

カルシトニン全身投与が 上顎急速側方拡大後の後戻りに及ぼす影響

片 上 勝 秋 荒 木 元 英 丹 羽 金 一 郎
朝日大学歯学部歯科矯正学講座（主任：丹羽金一郎教授）

抄録 この研究は、カルシトニンの全身投与がラット上顎骨急速側方拡大後の後戻りに及ぼす影響として、保定中の変化を調べると同時に、後戻りの有無と程度について検索を試みた。

実験には、12週齢Wister系雄性ラット、75匹を用いた。拡大方法は、矯正用0.6mm線で作製したループ装置を用いた。拡大力は200g、拡大期間は4日間とし、引き続き14日間保定を行った後装置を撤去することにより後戻り開始とした。後戻り期間は2、4、8、16日とし、各5匹を、1群とした。また距離計測と体重計測には投与群と非投与群各10匹を用い、拡大距離と後戻りした距離を経時的に計測した。投与群にはエルカトニン(比活性100U/ml, pH5.0~6.5, 旭化成社)を、非投与群にはエルカトニン用バッファー液(0.01%BSA添加酢酸緩衝液, pH5.0~6.5, 旭化成社)を後戻り開始1日前から2日毎に10U/kg、頸部に皮下投与した。計測項目として、体重、上顎左右第二臼歯近心頬側面間距離、また血清生化学検査として、血清中のCa濃度、総酸性ホスファターゼ活性およびオステオカルシン濃度を計測した。

ラットは各実験期間終了後、上顎部を一塊として摘出し、通法に従い固定、脱灰、パラフィン包埋を行い、H.E染色、TRAP染色を施し光学顕微鏡にて観察した。

体重計測で投与群と非投与群を比較した結果、両群の間に大差は認められずエルカトニン投与による全身的影響は認められなかった。距離計測により算出した後戻り量では、全ての実験期間において投与群の方が低値を示した。血清生化学検査での総酸性ホスファターゼ活性値は骨吸収のオステオカルシン濃度は骨形成のマーカーとした。検査結果から、投与群では総酸性ホスファターゼ活性値とオステオカルシン濃度の両方が非投与群より低値を示していることから、骨吸収、骨形成の両方が低下している可能性が高いことが推測された。しかし、血中のCa濃度は投与群と非投与群に差は認められなかった。組織学的観察では、H.E染色において、正中口蓋縫合部のリモデリングは、投与群の方が非投与群よりも2日位早く進行していた。TRAP染色においては、投与群と非投与群に顕著な差異は認められなかった。

以上のことから、カルシトニンの全身投与はラットの実験的上顎骨側方拡大後の後戻りを減少させる効果のあることが示唆された。

キーワード：カルシトニン、急速側方拡大、後戻り

緒 言

矯正歯科臨床において、上顎歯列弓あるいは上顎骨自体の狭窄を伴う不正咬合に対して、歯列弓幅径の改善による咬合機能の確立のため上顎骨の急速側方拡大が適用されている。この方法は、上顎骨正中口蓋縫合部を離開させ、同部の新生骨の添加によって増大した上顎歯列弓幅径を恒常的に維持させることを目的と

している。

本装置の歴史は古く1860年Angell¹⁾が拡大ネジのついた固定式拡大装置で行っている。その後Derichweiler²⁾が口蓋を急速に拡大する急速拡大を試み好成績をおさめて以来、数多くの基礎的臨床的研究^{3~15)}がなされている。しかし、同法は装置撤去後において後戻り現象が時々見られるのが欠点で、後戻りの原因として近年、動的矯正治療後の仮骨遅延や仮骨部位の再吸収が考えられており、前者に対する対処法の一つとして教室の広瀬¹⁶⁾は急速側方拡大と同時に正中口蓋縫合

本論文の主旨は第130回岐阜歯科学会例会(平成11年12月4日、岐阜)において発表した。
(平成13年4月19日 受理)

部へ低出力レーザー照射を行うことによって、正中口蓋縫合部での骨形成を促進させる方法を考案している。しかし、保定後の追跡調査に関しては筆者の渉猟する限りほとんど行われていない。

そこで今回、保定中の変化を調べると同時に、骨吸

収抑制作用と骨形成促進作用があるといわれている¹⁷⁻¹⁸⁾カルシトニンを動的処置終了時点で全身投与することにより、後戻りの有無と程度について検索を試みた。

実験材料および方法

1. 実験動物および飼育条件

実験には体重約400g, 12週齢のWister系雄性ラット75匹を用いた。飼育室は室温 $22 \pm 2^\circ\text{C}$, 湿度 $60 \pm 5\%$ とし明暗12時間周期のもとでラット用固形飼料MF（オリエンタル酵母社）と水道水は自由に摂取させた。

2. 拡大方法とカルシトニン投与について

ラットはジエチルエーテルにて前麻酔を施したのち、腹腔内にペントバルビタールナトリウム（ネプタール®, アボット社）20mg/kgを投与し全身麻酔下で装置を装着した。

拡大は直径0.6mm歯科用コバルトクロム合金線（サンプラチナ矯正線, 三金工業社）で作製したhelixループ装置を用い、上顎臼歯舌側面をエッチングした後、臼歯部舌側面に結紮線（Preformed Ligature Wire 0.2mm, TOMY社）にて装置を仮固定後、スーパーボンド（サンメディカル社）にて4日間装着することによって行った（Fig. 1）。なお、拡大力は上顎左右第二臼歯部で初期加重200~250gとした。引き続き14日間両側第二第三臼歯間をスーパーボンドで連結することにより保定を行った後、装置を撤去することにより後戻り開始

とした。後戻り期間は2, 4, 8, 16日とし、各5匹を1群とした。

投与群には鰻カルシトニンのジスルフィド結合をエチレン結合に変換し合成したエルカトニン（比活性100 U/ml, pH5.0~6.5, 旭化成社）を、非投与群にはエル

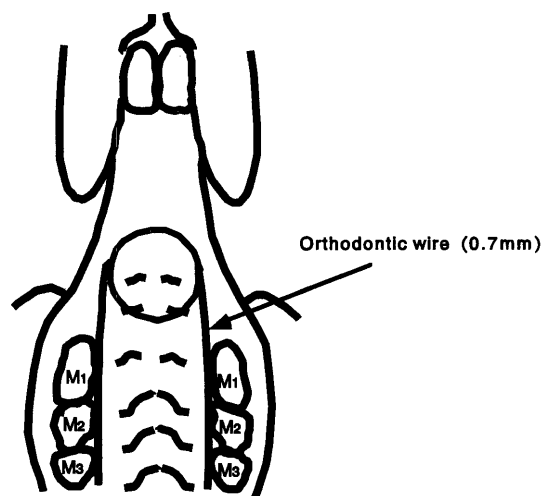
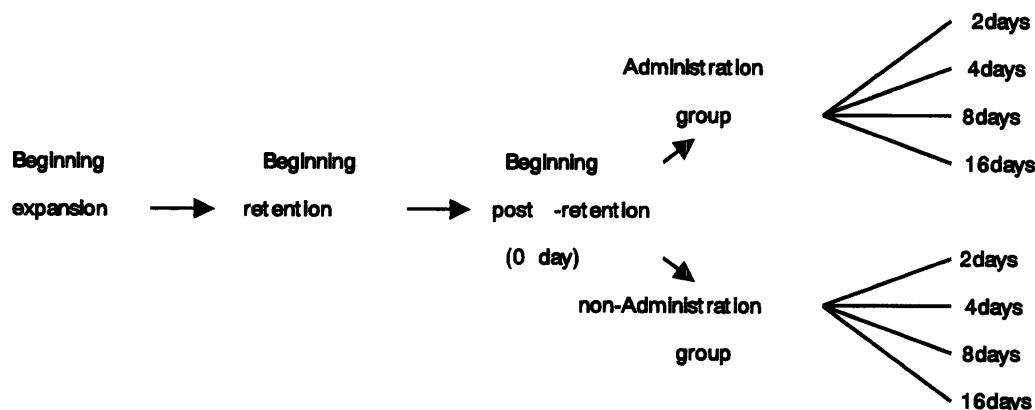
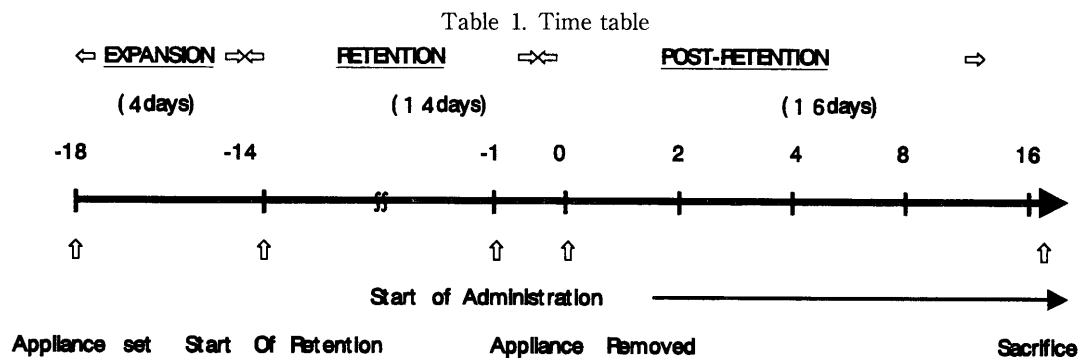


