

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 7 日現在

機関番号：13501

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2013～2014

課題番号：25861883

研究課題名(和文) 骨膜伸展による骨形成の検討

研究課題名(英文) Bone regeneration by periosteal elevation using conventional orthodontic wire and uHA/PLLA mesh

研究代表者

外堀 恵 (SOTOBORI, Megumi)

山梨大学・医学部附属病院・医員

研究者番号：10646607

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,100,000円

研究成果の概要(和文)：歯科臨床で日常的に使用されている材料を用いて持続的な力を発揮する装置を作製し、家兔頭蓋骨骨膜を伸展したときの骨形成状況を観察する実験的研究を行った。実験は骨膜を持続的に伸展する伸展群と対照群に群分けし、それぞれ施術後2, 3, 5, 9週経過時の骨形成の状況を組織形態学および免疫組織化学的に評価した。その結果伸展群において新生骨の面積、骨形成タンパク質の抗体陽性細胞数ともに対照群と比較して有意に大きい値が得られ、本装置を用いた骨膜伸展の有用性が示唆された。

研究成果の概要(英文)：This study evaluated bone regeneration by periosteal elevation using conventional orthodontic wire and an absorbable mesh in rabbit nasal bone. In the experimental group, 1 week after the mesh was inserted under the periosteal membrane, it was elevated by traction using the mesh connected with wire and two anchor screws. In the control group, the mesh was kept inserted under the periosteal membrane. Four animals were killed in each period in both groups, at 2, 3, 5 and 9 weeks postoperatively. Operated parts were removed and prepared for histological assessment. The bone area and the expression of BMP-2 were evaluated, and these value in the experimental group was significantly increased more than that in the control group in the time-course change (bone area $P<0.0010$, BMP-2 $P=0.0015$). This study suggests that bone regeneration can be induced by periosteal elevation using a conventional orthodontic wire and an absorbable mesh.

研究分野：医歯薬学

キーワード：骨膜伸展 持続的伸展力 矯正用ワイヤー

1. 研究開始当初の背景

骨代謝と力学刺激の関係については細胞レベルの解析が行われており、機序を応用した骨折治療や骨粗鬆症治療が進んでいる。顎顔面領域の骨欠損に対する骨再建法としてGBR法や骨移植法など様々な骨形成法が用いられているが、外科手技が難しく侵襲が大きいこと、術中・術後の合併症などが問題となる。近年、力学刺激を応用した骨膜伸展による骨形成法の研究が進められ、外科的侵襲や合併症のより少ない方法として注目されている。

2. 研究の目的

種々の疾患によってもたらされる顎骨の欠損はその大きさ、形態、部位の違いにより多岐にわたる。これらの再建においてGBR法、骨移植法、仮骨延長法など様々な骨形成法が用いられ、咬合治療の基礎となってきたが、問題点も多く存在する。そこで骨切りを行わずに骨膜を延長することで骨形成を可能としたのが骨膜伸展骨形成法である。この方法により臨床においては歯槽骨切りが困難の症例における骨形成が可能となるはずである。

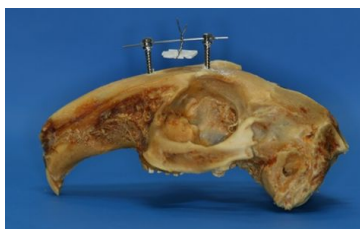
現在骨膜伸展による安定した骨形成の方法は確立しておらず、過度の伸展による創し開、死腔の形成、感染の危険性、また術者もしくは患者が日常的に伸展装置を操作する必要性が存在するため、さらなる検討が必要とされている。本研究では持続的な弱い伸展力を自発的に発揮する装置を作製し、骨膜伸展を行った際に骨形成が可能かどうか確認し、また骨形成を組織学的、免疫組織化学的に検討する目的で家兎頭蓋骨を用いた実験的研究を行った。

3. 研究の方法

32匹の日本白色種家兎を伸展群、対照群に群わけした。伸展群では、家兎の頭頂部骨膜下に幅5mm長さ10mmの吸収性メッシュを挿入、1週間の待機期間の後アンカーとして植立したチタン合金スクリューに通した矯正用ワイヤーと結紮線することでワイヤーの形状回復によりメッシュが上方に牽引されるものとした。



伸展前



伸展後

対照群はメッシュを骨膜下に挿入するのみとした。術後2, 3, 5, 9週経過時に各群4匹ずつ屠殺した。施術部位を切り出し、メッシュと既存骨の距離計測(伸展量)、新生骨面積、BMP-2陽性細胞率を組織学的および免疫組織化学的方法により評価した。

