

プロスタグランジンの局所投与が歯の移動時の 歯根に及ぼす影響

山 部 智 世 子

Effects of Local Administration of PGE₂ on Root During Experimental Tooth Movement

Chiyoko Yamabe

(平成4年7月13日受付)

緒 言

矯正力による歯の移動に伴う歯槽骨の改造機転については、古くから多くの研究がみられ、その中のいくつかは歯槽骨の吸収に関与する物質としてプロスタグランジン (以下 PG と記す) がとりあげられている¹⁻⁷⁾。一般に、細胞膜が変形すると膜内で一連の生化学的変化が起こり、カルシウムが流入してホスフォリパーゼが活性化され、リン脂質からアラキドン酸が遊離されて PG が合成されるといわれている⁸⁾。歯の移動を行った場合、この経路によって合成された PGE₂ が細胞外に流出し、線維芽細胞や骨芽細胞の cyclic AMP レベルを上昇させ、さらには各種細胞の機能や細胞分化の過程を変化させて骨吸収に関与するという仮説がある^{5,9-14)}。また、PG の合成酵素阻害剤を投与して歯の移動を行った場合、破骨細胞が減少して歯の移動が遅延することが報告されている^{1,15)}。

また、Yamasaki ら¹⁶⁾ は、ラットの第一臼歯付近に PGE₁ あるいは PGE₂ を局所投与しただけで、歯根間領域により多くの破骨細胞が観察されたことを報告している。さらに彼は、サルを用いて歯の移動時に PGE₁ あるいは PGE₂ の局所投与を行うと移動速度が増大すると報告し¹⁷⁾、これを矯正治療に応用し、好結果を得たと述べている²⁾。

このように PG は破骨細胞の分化、機能に影響を与え、骨吸収に促進的に働いて、矯正力による歯の移動

に好都合に作用するよう見受けられる。

一方、矯正力による歯の移動時には、時として歯根の吸収を伴う。歯根吸収は生理的あるいは病的いずれの条件下においても発現することが知られており、特に歯の交換期の乳歯歯根に生理的吸収が見られることは周知のことであるが^{18,19)}、永久歯においても高頻度に生理的歯根吸収が観察されている²⁰⁻²²⁾。その発現機序については未だ十分に解明されたとはいえないが、PG の関与が考えられている^{23,24)}。

Rygh²⁵⁾ は、矯正力を加えた場合の歯根吸収の機序に関して、歯根膜に硝子様変性が生ずることによって歯根表面を保護している類セメント層や成熟したコラーゲン線維が歯根表面から取り除かれ、局所的に破歯細胞の活動に好適な条件がつくられると述べている。また、吸収刺激因子の局所適用による硬組織の吸収の加速が歯根吸収を助長させる可能性も示唆されている²⁶⁾ が、その点についての詳細な報告は見当たらない。

そこで本研究では、PG の局所投与が歯の非移動時 (実験1) と歯の実験的移動時 (実験2) の歯根吸収にどのような影響を与えるかについて、ウイスター系雄性成熟ラットを用いて検討した。

材料ならびに方法

I. 実 験 1

1. 実験動物

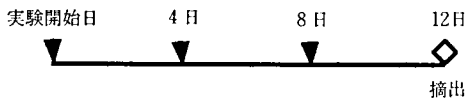
実験には、13週齢ウイスター系雄性ラット12匹 (378±31 g) を用い、6匹を実験群、残りを対照群とした (表1)。実験群の上顎第一臼歯頰側歯肉粘膜下に PGE₂ 溶液 (10 μg/ml) 0.1 ml を注射針にて注入

し、ついで4日及び8日後にも同部に同量の PGE₂ を投与した。対照群には PG の投与を行わなかった (図1)。なお、全身への影響をみる目的で実験期間中体重の測定を行った。

表1 研究対象 (実験1): ウイスター系雌性ラット (13週齢)

対照群			6匹
実験群	PG 溶液	10 μg/ml	6匹

PG: Prostaglandin E₂



(▼: PG 0.1 ml の投与)

図1 タイムテーブル (実験1)

2. PG の調製法

PGE₂ (フナコシ薬品株式会社) を純エタノールに溶解し、これを生理的食塩水 (以下 SALINE と記す) により 10 μg/ml の濃度に調製した。

3. 組織切片作製法

実験開始12日後に、麻酔下で10%中性緩衝ホルマリンによる灌流固定を行い、上顎骨を摘出、さらに浸漬固定を行った。固定終了後、蟻酸・クエン酸にて試料を脱灰し、通法に従ってパラフィンに包埋した後、厚さ 4.5 μm の水平断 H-E 染色切片を作製し、光顕的に観察した。得られた切片の中から第一臼歯の根分岐部に最も近接した切片を顕微鏡下で選出し、連続3枚の切片を歯冠側部とした。その切片から原則として 450 μm 根尖側で作製した連続3枚の切片を中央部とし、さらに 450 μm 根尖側での連続3枚の切片を根尖側部として、合計9枚の切片を計測の対象とした (図2)。

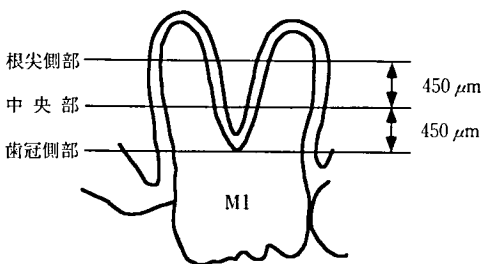


図2 観察部位

4. 計測部位及び計測方法

上記切片の近心根を除いた第一臼歯の4根について、歯根吸収率を算定した。第一臼歯歯根は、中谷²⁷⁾ の分類に従い、近心根、近心舌側根、近心頬側根、遠心舌側根及び遠心頬側根に区分した。次に、近心根を除いた各歯根について、頬側及び舌側の決定を行った。すなわち、まず組織切片を50倍に拡大して、歯槽骨中央線を近遠心軸と定め、この軸に対する垂線と各歯根の接点を求め、歯根を頬側と舌側に区分した (図3)。次に、各歯根を250倍に拡大して印画紙に焼き付けた。ついで写真上にトレーシングペーパーを置き、黒色細字用ペン (約 0.1 mm 幅) を用いて、頬側、舌側別々に歯根の外形及び吸収窩の輪郭をトレースし、歯根面積と吸収窩面積を計測した (図4)。歯根面積と吸収窩面積の計測には画像解析装置 LA-500 (ピアス株式会社) を用いた。この場合、各々の歯根

