

# 以真骨陶瓷骨移植體修復臨界大小骨缺損之探討

無論創傷、病變或手術性造成的骨缺損，都期盼其能迅速的恢復原有的功能與外形，故能幫助骨缺損癒合及塑形的骨移植體，在醫療上佔有極重要的地位。本研究探討使用緻密骨帶海綿骨真骨陶瓷骨移植體的生成效用，並和骨再生引導膜對骨生成的效用做比較，同時探討以往認為只具有骨生長誘發（osteinduction）的移植體，才具有修復臨界大小骨缺損能力的理論真實性。本研究利用36隻週齡十週、頭蓋骨已生長完全之兔子，分別於額骨及頂骨製造兩個直徑15 mm，深度1.7 mm之人造缺損。製備完成之骨缺損隨機選入以下四組分組中的任二組植入，每一分組各包含18個骨缺損：第一組為置放緻密骨帶海綿骨的真骨陶瓷骨組；第二組為置放鑽孔緻密骨帶海綿骨之真骨陶瓷骨組；第三組為置入骨引導再生膜（FRIOS® BoneShield）；第四組為未放置任何材料的控制組。分別在術後二週、四週、八週、十六週犧牲後，以組織切片來觀察結果。結果顯示控制組於人造缺損區僅有少量且不完整新生骨生成。第一組有連續性新生成木柵般的骨小樑與新骨形成，並完全修復臨界大小骨缺損。第二組表現類似第一組，惟於第十六週的觀察，新骨形成速度略慢於第一組。第三組可見與第一組相同之新生成木柵般連續性新骨與骨小樑生成，且有良好的併合現象（incorporation）。緻密骨帶海綿骨的真骨陶瓷骨除了提供骨骼的空間架構，與鑽孔緻密骨帶海綿骨的真骨陶瓷骨相較，其完整的緻密骨有類似骨引導再生膜功能，具有引導新骨往內生長的效用，能修復臨界大小的骨缺損。

莊富雄<sup>1,2,4</sup> 呂佩真<sup>2,4</sup> 陳正慧<sup>1,2,4</sup>  
許栢仁<sup>2</sup> 沈領昌<sup>3</sup> 阮榮泰<sup>1,2</sup>

1 高雄醫學大學 口腔醫學院 牙醫學系

2 高雄醫學大學附設醫院牙科部 保存科

3 幸福牙醫診所

4 高雄醫學大學牙醫學研究所

關鍵詞：真骨陶瓷、臨界大小骨缺損、骨移植體

聯絡人姓名：呂佩真（Pei-Chen Lu）  
通訊處：高雄市三民區十全一路100號  
電話：07-3121101 ext.7002

受文日期：民國97年2月28日  
接受刊載：民國97年3月22日

## 前言

外傷、發育缺陷、腫瘤切除、骨髓炎、感染或疾病等常導致骨骼的缺陷，此種情形需要大量的骨質移植來修復喪失的骨組織，以恢復原有功能。自體骨質移植技術（autografts），目前仍是最具信賴性的方式，但其缺點為要有取骨區、罹病率（morbidity）增加（8 -10%）<sup>(1)</sup>；增加手術侵襲，採骨側可能引發的出血感染與變形、以及殘留的疼痛與恢復期延長等問題。另外亦須注意的移植骨量的問題，尤其是老人與小孩常有骨頭質與量不佳<sup>(2)</sup>，或缺損區太大，自體骨不足以修復的情形發生。因此取代自體骨質的方式漸漸受到重視，例如異種骨質移植（xenografts）或同種異質骨質移植體（allografts）的使用。但異種骨質移植和同種異質骨質移植由於免疫反應的問題，在使用上有其限制性與潛在危險性<sup>(3-6)</sup>；同種異質骨質移植則有病毒、HIV等傳染的危險。為了解決上述隱憂，各類合成骨取代材料（alloplast）便因應而生，種類包括樹脂、金屬、陶材、無機物、有機物等等<sup>(7-19)</sup>，真骨陶瓷（true bone ceramic, TBC）便是其中一種合成骨取代材料<sup>(20, 21)</sup>。真骨陶瓷骨為動物骨去除脂肪組織與蛋白質後，再經高溫燒結獲得近似人體骨骼的空間架構，可幫助新骨的再生。因為經過1130 °C高溫燒結，故不會傳染疾病；由於不具有機物部份，故無排斥性；且具被吸收性，故不會妨礙骨骼功能性的再塑型<sup>(9, 18, 22-27)</sup>。再者真骨陶瓷具

有吸附骨成形蛋白質（bone morphogenetic protein, BMP）的能力<sup>(28)</sup>，可作為骨生長因子的媒介來幫助骨生長；而動物屍骨的有效利用也是另一項優點。

除此之外，由於引導組織再生（guided tissue regeneration, GTR）能阻隔結締組織進入骨缺損區，亦能有效的引導骨組織再生與修復骨缺損<sup>(29)</sup>，在老鼠、兔子或猴子等動物顎骨的臨界大小骨缺損之研究中，都指出GTR能使缺損部份達成完全的骨癒合<sup>(30-33)</sup>。但亦有研究認為，由於骨母細胞對於較大缺損區的復原能力有限，GTR原則上適用於較小的缺損區，因此較大的缺損區必須附加骨生長引導或骨生長誘發材料，才能達成完全的骨癒合。而更大的缺損，則還需要堅固的再生膜或空間維持器（space holder）協助<sup>(34, 35)</sup>，以免再生膜塌陷，阻撓骨癒合。

