

学 位 論 文 内 容 の 要 旨

論 文 提 出 者	厚地 功誠
論 文 審 査 委 員	(主 査) 朝日大学歯学部教授 式守 道夫 (副 査) 朝日大学歯学部教授 江尻 貞一 (副 査) 朝日大学歯学部教授 柏俣 正典
論 文 題 目 ビスフォスフォネート休薬後の家兎抜歯窩治癒過程における骨形態計測学的検討	
(学位論文内容の要旨)	
<p>【目的】</p> <p>ビスフォスフォネート(BP)は、悪性腫瘍に伴う骨関連事象や骨粗鬆症などの治療に広く用いられている骨吸収抑制剤である。近年、BP服用患者において抜歯などの侵襲的歯科治療後にBP関連顎骨壊死や抜歯窩治癒遅延の報告がされており、治療時にBPを休薬すべきか問題とされている。日本骨代謝学会等によるポジションペーパーでは、BP投与中の患者における抜歯処置前の休薬について言及しているが、その裏付けとなる検討は十分になされているとはいえない。そこで本研究では、BPの休薬が抜歯窩治癒過程においてどのように影響をおよぼすか、家兎を用いてBPを静脈投与後に休薬期間を設定し、抜歯窩海綿骨を組織形態計測学的に比較検討した。</p> <p>【材料および方法】</p> <p>実験動物は雌性日本白色家兎(JW/CSK, 2.5歳以上のリタイヤ動物, 平均体重3.5kg)を用いた。BP非投与群は、生理食塩水を1週間隔で計3回静脈投与し、下顎第1, 第2小臼歯を抜歯した。下顎骨の採取は抜歯後2, 4, 6, 8, 10週目にそれぞれ設定した。BP投与群は、ゾレドロン酸水和物0.067mg/kgを1週間隔で計3回静脈投与し、投与直後(休薬0週目)とBP休薬1, 3, 6, 10週目にそれぞれ下顎第1, 第2小臼歯を抜歯した(以下、休薬0週群, 休薬1週群, 休薬3週群, 休薬6週群, 休薬10週群と略)。BP投与群の抜歯後6週目の下顎第2小臼歯抜歯窩海綿骨の状態をBP非投与群の抜歯後6週目を対照群として、μCTによる観察および3次元骨形態計測で比較検討した。また、屠殺前にカルセイン8mg/kgを筋肉内投与し骨標識を行い、下顎骨摘出後Villanueva bone stainを施し、非脱灰研磨標本を作製し、光学顕微鏡下で組織学的観察後、骨形態計測装置を用い、組織骨形態計測を行った。</p>	

【結果】

μ CTによる観察および3次元骨形態計測：抜歯後2週目に形成された幼弱な細い蜂巢状の骨梁が、週を増すごとに骨改造現象により抜歯後6週以降で成熟した骨梁構造へと改変していることが示された。休薬0, 1, 3週まで概ね同様の形態を示しており、対照群に比べ、多数の細い骨梁が連結している状態を示した。休薬10週群は、骨改造現象が進行し骨梁間隙を認め、BP非投与群の抜歯後4週目の抜歯窩治癒過程に類似する所見が得られた。単位骨量(BV/TV)、骨梁数(Tb.N)ともに、対照群と比べ休薬0, 1, 3, 6週群で有意に高値であったが、休薬10週群では有意差は認められなかった。

組織学的所見：BP非投与群の抜歯後2週目の抜歯窩は網目状の細い新生骨梁で満たされていたが、抜歯後4週から6週にかけて破骨細胞による骨吸収とそれに連続して生じる骨形成が認められ、網目状の細い新生骨梁は骨改造により、断裂化し、間隙があいていた。抜歯後6週以降では、ほぼ同様の所見が得られた。

休薬0, 1週群で抜歯後6週間たっても、抜歯窩内は、網目状の細い新生骨梁で満たされていた。休薬3週群では、網目状の新生骨梁は残存していたが、破骨細胞が認められるようになり、休薬6週群では、骨梁改造現象が認められた。休薬10週群では、骨梁が断裂化し、間隙が生じていた。

組織骨形態計測：破骨細胞面(Oc.S/BS)は対照群と比べ、休薬0週群で有意に低値であったが、休薬1, 3, 6, 10週群では、対照群と有意差が認められなかった。破骨細胞数(N.Oc/B.Pm)は休薬0週群で対照群より顕著に低値であった。休薬1, 3, 6, 10週群では休薬0週群と比べ有意に高値となり、休薬3, 6, 10週群では、対照群と有意差が認められなかった。類骨量(OV/BV)と類骨面(OS/BS)は、休薬0, 1, 3, 6週群で対照群と比べ有意に低値であったが、休薬10週群では休薬0, 1, 3, 6週群に比べ、有意に高値で対照群と有意差が認められなかった。骨芽細胞面(Ob.S/BS)は休薬0, 1, 3, 6, 10週群で対照群と比べ有意に低値であった。

【考察】

BP投与期間が短期間でかつ抜歯処置前にもかかわらず、BP投与群は対照群よりも有意に骨代謝回転に抑制変化をもたらした。したがって、長期間の投与はさらなる治癒遅延などを考慮すべきであると考えられた。休薬週を増やすことで顎骨に蓄積されていたBPの量が、骨改造現象により骨から減少したため、抜歯窩治癒遅延が軽症化したと考えられた。休薬10週では破骨細胞数はほぼ回復し、類骨量や類骨面の増加傾向を認めたことからBP休薬の意義はあるといえる。しかし、骨形成パラメーターからみて骨芽細胞機能は、まだ回復しているとは言えず、BPの効果が依然持続していると思われた。

【結論】

BP静脈投与後の抜歯窩治癒過程におけるBP休薬期間の影響を検索したところ、BPによる骨代謝回転の抑制が抜歯窩治癒遅延の一因と考えられた。一定の休薬期間を設定することで抜歯窩治癒遅延の改善の可能性が示された。