

Hydroxyapatite/poly-L-lactide メッシュトレーと海綿骨細片による 下顎骨再建後の骨微細構造の検討

高橋 英俊 松尾 朗 千葉 博 茂

東京医科大学口腔外科学講座

【要旨】 海綿骨細片 (PCBM) とチタン製 (Ti) トレーの組み合わせは下顎骨再建に頻用されているが、トレーの操作性や形態付与に難点があり、加えて生体内で金属イオンが溶出し、インプラント埋入後も支障を来すことから、再建後に除去手術が必要である。Hydroxyapatite/poly-L-lactide (HA/PLLA) は生体内吸収性と生体活性を併せ持つ骨接合材で、Ti トレーの欠点を解消できる可能性があるが、本トレーを PCBM 再建に併用した後の骨微細構造の検討はされていない。

われわれは、ビーグル犬の下顎骨に欠損を作製し、HA/PLLA トレー中に PCBM と多血小板血漿 (PRP) を混和して填塞する下顎骨再建を行い、共焦点レーザー顕微鏡とマイクロ CT により骨微細構造について検討した。

その結果、HA/PLLA トレーは Ti トレーに比較して、初期の 3~6 か月間の骨新生が遅れるものの、12 か月後には同等の新生骨が形成された。骨微細構造計測では、両者とも bone volume fraction は既存骨より高く、他のパラメーターは同等であった。

以上の結果から、再建 12 か月後には HA/PLLA トレー内部の新生骨量はチタントレー内部と同等で、周囲の既存骨と同等以上の良好な骨微細構造を獲得した。

はじめに

下顎骨再建は顎顔面外科で最も困難な手術の一つである¹⁾。われわれの目指す低侵襲手術 (minimally invasive surgery) の一環として、海綿骨細片 (PCBM) と多血小板血漿 (PRP) の併用による再建法は良好な骨新生が得られるものの²⁾³⁾、それを保持するチタン製 (Ti) トレーは操作性や形態の付与に難点があり、生体内への金属イオンの溶出や持続的な機械的刺激、骨接合周囲骨の脆弱化に加え、後の画像診断やインプラント治療の妨げになるなどの問題があり、一般に再建後 6 か月を過ぎると除去手術が行われる⁴⁾⁵⁾。

一方、近年では術後に除去する必要のないさまざ

まな生体吸収性の骨接合材料が開発され⁶⁻¹⁰⁾、なかでも poly-L-lactide (PLLA) は生体適合性も良好で¹¹⁾、整形外科領域¹²⁾¹³⁾ や頭頸部外科領域¹⁴⁾ でプレートやスクリューとして広く臨床応用されている。PLLA は下顎骨再建への応用も試みられているが¹⁵⁾¹⁶⁾、チタンに比較して強度に劣り、骨伝導性や骨結合性がない¹⁷⁾ などの欠点を有するため一般的ではない。一方、ハイドロキシアパタイト (HA) は、生体親和性が良好で力学的な強度を有するため、1980 年代~90 年代初頭には下顎骨再建への応用が期待されたが、易感染性や既存骨と結合しないなどの様々な問題が生じ¹⁸⁾、現在はほとんど使用されていない。

それに比較して、PLLA に吸収性の非焼成 HA (u-

平成 21 年 12 月 28 日受付、平成 22 年 2 月 2 日受理

キーワード：下顎骨再建、ポリ-L-乳酸、ハイドロキシアパタイト、海綿骨細片、多血小板血漿

(別冊請求先：〒325-0046 栃木県那須塩原市大黒町 2-5 菅間記念病院歯科口腔外科)

TEL : 0287-62-0733 FAX : 0287-63-9357

HA)の微粒子を混在した複合材(HA/PLLA)は、PLLAの持つ吸収性、ハイドロキシアパタイトの強度と骨誘導性を併せ持ち¹⁹⁾、チタンに代わるべきトレー材料として必要な要件を備えている。われわれはすでにHA/PLLAトレーにPCBMとPRPを用いた下顎再建を臨床報告しているが²⁰⁾、その再建部の骨構造を検討した実験的な研究は未だ行われていない。

今回われわれは、ビーグル犬の下顎骨欠損に適合させたHA/PLLAトレー内部にPCBMとPRPを填塞し、共焦点レーザー顕微鏡(CLSM)とマイクロCTを用いて骨微細構造について検討した。

研究材料と方法

実験動物: 1歳6か月から2歳齢の体重10kg前後の雌ビーグル犬14頭を使用した。動物の取り扱いは国際実験動物管理公認協会の基準に従い、東京医科大学動物実験規程を遵守して実験を行った。

トレーの材質: u-HA/PLLA (Super Fixsorb-MX, Takiron Inc., Hyogo, Japan)で、厚さ0.8mmのメッシュシートタイプを使用した。対照側は厚さ1.3mmのチタン製のメッシュシート(TI MESH SCREEN

1.3, SYNTHES Inc., Tokyo, Japan)を使用した。

HA/PLLA トレーの作製法: GE社製 Light Speed Ultraを用い、ビーグル犬の下顎骨をスライス幅1.25mmでCT像を撮影し、そのDICOMデータから光造型モデルを作製した。u-HA/PLLAのメッシュシートを光造型モデルの表面形状に正確に合致する様に成形し、HA/PLLAトレーを作製した。

PCBM, PRPの調整方法: ペントバルビタールナトリウムを静脈内に注入し、麻酔が奏功したことを確認後、20mlの血液を採取した。これを専用の遠心分離機(SmartPREP System, Harvest Technologies Co., Ltd., MA, USA)(Fig. 1-A)にかけ、3ccの自己PRPと1ccの自己トロンピンを作製した(Fig. 1-B)。PRPは2,500rpmで10分間遠心分離後、1分間のインターバルをおき、2,300rpmで3分間遠心分離した。次いで、腸骨から10mm×20mmのブロックを採取し、これを細片に碎きPCBMを作製した。このPCBM、PRP、自己トロンピンおよび10%塩化カルシウムをシャーレ中で混和してゲル化させ、移植材とした。