Fig. 1. Diagrammatic outline of the appliance



カトニン用バッファー液 (0.01%BSA添加酢酸緩衝液, pH5.0~6.5, 旭化成社) を後戻り開始1日前から2日毎に10U/kgラット頸部に皮下投与した (Table 1).

3. 計測項目

1) 体重計測

拡大開始時, 保定開始時および後戻り開始時から2日毎に行った. 歯列弓幅径の距離計測と体重計測には投与群と非投与群各10匹を用い, 拡大距離と後戻りした距離を経時的に計測した.

2) 縫合部離開量の計測

上顎左右第二臼歯近心頬側面間距離を直接デジタルノギス (1/100mm) にて計測し, 経時の変化を観察した. なお, 後戻り量は後戻りした距離の総和を拡大距離の総和で割り百分率で算出した.

3) 血清生化学検査

屠殺直前のラットをジエチルエーテルとペントバルビタールナトリウムによる全身麻酔下で腹大動脈より

血液を採取し, 血清中のCa, 総酸性ホスファターゼおよびオステオカルシンの3項目を計測した. 検査方法に関して, Caはo-CPCを作用させ紫紅色に発色した後, 吸光度を測定することにより血清中のCa量を求めるCPC法を用いた. また, 総酸性ホスファターゼはDCAP-Pを酵素反応させ生じるDCAPの吸光度を測定するRate assay法を, オステオカルシンはビーズ固相によりサンドイッチするRIA固相法 (IRMA) を用いた.

4. 組織学的観察

屠殺後, ダイヤモンドディスクでラット上顎部を一塊として摘出し, 4%パラホルムアルデヒド固定液で12時間浸漬固定後, 10%EDTA-4 Na溶液 (pH7.5) で3週間脱灰後, 通法に従って上昇アルコールによる脱水, パラフィン包埋を行い, 上顎第一臼歯遠心部を前頭断方向に厚さ4 μ mの連続切片を作製し, H.E染色, TRAP染色を施し光学顕微鏡にて観察した.

実験結果

1. 全身所見

投与群, 非投与群ともゲージ内での行動, 摂食状態には差がなく, 立毛, 脱毛などの異常所見も認められなかった. 拡大開始後保定開始時までの期間中, 両群とも体重の減少がみられたが, 後戻り開始時には回復しほぼ同体重であった. しかし, 投与群では非投与群と比較して体重の増加が少ない傾向を認めた (Fig. 2).

2. 縫合部離開量

4日間の拡大による縫合部離開量は両群とも約1.0 mmであった. しかし, 後戻り開始2日目では, 非投与群の後戻り量は44.0%であるのに対して投与群は14.4%であった. 4日目では, 非投与群は62.8%, 投与群では27.4%と2日目に比べて前者は18.8%, 後者は13.0%で, 6日目から10日目の間には, 両群とも著しい

後戻り量の増加は生じなかった. しかし, 12日目から実験終了の16日目の期間中に再度非投与群では, 3.0%の増加が生じたのに対して, 投与群は無変化であった (Fig. 3, Table 2).

3. 血清生化学検査所見

血中カルシウム濃度は投与群と非投与群とで顕著な差は認められなかった (Fig. 4, A). しかし, 総酸性ホスファターゼ活性とオステオカルシン濃度は, 投与群の方が非投与群よりやや低値を示す傾向が認められた (Fig. 4, B, C).

