯窩本来の治癒は抜歯窩が骨梁で満たされることにあり、そのためには血管構築の変化によって有効的な骨形成が営まれるのである。抜歯窩の骨梁形成について、平野⁶⁾は未分化間葉細胞が骨芽細胞に分化して既存の窩壁に骨組織が添加し始め、その後、連続的に抜歯窩中央に向かって骨組織の新生が起こると述べている。著者の研究においても抜歯窩の血餅の外周に未分化間葉細胞がみられ、なかでもより外周のものは細胞体も核も大きいものが認められた。これは Young³⁴⁾ が提唱した osteoprogenitor cell に相当するものである。窩底部ではこのような細胞がより多く、部分的に骨芽細胞に分化し、そこには層状の新生骨組織が形成され始めていた。この未分化間葉細胞の増殖について、小池¹²⁾は未分化間葉細胞は抜歯創の残存歯根膜に由来し、これが骨芽細胞や骨細胞のみならず、線維芽細胞へも分化すると述べた。著者の研究において、抜歯創で増殖した未分化間葉細胞は骨芽細胞や線維芽細胞に分化し、線維芽細胞の幼若なものは血管形成細胞へと分化するもので、多方向への分化の可能性をもった細胞といえる。

抜歯後2週目の窩底部での骨形成は球状血管周囲で始まり、連続的に発達して血管網目を埋めていた。これに反して新生血管の先端が突起状の部分には新生骨小柱の形成を認めなかった。Bhaskar³⁵⁾ は、骨組織損傷の治癒段階の初期組織は形態的には膠原線維の走向が不規則な胎生型の骨組織であると述べている。著者はこのような状態が窩底部の治癒過程にもみられ、そこに形成される骨は膜内骨化 intramembranous ossification と類似し、膠原線維の配列からみて線維性骨 woven bone と呼ぶことにした (Fig. 5c)。この部分より窩口側寄り、つまり窩壁の深いところには、既存の太い静脈網との間に新生骨が認められ、これを層状骨 lamella-like bone と呼ぶことにした (Fig. 5d)。このように初期の新生骨梁の形態は、sodium hypochlorite 処理後、SEM 観察した結果、血管網の構築によって決定されることが明らかとなった。荒崎²⁵⁾は新生骨梁が本来の歯槽内面

では層状に、その内方では毛細血管をさけて窩口に向かって網目状に骨形成が進行すると記載した。

Jee³⁰⁾ は、骨の発生において woven bone は将来 lamellar bone に置換される primary bone であるが、抜歯窩や頭蓋骨の縫合部では例外で海綿骨になるとしている。著者の研究では、窩底部においてやはり Jee の記載したような woven bone の形成をみたが、窩壁ではこれが層状骨 lamella-like bone となっていたことは特記すべきことである。また著者が記載したように、抜歯窩の骨性治癒は窩底部に先行し、骨添加は血液供給の豊富な部位、そして新生血管網の成長によって微小循環が完了すれば、急速な骨添加の進行に移行することは当然といえる。

その後の骨形成と血管構築の関係をみると、窩壁における新生層状骨 lamella-like bone は厚みを増して抜歯後4週目では両隣在歯の歯槽頂の下方まで達し、その内方には不規則な細かい血管網が形成されたために、当初窩底でみられた線維性骨 woven bone が形成されていた。

さらに骨形成が進行して窩口側には凹面を呈した pivot 状の新生骨となり、事実上の窩底に更新される。骨間の血管は骨自体の成長とは反比例的に口径を減じ、窩口表面中央に集束してくる。新生骨の窩口側面では血管の吻合形成時にみられる血管球の形成 (Fig. 7c) とともに、線維芽細胞が活発な線維形成を行い、一部は骨芽細胞に分化していた。