手術方法: 下顎骨欠損の作製は、まず左側の顎下部に皮膚切開を加え、口腔外から下顎骨を露出して

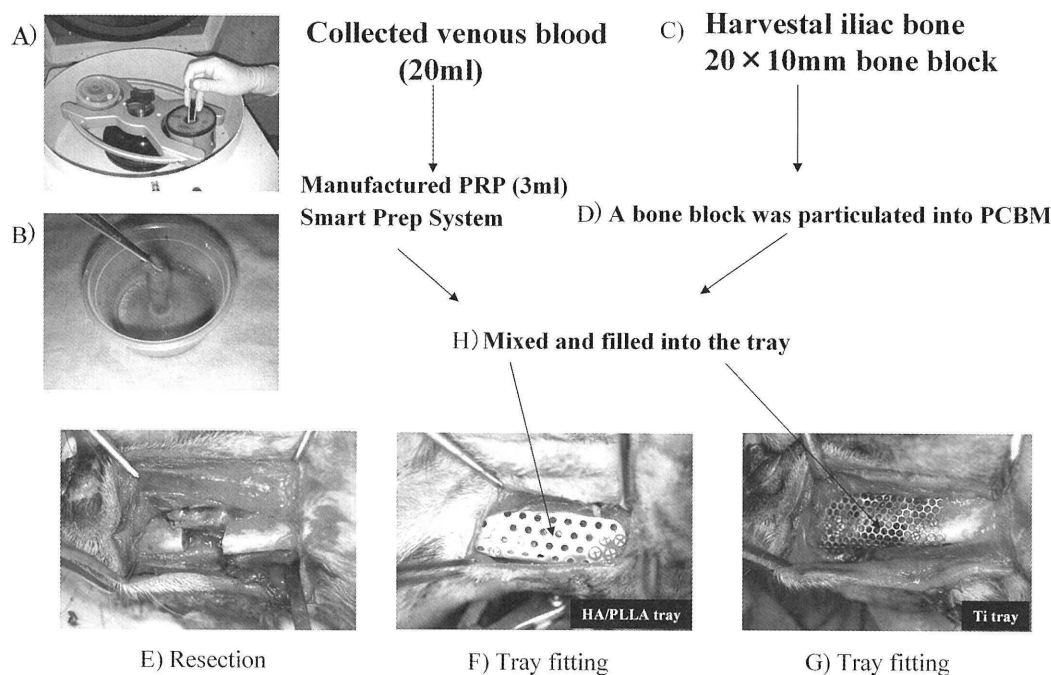


Fig. 1 Procedure of the surgery.

(A) We took 20 ml of vinous blood. (B) PRP was performed with a special centrifuge system. A block bone was harvested from the iliac crest (C), and PCBM was made (D). (E) The defect was created on the lower border of the mandible (E), and the HA/PLLA tray and titanium trays were fixed by the screws (F, G). (H) A mixture of the PCBM and the PRP was transferred to the tray.

切除部を明示し、前臼歯部の下縁を箱形に 10 mm × 10 mm 切除した (Fig. 1-E)。次に、欠損部に HA/PLLA トレーを試摘し、余剰分を剪刀で切除した。欠損部内に PCBM と PRP の混合物を密に充填し、トレーを HA/PLLA スクリュー (外径: 2 mm、長さ: 11 mm) 8 本 (トレーの両側にそれぞれ 4 本) で固定した (Fig. 1-F)。右側も左側と同様に皮膚切開を加え、下顎骨を露出し、同様にチタン製メッシュシートを湾曲して下顎骨に適合させ、余剰分を剪刀で切除のうえ、PCBM と PRP の混合物を充填し、2.0 mm のチタン製スクリューで固定した (Fig. 1-G)。創部はいずれも 3-0 吸収糸で縫合し、術後よりアジスロマイシン水和物 (Zithromax, Pfizer Inc., Tokyo, Japan) の細粒を餌に混和し、5 日間投与した。新生骨の蛍光標識は、術後観察期間の前半はテトラサイクリン (TC) 20 mg/kg を、後半はカルセイン (Cal) 8.0 mg/kg をタイムテーブルに従って 1 週間おきに腹腔内に投与した (Fig. 2)。

検体の作製方法: 観察期間は 1, 3, 6, 12 か月とし、観察期間終了時に実験動物の静脈内にペントバルビタールナトリウムを注入し、無痛的に屠殺した。その際、頸動脈より生理食塩水を還流させて脱血後、20% 緩衝ホルマリンで還流固定した。次に下顎骨を摘出し、20% 緩衝ホルマリン中に浸漬固定した。

軟エックス線写真撮影: 正中癒合部で下顎骨を 2 分割し、軟エックス線撮影装置 (SOFTEX CSM-2, SOFTEX Co., Ltd., Tokyo, Japan) を用い、出力 40 kV、管電流 10 mA/60 min で SOFTEX 写真を撮影した。

マイクロ CT (μ CT) 写真撮影: 欠損部を中心に下顎骨を 50 mm の長さに切り出し、マイクロコンピュータ断層撮影システム (Desktop Micro CT1072, Sky-Scan Inc., Aartselaar, Belgium) を用い、出力 100 kV、管電流 98 mA で μ CT 写真を撮影した。撮影条件は、スライス厚 20 μ m、ピクセルサイズ 18.2 × 18.2 μ m で、像の基本サイズ 512 × 512 pixel とした。

骨微細構造計測: 3次元骨形態計測専用コンピュータソフトウェア (TRI/3D-BON, Ratok System Engineering Co., Ltd., Tokyo, Japan) を用い、目視下で欠損内の新生骨部およびそれと接する既存骨部に関心領域 (volume of interest: VOI) を設定した (Fig. 3)。スレッシュホールドはソフトウェアの自動設定とした。海面骨体積 (bone volume: BV) は、骨梁相当部の三角形の表面で囲まれた体積として計算し、骨組織体積 (total tissue volume: TV) は分析部の総体積とした。形成された骨量の指標は BV と TV の比 (bone volume fraction: BV/TV) を用いた。骨質を示す指標として、まず、骨梁幅 (trabecular

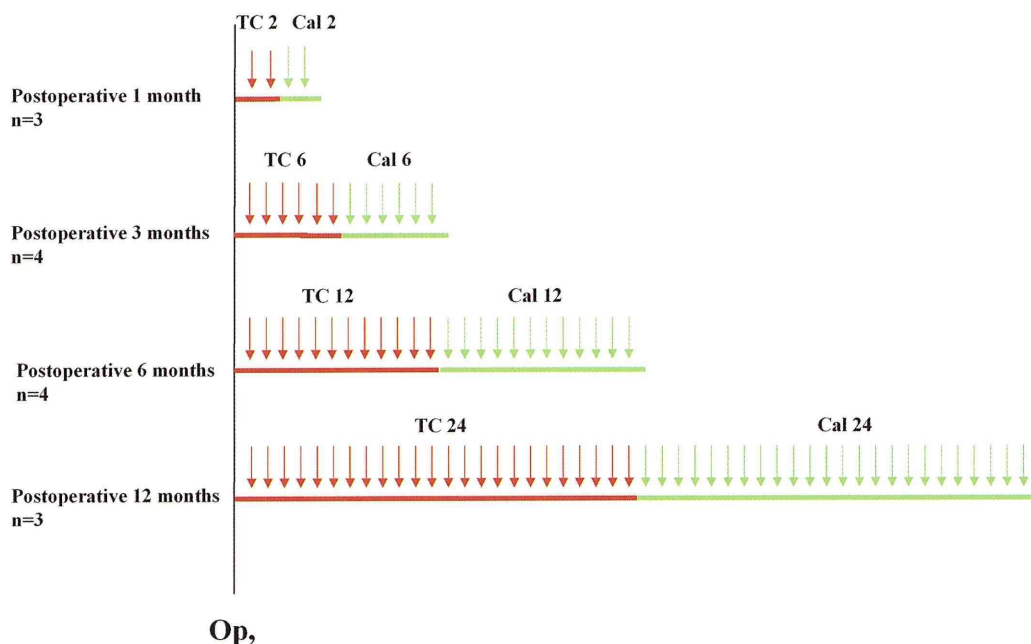


Fig. 2 Labeling schedule.

