

神奈川歯科大学大学院歯学研究科

2019 年度 博 士 論 文

裂開型骨欠損・骨膜除去モデルにおける各種補填材を用いたソケットプリザベーションの組織学的研究

2019 年 6 月 4 日

北條 彩和子

Sawako Hojo

神奈川歯科大学大学院歯学研究科

高度先進口腔医学講座

神奈川歯科大学大学院歯学研究科

2019 年度 博 士 論 文

裂開型骨欠損・骨膜除去モデルにおける各種補填材を用いた  
ソケットプリザベーションの組織学的研究

2019 年 6 月 4 日

北條 彩和子

Sawako Hojo

神奈川歯科大学大学院歯学研究科

高度先進口腔医学講座

児玉 利朗教授 指導

## 論文内容要旨

抜歯後、歯槽堤は吸収及び形態変化を起こす。近年、歯槽堤吸収防止の観点から抜歯窩のソケットプリザベーション (SP) が提唱され、様々な材料の応用が報告されている。コラーゲン製補填材や $\beta$ -TCPの使用が多く報告されているが、更なる理想的な材料の開発が望まれている。本研究では $\beta$ -TCPとアテロコラーゲンの複合材料を開発することにした。また、臨床での問題は抜歯窩の頬側歯槽骨壁の高度な欠損である。治癒後は著しい頬側歯槽骨の再生不良や陥凹に伴い骨膜が消失し、歯槽骨再生が生じにくい環境であることが考えられる。これまで骨膜が存在しないモデルでのSPに関する報告は少なく、未だに骨膜が存在しないモデルにおいての歯槽骨再生や歯槽堤吸収抑制効果は分かっていない。そこで本研究では、裂開型骨欠損骨膜除去モデルを用いた各種補填材料の歯槽骨再生・歯槽堤吸収抑制効果を検討することとした。

ビーグル犬 (10頭) の下顎両側第三・第四前臼歯を抜歯後、近心根部に骨膜を除去した頬側規格裂開型骨欠損 (5×7×4 mm) を作製した。骨欠損部に $\beta$ -TCP・コラーゲン複合材 (オリンパステルモバイオマテリアル株式会社製 以下: OTB, 複合材群), コラーゲン製補填材 (テルプラグ®, OTB: コラーゲン群),  $\beta$ -TCP ( $\beta$ -TCP顆粒, OTB:  $\beta$ -TCP群) の各群および補填材料なし (対照群) の4群を設定した。観察期間は4週, 8週 (n=5) とした。評価は組織標本による①水平的骨幅, ②新生骨面積, ③残存顆粒面積, 模型重ね合わせによる④頬舌的歯槽堤幅, ⑤垂直的变化の評価を行った。得られたデータを統計解析した。 ( $p<0.05$ ) その結果, ①複合材群は対照群と比較し, 骨欠損中央部にて水平的骨幅を維持されていることが有意差をもって認められた。②4週例の新生骨面積は複合材群21.50%, コラーゲン群17.26%,  $\beta$ -TCP群18.22%, 対照群17.47%であり, 複合材群は対照群と比較し, 骨再生が有意差をもって認められた。8週例では複合材群28.63%, コラーゲン群23.56%,  $\beta$ -TCP群26.56%, 対照群19.69%であった。③4週例の残存顆粒面積は複合材群4.57%,  $\beta$ -TCP群4.93%, 8週例では複合材群1.15%,  $\beta$ -TCP群2.88%であり, 顆粒の吸収に伴い骨再生が進行していることが示されている。④計測位置2 mm, 3 mm, 4 mm, 6 mmにおける頬舌的幅径は複合材群5.77±0.67 mm, 5.55±0.55 mm, 7.09±0.92 mm, 8.66±0.70 mmであり, 対照群は4.57±0.77 mm, 4.04±0.31 mm, 4.82±0.51 mm, 6.95±0.75 mmであった。複合材群は対照群と比較し, 骨欠損骨頂部から底部にかけて頬舌的幅径を維持されていることが有意差をもって認められた。⑤全群で減少が認められた。

以上より骨膜除去モデルにおいて使用した複合材は骨再生と歯槽堤吸収抑制効果に対し, 有効な材料であることが示唆された。

## 論文審査要旨

論文概要：学位論文である『裂開型骨欠損・骨膜除去モデルにおける各種補填材を用いたソケットプリザベーションの組織学的研究』は、近年臨床で問題となっている抜歯後の頬側裂開型骨欠損への対応を検討する目的で頬側裂開型骨欠損モデルをビーグル犬に作製し、各種補填材によるソケットプリザベーション後の骨再生量を形態学的に評価するとともに、新規に開発されたコラーゲン・ $\beta$ -TCP複合材（以下複合材）の有用性を示した論文である。

背景・目的：抜歯後に頬側歯槽骨の吸収に伴って裂開型骨欠損が生ずることを予防する目的でソケットプリザベーションが盛んに行われるようになってきたが確定的治療法がないのが現状である。本研究では予知性が高く、臨床応用が容易なソケットプリザベーション法を開発すべく、大型動物に骨膜を除去した頬側裂開型骨欠損モデルを作成し、複合材の有用性を臨床に近い環境下で評価しており新規性が高い。また、骨再生の評価を垂直および水平方向の二次元的に光学顕微鏡評価と光学印象による模型の重ね合わせ評価の両面から検討を行うなど独創的な工夫がなされた研究であり、これらの新規生体材料の有用性評価法が確立されれば、今後の歯科臨床の発展への貢献が期待できる。

方法：本研究は神奈川県歯科大学研究倫理委員会の承認（第15-051番）のもとビーグル犬10頭を用いて適切に行われた。前臼歯部を抜歯後、骨膜を除去した頬側規格裂開型骨欠損（ $5 \times 7 \times 4$  mm）を作製し下記4種の補填材を充填した。新たに開発された① $\beta$ -TCP・コラーゲン複合材と市販されている②コラーゲン製補填材、③ $\beta$ -TCP④対照群（非充填）の4群を設定した。観察期間は4週、8週とし、組織標本により水平的骨幅、新生骨面積、残存顆粒面積を、模型重ね合わせにより頬舌的歯槽堤幅、垂直的变化により得られたデータを統計解析した。今回用いた素材の特性と得られた結果、評価方法、測定条件などについて質疑が行われ適切な回答を得た。同時に研究倫理ならびに統計処理については適切に行われていることを確認した。本研究テーマに対する研究方法の組み立ては論理的であり、適切な解析手法により実験が行われていることが示された。

結果：複合材群は対照群と比較し、骨欠損中央部に有意に水平的骨幅を維持した。新生骨面積は①複合材群21.50%/28.63%、②コラーゲン群17.26%/23.56%、③ $\beta$ -TCP群18.22%/26.56%、④対照群17.47%/19.69%と4週例・8週例通して複合材群の骨添加が明確であった。残存顆粒面積は複合材群4.57%/1.15%、 $\beta$ -TCP群4.93%/2.88%で顆粒の吸収に伴い骨再生が進行していることが示されている。また、各計測位置における頬舌的幅径は複合材群では骨欠損頂部から底部にかけて頬舌的幅径を維持していた。以上の結果より、骨膜を有しない頬側裂開型骨欠損という悪条件下において、新たな複合材を用いることで、頬側骨壁の吸収を防止さらには増大できる可能性が適切な方法により明快な結果が導き出された。

考察：現在臨床で問題となっている頬側歯槽骨壁の吸収に対して、骨膜除去頬側規格裂開型骨欠損を作製し、骨吸収抑制・造成についての素材と評価方法を新しく見出した点は高く評価できる。本研究において患者に用いる材料とヒトに近い歯周組織を持つビーグル犬で得られた結果を今後、臨床診断・応用に向けての検討に発展して頂ければと考えている。

総括：本審査委員会は、論文内容および関連事項に関して、口頭試問を行ったところ十分な回答が得られることを確認した。さらに新素材における新しい知見と独創的な計測方法は、今後の歯科医療拡大への貢献が期待でき、歯周組織再生療

法の発展につながるとの結論に至った。そこで、本審査委員会は申請者の博士論文が博士（臨床歯学）の学位に十分に値するものと認めた。

2019年 6月 4日

主査:松尾 雅斗

副査:三邊 正人

副査:高橋 理

## 緒 言

抜歯後、歯槽堤は治癒過程において吸収及び形態変化を起こすことが多く報告されてきた<sup>1,2,3)</sup>。形態変化は抜歯後1日目から生じ6カ月まで持続し、歯槽堤の頬舌的幅径は舌側/口蓋側より唇側/頬側で多くの歯槽骨吸収が生じ<sup>4)</sup>、平均3-5 mm減少することが認められている<sup>5,6)</sup>。そのため、抜歯後の歯槽堤の治癒形態、すなわち歯槽堤の狭小化や陥凹は抜歯後の治療、可撤性義歯、固定性架橋義歯のポンティック部、インプラントの適応等に影響を及ぼすことになる。特に歯科インプラント治療の場合、インプラント埋入における歯槽骨幅の確保は適応や予後に大きく関わり、審美性にも影響を及ぼし<sup>7)</sup>、歯槽骨幅が不十分な場合は骨増生やGBR法が必要となることもある<sup>8)</sup>。このような背景から、近年では抜歯後の歯槽堤の吸収防止の観点から抜歯窩におけるソケットプリザベーションの提唱や<sup>9)</sup>、より積極的に抜歯窩内における歯槽骨再生の促進を期待するための様々な補填材料の応用が報告されている<sup>10,11,12)</sup>。これまで、骨補填材の応用が最も多く報告されており、材料の特性として生体親和性、生体内吸収性、骨伝導能、賦形性や機械的強度を示し、それらの応用により一定の効果は認められているが<sup>13)</sup>、理想的な補填材料は少ないと報告されている<sup>14)</sup>。一方、ソケットプリザベーションとしてコラーゲン製補填材の応用の有効性を示す報告もあり<sup>15,16,17)</sup>、その根拠は、コラーゲンは骨を構成している主要成分である

ことにある<sup>18)</sup>。コラーゲン製補填材は操作性が良好であること<sup>17)</sup>、周囲の細胞取り込みと新生血管の構築により抜歯創表層での血餅保持及び歯槽骨の再生のスキヤホールドとして期待されていること<sup>16)</sup>、更に、血餅保持による二次的な鎮痛効果や抜歯創表面の上皮化促進が見られることが特徴として挙げられる<sup>17)</sup>。また、高度な裂開型骨欠損を有する抜歯窩において有意な歯槽堤吸収抑制効果が認められており<sup>19)</sup>、ヒト抜歯窩の研究では抜歯窩の陥凹減少<sup>20)</sup>や上顎洞穿孔の閉鎖に効果があるとの報告もある<sup>21)</sup>。コラーゲン製補填材は生体親和性や骨との吸収置換に優れているものの<sup>18)</sup>、反面、形態賦形性に乏しくスペースメイキング等物理的強度不足が指摘されている<sup>22,23)</sup>。そのため、より良い生体材料として、コラーゲン製補填材と骨補填材の複合材が開発され、複合材の応用によって骨幅と高さが十分に維持され<sup>24,25)</sup>、周囲組織への血管新生を促進する<sup>23)</sup>との報告がされている。

