

（様式4）

学 位 論 文 の 内 容 の 要 旨

（ 小 川 将 ） 印

（学位論文のタイトル）

Factors influencing bone healing after extirpation with endodontic microsurgery-microscopic
apicoectomy for extensive radicular cysts

（広範囲に進展した歯根嚢胞に対する嚢胞摘出および顕微鏡視下歯根端切除後の骨性治癒に
影響を及ぼす因子）

（学位論文の要旨）

【目的】

本研究の目的は、広範囲に進展した歯根嚢胞に対する新しい手術法である嚢胞摘出および顕微鏡視下歯根端切除後の骨性治癒を阻害する因子を臨床的および免疫組織学的に明らかにし、治療効果を見出す事である。

【方法】

対象は2007年2月から2017年1月までの期間に群馬大学医学部附属病院歯科口腔・顎顔面外科において、嚢胞摘出術および顕微鏡視下歯根端切除を行った概ね3歯以上におよぶ広範囲に進展した歯根嚢胞症例26例（男性12例，女性14例）とした。治療成績は、臨床的評価およびX線学的評価を合わせて総合的に評価した。対象の26例を骨欠損腔の縮小率が75%以上の「good osteogenesis」と75%未満の「poor osteogenesis」に分類し、嚢胞摘出後の骨性治癒に影響を及ぼす因子を検討した。両群間で、臨床的因子（部位，4mm以上の歯周ポケット，瘻孔，疼痛，再根管治療歴，術前の皮質骨欠損，嚢胞摘出後の穿通性骨欠損）および病理学的因子（歯根嚢胞上皮および上皮下結合組織へのTNF- α ，IL-1 β ，RANKLの発現）について統計学的に検討した。

【結果】

治療の成功率は88.5%であった。エックス線学的縮小率による評価では16例が $\geq 75\%$ （good bone healing），10例が $<75\%$ （poor bone healing）と判定された。臨床的検討では、嚢胞摘出後の穿通性骨欠損の存在，発生部位が上顎の2項目が歯根嚢胞摘出後の骨欠損腔縮小率に負の影響を及ぼす有意な因子となった（ $P<0.05$ ）。免疫組織学的検討では、歯根嚢胞上皮におけるIL-1 β およびTNF- α の発現が有意な負の因子となった（ $P<0.05$ ）。また、臨床的因子を説明変数とした多変量解析では穿通性骨欠損の存在が有意な負の因子となった（ $P<0.05$ ）。

【考察】

広範囲に進展した歯根嚢胞では、骨欠損部の骨膜が吸収消失している事が多い。このような状態で、嚢胞摘出後に創部を単純に閉鎖創とした場合は、創部開口部は歯肉の上皮下組織（間葉系組織領域）に被覆される事になる。この領域の主要構成細胞である線維芽細胞は骨芽細胞より分裂周期

が早く、そのため増殖能が高い。そのため、術後早期に骨欠損腔に侵入し、fibrous healing defectが生じる。広範囲に及ぶ歯根嚢胞摘出後では、骨欠損範囲も大きくなるため、結合組織が侵入しやすい。嚢胞摘出後に穿通性骨欠損を生じた場合はさらに容易に線維芽細胞が侵入できる環境となる。つまり、良好な骨性治癒を誘導するためには線維芽細胞の侵入による早期の線維性治癒を防止することが必要と考えられた。

一方で、慢性炎症による炎症サイトカインが骨性治癒を妨げていることが報告されている。歯根嚢胞は炎症性嚢胞であり、嚢胞壁には数多くのregulatory moleculesが発現している。そして、嚢胞周囲骨の吸収は、破骨細胞と骨芽細胞のバランスで左右され、破骨細胞への分化決定にregulatory moleculesの関与が示唆されている。なかでもRANKL, TNF- α , IL-1 β との関係がそのkey factorであり、これまで多くの研究がなされている。本研究の嚢胞上皮へのサイトカイン発現の検討では、歯根嚢胞上皮へのIL-1 β およびTNF- α の高発現が歯根嚢胞摘出後の骨欠損腔縮小率に影響を及ぼす有意な負の因子となり、RANKLは除外された。この結果は、歯根嚢胞摘出後の骨形成阻害にはRANK-RANKL系に依存する経路よりもIL-1 β , TNF- α を介したRANK-RANKL系に依存しない経路、すなわち活性化破骨細胞の作用ではなく、骨芽細胞から骨細胞への分化を抑制する機序が中心となって、修復骨形成を阻害している可能性がある。また、本研究では歯根嚢胞上皮結合組織へのサイトカインについても免疫組織学的検討を行ったがいずれも骨欠損腔縮小率に影響を及ぼす因子とはならなかった。この結果から、骨と接触する嚢胞上皮へのサイトカイン産生が強く修復骨形成を阻害すると考えられた。

【結語】

穿通性骨欠損、regulatory molecules(IL-1 β , TNF- α)の発現および発生部位が上顎であることが広範囲に進展した歯根嚢胞摘出後の骨性治癒を阻害する因子であることが明らかになった。広範囲に進展した歯根嚢胞の治療に顕微鏡視下歯根端切除を併用した治療は世界最初の試みであり、かつ本研究は嚢胞摘出後の骨性治癒に影響する因子を同定した最初の研究である。