

学位論文題名

Connective tissue reaction and bone-cement contact after implantation of PMMA resin cements

(PMMA系レジンセメントを埋植した場合の結合組織反応と骨の接触)

学位論文内容の要旨

【目的】

骨欠損部の補填や骨増生には、セラミックス、高分子、およびそれらの複合体など様々な人工生体材料が利用されている。HAや β -TCP、リン酸カルシウム骨ペーストなどのセラミックス材料は生体活性を持ち、骨と直接結合するという利点があるが、皮質骨に比べて強度が弱いこと、骨と結合するには骨のリモデリングが必要であり長期間を要することなどが欠点として挙げられる。これに対して、高分子材料であるPMMA骨セメントは、硬化するまでの時間に自由に成型が可能で、硬化後ただちに機能力を負荷できるため、人工関節の固定や、骨欠損部への充填などに広く用いられている。しかし、PMMA骨セメントは骨と結合せず、骨とセメントの間に徐々に結合組織が介在するようになり、人工関節などの弛みを引き起こすとされている。一方、4-META/MMA-TBBレジン(スーパーボンド, SB, サンメディカル)は歯質に対する高い接着性を有し、生体適合性に優れることが知られている。また、ラット頭蓋骨に対して、樹脂含浸層を形成して接着し、その接着性は長期にわたって安定していることが明らかにされている。

そこで、本実験ではSBを含む3種類のPMMA系レジンセメントの結合組織への影響および骨への接触状態を検討した。

【材料および方法】

レジンセメントにはSB、マルチボンドII(MB, トクヤマ)、サージカルシンプレックス®(SX, 日本ストライカー)を選んだ。

実験1

11週齢 Wistar 系雄性ラットの背部皮下結合組織を露出させ、以下の5群に分けた。

- 1) GA+SB群: 表面処理材グリーン(GA)を結合組織表面に塗布, 5秒後に水洗, 乾燥して, SBを埋植した。
- 2) SB群: 結合組織表面を水洗, 乾燥して, SBを埋植した。
- 3) Pr+MB群: プライマー(Pr)を結合組織表面に塗布, 20秒後に乾燥して, MBを埋植した。
- 4) MB群: 結合組織表面を水洗, 乾燥して, MBを埋植した。

5) SX 群：結合組織表面を水洗，乾燥して，SX を埋植した。

1, 2 週後に，光学顕微鏡観察および炎症性細胞浸潤距離(μm)を計測した。

実験 2

ラットの大腿骨骨幹中央部に $2 \times 3\text{mm}$ の開窓を施して骨髄を搔爬，洗浄して，以下の 3 群に分けた。

1) GA+SB 群：GA で 5 秒間処理した後，洗浄，乾燥して，SB を埋植した。

2) Pr+MB 群：Pr で 20 秒間処理した後，乾燥して，MB を埋植した。

3) SX 群：SX を埋植した。

2, 6, 12 週後に光学顕微鏡観察およびレジンセメントと骨との接触率(%)を計測した。さらに，12 週後にマイクロ CT での観察および GA+SB 群の SEM 観察を行った。

【結果】

実験 1

1 週後，5 群ともリンパ球を主体とし，多核巨細胞をわずかに伴う炎症性細胞浸潤が認められた。Pr+MB 群，MB 群，SX 群の炎症は GA+SB 群および SB 群に比べ強く広範囲であった。2 週後，5 群とも炎症性細胞浸潤が 1 週後より減少し，とくに GA+SB 群および SB 群では，界面付近にごくわずかにリンパ球が散在するのみで，ほぼ正常な結合組織が接していた。

炎症性細胞浸潤距離は，1 週後では Pr+MB 群と SX 群は GA+SB 群と SB 群に対して有意($P < 0.05$)に高い値を示した。2 週後では Pr+MB 群と SX 群は GA+SB 群，SB 群，MB 群に対して有意($P < 0.05$)に高い値を示した。

実験 2

2 週後，GA+SB 群では SB と骨が直接接している部分が多く認められた。直接接している部分では，SB と骨との界面にヘマトキシリンに淡染する無構造な層が認められた。Pr+MB 群および SX 群では，レジンセメントと骨が直接接している部分はほとんど認められず，レジンセメントの外側には結合組織を介して新生骨が形成されていた。6, 12 週後，GA+SB 群では 2 週後とほぼ同様の組織像であった。Pr+MB 群および SX 群も 2 週後とほぼ同様であったが，新生骨は緻密化し，骨髄組織には脂肪細胞が認められた。