臨床における抜歯後の問題としては患歯の頬側歯槽骨壁の高度な欠損が挙げられ、治癒後は頬側の著しい歯槽骨の再生不良や陥凹が認められる<sup>2)</sup>。このような部位では周囲軟組織の抜歯窩内への陥凹だけでなく、骨膜の消失も生じ、歯槽骨再生が生じにくい環境であることが考えられる。骨膜は骨形成層と線維層から構成された膜状組織であり<sup>26,27)</sup>、骨形成能がある<sup>28)</sup>と報告されている。われわれの先行研究でも抜歯窩頬側裂開モデルにおける骨膜残存群と骨膜除去

群の比較では、骨膜残存群は骨膜除去群より約10%の歯槽堤吸収抑制効果が確認された。すなわち、骨膜の存在は歯槽骨再生や補填材料の治癒様式に影響を及ぼしていることが考えられる。しかし、これまでは臨床に即した骨膜が存在しないモデルにおいてのソケットプリザベーションに関する報告は少ないため、歯槽骨再生や歯槽堤吸収抑制効果は明らかにされていない。そこで本研究では、先行研究の結果や実際の臨床環境を想定した裂開型骨欠損骨膜除去モデルを用いて、新規に開発した $\beta$ -TCP・アテロコラーゲンの複合材とこれまで抜歯窩に応用されてきた補填材料であるコラーゲン製補填材や $\beta$ -TCPの骨再生や歯槽堤吸収抑制効果について比較検討することにした。

## 材料および方法

### 1. 材料

実験動物には全身及び口腔内に異常を認めないビーグル犬 10 頭（雄，平均月齢 8 カ月，体重 9~10 kg，オリエンタル酵母株式会社，東京，日本）を使用した。材料は $\beta$ -TCP・コラーゲン複合材（オリンパステルモバイオマテリアル株式会社 以下：OTB，東京，日本），コラーゲン製補填材（テルプラグ<sup>®</sup>，OTB，東京，日本）， $\beta$ -TCP（ $\beta$ -TCP 顆粒，OTB，東京，日本）を使用した。 $\beta$ -TCP・コラーゲン複合材は今回の実験に際し，気孔率 75%  $\beta$ -TCP とアテロコラーゲンを 4:1 の重量比とし，大きさは幅 7 mm×高さ 9 mm×奥

行 6 mm の直方体とした。コラーゲン製補填材は線維性アテロコラーゲンと熱変性アテロコラーゲンを 9:1 で混合した。大きさは幅 7 mm×高さ 9 mm×奥行 6 mm の直方体とした。 $\beta$ -TCP・コラーゲン複合材と同一の  $\beta$ -TCP は気孔率 75%、顆粒サイズは 0.5 から 1.0 mm のものを使用した (図 1)。

## 2. 実験観察期間

実験観察期間は 4 週 (n=5) と 8 週 (n=5) とした。評価は術直後、術後 4 週、術後 8 週に行った。

## 3. 外科手術

術前の口腔内清掃ならびに洗浄消毒を実施したのち (図 2a)，外科手術は静脈注射による全身麻酔下 (ペントバルビタールナトリウム, 0.5 ml/kg, ソムノペンチル<sup>®</sup>, 共立製薬株式会社, 東京, 日本) とエピネフリン含有 2%塩酸リドカイン (歯科用キシロカインカートリッジ<sup>®</sup>, デンツプライシロナ株式会社, 東京, 日本) による局所麻酔を併用して, 下顎両側第三前臼歯 (P<sub>3</sub>) と下顎両側第四前臼歯 (P<sub>4</sub>) を分割抜歯した。抜歯後, 部分層弁にて剥離し, 骨面に残存した骨膜の除去を鋭匙にて行った (図 2b)。P<sub>3</sub>, P<sub>4</sub> の抜歯窩頬側近心根部に幅 5 mm×高さ 7 mm×奥行 4 mm の裂開型骨欠損を十分な注水下で, フィッシャーバー (BUSCH<sup>®</sup>#702 株式会社東京歯科産業, 東京, 日本) にて作製した (図 2c)。骨欠損の作製時は骨欠損サイズの規格性確保のため, 幅 5

mm×高さ 7 mm×奥行 4 mm のレジン製ブロックガイドを作製し、試適を行いながら実施した (図 2d)。その後、①:  $\beta$ -TCP・コラーゲン複合材群 (以下 複合材群)、②コラーゲン製補填材 (以下 コラーゲン群)、③  $\beta$ -TCP (以下  $\beta$ -TCP 群)、④補填材料なし (以下 対照群) の 4 群を設定し、それぞれの処置を施した (図 2e, f)。 $\beta$ -TCP 顆粒については予め、滅菌生理食塩水に浸水させ、使用した。充填時は不要な加圧充填をせず、歯槽骨頂同等の高さ及び頬側面と移行的になるように行った。充填後、歯肉弁を復位し 4-0 絹糸 (ネスコスーチャー®絹製縫合糸 GT04SB, アルフレッサファーマ株式会社, 大阪, 日本) にて単純縫合を行い、手術を終了した (図 2g)。術後 1 週にて抜糸を行い、実験終了時まで定期的な洗浄消毒を実施した。第一後臼歯 ( $M_1$ ) から第二前臼歯 ( $P_2$ ) の印象採得 (アルジネート印象材アルジプリント®, デンツプライシロナ株式会社, 東京, 日本) を術直後・術後 4 週・術後 8 週に実施し、石膏模型 (ニューフジロック超硬石膏®, GC 株式会社, 東京, 日本) を作製した。各実験観察期間終了後に、ペントバルビタールナトリウム (同上) による全身麻酔下にて安楽死させた。組織標本はダイヤモンドディスク (ダイヤモンドディスク®, 株式会社松風, 京都, 日本) を用いて  $P_2$  遠心部と  $M_1$  近心部で下顎骨を切断し、 $P_2$  及び  $M_1$  を含めて摘出した。摘出された組織塊は 4%パラホルムアルデヒド・リン酸緩衝液 (CAS RN®, 富士フィルム和光純薬

工業株式会社, 大阪, 日本) を用いて固定後, 0.5M EDTA・リン酸緩衝液 (pH =8.0) にて脱灰操作を行い, パラフィン包埋した。その後, 厚さ約 13  $\mu$ m の頬舌断連続切片を作製し, Hematoxylin-Eosin 染色を施し, 組織標本の観察 (NanoZoomer-XR バーチャルスライドスキャナ, 浜松ホトニクス株式会社, 静岡, 日本) ならびに分析を行った。なお, 本研究は神奈川歯科大学動物倫理審査委員会 (第 15-051 号) の承認を得て行った。

#### 4. 評価項目と評価方法

評価方法は口腔内所見の観察, 組織標本の観察ならびに分析, 石膏模型による分析を行った。

##### 1) 組織標本の分析

全組織標本を同倍率に設定し, Adobe Acrobat<sup>®</sup>及び Adobe Photoshop<sup>®</sup> (アドビ システムズ 株式会社, 東京, 日本) を使用して水平的骨幅と新生骨面積及び残存 TCP 顆粒面積の計測を行った。

##### (1) 水平的骨幅の計測

水平的骨幅の計測部位は歯槽頂から根尖方向 1 mm, 2 mm, 3 mm, 4 mm, 5 mm, 6 mm, 7 mm の位置とした。それぞれにおける水平的骨幅を計測した (図 3)。

##### (2) 新生骨面積ならびに残存顆粒面積の計測

裂開型骨欠損を形成したと推測される位置に破線を設置し、裂開型骨欠損の面積を計測した。その中の新生骨の面積を計測し、その割合を新生骨面積率とした。残存顆粒面積率についても同様に残存する  $\beta$ -TCP 顆粒の面積を計測後、算出した (図 4)。

## 2) 石膏模型の分析

術直後と術後 4 週または術後 8 週の石膏模型を光学式三次元スキャナー (DORA 3D Dental Scanner, デジタルプロセス株式会社, 神奈川, 日本) にて取り込みを行った。その後, 取り込んだデータを  $P_2$  と  $M_1$  を基準としてパソコン上でスーパーインポーズ (DMat3D, デジタルプロセス株式会社, 神奈川, 日本) を行い (図 5), 歯槽堤の頬舌幅径と垂直的变化を計測した (3D 計測表示システム verZ110528-S, デジタルプロセス株式会社, 神奈川, 日本)。歯槽堤の頬舌幅径はパソコン上で頬側および舌側の歯槽堤外形と計測カーソルが合致した部位を計測点とした。術直後と術後 4 週および術直後と術後 8 週についてそれぞれ歯槽堤の頬舌幅径を計測した。計測部位は基準平面を術後 4 週または術後 8 週の歯槽頂とし, 同部より根尖方向 1 mm, 2 mm, 3 mm, 4 mm, 5 mm, 6 mm, 7 mm の位置とした (図 6a)。次に, 歯槽堤の垂直的变化の計測は, 計測カーソルと歯槽頂外形が合致した

部位を計測点とした。術直後の歯槽頂に対する術後 4 週，8 週の垂直的变化を計測し（同上），評価分析を行った（図 6b）。

### 3) 統計分析

データの分布における正規性を Shapiro-Wilk 検定にて判定した。正規分布を確認後，組織標本を用いた水平的骨幅及び新生骨面積の分析は一元配置分散分析後 Tukey 検定 ( $p<0.05$ ) (IBM SPSS Ver25, IBM, USA)，残存顆粒面積は t 検定 ( $p<0.05$ ) (同上) を行った。石膏模型を用いた頬舌的幅径及び垂直的变化の分析は一元配置分散分析後 Tukey 検定 ( $p<0.05$ ) (同上) にて行った。

## 結果

### 1. 口腔内診査結果

術後 1 週に外科手術の侵襲によって軽度の歯肉の発赤及び腫脹が認められたが（図 7a, b），術後 2 週では消失していた（図 7c, d）。4 週例，8 週例ともに実験期間を通して補填材料の流失，創部の哆開，明らかな感染などの異常所見は認められず，肉眼的に良好な治癒経過が認められた。

### 2. 組織所見

#### 1) 複合材群

4 週例では、頬側骨欠損部から骨欠損内全体に多くの小柱状の新生骨の形成が観察された（図 8a）。充填された複合材内部には新生骨の形成が多く認められ、さらに複合材外側にも頬側骨欠損部の根尖側の母床骨から連続した新生骨ならびに骨膜様組織の伸展が観察された（図 9a）。充填された複合材内部に残存した  $\beta$ -TCP 顆粒周囲には骨伝導による新生骨が直接接して観察された。頬側側に形成された新生骨外側の結合組織内にはわずかに  $\beta$ -TCP 顆粒の残存が認められた。8 週例では頬側外側の新生骨の成熟はさらに進行していた。残存した  $\beta$ -TCP 顆粒が形成された歯槽堤内部において観察されたが、結合組織内ではほとんど認められなかった（図 10a, 11a）。

