

神奈川歯科大学大学院歯学研究科

2020 年度 博 士 論 文

ビーグル犬における β - TCP ブロックの

頬側骨欠損部への適用に関する研究

2021 年 2 月 26 日

小島 康佑

Kousuke Kojima

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

2020 年度 博 士 論 文

ビーグル犬における β -TCP ブロックの

頬側骨欠損部への適用に関する研究

2021 年 2 月 26 日

小島 康佑

Kousuke Kojima

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

緒言

抜歯後の歯槽堤は治癒過程において吸収を伴った形態変化を起こすことが知られている¹⁾²⁾。この現象は抜歯直後から 6 ヶ月の間で生じ、唇側及び頬側の骨は口蓋あるいは舌側方向へ吸収し³⁾、歯槽堤の高さは平均 1.24 mm、幅は 3.8 mm 減少することが報告されている^{4,5)}。

このことから、治癒後に狭小化や陥凹した歯槽堤の形態はその後の治療において様々な弊害を引き起こす可能性がある。とりわけ、インプラント治療においては歯槽堤の幅や高さが治療の成否を左右するだけでなく、適応の制限に伴い、補綴装置の機能性および審美性を低下させる要因となる⁶⁾。特に、インプラント治療において審美性が要求される上顎前歯部においては、既存の唇側骨が解剖学的にも薄いため抜歯後の歯槽堤は著しく狭小化する場合が多い⁷⁾。上顎前歯部にインプラント治療が必要な患者の 40 % は骨造成が必要であったとの報告もある⁸⁾。

したがって、そのような部位に対するインプラント埋入に十分な歯槽骨の幅や高さを得るために骨移植や GBR 法を応用した骨造成法について、現在までに様々な報告がなされている^{9) 10) 11) 12)}。骨移植材の分類としては、自家骨、他家骨、異種骨、代用骨の応用が挙げられ、これらを単独又は複合的に使用している。その中で、自

自家骨を応用した骨移植法の一つに、広範な領域の骨造成を目的とした自家骨によるブロック骨移植が挙げられる¹³⁾。自家骨移植は、その生体親和性において骨造成のゴールドスタンダードとされている^{14) 15)}。また、ブロック骨移植は一塊であるため形態保持や外圧に耐えうる強度が利点であると考えられるが、口腔内では採取量が制限されること、患者の侵襲が大きいこと、技術的に困難であることなどの欠点が存在する。このような背景から、臨床的に代用骨の使用が期待されている。

現在、主に用いられている代用骨はハイドロキシアパタイト（以下：HA）と β -三リン酸カルシウム（以下： β -TCP）が代表的である^{16) 17)}。HAは基本的には非吸収性であり、長期に渡り残存することが報告されている¹⁸⁾。一方、 β -TCPは吸収性材料であり、動物実験において、骨とのリモデリング中に徐々に分解され、成熟した骨に置き換わる事が報告されている^{19) 20)}。現在臨床応用されている β -TCPは様々な気孔率を有しており、高い気孔率の材料では吸収置換は良いものの機械的強度が低下し、低い気孔率の材料では強度はあるが吸収速度が遅くなる¹⁷⁾。抜歯後の高度に吸収した上顎前歯部のような歯槽堤への骨造成では、水平的及び垂直的な骨幅の増加が要求される。そのため、適用する代用骨は顆粒状の移植材ではなく自家骨ブロックのように外圧に耐えうる強度や賦形性を持ち、

かつ β - TCP のような高い吸収置換性を兼ね備えることが望ましい．人工的に合成された材料である最大の利点は，ドナーサイトを必要とせずその使用量において制限がないことである．

しかしながら，上顎前歯部への骨造成として代用骨を応用する場合，主に整形外科領域で使用されている既存の β - TCP ブロックは気孔率 60 % (マクロ気孔 20 % , ミクロ気孔 40 %) ，圧縮強さは約 20 Mpa であり，吸収速度が非常に遅い． また，気孔率 75 % のブロックでは外圧に対する抵抗力に乏しいという欠点がある¹⁶⁾．我々の予備実験においても，既存の β - TCP ブロックは固定時における操作性や強度において課題があった．気孔率 60 % の β - TCP ブロックにおいて圧縮強度は強いものの，吸収置換が遅く臨床応用には不向きであった．一方，気孔率 75 % のブロックにおいては吸収置換や適用時の血液の浸潤は良好であったが，材料自体の強度が弱く生体内で長期間その概形を維持することが困難であることが確認された．さらに，固定時に割れることが多く操作性も悪かった．このような材料の性状から，これまで歯科領域においてブロック状の β - TCP を自家骨によるブロック骨移植の代替材料として検討した報告は少なかったものと考えられる．そこで今回我々は，整形外科領域で用いられている β - TCP ブロックをベースに歯科領域で応用すべく新規 β - TCP ブロックの開発を検討した．その特徴と

しては，マクロ気孔を増やすことで骨伝導環境として骨芽細胞が侵入しやすく， β -TCP ブロックが骨リモデリングのサイクルに取り込まれやすい構造になっている．一方，ミクロ気孔を減少させることで，セラミック骨格を頑丈にし，強度が向上したものである．

本研究の目的は，新規に開発した β -TCP ブロックが自家骨ブロックの代用材料として有用であるかを動物実験にて確認することである．

材料と方法

1. β -TCP ブロックの作製

本研究で用いた β -TCP ブロックはオリンパステルモバイオマテリアル株式会社（東京,日本）と共同開発したものである． β -TCP ブロックは整形外科領域の外傷や骨欠損部または空隙部に骨移植を必要とする症例に対して，骨の代替物として使用する目的で承認された骨補填材オスフェリオン 60（医療機器承認番号 21800BZZ10045000）をベースに改良を加えた．

メカノケミカル法によりモル比 2 : 1 の CaHPO_4 / H_2O と CaCO_3 を，ポットミルで純水とジルコニアボールを含むスラリーに 24 時間混合し，80 °C で乾燥させた後 750 ～ 900 °C での焼成

によって β - TCP に変換した. β - TCP の成形スラリーを成形剤で調製し, 乾燥工程を経て β - TCP の予備成形多孔質体を得た. 予備成形体を 1050 °C で 1 時間焼結した後, 多孔質 β - TCP 60 % の気孔率 (マクロ気孔 : 50 % , ミクロ気孔 10 %) のブロックが得られた (図 1 - a , b)²¹⁾.

β - TCP ブロックの形状は, 幅 15 mm x 高さ 10 mm x 奥行き 3 mm の直方体とした (図 2 - a). 表面には計 5 つの穴を開け, 上部左右の穴は既存骨への固定用のスクリーホールとし, 固定時の圧力を緩衝すべく開口部はテーパ形状とした (図 2 - b). 残りの穴は β - TCP ブロック内部へ血液を浸潤させ, 吸収置換を促進させるための貫通孔とした. また, 閉創後に過度な外圧が加わって粘膜が裂開を起こさないように角を丸めたデザインとした. 本実験で用いた β - TCP ブロックの圧縮強度は 36.68 ± 2.62 Mpa であった.

2. 実験動物と実験デザイン

実験動物は, 歯牙の生え揃った雄のビーグル犬を計 13 頭 (月齢 12 ヶ月 ~ 18 ヶ月, 体重 9.83 ± 0.49 kg) を用いた. 実験期間を通して十分な水分とソフトフードを与えた. β - TCP ブロックの有用性を評価するための実験部位は下顎両側第 4 前臼歯 (P 4) 及び第 1 後臼歯 (M 1) 部とし同部の抜歯後 2 ヶ月に, 幅 15 mm

x 高さ 10 mm x 奥行き 3 mm の骨欠損を作成し、欠損に対して β -TCP ブロックを補填したものを実験群、骨欠損作成のみを対照群とした。実験期間は術後 8 週および 16 週とし、石膏模型による形態評価と組織学的評価を行った。実験開始当初、実験の各群は実験群（8 週 5 例）、対照群（8 週 5 例）、実験群（16 週 5 例）、対照群（16 週 5 例）とした。しかしながら、観察期間中における β -TCP ブロックの脱離や感染等により、実験群数に予備を含めて再設定し追加実験を行った。

なお、本実験は神奈川歯科大学実験動物倫理委員会の承認を得て行った（承認番号：18-060 / 19-030）。

3. 外科処置

3-1. 無歯顎モデルの作製

手術は静脈内注射による全身麻酔（アルファキサン[®] 2.5 mg / kg , メデトミン[®]注「Meiji」 2.5 μ g / kg , ベトルファール[®]0.25 mg / kg : Meiji Seika ファルマ株式会社, 東京, 日本）と手術部位の局所麻酔（1 : 80000 エピネフリン含有 2 % リドカイン塩酸塩, オーラ[®]注 : 昭和薬品化工株式会社, 東京, 日本）下で行った。

はじめに、実験部位としての無歯顎歯槽堤を設定するために、下顎両側第 4 前臼歯（P4）及び第 1 後臼歯（M1）の抜歯を行っ

た．抜歯に際しては，# 12 メスを用いて辺縁歯肉に内斜切開を加えダイヤモンドバーにて歯根分割を行った．次に鉗子を用いて歯根の方向に従って注意深く抜歯した．抜歯後は，抗生物質（注射用ペニシリン G カリウム 20 万単位：Meiji Seika ファルマ株式会社，東京，日本）1 バイアルを皮下注射にて投与し手術を終了した．術後 1 週後，2 週後，4 週後にイソジン（イソジン液 10 %：塩野義製薬株式会社，大阪，日本）による消毒と生理食塩水による洗浄を行った．抜歯後 8 週の治癒期間の間，すべての個体の治癒経過は良好であった．

3 - 2 . β - TCP ブロックの適用

抜歯後 8 週経過後に下顎両側欠損部（計 26 部位）に対して骨欠損の作製と β - TCP ブロックの適用を行なった．実際の術式は，静脈内注射による全身麻酔（アルファキサン[®] 2.5 mg / kg，メデトミン[®]注「Meiji」 2.5 μ g / kg，ベトルファール[®]0.25 mg / kg：Meiji Seika ファルマ株式会社，東京，日本）と手術部位の局所麻酔（1 : 80000 エピネフリン含有 2 % リドカイン塩酸塩，オーラ[®]注：昭和薬品化工株式会社，東京，日本）下で行った．第 3 前臼歯（P 3）から第 2 後臼歯（M 2）にかけて歯肉溝切開ならびに歯槽頂切開を加え，頬側の歯肉を全層弁で剥離（図 3 - a , b）し幅 15 mm x