4. 組織所見

1) 拡大開始時

口蓋粘膜および鼻腔粘膜に挟まれた状態で口蓋骨が存在し左右端で歯槽に移行していた. その全周にわた

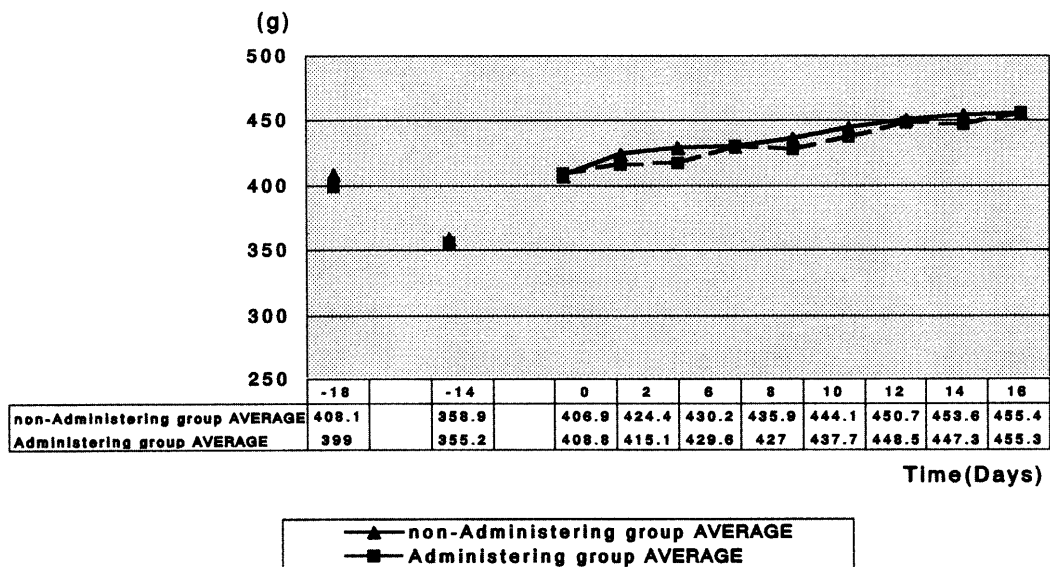


Fig. 2. Body weight changes during experimental period

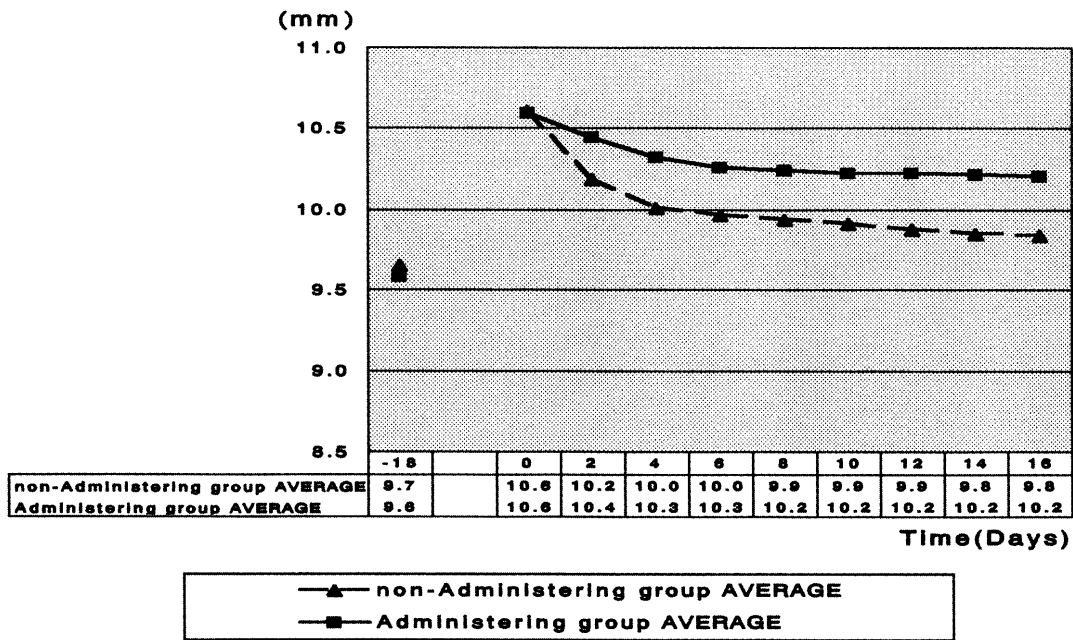
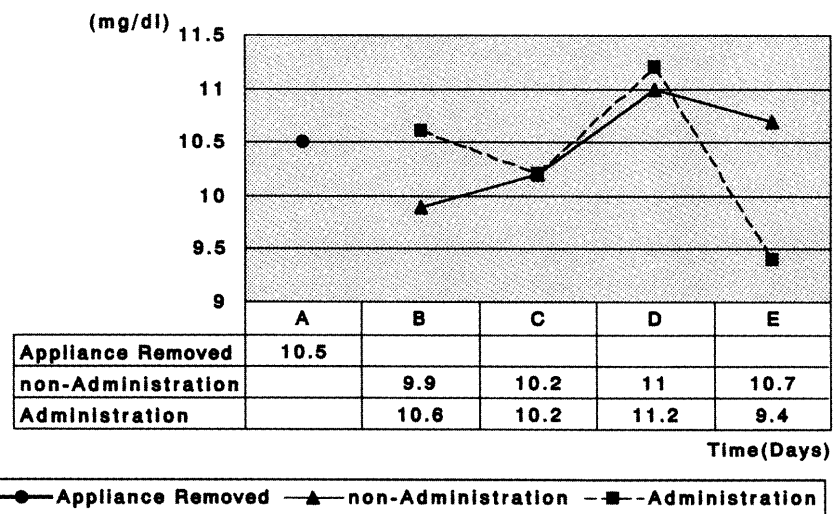


Fig. 3. Expansion rate of suture changes during post-retention periods

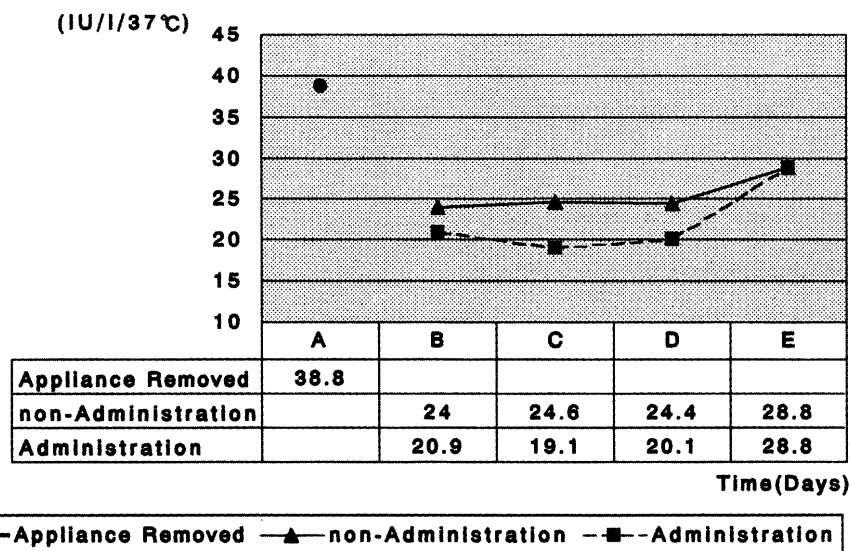
Table 2. Percentage of relaps rate

| Group | Post-retention | | | | | | | | |
|-------------------|----------------|--------|--------|--------|---------|---------|---------|---------|--|
| | 2 days | 4 days | 6 days | 8 days | 10 days | 12 days | 14 days | 16 days | |
| non-Administering | 44.0 % | 62.8 % | 67.0 % | 70.2 % | 73.3 % | 76.4 % | 79.6 % | 80.6 % | |
| Administering | 14.4 % | 27.4 % | 32.8 % | 34.8 % | 36.3 % | 36.8 % | 37.8 % | 38.3 % | |



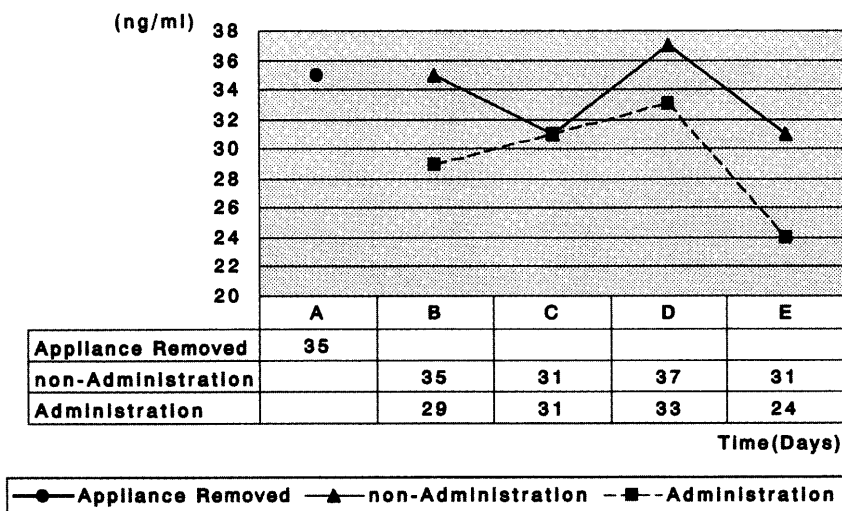
A : Appliance Removed D : Appliance Removed 8days
 B : Appliance Removed 2days E : Appliance Removed 16days
 C : Appliance Removed 4days

Fig. 4. A. Ca²⁺ concentration changes in serum



A : Appliance Removed D : Appliance Removed 8days
 B : Appliance Removed 2days E : Appliance Removed 16days
 C : Appliance Removed 4days

Fig. 4, B. Total acid phosphatase activity changes in serum



A : Appliance Removed D : Appliance Removed 8days
 B : Appliance Removed 2days E : Appliance Removed 16days
 C : Appliance Removed 4days