## 2) コラーゲン群

$\beta$ -TCP 群及び複合材群と比較して水平的骨幅の狭小化が認められたものの、対照群のような著しい陥凹は観察されなかった（図 8b, 図 9b）。8 週例では、再生された歯槽骨の外形は連続的であり、母床骨からの新生骨の形成が連続的に認められた。充填されたコラーゲン線維の残存はほとんど観察されなかった（図 10b, 図 11b）。

## 3) $\beta$ -TCP 群

4 週例では骨欠損内部から頬側にかけて充填された  $\beta$ -TCP 顆粒が観察された（図 8c）。 $\beta$ -TCP 顆粒間には母床骨から伸展した新生骨が多数認められ（図

9c) , 結合組織内に残留した顆粒周囲では結合組織線維による被包化と吸収像が特徴的であった。8 週例では  $\beta$ -TCP 顆粒の吸収置換は進行し、わずかに結合組織内に残留して認められた (図 10c) 。再生した歯槽骨外形は不整に観察された。骨欠損基底部より歯槽頂部頰側外側で  $\beta$ -TCP 顆粒の消失が多く認められた (図 11c) 。

#### 4) 対照群

対照群では 4 週例では頰側既存骨に対し、歯肉結合組織の侵入に伴う大きな歯槽堤の陥凹が観察された (図 8d) 。頰側骨欠損から骨欠損内部にかけて新生骨の形成が認められた (図 9d) 。8 週例でも 4 週例同様に歯肉結合組織の侵入に伴う大きな歯槽堤の陥凹が観察された (図 10d) 。また、形成された新生骨の成熟が認められた (図 11d) 。

### 3. 組織標本の分析

#### 1) 水平的骨幅の計測

骨欠損中央部の 3, 4, 5 mm の位置では、複合材群ならびに  $\beta$ -TCP 群はコーゲン群、対照群に比較して水平的骨幅が大きい傾向を示した。特に 8 週例の 4 mm の位置における水平的骨幅は、複合材群で  $4.99 \pm 0.75$  mm, 対照群で  $3.51 \pm 0.87$  mm であった。複合材群は対照群と比較し、骨欠損中央部において水平的骨幅を維持していたことが有意差をもって認められた (表 1) 。

## 2) 新生骨面積と残存顆粒面積及び各々の面積率

4 週例の新生骨面積は複合材群  $4.79 \pm 2.12 \text{ mm}^2$ , コラーゲン群  $2.69 \pm 0.75 \text{ mm}^2$ ,  $\beta$ -TCP 群  $3.25 \pm 1.05 \text{ mm}^2$ , 対照群  $2.85 \pm 1.14 \text{ mm}^2$  であり, 新生骨面積率はそれぞれ 21.50%, 17.26%, 18.22%, 17.47% であった。複合材群は対照群と比較し, 新生骨形成が有意差をもって認められた。8 週例の新生骨面積は複合材群  $5.64 \pm 1.41 \text{ mm}^2$ , コラーゲン群  $4.02 \pm 1.26 \text{ mm}^2$ ,  $\beta$ -TCP 群  $5.04 \pm 1.44 \text{ mm}^2$ , 対照群  $3.21 \pm 0.69 \text{ mm}^2$  であり, 新生骨面積率はそれぞれ 28.63%, 23.56%, 26.56%, 19.69% であった (表 2)。また, 4 週例の残存顆粒面積は複合材群  $0.98 \pm 0.81 \text{ mm}^2$ ,  $\beta$ -TCP 群  $0.94 \pm 0.61 \text{ mm}^2$  であり, 残存顆粒面積率はそれぞれ 4.57%, 4.93% であった。8 週例の残存顆粒面積は複合材群  $0.24 \pm 0.50 \text{ mm}^2$ ,  $\beta$ -TCP 群  $0.47 \pm 1.01 \text{ mm}^2$  であり, 残存顆粒面積率はそれぞれ 1.15%, 2.88% であった (表 3)。

## 4. 石膏模型結果

### 1) 頬舌的幅径について

4 週例の計測位置 2 mm において複合材群  $5.77 \pm 0.67 \text{ mm}$ , 対照群  $4.57 \pm 0.77 \text{ mm}$  であった。8 週例の計測位置 3 mm, 4 mm, 6 mm において複合材群  $5.55 \pm 0.55 \text{ mm}$ ,  $7.09 \pm 0.92 \text{ mm}$ ,  $8.66 \pm 0.70 \text{ mm}$  であり, 対照群では  $4.04 \pm 0.31 \text{ mm}$ ,  $4.82 \pm 0.61 \text{ mm}$ ,  $6.95 \pm 0.75 \text{ mm}$  であった。4 週および 8 週例の計

測位置 2 mm, 3 mm, 4 mm, 6 mm において複合材群は対照群と比較し, 骨欠損骨頂部から骨欠損底部にかけて頬舌的幅径を維持していたことが有意差をもって認められた。一方,  $\beta$ -TCP 群は 8 週例の計測位置 2 mm, 3 mm において  $4.63 \pm 0.44$  mm,  $5.84 \pm 0.78$  mm, 対照群  $3.57 \pm 0.50$  mm,  $4.04 \pm 0.31$  mm であった。8 週例の計測位置 2 mm, 3 mm において  $\beta$ -TCP 群は対照群と比較し, 骨欠損骨頂部において頬舌的幅径を維持していたことが有意差をもって認められた (表 4)。

## 2) 歯槽頂の垂直的变化

術直後と比較した 4 週例の複合材群, コラーゲン群,  $\beta$ -TCP 群, 対照群の歯槽頂の垂直的变化はそれぞれ  $-0.39 \pm 0.26$  mm,  $-0.55 \pm 0.09$  mm,  $-0.05 \pm 0.57$  mm,  $-0.62 \pm 0.42$  mm であった。術直後と比較した 8 週例の複合材群, コラーゲン群,  $\beta$ -TCP 群, 対照群の歯槽頂の垂直的变化はそれぞれ  $-2.00 \pm 1.29$  mm,  $-2.17 \pm 0.39$  mm,  $-1.95 \pm 1.15$  mm,  $-1.78 \pm 0.83$  mm であり, 各群ともに 4 週例から 8 週例にかけ経時的な垂直的減少が認められた (表 5)。

## 考察

### 1. 術後の形態変化について

抜歯後、歯槽堤は骨欠損の有無にかかわらず吸収されることが報告されてきた。本研究では臨床における頬側骨欠損を想定したモデルを使用したことから、対照群において垂直方向に約 38%から約 43%、水平方向に約 8%から約 54%の吸収が確認された。一方、歯槽堤の抜歯後の形態変化は術後 3 カ月において垂直方向に約 15%、水平方向に約 32%縮小することが報告されている<sup>29,30,31,32</sup>。このことから、本モデルは従来の報告より歯槽堤の吸収消失が大きく認められ、頬側骨欠損の存在が抜歯後に生じる歯槽堤の幅や高さの著しい吸収に伴う形態変化の要因であることが確認された。

一方、水平的骨幅や頬舌的幅径の分析結果では対照群と比較して複合材群において有意に歯槽堤幅の減少が抑制されていることが確認され、歯槽堤吸収抑制効果が認められた。本研究で応用した光学三次元スキャナーによる抜歯後の歯槽堤変化の評価については精度の優れた手法であると考えられる。光学三次元スキャナーは優れた再現性と精度があり<sup>33</sup>、軟組織や硬組織の歯槽堤増大術後の歯槽堤外形変化の評価に適していると考えられている<sup>34</sup>。しかしながら、遊離移植術とブタコラーゲンを比較したプラスチックサージェリーの研究では石膏模型分析を行ったが有意な結果は得られなかったとしている<sup>35</sup>。このことは軟組織に限局した歯槽堤の増大の評価には不適切であると考えら

れる。本研究のように裂開型骨欠損を抜歯と同時に作製したモデル系では光学三次元スキャナーで取り込んだ石膏模型の評価は適切であったと考えられる。本研究の複合材群は骨欠損中央部（3 mm, 4 mm）において水平的骨幅を維持されていた。イヌ下顎 P<sub>3</sub>, P<sub>4</sub> を抜歯後に抜歯窩へウシアテロコラーゲンとブタコラーゲンを充填し, 組織標本による水平的骨幅を骨頂部より 1 mm, 3 mm, 5 mm の位置で計測した研究報告では, 1 mm と 3 mm の位置での水平的骨幅が維持されたとしている<sup>36)</sup>。

この研究は, 抜歯時に骨欠損の作製は実施せず, 歯肉剥離を行わない実験モデルであることから歯槽頂部での吸収陥凹が少なかったものと考えられる。さらに, 歯肉剥離を伴う抜歯は術後 4 週から 8 週における骨喪失量は歯肉剥離を伴わない抜歯と比較し大きいことが報告されている<sup>37)</sup>。

## 2. 骨再生と残存顆粒について

本研究における 4 週例の新生骨面積率は複合材群, コラーゲン群,  $\beta$ -TCP 群, 対照群においてそれぞれ 21.50%, 17.26%, 18.22%, 17.47%であった。8 週例の新生骨面積率は複合材群, コラーゲン群,  $\beta$ -TCP 群, 対照群においてそれぞれ 28.63%, 23.56%, 26.56%, 19.69%であった。更に, 複合材群並びに  $\beta$ -TCP 群の残存顆粒面積率はそれぞれ 4 週例にて 4.57%, 4.93%, 8 週例にて 1.15%, 2.88%であった。Takahashi らはイヌ上顎 P<sub>3</sub>, P<sub>4</sub> を抜歯後,

頰側裂開型骨欠損モデルを作製し、 $\beta$ -TCP、コラーゲン、 $\beta$ -TCP・コラーゲン複合材を骨欠損に充填した<sup>23)</sup>。この報告と比較し、本研究の4週及び8週の新生骨面積は4週例の複合材群以外は新生骨量が少なかった。これまで $\beta$ -TCPは骨再生において骨置換性の生体材料として報告されている<sup>38)</sup>。 $\beta$ -TCPによる骨再生の研究では新生骨面積率は20%と報告があるが<sup>39)</sup>、骨膜存在下での研究であったため骨膜の影響が大きく、骨膜除去したモデルと比較して骨再生率が高い傾向にあるものと考えられる。骨膜の除去をした本研究では、歯肉結合組織からの線維芽細胞の増殖が骨欠損部で観察され、骨膜からの骨芽細胞の出現は主に母床骨側のみ観察されたことから新生骨再生率に差異が生じたものと考えられる。

