
学位請求論文

白井肇

①

糖尿病が義歯床による被覆に伴う義歯床下組織の
病理組織学的変化に及ぼす影響に関する実験的研究

白井 肇

A Study on the Effect of Diabetes Mellitus
on Histopathological Changes
in the Tissues Covered with Denture Base

Hajime Shirai

岡山大学大学院歯学研究科 歯学専攻

研究分野：歯科補綴学第2

(主任，指導：佐藤隆志教授)

結 言

義歯床下の残存組織の保全に関する情報を得るために、義歯床下組織に惹起される変化とそれに影響を及ぼす因子との因果関係について検討を加えることは、有床義歯補綴を考えるうえで極めて重要である。従来、義歯床下組織に惹起される変化に対しては、生体側と義歯側に多数の因子が存在すると言われてきた¹⁻⁵⁾。これらの因子のうち、生体側の備える全身的因子は義歯床下組織に対して疼痛や傷害等の影響を及ぼすことが少ないためか、ほとんど検討されていないのが実状である。全身的因子の一つと考えられている糖尿病は、現在、全世界で推定3000万人⁶⁾、我が国では約200万人⁷⁾、すなわち65歳以上の10人に1人が罹患していると推定されている⁸⁾。日常的な疾患であり、我が国の糖尿病の有病率は人口の高齢化や食生活の変化等に伴って今後さらに急増することが予測されている⁸⁾。したがって、日常臨床において糖尿病患者に対して有床義歯による補綴処置を行う機会も多い。

糖尿病患者の義歯床下組織が示す反応については、経験的に粘膜の傷害や骨組織の吸収が生じ易いとされている⁹⁻¹⁷⁾。しかし、糖尿病が義歯床下組織の変化に与える影響について検討を加えた研究は極めて少なく、しかもそれらの研究は上皮組織における変化をヒトの生検材料を対象として観察しているにすぎず^{18,19)}、粘膜固有層ならびに骨組織に関して検討を加えた研究はみられない。また、ヒトの生検材料を対象とした検討においては、義歯床下組織の示す反応に対して、糖尿病の代謝異常の程度、罹患期間、血糖値のコントロール状態および合併症の有無などの生体側の条件と、義歯側が備える諸条件とが複雑に影響を与えるので、糖尿病が義歯床下組織の変化に及ぼす影響を明確に解明することはできない。したがって、糖尿病が義歯床下組織の変化に及ぼす影響につ

いて解析するためには，生体側と義歯側のそれぞれが備える条件の規定が可能な実験動物を対象として検討を加えなければならない。

一方，このような観点に立って，義歯床による被覆²⁰⁾，義歯床を介して加えられる持続的圧力²¹⁾および咬合圧²²⁾などが義歯床下組織に及ぼす影響について，正常ラットを対象として病理組織学的検討が加えられている。しかし，糖尿病が義歯床による被覆に伴う義歯床下組織の病理組織学的変化に及ぼす影響については十分な検討が加えられていないのが現状である。

本研究は，ストレプトゾトシン誘発糖尿病ラットの臼歯部口蓋を対象として，義歯床による被覆に伴う義歯床との接触，生理的刺激的の欠如ならびに自浄作用の欠如によって義歯床下組織に惹起される変化を病理組織学的に観察し，糖尿病が義歯床下組織の変化に及ぼす影響について検討を加えることを目的とした。

材 料 な ら び に 方 法

1. 実験動物

実験動物には15週齢のウイスター系雄性ラット(体重350~400g)210匹を用いた。これらの動物は，実験的に糖尿病を発症させた糖尿病群126匹と非糖尿病群84匹によって構成した。実験動物のうち糖尿病群は，糖尿病義歯装着清掃群，糖尿病義歯装着非清掃群および糖尿病義歯非装着群の3群に等分し，非糖尿病群は，クエン酸-クエン酸ナトリウム緩衝液のみを投与した緩衝液投与群と，何ら処置を施さない正常群の2群に等分し，各群42匹として計5群に分けた。

実験動物に対する処置は，1週間以上の馴化飼育の後に開始し，その飼育は固形飼料(MF，オリエンタル酵母工業)と水を用いて一定環境下に

おいて行った。

2. 糖尿病の誘発ならびに糖尿病の発症と糖尿病状態の維持の確認

糖尿病の誘発は、0.05Mのクエン酸-クエン酸ナトリウム緩衝液(pH 4.2)に50mg/mlの割合で溶解したストレプトゾトシン(Sigma, 以下STZと略称する)を、体重100gあたり4.0mgの割合で腹腔内投与することによって行った。STZを投与したラットのうち、投与1週間後の血糖値が300mg/dl以上を示した場合を糖尿病が発症したと判定し²³⁻²⁶⁾糖尿病ラットとして実験に供した。なお、緩衝液投与群に対しては糖尿病群の場合と同一の週齢時に、同量のクエン酸-クエン酸ナトリウム緩衝液のみを腹腔内投与した。

糖尿病状態の維持の確認は、血糖値の測定と膵臓ランゲルハンス島β細胞の観察^{23, 27, 28)}によって行った。血糖値の測定は、尾静脈から採血した全血を比色定量法による簡易血糖測定器(レフロラックス-II[®], Boehringer・Mannheim)と専用の試験紙(BMテストブラッドシュガー20-800R[®], Boehringer・Mannheim)を用いて、糖尿病群に対してはSTZ投与前と投与1週後のほか、投与1週間後から4週間毎と屠殺時に行い、非糖尿病群に対しては糖尿病群と同一の週齢時に行った。また、膵臓ランゲルハンス島β細胞は、糖尿病群および非糖尿病群の全実験例について観察期間終了時に膵臓組織を採取し、ブアン液を用いて4日間浸漬固定を行ったのち、通法に従ってパラフィン包埋し、3μmの切片としてアルデヒド-フクシン染色²⁹⁾を施して光学顕微鏡下で観察した。

また、全実験動物に対して、実験期間を通じて7日毎に体重測定を行った。

3. 実験用義歯

糖尿病義歯装着清掃群ならびに糖尿病義歯装着非清掃群(これら2群を

合わせて以下，糖尿病義歯装着群と略称する)に対しては，金銀パラジウム合金製の義歯床維持用メタル・フレーム(以下，メタル・フレームと略称する)と義歯床用加熱重合レジン製の可撤性義歯床(以下，義歯床と略称する)によって構成した実験用義歯²⁰⁾を装着した。メタル・フレームは歯科用接着性レジン(パナビア®EX，クラレ)を用いて上顎臼歯に装着し，矯正用チューブと矯正用ワイヤーによって構成した維持装置を用いて，義歯床を義歯床下組織に対して無圧の状態では非可動性に接触させた。糖尿病義歯装着清掃群では義歯床の装着後，1週間に2回，3～4日毎に義歯床と義歯床下粘膜の清掃を行うことによって，その義歯床下組織に対して義歯床と接触し，かつ生理的刺激的の欠如した状態を与えた。なお，義歯床は超音波洗浄器(SUW-50D，モリタ)を用いて水中で3分間，義歯床下粘膜はスリーウェイ・シリンジを用いて洗浄した。糖尿病義歯装着非清掃群は義歯床の装着後，義歯床と義歯床下粘膜の清掃を行うことなく経過させ，義歯床下組織に対して糖尿病義歯装着清掃群の状態に加えて自浄作用の欠如した状態を与えた。糖尿病義歯非装着群，緩衝液投与群および正常群に対しては実験用義歯を装着することなく経過させた。

なお，糖尿病義歯装着群に対する義歯床の装着は，STZ投与1週間後(19週齢時)に糖尿病が発症したことを確認すると同時にを行った。

実験動物に対する義歯床装着までの処置は，体重100gあたり2.56mgのペントバルビタール・ナトリウム(ネンブタール®，Abbott)の腹腔内注射による全身麻酔下で行い，義歯床および義歯床下粘膜の清掃はエチル・エーテルの吸入麻酔下で行った。

4. 病理組織学的観察および口蓋弓の形態の観察

観察の開始時期は，糖尿病義歯装着群ではSTZ投与1週間後の糖尿病発

症確認時，すなわち義歯床装着時とし，糖尿病義歯非装着群ではSTZ投与1週間後の糖尿病発症確認時，緩衝液投与群では緩衝液投与の1週間後としたほか，正常群ではこれらの4実験群と同時期の19週齢時とした．病理組織学的観察の期間は観察開始の1, 2, 4, 8, 12および20週後とした．各観察期間毎に各実験群の7匹ずつを断頭屠殺し，口蓋組織を採取した．採取した口蓋組織は10%中性緩衝ホルマリンを用いて21日間浸漬固定を施したのち，10%EDTA(pH 7.4)を用いて21日間脱灰を行った．脱灰の完了した組織は，通法に従ってパラフィン包埋して，第1臼歯部において頬舌的な4 μ mの切片を作製し，ヘマトキシリン-エオジン染色を施して光学顕微鏡下で観察した．

口蓋弓の形態の観察は，顕微鏡ビデオ・カメラ(DK-6001N，日立電子)を装着した実体顕微鏡(SMZ-10，ニコン)を用いて，各組織標本を一定の倍率(約30倍)で二次元画像解析装置(COSMOZONE 1S，ニコン)のモニター上に投影し，口蓋弓の形態とコンピュータの画像をモニター上で合成することによって各組織標本における口蓋弓の形態をコンピュータに入力，記録して行った．

結 果

1. 血糖値と体重の変化ならびに膵臓ランゲルハンス島所見

1) 血糖値の変化

糖尿病群においては，STZ投与1週間後，すなわち糖尿病発症確認時の血糖値は 391.3 ± 18.5 mg/dl(n=126)の値を示し，非糖尿病群においては観察開始時の血糖値は 145.4 ± 14.4 mg/dl(n=84)の値を示し，以後，観察期間を通じていずれもほぼ同様の値を持続した(図1)．また，糖尿病群に属する3群間，および非糖尿病群に属する2群間の血糖値に差異は認めら

れなかった。

2) 膵臓ランゲルハンス島所見

非糖尿病群では、全観察期間を通じていずれの実験例においても、膵臓ランゲルハンス島 β 細胞ではアルデヒド-フクシン染色によって暗紫色に染まる顆粒が多数確認された(図2a)。これに対して糖尿病群では、全観察期間を通じてすべての実験例において、膵臓ランゲルハンス島の細胞成分の減少による萎縮と、 β 細胞における上記顆粒の消失が認められた(図2b)。

3) 体重の変化

糖尿病群に属する3群の実験動物の体重は、いずれもSTZ投与後から徐々に減少し、糖尿病発症確認の20週後、すなわち糖尿病義歯装着群においては義歯床装着の20週後にはSTZ投与時に比べて10~20%の減少を示した。これに対して、非糖尿病群に属する2群の実験動物の体重は、いずれも観察開始の20週後にはそれぞれ緩衝液投与時および18週齢時に比べて30~40%の増加を示した(図3)。

2. 病理組織学的変化ならびに口蓋弓の形態変化

1) 病理組織学的変化

(1) 緩衝液投与群

上皮組織、粘膜固有層および骨組織はいずれの観察期間においても、各観察期間の正常群と同様の所見を呈しており、変化は認められなかった(図4)。

(2) 糖尿病義歯非装着群

1週後：上皮組織、粘膜固有層および骨組織はいずれも正常群と同様の所見を呈していた。

2週後：上皮組織は正常群と同様の所見を呈していた。粘膜固有層の

厚さは同時期の正常群に比べてやや菲薄化していたが，結合組織線維の密度と走行状態に変化は認められなかった．骨組織は正常群と同様の所見を呈し，以後20週後にいたるまで変化を示さなかった(図5)．

4週後：角質層の厚さは正常群に比べて変化を示さなかったが，角質層を除く上皮組織の厚さは有棘細胞数の減少によってやや菲薄化していた．上皮突起は極めて軽度ながら短縮の傾向を示していた．粘膜固有層の厚さは2週後に比べてわずかに減少していたが，結合組織線維の密度ならびに走行状態に変化は認められなかった(図6)．

8週後以降20週後まで：角質層の厚さは対応する各観察期間の正常群と同様であったが，角質層を除く上皮組織の厚さは有棘細胞数の減少によって8週後以降20週後まで経時的に漸次減少し，20週後では軽度の菲薄化を示した．上皮突起も経時的に短縮し，20週後では軽度に短縮していた．粘膜固有層においても，その厚さは8週後以降20週後まで経時的に漸次減少し，20週後では軽度の菲薄化を示したが，結合組織線維の密度ならびに走行状態に変化は認められなかった(図7)．

(3) 糖尿病義歯装着清掃群

1週後：上皮組織，粘膜固有層および骨組織はいずれも，同時期の糖尿病義歯非装着群と同様の所見を呈していた(図8)．

2週後：上皮各細胞層の厚さならびに上皮突起の幅と長さは変化を示さず，以後20週後にいたるまで変化は認められなかった．基底細胞および深部有棘細胞には部分的に極めて軽度の配列の乱れがみられ，紡錘化と核濃染を示すものが少数ながら認められた．粘膜固有層では，その厚さならびに結合組織線維の密度と走行状態は変化を示さず，以後20週後にいたるまで変化は認められなかった．骨面では，実験例によっては口蓋溝部に限局して少数ながら破骨細胞の出現がみられる場合もあったが，

口蓋溝部以外の骨面では変化は認められなかった(図9a, b).