高さ 10 mm x 奥行き 3 mm の骨欠損を十分な注水下でフィッシャーバー (BUSCH® # 702 株式会社東京歯科産業, 東京, 日本) を用いて形成した. 骨欠損は欠損と同サイズの, チタンで製作されたジグを用いて欠損サイズを確認しながら作製した (図 3 - c , d). 実験群は骨欠損部に β - TCP ブロックを挿入し $\Phi 1.2 \times 6$ mm のチタン製スクリュー (ウルトラフレックスメッシュプレート : オリンパステルモバイオマテリアル株式会社, 東京, 日本) 2 本で固定した (図 3 - e). なお, 対照群は骨欠損作成のみとした. その後, 対照群, 実験群ともに創部をテンションフリーで縫合するために骨膜減張切開の後, 粘膜骨膜弁を復位し 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 GBR 用水平マットレス縫合及び単純縫合を行った (図 3 - f). また, 咬合による創部の裂開防止の為に対合歯の咬頭を削合しクリアランスを確保した. 抗生物質 (注射用ペニシリン G カリウム 20 万単位 : Meiji Seika ファルマ株式会社, 東京, 日本) 1 バイアルを皮下注射にて投与し手術を終了した. 抜糸は術後 1 週で行い, 術後 2 週, 術後 4 週, 術後 8 週, 術後 16 週の観察期間の間, イソジン (イソジン液 10 % : 塩野義製薬株式会社, 大阪, 日本) と生理食塩水による定期的な消毒及び洗浄を行った. 歯槽堤の形態的变化を評価するために, 経時的に印象採得 (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）を行なった．印象採得は β - TCP ブロック適用術前（術後 8 週，浸潤麻酔前），術後 8 週，術後 16 週に実施し，石膏模型（ニューフジロック超硬石膏：株式会社 GC，東京，日本）を作製した．術後 8 週及び 16 週経過時にそれぞれチオペンタール（ラボナール注射用 0.5 g：ニプロ ES ファーマ，大阪，日本）の過剰投与によって安楽死を行った．図 4 には実験のタイムテーブルを示した．

4. 組織標本の作製

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 P3 近心部と M2 遠心部で下顎骨を切断し，周囲の軟組織を含めて摘出した．摘出された組織塊は 10 % 中性緩衝ホルマリン液を用いて固定後，70 % アルコールから 100 % アルコールで脱水後にアセトンで脱脂した．アセトン・MMA モノマー混合液に浸漬後，MMA モノマーに MMA ポリマー（富士フィルム和光純薬(株)社製）と過酸化ベンゾイル（ナカライテスク(株)社製）を溶解させた浸透用樹脂に浸漬し 37 °C で重合した．出来上がった樹脂ブロックを，マイクロカッティングマシン（EXAKT 社製，型式：BS - 300CL）及びマイクログラインディングマシン

(EXAKT 社製, 型式 : MG - 400CS) を用いて整形・研磨後にマイクロカッティングマシン (EXAKT 社製, 型式 : BS - 300CP) で厚切り切片を作製し, マイクログラインディングマシン (EXAKT 社製, 型式 : MG - 400CS) を用いて厚さ 30 μm ~ 40 μm の研磨標本を作製した. 次に, キシレンに浸漬して脱樹脂し, 70 % から 100 % アルコールにて脱水を行った. 流水及び蒸留水で洗浄後, トルイジンブルー水溶液で染色し 95 % から 100 % アルコールで脱水, キシレンで脱脂しマリノールで封入を行った.

評価項目と分析方法

1. 石膏模型の分析

β - TCP ブロック適用術前と術後 8 または 16 週 の石膏模型を光学式三次元スキャナー (DORA 3 D 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 3 及び M 2 を基準としてパソコン上でスーパーインポーズ (DMat 3D : デジタルプロセス株式会社, 神奈川, 日本) を行い, 矢状断面における水平的歯槽堤幅と垂直的減少量を計測した (3 D 計測表示システム ver Z110528 - S : デジタルプロセス株式会社, 神奈川, 日本). 計測位置は基準平面を β - TCP ブ

ロック適用術前の歯槽頂とし，同部より根尖方向 1 mm , 2 mm , 3 mm , 4 mm , 5 mm の位置とした．水平的歯槽堤幅は，各計測位置において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．次に，歯槽堤の垂直的減少量の計測は，基準平面から垂線を引き術後 8 週及び 16 週の歯槽頂までの距離を計測値とした(図 5) ．

2．組織標本像の分析

作製した各組織標本をバーチャルスライドに変換(VS120 : オリパス株式会社，東京，日本)後に同倍率に設定し， Adobe Photoshop (アドビシステムズ株式会社，東京，日本) 及び ImageJ²²⁾ を使用して水平的骨幅や新生骨及び残存 β - TCP 面積率の分析を行った．

2-1．水平的骨幅の計測

ImageJ 上で任意の点を骨頂 (基準点) とし，その位置から根尖方向に 1 mm , 2 mm , 3 mm , 4 mm , 5 mm , 6 mm , 7 mm , 8 mm , 9 mm , 10 mm の位置を計測位置とし，各計測位置における水平的骨幅を計測した．この際， β - TCP ブロック内に新生骨が形成されている場合はその最外側までを骨幅とした (図 6) ．

2-2. 新生骨ならびに残存 β -TCP ブロック面積率の計測

ImageJ で作製した画像上で設定した骨頂に対して 1 mm x 1 mm のグリッドを参考にし、欠損部位を含む 10 mm (根尖方向) x 4 mm (唇側方向) の範囲を設定した。その中の新生骨及び残存 β -TCP の部分を Photoshop® (アドビシステムズ株式会社, 東京, 日本) 上で塗分けした後に ImageJ で面積を計測し、その割合を算出した(図 7)。

3. 統計解析

統計解析は、Kolmogorov - Smirnov 検定にて正規性の確認を行った上で、各群における中央値及び四分位範囲を算出した。石膏模型における水平的歯槽堤幅、水平及び垂直的減少量、組織標本像における水平的骨幅、新生骨及び残存 β -TCP 面積率を比較するために、対応のある群では Wilcoxon の符号順位和検定を行い、対応のない群では Mann - Whitney U 検定を行った。なお、統計解析には IBM SPSS Statistics 25 (IBM Japan , LTD . , Tokyo, Japan) を用い、有意水準は 5 % 未満とした。表中には中央値 (25 % 値 - 75 % 値) を示す。

結果

1. 口腔内所見

抜歯後の治癒経過は良好であり，有害事象は発生しなかった． β - TCP ブロック適用においても外科処置は問題なく終了した．しかしながら，観察期間の経過とともに β - TCP ブロック適用術後 8 週の実験群として設定した 9 部位のうち 3 部位，及び術後 16 週の実験群として設定した 7 部位のうち 4 部位の計 7 部位において， β - TCP ブロックの術後の感染や露出，脱落ならびに標本作製前に撮影したマイクロ CT 画像上で β - TCP ブロックの位置ずれが認められた為，評価対象から除外した．それ以外の部位では実験期間を通して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．よって，最終的には術後 8 週（実験群： $n = 6$ ，対照群 $n = 5$ ），術後 16 週（実験群： $n = 3$ ，対照群 $n = 5$ ）で評価を行った。

2. 石膏模型計測結果

2 - 1). 水平的歯槽堤幅の計測結果

術後 8 週の対照群では，術前と比較して歯槽頂から 1 ～ 5 mm の計測位置全てにおいて水平的歯槽堤幅に有意差が認められたが（ $p < 0.05$ ），実験群には有意差はなく水平的歯槽堤幅は維持されてい

た．術後 16 週においても同じく，対照群は術前と比較して水平的
歯槽堤幅に有意差が認められたが ($p < 0.05$)，実験群に有意差は
認められなかった (表 1)．

2 - 2)．水平的歯槽堤幅の減少量の計測結果

水平的歯槽堤幅の減少量は，術後 8 週の歯槽頂から 2 mm , 3
mm , 5 mm の計測位置において，対照群はそれぞれ - 3.72 mm , -
3.71 mm , - 3.11 mm であり，実験群はそれぞれ - 1.40 mm , - 0.88
mm , 0.15 mm であり，有意差が認められた ($p < 0.05$)．術後 16
週の歯槽頂から 3 mm , 4 mm , 5 mm の位置において，対照群はそ
れぞれ - 4.17 mm , - 3.00 mm , - 2.16 mm であり，実験群はそれぞれ
- 1.53 mm , - 0.81 mm , 0.42 mm であり，有意差が認められた ($p <$
0.05) (表 2) ．

2 - 3) ．垂直的減少量の計測結果

歯槽堤の垂直的減少量は，術後 8 週の対照群で - 2.71 mm ，実験
群で - 0.56 mm で有意差が認められ ($p < 0.05$) ，対照群で歯槽
堤の高さが減少していた．術後 16 週では，対照群で - 2.41 mm ，
実験群で - 1.26 mm であり有意差は認められなかった (表 3) ．

3. 組織標本像所見

3 - 1). 術後 8 週

β - TCP ブロックの外形は歯槽頂部の上部から下部にかけて保たれており，母床骨側よりブロック内部の気孔内へ新生骨の増殖伸展が観察された．ブロック下部では母床骨と β - TCP ブロックの間に線維性組織が侵入していた． β - TCP ブロック外側にはその外形に沿って骨膜様組織が伸展し，母床骨より離れた場所でもブロック内に新骨の形成が観察された（図 8 - a）．拡大像ではブロックの表面に多核の巨細胞や骨芽細胞の付着が観察された（図 8 - b）．対照群では骨欠損底部に向けて結合組織の侵入に伴う大きな陥凹が観察され，新生骨の再生は母床骨側に限局して観察された（図 8 - c , d）．

3 - 2). 術後 16 週

β - TCP ブロックは術後 8 週に比べ吸収置換が進行し，新生骨の形成が顕著であった．気孔同士の境界が不明瞭となり，新生骨の増殖進展による骨伝導が行われている所見が観察された． β - TCP ブロック下部においては，術後 8 週時点で線維性組織の侵入があった部分も新骨に置換していた．最外側では β - TCP ブロックの外形に沿って連続した骨膜様組織が存在しそれに隣接する β - TCP

