

予 報

生体活性ガラスの骨組織に及ぼす影響
に関する実験的研究 (第1報)鈴木 鍾美 井上 直彦* 伊藤 学而**
亀谷 哲也***

岩手医科大学歯学部口腔病理学講座 (主任: 鈴木鍾美教授)

東京大学医学部付属病院分院歯科口腔外科 (科長: 井上直彦助教授)

鹿児島大学歯学部歯科矯正学講座 (主任: 伊藤学而教授)

岩手医科大学歯学部歯科矯正学講座 (主任: 石川富士郎教授)

〔受付: 1986年10月6日〕

抄録: われわれは、日本光学工業株式会社で開発された生体活性ガラス3種の生体に及ぼす影響を検索する目的で、ラットを用い、その骨組織に対する生体反応を組織学的に検索した。

その結果、少数例で、短期間の実験例ながら、本材料は骨組織に対して起炎性などの為害作用は全くなく、骨組織の活発な新生を促進するとともに、骨組織とは有機的に結合するものと判定された。

以上の結果から、本生体活性ガラスは骨組織に対する生体材料として有用なものであると考えた。

はじめに

近年、人工臓器をはじめ人工関節あるいは骨組織欠損部の補填、軟組織の補填、さらには人工歯根など、人工材料をもって生体の形や機能を補う方法が急速に進歩しつつある。これらの人工材料は生体材料 (Biomaterials) とよばれ、局所組織と接着して生体に害を与えず共存できること、長期にわたって安定した機能を発揮することなどが要求される。

このような生体材料として過去各種の金属^{1~6)}、高分子材料^{3, 4, 7, 8)}、セラミック^{3~5, 9~15)}、カーボン^{16, 17)}、さらにはサンゴ¹⁸⁾などが研究の対象とされてきた。これらのうち現在まで骨組織に対して推奨され、かつ応用されてきた生体材料は、バイタリウムなどのコバルトクローム系合金^{1~6)}、バイオセラムといわれるアルミナの結晶体などのセラミック^{3~5, 9~15)}であり、また近年アパタイト¹⁹⁾の有用性についても論じられている。

Experimental study on the effect of bio-active glass in the bone tissue. Part 1.

Atsumi SUZUKI, Naohiko INOUE*, Gakuji ITOH** and Tetsuya KAMEGAI***.

(Department of Oral Pathology, School of Dentistry, Iwate Medical University, Morioka 020)

(*Department of Oral Surgery, University Branch Hospital, Faculty of Medicine, The University of Tokyo, Tokyo 112)

(**Department of Orthodontics, Faculty of Dentistry, Kagoshima University, Kagoshima 890)

(***Department of Orthodontics, School of Dentistry, Iwate Medical University, Morioka 020)

岩手県盛岡市内丸19-1 (〒020)

Dent. J. Iwate Med. Univ. 11: 320-325, 1986

Henchら (1971)²⁰⁾は骨組織に直接化学的に結合する生体材料として一群のガラスを開発し、これを生体ガラス (Bioglass) とよんでいる。この生体ガラスの生体内における組織結合機構は埋植された生体ガラスの表面からこれに接する組織面へNa⁺, Ca²⁺, PO³⁻などのイオンが放出され²¹⁾, ガラスの周囲に形成されたコラーゲンに骨塩の沈着を促進し、活発な骨基質を形成すると思われる。

これをもとにして日本光学工業株式会社では新しい生体活性ガラス (Bio-active glass)²²⁾を開発し、人工歯根に利用すべく研究^{22, 23)}が進められている。今回はこれら生体活性ガラスが骨組織とどのように結合するかを組織学的に確かめる目的で、実験的に検索した。その結果、少数例ながら興味ある知見を得たのであえて第1報として報告する。

実験方法

体重約250gのウィスターラットを用い、その大腿骨骨幹に内外側に貫通させた小孔をあけ、この部に直径約1.5mm, 長さ3mmの成分の異なる生体活性ガラス3種 (A, B, C) を埋植し、生体組織反応を病理組織学的に検索した。