Fig. 4, C. Osteocalcin changes in serum

って骨膜がとりまいていたが、骨芽細胞や破骨細胞はほとんどなく骨縁はsmoothであった。しかし、正中部においてわずかに軟骨がみられ、鼻腔側で軟骨性骨化が認められた(Fig. 5, A)。この期間中には、TRAP陽性細胞はほとんど認められなかった(Fig. 5, B)。

2) 保定開始時

口蓋骨は拡大開始時と比べて全体的に菲薄化し、正中と歯槽部で著しい変化が認められた。正中では軟骨は全くなく、左右端から手指状に骨梁が伸び出し骨梁間には線維組織を認めた。歯槽部では骨膜が線維組織に置換しその骨面には破骨細胞性骨吸収を認めた(Fig. 6, A)。また、手指状の骨梁周縁に多数のTRAP陽性細胞を認めた(Fig. 6, B)。

胞を認めた(Fig. 6, B)。

3) 後戻り開始時

口蓋骨は全体的に拡大開始時に比べて菲薄であった(Fig. 7, A)。しかし、正中部および歯槽部付近の骨形成が進行しつつあり、同時にこの部にTRAP陽性細胞を認めた(Fig. 7, B)。

(1) 非投与群 2日目

口蓋骨正中において骨の分断がみられ正中に残された骨と左右の口蓋の正中縁とは骨膜に類似した線維組織でつながれていた(Fig. 8, A)。ここには骨芽細胞が分化し、わずかながら類骨の形成と同時に比較的多数のTRAP陽性細胞を認めた(Fig. 8, B)。

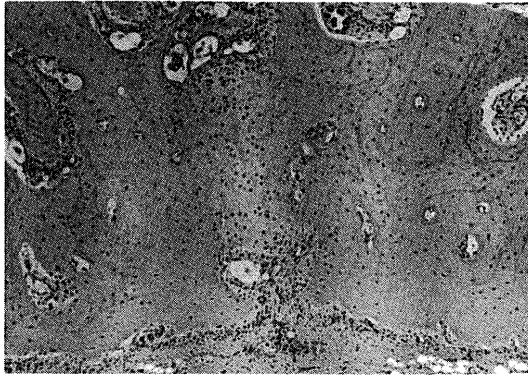


Fig. 5. A. Expansion beginning $\times 100$ (H.E)

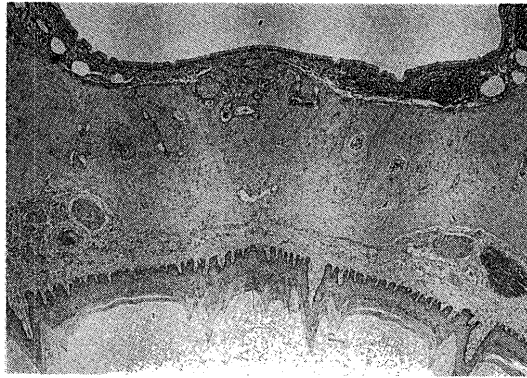


Fig. 5. B. Expansion beginning $\times 40$ (TRAP)

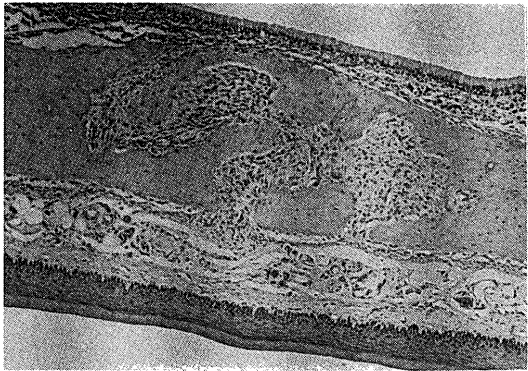


Fig. 6. A. Retention beginning $\times 100$ (H.E)



Fig. 6. B. Retention beginning $\times 40$ (TRAP)

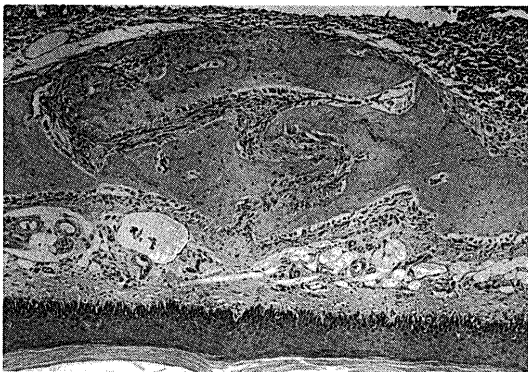


Fig. 7. A. Appliance removed $\times 100$ (H.E)

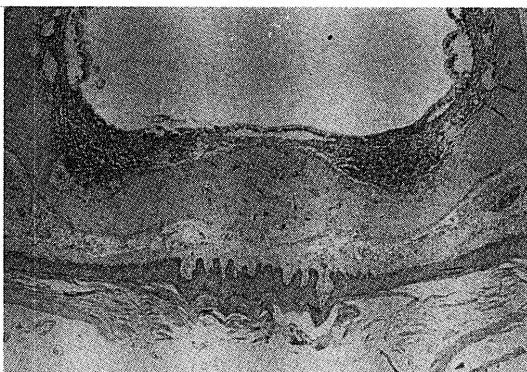


Fig. 7. B. Appliance removed $\times 40$ (TRAP)

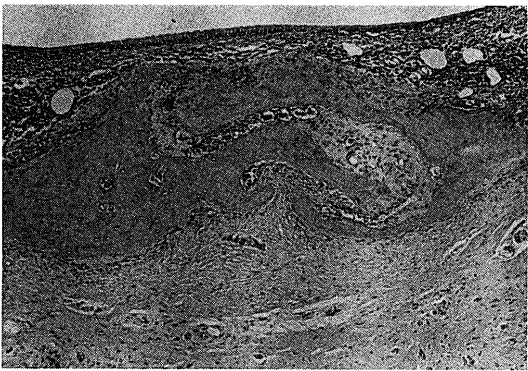


Fig. 8. A. Appliance removed 2days non-Administration group $\times 100$ (H.E)



Fig. 8. B. Appliance removed 2days non-Administration group $\times 40$ (TRAP)

(2) 非投与群 4 日目

正中に残された骨と左右の口蓋骨とは手指状にのび出した梁状骨でつながり、なお骨形成が進行しつつあった(Fig. 9, A)。また、この部のTRAP陽性細胞の減少を認めた(Fig. 9, B)。

(3) 非投与群 8 日目

正中の手指状にのび出した梁状骨はさらにその数を増し、次第に緻密骨化していた(Fig. 10, A)。

この部に再びTRAP陽性細胞を認めた(Fig. 10, B)。

(4) 非投与群 16 日目

正中部の梁状骨は元の口蓋骨と同じ幅に回復し、正

中には一層の骨膜性組織が介在するように変化し(Fig. 11, A), TRAP陽性細胞を認めなくなった(Fig. 11, B)。

(5) 投与群 2 日目

非投与群 4 日目とほぼ同様の所見を認めた(Fig. 12, A)。また、口蓋骨正中部にわずかなTRAP陽性反応を認めた(Fig. 12, B)。

(6) 投与群 4 日目

非投与群 8 日目とほぼ同様の所見を認めた(Fig. 13, A)。また、口蓋骨正中部ではTRAP弱陽性反応を認めた(Fig. 13, B)。

(7) 投与群 8 日目

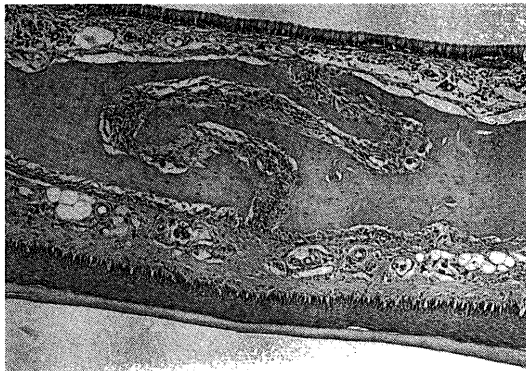


Fig. 9, A. Appliance removed 4days non-Administration group $\times 100$ (H.E)