4週後: 基底細胞および深部有棘細胞の配列の乱れはやや進行して軽度に見られ, 紡錘状を呈して核濃染を示す細胞が認められた(図10a, b). 骨面では, 実験例によっては口蓋溝部に限局して少数ながら骨芽細胞の出現を示す場合も認められた.

8週後: 4週後に観察された基底細胞および深部有棘細胞の配列の軽度の乱れは部分的に残存しているものの, これらの細胞の紡錘化と核濃染はほとんど消失していた. 骨組織では変化は認められず(図11a, b), 以後20週後にいたるまで変化を示さなかった.

12週後: 8週後に観察された基底細胞および深部有棘細胞の部分的な配列の乱れがわずかに残存している以外には, 上皮組織, 粘膜固有層および骨組織はいずれも, 同時期の糖尿病義歯非装着群とほぼ同様の所見を呈していた(図12a, b).

20週後: 12週後に残存していた基底細胞および深部有棘細胞の配列の乱れはほとんど認められず, 上皮組織, 粘膜固有層および骨組織はいずれも同時期の糖尿病義歯非装着群と同様の所見を呈していた(図13).

なお, 糖尿病義歯装着清掃群では観察期間を通じて炎症性の組織反応は認められなかった.

(4) 糖尿病義歯装着非清掃群

1週後: 上皮組織, 粘膜固有層および骨組織はいずれも同時期の糖尿病義歯非装着群と同様の所見を呈し, 変化を示さなかった(図14).

2週後: 上皮組織では, 同時期の糖尿病義歯非装着群に比べて上皮突起を除く上皮各細胞層の厚さに変化は認められなかった. 上皮突起は幅がやや広くなり, 軽度の短縮あるいは変形を示し, 上皮突起によっては輪郭が軽度ながら不明瞭となっているものも認められた. 基底細胞およ

び深部有棘細胞には部分的に配列の乱れが極めて軽度ながら認められ、一部の細胞は紡錘状を呈し、核濃染を示すものも認められた。特に、口蓋溝部ではこれらの変化が明瞭に認められた。粘膜固有層は軽度に圧扁され、結合組織線維はやや密になり、その走行が骨面と平行になる傾向を示していた。また、骨面では多数の破骨細胞の出現がみられた(図15a, b)。しかし、義歯床下の鼻腔側の骨面ならびに硬口蓋骨組織の厚さに変化は認められなかった。

4週後：角質層の厚さは変化を示さず、以後20週後にいたるまで変化は認められなかった。角質層ならびに上皮突起を除く上皮各細胞層の厚さは、同時期の糖尿病義歯非装着群に比べて、有棘細胞数の減少と深部有棘細胞の扁平化によって軽度の減少を示していた。上皮突起では、幅がやや広くなり短縮あるいは変形が2週後よりも明瞭に認められ、部位によってはその輪郭が不明瞭になっていた。基底細胞および深部有棘細胞には配列の乱れがみられ、紡錘化と核濃染の傾向を示すものが2週後の場合よりも多く認められた。特に、口蓋溝部ではこれらの変化は2週後に比較してさらに明瞭に認められた。粘膜固有層は強度に圧扁されて菲薄化し、結合組織線維は密になり骨面と平行に走行していた。骨面では破骨細胞が認められ、その数は2週後に比べてやや減少していた(図16a, b)が、硬口蓋骨組織の厚さは軽度ながら菲薄化していた。義歯床下の鼻腔側の骨面は変化を示さず、以後20週後にいたるまで変化は認められなかった。

8週後：上皮組織では、角質層ならびに上皮突起を除く上皮各細胞層の厚さは4週後に比べてやや増加していたが、同時期の糖尿病義歯非装着群に比べれば、依然として有棘細胞数の減少と深部有棘細胞の扁平化を伴う極めて軽度の減少を示していた。上皮突起は4週後に比べて延長

しているがやはり短縮が認められ、その輪郭は不明瞭であった。基底細胞および深部有棘細胞は配列の乱れを示すものの、紡錘化や核濃染を示すものは4週後に比べて減少し、その核の形態は丸みを帯びたものが多数認められ、上皮は回復の傾向を示していた。粘膜固有層の厚さは4週後に比べて増加しているものの、同時期の糖尿病義歯非装着群に比べれば未だやや菲薄であり、結合組織線維は骨面とほぼ平行に走行していた。骨面では吸収窩とともに少数の破骨細胞が部分的に残存し、実験例によっては部分的に極めて少数の骨芽細胞の出現が認められる場合もあった(図17a, b)。硬口蓋骨組織の厚さは著明に菲薄化していた。

12週後：上皮組織では、上皮各細胞層の厚さおよび上皮突起の示す所見は、同時期の糖尿病義歯非装着群と概ね同様の状態になり、上皮突起の輪郭は明瞭になり、基底細胞および深部有棘細胞の配列の乱れや形態の変化はほとんど消失していた。粘膜固有層の厚さならびに結合組織線維の密度や走行状態はいずれも、同時期の糖尿病義歯非装着群と同様の状態に回復していた。骨面では破骨細胞ならびに吸収窩が消失し、部分的に骨芽細胞がわずかながら認められた(図18a, b)。硬口蓋骨組織の厚さは著明に菲薄化し、穿孔の認められる実験例もみられた。

20週後：上皮組織、粘膜固有層および骨組織はいずれも同時期の糖尿病義歯非装着群と同様の状態に回復していた(図19)。硬口蓋骨組織の骨の厚さは12週後の場合と同様に著明に菲薄化し、穿孔の認められる実験例もみられた。

なお、糖尿病義歯装着非清掃群では観察期間を通じて炎症性の組織反応は認められなかった。

2) 口蓋弓の形態変化

正常群、緩衝液投与群、糖尿病義歯非装着群ならびに糖尿病義歯装着

清掃群の4群における口蓋弓の形態は、観察期間を通じて変化を示さず、4群間における差異も認められなかった。一方、糖尿病義歯装着非清掃群では、口蓋弓の形態は義歯床装着の2週後には軽度の深化を示し、その深化は4週後には明瞭になり、以降12週後まで経時的に漸次進行して著明になったが、12週後以降は変化を示さなかった(図20)。

考 察

義歯床下組織には様々な組織変化が惹起されることが知られており³⁰⁻³⁴⁾、これらの組織変化に関しては病理組織学的手法^{2・4・30・35-43)}や、組織化学的手法^{4・41・42)}を用いて検討を加えた多数の研究がみられる。しかしこれらの研究は、義歯床下組織の変化に影響を及ぼす因子を的確に把握し、それらの変化について各因子との関連において検討を加えたものではないので、義歯床下組織の変化とそれに影響を及ぼす因子との因果関係を明確にし得るものではない。これらの関係を明確にするためには、義歯床下組織の変化に影響を及ぼす諸因子を単独あるいはそれに近い形で規定して検討を加えなければならない。この観点に立って、現在までに義歯床下組織の変化に影響を及ぼす諸因子のうち、義歯側が備えるいくつかの因子の影響については検討が加えられている²⁰⁻²²⁾。しかし、生体側が備える因子と義歯床下組織の変化との関連については検討されていないのが実状である。

糖尿病は口腔内において、歯周疾患の増悪^{44・45)}や唾液分泌の減少^{46・47)}等の様々な変化を招来することが知られている^{24・25・48-54)}。しかし、糖尿病患者の義歯床下組織では粘膜の傷害や骨組織の吸収が生じ易いことが経験的に指摘されている⁹⁻¹⁷⁾ものの、これについて検討を加えた病理組織学的研究は極めて少なく、ヒトの生検材料を対象として

義歯床下粘膜の上皮組織に関する観察が行われている^{18,19)}のみであり、粘膜固有層ならびに骨組織に関する検討はみられない。したがって、糖尿病が義歯床下組織の変化に及ぼす影響についてはほとんど明らかにされていないのが現状である。

そこで本研究は、義歯床下組織に変化を惹起する諸因子の影響を明らかにすることを目的とした研究の一環として、糖尿病が義歯床による被覆に伴う義歯床下組織の病理組織学的変化に及ぼす影響について検討を加えた。

1. 研究方法について

糖尿病はインスリンの絶対的あるいは相対的不足によって引き起こされる代謝障害であり、その主症状は慢性の高血糖である⁶⁾。しかし、ヒトにおける糖尿病は、代謝異常の程度、罹患期間、血糖値のコントロール状態、合併症の有無などに老化の影響も加わって、極めて複雑多彩な病態を示すものである⁵⁵⁾。

実験動物における糖尿病はヒトの糖尿病に比べて病因や病態に関する因子が単純化できる⁵⁵⁾ので、種々の実験的糖尿病モデルが考案されており⁵⁵⁾、これらの中にはアロキササンやSTZなどの薬剤誘発による糖尿病モデルがある⁵⁵⁻⁵⁹⁾。STZは、アロキササンに比して膵臓ランゲルハンス島β細胞に対する特異性が高く、肝臓、腎臓への障害が少なく、長期間にわたって糖尿病状態を維持することが可能であり、その代謝様相はヒト糖尿病と類似している点が多い⁵⁶⁻⁵⁹⁾。これらの理由によってSTZは現在、実験動物に糖尿病を誘発する薬剤としては最も優れたものとされている⁵⁶⁻⁵⁹⁾ことから、本研究では糖尿病の誘発にSTZを使用した。また、生体側の条件を可及的に一定にするために、個体差が少ないとされているラット⁶⁰⁾を観察の対象とした。