因真骨陶瓷骨本身具有骨支架特性<sup>(20, 21, 36, 37)</sup>，故本研究將不同形式的真骨陶瓷骨及引導組織再生膜分別放置於兔子頭頂骨的骨缺損中，以組織切片觀察比較真骨陶瓷骨及引導組織再生膜修復骨缺損的能力，評估真骨陶瓷骨之緻密骨部分防止結締組織進入骨缺損區的能力。

## 材料與方法

研究的步驟與過程，依序分述如下：

### （一）製備真骨陶瓷骨移植體<sup>(20, 21)</sup>

取市售新鮮豬腸骨，去除軟組織，浸泡於5% NaOCl溶液內五天，再以35% H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>浸泡二天後，最後以乙烯胺

(ethylene diamine) 和丙酮 (acetone) 去除油脂和蛋白質。將前述骨骼乾燥後，經高溫電窯1130 °C 燒結30分鐘，製成外層為緻密骨帶內層為海綿骨之真骨陶瓷骨移植體 (圖1)。

## (二) 實驗分組

本實驗使用36隻週齡10週的雄性兔子 (紐西蘭大白兔，台灣)，每隻兔子均於額骨與頂骨各鑽一個直徑15 mm，深度1.7 mm的人造缺損，隨機置入下列四組材料中之兩組，每組共計置放18個洞，分組方式為：

- A) 第一組：植入緻密骨帶海綿骨的真骨陶瓷骨移植體。
- B) 第二組：植入鑽孔 (500 μm) 緻密骨帶海綿骨的真骨陶瓷骨移植體。
- C) 第三組：置入不可吸收鈦金屬引導組織再生膜 (FRIOS® BoneShield, Friatec, Mannheim, Germany)。

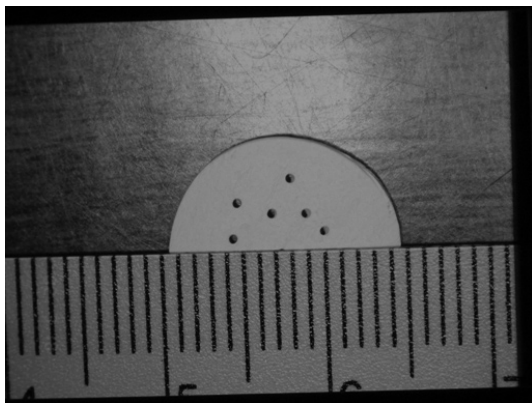


圖 1 已燒結且已鑽孔之真骨陶瓷骨，直徑 15 mm

D) 第四組：控制組，不放置任何材料，即進行瓣膜覆蓋。

## (三) 植入骨移植體

本研究改良Alberius<sup>(38)</sup>與Klinge<sup>(26)</sup>植入骨移植體之步驟，將實驗兔施行肌肉注射 (Katamine 50 mg/ml, 0.2 ml/kg)，再施以耳後靜脈注射 (Sodium pentobarbital 1 ml/2.27 kg)，予以全身麻醉後讓動物固定在手術臺上，以15號刀片做顱頂正中切開，以骨膜剝離器將鼻基部至頂骨區之頭皮與其下結締組織及骨膜剝離後，向兩側拉開 (圖2)。再以直徑15 mm骨鑽 (trephine) (轉速1000 rpm/min)，在生理食鹽水充分冷卻下，於顱頂額骨和頂骨，各鑽一個平均深度為 $1.7 \pm 0.2$  mm的圓形孔 (圖3)，並小心注意保留硬腦膜完整性，即完成骨缺損的製備。

依實驗分組置入骨移植體及不可吸收鈦金屬引導組織再生膜。置入真骨陶



圖 2 兔子由鼻基部至頂骨做顱頂正中切開

盜骨移植體時，整塊置於骨缺損中，無額外固定（圖4、5）。置入不可吸收鈦金屬引導組織再生膜時，將其覆蓋於骨缺損正上方，再將骨膜隔絕於再生膜之上，亦無額外固定（圖6）。傷口以縫線（4/0 Dexon，U.S. Surgical）縫合，術後施以肌肉注射（Streptomycin 50 mg/ml，1 ml/day）7天。

#### （四）動物犧牲及組織觀察

實驗期達2週、4週、8週、16週後，分別將實驗兔予以犧牲。將動物由上下顎之間將頭顱切開，留下上半顱部，並浸泡於10 %中性緩衝福馬林溶液內固定，以蘇木紫－嗜伊紅染色法（H & E stain）染色法，製作成組織切片，再以光學顯微鏡（Nikon，OPTIPHOT）觀察骨生長的情況，以及評估真骨陶瓷骨移植體及不可吸收鈦金屬引導組織再生膜是否具有修復臨

