

〔原 著〕

コーティング・ハイドロキシアパタイト顆粒の 骨形成能に関する実験的研究

小田 浩範*, 柴田 敏之*, 村田 勝*, 有末 眞*, 村瀬 博文**

*北海道医療大学歯学部口腔外科学第二講座

**聖路加国際病院口腔外科

*(主任：有末 眞教授)

** (主任：村瀬 博文部長)

Experimental study of bone formation ability of coated hydroxyapatite particles

Hironori ODA*, Toshiyuki SHIBATA*, Masaru MURATA*,
Makoto ARISUE* and Hirofumi MURASE**

*Second Department of Maxillofacial Surgery, School
of Dentistry, Health Sciences University of Hokkaido.

**Department of Oral and Maxillofacial Surgery,
St. Luke's International Hospital.

*(Chief: Prof. Makoto ARISUE)

** (Chief: Head. Hirofumi MURASE)

Abstract

It is well known that hydroxyapatite (HAP), which has a high tissue affinity and superior bone conductivity, shows different characteristics depending on the sintering temperature. This study prepared single hydroxyapatite (SHAP) and coated hydroxyapatite (CHAP). The SHAP was sintered at high temperature (1250°C). The structure of CHAP was low temperature (150°C) sintered apatite coated with SHAP.

The usefulness of CHAP for bone formation was examined in cylindrical bone defects (diameter : 5mm ; depth : 9mm) created in the mandible of adult dogs 2 months after extraction of the teeth (P4, M1). Calcein (8mg/kg) was injected 2 days before scarification and mandibular bone was removed at 7, 14, 30, 60, 90, and 120days. The explanted bone was fixed in 10% formaldehyde in saline and soaked in Villanueva bone stain solution. Non-demineralized coronal sections (70 μ m) were made and observed by fluorescence microscopy and microradio-

受付：平成12年10月10日

graphy. At 7days after implantation, bone formation occurred from the cavity surface in the CHAP group, but not in the SHAP group. At 14days, newly formed bone was observed around the HAP particles only in the CHAP group. Bone formation in the CHAP group was more rapid than in the SHAP group until 90days, though no significant differences were observed at 120days.

These results suggest that CHAP particles may be useful as a filling material for bone defects in the field of oral and maxillofacial surgery.

Key words : Hydroxyapatite, Bone formation, Mandibular bone.

緒 言

リン酸カルシウム系のヒドロキシアパタイト (Hydroxyapatite: 以下HAP) は, 組織刺激性や免疫反応が少なく, 生体親和性に優れ, 骨伝導能を有することより, 人工骨補填材として高温焼成HAPが広く臨床応用され, 良好な結果が示されている¹⁻²⁴⁾. しかしながら, HAPは化学的にほぼ同一の成分で構成されているにもかかわらず, 焼成温度の違いにより物理的および化学的性質が異なることが知られ, 低温焼成HAP (以下LHAP) は高温焼成HAP (以下HHAP) と比較して結晶性が劣り, 機械的強度が低く, 単体での使用は不可能であると指摘されているが²⁵⁾, LHAPはHHAPに比し可溶性が大きく, 組織の生理作用を活性化させて骨新生を促進する可能性が示唆されている^{5,26)}.

本研究では, 1250°Cで焼成されたHHAP顆粒表面に150°Cで焼成されたHAPをコーティングした2層性HAP (Coating HAP顆粒: 以下CHAP) の骨補填材としての有用性を成犬下顎骨骨欠損部でHHAPと比較評価した.

材料および方法

1. Hydroxyapatite顆粒

本研究では, 太平洋化学産業社製のHHAP顆粒とCHAP顆粒を使用した. CHAPは, 1250°Cで1時間焼成したHAP (粒径: 300~750 μ m) の表

面を希薄リン酸水溶液に浸漬した後, リン酸基の付加処理を施し, この顆粒の表面を非晶質HAPで一層コーティング後, 150°Cで焼成し作製された. なお, CHAPのコーティング層の厚さは, 4~6 μ mであった. 対照として, コーティング処理前のHHAP顆粒を用い, これを対照群SHAPとした.

2. 走査型電子顕微鏡による観察

CHAPおよびSHAPを, それぞれプレート試料台に接着, 金蒸着を施し走査型電子顕微鏡 (S-650, 日立) で観察した.

3. 溶解度試験

CHAPおよびSHAPをそれぞれ1g, 超純水20ml中に2日, 4日, 6日, 8日間37°Cの恒温槽内で浸漬した. おのおのの所定時間浸漬後, 試料溶液を0.2 μ m poreのフィルター (Minisart[®]N, Sartorius) にて濾過分取し, この試料溶液中に含まれているCa量を原子吸光光度計 (Z-8100, 日立) にて測定した. すなわち, 試料溶液10mlに0.19%硝酸ランタン溶液 (ランタン濃度600ppm) を10ml添加し, これを原子吸光光度フレーム法により図1に示す条件で定量した. なお, 検量線は1.0, 5.0および10.0ppmのCaを含む溶液を測定して作製し, いずれの標準液にもランタンを300ppmとなるように添加した (図1).

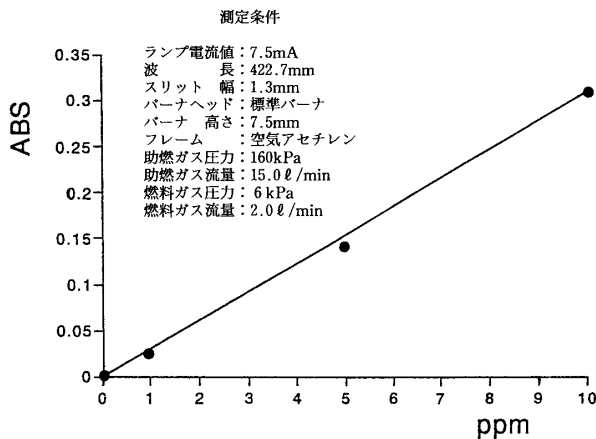


図1 原子吸光光度計フレーム法の測定条件と検量線

4. 実験動物

体重15~20kgの雑種雄成犬14頭を用いた。なお、実験動物は、施設に搬入後1週間の検疫期間をおき、全身的に異常のないことを確認した後、以下の実験に用いた。尚、以下の実験に際しては、北海道医療大学動物実験室動物取り扱い規約に従い行った。