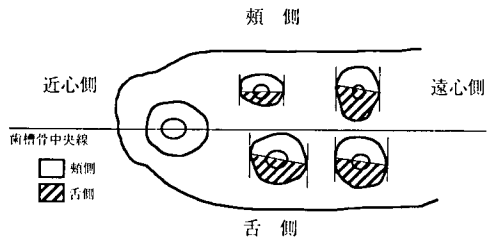


図3 歯根の頬舌側の決め方

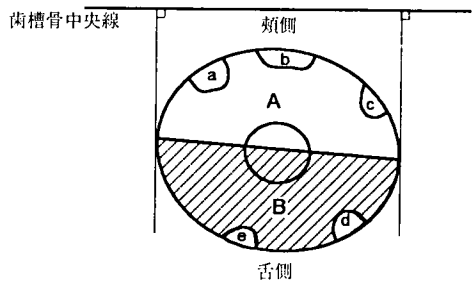


図4 歯根吸収率の算定法

$$\text{頬側の歯根吸収率} = \frac{a+b+c}{A} \times 100$$

$$\text{舌側の歯根吸収率} = \frac{d+e}{B} \times 100$$

$$\text{頬舌側全体の歯根吸収率} = \frac{a+b+c+d+e}{A+B} \times 100$$

(a~e: 吸収窩の面積
A: 頬側の歯根面積
B: 舌側の歯根面積

図5 各歯根吸収率

について、歯根と吸収窩の外形を転写したトレーシングペーパーを台上に載せ、白黒テレビカメラで画像を装置本体に入力した。入力した画像をモニター用テレビ受像機に映写し、画面上で測定濃度レベルの調整を行い、上記の面積を測定した。また、頬側及び舌側の歯根面積に対する吸収窩面積の割合を各々の歯根吸収率とし、さらに頬舌側全体の歯根吸収率も求めた(図5)。

5. 統計学的処理

実験群と対照群の歯根吸収率について、Mann-Whitney 検定法を用いて差の有意性を検定した。

II. 実験 2

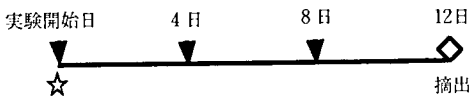
1. 実験動物

実験には、13週齢ウイスター系雄性ラット39匹(414±34 g)を用い、7匹を対照群、残りを実験群とした(表2)。実験群は、SALINE 投与群と、それぞれ濃度の異なる PGE₂ 1 µg/ml, 10 µg/ml 及び 100 µg/ml 溶液投与群の合計4群に分けた。各溶液の投与は、歯の移動開始時を初回として実験1と同様の方法で、上顎第一臼歯頬側歯肉粘膜下に4日毎に行った。実験群の上顎第一臼歯には約20gの連続的頬側移動力が加わるように設計した装置を装着し、それぞれ12日間にわたって歯の移動を行った(図6)。対照群(非投与群)にも実験群と同様の装置を装着したが、歯に移動力は加えなかった。

表2 研究対象(実験2):ウイスター系雄性ラット(13週齢)

対照群			7匹
実験群	PG 溶液	SALINE	8匹
		1 µg/ml	8匹
		10 µg/ml	8匹
		100 µg/ml	8匹

PG: Prostaglandin E₂



▼: PG または SALINE の投与
☆: 歯の移動開始

図6 タイムテーブル(実験2)

2. 歯の移動装置

歯の実験的移動には、図7に示すような奥村²⁸⁾の方法に改良を加えた装置を用いた。すなわち、実験前に上顎歯列の印象を採得して作業模型を作製し、その模型上で上顎切歯に矯正用バンド(ボンディングベースM, トミーインターナショナル株式会社)を作製し、主線には直径0.7mm線(三金工業株式会社)、歯の移動には herical loop を曲げ込んだ矯正用弾線(直径0.25mm, ロッキーマウンテンモリタ株式会社)を、それぞれ図7のように鑑着した。さらに、弾線を調節し、第一臼歯に約20gの連続頬側移動力が作用するようにした。装置を装着するに当たっては、まず動物を腹腔内注射により麻酔し、装置の適合性を確かめた後、矯正用接着性レジジン(オルソマイトスーパーボンド, サンメディカル株式会社)を用いて上顎切歯にバンドをボンディングした。

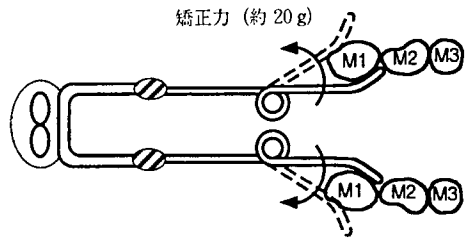


図7 歯の移動装置

3. PG の調製法

実験1と同様の方法で、1 µg/ml, 10 µg/ml 及び 100 µg/ml 濃度の PGE₂ 溶液を調製した。

4. 歯の移動量の測定法

移動開始直前及び終了時に、麻酔下で上顎歯列の印象をシリコン印象材により採得した。これに歯科用超硬石膏を注入し、得られた模型の写真撮影を行い、4倍に拡大した印画紙上で左右の上顎第一臼歯近心小窩間の距離をデジタルキャリパス(三金工業株式会社)を用いて計測し、移動開始直前と終了時の差の半分を歯の移動距離とした。

5. 組織切片作製法

実験1と同様の方法でH-E染色切片を作製した。

6. 計測部位及び計測方法

実験1と同様の方法で歯根吸収率を算出した。

7. 統計学的処理

各群の歯根吸収率については Mann-Whitney 検定法を用いて、歯の移動量については t-検定法を用いて、差の有意性を検定した。

結 果

I. 実験1について

1. 実験期間中の体重変化

実験群も対照群とはほぼ同様の体重増加を示し、PG投与による全身的影響はとくに見受けられなかった(図8)。

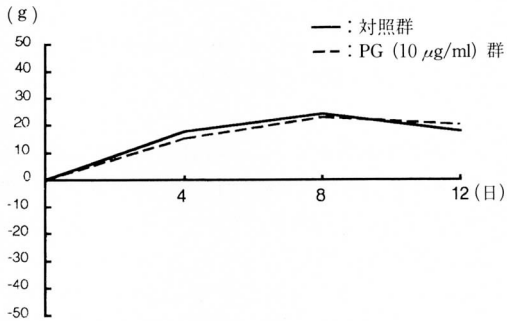


図8 実験1 (非移動時): 実験期間中の体重変化

2. 病理組織学的所見

両群ともに歯根吸収が認められたが、実験群の歯槽骨部分には、対照群と比較してより多数の破骨細胞が観察された(図9)。

3. 歯根吸収率

(1) 頬側の歯根吸収率

歯冠側部における頬側の歯根吸収率の平均値は、対照群で0.97%、実験群で1.02%、中央部においては対照群で1.53%、実験群で1.59%、根尖側部においては対照群で0.09%、実験群で0.77%であった。頬側の歯根吸収率は、対照群、実験群共に中央部において最も高く、ついで歯冠側部、根尖側部の順であった。実験群の歯根吸収率は、対照群よりやや高い値を示したが、有意差は認められなかった(図10)。

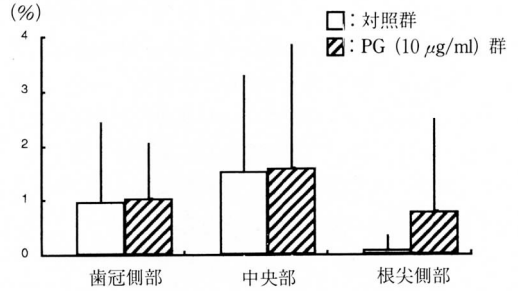


図10 実験1 (非移動時): 頬側の歯根吸収率 両群間に有意差はない

(2) 舌側の歯根吸収率

歯冠側部における舌側の歯根吸収率の平均値は、対照群で1.01%、実験群で1.25%、中央部においては対照群で0.80%、実験群で1.57%、根尖側部においては対照群で0.12%、実験群で0.83%であった。舌側の歯根吸収率は、対照群、実験群共に中央部において最も高く、ついで歯冠側部、根尖側部の順であった。実験群の歯根吸収率は、対照群より高い値を示したが、有意差は認められなかった(図11)。