なお、各試料と実験動物の数および実験期間は次の通りである。試料Aは2匹、試料Bは1匹、試料Cは2匹の計5匹を用い、その実験期間は試料Aの27週間の1匹を除いてすべて8週間である。

実験終了後にラットを屠殺し、大腿骨を切り出し、直ちに10%中性ホルマリンにて10日間固定した。充分固定された大腿骨を水道流水中にて24時間水洗後、アセトン上昇系列による脱水を行い、ポリエステル系樹脂 (リゴラック) で包埋、硬化された。リゴラックで包埋された大腿骨骨幹は、試料の埋植部を確認しながら硬組織切断機にて約150μmの厚さに横断し、メチレンブルー・フクシン染色を施し、光顕的に観察した。

また、対照群としては現在まで有用な生体材料とされているバイタリウム、アパタイトおよびバイオセラムを試料とし、それぞれを実験群と同様の方法で骨組織内に埋植し、8週経過後、組織学的に検索した。

実験成績

1. 埋植後8週間を経過した実験群の組織学的所見

試料A: 埋植された試料の表面には緻密な骨組織が密着し、光顕的には両者間に線維性結合組織の介在や空隙などがほとんどみとめられないところが多かった (Fig. 1)。

また試料の埋植入口部あるいは骨中心部においては炎症性反応はみとめられないが、骨組織が吸収されかつ埋植試料と骨組織の間に幼若な線維性結合組織を介して被包状態となるところや、ごく一部に少量の線維性結合組織を介して試料と骨組織とが隣接しているところな

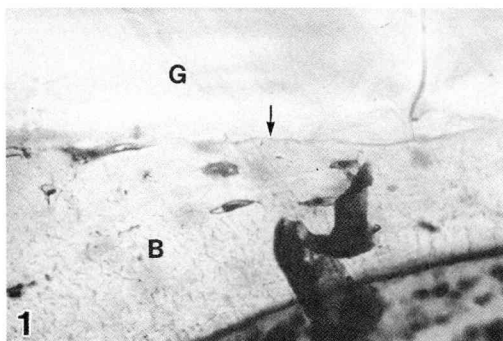


Fig. 1 Interface (arrow) between type A-bio-active glass (G) and bone tissue (B).

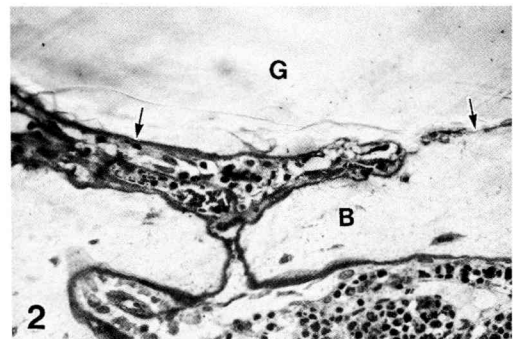


Fig. 2 Immature fibrous connective tissues (arrows) between type A-bio-active glass (G) and bone tissue (B).

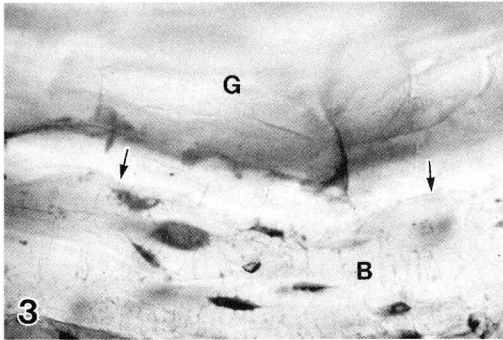


Fig. 3 Interface (arrows) between type B-bio-active glass (G) and bone tissue (B).