5. 骨欠損の作製とHAP顆粒埋入

前処置として、左右下顎前臼歯および第1後臼歯の抜歯を行い、抜歯2か月後に、前述の抜歯部位に左右1か所ずつ骨欠損を作製し、右側にCHAPを左側にSHAPを埋入した。骨欠損は、埋入部位の粘膜・骨膜に歯槽頂から頬側へU字型に切開を加え、粘膜骨膜弁を舌側方向に剝離翻転し骨を露出した後、電気エンジンで直径5mmのトレパンを用いて注水下低速回転で骨をくりぬき、直径5mm、深さ9mmの円柱状とした。HAP顆粒の埋入は、過剰な圧力が加わらないように可及的緊密に歯槽骨頂部と同じ高さまで填入し行い、埋入後は、粘膜骨膜弁を旧位に復し、ナイロン糸にて創を縫合・閉鎖した。

6. 標本材料の摘出

埋入後7日、14日、30日、60日、90日、120日にそれぞれ2頭ずつ屠殺し下顎骨を摘出した。

なお屠殺2日前に8mg/kgのカルセイン（ドータイト・カルセイン[®]、和光純薬）を背部皮下に投与した。

7. 標本の作製

屠殺後、摘出下顎骨は、10%中性ホルマリン溶液中で14日間浸漬固定を行った。次いで、ピラヌエバボーンステイン液中27)に7日間浸漬・染色後、エタノール上昇系列にて脱水、アセトン置換し、樹脂真空含浸装置を用いてエポキシ樹脂（エポン812[®]、TAAB）に包埋した。その後、ライツマイクロトーム1600（LEITZ社製）にて前頭断の半連続切片を作製し、マイクログラインディングマシン（MG-4000、EXAKT）にて厚さ約70μmの研磨標本とし、以下の観察に用いた。

8. コンタクトマイクログラフィー・蛍光顕微鏡観察

標本は、SOFTEX-CMR（ソフテックス）を用いてコンタクトマイクロラジオグラフィー（以下CMR）を撮影した。ハイレゾリューションフィルム（SO-343、KODAK）を使用し、撮影条件は焦点・フィルム間距離60mm、管電圧10kVp、管電流5mA、照射時間20分とし光学顕微鏡にて観察した。次いで、CMR撮影後の標本を蛍光顕微鏡にて観察した。

結 果

1. 走査型電子顕微鏡所見

SHAP顆粒の形状は、多角立方形を呈し、その表面は滑沢であるが、所々に微細粒子が付着し、製造過程で生じたと思われる気孔も認められた（図2）。一方、CHAP顆粒の形状は、球形を呈し、SHAPに比しその表面は粗造で所々に大きな粒子が付着しているのが認められた（図3）。

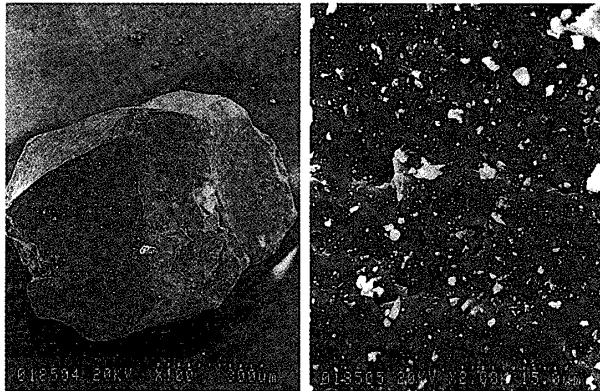


図2 SHAP走査型電子顕微鏡像
左：×100
右：×2000

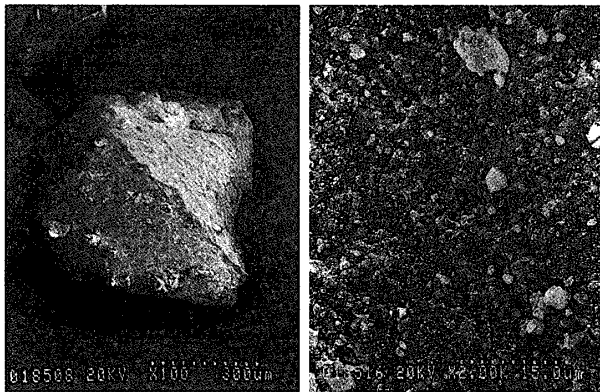


図3 CHAP走査型電子顕微鏡像
左：×100
右：×2000

2. 溶解度試験

SHAP群では、Caの溶解量は2日で7ppmを示したが、それ以後8日に至っても経時的に変化を認めなかった。一方、CHAP群は、浸漬2

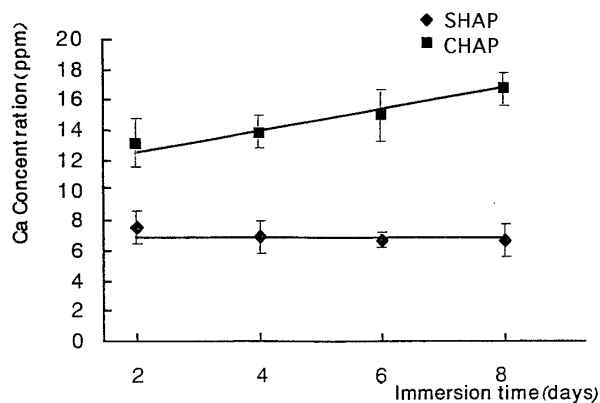


図4 溶解度試験

日で13ppm、浸漬8日で17ppmと経時的にCaの溶解量が増加するのが観察された(図4)。

3. 蛍光顕微鏡像の経時的变化

(1) 埋入後7日

両群とも、頰側皮質骨内側面にカルセインによる青緑色のラベリング像が認められたが、CHAP群のみに顆粒表面の一部に青緑色のラベリング像(図5下矢印)が認められた(図5)。

(2) 埋入後14日

CHAP群では、埋入後7日と同様に頰側皮質骨内側面に青緑色のラベリング像が認められ、CHAP周囲に7日目に比しさらに埋入窩中央部に向かって進行するラベリング像(図6下矢印)が認められた。一方SHAP群では、顆粒周囲にラベリング像は認められなかった(図6)。