Tetracycline (TC) was administered for the first half of observation period and calcein (Cal) for the last half of observation period, as bone labeling agent.

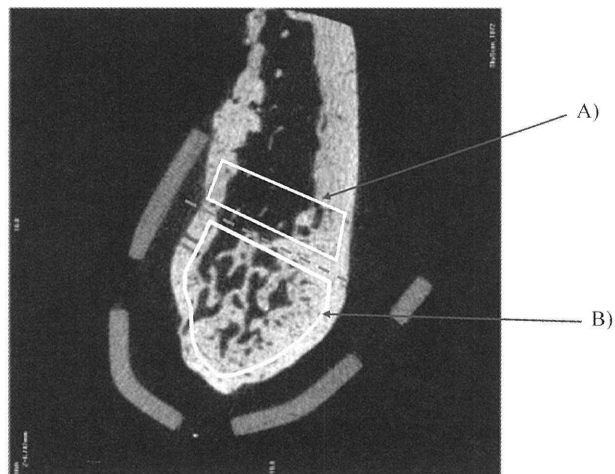


Fig. 3 Setting of the volume of interests (VOI) for the bone morphometric measurements.
A) Native bone, B) New bone

thickness : Tb.TH) を Hirdebrand と Rugesegger の方法²¹⁾ で算出した後、骨梁数 (trabecular number : Tb.N)、骨梁間隙 (trabecular spacing : Tb.Spac) をパラレルプレートモデルで算出した²²⁾。また、骨構造の指標として Trabecular bone pattern factor (Tb.Pf)²³⁾ を算出した。

CLSM 解析：試料を上昇アルコール系列で脱水した後、スチレンモノマー液中に 10 日間浸漬し透徹し、光硬化埋込樹脂 (Technovit7200VLC, Heraeus Kulzer GmbH, Wehrheim) に包埋した。試料をバンドソーで厚さ 1 mm にスライスした後、自動研磨装置 (Exakt Apparatebau, Norderstedt, Germany) で厚さ 100 μm まで研磨し、非脱灰研磨標本を作製した。共焦点レーザー顕微鏡 (Zeiss LSM 510, Carl Zeiss AG, Oberkochen, Germany) の観察は、テトラサイクリン (TC) は励起波長 364 nm の UV レーザーで、カルセイン (Cal) は 488 nm の Argon レーザーで蛍光を標識し、TC は赤、Cal は緑の擬似カラーで表示し、倍率 20 倍で撮影した。弱拡大の全体像の観察は、コンピューターソフトウェア (Adobe Photoshop, Adobe Systems Inc., CA, USA) で個々の画像を合成した後、アーチファクトを除去し既存骨を区別するため、同ソフトウェアで蛍光像のみを抽出した。すなわち、TC は赤、Cal は緑、既存骨は塗りつぶしをせず表示した。

統計解析：個々の数値は平均 \pm 標準偏差で表示し、HA/PLLA と Ti トレー間の各骨形態計測パラメーターを unpaired T-test で統計学的に検討し、 $P < 0.05$ を統計学的有意差ありと判定した。

結 果

頬舌断の軟 X 線写真による骨増生：欠損部は HA/PLLA トレー、Ti トレーともに既存骨周囲から新生骨が形成され、術後 6 か月までに新生骨で満たされており、12 か月後でも下縁部には骨増生が認められた。なお、HA/PLLA トレーと Ti トレー内の新生骨量や形成時期はほぼ同一であった (Fig. 4)。

μCT と CLSM による弱拡大の全体像：いずれの側も PCBM 移植 1 か月後には、既存骨の断端から骨細片を取り囲むように活発な新生骨形成が認められ、CLSM 像でも著明な蛍光像が観察された。マイクロ (μ) CT 像では、既存骨から離れた移植骨細片周囲に新生骨梁は認められないが、CLSM 像では微弱な蛍光が観察された (Fig. 5-A, B)。3 か月後の HA/PLLA トレー内部の μCT 像では、新生された骨梁群の輪郭はほぼ明らかになったが、内部の構造は不規則で、トレーとの間にはなお大きな間隙が認められた。その部の CLSM 像では、TC と Cal でラベルされた新生骨梁が混在していた。Ti トレー内でも、新生骨梁群の輪郭は明らかになり、皮質骨と海綿骨部の境界も比較的明瞭となった (Fig. 5-C, D)。6 か月後の HA/PLLA トレー内は、 μCT 像、CLSM 像ともに皮質骨と海綿骨部の境界が以前に比較して明瞭に認められた (Fig. 5-E)。一方、Ti トレー内は、 μCT 像、CLSM 像ともに 3 か月後の変化と類似し、骨形成量が増加し移植骨細片が新生骨に取り込まれる様子が観察された (Fig. 5-F)。12 か月後には、 μCT 像、CLSM 像ともにトレーに向かって新生骨形成が進行し、特に、HA/PLLA トレーの CLSM 像では、外側皮質骨様の活発な層状骨添加を示す Cal のラベリングが観察された (Fig. 5-G, H)。

CLSM (強拡大)：移植 1 か月後の HA/PLLA では、活発な新生骨形成部に TC と Cal による著明な蛍光像が認められた (Fig. 6-A)。また、既存骨から離れた部の骨細片周囲にも弱い蛍光像が認められた (Fig. 6-B)。3 か月後には、HA/PLLA トレー、Ti トレー内部のいずれの最外側にも骨単位が多数形成され、改造が進行していたが構造は不規則であった (Fig. 6-C, D)。12 か月後には、両者ともに最外側には層状の骨形成が進行していたが、HA/PLLA トレー内部はより活発で規則的な層状構造を示した (Fig. 6-E, F)。

骨形態計測：新生骨に関しては、移植 3、6 か月

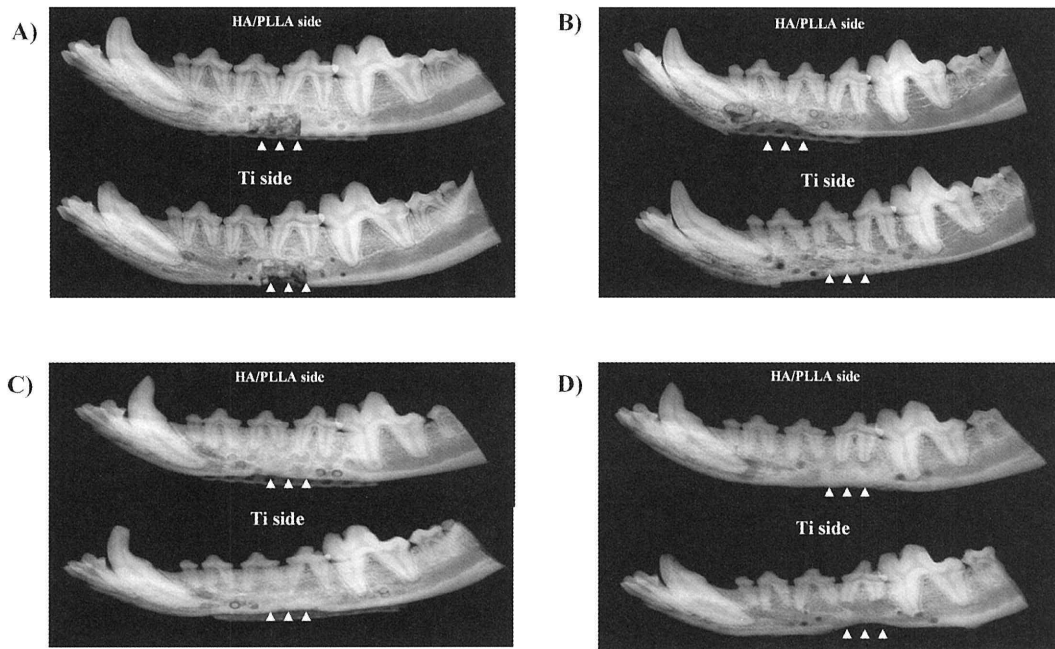


Fig. 4 Postoperative changes of the defects on the soft X-ray findings.

