研究者：熊澤　海道（所属：東京歯科大学小児歯科学講座）

研究題目：Amoxicillin 投与と歯の形成不全との関連について

目　的：

乳幼児期の感染症には種々の抗生物質が使われるが，その中には，テトラサイクリン系薬剤に代表されるように歯の形成に障害を及ぼすものがある。近年，中耳炎の治療にペニシリン系の Amoxicillin を処方された既往のある小児の永久歯エナメル質に色調異常や実質欠損を伴う形成異常がしばしば出現し，注目されている。 しかし，Amoxicillin がヒトの歯に形成不全を引き起こす機序については未だ明らかにされていない。

本研究は Amoxicillin と歯形成不全との関係を明らかにすることを目的に，実験病理学的に解析を行ったものである。

対象および方法：

1. 実験動物と投与方法：

5 週齢（体重約 100 g）Wistar 系の雄ラット 30 匹を用いた。動物をそれぞれ，Amoxicillin 投与群（実験群）と未投与群（対照群）の 2 群に分けた。実験群には Amoxicillin の投与量を 3.0 g/kg となるように 0.5% カルボキシメチルセルロース液に縣濁させたものを，対照群には Amoxicillin を含まない溶液を腹腔内に 1 回投与した。

2. 形態学的観察：

投与 7 日後，麻酔下にて灌流固定を行い，下顎切歯を摘出し，EDTA 脱灰後，厚さ 4 μm の矢状断連続パラフィン切片を作製した。

①ヘマトキシリン-エオジン（H-E）染色およびヘマトキシリン単染色

切片に H-E 染色あるいはヘマトキシリン単染色を施し光学顕微鏡にて観察した。

②コンタクトマイクロラジオグラム（CMR）による観察

試料の一部は非脱灰のままポリエステル樹脂（Rigolac）に包埋し，厚さ 100 μm の研磨標本とした。軟 X 線発生装置を用い，加速電圧 10 kV，管電流 3 mA，露出時間 7〜25 分の条件下でコンタクトマイクロラジオグラム（CMR）を作製した。

③ SEM による観察

樹脂包埋試料に鏡面研磨を施し，これに金パラジウムを蒸着した後，走査型電子顕微鏡（SEM）による観察を行った。

結果および考察：

1. H-E 染色およびヘマトキシリン単染色（図 1）

実験群の象牙質基質に異常に拡大した球間象牙質が広範囲に連続して認められた。この球間象牙質は切端側に向かうにつれ，その拡大の程度を減じた。象牙芽細胞の大きさ，配列および極性

に，さらに象牙細管の数や太さ，走行に変化は認められなかった。

対照群の象牙芽細胞は円柱形で，核は歯髄側に偏在し，象牙細管内に細胞質突起を伸していた。

2. コンタクトラジオグラムによる観察（図 2）

光学顕微鏡で観察された異常な球間象牙質に相当する石灰化障害像が認められた。SEM では，拡大した球間象牙質内とその周囲を通過する象牙細管の数，太さ，あるいは走行に変化は認められなかった。エナメル芽細胞は基質形成期，成熟期ともに対照群と同様の所見を呈していた。エナメル基質に変化は認められなかった。

基質形成期エナメル質の石灰化度は象牙質に比べて低いが，成熟期に向かって石灰化度が高まっていく像が観察できた。象牙質は比較的均一に石灰化していた。基質形成期エナメル芽細胞は背の高い円柱形を示し，核を近心に偏在させ，トームス突起を形成中のエナメル質に侵入させていた。成熟期エナメル芽細胞は背が低く，遠心端に刷子縁を認めた。

3. SEM による観察（図 3）

拡大した球間象牙質と不規則な石灰化球が観察された。

今回，Amoxicillin 投与によりラット切歯象牙質に広範囲にわたる異常に拡大した球間象牙質が出現することを明らかにした。一方，エナメル芽細胞に異常な所見を認めないことから，Amoxicillin がエナメル質形成不全を引き起こす可能性は従来考えられているよりも低いことが示唆された。以上，Amoxicillin は血清無機イオンの変動に伴って象牙芽細胞の石灰化機能を著しく攪乱させる可能性が伺えたので，そのメカニズム解明に向けた更なる研究が必要と思われる。

