家兎下顎骨欠損腔への 多孔質ヒドロキシアパタイトブロック 補填に関する神経組織学的研究

嶋 村 知 記

九州歯科大学大学院歯学研究科口腔外科学第1専攻 (指導: 福田仁一教授)

平成5年12月24日受理

A Neurohistological Study of Porous Hydroxyapatite Block for Implantation of Mandibular Bone Defect in Domestic Rabbit

Tomoki Shimamura

First Department of Oral Surgery (Director: Prof. Jinichi Fukuda)
Kyushu Dental College, Kitakyushu, Japan

Porous hydroxyapatite has been known to be effective basically and clinically for restoration and reconstruction of mandibular bone defect. Few studies however have been made on the nerve distribution into the pores of porous hydroxyapatite block implantation.

An investigation therefore was made on the effect of porous hydroxyapatite block implantation on the restoration process of nerve tissues. For the experiment, 36 rabbits were used and the inferior alveolar nerve in the bone defect of 5×5 mm was ligated and excised.

Two types of porous hydroxyapatite blocks (pore size: $90 \mu\text{m}$ and $200 \mu\text{m}$) were implanted in the bone defect. These cases were compared with non-implantation control cases. These specimens were examined histopathologically and neurohistologically from the 3rd to the 180th day postoperatively.

The following results were obtained:

1. Wound healing of the bone defect was delayed by porous hydroxyapatite block implantation.
2. New bone formation in the pores was comparatively speedier in $200 \mu\text{m}$ hydroxyapatite block cases than in $90 \mu\text{m}$ hydroxyapatite block cases.
3. The new bone formation in two types of hydroxyapatite block cases and in control cases was continuous from the host bone.
4. Porous hydroxyapatite block did not affect the the nerves of anterograde and post-erograde degenerations.
5. In both implanted cases and control cases of the anterograde degeneration, resorption and disappearance of the nerve component were observed at the same time, but complete

resorption of the nerve component was found earlier in control cases than in implanted cases.

6. Appearance of the growth of nerve fibers into the pore was later than in control cases.

7. Most of the nerve fibers growing from the cut-end of the nerve in the bone defect detoured hydroxyapatite block and grew. The nerve fibers growing into the pores were found only in part.

8. The nerve fibers ran about in the center of pores in the porous hydroxyapatite blocks. Pore-diameter had little effect on the nerve distribution.

On the basis of the above-described results, wound healing with the hydroxyapatite block implantation appeared to have considerable effect on the nerve distribution.

(restoration process of nerve tissues)

Key words : Domestic rabbit / Mandibular bone defect / Porous hydroxyapatite block / Nerve repair

緒 言

顎・口腔領域における腫瘍、嚢胞などの顎骨病変ならびに外傷の処置に対しては、顎骨の切断、切除を余儀なくされ、術後には骨欠損を生じることも少なくない。従来、これらの顎骨欠損部に対する形態的、機能的また審美的回復を図るための修復、再建には、新鮮自家骨移植が最も確実な効果を期待できる方法として行われ、既に臨床的に確かな評価を得ている。しかしながらこの方法には、骨組織採取のための外科的侵襲、骨の供給量とその形態の制限などの欠点も存在する。

そこで生体骨組織にかわるものとして、過去より種々の人工骨材料の研究開発が行われ、最近ではセラミックス材^{1,2)}が人工歯根、人工骨に適した材料として注目されるに至っている。なかでも小木曾 (1978)³⁾ は、リン酸カルシウム系セラミックスのヒドロキシアパタイト (以下 HAP と略) が極めて高い組織親和性を示し、骨組織と直接癒着することを明らかにして以来、それらの結果をもとに HAP は、口腔外科で扱うような比較的大きな骨欠損部位に対し、顎骨補填材として用いるための研究^{4,7)} がなされてきた。山崎ら (1980)⁴⁾ は HAP の顎骨埋入実験から、HAP 表面における骨形成の利点を十分に生かすには多孔質の性状にすることが必要であると報告している。さらに山崎 (1984)⁷⁾ は顎骨補填実験から、術後 3 ヶ月で HAP の気孔内は新生骨で満たされた状態となり、術後 6 ヶ月で骨形成は安定した状態になると報告し、多孔質 HAP は顎骨欠損に対しても骨補填材として十分に使用しうることを確認している。また多孔質

HAP の気孔に関する研究⁸⁻¹¹⁾ もみられる。倉科ら (1982)¹⁰⁾、高木 (1985)¹¹⁾ は多孔質 HAP の気孔径や気孔率を変えることにより、気孔内における骨形成やその力学的強度にも影響を与えとし、臨床応用の際にはその摘要を考慮した上で、適当な形状の HAP を使用する必要があると報告している。これらの実験結果をふまえ、多孔質 HAP は顎骨欠損部の修復、再建にも応用¹²⁻¹⁵⁾ されるようになり、良好な成績を修めている。

しかしながら、従来の HAP に関する報告は生体親和性と骨形成についての研究が主体であり、多孔質 HAP の気孔内部への神経線維の分布についての研究は少ない。これまでに多孔質 HAP 補填創の治癒過程における神経線維に関する報告は、許 (1990)¹⁶⁾ が歯槽骨欠損部へ多孔質 HAP 顆粒を補填し歯周組織の回復に伴う神経線維の動態について、大賀 (1991)¹⁷⁾ が抜歯窩へ多孔質 HAP 顆粒を補填し血管、神経および周囲組織の変化について報告しているのみである。

より生体に親和する HAP を模索する目的の一環として、多孔質 HAP の補填が神経組織の修復過程にどのように影響するのか、気孔径との関連性についても併せて検討することは意義あることである。そこで著者は家兎を用いて、非補填創と比較しながら、多孔質 HAP 補填創の治癒に伴う神経線維の経日的な変化について、病理組織学的ならびに神経組織学的に観察し、若干の知見を得たので報告する。

実験材料ならびに方法

I. 実験動物

実験動物には体重約3 kgの雄性成熟家兎（日本白色種）を使用した。購入後1週間、室温24℃前後、湿度50%前後に調節された九州歯科大学動物実験施設飼育室で固形飼料（CR-3、日本クレア社製）と水道水にて飼育を行い、全身的に異常がなく健康であることを確認したうえで実験に供した。

II. 実験材料

実験に使用した材料は三菱マテリアル株式会社セラミックス研究所より提供をうけた焼成温度900℃のHAPで、気孔率約70%、平均気孔径90 μm、200 μmの2種類の多孔質ブロックである。

III. 実験方法

麻酔は塩酸キシラジン（セラクター[®]、バイエル社製）5 mg/kgと塩酸ケタミン（ケタラール[®]、三共社製）55 mg/kgを併用し、筋肉内注射による全身麻酔を行った。麻酔後顎下部を剃毛、皮膚消毒を0.05% グルコン酸クロルヘキシジン（ヒビテン[®]、住友製薬社製）

図1 家兎下顎骨下縁部の骨創腔の切除範囲。

写真1 多孔質HAPブロック補填術中所見。

で行った後、顎下部に切開を加え皮下組織、筋肉、骨膜を剝離し、下顎骨骨体部を露出させた。次に露出した下顎骨下縁部に歯科用エンジンを用いて約5×5 mmの骨創腔を生理食塩液注水下で形成し（図1）、下歯槽神経・動・静脈を確認の上で骨創腔の範囲で結紮、切除した。そしてあらかじめ脱泡操作を行い、滅菌生理食塩水に浸しておいた気孔径90 μm、200 μmの2種類のHAPを過不足ないようにそれぞれの実験群に応じて補填し、さらに骨面に密着、安定するように合成吸収性縫合糸（バイクリル[®]、エチコン社製）で補助的に固定を施し（写真1）、各層縫合を行い、創を一次閉鎖した。一方、対照群（非補填創）はHAPを補填しないまま創を閉鎖した。

IV. 観察方法

実験動物は実験後3、5、7、14、21、30、60、90、180日経過時点で麻酔薬の過剰投与により薬殺し、補填部とその周囲組織を含めた下顎骨を採取した。直ちにブアン変法の神経固定液に約3週間浸漬させた後、蟻酸・クエン酸法にて脱灰操作を行い、通法に従ってパラフィン包埋し、矢状断で頬舌的に12 μmの連続切片標本作製した。標本はヘマトキシリン・エオジン重染色（H・E染色）、およびUngewitterによる尿素-硝酸銀法のPowers¹⁸⁾変法による神経染色を施し、光学顕微鏡下で病理組織学的に観察した。

実験結果

1. 対照群

術後3日目

一般組織所見

骨創腔は血餅で満たされ、血餅は下縁側中央を中心に陥凹している。血餅と接する骨断端周囲において、中枢側ならびに上端側では血管の充血、拡張が顕著で、末梢側には一部に線維芽細胞の増殖がみられる。また血餅の表層部では線維素網が層状に堆積し、骨膜層にリンパ球を主要とした炎症性細胞浸潤が認められる（写真2）。