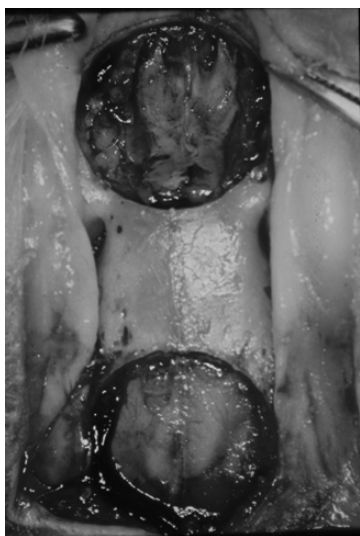


圖 3 已鑽孔直徑15 mm實驗兔子顱頂

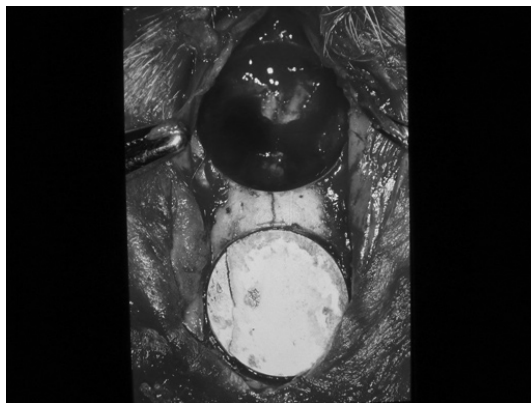


圖 4 真骨陶瓷骨置入缺損中

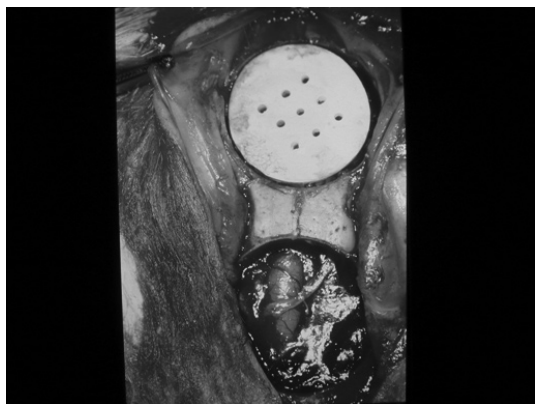


圖 5 鑽孔真骨陶瓷骨置入缺損中

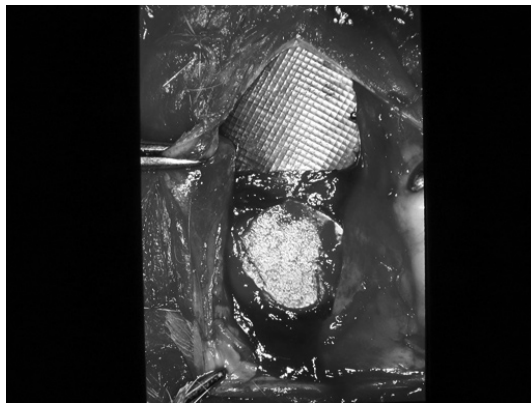


圖 6 鈦金屬再生膜置入缺損中

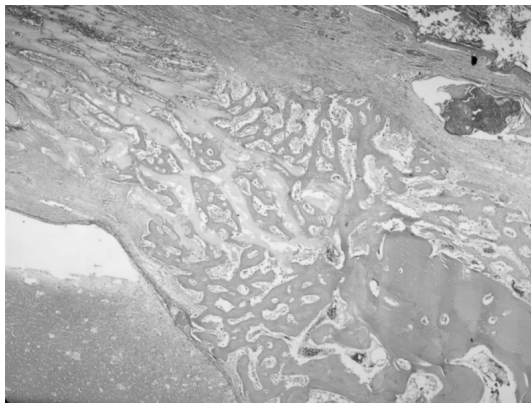
界大小骨缺損的能力。

### 結果

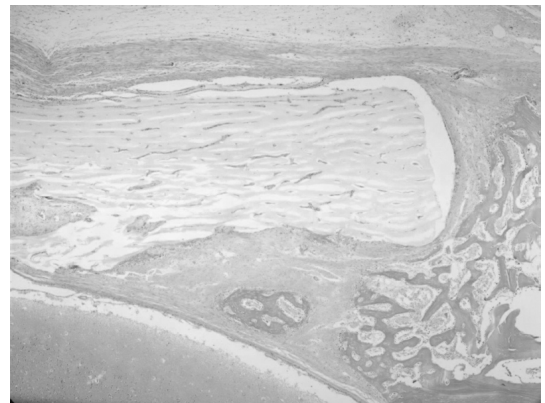
所有組織切片在光學顯微鏡下觀察結果如下：

第一組：緻密骨帶海綿骨的真骨陶瓷骨移植體組

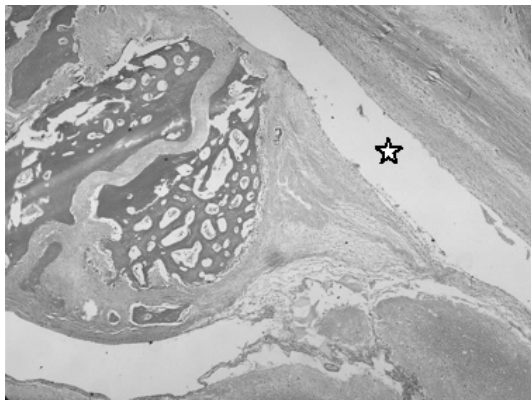
二週的組織切片顯示骨移植體與缺損壁之間開始有新骨生成附著，可以見到如木柵般的骨小樑伸入移植體區域內。骨移植體在此似乎是充當支架或基質，提供骨頭往內生長（圖7-a）。



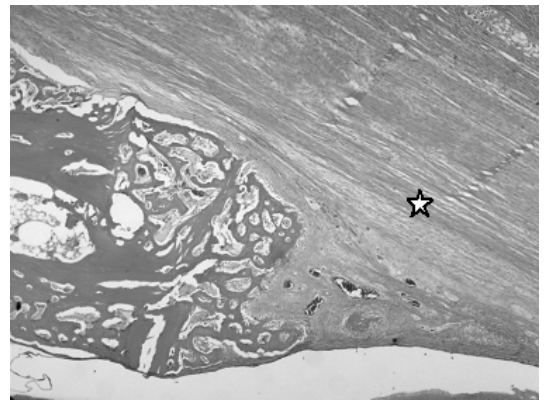
(a)



(b)



(c)



(d)

