

## 照射ラットの下顎部における自家肋骨移植後の血管再構築に関する研究

山口 一成

岩手医科大学歯学部口腔外科学第一講座（主任：藤岡幸雄教授）

〔受付：1987年2月23日〕

抄録：ラット下顎部への照射が、移植骨の血管再構築におよぼす影響を追求するために、80匹には電子線（5Gy, 10Gy, 20Gy, 30Gy）照射後14日目に、また8匹には照射なしに架橋的肋骨移植を行い、墨汁透明とH.E.染色標本の作製、血管面積率の計測を行った。体重は5Gyと10Gyでは単峰性に、20Gyと30Gyでは二峰性に減少した。移植後7日目、14日目では緻密骨に吸収高がみられ、新生血管がフォルクマン管とハバース管から骨髓内に侵入、増殖し、新生骨を形成した。30日目では移植骨内外側へ新生骨が添加し、骨髓腔は狭窄され、架橋がみられた。60日目では骨膜部の血管新生と新生骨の形成が活発となり、架橋骨は太く、骨髓腔は広く、血管は類洞様構造を呈し、ほぼ血管再構築の様相がみられた。移植骨の緻密骨と骨髓の血管面積率は非照射群および照射群とも7日目、14日目、30日目までは漸増し、60日目では減少するが、照射群の骨髓のみは増加する、などの傾向を示した。一方、非照射群に比べて照射群では5Gyと10Gyの多くは低値の傾向を示すが、20Gyの多くは非照射群の値と近似していた。

**Key words** : bone graft, angioarchitecture, irradiation, India ink.

### 緒 言

従来から行われてきた悪性腫瘍切除後の遊離骨移植による下顎骨再建は、術後感染のために必ずしも良好な成績が得られていない<sup>1,2)</sup>。その原因としては広範囲の腫瘍切除によって母床組織が不足することや、術前の放射線治療によって母床組織における血行が種々の程度に傷害されることなどが、主として指摘されている<sup>1-4)</sup>。骨移植成功への鍵は、母床から移植骨内への血行を良好に導くことにある。

近年、このような観点から、血行を伴った骨付筋皮弁<sup>4,5)</sup>や血管柄付骨移植<sup>6,7)</sup>などが行われ、移植骨の生着についての知見が報告されている。

しかしながら、臨床的には最も一般的に行われている遊離骨移植後の血管再構築と骨改造の過程が、母床への骨移植前の照射によってどのような影響をうけるかに関しては、組織学的検討<sup>8)</sup>がなされているのみで、血管新生ならびに血管再構築に関する報告は未だみられない。

そこで、著者は下顎部母床組織への電子線照射後に架橋的肋骨移植法<sup>9)</sup>を行い、その後の移植骨内における血管再構築を中心とした骨改造への過程を墨汁注入法<sup>10,11)</sup>を用いることによって血管新生と組織学的変化を検索し、さらに血管面積率の計測結果と併せて検討したところ、興味ある成績が得られた。

A study on the angioarchitecture after auto-rib grafting to irradiated mandibular bed of the rats.

Kazushige Yamaguchi.

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

岩手県盛岡市中央通1丁目3-27 (〒020)

*Dent. J. Iwate Med. Univ.* 12 : 63-78, 1987

Table 1. Number of rats and the days after bone grafting.

\*This group was omitted from the subjects of study because of animals dying before bone grafting.

bone grafts	days after bone grafting				total
	7	14	30	60	
non-irradiation	2	2	2	2	8
irradiation	5 Gy	5	5	5	20
	10 Gy	5	5	5	20
	20 Gy	5	5	5	20
	30 Gy*	5	5	5	20
total	22	22	22	22	88

## 材料および方法

### 1. 材料

使用動物は日本ラット社より購入した生後5～6週齢の体重140g前後の雄性ウィスター系ラットで、これらは動物舎（室温 $23 \pm 1.5^\circ\text{C}$ ）で一週間予備飼育した後、健康状態の良好な88匹を使用した。ラットは非照射群（8匹）と照射群（80匹）の2群に分けた。非照射群は骨移植後7日、14日、30日、60日後に各々2匹ずつを屠殺した。また、照射群は次の項目で述べる電子線照射の2週後に骨移植を行い、非照射群と同様の期間を経過後に各々5匹ずつを屠殺した。なお、体重の測定は飼育開始から屠殺まで毎日計測した（Table 1）。

### 2. 方法

#### 1) 照射

照射はネブタール腹腔内麻酔下（アボットラボラトリー社製、生理的食塩水にて等倍希釈、 $35\text{mg}/\text{kg}$ ）で背位に固定して行った。照射は本学医学部付属病院のライナック照射装置（東芝 LMR-13型）の electron beam を用いた。皮膚焦点間距離は110cmで、直径2.5cmの照射筒を使用し、その先端に厚さ8mmの Mix-D を装着し6 MeV とした。照射筒は両側下顎部皮膚に垂直にあて、Mix-D が皮膚に接触するようにし、5 Gy、10 Gy、20 Gy および 30 Gy の1

回照射を行った。なお、30 Gy 照射例は骨移植前に死亡したので除外した（Table 1）。

#### 2) 骨移植

照射群では照射後、体重の増加がほぼ一定となった14日目に骨移植を行った。手術はエーテル麻酔下でラットを腹臥位に固定し、第6または第7肋骨を肋軟骨を含まないように注意して約1.1cmの長さに切除、摘出し、生理的食塩水中に保存した。次いで同部の縫合処置後にラットを背臥位に固定し、両側下顎下縁に沿って約0.8cmの皮切を加え、下顎骨下縁を露出せしめた。フィッシャーバー（#38/014）を用いて約 $2 \times 1.5\text{mm}$ の裂溝を生理的食塩水注水下で形成し、背部より切除した無骨膜の肋骨片を左右下顎第二臼歯相当部の下顎骨下縁に架橋的に嵌入移植した<sup>9)</sup>（Fig.1）。

#### 3) 墨汁注入

骨移植後、各々の期間を経過したラットをそれぞれネブタール腹腔内麻酔下で開胸し、心臓を露出した。心尖から上行大動脈までカニューレを挿入し、直ちに下行大動脈および左右鎖骨下動脈を結紮した。さらに、ヘパリン加（1000単位/100ml）生理的食塩水を約1.5mの高さから灌流し、左右外頸静脈から瀉血させた。両眼、鼻尖、舌、歯肉から血液の赤味が消失するまで頭頸部の灌流を十分に行った。その後、濾紙で十分に濾過した墨汁液を手圧で約25ml注入してから左右内頸静脈を結紮した<sup>10)</sup>。

#### 4) 標本作製

墨汁注入後、ラットは直ちに10%中性ホルマリン溶液に浸漬し、全身を1週間固定後、さらに断頭した頭頸部を1週間浸漬固定した。脱灰に先立ち下顎骨、舌、移植骨を残すようにトリミングし、移植骨の前額断時の切断方向の目安とするため、X線写真撮影を行った。その後、Plank-Rychlo液にて3～4日間室温にて脱灰し、軟X線（ソフロン SRO-M50型、綜研製）撮影にて脱灰の程度を観察した。次いで、5%硫酸ナトリウム水溶液で中和し、水洗後はエタノール上昇系列で脱水し、通法に従ってセロイジンに包埋した。墨汁透明標本は移植骨の両断

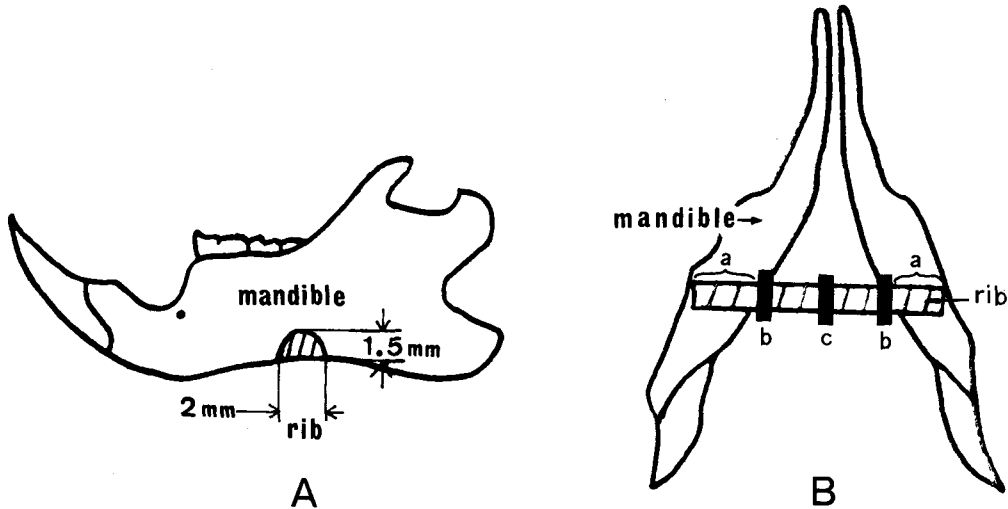


Fig.1 Schematic drawings of bridge bone grafting to the rat mandible.  
 Observation site A : lateral view, B : lower view, a : bridging site,  
 b : inner site, c : central site.