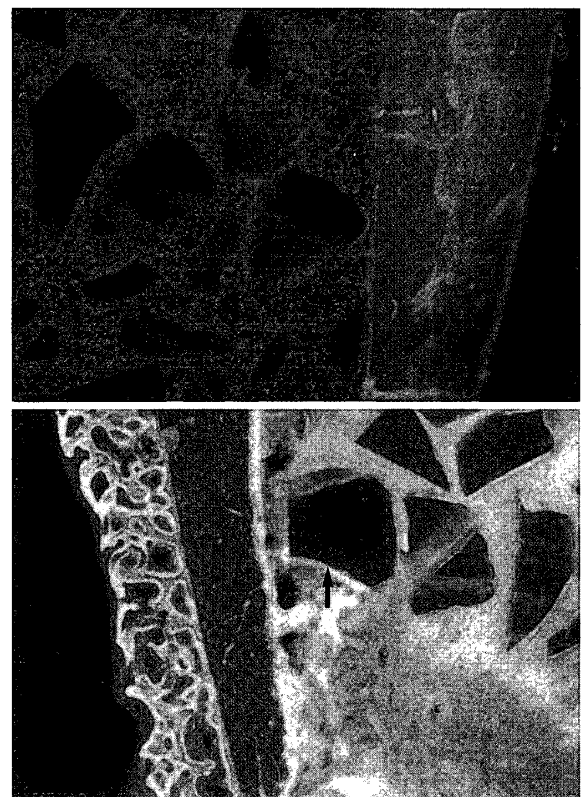


図5 埋入後7日
上：SHAP群(×50)
下：CHAP群(×50)

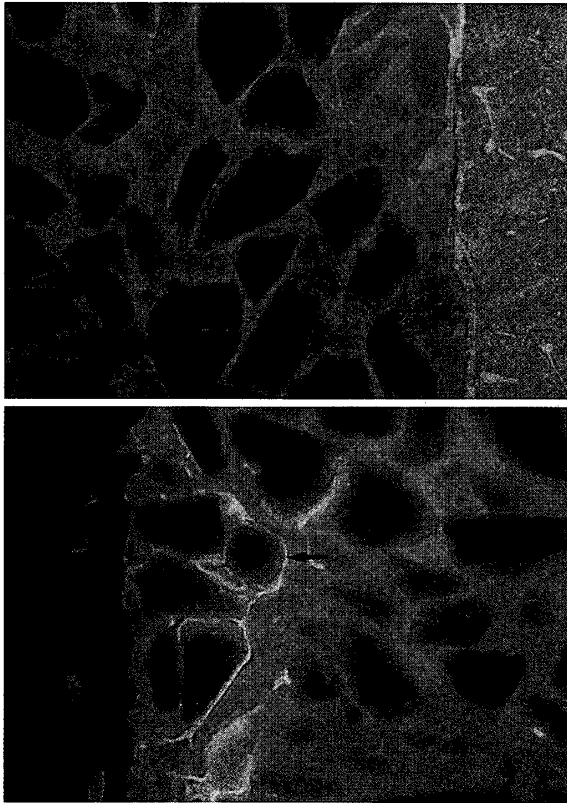


図6 埋入後14日
上：SHAP群 (×50) 下：CHAP群 (×50)

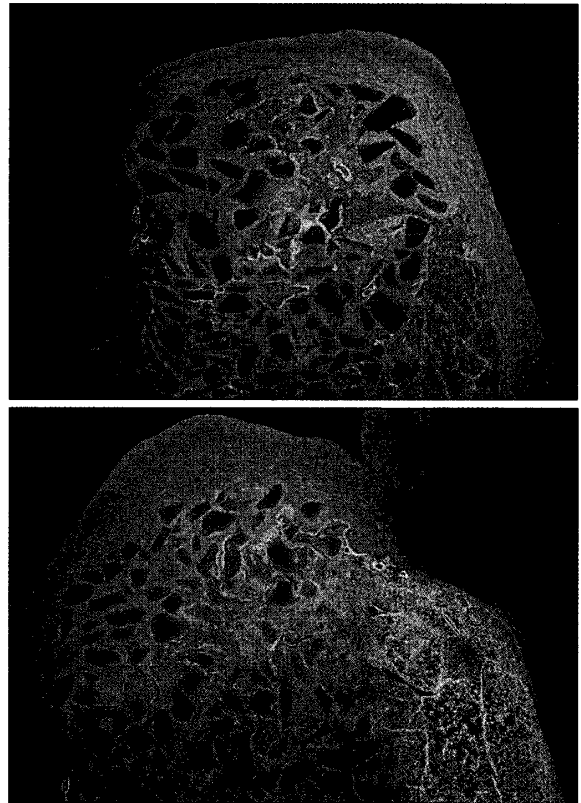


図8 埋入後60日
上：SHAP群 (×12.5) 下：CHAP群 (×12.5)

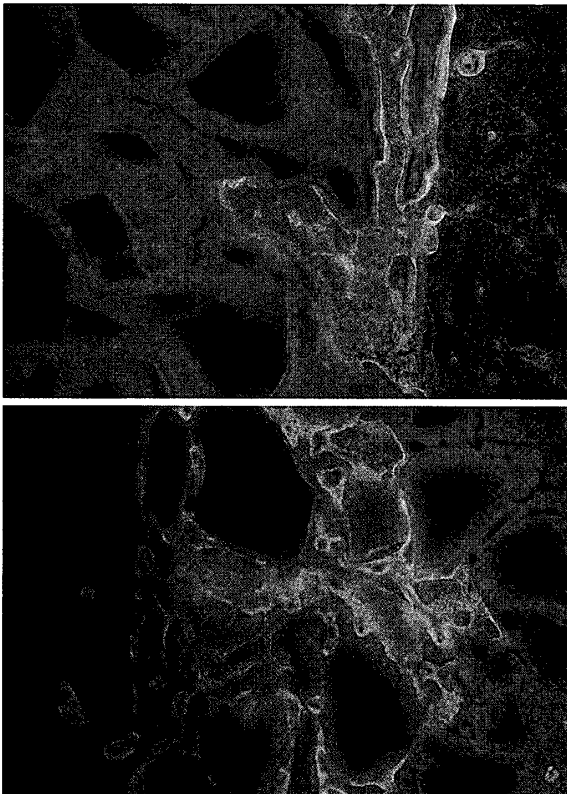


図7 埋入後30日
上：SHAP群 (×50) 下：CHAP群 (×50)

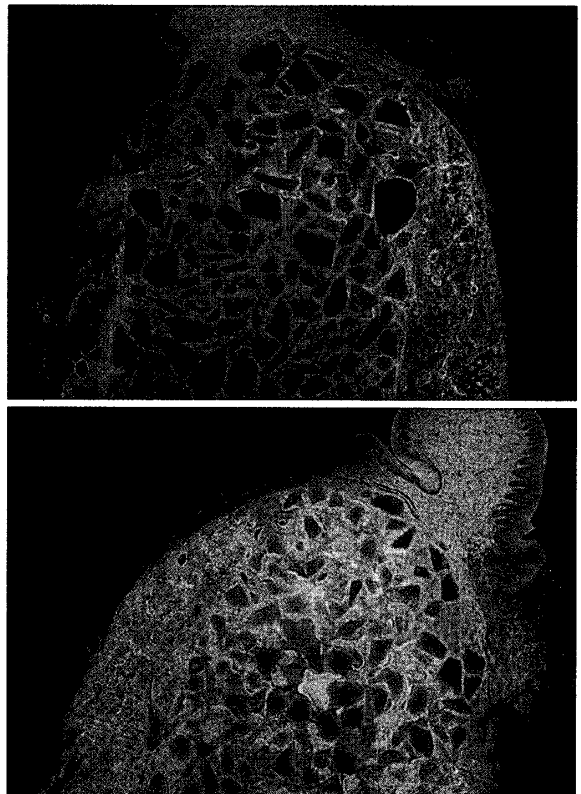


図9 埋入後90日
上：SHAP群 (×12.5) 下：CHAP群 (×12.5)