骨膜は骨折などの外科的侵襲や刺激が加わると、骨膜に存在する細胞から骨芽細胞が増殖することが報告されている<sup>40)</sup>。また、培養骨膜シートを用いた研究では骨再生が促進されているという報告<sup>27)</sup>や顎骨形態回復に重要な役割を果たすとの報告がある<sup>26)</sup>。以上のことから抜歯窩における骨膜の存在は、抜歯後の骨再生や歯槽堤形態を左右する重要な因子であると考えられる。本研究においても、複合材群では周囲既存骨から骨膜様組織の伸展が観察された。また、複合材群では複合材外側からの骨再生が著明であった。一方、 $\beta$ -TCPの残存顆粒面積率は16%<sup>41)</sup>や20%と報告があり、 $\beta$ -TCP顆粒はヒトにおい

て6ヶ月で完全には吸収されなかったとしている<sup>39)</sup>。本研究は残存 $\beta$ -TCP顆粒は1.15%から4.93%の残存顆粒面積率であり、完全には吸収されず同様の傾向が認められたが、残存顆粒面積率が少なかった点は骨膜の除去を行い、補填材料と軟組織が直接接触することで軟組織側からの貪食細胞の出現が起因しているものと考えられる。また、皮下組織に $\beta$ -TCPを埋入した研究では軟組織側からのマクロファージの出現が確認され<sup>42)</sup>、骨膜除去モデルでも同様の影響が生じたものと考えられる。 $\beta$ -TCPの生体内での吸収様式に関しては、加水分解ならびに貪食細胞が活性化し、破骨細胞によって吸収されることや<sup>43)</sup>、 $\beta$ -TCP表面には骨芽細胞並びに破骨細胞の存在が確認されている<sup>44)</sup>。

### 3. 複合材について

アテロコラーゲンの生体内での吸収様式は線維芽細胞やマクロファージから産生されるコラゲナーゼによって分解され、低分子ペプチドアミノ酸となり細胞に貪食され排出されることが報告されている<sup>45)</sup>。アテロコラーゲンを結合組織へ填入すると線維芽細胞増殖のスキヤホールドとして<sup>46,47)</sup>、一方、骨組織内に填入されると骨芽細胞のスキヤホールドとして新生骨に関与すると報告がある<sup>45)</sup>。一方では、ウシの焼成骨とコラーゲン (Bio-Oss® Collagen : 以下BOC)を使用した報告もあり、ソケットプリザベーションに有効である<sup>49,50)</sup>とされている。BOCをイヌ抜歯窩に填入した3カ月後の残存顆粒面積率は

12.2%であった<sup>48)</sup>。BOCは早期にコラーゲン部分の吸収分解が起こり、ウシ焼成骨外側に破骨細胞が出現する。その後、Bio-Oss表面に骨形成が起こるとされる<sup>50)</sup>。β-TCP・コラーゲン複合材とBOCの骨形成を比較した研究では、新生骨量がβ-TCP・コラーゲン複合材においてBOCより多く認められた。さらに、残存顆粒量に関してBOCは、β-TCP・コラーゲン複合材と比較し多く残存していたことが報告されている<sup>24)</sup>。これらのことより、形態賦形性や補填材の維持安定効果ではヒドロキシアパタイト (HA) が優れている可能性はあるが、HAはTCPと比較し骨伝導が劣るとの報告があり<sup>51)</sup>、新生骨形成に関してはβ-TCPが優れていると考えられる。以上のことより、本研究に使用した複合材は形態賦形性や維持安定効果による良好なスキャホールドとしての機能と、母床骨からの補填材内側への骨伝導に加え骨膜様組織の伸展に伴う補填材の外側への骨伝導を兼ね備えている材料であると考えられる。

#### 4. 本研究モデルについて

従来、頬側骨壁が維持されたままの抜歯窩における補填材料の研究がなされてきたが、最近では頬側骨壁欠損モデルが多く応用されてきている。しかし、これまで報告されている頬側骨壁欠損モデルは全部層弁での検討が多くなされている。その背景としては、全部層弁と比較してイヌにおける部分層弁の形成が困難であることから実験モデルとして採用されてこなかったことが考え

られる。歯槽堤の解剖学的形態を見た場合、唇側または頬側は舌側または口蓋側と比較し、歯槽骨の厚さが薄いことから歯根破折や根尖性歯周炎によって頬側骨壁が吸収されることが多く<sup>4)</sup>、それに伴い骨膜も喪失する。頬側骨壁欠損がない場合は骨膜の有無に関わらず骨再生が認められたとの報告があるが<sup>52)</sup>、歯槽堤吸収抑制に及ぼす影響に関しては検討されていない。本研究では部分層弁を形成後、骨膜を除去し、より臨床に即した実験モデルを選択することによって、補填材料間での治癒反応の相違や歯槽堤吸収抑制効果を検討した。

## 結論

組織分析により、新生骨面積率は対照群において 17%、複合材群において 21%であった。対照群と比較し、複合材群において骨再生が多く認められた。石膏模型分析より、複合材群と  $\beta$ -TCP 群は対照群と比較し、歯槽堤の頬舌的幅径の維持が認められた。

以上のことより、本研究に使用した複合材は、骨膜除去モデルにおいて骨再生と歯槽堤吸収抑制効果に対し有効な材料であることが示唆された。

## 利益相反

研究に関連して、申告すべき利益相反はない。

## 謝辞

本論文を作成するにあたり，終始御懇篤なる御指導及び御高閲を承りました本学高度先進口腔医学講座 児玉利朗教授に心より深謝の意を表します。

#### 参考文献

1. Pietrokovski J, Massler M. Alveolar ridge resorption following tooth extraction. *Journal of Prosthetic Dentistry*. 17(1): 21–27, 1967.
2. Araújo MG, Lindhe J. Dimensional ridge alterations following tooth extraction. An experimental study in the dog. *Journal of Clinical Periodontology*. 32(2): 212–218, 2005.
3. Pietrokovski J, Starinsky R, Arensburg B, et al. Morphologic characteristics of bony edentulous jaws. *Journal of Prosthodontics*. 16(2): 141–147, 2007.
4. 上條雍彦:口腔解剖学-1 骨学 (2版) :162-182,アナトーム社,東京都, 1985.
5. Schropp L, Wenzel A, Kostopoulos L, et al. Bone healing and soft tissue contour changes following singletooth extraction: a clinical and radiographic 12-month prospective study. *The International Journal of Periodontics Restorative Dentistry*. 23(4): 313–323, 2003
6. Nevins M, Camelo M, De Paoli S, et al. A study of the fate of the buccal wall of extraction sockets of teeth with prominent roots. *The International Journal of Periodontics Restorative Dentistry*. 26(1): 18–29, 2006.

7. Nawwaf Al-Hamoudi, Nabil F Bissada, Mansour H, et al. Ridge Preservation Surgery after Single and Multiple Adjacent Tooth Extractions: A Microcomputed Tomography Study in Dogs. *The International Journal of Oral and Maxillofacial Implants*. 30(2): 315–320, 2015.
8. Buser D, Bragger U, Lang NP, et al. Regeneration and enlargement of jaw bone using guided tissue regeneration. *Clinical Oral Implants Research*. 1(1): 22-32, 1990.
9. Darby I, Chen S, Poi R De. Ridge preservation: what is it and when should it be considered. *Australian Dental Journal*. 53(1): 11-21, 2008.
10. Ashman A, Bruins P. Prevention of alveolar bone loss post extraction with HTR grafting material. *Oral Surgery Oral Medicine Oral Pathology Oral Radiology*. 60(2): 146–153, 1985.
11. Ten Heggeler JM, Slot DE, Van der Weijden GA. Effect of socket preservation therapies following tooth extraction in non-molar regions in humans: a systematic review. *Clinical Oral Implants Research*. 22(8): 779-788, 2011.
12. Horvath A, Mardas N, Mezzomo LA, et al. Alveolar ridge preservation. A systematic review. *Clinical Oral Investigations*. 17(2): 341-363, 2013.

13. Vignoletti F, Matesanz P, Rodrigo D, et al. Surgical protocols for ridge preservation after tooth extraction. A systemic review. *Clinical Oral Implants Research*. 23(1) :22–38, 2012.
14. Kolk A, Handschel J, Drescher W, et al. Current trends and future perspectives of bone substitute materials - From space holders to innovative biomaterials. *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery*. 40(8) :706-718, 2012.
15. Sclar AG. Preserving alveolar ridge anatomy following tooth removal in conjunction with immediate implant placement. The Bio-Col technique. *Atlas of The Oral and Maxillofacial Surgery Clinics of North America*. 7(2): 39-59, 1999.
16. 仁木寛, 内田斉, 久保裕司. アテロコラーゲンスポンジ挿入抜歯窩におけるコンピューター断層撮影による骨治癒の臨床検討. *歯科医学*. 64(4): 369-374, 2001.
17. 児玉利朗:インプラントの臨床が変わる ティッシュマネージメントー新MGS 法によるテルプラグ・テルダーミスの応用ー. 医学情報社, 東京都, 1-88, 2008.

18. Li J, Lin Z, Zheng Q, et al .Repair of rabbit radial bone defects using true bone ceramics combined with BMP-2-related peptide and type I collagen. *Materials Science and Engineering:C.30(8)* :1272–1279, 2010.
19. 木次大介, 児玉利朗, 杉山貴志ほか.アテロコラーゲンスポンジの抜歯窩治癒過程に及ぼす効果について.日本口腔インプラント学会誌. *10(4)* : 444-453, 1997.
20. 石井達郎, 西村均, 小宮正道ほか. 砲弾型アテロコラーゲンスポンジ (テルプラグ) 抜歯創用保護材の臨床評価. *97(3)*, 医歯薬出版株式会社, 東京都, 665-677, 2001.
21. 水木信之, 藤田浄秀, 川辺良一ほか. アテロコラーゲン製抜歯創用保護材 (TRE-41) の臨床評価. 歯科臨床家のための総合誌 ザ クイんテッセンス 別刷 *15(6)*, 220-238, 1996.
22. Matsuno T, Nakamura T, Kuremoto K, et al. Development of beta-tricalcium phosphate/collagen sponge composite for bone regeneration. *Dental Materials Journal*. *25(1)*: 138-144, 2006.
23. Takahashi Y, Marukawa E, Omura K. Application of a New Material ( $\beta$ -TCP/Collagen Composites) in Extraction Socket Preservation: An

- Experimental Study in Dogs. The International Journal of Oral and Maxillofacial Implants. 28(2): 444–452, 2013.
24. Kato E, Lemler J, Sakurai K, et al. Biodegradation property of beta-tricalcium phosphate collagen composite in accordance with bone formation :a comparative study with Bio-Oss® Collagen in a rat critical-size defect model. Clinical Implant Dentistry and Related Research. 16(2): 202-211, 2014.
25. Baheiraei N, Nourani MR, Mortazavi J, et al. Development of a bioactive porous collagen/b-tricalcium phosphate bone graft assisting rapid vascularization for bone tissue engineering applications. Journal of Biomedical Materials Research PartA. 106(1): 73-85, 2018.
26. 戸田博文, 村田勝, 佐々木智也ほか. ウサギ下顎骨の骨膜除去骨欠損部の骨再生に対するスポンジ状コラーゲン性マテリアルの効果. 日本口腔インプラント学会誌. 17(3): 337-344, 2004.
27. 川瀬知之, 奥田一博, 吉江弘昌. 歯周病の再生治療材料:ヒト自家骨膜シートの特性. 社団法人 日本顕微鏡学会. 47(4): 216-221, 2012.
28. Andrew C, Bassett L. Current concepts of bone formation. Journal of Bone and Joint Surgery. 44(A): 1217-1244, 1962.

