

学 位 論 文 題 名

The effects of orthodontic forces on alveolar bone remodeling in diabetic rats

(糖尿病ラットにおける矯正力による歯槽骨改造現象に関する研究)

学位論文内容の要旨

緒言

近年、歯科矯正治療を希望する年齢層が高まっており、生活習慣病を有する年齢層の受診も少なくない。これに伴い糖尿病予備軍に矯正治療を行う機会も増加していると考えられるが、インスリン欠乏や高血糖などの糖尿病の症状が矯正治療に与える影響に関しては不明な点が多い。本研究では、ストレプトゾトシン誘発糖尿病ラットを用いて 2 種類の持続力を加え、歯周組織の変化を評価することにより、糖尿病の条件下における適切な矯正力について検討した。

材料と方法

1. 実験動物

生後 10 週齢の Wistar 系雄性ラット 20 匹を用い、それぞれ非糖尿病群 10 匹、糖尿病群 10 匹に分けた。歯の移動には弱い力を想定した初期荷重 6g (6gf/0.12mm 径) と、強い力を想定した 13g (13gf/0.15mm 径) の 2 種類の NiTi コイルスプリングを使用した。非糖尿病と糖尿病群の各 10 匹をそれぞれ 2 群の 5 匹ずつに分け、おのおのの群に 6g と 13g の荷重群を設けて実験群とした。さらに、歯の移動には左側を用い、右側は荷重を負荷しない対照とした。歯の移動は、糖尿病の誘発から 2 日後に開始し、歯の移動期間を 7 日間に設定した。

2. 実験方法

糖尿病の誘発には、streptozotocin 投与による方法を用いた。STZ を、体重 1 kg 当たり 50mg の割合で腹腔内に投与し、2 日後の血糖値が 300mg /dl 以上のラットを糖尿病群として実験に用いた。血糖値の測定をグルコース・オキシダーゼ法にて糖尿病誘発前、STZ 投与 2 日後、STZ 投与 5 日後、屠殺時に尾静脈より血液サンプルを採取し行った。さらに実験期間中は定時に体重測定 (STZ 投与直前、装置装着時、3 日後、1 週間後) を行った。

3. 歯の移動方法

STZ 投与から 2 日後に、4 群のラットの歯の移動を桐野らの方法に従い、非糖尿病群、糖尿病群ともに、6g または 13g の持続的な力を発揮する NiTi コイルスプ

リングを切歯及び左側第一臼歯に装着し、第一臼歯の近心移動を行った。

4. 観察方法

実験終了後、上顎骨を切り出し、EDTA による脱灰後、通法に従いパラフィンに包埋し咬合平面に平行に厚さ $5\mu\text{m}$ の連続切片を作製し、HE 染色を施した。第一臼歯の髓床底から根尖側寄り $400\mu\text{m}$ の切片を起点とし、根尖側方向に $50\mu\text{m}$ 間隔で、 $400\sim 550\mu\text{m}$ 、 $650\sim 800\mu\text{m}$ までの切片 8 枚を選択し、光学顕微鏡的観察を行った。また、骨リモデリングの定量解析のため、各切片の第一臼歯歯根の歯髓腔の中心点を結んだ 5 角形を設定した。この 5 角形から歯根部分を除いた面積を基準とし、中に分布する骨面積の割合を計測し評価対象とした。

結果

1. 体重と血糖値の変化

非糖尿病群、糖尿病群ともに実験期間を通じて体重は減少傾向が認められた。糖尿病群では、STZ 投与後に体重が減少し、その後も減少傾向が続いたため、同時期の非糖尿病群と比較するとやや体重が少なかった。また、実験期間を通じて非糖尿病群の血糖値は、 $109\text{mg/dl}\sim 216\text{mg/dl}$ の範囲で安定した値を示した。一方、糖尿病群では、STZ 投与 2 日後に血糖値は急激に上昇しており、実験終了まで 300mg/dl 以上の血糖値が維持されていた。

2. 光学顕微鏡による所見

髓床底を基準に根尖方向 $400\sim 550\mu\text{m}$ の 4 切片および $650\sim 800\mu\text{m}$ の 4 切片のうち、おのおのから代表例として $400\mu\text{m}$ と $650\mu\text{m}$ の組織像を比較・検討した。

1) 対照群（非糖尿病対照群、糖尿病対照群）

非糖尿病対照群、糖尿病対照群ともにほぼ同様の所見であり、 $400\mu\text{m}$ と $650\mu\text{m}$ のどちらの部位においても第一臼歯を取り囲むように歯槽骨が分布していた。さらに、歯根膜はほぼ均質な幅で歯根を取り囲んでいた。しかし、 $400\mu\text{m}$ と $650\mu\text{m}$ とでは組織像に違いがみられ、 $400\mu\text{m}$ の歯根は $650\mu\text{m}$ に比べて互いに近接していた。また、歯槽骨内に占める骨髓腔は $650\mu\text{m}$ に比べて相対的に $400\mu\text{m}$ で広く認められ、互いに連結して大きな骨髓腔になっている部位もみられた。このような骨髓腔の分布はおもに歯根により取り囲まれる中央付近に多数見られた。このような組織像は $400\sim 550\mu\text{m}$ 、 $650\sim 800\mu\text{m}$ でおのおの同様の所見であった。