(3) 頬舌側全体の歯根吸収率

歯冠側部における頬舌側全体の歯根吸収率の平均値

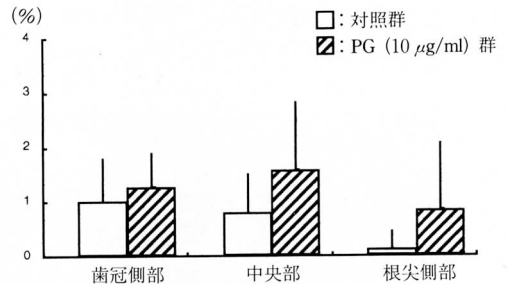


図11 実験1 (非移動時): 舌側の歯根吸収率 両群間に有意差はない

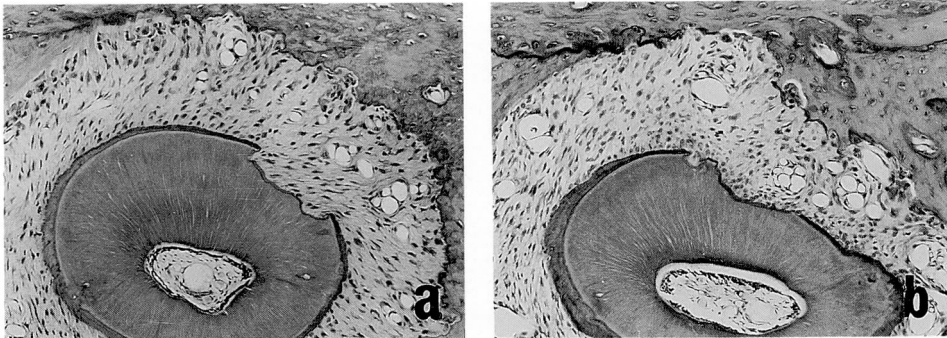


図9 実験1 (非移動時)における近心頬側根の組織像. (×330, H-E 染色)
a: 対照群 (PCE₂ 非投与) b: PCE₂ 10 µg/ml 群

は、対照群で0.97%、実験群で1.07%、中央部においては対照群で1.21%、実験群で1.55%、根尖側部においては対照群で0.11%、実験群で0.81%であった。全体の歯根吸収率は、対照群、実験群共に中央部において最も高く、ついで歯冠側部、根尖側部の順であった。実験群の歯根吸収率は、対照群よりも高い値を示したが、有意差は認められなかった(図12)。

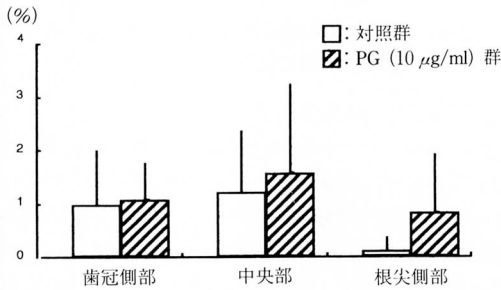


図12 実験1 (非移動時)：頬舌側全体の歯根吸収率
両群間に有意差はない

II. 実験2について

1. 実験期間中の体重変化

対照群の体重増加量は、実験1の対照群と比較するとやや小さかった。実験群では、対照群と比較して、さらに体重の増加量が小さかった(図8, 13)。

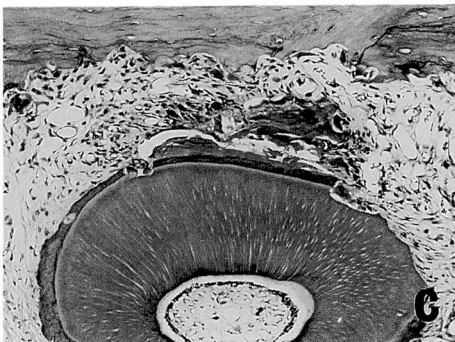
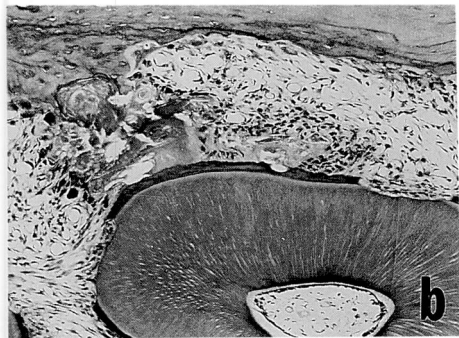


図14 実験2 (移動時)における近心頬側根の組織像。(×330, H-E染色)

- a：対照群 (PCE₂ 非投与、装置装着のみで歯は非移動)
- b：SALINE 群
- c：PGE₂ 10 µg/ml 群

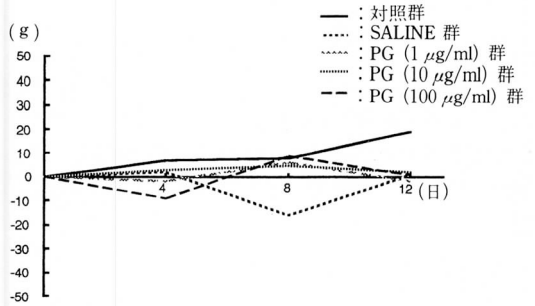


図13 実験2 (移動時)：実験期間中の体重変化
但し、対照群は装置装着のみで歯は非移動

各実験群を比較すると、8日目のSALINE群に減少がみられた以外、いずれの群でも体重変化はほぼ横這い状態であった(図13)。

2. 病理組織学的所見

対照群では、歯根吸収はほとんど観察されなかった。SALINE群では、頬側の歯根膜にfocalな硝子様壊死組織が観察され、その近傍に多核巨細胞や単核細胞が観察された。また、歯根吸収も観察され、吸収窩内に多核巨細胞(破歯細胞)が観察されるものもあった。PGE₂ 10 µg/ml群でも、SALINE群と同様に、硝子様壊死組織ならびに多核巨細胞や単核細胞が観察された。また、SALINE群と比較して一般にPG群では歯根吸収がより広範囲に及ぶ傾向が認められ、多核巨

細胞を入れた吸収窩が観察された (図14)。

3. 第一臼歯の移動量

12日間にわたっての歯の移動量は、SALINE 群で 0.26 mm, PGE₂ 1 μg/ml 群で 0.38 mm, 10 μg/ml 群で 0.44 mm, 100 μg/ml 群で 0.41 mm であり、それぞれ SALINE 群の 1.5, 1.7, 1.6 倍の移動量を示した。1 μg/ml 群では 1% の危険率で、10 μg/ml 及び 100 μg/ml 群では 0.1% の危険率で、PG 群が SALINE 群よりも有意に大きな値を示した (図15)。

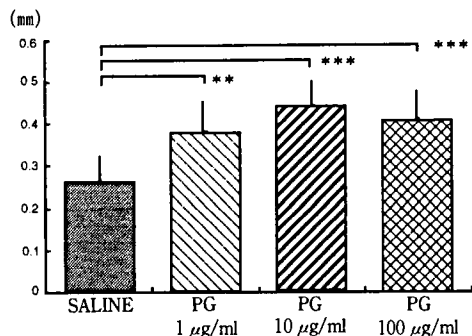


図15 実験2：第一臼歯の移動量
：1%で有意 *：0.1%で有意

4. 対照群と SALINE 群の歯根吸収率

(1) 歯冠側部における歯根吸収率

頬側の歯根吸収率は、対照群で 0.20%, SALINE 群で 1.52% であり、SALINE 群が 1% の危険率で対照群よりも有意に高い値を示した。舌側の歯根吸収率は、対照群で 0.36%, SALINE 群で 0.52% であり、両群間に有意差は認められなかった (図16)。