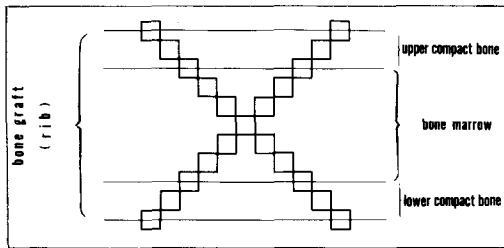


Fig.2 Schema used for the measurement of the vascular level in bone graft.

端を含めて前額断方向に120 $\mu$ m厚で切片を作成した。さらに、一部のものは通法のごとくH.E.染色標本を作成し、これらを併せて鏡検した。

5) 血管面積率の測定

120 $\mu$ m厚の切片を、光学顕微鏡（オリンパス Model BHS）で10倍に撮影したフィルムをさらに10倍に拡大投影し、最終倍率100倍の画面上で以下に述べる計測を行った。Fig.2の如く、あらかじめ作成しておいたX字形にクロスする1 $\times$ 1cm<sup>2</sup>の正方形を移植骨像に合わせた。次いで、正方形の中に入る血管をトレースし、画像解析装置（Graf/pen, ナック製）にて単位面積当たりの血管面積を測定した。なお、移植骨の新生血管面積の測定部位は、移植骨中央部、移植骨左右内側端部とした。各々測定した

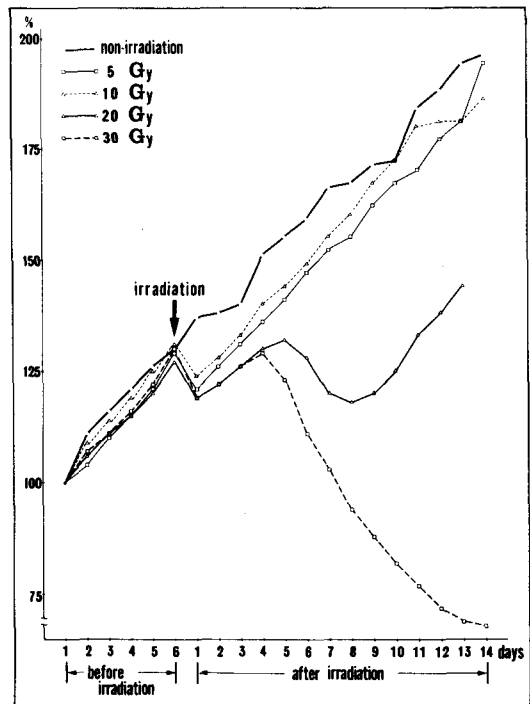


Fig.3 Daily alteration of the body weight of rats before and after irradiation.

視野は上方から移植骨の上部緻密骨、骨髄および下部緻密骨とした。なお、血管面積率の測定には一試料につき前額断した移植骨の中央とその前後1枚ずつ、計3枚を使用した。測定値の

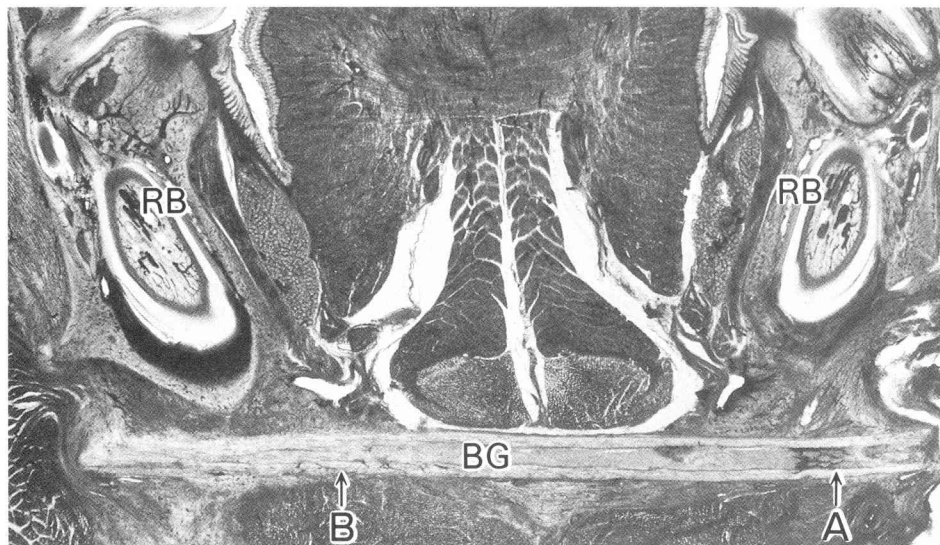


Fig.4 Transparent preparation of India ink on the 7th day after bone grafting for the non-irradiation group. RB : recipient bone. BG : bone graft,  $\times 2.5$ . A and B : high magnification sites of Fig.5.

統計処理は次のような順序で行った。(1) 上部緻密骨, 下部緻密骨および骨髄について各時間の経過ごとにデータの正規性の検定を行った。その結果, すべての計測群が正規性を満足していた。(2) 棄却限界法によって異常データを検出し, 異常と認められたものはすべて取り除いた。(3)  $\chi^2$ -検定により上記の各部位別, 時間経過別の分散に関する相等性を検定した。(4) 分散が等しい場合, あるいは異なる場合について部位別, 時間経過別にそれぞれ平均値の有意差をF-検定によって行った。

## 実験成績

### 1. 体重の変動

体重の変化は照射5日前の体重を100%として, その変化率を Fig.3 に示した。非照射群の体重は漸次増加していったが, 照射群は照射後1日目に5 Gy照射例で平均8%, 10 Gy照射例で7%, 20 Gy照射例で8%の減少がみられたものの, 照射後2日目からは5 Gyおよび10 Gy照射例で漸次増加した。しかし, 20 Gy照射例は照射後2日目から5日目まで漸次増加したが, 照射後6日目, 7日目および8日目まではそれぞれ平均4%, 8%および2%とそれぞれ減少

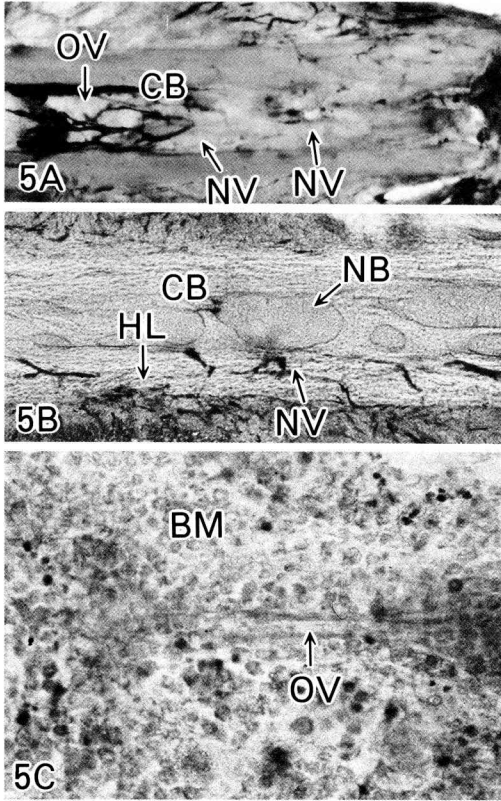
し, 照射後9日目に至って再びやや増加した。すなわち, 体重の変動は5 Gyおよび10 Gy照射例では単峰性の減少を示したが, 20 Gy照射例では二峰性を示した。なお, 30 Gy照射例では20例中19例(95%)が二峰性の明瞭な体重減少を示し, 照射後11日目から14日目までに死亡したので実験例から除外した (Fig.3)。

