

学 位 論 文 題 名

ラット口蓋における癒痕組織形成に対する
Ga-Al-As 半導体レーザーの影響

学位論文内容の要旨

【緒言】

唇顎口蓋裂を有する症例に対しては、良好な鼻咽腔閉鎖機能の獲得を目的として幼少期に口蓋形成術が行われることが多いが、術後に形成された癒痕組織がその後の上顎骨の前方、側方への成長発育を抑制し、その結果前歯部、臼歯部の反対咬合が引き起こされることも多い。またこのような癒痕組織の存在は、矯正治療における歯の移動や歯列弓幅径の拡大を困難にし、後戻りの原因になるとも考えられている。

一方 1968 年のルビーレーザーによる発毛促進の報告以来、低出力レーザーを治療に応用する試みがなされている。低出力のレーザー照射は創傷治癒の促進、血流の局所循環の改善、細胞の活性化等の作用があるとされていることから、口蓋裂患者の口蓋形成術後に生じる癒痕形成、あるいは形成された癒痕組織による上顎骨の成長抑制に対し、それを緩和する可能性があるとも考えられる。

このような背景から、本研究では低出力レーザーの照射が、口蓋に形成された癒痕組織による上顎骨の側方への成長抑制を緩和するか否かを明らかにすることを目的とした。

【材料と方法】

実験には 3 週齢の Wistar 系雄性ラット 51 匹を用いた。

癒痕形成術としてラット口蓋左右側各 1/3 の部位で第一臼歯から第三臼歯にかけて粘膜骨膜を除去して骨を露出させた。その翌日よりレーザーを左右第一第二臼歯口蓋側の計 4 ヶ所に各 3 分（計 12 分）、24 時間毎に 4 週間照射した。レーザーは組織浸透性の高い Ga-Al-As 半導体レーザー（オサダライトサージ 3000、波長：810±20nm、照射口径：600μm）を使用し、パルス波（50Hz）のレーザー光を用いた。

ラットを、癒痕形成とレーザー照射をともに行わない対照群（以下 C 群）、癒痕は形成するがレーザー照射は行わない癒痕形成群（以下 S 群）、癒痕形成後にレーザーを照射した 100mW 照射群（以下 SL1 群）、および 500mW 照射群（以下 SL2 群）の 4 つの群に分けて実験を行った。

成長抑制の程度を検討するために粘膜骨膜の除去直前（ T_0 ）、2 週後（ T_1 ）および 4 週後（ T_2 ）における模型を作製した。その模型において上顎左右第一臼歯の舌側溝歯頸側最下点間の距離を測定し、求めた距離の変化量について Unpaired T-test にて実験群間における有意差（ $p < 0.01$ ）の有無を検討した。また組織学的な検討を行うためにパラフィン切片を作成し Elastica-Van Gieson 染色の後、光学顕微鏡にて観察を行った。

【結果】

1. 上顎左右第一臼歯間距離の計測

T_0 から T_1 における上顎左右第一臼歯間距離の増加量は C 群において平均 0.22mm であり、それ

に対し S 群の増加量は平均 0.04mm と有意に小さな値を示した。SL1 群、SL2 群の増加量はいずれも平均 0.12mm と S 群に対し有意に大きく、C 群に対し有意に小さい値を示した。

T₁ から T₂ における上顎左右第一臼歯間距離の増加量は C 群において平均 0.20mm であり、それに対し S 群の増加量は平均 0.15mm と有意に小さな値を示した。SL1 群の増加量は平均 0.19mm、SL2 群の増加量は平均 0.21mm といずれも S 群に対し有意に大きく、C 群とほぼ同様の値を示した。

T₀ から T₂ における上顎左右第一臼歯間距離の増加量は C 群において平均 0.42mm であり、S 群の増加量は平均 0.18mm と有意に小さな値を示した。一方 SL1 群と SL2 群の増加量はそれぞれ平均 0.31mm と平均 0.33mm で、いずれも C 群に対し有意に小さく、S 群に対し有意に大きな値を示した。

2. 光学顕微鏡観察

1) T₁

(1) C 群 粘膜下固有層において、細く不規則な走行を示す膠原線維を主体とする線維性結合組織がみられた。また、微小血管や線維芽細胞が豊富に認められた。

(2) S 群 水平方向に走行する細い膠原線維を主体とする肉芽組織によって占められており C 群に比べ線維芽細胞は少ない傾向が認められ、微小血管も少なかった。

(3) SL1 群 水平方向に細い膠原線維が走行しており、C 群と比較すると線維芽細胞は少ない傾向にあるが、微小血管は S 群と比較してやや多い傾向が認められた。

(4) SL2 群 SL1 群と比較し膠原線維のわずかな肥厚が認められた。その他の所見は SL1 群とほぼ同様であった。

2) T₂

(1) C 群 T₁ とほぼ同様の像が認められた。

(2) S 群 豊富な膠原線維が認められ、その走行方向は一様に水平であるものの T₁ と比較し肥大化が認められた。線維芽細胞は認められるものの C 群と比較し少ない傾向は T₁ と同様であった。微小血管はわずかに認められるのみであった。

(3) SL1 群 S 群と比較して膠原線維は少なく方向は不規則であり、線維芽細胞は多い傾向がみられた。S 群や T₁ における SL1 群と比べ微小血管が豊富に認められた。