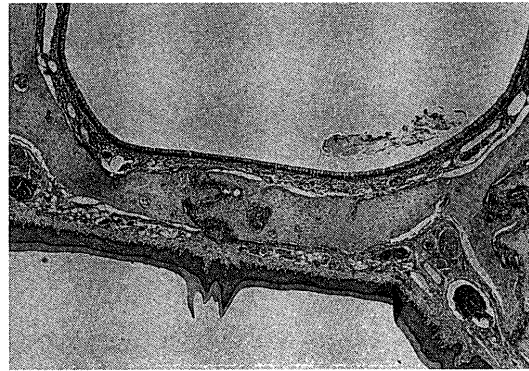


Fig. 9, B. Appliance removed 4days non-Administration group $\times 40$ (TRAP)

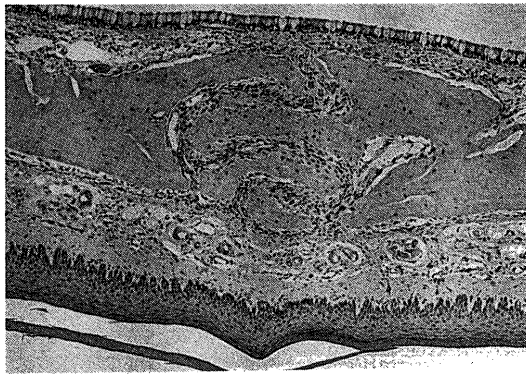


Fig. 10, A. Appliance removed 8days non-Administration group $\times 100$ (H.E)

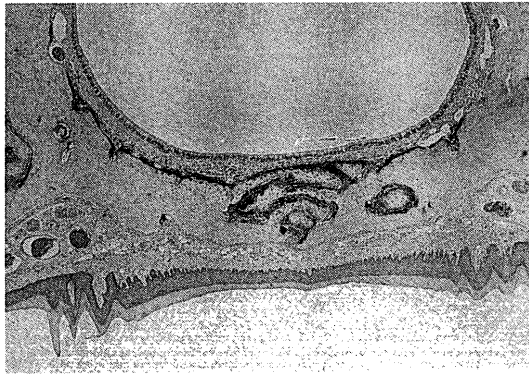


Fig. 10, B. Appliance removed 8days non-Administration group $\times 40$ (TRAP)



Fig. 11, A. Appliance removed 16days non-Administration group $\times 100$ (H.E)



Fig. 11, B. Appliance removed 16days non-Administration group $\times 40$ (TRAP)

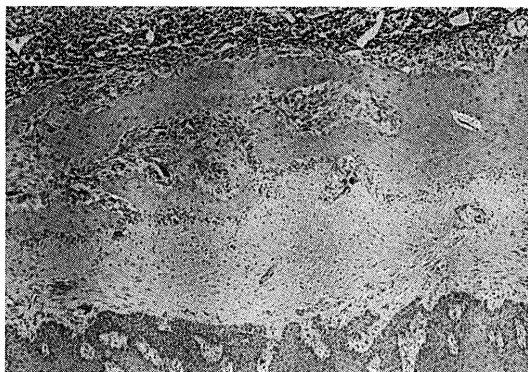


Fig. 12, A. Appliance removed 2days Administration group $\times 100$ (H.E)



Fig. 12, B. Appliance removed 2days Administration group $\times 40$ (TRAP)

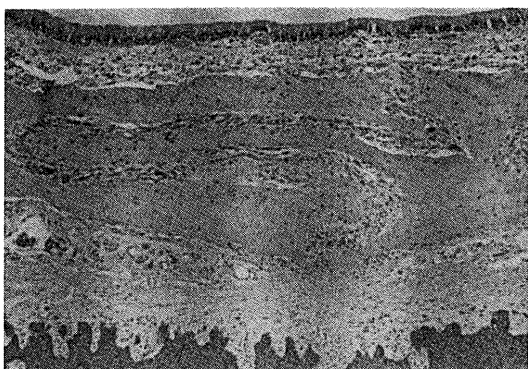


Fig. 13, A. Appliance removed 4days Administration group $\times 100$ (H.E)

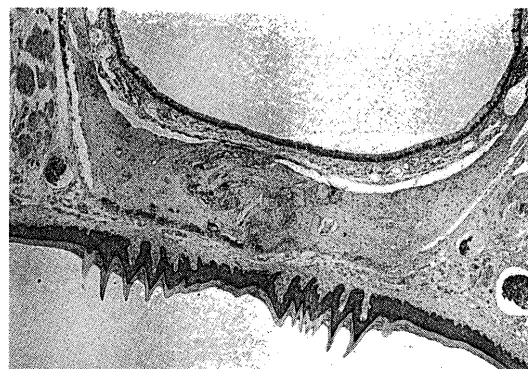


Fig. 13, B. Appliance removed 4days Administration group $\times 40$ (TRAP)

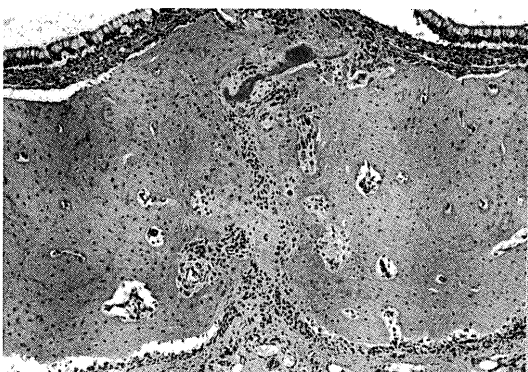


Fig. 14, A. Appliance removed 8days Administration group $\times 100$ (H.E)

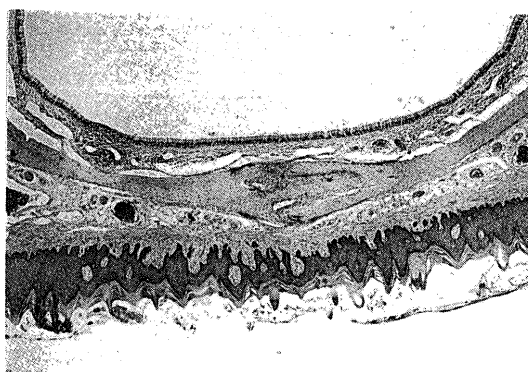


Fig. 14, B. Appliance removed 8days Administration group $\times 40$ (TRAP)



Fig. 15, A. Appliance removed 16days Administration group $\times 100$ (H.E)

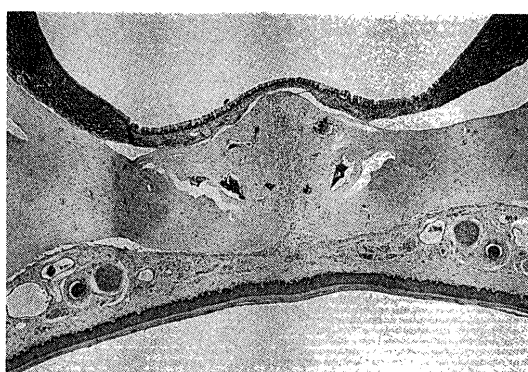


Fig. 15, B. Appliance removed 16days Administration group

口蓋骨正中において、左右端に軟骨性骨化を認め左右端の一部に骨性癒着を認めた(Fig. 14, A). 正中部に非投与群と同じくTRAP陽性反応を示した(Fig. 14, B).

