

博士論文の要旨及び審査結果の要旨

氏名 笠原 映
学位 博士(歯学)
学位記番号 新大院博(歯)第503号
学位授与の日付 令和4年3月23日
学位授与の要件 学位規則第4条第1項該当
博士論文名 培養自家骨膜細胞移植を用いた上顎洞底挙上術における歯槽骨再生の評価法としての三次元CT画像解析システムの有用性

論文審査委員 主査 教授 林 孝文
副査 教授 富原 圭
副査 教授 多田 康一

博士論文の要旨

【背景】

歯槽骨および顎骨欠損に伴う咬合機能の喪失は、口腔領域における様々な機能の低下を招き、Quality of life (QOL)の著しい低下とともに、社会活動の制限を引き起こす原因となる場合がある。腫瘍や外傷、先天性疾患などの様々な口腔疾患の治療においては、歯槽骨や顎骨を広範囲に失うこともしばしばあり、顎骨再建治療とともに、顎補綴やインプラント治療によって、咬合の回復と咀嚼機能の回復を見据えた治療が望まれる。上顎の歯槽骨萎縮症に対するインプラント治療では、従来、自家骨や人工骨を用いた上顎洞底挙上術が広く行われている。新潟大学医歯学総合病院では2016年より、上顎洞底挙上術に対して培養自家骨膜細胞移植を併用した歯槽骨顎骨再生医療を開始している。120例を超える臨床実績を有し、その開発過程で骨再生過程における優れた評価法の確立についても検討を行ってきた。本研究では、歯槽骨顎骨再生医療における三次元画像解析システムを用いた骨形成過程評価の有用性について検証した。

【対象と方法】

2011年から2017年までに、新潟大学医歯学総合病院でインプラント治療に先立ち上顎洞底挙上術を施行した患者のうち、培養自家骨膜細胞移植を行った患者(培養骨膜細胞(+))群と、培養自家骨膜細胞移植を併用しない患者(培養骨膜細胞(-))群に分け、術前、術後6か月、術後1年、術後3年の4時点でのCT画像をについて、三次元画像解析システム(SYNAPSE VINCENT®, FUJIFILM, Tokyo)を用いた骨形成過程の評価を行った。

分析は再生骨領域の体積とともに、Mischの分類に基づいて、再生骨領域の3D画像をD1(1250 H.U.以上)、D2(850 H.U.~1250 H.U.)、D3(350 H.U.~850 H.U.)、D4(150 H.U.~350 H.U.)、D5(150 H.U.以下)に分類し、CT値分布の経時的推移を検出し、上顎洞底挙上術後の歯槽骨形成過程を観察した。統計処理は、計測された培養自家骨膜細胞(+))群および培養骨膜細胞(-))群の各CT値分画が全体に占める割合について、時点ごとに対応のないt検定を用いて検討した。また、移植骨の体積変化について術後6か月から術後3年までの培養骨膜細胞(+))群、培養骨膜細胞(-))群の経時的な比較を行った。

【結果】

患者の内訳は、培養骨膜細胞(+))群は12名(男性7名、女性5名)で平均年齢60歳、17部位(右側9部位、左側8部位)であり、一方、培養骨膜細胞(-))群は、8名(男性4名、女性4名)で平均年齢60歳、9部位(右側7部位、左側2部位)であった。両群ともに移植骨領域の体積は経時的に減少したが、その減少速度は術後6か月から1年で大きく、術後1年から3年で緩徐となる傾向があった。さらに、術後6か月から1年では培養骨膜細胞(-))群での体積減少が大きく、逆に術後1年から3年では培養骨膜細胞(+))群での体積減少が大きく傾向があった。

再生骨領域のCT値分布は、両群で海綿骨レベルに相当するD3領域を主体とした再生骨が形成されていた。培養骨膜細胞(-))群では、自家骨レベルに相当するD1領域が培養骨膜細胞(+))群よりも高い割合で推移する傾向があった。培養骨膜細胞(+))群では術後6か月の時点において、培養骨膜細胞(-))群よりもD3領域が再生骨領域全体に占める割合が有