圖7：2週之缺損邊緣組織切片觀察（H&E X40）

圖7-a 真骨陶瓷骨移植體。移植體與缺損壁之間開始有新骨生成附著，如木柵般的骨小樑伸入植體區域內。

圖7-b 鑽孔真骨陶瓷骨移植體。移植體與缺損壁之間開始有新骨生成。

圖7-c 鈦金屬引導組織再生膜組。伴隨著發炎反應，有些許新骨形成於缺損區邊緣，但可見到纖維組織形成並充滿於整個缺損區中。（☆為再生膜移除後空間）

圖7-d 週控制組。有些許木柵般新骨自缺損區孔壁形成，但可見到纖維組織形成並充滿於整個缺損區中，並與表皮組織相連接在一起。（如☆位置）

四週的組織切片中，顯示有少許纖維組織圍繞在骨移植體周圍，並且持續增加新生成木柵般的骨小樑。在靠近缺損區邊緣硬腦膜的骨移植體上有新骨生成附著，但缺損區中央尚無明顯的新骨形成。

八週的組織切片顯示，再生骨與骨移植體有良好的併合現象，再生骨長進骨移植體的間隙中。在骨移植體表面除有新骨生成外，並可見到板狀骨（laminated bone）的形成，且有明顯的骨髓腔形成（圖8-a）。

十六週的組織切片顯示在骨小樑中形成新生的骨質與骨髓，骨移植體與缺損壁之間骨癒合良好，有明顯骨髓組織形成，與正常骨髓組織類似。外層皮質骨成功地將纖維組織阻隔在外，顯示臨界大小的骨缺損已完全修復（圖9-a）。

#### 第二組：鑽孔緻密骨帶海綿骨的真骨陶瓷骨移植體組

二週的組織切片顯示雖然骨移植體仍完整存在於骨缺損區內，但其四周被結締組織所包圍，骨移植體與缺損壁之間開始有新骨生成，但骨小樑尚未伸入移植體區域內（圖7-b）。

四週的組織切片顯示有少許新生

成木柵般的骨小樑，而缺損區中央尚無明顯的新骨形成。

八週的組織切片顯示骨移植體不規則地嵌入在缺損區內，骨移植體與新骨雖有併合現象，但並不如第一組來得明顯。在骨移植體鑽孔區可見到內部結締組織與表皮處的結締組織連結，移植體孔洞壁上與其表面有新骨生成（圖8-b）。

十六週的組織切片顯示骨移植體崩解現象更為明顯，在硬腦膜上方形成非連續性的新生骨與骨小樑，新生骨與纖維組織交雜，缺損區中央僅有零散骨小島，骨成熟度與骨量均不如第一組，顯示臨界大小的骨缺損尚未完全修復（圖9-b）。

#### 第三組：不可吸收鈦金屬引導組織再生膜組

二週的組織切片顯示伴隨著發炎反應，有些許新骨形成於骨缺損區邊緣，且纖維組織形成並充滿於整個缺損區中（圖7-c）。

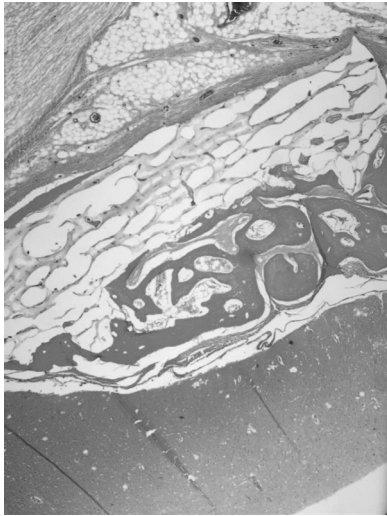
四週的組織切片顯示雖有些許如木柵般的骨小樑以向心方向伸入缺損區中，但骨缺損區主要組成仍是纖維組織。骨缺損區中央尚無明顯的新骨形成，充滿纖維組織。

八週的組織切片顯示有板狀骨（laminated bone）的形成，並

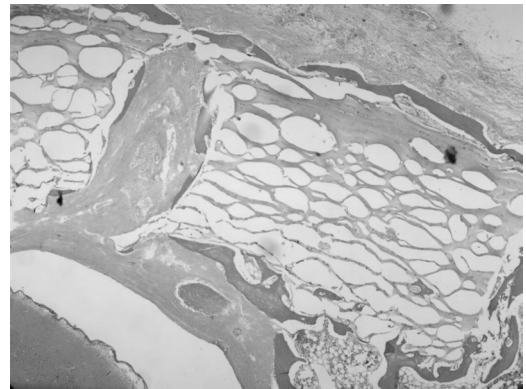
形成連續性的骨板及較小的骨髓腔（圖8-c）。

十六週的組織切片可以見到

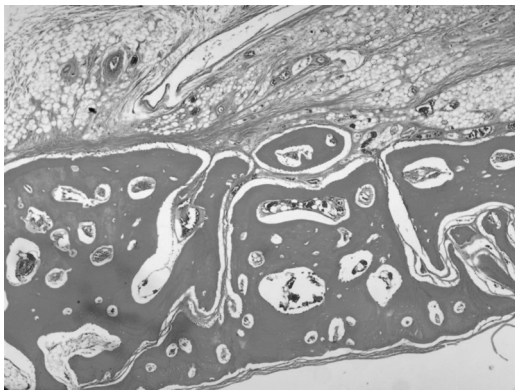
骨缺損區切口不明顯，有板狀骨（lamellar-type bone）的形成，並有明顯的再塑型（bone



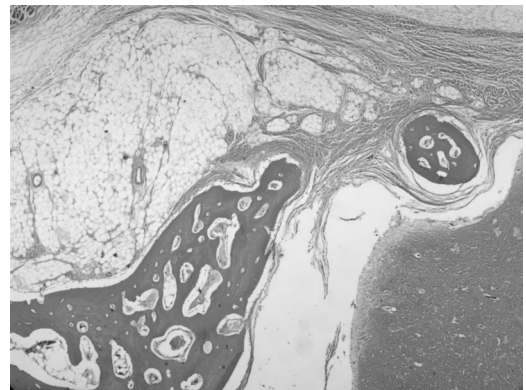
(a)



