

論文内容要旨

副甲状腺ホルモンの間歇投与がステロイド性骨粗鬆症
モデルにおけるオッセオインテグレーションの
獲得に及ぼす影響

主指導教員：津賀 一弘 教授
(応用生命科学部門 先端歯科補綴学)

副指導教員：吉子 裕二教授
(基礎生命科学部門 硬組織代謝生物学)

副指導教員：久保 隆靖 講師
(広島大学病院 口腔維持修復歯科)

沖 佳史

(医歯薬保健学研究科 医歯薬学専攻)

口腔インプラント（インプラント）治療の成功は、良好な初期固定およびそれに続くオッセオインテグレーションの獲得に大きく依存し、この両者の獲得には埋入部位の骨量および骨質が影響する。一方、骨粗鬆症は骨強度の低下を特徴とする骨格疾患であり、骨密度および骨質の低下を招く。なかでも、ステロイド性骨粗鬆症はステロイド薬服用時に高い頻度で起こることが知られ、破骨細胞の活性化および骨芽細胞の抑制による急速かつ重篤な骨粗鬆化を特徴とする。近年、副甲状腺ホルモン（PTH）の間歇投与が、骨芽細胞の活性化によって骨質を改善させ、ステロイド性骨粗鬆症の病態に拮抗することが報告されている。これらの知見から、骨粗鬆症患者のインプラント治療においても PTH の間歇投与が良好な初期固定およびオッセオインテグレーションの獲得に有用であることが期待されると考えた。本研究の目的は、PTH の間歇投与による骨質改善が、ステロイド性骨粗鬆症モデルにおけるインプラントの初期固定およびオッセオインテグレーションに及ぼす影響を明らかにすることにある。

実験 1 では、PTH の間歇投与による骨質改善がステロイド性骨粗鬆症モデルにおけるインプラントの初期固定に及ぼす影響を検討した。雌性ニュージーランドホワイトラビット 10 羽の卵巣摘出から 2 週間後より酢酸メチルプレドニゾロン（0.5 mg/kg/day）を 4 週間筋肉内注射にて投与し、ステロイド性骨粗鬆症モデルとした。その 1 週間後から 5 羽に PTH（40 µg/day）を 4 週間皮下注射にて間歇投与した（PTH 群）。残りの動物へは生理的食塩水を同条件で投与した（Control 群）。その後、動物の片側大腿骨遠位端にインプラント体（φ3.75×7.0 mm）を埋入し、初期固定の評価として、インプラント体埋入時の埋入トルク値および埋入後のインプラント安定度指数（ISQ 値）を測定後、埋入窩を含む組織ブロックを採取した。脱灰薄切標本を作製し、組織学的観察および骨面積率の測定を行った。得られたデータの統計学的分析には Mann-Whitney's *U* 検定を用いた。その結果、PTH 群の埋入トルク値（29.8±6.2 Ncm）、ISQ 値（74.7±11.7）および骨面積率（48.3±3.6%）は Control 群（10.0±2.1 Ncm, 55.9±13.5, 36.1±9.5%）と比較して有意に高い値を示し（ $p < 0.05$ ）、組織学的観察においても、PTH 群のインプラント体埋入窩周囲では Control 群と比較して、海綿骨領域に太い骨梁が著明に観察された。

実験 2 では、PTH の間歇投与による骨質改善がステロイド性骨粗鬆症モデルにおけるオッセオインテグレーションに及ぼす影響を検討した。実験 1 と同様にステロイド性骨粗鬆症モデルを 15 羽作製し、その 1 週間後から 10 羽に PTH（40 µg/day）を 4 週間皮下注射にて間歇投与し、両側大腿骨遠位端にインプラント体（φ3.8×6.5 mm）を埋入、うち 5 羽には埋入後も PTH を同条件で 4 週間間歇投与した（PTHa 群）。他の 5 羽には埋入後に生理的食塩水を同条件で投与した（PTHb 群）。残りの 5 羽についてはインプラント体埋入前後に生理的食塩水を同条件で投与した（Control 群）。初期固定の評価として、インプラント体埋入時の埋入トルク値および ISQ 値を測定した。埋入 2 週間後にもインプラント体のオッセオインテグレーションの評価として、ISQ 値を測定し、埋入 4 週間後には、インプラント体のオッセオインテグレーションの評価として ISQ 値および片側のインプラント体の除去トルク値を測定し、その後反対側のインプラント体については、インプラント体を含む組織ブロックを採取し、非脱灰研磨標本を作製後、骨インプラント接触率（BIC）を測定した。得られたデータに対して、有意水準を 5%として一元配置

分散分析および多重比較 Tukey 法を用いて統計学的に分析した。その結果、初期固定の評価においては PTHa 群および PTHb 群の埋入トルク値 (26.9 ± 5.1 Ncm, 27.8 ± 5.4 Ncm) は Control 群 (9.8 ± 4.3 Ncm) より高い値を示し、PTHa 群および PTHb 群の ISQ 値 (75.7 ± 7.1 , 73.9 ± 4.0) は Control 群 (50.8 ± 15.7) より高い値を示した。インプラント体埋入 2 週間後の ISQ 値では PTHa 群 (81.4 ± 4.0) は PTHb 群 (74.4 ± 2.5) および Control 群 (68.3 ± 4.0) より高い値を示し、また PTHb 群は Control 群より高い値を示した。インプラント体埋入 4 週間後では、PTHa 群の ISQ 値 (79.6 ± 3.5)、除去トルク値 (77.0 ± 29.2 Ncm) および BIC (62.8 ± 11.4 %) は PTHb 群 (69.4 ± 8.3 , 36.6 ± 8.4 Ncm, 35.9 ± 8.9 %) および Control 群 (68.1 ± 5.1 , 34.4 ± 20.2 Ncm, 30.0 ± 10.0 %) より高い値を示したが、PTHb 群と Control 群の ISQ 値、除去トルク値および BIC は有意差を認めなかった。

以上の結果より、ステロイド性骨粗鬆症モデルに対する PTH の間歇投与による骨質改善効果により、インプラント体埋入時の良好な初期固定が獲得でき、さらにインプラント体埋入後も PTH の間歇投与を継続することで骨形成が促進され、オッセオインテグレーションが増強された。本研究の成果は、PTH の間歇投与による骨質改善が骨粗鬆症患者においてもインプラントの初期固定およびオッセオインテグレーションの獲得に有用であることを示唆するものと考えている。