(A) 1 month after the operation. (B) 3 months after the operation. (C) 6 months after the operation. (D) 12 months after the operation.

Defects were not completely filled with the new bone even after 12 months.

後では、Ti トレーに比較して HA/PLLA トレーの BV/TV は有意に低かったが、12 か月後には同等に上昇した (Fig. 7-A)。また、Tb. N (Fig. 7-B) を始めとするその他の骨微細構造のパラメーターはすべての時期で、HA/PLLA と Ti トレー間で有意差を認めなかった (Table 1)。新生骨と既存骨との比較では、12 か月後の既存骨の BV/TV は、12 か月後の HA/PLLA トレーおよび Ti トレー内の新生骨よりも有意に低かった。他のパラメーターは、HA/PLLA トレー内部の新生骨と既存骨との間に有意差が認められなかったが、Ti トレー内部の新生骨は既存骨より Tb/N が有意に高く、Tb/Th、Tb/Spac は有意に低かった。

考 察

血管柄付き遊離骨²⁴⁾ と PCBM²⁵⁾ は共に下顎骨再建に利用される移植材であるが、それぞれ利点・欠点を有し、理想的な再建材や方法はいまだ見出されていない²⁶⁾。PCBM 再建の大きな欠点は、そのみでは形態の付与が困難で、このためトレーを用いると除去手術が必要になることである⁴⁾⁵⁾。そこで、トレー除去を回避する各種の試みが行われており、その一例としてダクロントレーの臨床応用がある。ダクロントレーは除去せずにインプラントの埋入が

可能である³⁾ が、吸収されず生体内異物として体内に留まるという欠点がある。一方、生体吸収性材料の臨床応用例として、Pure PLLA¹⁵⁾ や D-乳酸 (DLA)/PLLA²⁷⁾ が下顎骨再建用トレーとして使用されているが、未だ Ti トレーを凌駕するものとなっていない。HA/PLLA は PLLA に非焼成ハイドロキシアパタイト (u-HA) の微粒子 (スクリューは 30 wt%、プレートは 40 wt%) が含まれており、u-HA は生体内でより短期間に吸収分解されて消失し、骨に置換される。すなわち、HA/PLLA は骨伝導性、骨結合性などの生体活性を有し、生体適合性にも富んでいる。さらに、初期曲げ強度は 270 MPa、曲げ弾性率は 7.5 GPa で、Pure PLLA よりも高い強度を有しており²⁸⁾、HA/PLLA を用いたプレートやスクリューは整形外科²⁹⁾³⁰⁾ や顎顔面外科³¹⁾ 領域で広く臨床応用されている。また、メッシュシートも心臓外科手術時の肋骨の固定³²⁾ や下顎骨再建²⁰⁾ へ臨床応用され、良好な結果を得ている。しかも、本トレーは HA/PLLA スクリューによる強固な固定 (rigid fixation) が可能であるが、過去にチタン以外の下顎再建用トレーに rigid fixation を行った報告はない。PCBM 再建は移植骨を rigid fixation することで成功率が高まると報告されており³³⁾、この点は本システムの大きな利点と考えられる。しかし、HA/PLLA