(b)



(c)



(d)

圖 8：8週之缺損邊緣組織切片觀察（H&E X40）

圖8-a 真骨陶瓷骨移植體。再生骨與植體有良好的併合現象，再生骨長進植體的間隙中，並形成骨髓腔。

圖8-b 鑽孔真骨陶瓷骨移植體。內部結締組織與表皮處的結締組織在植體孔洞區連結在一起，在植體孔洞壁上與其表面有新骨生成

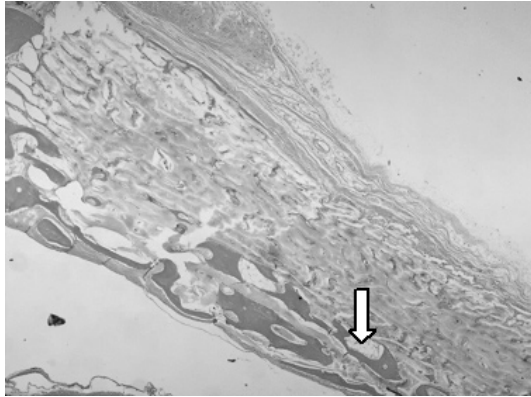
圖8-c 鈦金屬引導組織再生膜組。有新骨生成並形成持續地有連續性的新骨，並有較小的骨髓腔形成。

圖8-d 控制組。少量的骨痂（callus）形成，少量的新生骨生成於手術缺損區的孔壁。與游離骨小島存於缺損區纖維組織。

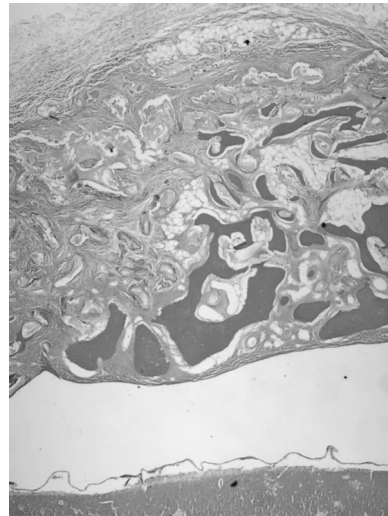
remodeling) 的現象，形成內外緻密骨板。骨再塑型的結果於缺損區形成連續性的新骨與骨小樑，骨髓腔形態已與正常骨非常

接近，顯示臨界大小的骨缺損已完全修復(圖9-c)。

控制組的組織切片在光學顯微鏡檢視下，其結果分述如下：



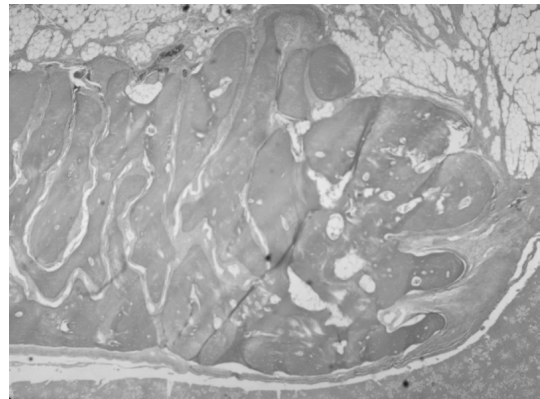
(a)



(b)



(c)



(d)

圖9：16週之缺損邊緣組織切片觀察(H&E X40)

圖9-a 真骨陶瓷骨移植體。在植體骨小樑間隙中形成新生的骨質與骨髓(箭頭處)，植體處與缺損壁之間其骨癒合良好。

圖9-b 鑽孔真骨陶瓷骨移植體。可見植體崩解現象，植體處與缺損壁之間其骨癒合良好。

圖9-c 鈦金屬引導組織再生膜組。連續性的再生骨與骨小樑形成於缺損區。但有少許纖維組織包圍再生骨。

圖9-d 控制組。見到骨痂及少量的不完整新生骨生成於手術缺損區邊緣。

二週的組織切片顯示手術缺損維持相當穩定，並伴隨著發炎反應。有些許木柵般新骨自骨缺損區孔壁形成，但整個缺損區中充滿纖維組織（圖7-d）。

四週的組織切片顯示些許骨小樑形成，與明顯纖維組織的形成，並可見到獨立鈣化小島位於纖維組織之中。

八週的組織切片顯示手術造成的缺損仍然存在，且明顯充滿纖維組織，並有外突現象（圖8-d）。

十六週的組織切片顯示可見到骨痂及少量的不完整新生骨於手術缺損區邊緣生成。手術缺損區主要仍充滿纖維組織，僅有少數鈣化骨小島形成於其中，顯示臨界大小的骨缺損無法修復（圖9-d）。

## 討論

本研究結果顯示，真骨陶瓷骨在組織學觀察中，可以看到從第二週開始新生骨組織進入TBC的孔隙中，骨頭主要沿著TBC的硬腦膜側，以向中心的方向進行骨沉積；直到十六週時，形成厚度一致且連續之成熟骨，復原臨界大小骨缺損。此結果和Hashizume<sup>(39)</sup>的觀察相同，說明TBC有助於血液循環與組織長入，並具有誘導新骨基質在孔洞表面成熟的生物活性，可以在移植體骨小樑間隙見到骨髓及骨質的形成。此乃其他極力想模擬出骨骼結構的合成骨移植體不及的地方<sup>(24)</sup>。