III. 骨の remodeling

骨の remodeling は、骨形成と骨吸収の微妙な組合せによって進行する。抜歯後まもなく抜歯窩内に新生骨の形成が起こり、ついで新生骨を取り囲む本来の歯槽骨に吸収を主とする改造が進行するので、結果的に骨の多孔化が起こる。これは釘植していた歯を介した咬合圧が抜歯のために喪失したための変化であろう。大野¹¹⁾、上野²⁷⁾によると、抜歯窩を埋める新生骨の形成は抜歯後1-1.5カ月の短期間内に終了するが、多孔化はほぼ6カ月という長い期間をかけて徐々に進行すると述べている。

著者の研究は抜歯窩骨性治癒を6週まで追究し

たに過ぎないので、骨の remodeling を言及するには不十分である。しかし、同時抜去によって槽間中隔における吸収を主とする骨改造を比較的早期に観察、予測できた。実際、窩底部では抜歯後4週目にして初期の remodeling が始まり、それが歯槽壁外周にみられた。さらに抜歯後5週目になると新生骨梁外周に骨吸収を認め、骨髄の血管は拡張して洞様血管の形態を呈していた。拡張した血管周囲に形成された骨梁は粗となり、骨の吸収時にはそのまま骨髄の血管としてとどまることになる。槽間中隔は新生層状骨 lamella-like bone の添加によって本来の窩壁の位置が窩内方へ移動し、さらに同時抜去によって結果的に槽間中隔が肥厚して海綿骨になっていた。つまり抜歯窩の骨の remodeling は多くの研究者が述べているように、抜歯窩の窩口近くでは緻密な骨質に、中央より窩底では骨梁の吸収と減少によって骨髄腔が拡大されるといえる。このように抜歯窩のたどる治癒過程のなかで血管新生は肉芽形成と同時期に起こり、骨梁形成が血管網をぬって進行し、終りには血管の一部は骨髄の洞様血管としてとどまることである。

結 論

抜歯創の治癒過程における骨形成にともなう血管構築パターンの変化を検索し、次の結論を得た。

1. ニホンザル上顎4前歯を同時抜去し、経日的に屠殺し、抜歯窩とその周囲の微細血管のプラスチック鑄型を作製した。観察にあたっては抜歯創を四部に区分し、走査型電顕を主体に検索を進めた。

2. 抜歯後5日では、抜歯窩を満たした血餅と歯槽壁との間で歯槽骨側血管網の既存血管に血管芽が形成され、その先端から注入された樹脂が漏出していた。

3. 抜歯後1週では、新生血管が血餅の残存する抜歯窩の中心に向かって伸展し、窩口部では新生洞様血管網を認め、窩壁部では拡張した血管が樹枝状に分岐して斜めに窩口方向へ向かっていた。

4. 抜歯後2週では、抜歯窩は新生血管で満たされ、血管の口径も大きくなり、窩底部では不規

則な血管網目の間に線維性骨が形成されていた。しかし新生血管が吻合せずに突起端に終わっているところでは骨小柱の形成がみられなかった。また窩壁部では既存ならびに新生血管と歯槽壁との間に層状の新生骨が形成されていた。すなわち初期の骨梁形成は血管構築パターンによって決定されていた。

5. 抜歯後4週では、窩壁の新生層状骨は厚みを増し、その内方には窩底からと同様の線維性骨形成され、それらから出る血管は次第に口径を減じて窩口中央へ向かっていた。

6. 抜歯後5週では、窩口部の新生骨は浅い pivot 状の凹面をなし、骨基質が密でこれから出た血管は一部血管球を形成し、窩口表面中央に集束していた。一方、より深いところの骨梁には部分的に骨改造が進行し、拡張した血管は骨髄の洞様血管となっていた。

7. 抜歯後6週では、抜歯窩はほぼ新生骨小柱で満たされ、その間から出る整理された血管網が骨膜血管網へ移行していた。槽間中隔は抜歯後4週での新生層状骨添加により肥厚し、海綿骨へと骨改造されていた。