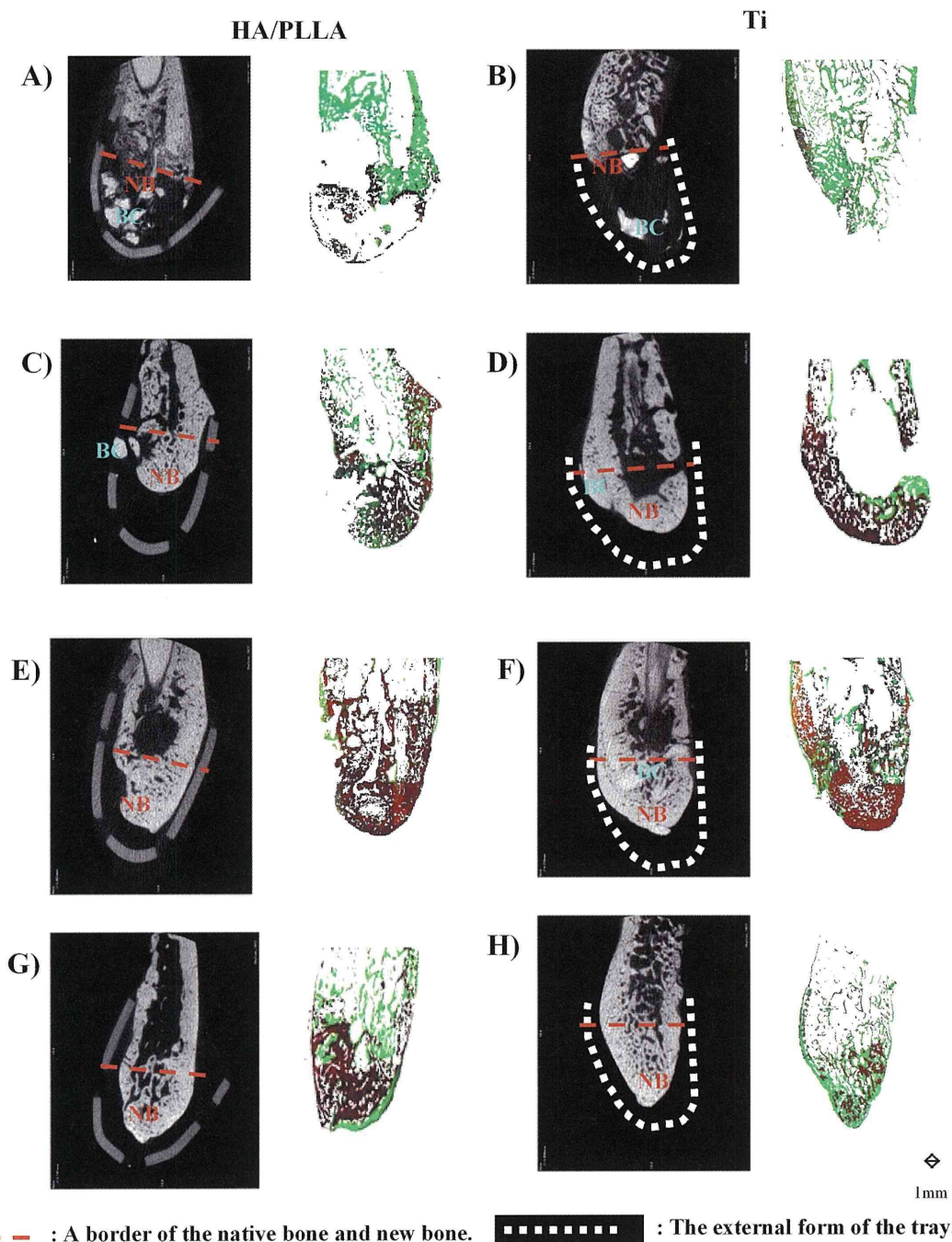


Fig. 5 Trans-axial images of the Micro CT and the CLSM.
 HA/PLLA side.
 (A) 1 month after the operation. (B) 3 months after the operation. (C) 6 months after the operation. (D) 12 months after the operation.
 Ti side
 (A) 1 month after the operation. (B) 3 months after the operation. (C) 6 months after the operation. (D) 12 months after the operation.
 The left is the micro CT and the right is the CLSM images respectively. In the CLSM images, the TC labeling area the presenting the half of the observation period was colored by slouescence, and the Cal labeling area presenting the latter half of the observation period was colored by green slouescence. NB ; New bone, BC ; Native bone

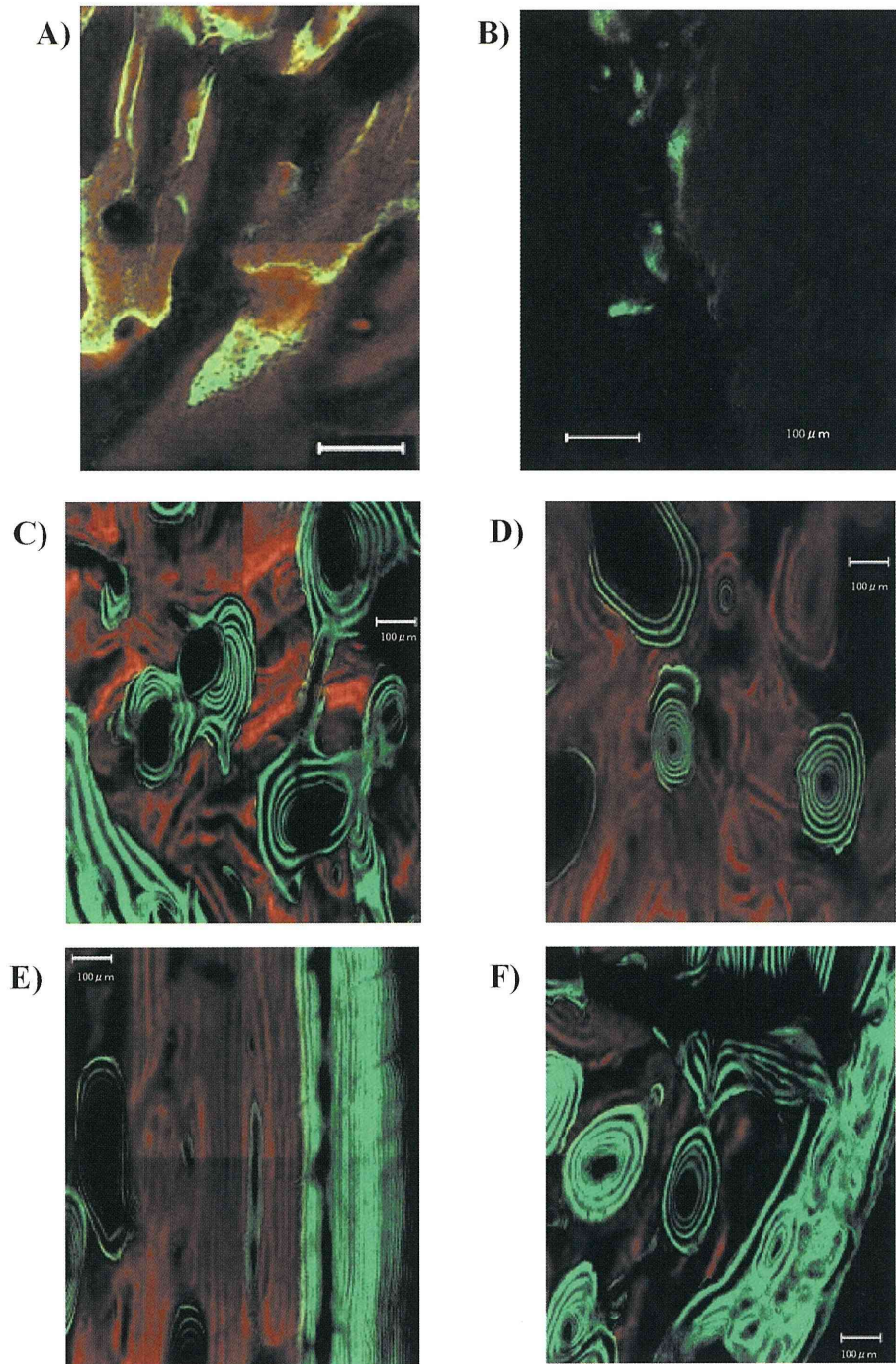


Fig. 6 High magnification images of the CLSM.

(A) The new bone formation site one month after the operation. (B) The fluorescent images around the bone chips one month after the operation. (C) HA/PLLA side three months after the operation. (D) The Ti side three months after the operation.

Although many osteons were formed, the bone structures were still irregular.

(E) HA/PLLA side 12 months after surgery. (F) The Ti side 12 months after surgery.

Many lamellar structures were seen in the HA/PLLA side than in the Ti side on the outer surface of the new bone.