### 2. 血管像ならびに組織所見

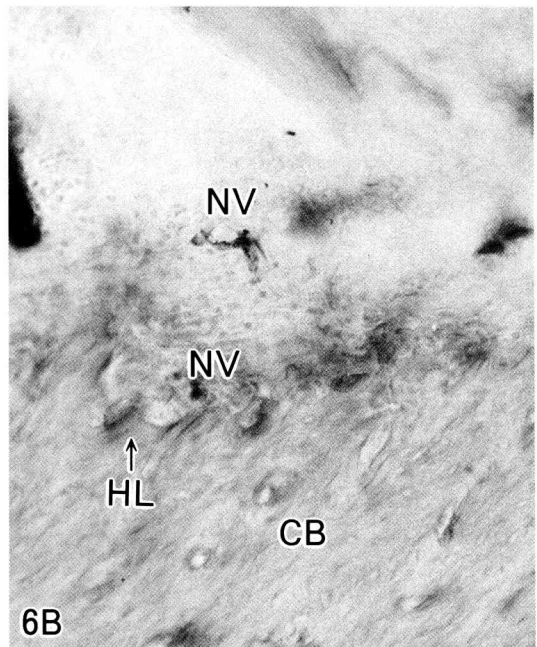
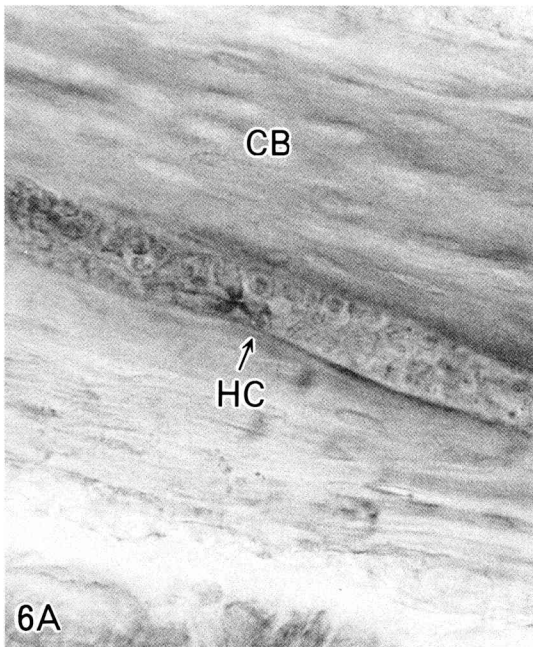
#### 1) 移植後7日目

(1) 非照射群: 移植骨の周囲緻密骨に破骨細胞をともなった吸収窩がみられ, 新生血管が周囲結合組織から既存のフォルクマン管内に侵入し, これがさらにハバース管を経て骨髄内に増殖するものや, 移植骨断端部から侵入, 増殖するものなどがみられた (Fig.4, 5)。

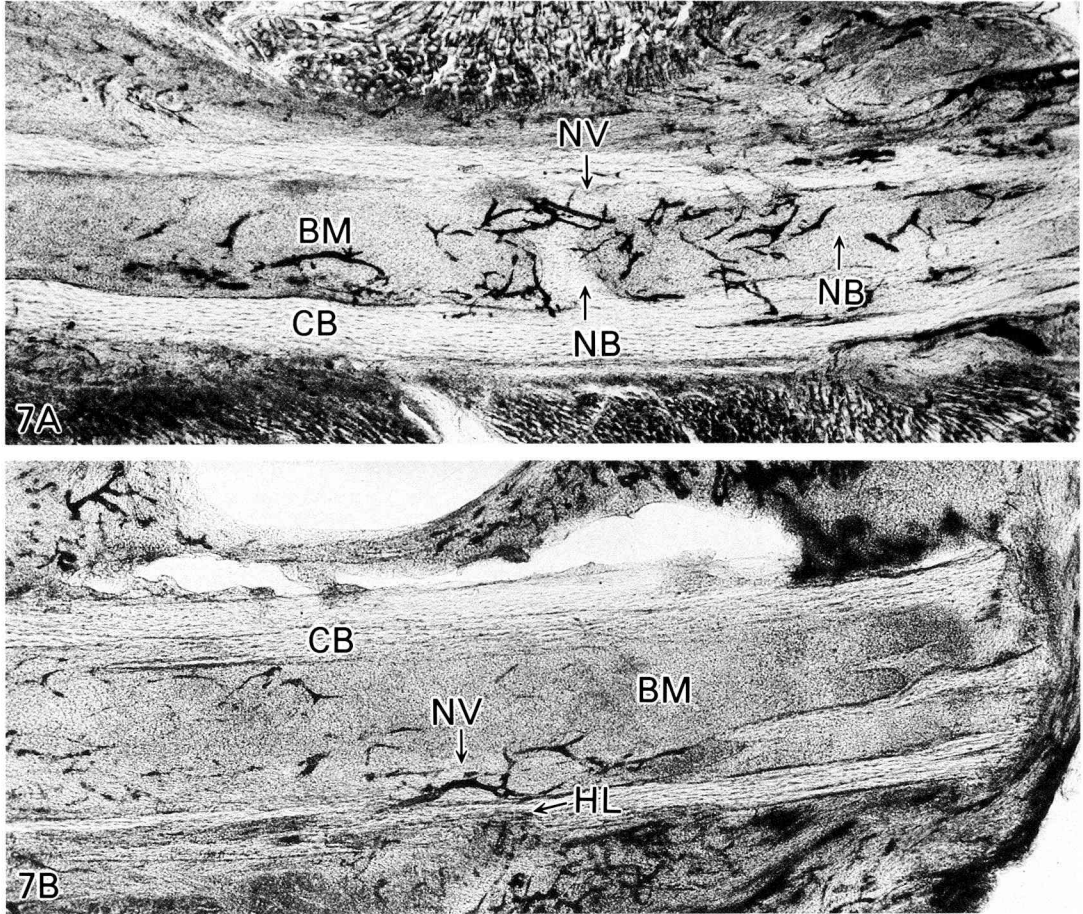
移植骨骨髄は骨髄細胞などの血球性細胞成分で占められていたが, 移植骨ならびに母骨架台部およびその内側端部骨髄には前記の緻密骨から侵入, 増殖したと思われる新生血管が網目状の類洞様血管と吻合し, その周辺に骨芽細胞の配列した幼若な新生骨が形成されていた。しかし, 移植骨周囲は線維性被膜により覆われており, 血管網の形成は少ないが, 特に移植骨下面の筋層に接触している部分では骨面に血管網が



**Fig.5** High magnifications in graft of Fig.4. Transparent preparation of India ink and H.E. stain. A:anastomosis of old vessels (OV) and new vessels (NV) penetrating into the bone marrow from a stump of bone graft (CB : compact bone),  $\times 10$ . B:new vessels (NV) penetrating into the bone marrow via Volkman's and Harversian canals, Howship lacunae (HL) along compact bone (CB) and new bone (NB) formation in the bone marrow,  $\times 10$ . C: numerous cells and an old vessel (OV) in bone marrow (BM),  $\times 100$ .



**Fig.6** A : Harversian canal (HC) without blood circulation in a compact bone (CB) on the 7th day after bone grafting for the 20Gy group. H. E. stain,  $\times 100$ . B : new vessels (NV) near Howship lacunae (HL) along compact bone (CB) of the graft. H.E. stain,  $\times 100$ .