神経組織所見

下歯槽神経の中枢側切断部における神経線維束は紡錘状に腫大化傾向を呈している（写真3）。それぞれの神経線維は膨化、蛇行し、切断端付近では断裂や顆粒状の崩壊がみられ、その間にはシュワン細胞が散在してみられる。これらの所見は中枢に向かうにつれ軽度になっている。切断端では骨創腔方向へのシュワン細胞の分裂、増殖が顕著にみられる。

末梢側切断端から末梢方向に至る神経線維束の神経線

写真2 対照群術後3日目（H・E 染色×20）
血餅で満たされた骨創腔。

写真5 対照群術後5日目（H・E 染色×20）
骨断端周囲には線維性結合組織が、その骨壁側には骨芽細胞が層状に認められる。

写真3 対照群術後3日目（神経染色×20）
下歯槽神経中枢側切断部の神経線維束は紡錘状に腫大している。

写真6 対照群術後5日目（神経染色×40）
中枢側切断部に数本の微細な神経線維が認められる。

写真4 対照群術後3日目（神経染色×40）
下歯槽神経末梢側切断部の神経線維は顆粒状に崩壊している。

写真7 対照群術後7日目（H・E 染色×20）
肉芽組織で満たされた骨創腔。

維は膨化、断裂、髓断節を多数形成し、また塊状あるいは顆粒状に崩壊している（写真4）。それらの神経線維間にはシュワン細胞の増殖がみられる。

術後5日目

一般組織所見

骨創腔はほぼ血餅で充満され、血餅を取り囲むように骨壁側では線維芽細胞の増殖が顕著である。特に中枢側と末梢側の骨断端周囲では線維性結合組織として認められる。これらの骨壁側には骨芽細胞が層状にみられ、一部の骨断端にはエオジン染色性の幼若な新生骨の形成がすでに認められる（写真5）。

神経組織所見

下歯槽神経の中枢側切断部における神経線維束は紡錘形に腫大している。神経線維は膨化、蛇行、断裂し、また顆粒状に崩壊し、さらに中枢方向へ拡大傾向がみられる。それらの神経線維間には術後3日よりさらにシュワン細胞の増殖がみられる。切断端では骨創腔方向にシュワン細胞が索状に増殖している。その範囲は拡大し、先端付近にはシュワン細胞に沿って毛細血管と数本の微細な神経線維が認められる（写真6）。末梢側切断端から末梢方向に至る神経線維束の神経線維は膨化、断裂し、塊状、顆粒状などの崩壊像を呈し、楕円形の髓断節を多数形成している。それらの神経線維間と切断端付近にはシュワン細胞の増殖が認められる。

術後7日目

一般組織所見

骨創腔はおおむね肉芽組織で満たされ、上方中央には血餅を取り囲むように幼若な線維芽細胞がみられ、新生毛細血管が豊富に認められる。それらは周囲の骨壁側へ移行するにしたがい、緻密に形成した線維性結合組織の層をなしている。また中枢側と末梢側の骨断端部では新生骨の形成が進み、一部では梁状に伸長しているのが認められる（写真7）。

神経組織所見

下歯槽神経の中枢側切断部における神経線維束は全体的に紡錘形に腫大している。神経線維は膨化、蛇行、断裂し、一部では顆粒状にも崩壊しているが、術後5日に比べその範囲の中枢方向への拡大はみられない。それらの神経線維間と切断端ではシュワン細胞の増殖が著明にみられ、骨創腔方向へ大きく索状に伸びている。さらにその先端からは増殖したシュワン細胞に沿って、染色性を増した数本の微細な神経線維が伸長しているのが認められる。

末梢側切断端から末梢方向に至る神経線維束の神経線

維は膨化した髓断節を多数形成し、また蛇行、屈曲や塊状あるいは顆粒状に崩壊している。それらの神経線維束内と切断端にはシュワン細胞の増殖が著明にみられ中枢側方向に索状に伸びている。

術後14日目

一般組織所見

骨創腔は全体的に網目状に形成した細い新生骨梁で満たされている。これらの新生骨梁は母床骨の断端面から新生し、その境界は明瞭で創腔下縁部中央で陥凹している。新生骨梁間は広く、細い血管を豊富に有した線維性結合組織で満たされ、新生骨梁面には多数の骨芽細胞が配列している。一方、骨膜層に接する部分では炎症所見もほぼ消失し、多数の骨芽細胞が層状に認められる。

神経組織所見

下歯槽神経の中枢側切断部における神経線維束は紡錘形に腫大している。神経線維は膨化、蛇行、断裂し、それらの所見に特に変化はみられないが、切断端では神経線維の先端が樹枝状に分岐し叢状を呈している（写真8）。そして骨創腔の幼若肉芽組織内および新生骨梁形成部分には索状に増殖するシュワン細胞に沿って、染色性の強い数本の神経線維が伸長している。

末梢側切断端から末梢方向に至る神経線維間には索状に増殖したシュワン細胞により満たされている。髓断節が形成された部分では神経成分が消失し、空胞化した部分が散在している。そして他の神経線維は顆粒状に崩壊あるいは消失している。切断端ではシュワン細胞の増殖が顕著で、索状に中枢方向へ伸びている。

術後21日目

一般組織所見

骨創腔を満たした新生骨梁は、術後14日に比べ太さを増し母床骨と連続しているが、染色性の違いによりその境界は明瞭である。新生骨梁間には比較的大きい血管や豊富な線維性結合組織が介在し、新生骨梁面には多数の骨芽細胞が配列している。また骨膜層に接する創腔下縁部でも骨形成が盛んに進行している（写真9）。

神経組織所見

下歯槽神経の中枢側切断部における神経線維束は依然として紡錘形に腫大している。その周囲には神経線維束を取り囲むようにシュワン細胞の増殖がみられ、これらのシュワン細胞に沿って染色性の強い神経線維が元来の太い神経線維束に平行して骨創腔方向へ伸長している。切断端では神経線維の先端が樹枝状に分岐し、さらに骨創腔の肉芽組織内および新生骨梁間のほぼ中央部を索状に増殖したシュワン細胞に沿って、染色性の強い小束を

写真8 対照群術後 14 日目 (神経染色×100)
中枢側切断端では神経線維が樹枝状に分岐している。

写真9 対照群術後 21 日目 (H・E 染色×20)
骨創腔を満たした新生骨梁は母床骨と連続している。

写真10 対照群術後 21 日目 (神経染色×100)
中枢側切断端から骨創腔方向へ伸長する神経線維が認められる。

なした神経線維が骨創腔方向へ伸長している (写真 10)。

末梢側切断端から末梢方向に至る神経線維束の神経線維間にはシュワン細胞が密に配列している。髄断節は神経成分の吸収、消失により減少し、空胞が多数みられる。切断端では淡褐色に染まるシュワン細胞の索状の増殖が顕著にみられ、骨創腔の肉芽組織内および新生骨梁間に進入している。

術後 30 日目

一般組織所見

骨創腔は太さを増した骨梁により満たされ、陥凹した下縁の形態は滑らかになり、新生骨と母床骨との境界も不明瞭になりつつある。骨梁間には成熟した線維性結合組織が介在し、豊富な血管が走行している。また骨梁間は狭くなり、その骨梁面には多数の骨芽細胞がみられる一方で、所々に破骨細胞が出現している。そして骨膜層に接する創腔下縁部ではさらに骨形成が進行している。

神経組織所見

下歯槽神経の中枢側切断部における神経線維束の周囲では索状のシュワン細胞に沿って、小束をなした染色性の強い神経線維が元来の太い神経線維束に平行して骨創腔方向へ伸長している。切断端では先端が樹枝状に分岐した小神経線維束が多数みられ、互いに絡み合っている。そして骨創腔方向へ増殖したシュワン細胞に沿って、数本の小神経線維束が骨梁間の中央部を伸長している。末梢側切断端から末梢方向に至る神経線維間にはシュワン細胞が密に配列している。それらの間には空胞が多数みられ、残存する髄断節はさらに減少している。切断端では褐色に染まる索状のシュワン細胞が骨梁間に進入、増殖している。

術後 60 日目

一般組織所見

骨創腔は太さを増した骨梁で満たされ、層板構造が明瞭で、下縁部の陥凹した形態は術後 30 日と比べ滑らかになっている。骨梁間は狭くなり、介在する線維性結合組織は疎となり、大きな血管が分布している。骨梁面において骨芽細胞は減少し、破骨細胞が随所に認められ、骨改造が進んでいる。また創腔下縁部では骨形成が進行している (写真 11)。

神経組織所見

下歯槽神経の中枢側切断部における神経線維束には多数の微細な神経線維の走行がみられ、一部では樹枝状に分岐している。その周囲には小神経線維束が平行して走行し、骨創腔方向へ伸長している。切断端では新生骨梁

写真11 対照群術後60日目(H・E染色×20)
骨梁は太さを増し、下顎骨下縁部の形態は滑らかになっている。

写真12 対照群術後60日目(神経染色×100)
骨梁間の中央部を走行する神経線維。

間を通じて索状に増殖したシュワン細胞に沿って、太さを増した神経線維束が放射状に伸長している。末梢方向へ伸長する小神経線維束は骨創腔に形成された骨梁間の中央部を走行し(写真12)、その先端は末梢側切断端にまで達している。