考 察

1. 実験動物について

カルシトニン全身投与において、上顎側方拡大後に生じる正中口蓋縫合部のremoderning過程にどのような影響を与えるかを経時的に検討するには、個体間に差が少なく出生時が明確で多数が必要であり、また旭化成社で全身に対する薬理的影響が調べられているラットを実験動物として用いた。

2. 拡大装置および拡大力について

今回使用した装置はStorey¹⁹⁾が動物実験に使用した装置を改良し、支台歯にできるだけ歯体移動力がはたらくようにherical torsion springを作製した。ラットの顎拡大力として市川²⁰⁾は150g, 鴨頭²¹⁾は120g, 広瀬は300gを各々使用しているが、ラットに対するorthodontic forceとしての最適な拡大力を述べた報告は見られない。この点に関しては当教室の広瀬¹⁶⁾のデータから、本実験では少し荷重を小さくすることとし、上顎左右第二臼歯部で初期荷重200~250gに調節し4日間拡大した後、引き続いて14日間保定を行った。その結果、後戻り開始直前の歯列弓幅径の距離計測では、鮎瀬²²⁾, 山口²³⁾, 山口ら²⁴⁾と同様、拡大距離は約1.0mmであった。

3. 側方拡大後の後戻りについて

側方拡大後の後戻りについて模索した組織学的研究ではMugueza²⁵⁾, 花岡ら²⁶⁾は急速側方拡大後の後戻りの原因は、上顎骨を取り囲む縫合部に蓄積された力、頬側筋群の張力、咬頭嵌合による咬合力および口蓋粘膜の緊張などをあげている。Isaacson²⁷⁾Zimring²⁸⁾らは上顎急速拡大途中および保定中に内方へ生じる力は拡大量が大きくなればなる程、大きかったと報告している。また市川²⁰⁾はラットの正中口蓋縫合部を側方拡大し保定中の変化を組織学的に検索した結果保定2週では骨の再構築が進行して縫合は狭くなっていたが、その修復過程においてalkaline phosphatase, acid phosphataseおよびlactate dehydrogenaseが重要な役割を果たしていたと報告している。また、山口ら²⁴⁾は口蓋粘膜に関して、拡大25時間後も口蓋粘膜および歯肉の固有層の結合織に緊張が依然として残っているのに対し上顎骨骨膜より粘膜下組織を走る疎性結合組織の緊張はほぼ消失していたと報告している。

そこで今回、血清生化学検査では、総酸性ホスファターゼ活性は骨吸収、オステオカルシンは骨形成のマーカーとして用いた。その結果、投与群では総酸性ホスファターゼ活性値、オステオカルシン濃度の両方が非投与群より低値を示したことから、骨吸収、骨形成の両方が低下している可能性が推測された。

(8) 投与群16日目

非投与群16日目と同様の所見を認めた(Fig. 15, A). わずかではあるがTRAP陽性細胞が確認できた(Fig. 15, B).

なお、今回の研究で用いたエルカトニンの投与量は10U/kg/2 daysであった。旭化成社のイヌを用いた骨リモデリングにおける骨の吸収と形成に対するエルカトニンの作用を組織学的に検討した実験報告では、エルカトニンは低用量(1.0U/kg 13週連日筋注)では骨形成を亢進し、高用量(5.0U/kg 13週連日筋注)では骨吸収、骨形成ともに抑制し、用量により異なった作用を示すことが示唆されている。よって本実験での投与量10U/kg/2 days量では、オステオカルシン濃度が低下していたことからエルカトニンが高用量であったと考えられた。

また、血中のCa濃度は投与群と非投与群に差は認められなかったが、この原因は健常成人を対象にした旭化成社の血清中Ca濃度の薬物動態臨床結果によると、エルカトニン40Uを筋肉内投与した場合、120分後には、検出限界(14pg/ml)以下になるとの報告がなされているが、本実験ではエルカトニンを投与してから24時間後に採血したので、血中のCa濃度の変化が計測できなかった可能性が考えられる。

一方、臨床的には、花岡ら²⁶⁾は急速側方拡大後の後戻りは離開された基底骨部と歯軸修正に伴う後戻りに分けて考える必要があり、基底骨の後戻りに対しては最小保定期間は1ヶ月であるのに対して、歯軸修正に伴う後戻りは防ぎきれない部分があり長期間の保定が必要であると報告している。

今回、ラットで14日間保定をおこなったが、この時の縫合部の状態は、先人たち^{20, 22-24, 29)}と同様、縫合部のリモデリングは完了せず、左右の骨梁間は接近しているが骨梁間に未だ未石灰化の結合組織が介在している部分も存在していた。

本実験の目的が、このような時期にカルシトニンを全身投与することによりリモデリングが活性するかを検討するためであるから、あえて長期間の保定を行わなかった。

4. 骨吸収抑制剤(カルシトニンとビスホスフォネート系化合物)について

カルシトニンもビスホスフォネートも骨疾患に対する治療薬として現在臨床応用されている薬物であり、その主な作用は骨吸収の抑制である。

ビスホスフォネートはピロリン酸の化学的類似化合物の総称であり、その作用は骨の吸収過程だけを特異的に抑制し骨形成にはほとんど影響を与えないことから骨吸収が亢進する様々な骨疾患に用いられている薬剤である。作用機序は骨に集積したビスホスフォネー

トが破骨細胞の細胞内に取り込まれ破骨細胞の極性化あるいは骨表面でのシーリングゾーンの形成に必要な actin ring, 透明層, および刷子縁形成を阻害すると考えられている。

このようにビスホスフォネートは本来一般医科の分野で代謝性骨疾患の治療薬であるが, 最近では歯科的応用に対しても期待が集まっている。歯の移動後の後戻り過程におけるビスホスフォネート全身投与による影響として, 吉田ら³⁰⁾は後戻りを顕著に減少させる効果があり, その機構は破骨細胞の波状縁形成と運動性ならびに骨吸収能の抑制によるのものであると考究している。また島田³¹⁾は投与量による後戻り量を観察した結果, 後戻り量が濃度依存的に抑制されたことを報告している。さらに, 佐藤ら³²⁾は歯の移動と歯根吸収抑制に対する影響を解析し, ビスホスフォネートが歯根吸収を有意に抑制し歯根吸収における破骨細胞の運動性と吸収能の変化に起因することを示唆している。局所投与による影響においても歯の移動後の薬理学的固定として有効であることが安念ら³³⁾, 及川³⁴⁾の研究から示唆されている³⁵⁻³⁹⁾。矯正歯科領域において, これらの研究が示すように骨吸収抑制剤として用いられている薬剤の多くはビスホスフォネート系化合物であり, 作用機序は若干違うが同じ作用を有するカルシトニンに関する研究はほとんどなされていない。

カルシトニンは32個のアミノ酸からなるポリペプチドホルモンで, 哺乳類において甲状腺のC細胞(傍濾胞細胞)から分泌され, 血中のCaレベルを低下させる作用を有する。ヒトにおいてホルモンとして分泌されるカルシトニンは微量であり, 骨代謝やカルシウム濃度恒常性に果たす役割は未だ不明な点が多い。ヒトカルシトニンの破骨細胞抑制作用はウナギやサケのカルシトニンの1/100以下であり, 臨床的には血清カルシウム濃度を下げる目的で使用されている。

体外より投与されたカルシトニンもビスホスフォネートと同様に骨吸収を強力に抑制するがその作用機序は若干異なる。すなわち, カルシトニンは破骨細胞上のカルシトニンレセプターと結合するとadenylate cyclaseを活性化しcAMPをつくりprotein kinaseAを