**Fig.7** Proliferation of new vessels (NV) in the bone marrow (BM) and compact bone (CB) on the 14th day after bone grafting. Transparent preparation of India ink,  $\times 10$ . A : active new bone (NB) formation surrounding new vessels (NV) in the non-irradiation group. B : Howship lacunae (HL) and new vessels (NV) of 20Gy group.

形成されていた。また、母骨と移植骨の接合する架台部には新生血管をともなった肉芽組織の増殖がみられ、一部骨芽細胞による類骨組織の形成が認められた。

(2) 照射群：5Gyおよび10Gy照射例は非照射群に比べて、骨髓は前記の血球性細胞成分がやや強くみられ、かつ新生血管と新生骨の形成がやや少ない傾向がみられた。しかし、20Gy照射例では移植骨中央部で上記の所見がやや進行していた (Fig.6)。

#### 2) 移植後14日目

(1) 非照射群：移植骨緻密骨の外側に沿って

吸収窩が著しく増加し、破骨細胞も認められた。また、吸収窩から血管が直接ハバース管内に侵入したり、あるいはフォルクマン管を経て骨髓に達する像もみられた。一部には移植骨周囲の結合組織から、吸収窩の存在なしに直接フォルクマン管を経て新生血管が侵入したり、一部吸収により露出したハバース管を経て骨髓内に達する像もみられた。

移植骨骨髓には未だ7日目に観察された血球性細胞成分が残存しており、それ以外に線維芽細胞様の紡錘形の細胞が増加していた。上記の侵入血管の増加に伴って、移植骨の内外側に



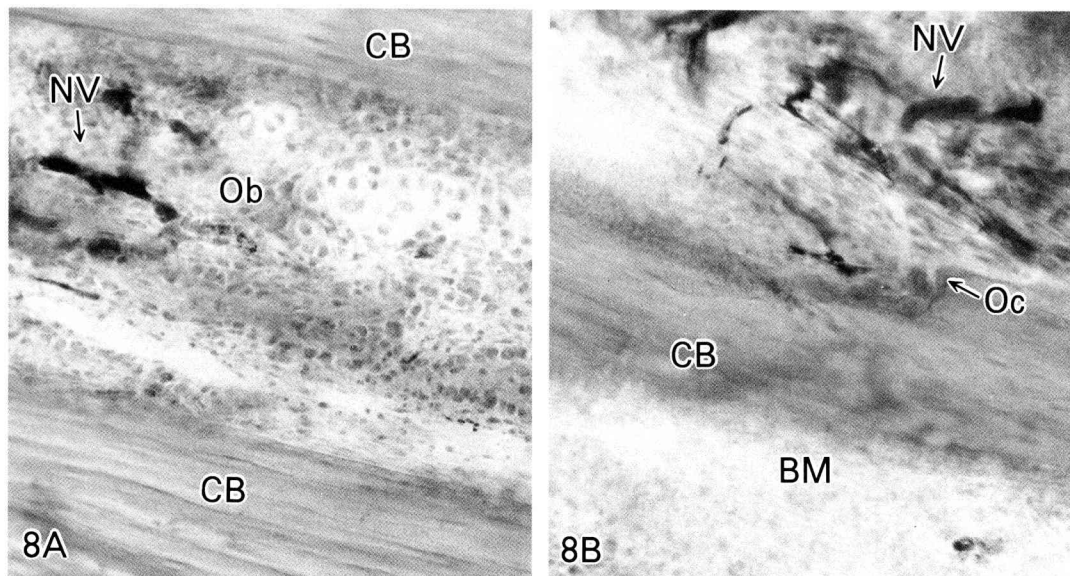


Fig.8 Osteoblasts (Ob) and osteoclast (Oc) on the 14th day after bone grafting. H.E. stain,  $\times 50$ . A: osteoblast (Ob) and osteoid tissue surrounding new vessels (NV) in the bone marrow (BM) of the non-irradiation group. B: osteoclasts (Oc) in Howship lacunae the along outer compact bone (CB) of the 20Gy group.

幼若な新生骨の添加形成が増加していた (Fig. 7, 8)。さらに、7日目に比べて移植骨周囲には結合組織が密に増殖し、その中には血管網がより豊富で、かつ架台部における母骨と移植骨の間に比較的太い血管を伴った結合組織の増殖が活発であった。

(2) 照射群：非照射群に比べて、移植骨骨髓には血球性細胞成分が多く認められ、線維芽細胞様の紡錘形の細胞はほとんどみられなかった。また、緻密骨外側の吸収窩も7日目に比べてやや多くなっていた。これらの所見は非照射群および5 Gy照射例に比べて、10Gyおよび20Gy照射例にやや多い傾向がみられた。

### 3) 移植後30日目

(1) 非照射群：14日例にみられた移植骨緻密骨の吸収窩は本例では認められなくなり、移植骨は新生骨の添加によってほぼ置換されていた。移植骨の骨膜は肥厚し、この部分には大小の血管が比較的密に分布し、これらが緻密骨を通過して骨髓と連絡していた。移植骨架台部の上部緻密骨は新生骨によってほぼ置換され、直接母

骨に移行する像を呈していた。

移植骨骨髓は新生骨の添加によって著しく狭窄され、中央部には横走する血管が分布していた。架台部内側端部には軟骨の形成もみられ、その軟骨に向かって血管が網目状に増殖し、その外周部に新生骨を形成していた (Fig.9, 10)。移植骨は全体的に層板様構造を呈するようになり、架台部は軟骨性または骨性の架橋によって移植骨と母骨が区別し難くなっていた。

(2) 照射群：非照射群に比べ、大きな差はみられないが、前記の層板様構造は一部に認められる程度で、その他は梁状または層状の新生骨から成っていた。移植骨を取り囲む血管網、とくに骨膜に存在する血管網は非照射群および5 Gy照射例に比べ、10Gyおよび20Gy照射例にやや多い傾向が窺われた。

### 4) 移植後60日目

(1) 非照射群：移植骨緻密骨は内外側からの新生骨の添加によって、著しく太さを増大していた。また、両側母骨架台部を連結する太い新生血管が骨髓腔を横走し、これがところどころ

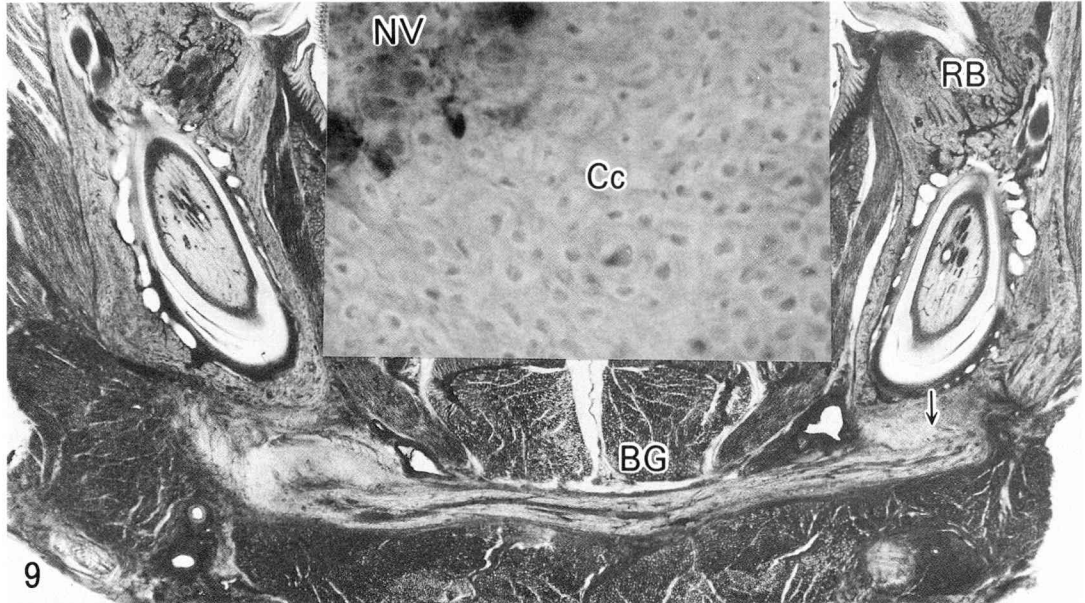


Fig.9 Cartilaginous union (arrow) between the recipient bone (RB) and the bone graft (BG) on the 30th day after bone grafting for the non-irradiation group. Transparent preparation of India ink,  $\times 2.5$ . High magnification showing chondrocytes (Cc) and osteoblast (Ob) surrounding the new vessels (NV).H.E. stain,  $\times 50$ .