末梢側切断端付近では中枢側から増殖したシュワン細胞と末梢側から増殖したシュワン細胞とが接合し、その間には多数の神経線維が不規則に絡み合っている(写真13)。そして切断端から末梢方向に至る神経線維束には索状に配列したシュワン細胞に沿って、多数の神経線維が走行している。

術後90日目

一般組織所見

骨創腔の骨梁は密度を増した層板構造に発達し、母床骨との境界は一層不明瞭となり、下縁部の形態は平滑になりつつある。骨梁間はさらに狭窄し脂肪髄になり、大きな血管が分布している。一部には比較的大きな骨髓腔もみられ、その中は疎性結合組織と血管で満たされている。骨梁面には破骨細胞が認められ、さらに骨改造が進行している。

神経組織所見

下歯槽神経の中枢側切断部における神経線維束の紡錘形の腫大像は縮小傾向を呈している。切断端では骨創腔方向へ伸長する小神経線維束が多数みられる。それらの神経線維束は数と太さを増し、骨創腔に形成した骨梁間を索状のシュワン細胞に沿って不規則に交差しながら末梢方向へと走行している(写真14)。

末梢側切断端付近では中枢側から伸長してきた多数の神経線維が複雑に交差し接合している。そして切断端から末梢方向に至る神経線維束には、規則正しく配列したシュワン細胞に沿って、多数の神経線維が密に走行し、

写真13 対照群術後60日目(神経染色×40)
末梢側切断端では多数の神経線維が不規則に絡み合っている。

写真14 対照群術後90日目(神経染色×40)
神経線維は不規則に交差しながら末梢方向へ伸長している。

一部にわずか残存していた髄断節は消失している。

術後 180 日目

一般組織所見

骨創腔は母床骨と密な層板構造に発達した骨梁とが滑らかに連続し、下縁部の形態も整えられ、その境界は不明瞭となっている。骨創全体は骨改造が進み、大小の骨髄が形成され、下縁部では皮質骨が連続し、安定した骨の様相を呈している。

神経組織所見

下歯槽神経の中枢側切断部における神経線維束には蛇行した神経線維が部分的にみられるが、正常に近い形態にまで回復している。切断端では多数の小神経線維束が末梢方向へ樹枝状に分岐し、複雑に交差している。それらの神経線維束は前経日に比べ数、太さともに増しているが、末梢方向へいくにしたがい細くなっている。

末梢側切断端付近では中枢側から伸長してきた多数の神経線維がさらに数を増し、縦横に交差し接合している（写真 15）。そして切断端から末梢方向に至る神経線維束では神経線維の増加が顕著にみられる一方で、索状のシュワン細胞の消失傾向がみられ、正常に近い形態にまで回復してきている。

2. 90 μ mHAP 補填群

術後 3 日目

一般組織所見

骨創腔に補填された HAP は、全周囲を血餅で取り囲まれ、血餅は骨断端ならびに骨膜と接する HAP の気孔に進入している。一方、HAP に接する骨断端周囲と骨膜層には、リンパ球を中心とした炎症性細胞浸潤がみられ、また中枢側ならびに上端側では血管の充血、拡張が顕著である（写真 16）。

神経組織所見

下歯槽神経の中枢側切断部における神経線維束は紡錘状に腫大化傾向を示している（写真 17）。同部のそれぞれの神経線維は膨化、蛇行を呈し、切断端付近では断裂や顆粒状の崩壊もみられ、それらの間にはシュワン細胞が散在している。これらの所見は中枢側に向かうにしたがい軽度になっている。切断端では先端付近より HAP 方向へシュワン細胞の分裂、増殖像が顕著にみられる。

末梢側切断端から末梢方向に至る神経線維束の神経線維は膨化、断裂、髄断節を多数形成し、また塊状あるいは顆粒状に崩壊している。それらの神経線維間と切断端にはシュワン細胞の増殖がみられる。

術後 5 日目

一般組織所見

写真15 対照群術後 180 日目（神経染色×20）

末梢側切断端では縦横に交差し接合した神経線維が認められる。

写真16 90 μ mHAP 補填群術後 3 日目（H・E 染色×20）

血餅は HAP 周囲を取り囲んでいる。

写真17 90 μ mHAP 補填群術後 3 日目（神経染色×20）

下歯槽神経中枢側切断部の神経線維は紡錘状に腫大している。

血餅は補填された HAP の気孔内をほぼ満たしている。HAP に接する骨断端周囲と骨膜層には軽度の炎症性細胞浸潤がみられ、中枢側と上端側には血管の充血、拡張がみられる。また中枢側と末梢側では HAP 気孔内においても幼若な肉芽組織の増殖が開始している。

神経組織所見

下歯槽神経の中枢側切断部における神経線維束は紡錘形に腫大している。それぞれの神経線維は膨化、蛇行、断裂し、一部には顆粒状の崩壊がみられ、それぞれの神経線維間にはシュワン細胞の増殖がみられる。これらの所見はさらに中枢方向への拡大傾向を示している。切断端では索状に増殖するシュワン細胞が著明にみられ、HAP 表面にまで達している。その一部には索状に増殖したシュワン細胞に沿って微細な神経線維が走行している (写真 18)。

末梢側切断端から末梢方向に至る神経線維束の神経線維は対照群術後 5 日の所見と著変を認めない。

術後 7 日目

一般組織所見

HAP の周囲は緻密に形成した線維性結合組織で覆われ、同部より HAP の上方中央部の血餅を取り囲むように気孔内には肉芽組織が形成され、毛細血管も進入している。一方、HAP に接する側方周囲の骨断端部にはエオジン淡染性の幼若な新生骨が形成され、その表面には多数の骨芽細胞が配列している (写真 19)。

神経組織所見

下歯槽神経の中枢側切断部における神経線維束は紡錘形に腫大している。神経線維は対照群術後 7 日所見と変化なく、また術後 5 日に比べ中枢方向への拡大もみられない。それらの神経線維間のシュワン細胞は顕著に増殖し、さらに腫大した神経線維束の周囲にまで拡大している。そして切断端付近には索状に増殖したシュワン細胞に沿って、染色性を増した微細な神経線維が HAP 方向へ伸長している。

末梢側切断端から末梢方向に至る神経線維束の神経線維には楕円形に膨化した髓断節が多数形成され、また蛇行、屈曲や塊状あるいは顆粒状に崩壊している。それらの神経線維束内と切断端付近ではシュワン細胞の増殖が著明にみられ、放射状に HAP 表面にまで達している。

術後 14 日目

一般組織所見

HAP の気孔全体に線維芽細胞の進入、増殖がみられ、幼若な肉芽組織の形成が顕著で、血餅はすでに吸収、消失している。そして HAP の辺縁と中央寄りの気孔には

写真18 90 μ mHAP 補填群術後 5 日目 (神経染色 $\times 40$)
中枢側切断端から微細な神経線維の伸長が認められる。

写真19 90 μ mHAP 補填群術後 7 日目 (H・E 染色 $\times 20$)
HAP 周囲から器質化が進行し、骨断端周囲には幼若な新生骨の形成が認められる。

気孔壁に沿うように幅の狭い新生骨が添加され、その表面には多数の骨芽細胞が配列している。一方、HAP に接する骨断端周囲においても新生骨梁の形成は盛んである。また母床皮質骨部と HAP との間隙は幼若な新生骨の形成により満たされ、一部は HAP の気孔内にまで陥入している (写真 20)。

神経組織所見

下歯槽神経の中枢側切断部における神経線維束は依然として紡錘形に腫大し、同部の神経線維は術後 7 日と同様の崩壊像を呈している。一方、その神経線維束周囲と切断端付近のシュワン細胞の増殖は顕著にみられ、新生骨梁間を経て HAP の気孔表面にまで達している。また同部には染色性の強い数本の神経線維がみられ、末梢方向へ伸長している。それらの神経線維は新生骨梁間のほぼ中央部を縫うように不規則に走行し、先端部では HAP を避ける神経線維と HAP の気孔内へ伸長する神

写真20 90 μ mHAP 補填群術後 14 日目 (H・E 染色 $\times$ 20)
骨断端周囲から新生骨が形成され、HAP の気孔内へ陥入している。

写真21 90 μ mHAP 補填群術後 14 日目 (神経染色 $\times$ 100)
HAP の気孔内を走行する神経線維。

神経線維 (写真 21) とがみられる。

末梢側切断端から末梢方向に至る神経線維に形成された髓断節には神経成分の吸収、消失により空胞をなす部分がみられ、他の崩壊した神経線維も部分的に吸収、消失している。切断端付近ではシュワン細胞が索状に増殖し、その密度を増している。

術後 21 日目

一般組織所見

HAP の気孔内には気孔壁に沿うように層状に新生骨の添加がみられ、その範囲は拡大している。またその気孔内部といまだ骨新生のみられない他の気孔内には、豊富な新生血管を伴う線維性結合組織が満たされている。一方、HAP に接する骨断端周囲に形成された新生骨梁は太さを増し、その表面には骨芽細胞が密に配列している。そして皮質骨部と HAP との間隙を満たしている新生骨の形成は、さらに進行し直接 HAP の気孔内へ陥