本實驗使用不可吸收鈦金屬引導組織

再生膜，覆蓋於臨界大小的骨缺損之上。其成功地表現阻絕表皮軟組織，並有新骨由孔壁邊緣以向中心的方向形成。於第八週便能看見明顯的新骨再生，在中間相接合，並形成較小的骨髓腔。在第十六週時有成熟且已再塑形的骨頭，形成顱頂骨內外緻密骨板以及正常大小的骨髓腔。使用再生膜的目的在於傷口癒合初期能將結締組織與表皮阻擋在缺損區之外<sup>(32, 40)</sup>，避免軟組織佔據缺損區，使骨組織再生時所需細胞能有充份時間進入骨缺損區，進而促進骨組織再生，並復原臨界大小骨缺損，以恢復顱頂骨外形。

在刁等人的研究中<sup>(41)</sup>，使用500 μm大小鑽孔的緻密骨帶海綿骨移植體，其結果發現與未鑽孔的移植體間並無顯著差異，但因其研究所使用之骨缺損不大（7 mm），故自四周骨壁來的血管，即足以供應形成骨頭時所需的生長因子及養份。本實驗擴大骨缺損的區域達到臨界大小骨缺損，結果即有顯著差異。本實驗中明顯可見鑽孔區充滿纖維結締組織；且鑽孔組還表現出移植體提早出現崩解吸收現象，造成隔絕效果更差，因此新生骨的形成量與成熟度，大體上來說是比未鑽孔者為少。造成以上表現的原因有可能是表皮細胞及發炎性細胞，如巨噬細胞的進入，分泌巨噬細胞生長激素（macrophage-derived growth factor），對成纖維細胞（fibroblast）產生有強烈趨化作用，造成纖維化（fibrosis）現象，減少引導骨再生

時骨細胞生長所需的時間與空間，故引導骨再生的效果便大打折扣。但畢竟仍有骨移植體佔據著缺損區空間，所以成纖維細胞增生的量有所限制，因此引導骨再生的效果仍比控制組為好，此結果與 Lim<sup>(42)</sup>等人研究結果一致。故本實驗證明引導組織再生膜、骨移植體、或骨取代物，在較大骨缺損區中能有效提供骨引導作用，引導骨的再生。

由實驗結果可看出外層緻密骨內層海綿骨的真骨陶瓷骨移植體，因緻密骨阻擋了結締組織進入骨缺損區（圖10），使骨細胞有較充裕的時間生長，此結果類似於使用引導組織再生膜的物理屏障效果，故具有骨引導作用。但真骨陶瓷骨除了具有骨引導作用外，也能充當骨誘發因子（bone inductive factor）裝送器（carrier），例如骨成形蛋白質（bone

morphogenetic protein, BMP)<sup>(28, 43)</sup>，故此移植體便同時兼具骨誘發及骨引導的作用，此乃單獨使用引導組織再生膜或單獨使用骨移植體時不及之處。

理想的骨取代物需具備是非自人類取得、無菌、無毒性、免疫反應可接受和足夠骨量可取得之條件。適當的骨取代物可誘導骨缺損區局部的細胞分化成為成骨細胞，同時可以漸漸地吸收及充當新骨形成的引導支架。再者，這些材料應具有阻隔纖維組織向內生長、阻隔肌肉的內陷入骨缺損內之機械性屏障。本實驗使用之真骨陶瓷骨來自於非人類動物，經化學處理與高溫（1130 °C）燒結之後，不含有機質與蛋白質，可吸收具再塑性，其保留了天然骨架並提供血管細胞生長支架，同時皮質骨提供屏障阻止纖維組織與肌肉組織塌陷，是符合天然骨取代材料的要求。

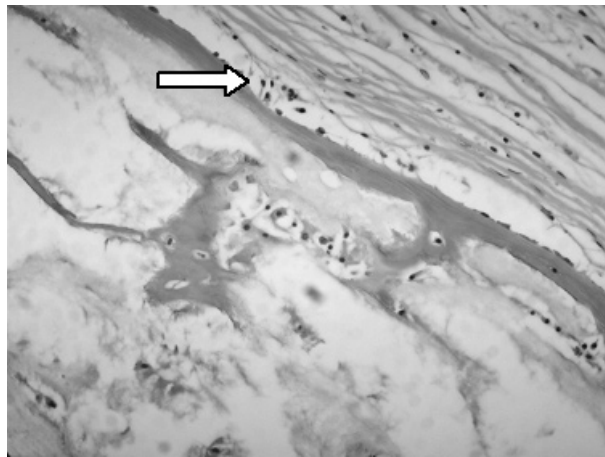


圖10 真骨陶瓷移植體的外層皮質骨成功地將纖維組織阻隔在外（箭頭處）(400X)

未來研究方向可利用真骨陶瓷緻密骨部份提供物理性屏障，牙釉質形成素（amelogenin）提供牙周組織再生所需因子，將兩者形成一複合體應用於牙周組織再生，期能獲得更令人滿意的結果。或合併使用各類生長因子（BMP、cytokines、growth factors），促進骨質再生加速骨缺損癒合，以獲得更佳的骨質與骨量。使真骨陶瓷骨取代物移植體的特點更能發揮，並提供更多用途，此需更多的研究來證明其可行性。

### 結論

本研究由結果、討論，可得到以下結論：

- 1、外層緻密骨內層海綿骨的真骨陶瓷骨移植體適合用於充填手術缺損區，以刺激骨頭向內生長，結構性地促進骨頭形成，具骨引導作用進而能復原臨界大小骨缺損。
- 2、使用不可吸收鈦金屬引導組織再生膜，也具有復原臨界大小骨缺損的能力。
- 3、比較不同形式真骨陶瓷骨移植體，未鑽孔者較有鑽孔者更能促進骨生長，恢復臨界大小骨缺損。
- 4、未置放任何移植體或骨引導再生材料的臨界大小骨缺損，無法癒合完全。
- 5、真骨陶瓷骨移植體與引導組織再生膜均具有物理屏障效果，為有效阻擋表皮細胞與纖維組織的「骨引導」材料。