3 群ともすべての期間において，レジンセメントと直接接する骨や近接している骨に，骨細胞の消失や萎縮などは認められなかった。

レジンセメントと骨の接触率は，2, 6, 12 週後とも GA+SB 群は 60%程度，Pr+MB 群は 10%程度，SX 群は 5%以下で，GA+SB 群は Pr+MB 群，SX 群に対してそれぞれ有意に高い値を示した。

3D マイクロ X 線 CT による観察では，SX 群はでレジンセメントは概ね緊密に充填されており，レジンセメントと骨の間に間隙は認められなかった。SB と MB は CT 値で軟組織とレジンセメントを区別することはできなかった。

SEM による観察では，SB と骨との界面は，広範囲にわたって間隙なく直接接していた。

さらに界面には、HClにもNaOClにも溶解しない、SBとも骨とも異なる厚さ5 μ m程度の層が認められた。

【考察】

レジセメントを結合組織に埋植した時の炎症性細胞浸潤距離は、SBが最も小さく、2週間後にはSB周囲にはほとんど炎症を認めなかった。これは、SBで用いられている重合開始剤のTBBが他の重合開始剤に比べて高い重合率を示すため、SBでは未重合モノマーの溶出が少なかったことが原因と考えられた。また、炎症性細胞浸潤距離はGA+SB群とSB群に有意差は認められなかったことから、GAは結合組織に炎症を生じさせないと考えられた。

骨髓腔に埋植した時のレジセメントと骨との接触率は、GA+SB群が60%程度とPr+MB群、SX群に対して有意に高い値を示した。また、SEMでSBと骨は間隙なく接しており、その界面には樹脂含浸層と思われる厚さ5 μ m程度の層が観察された。これは、SBがTBBを重合開始剤としているため水分を含む骨表面から重合が開始され、骨との間にコントラクションギャップが生じにくく、血液が侵入しなかったためと考えられた。これに対し、MBではPr塗布面から重合が開始されるが、水分や血液成分の多い骨面ではPrの酸性が緩衝され、重合が進む前に界面に血液が侵入したため、骨との接触率が低かったと考えられた。また、SXでは接着性モノマーを使用していない上、BPOを重合開始剤として用いているため、重合時にレジセメント中央に向かって収縮が起り界面に間隙が生じたと考えられた。

SBが接していた骨に、骨細胞の消失や萎縮などの変化は認められなかったが、このことから、SBは接触する骨に障害を与えない可能性があると考えられた。

【結論】

スーパーボンド、マルチボンドII、サージカルシンプレックス®を結合組織と骨髓腔内に埋植して評価した結果、以下の結論を得た。

1. 結合組織では、MBとSXの周囲には炎症が生じたが、SBではほとんどなかった。
2. 骨髓腔内では、MBおよびSXと骨との界面には結合組織を認めたが、SBは多くの部位で骨と直接接していた。
3. いずれのレジセメントによっても骨細胞の消失や萎縮は認められなかった。

学位論文審査の要旨

主 査 教 授 川 浪 雅 光
副 査 教 授 土 門 卓 文
副 査 教 授 網 塚 憲 生

学位論文題名

Connective tissue reaction and bone-cement contact after implantation of PMMA resin cements

(PMMA系レジンセメントを埋植した場合の結合組織反応と骨の接触)