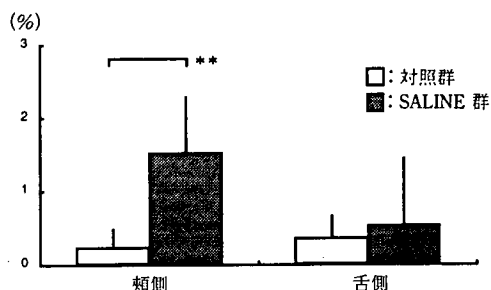


図16 実験2：矯正力が歯根吸収率に及ぼす影響 (歯冠側部)
対照群の歯は非移動 **：1%で有意

(2) 中央部における歯根吸収率

頬側の歯根吸収率は、対照群で 0.16%, SALINE 群で 0.47% であり、両群間に有意差は認められなかった。舌側の歯根吸収率は、対照群で 0.16%, SALINE

群で 0.22% であり、両群間に有意差は認められなかった (図17)。

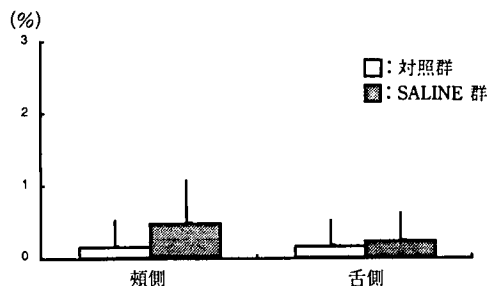


図17 実験2：矯正力が歯根吸収率に及ぼす影響 (中央部)
対照群の歯は非移動
両群間に有意差はない

(3) 根尖側部における歯根吸収率

頬側では、対照群、SALINE 群共に歯根吸収が認められなかった。舌側では、SALINE 群が 0.02% の歯根吸収率を示し、一方、対照群では歯根吸収は観察されなかった (図18)。

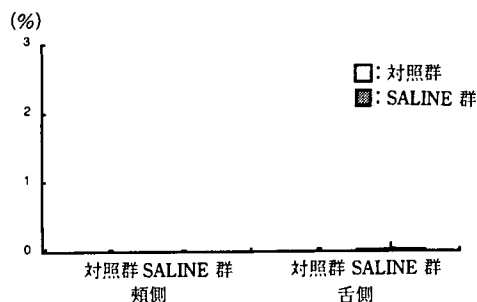


図18 実験2：矯正力が歯根吸収率に及ぼす影響 (根尖側部)
対照群の歯は非移動
両群間に有意差はない

5. 実験群の歯根吸収率

頬側及び舌側の歯根吸収率は SALINE 群、PG 群共に、歯冠側部において最も高く、ついで中央部、根尖側部の順に低くなる傾向を示した (図19, 20)。

(1) 歯冠側部における歯根吸収率

頬側の歯根吸収率は、SALINE 群で 1.52%, PGE₂ 1 μg/ml 群で 2.27%, 10 μg/ml 群で 3.51%, 100 μg/ml 群で 3.08% であり、10 μg/ml 及び 100 μg/ml 群は SALINE 群よりも 1% の危険率で有意に高い値を示したが、1 μg/ml 群は有意差を示さなかった (図21)。

舌側の歯根吸収率は、SALINE 群で 0.52%, PGE₂

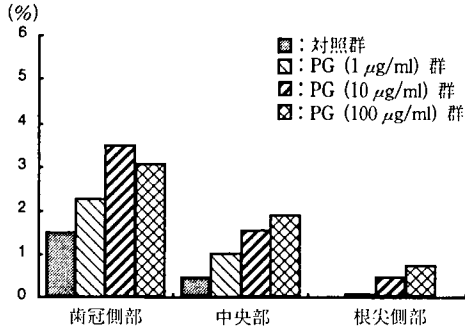


図19 実験2 (移動時)：各部分頬側の歯根吸収率

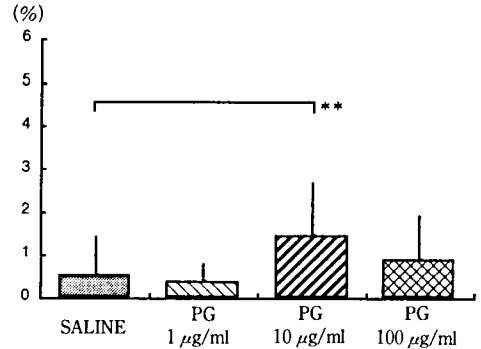


図22 実験2 (移動時)：舌側の歯根吸収率(歯冠側部)
**：1%で有意

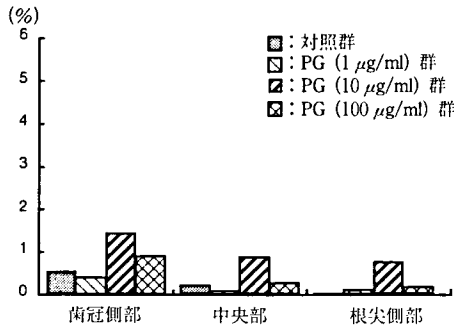


図20 実験2 (移動時)：各部分舌側の歯根吸収率

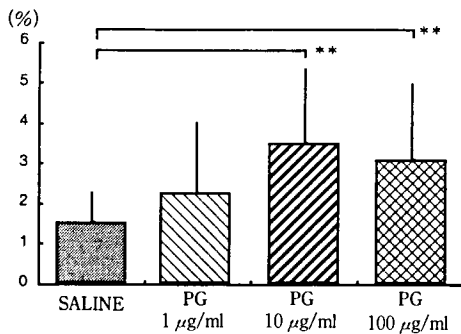


図21 実験2 (移動時)：頬側の歯根吸収率(歯冠側部)
**：1%で有意

1 µg/ml 群で0.38%, 10 µg/ml 群で1.54%, 100 µg/ml 群で0.90%であり, 10 µg/ml 群は1%の危険率で SALINE 群と有意差を示したが, 他の実験群には有意差は認められなかった (図22)。

(2) 中央部における歯根吸収率

頬側の歯根吸収率は, SALINE 群で0.47%, PGE₂ 1 µg/ml 群で1.00%, 10 µg/ml 群で1.57%, 100 µg/ml 群で1.90%であった。一方, 舌側の歯根吸収率は, SALINE 群で0.22%, 1 µg/ml 群で0.07%, 10 µg/ml 群で0.87%, 100 µg/ml 群で0.27%であったが, 頬

側, 舌側共にいずれの実験群も有意差を示さなかった (図23, 24)。

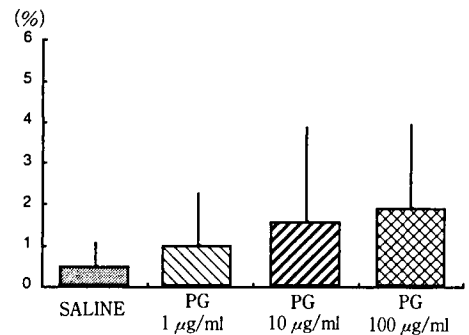


図23 実験2 (移動時)：頬側の歯根吸収率 (中央部)