入、結合している。

神経組織所見

下歯槽神経の中枢側切断部における神経線維束は紡錘形に腫大し、それぞれの神経線維間には増殖したシュワン細胞に沿って微細な神経線維の走行がみられる。その神経束の周囲にはこれを取り囲むようにシュワン細胞の増殖がみられ、これに沿って染色性の強い神経線維が元来の太い神経線維束に平行して末梢方向へ伸長している。切断端の神経線維には樹枝状に分岐がみられ、また縦横に走行する神経線維もみられる。そして数本の小束をなした神経線維が索状に増殖したシュワン細胞に沿って HAP 方向へ伸長している。しかし大部分の小神経線維束は HAP を避けるように迂回しながら末梢方向へ進行し (写真 22)、HAP の気孔内へ進入し、かつ伸長する神経線維は一部にしかみられない。

末梢側切断端から末梢方向に至る神経線維束の所見は対照群術後 21 日所見と同様である。一方、切断端には淡褐色に染まったシュワン細胞の増殖が顕著にみられ、HAP 末梢側の気孔表面にまで達している。

術後 30 日目

一般組織所見

HAP のほぼ全体におよぶ気孔壁には幅の狭い層板構造を呈した新生骨の形成がみられ、その内部は血管を伴う密な線維性結合組織で満たされている。一方、HAP に接する骨断端周囲の新生骨梁は、幅と密度を増している。そして皮質骨部と HAP との間隙は完全に新生骨により満たされ、HAP 表面の気孔内へ連続的に結合している。

神経組織所見

下歯槽神経の中枢側切断部における神経線維束には微細な神経線維の走行がみられる。さらにその周囲には索状のシュワン細胞に沿って、神経線維が太い神経線維束に平行して HAP 方向へ伸長している。切断端でも索状のシュワン細胞に沿って、数本の小神経線維束が末梢方向へ不規則に伸長している (写真 23)。それらの小神経線維束の大部分は進行を阻まれたように HAP を避けて伸長し、HAP の気孔内へ進入し、かつ伸長するものは少ない。気孔内にみられる小神経線維束は気孔のほぼ中央部を走行し、その太さは HAP を迂回する小神経線維束に比べ細く、また数も少ない (写真 24)。

末梢側切断端から末梢方向に至る神経線維束の所見は対照群術後 30 日所見と変化を認めない。一方、切断端では褐色に染まる索状のシュワン細胞が HAP の気孔内にさらに増殖、進入している。

写真22 90 μ mHAP 補填群術後 21 日目 (神経染色 $\times 100$)
HAP を避けるように走行する神経線維。

写真23 90 μ mHAP 補填群術後 30 日目 (神経染色 $\times 40$)
中枢側切断端では神経線維が不規則に伸長している。

写真24 90 μ mHAP 補填群術後 30 日目 (神経染色 $\times 100$)
気孔内のほぼ中央部を走行する神経線維。

術後 60 日目

一般組織所見

HAP の気孔内の新生骨はさらに厚みを増した層板構造を呈しているが、一部には全く骨形成のみれない気孔も残っている。それらの内部は密な線維性結合組織で満たされている。一方、HAP に接する骨断端周囲の新生骨梁は成熟化し、骨梁面における骨芽細胞は減少傾向がみられ、破骨細胞が随所に出現している。また皮質骨部と HAP との間隙の新生骨も成熟化し、その移行部は滑らかになりつつある (写真 25)。

神経組織所見

下歯槽神経の中枢側切断部における神経線維束の所見は対照群術後 60 日所見と変化なく、その神経線維束の周囲には小神経線維束が平行して走行し、HAP 方向へ伸長している。切断端では小神経線維束が縦横に走行し、配列の乱れた神経線維が多数みられる。同部から索状のシュワン細胞に沿って末梢方向へ伸長する神経線維束は太さと数を増している。そして大部分の小神経線維束は HAP を避けるように走行し、その中の一部の小神経線維束が気孔内へ索状に増殖したシュワン細胞に沿って、末梢方向へ進入、伸長している (写真 26)。それぞれの気孔内のほぼ中央部には太さの異なる神経線維束が蛇行して走行している。それらの神経線維束は術後 30 日に比べて太さ、数を増している。

末梢側切断端から末梢方向に至る神経線維束にはシュワン細胞が密に配列している。それらの間には空胞が多数みられ、髓断節はほぼ消失している。また顆粒状に崩壊した神経線維もさらに減少している。切断端付近の索状のシュワン細胞は密度を増し、HAP の気孔内へ放射状に増殖している。

術後 90 日目

一般組織所見

HAP の気孔内の新生骨は層板状に密度を増しているが、部分的に骨形成のみれない気孔も残存し、密な線維性結合組織で満たされている。一方、HAP に接する骨断端周囲の新生骨梁は緻密に成熟している。そして骨梁間は狭窄し、大きな血管を伴う脂肪髄や疎性結合組織で満たされている。また皮質骨部と HAP とを結合している新生骨は緻密質様構造を呈し、その移行部は滑らかになっている。

神経組織所見

下歯槽神経の中枢側切断部における神経線維束には多数の神経線維がみられ、切断端では樹枝状に小神経線維束が分岐している。切断端から伸長した小神経線維束は

写真25 90 μ mHAP 補填群術後 60 日目（H・E 染色 $\times$ 20）
HAP の気孔内および周囲の新生骨は成熟化しているが、一部に骨形成のみられない気孔も残存している。

写真27 90 μ mHAP 補填群術後 90 日目（神経染色 $\times$ 100）
気孔内の中央部には太さの異なる神経線維が走行している。

写真26 90 μ mHAP 補填群術後 60 日目（神経染色 $\times$ 40）
大部分の神経線維は HAP をさけて走行している。

写真28 90 μ mHAP 補填群術後 90 日目（神経染色 $\times$ 40）
末梢側切断端には数本の微細な神経線維が認められる。

術後 60 日に比べ、さらに太さと数を増している。その大部分の小神経線維束は HAP を避けるように HAP に接する骨断端部を末梢方向へ伸長している。HAP の気孔内に進入、伸長した一部の神経線維束はさらに末梢側切断端までの伸長がみられ、それぞれの気孔内の中央部を太さの異なる神経線維束が蛇行して走行している（写真 27）。

末梢側切断端付近では索状に増殖したシュワン細胞の間に数本の微細な神経線維がみられ、互いに絡み合っている（写真 28）。切断端から末梢方向に至る神経線維束は対照群術後 90 日所見と著変を認めない。

術後 180 日目

一般組織所見

HAP 下方部の気孔内に形成された新生骨は緻密質構造を呈している。そして HAP 中央部の気孔内には脂肪髄が形成し、疎性結合組織や血管もみられる。しかし上

方部の気孔内には依然として線維性結合組織が残存している。一方、HAP に接する骨断端周囲の新生骨梁には骨改造により骨梁間に大小の骨髓腔がみられる。そして皮質骨部と HAP とを結合している新生骨は緻密質構造を呈し、移行部はさらに滑らかになっている。

神経組織所見

下歯槽神経の中枢側切断部における神経線維束には多数の神経線維の走行がみられる。その周囲ではそれと平行する数本の小神経線維束が走行し、末梢方向へ伸長している。切断端では HAP 方向へ縦横に伸長した小神経線維束どうしが互いに絡み合っている（写真 29）。同部から HAP の気孔内へ進入、伸長する小神経線維束は術後 90 日に比べ、さらに太さと数を増し、その先端は末梢側切断端まで達している。それぞれの気孔内のほぼ中央部には小神経線維束が多数みられ、末梢方向へ伸長している。

末梢側切断端付近では中枢側から伸長してきた多数の

写真29 90 μ mHAP 補填群術後 180 日目 (神経染色 $\times 40$)
中枢側切断端では神経線維束が縦横に絡み合い、HAP 方向へ伸長している。

写真30 90 μ mHAP 補填群術後 180 日目 (神経染色 $\times 40$)
末梢側神経切断部では規則正しく配列したシュワン細胞に沿って、多数の神経線維が認められる。

神経線維が交差し接合している。一方、切断端から末梢方向に至る神経線維束には規則正しく配列したシュワン細胞に沿って多数の神経線維がみられ、わずかに残存していた髓断節は消失している (写真 30)。

3. 200 μ mHAP 補填群

術後 3 日目

一般組織所見

骨創腔に補填された HAP は血餅で取り囲まれ、血餅は骨断端ならびに骨膜と接する HAP の気孔内にも侵入している。それらは比較的広範囲において観察される。HAP に接する骨断端周囲と骨膜層には 90 μ mHAP 補填群術後 3 日の所見と同様にリンパ球を中心とした炎症性細胞浸潤がみられ、中枢側と上端側には血管の充血、拡張が顕著である。一方、末梢側の骨断端部では線維芽細胞の増殖が始まっている。