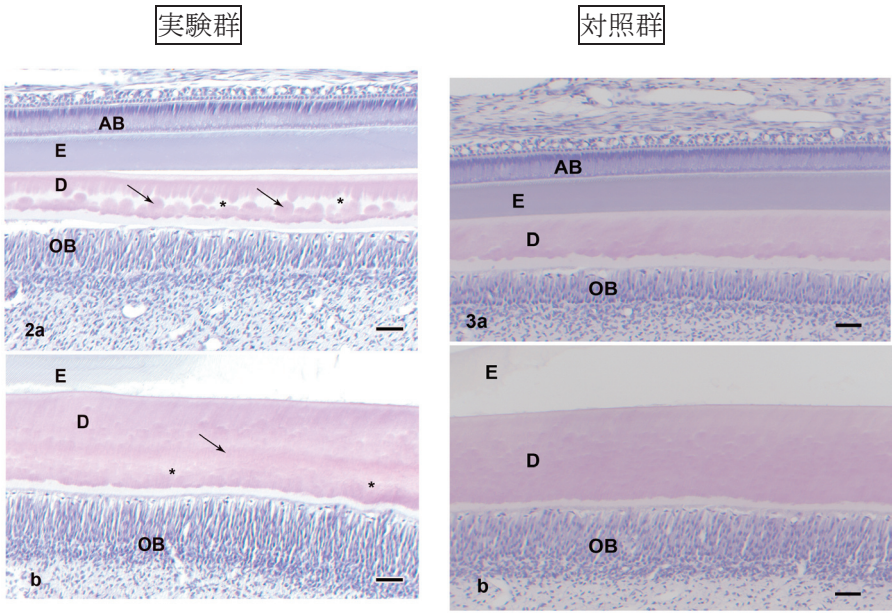


図 1　H-E 染色およびヘマトキシリン単染色

実験群において象牙質（D）の中央部に染色性の悪い領域（矢印）が出現している。象牙芽細胞（OB），エナメル芽細胞（AB）に変化はみられない．エナメル質（E）にも変化は認められない。

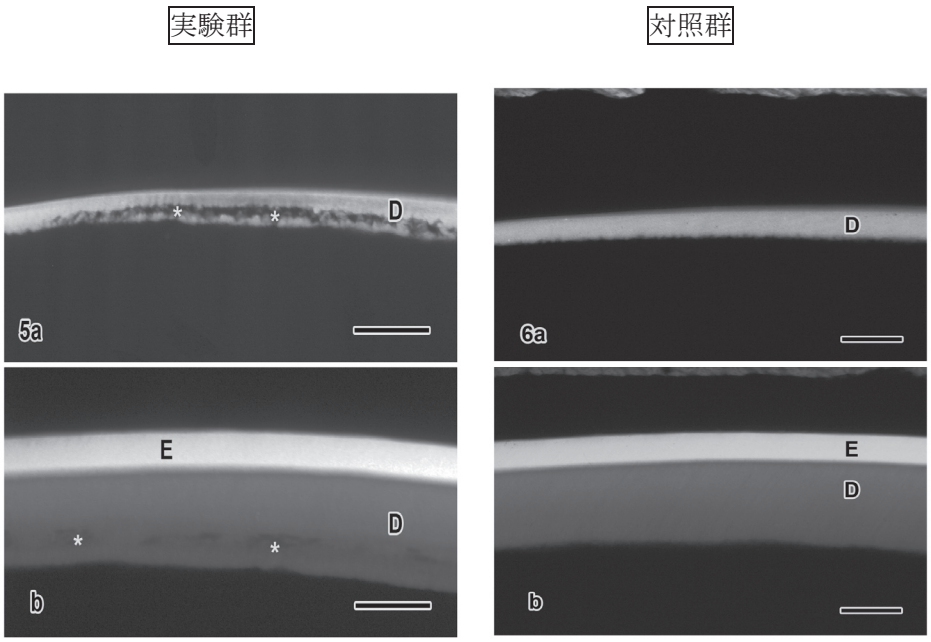


図 2　コンタクトマイクロラジオグラム（CMR）

実験群根尖側の CMR 像。象牙質の広範囲に，石灰化不全域が出現している（＊）

実験群切尖側。象牙質中央から歯髄側にかけて石灰化の悪い領域が認められる（＊）。エナメル質には特に変化は認められない。

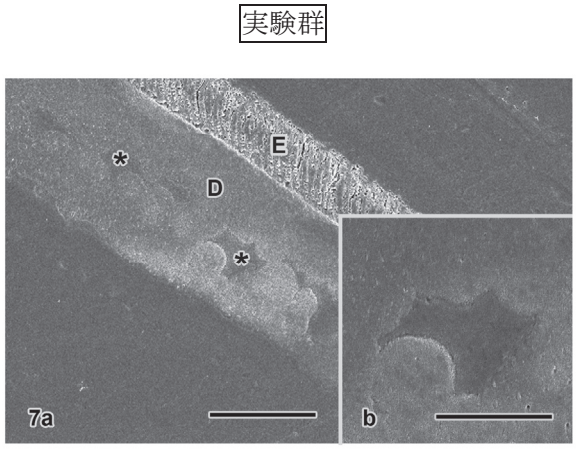


図 3　SEM

拡大した球間象牙質（ID）と不規則な石灰化球（＊）に注目。 E：エナメル質

成果発表：（予定を含めて口頭発表，学術雑誌など）

① Amoxicillin がラット切歯形成に及ぼす影響

第 49 回一般社団法人日本小児歯科学会大会，いわて県民情報交流センター，2011. 11. 28-29

②第 27 回関東地方会大会および総会，昭和大学　上條講堂，2012. 10. 21　発表予定