

## ラットにおける実験的上顎臼歯移動時の歯周組織に及ぼす Dexamethasone の影響

鈴木 尚英 田中 誠 中野 廣一  
 亀谷 哲也 石川 富士郎

岩手医科大学歯学部歯科矯正学講座\* (主任: 石川富士郎教授)

[受付: 1983年6月8日]

**抄録:** 歯の移動時における Dexamethasone (DXM) の影響をみるため、ウィスター系雄ラット45匹を用い組織学的ならびに組織化学的検索を行った。

動物は、4群に分けられ、第1群は control, 第2群は DXM 4 または 8 mg/100 g body weight を投与, 第3群は Waldo 法<sup>20)</sup>による上顎臼歯の移動, 第4群は歯の移動と DXMの投与とした。

その結果、1) 歯の移動群における歯根膜圧迫側のアルカリホスファターゼ活性 (ALP ase) は牽引側よりも低く、酸ホスファターゼ活性 (ACP ase) は高い傾向を示した。2) DXM投与群の ALP ase, ACP ase 活性は非投与群より低値を示した。3) 歯の移動にともなう破骨細胞の数の増大は、DXM投与により抑制され、投与の中止により回復した。4) 以上のことから、歯の移動にともなう歯槽骨の改造は DXMにより抑制され、DXM投与の中止により改造の回復が見られることが示唆された。

**Key words:** rat, dexamethasone, periodontal tissue, experimental tooth movement

### 緒 言

歯の移動に関する研究は、従来から歯科矯正学の領域では多数行われている。けれども、とくに、副腎皮質ホルモンと歯の移動との関係についての研究は、わずかに河田<sup>1,4)</sup>、谷田部<sup>5)</sup>、出口<sup>6,7)</sup>の報告がみられるのみで、副腎皮質ホルモンと骨代謝の関係はいまだ十分に解明されていない。

本研究の目的は、骨代謝に対する内分泌系の役割を探る一環として、歯に矯正力を加えた際の歯周組織、とくに歯根膜、歯槽骨に及ぼす副腎皮質ホルモンの影響を、組織学的ならびに組織化学的方法を用いて明らかにするものである。

### 材料および方法

#### 1. 実験動物および薬物

実験には、ウィスター系雄ラット(体重約100g)45匹を用い、歯の移動群(33匹)と非移動群(12匹)の2つに分けた。各群はさらに、副腎皮質ホルモン投与群、非投与群とに分けた。実験に用いた副腎皮質ホルモンは Dexamethasone (日本メルク 萬有製デカドロン注射液: DXM と略す)で4 または 8 mg/100g body weight の割合で腹腔内に投与した。

#### 2. 歯の移動法

歯の移動は、歯科矯正用輪ゴム(ユニテック社製 $\frac{1}{8}$ L,  $\frac{1}{4}$ L,  $\frac{1}{4}$ H)を用い、ラットの上顎

Effects of dexamethasone on the periodontal tissue during experimental upper molar movement in the rats

Naohide SUZUKI, Makoto TANAKA, Hirokazu NAKANO, Tetsuya KAMEGAI and Fujiro ISHIKAWA

(Department of Orthodontics, School of Dentistry, Iwate Medical University, Morioka 020)

\*岩手県盛岡市中央通1-3-27 (〒020)

Dent. J. Iwate Med. Univ. 8 : 125-130, 1983

第1臼歯，第2臼歯の間にこの輪ゴムを挿入する Waldo 法<sup>20)</sup>にて行った。

### 3. 実験方法

歯の非移動群の観察は，1) DXM, 4または8 mg/100g B.W. を3日間投与し，4日目に屠殺，2) 6日間投与した後，7日目，13日目，32日目に屠殺して行った。対照群には生理食塩液を等量投与して行った。

歯の移動群では，DXM投与は非移動群と同様に行ったが，歯の移動は4日目の群は屠殺2日前に，また，7日，10日，13日，30日目の群は屠殺3日前に歯の移動を行った。DXM非投与群は，DXM投与群と同じ時期に同様に歯の移動を行った(図1)。