神経組織所見

下歯槽神経の中枢側切断部ならびに末梢側切断端から末梢方向に至る神経線維束の神経線維は、90 μ mHAP 補填群術後 3 日の所見と同様である。

術後 5 日目

一般組織所見

血餅は補填された HAP の気孔内をほぼ満たしている。HAP と接する骨断端周囲と骨膜層には軽度の炎症性細胞浸潤がみられ、上端側では血管の充血、拡張がみられる。また中枢側と末梢側の骨断端部には線維芽細胞の増殖がみられ、さらにごく一部にはエオジン淡染性の新生骨の添加もみられる。

神経組織所見

下歯槽神経の中枢側切断端ではシュワン細胞の増殖が著明で、HAP の表面にまで達し、それに沿って微細な神経線維が HAP 方向へ伸長している。

末梢側切断端から末梢方向に至る神経線維束の神経線維は対照群ならびに 90 μ mHAP 補填群術後 5 日の所見と著変を認めない。

術後 7 日目

一般組織所見

HAP の周囲は密に形成された線維性結合組織で覆われ、同部より HAP の気孔内の血餅を取り囲むように幼若な肉芽組織が形成がみられ、血管の進入が豊富にみられる。一方、HAP に接する骨断端周囲には幼若な新生骨の形成がみられる (写真 31)。

神経組織所見

下歯槽神経の中枢側切断部における神経線維束は 90 μ mHAP 補填群術後 7 日の所見と著変を認めない。一方、切断端付近のシュワン細胞は索状に増殖し HAP 表面に達し、それに沿って染色性を増した神経線維が末梢方向へ伸長している。

末梢側切断端から末梢方向に至る神経線維は 90 μ mHAP 補填群術後 7 日の所見と変化なく、それらの神経線維間と切断端付近にはシュワン細胞の増殖が著明にみられ、放射状に HAP の末梢側表面にまで達している。

術後 14 日目

一般組織所見

HAP の気孔内は全体的に密な線維性結合組織により満たされている。HAP の中央部でも気孔壁に沿うように新生骨の添加がみられ、その表面には多数の骨芽細胞が配列している。一方、HAP に接する骨断端周囲では新生骨梁の形成が盛んである。また母床皮質骨部と

写真31 200 μ mHAP 補填群術後 7 日目 (H・E 染色 $\times$ 40)
HAP に接する骨断端周囲には幼若な新生骨の形成が認められる。

写真32 200 μ mHAP 補填群術後 14 日目 (H・E 染色 $\times$ 40)
幼若な新生骨は HAP の気孔内にまで陥入している。

HAP との間隙にも幼若な新生骨が形成され、一部は HAP の気孔内にまで陥入している（写真 32）。

神経組織所見

下歯槽神経の中枢側切断部における神経線維束は 90 μ mHAP 補填群術後 14 日の所見と同様である。また同部には染色性を増した数本の神経線維がみられ、新生骨梁間のほぼ中央部を走行し、末梢方向へ不規則に伸長している。そして先端部では HAP を避ける神経線維と HAP の気孔内に進入する神経線維がみられる。

末梢側切断端から末梢方向に至る神経線維も 90 μ mHAP 補填群術後 14 日所見と著変を認めない。

術後 21 日目

一般組織所見

HAP の中央部における気孔内では新生骨の形成が顕著で、層状に幅を増している。それらの新生骨は術後 14 日に比べ HAP の広範囲にみられ、その表面には骨芽

細胞が密に配列し、内部の線維性結合組織を取り囲んでいる。一方、HAP に接する骨断端周囲に形成された新生骨梁は太さを増し、HAP の表面の気孔にまで陥入している。また皮質骨部と HAP との間隙も新生骨により満たされている。

神経組織所見

下歯槽神経の中枢側切断部における神経線維は 90 μ mHAP 補填群術後 21 日所見と著変を認めない。一方、切断端では神経線維の先端が樹枝状に分岐し、さらに HAP に接する骨断端部では縦横に走行する小神経線維束が新生骨梁間にみられる。しかし、それらの神経線維束の多くは HAP を避けるように多方向へ伸長し、HAP の気孔内への伸長はごく一部にしかみられない（写真 33）。

末梢側切断端から末梢方向に至る神経線維の所見は、対照群ならびに 90 μ mHAP 補填群術後 21 日と同様である。一方、切断端では淡褐色に染まる索状のシュワン細胞がみられ HAP 末梢側の気孔内にまで達している。

術後 30 日目

一般組織所見

HAP の気孔内に形成された新生骨はさらに幅を増し、層板構造を呈している。しかし部位により新生骨の形成、発育は一樣ではなく、母床皮質骨に隣接した部位で特に顕著である。一部には密な線維性結合組織で満たされた気孔もみられる。HAP に接する骨断端周囲の新生骨梁は、さらに太さを増し、互いに癒合している。また皮質骨部と HAP との間隙も完全に新生骨により満たされ、HAP と母床骨は連続している。また新生骨は HAP の気孔内へ直接陥入し、結合している。

神経組織所見

下歯槽神経の中枢側切断部における神経線維は 90 μ mHAP 補填群術後 30 日所見と同様である。切断端では樹枝状に分岐した小神経線維束が多数みられるが、方向性が不規則で縦横に走行し絡み合っている。そして索状のシュワン細胞に沿って数本の小神経線維束が末梢方向へ伸長している。それらの小神経線維束は HAP を避けるように伸長し、HAP の気孔内に進入する小神経線維束は比較的少ない（写真 34）。中枢側の一部の気孔中央部には小神経線維束がみられ、末梢方向へ伸長している。

末梢側切断端から末梢方向に至る神経線維束は 90 μ mHAP 補填群術後 30 日所見と著変なく、切断端では褐色に染まる索状のシュワン細胞がさらに HAP 末梢側の気孔内に進入、増殖している。

写真33 200 μ mHAP 補填群術後 21 日目 (神経染色 $\times 100$)
中枢側骨断端には多方向へ伸長する神経線維が認められる。

写真34 200 μ mHAP 補填群術後 30 日目 (神経染色 $\times 40$)
大部分の神経線維束は HAP を避ける伸長が認められる。

術後 60 日目

一般組織所見

HAP の気孔内の新生骨はその形成範囲が拡大している。しかし一部の気孔内では新生骨表面の骨芽細胞が減少し、内部に比較的大きい血管を伴った脂肪髄の形成がみられる。また依然として密な線維性結合組織で満たされ、全く骨形成されない気孔も観察される。HAP に接する骨断端部の新生骨梁は成熟し、破骨細胞が随所にみられる。また皮質骨部と HAP との間隙の新生骨も成熟し、その移行部は滑らかになりつつある。(写真 35)。

神経組織所見

下歯槽神経の中枢側切断部における神経線維束は 90 μ mHAP 補填群術後 60 日所見と著変を認めない。一方、HAP に接する中枢側や上端側の骨断端部には数本の小神経線維束が走行し、さらに末梢方向への伸長がみられる。HAP に進入する神経線維は依然として少ないが、さらに末梢方向へ伸長し、それぞれの気孔内のほぼ中央

写真35 200 μ mHAP 補填群術後 60 日目 (H・E 染色 $\times 40$)
皮質骨と HAP との間隙は新生骨の成熟化により、下顎骨下縁部の形態や染色性は滑らかに移行している。

写真36 200 μ mHAP 補填群術後 60 日目 (神経染色 $\times 100$)
HAP の気孔内のほぼ中央部には太さを増した神経線維が認められる。

部には術後 30 日に比べて太さを増した神経線維束や微細な神経線維が散在してみられる (写真 36)。

末梢側切断端から末梢方向に至る神経線維束は 90 μ mHAP 補填群術後 60 日所見と著変を認めない。一方、切断端付近の索状のシュワン細胞の間には数本の神経線維がみられる。

術後 90 日目

一般組織所見

HAP 下方部の気孔内の新生骨はさらに層板状に密度を増している。そして HAP の中央部および上方部の気孔では新生骨表面の骨芽細胞が減少し、その内部に血管を伴う脂肪髄が形成している部分と骨形成がみられず、線維性結合組織が残存している部分とが混在している。一方、HAP に接する骨断端周囲の新生骨梁はさらに成熟化している。一部の骨梁間には比較的大きな骨髄が形

成され、疎性結合組織や血管もみられる。そして皮質骨部と HAP とを結合している新生骨は緻密質構造を呈し、その移行部は滑らかに移行している (写真 37)。

神経組織所見

下歯槽神経の中枢側切断部における神経線維束ならびに切断端から伸長した小神経線維束は $90\mu\text{m}$ HAP 補填群術後 90 日所見と著変を認めない。一方、HAP の気孔内に進入した小神経線維束は索状のシュワン細胞に沿って、さらに末梢方向へ伸長し、それぞれの気孔内の中央部には小神経線維束や微細な神経線維の蛇行した走行がみられる。

末梢側切断端から末梢方向に至る神経線維束ならびに切断端の神経線維は $90\mu\text{m}$ HAP 補填群術後 90 日と同様である。

術後 180 日目

一般組織所見

HAP 下方部の気孔内の新生骨は緻密質構造を呈している。そして HAP 中央部および上方部の気孔内には脂肪髄が形成され、疎性結合組織や血管もみられる。それらを取り囲むように気孔壁に沿って形成されている新生骨表面には骨芽細胞はみられない。HAP に接する骨断端周囲の新生骨梁間には骨髓がみられ、HAP 表面の気孔内に形成した脂肪髄と連続している部分もみられる。そして皮質骨部と HAP とを結合している新生骨は緻密質構造を呈し、移行部はさらに平坦化している。(写真 38)。

