

## 北海道医療大学博士論文の内容および審査の結果要旨（平成11年度）

氏名・(本籍)	秋馬秀成(東京都)
学位の種類	博士(歯学)
学位記番号	甲第65号
学位授与の日付	平成11年3月19日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当(課程博士)
学位論文題目	卵巣摘出ラットにおける実験的下顎骨骨欠損の治癒過程に関する研究
論文審査委員	主査 教授 坂口邦彦 副査 教授 矢嶋俊彦 副査 教授 賀来亨

### 論文内容の要旨

#### 【諸言】

平成5年の歯科疾患実態調査によると一人平均喪失歯数は男女併せて40歳では1.90本、50歳で4.87本となっており、女性だけをみると40歳で1.73本から50歳で5.49本と顕著に増加している。このように加齢とともに欠損歯数は増加し、欠損補綴を行う機会は多くなる。近年の高齢化社会の到来は、欠損補綴を必要とする患者が何らかの全身疾患を有する可能性が増大する傾向にあると予測され、治療に影響を及ぼすことが考えられる。そして今日のさらなる高齢化社会の進展に伴い、医療の場で骨粗鬆症の有病率の増加が重要な課題になっている。骨粗鬆症は低骨量と骨組織の微小構造の破綻によって特徴づけられる疾患であり、骨の脆弱性亢進と骨折危険率の増大に結びつく疾患と定義されている。しかし、骨粗鬆症の顎骨に与える影響は明確にされておらず、特に骨欠損の治療過程に関する研究はほとんど行われていない。種々の欠損補綴を行う際に顎骨の状態を把握することは予知性の高い治療を行うために重要と思われる。また、近年欠損補綴の一方法として確立されてきた口腔インプラント治療を想定すると、骨粗鬆症の顎骨における骨欠損の治療過程に対する影響を明らかにすることは重要と考えられる。特に口腔インプラント治療の成否にはインプラント埋入後の骨による初期固定が重要な要素となり、その良否が治療効果に与える影響は大きい。

そこで今回、閉経後骨粗鬆症患者におけるインプラン

ト埋入窩の治癒過程を推測するため、卵巣摘出ラット下顎骨の骨形成能に対する影響を明らかにすることを目的に以下の実験を行った。

#### 【材料と方法】

実験動物として生後24週齢のSprague-Dawley系雌性ラットを搬入後2週間、通常飼育し異常を認めなかったものを使用し、卵巣摘出群(OVX群)はネンプタール(25 mg/kg)腹腔内麻酔下で卵巣を摘出、偽手術群(Sham群)は卵巣を確認するまで卵巣摘出群と同様に施術した。

両群とも術後8週間の通常飼育の後、ネンプタール(25 mg/kg)腹腔内麻酔下で右側下顎角部に直径3.5mmのサージカルラウンドバーを使用し、インプランターII(京セラ社製)で注水下、低回転(800rpm)で頬舌的に貫通した実験的骨欠損を作成した。実験的骨欠損は軟組織の陥入を防ぐために頬舌側ともPTFE膜(polytetrafluoroethylene, Millipore®, ポアサイズ0.5 $\mu$ m)で覆った。PTFE膜は特に固定せず咬筋でおさえるように緊密に縫合した。実験的骨欠損作成後2, 4, 6週間を実験期間とした。実験期間終了後大腿骨、下顎骨を摘出した大腿骨の軟組織を可及的に除去し、大転子部前面最突出点および、遠位骨端部前面最突出点によって形成される平面が、可及的に測定平面と平行になるように歯科用ユーティリティワックスで固定し、DEXA(Hologic社, QDR1000W)を用いて骨密度(BMD)を測定した。下顎骨は軟組織を可及的に除去し、軟X線撮影を行い画像解

析により骨再生率を計測し比較検査した。また、軟X線撮影を行った下顎骨のVillanueva Bone stainを行った後MMA樹脂包埋し、実験的欠損の中央部を通るように前頭面で切断し約50 $\mu$ mの研磨標本を作製し蛍光顕微鏡で観察を行った。