ブロックの頬側外側部の気孔内にも新生骨が形成されていた（図 9 - a）。拡大像ではハバース構造を伴った骨組織及び破骨細胞が集積し、気孔内部への伸展も観察された（図 9 - b）。対照群では骨欠損部に結合組織の増殖進展により依然として大きな陥凹が観察され、再生した新生骨は成熟しているものの母床骨側に限局して観察された（図 9 - c, d）。

4. 組織標本像計測結果

4 - 1). 水平的骨幅の計測結果

術後 8 週の対照群と実験群の歯槽骨頂から 1 ~ 4 mm までの計測位置で有意差が認められ実験群で水平的骨幅は大きかった（ $p < 0.05$ ）。術後 16 週の対照群と実験群の歯槽骨頂から 1 ~ 5 mm までの計測位置で有意差が認められ、実験群で水平的骨幅は大きかった（ $p < 0.05$ ）（表 4 - 1）。また、術後 8 週と術後 16 週の実験群における経時的な水平的骨幅の比較では、歯槽骨頂から 7 mm の計測位置でそれぞれ 4.45 mm と 7.05 mm であり、9 mm の計測位置でそれぞれ 4.21 mm と 7.46 mm で有意差が認められたが、それ以外の計測位置では有意差が認められなかった（表 4 - 2）。

5. 新生骨及び残存 β - TCP ブロック面積率の計測結果

実験群における術後 8 週と術後 16 週の比較では、新生骨の面積率は 9.35 % から 29.72 % へ増加し、残存 β - TCP 面積率は 23.63 % から 13.14 % へ減少し、いずれも有意差が認められた(表 5)。

考察

1. 軟組織の形態変化について

石膏模型における水平的歯槽堤幅は、 β - TCP ブロック適用術後 8 週及び 16 週においていずれも対照群では術前に比べ有意に歯槽堤幅が減少していた。一方、実験群では有意差を認めなかったことから、 β - TCP ブロックの裏打ちがあることで観察期間を通して歯槽堤幅を維持していたと考えられる。

水平的歯槽堤幅の減少量の比較において、術後 8 週では術前の歯槽頂から 1 mm の位置で有意差を認めず、術後 16 週では術前の歯槽頂から 1 mm , 2 mm の位置で有意差を認めなかったことから、実験群の歯槽堤上部では水平的な幅の減少を抑えることが困難であったと考えられる。歯槽堤の垂直的減少量の比較において、術後 8 週では対照群に比べ実験群は有意に歯槽堤の高さの喪失を抑制したものの、術後 16 週では差を認めなかった。

北條らは、イヌ下顎 P3, P4 を抜歯後、頬側裂開型骨欠損モデルを作製し、無補填を対照群とし、実験群として β -TCP (顆粒状) , コラーゲン, β -TCP (顆粒状) / コラーゲン複合材を骨欠損に充填した²³⁾. この研究の β -TCP 群では、術後 8 週において骨頂付近で歯槽堤幅は有意に維持され、高さは術後 4 週と比較して経時的に減少した. この研究と比較し、高さの減少に関しては同様の傾向がみられた. 本研究では、術後 8 週および術後 16 週において術前と比較して歯槽堤幅に差が認められず, β -TCP がブロック状であり長期間に渡り軟組織の裏打ちとして創傷治癒過程における軟組織の瘢痕収縮や外圧に抵抗したと考えられる.

2. 組織標本像の所見について

術後 8 週の組織標本において, β -TCP ブロックはその概形を保ちながらも貫通孔の部分では内部へ向かって線維性組織の侵入が認められ, その外側に線維性組織とは走行の異なる骨膜様組織の伸展が観察された. そしてそれは術後 16 週の組織標本でより顕著に観察された. 術後 16 週を経過すると貫通孔の内部のほとんどの領域で新生骨の形成が認められ, β -TCP ブロック周囲には術後 8 週と比較して明瞭な骨膜様組織が観察された. これは術後 8 週時点では骨膜減張切開を行ったことにより β -TCP ブロック内部や

貫通孔への一時的な結合組織由来の細胞伸展が影響したものと考えられる．しかしながら，術後 8 週並びに術後 16 週において骨膜様組織が存在していることで，それ以上の線維性組織の侵入を抑制した可能性が考えられる．

骨膜の役割に関しては骨再生に関与するとされ，骨膜の消失は骨結合が遅延または線維化する要因となる²⁴⁾．一方で，培養ヒト骨膜由来細胞からの血管内皮増殖因子（VEGF）分泌が増加することで骨形成が促進される事が報告されている²⁵⁾．イヌの下顎骨頬側に β -TCP ブロックを適用し， β -TCP ブロック適用単独と仮骨延長を併用した研究^{26) 27)}では， β -TCP ブロックの外側と骨膜様組織の間にも新生骨が観察されている．本研究でも，術後 8 週及び術後 16 週において，母床骨と直接接触していない β -TCP ブロック外側で同様の所見が得られた．このことは，骨膜が骨形成に関与している可能性を支持している．

さらに， β -TCP は内部構造への線維性組織侵入の遮断や線維芽細胞増殖を阻害する可能性が報告され²⁸⁾，骨前駆細胞がその表面またはその細孔内で成長し，骨芽細胞に分化することを可能にし，骨伝導によって最終的に骨沈着をもたらすとしている²⁹⁾．本研究結果でも，術後 8 週では母床骨や骨膜様組織から離れた気孔内でも新生骨が観察され，術後 16 週では β -TCP ブロック内部の気

孔同士の境界が不明瞭となり，骨伝導が生じていたことなども一致した見解と考えられる．

3．骨幅について

術後 8 週及び術後 16 週のいずれにおいても骨頂部では水平的骨幅が維持され，外圧が最もかかると推測される隅角部においてもその形態を保持していた．また，術後 8 週と術後 16 週における実験群の上部から中央部にかけての骨幅に差が認められないことから， β -TCP ブロックはその概形を保ちながら内部構造を新生骨へと置換することが可能であったと考えられる．骨頂から 7 mm, 9 mm の位置で骨幅に有意差が認められた結果については，術後 8 週では β -TCP ブロック下部においては骨膜減張切開の影響も含み，その外側に新生骨の形成が少なく，骨幅が狭くなっていることに起因すると考えられる．よって，特に骨欠損上部では β -TCP ブロックが実験期間を通して細胞の伸展増殖のスペースとなり，再生環境構築のスキヤホールドとして機能したと考えられる．

4．新生骨及び残存 β -TCP 面積率について

術後 8 週から術後 16 週にかけて，新生骨の面積率は約 3 倍に増加し，残存 β -TCP の面積率は約半分に減少した．前述の通り，

歯槽骨の幅は実験期間を通して維持されていたため、 β -TCP ブロックはスキャホールドとしての機能を保ちながら内部構造がリモデリングされたと考えられる。

β -TCP は生体内で加水分解や、破骨細胞によって吸収されることが報告されている³⁰⁾。また、 β -TCP 表面には治癒過程で骨芽細胞や破骨細胞が存在することが知られている^{31) 32)}。本研究においても、組織標本の拡大像では、 β -TCP ブロックの気孔表面に多核の巨細胞や破骨細胞の付着が観察された。また、それらの細胞が集積し、気孔内部へ向けて伸展していることから、過去の報告と同様な吸収様式を辿っていると考えられる。

5. 研究デザインについて

本研究は、新たに開発した β -TCP ブロックが自家骨によるブロック骨移植の代用材料となり得るかを検討したものである。自家骨は優れた骨伝導能、骨誘導能、骨形成能を持ち移植材のゴールドスタンダードとされている^{14) 15)}。抜歯後の上顎前歯部のように高度に吸収した部位に対する骨造成は水平及び垂直的な造成量が必要であり、口唇圧等の外圧に耐えうる移植材の強度が要求される。自家骨によるブロック骨移植はそのような部位への骨造成の手段の一つである¹³⁾。ブロック骨の口腔内での採取部位は、上顎では上顎結

節、頬骨突起、前鼻棘、下顎では、臼後三角、下顎枝、オトガイ部であり、口腔外では腸骨³³⁾、脛骨³⁴⁾が挙げられる。口腔内からの採取部位としては下顎骨が選択される場合が多く、オトガイ部では採取量は多いものの、口腔内の他部位からの採取に比べ知覚麻痺など術後合併症の発現率が高くなるため³⁵⁾、下顎枝から採取することが多い。下顎枝からの自家骨採取は厚み、形態、採取量などに制約があるものの、術後の不快感や神経麻痺などの障害はオトガイ部からの採取に比べて少ない³⁶⁾。ブロックでも細片状でも良質な皮質骨が得られることから、幅広く用いられている³⁷⁾。いずれにしても、自家骨の採取においては創部が複数に渡り侵襲が大きく、血管や神経などの解剖学的構造によるリスクも存在する^{38) 39) 40)}。

一方、人工的に合成された代用骨においては供給側を必要とせず、その使用量においても制限はない。また、無機的に合成されたものであるため他家骨や異種骨に懸念されるようなドナー由来の感染症の可能性も無い⁴¹⁾。よって、自家骨によるブロック骨移植を回避するためにブロック状代用骨の検討を行うことは有用であると考えられる。HA は代用骨として広く用いられているものの、基本的には非吸収性であり長期に渡り残存する⁴²⁾。一方、 β -TCP は吸収性の材料であり、HA と比較し自家骨への吸収置換が良好である¹⁸⁾。本研究では、ブロック状に成型した際に、より自家骨に吸収置換し

やすいと想定される β -TCP に着目した.

しかしながら, 過去にブロック状材料を比較した研究によると, β -TCP ブロックの機械的強度は HA ブロックよりも低かった⁴³⁾.

本研究で用いた β -TCP ブロックは, 事前に行った強度試験の結果より既存の β -TCP ブロックの圧縮強度 (26.96 ± 2.54 Mpa) と比べ, 気孔率は維持したまま圧縮強度が向上 (36.68 ± 2.62 Mpa) している. 本来, 圧縮強度を向上させるためには気孔率を低くする必要はあるがそれに伴い吸収置換の効率は低下する^{44) 16) 17)}. また, 気孔径を大きくすることで骨の内部成長は促進されるものの, 材料自体の機械的強度は低下する^{44) 45)}. よって, 機械的強度を維持するための気孔率と, 吸収置換を促進するための気孔径のサイズのバランスを取ることが重要であると考えられる. 骨形成における最適な気孔径に関しては様々な報告がなされている^{46) 47) 48) 49)}. とりわけ, 骨の内部成長を促進するための気孔サイズは $50\ \mu\text{m}$ を超える必要があり⁴⁸⁾, 新生骨と毛細血管の形成が促進されるためには $100\ \mu\text{m}$ から $200\ \mu\text{m}$ の気孔サイズが推奨される⁴⁹⁾との報告がある.