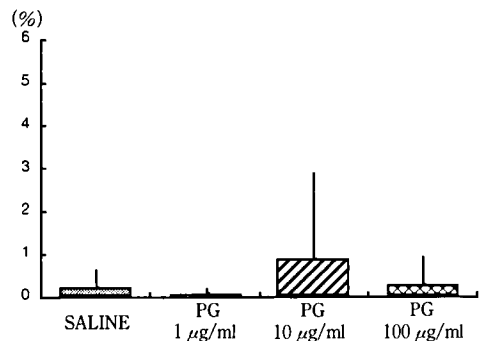


図24 実験2 (移動時)：舌側の歯根吸収率 (中央部)

(3) 根尖側部における歯根吸収率

頬側の歯根吸収率は, SALINE 群で0.00%, PGE₂ 1 µg/ml 群で0.73%, 10 µg/ml 群で0.47%, 100 µg/ml 群で0.07%であり, 10 µg/ml 群だけが5%の危険率で SALINE 群よりも有意に高い値を示した (図25)。
舌側の歯根吸収率は, SALINE 群は0.02%, PGE₂

1 $\mu\text{g/ml}$ 群で0.09%, 10 $\mu\text{g/ml}$ 群で0.76%, 100 $\mu\text{g/ml}$ 群で0.15%であったが、いずれの実験群にも有意差は認められなかった (図26)。

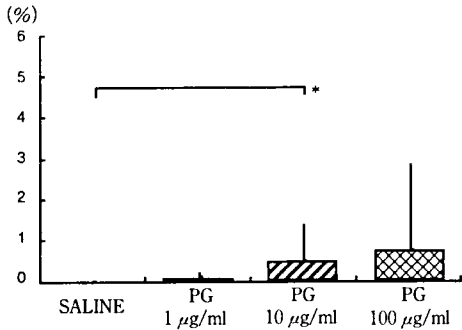


図25 実験2 (移動時): 頬側の菌根吸収率(根尖側部)
*: 5%で有意

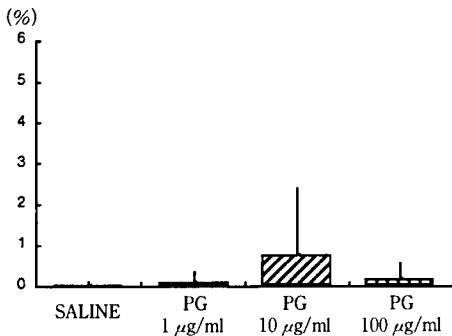


図26 実験2 (移動時): 舌側の菌根吸収率(根尖側部)

(4) 頬舌側全体の菌根吸収率

歯冠側部における頬舌側全体の菌根吸収率は、SALINE 群で1.05%, PGE₂ 1 $\mu\text{g/ml}$ 群で1.05%, 10 $\mu\text{g/ml}$ 群で2.38%, 100 $\mu\text{g/ml}$ 群で0.89%であり、10 $\mu\text{g/ml}$ 群が1%の危険率で、100 $\mu\text{g/ml}$ 群が5%の危険率で、それぞれ SALINE 群よりも有意に高い値を示した (図27)。一方、中央部での全体の菌根吸収率は、SALINE 群で0.38%, 1 $\mu\text{g/ml}$ 群で0.53%, 10 $\mu\text{g/ml}$ 群で1.21%, 100 $\mu\text{g/ml}$ 群で1.30%であり、100 $\mu\text{g/ml}$ 群だけが5%の危険率で SALINE 群よりも有意に高い値を示した (図28)。また、根尖側部での全体の菌根吸収率は、SALINE 群で0.01%, 1 $\mu\text{g/ml}$ 群で0.08%, 10 $\mu\text{g/ml}$ 群で0.65%, 100 $\mu\text{g/ml}$ 群で0.43%であり、10 $\mu\text{g/ml}$ 群だけが5%の危険率で SALINE 群よりも有意に高い値を示した (図29)。

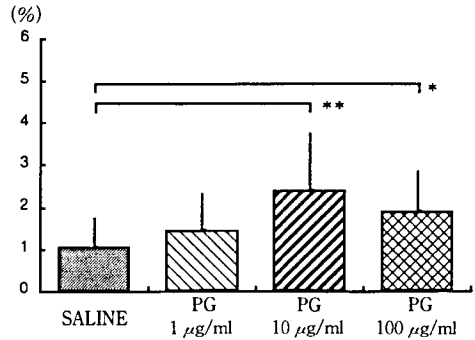


図27 実験2 (移動時): 頬舌側全体の菌根吸収率(歯冠側部)
*: 5%で有意 ** : 1%で有意

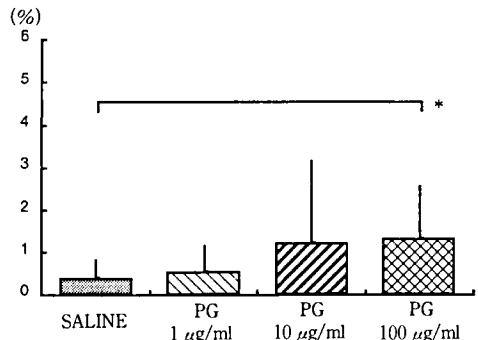


図28 実験2 (移動時): 頬舌側全体の菌根吸収率(中央部)
*: 5%で有意

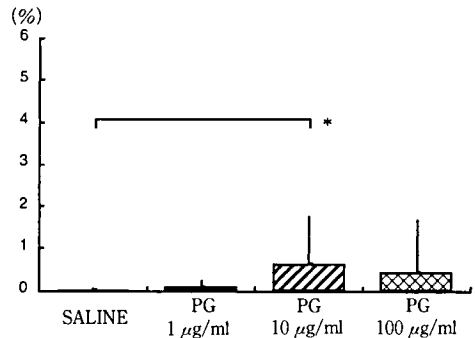


図29 実験2 (移動時): 頬舌側全体の菌根吸収率(根尖側部)
*: 5%で有意

考 察

I. 研究方法について

1. 実験動物

Belting ら²⁹⁾ と Macapanpan ら³⁰⁾ によれば、ラット

上下顎臼歯の歯根吸収は遠心面に多く観察され、また、Sicher and Weinmann³¹⁾は、全ての臼歯部歯槽骨の遠心壁に骨吸収が、近心壁に骨添加が生じていることから、ラットの臼歯は生理的に遠心移動すると結論している。中谷²⁷⁾の報告によると、ラット上顎臼歯の生理的歯根吸収は、生後4週前後で始まり、12週前後で吸収窩数の増加が上限に達した後、その進行速度は低下または停止し、その後は修復過程に転ずると推定している。これらのことを考慮して、本研究には、実験開始時に歯根吸収の進行がほぼ停止していると思われる、生後13週齢のラット上顎第一臼歯を用いた。

2. 実験期間

実験期間中の歯の移動様相について、Reitan³²⁾は、矯正力を加えると、最初の2日間に急激な歯の移動が起こり、その後、8日目まではあまり歯の移動は認められず、その後、再び緩やかな移動が見られ、変性組織が排除され、歯の移動が再開された時期に歯根吸収が増加すると報告している。また、小沢²⁴⁾も、矯正移動開始8日目ごろから歯根に吸収窩の発現頻度が増加すると述べている。