### 【結 果】

- DEXAによる大腿骨のBMD測定結果 (mean $\pm$ SDgms/cm<sup>2</sup>)
  - 骨欠損作成時：OVX群の0.21670 $\pm$ 0.01378, Sham群0.23645 $\pm$ 0.01258\*
  - 骨欠損作成後2週：OVX群0.20798 $\pm$ 0.01578, Sham群0.23114 $\pm$ 0.01543\*\*
  - 骨欠損作成後4週：OVX群0.19152 $\pm$ 0.02835, Sham群0.23863 $\pm$ 0.01627\*
  - 骨欠損作成後6週：OVX群0.20294 $\pm$ 0.01528, Sham群0.22185 $\pm$ 0.02253\*\*

すべての実験期間においてOVX群のBMDはSham群のBMDと比較して有意に低く(\*P<0.01, \*\*P<0.05), 骨の粗鬆化が確認された。

- 画像解析による骨再生率の評価 (mean $\pm$ SD%)
  - 骨欠損作成後2週：OVX群52.3 $\pm$ 7.5, Sham群45.1 $\pm$ 14.2
  - 骨欠損作成後4週：OVX群74.0 $\pm$ 16.2, Sham群71.8 $\pm$ 21.7
  - 骨欠損作成後6週：OVX群77.9 $\pm$ 17.6, Sham群82.5 $\pm$ 12.3

すべての実験期間においてOVX群とSham群の間に有意差は認められなかった。

- 非脱灰研磨標本の観察

Villanueva Bone stainによる染色でOVX群とSham群で再生骨の石灰化に大きな違いは認められなかった。

以上の結果から、ラットの顎骨下顎角部における実験的骨欠損の治癒過程に関して、卵巣摘出により骨粗鬆症を発症させた群と、偽手術を行った群の間に骨再生率、骨の石灰化の程度ともに差異は認められなかった。

### 【考 察】

閉経後骨粗鬆症における研究は盛んであるが、歯科領

域ではまだ報告が少なく下顎骨に対するエストロゲン減少による骨の粗鬆化はヒトではもちろんのこと、ラット等の動物実験でもその影響の有無は明確にされていない。また、骨欠損の治癒過程に関する報告はほとんどみあたらない。本実験で閉経後骨粗鬆症患者に口腔インプラント治療を行った場合のインプラント埋入窩における治癒過程を推測するため、卵巣摘出ラットの下顎骨下顎角部に実験的骨欠損を作成し、その骨形成を観察したが、OVX群とSham群の間に明らかな差異は認められなかった。本実験で実験的骨欠損を作成したラット下顎角部はほとんどが皮質骨で占められており、皮質骨は海綿骨と比較するとエストロゲンの影響を受けにくいと思われる。また、咀嚼によって下顎骨には恒常的にメカニカルストレスが加わるため、卵巣摘出による骨の粗鬆化の影響が減弱されていることが考えられた。

### 【結 論】

1. 骨密度測定結果から偽手術群では経時的な骨密度の変化を認めず骨の成長が完了していた。
2. 卵巣摘出群では各観察期間において骨密度が偽手術群より有意に低く、骨粗鬆症を発症していることが確認された。
3. 実験的骨欠損部の骨再生率測定結果から卵巣摘出群と偽手術群で差は認められなかった。
4. 非脱灰研磨標識の観察では卵巣摘出群と偽手術群で明確な差異は認められなかった。

以上の結果から、26週齢のラットを卵巣摘出後8週間の通常飼育することにより理想的な閉経後骨粗鬆症疾患モデルが得られ、その下顎骨下顎角部における実験的骨欠損の治癒過程では卵巣摘出による影響は観察されなかった。本実験で使用したラット下顎骨下顎角部はほとんどが皮質骨であるため、下顎骨骨欠損の治癒過程では皮質量は閉経後骨粗鬆症の影響を受けないことが示された。したがってインプラント埋入時にインプラント体が皮質骨で十分に維持されることが、閉経後骨粗鬆症患者に成功率の高い口腔インプラント治療を行うために必要不可欠な条件と示唆された。