審査は主査、副査全員が一同に会して口頭で行った。初めに申請者に対して本論文の概要の説明を求めたところ、以下の内容について論述した。

骨欠損部の補填や骨増生には、セラミックス、高分子、およびそれらの複合体など様々な人工生体材料が利用されている。HA や β -TCP、リン酸カルシウム骨ペーストなどのセラミックス材料は生体活性を持ち、骨と直接結合するという利点があるが、皮質骨に比べて強度が弱いこと、骨と結合するには骨のリモデリングが必要であり長期間を要することなどが欠点として挙げられる。これに対して、高分子材料である PMMA 骨セメントは、硬化するまでの時間に自由に成型が可能で、硬化後ただちに機能力を負荷できるため、人工関節の固定や、骨欠損部への充填などに広く用いられている。しかし、PMMA 骨セメントは骨と結合せず、骨とセメントの間に徐々に結合組織が介在するようになり、人工関節などの弛みを引き起こすとされている。一方、4-META/MMA-TBB レジン(スーパーボンド、SB、サンメディカル)は歯質に対する高い接着性を有し、生体適合性に優れることが知られている。また、ラット頭蓋骨に対して、樹脂含浸層を形成して接着し、その接着性は長期にわたって安定していることが明らかにされている。

そこで、本実験では SB を含む 3 種類の PMMA 系レジンセメントすなわち、SB、マルチボンド II(MB、トクヤマ)、サージカルシンプレックス®(SX、日本ストライカー)の結合組織への影響および骨への接触状態を検討した。

11 週齢 Wistar 系雄性ラットの背部皮下結合組織に、各レジンセメントをメーカー指示に従って混和して埋植した。SB と MB では象牙質前処理剤を滴下した群と滴下しなかった群を加え、合計 5 群とした。1、2 週後に、光学顕微鏡観察および炎症性細胞浸潤距離を計測した。

次に、大腿骨に開窓して骨髓腔内を搔爬、洗浄して、各レジンセメントを混和して埋植した。SB と MB は象牙質前処理剤を骨髓腔内に滴下、乾燥してから埋植を行った。2、6、12 週後に顕微鏡観察およびレジンセメントと骨との接触率を計測し、さらに 12 週後のマイクロ CT での観察、12 週後の SB の SEM での観察を行った。

その結果、結合組織に埋植した時の炎症性細胞浸潤距離(μm)は、1、2 週後ともに SB が最も小さく、前処理剤の影響もほとんどみられず、2 週後には SB 周囲にはほぼ正常な結合組織が接していた。一方、前処理剤を用いた場合の MB と SX は、2 週後も広範囲に炎症性細胞浸潤が認められた。

また、骨髓腔に埋植した時のレジンセメントと骨との接触率(%)は、SB は実験期間を通して 60%程度であったが、MB と SX は 10%以下であった。レジンセメントが接していた骨に、とくに変化はみられなかった。SEM でも SB と骨は間隙なく接しており、その界面には塩酸にも次亜塩素酸ナトリウムにも溶解しない厚さ $5\mu\text{m}$ 程度の層が観察された。マイクロ CT で SX は骨と接触しているように見えたが、光学顕微鏡では軟組織が介在していた。

このことから、SB は生体親和性が高く、象牙質と同様に樹脂含浸層を形成して骨と接着し、また接着している骨への傷害もほとんどないと思われた。

以上より、次の 3 点が明らかにされた。

1. 結合組織では、MB と SX の周囲には炎症が生じたが、SB ではほとんどなかった。
 2. 骨髓腔内では、MB および SX と骨との界面には結合組織を認めたが、SB は多くの部位で骨と直接接していた。
 3. いずれのレジンセメントによっても骨細胞の消失や萎縮は認められなかった。
- よって、SB は優れた骨セメントとして応用できる可能性が示唆された。

引き続き審査担当者と申請者の間で、論文内容及び関連事項について質疑応答がなされた。主な質問事項は、

1. 当教室におけるこれまでの 4-META/MMA-TBB レジンを用いた研究の結果について
2. 4-META/MMA-TBB レジンの重合様式について
3. 実験部位の詳しい解剖学的位置について
4. SB および MB の表面処理剤の組成、性質などについて
5. SB において直接接触する部位としない部位の違いについて
6. 4-META/MMA-TBB レジンの医科領域への応用の可能性について

これらの質問に対して、申請者は適切な説明によって回答し、本研究の内容を中心とした専門分野はもとより、関連分野について十分な理解と学識を有していることが確認された。本研究は、歯科で用いられる 4-META/MMA-TBB レジンが骨にも接着することを実証し、骨セメントとして良好な性質を示すことを明らかにしたことが高く評価された。本研究の内容は、歯科医学の発展に十分貢献するものであり、審査担当者全員は、学位申請者が博士(歯学)の学位を授与するに値するものと認めた。