### 4. 試料作製法

ラットは，屠殺時に，Karnovsky の固定液で灌流固定を行い，ついで，臼歯を含めた上顎骨を摘出し，直ちに glutaraldehyde solution (70% glutaraldehyde 2 ml, cacodylate buffer pH7.2 54ml, sucrose 2.52 g) にて固定を行った。固定後，10%EDTA cacodylate buffer (pH 7.2) にて約1カ月間氷室中にて脱灰を行い，通法に従って脱水の後，JB-4 にて包埋し，薄切後，HE染色を行った。また酵素組織学的検索は，脱灰終了後，凍結ミクロトームで薄切し，Mayahara らの方法によるアルカリホスファターゼ反応 (ALP ase) および Gomori 法による酸ホスファターゼ反応 (ACP ase) を行い，酵素活性の局在について検索を行った。

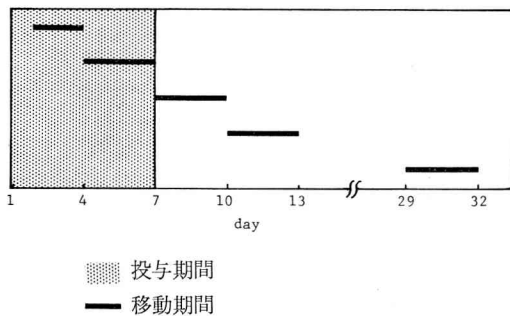


図1 DXM投与と歯の移動

## 実験結果

### 1. HE染色による組織学的所見

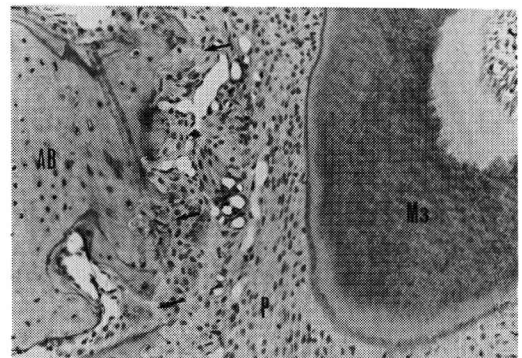
#### a) 歯の非移動群

DXM 4または8 mg/100g B.W. を3日間投与し，4日目に屠殺した実験群では，歯槽骨の骨改造は乏しく，DXM投与群，非投与群ともに組織学的に著明な差異は認められなかった。

第1臼歯(M<sub>1</sub>)の遠心から第3臼歯の近心にいたる破骨細胞の数を算出し，その平均値を求めた。破骨細胞は8 mg/100g B.W. 投与群では4日目5個，13日目42個，32日目25個で，DXM 4 mg/100g B.W. 投与群では，4日目14個，7日目23個，13日目15個，32日目30個であった。一方，非投与群では，4日目23個，7日目29個，13日目46個，32日目33個であった。その結果，DXM投与群は非投与群に比較して，破骨細胞の出現数が少ない傾向を示したが有意差は認められなかった。なお，破骨細胞の出現部位は，主として歯根の遠心側歯槽骨にみられ，歯根の近心側歯槽骨にはほとんどみられなかった。これはラットの歯の成長に伴う遠心移動を示すものと考えられる(図2 a, b)。

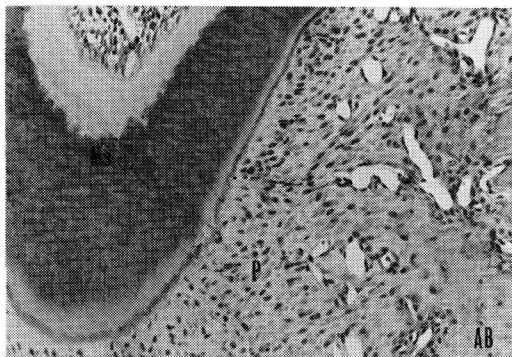
#### b) 歯の移動群

DXM 4または8 mg/100g B.W. 投与群で



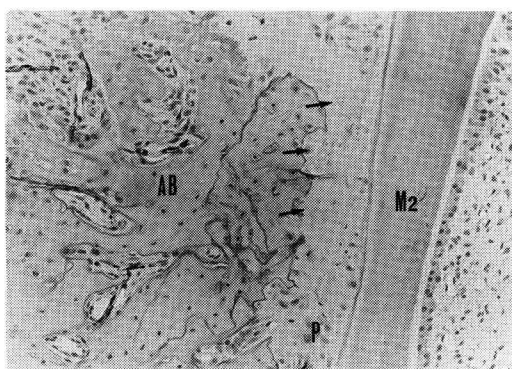
遠心 M<sub>3</sub>: 第3臼歯, AB: 歯槽骨  
P: 歯根膜, 矢印: 破骨細胞 近心