## 学 位 論 文 審 査 の 要 旨

近年の高齢化社会の到来とともに欠損補綴の重要性が高まっている。また高齢化社会においては欠損補綴を必要とする患者、とくに女性患者における骨粗鬆症の有病率が高まっている。口腔インプラント治療などの欠損補

綴を行う際に顎骨の状態を把握することは予知性の高い治療を行うために重要と思われる。しかし、骨粗鬆症の顎骨に与える影響は明確にされておらず、特に骨欠損の修復に関する研究はほとんど行われていない。

本研究は閉経後骨粗鬆症患者におけるインプラント埋入窩の治癒過程を推進するため、卵巣摘出ラットを用いてモデル実験を試みたものである。

その結果、卵巣摘出群では各観察期間においてbone mineral density (BMD) が偽手術群より有意に低く、骨粗鬆症を発症していることが確認された。また偽手術群では経時的なBMDの変化が観察されず骨の改造現象が一定に維持されていることが認められた。実験的骨欠損部の骨再生率は、卵巣摘出群と偽手術群間で差異は認められなかった。非脱灰研磨標本の観察では卵巣摘出群と偽手術群で骨の治癒過程と性状に明確な差異は認められなかった。

以上のことより本研究において理想的な閉経後骨粗鬆症疾患モデルが得られ、その下顎骨下顎角部における実

験的骨欠損の治癒過程では卵巣摘出による影響は観察されなかった。本研究で使用したラット下顎骨下顎角部はほとんどが皮質骨であるため、下顎骨骨欠損の治癒過程では皮質骨は閉経後骨粗鬆症の影響を受けないことが示された。したがってインプラント埋入時にインプラント体が皮質骨で十分に維持されることが、閉経後骨粗鬆症患者に成功率の高い口腔インプラント治療を行うために有効な条件であることが示唆された。

本研究は閉経後骨粗鬆症における下顎骨骨欠損の治癒過程に関する初めての科学的研究と考えられ、また閉経後骨粗鬆症ラット実験的下顎骨骨欠損実験モデルおよび、その評価法を確立したものであり、歯科医学の発展に大きく寄与するものである。

よって博士（歯学）に値すると判定した。

氏名・(本籍)	鳴野隆博(北海道)
学位の種類	博士(歯学)
学位記番号	甲第66号
学位授与の日付	平成11年3月19日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当(課程博士)
学位論文題目	<b>イヌ下顎骨インプラント埋入モデルにおける容量結合型電場刺激法の新生骨形成促進効果と早期咬合圧負荷に関する実験的研究</b>
論文審査委員	主査 教授 坂口邦彦 副査 教授 賀来亨 副査 教授 金子昌幸

## 論文内容の要旨

### 【目 的】

歯科領域の欠損補綴において大きな進歩をもたらした口腔インプラント治療では、オッセオインテグレーションの獲得と維持がチタンインプラントの長期安定性確立の要素となっている。オッセオインテグレーションの確立のためには、インプラント体の顎骨への固定期間が重要な因子の一つであると考えられる。しかし、術後の骨の修復過程は、生体側の治癒能力に依存し、その期間は個人差があるものの決して短いとはいえない。そこで、積極的な治癒促進処置を行うことで補綴物装着までの期

間を短縮させることができれば、より早い咬合の回復が可能であり、補綴学的意義も非常に大きいと思われる。そこで、治癒期間を短縮することを目的として、整形外科領域で偽関節や遷延治癒骨折などの難治性骨折の治療に広く臨床応用されている容量結合型電場(Capacitively Coupled Electric Field: 以下CCEF)刺激法の口腔インプラントへの応用を考えた。

CCEF刺激法による口腔インプラント周囲への新生骨形成促進効果については、加々見ら、越智らの家兎大腿骨における実験で確認されているが、顎骨における効果については明らかではない。