

氏 名	肥 後 智 樹
学 位 の 種 類	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	博 士 第 6 1 7 号
学 位 授 与 の 要 件	学 位 規 則 第 4 条 第 1 項 該 当
学 位 授 与 年 月 日	平 成 2 2 年 3 月 2 5 日
学 位 論 文 題 目	An animal model of intrinsic dental erosion caused by gastro-oesophageal reflux disease (動物モデルを用いた胃食道逆流症による歯牙酸蝕症の検討)
審 査 委 員	主 査 教 授 谷 徹 副 査 教 授 安 藤 朗 副 査 教 授 岡 部 英 俊

論文内容要旨

※整理番号	622	(ふりがな) 氏名	ひご ともき 肥後 智樹
学位論文題目	An animal model of intrinsic dental erosion caused by gastro-oesophageal reflux disease (動物モデルを用いた胃食道逆流症による歯牙酸蝕症の検討)		
<p>【研究の目的】</p> <p>欧米では胃食道逆流症（以下 GERD）の罹患率が増加し、本邦でも生活習慣の欧米化などにより、GERD の罹患率が増加することが危惧されている。最近では GERD による食道病変だけでなく、GERD に関連した食道外病変も問題視されている。十二指腸液を含む胃液の逆流による GERD は、Barrett's 食道や食道腺癌の原因因子と考えられているが、2006 年に発表された世界各国で共通する GERD とその関連の病態についての定義を策定された Montreal Definition では、口腔領域において、歯牙酸蝕症が GERD による確立された食道外病変のひとつとして注目されている。</p> <p>歯牙酸蝕症とは、細菌が関与せず歯の実質欠損を認めるものをいうが、その原因としては、外因性と内因性に分けられる。外因性のものとして、酸を取り扱う労働環境での酸の気化や粒子の暴露が報告されており、それ以外にも柑橘系の果物や酸を多く含む野菜の摂取などが原因として挙げられる。これに対し内因性のものとして、習慣性嘔吐症、神経性無食欲症による胃酸の嘔吐、また近年では GERD による歯牙酸蝕症が注目されている。</p> <p>これまで GERD による歯牙酸蝕症例の報告はあるものの、文献数は少ない。また動物モデルを用いた研究はこれまでにない。そこで、本研究では、ラット十二指腸液逆流モデル（以下逆流モデル）を用いて、GERD と歯牙酸蝕症との関連性を明らかにすべく研究を行った。</p> <p>【方法】</p> <p>8 週齢の雄性 Wistar ラットを用いて、胃液を含む十二指腸液の逆流が起こるモデルを作成した（逆流モデル群；n=7）。術式は、胃－食道接合部を切離し、食道－上部空腸を端側吻合した後に、1 針食道と空腸の漿膜側から一部筋層を含み縫合して、輸入脚をつり上げた。コントロール群として開腹術のみの sham-operation を施行した動物を用いた（n=7）。手術後 15 週および 30 週にて屠殺し、食道、胃、歯牙を含んだ下顎骨を採取した。歯牙においては、歯冠高径の計測（下顎両側第 1 臼歯～第 3 臼歯）を行った。またヒトの歯牙酸蝕症の評価に用いられてきた分類を今回のラットを用いた研究用に独自に改良し、酸蝕症による咬合面の溶解度を Grade 0～3 に分類した。さらに採取した下顎歯は、10%緩衝ホルマリン液にて 1 日固定し、4℃下で 7 日間、脱灰液（K-CX; FALMA, 東京）に浸し、脱灰</p>			

- (備考) 1. 論文内容要旨は、研究の目的・方法・結果・考察・結論の順に記載し、2千字程度でタイプ等で印字すること。
2. ※印の欄には記入しないこと。

標本を作製後、ヘマトキシリン・エオジン染色にて組織学的評価を行った。また、食道および胃の内容物の pH は、コンパクト pH メーター (Horiba, 京都) を用いて測定した。