活性化して骨吸収を抑制する⁴⁰⁾。また刷子縁からの酵素の細胞外放出抑制や破骨細胞数を減少させる作用のあることも確認されており⁴¹⁾, 古市ら¹⁷⁻¹⁸⁾の報告によるとこれらの骨吸収の抑制作用以外にも骨形成促進作用もあると報告されている。

5. 薬効について

離開量は非投与群では, 10.6mmから徐々に減少し16日目では9.8mmであったのに対し, 投与群では8日目では10.6mmから10.2mmまで徐々に減少していたが, それ以外は変化はなく, 16日目では10.2mmであった。また, 組織学的観察では投与群は非投与群に比較して縫合部のリモデリングが約2日間位早かった。

しかし, TRAP染色においては投与群と非投与群に顕著な差異は認められなかった。

6. 歯科領域における薬物の応用について

歯科治療にこのような薬物を応用する際の原則は全身作用を伴わずに目的とする局所に有効量を維持することである。そのためには全身投与よりも局所投与の方がリスクが小さく有効であると考えられる。

Yaffe⁴²⁾らは, アミノビスホスフォネートを浸漬した吸収性のペレットを露出した歯槽骨面に貼付することにより術後の骨吸収が有意に抑制されたと報告している。また, Denissen⁴³⁾らは抜歯後の急激な歯槽骨頂部の吸収を抑制し十分な歯槽骨量を維持することを目的にビスホスフォネートを含むハイドロキシアパタイトインプラント材について報告している。このインプラント材は骨吸収抑制剤としてビスホスフォネートを石灰化促進剤としてアルカリホスファターゼを含有しておりインプラント表面からは破骨細胞性骨吸収を阻害しかつ骨芽細胞の機能を障害しない量のビスホスフォネートが持続的に遊離したと報告している。

今回使用したカルシトニンは, 骨吸収抑制作用が即効的であることから今後, 薬理学的に可能なら骨への集積に時間を有するビスホスフォネート系化合物との併用にて局所への埋め込み型DDS製剤^{44, 45)}を開発することより, 保定や固定³⁵⁻³⁹⁾および矯正歯の移動時に生じる歯根吸収の抑制, 骨吸収抑制と骨形成促進作用も有するカルシトニン応用が期待される。

結 論

ラットの正中口蓋縫合をOrthopedic forceで4日間拡大後, 一定期間(14日間)保定し, その時点で自然保定に移行した際に, カルシトニンを全身投与することが有効か無効かを主として組織学的に検索した。その結果, 以下のことが判明した。

1. カルシトニン投与により全身的影響は認められなかった。
2. 縫合部離開量の減少は非投与群では実験期間中,

徐々に減少していたのに対し, 投与群では8日目から減少が止まった。

3. 正中口蓋縫合部のリモデリングは, 投与群の方が非投与群よりも2日位早く進行していた。
4. TRAP染色では有意差は認められなかった。

以上のことから, カルシトニンの全身投与は, ラットの実験の上顎骨側方拡大後の後戻りを減少させる効果があることが示唆された。

文 献

- 1) Angell, E. H. : Treatment of irregularity of the permanent of adult teeth. *Dent. Cosmos*, 1 : 540~544, 1860.
- 2) Derichsweiler, H. : Die Gaumenrautsprengung. *Fortschr. Kieferorthop.*, 14 : 5~23, 1953.
- 3) Cleall, J. F., Bayne, D. I., Posen, J. M. and Subtelny, J. D. : Expansion of the midpalatal suture in the monkey. *Angle Orthod.*, 35 : 23~35, 1965.
- 4) Sternbach, H., Bayne, D., Cleall, J. and Subtelny, J. D. : Facioskeletal and dental changes resulting from rapid maxillary expansion. *Angle Orthod.*, 36 : 152~164, 1966.
- 5) 仕合邦雄 : 上顎骨側方拡大に関する実験的研究. 京大口腔紀要, 9 : 68~99, 1969.
- 6) Murray, J. Mc. G. and Cleall, J. F. : Early tissue response to rapid maxillary expansion in the midpalatal suture of the rhesus monkey. *J. Dent. Res.*, 50 : 1654~1660, 1971.
- 7) Linge, L. : Tissue reactions incident to widening of facial sutures. *Trans. Eur. Orthod. Soc.*, 487~497, 1972.
- 8) 三須勝雄 : 実験的上顎急速拡大後の後戻りに関する放射線学的研究. 歯学, 64 : 1283~1303, 1977.
- 9) 成富貞幸 : 急速側方拡大によるネコの骨口蓋の変化—分裂線法による研究—. 九州歯会誌, 34 : 450~464, 1981.
- 10) 大竹秀明 : 上顎急速側方拡大後の口蓋軟組織, 骨の変化に関する実験的研究. 日矯歯誌, 43 : 16~32, 1984.
- 11) 高橋 治, 清水典佳, 岩澤忠正, 平井五郎 : ラット正中口蓋縫合拡大実験における観察部位, 観察方法に関する一考察. 日大口腔科学, 15 : 473~481, 1989.
- 12) Bustone, C. J. and Shafer, W. G. : Sutural expansion by controlled mechanical stress in the rat. *J. Dent. Res.*, 38 : 534~540, 1959.
- 13) Kawata, t., Nakagawa, H. and Takimoto, K. : Rapid expansion of the midpalatal suture in rats studied by means of microradiography. *J. Osaka Univ. Dent. Sch.*, 10 : 25~34, 1970.
- 14) Boisson, M. and Gianelly, A. A. : Collagen synthesis in rat gingiva during tooth movement. *Am. J. Orthod.*, 80 : 289~299, 1981.
- 15) Southard, K. A. and Forbes, D.P. : The effects of force magnitude on a sutural model : A quantitative approach. *Am. J. Orthod. Dentofac. Orthop.*, 93 : 460~466, 1988.
- 16) 広瀬 豊 : 低出力レーザー照射が急速側方拡大後のPremaxillary sutureに及ぼす影響. 岐歯学誌, 15 : 32~47, 1988.
- 17) 古市 裕, 中牟田弘道, 出雲信夫, 田中一平, 宮内浩典, 和中美紀, 小井出雅夫 : カルシトニンの骨形成促進作用に関する研究, 骨量の減少したラットを用いた検討. 日本薬理学雑誌, 111 : 2, S62, 1998.
- 18) 中牟田弘道, 古市 裕, 出雲信夫, 田中一平, 宮内浩典, 和中美紀, 河野武幸, 渡部一仁, 小井出雅夫 : サケ・カルシトニンの骨形成促進作用 : 力学的強度の測定による評価. 日本骨形態計測学会雑誌, 8 : 32, 1998.
- 19) Storey, E. : Tissue response to the movement of bones. *Am. J. Orthod.*, 64 : 229~247, 1973.
- 20) 市川和弘 : 上顎側方拡大後の正中口蓋縫合の修復機序に関する組織化学的研究. 九州歯会誌, 41 : 257~276, 1987.
- 21) 鴨頭和利, 秦 俊二, 市川和弘, 廣瀬武尚, 久保田敦志, 松本光生 : Quad Herix装置による顔面頭蓋の変形様相—ストレングージ法による検討—. 日矯歯誌, 42 : 442~453, 1983.
- 22) 鮎瀬節子 : ラットの上顎骨側方拡大時における再生粘膜の組織変化. 日口蓋誌, 13 : 72~91, 1988.
- 23) 山口賢 : 上顎骨側方拡大時のラット正中口蓋縫合部の組織変化とI, IIおよびX型コラーゲンの局在変化について. 歯基礎誌, 40 : 249~261, 1998.
- 24) 山口和憲, 澤田義勝, 天真覚, 高橋由行, 河田照茂 : 上歯列弓の側方拡大による口蓋軟組織の変化に関する実験的研究. 日矯歯誌, 46 : 93~106, 1987.
- 25) Mugeza, O. E. and Shapiro, P. O. : Palatal mucoperiostomy. An attempt to reduce relapse after slow maxillary expansion. *Am. J. Orthod.*, 87 : 548~558, 1980.
- 26) 花岡 宏, 坂井哲夫, 山内和夫 : 上顎急速拡大法の研究. III. 後戻りについて. 日矯歯誌, 37 : 278~294, 1978.
- 27) Issacson, R. j., Murphy, T. D. : Some effect of rapid maxillary expansion in cleft lip and palate patients. *Angle Orthod.*, 34 : 143~154, 1964.
- 28) Zimring, J. H. and Issacson, R. J. : Forces produced by rapid maxillary expansion III : Forces present during retention. *Angle Orthod.*, 35 : 178~186, 1956.
- 29) 清末晴悟 : 上顎側方拡大後の正中口蓋縫合の修復過程におけるヒト成長ホルモンの効果. 福岡歯大誌, 17 : 179~197, 1990.
- 30) 吉田佳恵, 横谷浩爾, 柴崎好伸, 佐々木嵩寿 : ラット臼歯の実験的歯の移動後の後戻り過程に対するbisphosphonete投与の影響に関する組織学的研究. 歯基礎誌, 39 : 438, 1997.
- 31) 島田豊実 : 歯の実験的移動後の後戻りに対するアレンドロネート全身投与の影響. 阪大歯学誌, 41 : 212~225, 1996.
- 32) 佐藤友紀, 島崎好伸 : ラット臼歯の実験的移動と歯根吸収の抑制に対するBisphosphonete投与の効果. 昭歯学誌, 18 : 108, 1989.
- 33) 安念勇人, 安彦善裕, 中出 修, 桑原幹夫, 賀来 亨 : Bisphosphonete (YM-175) 局所投与による実験的歯の移動への影響について. 東日本歯学雑誌, 17 : 75~90, 1998.
- 34) 及川由紀子 : 実験的歯の移動時におけるビスホスホネート(パミドロネート)局所投与が破骨細胞に及ぼす影響. *Orthodontic Wave*, 57 : 307~317, 1998.