で緻密骨に向かって分枝し、骨膜性の細い血管と連絡したり、一部には類洞様構造の形成がみられた。

30日目では骨髓腔は狭窄されていたが、60日目では骨髓腔が再び拡大し、血管再構築の様相を呈していた。移植骨と母骨は架橋を完成し、下顎骨の組織構造に類似していた。架橋骨には層板構造も認められるが、梁状ないしは層状の新生骨も一部に残存していた。また、架橋骨中央部付近には軟骨の形成をみる例もあり、血管網はその軟骨を取り囲みつつ、一部に籠目状の血管網を形成し、軟骨性骨化の進行が窺われた (Fig.11, 12, 13)。

(2) 照射群：非照射群に比べて大きな差違はみられないが、移植骨を取り囲む骨膜部の血管網は20Gy照射例に多い傾向がみられた。

### 3. 血管面積率 (Table 2) (Fig.14)

#### 1) 緻密骨と骨髓の差異

骨形成の旺盛な7日目と14日目では上部緻密骨に比べて下部緻密骨が一般に大きな値を示すが、血管再構築の開始される30日目と60日目で

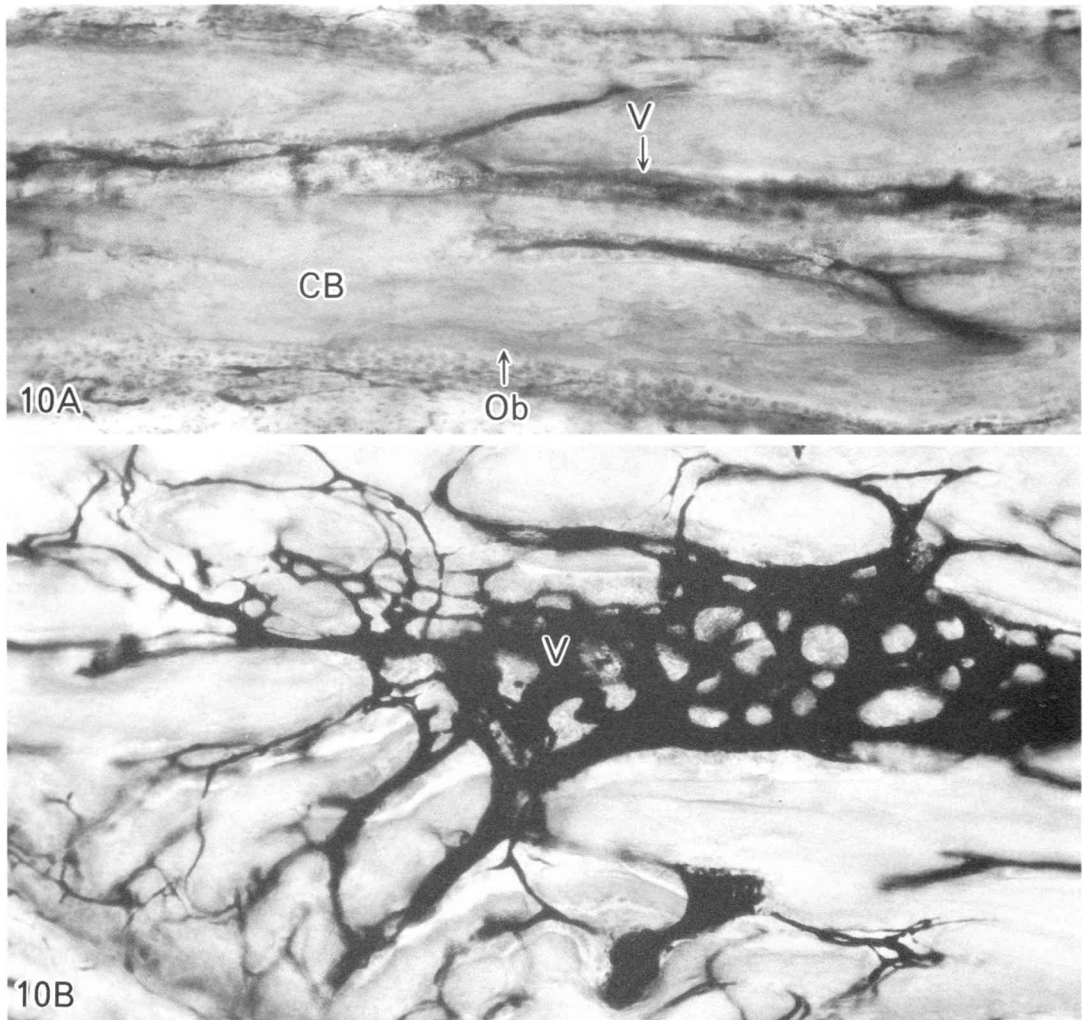
は上部緻密骨の値の方が大きくなっていった。骨髓の値は7日目と14日目では5Gyを除くと緻密骨の値に比べてより少なく、骨髓内への新生血管の侵入が遅い傾向にあることを示していた。しかし、30日目と60日目では骨髓内の血管が太く横走し、類洞様を呈するようになると、いずれの例においても骨髓が最も大きな値を示すようになった。

#### 2) 照射線量による差異

非照射群と照射群の間には、有意差の認められるものが多かった。緻密骨においては非照射群に比べて5Gyと10Gy照射例の7日目と14日目では $\frac{1}{3}$ ~ $\frac{1}{2}$ の低値を示したが、30日目と60日目では $\frac{1}{2}$ ~ $\frac{2}{3}$ とその値の減少率が小さくなっていった。しかし、20Gy照射例の上部緻密骨ではむしろ非照射群より大きな値を示した。照射線量と血管面積率の減少には相関性はほとんどなく、逆に20Gy照射例の方が5Gyおよび10Gy照射例に比べてより大きな値を示すものが多かった。

#### 3) 時間の経過による変化





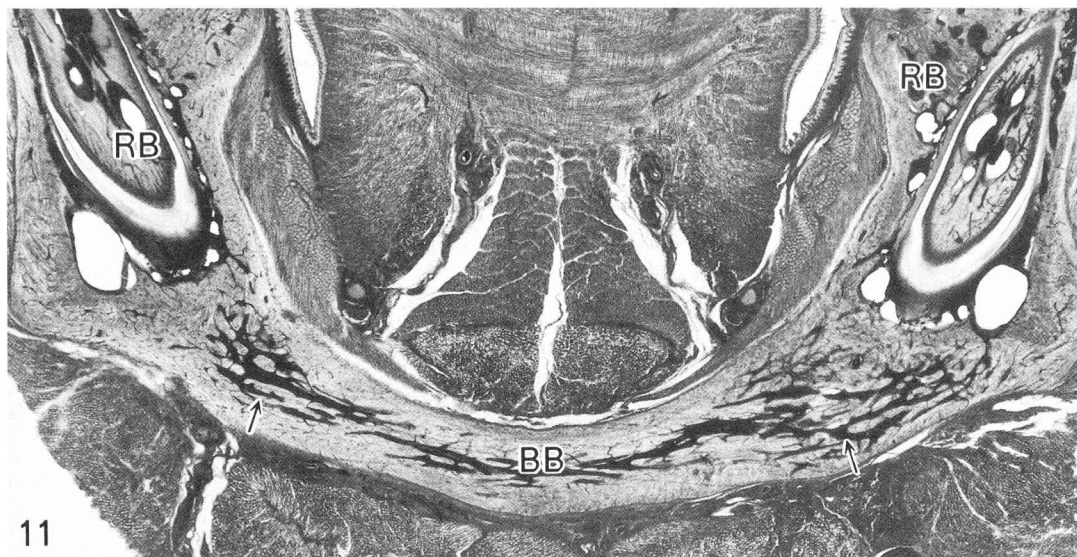
**Fig.10** Proliferation of vessels (V) on the 30th day after bone grafting. H. E. stain,  $\times 25$ . A: vessels in the constricted bone marrow of the non-irradiation group. B: sinusoid-like vessels (V) proliferating the bone marrow of a graft in the 20Gy group.

