

学 位 論 文 内 容 の 要 旨

論文提出者	中島 康経
論文審査委員	(主 査) 朝日大学歯学部 教授 永原 國央 (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 濫谷 俊昭
論文題目 副甲状腺ホルモンの局所的間歇投与が GBR 処置部における骨形成に及ぼす影響	
論文内容の要旨 <p>【目的】</p> <p>高度の顎堤吸収を伴った症例に対する歯科インプラント治療では、インプラント体埋入部位に十分な骨量がなく骨増生処置が必要である。しかし、施術された部位での確実な骨増生は困難であり、特に高齢者では加齢による骨の細胞活性が低下しているため困難とされている。</p> <p>一方 human parathyroid hormone (hPTH) は、持続投与することで骨吸収が促進されるが、間歇投与すると骨形成が促進することが知られている。この間歇投与による骨形成の促進に着目し、骨粗鬆症治療や骨折骨癒合治療を目的とした臨床応用に関する研究が進み2010年に骨粗鬆症治療薬として国内で認可された。</p> <p>本研究は、成犬に人工的骨欠損モデルを作製し、hPTH の投与方法や血液生化学的検査をを観察して、歯科インプラント治療、特に Guided Bone Regeneration (GBR) 処置を行う上で、より確実な骨増生を臨床の場において行うための基礎的研究データを提供することを目的とした。</p> <p>【材料と方法】</p> <p>実験動物にビーグル犬 (雄, 1~2歳, 体重 10~12kg) を 8 頭使用し、全身麻酔下で下顎両側第 4 前臼歯, 第 1 後臼歯の抜歯手術を行った。抜歯手術 3 か月後に抜歯窩の治癒を確認した後、同部位に深さ 5 mm, 近遠心径 10mm, 頬舌径は歯槽骨を貫通するよう人工的骨欠損を作製、その後、高さ 5 mm, 近遠心径 10 mm, 頬舌径 8 mm の 2 穴チタン製ブロックを挿入し、チタンスクリューで固定した。6 週後、チタン製ブロックを除去し骨欠損部が皮質骨におおわれていることを確認し、これを人工的骨欠損モデルとし、チタンメッシュを用いた GBR 処置を行った。術後 3 週目に下顎骨を摘出した。実験群は、GBR 処置前に投与 (処置前投与群), GBR 処置後に投与 (処置後投与群), GBR 処置前および処置後に投与 (処置前後投与群) とし、hPTH10μg/ml を 0.5ml 人工的欠損部位に 2 日おきに 6 回投与した。対照群は、実験群同様に人工的骨欠損作製と GBR 処置を行い、生理的食塩水を実験群と同量投与した。すべての実験動物は実験期間中に全身的变化および副作用を検討するため hPTH 投与開始前, 屠殺前に静脈血を採取し、血中アルカリフォスファターゼ (ALP), カルシウム (Ca), リン (Ca), intact PTH の測定を行った。摘出した下顎骨は三次元骨形態計測のため μCT で断層撮影を行い、三次元的立体構造再構築後、作製した GBR 部での新生骨量 (BV), 新生骨の骨密度 (BMD), 新生骨の骨塩量 (BMC) を計測した。</p> <p>また組織学的検索では脱灰パラフィン切片を作製後 HE 染色を行い新生骨面積を画像解析ソフトウェアで測定をした。統計処理は、一元配置分散分析, Tukey の HSD 法を用いて行い、$P < 0.05$</p>	

をもって有意とした。

【結果】

hPTH 投与前, 屠殺前の血中 ALP 値は処置後投与群の 1 頭で屠殺前の値が正常値以上を認めたがその他は正常値範囲内であった。血中 Ca 値, P 値, intact PTH 値は投与前, 屠殺前で高値を示すことはなく, 全身への影響を認めなかった。

HE 染色組織像での新生骨面積は, 対照群 $8.73 \pm 1.57 \text{mm}^2$, 処置前投与群 $15.18 \pm 2.82 \text{mm}^2$, 処置後投与群 $12.52 \pm 2.75 \text{mm}^2$, 処置前後投与群 $20.29 \pm 1.17 \text{mm}^2$ で, 対照群に対し処置前投与群 ($P < 0.01$), 処置前後投与群間 ($P < 0.001$) に有意差を認めた。また, 処置前投与群と処置前後投与群間 ($P < 0.05$), 処置後投与群と処置前後投与群間 ($P < 0.01$) でも有意差を認めた。

BV は対照群 $15.27 \pm 4.7 \text{mm}^3$, 処置前投与群 $61.80 \pm 13.63 \text{mm}^3$, 処置後投与群 $50.05 \pm 19.45 \text{mm}^3$, 処置前後投与群 $78.96 \pm 20.15 \text{mm}^3$ であった。対照群に対して処置前投与群 ($P < 0.01$), 処置後投与群 ($P < 0.01$), 処置前後投与群間 ($P < 0.001$) で有意差を認めた。

BMD は, 対照群 $1314 \pm 54 \text{mg/cm}^3$, 処置前投与群 $1469 \pm 14 \text{mg/cm}^3$, 処置後投与群 $1338 \pm 20 \text{mg/cm}^3$, 処置前後投与群 $1464 \pm 27 \text{mg/cm}^3$ であった。対照群に対して処置前投与群 ($P < 0.001$), 処置前後投与群間 ($P < 0.01$) において有意差を認めた。また, 処置前投与群と処置後投与群間 ($P < 0.01$), 処置後投与群と処置前後投与群間 ($P < 0.05$) で有意差を認めた。

BMC では, 対照群 $9.26 \pm 2.51 \text{mg}$, 処置前投与群 $44.82 \pm 9.91 \text{mg}$, 処置後投与群 $30.31 \pm 10.37 \text{mg}$, 処置前後投与群 $56.92 \pm 15.91 \text{mg}$ であった。対照群に対し処置前投与群 ($P < 0.01$), 処置後投与群 ($P < 0.05$), 処置前後投与群間 ($P < 0.001$) で有意差を認め, 処置後投与群と処置前後投与群間 ($P < 0.05$) でも有意差を認めた。

【考察】

GBR 処置前に投与することによって hPTH の効果が発現された状態のため, 極めて多くの新生骨の形成がみられたと考える。処置後投与群においては, hPTH 投与後の効果発現が遅れるため BV, BMC が他の群よりも低かったと考えられる。

また, BMD は処置前投与群が高値を示したことは, 処置前投与により hPTH の作用発現までの時間があったことと, その結果形成された骨が石灰化するのにも十分な時間があったためと考えられる。しかし, 処置前後投与群では hPTH の作用が持続することで幼弱な骨形成が持続し石灰化があまり進んでいなかったのではないかと考える。

【結論】

イヌ下顎骨欠損部に対して GBR 処置を行った部位に hPTH $10 \mu\text{g}$ の局所的間歇投与を行い, その結果以下の所見を得た。

(1) 組織学的観察において新生骨面積計測を行った結果では, 処置前投与群, 処置前後投与群において対照群よりも有意に高値であった。

(2) μCT 三次元骨形態計測では, GBR 処置部の BV および BMC において, 対照群よりすべての実験群で有意に高値を示した。

(3) μCT 三次元骨形態計測では, GBR 処置部の BMD は, 対照群より処置前投与群, 処置前後投与群において有意に高値を示した。

以上の結果から hPTH の局所的間歇投与が, GBR 処置部への速やかな骨形成を誘導し, 歯科インプラント治療を行う部位への骨増生処置による確実な臨床効果を提供できることが示された。