Rygh²⁵⁾は、矯正力を加えた場合、硝子様変性が生ずることによって、歯根表面を保護している類セメント層や、成熟したコラーゲン線維が歯根の表面から取り除かれ、局所的に破骨細胞の活動に好適な条件がつけられ、歯根吸収が起こると述べている。さらに、ひとたび吸収窩が生ずると、力を加えなくても吸収が進行する可能性を示唆している。これらの研究結果を参考として、本研究では歯の移動期間を12日間に設定した。

3. PGの投与方法

矯正臨床に応用されているPGの投与方法としては、注射^{2,33)}と貼付剤によるもの³⁾があり、動物実験では全身投与も試みられている³⁴⁾が、これを臨床応用するにはまだ多くの問題がある。そこで今回は、矯正力で移動させる歯の頰側歯肉粘膜下に注射針でPGの投与を行った。予備実験で移動開始時のみにPGE₂投与を行ったところ、12日後に骨の変化は殆ど見られず、連続投与を行う必要性が示唆された。また、Yamasakiら¹⁶⁾がPGE₂の投与3日後の同部位に破骨細胞数の増加を認めていたことから、本実験での投与間隔を4日とした。

4. 歯の移動量の計測方法

ラットの第一臼歯の移動量の計測には、レントゲン(軟X線)を用いる方法^{24,35)}、直接計測する方法^{28,36)}、歯列模型を用いて計測する方法³⁷⁾等がある。今回は頰側方向への歯の移動量の計測には歯列模型を用い、また、直接計測するにはラットの模型が小さすぎるの

で、写真で拡大して印画紙上で計測した。なお、予備実験で写真撮影による誤差は殆ど問題とならないことを確かめた。

5. 歯根吸収の評価方法

歯根吸収の評価には、吸収窩の数を数える方法^{24,27)}、連続切片にて歯根の吸収面積を算定する方法³⁸⁾、歯を抜去し走査型電子顕微鏡によって観察する方法³⁵⁾等がある。組織切片における歯根の吸収面積を算定する場合、その絶対量では歯根の大きさの違いや切断面の方向によって評価が大きく左右されることが予想されるため、今回の実験では、吸収の見られた部分の吸収前の歯根の外形を想定し、歯根面積に対する吸収窩面積の割合を歯根吸収率として求めた。

II. 研究結果について

1. 実験期間中の体重変化

歯の非移動時では、対照群、実験群共にほぼ同様の体重増加を示した。これにより、PGE₂の局所投与による全身的影響は殆どなかったと思われる。

歯の移動装置を装着した場合には、装着しない場合と比較してやや体重増加量が小さくなる傾向がみられた。この原因として、装置を装着する際の全身麻酔の影響、上顎切歯に装着したバンドが下顎切歯と咬合干渉を起こした可能性、あるいは装着装置に起因するストレスなどが考えられる。

歯の移動を行った場合は、行わなかった場合よりも体重の増加量が小さく、さらに4実験群を比較すると、SALINE群といずれのPG群においても体重変化はほぼ横這い状態であり、8日目のSALINE群には体重の減少さえみられた。これには装置の装着や歯に移動力を加えたことが関係している可能性がある。

2. 歯の移動量

12日間にわたっての歯の移動量は、PGE₂ 1 µg/ml群でSALINE群の1.5倍であり、10 µg/ml群で1.7倍、100 µg/ml群で1.6倍であり、1 µg/ml群では1%の危険率で、10 µg/ml及び100 µg/ml群では0.1%の危険率で、PG群がSALINE群よりも大きな値を示した。これは局所投与したPGが歯の移動速度の増大に関与したことを示す所見と考えられ、山崎ら^{17,33)}の所見と一致する。

歯の移動に伴って、未分化な細胞から多核の成熟型破骨細胞が誘導され、歯槽骨の吸収が進行する。それらの細胞の一部は死に至るであろうが、適度な刺激が続く間は次々に未分化細胞が増殖し、成熟型破骨細胞が誘導されることによって骨吸収が継続するものと推察されている³⁹⁾。Burgerら⁴⁰⁾は、この破骨細胞の分化には骨芽細胞の関与が必要であることを初めて示唆

した。その後 Chambers ら^{41,42)}も、骨形成に関する細胞が骨吸収を営む細胞に対して強い影響を及ぼす事実を *in vitro* の実験より明らかにしている。

破骨細胞への分化、活性化の促進因子である PTH, PGE₂ 等のレセプターは骨芽細胞に局在することが明らかにされ、活性化物質の多くが骨芽細胞を介して破骨細胞に作用する可能性が強く示唆されるようになった^{43,44)}。従って、今回の実験でも、局所投与した PG が骨芽細胞を介して破骨細胞の分化誘導に関わった可能性が高い。

3. 病理組織学的所見

実験 1 において、歯の非移動時の PGE₂ 投与群の歯槽骨部分に対照群と比較して多数の破骨細胞が観察されたが、これは山崎らの報告^{16,23)}とも一致する。また、多少とも両群で歯根吸収が観察されたが、組織所見上での著明な差は認められなかった。

実験 2 において、上顎切歯に装置を装着した場合の歯の非移動群では、実験 1 の装置を装着しなかった非移動群 (対照群) よりも歯根吸収が少なかった。ラットの歯根に通常観察される生理的吸収の発現する要因には、局所的要因と全身的要因の関与が考えられる。局所的要因としては、歯の移動、骨の成長、咬合力、筋肉力などにより、歯根膜の一部に機械的な刺激が加わることが考えられる^{29,31,45)}。また、全身的要因としては、ホルモン⁴⁶⁾、ビタミン⁴⁷⁾などの影響する可能性がある。装置を装着した場合の方が生理的歯根吸収が少なかったのは、装置を装着したことにより左右の第一臼歯が固定され、生理的移動ないし動揺が起こり難い状態に陥ったためかも知れない。

歯根吸収は、主に破骨細胞によって生ずると考えられている^{25,48,49)}。歯に移動力を加えた場合、まず歯根膜及び骨の改造に関与する細胞の活性が高まると考えられ、歯根膜の局所的圧迫の結果、その部に血管障害⁵⁰⁾や硝子様変性を生じ、その周辺部に変性壊死組織を排除するための異物巨細胞が出現することが知られている^{28,36)}。同時に当該部分には歯根表面の吸収に関与する細胞も出現し、歯根吸収が促進される可能性が考えられる。今回の研究で、歯の移動を行った場合、SALINE 群、PG 群共に頬側の歯根膜に focal な硝子様壊死組織が観察され、その近傍には多数の多核巨細胞や単核細胞が観察され、同時にかなりの歯根吸収が観察されたが、一般に PG 群において歯根吸収がより広範囲に及ぶ傾向が認められた。

4. 歯根吸収率

歯の非移動時における歯根吸収率は、PGE₂ 投与群、対照群共に中央部で最も高く、ついで歯冠側部、根尖側部の順であった。特に対照群の根尖側部では歯

根吸収がほとんど観察されなかったが、これは中谷²⁷⁾の観察所見とよく一致する。しかし、どの部位においても歯の非移動時には対照群と PGE₂ 投与群間に有意差が認められなかったことから、PGE₂ を 10 μg/ml 程度局所投与しても歯の移動を行わない限りは同部の歯根吸収は促進されないことが明らかであった。

矯正力の有無が歯根吸収に及ぼす影響に関しては、歯冠側部頬側において SALINE 群が 1% の危険率で対照群よりも有意に高い値を示した。これは、傾斜移動による圧迫によるものと考えられる³⁵⁾。根尖側部では実験群、対照群共に歯根吸収率が低かったが、その原因として、本来根尖側部分では細胞の活性が低いこと、あるいは吸収に対する歯根表面の抵抗性が大きいこと³⁵⁾、セメント質が厚いことなどが考えられる。