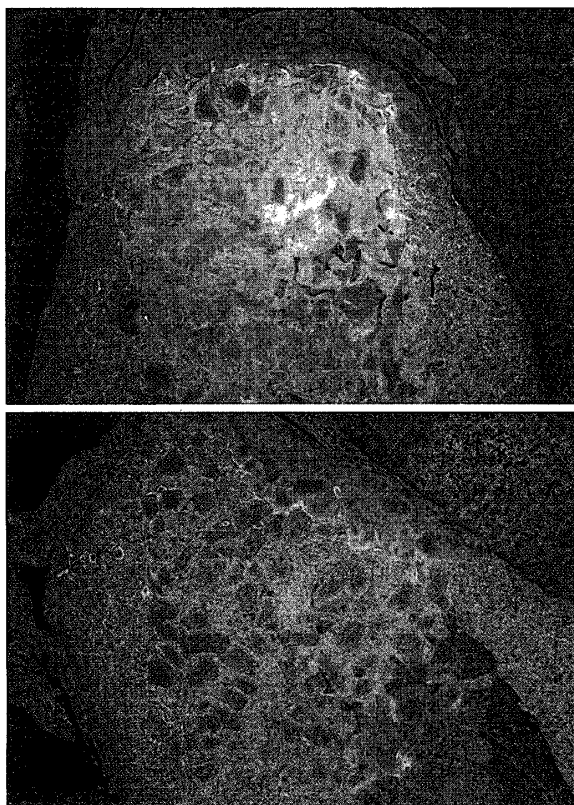


図10 埋入後120日

上：SHAP群 (×12.5) 下：CHAP群 (×12.5)

(3) 埋入後30日

SHAP群で、頬舌側皮質骨内側面に近接した顆粒周囲に青緑色のラベリング像が認められた。CHAP群では埋入後14日と比し頬舌側皮質骨内側面よりさらに中央部のCHAP周囲と歯槽頂部のCHAP周囲に青緑色のラベリング像の範囲が拡大していた (図7)。

(4) 埋入後60日

両群とも埋入窩中央附近に青緑色のラベリング像と、赤色に染色された類骨組織も一部に認められ、頬舌側皮質骨内側面に近接した一部の顆粒の間隙内には、既存の骨組織と同様に緑色に染色されていた。しかしながら、歯槽頂部のCHAP間隙にはSHAP群では認められない頬舌側皮質骨内側面と舌側皮質骨内側面間を橋状に連結している像が認められた (図8)。

(5) 埋入後90日

両群とも埋入窩中央部に青緑色のラベリング像が認められたが、埋入後60日に比べてその範

囲は縮小していた。また、頬舌側皮質骨内側面に近接した顆粒の間隙および歯槽頂部の顆粒間隙も既存の骨組織と同様に緑色を呈し、頬側皮質骨内側面と舌側皮質骨内側面を橋状に連結している像が認められた。しかし、CHAP群の緑色に染色される範囲はSHAP群に比較して大きくなっていた (図9)。

(6) 埋入後120日

SHAP群、CHAP群ともに、間隙は全域にわたり既存の骨組織と同様に緑色に染色された (図10)。

4. コンタクトマイクロラジオグラフィー (CMR) 所見

(1) 埋入後7日

両群とも頬舌側皮質骨の外基礎層板、内基礎層板およびハバース層板は本来の構造を保っており、既存の皮質骨は強いX線不透過性を示した。CHAP群の骨膜下に梁状の骨形成がみられた。SHAP群において明らかな新生骨の形成はすべての部位で認められなかった (図11)。

(2) 埋入後14日

両群とも埋入後7日と類似の所見を呈しており、骨膜下に梁状の骨形成がみられた。CHAP

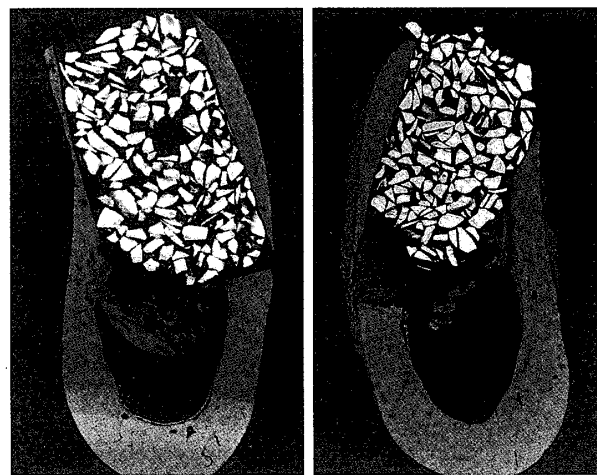


図11 埋入後7日

左：SHAP群 (×8)

右：CHAP群 (×8)

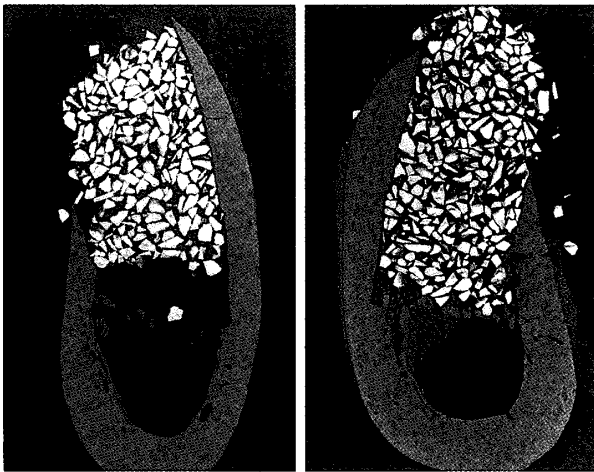


図12 埋入後14日
左：SHAP群 (×8)
右：CHAP群 (×8)