### 參考文獻

1. Younger EM, Chapman MW. Morbidity at bone graft donor sites. *J Orthop Trauma* 1989;3:192-195.
2. Jowsey J. Studies of Haversian systems in man and some animals. *J Anat* 1966;100:857-864.
3. Khan SN, Cammisa FP, Jr., Sandhu HS, Diwan AD, Girardi FP, Lane JM. The biology of bone grafting. *J Am Acad Orthop Surg* 2005;13:77-86.
4. Nisbet NW. Antigenicity of bone. *J Bone Joint Surg Br* 1977;59:263-266.
5. Friedlaender GE. Bone allografts: the biological consequences of immunological events. *J Bone Joint Surg Am* 1991;73:1119-1122.
6. Friedlaender GE, Tomford WW. Approaches to the retrieval and banking of osteochondral allografts. In: Friedlaender GE, Goldberg VM, editors. *Bone and cartilage allografts: Biology and clinical applications*. Park Ridge. American Academy of Orthopaedic Surgeons 1991:185-192.
7. Misch CE, Dietsh F. Bone-grafting materials in implant dentistry. *Implant Dent* 1993;2:158-167.
8. Friedlaender GE, Strong DM, Sell KW. Studies on the antigenicity of bone. II. Donor-specific anti-HLA antibodies in human recipients of freeze-dried allografts. *J Bone Joint Surg Am* 1984;66:107-112.
9. Lemperle SM, Calhoun CJ, Curran RW, Holmes RE. Bony healing of large cranial and mandibular defects protected from soft-tissue interposition: A comparative

- study of spontaneous bone regeneration, osteoconduction, and cancellous autografting in dogs. *Plast Reconstr Surg* 1998;101:660-672.
10. Jarcho M. Calcium phosphate ceramics as hard tissue prosthetics. *Clin Orthop Relat Res* 1981;259-278.
  11. Posner AS. The mineral of bone. *Clin Orthop Relat Res* 1985;87-99.
  12. Goldberg VM. Selection of bone grafts for revision total hip arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res* 2000;68-76.
  13. Lane JM, Sandhu HS. Current approaches to experimental bone grafting. *Orthop Clin North Am* 1987;18:213-225.
  14. Friedlaender GE. Bone grafts. The basic science rationale for clinical applications. *J Bone Joint Surg Am* 1987;69:786-790.
  15. Hislop WS, Finlay PM, Moos KF. A preliminary study into the uses of anorganic bone in oral and maxillofacial surgery. *Br J Oral Maxillofac Surg* 1993;31:149-153.
  16. Wallace SC, Gellin RG, Miller MC, Mishkin DJ. Guided tissue regeneration with and without decalcified freeze-dried bone in mandibular Class II furcation invasions. *J Periodontol* 1994;65:244-254.
  17. Stassen LF, Hislop WS, Still DM, Moos KF. Use of anorganic bone in periapical defects following apical surgery--a prospective trial. *Br J Oral Maxillofac Surg* 1994;32:83-85.
  18. Metsger DS, Driskell TD, Paulsrud JR. Tricalcium phosphate ceramic--a resorbable bone implant: review and current status. *J Am Dent Assoc* 1982;105:1035-1038.
  19. Clokie CM, Moghadam H, Jackson MT, Sandor GK. Closure of critical sized defects with allogenic and alloplastic bone substitutes. *J Craniofac Surg* 2002;13:111-121; discussion 122-113.
  20. Ueno Y, Sakaki S, Shima Y. Studies of sintered bone as a bone substitute [in Japanese]. *Orthopedic Ceramic Implants* 1983;3:11-16.
  21. Ueno Y, Shima Y, Ueyoshi. Experimental studies of sintered bone implantation [in Japanese]. *Bessatsu Seikeigeka (Orthopedic Surgery, Suppl)* 1985;8:85-88.
  22. Jarcho M. Biomaterial aspects of calcium phosphates. Properties and applications. *Dent Clin North Am* 1986;30:25-47.
  23. Yoshimine Y, Akamine A, Mukai M, Maeda K, Matsukura M, Kimura Y, et al. Biocompatibility of tetracalcium phosphate cement when used as a bone substitute. *Biomaterials* 1993;14:403-406.
  24. Gomi K, Lowenberg B, Shapiro G, Davies JE. Resorption of sintered synthetic hydroxyapatite by osteoclasts in vitro. *Biomaterials* 1993;14:91-96.
  25. de Bruijn JD, Bovell YP, Davies JE, van Blitterswijk CA. Osteoclastic resorption of calcium phosphates is potentiated in postosteogenic culture conditions. *J Biomed Mater Res* 1994;28:105-112.
  26. Klinge B, Alberius P, Isaksson S, Jonsson J. Osseous response to implanted natural bone mineral and synthetic hydroxylapatite ceramic in the repair of experimental skull bone defects. *J Oral Maxillofac Surg* 1992;50:241-249.