STZ の投与量については、ラットに対する糖尿病誘発のためのSTZの至適投与量に関する検討結果^{27, 58, 61)}を参考に予備実験を行い、ラットに糖尿病を高率に誘発でき、低アルブミン血症、ケトアシドーシスならびに糖尿病性タンパク尿等の異常を併発しなかった⁶¹⁾投与量、すなわち体重100gあたり4.0mgの投与量に決定した。また本研究では、安定した糖尿病状態の比較的長期間(20週間)にわたる維持が必要である。しかし、STZ誘発糖尿病ラットにおける糖尿病状態の維持に関しては、本研究において用いた投与量では、投与の13週後⁶¹⁾および18週後²⁸⁾まで確認した報告はみられるものの、それ以上の長期間に及ぶ観察の報告はみられない。そこで本研究では糖尿病状態の維持を確認するため、STZ投与1週後、その後4週間毎および各実験例の観察期間の終了時のそれぞれにおいて血糖値の確認を行った。加えて、各実験例の観察期間終了時に膵臓を採取し、アルデヒド-フクシン染色を施してインスリン産生細胞である膵臓ランゲルハンス島 β 細胞の脱顆粒、すなわち β 細胞の傷害を確認した。その結果、本研究における糖尿病群の血糖値はSTZ投与1週後には著明な上昇を示し、以後、観察期間を通じて300mg/dl以上の高血糖値を維持し、西垣らの研究⁶¹⁾と同様の経過を示した。また、膵臓ランゲルハンス島の萎縮と β 細胞の脱顆粒も形態的に確認された。これに対して非糖尿病群では、血糖値は観察期間を通じて145mg/dl前後の安定した値を示し、膵臓所見に形態的異常は観察されなかった。これらのことから、本研究における糖尿病の誘発と糖尿病状態の維持は適切であったといえる。

本研究における糖尿病群の体重は糖尿病の発症後は経時的に減少したが、糖尿病群に属する3群間においては差異を示さず、STZ誘発糖尿病ラットに関する他の研究^{24, 28, 61)}の場合と同様の変化を示した。したが

って、実験用義歯の装着は全身的に認め得る影響は与えなかったといえる。

本研究に用いた簡易血糖測定器は、信頼性の高い測定結果が迅速に得られることが知られている⁶²⁾。しかし、本測定器はヒトの血糖値の測定のために開発された比色定量法による測定器であるから、ラットの血糖値の測定に適しているか否かについて検討を加える必要がある。本研究において測定されたラットの血糖値はいずれも、本測定器の血糖値の有効測定範囲(20~500mg/dl)内であり、また30週齢のウイスター系ラットのヘマトクリット値は $47 \pm 2.7\%$ を示し⁶³⁾、本測定器の有効測定範囲(30~70%)内であることから、本測定器を用いて測定したラットの血糖値の測定結果はヘマトクリット値の影響は被っていないものと考えられる。したがって本測定器は、ラットの血糖値の測定に十分に利用できるものと判断された。

本研究に用いた実験用義歯の装着による咬合挙上量は約0.25mmであったが、ラットの安静空隙量は約1mm⁶⁴⁾とされていることから、その挙上量は全身的に影響を与えない程度の十分に小さいものであったと考えられる。また、本研究における義歯床用加熱重合レジン製の義歯床は、中島の研究²⁰⁾の場合と同様に、74℃の温水中で通常よりも2時間長く12時間重合を行い、さらに重合、研磨の完了した義歯床は24時間以上水中に浸漬した後に実験に供した。したがって、本研究において義歯床下組織が示した反応は義歯床用レジン中の残留モノマーによる影響は被っていないものと考えられる。

2. 研究結果について

本研究では、STZの溶媒として用いたクエン酸-クエン酸ナトリウム緩衝液が、糖尿病群の口蓋組織における病理組織学的変化に対して及ぼす

影響を識別し、これを義歯床下組織の示した反応から除外するために、緩衝液のみを投与して経過させた緩衝液投与群を設定した。その結果、緩衝液投与群では体重、血糖値ならびに口蓋と腭臓の組織所見はいずれも、正常群と比較して変化を示さなかった。したがって、クエン酸-クエン酸ナトリウム緩衝液は、糖尿病群の組織所見に対して何ら影響を及ぼさなかったものと考えられる。

本研究の糖尿病義歯非装着群の臼歯部口蓋の上皮組織では、非糖尿病群と比較して角質層の厚さは変化を示さなかったが、角質層を除く上皮組織は有棘細胞数の減少によって菲薄化を示した。これらの変化は糖尿病発症確認の4週後以降にその傾向を現して20週後まで経時的に漸次進行し、20週後には角質層を除く上皮組織は軽度の菲薄化を示した。糖尿病ラットの頬粘膜の角質層を含む上皮組織は、糖尿病発症の1箇月後に菲薄化の傾向を現し、その菲薄化は5箇月後まで経時的に進行することが知られている⁵⁴⁾。また、舌粘膜上皮についても、糖尿病発症の5箇月後には角質層を含む上皮組織の厚さの減少が観察されている⁵³⁾。糖尿病ラットの口腔粘膜上皮の細胞動態に関してHamiltonら⁶⁵⁾は、硬口蓋粘膜上皮を対象として³H thymidineによるオートラジオグラフを用いて観察し、糖尿病では上皮細胞の細胞周期が10%延長し、正常では6~7日を示す上皮更新時間が6.5~8日に延長することを報告している。また秋谷⁵³⁾は、舌粘膜上皮基底細胞を対象として酵素抗体間接法を用いて、bromodeoxyuridineの舌粘膜上皮基底細胞への取り込みを観察した結果、糖尿病ではS期細胞の標識率が低下することを明らかにし、その原因は細胞増殖率の低下による新生細胞の減少ではないかと推察している。これらのことから、本研究においても上皮組織の菲薄化は、基底細胞層における細胞増殖率の低下、すなわち細胞周期の延長によるものであろう

と推測される。また、糖尿病ラットの頬粘膜上皮⁵⁴⁾や舌粘膜上皮⁵³⁾では角質層の菲薄化が生じることが報告され、その原因は、摂餌量の増加^{65,66)}に伴う物理的刺激の増加ではないかと推察されている^{53,54)}。しかし、本研究の糖尿病義歯非装着群における口蓋粘膜上皮の角質層の厚さは変化を示さず、これらの研究結果^{53,54)}との間に一致をみなかった。この点については今後の検討が必要であろう。

また、本研究の糖尿病義歯非装着群では、臼歯部口蓋の粘膜固有層も組織構成成分の減少による菲薄化を示した。糖尿病における口腔粘膜の固有層の変化について病理組織学的に検索した研究は見当たらないが、生化学的にはSTZ誘発糖尿病ラットの歯肉と口蓋粘膜において、STZ投与3週後にはコラーゲンの合成量の減少が確認されている⁶⁷⁾。したがって、本研究の糖尿病義歯非装着群における粘膜固有層の菲薄化も、コラーゲンの合成量の減少が一因であろうと推測される。

本研究の糖尿病義歯装着清掃群、すなわち実験用義歯床を義歯床下組織に対して無圧の状態で装着し、3~4日毎に義歯床下粘膜と義歯床の清掃を行った実験群において、義歯床下組織の変化に対して影響を及ぼす因子としては、全身的には糖尿病が、また局所的には義歯床の被覆に伴う義歯床との接触ならびに生理的刺激の欠如が挙げられる²⁰⁾。

中島²⁰⁾は正常ラットを対象とした以外は、被検部位、実験用義歯、義歯床と義歯床下組織との接触状態、義歯床と義歯床下粘膜の清掃ならびに観察期間などの諸条件を本研究の場合と同一にして、義歯床による被覆に伴う義歯床との接触ならびに生理的刺激の欠如が義歯床下組織の変化に及ぼす影響について病理組織学的に検討を加えている。したがって、本研究において観察された義歯床下組織の変化を、中島の結果²⁰⁾と併せて検討することによって、糖尿病自体が義歯床下組織の変化に及

ぼす影響について明らかにすることができる。

中島²⁰⁾は、義歯床による被覆に伴う義歯床との接触ならびに生理的
刺激の欠如は、上皮組織では義歯床装着の2~12週後に上皮突起の分岐
等の上皮突起に局限した一過性の軽微な増殖性の組織反応を惹起するこ
とを観察している。しかし、本研究の糖尿病義歯装着清掃群の上皮組織
では、義歯床装着の2~12週後に基底細胞および深部有棘細胞が配列の
乱れを示す程度の極めて軽微な組織反応を示したに過ぎなかった。これ
は、口腔粘膜におけるインスリンの取り込みは基底細胞層と有棘細胞層
を越えて顆粒細胞層においても行われること⁶⁸⁾や、インスリンの欠乏
は上皮細胞の分裂を抑制すること⁶⁹⁾などによって、インスリンの欠乏
が直接的に上皮細胞の分裂を抑制した結果、糖尿病ラットの口腔粘膜上
皮では細胞増殖能が低下したことがその一因であると考えられる。また、
本研究の糖尿病義歯装着清掃群においては、上皮組織と粘膜固有層の菲
薄化に伴う粘膜と義歯床との接触関係の変化の影響も相俟って、上皮突
起の増殖性の反応は、正常ラットを対象とした場合に比べて減弱したも
のと推察される。

本研究の糖尿病義歯装着清掃群では、義歯床装着の2週後の骨面にお
いて口蓋溝部に局限して少数ながら破骨細胞の出現が認められる場合も
あったが、同様の所見は正常ラットを対象とした中島の研究²⁰⁾におい
ても同時期に認められており、その原因は明瞭ではないものの、本研究
の結果との間に相違は認められなかった。

本研究の糖尿病義歯装着非清掃群、すなわち実験用義歯床を糖尿病ラ
ットの義歯床下組織に対して無圧の状態で装着し、義歯床下粘膜および
義歯床の清掃を行なうことなく経過させた実験群において、義歯床下組
織の変化に対して影響を及ぼす因子としては、本研究の糖尿病義歯装着

清掃群の場合と同様に全身的因子と局所的因子とがある。この場合の全身的因子としては糖尿病があり、局所的因子としては、糖尿病義歯装着清掃群における義歯床による被覆に伴う義歯床との接触ならびに生理的刺激の欠如の2因子に加えて、義歯床による被覆に伴う自浄作用の欠如が挙げられる。

本研究において糖尿病義歯装着非清掃群が示した組織反応から、糖尿病義歯装着清掃群が示した組織反応、すなわち上皮突起に局限した一過性の極めて軽度の増殖性の組織反応ならびに上皮組織と粘膜固有層の軽度の菲薄化を除いたものが、糖尿病ラットの義歯床下組織に対して義歯床による被覆に伴う自浄作用の欠如が惹起した組織反応であると考えることができる。本研究の糖尿病義歯装着非清掃群の上皮組織と粘膜固有層が示した組織反応は、糖尿病義歯装着清掃群における組織反応、すなわち糖尿病、義歯床による被覆に伴う義歯床との接触ならびに生理的刺激の欠如などによって惹起された組織反応が、自浄作用の欠如によって生じた剝離角質細胞の義歯床下への停滞による持続的圧力の上昇に起因する変化によって修飾されたものである。しかし、糖尿病義歯装着非清掃群において上皮組織ならびに粘膜固有層が示したこれらの所見から、糖尿病義歯装着清掃群において義歯床下組織が示した上記の反応を分離することは困難である。また、本研究の糖尿病義歯装着非清掃群において認められた上皮組織と粘膜固有層の菲薄化の一部と圧扁、ならびに破骨細胞による骨吸収などの組織反応は、義歯床による被覆に伴う義歯床との接触ならびに生理的刺激の欠如によっては惹起されなかった組織反応であることから、義歯床による被覆に伴う自浄作用の欠如によって生じた組織反応であると考えられる。