本研究で用いた β -TCP ブロックにおける気孔径の分布は一方のピークを $5\ \mu\text{m}$ 未満, もう一方のピークを $100\ \mu\text{m}$ 以上の領域に存在する²¹⁾とし, 過去の報告と類似している.

以上のことより，自家骨に置換しやすい β -TCP を賦形性に富んだブロック状に成型し，長期に渡り機械的強度を維持するために 60% の気孔率を維持したまま，圧縮強度と良好な吸収置換性を兼ね備えた新規の β -TCP ブロックの有用性が確認された．

しかしながら，今回の動物実験に際し β -TCP ブロックの脱離や感染等で標本数に偏りが出てしまった．骨移植を行う際の要件として，移植片と母床骨との密接な適合，強固な固定，テンションフリーな閉創などが挙げられ⁵⁰⁾，受容床の形成も移植片の体積を維持するには有用であるとの報告もある⁵¹⁾．実際の処置時には， β -TCP ブロックの母床骨への適合は良好であり，チタンスクリューによる確実な固定も得られていた．骨膜減張切開により弁の復位も十分量であった．骨欠損形態も， β -TCP ブロックと同サイズという点では受容床として捉えることもできる．創部に圧力が加わらないよう対合歯の削合やソフトフードの継続を試みたが，ヒトと違い術後長期の安静を保つことが困難であるため，創部に過剰な圧力がかかり軟組織の裂開や β -TCP ブロックの固定が緩む要因となったと考えられる．固定方法や β -TCP ブロックのサイズ変更，縫合糸の種類や時期を変更する等，実験手法に関しても慎重に検討する必要がある．

また，本研究では対照群を骨欠損作製のみとしているため，イヌの下顎骨でのブロック骨移植や既存の β -TCP ブロックとの生体内での比較は行っていない．メンブレンを併用した場合は異なった結果が出ることも考えられる．今後の展望としては，実験手法の精査に加え，より大きな欠損に対して有用かどうか，そして固定用のチタン製スクリューを吸収性材料へ変更する事等が挙げられる．

結 論

本研究で用いた β -TCP ブロックは，石膏模型分析の結果より対照群に比べ実験群では歯槽堤幅の維持が認められた．また，組織分析の結果より実験群では対象群に比べ有意に歯槽骨幅を維持しながらも内部で吸収置換が進行し，顕著な新生骨の形成が認められた．

以上のことより，新たに開発した β -TCP ブロックが自家骨ブロックの代用材料として有用である可能性が示唆された．

利益相反

本研究に関して，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閱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. Araujo MG, Lindhe J: Dimensional ridge alterations following tooth extraction. An experimental study in the dog. *J Clin Periodontol.* 32: 212-218,2005.
2. Pietrokovski J, Starinsky R, Arensburg B, et al.: Morphologic characteristics of bony edentulous jaws. *J Prosthodont.* 16: 141-147,2007.
3. Pietrokovski J, Massler M: Alveolar ridge resorption following tooth extraction. *The Journal of Prosthetic Dentistry.* 17: 21-27,1967.
4. Schropp L, Wenzel A, Kostopoulos L, et al.: Bone healing and soft tissue contour changes following single-tooth extraction: a clinical and radiographic 12-month prospective study. *Int J Periodontics Restorative Dent.* 23: 313-323,2003.
5. Tan WL, Wong TL, Wong MC, et al.: A systematic review of post-extraction alveolar hard and soft tissue dimensional changes in

- humans. *Clin Oral Implants Res.* 23 Suppl 5: 1-21,2012.
6. Anonymous: <Alveolushealing_2003.pdf>.
 7. 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. *Int J Periodontics Restorative Dent.* 26: 19-29,2006.
 8. Bornstein MM, Halbritter S, Harnisch H, et al.: A retrospective analysis of patients referred for implant placement to a specialty clinic: indications, surgical procedures, and early failures. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 23: 1109-1116,2008.
 9. Buser D, Brägger U, Lang NP, et al.: Regeneration and enlargement of jaw bone using guided tissue regeneration. *Clin Oral Implants Res.* 1: 22-32,1990.
 10. Ikawa T, Akizuki T, Ono W, et al.: Ridge reconstruction in damaged extraction sockets using tunnel beta-tricalcium phosphate blocks: A 6-month histological study in beagle dogs. *J Periodontal Res.* 55: 496-502,2020.
 11. Carmagnola D, Adriaens P, Berglundh T: Healing of human extraction sockets filled with Bio-Oss. *Clin Oral Implants Res.* 14: 137-143,2003.
 12. Avila-Ortiz G, Chambrone L, Vignoletti F: Effect of alveolar ridge preservation interventions following tooth extraction: A systematic

- review and meta-analysis. *J Clin Periodontol.* 46 Suppl 21: 195-223,2019.
13. Aloy-Prosper A, Penarrocha-Oltra D, Penarrocha-Diago M, et al.: The outcome of intraoral onlay block bone grafts on alveolar ridge augmentations: a systematic review. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 20: e251-258,2015.
 14. Misch CE, Dietsh F: Bone-grafting materials in implant dentistry. *Implant Dent.* 2: 158-167,1993.
 15. Pape HC, Evans A, Kobbe P: Autologous bone graft: properties and techniques. *J Orthop Trauma.* 24 Suppl 1: S36-40,2010.
 16. Tanaka T, Kumagae Y, Chazono M, et al.: A novel evaluation system to monitor bone formation and beta-tricalcium phosphate resorption in opening wedge high tibial osteotomy. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 23: 2007-2011,2015.
 17. Tanaka T, Kumagae Y, Saito M, et al.: Bone formation and resorption in patients after implantation of beta-tricalcium phosphate blocks with 60% and 75% porosity in opening-wedge high tibial osteotomy. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater.* 86: 453-459,2008.
 18. 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.* 22: 2763-2770,2014.
19. Chazono M, Tanaka T, Komaki H, et al.: Bone formation and bioresorption after implantation of injectable beta-tricalcium phosphate granules-hyaluronate complex in rabbit bone defects. *J Biomed Mater Res A.* 70: 542-549,2004.
 20. Ogose A, Hotta T, Kawashima H, et al.: Comparison of hydroxyapatite and beta tricalcium phosphate as bone substitutes after excision of bone tumors. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater.* 72: 94-101,2005.
 21. Tanaka T, Komaki H, Chazono M, et al.: Basic research and clinical application of beta-tricalcium phosphate (β -TCP). *Morphologie.* 101: 164-172,2017.
 22. Schneider CA, Rasband WS, Eliceiri KW: NIH Image to ImageJ: 25 years of Image Analysis. *Nat Methods.* 9: 671-675,2012.
 23. Hojo S, Bamba N, Kojima K, et al.: Examination of β -TCP/collagen composite in bone defects without periosteum in dogs: a histological and cast model evaluation. *Odontology.* 108: 578-587,2020.
 24. EYRE-BROOK AL: The Periosteum: Its Function Reassessed. *Clinical Orthopaedics and Related Research*®. 189: 300-307,1984.
 25. Park B-W, Hah Y-S, Kim DR, et al.: Vascular endothelial growth factor

- expression in cultured periosteal-derived cells. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*. 105: 554-560,2008.
26. Yamauchi K, Takahashi T, Funaki K, et al.: Periosteal Expansion Osteogenesis Using Highly Purified Beta-Tricalcium Phosphate Blocks: A Pilot Study in Dogs. *Journal of Periodontology*. 79: 999-1005,2008.
 27. Yamauchi K, Takahashi T, Funaki K, et al.: Histological and histomorphometrical comparative study of β -tricalcium phosphate block grafts and periosteal expansion osteogenesis for alveolar bone augmentation. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 39: 1000-1006,2010.
 28. Brkovic BM, 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. *J Can Dent Assoc*. 74: 523-528,2008.
 29. Albrektsson T, Johansson C: Osteoinduction, osteoconduction and osseointegration. *European Spine Journal*. 10: S96-S101,2001.
 30. Yamada M, Shiota M, Yamashita Y, et al.: Histological and histomorphometrical comparative study of the degradation and osteoconductive characteristics of alpha- and beta-tricalcium

- phosphate in block grafts. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater.* 82: 139-148,2007.
31. Böhner M, Santoni BLG, Dobelin N: beta-tricalcium phosphate for bone substitution: Synthesis and properties. *Acta Biomater.* 113: 23-41,2020.
 32. Ogose A, Kondo N, Umezū H, et al.: Histological assessment in grafts of highly purified beta-tricalcium phosphate (OSferion) in human bones. *Biomaterials.* 27: 1542-1549,2006.
 33. Nyström E, Legrell PE, Forssell A, et al.: Combined use of bone grafts and implants in the severely resorbed maxilla. Postoperative evaluation by computed tomography. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 24: 20-25,1995.
 34. Catone GA, Reimer BL, McNeir D, et al.: Tibial autogenous cancellous bone as an alternative donor site in maxillofacial surgery: A preliminary report. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery.* 50: 1258-1263,1992.
 35. Nkenke E, Radespiel-Troger M, Wiltfang J, et al.: Morbidity of harvesting of retromolar bone grafts: a prospective study. *Clin Oral Implants Res.* 13: 514-521,2002.
 36. Clavero J, Lundgren S: Ramus or Chin Grafts for Maxillary Sinus Inlay and Local Onlay Augmentation: Comparison of Donor Site Morbidity

- and Complications. *Clin Implant Dent Relat Res.* 5: 154-160,2003.
37. Misch CM: Use of the Mandibular Ramus as a Donor Site for Onlay Bone Grafting. *Journal of Oral Implantology.* 26: 42-49,2000.
 38. Laboda G: Life-Threatening Hemorrhage after Placement of an Endosseous Implant: Report of Case. *The Journal of the American Dental Association.* 121: 599-600,1990.
 39. Mason ME, Gilbert Triplett R, Alfonso WF: Life-threatening hemorrhage from placement of a dental implant. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery.* 48: 201-204,1990.
 40. ten Bruggenkate CM, Krekeler G, Kraaijenhagen HA, et al.: Hemorrhage of the floor of the mouth resulting from lingual perforation during implant placement: a clinical report. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 8: 329-334,1993.
 41. Karcher HL: HIV transmitted by bone graft. *BMJ.* 314: 1300,1997.
 42. Salyer KE, Hall CD: Porous hydroxyapatite as an onlay bone-graft substitute for maxillofacial surgery. *Plast Reconstr Surg.* 84: 236-244,1989.
 43. Fujita R, Yokoyama A, Kawasaki T, et al.: Bone augmentation osteogenesis using hydroxyapatite and beta-tricalcium phosphate blocks. *J Oral Maxillofac Surg.* 61: 1045-1053,2003.

