

持続的圧迫による微小血管の経時的形態変化に対する 加齢の影響

学位論文内容の要旨

緒言

近年矯正歯科治療において成人患者が増加しているが、成人患者は若年患者と比較して歯の移動開始が遅延する事が知られている。成人患者に適切な矯正治療を行う為には、矯正力に対する歯周組織の反応に関して、その加齢変化を明らかにすることは重要であると考えられる。そのためには機械的刺激に対する歯根膜組織の反応を観察することが望まれるが、解剖学的に特殊な環境にある歯根膜組織を長期間観察する事は困難である。これに代わるものとして、皮下組織等を長期間観察する研究がある。これまで我々は、組織に荷重を付与した際の圧迫部周囲の微小血管系の反応を長期間観察する方法を、ハムスターを用いた dorsal skinfold chamber 法にて確立した。本研究では、歯根膜における硝子様変性組織の出現を想定し、血流が停止するまで圧迫を加えた部位周囲の血管形態の経時的な変化と、それに対する加齢の影響を調べる事を目的とした。

材料と方法

1. 実験動物

実験動物は雄性シリアンゴールデンハムスター（以下ハムスター）を用いた。若年患者を想定した若齢群としては性的成熟が開始する 6 週齢を、成人患者を想定した老齢群としては寿命の約半分が経過した 50 週齢を選択し、両群をそれぞれ荷重付与群 6 匹、非荷重付与（対照）群 3 匹の 4 群に分けて実験を行った。

2. 実験方法

(1) 荷重条件

荷重付与装置の先端として直径 1.5 mm の矯正線の先端に直径 2 mm の DBS 用リングボタンを蝋着したものをを用いた。荷重条件については、全ての血流がとまる荷重である $100\text{g}/\text{cm}^2$ の圧力を持続的に加えた。

(2) 微小血管の観察

顕微鏡にて微小血管の走行および血流を 55 倍の拡大率で圧迫部を中心にして観察し、同時に観察窓内をデジタルカメラで撮影した。血管の観察は 24 時間毎に、0 日目から 7 日目まで計 8 回行った。

1) 近位部微小血管の観察

圧迫部の周囲 1 mm の範囲を近位部とした。近位部では血管数、血管径の変化に着目し評価を行った。デジタルカメラで撮影した画像において、近位部の微小血管の血流状態を以下の 4 段階に分けた。すなわち、①圧迫直後と比較して変化ない状態を（－）、②圧迫部周囲微小血管径の増大、あるいは赤血球を含む新たな微小血管を認めた場合を（＋）、③（＋）と比較して血管径増大、あるいは新たに血流を有する微小血管の増加を認めた場合を（++）、④（++）と比較して著しい血管径増大、あるいは圧迫部周囲全周に及ぶ血流を有する血管の増加を認めた場合を（+++）とし、若齢および老齢荷重付与群の 0 日目から 7 日目の画像がどの段階に当てはまるかを定性的に評価した。

2) 遠位部微小血管の観察

圧迫部の周囲 1 mm から 4 mm までの範囲を遠位部として評価を行った。遠位部では血管径の増大と血管新生の兆候である蛇行血管の出現に着目し、評価を行った。遠位部の微小血管に関しては、①圧迫直後から変化がない場合(－)、②微小血管径の増大あるいは赤血球を含む新たな微小血管が認められた場合を(＋)、③血管新生の構造的な特徴の一つである微小血管が蛇行する像が出現した場合を(++)、④(++)の像と比較して蛇行する血管の血管径増大を認めた場合を(+++)とし、若齢および老齢荷重付与群の 0 日目から 7 日目の画像がどの段階に当てはまるかを定性的に評価した。

3) 評価方法

(－)を 0、(＋)を 1、(++)を 2、(+++)を 3 とし、若齢、老齢群それぞれの各計測時における平均値を算出し、小数点以下第一位を四捨五入した後、その値を再び 4 段階に分けた結果を平均的な変化と判断した。