正常ラットを対象として、本研究の糖尿病義歯装着非清掃群と同様の

条件下で義歯床下組織の反応を観察した中島の研究²⁰⁾においては、義歯床装着の2~4週後に、上皮組織と粘膜固有層の軽度の圧縮が部分的にみられ、8週後には義歯床下の全域にわたって強度に認められた。また、骨組織においては義歯床装着の2~4週後に破骨細胞の出現がみられ、2~8週後には骨吸収による口蓋弓の明瞭な深化が観察された。このように正常ラットの義歯装着非清掃の場合²⁰⁾では、義歯床下組織に対して持続的な圧力が加えられたことを示す所見が認められ、この持続的な圧力の発現は義歯床下における剝離角質細胞の停滞によるものであると考察されている。本研究の糖尿病義歯装着非清掃群においては、義歯床装着の2週後にはすでに、上皮組織と粘膜固有層の明瞭な圧縮が義歯床下の全域にわたって認められるとともに、義歯床装着の2~8週後に破骨細胞の出現がみられた。また、義歯床装着の2週後には軽度ながら口蓋弓の深化がみられたが、4週後には正常ラットの2週後の場合²⁰⁾と同様に明瞭な深化が認められるなど、正常ラットの義歯装着非清掃の場合²⁰⁾と比較して、質的に同様の組織反応が認められたが、その程度や発現期間には相違が認められた。したがって、本研究の糖尿病義歯装着非清掃群においてみられたこれらの組織反応の程度や発現期間の相違が、義歯床による被覆に伴う義歯床との接触、生理的刺激の欠如ならびに自浄作用の欠如によって惹起される義歯床下組織の反応に対して糖尿病が及ぼした影響であるといえよう。

糖尿病ラットにおいては、義歯床下に停滞する剝離角質細胞が上皮細胞の細胞周期の延長⁶⁵⁾によって正常ラットのそれに比べて減少すること、ならびに本研究の糖尿病義歯非装着群が示すように、糖尿病の発症に伴って上皮組織ならびに粘膜固有層が菲薄化することが相俟って、本研究の糖尿病義歯装着非清掃群では、剝離角質細胞の停滞によって義歯

床下組織に加えられる持続的圧力の大きさは正常ラットの義歯装着非清掃の場合²⁰⁾よりも減少する。したがって、本研究の糖尿病義歯装着非清掃群において、義歯床下の上皮組織の圧扁と菲薄化の程度が正常ラットの義歯装着非清掃の場合²⁰⁾に比べて減弱したのは、これらのことによつて義歯床下における持続的圧力が正常ラットの義歯装着非清掃の場合²⁰⁾よりも軽減したことによるものであらうと推測される。また、本研究の糖尿病義歯装着非清掃群では、義歯床装着の4週後までに圧扁された上皮組織および粘膜固有層がいずれも8~20週後にかけてほぼ正常に復したのは、中島²⁰⁾が述べているように、義歯床下における持続的圧力が8週後以降に次第に軽減したことによるものであらうと考えられる。すなわち、義歯床下に停滞した剝離角質細胞が骨吸収に伴つて生じたメタル・フレームと口蓋粘膜との間隙から遁出、減少することによつて、剝離角質細胞の停滞によつて義歯床装着の8週後までに上昇した義歯床下における持続的圧力が緩和されたことによるものと推察される。

また、本研究の糖尿病義歯装着非清掃群の粘膜固有層は、義歯床装着の2週後にはすでに義歯床下組織の全域が明瞭な圧扁と菲薄化を示し、正常ラットの義歯装着非清掃の場合²⁰⁾には義歯床装着の8週後に初めて明瞭な圧扁と菲薄化が認められたのに比較して、その圧扁と菲薄化の発現が早期化を示した。これは、糖尿病においてはコラーゲンの合成量が減少する⁶⁷⁾ことにその一因があるものと考えられ、糖尿病は義歯床を介して加えられる持続的圧力に対して粘膜固有層を脆弱化することを意味しているものと解釈される。

本研究の糖尿病義歯装着非清掃群の骨面においては、義歯床装着の2~8週後に破骨細胞による骨吸収が惹起され、正常ラットの義歯装着非清掃の場合²⁰⁾には義歯床装着の2~4週後に認められたのに比べて、破

骨細胞の出現期間が延長を示した。また、義歯床装着の8週後の骨面では、少数の破骨細胞とともに多数の吸収窩が残存し、骨面が平滑な状態に回復したのは12週後以降であり、正常ラットの義歯装着非清掃の場合²⁰⁾には同様の状態が義歯床装着の8週後に認められたのに比べて遅延を示した。一般に、STZ誘発糖尿病ラットの骨組織のリモデリングにおいては、破骨細胞はその数の減少に加えて活性が低下し^{70,71)}、骨芽細胞は造骨能が低下する^{28,72)}ことが報告されている。これらのことから、本研究の糖尿病義歯装着非清掃群において観察された破骨細胞の出現期間の延長ならびに吸収窩の修復の遅延は、破骨細胞と骨芽細胞のそれぞれの活性の低下によるものと考えられる。

本研究の糖尿病義歯装着非清掃群では、剝離角質細胞の義歯床下への停滞による持続的圧力の上昇に起因すると考えられる骨吸収によって口蓋弓が深化した。この口蓋弓の深化は、正常ラットの義歯装着非清掃の場合²⁰⁾と比較して、20週後の口蓋弓の形態に差異は認められなかったものの、20週後に示した最終的な口蓋弓の形態を呈した時期は8週後から12週後に遅延し、口蓋弓の形態変化の過程は延長した。一方、糖尿病ラットの歯周組織に持続的圧力を加えた場合の組織反応に関する研究^{24,25,73)}において、糖尿病ラットでは持続的圧力による骨吸収の程度が正常ラットに比べて大きいことが観察されているが、骨吸収の速度については明確にされていない。以上のように糖尿病は、持続的圧力によって惹起される義歯床下の骨組織の反応に対して影響を及ぼすが、本研究では義歯床下組織に加えられる持続的圧力の大きさが規定されていないことなどから、糖尿病が持続的圧力によって惹起される義歯床下骨組織の吸収の程度や速度に対して及ぼす影響については明確にすることはできない。

上述のように義歯床下の口蓋弓の形態が深化を示したのは、本研究の糖尿病義歯装着非清掃群では、義歯床装着の12週後まで、正常ラットの義歯装着非清掃の場合²⁰⁾には8週後までであったが、これらの研究において破骨細胞による骨吸収が認められたのは、それぞれ2~8週後および2~4週後であった。これらの事実は、破骨細胞による骨吸収の後に、骨融解による骨吸収が生じたことを示唆しているものと解釈される。

また、本研究の糖尿病義歯装着群の口蓋溝部では、正常ラットを対象とした場合²⁰⁾と同様に、口蓋の他の部位に比べて顕著な組織変化が認められたが、その原因については、中島²⁰⁾も述べているように、明確ではない。

本研究の糖尿病義歯装着群では、義歯床下組織は観察期間を通じて炎症性の組織反応を示さなかった。このことは、糖尿病は、義歯床による被覆に伴う義歯床との接触、生理的刺激の欠如ならびに自浄作用の欠如を、糖尿病が存在しない場合²⁰⁾と同様に、義歯床下組織における炎症の原因とすることは示しているものと解釈される。また、正常ラットを対象とした観察において、大きな咬合圧が加えられた場合には、義歯床下組織に軽度ながら炎症性の組織反応が認められる²²⁾のに対して、持続的圧力が加えられた場合には、その大きさが骨吸収を惹起するものであっても、義歯床下組織に炎症性の組織反応が認められない^{20, 21)}ことが報告されており、本研究の糖尿病義歯装着非清掃群において炎症性の組織反応が認められなかったことは、これらの報告の結果を支持するものとなった。

本研究において得られた結果は、糖尿病が義歯床下組織の変化に及ぼす影響の一端を明らかにし、糖尿病患者に対する有床義歯補綴における処置の方法や残存組織の保全などに関する認識と対応の緒を開くもので

あり，臨床的に重要な意義をもつものであると考えられる。

総 括

ストレプトゾトシン誘発糖尿病ラットの臼歯部口蓋を対象として，糖尿病が，義歯床による被覆に伴う義歯床との接触，生理的刺激の欠如ならびに自浄作用の欠如によって義歯床下組織に惹起される病理組織学的変化に及ぼす影響について検討を加え，以下の結論を得た。

1. 糖尿病はラットの口蓋組織において，上皮組織ならびに粘膜固有層の厚さを発症後経時的に漸次軽度に減少させたが，骨組織には変化を惹起しなかった。

2. 糖尿病は，義歯床による被覆に伴う義歯床との接触ならびに生理的刺激の欠如によって上皮突起に生じる一過性の増殖性の組織反応を正常の場合に比べて減弱させたが，粘膜固有層ならびに骨組織には義歯床による被覆に伴う変化を惹起しなかった。

3. 糖尿病は，義歯床による被覆に伴う義歯床との接触，生理的刺激の欠如ならびに自浄作用の欠如によって上皮組織に生じる退行性ならびに増殖性の組織反応を正常の場合に比べて減弱させ，その発現期間を短縮させた。また，粘膜固有層の圧扁と菲薄化の発現を早期化させるとともに，破骨細胞の出現期間を延長させた。

4. 糖尿病は，義歯床による被覆に伴う義歯床との接触，生理的刺激の欠如ならびに自浄作用の欠如を，糖尿病が存在しない場合と同様に，義歯床下組織における炎症の原因とはしなかった。

謝 辞

稿を終えるにあたり、終始御懇篤なる御指導と御校閲を賜りました本学部歯科補綴学第二講座 佐藤隆志教授に深甚なる謝意を表します。また、本研究の遂行にあたり種々の面で貴重な御助言、御協力を頂いた歯科補綴学第二講座の各位に厚く御礼申し上げます。

本論文の一部は第89回日本補綴歯科学会学術大会(平成5年5月28日、札幌)において発表した。

参 考 文 献

- 1) Stansbery, C. J.: Tissue changes under dentures. J. Amer. Dent. Ass., 15, 349-353, 1928.
- 2) 大原 靖: 有床義歯の咬合状態による床下組織の変化に関する実験的研究. 補綴誌, 10, 114-132, 1966.
- 3) Baylink, D. J., Wergedal, J. E., Yamamoto, K. and Manzke, E.: Systemic factors in alveolar bone loss. J. Prosthet. Dent., 31, 486-505, 1974.
- 4) 佐藤隆志: 義歯床下粘膜の傷害・治癒過程に関する実験的研究 第1編 傷害過程における病理組織学的ならびに組織化学的観察. 補綴誌, 20, 317-340, 1976.
- 5) 石川 輔: 義歯床下粘膜の動態に関する実験的研究 - 圧迫床下のヒト口蓋粘膜の光学および電子顕微鏡的検索 -. 愛院大歯誌, 24, 237-263, 1986.
- 6) WHO Expert Committee on Diabetes Mellitus: Second Report; Technical Report Series 646. World Health Organization, Geneva, 7-8, 1980.
- 7) 厚生統計協会編: 国民衛生の動向. 厚生指標臨時増刊, 39, 449, 1992.
- 8) 村上善次郎, 三浦宜彦: わが国の糖尿病地域有病率の推計に関する研究. 昭医学会誌, 51, 10-22, 1991.
- 9) Niiranen, J. V.: Diagnosis for complete dentures. J. Prosthet. Dent., 4, 727-738, 1954.
- 10) Collett, H. A.: Oral conditions associated with dentures. J. Prosthet. Dent., 8, 591-599, 1958.