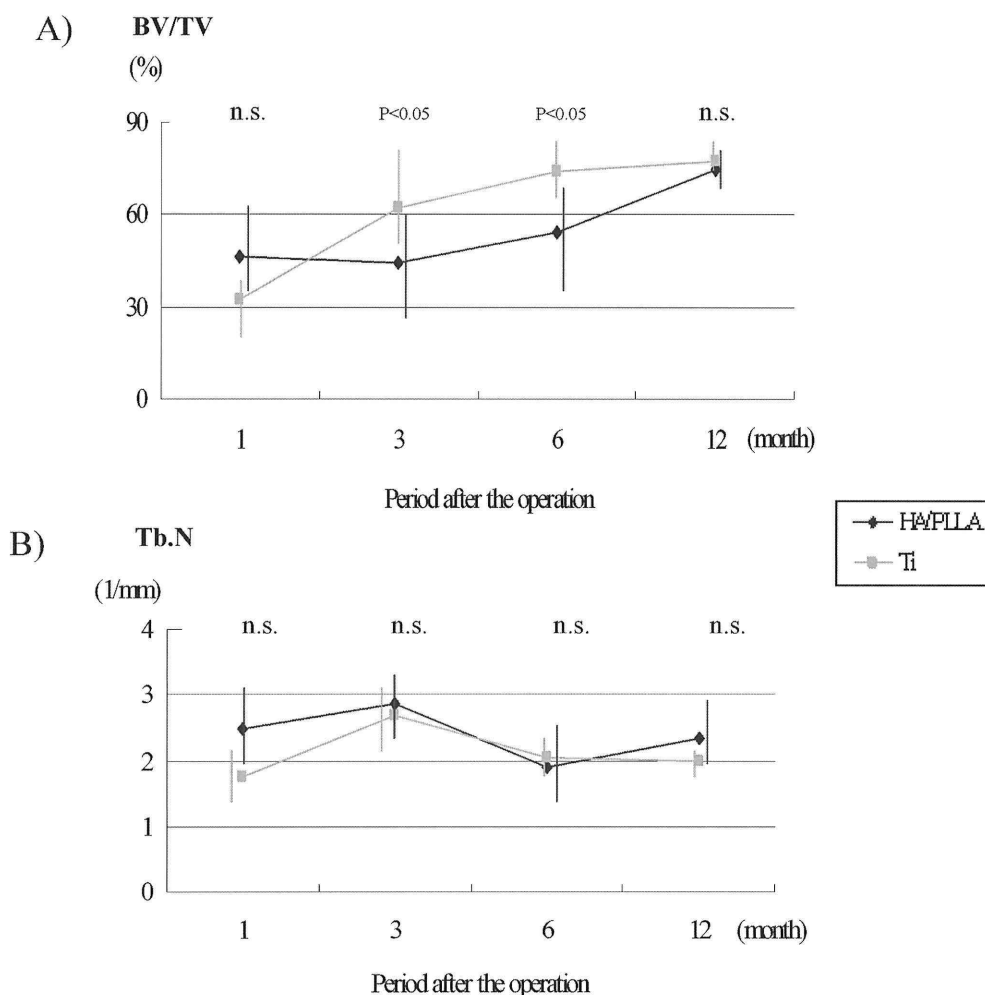


Fig. 6 Comparison of the bone microstructures between the HA/PLLA and the titanium tray.
 A) Bone volume fraction (BV/TV), B) Trabecular Number (Tb. N)
 n.s.: No significant difference

トレーを用いた PCBM 再建後の骨微細構造を Ti トレーと比較検討した報告はなく、HA/PLLA が Ti に代わり得る材料であるかの評価は確定していない。

本研究では、移植 1 か月後の HA/PLLA トレー、Ti トレー内部には、いずれも既存骨から旺盛な新生骨形成が観察され、CLSM 像では新生骨から離れた骨細片周囲にも微弱ながら蛍光像が認められた。ブロック状の腸骨移植では、本研究の結果と同様に周囲の既存骨に沿って骨新生が生ずるが、移植した腸骨が一旦吸収した後、その部に新生骨形成が開始される³⁴⁾³⁵⁾。本研究で、新生骨形成部から離れた骨細片周囲に蛍光像が認められたことは、骨髓に含まれる骨形成細胞により骨誘導が早期に開始されていたことを示唆しており、既存骨からの骨伝導に加えてより速やかな骨形成が進行したと考えられた。

一方、本研究では、 μ CT 所見で移植 3 か月後に新生骨群の輪郭がほぼ明らかになった。Fennisら³⁶⁾

は autogenous scaffold と PRP を用いた下顎再建の動物実験で、同様の変化を報告している。それ以降はさらに骨改造が進行し、12 か月後には内部は海綿骨構造、外側は皮質骨構造を示すようになる。PCBM 再建の実験的報告の多くは 3 か月間の短期間の観察³⁶⁾³⁷⁾ であり、Kinoshita ら¹⁵⁾ は 12 か月後まで経過観察しているが、3 か月以降の骨形成や改造変化の記載はない。下顎骨は様々な外科処置後、内部の骨改造の進行に伴って外側は緻密に、内部は逆に疎になる³⁸⁾。その変化は抜歯³⁸⁾、腸骨移植³⁴⁾、下顎枝矢状分割³⁹⁾、骨延長⁴⁰⁾ などで見られる生体の homeostasis とでも言うべき現象である。このような変化は、下顎骨に共通して起こる骨改造現象が PCBM 内部でも進行していることを示唆している。

Ti トレーと PCBM を用いた再建例では、術後 1 年経過しても X 線学的に既存骨の透過度に達しな

Table 1 Bone morphometrical measurements.

Parameters	Tray	1 month	3 months	6 months	12 months	12 months native bone
BT/TV	HA/PLLA	46.43±16.89	44.45±13.16	47.80±19.42	74.70±5.44	52.54±8.05
	Ti	32.20± 7.20	62.40±11.60	76.87± 6.43	77.37±3.44	47.40±8.22
	T-test	n.s.	P<0.05	P<0.05	n.s.	n.s.
Tb.TH	HA/PLLA	213.70±100.28	156.30± 35.34	294.30±163.76	360.40±179.48	159.49±87.93
	Ti	204.40± 88.34	255.90±118.14	374.80±106.63	395.60± 63.58	140.60±36.14
	T-test	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
Tb.N	HA/PLLA	2.49±1.13	2.87±0.78	2.04±1.17	2.34±0.83	3.87± 1.76
	Ti	1.75±0.67	2.68±0.89	2.19±0.59	1.99±0.39	3.42±26.14
	T-test	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
Tb.Spac	HA/PLLA	483.90±278.92	364.60± 79.14	424.20±424.92	473.70±200.21	294.76±123.41
	Ti	636.90±272.12	391.70±122.54	483.80±138.67	514.60±106.61	293.93± 26.14
	T-test	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
TBPf	HA/PLLA	20.65±5.28	19.83± 8.71	13.35± 9.99	16.70±12.82	19.87±13.54
	Ti	27.15±9.05	14.50±16.07	11.86±16.84	13.92±12.70	16.39±13.60
	T-test	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.

Bone volume fraction (BV/TV [%]), Trabecular thickness (Tb. Th [um]), Trabecular number (Tb. N [1/mm]), Trabecular spacing (Tb. Spac [um]) and Trabecular bone pattern factor (TBPf)

いことがある⁴¹⁾⁴²⁾。本研究では、Ti トレー内部では早期に骨改造が進行し、6か月後には周囲の既存骨と同等のBV/TVが得られた。それに対して、HA/PLLA トレー内部はTi トレーと比較して3~6か月後の骨形成速度が遅いものの、CLSM 像では6か月以降、外側に向かって層状の骨添加が進行し、BV/TVは急激に上昇し、12か月後にはTi トレーと同等で、既存骨をはるかに超える骨形成が得られた。このようにHA/PLLA トレー内部では、Ti トレー内部より骨形成が遅延するものと考えられた。

HA/PLLA トレー、Ti トレーともに移植12か月後の骨微細構造は骨形態計測の結果から、既存骨と同等の値が得られた。一般的に、骨微細構造が良好なほど高い骨強度が得られる⁴³⁾。下顎骨には極めて強い咬合力が加わるため、再生骨が適度な強度を有することは重要である⁴⁴⁾。本研究の結果から、HA/PLLA トレーを用いたPCBM再建は、術後1年で十分な骨強度を有することが明らかにされた。臨床では、顎骨再建後にトレーを除去し、インプラントなどの処置を行うのは最低6か月後、一般的には1年を過ぎてからとされている。HA/PLLA トレーは、後日インプラントを埋入する場合もトレー除去の必要がないため、Ti トレーより骨形成が遅延するデメリットはあっても、さほど問題はないと思われる。また、本材料の吸収は移植1年以降に活発となり、