歯根吸収の機序に関しては未だ不明な点が多いが、破骨細胞の関与が知られている^{25,48,49)}。有田ら⁵¹⁾は、カイウサギにおける歯の交換を対象とした *in vivo* の実験方法を考案し、歯根吸収初期に PG 合成酵素の特異的阻害剤であるインドメタシンを投与すると破骨細胞の数が減少することを認め、PG が永久歯の萌出に伴う乳歯の生理的歯根吸収に間接的に関与することを示唆している。生理的な歯根吸収についても、永久歯の萌出に伴う物理的な圧力が乳歯歯根周囲組織を刺激し、PG が生合成されることが考えられ、事実、Davidovitch ら⁵²⁾は、ネコ乳歯の生理的歯根吸収窩の破骨細胞中にも PG の局在を認めている。今回の実験で歯の移動時に見られた歯根吸収の機序については、物理的刺激を受けた部分に PG が生合成され、それと局所投与した PGE₂ の相乗効果により破骨細胞が誘導あるいは活性化されたために、歯冠側部頬側における PGE₂ 10 μg/ml 及び 100 μg/ml 群の歯根吸収率が SALINE 群よりも有意に高くなったのではないかと推測される。これは、Brudvik ら³⁸⁾が PGE₂ 100 μg/ml を局所投与すると歯根吸収がより広範囲に生じたと述べていることとよく対応する。一方、PGE₂ 1 μg/ml 群と SALINE 群との間では歯根吸収率に有意差が認められなかったことから、歯の移動時にある程度以上の高濃度の PGE₂ を局所投与すると、歯根吸収が助長されることがうかがわれた。

結 論

PGE₂ の局所投与が歯根吸収に及ぼす影響を明らかにする目的で、ウイスター系雄性成熟ラット 51 匹を用い、歯の非移動時と移動時について検討した結果、以下の結論を得た。

1. 歯の非移動時における、PGE₂ 10 μg/ml の局所投与は、歯根吸収にとくに影響を及ぼさなかった。

2. 歯の移動を行った場合の第一臼歯の移動量については、PGE₂ 1 μg/ml 群では 1% の危険率で、10 μg/ml 及び 100 μg/ml 群では 0.1% の危険率で、PG 群が SALINE 群より有意に大きい値を示した。

3. 頬側の歯根吸収率に関しては、歯冠側部では、いずれの実験群も 1% の危険率で対照群より有意に高い値を示し、PGE₂ 10 μg/ml 及び 100 μg/ml 群は 1% の危険率で SALINE 群より高い値を示した。中央部ではいずれの実験群も有意差を示さず、一方、根尖側部では PGE₂ 10 μg/ml 群だけが 5% の危険率で SALINE 群より有意に高い値を示した。

4. 舌側の歯根吸収率に関しては、歯冠側部では PGE₂ 10 μg/ml 群だけが 1% の危険率で SALINE 群より高い値を示した。一方、中央部及び根尖側部ではいずれの実験群も有意差を示さなかった。

以上の結果より、歯の移動を行わない限り、PGE₂ 10 μg/ml 程度の局所投与は同部の歯根吸収を促進しないことが明らかとなった。一方、歯の移動時に PGE₂ を局所投与すると、歯の移動速度を増すことが判明し、10 μg/ml 以上の濃度では歯根吸収を助長する傾向が認められたことから、矯正の歯牙移動への PGE₂ の臨床応用に際しては可及的低濃度の溶液を使用することが妥当であることが示唆された。

謝 辞

稿を終えるにあたり、終始御懇切なる御指導と御校閲を賜った、広島大学歯学部歯科矯正学講座山内和夫教授に深甚なる謝意を表すとともに、貴重な御助言、御校閲を賜った同学部口腔病理学講座二階宏昌教授、ならびに同学部口腔解剖学第一講座前田憲彦教授に深謝致します。

また、本研究を進めるにあたり、全面的御支援を戴いた同学部歯科矯正学講座の教職員各位、ならびに関係各位に心から感謝致します。

文 献

- Chumbley, A.B. and Tuncay, O.C.: The effect of indomethacin (an aspirin-like drug) on the rate of orthodontic tooth movement. *Am. J. Orthod.* **89**, 312-314, 1986.
- Yamasaki, K., Shibata, Y., Imai, S., Shibasaki, Y. and Fukuhara, T.: Clinical application of prostaglandin E₁ (PGE₁) upon orthodontic tooth movement. *Am. J. Orthod.* **85**, 508-518, 1984.
- 河田照茂, 山下伸典: プロスタグランジンの矯正治療への応用について 第2報. *日本歯科評論* **489**, 165-173, 1983.
- Shanfeld, J., Jones, J., Laster, L. and Davidovitch, Z.: Biochemical aspects of orthodontic tooth movement. I. Cyclic nucleotide and prostaglandin concentrations in tissues surrounding orthodontically treated teeth in vivo. *Am. J. Orthod. Dentofac. Orthop.* **90**, 139-148, 1986.
- 田口元康: 歯の移動に関するプロスタグランディン E の研究—免疫組織化学的手法による観察—. *口病誌* **106**-128, 1987.
- Yeh, C.K. and Rodan, G.A.: Tensile forces enhance prostaglandin E synthesis in osteoblastic cells grown on collagen ribbons. *Calcif. Tissue Int.* **36**, S67-S71, 1984.
- Ibbotson, K.J., Roodman, G.D., McManus, L.M. and Mundy, G.R.: Identification and characterization of osteoclast-like cells and their progenitors in cultures of feline marrow mononuclear cells. *J. Cell Biol.* **99**, 471-480, 1984.
- 鹿取 信: プロスタグランディンの生体内における役割. *現代医療* **16**, 125-132, 1984.
- Davidovitch, Z., Shanfeld, L., Montgomery, P.C., Lally, E., Laster, L., Furst, L. and Korostoff, E.: Biochemical Mediators of the effects of mechanical forces and electric currents on mineralized tissues. *Calcif. Tissue Int.* **36**, S86-S97, 1984.
- Yamasaki, K.: The role of cyclic AMP, calcium and prostaglandins in the induction of osteoclastic bone resorption associated with experimental tooth movement. *J. Dent. Res.* **62**, 877-881, 1983.
- 山崎健一, 三浦不二夫: 歯科矯正刺激によって誘導される内因性プロスタグランディンの骨吸収作用機序について. *骨代謝* **13**, 329-333, 1980.
- Marcus, R. and Orner, F.B.: Cyclic AMP productoin in rat calvaria in vitro: Interaction of prostaglandins with parathyroid hormone. *Endocrinology* **101**, 1570-1578, 1977.
- Yu, J.H., Wells, H., Ryan, W.J. and Lloyd, W.S.: Effects of prostaglandins and other drugs on the cyclic AMP content of cultured bone cells. *Prostaglandin* **12**, 501-513, 1976.
- 赤津拓彦, 永田直一, 高橋直之, 須田立雄: 破骨細胞の調節系. *実験医学* **7**, 1272-1278, 1989.
- Sandy, J.R. and Harris, M.: Prostaglandins and tooth movement. *Eur. J. Orthod.* **6**, 175-182, 1984.
- Yamasaki, K., Miura, F. and Suda, T.: Prostaglandin as a mediator of bone resorption induced by experimental tooth movement in rats. *J. Dent. Res.* **59**, 1635-1642, 1980.
- Yamasaki, K., Shibata, Y. and Fukuhara, T.: The effect of prostaglandins on experimental tooth movement in monkeys (*Macaca fuscata*). *J. Dent. Res.* **61**, 1441-1446, 1982.
- 茂木伸夫, 鈴木 浩, 渡辺千秋, 佐々木崇寿, 東昇平: ヒト乳歯の生理学的象牙質吸収に関する徴