- 11) Sharry, J. J.: The bone; Complete denture prosthodontics. (Sharry, J. J., editor). 3rd, ed. McGraw-Hill Book Co., New York, 105-114, 1974.
- 12) Zarb, G. A., Bergman, B., Clayton, J. A. and Mackay, H. F.: Prosthodontic treatment for partially edentulous patients. C. V. Mosby Co., Saint Louis, 5-16, 67-75, 1978.
- 13) Renner, R. P.: Diagnosis and treatment planning; Complete dentures: A guide for patient treatment. (Renner, R. P., editor). Masson publishing USA, Inc., New York, 1-63, 1981.
- 14) 津留宏道, 佐藤隆志: アトラス コンプリートデンチャー・コンストラクション. クインテッセンス出版, 東京, 13-42, 1982.
- 15) Dorey, J. L., Blasberg, B., MacEntee, M. I. and Conklin, R. J.: Oral mucosal disorders in denture wearers. J. Prosthet. Dent., 53, 210-213, 1985.
- 16) Heartwell, C. M., Jr. and Rahn, A. O.: Syllabus of complete dentures. 4th, ed. Lea & Febiger, Philadelphia, 107-110, 452-454, 1986.
- 17) 田中純一, 高橋雅幸, 鈴木 貢: 糖尿病患者の口腔病変. Diabetes Journal, 17, 155-158, 1989.
- 18) Abbas, N. A., Moussa, M. M. H. and Nada, M. A.: Ultrastructural, histological and histochemical study the denture bearing mucosa of complete dentures with soft liner in diabetic patients. Egypt Dent. J., 33, 405-424, 1987.
- 19) Bagan Sebastian, J. V., Gisbert Selles, C. and

- Milian Masanet, A.: Patologia de la mucosa oral en el paciente diabético tipo I: Estudio de 44 casos. Med. Cutan. Ibero. Lat. Am., 16, 419-421, 1988.
- 20) 中島啓一郎: 義歯床による被覆に伴う義歯床下組織の変化に関する病理組織学的研究. 岡山歯誌, 9, 249-265, 1990.
- 21) 森 慎吾: 持続的圧力による義歯床下組織の変化に関する実験的研究. 岡山歯誌, 12, 27-46, 1993.
- 22) 原 哲也: 咬合圧が義歯床下組織の変化に及ぼす影響に関する研究. 岡山歯誌, 10, 1-21, 1991.
- 23) Arison, R. N., Ciaccio, E. I., Glitzer, M. S., Cassaro, J. A. and Pruss, M. P.: Light and electron microscopy of lesions in rats rendered diabetic with streptozotocin. Diabetes, 16, 51-56, 1967.
- 24) 佐々木静治: Streptozotocin 誘発糖尿病ラットの歯周組織に対する局所刺激の影響に関する研究 1. 普通飼育ラットを用いた実験. 日歯周誌, 30, 399-413, 1988.
- 25) 佐々木静治: Streptozotocin 誘発糖尿病ラットの歯周組織に対する局所刺激の影響に関する研究 2. 無菌飼育ラットを用いた実験. 日歯周誌, 30, 414-427, 1988.
- 26) 小林 隆: Streptozotocin 誘発糖尿病ラットの骨折治癒過程に関する病理形態学的研究. 歯基礎誌, 32, 600-644, 1990.
- 27) Ganda, O. P., Rossini, A. A. and Like, A. A.: Studies on streptozotocin diabetes. Diabetes, 25, 595-603, 1976.
- 28) 井太家敏和: ストレプトゾトシン投与によるラット脛骨骨端軟骨の変化 - 病理組織的ならびに顕微 X 線的研究 -. 歯科学報, 88,

- 1459-1499, 1988.
- 29) 渡辺陽之輔, 坂口 弘, 細田泰弘 監修: 細胞内顆粒の染色法; 病理組織標本の作り方(慶応義塾大学医学部病理学教室編). 第6版, 医学書院, 東京, 230-244, 1986.
- 30) Pendleton, E. C.: Changes in the denture supporting tissues. *J. Amer. Dent. Ass.*, 42, 1-15, 1951.
- 31) Lytle, R. B.: The management of abused oral tissues in complete denture construction. *J. Prosthet. Dent.*, 7, 27-42, 1957.
- 32) Lytle, R. B.: Complete denture construction based on a study of the deformation of the underlying soft tissues. *J. Prosthet. Dent.*, 9, 539-551, 1959.
- 33) Lytle, R. B.: Soft tissue displacement beneath removable partial and complete dentures. *J. Prosthet. Dent.*, 12, 34-43, 1962.
- 34) Bodine, R. L.: Oral lesions caused by ill-fitting dentures. *J. Prosthet. Dent.*, 21, 580-588, 1969.
- 35) Nedelman, C. I. and Bernick, S.: The significance of age changes in human alveolar mucosa and bone. *J. Prosthet. Dent.*, 39, 495-501, 1978.
- 36) Watson, I. B. and MacDonald, D. G.: Oral mucosa and complete dentures. *J. Prosthet. Dent.*, 47, 133-140, 1982.
- 37) 浜田重光, 山本祥輝, 赤川安正, 玉川 博, 佐藤隆志, 津留宏道: 印象圧が義歯床下組織に及ぼす影響に関する実験的研究. 補綴誌, 26, 1135-1145, 1982.

- 38) Krajicek, D. D., Dooner, J. and Porter, K.: Observations on the histologic features of the human edentulous ridge. Part I: Mucosal epithelium. *J. Prosthet. Dent.*, 52, 526-531, 1984.
- 39) Krajicek, D. D., Dooner, J. and Porter, K.: Observations on the histologic features of the human edentulous ridge. Part II: Connective tissue. *J. Prosthet. Dent.*, 52, 682-687, 1984.
- 40) Krajicek, D. D., Dooner, J. and Porter, K.: Observations on the histologic features of the human edentulous ridge. Part III: Bone. *J. Prosthet. Dent.*, 52, 836-843, 1984.
- 41) Sharma, A. K. and Mirza, F. D.: Palatal mucosa under dentures: A qualitative histologic and histochemical analysis. *J. Prosthet. Dent.*, 56, 574-582, 1986.
- 42) 濱田邦昭: 部分加圧下での硬口蓋粘膜ムコ多糖の組織化学的研究. *歯科医学*, 49, 797-815, 1986.
- 43) 佐藤隆志, 原 哲也, 中島啓一朗, 角谷真一, 西川悟郎, 皆木省吾, 森 慎吾: 印象圧による義歯床下組織の初期変化に関する病理組織学的ならびに組織計測的研究. *補綴誌*, 34, 1140-1149, 1990.
- 44) Glickman, I.: The relation of experimental diabetes to periodontal disease. *Amer. J. Orthodont. and Oral Surg.*, 33, 703-722, 1947.
- 45) 柴崎貞二, 西 裕之: 糖尿病患者における歯科疾患の罹患状況についての研究. *糖尿病*, 29, 39-47, 1986.
- 46) Thorstensson, H., Falk, H., Hugoson, A. and Olsson, J.:

- Some salivary factors in insulin-dependent diabetics. *Acta Odont. Scand.*, 47, 175-183, 1989.
- 47) Marchetti, P., Tognarelli, M., Giannarelli, R., Grossi, C., Picaro, L., Di-Carlo, A., Benzi, L., Ciccarone, A. and Navalesi, R.: Decreased salivary glucose secretory rate: Usefulness for detection of diabetic patients with autonomic neuropathy. *Diabetes Res. Clin. Pract.*, 7, 181-186, 1989.
- 48) Keene, J. J. Jr.: Observations of small blood vessels in human nondiabetic and diabetic gingiva. *J. Dent. Res.*, 48, 967, 1969.
- 49) 成田令博: 口腔症状と全身疾患. 医歯薬出版, 東京, 136-139, 1979.
- 50) Saadoun, A. P.: Diabetes and periodontal disease: A review and update. *J. West. Soc. Periodont.*, *Periodont. Abstr.*, 28, 116-139, 1980.
- 51) 石川梧朗, 秋吉正豊: 口腔病理学 I. 改訂版, 永末書店, 京都, 189-190, 412-414, 1978.
- 52) Murrah, V. A.: Diabetes mellitus and associated oral manifestations: A review. *J. Oral Pathol.*, 14, 271-281, 1985.
- 53) 秋谷 理: ストレプトゾトシン糖尿病ラットにおける舌乳頭の変化に関する組織学的研究. *歯科学報*, 88, 1269-1300, 1988.
- 54) 白井照浩: ストレプトゾトシン糖尿病ラット口腔粘膜における組織代謝と細胞動態並びにインスリンの影響に関する研究. *歯科学報*, 91, 1031-1058, 1991.

- 55) 大内 武, 岡 源郎: 糖尿病; 新薬開発のための動物モデル利用集成 (伊藤隆太, 高橋 良, 本田西男編). R&Dプランニング, 東京, 417-432, 1985.
- 56) Junod, A., Lambert, A. E., Orci, L., Pictet, R., Gonet, A. E. and Renold, A. E.: Studies of the diabetogenic action of streptozotocin. Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 126, 201-205, 1967.
- 57) Mansford, K. R. L. and Opie, L.: Comparison of metabolic abnormalities in diabetes mellitus induced by streptozotocin or by alloxan. Lancet, 30, 670-671, 1968.
- 58) Junod, A., Lambert, A. E., Stauffacher, W. and Renold, A. E.: Diabetogenic action of streptozotocin: Relationship of dose to metabolic response. J. Clin. Invest., 48, 2129-2139, 1969.
- 59) Rerup, C. C.: Drugs producing diabetes through damage of the insulin secreting cells. Pharmacol. Rev., 22, 485-518, 1970.
- 60) 有藤平八郎, 鳥居鎮夫: 実験動物取り扱い法 ラット. 生体の科学, 36, 274-275, 1985.
- 61) 西垣篤正, 野間弘康, 柿澤 卓: ストレプトゾトシンの投与量と誘発される糖尿病病態の関係について. 歯科学報, 89, 639-662, 1989.
- 62) 糸川 茂, 佐藤忠光, 窪井節子, 若月雅子, 山口裕子, 濱田佳代子: 各種簡易血糖測定機器の基礎的検討. プラクティス, 7, 154-160, 1990.

- 63) 日本エスエルシー株式会社編：1992-実験動物データ集. 9, 日本エスエルシー株式会社, 静岡, 1992.
- 64) Rayne, J. and Crawford, G. N. C.: The relationship between fibre length, muscle excursion and jaw movements in the rat. Arch. Oral Biol., 17, 859-872, 1972.
- 65) Hamilton, A. I. and Blackwood, H. J. J.: Insulin deficiency and cell proliferation in oral mucosal epithelium of the rat. J. Anat., 124, 757-763, 1977.
- 66) 下村洋之助, 高橋正樹, 清水弘行, 佐藤則之, 上原 豊, 岩下 章, 犬飼敏彦, 諏訪邦彦, 小林 功, 小林節雄: ストレプトゾトシン糖尿病ラットにおける食行動異常. 糖尿病, 32, 27-33, 1989.
- 67) Schneir, M., Bowersox, J., Ramamurthy, N., Yavelow, J., Murray, J., Edlin-Folz, E. and Golub, L.: Response of rat connective tissues to streptozotocin-diabetes: Tissue-specific effects on collagen metabolism. Biochim. Biophys. Acta., 583, 95-102, 1979.
- 68) Pourdeihimi, B., Keene, J. J., Jr., Garguiulo, A. W. and Toto, P. D.: Insulin I¹²⁵ distribution within oral tissues. J. Periodontol., 51, 199-205, 1980.
- 69) Davis, B. K.: The influence of alloxan diabetes, methylthiouracil, cortisone and adrenaline on the utilization of glucose ¹⁴C and L-cystine ³⁵S and mitotic activity by hair follicles in white mice, Acta Endocr., 41(Suppl. 71), 3-24, 1962.
- 70) Hough, S., Avioli, L. V., Bergfeld, M. A., Fallon, M. D.,

Slatopolsky, E. and Teitelbaum, S. L.: Correction of abnormal bone and mineral metabolism in chronic streptozotocin-induced diabetes mellitus in the rat by insulin therapy. *Endocrinology*, 108, 2228-2234, 1981.

- 71) 金子春樹, 佐々木崇寿, 斎藤 健, 東 昇平: ストレプトゾトシン誘導糖尿病ラットにおける破骨細胞の微細構造学的分析. 昭歯誌, 10, 216-227, 1990.
- 72) 金子春樹, 佐々木崇寿, 大井手伸行, 東 昇平: ストレプトゾトシン誘導糖尿病ラットにおける骨芽細胞層の微細構造学的・細胞化学的研究. 昭歯誌, 9, 39-48, 1989.
- 73) Lassila, V. and Virtanen, P.: Impact of streptozotocin-induced diabetes on rat blood and alveolar bone affected by occlusal stress. *Scand. J. Dent. Res.*, 97, 216-221, 1989.