神経組織所見

下歯槽神経の中枢側切断部における神経線維束には多数の神経線維の走行がみられ、一部にみられた崩壊像は減少している。そして神経線維束の周囲にはそれと平行する数本の小神経線維束が走行し、末梢方向へ伸長している。切断端付近には太さを増した小神経線維束が縦横に交差してみられ、同部からさらに末梢方向へ伸長した小神経線維束は術後 90 日に比べて太さを増している。また HAP の気孔内に伸長した神経線維束も太さと数を増し、それぞれの気孔内のほぼ中央部には末梢方向へ不規則に走行する小神経線維束が多数みられる (写真 39)。そしてその先端は末梢側神経切断端にまで達している。

末梢側切断端付近では中枢側から伸長してきた多数の神経線維が交差し接合している。そして切断端から末梢方向に至る神経線維束には、規則正しく配列したシュワン細胞に沿って多数の神経線維が走行し、わずかに残存していた髓断節は消失している。

写真37 200 μm HAP 補填群術後 90 日目 (H・E 染色 $\times 20$)
HAP の一部の気孔内には脂肪髄の形成が認められ、HAP 補填
創下縁の形態は滑らかである。

写真38 200 μm HAP 補填群術後 180 日目 (H・E 染色 $\times 20$)
HAP の気孔内には脂肪髄が認められ、また骨断周囲にも骨髓
が認められる。

写真39 200 μm HAP 補填群術後 180 日目 (神経染色 $\times 100$)
HAP の気孔内のほぼ中央部には不規則に走行する神経線維が
認められる。

総括ならびに考察

本実験では、多孔質 HAP 補填創の創傷治癒における神経線維の経日的な修復変化を検索するため顎骨補填実験を行い、非補填創と気孔径 90 μm 、200 μm の HAP 補填創について、病理組織学的ならびに神経組織学的に観察した結果、以上の所見が得られた。これについて総括しながら考察してみる。

多孔質 HAP 補填創の創傷治癒について、山崎 (1984)⁷⁾、若月 (1985)¹⁹⁾ は多孔質 HAP による顎骨補填実験を行い、骨形成過程の経日的変化を組織学的に観察している。それらを総括すると多孔質 HAP 内における骨形成は、術後約 1 週より HAP 周囲の顎骨に隣接する部分から開始され、新生骨は気孔壁に沿って添加し層状に幅を増していく。術後 3 ヶ月には HAP の気孔内や周囲に新生骨が満たされた状態となり、術後 6 ヶ月に至ると骨形成はほぼ安定すると報告している。

著者の実験では気孔径 90 μm 、200 μm の 2 種の HAP を用い、おおよそ次のような治癒経過をたどっていた。術後 3 日から 7 日までに HAP 気孔内は血餅で満たされ、HAP に接する骨断端より肉芽組織による器質化がみられた。骨断端部にはすでに新生骨の形成が認められ、術後 14 日から気孔内の気孔壁に沿うように新生骨の形成が観察された。そして気孔内に形成された新生骨は層状に厚みを増し、その内部は密な線維性結合組織で満たされていた。術後 60 日からは新生骨の成熟化と同時に骨改造の進行もみられたが、依然として骨の形成されない部分が存在し、新生骨の形成状態は一様ではなかった。術後 180 日に至ると新生骨は緻密化し、その内部には脂肪髄が形成され、安定した様相を呈していた。このことから HAP は優れた組織親和性を示し、骨組織に直接癒着してその成熟過程に偽害作用をおよぼさないことを証明するものであると考えられる。

多孔質人工骨材料の気孔径と骨形成に関しては従来から数多くの研究がなされている。Klawitter ら (1971)²⁰⁾ は種々の気孔径の異なる calucium alminate の多孔体を成犬大腿骨に移植し、気孔内に新生骨が侵入するためには 100 μm 以上の気孔径が必要で、40 ~ 100 μm の気孔内には未石灰化骨様組織が侵入し、15 ~ 40 μm の気孔内には結合組織のみが侵入すると報告している。Predekier ら (1972)²¹⁾ は alumina と titan に直径 95 ~ 1000 μm の種々の channel を作り、成犬大腿骨に移植し、channel の孔径が小さくなれば新生骨の侵入速度が遅くなり、新生骨の侵入には 95 μm 以上が必要である

と報告している。Bobyne ら (1980)²²⁾ は気孔径の異なる多孔性 metal を成犬大腿骨に移植し、新生骨の侵入には 50 ~ 400 μm の気孔径が最適であると報告している。Hulbert ら (1970)²³⁾ も alumina ceramics を用いた実験で、100 μm 以上の気孔径が骨形成には必要であると報告している。このように HAP 以外の多孔質材料では気孔径 100 μm 以下の気孔内に骨形成がみられたという報告は少ない。

しかし多孔質 HAP に関して、若月 (1985)¹⁸⁾ は多孔性 HAP ブロック移植実験で 100 μm 以下の小さな気孔内にも新生骨が形成され、一部の標本では数 μm の微小気孔内にも新生骨様の形成が認められたと報告している。高木 (1985)¹¹⁾ は多孔質 HAP を onlaygraft し、50 μm の気孔内にそれぞれ骨形成がみられたと報告している。著者の実験においても気孔径 90 μm の気孔内に新生骨の形成が認められた。これらのことから高木 (1985)¹¹⁾ が述べているように多孔質 HAP は他の材料に比べて骨形成にとって有利な材料であることが十分に考えられる。

新生骨の形成過程における 90 μm HAP 補填創と 200 μm HAP 補填創との気孔径の影響について、高木 (1985)¹¹⁾ は各気孔径のブロック毎の経時的な変化を調べている。その結果気孔径 50 μm のものでは 3 週後まで骨の形成が遅れているが、その後は 90、200 μm のものとはほぼ同程度の骨形成を示していた。また 50、90、200 μm のものでは 20 週後まで経時的に新生骨は増加の傾向を呈していたが、280 μm のものでは 3 週以降著しく骨の侵入が悪かったと報告している。倉科 (1982)¹⁰⁾ は pore 内の石灰化と幼若新生骨の pore 内への侵入との関係では、両者とも 300 μm および 400 μm のものに著しいと報告している。若月 (1985)¹⁸⁾ は気孔内における新生骨の形成は気孔径が大きいもの程、速やかであると述べている。

著者の実験では両群ともに比較的順調な新生骨の形成がみられたが、骨形成過程において 200 μm HAP 補填群は 90 μm HAP 補填群と比較して速やかな骨形成が認められ、その形成量も多かった。この結果については気孔径が適度に大きい程、気孔内への組織分化が進行しやすく骨が侵入形成されるのではないかと考えられる。

非補填創（骨創腔）の創傷治癒について、長束 (1980)²⁴⁾ は顎骨に損傷を与え、その治癒過程を光学顕微鏡的に検索している。それによると 3 日例において削除部は赤血球を主体とした滲出物で占められる。5 日例において削除部は幼若肉芽組織より成り、7 日例になると顎骨

削除面および外骨膜部に接して骨の新生がみられる。14 日以降の例では骨の新生はさらに著明となり、42 日例では新生骨組織に層板構造が認められたと報告している。

著者の実験では術後 3 日から 14 日までに血餅から肉芽組織による器質化がみられた。新生骨の形成は術後 5 日から中枢側と末梢側の骨断端から形成が開始され、その下縁の隅角部は骨添加により丸みを帯び、術後 180 日には母床皮質骨に近い状態までの形態修復がみられ、先人の報告とほぼ同様な所見が得られた。

非補填創と 2 種の多孔質 HAP 補填創の経日的な治癒経過を比較すると、器質化には非補填創が術後 7 日、HAP 補填創が術後 7～14 日要している。そして仮骨には非補填創が術後 14 日、HAP 補填創が術後 14～21 日を要し、さらに HAP 全体の気孔に広がるまで術後 30 日を要している。すなわち治癒経過は多孔質 HAP 補填創が非補填創よりわずかに遅くなっていた。これは組織分化が気孔を通じて HAP の表面から深部へ順次進行するため、非補填創より時間を要したものと考えられる。

非補填創と HAP 補填創における新生骨の形成は、両群ともに主に母床皮質骨部から連続性の骨形成が認められた。すなわち長束 (1980)²⁴⁾、山崎 (1984)⁷⁾、高木 (1985)¹¹⁾ らが述べているように、骨創腔ならびに HAP 補填創における骨形成は、骨断端周囲の骨形成が進行している部位から始まり、順次創内部へ進行するので、創内部から骨形成されることはないと思われる。このことから HAP 補填創における骨形成の場合は、HAP 自体が持つ骨伝導性によるものと考えられる。