44. Kasten P, Beyen I, Niemeyer P, et al.: Porosity and pore size of β - tricalcium phosphate scaffold can influence protein production and osteogenic differentiation of human mesenchymal stem cells: An in vitro and in vivo study. *Acta Biomaterialia*. 4: 1904-1915,2008.
45. Karageorgiou V, Kaplan D: Porosity of 3D biomaterial scaffolds and osteogenesis. *Biomaterials*. 26: 5474-5491,2005.
46. Böhner M, van Lenthe GH, Grunfelder S, et al.: Synthesis and characterization of porous beta-tricalcium phosphate blocks. *Biomaterials*. 26: 6099-6105,2005.
47. Gauthier O, Bouler JM, Aguado E, et al.: Macroporous biphasic calcium phosphate ceramics: influence of macropore diameter and macroporosity percentage on bone ingrowth. *Biomaterials*. 19: 133-139,1998.
48. Lu JX, Flautre B, Anselme K, et al.: Role of interconnections in porous bioceramics on bone recolonization in vitro and in vivo. *J Mater Sci Mater Med*. 10: 111-120,1999.
49. Böhner M, Baumgart F: Theoretical model to determine the effects of geometrical factors on the resorption of calcium phosphate bone substitutes. *Biomaterials*. 25: 3569-3582,2004.
50. Collins TA, Brown GK, Johnson N, et al.: Team management of

- atrophic edentulism with autogenous inlay, veneer, and split grafts and endosseous implants: case reports. *Quintessence Int.* 26: 79-93,1995.
51. de Carvalho PS, Vasconcellos LW, Pi J: Influence of bed preparation on the incorporation of autogenous bone grafts: a study in dogs. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 15: 565-570,2000.

付図説明

図 1 . β - TCP ブロック

図 2 . 使用した β - TCP ブロックの電子顕微鏡像

図 3 . 術中写真

図 4 . 実験のタイムテーブル

図 5 . スーパーインポーズした石膏模型データを用いた水平的歯槽堤幅と垂直的減少量の計測方法

図 6 . 組織標本像を用いた水平的骨幅の計測位置

図 7 . 新生骨及び残存 β -TCP 面積率の計測

表 1 . 石膏模型データを用いた水平的歯槽堤幅 (mm)

表 2 . 石膏模型データを用いた歯槽堤幅の水平的減少量 (mm)

表 3 . 石膏模型データを用いた垂直的減少量 (mm)

図 8 . 8 週例における組織標本像

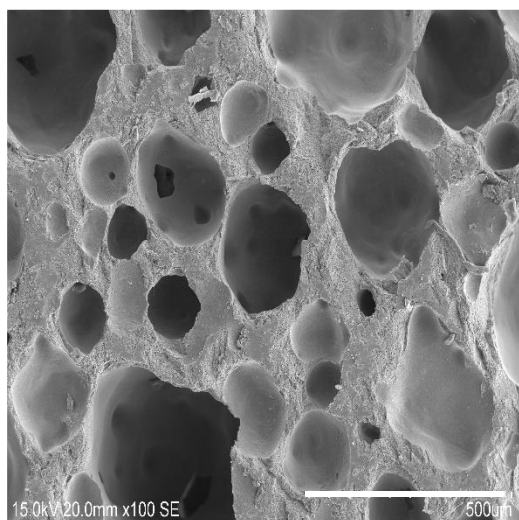
図 9 . 16 週例における組織標本像

表 4 . 組織標本像における水平的骨幅(mm)

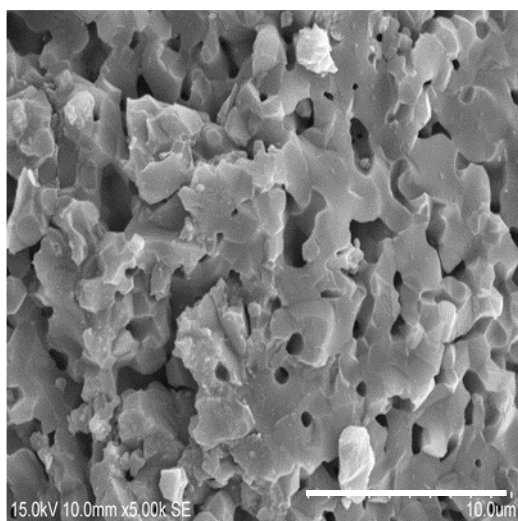
表 4 – 2 . 実験群の組織標本像における水平的骨幅 (mm) : 術後 8
週 VS 術後 16 週

表 5 . 術後 8 週ならびに術後 16 週における新生骨及び残存 β -
TCP 面積率(%)

図 1 . β - TCP ブロックの電子顕微鏡画像

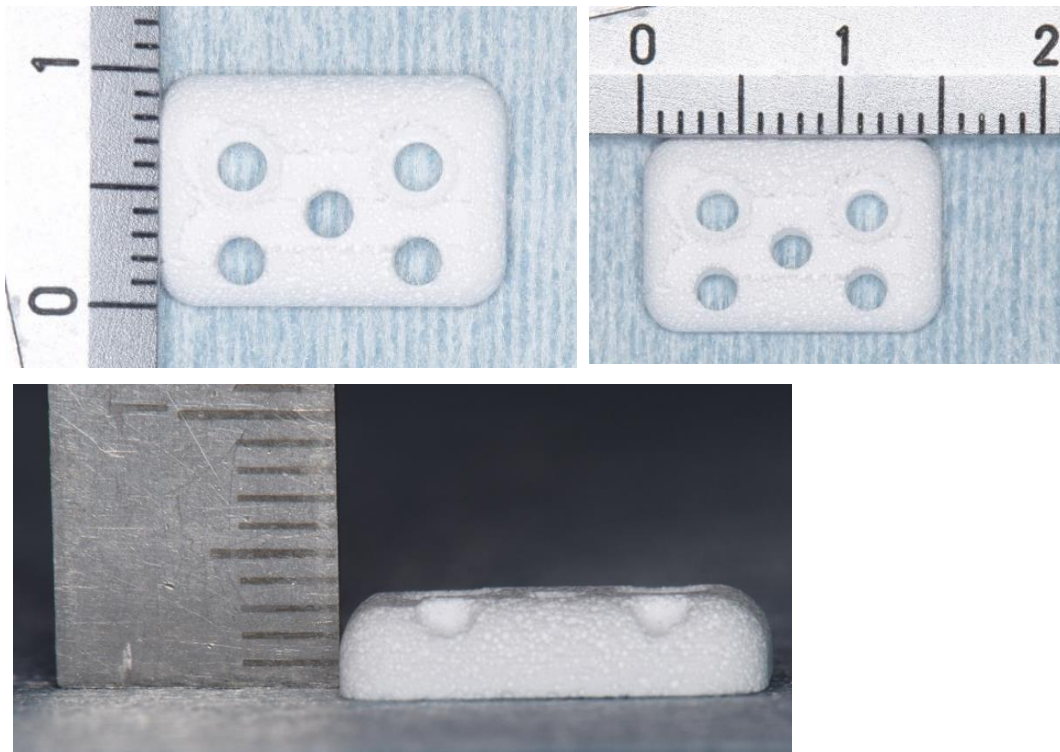


a : マクロ気孔 (x 100)

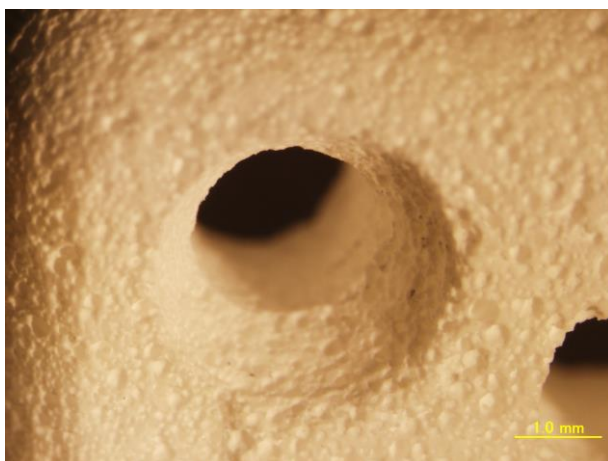


b : ミクロ気孔 (x 5000)