図2 a DXM非投与群，7日目，M<sub>3</sub>(第3臼歯)の遠心根遠心側(×100)歯根の遠心側に破骨細胞(矢印)による歯槽骨の吸収がみられる



遠心 近心  
 M<sub>3</sub> : 第3臼歯, AB : 歯槽骨  
 P : 歯根膜

図2 b M<sub>3</sub> (第3臼歯)の遠心根近心側(×100)



遠心 近心  
 M<sub>2</sub> : 第2臼歯, AB : 歯槽骨  
 P : 歯根膜, 矢印 : 硝子様変性

図3 歯の移動とDXM投与群, 4日目  
 4 mg/100g B.W.投与群, M<sub>3</sub> (第3臼歯)とM<sub>2</sub> (第2臼歯)の間の歯槽骨 (×100)  
 圧迫側歯根膜に硝子様変性像(矢印)がみられる

は、投与を継続しながら歯の移動を行った4日目、7日目の実験群は、破骨細胞による骨吸収がほとんどみられず、圧迫側歯根膜の硝子様変性がDXM非投与群に比較して強く認められた(図3)。DXM投与を6日間行い、その後3日間の歯の移動を行った10日目、13日目、32日目の実験群では、いずれも圧迫側歯根膜の硝子様変性の範囲は少なかった。

一方、DXM非投与群では、4日目、7日目、10日目、13日目、32日目とも、特に組織学的所見の差異は認められなかった。しかし、全体的

にみて、歯槽骨の形態は疎で、DXM投与群より骨改造が著しかった。特に圧迫側では歯根膜は線維の走向が不規則で、一部に硝子様変性がみられ、牽引側では歯根膜は線維の走向が一定の配列をしており、通常の歯の移動の際にみられる組織像と一致していた。また、破骨細胞は圧迫側の部位に著明に出現し、牽引側にはほとんどみられなかった。

歯の移動群における破骨細胞の出現数は、DXM 8 mg/100g B.W. 投与群では4日目12個、7日目21個、10日目50個、13日目55個、32日目85個で、4 mg/100g B.W. 投与群では、4日目16個、7日目30個、10日目89個、13日目59個、32日目35個であった。また、非投与群では、4日目31個、7日目40個、10日目67個、13日目43個、32日目83個であった。

この結果から、歯を移動させたときの破骨細胞の出現は、DXM投与によって抑制され、その抑制の程度は4 mg/100g B.W. 投与群よりも8 mg/100g B.W. 投与群で強く現われた。また、DXM投与中止によって破骨細胞の出現数は著しく増加し、特に13日目の群では4または8 mg/100g B.W. 投与群ともに非投与群を上回る出現数を示した。

## 2. 酵素組織学的所見

### 1) アルカリホスファターゼ反応

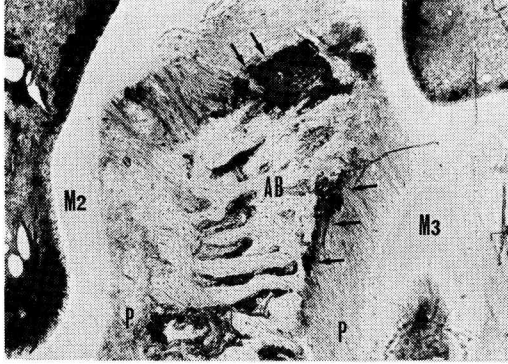
#### a) 歯の非移動群

DXM非投与群ではALPase反応は、象牙芽細胞、骨芽細胞に特に高い反応がみられた。DXM 4または8 mg/100g B.W. 投与群では、非投与群と同様の反応を示し、非投与群に比較して若干反応が低い傾向を示したが、著しい差異は認められなかった。