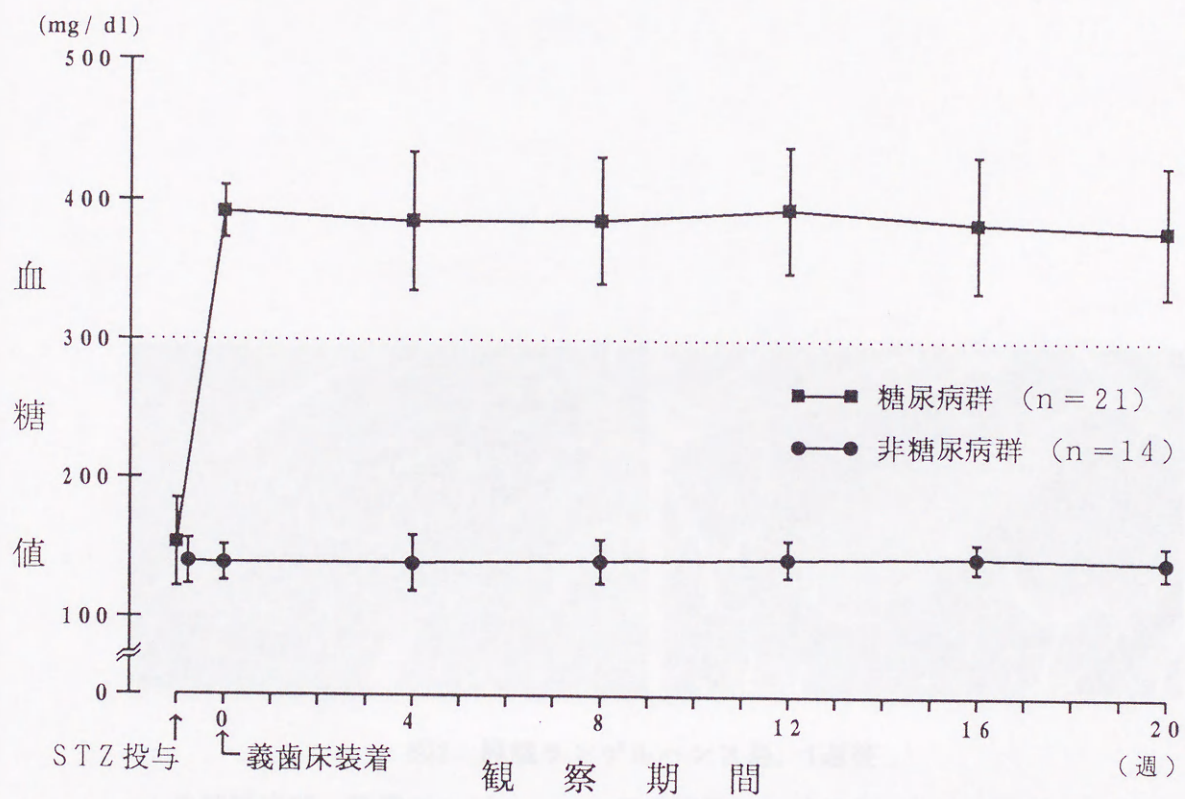


図1 観察期間が20週の実験群における血糖値の経時的変化

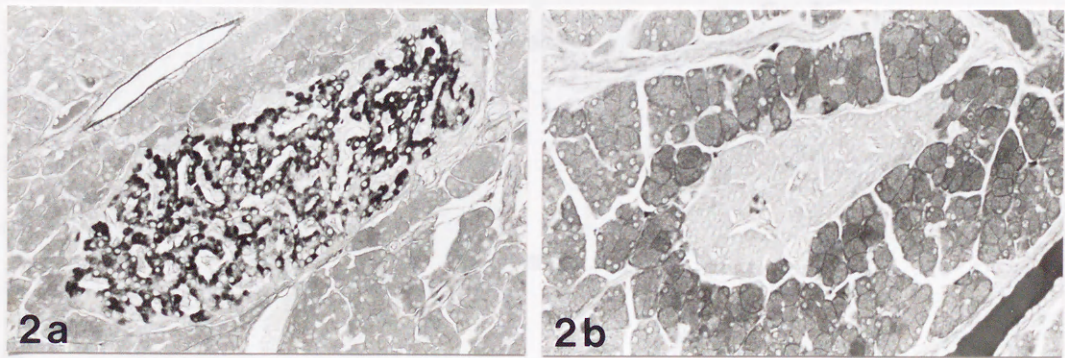


図2 膵臓ランゲルハンス島, 1週後

- a: 非糖尿病群. 膵臓ランゲルハンス島 β 細胞には暗紫色に染まる顆粒が多数確認される. アルデヒド-フクシン染色, $\times 100$
- b: 糖尿病群. 膵臓ランゲルハンス島は萎縮し, β 細胞では暗紫色に染まる顆粒が消失している. アルデヒド-フクシン染色, $\times 100$

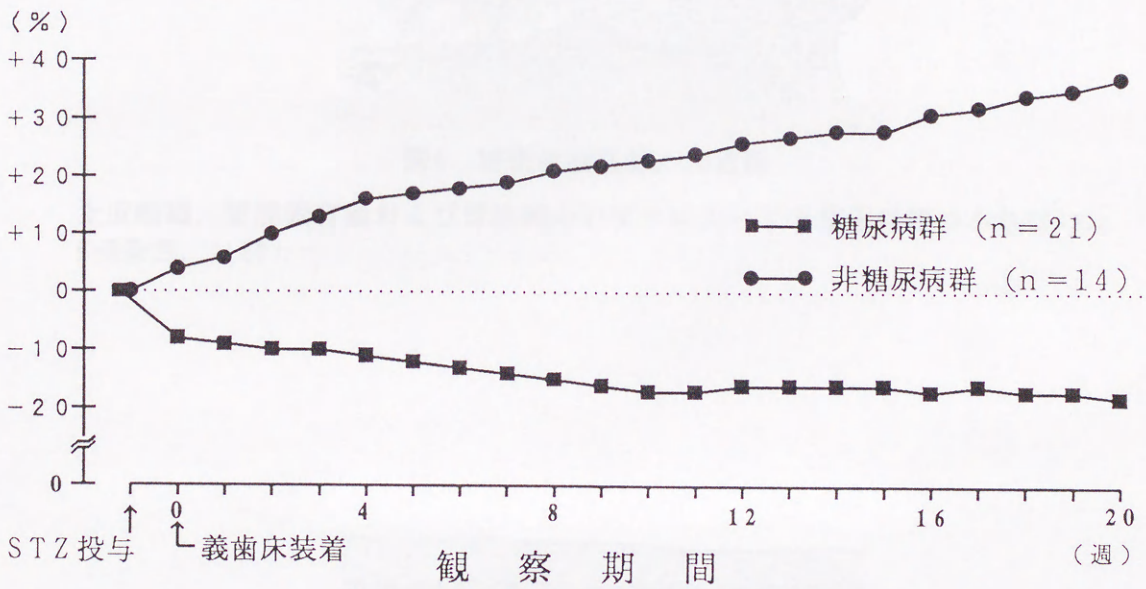


図3 観察期間が20週の実験群における体重の経時的変化

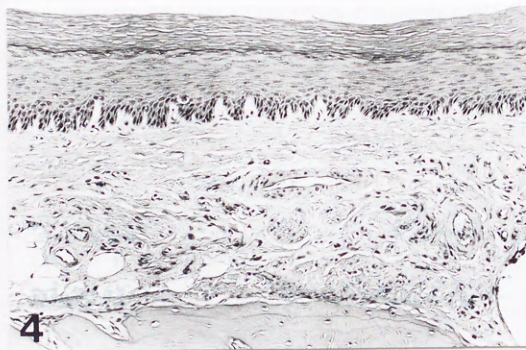


図4 緩衝液投与群, 20週後

上皮組織, 粘膜固有層および骨組織のいずれにおいても変化は認められない.
H-E染色, $\times 50$

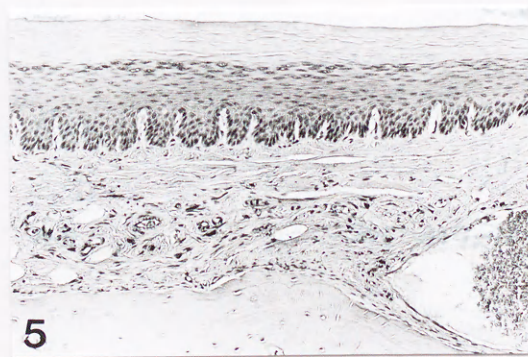


図5 糖尿病義歯非装着群, 2週後

粘膜固有層がやや菲薄化している以外に変化は認められない. H-E染色, $\times 50$

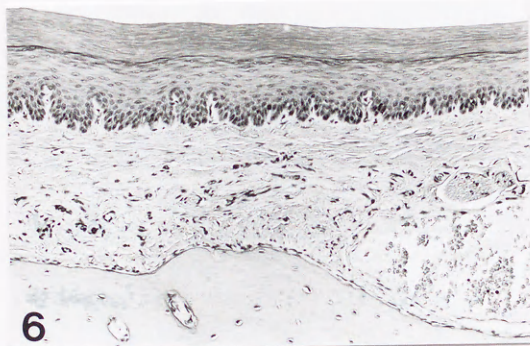


図6 糖尿病義歯非装着群，4週後

上皮突起は短縮の傾向を示して上皮組織はやや菲薄化し，粘膜固有層の厚さは2週後に比べてわずかに減少している．H-E染色，×50

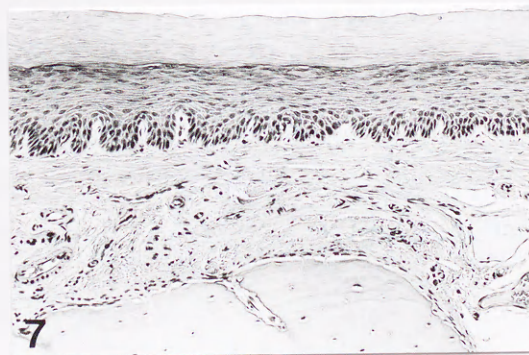


図7 糖尿病義歯非装着群，20週後

上皮突起は軽度に短縮し，上皮組織および粘膜固有層は軽度の菲薄化を示している．H-E染色，×50

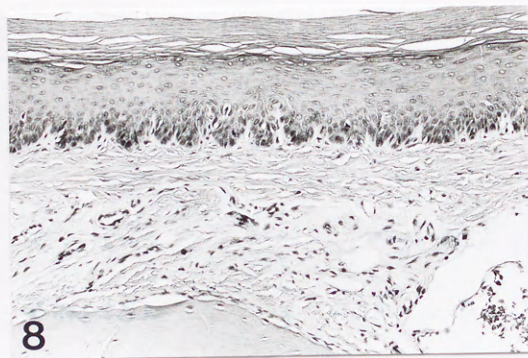


図8 糖尿病義歯装着清掃群, 1週後

上皮組織, 粘膜固有層および骨組織のいずれにおいても, 義歯床の装着による変化は認められない. H-E染色, $\times 50$

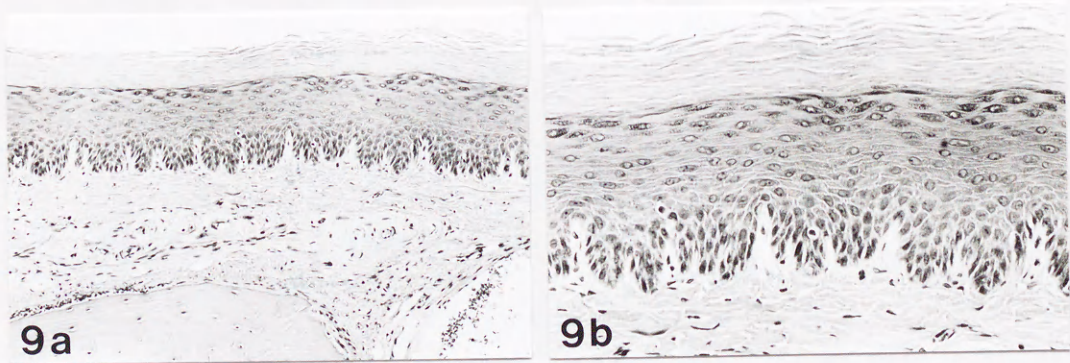


図9 糖尿病義歯装着清掃群, 2週後

- a: 基底細胞および深部有棘細胞を除く義歯床下組織には義歯床の装着による変化は認められない. H-E染色, $\times 50$
- b: 基底細胞および深部有棘細胞には極めて軽度の配列の乱れを示すものや, 紡錘化と核濃染を示すものが少数ながら認められる. H-E染色, $\times 100$