図 2 . β - TCP ブロック

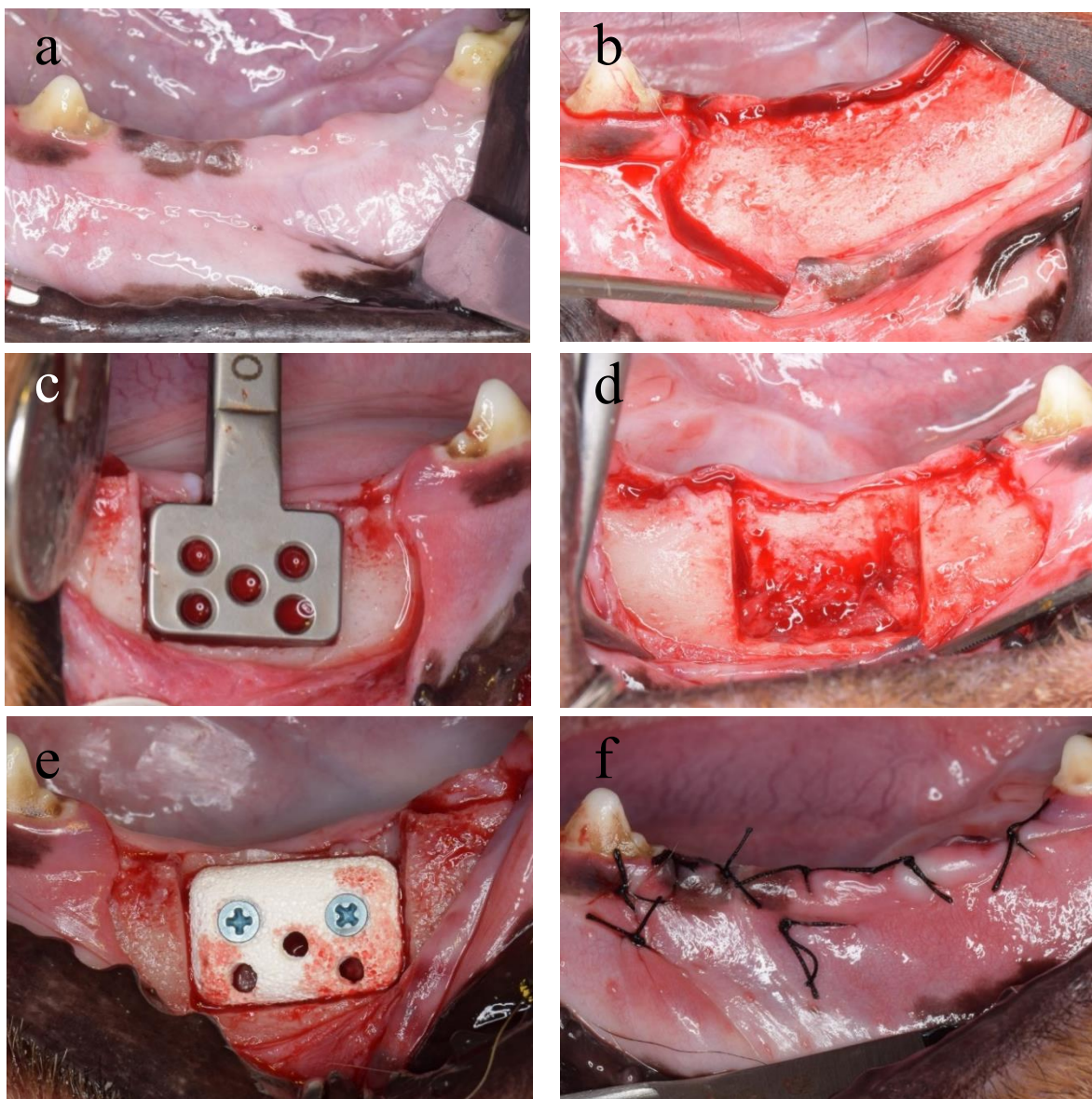


a : β - TCP ブロックは幅 15 mm \times 高さ 10 mm \times 奥行き 3 mm とした.



b : 実体顕微鏡像 ($\times 20$)

図 3 . 術中写真



a . 術前

b . 切開及び剥離

c . 骨欠損作製のジグ

d . 作製した骨欠損

e . β - TCP ブロックを留置しチタン製スクリューピンで固定

f . 骨膜減張切開を行った後、テンションフリーの状態で縫合

図 4 . 実験のタイムテーブル

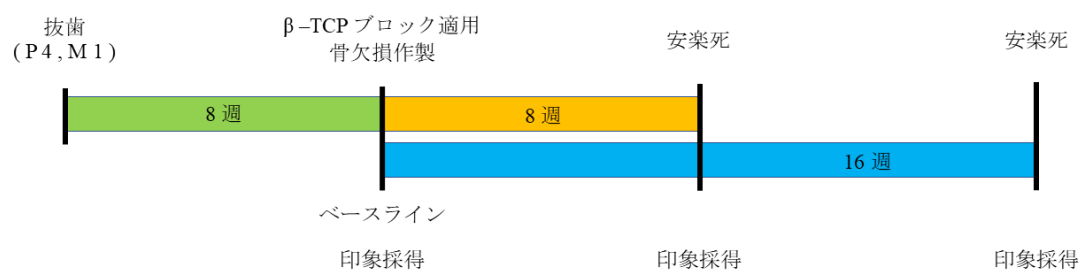
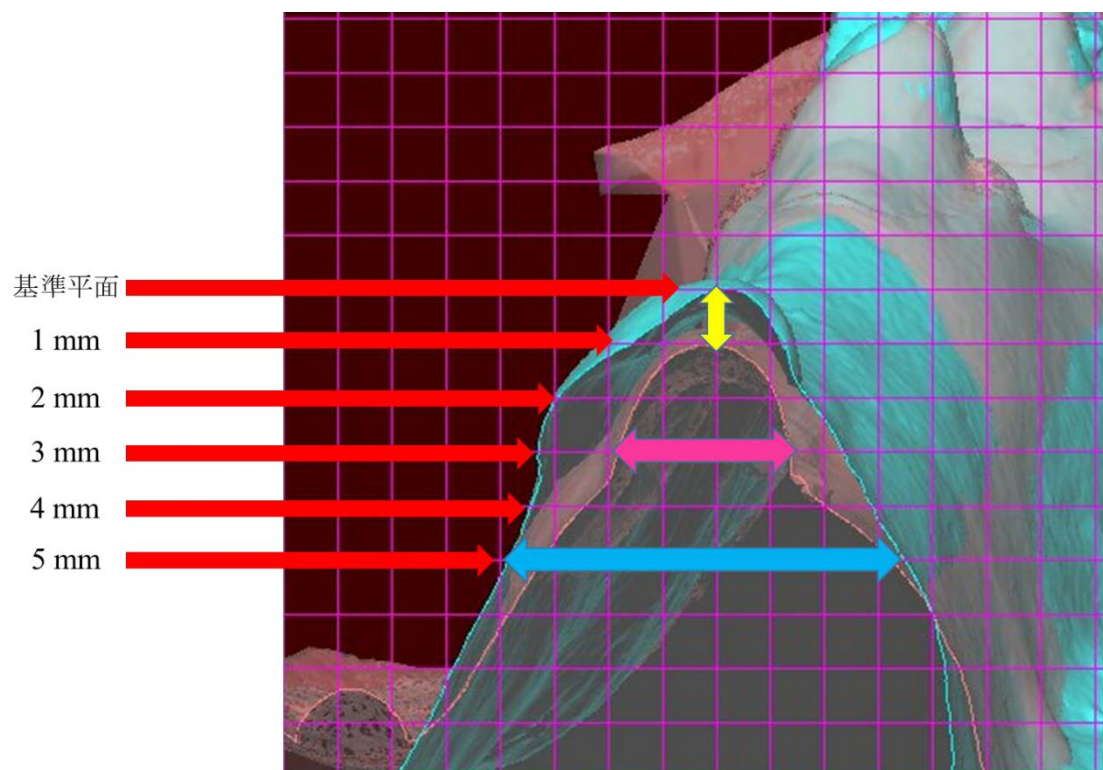


図 5 . スーパーインポーズした石膏模型データを用いた水平的歯槽堤幅と垂直的減少量の計測方法



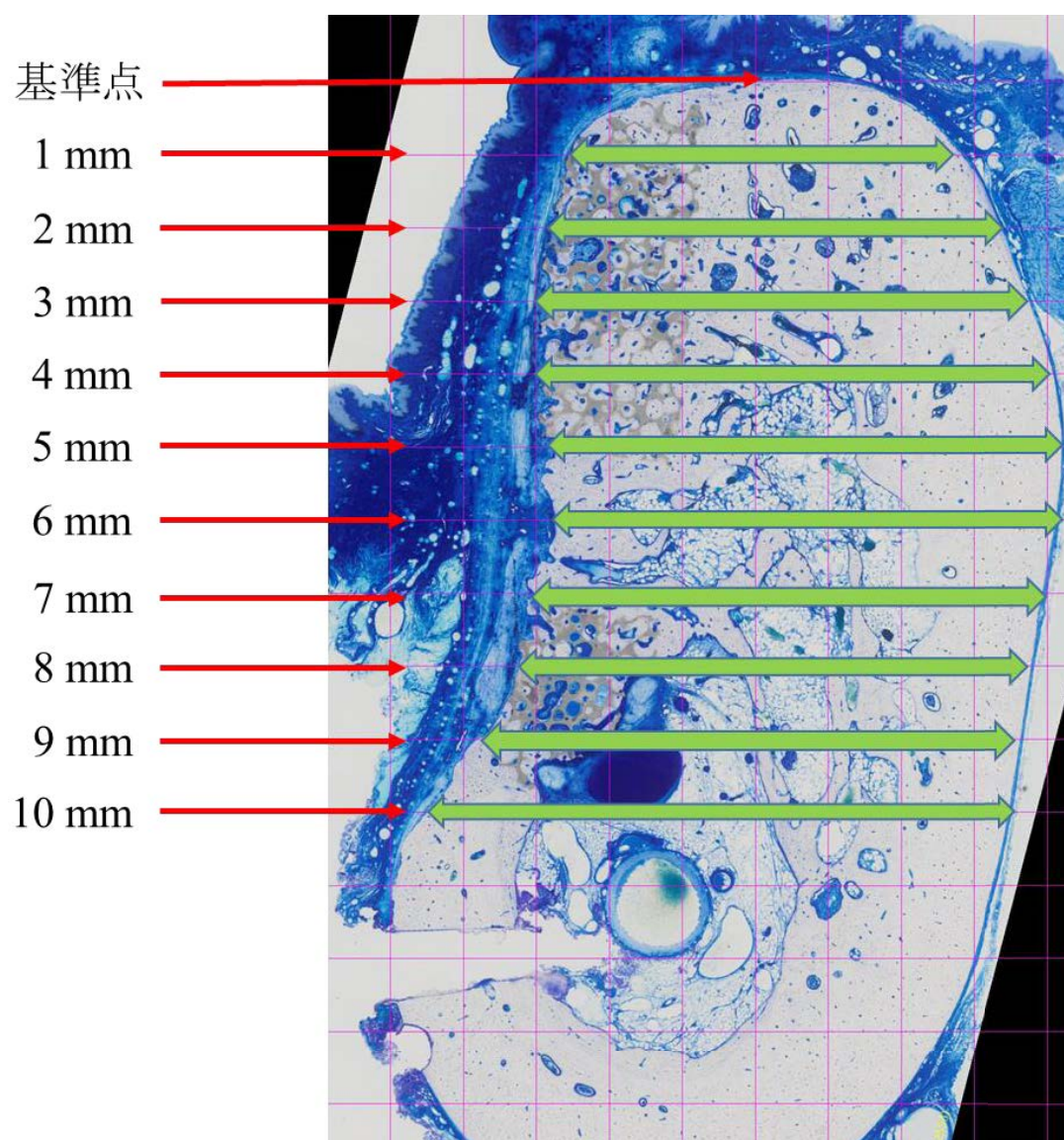
術前の歯槽頂（基準平面）から 1 mm , 2 mm , 3 mm , 4 mm , 5 mm の位置における術前，術後の水平的歯槽堤幅及び，基準平面から術後の歯槽頂までの垂直的減少量を計測した。