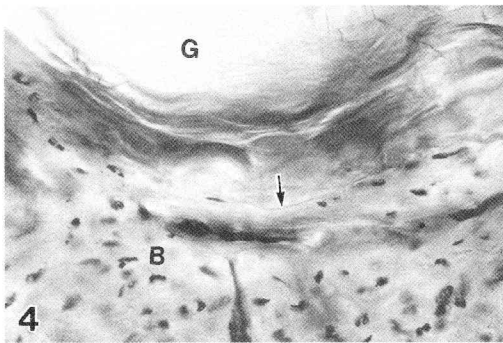


Fig. 4 Interfacd (arrow) between type C-bio-active glass (G) and bone tissue (B).

どがみられた (Fig. 2)。しかもこのような部においてもその一部が試料面に接して活発な骨新生を伴っている所見がみられたことは注目された。

試料B：試料B埋植例における組織学的変化は、試料A埋植例における組織学的変化とほぼ同様の変化を示していたが、試料A埋植例の変化に比較して骨組織との密着状態の範囲が少ないように思われた (Fig. 3)。

試料C：試料C埋植例では、2匹のラットにおける生体組織反応所見を検索することができたが、いずれも類似の組織反応を示していた。本試料の組織反応と他の試料 (AおよびB) における組織反応との間にはとくに基本的な差異はみとめられなかったが、本試料における組織反応所見は試料A埋植例における組織反応ときわめて類似し、骨組織と試料とは密に結合して

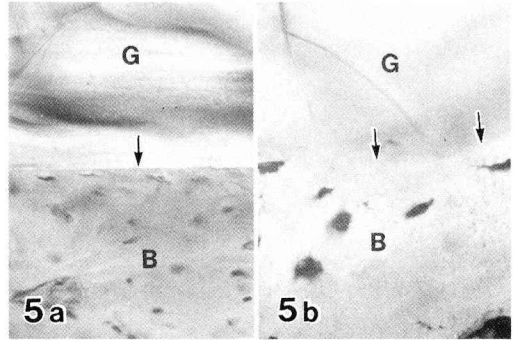


Fig. 5 Interface (arrows) between type A-bio-active glass (G) and bone tissue (B).

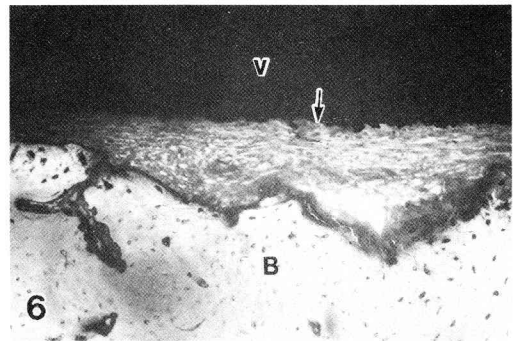


Fig. 6 Thin layer of fibrous connective tissue between vitalium (V) and bone tissue (B).

おり、かつ生体に対する害的反応は全くみとめられなかった (Fig. 4)。また、骨組織と試料との間に介在する線維性結合組織内には骨組織の添加が活発に行われていた。

2. 埋植後27週間を経過した実験群の組織学的所見

本群は試料A埋植例のみである。埋植された試料の周縁はほぼ完全に密な骨組織で結合していた。またこの骨組織は、埋植前の骨組織とはその形態を異にし、層板構造や骨細胞の大きさ、形、配列などが不規則性なことから、試料埋植後、付近の骨組織の活発な増殖によってこのような広範囲な結合状態が生じたものと考えられた。また、試料と骨組織との結合状態も光顕的には、同試料の8週間の所見よりも密であると判定された。(Fig. 5 a, b)。

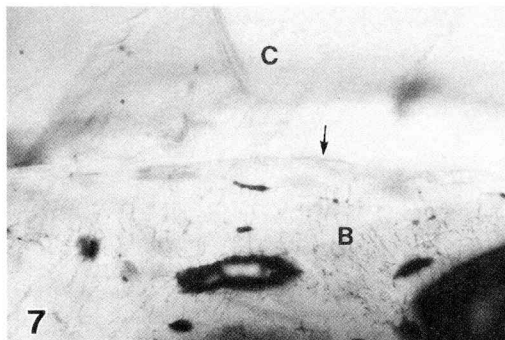


Fig. 7 Interface (arrow) between biocdrum (C) and bone tissue (B).