結果

1. 近位部の微小血管の形態変化

(1) 対照群

若齢対照群、老齢対照群共に、微小血管径の増大は認められたが、両群共に荷重付与群に見られるような顕著な変化は認められなかった。

(2) 荷重付与群

血管径の変化については 5 日目までは若齢荷重付与群と老齢荷重付与群で大きな差は認められなかったが、6 日目以降、若齢荷重付与群の多くはさらに新たな血流を認める血管数が増加したのに対し、老齢荷重付与群では 4 日目以降ほとんど変化が認められなかった。

2. 遠位部微小血管の形態変化

(1) 対照群

若齢対照群、老齢対照群共に微小血管径の増大は認められたものの、血管の走行に顕著な変化は認められなかった。

(2) 荷重付与群

新たな微小血管の可視化は若齢荷重付与群と老齢荷重付与群ではほぼ同時期に認められた。蛇行血管の出現に関しては、若齢荷重付与群の方が老齢荷重付与群よりも早く生じることが多く、老齢荷重付与群では生じないものも認められた。蛇行血管の血管径増大に関しては、若齢荷重付与群では 3 匹で認められたが、老齢荷重付与群では 1 匹でしか認められなかった。

考察

1. 近位部の微小血管の形態変化について

本実験では若齢、老齢共に荷重付与という機械的刺激を長期間受けることにより、圧迫部の周囲に新たな血管が認められ、その血管径の増大が認められた。若齢群、老齢群ともに荷重付与群の圧迫部周囲には新たに血流が認められた血管が増加しており、圧迫部周囲全体の血流量は増加傾向があるものと考えられる。

近位部における若齢と老齢の最も大きな差異は、老齢荷重付与群の多くで周囲微小血管の状態が 4 日目以降変化がなかったのに対し、若齢群ではさらに新しく血流を認める血管の増加が認められたことであると考えられる。血管径の増大および血流を認める血管の増加は血流量の増加を表し、酸素や栄養が豊富に供給されたことを意味する。つまり、若齢と老齢の差は圧迫部直下に生じた変性組織を除去する治癒機転にも影響を与えられ、本実験における若齢群と老齢群における圧迫部周囲の微小血管の反応の違いは、歯根膜において同様に生じているとすれば、強い力によって形成された変性組織を remodeling するのに要する時間の違いと考えられ、老齢者における歯の移動開始が遅延する原因のひとつの可能性を示していると考えられる。

2. 遠位部微小血管の変化について

平均的な変化では、若齢荷重付与群では 7 日目に血管径増大が認められている。これは遠位部における血流の増加量が、近位部と同様、若齢荷重付与群の方が大きいことが考えられる。

3. 血管新生について

血管新生に伴い微小血管に生じる兆候として、血管の拡張、血管透過性の亢進、蛇行する血管網等が挙げられている。本実験では血管の拡張、蛇行という構造変化が認められていることから、一部で血管新生が生じている可能性は高いと考えられる。

4. 矯正力による歯の移動について

これらの結果から、成人患者の矯正治療を効率的に行うには、なるべく弱い矯正力を用い、圧迫側に生じる変性組織の形成を少なくさせることが有効となる可能性があると考えられる。

学位論文審査の要旨

主 査 教 授 飯 田 順一郎

副 査 教 授 土 門 卓 文

副 査 教 授 井 上 農夫男

学 位 論 文 題 名

持続的圧迫による微小血管の経時的形態変化に対する 加齢の影響

審査は審査員全員出席の下で行った。まず申請者に提出論文要旨の説明を求めるとともに、適宜提出論文の内容と関連分野に関する説明を求め、その後、口頭試問の形式でその内容および関連分野について試問した。まず申請者から以下の説明がなされた。

【緒言】 成人患者に適切な矯正治療を行う為には、矯正力に対する歯周組織の反応に関して、その加齢変化を明らかにすることが重要である。しかし直接歯根膜組織を長期間観察する事は困難である。我々はこれに代わるものとして、微小血管系を長期間観察する方法を、ハムスターを用いた dorsal skinfold chamber 法にて確立した。本研究では、圧迫を加えた部位周囲の血管形態の経時的な変化と、それに対する加齢の影響を調べる事を目的とした。