今回の実験における多孔質 HAP の補填効果を非補填時と比較すると、顎骨の形態についての観察で、多孔質 HAP 補填の場合、非補填創にみられたような顎骨下縁部の陥凹を生ずることはなかった。このことは HAP を補填することが顎骨の形態維持に良好と思われた。さらに骨の強度的にも堀ら²⁵⁾は多孔質 HAP を大腿骨に埋入し、埋入後 4 週で埋入前の 3～7 倍の力学的強度を示し、正常海面骨とほぼ同等になると報告している。著者の実験においても同様な結果を得られていると考えられる。したがって骨創腔へ多孔質 HAP を補填することは意義ある処置法と思われた。

次に骨組織の創傷治癒の中での神経線維の修復、再分布について考察する。一般に末梢神経線維が切断されるとその切断部より中枢側の神経線維には逆行性変性が起こり、続いて再生期に入るとシュワン細胞が増殖し、神経線維の伸長が始まる。一方、切断部より末梢側の神経

線維には順行性変性 (Waller 変性) が生じて崩壊した後、中枢側切断部から末梢側にはシュワン細胞が連鎖状に並び、いわゆる Büngner Band が形成される。中枢側から伸長してきた神経線維はこの Büngner Band に誘導されて末梢に到達する。末梢神経の再生過程に関する観察は、これまでに Cajal (1928)²⁶⁾ をはじめ数多くの研究者により報告されてきた。

著者の実験においても多孔質 HAP 補填群と非補填群の神経線維の修復、再分布過程について観察した結果をみると、先人の報告と同様な所見を確認することができた。

中枢側神経切断部における逆行性変性の範囲と時期について、松下 (1959)²⁷⁾ は 1 週後に中枢側に 3～5 mm まで変性を示したと報告、本多 (1967)²⁸⁾ は 3 日目に中枢側に 0.5～1.5 mm まで、中には 3 mm も波及した線維もみられ、7・8 日目まで変性が続いたと報告、町田 (1977)²⁹⁾ は 3～5 mm 中枢まで変性し 5～7 日が頂点であったとそれぞれ報告している。

著者の実験では変性の起こる範囲を明確に把握し言及することは困難であったが、2 種の多孔質 HAP 補填群と非補填群ともに術後 3 日には、既に逆行性変性を生じていて中枢側方向への拡大傾向を示し、術後 7 日以降の範囲の拡大は認められなかった。研究者や実験方法により結果に開きがみられるものの、いずれにしても逆行性変性は数 mm の限られた範囲にとどまるものと思われ、遠く中枢側へはおよばないと考えられる。

中枢側神経切断部から末梢側方向へ伸長する再生神経線維について、家兎の坐骨神経を切断した本多 (1967)²⁸⁾ や成犬の下歯槽神経を切断した田中 (1980)³⁰⁾ は術後 5 日目にシュワン細胞の増殖に沿って微細な神経線維が認められたと報告し、家兎の坐骨神経を切断した松下 (1959)²⁷⁾、家兎の下歯槽神経を切断した山口 (1979)³¹⁾、成犬の下歯槽神経を切断した渡邊 (1983)³²⁾ や加藤 (1990)³³⁾ はそれぞれ中枢側切断端より再生神経線維を認めたと報告している。

著者の実験では 2 種の多孔質 HAP 補填群、非補填群ともに術後 5 日目より中枢側切断部にシュワン細胞の増殖に沿った微細な再生神経線維を認めた。すなわち逆行性変性と神経線維の再生に関し、過去の観察した結果とほぼ一致したことにより、神経線維を含む骨創腔に多孔質 HAP 補填に対する周囲神経組織への特異的な反応はないものと思われた。

多孔質 HAP 補填創への神経線維の伸長、進入時期について、許 (1990)¹⁶⁾ は非充填群と充填群とを詳細に比

較観察している。それによると再生神経の進入は非充填群では術後3日から対し、充填群では術後1週以後であったと報告している。自家肋骨移植創を観察した渡邊(1983)³²⁾の場合でも、移植骨に進入する神経線維は術後30日以降で幼若肉芽組織や新生血管の進入する時期よりかなり遅れていると報告している。

著者の実験では90 μ mHAP 補填群、200 μ mHAP 補填群ともに術後14日以降であり、気孔径の大きさによる影響は認められなかった。いずれの場合もシュワン細胞の気孔内への増殖が先行し、それに追従するように神経線維は伸長していた。しかし対照群についてみると、中枢側切断端から骨創内へ伸長する再生神経線維は、術後7日から索状に増殖したシュワン細胞に沿うように認められ、HAP 補填群は対照群より遅れる傾向を示す結果が得られた。この原因について許(1990)¹⁶⁾は骨創部へ不規則かつ緻密に充填された顆粒の存在によるものと述べ、渡邊(1983)³²⁾は神経線維の再生が術後5日から始まることやシュワン細胞、線維芽細胞および新生血管などが誘導して神経線維が伸長することなどにより遅くなると述べている。著者の場合は前述のように組織学的にもHAP 補填群の創傷治癒が対照群より遅れていたこと、またそれに準じて神経線維を誘導するシュワン細胞の増殖にも影響したことなどが原因したのであると考える。

HAP 補填創およびHAPの気孔内における神経線維の分布状態について、許(1990)¹⁶⁾はHAP 顆粒や新生骨部を避ける走行と分布を呈すると報告し、大賀(1991)¹⁷⁾は充填側の神経束は対照群に比べ小さく、分布量も少なく、HAP 顆粒内に神経線維の陥入はみられなかったと報告している。

著者の実験ではHAPの中枢側、上端側の表面に索状のシュワン細胞がみられるものの気孔内への進入は相対的に少なく、それに比例するように大部分の神経線維はHAPを避ける伸長を示し、気孔内に進入、伸長する神経線維は一部に限られていた。そして気孔内に分布する神経線維は気孔のほぼ中央部を走行し、術後経過とともに太さを増しながらさらに末梢方向へ伸長していた。これらの所見は90 μ mHAP 補填群、200 μ mHAP 補填群ともに同様にみられ、気孔径による顕著な差はほとんど認められなかった。対照群についてみると、中枢側神経切断端は樹枝状に叢状を呈し、その一部の再生神経線維が骨創腔の肉芽組織内および骨梁間に分散して進入していた。そして骨創腔に分布、伸長する神経線維は骨梁間のほぼ中央部を索状に増殖したシュワン細胞に沿っ

て、術後経過とともに太さを増していた。骨創腔における神経線維束の分布量はHAP 補填群より多いことを示していた。このことから神経線維がHAPを避ける反応について、HAPの存在はHAP 補填創の創傷治癒における神経組織の修復過程に、少なからず影響を与えていることが考えられる。神経線維がHAPの気孔内のほぼ中央部を走行することについては、骨創における神経線維の分布に似た状態を呈したことから、HAP 自体が持つ生体親和性に関係するものと考えられる。HAP 補填創における神経線維の伸長、分布に気孔径による差が生じなかったことについては、実験に用いた2種のHAPの気孔率が同じ70%であったことから、神経組織の気孔内への進入を期待するためには、気孔径だけでなく気孔率にも関係することが考えられる。

末梢側切断端から末梢方向の神経線維に順行性変性がみられる時期について、松下(1959)²⁷⁾は3日後から神経線維の変性崩壊がみられ、5日後には著明な変性像を示すと報告し、町田(1977)²⁹⁾は3日目より神経線維に変性が起こり、この変化は5～7日目を最大として4週目までみられたと報告している。田中(1980)³⁰⁾、渡邊(1983)³²⁾は術後3日より神経線維の変性像を示したと報告している。

著者の実験では2種のHAP 補填群と対照群ともに、術後3日より神経線維の膨化、断裂、顆粒状の崩壊等の変性像を認め、術後5～7日を最大にその後減少傾向を示した。したがって順行性変性の開始時期にHAP 補填による影響は、ほばないものと思われる。

変性崩壊した神経線維の吸収消失する時期について、福山(1958)³⁴⁾は切断後6～10日頃までに破壊吸収されほとんど消失すると述べ、松下(1959)²⁷⁾は1週～10日より認められ、軸索成分は5週後にほぼ消失し、髓鞘成分は16週後でも少数ながら存在していると報告している。加藤(1990)³³⁾は術後21日に変性神経線維がほぼ消失していたと報告している。

著者の実験では2種のHAP 補填群と対照群ともに、変性神経の吸収消失が術後14日よりみられ、それに相反するようにシュワン細胞の増殖がみられた。しかし変性神経が完全に消失する時期には違いがみられ、2種のHAP 補填群では術後90日以降で、対照群では60日以降であった。これはHAP 補填創および骨創における再生神経線維の末梢方向への伸長、分布に関係し、時間的なずれを生じたものと思われる。

さて顎骨欠損創に多孔質HAPを補填した場合の組織修復の過程における神経線維の分布を術後180日で病理

組織学的, 神経組織学的に評価してみると, 顎骨への HAP 補填による創傷治癒は神経組織の修復過程に対し, 少なからず影響を与えることが考えられた。

結 論

著者は家兎 36 羽を用い, 多孔質 HAP 補填創の創傷治癒における神経組織の修復過程を観察した。実験では家兎下顎骨の下縁側に骨創腔を形成後, 同部の下歯槽神経を切除し, 気孔径 90 μm , 200 μm の 2 種の HAP ブロックを補填した。そして術後 3 日から 180 日まで経日的に対照群との比較と併せて, 病理組織学的ならびに神経組織学的に観察を行った。