- 細構造学的研究. 歯基礎医学会誌 27, 1101-1114, 1985.
- 19) Furseth, R.: The resorption processes of human deciduous teeth studied by light microscopy, microradiography and electron microscopy. *Archs. oral Biol.* 13, 417-431, 1968.
 - 20) 坂本敏彦: 矯正治療による歯根吸収の観察. 日矯歯誌 17, 54-62, 1958.
 - 21) Henry, J.L. and Weinmann, J.P.: The pattern of resorption and repair of human cementum. *J. Am. Dent. Assoc.* 42, 270-290, 1951.
 - 22) Newman, W.G.: Possible etiologic factors in external root resorption. *Am. J. Orthod.* 67, 522-539, 1975.
 - 23) 山崎健一, 三浦不二夫, 須田立雄: 歯科矯正力に伴う骨吸収に対する chemical mediator としてのプロスタグランディンの役割について. 骨代謝 11, 300-305, 1978.
 - 24) 小沢 操: ラット上顎白歯歯根吸収に及ぼす実験的歯の移動の影響. 日矯歯誌 41, 616-630, 1982.
 - 25) Rygh, P.: Orthodontic root resorption studied by electron microscopy. *Angle Orthod.* 47, 1-16, 1977.
 - 26) Rygh, P.: Orthodontics state of the art essence of the science.; State of the art essence of the science. (Graber L.W., editor). The C.V. Mosby Co., ST. Louis, 100-115, 1986.
 - 27) 中谷裕二良: ラット上顎白歯における生理的歯根吸収の発現について. 鶴見歯学 6, 207-225, 1980.
 - 28) 奥村英治: 硝子様変性組織の吸収過程に出現する多核性巨細胞の光学顕微鏡的研究. 日矯歯誌 41, 531-555, 1982.
 - 29) Belting, C.M., Schour, I., Weinmann, J.P. and Shepro, M.J.: Age changes in the periodontal tissues of the rat molar. *J. Dent. Res.* 32, 332-353, 1953.
 - 30) Macapanpan, L.G., Weinmann, A.G. and Brodie, A.G.: Early tissue changes following tooth movement in rats. *Angle Orthod.* 24, 79-95, 1954.
 - 31) Sicher, H. and Weinmann, J.P.: Bone growth and physiologic tooth movement. *Am. J. Orthod. Oral Surg.* 30, 109-132, 1944.
 - 32) Reitan, K.: Some factors determining the evaluation of forces in orthodontics. *Am. J. Orthod.* 43, 32-45, 1957.
 - 33) 山崎健一, 柴崎好伸, 福原達郎: プロスタグランディンを用いた矯正治療—その基礎から臨床まで—. 歯界展望 62, 480-492, 1983.
 - 34) Lee, W.: Experimental study of the effect of prostaglandin administration on tooth movement—with particular emphasis on the relationship to the method of PGE₁ administration. *Am. J. Orthod. Dentofac. Orthop.* 98, 231-241, 1990.
 - 35) 脇本康夫: 実験的歯の移動を行ったラット白歯歯根吸収の走作型電子顕微鏡による観察. 日矯歯誌 45, 618-637, 1986.
 - 36) 市之川正孝: 人為的歯牙移動時の組織変化に関する研究—酢酸鉛時刻描記法による光顕および電顕的観察. 歯科学報 75, 1435-1472, 1975.
 - 37) 川上正良: 歯の実験的移動に及ぼす活性型ビタミン D₃ (1,25(OH)₂D₃) 局所投与の影響. 阪大歯学誌 35, 128-146, 1990.
 - 38) Brudvik, P. and Rygh, P.: Root resorption after local injection of prostaglandin E₂ during experimental toothmovement. *Eur. J. Orthod.* 13, 255-263, 1991.
 - 39) 栗原三郎, 三浦不二夫: 歯の移動と骨吸収; 骨吸収に関する諸問題—基礎と臨床—(小澤英治, 須田立雄編). 西村書店, 新潟, 75-91, 1987.
 - 40) Burger, E.H., van der Meer, J.W.M. and Nijweide, P.J.: Osteoclast formation from mononuclear phagocytes; role of bone-forming cells. *J. cell Biol.* 99, 1901-1906, 1984.
 - 41) Chambers, T.J., McSheehy, P.M.J., Thomson, B.M. and Fuller, K.: The effect of calcium regulating hormones and prostaglandins on bone resorption by osteoclasts disaggregated from neonatal-rabbit bones. *Endocrinology* 116, 234-239, 1985.
 - 42) McSheehy, P.M.J. and Chambers, T.J.: Osteoblast-like cells in the presence of parathyroid hormone release soluble factor that stimulates osteoclastic bone resorption. *Endocrinology* 119, 1654-1659, 1986.
 - 43) 高橋直之, 須田立雄: 骨芽細胞と破骨細胞のホルモン受容体. 日臨 47, 821-825, 1989.
 - 44) 高橋直之, 須田立雄: 骨芽細胞が産生する破骨細胞刺激因子. *The Bone* 2, 87-92, 1988.
 - 45) 酒井信夫: ラット白歯歯根膜線維成分の増齡的变化に関する組織化学的研究. 歯学 55, 488-503, 1968.
 - 46) Takahashi, N., Yamada, H., Yoshiki, S., Roodman, G.D., Mundy, G.R., Jones, S.J., Boyde, A. and Suda, T.: Osteoclast-like cell formation and its regulation by osteotropic hormones in mouse bone marrow cultures. *Endocrinology* 122, 1373-1382, 1988.
 - 47) Oguchi, H.: In vitro studies of bone resorption by the root-resorbing tissue from the bovine deciduous tooth. *Bull. Tokyo Med. Dent. Univ.* 22, 175-183, 1975.
 - 48) 二宮 隆: 人為的歯牙移動時の組織変化に関する研究—歯牙圧下時における歯周組織の観察. 歯科学報 84, 215-251, 1984.
 - 49) Mjor, I.A. and Stenvik, A.: Microradiography and histology of decalcified human teeth following experimental intrusion; with emphasis on resorption. *Arch. Oral Biol.* 14, 1355-1364, 1969.
 - 50) Lindskog, S. and Lilja, E.: Scanning electron

- microscopic study of orthodontically induced injuries to the periodontal membrane. *Stand. J. Dent. Res.* **92**, 334-343, 1984.
- 51) 有田憲司, 加藤邦子, 東條多恵, 西野瑞穂: 歯根吸収に関与する因子の解明—第1報 カイウサギの乳歯歯根吸収における chemical mediator としてのプロスタグランジンの関与について. *小児歯誌* **27**, 621-628, 1989.
- 52) Davidovitch, Z., Lally, E., Laster, L. and Shanfeld, J.L.: Physiologic root resorption in cats: A process involving cyclic nucleotides and prostaglandins. *Prog. Clin. Biol. Res.* **187**, 245-257, 1985.