29. Camargo PM, Lekovic V, Klokkevold M, et al. Influence of bioactive glass on changes in alveolar process dimensions after exodontia. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology and Endodontics*. 90(5): 581-586, 2000.
30. Serino G, Biancu S, Iezzi G, et al. Ridge preservation following tooth extraction using a polylactide and polyglycolide sponge as space filler: a clinical and histological study in humans. *Clinical Oral Implants Research*. 14(5): 651–658, 2003.
31. Iasella JM, Greenwell H, Miller RL, et al. Ridge preservation with freeze-dried bone allograft and a collagen membrane compared to extraction alone for implant site development: a clinical and histologic study in humans. *Journal of Periodontology*. 74(7): 990–999, 2003.
32. Tan WL, Wong TL, Wong MC, et al. A systematic review of post-extraction alveolar hard and soft tissue dimensional changes in humans. *Clinical Oral Implants Research*. 23(5): 1–21, 2012.
33. Windisch SI, Jung RE, Sailer I, et al. A new optical method to evaluate three-dimensional volume changes of alveolar contours: a methodological in vitro study. *Clinical Oral Implants Research*. 18(5): 545-551, 2007.

34. Ueno D, Kobayashi M, Tanaka K, et al. Measurement accuracy of alveolar soft tissue contour using a laboratory laser scanner. *Odontology*. 106(2): 202–207, 2018.
35. Thalmeier T, Fickl S, Schneider D, et al. Dimensional alterations of extraction sites after different alveolar ridge preservation techniques – a volumetric study. *Journal of Clinical Periodontology*. 40(7): 721-727, 2013.
36. Kim DM, Lim HC, Hong JY, et al. Validity of Collagen Plugs for Ridge Preservation in a Canine Model. *Implant Dentistry*. 26(6): 892-898, 2017.
37. Fickl S, Zühr O, Wachtel H, et al. Tissue alterations after tooth extraction with and without surgical trauma: a volumetric study in the beagle dog. *Journal of Clinical Periodontology*. 35(4): 356–363, 2008.
38. Araujo MG, Liljenberg B, Lindhe J.  $\beta$ -tricalcium phosphate in the early phase of socket healing: an experimental study in the dog. *Clinical Oral Implants Research*. 21(4): 445-454, 2010.
39. Muñoz-Corcuera M, Bascones-martínez A, Ripolles-de Ramon J. Post-extraction application of beta-tricalcium phosphate in alveolar socket. *Journal of Osseointegration*. 7(1): 8-14, 2015.

40. 津山建,北進一,松田光悦ほか. 骨膜の骨形成能に関する研究 2.家兔尺骨骨膜構造の年齢による差異. 日本口腔外科学会雑誌. 38(12): 77-82, 1992.
41. Brkovic MB, Prasad HS, Konandreas G, et al. Simple preservation of a maxillary extraction socket using beta-tricalcium phosphate with type I collagen : Preliminary clinical and histomorphometric observations. Journal of the Canadian Dental Association. 74(6): 523-528, 2008.
42. 安東基善. 多核巨細胞の細胞性格に関する実験的研究-酵素組織化学的観察とその画像解析の応用-歯学報.94(4): 305-329, 1994.
43. Wiltfang J, Merten HA, Schlegel KA, et al. Degradation characteristics of  $\alpha$  and  $\beta$  tri - calcium - phosphate (TCP) in minipigs. Journal of Biomedical Materials Research. 63(2):115-121, 2002.
44. Reinholt FP, Hultenby KJ, Oldberg A, et al. Osteopontin- a possible anchor of osteoclasts to bone. Proceedings of the National Academy of Science.87(12): 4473-4475, 1990.
45. 村田勝. 医療用コラーゲン性マトリックスの現状と近未来. 北海道医療大学歯科雑誌. 27(1): 7-14, 2008.

46. 小西淳, 吉本剛, 三浦暁美ほか. アテロコラーゲン製抜歯創用保護材(TRE-641)の抜歯創に対する創傷治癒効果についての実験的検討. 生体材料. 16(5): 266-275, 1998.
47. 松井理佐子. 人工真皮テルダーミス・抜歯創用保護材テルプラグの開発. 日本再生歯科医学会誌. 6(1): 9-20, 2008.
48. Mauricio G. Araujo, Linder E, Wennstrom J, et al. The influence of Bio-Oss Collagen on healing of an extraction socket: an experimental study in the dog. The International Journal of Periodontics and Restorative Dentistry. 28(2): 123–135, 2008.
49. Araujo MG, Linder H, Lindhe J. Ridge preservation with the use of Bio-Oss<sup>®</sup> collagen A 6 month study in the dog. Clinical Oral Implants Research. 20(5): 1–6, 2009.
50. Araujo MG, Liljenberg B, Lindhe J. Dynamics of Bio-Oss<sup>®</sup> Collagen in corporation in fresh extraction wounds an experimental study in the dog. Clinical Oral Implants Research. 21(1): 55–64, 2010.
51. Onodera J, Kondo E, Omizu N, et al. Beta-tricalcium phosphate shows superior absorption rate and osteoconductivity compared to hydroxyapatite

in open-wedge high tibial osteotomy. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.*  
2(11): 2763–2770, 2014.

52. Kostopoulos L Karring, Uraguchi R. Formation of jawbone tuberosities by  
guided tissue regeneration. An experimental study in the rat. *Clinical Oral  
Implants Research*, 5(4): 245-253, 1994.

### 付図説明

図 1. 使用した材料

図 2. 外科手術写真

図 3. 組織標本を用いた水平的骨幅の計測位置

図 4. 新生骨面積及び残存顆粒面積計測

図 5. 石膏模型を用いたスーパーインポーズの方法

図 6. スーパーインポーズした石膏模型データを用いた頬舌的幅径計測方法と垂  
直的变化の計測方法

図 7. 術後 1 週と術後 2 週の口腔内写真

図 8. 4 週例における組織標本

図 9. 4 週例における組織標本

図 10. 8 週例における組織標本

図 11. 8 週例における組織標本

表 1. 組織標本を用いた水平的骨幅 (mm)

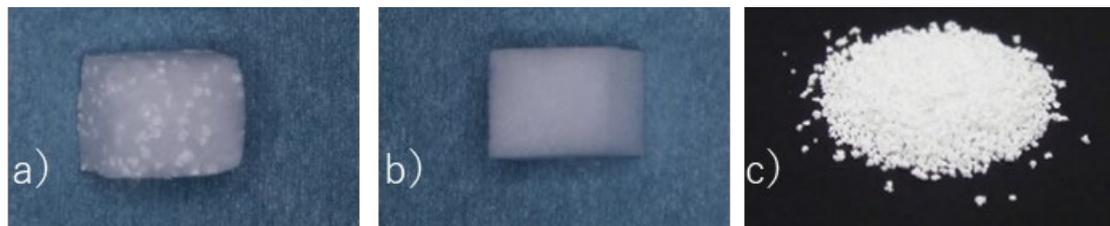
表 2. 観察期間 4 週ならびに 8 週における新生骨面積 (mm<sup>2</sup>, %)

表 3. 観察期間 4 週ならびに 8 週における残存顆粒面積 (mm<sup>2</sup>, %)

表 4. 石膏模型データを用いた頬舌的幅径 (mm)

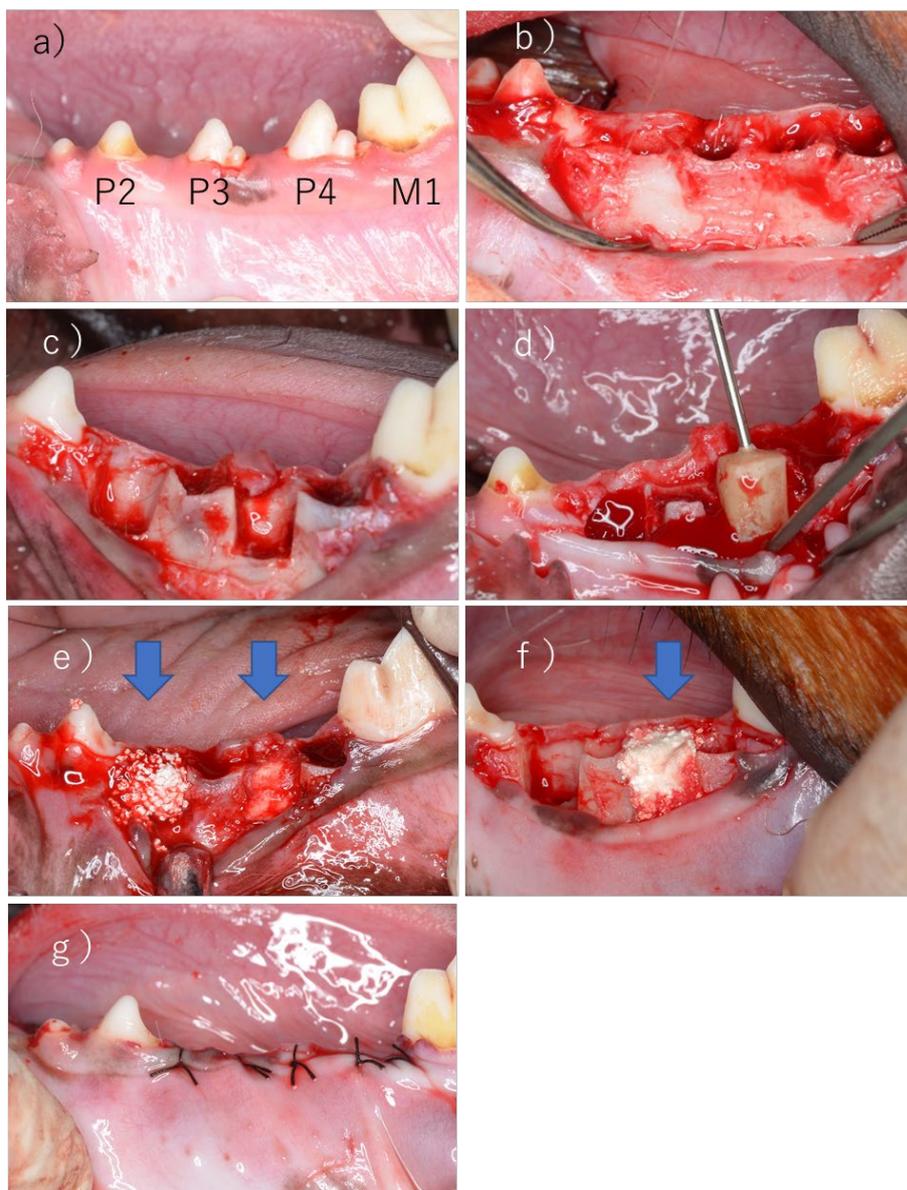
表 5. 石膏模型データを用いた術直後と観察終了時における垂直的变化 (mm)