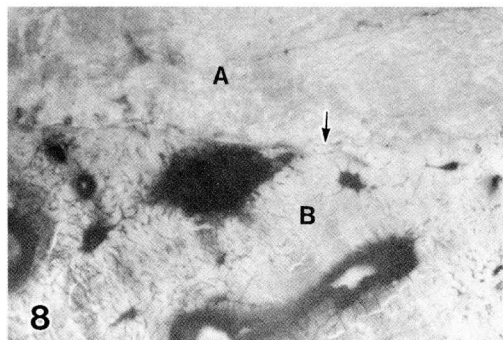


Fig. 8 Interface (arrow) between apatite (A) and bone tissue (B).

3. 対照群における組織学的所見

バイタリウム：埋植されたバイタリウムの周囲は比較的厚い線維性結合組織によって完全に被包され、この結合組織を介して骨組織と接している。すなわち、起炎性などの害的作用は発現しないものの骨組織と密に結合する性状は全くみられなかった (Fig. 6)。

バイオセラム：埋植されたバイオセラムの骨組織内における組織反応変化は、顕微鏡的には実験試料Aにおける8週間経過後の組織学的変化とほぼ類似の所見を示し、炎症などの生体に対する障害もみられず、かつ骨組織ときわめて密に接着していた (Fig. 7)。

アパタイト：埋植されたアパタイトは、部分的に線維性結合組織を介して骨組織と接しているところがあるが大部分が骨組織と密に接着し、なんらの組織障害もみられなかった。しかし骨組織の増殖を促進させる変化はごく一部にみとめられるに過ぎなかった (Fig. 8)。

考 察

生体材料が生体内に外科的手段によって埋植された場合、常に生体との適合性がなければならぬことはいうまでもない。生体適合性の評価基準として、秋山 (1974)²⁰⁾は、1) 埋入材は組織に対して破壊作用のないこと、2) 体内で分解も溶解もしないこと、3) 生体劣下にならないこと、4) アレルギー・過敏症の根源にならないこと、5) 発癌性のないこと、6) 耐消毒

性のあること等の条件をあげ、また、川原ら (1974)³⁾は、1) 生体内で物理的・化学的变化を起さないこと、特にその機械的強度に変化のないこと (生体内で膨潤、溶解、腐蝕、吸収されないこと)、2) 無毒であること、3) 補填材料の物性が欠損部位に可及的に等しいこと、4) 補填物質が周囲組織とよくorganizeすることなどを満足すれば歯科インプラントの材料として一応使用可能であるとのべている。

今回の研究の目的は人工歯根として用いる生体活性ガラスの骨組織内における生体組織反応についての検討にある。

川原 (1979)⁵⁾は金属の研磨面は一般に無極性で親油性であるためガラス面などと異って“ぬれ” 難しく細胞の接着がおこり難いが、酸化被膜が形成されると親水性になってかなり“ぬれ” やすく強固な接着が発現しやすい。すなわち、金属材料の使用にあたっては緻密で均質な不溶性の酸化被膜が構成されるような金属や合金を生体材料として活用すべきであろうと指摘している。

今回の実験に供したバイタリウムは、酸化被膜などを考慮しなかったが、Fig. 6 に示した如く、骨組織の新生はあまり強くなく、また骨組織との結合を見出せない結果に終わった。

Andrian — Werburg ら (1973)⁹⁾、Griss ら (1973)¹⁰⁾はラットの大腿骨骨幹部にセラミックブロックを挿入し、その生体反応を検索した結果、術後4週でセラミックブロック周囲に厚い

