

氏名 中村 真理子

授与した学位 博士

専攻分野の名称 歯学

学位授与の番号 博士 乙 第 3980 号

学位授与の日付 平成 16 年 9 月 30 日

学位授与の要件 博士の学位論文提出者(学位規則第4条第2項該当)

学位論文題名 Development of Self-Setting Calcium Hydroxide Preparation Using Dicalcium Phosphate Anhydrous and Sodium Hydrogen Phosphate Aqueous Solution (リン酸水素カルシウムとリン酸水素ナトリウム水溶液による水酸化カルシウム製剤への自己硬化性付与)

論文審査委員 教授 吉山 昌宏 教授 永井 教之 教授 鈴木 一臣

学位論文内容の要旨

〔緒言〕

水酸化カルシウム製剤は象牙質形成能と抗菌作用に優れるため直接覆髄剤として広く臨床応用されている。しかしながら、水酸化カルシウム製剤は硬化性を示さないため、レジンと混合して用いられる場合もある。一方、Brown と Chow はリン酸四カルシウムとリン酸水素カルシウムの混合物が水で練和すると熱力学的最安定相であるアパタイトを形成して硬化することを報告した。水酸化カルシウムはリン酸カルシウムではないが原理的にはリン酸成分を導入することにより、自己硬化性を確保することが可能であると考えられる。そこで、本研究においては、水酸化カルシウム製剤に Brown と Chow が開発したアパタイトセメントの概念を導入し、自己硬化型水酸化カルシウム製剤開発の可能性を検討した。

〔材料と方法〕

粉末としては、水酸化カルシウム ($\text{Ca}(\text{OH})_2$) にリン酸水素カルシウム (CaHPO_4) をモル分率で 0.0~0.8 となるように添加した。練和液としては蒸留水、リン酸二水素ナトリウム (NaH_2PO_4) 水溶液 (0.2~2.0mol/L) リン酸水素二ナトリウム (Na_2HPO_4) 水溶液 (0.2~0.6mol/L) を用いた。粉末と練和液を粉液比 2.0 で練和し、6mm ϕ \times 3mm のスプリッティングモールドに充填、インキュベーター (37°C、100%) 内で硬化させた。硬化時間をピカー針法で測定するとともに、インキュベーターで 24h 硬化された試料の間接引張強さ (DTS) の測定を行った。また、粉末 X 線回折法 (XRD) により試料の組成分析を行った。

試料の組織親和性および象牙質形成能は実験動物を用いて検討した。8 週齢ラット (♂) に 5% ペントバルビタールナトリウム (Nembutal) を用いて腹腔内注射 (30mg/Kg) による全身麻酔を施した後、上顎第一臼歯近心面にラウンドバー (# 1/4) で窩洞形成を行い、短針にて露髄させた。窩洞は 10% 次亜塩素酸ナトリウムおよび 3% 過酸化水素水による交互洗浄を行い、エアーにて乾燥した。窩洞を自己硬化型水酸化カルシウム製剤 (CaHPO_4 を添加し NaH_2PO_4 で練和した水酸化カルシウム) ならびに水酸化カルシウムで覆髄し、メガボンド (クラレメディカル) を塗布、プロテクトライナー (クラレメディカル) で修復した。処置後 1w, 2w, 及び 4w に試料

を周囲組織と一塊に摘出し、通法に従って、ヘマトキシリン-エオジン染色の後、光学顕微鏡にて組織学的検討を行った。

〔結果〕

Ca(OH)₂単体の場合は NaH₂PO₄の濃度にかかわらず 24h 以内での硬化反応は全く認められなかった。また Ca(OH)₂に CaHPO₄を添加した場合も蒸留水で練和すると 24h 以内の硬化反応は全く認められなかった。しかし、Ca(OH)₂に CaHPO₄を添加し、かつ NaH₂PO₄水溶液、Na₂HPO₄水溶液で練和した場合には自己硬化性を示すことがわかった。硬化時間は CaHPO₄の添加量とともに短くなり、CaHPO₄のモル分率が 0.67 で最短となった。それ以上添加した場合は逆に長くなった。また NaH₂PO₄水溶液、Na₂HPO₄水溶液の濃度の増大にともない短くなった。一方、硬化体の機械的強さは NaH₂PO₄水溶液、Na₂HPO₄水溶液の濃度の増大および、モル分率で 0.67 までの CaHPO₄の添加量の増大に伴って、高くなった。粉末 XRD 回折からはアパタイトの形成が確認され、水酸化カルシウム製剤の硬化反応にアパタイト形成が関与していることが明らかになった。