結果は下記の通りであった。

1. 骨創腔の創傷治癒は多孔質 HAP を補填することにより若干の遅れが生じた。
2. HAP の気孔内における新生骨の形成は 200 μm HAP 補填群が 90 μm HAP 補填群より比較的に速やかであった。
3. 多孔質 HAP 補填創の創傷治癒における骨形成は 2 種の HAP 補填群と対照群ともに母床皮質骨部から連続性に形成されていた。
4. 中枢側神経切断部の逆行性変性ならびに末梢側神経線維の順行性変性における HAP の補填による影響はみられなかった。
5. 順行性変性に陥った変性神経の吸収, 消失は 2 種の HAP 補填群, 対照群ともに同時期にみられるが, 完全に吸収される時期は対照群の方が速やかであった。
6. 中枢側神経切断部から HAP の気孔内へ神経線維が伸長, 進入する時期は, 非補填創で神経線維が骨創腔へ伸長, 進入する時期より遅れていた。
7. HAP 補填創における中枢側神経切断端から伸びる神経線維の大部分は HAP を避けるように伸長し, 気孔内へ伸長する神経線維は一部に限られていた。
8. HAP の気孔内に分布する神経線維は気孔のほぼ中央部を走行していた。また神経線維の伸長に対する HAP の気孔径による影響はほとんどみられなかった。

以上のことから, 顎骨への HAP 補填による創傷治癒は神経組織の修復過程に対し, 少なからず影響を与えることが考えられた。

稿を終わるに臨み, 本研究の機会を与えて戴いた九州歯科大学山田長敬名誉教授に深謝するとともに, 懇切なる御校閲を賜った九州歯科大学口腔外科学第 1 講座福田仁一教授に深甚の謝意を捧げます。日夜をいとわず御教

示, 御指導を戴きました口腔外科学第 1 講座亀山嘉光助教授, 田川市立病院歯科口腔外科樋田謙二郎博士に対し心から感謝いたします。また本研究に種々御協力を戴きました三菱マテリアル株式会社セラミックス研究所の諸氏ならびに口腔外科学第 1 講座教室員諸兄に御礼申し上げます。

なお本論文の要旨の一部は第 47 回日本口腔科学会総会 (平成 5 年 5 月 13 日, 弘前) で発表した。

引用文献

- 1) 加藤一男, 青木秀希: 硬組織代替用材料 (3) — 無機材料 —. 化学総説 21: 111-122, 1978.
- 2) 田端恒雄: リン酸カルシウム系セラミックスの生体材料への応用. クインテッセンス 4: 347-354, 1985.
- 3) 小木曾 誠: Apatite 焼結体埋入による顎骨組織の経時的変化. 口病誌 45: 170-221, 1978.
- 4) 山崎安晴, 大西正俊, 清水正嗣, 塩田重利, 小木曾 誠, 田端恒雄: Hydroxyapatite ceramics の顎骨欠損部補填に関する実験的研究. 口科誌 29: 690-691, 1980.
- 5) 倉科憲治, 小谷 朗, 田中 寿, 都田芳弘, 尾野幹也: Ceramics 材料の臨床応用に関する研究 第一報: Dense calcium hydroxyapatite ceramics に対する骨の反応. 信州医誌 30: 161-173, 1982.
- 6) 山崎安晴, 大西正俊, 塩田重利, 小木曾 誠, 一条 尚: 人工骨としての多孔質アパタイト—脛骨埋入実験—. 口病誌 49: 251-278, 1982.
- 7) 山崎安晴: 人工骨としての多孔質アパタイト—顎骨補填実験—. 口病誌 51: 372-406, 1984.
- 8) 高木幸人, 大山 治, 安藤良晴, 松田耕策, 手島貞一: 骨代用材としての多孔質ハイドロキシアパタイトに関する実験的研究. 東北歯誌 4: 39-48, 1985.
- 9) 丹羽滋郎, 宗宮正典, 堺 正身, 高橋 忍, 尾野幹也, 竹内啓泰: 骨欠損に対する充填材としての水酸化アパタイト. 別冊・整形外科 8: 89-95, 1985.
- 10) 倉科憲治, 小谷 朗, 尾野幹也: Ceramics 材料の臨床応用に関する研究 第二報: Porous calcium hydroxyapatite ceramics に対する骨の反応. 信州医誌 30: 174-181, 1982.
- 11) 高木幸人: 合成ハイドロキシアパタイトの骨膜 Onlay Graft に関する実験的研究. 東北歯誌 4: 135-151, 1985.
- 12) 大西正俊, 山崎安晴, 仲井義信, 小木曾誠: 人工骨としてのアパタイト—臨床応用例を中心として—. 歯科ジャーナル 17: 623-633, 1983.
- 13) 栗原山紀夫, 原田 康, 若月達也, 野間弘康: 顎骨欠損部へのハイドロキシアパタイト補填に関する実験的研究 (第 3 報)—その臨床応用について—. 歯科学報 84: 1861-1862, 1984.
- 14) 倉科憲治, 矢島幹人, 武田 進, 山崎 正, 峯村俊一, 小谷 朗, 竹内啓泰, 尾野幹也: Ceramics 材料の臨床応用

- に関する研究 第5報口腔外科領域での hydroxyapatite ceramics の使用経験. 日口外誌 31:2169-2178, 1985.
- 15) 若月達也, 中島信也, 原田 康, 栗原由紀夫, 柿沢 卓, 野間弘康, 大野 誠, 小池 修, 朝波惣一郎, 野本種邦, 若林章一: 多孔性 Hydroxyapatite 顆粒の臨床応用. 口科誌 36:82-95, 1987.
- 16) 許 統准: 多孔質アパタイト顆粒のイヌ歯槽骨欠損部への応用に関する神経病理組織学的研究. 九州歯会誌 44:81-101, 1990.
- 17) 大賀康鷹: 抜歯窩における骨代用材補填に関する実験的研究—特に血管と神経の形成過程について—. 福歯誌 18:239-261, 1991.
- 18) Powers, M. M.: The staining of nerve fibers in teeth. J. Dent. Res. 31:383-392, 1952.
- 19) 若月達也: 顎骨欠損部へ Hydroxyapatite (HAP) 嵌植後の治癒過程に関する実験的研究—多孔性 HAP と緻密性 HAP との比較について—. 歯科学報 85:931-952, 1985.
- 20) 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.
- 21) Predekie, P, Stephan, J. E., Auslaender, B. A., Mooney, V. L. and Kirkland, K.: Kinetics of bone growth into cylindrical channels in aluminum oxide and titanium. J. Biomed Mater. Res. 6:375-400, 1972.
- 22) Bobyn, J. D., Pillar, R. M., Cemeran, H. V. and Weathers, G. C.: The optimum pore size for the fixation of porous surfaced metal implants by the ingrowth of bone. Clin. Orthop., 150:263-270, 1980.
- 23) Hulbert, S. F., Young, F. A., Mathews, R. S., Klawitter, J. J., Talbert, C. D. and Stelling, F. H.: Potential of ceramic materials as permanent implantable skeletal prostheses. J. Biomed. Mater. Res. 4:433-456, 1970.
- 24) 長束三千雄: 骨再生に関する実験的研究. 特に上・下顎骨骨膜の変化について. 歯科学報 80:1769-1789, 1980.
- 25) 堀 正身, 宗宮正典, 大脇甲哉, 藤村圭祐, 高橋 忍, 澤井一彦, 丹羽滋郎, 田賀井秀夫, 小林雅博, 尾野幹也, 竹内啓泰: 人造海綿骨に関する基礎的研究. 日整会誌 58:144 S-145 S, 1984.
- 26) Cajal, S. R.: Degeneration and regeneration of the nerve system. Oxford University Press, London. 1928, 3-760.
- 27) 松下正義: 末梢神経の切断による神経線維の変性及び再生に関する病理組織学的並びに電子顕微鏡的研究. 岡山医誌 71:8253-8270, 1959.
- 28) 本多 澈: 末梢神経再生に関する光学的顕微鏡的, 電子顕微鏡的研究. 福岡医誌 58:850-863, 1967.
- 29) 町田和之: 下歯槽神経切断後における変性と再生に関する実験的研究. 歯科学報 77:1661-1682, 1977.
- 30) 田中 徹: 下顎骨連続離断後の神経再生に関する実験的研究. 九州歯会誌 33:653-671, 1980.
- 31) 山口雅庸: 下歯槽神経の切断および Block 時における変性と再生. 歯科学報 79:1121-1141, 1979.
- 32) 渡邊安人: 顎骨欠損に対する自家肋骨移植創の神経線維の消長について. 九州歯会誌 37:360-374, 1983.
- 33) 加藤明彦: 下歯槽神経再生に関する実験的研究. 九州歯会誌 43:17-41, 1990.
- 34) 福山右門: ウォーラー変性の組織学, 基礎医学最近の進歩. 医歯薬出版, 東京, 1958, 93-109.