上部緻密骨の14日目の5Gyと下部緻密骨の30日目の10Gy照射例を除くと、7日目から14日目および30日目までは徐々に増加するが、20Gyの値はほぼ非照射群と近似していた。しかし、60日目になるとその値が少しずつ減少する傾向を示した。一方、骨髄の面積率は7日目から14日目および30日目までは各期間の間で非照射群が照射群の1.5~2倍もの値を示していた。さらに、60日目においても10Gy照射例と非照射群が減少したのを除くと、その増加率は小さくなってはいるものの、30日目に比べてその値

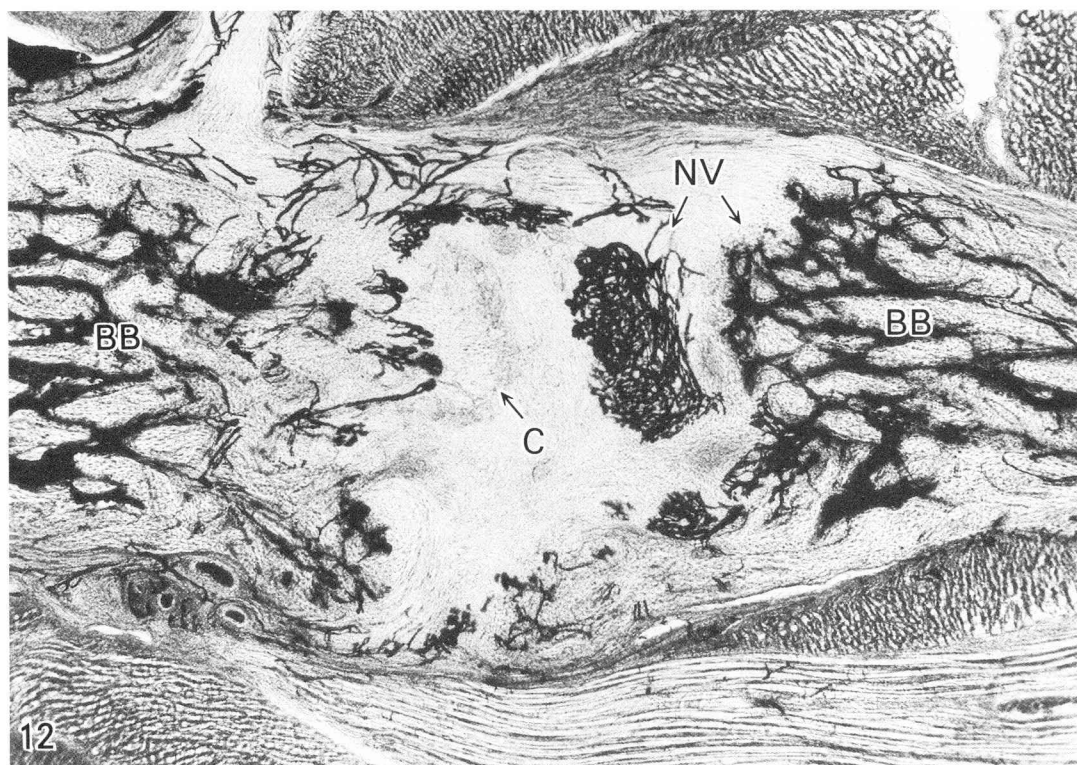
は大きくなっていた。

### 考 察

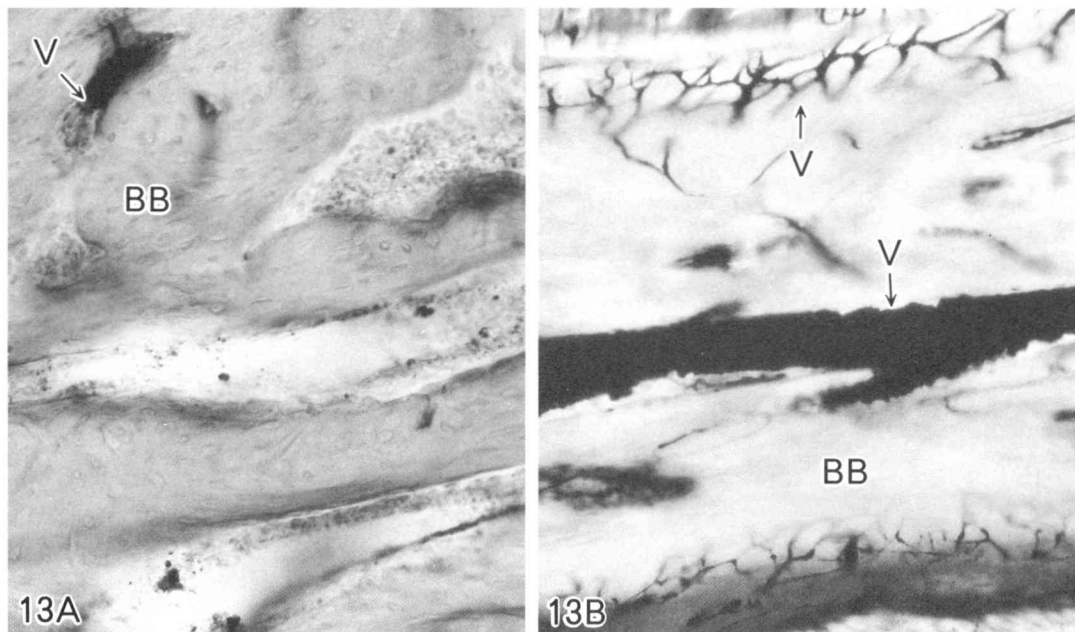
本研究におけるラット下顎部への照射後における体重の変動は5Gyと10Gyでは単峰性の、また20Gyと30Gyでは二峰性の減少を示した。そのうちでも30Gy照射例では摂食および水分摂取が不能に陥り、照射後11日目から14日目までの間に死亡した。これまでも放射線口腔死に関してはQuastlerら<sup>12)</sup>が提唱して以来、多くの報告<sup>13,14)</sup>をみる。これは口腔粘膜障害に基



**Fig.11** An angioarchitecture of the bridging bone (BB) with sinusoid-like vessels (arrows) showing the bony union on the 60th day after bone grafting for the non-irradiation group. Transparent preparation of India ink,  $\times 2.5$ .



**Fig.12** Bridging bone (BB) showing a healing process of the graft in a fracture site due to cartilaginous ossification surrounding the retial new vessels on the 60th day after bone grafting in the 5Gy group. Transparent preparation of India ink,  $\times 10$ .



**Fig.13** Bridging bone (BB) showing the remodeling and angioarchitecture on the 60th day after bone grafting in the 10Gy group. H.E. stain. A: regular arrangement of the osteocytes,  $\times 50$ . B: connections between both the reticular fine vessels at the periosteum site and the thick vessels in the bone marrow,  $\times 25$ .