謝辞：稿を終えるにあたり、ご指導とご校閲を賜りました大阪歯科大学解剖学講座太田義邦教授に深甚な謝意を表わします。また、ご教示を頂いた同講座時岡孝夫助教授（現明海大学歯学部口腔解剖学第二講座教授）ならびに教職員各位に深謝致します。

本研究の一部は、昭和63年度大阪歯科大学学術研究奨励金の交付によって行われたので謝意を表わします。

本論文の要旨は、第29回歯科基礎医学会総会（1987年8月、札幌）、第35回 JADR 総会（1987年12月、横浜）、第373回大阪歯科学会例会（1988年9月、大阪）において発表した。

抄録：抜歯創の骨性治癒における血管構築の連続的变化についてニホンザル上顎4前歯を同時抜去し、プラスチック微細血管鋳型を主体に走査型電顕で検索した。抜歯後5日では、歯槽壁と血餅との間で血管芽が形成され、注入された樹脂がその先端から漏出していた。抜歯後1週では、新生血管が抜歯窩の中心に向かって伸展し、窩壁では拡張した血管が樹枝状に分岐して窩口方向へ向かっていた。抜歯後2週では、抜歯窩は口径の太い新生血管で満たされ、窩底部では不規則な血管の間に線維性骨 woven bone が形成されていたが、窩壁ではその形態を異にしていた。抜歯後4週では、窩壁の新生骨は厚みを増して lamella-like bone となり、その内方には窩底からの woven bone が形成され、それらから出る血管は口径を減じて窩口中央へ向かっていた。抜歯後5週では、窩口部の新生骨は浅い pivot 状の凹面となり、骨基質が密でこれから出る血管は窩口表面中央に集束しており、窩底部の骨梁は remodeling が進行していた。抜歯後6週では、抜歯窩はほぼ新生骨小柱で満たされ、その間から出る整理された細い血管網が骨膜血管網へと移行し、槽間隔は lamella-like bone によって肥厚し海綿骨へと remodeling されていた。すなわち抜歯窩の骨性治癒はどの段階においても血管構築パターンが関与して骨の形態が決定されることが明らかとなった。

