

論文の内容の要旨

氏名：妹 尾 一 輝

博士の専攻分野の名称：博士（歯学）

論文題名：The effect of micro- and macro-porosity of a titanium mesh for guided bone regeneration

（ラット頭頂骨 GBR モデルの骨増生に対するチタンメッシュマイクロ透過孔とマクロ透過孔の影響）

歯科インプラント治療は、欠損補綴の選択肢の一つとして広く普及している。しかしながら、インプラント埋入予定部の骨量が不足することは少なくない。そのような骨欠損部に対する治療法としてメンブレンやチタンメッシュ等の物理的バリアを用いた骨再生誘導法（GBR: guided bone regeneration）が応用される。過去に著者の所属する研究グループはラット頭頂骨 GBR モデルを用い、物理的バリア透過性が骨増生に及ぼす影響を検討した。透過孔を有する物理的バリアを用いた場合、透過孔を介した軟組織侵入が認められたものの、増生骨の成熟度が向上した。このことから、透過孔を介した血流確保の重要性が示唆された。最近、直径 20 μm のマイクロ透過孔を有するチタンメッシュが開発された（Ti ハニカムメンブレン, Morita）。この材料を用いることで GBR における軟組織侵入遮断と微小血流確保の両方が可能になると推察される。そこで本研究では、ラット頭頂骨 GBR モデルにマイクロ透過孔を有するチタンメッシュ（Micro Ti）および既存のマクロ透過孔を有するチタンメッシュ（Macro Ti）を使用し、透過孔の大きさが骨増生に及ぼす影響を放射線学および組織学的に検討した。

動物は、雄性近交系ラット（F344/jcl Fischer, 8 週齢）12 頭を使用し、術前にイソフルランによる吸入麻酔を行い、塩酸メドミジン（0.15 mg/kg）、ミダゾラム（2.0 mg/kg）、酒石酸ブトルファノール（2.5 mg/kg）の三種混合麻酔薬を腹腔内に投与し、全身麻酔を施し、局所麻酔として塩酸リドカイン（1/80,000 エピネフリン含有 2%キシロカイン）を 0.5 ml 注射した。次いで、手術部位の頭頂骨相当部を剃毛し、頭頂部に約 6.0 cm の切開を加え、皮膚を挙上した。その後、骨膜を外側に剥離翻転し、頭頂骨を露出させた。生理食塩水注水下で直径 5.0 mm のトレファインバーを用いて、矢状縫合の左右両側に外周溝を形成、外周溝の内側に No. 2 のラウンドバーを用いて 5 箇所 of 骨髄穿通孔を形成した。筒状プラスチックを外周溝に嵌合させ接着性レジンにて固定した。筒状プラスチック内部にはウシ脱タンパク骨ミネラル（DBBM; Bio-Oss[®], Geistlich）または炭酸アパタイト（CO₃AP; サイトラン グラニュール, GC）を充填した。そして、筒状プラスチック上部を Micro Ti（Ti ハニカムメンブレン, Morita）もしくは Macro Ti（titanium mesh, Jeil Medical）で封鎖した。ラットの左右に作製された実験母地は 6 箇所ずつ Micro Ti + DBBM, Macro Ti + DBBM, Micro Ti + CO₃AP, Macro Ti + CO₃AP 群の 4 群に振り分けた。手術後、マイクロ CT を用いて、増生骨の経日的な変化を施術直後から 12 週まで 2 週毎に観察した。撮影は、ラットをマイクロ CT 撮影機内のステージ上に固定して、90 kV および 100 μA の条件で行った。関心領域（region of interest, ROI）を筒状プラスチック内部とし、得られた画像は i-View ソフトウェアを用いて再構成された。Micro Ti + DBBM 群, Macro Ti + DBBM 群, Micro Ti + CO₃AP 群の 3 群において新生骨体積の定量分析を行なった。術後 12 週にて炭酸ガスを用いた安楽死を行い、Masson's trichrome 染色にて組織切片を作成した。Micro Ti + DBBM 群, Macro Ti + DBBM 群, Micro Ti + CO₃AP 群の 3 群において新生骨量（%）、残存顆粒量の割合（%）を計測した。また ROI を筒状プラスチック底部（ROI1）、中間部（ROI2）、上部（ROI3）の 3 つに分割し、各 ROI における血管数および血管サイズを定量した。Macro Ti + CO₃AP 群においては、組織切片を作製後、他の 3 群と組織像を比較検討した。各データは、Kruskal-Wallis 検定と Steel-Dwass 検定を用いて統計的解析を行った。

動物実験用マイクロ CT 観察では、Micro Ti + DBBM 群, Macro Ti + DBBM 群, Micro Ti + CO₃AP 群 全て経日的に新生骨様組織と思われる不透過像が充進した。また、12 週では 3 群において顆粒周囲を取り囲む不透過像を確認した。定量的分析では 3 群とも骨体積量の経日的増加を認めたが、群間に統計学的有意差は認められなかった。

組織学的評価では、全ての群で成熟した再生骨を確認し、骨表面では活発な骨形成を示す類骨縁を確認した。また、全ての群においてシリンダー内部への軟組織侵入を認め、Macro Ti 群では軟組織侵

入が顕著に認められた。組織像における定量分析では、Micro Ti 群で Macro Ti 群と比較して統計学的有意な新生骨量の増加が示された。全ての群で3分の1以上の骨補填剤が吸収されずに残存していた。とくに、DBBM ではそれぞれの残存顆粒周囲を取り囲むような新生骨像が認められたのに対し、CO₃AP では複数の顆粒が凝集した周囲に新生骨像を認めた。血管数の比較では、ROI3 で各群に統計学的有意差を認めなかった。血管の平均サイズは ROI3 で Micro Ti を用いた 2 群で Macro Ti 群より有意に小さかった。

以上のことより、ラット頭頂骨 GBR モデルの筒状プラスチック上部を Micro Ti で封鎖すると Macro Ti で封鎖した場合と比較して、筒状プラスチック内への軟組織侵入が少くなり、骨膜からの血管新生やそれにともなう微小血管血流が維持され、垂直方向の新生骨量が増加したと考えられた。したがって、マイクロ透過孔を有するチタンメッシュの応用は GBR 法の垂直方向への骨増生に対し有効な一助となる可能性が示唆された。