一週目の組織像においては、自己硬化型水酸化カルシウム製剤、水酸化カルシウムのいずれにも被験材直下の炎症細胞の集積が認められた。自己硬化型水酸化カルシウム製剤の場合は二次的石灰化変性が認められたが水酸化カルシウム製剤では認められなかった。

二週目の組織像においては、両群ともに二次的石灰化変性が認められた。自己硬化型水酸化カルシウム製剤の場合はより高度な修復機能の進展が示唆された。

四週目の組織像においては、歯髄創面をほぼ完全に被覆する新生象牙質の形成がみられ、両群に著明な差は認められなかった。

〔考察〕

水酸化カルシウムに CaHPO₄を添加して NaH₂PO₄水溶液、Na₂HPO₄水溶液で練和することにより、水酸化カルシウムは自己硬化性を示すようになることがわかった。自己硬化性はアパタイトの形成と密接に関係していると考えられる。動物実験を用いた検索結果から自己硬化型水酸化カルシウム製剤は通常の水酸化カルシウム製剤と比較して修復象牙質形成能に優れることがわかった。一方、これまで報告されているアパタイトと水酸化カルシウムの修復象牙質形成能を比較した結果においては、水酸化カルシウムの方がアパタイトより修復象牙質形成能に優れていることが報告されている。このことから、アパタイトは修復象牙質形成を促進する効果を示すものの、水酸化カルシウムが惹起する高い pH や抗菌作用も修復象牙質形成に重要な役割を果たすことが示唆される。また、一般に生体内においては粉末は炎症反応を惹起することが知られている。本研究においてその詳細は明らかにされなかったが、自己硬化型水酸化カルシウム製剤は粉末の遊離防止という観点からも組織親和性に貢献しているものと考えられる。

自己硬化型水酸化カルシウム製剤は、露髄面に修復象牙質を形成することが確認されたので、直接覆髄剤として臨床応用が期待される材料である。

論文審査結果の要旨

本研究は自己硬化型水酸化カルシウム製剤の直接覆髄剤としての検討を行ったものである。理想的な直接覆髄剤の要件として1) 抗菌作用を示すこと 2) 歯髄を封鎖できること 3) 二次象牙質の形成を促進できることなどがあげられる。上記の点に着目して自己硬化型水酸化カルシウム製剤を開発し、その組成分析、硬化時間、機械的強さを行うことにより、物性を明らかにした。次に、ラット上顎第一臼歯を露髄させ自己硬化型水酸化カルシウム製剤ならびに水酸化カルシウムを生理的食塩水で練和したものに覆髄を行い、一定期間経過後の歯髄の組織学的検討を行った。

その結果、1) $\text{Ca}(\text{OH})_2$ に CaHPO_4 を添加し、 NaHPO_4 水溶液で練和することにより、自己硬化すること、2) 硬化時間は CaHPO_4 の添加量とともに短くなり、 CaHPO_4 のモル分率が 0.67 で最短となること、また、 NaH_2PO_4 水溶液の濃度の増大とともに短くなること、3) 硬化体の機械的強さは NaH_2PO_4 水溶液の濃度の増大、ならびにモル分率で 0.67 までの CaHPO_4 の添加量の増大に伴い高くなること、4) 粉末 XRD の解析から硬化体にはアパタイトが形成され、かつ水酸化カルシウムが存在していること、5) ラット歯髄の組織像から自己硬化型水酸化カルシウム製剤は水酸化カルシウムより骨様象牙質の形成能が優れており、炎症反応の消退も早期に認められることが確認された。

これらの知見から、自己硬化型水酸化カルシウム製剤の直接覆髄剤としての有用性が明らかとなり、本研究内容は価値あるものである。

従って、本申請論文は博士（歯学）の学位授与に値するものと判定した。