群のみに頬舌側皮質骨の内側面に近接した顆粒間隙の一部に新生骨が認められた (図12)。

(3) 埋入後30日

両群とも埋入後7および14日と類似所見を示していたが、CHAP群ではSHAP群に比して、頬舌側皮質骨の内側面および歯槽頂部に近接したCHAP間隙にみられる樹枝状の新生骨が増量していた。なお、補填部のX線不透過性を示す新生骨もSHAP埋入群に比しその量を増し、頬舌側間を橋状に連結している像も認められた (図13)。

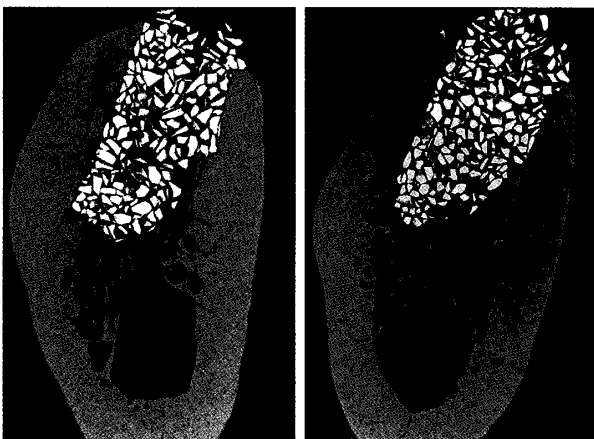


図13 埋入後30日
左：SHAP群 (×6)
右：CHAP群 (×6)

(4) 埋入後60日

SHAP群、CHAP群ともに、皮質骨の構造は、埋入後7、14および30日と類似の所見を呈し、頬舌側皮質骨の内側面から顆粒間隙に向ってX線不透過性を示す新生骨は、埋入後30日に比しその量が、歯槽頂部の顆粒間隙には樹枝状にX線不透過性を示す新生骨が認められた。一方、CHAP群ではSHAP群に比して、頬舌側皮質骨の内側面から顆粒間隙に向ってX線不透過性を示す新生骨の量が増し、歯槽頂部の顆粒間隙の新生骨は頬側皮質骨内側面と舌側皮質骨内側面の間を橋状に連結している像が認められた (図14)。

(5) 埋入後90日

SHAP群では頬舌側皮質骨の内側面から顆粒間隙に向ってX線不透過性を示す新生骨が、埋入後60日とほぼ同程度の量で認められ、歯槽頂部の顆粒間隙の新生骨が、頬側皮質骨内側面と舌側皮質骨内側面の間を部分的に橋状に連結している像が認められた。一方、CHAP群では顆粒間隙に一樣に新生骨が形成され、SHAP群に比し頬側皮質骨内側面と舌側皮質骨内側面の間を全体的に充填している像が観察された (図15)。

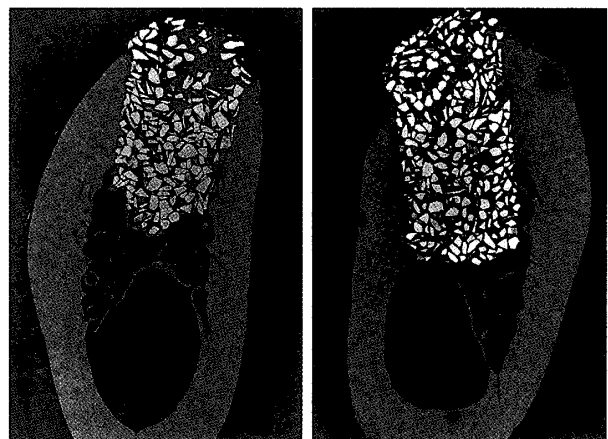


図14 埋入後60日
左：SHAP群 (×6)
右：CHAP群 (×6)

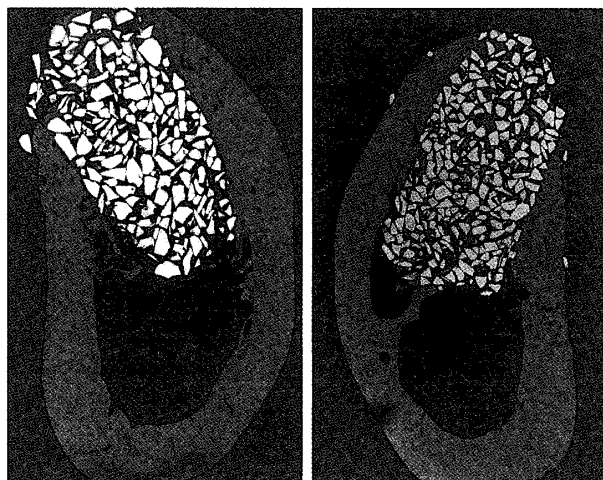


図15 埋入後90日
左：SHAP群 (×9)
右：CHAP群 (×9)

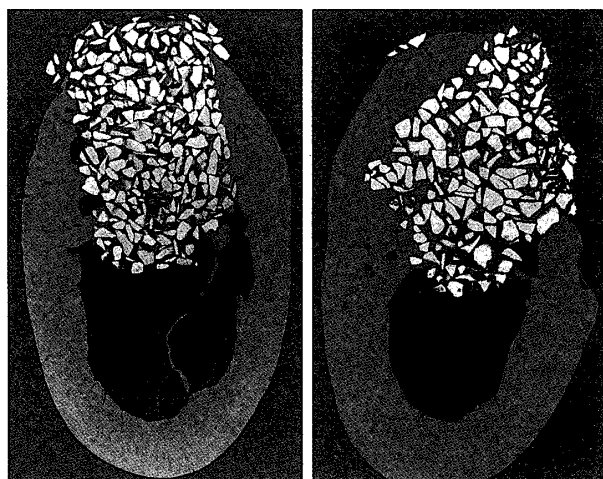


図16 埋入後120日
左：SHAP群 (×9)
右：CHAP群 (×9)

(6) 埋入後120日

SHAP群, CHAP群ともに, 顆粒間隙には一様に新生骨が形成されていた。また, CHAP群ではSHAP群に比べ顆粒間隙に一様な新生骨が認められ, 頬側皮質骨内側面と舌側皮質骨内側面の間を完全に充填し, そのX線不透過性も充進していた (図16)。

考 察

1. 人工骨補填材料としてのHAP

口腔外科領域において, 顎骨内嚢胞摘出骨腔や腫瘍切除後に生じる骨欠損部の修復および高度の顎堤萎縮に対しておこなう顎堤形成術は重要な課題となっている。これらの骨欠損部および萎縮顎堤に対する補填材料として, 新鮮自家骨移植によって修復をおこなうことが最も確実な方法であるが, 移植骨採取時の手術侵襲, 骨組織供給の量的制限, 生着後の2次的な骨吸収といった問題点を有している。これらの問題を補うために, 保存同種骨移植や人工骨補填材による修復についての研究が多くおこなわれてきた²⁸⁻³¹⁾。人工骨補填材は生体親和性があり, 優れた骨伝導能を有しており, 新鮮自家骨および保存同種骨に比して材料の入手およびその保存と管理が容易で, さらに量的制限がないことから, 有用性が高く評価されている。