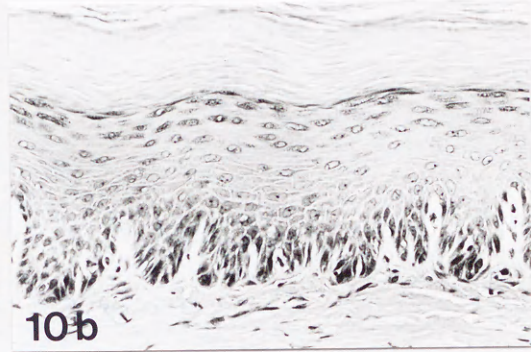
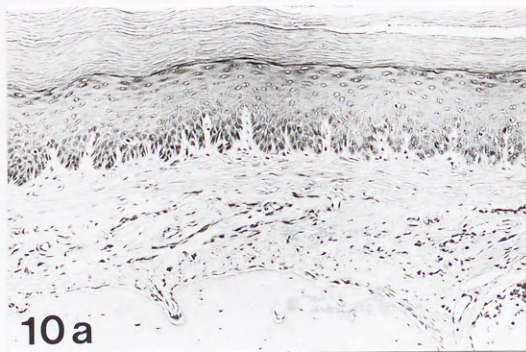


図10 糖尿病義歯装着清掃群, 4週後

a, b: 基底細胞および深部有棘細胞には軽度の配列の乱れがみられ, 紡錘化と核濃染を示す細胞が認められる. H-E染色, a: $\times 50$ b: $\times 100$

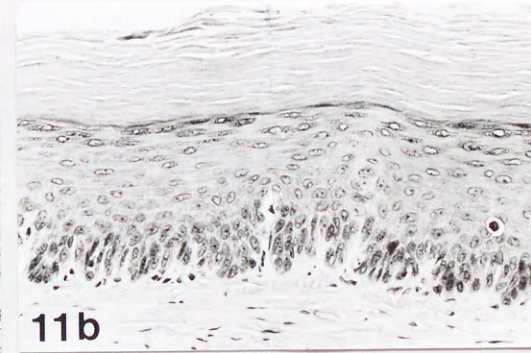
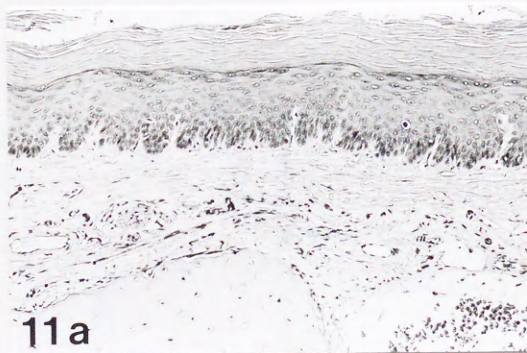


図11 糖尿病義歯装着清掃群, 8週後

a, b: 基底細胞および深部有棘細胞にみられた軽度の配列の乱れは部分的に残存しているものの, 紡錘化と核濃染を示す細胞はほとんど消失している. H-E染色, a: $\times 50$, b: $\times 100$

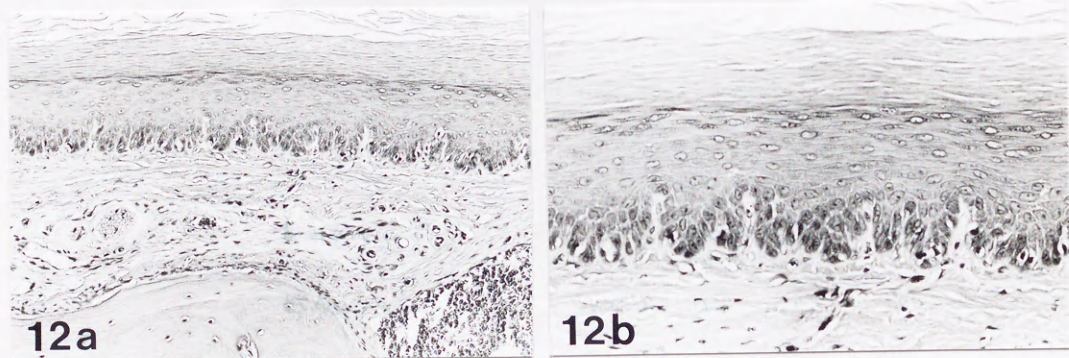


図12 糖尿病義歯装着清掃群, 12週後

a, b: 基底細胞および深部有棘細胞の部分的な配列の乱れがわずかに残存している以外には, 義歯床の装着による変化は認められない。

H-E染色, a: $\times 50$, b: $\times 100$

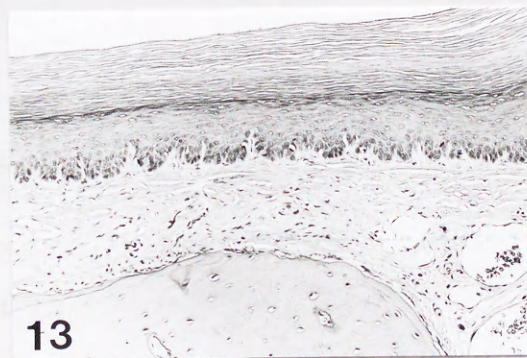


図13 糖尿病義歯装着清掃群, 20週後

上皮組織, 粘膜固有層および骨組織のいずれにおいても, 義歯床の装着による変化は認められない。H-E染色, $\times 50$

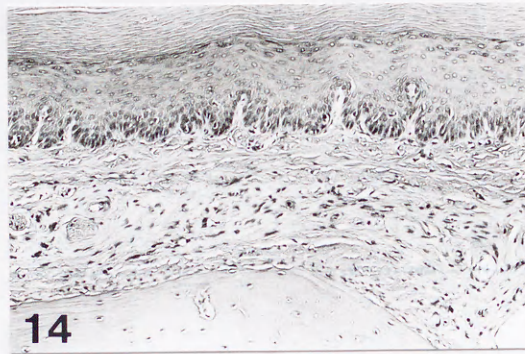


図14 糖尿病義歯装着非清掃群, 1週後

上皮組織, 粘膜固有層および骨組織のいずれにおいても, 義歯床の装着による変化は認められない. H-E染色, $\times 50$

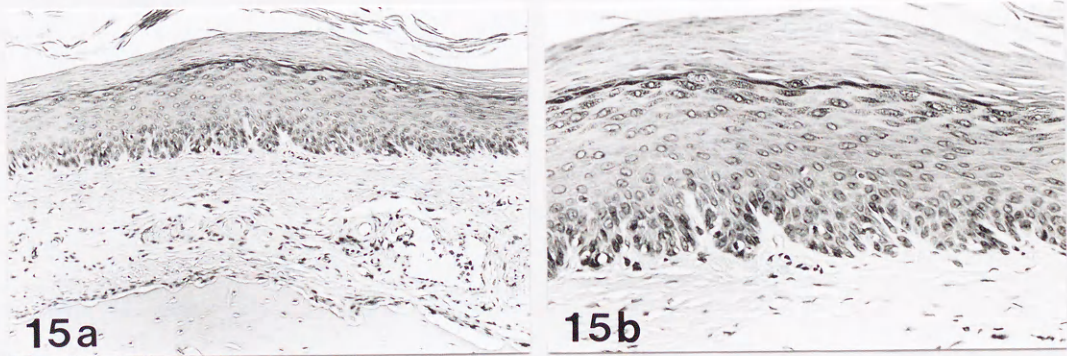


図15 糖尿病義歯装着非清掃群, 2週後

- a: 上皮突起を除く上皮組織には義歯床の装着による変化は認められない. 粘膜固有層は軽度に圧扁され, 骨面には多数の破骨細胞の出現が認められる. H-E染色, $\times 50$
- b: 上皮突起は幅がやや広くなり, 軽度の短縮あるいは変形を示している. 基底細胞および深部有棘細胞には, 極めて軽度の配列の乱れや紡錘化と核濃染を示す細胞も認められる. H-E染色, $\times 100$

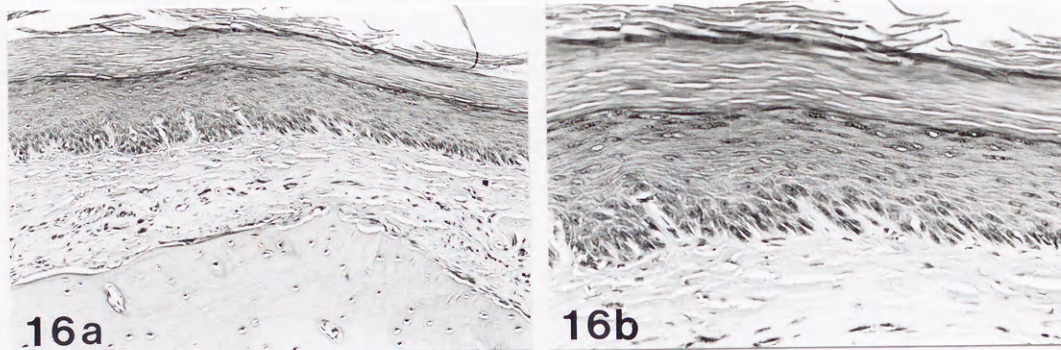


図16 糖尿病義歯装着非清掃群, 4週後

- a: 角質層を除く上皮組織の厚さは軽度に減少し, 粘膜固有層は強度に圧扁されて菲薄化している. 骨面における破骨細胞は2週後(図15a)に比べてやや減少している. H-E染色, $\times 50$
- b: 上皮突起の幅の増大と短縮, および基底細胞と深部有棘細胞における配列の乱れや紡錘化と核濃染などは, 2週後(図15b)よりも進行している.
H-E染色, $\times 100$