すべてが吸収されるまでに4~5年を要する⁴⁵⁾。一方、Pure PLLA トレーは12か月後にトレーの吸収が認められたとの報告がある¹⁵⁾。本実験では、移植12か月まではHA/PLLA トレーの吸収は認められず、十分な強度を有していた。この点は、今後さらに長期的な構造変化の検討が必要であるが、トレーの強度の点からも、HA/PLLA は他の吸収性材料と比較して下顎骨再建用トレーに有利と考えられた。なお、Marx はPCBMによる下顎骨再建にPRPを臨床応用し²⁾、骨形成の促進を報告している。しかし、その後の動物実験で、Choi は骨形成の抑制⁴⁶⁾、Fennis は促進³⁶⁾と正反対の結果を報告している。本研究では、われわれが日常臨床で行っている方法に準じ³⁾、Ti トレー、HA/PLLA トレー内の双方にPRPをPCBMと混和して填塞したため、PRPの骨形成促進効果については検討できなかった。

結 論

HA/PLLA トレーはTi トレーに比べ下顎骨再建後6か月までは骨形成が遅延するものの、12か月後には、Ti トレーと比較して遜色のない新生骨梁が形成され、既存骨と同等の骨微細構造を有していた。

謝 辞

HA/PLLA トレーの製作にあたってご尽力いただ

いた、前タキロン株式会社 敷波保夫博士に感謝申し上げます。

文 献

- 1) 原 巖、喜久田利弘、中島 健、立石 晃、曾我部浩一、福田仁一、上村俊介、渡辺亨子、入学陽一：プレート顎骨再建の臨床統計的検討。九州歯会誌 **50** : 807-818, 1996
- 2) Marx RE, Carlson ER, Eichstaedt RM, Schimmele SR, Georgeff KR : Platelet-rich plasma growth factor enhancement for bone grafts. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* **85** : 638-646, 1998
- 3) 松尾 朗、千葉博茂、高橋英俊：当科における海綿骨細片 (PCBM) と多血小板血漿 (PRP) を併用した腫瘍切除後の下顎骨再建。頭頸部癌 **33** : 411-417, 2007
- 4) 別所和久、平野吉雄、石浜信之、吉田正彦、村田睦男：金属製顎修復インプラントについての検討—Champy のミニプレートの生体内における変化と為害作用を中心に—。日口外 **34** : 1406-1413, 1988
- 5) Eppley BL, Sadove AM, Havlik RJ : Resorbable plate fixation in pediatric craniofacial surgery. *Plast Reconstr Surg* **100** : 1-7, 1997
- 6) 松末吉隆、山室隆夫、筏 義人：高強度ポリ乳酸ロッドについて。日整外誌 **64** : 1285, 1990
- 7) Matsusue Y, Yamamuro T, Yoshii S, Oka M, Ikada Y, Hyon S, Shikinami Y : Biodegradable screw fixation of rabbit tibia proximal osteotomies. *J Appl Biomater* **2** : 1-12, 1991
- 8) Böstman OM : Absorbable implants for the fixation of fractures. *J Bone Joint Surg* **73** : 148-153, 1991
- 9) 敷波保夫：生体内分解吸収性インプラントの目的と現在の課題。OPE nursing **7** : 1075-1082, 1992
- 10) 別所和久、飯塚忠彦、瀬上夏樹、村上賢一郎：口腔外科領域における生体内吸収性ポリ-L-乳酸骨接合ミニプレートの開発と臨床応用。日口外誌 **40** : 1154-1159, 1994
- 11) 岩切博宣、野添悦郎、西原一秀、平原成浩、宮脇昭彦、浜崎朝子、中村康典、三村 保：下顎枝矢状分割法に使用した生体内吸収性ポリ-L-乳酸骨接合スクリュー (フィクソープ-MX) の臨床的検討。日口外 **50** : 43-46, 1988
- 12) 菊野竜一郎、中川雅裕、吉永一春、前原東洋：生体内吸収性ポリ-L-乳酸 (PLLA) 骨接合材の使用経験。整形外科と災害外科 **46** : 855-858, 1997
- 13) 生田拓也、喜多村泰輔、田北親寛：人工股関節置換術時の移植骨固定における生体内吸収性骨接合材の使用経験。整形外科と災害外科 **47** : 1334-1337, 1998
- 14) 飯塚忠彦、別所和久、榎本昭二、杉山芳樹、立川敬子、敷波保夫、筏 義人：生体内吸収性ポリ-L-乳酸骨接合ミニプレート・スクリューシステムの口腔顎顔面領域での臨床使用成績。歯界展望 **86** : 1231-1239, 1995
- 15) Kinoshita Y, Kobayashi M, Hidaka T, Ikeda Y : Reconstruction of mandibular continuity defects in dogs using poly (L-lactide) mesh and autogenic particulate cancellous bone and marrow : Preliminary report. *J Oral Maxillofac Surg* **55** : 718-723, 1997
- 16) 木下勲彦、横矢重俊、八木原一博、岡部貞夫、山口 聡、天笠光雄、長山 勝、水城春美、山崎 正、戸塚 靖、古田 勲：下顎骨の再生医療。頭頸部癌 **31** : 396-401, 2005
- 17) Furukawa T, Matsusue Y, Yasunaga T, Nakagawa Y, Okada Y, Shikinami Y, Okuno M, Nakamura T : Histomorphometric study on high-strength hydroxyapatite/poly (L-lactide) composite rods for internal fixation of bone fractures. *J Biomed Mater Res* **50** : 410-419, 2000
- 18) Bosker H, Powers MP : TMI reconstruction system. Reconstructive preprosthetic oral and maxillofacial surgery. 2nd ed. (Eds) Fonseca RJ and Davis WH, PA, Saunders, Philadelphia, 1995
- 19) Yasunaga T, Matsusue Y, Furukawa T, Shikinami Y, Okuno M, Nakamura T : Bonding behavior of ultra-high strength unsintered hydroxyapatite particles/poly (L-lactide) composites to surface of tibial cortex in rabbits. *J Biomed Mater Res* **47** : 412-419, 1999
- 20) Matsuo A, Chiba H, Takahashi H, Toyoda J, Abukawa H : Clinical application of a custom-made bioresorbable raw particulate hydroxyapatite/poly-L-lactide mesh tray for mandibular reconstruction. *Odontology* **97** : in press, 2009
- 21) Hildebrand T, Rugesegger P : A new method for the model-independent assessment of thickness in three-dimensional images. *J Microsc* **185** : 67-75, 1997
- 22) Parfitt AM, Drezner MK, Glorieux FH, Kanis JA, Malluche H, Meunier PJ, Ott SM, Recker RR : Bone histomorphometry : Standardization of nomenclature, symbols, and units. *J Bone Miner Res* **2** : 595-610, 1987
- 23) Hahn M, Vogel M, Pompesius-Kempa M, Delling G : Trabecular bone pattern factor—a new parameter for simple quantification of bone microstructure. *Bone* **13** : 327-330, 1992
- 24) Wells MD : Mandibular reconstruction using vascularized bone grafts. *J Oral Maxillofac Surg* **54** : 883-888, 1996
- 25) Carlson ER, Marx RE : Mandibular reconstruction using cancellous cellular bone grafts. *J Oral Maxillofac Surg* **54** : 889-897, 1996
- 26) Goh BT, Lee S, Tiedman H, Stoeltinga PJW : Mandibular reconstruction in adults : a review. *Int J Oral Maxillofac Surg* **37** : 597-605, 2008
- 27) Louis P, Holmes J, Fernandes R : Resorbable mesh as a containment system in reconstruction of the atro-