Osbornら^{12,13)}は, 人工生体材料をbiotolerant (生体許容性), bioinert (生体不活性), bioactive (生体活性) の3種に分類している。bioactive材料とは母骨と移植材とが化学的に結合するものでbioglass, Tricalcium phosphate (TCP) やHydroxyapatite (HAP) などがある。HAPは脊椎動物の歯や骨などの無機成分の主要構成成分で⁶⁾, 吸収速度はTCPより緩徐であることから, 早期吸収による新生骨の形成阻害が少ないとされている³²⁾。これまでHAPの人工骨補填材として基礎的研究^{6-14,33-37)}や臨床応用¹⁸⁻²⁴⁾が数多く報告され, 生体親和性に優れ, 骨伝導能を有することが明らかにされている。またHAPは焼成温度の違いにより物理的および化学的性質が異なることが報告されている^{21,25)}。Sakaeら²⁵⁾は, 200°C, 500°C, 900°Cおよび1250°Cで焼成したHAPを粉末X線回折法によって分析し, HAPの結晶性は焼成温度が高いほど高まるのに対して, 低温度で焼成した

HAPの結晶性は低く、結晶格子の欠落を認めたと報告している。大塚²¹⁾は、焼成温度が高いほど結晶性が高く、焼成温度が低いと結晶性が低くなり、密度が減少し、表面が粗造になることを報告している。また、このような溶解性のHAPは、埋入局所の体液中CaおよびPイオン濃度を上昇させ、局所のpHはアルカリ側に変化させ、このことが周囲骨組織の生理作用を活性化させる誘因となる可能性が指摘されている。そこで、本研究ではLHAPおよびHHAPの物理化学的長所・短所を勘案し、有効な骨補填材を得るために、1250°Cで焼成されたHAP顆粒表面を、150°Cで焼成したHAPでコーティングしたHAP顆粒を調製して実験に用いた。なお本研究に用いたCHAPを走査型電子顕微鏡像で観察すると、Sakaeら²⁵⁾、大塚²¹⁾の報告と同様に粗造な表面性状を示していた。また溶解度試験においても、低温度で焼成されたHAPで表面をコーティングしたCHAP群の方が、SHAP群に比べ溶解性が高い結果を示していた(図4)。

2. HAP顆粒埋入による骨腔の治癒過程

HAP顆粒埋入後の骨欠損創の治癒過程については、種々の動物を用いた実験が行われている。吉本³⁸⁾はラットの下顎骨下縁に作製した3×2×2mmの骨欠損創にHAP顆粒を埋入し、埋入2週間後には、顆粒周囲に一層の紡錘形を呈した骨芽細胞様細胞が配列して、新生骨の形成が始まり、埋入4週間後には大部分の新生骨は顆粒と直接結合し、埋入8週間後には、新生骨は顆粒間隙のほぼ全域を満たし、顆粒の全周にわたり直接結合している所見を得たと報告している。また、栗原⁹⁾は、家兎の下顎骨下縁の3×4×6mm大の骨欠損部にHAP顆粒を埋入し、埋入4週間後ではHAP顆粒間隙には一様に新生骨が形成され、埋入8週間後には新生骨は成熟して層板構造が明確に認められたと報告している。さらに、藤井ら³⁹⁾は、成犬下顎骨抜歯窩(第

1後臼歯)を近遠心的に幅径約4mmのchannel形成をおこなって人工的骨欠損を作製し、同部にHAP顆粒を埋入、埋入2週間後で新生骨の形成が認められ、深部および側壁から形成された新生骨がHAP顆粒を取り囲み、埋入4週間後には新生骨により表層部が骨性に閉鎖され、全HAP顆粒が新生骨によって囲まれていたと報告している。

一方、焼成温度の違いによる検討として、竹下ら⁴⁰⁾は、Wistar系ラットの下顎骨下縁に1×2×2mmの骨欠損を形成後、同部に200°Cと1250°Cで焼成したHAP顆粒を埋入して光顕的に観察した結果、両者間で新生骨の形成速度と形成量には明らかな差異を認めなかったが、200°Cで焼成したHAP顆粒表面には、1250°Cのそれに比し、多角形で刷子縁様構造を有する多核巨細胞が多く出現し、1250°Cで焼成したHAP顆粒表面に出現した多核巨細胞の形態は、紡錘形または扁平であり、両者間に差が認められたと報告している。また永井ら⁴¹⁾は、Wistar系ラットの下顎骨下縁に2×1.5×1.5mmの骨欠損を形成し、同部に200°Cと800°Cで焼成したHAP顆粒を埋入、光顕的に観察し、各HAP顆粒埋入後の仮骨形成時期と新生骨成熟期にはほとんど差がなく、HAP埋入後の骨形成過程の組織学的推移に焼成温度は影響しないと報告している。

本研究は、成犬下顎骨に焼成温度1250°Cで合成されたHAP顆粒表面を、150°Cで焼成したHAPでコーティングしたCHAPと、焼成温度1250°Cで合成されたSHAPを埋入し、骨形成過程を比較検討した。その結果、埋入後7日では両群とも、顆粒間隙には、新生骨の形成は認められなかったが、埋入後14日では、CHAP群で頬舌側皮質骨内側面に近接したHAP顆粒間隙に新生骨が認めれた。埋入後30日になると、SHAP群に比べ、CHAP群の新生骨形成量の増加が顕著となり、埋入後60日では、CHAP群に

においては、歯槽頂部のHAP顆粒間隙の新生骨は、頬側皮質骨内側面と舌側皮質骨内側面の間を橋状に連結している像が認められた。埋入後120日では、両群間で新生骨の形成に差異を認めなかった。埋入初期において、CHAP群の骨新生が良好であった理由として、溶解性と表面構造の相違が関与しているものと考えられる。CHAPより溶出したCaおよびPイオンの局所濃度が上昇することによって骨系細胞や組織の生理作用が活性化された結果、骨形成が促進した可能性やCHAPの表面が粗造で表面積が大きいことから間葉細胞の増殖の足場・空間を提供した可能性が考えられる。なお、両群ともに頬舌側皮質骨の内側面から埋入中央部のHAP顆粒間隙に向って新生骨が形成されていたが、埋入中央部のHAP顆粒間隙から周囲に向っては新生骨が形成されていないことから、HAPは骨伝導能は有しているが骨誘導能はないことが推察された。さらに骨膜下骨形成は骨膜剝離による反応性骨形成や骨欠損形成による細胞間ネットワーク傷害の影響が推察され、使用したHAP性状の相違によるものかは明らかではない。