#### b) 歯の移動群

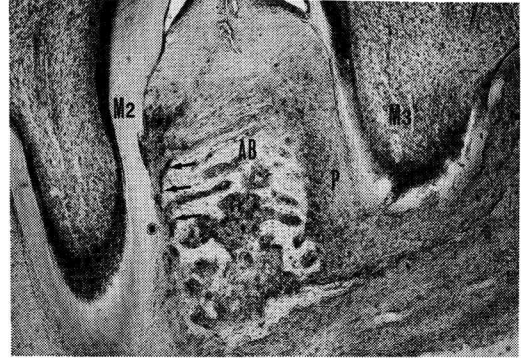
DXM非投与群のALPase反応は、特に牽引側および歯槽骨頂部において高い反応がみられ(図4)、圧迫側では反応が低く、経過とともに反応が減弱する傾向を示した。

DXM 4または8 mg/100g B.W. 投与群で、投与と同時に歯の移動を行った4日目、7日目の実験群では、非投与群に比較して反応が低



遠心 近心  
 M<sub>2</sub>: 第2臼歯, AB: 歯槽骨  
 M<sub>3</sub>: 第3臼歯 P: 歯根膜  
 矢印: 硝子様変性

図4 歯の移動とDXM非投与群, 10日目, M<sub>2</sub>とM<sub>3</sub>の間, ALP ase 反応(×40) 牽引側および歯槽骨頂部に ALP ase 反応陽性像がみられる



遠心 近心  
 M<sub>2</sub>: 第2臼歯, AB: 歯槽骨  
 M<sub>3</sub>: 第3臼歯, P: 歯根膜  
 矢印: 硝子様変性

図5 a 歯の移動群, 4日目, M<sub>2</sub>とM<sub>3</sub>の間, ACP ase 反応 (×40) DXM非投与群: 圧迫側にACP ase 反応陽性像がみられ(矢印), 牽引側歯槽骨面にはACP ase 陽性の細胞はほとんどみられない

い。しかし, DXM投与を中止すると反応の増加がみられ, 特に4 mg/100g B.W. 投与群10日目の実験群において, 牽引側, 歯槽骨頂および象牙芽細胞に強陽性の反応が示された。投与終了後, 4または8 mg/100g B.W. 投与群とも, 13日目, 32日目と時間の経過とともに, 非投与群と同様に反応が減弱し, また, 非投与群との差異は認められなかった。

2) 酸ホスファターゼ (ACP ase)

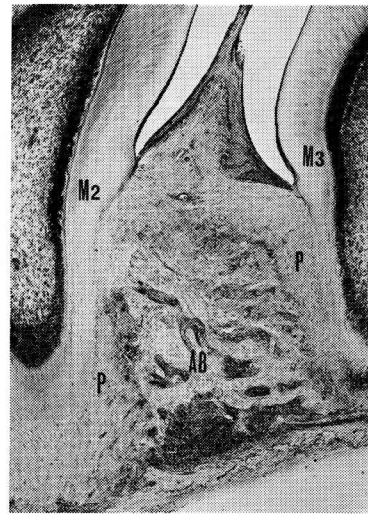
ACP ase 反応については, 4日目のラット8匹を用い, Gomori 法にて検索をおこなった。

a) 歯の非移動群

DXM非投与群では, ACP ase 反応は象牙芽細胞層に強陽性であり, 骨においては, 特に海綿状の歯槽骨骨髓腔内面に陽性の細胞が散在してみられた。

b) 歯の移動群

DXM非投与群では, 圧迫側に ACP ase 陽性の反応がみられ, 骨の改造が活発におこなわれていることを示すと思われる像を呈していた。これに対して, 牽引側歯槽骨面には, ACP ase 陽性の細胞はほとんどみられなかった(図5 a)。



遠心 近心  
 M<sub>2</sub>: 第2臼歯, AB: 歯槽骨  
 M<sub>3</sub>: 第3臼歯, P: 歯根膜

図5 b 歯の移動群, 4日目, M<sub>2</sub>とM<sub>3</sub>の間, ACP ase 反応 (×40) DXM 8 mg/100g B.W. 投与群: 歯槽骨骨髓腔の内壁に ACP ase 反応陽性像がみられるが圧迫側の歯槽骨表面にはほとんどみられない