図 1. 使用した材料



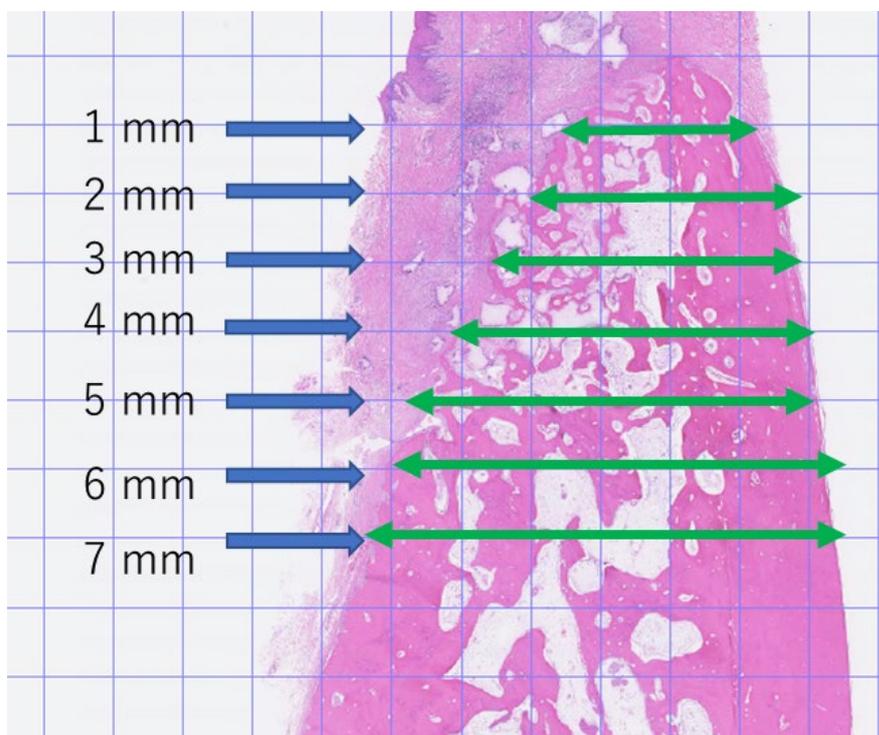
a)  $\beta$ -TCP・コラーゲン複合材 b)コラーゲン製補填材 c)  $\beta$ -TCP

図 2. 外科手術写真



a) 術前写真, 左より第二前臼歯 (P<sub>2</sub>) , 第三前臼歯 (P<sub>3</sub>) , 第四前臼歯 (P<sub>4</sub>) ,  
第一後臼歯 (M<sub>1</sub>) b) 対象歯 (P<sub>3</sub>・P<sub>4</sub>) 抜歯, 部分層弁にて剥離後, 骨膜を除去  
c) 裂開型骨欠損形成後 d) 裂開型骨欠損を規格化 e) 左より  $\beta$ -TCP, コラー  
ゲンを充填後 f) 複合材充填後 g) 縫合後  
矢印は補填材料の填入位置を示す。