3. CHAPの臨床応用

人工骨補填材としてのHAP顆粒は、歯周疾患および顎骨内嚢胞摘出後に生じる骨欠損部の早期修復や高度な顎堤萎縮症例に対しておこなう補綴前外科処置としての顎堤形成などに用いられ、臨床的にもほぼ満足すべき結果が得られている^{7,8,18-24)}。本研究の結果、CHAPは通常臨床応用されているHAP (HHAP:本実験群のSHAP) に比べ、早期に骨を新生させる可能性が示され、人工骨補填材料として臨床応用可能な材料であると考えられた。また、本研究の結果は、1250°Cで焼成されたHAPに比し150°Cで焼成されたHAPではより早期に骨を新生させる可能性を示し、人工骨補填材を使用する場合、

埋入部位に要求される条件により焼成温度の異なるHAPを使い分ける方法も考えられた。即ち、吸収置換や移植材の強度が要求されない場へは低温度焼成HAPを用い、機械的強度が要求される区域切除術後の下顎骨の連続性の回復等には、高温度焼成HAPを中心とした補填材料を利用することでHAPの特性を活用した応用方法が考えられるであろう。

結 語

骨補填材としてのHAPの臨床応用範囲の拡大を目的として、雑種成犬下顎骨骨欠損部に焼成温度1250°Cで合成されたSHAPと1250°Cで焼成されたHAP顆粒表面に150°Cで焼成したHAPをコーティングしたCHAPを埋入して、新生骨形成過程を埋入後7日、14日、30日、60日、90日、120日まで経時的に観察して比較検討し、以下の結論を得た。

1. 走査型電子顕微鏡所見では、SHAPの外形は鋭利で表面は滑沢であるのに対して、CHAPの外形は、やや丸みを帯びた球形で、表面は粗造であった。
2. 溶解度試験において、Ca溶解量はSHAP群に比し、CHAP群の方が高い値を示した。すなわち、SHAPのCa溶解量は浸漬2日で7 ppmを示したが、経時的な増加は認められなかった。なお、CHAPでは浸漬2日で13 ppmを示し、経時的にCaの溶解量は増加した。
3. CHAP群の新生骨形成は、埋入14日までSHAP群に比べて明らかに促進されており90日まで活発であった。

以上のことから、高温度焼成HAPに低温度焼成HAPをコーティングした材料は、高温度焼成HAP単独より早期に骨形成を促すため、機械的強度の要求される骨欠損部位の架橋材として有用な人工骨補填材料となることが示唆された。

謝 辞

稿を終えるにあたり、終始ご懇篤なるご指導ならびにご校閲を賜りました金澤正昭教授（北海道医療大学口腔外科学第一講座）に深甚なる謝意を表しますとともに、ご教示、ご校閲を賜りました大野弘機教授（北海道医療大学歯科理工学講座）、賀来 亨教授（北海道医療大学口腔病理学講座）、金子昌幸教授（北海道医療大学歯科放射線学講座）、村上有二博士（北海道大学歯学部）に深謝致します。また、本研究を進めるにあたり種々のご協力をいただいた口腔外科学講座の諸先生、本研究材料を提供していただいた太平化学産業株式会社研究開発部の皆様に深謝致します。

文 献

- 山崎安晴, 大西正俊, 塩田重利, 小木曾誠, 一条尚: 人工骨としての多孔質アパタイトー1. 脛骨埋入実験一. 口病誌, **49**: 41-68, 1982.
- 山崎安晴: 人工骨としての多孔質アパタイトー顎骨補填実験一. 口病誌, **51**: 184-258, 1984.
- 田村博宣: 水酸化アパタイト顆粒による顎骨補填に関する病理組織学的研究. 口科誌, **34**: 652-661, 1985.
- 林 成忠, 木村喜保, 呉 啓彦, 米良豊常, 西原達次, 野口俊英, 木下四郎, 加藤一男: サルの歯槽骨欠損部におけるHydroxyapatite移植の臨床的および組織学的研究. 日歯周誌, **25**: 919-935, 1983.
- 小木曾誠: Apatite焼結体埋入による顎骨組織の経時的推移変化. 口病誌, **45**: 170-221, 1978.
- 原 宜興, 岸 哲也, 古川猛士, 鄭 友仁, 長嶺尚子, 谷 和代, 吉村祥子, 赤峰昭文, 前田勝正, 青野正男: リン酸カルシウム系セラミックの歯周治療への応用一3. 実験的歯周炎へのhydroxyapatiteの応用一. 日歯周誌, **26**: 542-555, 1983.
- 若月達也: 顎骨欠損部へのHydroxyapatite (HAP) 嵌植後の治癒過程に関する実験的研究. 歯科学報, **85**: 931-952, 1985.
- 栗原由紀夫: 家兎下顎骨欠損部へのHydroxyapatite (HAP) 顆粒および顆粒嵌植後の治癒過程に関する実験的研究一リン・カルシウム比の差による組織反応の違いについて一. 歯科学報, **87**: 1099-1139, 1987.
- 永原国夫: Tricalcium phosphate (TCP) 及びHydroxyapatite (HAP) による骨形成とコラーゲン分子種の変化. 歯基礎誌, **29**: 131-155, 1987.
- 原 宜興, 谷 佳珠代, 長嶺尚子, 前田勝正, 赤峰昭文, 鄭 友仁, 古川猛士, 岸 哲也, 吉村祥子, 豊福不可依, 青野正男: リン酸カルシウム系セラミックの歯周治療への応用一4. Hydroxyapatite埋入後の骨動態のX線学的検索法一. 日歯周誌, **27**: 433-443, 1985.
- 小木曾誠: アパタイト表面における骨組織形成ならびにその石灰化について. 口病誌, **50**: 1-22, 1983.
- Osborn, J.F. und Weiss, T.: Hydroxylapatitkeramik-ein knochenähnlicher Bio-werkstoff, Schweiz. Mschr. Zahnheilk., **88**: 1166-1172, 1978.
- Osborn, J. F. and Newsely, H.: Dynamic aspects of the implant-bone-interface. Dental Implants., 111-123, 1980.
- 峯岸大造: サル歯槽骨欠損部への多孔質アパタイト顆粒の充填に関する研究. 日歯周誌, **28**: 87-101, 1986.
- 栗原由紀夫, 中島信也, 原田 康, 若月達也, 野間弘康: 骨代用材としてのHydroxyapatite (HAP) 顆粒およびTricalcium phosphate (TCP) 顆粒の物理化学的特性について. 歯科学報, **87**: 83-93, 1987.
- 原 宜興, 古川猛士, 岸 哲也, 鄭 友仁, 赤峰昭文, 青野正男: リン酸カルシウム系セラミックの歯周治療への応用一1. Hydroxyapatiteについての基礎実験一. 日歯周誌, **25**: 806-816, 1983.
- 岩田耕三: ハイドロキシアパタイト (HAP) の組成, 表面形状, 溶解性が骨伝導性および組織親和性に与える影響一in vivo, in vitroにおける検討一. 口科誌, **39**: 1039-1065, 1990.
- 若月達也, 中島信也, 原田 康, 栗原由紀夫, 柿沢 卓, 野間弘康, 大野 誠, 小池 修, 朝波惣一郎, 野本種邦, 若林章一: 多孔性hydroxyapatite顆粒の臨床応用. 口科誌, **36**: 82-95, 1987.
- 林 成忠: ハイドロキシアパタイト顆粒の歯周治療への応用に関する組織学的研究一その形状の違いが組織に及ぼす影響について一. 日歯周誌, **28**: 1004-1027, 1986.
- 栗原由紀夫, 神原常道, 花田豊実, 中島信也, 原田 康, 若月達也, 山根源之, 柿沢 卓, 野間弘康: 多孔性Hydroxyapatite (HAP) 顆粒の臨床応用一第