線維性組織を介して新生骨の形成がみられ、術後12週ではセラミックブロックと骨とが直接結合している所見を得たとのべている。唐沢(1979)¹³⁾は、同様の実験を試み、術後12週さらに24週では全く緻密化した骨組織がセラミックブロック周囲に形成されていたことをみとめている。富田(1974)¹⁵⁾は、金属ブロックとセラミックブロックとを同一条件下で実験的に比較検討し、セラミックの方が新生骨形成が早く、かつ急性異物反応も早期に鎮静化し骨髄との親和性も良好であったとのべている。さらに川原(1979)⁵⁾は前記の金属材料とともにアルミナの単結晶材料などのセラミック材料は生体内で安定で、組織接着性のすぐれている材料として人工歯根、人工骨、人工関節などに広く活用されることを期待している。

Henchら(1971)²⁰⁾は、骨組織と直接化学的に結合する生体ガラスを開発した。この材料は先にのべたように、生体に埋植された場合、ガラスの表面から Na^+ 、 Ca^{2+} 、 PO_4^{3-} などのイオンが放出される²¹⁾ことによって組織の活性を高め、生体に好ましい刺激を与え、これが積極的な活発な骨組織の形成を促すらしく、いわば生体活性ガラス(Bio-active glass)とよばれるのに相応しいものといえる。また、ガラスは親水性であるために生体材料としてさらに価値あるものと思われる。

今回の実験では、Fig. 7に示したバイオセラムの生体組織反応所見と、同じ実験期間におけるFig. 1からFig. 4までに示した3種類の生体活性ガラスの組織反応所見とでは、際立った差異を見出すほどには至らなかったが、Fig. 5に示した生体活性ガラスの長期埋植例において

は、光顕的に明らかに組織的融合をおこしているような所見を呈していた。井上ら(1980)²⁰⁾も、落射蛍光顕微鏡によって生体活性ガラス試料と骨との結合状態を検索し、試料の表面に緻密骨が密着し、両者のあいだに境界線のみえないものが多く、このことはコンタクトマイクロラジオグラムや走査型電子顕微鏡の観察によって確認されたとのべている。

勿論、今回の実験では、バイオセラムと生体活性ガラスの差異については、同じ実験期間の資料データがないためにそれらの比較について論ずることはできないが、川原(1979)¹⁴⁾は、バイオセラムは顎骨にインプラントされた場合、インプラント直後から1カ月以上経過する間に骨組織は一時吸収されるが、3ヶ月以上経過するとバイオセラムの表面と周囲組織(上皮組織、結合組織、骨組織)とは緊密に高度に接着するようになるとのべている。このようなことから、これら両生体材料の長期埋植の成績については大いに興味を待たされるところであり、かつ両材料は他の材料よりも生体材料として大いに期待し得るものと考えられた。

む す び

日本光学工業株式会社で開発された生体活性ガラス3種類について、ラットを用いその骨組織に対する生体反応を組織学的に検索した。

その結果、本材料は骨組織に対して起炎性などの為害作用は全くなく、活発な骨組織の新生を促進するとともに、骨組織と有機的に結合するものと判定された。

よって、本生体活性ガラスは骨組織に対する生体材料として有用なものであると考えた。

Abstracts : The biological effects of three types of bio-active glass, developed by Nippon Kogaku K.K., on bone tissue was studied in rats. The results were as follows :

- (1) No toxicity of bio-active glass was seen.
- (2) Implanted bio-active glass was surrounded by newly formed bone tissue.
- (3) Tight adhesion between newly formed bone tissue and bio-active glass was confirmed.

These findings suggest that the bio-active glass is a useful material for dental implants.