- 35) Igarasi, K., Mitani, H., Adachi, H., Shinoda, H. : Anchorage and retentive effect of a bisphosphonate (AHBuBP) on tooth movements in rats. *Am. J. Orthod.*, **106** : 279~289, 1994.
- 36) Adachi, H., Igarashi, K. and Shinoda, H. : Effect of topical administration of a bisphosphonate (residronate) on orthodontic tooth movements in rats. *J. Dent. Res.*, **73** : 1478~1484, 1994.
- 37) 割田博之, 桐野靖子, 栗原三郎, 大谷啓一 : 実験的歯の移動に対するbisphosphonate (HEBP) 局所投与の影響. *日矯歯誌*, **51** : 292~301, 1992.
- 38) 栗原三郎, 山崎健一 : 矯正臨床における薬物応用—研究の現状と問題—[特集・対談] 矯正臨床の未来を展望する最前線トーク. *J. Orthod. Practice.*, **61** : 11~32, 1990.
- 39) Kurihara, S. : A time-lapse cine microscopic observation on an activated osteoclast. in : The biological mechanisms of tooth movement and craniofacial adaptation, ed. Davidovich, Z., Columbus, Ohio, The State Univ. College of Dentistry, 341~354, 1992.
- 40) 高橋直之, 須田立雄 : 骨吸収剤—ビスフォスフォネートとカルシトニンの作用機序—. *臨床医薬*, **12** : 1982~1993, 1996.
- 41) 和田誠基 : カルシトニンの臨床薬理. *THE BONE*, **12** : 103~110, 1998.
- 42) Yaffe, A., Iztkovich, M., Earon, Y., Alt, I., Lilov, R. : Local delivery of an amino bisphosphonate prevents the resorptive phase of alveolar bone following mucoperiosteal flap surgery in rats. *J. Periodontol.*, **68** : 884~889, 1997.
- 43) Denissen, H., van, Beek, E., van, den, Bos, T., de, Blicke, J., Klein, C., van, den, Hooff, A. : Degradable bisphosphonate-alkaline phosphatase-complexed hydroxyapatite implants in vitro. *J. Bone Miner. Res.*, **12** : 290~297, 1997.
- 44) Patashnik, S., Rabinovich, L., Golomb, G. : Preparation and evaluation of chitosan microspheres containing bisphosphonates. *J. Drug Targeting*, **4** : 371~380, 1997.
- 45) 五十嵐薫 : 医薬品開発, 薬理学, 臨床 ビスフォスフォネートの局所適用法の開発歯科的応用への可能性. *ファルマシア*, **35** : 263~264, 1999.

Influence of the Systemic Administration of Calcitonin on the Relapse after Rapid Lateral Expansion of the Maxillary Bone

KATSUAKI KATAKAMI, MOTOHIDE ARAKI, KIN-ICHIRO NIWA

Department of Orthodontics, Asahi University School of Dentistry

(Chief : Prof. Kin-ichiro Niwa)

Key words : Calcitonin, Rapid lateral expansion, Relapse

SUMMARY *In this study, to evaluate the influence of the systemic administration of calcitonin on the relapse after rapid lateral expansion of the rat maxillary bone, changes during retention and the presence and degree of relapse were investigated. Seventy-five 12-week-old Wistar strain female rats were used. As the expansion method, loop appliances made of 0.6 mm orthodontic wires were used, and the expansion force was 200 g. After 4 days of expansion period followed by 14 days of retention period, the appliances were removed and relapse started. The relapse period was 2, 4, 8, and 16 days, and one group was composed of 5 rats. In the measurement of distance and weight, 10 rats were used for the administration and non-administration groups, respectively, and expansion distance and relapse distance were serially measured. Every two days from one day before the start of the relapse, 10 U/Kg ercatonin (specific activity 100 U/ml, pH 5.0-6.5, Asahi Kasei Corp.) was subcutaneously administered in the cervical area in the administration group, and buffer solution for ercatonin (0.01% BSA-added acetic acid buffer solution, pH 5.0-6.5, Asahi Kasei Corp.) was administered in the non-administration group.*

Measurement items were weight and the distance between the bilateral maxillary second molar mesio-buccal surfaces. Regarding sero-chemical examinations, Ca concentration, total acid phosphatase activity, and osteocalcin concentration in the serum were measured.

After the completion of each experimental period, the rat maxilla was excised en bloc, and fixation, demineralization, and paraffin embedding were performed, and then microscopical observation was performed after HE and TRAP staining.

Comparing the measured weight in the administration group to that in the non-administration group, no significant differences were observed, indicating no systemic influence of ercatonin administration. The amount of relapse calculated using the measurements of distance was less in the administration group in all the experimental periods, and the removal appliance was most markedly observed immediately after the removal of the appliances.

In the sero-chemical examination, the total acid phosphatase activity value was taken as a marker of bone resorption, and osteocalcin concentration as a marker of bone formation. Since the examination results showed that both the total acid phosphatase activity and the osteocalcin concentration were lower in the administration group than in the non-administration group, we speculated that both bone resorption and bone formation were reduced. However, no differences in the serum Ca concentration were observed between the administration and non-administration groups.

By histological observation, HE staining showed that the progress of remodeling in the median palatine suture area was approximately 2 days faster in the administration group than in the non-administration group. No significant differences were observed between the administration and non-administration groups by TRAP staining. These results suggested that systemic administration of calcitonin affected the decrease in relapse after the experimental lateral expansion of the rat maxillary bone.