DXM投与群では, 歯槽骨骨髓腔の内壁に ACP ase 陽性の反応がみられ, 圧迫側の歯槽

骨表面には反応が認められず、骨改造に乏しい像を呈していた(図5b)。

## 考 察

### 1. DXMが歯の移動と骨代謝へ及ぼす影響

一般に、副腎皮質ホルモンは造骨細胞、線維芽細胞に作用し、骨基質、コラーゲン線維などの形成を抑制することが知られている。特に、その骨代謝へ及ぼす影響について、増田、岡本<sup>9)</sup>は、骨組織中の細胞の分裂能力が低下し、造骨細胞、破骨細胞の活動性が低下すると報告している。同様の結果が伊沢<sup>9)</sup>、山中<sup>10)11)</sup>によっても報告されている。歯の移動に及ぼす影響に関しては、副腎皮質ホルモン投与下では歯の移動にともなう破骨細胞の出現が抑制されると報告されている<sup>6)</sup>。人為的な歯の移動を行った滝本<sup>12)</sup>、出口<sup>6)</sup>らは、牽引側の二次線維骨形成部に酸ホスファターゼ、アルカリホスファターゼの強い反応を、圧迫側にアルカリホスファターゼの低下を認め、人為的な歯の移動にともない、歯周組織の酵素活性は部位的に差異を生ずると述べている。

ALP ase の役割は、(1)骨芽細胞の分化、(2)細胞に必要な物質の細胞膜透過、(3)線維性蛋白の形成、(4)ムコ多糖体の形成、(5)磷酸転移、(6)骨結晶の沈着と成長を阻害する磷酸エステルの除去などに<sup>13)</sup> ACP ase は、(1)細胞分泌物の合成や濃縮、(2)骨への無機質の沈着、(3)細胞の貪食作用などに関与しているといわれている<sup>6)13)</sup>。このような役割をもつ ALP ase および ACP ase の酵素活性の局在から骨代謝の状態を探る目的で本実験を行ったが、DXM非投与下における歯の移動では、滝本<sup>12)</sup>、出口<sup>6)7)</sup>らの報告と同様に、牽引側では ALP ase 反応の増加、圧迫側では ALP ase 反応の低下が認められた。同時に ACP ase 活性については、圧迫側での反応の増加、牽引側での反応の低下が認められた。

さらに、DXM投与下(4または8mg/100g B.W.)における歯の移動では、歯根膜のALP ase 反応および ACP ase 反応は、非投与で歯

を移動させた群よりも反応が低く、特に歯根膜圧迫側での低下の傾向がみられた。このことは出口<sup>6)</sup>の結果と異なるが、この所見の差異は出口も指摘しているように矯正力の強さの差とも考えられる。しかしながら、副腎皮質ホルモン投与による破骨細胞出現の抑制、酵素活性の低下などからみて副腎皮質ホルモン投与群では、骨改造が抑制されていることを示している。

### 2. DXMが圧迫側歯根膜の硝子様変性に及ぼす影響

矯正力が歯に加わると歯根膜に挫滅創が生じ、その治癒過程において、新生肉芽組織とともに新生血管が増殖するといわれている<sup>14)15)</sup>。

本実験において、DXM投与下の歯の移動は、非投与下の歯の移動群に比べて、圧迫側歯根膜に広範囲の硝子様変性を起こす傾向がみられた。これは、DXM投与により、破骨細胞の出現が抑制され、圧迫側歯槽骨の吸収に遅れが生じ、新生肉芽、血管の進入増殖がさまたげられた結果と考えられる。

## 要 約

ウィスター系雄ラット45匹を用い、人為的な歯の移動にともなう歯周組織の変化におよぼす Dexamethasone (DXM) の影響を組織学的ならびに組織化学的に検討した。

1. DXM非投与の歯の移動群では歯根膜圧迫側の ALP ase 反応は牽引側よりも低く、ACP ase 反応は牽引側よりも高かった。
2. DXM投与の歯の移動群および非移動群では、ALP ase および ACP ase 反応は、DXM非投与群に比較し低かった。
3. DXMは、歯の移動にともなって出現する破骨細胞の数を減少させた。その減少の程度は、8mg/100g B.W.の方が4mg/100g B.W.よりも強かった。
4. DXM投与の中止により骨改造の抑制が减弱し、中止13日目では対照群とほぼ同程度の所見を示した。

稿を終わるに臨み、終始ご懇篤なるご指導と

ご校閲を賜りました口腔解剖学第二講座名和橙黄雄教授、立花民子助教授に深甚なる感謝の意を表します。また、本研究を進めるにあたり、

種々ご協力下さった口腔解剖学第二講座、ならびに歯科矯正学講座の皆様に感謝致します。

**Abstract :** Histological and histochemical studies of the influence of dexamethasone (DXM) on the periodontal tissue during experimental tooth movement were carried out by using forty five male Wistar strain rats. The animals were divided into four groups. The first group was untreated. The second group was intraperitoneally injected DXM in doses of 4 or 8 mg per 100g of body weight without tooth movement. The third group was moved their upper molars by Waldo's method. The fourth group were injected DXM with experimental tooth movement.