(4) SL2 群 膠原線維は全層にわたって肥厚し水平方向に走行していた。また S 群や T₁ における SL2 群と比較して線維芽細胞の量は少なく、また微小血管においては数が増加し、断面の大きいものが多く観察された。

【考察】

S 群と比較し SL1、SL2 群では T₁ における組織所見として微小血管数が増加傾向を示し、T₂ においてその傾向はさらに顕著に認められた。S 群と比較して SL1、SL2 群において第一臼歯間距離の増加量の抑制が軽減していることは、この微小血管の増加が一つの要因になっていると推察された。

一方 SL1 群において膠原線維は S 群と比較し T₂ で少ない傾向が認められたが SL2 群では、T₁、T₂ といずれの時期においても S 群と比較して太い膠原線維束が認められた。また線維芽細胞も SL1 群と比較して T₂ において、より減少していた。膠原線維の肥厚は口蓋の側方への成長に対しては抑制的に働く可能性も考えられること、また組織の活性化という観点から、出力条件に関しては 500mW の照射よりも 100mW の照射の方が好ましいと考えられた。しかし本研究結果では SL1 群と SL2 群の間に成長抑制の軽減という効果において有意差は認められなかった。従って成長抑制の軽減の要因としては微小血管の数や大きさの増加が重要であるものと推察された。

【結論】

以上より適切な照射条件の下では、半導体レーザーを照射することは口蓋部の癒痕形成による上顎骨の側方への成長抑制を緩和する可能性があることが示唆された。

学位論文審査の要旨

主 査 教 授 飯 田 順一郎

副 査 教 授 脇 田 稔

副 査 教 授 吉 田 重 光

学 位 論 文 題 名

ラット口蓋における癒痕組織形成に対する

Ga-Al-As 半導体レーザーの影響

審査は全審査担当者と申請者が一同に会して口頭試問の形式によって行われた。

まず論文の概要の説明を求めるとともに適宜解説を求め、次いでその内容および関連分野について試問した。

申請者から、まず以下のような説明がなされた。

唇顎口蓋裂などの症例に対し口蓋形成術が行われることが多いが、その結果形成される癒痕組織が上顎骨の劣成長を引き起こし、上顎歯列の狭窄が生じることが知られている。一方で低出力レーザーには創傷治癒の促進、血流の局所循環の改善、細胞の活性化等の作用があるとされている。

このような背景から、本研究では口蓋部の癒痕組織形成によって引き起こされる上顎骨の成長抑制に対し、半導体レーザー照射はそれを緩和する効果があるとの仮説の下に半導体レーザー照射の影響を生体計測学的ならびに組織学的に検討した。

実験には3週齢ラット51匹を用いた。それを何も行わない対照群、癒痕を形成したのみの癒痕形成群、癒痕形成後にレーザーを照射した100mW照射群、500mW照射群の4群に分けた。レーザー照射群は左右第1第2臼歯口蓋側の計4ヶ所に各3分(計12分)、24時間毎に4週間レーザーを照射した。レーザーは組織浸透性の高い半導体レーザーを使用し、波長810nm、パルス波(50Hz)のレーザー光を用いた。癒痕形成直前とその2週後、4週後について上顎左右第1臼歯間距離を測定することで成長抑制の程度を検討した。またその時の組織像を光学顕微鏡にて観察した。その結果以下の結論を得た。

1. 癒痕形成から2週後まで、2週後から4週後までのいずれの期間についても100mW照射群、500mW照射群ともに幅径の成長抑制が軽減された。
2. レーザー照射群ではいずれも癒痕組織内に微小血管が多い傾向が認められた。
3. 粘膜骨膜除去後4週において100mW照射群では線維芽細胞は多く、膠原線維は少なく走行が不規則な傾向が認められた。

4. 粘膜骨膜除去後 4 週において 500mW 照射群では線維芽細胞は少なく、膠原線維の肥大化が認められた。

以上より適切な照射条件の下では、半導体レーザーの照射は癒痕形成による上顎骨の劣成長を改善する可能性が示唆された。

以上の論述に引き続き以下の項目を中心に口頭試問を行った。

1. 癒痕形成の方法について
2. レーザーの照射条件について
3. レーザー照射の線維芽細胞への影響について
4. 成長抑制の緩和に対するレーザー照射の作用機序
5. レーザー光の波長の違いによる反応の違いについて
6. 今後の展開について

これらの試問に対して申請者は明快な回答、説明を行った。

本研究は、唇顎口蓋裂患者において、口蓋閉鎖手術後に口蓋に形成される癒痕組織によって引き起こされると考えられている顎骨の側方への成長抑制に対して、半導体レーザーの照射がその成長抑制を緩和するのではないかとの仮設に立ち、動物実験によってその効果を確認すると同時に、組織学的検索から癒痕組織形成に及ぼすレーザー照射の影響を明らかにしたものである。得られた結果は、適切な強さのレーザー光の照射は癒痕組織の形成を緩和することに有利に作用し、上顎の側方への成長抑制を緩和することを明らかにした。

本研究から得られた結果は、今後の矯正治療の発展のために重要な情報を与えたものと高く評価できる。更に、試問の内容から、学位申請者は、本研究に直接関係する事項のみならず、関連分野に幅広い学識を有していると認められた。また研究の将来展望に関しても、本研究を基にして今後益々発展して行く可能性が高いものと評価された。よって審査担当者全員は、申請者は博士（歯学）の学位を授与される資格を有するものと認めた。