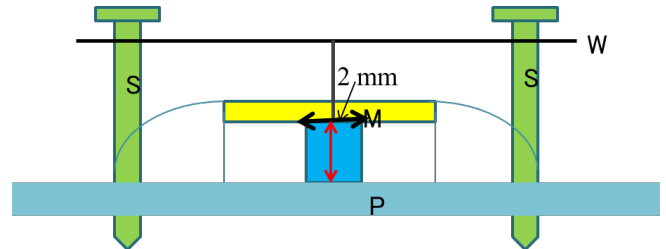


図1 伸展装置模式図

(W: Ni-Ti ワイヤー、S: アンカースクリュー、M: 吸収性メッシュ、P: 既存骨)

4. 研究成果

観察領域はメッシュ側、中央、既存骨側に分けて検討を行った。

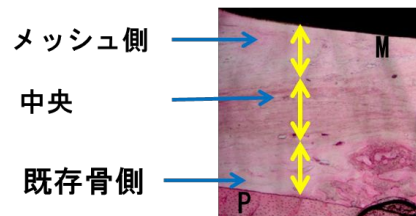


図2 観察領域

(1) 伸展群メッシュ側では骨芽細胞を含む線維性組織が術後2週、3週において認められた。しかしながらそれ以降になると徐々に減少した。新生骨の形成は術後5週以降において認めた。

対照群メッシュ側では線維性組織が2週、3週において認められた。しかしながらそれ以降徐々に減少していった。新生骨の形成は5週以降において認めた。

両群とも吸収性メッシュの吸収は認めなかった。

伸展群中央では骨芽細胞を含む線維性組織が全期間において認められた。新生骨の形成は5週以降において認めた。

対照群中央では2週から5週において線維性組織が認められた。新生骨の形成は5週以降において認めた。

伸展群既存骨側では骨芽細胞を含む線維性組織が2週、3週において認められた。しかしながら5週、9週ではそれは消失していた。新生骨の形成は2週より認めた。

対照群既存骨側では線維性組織が2週、3週、5週において認められた。新生骨の形成は3週以降において認めた。

(2) 伸展量は、伸展群において徐々に増大し9週後に最大となった。両群間の経時変化が有意であった(between subjects; $F = 86.556$, $df = 1$, $P < 0.0001$; within subjects; $F = 14.862$, $df = 3$, $P < 0.0001$)。3週 ($P=0.0001$)、5週 ($P=0.0002$)、9週

($P=0.0440$)において対照群と比較して伸展群は有意に高値を示した。

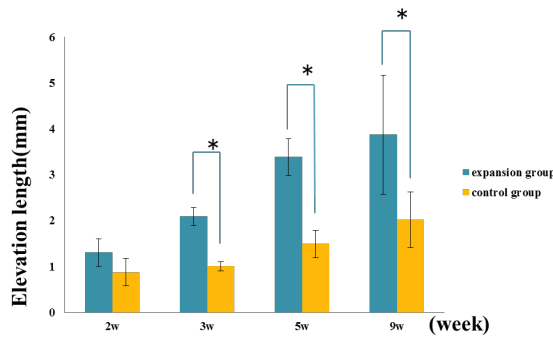


図3 伸展量

骨面積は、両群間の経時的変化が有意であった (between subjects; $F = 35.904$, $df = 1$, $P = 0.0010$; within subjects; $F = 40.307$, $df = 3$, $P < 0.0001$)。3週 ($P=0.0022$)、5週 ($P=0.0030$)、9週 ($P=0.0115$)において対照群と比較して伸展群は有意に高値を示した。

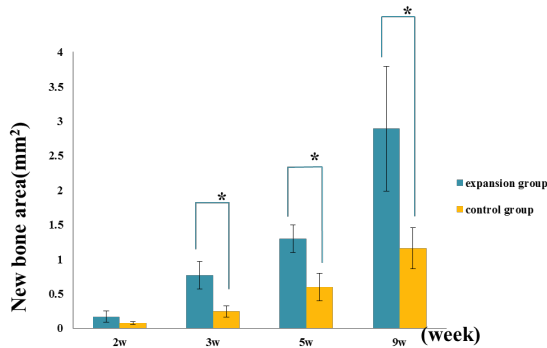


図4 新生骨面積

BMP-2 陽性細胞率は、両群間の経時的変化が有意であった (between subjects; $F = 30.638$, $df = 1$, $P = 0.0015$; within subjects; $F = 4.927$, $df = 3$, $P = 0.0114$)。3週において高値である傾向がみられ、伸展群において2週と比較して3週で ($P=0.0240$) 対照群では2週 ($P=0.0439$)、3週 ($P=0.0075$) において5週と比較して有意に高値を示した。5週 ($P=0.0166$)、9週 ($P=0.0042$) において対照群と比較して伸展群は有意に高値を示した。