1. In non-administered rats with tooth movement alkaline phosphatase activity at periodontal membrane of pressure side was lower than that of tension side, and acid phosphatase activity at pressured periodontal membrane was higher than that of tension side.
2. In DXM-administered rats with or without tooth movement activity of alkaline and acid phosphatase at periodontal membrane was lower than that in non-administered rats.
3. In DXM-administered rats with experimental tooth movement the appearance of osteoclasts was inhibited.
4. By finishing administration of DXM the number of osteoclasts recovered in control level.

#### 文 献

- 1) 河田照茂：歯科矯正刺激（係蹄弾線装置の歯科矯正力）に対するSU-4885の作用に関する実験的研究，日矯歯誌，23：165-169，1964.
- 2) 河田照茂：歯科矯正刺激によって誘発される血中のクエン酸，アスコルビン酸，量等の変動に関する研究，日矯歯誌，23：1-12，1964.
- 3) 河田照茂：実験的歯牙移動にともなう副腎中アスコルビン酸量の変動に対するコルチゾンの作用に関する研究，日矯歯誌，24：8-11，1965.
- 4) 河田照茂：実験的歯牙移動の初期におけるラット副腎中の glucose-6-phosphate dehydrogenase 活性の変動について，日矯歯誌，29：40，1970.
- 5) 谷田部賢一：歯科矯正力の及ぼす影響について，日矯歯誌，30：1-9，1971.
- 6) 出口敏雄：歯の移動に伴う歯周組織の変化に関する組織化学的研究，日矯歯誌，28：1-11，1969.
- 7) 出口敏雄：歯の移動時に起る硝子様変性に関する組織化学的研究，日矯歯誌，28：274-277，1969.
- 8) 増田武志，岡本正敏：ハイドロコルチゾンが骨代謝に与える影響について，骨代謝，9：234-238，1976.
- 9) 伊沢義弘，蒔田徳太郎，日野修一郎，相良 潔，大沼規男，橋本喜信，川口良人，津久井一平，小椋陽介，宮原 正，田坂邦安，一木彦三：ハイドロコルチゾン長期投与ビーグル犬における骨代謝異常について（第一報），骨代謝，14：45-54，1981.
- 10) 山中健次：ラット顎顔面頭蓋の成長に及ぼすハイドロコルチゾンの影響，レントゲンセファロメトリーによる研究（会），日矯歯誌，38：73-74，1979.
- 11) 山中健次：ラット顎顔面頭蓋の成長に及ぼすハイドロコルチゾンの影響（歯牙系）（会），日矯歯誌，40：161-162，1981.
- 12) 滝本和男：実験的歯牙移動に伴う歯槽骨中のアルカリフォスファターゼ活性の変動に関する研究，日矯歯誌，24：182-186，1965.
- 13) 高橋六一：ラット歯槽骨の骨形成細胞の電子顕微鏡的研究，歯科学報，72：1437-1467，1972.
- 14) Hancox, N : The biochemistry and physiology of bone. Academic Press, New York, 213, 1956.
- 15) Trueta, J. : The role of the vessels in osteogenesis. *J. Bone Joint Surg.* 45B : 402-417, 1963.
- 16) Oppenheim, A. : A possibility for physiologic orthodontic movement. *Amer. J. Orthodont. Oral Srg.* 30 : 277-328, 1944.
- 17) Reitan, K. : Some factors determining the evaluation of force in orthodontics. *Amer. J. Orthodont.* 43 : 32-45, 1957.
- 18) Reitan, K. : Tissue behavior during orthodontic tooth movement. *Amer. J. Orthodont.* 46 : 881-900, 1960.
- 19) 中村進治：歯根膜血管走行の矯正学的研究，第一報，第二報，口病誌，34：330-358，1967.
- 20) Waldo, C. M. : Method for the study of tissue response to tooth movement. *J. Dent. Res.* 32 : 690-691, 1953.