図 3. 組織標本を用いた水平的骨幅の計測

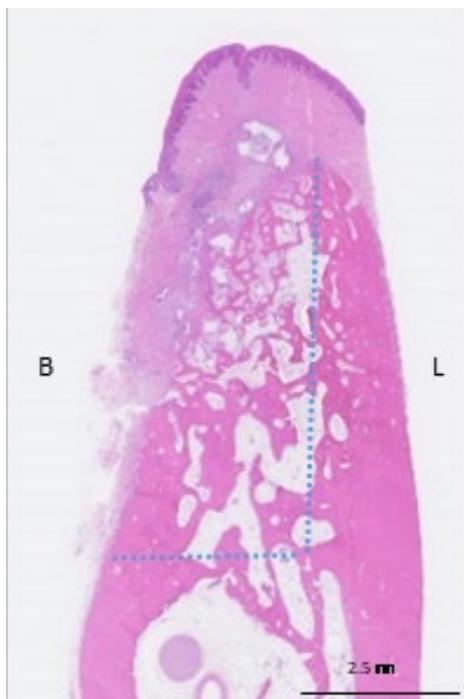


計測位置は根尖方向に 1 mm, 2 mm, 3 mm, 4 mm, 5 mm, 6 mm, 7 mm の位置とする。

緑矢印：各計測位置における水平的骨幅を示す。

グリッド：1 mm×1 mm

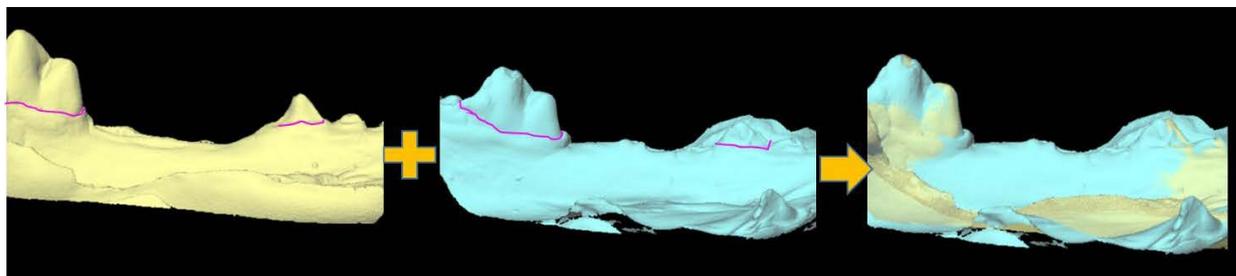
図 4. 新生骨面積及び残存顆粒面積計測



B : 頬側 L : 舌側

裂開型骨欠損を形成したと推測される位置に破線を設置し, 破線内の新生骨面積と残存顆粒面積を計測した。

図 5. 石膏模型を用いたスーパーインポーズの方法



黄色：術直後，水色：観察終了時，混合色：スーパーインポーズ時

術直後と観察終了時（4週または8週）の石膏模型を下顎第二前臼歯，下顎第一後臼歯のセメントエナメル境（ピンクライン）を基準としてスーパーインポーズした。

図 6. スーパーインポーズした石膏模型データを用いた頬舌的幅径計測方法と垂直的変化の計測方法

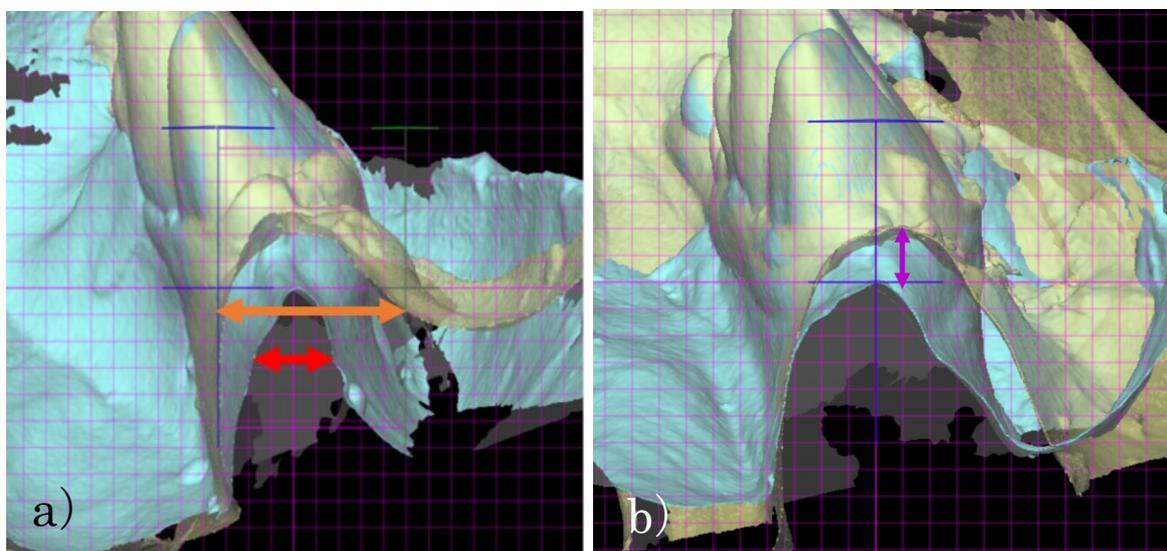


図 5 にてスーパーインポーズしたデータの断面図を作成後、計測

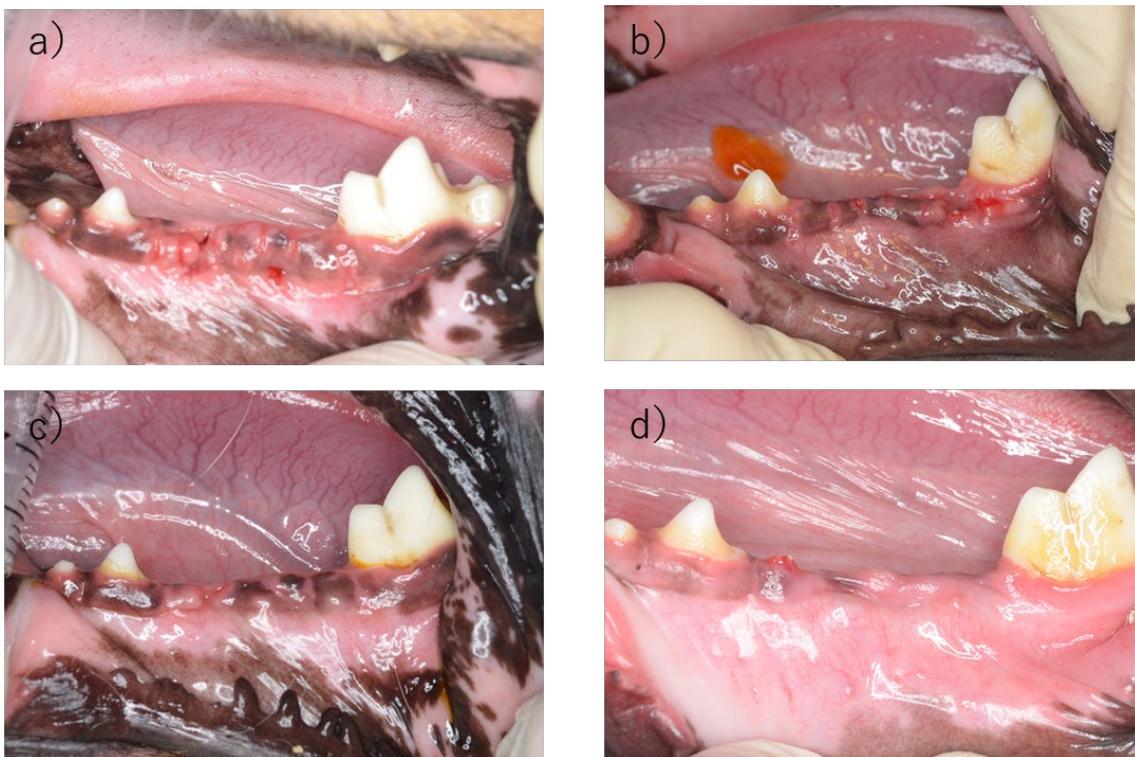
橙色矢印：術直後の頬舌的幅径，赤色矢印：観察終了時の頬舌的幅径，紫色矢

印：術直後に対し観察終了時における垂直的変化量

青，緑カーソル：計測カーソル

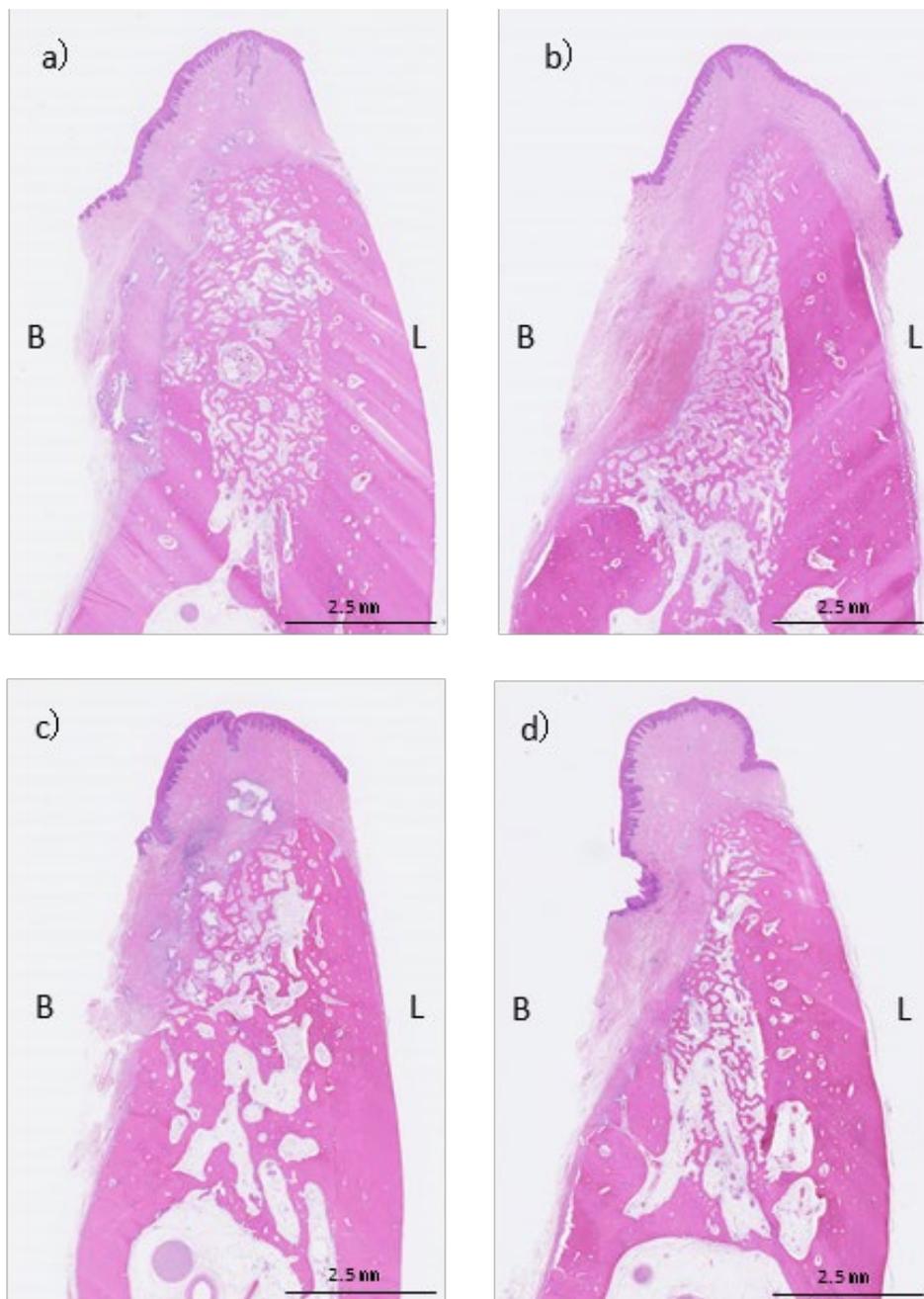
桃色格子：グリッド： 1 mm×1 mm

図 7. 術後 1 週と術後 2 週の口腔内写真



a) 術後 1 週の 4 週例 b) 術後 1 週の 8 週例 c) 術後 2 週の 4 週例 d) 術後 2 週の 8 週例

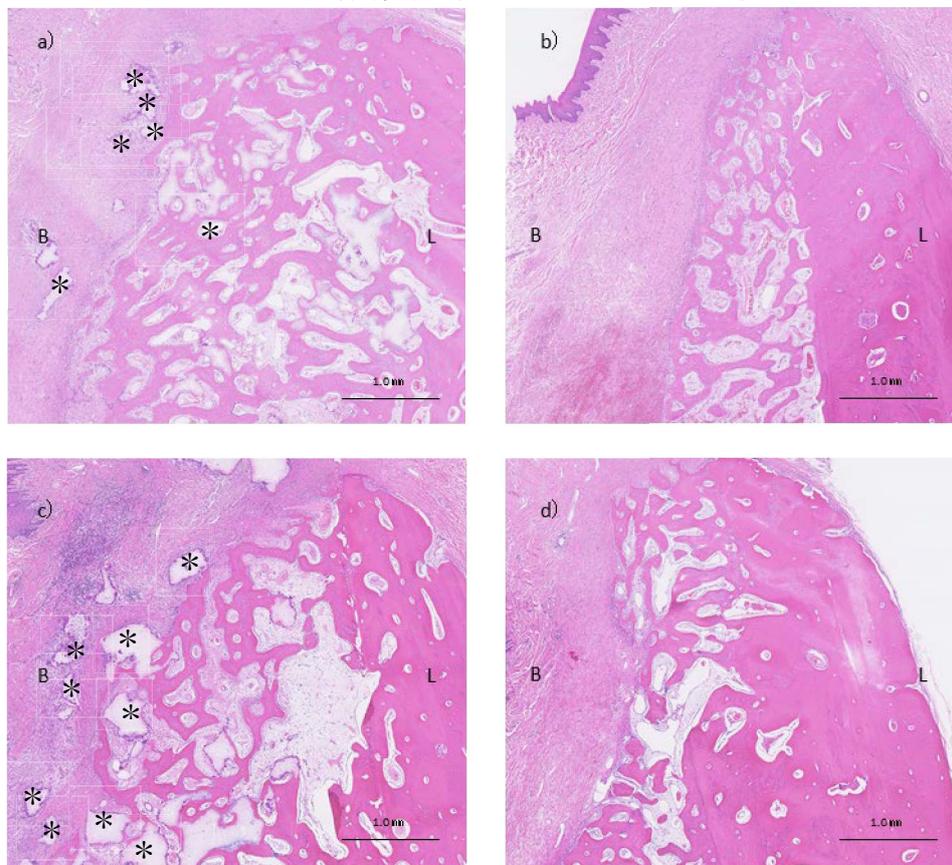
図 8. 4 週例における組織標本（スケールバー2.5 mm）



a)  $\beta$ -TCP・コラーゲン複合材群（ $\beta$ -TCP・コラーゲン複合材） b)コラーゲン  
群 c)  $\beta$ -TCP 群 d) 対照群

B:頬側, L:舌側

図 9. 4 週例における組織標本 (スケールバー1 mm)

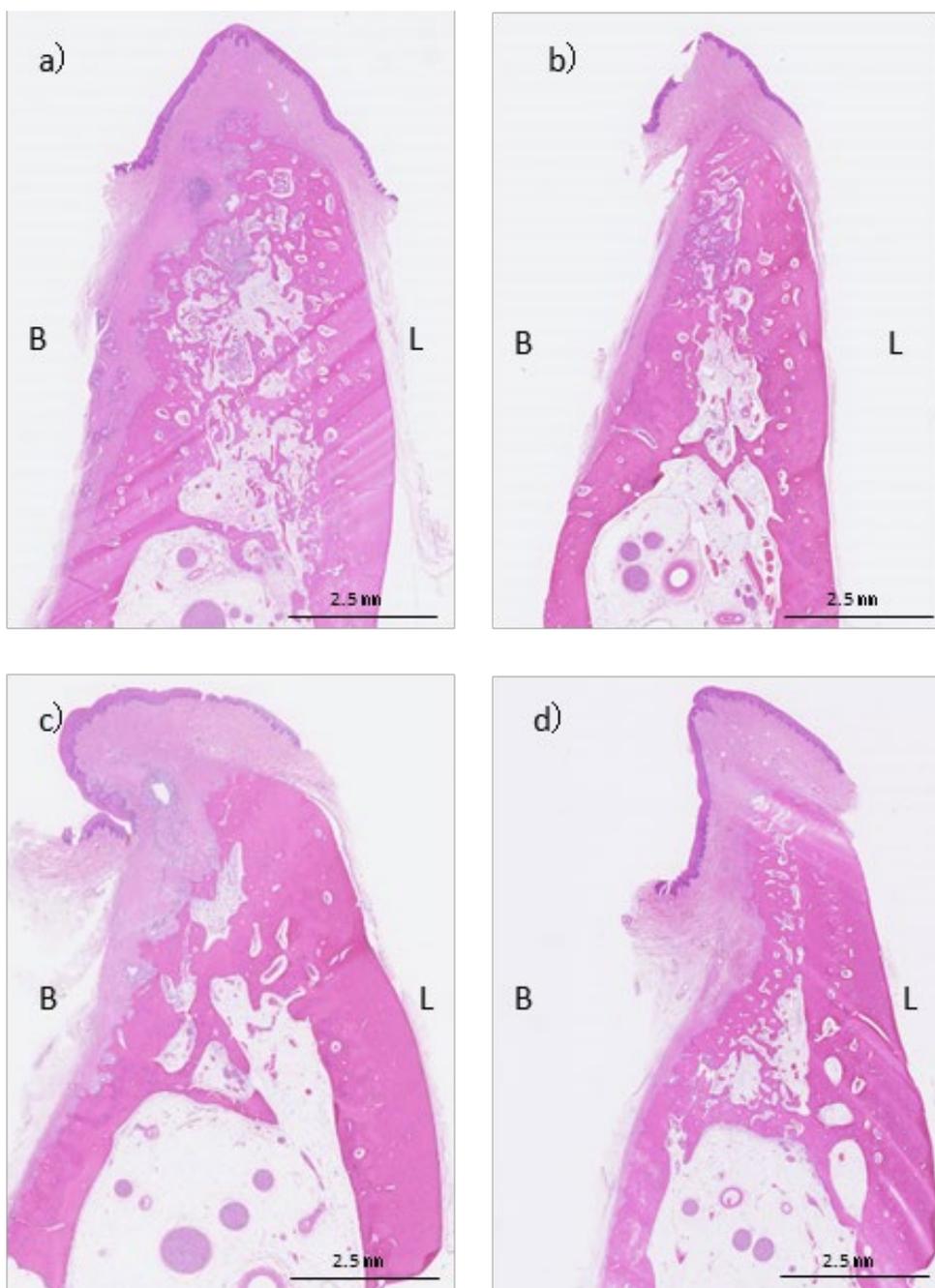


a)  $\beta$ -TCP・コラーゲン複合材群 ( $\beta$ -TCP・コラーゲン複合材) b)コラーゲン群 c)  $\beta$ -TCP 群 d) 対照群