文 献

- 1) Goldberg, N.I. and Gershkoff, A. : The lower implant denture. *Dent. Dig.* 55 : 490—494, 1949.
- 2) 懸田利孝 : インプラント義歯 (嵌植義歯の歴史的展望, 補綴臨床, 7 : 117—121, 1974.
- 3) 川原春幸, 山上哲賢 : インプラント材料の現状と問題点, 補綴臨床, 7 : 128—134, 1973.
- 4) 川原春幸 : インプラントと生物工学的インプラントの臨床 (歯界展望別冊), 122—148, 医歯薬出版, 東京, 1975.
- 5) 川原春幸 : 生物学について, *DE*, 49 : 25—31, 1979.
- 6) 森 喜郎 : Dental Implant の実験的研究, 口科誌, 26 : 34—60, 1977.
- 7) Ashman, A. and Moss, M.L. : Implantation of porous polymethylmethacrylate resin for tooth and bone replacement. *J. Pros. Dent.* 37 : 657—665, 1977.
- 8) Hodosh, M., Shklar, G. and Povar, M. : Current status of the polymer tooth implant concept. *Dent. Clin. North. Am.* 14 : 103—115, 1970.
- 9) Andrian-Werburg, H. V., Griss, P., Krempien, B. Heimke, G. : Klinische Problematik und experimentelle morphologischer Befunde bei der Verwendung Keramischer Werkstoffe in der Orthopädie und Unfallchirurgie. *Z. Orthop.* 111 : 577—579, 1973.
- 10) Griss, P., Krempien, B., Andrian-werburg, H. V., Heimke, G. und Fleiner, R. : Experimentelle Untersuchung zur Gewebs-verträglichkeit oxidkeramischer ($Al_2 O_3$) Abliebeteilchen. *Arch. Orthop. Unfall-chir.* 76 : 270—279, 1973.
- 11) Hamner, J. E. and Reed, O. M. : Implantable ceramic teeth. *J. Biomed. Mater. Res. Symp.* 4 : 217—234, 1973.
- 12) Hulbert, S. F., Morrison, S. J. and Klawitter, J. J. : Tissue reaction to three ceramics of porous and non-porous structures. *J. Biomed. Mater. Res.* 6 : 347—374, 1972.
- 13) 唐沢重雄 : セラミック製人工股関節の開発に関する実験的研究, 日整会誌, 53 : 1579—1594, 1979.
- 14) 川原春幸 : バイオセラム・サファイア・インプラントの顎骨内維持力についての生物工学的背景, *Bioceram*, 新版バイオセラム・サファイア・インプラントの手引き (歯科編) 11, バイオセラム・オーラル・インプラント研究会, 京都, 11—16, 1979.
- 15) 富田泰次 : 人工股関節に関する研究 (実験編), 日整会誌, 48 : 337—351, 1974.
- 16) Benson, J. : Elemental carbon as a biomaterial, *J. Biomed. Mater. Res. Symp.*, 2 (part 1) : 41—47, 1971.
- 17) Hucke, E. E., Fuys, R. A. and Craig, R. G. : Glassy Carbon : A potential dental implant material. *J. Biomed. Mater. Res. symp.* 4 : 263—274, 1973.
- 18) 林興富 : 人工歯根の基礎的研究, (1) 人工歯根材の組織学的反応について, 口科誌, 28 : 85—110, 1979.
- 19) 小木曾誠, 金田浩之, 荒崎淳三, 田端恒雄 : アパタイト焼結体表面上の骨組織形成について, 第7回日本歯科インプラント学会総会抄録集, 22, 岐阜, 1978.
- 20) Hench, L.L., Splinter, R. J. and Allen, W. C. : Bonding mechanisms at the interface of ceramic prosthetic materials. *J. Biomed. Mater. Res. Symp.* 2 (part 1) : 117—141, 1971.
- 21) Ogino, M., Ohuchi, F. and Hench, L. L. : Compositional dependence of the formation of calcium phosphate films on bioglass. *J. Biomed. Mater. Res.* 14 : 55—64, 1980.
- 22) 藤生尚光, 矢内純一, 荻野 誠, 荻谷道郎, 市村健夫 : 生体活性ガラスを用いた人工歯根の力学的変動, 歯界展望, 56 : 669—674, 1980.
- 23) 井上真彦, 伊藤学而, 亀田哲也 : 生体活性ガラスを用いた人工歯根の開発, 日矯歯誌, 40 (1) : 291—299, 1981.
- 24) 秋山太一郎 : 医用高分子と生体との適合条件, 人工臓器, 3 : 289—294, 1974.