2) 実験群

(1) 非糖尿病 6g 群および糖尿病 6g 群の $400\sim 550\mu\text{m}$ の所見

両群ともすべての歯根の近心歯槽骨に吸収像および硝子様変性組織がみられた。さらに、歯根に取り囲まれる歯槽骨は対照群と異なり広く吸収が認められた。このため、隣接する歯根との間に歯槽骨が存在しない部位もみられた。

(2) 非糖尿病 6g 群および糖尿病 6g 群の $650\sim 800\mu\text{m}$ の所見

両群とも歯根の近心歯槽骨に吸収像がみられ、一部に硝子様変性組織がみられた。さらに、歯根の取り囲む歯槽骨は対照群と異なり歯槽骨の吸収が認められた。しかし、歯根に囲まれる部位の歯槽骨は比較的広範に残存していた。

(3) 非糖尿病 13g 群および糖尿病 13g 群の 400～550 μ m の所見

両群とも近心歯槽骨に吸収像および硝子様変性組織がみられ、さらに、歯根に取り囲まれる歯槽骨は対照群と異なり広く吸収が認められ、ほとんど分布が認められなかった。

(4) 非糖尿病 13g 群および糖尿病 13g 群の 650～800 μ m の所見

非糖尿病 13g 群では、歯根の近心歯槽骨に吸収像および硝子様変性組織がみられ、さらに、歯根に取り囲まれる歯槽骨は対照群と異なり歯槽骨の吸収が認められた。しかし、歯根に囲まれる部位の歯槽骨は比較的広範に残存していた。一方、糖尿病 13g 群では、歯槽骨はほとんど残存しておらず、広く歯槽骨の吸収されている所見が認められた。

3. 骨面積比率

非糖尿病対照群と糖尿病対照群における 400～550 μ m の範囲での各切片の骨面積比率の平均値、ならびに 650～800 μ m の範囲での各切片の骨面積比率の平均値を比較したところ、非糖尿病対照群と糖尿病対照群との間で骨面積比率に有意な差は見られなかった。非糖尿病対照群、糖尿病対照群それぞれの中で 400～550 μ m と 650～800 μ m の骨面積比率を検討したところ、どちらの群においても 400～550 μ m では骨面積比率が 650～800 μ m に比して有意に小さな値を示した。実験群の 400～550 μ m における骨面積比率を比較したところ、糖尿病群 13g 群は、非糖尿病 6g 群、非糖尿病 13g 群に対して、糖尿病 6g 群は非糖尿病 6g 群に対して有意に小さな値を示した。実験群の 650～800 μ m における骨面積比率を比較したところ、糖尿病 13g 群は、非糖尿病 6g 群、非糖尿病 13g 群、糖尿病 6g 群のいずれに対しても有意に小さな値を示した。

考察

実験結果より、光学顕微鏡による観察、骨面積比率において、400～550 μ m、650～800 μ m のいずれにおいても、糖尿病対照群と非糖尿病対照群との間に大きな差はみられなかった。これは糖尿病の持続期間が短かったことが原因と考えられる。実験群では、400～550 μ m においては残存する歯槽骨は少なく、特に糖尿病群では荷重に関わらず骨面積比率は低く、650～800 μ m とは異なる事象であった。

対照群では 400～550 μ m の部位は 650～800 μ m と比較し、有意に骨面積比率が小さく、歯根の近接や骨髓腔の広い分布に依存していたことをふまえると、400～550 μ m のように骨髓腔の分布が広い場合、6g 程度で必ずしも強い力でなくとも、ここから背部骨吸収が生じて歯槽骨吸収が進み、これに糖尿病の因子が加わることでこの部位の骨面積比率の程度に差が生じたと考えられる。一方、650～800 μ m では、むしろ、糖尿病による高血糖とインスリン欠乏に大きな力による応力の広がり加わることで、糖尿病 13g 群で他群より大きく骨面積比率が減少したと考えられる。

結論

糖尿病ラットでは、強い力が加わると広範な歯槽骨の減少が生じる可能性があることが示唆された。この結果から糖尿病患者に対して矯正治療を安全に行うためには、弱い力を使用することが望ましい可能性がある。

学位論文審査の要旨

主 査 教 授 飯 田 順一郎

副 査 教 授 網 塚 憲 生

副 査 教 授 土 門 卓 文

学 位 論 文 題 名

The effects of orthodontic forces on alveolar bone remodeling in diabetic rats

(糖尿病ラットにおける矯正力による歯槽骨改造現象に関する研究)