- 2 報一. 歯科学報, **90**:1463-1471, 1990.
21. 大塚誠治: 合成ハイドロキシアパタイトの基礎および臨床応用に関する研究. 生体材料, **7**:59-71, 1989.
22. 田中良彦, 和泉雄一, 渡辺 久, 萩原さつき, 石川 烈: 多孔質アパタイト移植に関する臨床的研究—術後1年間の観察結果—. 日歯周誌, **27**:444-457, 1985.
23. 高橋庄二郎, 齊藤 力, 大畠 仁, 園山 昇, 高森 等, 冨田 滋, 宮崎 正, 松矢篤三, 白井 誠, 河合 幹, 大西正俊, 服部吉幸, 石橋克禮, 浅田洗一, 九津見紳一郎, 川島 康, 小林 博, 山崎博嗣: 口腔外科領域におけるハイドロキシアパタイト・セラミック Alveograf_痰フ臨床評価—多施設における共同研究—. 日口外誌, **32**:92-107, 1986.
24. 村瀬博文, 田中 收, 永井教之: ハイドロキシアパタイトによる無歯顎顎堤形成法. 東日本歯誌, **5**:129-141, 1986.
25. Sakae, T., Davies, J. E., Frank, R. M. and Nagai, N.: Crystallographic properties of a series of synthetic hydroxyapatites. J. Nihon Univ. Sch. Dent., **31**:458-463, 1989.
26. 島田勝弘, 陳 明裕, 武 宜昭, 内藤 勲, 高橋伸彰, 岩田耕三, 梅田正博, 栗岡一人, 川本博男, 寺延 治, 島田桂吉, 川井隆夫: HAPと β -TCPの骨伝導性および安定性に関する組織学的研究—家兎脛骨骨髓腔内移植実験の長期観察結果について—. 日口腔インプラント誌, **2**:236-243, 1989.
27. 井上旬二, 高橋栄明: 特形態学的研究の手引として2硬組織標本の検索 1)非脱灰骨標本の作製と骨動態の見方. 整形・災害外科, **26**:1251-1260, 1983.
28. 高橋庄二郎: わが教室における骨銀行について. 国際歯科学士会日本部会雑誌, **15**:27-33, 1984.
29. 栗原英之: 凍結乾燥同種骨の顎部移植に関する実験的研究. 歯科学報, **85**:633-662, 1985.
30. 鶴木 隆: 口腔・顎・顔面外科領域における凍結骨および凍結乾燥骨の応用に関する研究. 口科誌, **35**:1009-1034, 1986.
31. 市ノ川義美: 各種処理同種骨の移植抗原性, 骨誘導能ならびに力学的強度に関する実験的研究. 歯科学報, **87**:877-906, 1987.
32. 鬼谷信美: 脱灰および非脱灰凍結乾燥同種骨細片の顎部移植に関する実験的研究. 歯科学報, **88**:1847-1873, 1988.
33. 高原利幸: Pentacalcium Hydroxide-Triphosphate焼結体の代用骨としての有用性についての検討—家兎への移植による組織学的観察—. 千葉医学, **67**:97-109, 1991.
32. 鴨井久一, 米山武義, 西澤和利, 尾野幹也, 竹内啓泰: 歯周治療における骨移植の研究—第1報 Hydroxyapatiteの基礎的研究について—. 日歯周誌, **26**:275-288, 1984.
34. 藤原 努: 種々のヒドロキシアパタイトの溶解性に関する研究. 歯基礎誌, **30**:54-69, 1988.
35. 嶋林三郎: ヒドロキシアパタイトと生体成分との相互作用に関する物理化学的研究. 薬学雑誌, **107**:323-337, 1987.
36. 寒河江登志朗, 小澤幸重, 赤木 功, 井上正久, 長塚 仁, 永井教之, 松田信之, 若菜 穰, 木村憲一, 鈴木正臣: 合成ヒドロキシアパタイトの結晶学的性質と細胞毒性試験. 日大口腔科学, **20**:40-48, 1994.
37. Daculsi, G., LeGeros R. Z. and Mitre. d.: Crystal dissolution of biological and ceramic apatites. Calcif. Tissue Int., **45**:95-103, 1989.
38. 吉本浩太郎: 実験的骨粗鬆症ラット下顎骨に対する多孔性Hydroxyapatite顆粒填塞後の治療過程に関する研究. 歯科学報, **92**:633-661, 1987.
39. 藤井俊治, 阿部廣幸, 真中信之, 片海裕明, 片桐三恵, 星 佳芳, 扇内秀樹: イヌ下顎骨における合成ヒドロキシアパタイトの填塞に関する研究(特) —粒状緻密体の病理組織的観察—. 日大歯学, **68**:262-271, 1994.
40. 竹下信義, 井上正久, 方 肇福, 山崎正子, 谷 幸治, 三宅康正, 森 国和: 合成水酸化アパタイト骨埋入後の多核巨細胞および破骨細胞の動態について. 日口腔インプラント誌, **4**:1-6, 1991.
41. 永井教之, 竹下信義, 白須賀英樹, 秋場道保: 合成水酸化アパタイトのラット顎骨補填時における病理組織学的研究. 日口外誌, **36**:34-43, 1985.