文 献

- 1) Radden, H. G.: Local factors in healing of the alveolar tissues. *Ann. R. Coll. Surg. Engl.* **24**: 366-386, 1959.
- 2) Amler, M.H., Johnson, P. L. and Salman, I.: Histological and histochemical investigation of human alveolar socket healing in undisturbed extraction wounds. *J. Am. Dent. Assoc.* **61**: 32-44, 1960.
- 3) Simpson, H. E.: Experimental investigation into the healing of extraction wounds in macacus rhesus monkeys. *J. Oral Surg. Aneth. Hosp. D. Serv.* **18**: 391-399, 1960.
- 4) Amler, M. H.: The time sequence of tissue regeneration in human extraction wounds. *Oral Surg.* **27**: 309-318, 1969.
- 5) Simpson, H. E.: The healing of extraction wound. *Br. Dent. J.* **126**: 550-557, 1969.
- 6) 平野紀正：成熟個体における組織誘導に関する実験的研究—特に抜歯創未分化間葉系細胞の分化について。歯科学報 **71**: 2203-2241, 1971.
- 7) 織間正亘：抜歯創治癒機転の実験的、臨床的研究。日口誌 **21**: 94-122, 1972.
- 8) 橋本房三：抜歯創治癒過程の組織学的、生化学的研究。鶴見歯学 **10**: 297-317, 1984.
- 9) Boyne, P. J.: Osseous repair of the post-extraction alveolus in man. *Oral Surg.* **21**: 805-813, 1966.
- 10) Todo, H.: Healing mechanism of tooth extraction wounds in rat. *Arch. Oral Biol.* **13**: 1421-1427, 1429-1443, 1968.
- 11) 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.
- 12) 小池平一郎：抜歯創の治癒に関する実験的研究—特に ^3H -thymidine autoradiography による未分化間葉系細胞の増殖と分化について。歯科学報 **75**: 476-511, 1975.
- 13) Sela, J. and Jaffe, A.: The role of bone remodelling in the healing of extraction socket in rats. *Acta Anat.* **97**: 241-247, 1977.
- 14) Sela, J. and Bab, I. A.: Correlative transmission and scanning electron microscopy of the initial mineralization of healing alveolar bone in rats. *Acta Anat.* **105**: 401-408, 1979.
- 15) 大島 仁：走査型電子顕微鏡ならびにX線マイクロアナライザによる抜歯創治癒経過の観察。歯科学報 **84**: 621-652, 1984.
- 16) 瀬上夏樹：抜歯創の骨性治癒過程についての走査型電子顕微鏡的研究。日口外誌 **31**: 1859-1870, 1985.
- 17) 真木亮二：抜歯創の血管新生に関する実験的研究。岡山医誌 **72**: 153-174, 1960.
- 18) 野間弘康：抜歯創の血管新生およびその経過に関する実験的研究。歯科学報 **66**: 288-365, 1966.
- 19) 阿比留信：正常開放性抜歯創における血管の新生および変遷に関する実験的研究。久留米医誌 **30**: 801-826, 1967.
- 20) 王 敦正：抜歯創の治癒と血管像。神奈川歯学 **21**: 232-259, 1986.
- 21) Astrand, P. and Carlsson, G. E.: Changes in the alveolar process after extractions in the white rat—a histologic and fluorescence microscopic study. *Acta Odontol. Scand.* **27**: 113-127, 1969.
- 22) Pietrokovski, J. and Massler, M.: Residual ridge remodeling after tooth extraction in monkeys. *J. Prosthet. Dent.* **26**: 119-129, 1971.
- 23) 千葉博茂：歯牙抜去につづく歯槽骨変化のラベリング法とマイクロラジオグラフィによる研究。歯基礎誌 **18**: 1-52, 1976.
- 24) 岩井貞雄：歯牙欠損後の両隣在歯および周囲組織の病理組織学的研究。九州歯会誌 **34**: 156-175, 1980.

- 25) 荒崎淳三 : 抜歯後における下顎骨の経時的変化. 口病誌 49 : 358-397, 1982.
- 26) 宮下幸久 : 歯の喪失に伴う下顎骨の構造変化. 歯基礎誌 25 : 990-1023, 1983.
- 27) 上野麻夫 : 抜歯による上顎骨とその隣在骨の構造変化. 歯基礎誌 26 : 1165-1189, 1984.
- 28) Taniguchi, Y., Ohta, Y. and Tajiri, S. : New improved method for injection of acrylic resin. Okajimas Folia Anat. Jpn. 24 : 259-266, 1952.
- 29) Taniguchi, Y., Ohta, Y., Tajiri, S., Okano, H. and Hanai, H. : Supplement to new improved method for injection of acrylic resin. Okajimas Folia Anat. Jpn. 27 : 401-406, 1955.
- 30) Jee, W. S. : The skeletal tissue. In : Histology—Cell and Tissue Biology (Edited by L. Weiss) 5th edn., pp. 200-255, MacMillan Press, London, 1983.
- 31) Cliff, W. J. : Observations on healing tissue—a combined light and electron microscopic investigation. Philos. Trans. R. Soc. Lond. [Biol.] 246 : 305-327, 1963.
- 32) 齊木秀彦 : 実験的創傷治癒における血管新生機序. 久留米医誌 41 : 185-206, 1978.
- 33) Schoeffl, G. I. : Electron microscopic observations on the regeneration of blood vessels after injury. Ann. N.Y. Acad. Sci. 116 : 789-802, 1964.
- 34) Young, R. W. : Cell proliferation and specialization during endochondral osteogenesis in young rats. J. Cell Biol. 14 : 357-370, 1962.
- 35) Bhaskar, S. N. : Orban's Oral Histology and Embryology 10th edn., pp. 232-252, Mosby, St. Louis, 1986.