27. Frame JW, Rout PG, Browne RM. Ridge augmentation using solid and porous hydroxylapatite particles with and without autogenous bone or plaster. *J Oral Maxillofac Surg* 1987;45:771-778.
28. Horiuchi K, Yoshida S, Shohara E, Sugimura M. Experimental study of xenogeneic osteogenesis using bovine sintered bone "true bone ceramic (TBC)" combined with bovine bone morphogenetic protein (bBMP). *Dtsch Zahnarztl Z* 1988;43:93-96.
29. Murray G, Holden R, Roschlau W. Experimental and clinical study of new growth of bone in a cavity. *Am J Surg* 1957;93:385-387.
30. Kahnberg KE. Restoration of mandibular jaw defects in the rabbit by subperiosteally implanted Teflon mantle leaf. *Int J Oral Surg* 1979;8:449-456.
31. Guo X, Guo H, Liu J. Membrane guided tissue regeneration in the treatment of bone defect [in Chinese]. *Zhongguo Xiu Fu Chong Jian Wai Ke Za Zhi* 1998;12:301-303.
32. Dahlin C, Gottlow J, Linde A, Nyman S. Healing of maxillary and mandibular bone defects using a membrane technique. An experimental study in monkeys. *Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg* 1990;24:13-19.
33. Hammerle CH, Schmid J, Olah AJ, Lang NP. Osseous healing of experimentally created defects in the calvaria of rabbits using guided bone regeneration. A pilot study. *Clin Oral Implants Res* 1992;3:144-147.
34. Sandberg E, Dahlin C, Linde A. Bone regeneration by the osteopromotion technique using bioabsorbable membranes: an experimental study in rats. *J Oral Maxillofac Surg* 1993;51:1106-1114.
35. Levy FE, Hollinger JO, Szachowicz EH. Effect of a bioresorbable film on regeneration of cranial bone. *Plast Reconstr Surg* 1994;93:307-311; discussion 312.
36. Minamide A, Tamaki T, Yoshida M, Hashizume H, Nakagawa Y. The use of sintered bone in spinal surgery. *Eur Spine J* 2001;10 Suppl 2: S185-188.
37. Nakaya H, Hara Y, Miyasato A, Sato S, Ito H, Kobayashi H, et al. Clinical Evaluation of True Bone Ceramic Combined Bone Graft Material (KF-300) in Periodontal Osseous Defects. *Journal of the Japanese Association of Periodontology* 1992;34:220-231.
38. Alberius P, Klinge B, Isaksson S. Management of craniotomy in young rabbits. *Lab Anim* 1989;23:70-72.
39. Hashizume H, Tamaki T, Oura H, Minamide A. Changes in the extracellular matrix on the surface of sintered bovine bone implanted in the femur of a rabbit: an immunohistochemical study. *J Orthop Sci* 1998;3:42-53.
40. Nyman S, Karring T, Gottlow J, Laurell L. Development of the biological concept of guided tissue regeneration-animal and human studies. *Periodontology* 2000 1993;1:26-35.
41. 刁名豪. 國科會『真骨陶瓷骨移植體』(NSC86-2314-B-037-063)。
42. Lim SC, Lee MJ, Yeo HH. Effects of various implant materials on regeneration of calvarial

defects in rats. *Pathol Int* 2000;50:594-602.

43. Minamide A, Tamaki T, Kawakami M, Hashizume H, Yoshida M, Sakata R. Experimental spinal fusion using sintered bovine bone coated with type I collagen and recombinant human bone morphogenetic protein-2. *Spine* 1999;24:1863-1870; discussion 1871-1862.

# Critical Sized Defect Repaired with True Bone Ceramic

Fu-Hsiung Chuang<sup>1,2,4</sup>, Pei-Chen Lu<sup>2,4</sup>, Jen-Hei Chen<sup>1,2,4</sup>, Po-Jen Hsu<sup>2</sup>,  
Ling-Chung Shen<sup>3</sup>, Rong-Tai Roan<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Faculty of Dentistry, Kaohsiung Medical University

<sup>2</sup> Division of Conservative Dentistry, Department of Dentistry, Kaohsiung Medical University Hospital, Kaohsiung, Taiwan

<sup>3</sup> Family Dental Clinic

<sup>4</sup> Graduate Institute of Dentistry, Kaohsiung Medical University

This study compared bone regeneration of critical sized defect (CSD) of cranial vault defects in rabbits using either nonresorbable membrane (FRIOS® BoneShield) or true bone ceramic (TBC). Results are to identify the better material in repairing the CSD. Critical sized defects of 15 mm in diameter were created in the parietal and frontal bones of 36 rabbits. Group 1 had membrane on one defect of the cranium, group 2 had TBC (cortical/sponge), and group 3 had TBC (perforated cortical/sponge). The other defect of all 3 groups was unfilled. Three animals in each group were sacrificed at 2, 4, 8 and 16 weeks post operation, and excision biopsy were performed for histological examination. Histological examination showed, all unfilled defects healed with fibrous scar and minimal amounts of incomplete new bone formation. Defects treated with the titanium membrane healed with bone throughout the entire defect. There were definite of bony remodeling, with some areas showing characteristic lamellar-type bone. Defects treated with TBC (cortical/sponge) had markedly complete bony coverage of the defect giving a palisade appearance. Defects treated TBC (perforated cortical/sponge) seemed to lag behind that seen in TBC (cortical/sponge) implant. The utilization of TBC or titanium membrane seems to support complete closure of critical sized defects in rabbits with viable bone at 16 weeks. TBC may serve as a bony matrix and allow satisfactory bony ingrowth.

Key words : Bone Ceramics, Critical Size of Bony Defect, Bone Graft

Correspondence: Pei-Chen Lu

Address: No.100, Shih-Chuan 1<sup>st</sup> Road, Kaohsiung 807, Taiwan

Department of Pediatric Dentistry, Chung-Ho Memorial Hospital, Kaohsiung Medical University

TEL: 07-3121101 ext 7002

Submitted: February, 28, 2008

Accepted: March, 22, 2008