\* : 残留顆粒 B:頬側, L:舌側

コラーゲン群と対照群では、歯槽堤の陥凹が観察された。骨欠損内では小柱状の歯槽骨再生が多く認められた。複合材群と $\beta$ -TCP 群では、 $\beta$ -TCP 顆粒周囲には骨伝導により新生骨の形成が認められ、主に $\beta$ -TCP 群は母床骨からの骨伝導による骨再生が観察され、複合材群では母床骨からだけでなく骨欠損外側からの骨伝導による骨再生が観察された。

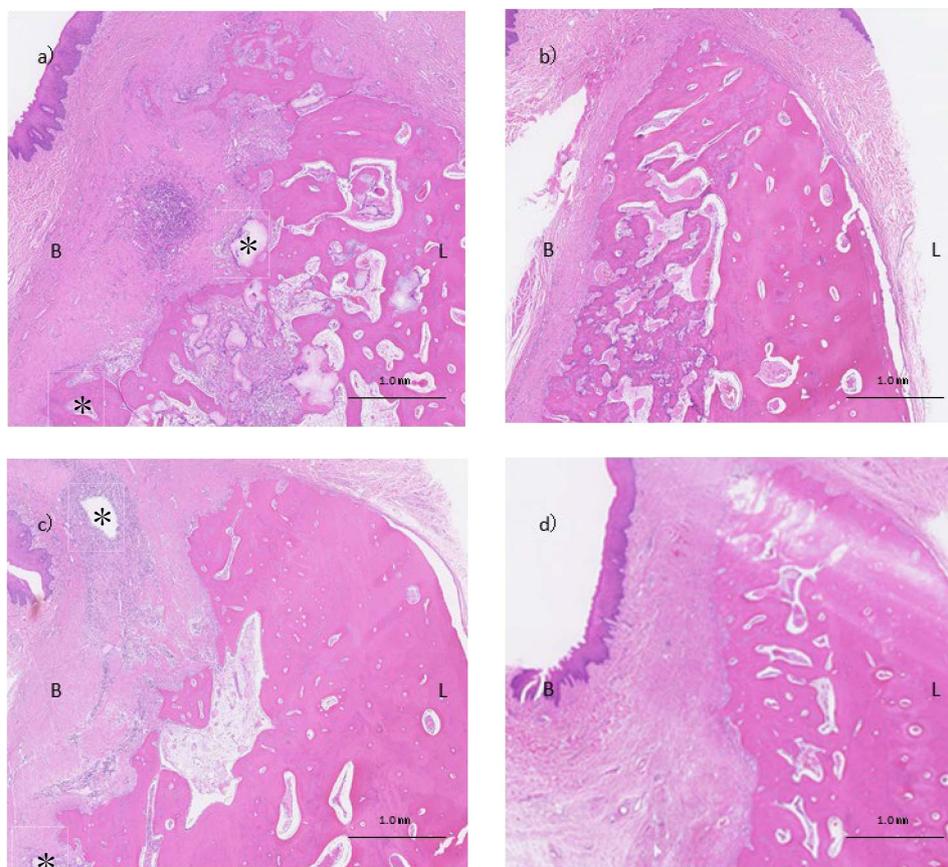
図 10. 8 週例における組織標本 (スケールバー2.5 mm)



a)  $\beta$ -TCP・コラーゲン複合材群 ( $\beta$ -TCP・コラーゲン複合材) b)コラーゲン群 c)  $\beta$ -TCP 群 d) 対照群

B:頬側, L:舌側

図 11. 8 週例における組織標本 (スケールバー1 mm)



a)  $\beta$ -TCP・コラーゲン複合材群 b)コラーゲン群 c)  $\beta$ -TCP 群 d) 対照群

\* : 残留顆粒 B:頬側, L:舌側

各群における再生した歯槽骨は成熟し、部分的に皮質骨と海綿骨の特徴が観察されるようになった。特に $\beta$ -TCP 群では、結合組織内に残留した $\beta$ -TCP 顆粒の被包化が観察された。

表 1. 組織標本を用いた水平的骨幅の骨幅 (mm)

計測部位/群	4週例			8週例		
	複合材群	コーゲン群	$\beta$ -TCP群	複合材群	コーゲン群	$\beta$ -TCP群
1 mm	2.45 ± 0.71	1.84 ± 0.54	2.21 ± 0.89	2.05 ± 0.71	2.07 ± 0.54	2.32 ± 0.89
2 mm	3.22 ± 0.75	2.20 ± 0.23	3.50 ± 1.30	2.77 ± 0.77	2.80 ± 0.56	3.29 ± 1.00
3 mm	4.41 ± 0.71	2.85 ± 0.33	4.03 ± 1.39	4.01 ± 1.01	3.46 ± 0.64	4.11 ± 0.49
4 mm	4.76 ± 0.75	4.06 ± 0.62	4.63 ± 1.39	4.99 ± 0.75 <sup>*</sup>	4.31 ± 0.71	4.80 ± 0.49
5 mm	5.54 ± 0.56	4.88 ± 0.82	5.30 ± 1.56	5.73 ± 0.82	4.94 ± 0.80	5.39 ± 0.55
6 mm	5.89 ± 0.68	5.67 ± 0.47	5.93 ± 1.13	6.42 ± 0.77	5.55 ± 0.93	5.69 ± 0.75
7 mm	6.13 ± 0.53	6.21 ± 0.43	6.39 ± 1.03	6.67 ± 0.97	6.03 ± 0.94	6.26 ± 0.82
平均 ± SD						

行には計測位置を示し, 1 mm から 7 mm まで示す。列には左から順に 4 週

例の複合材群, コーゲン群,  $\beta$ -TCP 群, 対照群を示す。次に, 8 週例の

複合材群, コーゲン群,  $\beta$ -TCP 群, 対照群を示す。データは平均 ± SD (標

準偏差) にて示す。\*は複合材群と対照群間に有意差を認める。

Tukey 検定 (\* $p < 0.05$ )

表 2. 新生骨面積

週/群		複合材群	コラーゲン群	$\beta$ -TCP群	対照群
4週例	(mm <sup>2</sup> )	4.79 ± 2.12 *	2.69 ± 0.75	3.25 ± 1.05	2.85 ± 1.14 *
	(%)	21.50 ± 8.72	17.26 ± 5.81	18.22 ± 5.50	17.47 ± 5.25
8週例	(mm <sup>2</sup> )	5.64 ± 1.41	4.02 ± 1.26	5.04 ± 1.44	3.21 ± 0.69
	(%)	28.63 ± 10.31	23.56 ± 8.57	26.56 ± 7.99	19.69 ± 6.29 †
平均 ± SD					

にて示す。\*は複合材群と対照群間に有意差を認める。

表 3. 残留顆粒面積

週/群		複合材群	$\beta$ -TCP群
4週例	(mm <sup>2</sup> )	0.98 ± 0.81	0.94 ± 0.61
	(%)	4.57 ± 3.69	4.93 ± 3.21
8週例	(mm <sup>2</sup> )	0.24 ± 0.50	0.47 ± 1.01
	(%)	1.15 ± 2.36	2.88 ± 5.48
平均 ± SD			

行には週数を示す。各週においてmm<sup>2</sup>と%を順に示す。列には左から順に複合材群、 $\beta$ -TCP群を示す。データは平均±SD（標準偏差）にて示す。

表 4. 石膏模型データを用いた頬舌的幅径 (mm)

計測部位/群	4週例			8週例			
	複合材群	コーゲン群	β-TCP群	複合材群	コーゲン群	β-TCP群	対照群
1 mm	3.87±0.56	3.33±0.28	3.55±0.46	3.27±0.65	2.65±0.09	3.29±0.66	2.81±0.73
2 mm	5.77±0.67*	4.65±0.45	4.77±0.66	4.47±0.42	3.92±0.62	4.63±0.44**	3.57±0.50**
3 mm	6.36±1.08	5.18±0.72	5.75±0.68	5.55±0.55*	4.74±0.73	5.84±0.78**	4.04±0.31**
4 mm	7.41±1.17	6.30±0.46	6.72±0.94	7.09±0.92*	6.36±1.30	6.38±0.96	4.82±0.61*
5 mm	8.24±1.10	7.03±0.81	7.51±1.23	7.84±0.83	7.30±1.78	7.35±1.05	6.29±0.45
6 mm	8.82±1.26	7.36±0.86	8.19±1.13	8.66±0.70*	7.30±0.90	7.99±0.99	6.95±0.75*
7 mm	10.09±1.43	8.33±1.30	9.05±1.25	9.19±1.25	8.29±1.20	8.20±1.10	7.34±0.67
平均±SD							

Tukey 検定 (\*\*, \*\*p<0.05)

行には計測位置を示し、1 mm から 7 mm まで示す。列には左から順に 4 週例の複合材群、コーゲン群、β-TCP 群、対照群を示す。データは平均±SD (標準偏差) にて示す。\*は複合材群と対照群間に有意差を認める。\*\*はβ-TCP 群と対照群間に有意差を認める。

表 5. 石膏模型データを用いた術直後と観察終了時における垂直的变化 (mm)

週/群	複合材群	コラーゲン群	$\beta$ -TCP群	対照群
4週例	$-0.39 \pm 0.26$	$-0.55 \pm 0.09$	$-0.05 \pm 0.57$	$-0.62 \pm 0.42$
8週例	$-2.00 \pm 1.29$	$-2.17 \pm 0.93$	$-1.95 \pm 1.15$	$-1.78 \pm 0.83$

平均  $\pm$  SD

行には週数を示し，列には左から順に複合材群，コラーゲン群， $\beta$ -TCP 群，対照群を示す。データは平均  $\pm$  SD（標準偏差）にて示す。