【結果】

1) 歯冠高径

手術後 15 週では、第 1 臼歯から第 3 臼歯までのすべての臼歯において、また手術後 30 週では、第 1 臼歯および第 3 臼歯において、逆流モデル群の歯冠高径のほうがコントロール群に比べて有意に低い状態であった。

2) 歯牙酸蝕症の評価

手術後 15 週および 30 週ともに、逆流モデル群のほうがコントロール群に比べて強い歯牙の溶解を認めた。また手術後 15 週および 30 週ともに第 1 臼歯が他の第 2・第 3 臼歯よりも溶解度が強い状態であった。手術後 30 週のラットに Grade 3 の所見を認めた歯牙が 7 匹中 3 匹の 6 歯存在した。

3) 組織学的所見

コントロール群においては、Grade 2 以上の歯牙の溶解は認めなかった。逆流モデル群にみられた Grade 3 の組織像では、歯冠部表層は溶解し、平坦化していた。さらに Grade 3 で歯冠の歯質が完全に溶解され、歯髄の露出を認めた歯牙も存在した。

4) 食道および胃内容物の pH

胃内容物の pH は、3.3~3.8 で、15 週と 30 週ともに逆流モデル群とコントロール群の間に有意差はなかった。また食道内容物の pH は、6.7~6.9 程度であった。なお、コントロール群においては、逆流液が存在しないため、pH の測定は不可能であった。

【考察】

臨界 pH5.5 以下になると歯のエナメル質は溶解することが報告されている。今回の実験でも胃内容物の pH はすべての群で 5.5 以下であった。また逆流モデルの食道内容物 pH は、6.7~6.9 と臨界 pH の 5.5 以上であった。しかし、ラットの歯牙には酸蝕が見られたことから、口腔内には pH5.5 以下の逆流が存在していることが示唆される。

食道および口腔内への逆流は、液、gas、液と gas が混ざった mixed reflux の 3 つのパターンがある。前述したように、これまで酸を取り扱う労働環境での酸の気化や粒子の暴露により、歯牙の侵食を認めることはすでに報告されている。このことから考えて、今回の逆流モデルにおいて、胃酸が液体としてだけでなく、ガスもしくは蒸気として逆流し、酸蝕を引き起こした可能性があることが示唆された。

【結論】

十二指腸液逆流動物モデルを用いて、GERD と歯牙酸蝕症の関連性を明らかにした。今回用いた逆流モデルは、歯牙酸蝕症を含む GERD による食道外病変発生のメカニズムを研究するのに有効な手段であると考えられた。

学位論文審査の結果の要旨

整理番号	622	氏名	肥後 智樹
論文審査委員			
(学位論文審査の結果の要旨)			
<p>本研究は、gastro-oesophageal reflux disease (GORD)による食道外症候群である歯牙酸蝕症(酸蝕症)において、症例報告はあるが、因果関係は実験的に証明されていないため、胃・十二指腸液逆流モデル(逆流モデル)による GORD 関連の酸蝕症について検討を行い、以下の点を明らかにした。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) コントロール群では、術後 30 週での第 1 臼歯 Grade 1 の 6 歯以外、酸蝕はなかった。 2) 逆流モデル群では、15 週、30 週ともに 9 割以上の発症を認め、術後 30 週では Grade3 の歯牙が 6 歯認められた。 3) 1), 2) の結果から、胃液の暴露期間が長くなるほど、酸蝕症が悪化することがわかった。 4) 胃内容物の pH は 3.3~3.8 とエナメル質の臨界 pH より低く、逆流モデル群の食道内容物の pH は 6.7~6.9 と臨界 pH より高かった。 5) 3), 4) の結果から口腔内には、十二指腸液と完全に混ざる前の胃液が逆流したか、もしくは胃酸がガスもしくは蒸気として逆流した可能性が示唆された。 <p>本論文は、動物モデルを用いた胃食道逆流症による内因性歯牙酸蝕症について新しい知見を与えたものであり、最終試験として論文内容に関連した試問を受け、博士(医学)の学位論文に値するものと認められた。</p>			
(平成22年 / 月 26日)			