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】近年、歯科矯正治療を希望する年齢層が高まっており、糖尿病予備軍に矯正治療を行う機会も増加していると考えられるが、インスリン欠乏や高血糖などの糖尿病の症状が矯正治療に与える影響に関しては不明な点が多い。本研究では、ストレプトゾトシン誘発糖尿病ラットを用いて 2 種類の持続力を加え、歯周組織の変化を評価することにより、糖尿病の条件下における適切な矯正力について検討した。

【材料と方法】実験動物には、10 週齢の Wistar 系雄性ラット 20 匹を用い、それぞれ非糖尿病群と糖尿病群に分けた。歯の移動には NiTi コイルスプリングを用い、荷重条件をそれぞれの群で 6g と 13g の 2 種に分けた。また、左側に荷重負荷を施し右側は対照とした。4 群 5 匹ずつの上顎切歯を固定源として左側第一臼歯の近心移動を 7 日間行なった。なお、糖尿病群の歯の移動はストレプトゾトシンによる糖尿病誘発から 2 日後に開始した。実験終了後、上顎骨を切り出し、EDTA による脱灰後、通法に従いパラフィンに包埋し咬合平面に平行に厚さ 5 μ m の連続切片を作製し、HE 染色を施した。第一臼歯の髓床底から根尖側寄り 400 μ m の切片を起点とし、根尖側方向に 50 μ m 間隔で、400 μ m～550 μ m、650 μ m～800 μ m までの切片 8 枚を選択し、光学顕微鏡的観察を行なった。また、骨リモデリングの定量解析のため、各切片の第一臼歯歯根の歯髓腔の中心点を結んだ 5 角形を設定した。この 5 角形から歯根部分を除いた面積を基準とし、中に分布する骨面積の割合を計測し評価対象とした。

【結果】(1) 400～550 μ m と 650～800 μ m の範囲では、非糖尿病対照群と糖尿病対照群との間で骨面積の割合に有意な差は見られなかった。

(2) 非糖尿病対照群、糖尿病対照群では、それぞれの群内で 400～550 μ m の部位は 650～

800 μ m の部位に対して、有意に骨面積の割合が小さかった。

(3) 400 μ m ～550 μ m の範囲では、糖尿病 13g 群は、非糖尿病 6g 群、非糖尿病 13g 群に対して、糖尿病 6g 群は非糖尿病 6g 群に対して骨面積の割合が有意に小さかった。

(4) 650 μ m ～800 μ m の範囲では、糖尿病 13g 群は、非糖尿病 6g 群、非糖尿病 13g 群、糖尿病 6g 群に対して有意に小さかった。

【考察】実験結果より、骨面積比率において、400～550 μ m、650～800 μ m のいずれにおいても、糖尿病対照群と非糖尿病対照群との間に大きな差はみられなかった。これは糖尿病の持続期間が短かったことが原因と考えられる。実験群では、400～550 μ m においては残存する歯槽骨は少なく、特に糖尿病群では荷重に関わらず骨面積比率は低く、650～800 μ m とは異なる事象であった。対照群では 400～550 μ m の部位は 650～800 μ m と比較し、有意に骨面積比率が小さいことをふまえると、400～550 μ m のように骨髓腔の分布が広い場合、6g 程度で必ずしも強い力でなくとも、ここから背部骨吸収が生じて歯槽骨吸収が進み、これに糖尿病の因子が加わりこの部位の骨面積比率の程度に差が生じたと考えられる。一方、650～800 μ m では、糖尿病による高血糖とインスリン欠乏に大きな力による応力の広がり加わり、糖尿病 13g 群で他群より大きく骨面積比率が減少したと考えられる。

【結論】糖尿病患者に対する荷重条件としては弱い力が望ましい可能性がある。

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. Streptozotocin 投与による糖尿病の性質について。
2. Streptozotocin の他の効果について。
3. 実験で用いた矯正力の強さについて。
4. 骨代謝の評価法について。
5. 今後の研究の展望について。

歯科矯正治療を希望する患者の年齢層が高まりつつあり、糖尿病を有している患者に矯正治療を行う頻度も増加していると考えられる。本研究はこの背景の上に立ち、糖尿病患者に対しての適切な矯正力を明らかにすることを目的としている。糖尿病を誘発したラットに歯の移動を行い、組織学的な検討を行った結果、糖尿病ラットにおいては正常な動物よりも弱い矯正力が適切であることを明らかにした。今後の歯科矯正学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。加えて、試問に対する回答は適切なものであり、申請者は本研究に直接関係する事項のみならず、関連分野における基礎的な広い学識を有していると認められた。また、本研究を基にして今後益々発展させて行く可能性があるものと評価された。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。