【材料と方法】 実験動物は雄性シリアンゴールデンハムスターを用いた。若齢群、老齢群をそれぞれ荷重付与群、非荷重付与群に分けて実験を行った。観察は背部皮下組織の微小血管を直接観察する dorsal skinfold chamber 法を用い、圧迫刺激および観察、評価は以下の方法で行った。

＜荷重条件＞全ての血流がとまる荷重である $100\text{g}/\text{cm}^2$ の圧力を持続的に加えた。

＜近位部微小血管の観察＞ 圧迫部の周囲 1mm の範囲を近位部とした。近位部では血管数、血管径の変化に着目し、評価を行った。近位部の微小血管の血流状態を 4 段階に分け、0 日目から 7 日目の画像がどの段階に当てはまるかを定性的に評価した。

＜遠位部微小血管の観察＞ 圧迫部周囲 1mm から 4mm までの範囲を遠位部として評価を行った。遠位部では血管新生の兆候である血管径の増大と蛇行血管の出現に着目し、遠位部の微小血管の状態を 4 段階に分け、0 日目から 7 日目の画像がどの段階に当てはまるかを定性的に評価した。

＜評価方法＞ 4 段階の状態を 0 から 3 に数値化し、若齢、老齢群それぞれの各計測時における平均値を算出した。小数点以下第一位を四捨五入した後、その値を再び 4 段階に分けた結果を平均的な変化と判断した。

【結果】

1. 近位部の微小血管の形態変化

血管径の変化については 5 日目までは若齢荷重付与群と老齢荷重付与群で大きな差

は認められなかったが、6日目以降、若齢荷重付与群の多くはさらに新たな血流を認める血管数が増加したのに対し、老齢荷重付与群では4日目以降ほとんど変化が認められなかった。

2. 遠位部微小血管の形態変化

新たな微小血管の可視化は若齢荷重付与群と老齢荷重付与群でほぼ同時期に認められた。蛇行血管の出現に関しては、若齢荷重付与群の方が老齢荷重付与群よりも早く生じることが多く、老齢荷重付与群では生じないものも認められた。

【考察】

1. 微小血管の形態変化について

若齢と老齢の最も大きな差異は、老齢荷重付与群の多くで周囲微小血管の状態が4日目以降変化が無かったのに対し、若齢群ではさらに血管の増加が認められたことであると考えられる。血管径の増大および血流を認める血管の増加は血流量の増加を表し、酸素や栄養が豊富に供給されたことを意味する。つまり、若齢と老齢の差は圧迫部直下に生じた変性組織を除去する治癒機転にも影響を与えていると考えられる。

2. 血管新生について

本実験では血管の拡張、蛇行という構造変化が認められていることから、一部で血管新生が生じている可能性は高いと考えられる。

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. 観察方法の詳細について
2. コントロールにおける経時的変化の原因について
3. 蛇行する血管が出現する意味について
4. 若齢群に比較して老齢群の血管新生が劣る原因について
5. 本研究の臨床的な意義について
6. 今後の研究の展望について

高齢化社会となり、矯正歯科治療を希望する患者の中にも60歳を超える患者が増加しつつある。そのような背景から、高齢者に対して加える矯正力は如何にあるべきかを明らかにすることは重要な研究課題である。本研究はそこに焦点をあてたものであり、歯根膜に強い矯正力が加わった際を想定し、モデル実験系を用いて圧迫刺激の加わった組織の周囲における微小血管形態の経時的変化を、若齢動物と高齢の動物で比較し、組織修復の違いを観察したものである。結果は組織の修復過程は高齢の動物において明らかに劣っており、高齢者に対する歯科矯正治療においては、歯根膜に圧迫壊死による変性組織をできるだけ出現させないように、加える矯正力を制御すべきであることを示している。矯正臨床に直結する意義ある結果を示したものと高く評価できる。加えて、試問に対する申請者の回答は適切なものであり、本研究に直接関係する事項のみならず、関連分野における基礎的、臨床的な広い学識を申請者が有していること、さらに今後の研究の展望についても評価された。よって審査担当者は、申請者が博士（歯学）の学位を授与される資格を有するものと認めた。