黄色：垂直的減少量の計測位置の例

赤色：基準点から 3 mm の位置における術後の歯槽堤幅の計測例

青色：基準点から 5 mm の位置における術前の歯槽堤幅の計測例

図 6 . 組織標本像を用いた水平的骨幅の計測

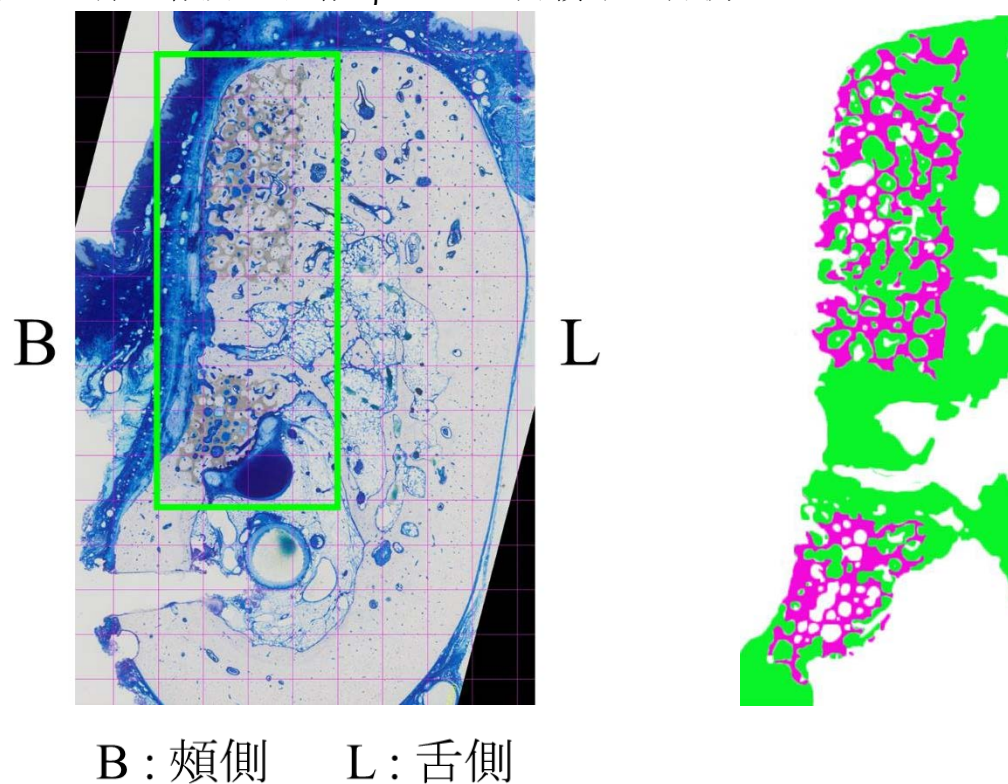


骨頂（基準点）から 1 mm , 2 mm , 3 mm , 4 mm , 5 mm , 6 mm , 7 mm , 8 mm , 9 mm , 10 mm の位置における水平的骨幅を計測した。

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 x 1 mm

図 7 . 新生骨及び残存 β - TCP 面積率の計測



緑枠 : 計測範囲

左図 : 1 mm x 1 mm のグリッドを参考に, 欠損部位相当部を含む
10 mm (根尖方向) x 4 mm (頬側方向) の範囲を設定した.

右図 : Photoshop 上で塗り分けを行った.

赤 : 残存 β - TCP 緑 : 新生骨

表 1. 石膏模型データを用いた水平的歯槽堤幅 (mm)

		8 週		
	歯槽頂からの距離 (mm)	術前	術後	p - value
		Median		
対照群	1	3.08 (2.36 - 3.48)	0.00 (0.00 - 0.00) *	0.043
	2	4.25 (3.72 - 4.95)	0.00 (0.00 - 0.00) *	0.043
	3	5.39 (5.34 - 5.54)	1.68 (0.00 - 2.21) *	0.043
	4	6.89 (6.63 - 7.27)	3.47 (0.00 - 5.50) *	0.043
	5	7.57 (7.44 - 8.96)	5.41 (5.23 - 6.26) *	0.043
実験群	1	2.98 (2.74 - 3.07)	2.11 (0.50 - 2.24)	ns
	2	4.58 (4.05 - 4.93)	3.19 (2.01 - 4.76)	ns
	3	5.90 (5.64 - 6.09)	5.02 (3.75 - 6.98)	ns
	4	6.83 (6.68 - 7.61)	7.00 (4.84 - 8.93)	ns
	5	8.17 (7.45 - 8.51)	8.66 (6.92 - 10.30)	ns
Wilcoxon signed rank test (* $p < 0.05$)				

		16 週		
	歯槽頂からの距離 (mm)	術前	術後	p - value
		Median		
対照群	1	3.15 (2.72 - 3.52)	0.00 (0.00 - 0.00) *	0.043
	2	5.19 (4.69 - 5.79)	0.00 (0.00 - 0.00) *	0.043
	3	6.75 (5.73 - 7.07)	1.85 (1.56 - 1.91) *	0.043
	4	7.59 (6.34 - 8.00)	4.31 (4.30 - 4.59) *	0.043
	5	8.15 (7.23 - 8.65)	5.12 (4.92 - 5.30) *	0.043
実験群	1	2.83 (2.77 - 3.21)	1.31 (0.72 - 1.96)	ns
	2	4.41 (4.12 - 4.50)	2.13 (1.58 - 3.19)	ns
	3	5.41 (5.31 - 5.56)	3.87 (3.64 - 4.00)	ns
	4	6.70 (6.50 - 6.86)	5.90 (5.65 - 6.30)	ns
	5	7.29 (7.16 - 7.48)	7.47 (7.17 - 7.99)	ns
Wilcoxon signed rank test (* $p < 0.05$)				

行には群名と歯槽頂からの距離を示す．列には各観察期間における術前の値と術後の値を示す．なお，データは中央値 (25 % 値 - 75 % 値) にて示す．* は術前と術後に有意差が認められた．

表 2. 石膏模型データを用いた歯槽堤幅の水平的減少量 (mm)

8 週			
歯槽頂からの距離 (mm)	対照群 Median	実験群	p - value
1	- 3.08 (- 3.48 - (- 2.36))	- 1.35 (- 2.60 - (- 0.38))	ns
2	- 3.72 (- 4.25 - (- 3.71))	- 1.40 (- 2.10 - (- 0.17)) *	0.009
3	- 3.71 (- 4.54 - (- 3.33))	- 0.88 (- 2.08 - 0.27) *	0.030
4	- 3.16 (- 5.87 - (- 1.70))	- 0.48 (- 1.85 - 1.61)	ns
5	- 3.11 (- 3.17 - (- 2.21))	0.15 (- 0.98 - 1.93) *	0.009
Mann - Whitney U test (* $p < 0.05$)			
16 週			
歯槽頂からの距離 (mm)	対照群 Median	実験群	p - value
1	- 3.15 (- 3.52 - (- 2.72))	- 1.40 (- 2.49 - (- 0.81))	ns
2	- 4.69 (- 5.19 - (- 4.69))	- 1.37 (- 2.89 - (- 1.02))	ns
3	- 4.17 (- 4.84 - (- 3.84))	- 1.53 (- 1.66 - (- 1.46)) *	0.036
4	- 3.00 (- 3.36 - (- 2.04))	- 0.81 (- 1.21 - (- 0.36)) *	0.036
5	- 2.16 (- 3.03 - (- 1.92))	0.42 (- 0.09 - 0.51) *	0.036
Mann - Whitney U test (* $p < 0.05$)			

行には歯槽頂からの距離を示す．列には各観察期間における対照群と実験群を示す．

なお，データは中央値 (25 % 値 - 75 % 値) にて示す．

* は対照群と実験群の間に有意差が認められた．

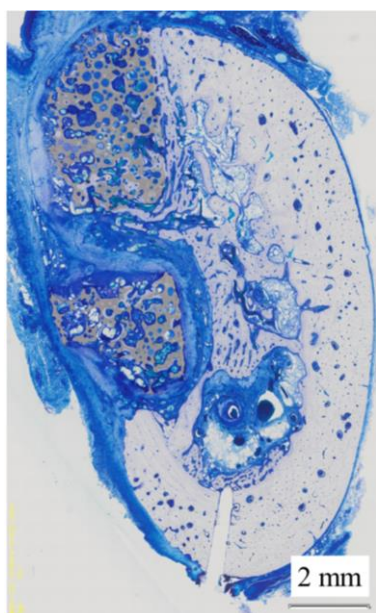
表 3 . 石膏模型データを用いた垂直的減少量 (mm)

	対照群	実験群	p - value
	Median		
8 週	- 2.71 (- 4.27 - (- 2.53))	- 0.56 (- 1.09 - (- 0.34)) *	0.17
16 週	- 2.41 (- 2.59 - (- 2.27))	- 1.26 (- 1.57 - (- 0.80))	ns
	Mann - Whitney U test (* $p < 0.05$)		

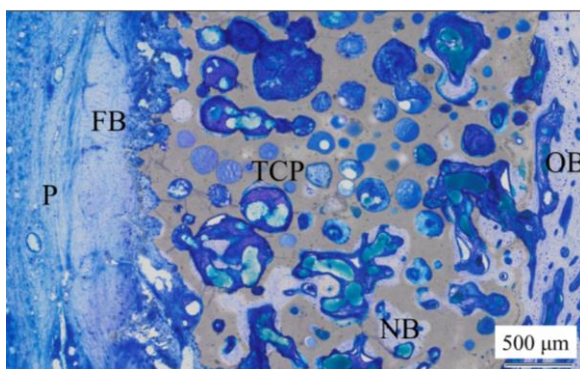
行には週例を示す．列には各観察期間における対照群と実験群を示す．なお，データは中央値 (25 % 値 - 75 % 値) にて示す．