- phic mandible fracture. *J Oral Maxillofac Surg* **62** : 719-723, 2004
- 28) Shikinami Y, Okuno M : Bioresorbable device made of forged composites of Hydroxapatite (HA) particles/poly-L-lactide (PLLA) : Ppart I. Basic characteristics. *Biomaterials* **20** : 859-877, 1998
- 29) 名井 陽, 荒木信人, 露口雄一, 多賀一郎, 敷波保夫, 越智隆弘 : HA/PLLA 複合材料よりなる新しい骨親和性・生体内吸収骨接合材の臨床使用経験。整形外科 **50** : 1413-1420, 1999
- 30) 松本吉隆, 新林弘至, 青木弥寿弘, 池田 登, 古川泰三, 敷波保夫, 中村孝志 : 生体内吸収性高強度 HA/PLLA 複合体による骨接合術。整形外科 **50** : 1405-1411, 1999
- 31) 江口智明, 森 良之, 高戸 毅 : ハイドロキシアパタイト/ポリ乳酸複合体骨接合プレートシステムの口腔顎顔面外科領域での臨床経験。日頭蓋顎外誌 **16** : 41-49, 2000
- 32) Ito T, Kudo M, Yozu R : Usefulness of osteosynthesis device made of hydroxyapatite-poly-L-lactide composites in port-access cardiac surgery. *Ann Thorac Surg* **86** : 1905-1908, 2008
- 33) Kruger E, Krumholz K : Results of bone grafting after rigid fixation. *J Oral Maxillofac Surg* **42** : 491-496, 1984
- 34) 寺辺勝之, 千葉博茂, 園山 昇 : 骨移植に続く歯槽骨変化のマイクロラジオグラフィ、ラベリング法と血管造影による研究。日口外誌 **34** : 1881-1914, 1988
- 35) 勝山直彦, 千葉博茂, 内田 稔 : ヒドロキシアパタイト・セラミック埋入に続く歯槽骨変化の研究。日口外 **36** : 2035-2054, 1990
- 36) Fennis JP, Stoelinga PJ, Jansen JA : Mandibular reconstruction : A clinical and radiographic animal study on the use of autogenous scaffolds and platelet-rich plasma. *Int J Oral Maxillofac Surg* **31** : 281-286, 2002
- 37) Pieri F, Lucarelli E, Corinaldesi G, Fini M, Aldini NN, Giardino R, Donati D, Marchetti C : Effect of mesenchymal stem cells and platelet-rich plasma on the healing of standardized bone defects in the alveolar ridge. *J Oral Maxillofac Surg* **67** : 265-272, 2009
- 38) 千葉博茂 : 歯牙抜去につづく歯槽骨変化のラベリング法とマイクロラジオグラフィによる研究。歯基医誌 **18** : 1-52, 1976
- 39) 松尾 朗, 千葉博茂, 内田 稔 : 矢状分割術後に現れる下顎骨の構造変化。日口外誌 **36** : 1633-1652, 1990
- 40) Takeuchi S, Matsuo A, Chiba H : Beneficial role of periosteum in distraction osteogenesis of mandible : Its preservation prevents the external bone resorption. *Tohoku J Exp Med* **220** : 67-75, 2010
- 41) Iwamoto I, Matsuo A, Kato N, Takeuchi S, Takahashi H, Hojo S, Chiba H : Computed tomographic evaluation of bone quality of the mandible reconstructed by particular cellular bone and marrow combined with platelet rich plasma. *Oral Science Int* **6** : in press, 2009
- 42) Marx RE, Garg AK : Bone structure, metabolism, and physiology : Its impact on dental implantology. *Implant Dentistry* **7** : 267-276, 1998
- 43) Seemann E : Pathogenesis of bone fragility in women and men. *Lancet* **359** : 1841-50, 2002
- 44) Tie Y, Wang DM, Ji T, Wang CT, Zhang CP : Three-dimensional finite-element analysis investigating the biomechanical effects of human mandibular reconstruction with autogenous bone grafts. *J Cranio-Maxillofac Surg* **34** : 290-298, 2006
- 45) Matsusue Y, Hanafusa S, Yamamuro T, Shikinami Y, Ikada Y : Tissue reaction of bioabsorbable ultra high strength poly (L-lactide) rod. A long-term study in rabbits. *Clin Orthop Relat Res* **317** : 246-253, 1995
- 46) Choi BH, Im CJ, Huh JY, Suh JJ, Lee SH : Effect of platelet-rich plasma on bone regeneration in autogenous bone graft. *Int J oral Maxillofac Surg* **33** : 56-59, 2004

Evaluation of the bone microstructures after the mandibular reconstruction, using bioresorbable hydroxyapatite/poly-L-lactide mesh tray and the particulate cancellous bone

Hidetoshi TAKAHASHI, Akira MATSUO, Hiroshige CHIBA

Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Tokyo Medical University

Abstract

The combination of particulate cancellous bone and marrow (PCBM) and a titanium tray is frequently used for mandibular reconstruction. However, there are difficulties in bending the tray and forming a suitable contour. In addition, the metallic ions elute into the living body and the hinders the implant insertion ; therefore, a removable operation is required after reconstruction. Hydroxyapatite/poly-L-lactide (HA/PLLA) is a bone-bonding material that has both bio-activity and bio-resorbability. It may overcome the weakness of a titanium tray, but the bone microstructures have not been evaluated after the use of this tray for PCBM reconstruction.

We created defects on the mandible of a beagle and reconstructed it by filling it with a mixture of PCBM and PRP using the HA/PLLA tray. We examined the bone-formation mechanism using a confocal laser microscope and bone microstructural analysis using microCT.

As a result, compared to the titanium tray, the bone-formation is delayed during the first 3 to 6 months with an HA/PLLA tray. However, a formation of new bone with equal quality is observed after 12 months. According to the bone microstructural measurement, both of them had higher bone volume fraction than the native bone but other parameters were the same.

From the above, the quantity of the new bone in the HA/PLLA tray is the same as the bone in the titanium tray, and has equal bone microstructures with the surrounding native bone.

〈Key words〉 Mandibular reconstruction, Poly-L-lactide, Hydroxyapatite, Particulate cancellous bone and marrow, Platelet rich plasma