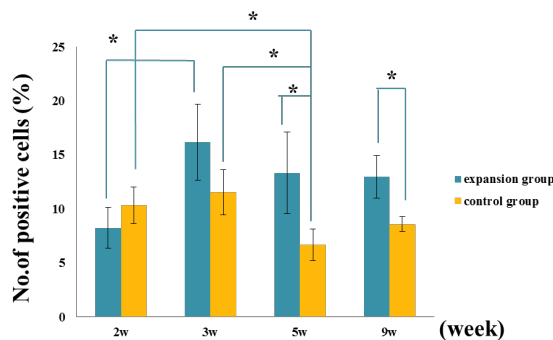


図5 BMP-2 陽性細胞率

(3) 以上の結果より伸展量は、伸展群において経過時間ともなって増加しており、3

週、5週、9週において対照群と比較して有意に高値であったことから、矯正用ワイヤーの持続的な形態回復力が骨膜に確実に伸展力として作用していることが示唆される。

骨面積も経過時間ともなって増加する傾向が認められた。骨膜伸展により獲得されたスペースに確実に骨形成が進行していることが示唆される。

BMP-2 陽性細胞率については対照群で5週において減少を認めているのに対し、伸展群では持続的に細胞に対する引張応力が維持されるため5週以降対照群と比較して有意に高値となったと考えられる。

本研究では対照群においても新生骨の形成を認めた。メッシュを固定していなかったため偶発的なスペースメイキングを認めた可能性が示唆される。また、本研究で作製した伸展装置は次のような利点が考えられる

- ・歯科矯正用ワイヤーは、低コストであり日常臨床において簡便に使用されている
- ・メッシュは非焼成ハイドロキシアパタイト (uHA) が含まれているため、生体内で最適な分解および吸収を示し、骨伝導性、骨結合能を有している
- ・ワイヤーは全伸展期間中に持続的な力を発揮するため、術者自身が毎日ネジを調整する必要がない
- ・装置の一部 (形状が変化する部分) が生体組織外であるために、感染の危険性が低い
- ・スクリーンの代わりに、隣在する歯牙をアンカーとして応用することができると考えられる

骨膜伸展は、インプラント植立に前処置が必要となる歯槽骨が吸収した症例や、大きな骨欠損を伴う頭蓋顎顔面手術の再建時に有用であると考えられている。歯槽骨は他の骨と異なり骨膜の直上が粘膜で覆われるという特徴がある。それゆえに圧縮応力に対して骨膜を伸展することが可能であり骨膜伸展の適在であると考えられる。

(4) 結論として、矯正用ワイヤーと吸収性メッシュを用いた骨膜伸展により骨形成が認められたといえる。矯正用ワイヤーの形状記憶特性により骨膜が確実に伸展することが示唆され、歯科矯正治療における歯牙移動と同様の力で骨形成が可能であることが示唆された。

今後は今回使用した uHA/PLLA (非焼成ハイドロキシアパタイト含有ポリ L 乳酸) メッシュのほか、PLLA メッシュ、チタンメッシュを比較することで、uHA/PLLA メッシュ本体の有用性を更に客観的に評価する必要がある。また、形成骨の長期経過や強度の観察、伸展力解除後の吸収程度に関するさらなる検討を加えることで、インプラント治療前処置としての顎骨形成の有用な手段として活用が期待される。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

〔雑誌論文〕(計 1 件)

Sotobori M, Ueki K, Ishihara Y, Moroi A, Marukawa K, Nakazawa R, Higuchi M, Iguchi R, Ikawa H, Kosaka A.
Bone regeneration by periosteal elevation using conventional orthodontic wire and uHA/PLLA mesh. J Craniomaxillofac Surg. 査読有 42(8): 2014 ;1742-7.

〔学会発表〕(計 2 件)

Megumi Sotobori, Koichiro Ueki, Kohei Marukawa, Akinori Moroi, Yuri Ishihara, Ran Iguchi, Akihiko Kosaka, Yoshio Nakano, Masatoshi Higuchi, Ryuichi Nakazawa, Hiroumi Ikawa.

Periosteal expansion using g orthodontic wire and mesh. The 2nd Meeting of International Association of Dental Research -Asia Pacific Region, August 21-23, 2013, Bangkok, Thailand

外堀恵、上木耕一郎、丸川浩平、岡部克彦、宮崎真凡、向澤彩、諸井明德、石原由梨、川尻秀一 骨膜伸展による骨形成の検討。第 57 回日本口腔外科学会総会、学術大会 平成 24 年 10 月 19、20 日(神奈川・横浜)

6. 研究組織

(1)研究代表者

外堀 恵 (SOTOBORI, Megumi)
山梨大学・医学部付属病院・医員
研究者番号：10646607