* は対照群と実験群の間に有意差が認められた．

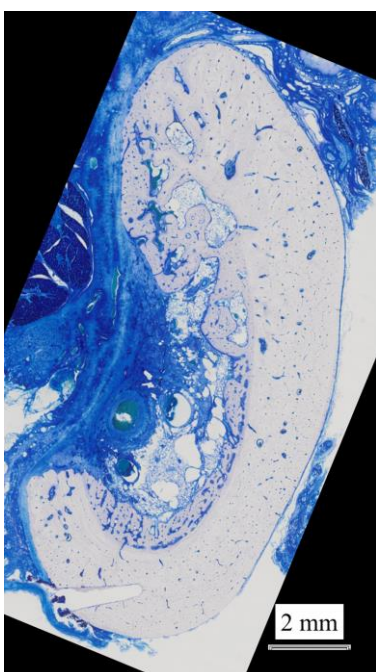
図 8 . 術後 8 週の組織標本像



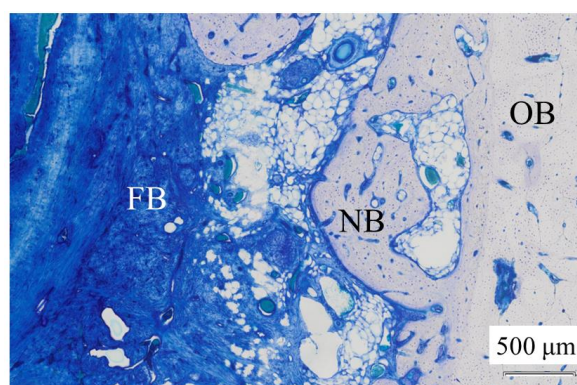
a : 実験群 (x 6)



b : 実験群 (x 20)



c : 対照群 (x 6)

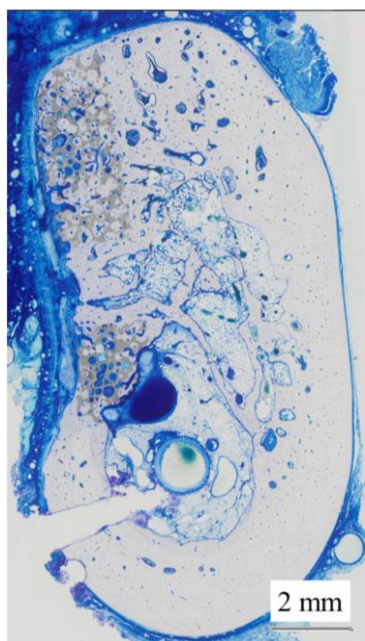


d : 対照群 (x 20)

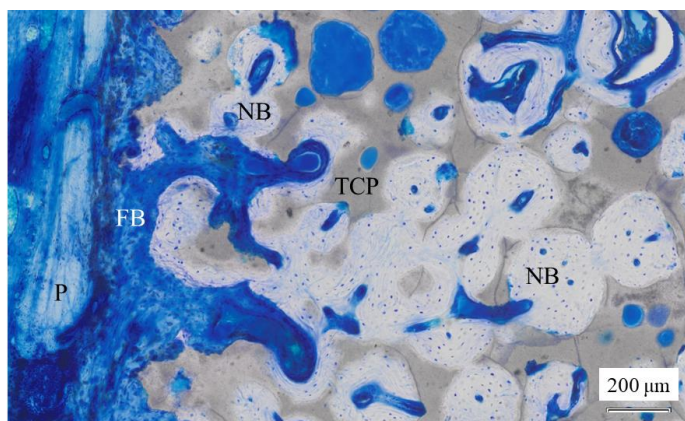
NB : 新生骨, OB : 母床骨, P : 骨膜様組織, FB : 線維性組織

TCP : β - TCP

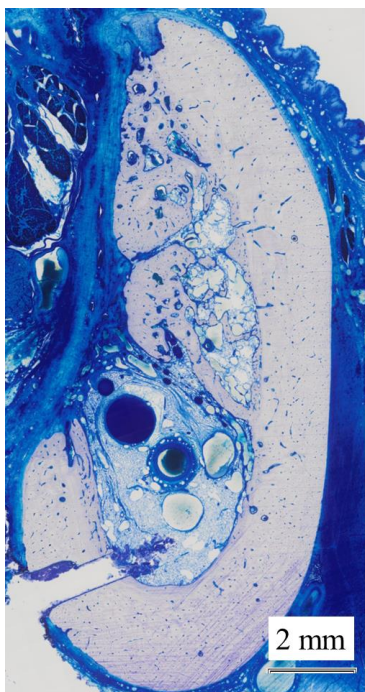
図 9 . 術後 16 週の組織標本像



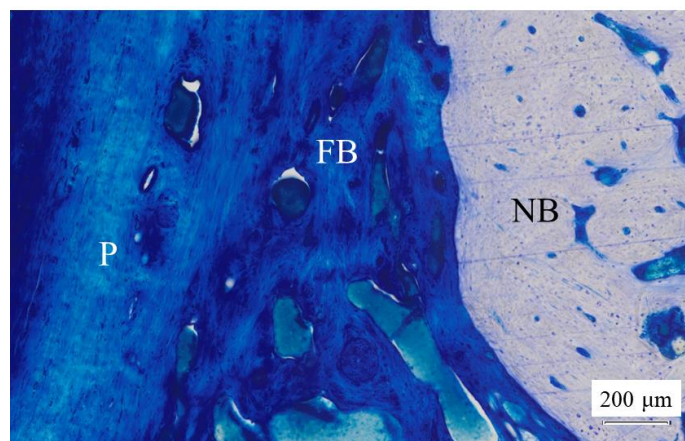
a : 実験群 (x 6)



b : 実験群 (x 40)



c : 対照群 (x 6)



d : 対照群 (x 40)

NB : 新生骨, OB : 母床骨, P : 骨膜様組織, FB : 線維性組織

TCP : β - TCP

表 4-1. 組織標本像における水平的骨幅 (mm)

8 週				
骨頂からの距離 (mm)	対照群	Median	実験群	p - value
1	3.12 (3.11 - 3.26)		4.76 (4.23 - 5.00) *	0.004
2	4.41 (3.11 - 4.44)		6.59 (6.32 - 6.82) *	0.009
3	5.11 (4.67 - 5.40)		7.43 (6.88 - 7.81) *	0.004
4	5.43 (4.93 - 6.07)		7.44 (6.96 - 8.01) *	0.004
5	4.89 (4.89 - 6.42)		6.95 (6.24 - 7.84)	ns
6	4.52 (3.61 - 5.78)		5.72 (4.80 - 5.88)	ns
7	3.97 (3.40 - 4.50)		4.45 (4.32 - 4.75)	ns
8	5.04 (3.08 - 6.44)		4.42 (4.08 - 4.74)	ns
9	6.71 (2.81 - 7.41)		4.21 (3.99 - 4.37)	ns
10	6.64 (4.51 - 7.12)		6.20 (5.45 - 6.53)	ns
Mann - Whitney U test (* $p < 0.05$)				

16 週				
骨頂からの距離 (mm)	対照群	Median	実験群	p - value
1	3.24 (2.51 - 3.41)		4.76 (4.76 - 5.04) *	0.036
2	3.90 (3.53 - 4.19)		6.51 (6.35 - 6.53) *	0.036
3	4.44 (4.43 - 5.33)		7.21 (6.96 - 7.24) *	0.036
4	5.13 (5.01 - 5.91)		7.50 (7.22 - 7.52) *	0.036
5	5.55 (5.41 - 6.48)		7.22 (7.07 - 7.51) *	0.036
6	5.66 (5.63 - 6.05)		6.82 (5.71 - 7.41)	ns
7	4.93 (4.83 - 5.65)		7.05 (6.95 - 7.62)	ns
8	5.52 (4.56 - 5.60)		7.05 (5.77 - 7.60)	ns
9	5.28 (4.11 - 6.30)		7.46 (6.19 - 7.80)	ns
10	6.33 (5.22 - 7.03)		7.77 (6.74 - 7.88)	ns
Mann - Whitney U test (* $p < 0.05$)				

行には骨頂からの距離を示す. 列には各観察期間における対照群と実験群を示す. なお, データは中央値 (25 % 値 - 75 % 値) にて示す. * は対照群と実験群の間に有意差が認められた.

表 4-2. 実験群の組織標本像における水平的骨幅 (mm) : 術後 8 週 VS 術後 16 週

骨頂からの距離 (mm)	8週	16週	p - value
	Median		
1	4.76 (4.23 - 5.00)	4.76 (4.76 - 5.04)	ns
2	6.59 (6.32 - 6.82)	6.51 (6.35 - 6.53)	ns
3	7.43 (6.88 - 7.81)	7.21 (6.96 - 7.24)	ns
4	7.44 (6.96 - 8.01)	7.50 (7.22 - 7.52)	ns
5	6.95 (6.24 - 7.84)	7.22 (7.07 - 7.51)	ns
6	5.72 (4.80 - 5.88)	6.82 (5.71 - 7.41)	ns
7	4.45 (4.32 - 4.75)	7.05 (6.95 - 7.62) *	0.024
8	4.42 (4.08 - 4.74)	7.05 (5.77 - 7.60)	ns
9	4.21 (3.99 - 4.37)	7.46 (6.19 - 7.80) *	0.024
10	6.20 (5.45 - 6.53)	7.77 (6.74 - 7.88)	ns

Mann - Whitney U test (* $p < 0.05$)

行には骨頂からの距離を示す. 列には各観察期間における実験群の水平的骨幅を示す. なお, データは中央値 (25 % 値 - 75 % 値) にて示す.

* は 8 週と 16 週における実験群に有意差が認められた.

表 5. 術後 8 週ならびに術後 16 週における新生骨及び残存 β -TCP
面積率 (%)

	8 週	16 週	
(%)	Median		p - value
新生骨	9.35 (6.85 - 11.57)	29.72 (23.71 - 32.15) *	0.024
残存 β - TCP	23.63 (19.85 - 24.25)	13.14 (11.16 - 13.86) *	0.048
		Mann - Whitney U test (* $p < 0.05$)	

行には新生骨及び残存 β - TCP を示す. 列には各観察期間における実験群の面積率を示す. なお, データは中央値 (25 % 値 - 75 % 値) にて示す.

* は 8 週と 16 週における面積率に有意差が認められた.