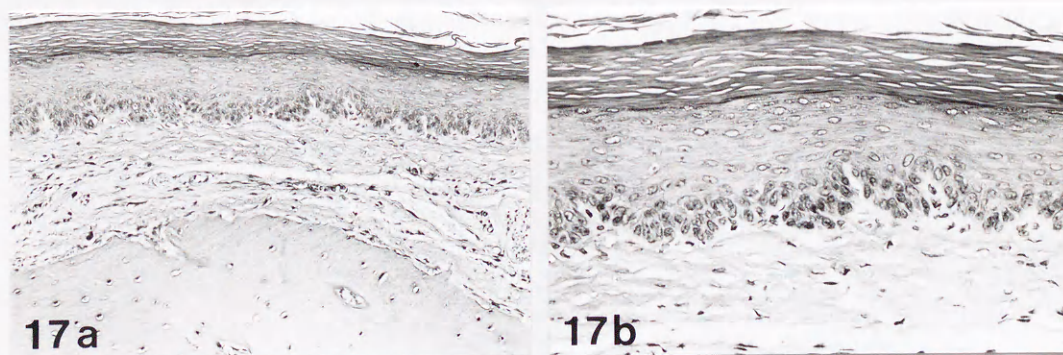


図17 糖尿病義歯装着非清掃群, 8週後

- a: 上皮組織および粘膜固有層は, 同時期の糖尿病義歯非装着群に比べてわずかに菲薄であるが, 4週後(図16a)に比べればやや厚さを増している. 骨面には吸収窩とともに少数の破骨細胞が部分的に残存している. H-E染色, $\times 50$
- b: 上皮突起は4週後(図16b)に比べて延長し, 基底細胞および深部有棘細胞は配列の乱れを示すものの, 核の形態は丸みを帯びたものが多数認められる.
H-E染色, $\times 100$

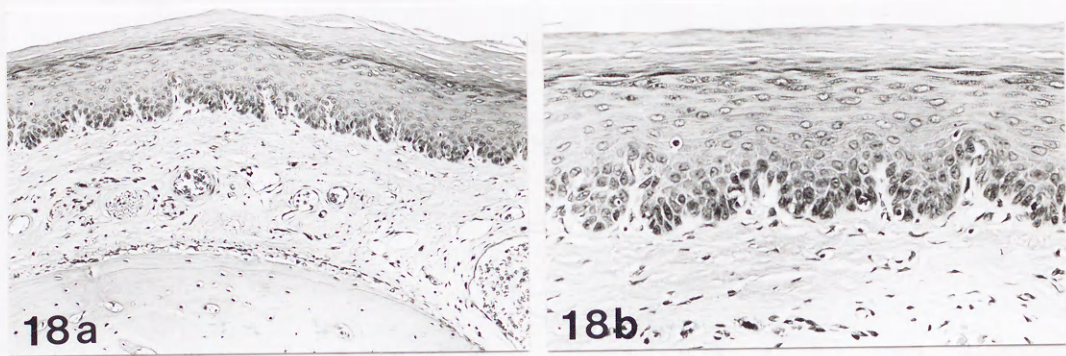


図18 糖尿病義歯装着非清掃群, 12週後

- a : 上皮組織, 粘膜固有層および骨組織はいずれも, 同時期の糖尿病義歯非装着群とほぼ同様の状態に回復している. H-E染色, ×50
- b : 基底細胞および深部有棘細胞の配列の乱れや形態の変化はほとんど消失している. H-E染色, ×100

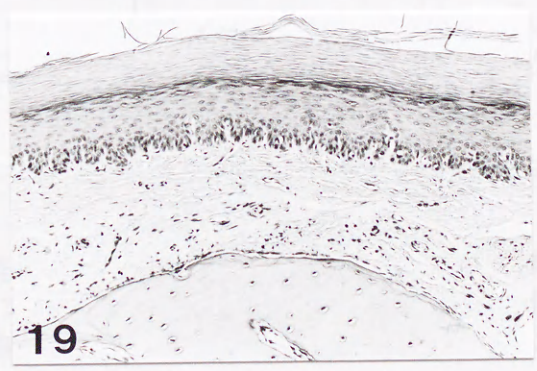


図19 糖尿病義歯装着非清掃群, 20週後

上皮組織, 粘膜固有層および骨組織はいずれも, 同時期の糖尿病義歯非装着群(図7)と同様の所見を呈している. H-E染色, ×50

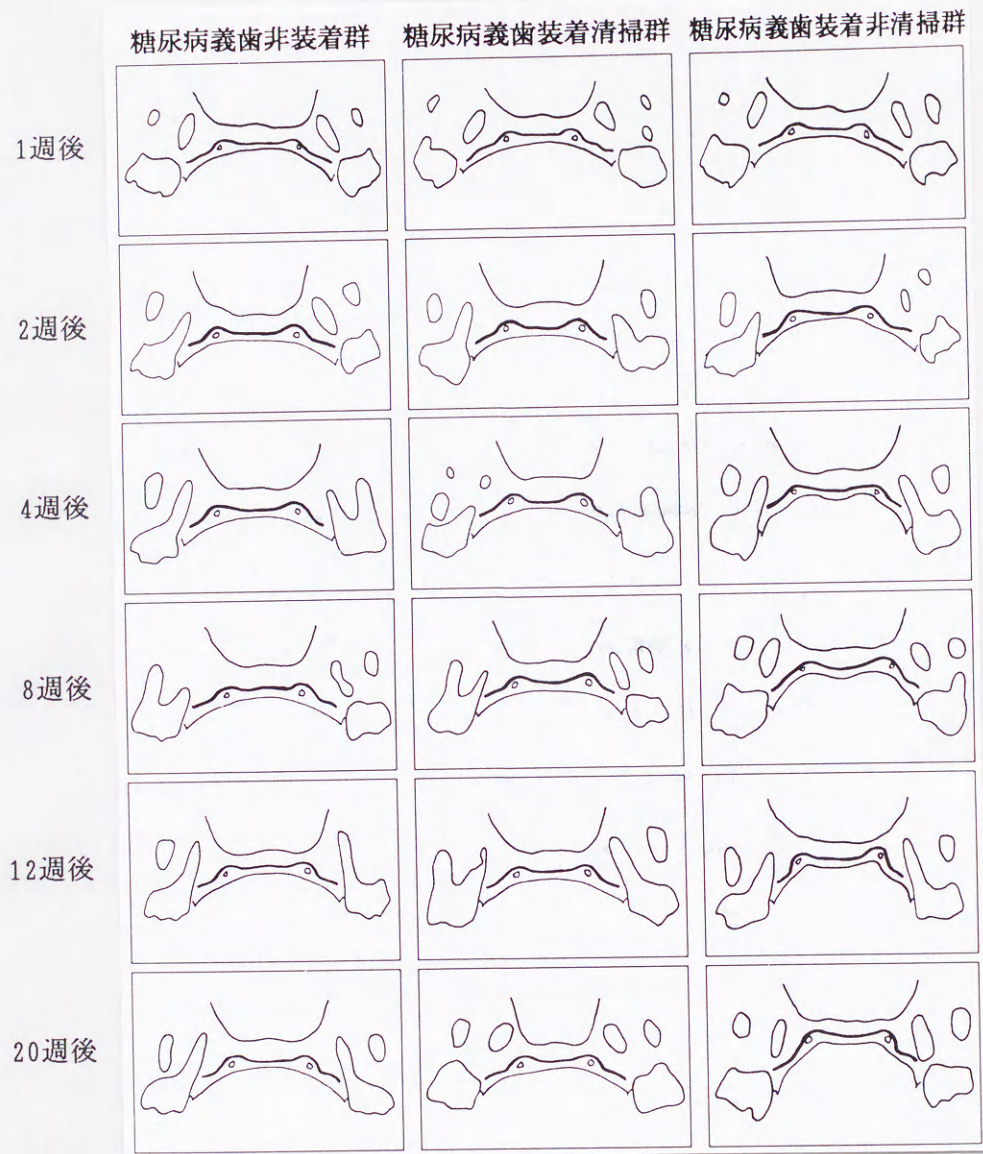
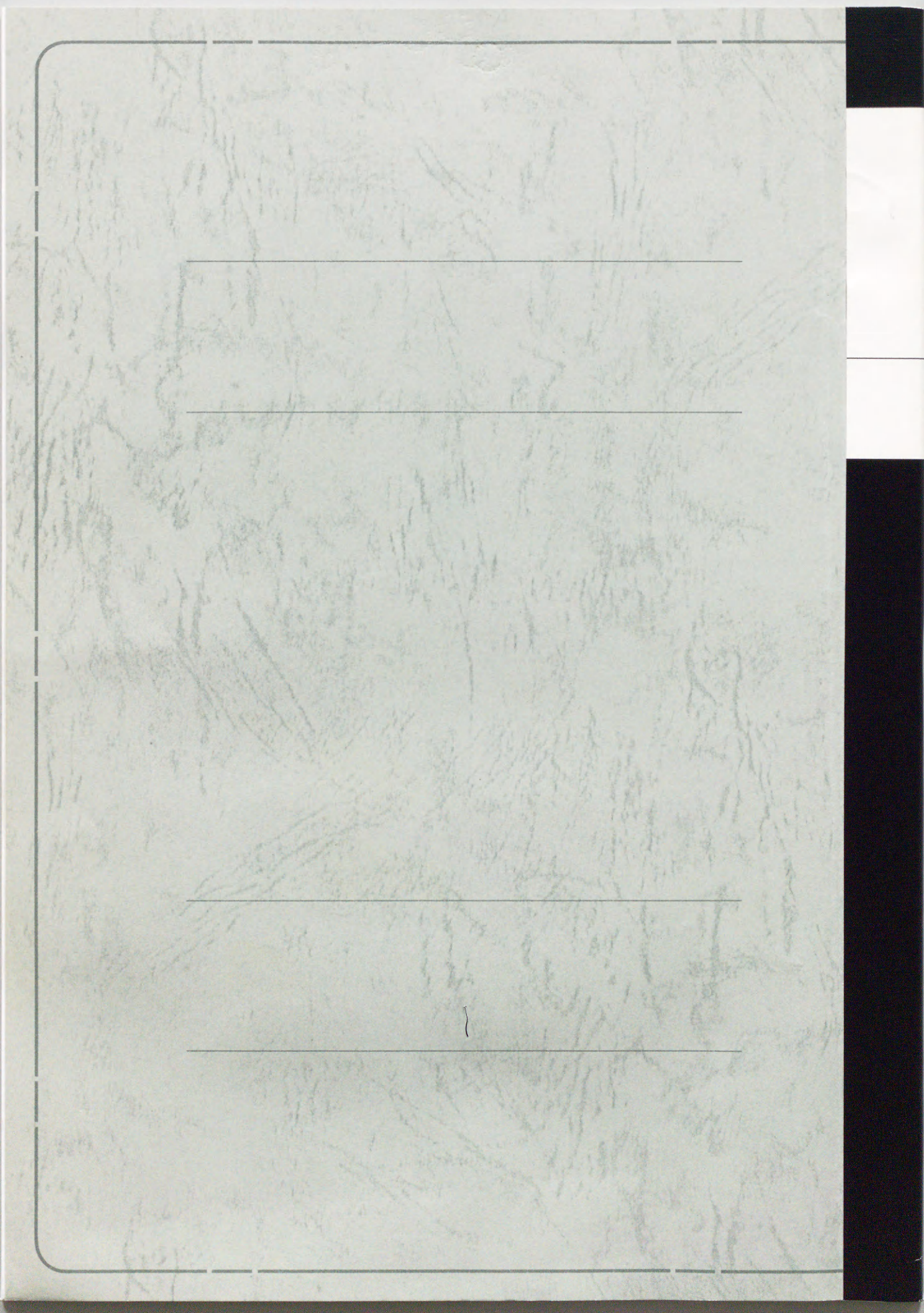


図20 口蓋弓の形態の経時的变化

糖尿病義歯非装着群ならびに糖尿病義歯装着清掃群では、観察期間を通じて口蓋弓の形態(図中の太線)に変化は認められない。糖尿病義歯装着非清掃群では、口蓋弓の形態は義歯床装着の2週後以降12週後まで経時的に漸次深化しているが、12週後以降は変化は認められない。



inches 1 2 3 4 5 6 7 8
cm 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19

Kodak Color Control Patches

© Kodak, 2007 TM: Kodak



Blue Cyan Green Yellow Red Magenta White 3/Color Black

Kodak Gray Scale



© Kodak, 2007 TM: Kodak

A 1 2 3 4 5 6 M 8 9 10 11 12 13 14 15 B 17 18 19