ずく摂食不能による単なる飢餓死がその本態であるとされてきた。

さらに、杉江<sup>15)</sup>によればマウス頭部から下顎部への部分照射が体重に及ぼす影響は頭部、上顎部、下顎部の順に大きかったと述べ、単なる飢餓死だけでなく、造血臓器および消化管などの障害を伴った全身的な障害がこれに加わった結果であろうと述べている。本研究では照射筒を両側下顎部皮膚に垂直に当て、下顎を主に照射したのであるが、上顎部および頭部にまで照射の影響が及び、さらに前述の全身的要因も加わって死に至ったのであろうと思われた。

内臓諸臓器への放射線照射による影響は、藤原<sup>16-20)</sup>、河村ら<sup>19,20)</sup>の一連の研究によると血管の局所的狭窄、拡張および走行異常さらに壁透過性の亢進などが指摘されている。また、金子ら<sup>21)</sup>のマウス耳殻へのX線照射の影響は30Gyでは毛細血管の拡張、狭窄、蛇行、新生血管の出現などがみられたとしている。

本研究の如く、下顎骨を含めた母床組織、と

くに筋肉への照射の影響に関する研究は少ない。Song and Levitt<sup>22)</sup>によるとラットの皮膚および筋肉へのX線照射後の血液量の測定結果では、5Gyから30Gy照射後は2日目より血液量が増加し、12日目になって回復傾向を辿ると述べている。また、小林<sup>23)</sup>は照射歯肉の血管像を観察し、6Gyでは毛細血管数が増加し、9Gyではこれに血管の拡張が加わり、15Gyでは血管の蛇行と軽度の血管径の大小不同が認められるが、24Gyになると血管の一部細小化が、また30Gyでは血管数の減少と大小不同および細小化が進み、45Gyでは血管の走行異常と一部断裂がみられたと述べている。

本研究の組織像についてみると、移植肋骨の経日的変化は移植後7日目では移植骨緻密骨の外側に沿って増殖した新生血管がフォルクマン管やハバース管から骨髓内へと侵入し、その周囲に少量の新生骨の形成がみられた。この際、母床からの新生血管と移植骨の既存血管が吻合して血流の再開がなされるとする見解がある<sup>24)</sup>。



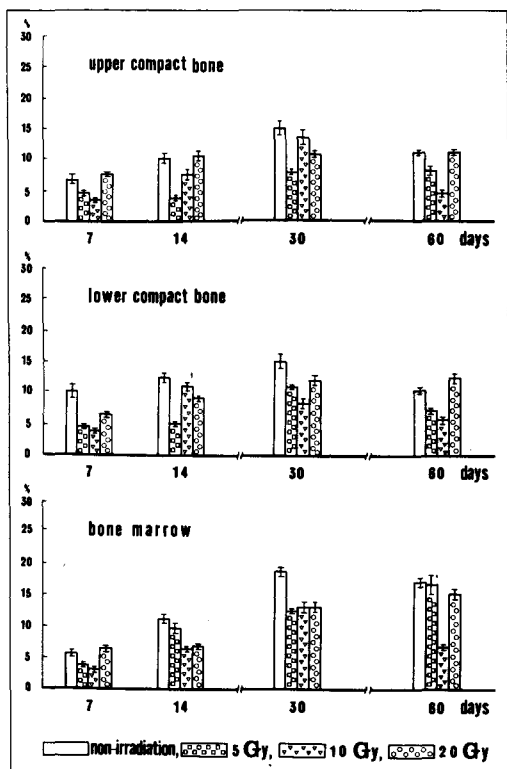


Fig.14 Graphs showing results of the vascular levels in the graft.

あり、これは母床における血管の新生が照射群では非照射群にくらべて少ない結果によるものと思われる。以上の組織所見では、移植骨の血管新生に伴う血管再構築への過程は、骨新生と骨改造に先行するが、これらは非照射群にくらべて照射群が総体的に遅延する傾向が窺われた。

つぎに血管面積率についてみると、移植骨の上部および下部緻密骨では非照射群および照射群とも、7日目、14日目、30日目と漸次上昇する傾向を示し、これらは組織所見における血管新生像の増加とほぼ一致していた。さらに、60日目では血管再構築と骨改造がほとんど完成に近い状態にあり、血管面積率も減少傾向を示していた。一方、骨髄では30日目までは明らかに上昇傾向を示し、さらに60日目においても照射群では上昇する傾向を示していた。この相違は移植骨の緻密骨と骨髄の血管再構築と骨改造が時期的に異なる結果であり、これらの血管新生が骨髄よりも緻密骨に早期にみられることを示していた。

各観察期間の移植骨の血管面積率を総覧すると、非照射群が最も高値を示し、次いで照射群の20Gy、5 Gy、10Gyの順に低値を示す傾向にあった。Zaldivar<sup>28)</sup>はラット腸管にX線照射を

30				60			
Irradiation				Irradiation			
non-	5Gy	10Gy	20Gy	non-	5Gy	10Gy	20Gy
	※		※		※	※	
15.1±1.0	7.8±0.3	13.6±1.0	10.8±0.5	11.1±0.5	8.2±0.6	4.5±0.2	11.3±0.5
↑	↑	↑		↓		↓	
	※	※	※		※	※	※
14.9±1.3	10.7±0.5	8.1±0.6	11.9±0.6	10.4±0.5	7.2±0.5	5.6±0.2	12.4±0.6
	↑	↓	↑	↓	↓	↓	
	※	※	※			※	
18.6±0.9	12.4±0.5	13.2±0.6	13.0±0.6	17.2±0.7	16.7±1.4	6.7±0.3	15.5±0.7
↑	↑	↑	↑		↑	↓	↑

行い、10Gyでは毛細血管の蛇行が認められ、またSpear<sup>20)</sup>は一回照射では7Gy以上の線量で毛細血管壁に永久的な拡張が起こり、すべての弾性が失われたと述べている。藤原<sup>19)</sup>は、家兎の腎における3Gyないしは10Gyの一回局所照射によって腎機能と腎毛細血管系に変化が生じ、これらは時間的経過を併せ考えると血管系の変化が腎機能障害の一つの因子であると述べている。そのほかにも10Gy以下の照射線量で血管障害が認められたとする報告が多い<sup>16,27,28)</sup>。

本研究の5Gyおよび10Gy照射例では母床の血管障害は軽度ではあったが、何らかの血管新生を抑制する因子が働き、非照射群に比較して血管新生が少なく、したがって移植骨の血管面積率も低かったものと思われる。一方、前記の金子<sup>21)</sup>や上田ら<sup>25)</sup>によれば、10Gy照射では血管の変化は比較的軽度であるが、20Gy～30Gy照射では照射後2週目には急性の炎症性反応による血管新生が強く出現したと述べている。このことから、本研究の20Gy照射例では母床における血管障害に対する修復力がより強く働き、血管の新生もまた強く現われた結果、それだけ移植骨への新生血管が侵入しやすくなり、血管面積率が照射群のなかで最も高い値を示すようになったものと推察できる。

本研究の実験成績から考察すると、放射線治療後に骨移植を要する悪性腫瘍症例では母床に対する照射の線量や方法、あるいは照射による血管障害やそれに伴う反応性の血管新生などの出現時期を十分に考慮した上で、骨移植を実施すべきであることが示唆された。このことは移植骨への血行を良好ならしめ、ひいては移植骨の生着率を高めることになることから照射後の骨移植に際し、とくに重要なことであると思われる。

## 結 論

雄性ラットの下顎部母床に電子線を照射した後に無照射の自家肋骨を架橋的に移植し、墨汁透明およびH.E.標本、新生血管面積率の計測などによって血管再構築と骨改造への過程

を非照射群と比較検討し、以下の結論を得た。

1. 体重は照射線量によって変動し、5Gyおよび10Gy照射例では単峰性の減少を、また20Gyおよび30Gy照射例では二峰性の減少を示した。

2. 骨移植後、7日目および14日目に移植骨緻密骨から侵入、増殖する新生血管には、吸収窩を伴うものと伴わないものがあり、前者はフォルクマン管あるいはハバース管から侵入するのに対し、後者は直接にフォルクマン管から侵入していた。

3. 移植骨における骨新生は、7日目では前記の新生血管がわずかに増殖した周辺に形成される程度であったが、14日目ではこれが緻密骨の骨膜側と骨髄側において活発に形成された。

4. 移植骨の骨改造は30日目になると旺盛で、骨髄腔への骨添加によって骨髄腔が著しく狭窄され、また骨膜部への骨添加によってその太さが増大し、母骨とは軟骨性または骨性架橋がみられた。さらに、60日目では骨髄腔が再び拡大し、太い血管が横走して類洞様構造を呈し血管再構築がほぼ完成して、ラット下顎骨の組織構造に類似するようになった。骨膜部では血管の新生と新生骨の添加形成が旺盛で、かつ骨性架橋がみられ、その太さが著しく増大した。

5. 移植肋骨の血管面積率は非照射群および照射群とも緻密骨では7日目、14日目および30日目までは漸次増加したが、60日目では逆に減少傾向を示した。しかし、骨髄では非照射群は緻密骨と同じパターンを示したが、照射群は経日的に増加傾向を示した。

6. 各観察期間を通じて、血管面積率は非照射群に比較して照射群の5Gyおよび10Gy照射例の多くは有意に低値を示したが、20Gy照射例のみは非照射群のそれに近似していた。

稿を終えるに臨み、ご懇篤なるご指導、ご校閲を賜った岩手医科大学歯学部口腔外科学第一講座藤岡幸雄教授ならびに同口腔解剖学第一講座野坂洋一郎教授に深甚なる謝意を表します。さらに、放射線照射に際しご指導を賜った同医



学部放射線医学講座柳沢融教授に深甚なる謝意を表します。また、終始ご指導、ご鞭撻をいただいた本学口腔外科学第一講座工藤啓吾助教授に深謝の意を表します。なお、ご助言をいただいた同口腔解剖学第一講座藤村朗助手に、およびご助力をいただいた同口腔外科学第一講座南部淑文副手、今野茂樹副手に、さらにご協力い

ただいた教室員各位に感謝いたします。

本論文の要旨の一部は、第40回日本口腔科学会総会(1986年5月15日、福岡市)において発表した。なお、本研究は昭和59年度の文部省科学研究費補助金(課題番号59771530)の援助によった。

**Abstract :** The effect on the angioarchitecture of bone grafts in the mandibular region after irradiation was investigated. Bridging rib grafts were carried out in 80 rats on the 14th day after irradiation with electron beam at 5-, 10-, 20- and 30Gy, and on 8 rats without irradiation. Transparent preparations of India ink and H.E. stain, as well as measurement of the vascular level showed the following results :

After irradiation of 5- and 10Gy or 20- and 30Gy, the body weight showed a phasic or a biphasic pattern. Howship lacunae appeared in the compact bone on the 7th and 14th day. New vessels penetrated into the bone marrow via Volkman's and Harversian canals, and new bones were formed there. On the 30th day, new bone apositions on the inner or outer compact bone, a constriction of the bone marrow and a bridge between the recipient and the graft were observed. On the 60th day, new vessels and bones were actively formed at the periostium. The bridging bone became thick and the sinusoid-like vessels of the bone marrow expanded. Vascular levels of the compact bones and the bone marrow in both the non-irradiation and the irradiation groups gradually showed a tendency to increase on the 7th, 14th and 30th day, but decreased on the 60th day. However, only the bone marrow level increased even on the 60th day. On the other hand, at 5- and 10Gy most of the bone marrow levels showed a tendency to be lower than in the non-irradiation group, but at 20Gy most levels were near the levels of the control group.

## 文 献

- 1) Kudo, K. and Fujioka, Y.: Review of bone grafting for reconstruction of discontinuity defects of the mandible, *J. Oral Surg.* 36:791-793, 1978.
- 2) 工藤啓吾, 藤岡幸雄: 下顎骨移植の臨床的研究 その1. 28症例の予後について, *日口外誌*, 21: 180-187, 1975.
- 3) 工藤啓吾, 石橋 薫, 近江啓一, 大屋高德, 千葉 清, 柘植信夫, 山口一成, 横沢昭平, 藤岡幸雄: 下顎骨移植の臨床的研究 その4. 術後感染による移植骨摘出例の下顎骨再々建について, *日口外誌*, 25: 538-542, 1979.
- 4) Kudo, K., Miyasawa, M., Fujioka, Y. and Sasaki, J.: Immediate repair of mandibular defects following surgery for carcinoma of the lower alveolus and gingiva using a pectoralis major myocutaneous flap, *J. max. -fac. Surg.* 13: 116-120, 1985.
- 5) 工藤啓吾, 小早川隆文, 横田光正, 佐藤雄治, 伊藤信明, 藤岡幸雄: 下顎骨移植の臨床的研究 その8. 移植骨片付 D-P 皮弁による下顎骨再建の2例, *日口外誌*, 31: 2358-2362, 1985.
- 6) Bitter, K. and Danai, T.: The iliac bone or osteocutaneous transplant pedicled to the deep circumflex iliac artery. I. Anatomical and technical considerations, *J. max. -fac. Surg.* 11: 195-200, 1983.
- 7) 高田和彰, 諸山隆正, 桐山 健, 岡本哲治, 菅田辰海, 吉賀浩二, 宮本義洋: 血管柄付遊離腸骨移植による下顎骨再建を行なった2症例, *日口外誌*, 31: 372-378, 1985.
- 8) 鈴木愛三: ラット下顎部への架橋的骨移植の研究 —ベータートロンを照射した下顎部に新鮮自家肋骨を移植した例について—, *日大歯学*, 53:23-32, 1979.
- 9) 柘植信夫: ラット下顎骨移植に関する実験的研究 —自家腸骨および肋骨における比較観察—, *歯科学報*, 86: 409-425, 1986.
- 10) 藤村 朗: ゴールデンハムスターの附着上皮下毛細血管に関する研究 第1編. ゴールデンハムスターとラット, マウスとの比較, *歯科学報*, 87巻, 1987. 投稿中
- 11) 瀬川 清: ハムスター誘発舌癌の血管構築変化に関する実験的研究 —特にプロタミンとヘパリンの影響について—, *岩医大歯誌*, 11: 270-290, 1986.

- 12) Quastler, H., Austin, M.K. and Miller, M. : Oral radiation death, *Radiation Res.* 5 : 338—353, 1956.
- 13) Goepf, R. and Fitch, F. : Topical chemical protection against oral radiation death in mice, *Radiation Res.* 34 : 36—48, 1968.
- 14) 大庭 健 : 放射線口腔死に関する研究, 日医放誌, 32 : 667—683, 1972.
- 15) 杉江恒人 : 放射線口腔死に関する実験的研究, 岩医大歯誌, 9 : 226—237, 1984.
- 16) 藤原寿則 : 正常組織に対する放射線の作用, 2. 腎毛細血管に対する作用, 日医放誌, 29 : 547—552, 1969.
- 17) 藤原寿則 : 正常組織に対する放射線の作用, 3. 肝毛細血管に対する作用, 日医放誌, 29 : 553—557, 1969.
- 18) 藤原寿則 : 正常組織に対する放射線の作用, 4. 小腸毛細血管に対する作用, 日医放誌, 30 : 550—554, 1970.
- 19) 河村文夫, 藤原寿則, 板東一彦, 麻植淳治, 竹川佳宏, 田頭 坦 : 肺血管系に対する放射線の影響, 日医放誌, 33 : 412—417, 1973.
- 20) 河村文夫, 藤原寿則, 麻植淳治, 長瀬正彦 : 照射による微小循環系の障害, 細胞, 7 : 548—558, 1975.
- 21) 金子稜威雄 : X線の毛細血管に及ぼす影響について, 日医放誌, 36 : 425—432, 1976.
- 22) Song, C.W. and Levitt, S.H. : Effect of X-irradiation on vascularity of normal tissues and experimental tumor, *Radiology*, 44 : 445—447, 1970.
- 23) 小林清司 : 放射線照射による歯肉血管像の変化に関する実験的研究, 口科誌, 29 : 292—309, 1980.
- 24) Axhausen, W. : The osteogenetic phases of regeneration of bone, *J. Bone Jt. Surg.*, 38 : 593—600, 1956.
- 25) 上田 実 : 放射線照射母床への皮膚移植に関する実験的研究 —放射線照射母床に移植した皮膚への血行再開と至適手術時期の選定について—, 日口外誌, 27 : 1029—1044, 1981.
- 26) 上田 実, 鳥居修平, 金田敏郎, 岡 達 : 放射線の皮膚毛細血管に及ぼす影響 —Microangiographyおよび画像情報処理装置による解析—, 口科誌, 31 : 200—207, 1982.
- 27) Rubin, P. and Casarett, G.W. : Clinical radiation pathology, Vol. 1 W.B. Saunders Co., Philadelphia, London and Toronto. pp62—79, 1968.
- 28) Zaldivar, R. : Sequence of histopathologic events in the rat bowel after localized X-irradiation and urethan, *Strahlentherapie*, 135 : 241—249, 1968.