意に高く、一方で軟組織レベルに相当するD5領域の割合は有意に低かった。

【結語】

三次元CT画像解析による移植骨の経時的な評価は、上顎同底挙上術における移植骨の体積変化に加え、再生骨領域を含めた形成骨の質的变化を簡便に評価することが可能な方法として有用性が高い。その他の骨再生療法にも幅広く応用可能な手法となり得ると考えられた。

審査結果の要旨

インプラント治療の前処置である歯槽骨・顎骨再生において、画像評価は治療計画立案や予後観察において重要である。顎骨や再生骨の画像評価には、二次元的にパノラマやデンタルを用いたものから、三次元的にCTを用いたものなど、各種のモダリティが用いられ、その評価法について検討されてきた。最近では、二次元画像よりも正確な評価ができる三次元画像を用いることが推奨され、正確な画像評価は治療成績の向上や的確な予後観察に繋がると考えられる。硬組織を三次元的に評価するには、コーンビームCT(CBCT)もしくはマルチスライスCT(MDCT)が有用である。CBCTは解像度が高く骨梁構造の観察には最も適しているものの、CT値を用いた評価ができない。したがって、CT値を含めた評価を目的とする場合はMDCTを用いる必要があり、MDCTを用いた方法は、体積変化を測定するものや骨の硬さをCT値によって評価するものなど、様々な方法が存在している。

上顎同底挙上術後の再生骨領域に対して、三次元CT画像データを用いて術前と術後の画像データをサブトラクションすることで、再生骨領域のCT値分布を観察し、三次元CT画像データを用いた経時的観察の有用性を示した報告がある。その方法では、基準を設定することで術前術後に共通した座標軸を設定し、その座標上でのCT値分布の推移を観察しているが、座標点ごとの正確な分析が可能である一方で、画像データ取り込みから3D画像構築まで、全ての断面画像について手作業で行っていたため、手技が煩雑であるという問題点があった。本研究で用いた3D画像解析法では、3点の基準点を設定するという点は共通するが、画像重ね合わせ、サブトラクション、再生骨領域の抽出、計測に至る全ての過程をモニター上の3D表示画像の操作によって行うことが可能であった。本解析法では、座標軸を用いた方法に比べ位置合わせなどの分析精度が落ちていると考えるが、解析作業を短時間で簡便に行うことが可能であることが特徴である。簡便であることに加え、前述の分析と同様に再生骨の経時的変化をD1からD5の各CT値領域で観察し、再生骨の形成過程を評価することが同じく可能である。実際の臨床応用を見据えた場合は、作業が煩雑な座標軸上での観察は事実上不可能であるが、本研究で用いた自動化した解析システムを用いれば、3D画像上で再生骨領域の評価が臨床的に可能であることが提示された。本解析法はこれまでの画像解析法の臨床実用上の問題点を解決し、骨再生医療一般において応用可能な方法であると考えられた。

培養骨膜細胞(+)群と培養骨膜細胞(-)群ともに、急速な体積減少が術後6か月から術後1年で観察され、術後1年から術後3年ではそれが緩徐となる傾向があった。骨再生は骨折の治療過程と同様の機序を辿るとされ、炎症期、修復期、リモデリング期に段階分けされている。修復期では骨形成、骨吸収が盛んであり、リモデリング期では骨改造が主体となる。ある報告によれば、腸骨海綿骨細片を用いた顎骨再建療法でも骨形成の後に形成された新生骨の骨改造が起るとされている。本研究の結果で得られた体積変化の差は、これらのフェーズの変化を反映した結果であると考えられた。すなわち、初期段階では移植骨成分の吸収と骨形成が促進される結果として体積変化が大きくなり、続くリモデリング期では骨代謝や骨改造が主体となったため、体積変化が緩徐になったと考えられた。最終的には体積減少は安定化していくが、術後1年から術後3年の段階で体積変化が少ない培養骨膜細胞(+)群の方が、より早い段階で初期の骨形成のフェーズ変化を完了し、続く骨代謝や骨改造の段階へシフトし体積変化が早期に収束していると考えられた。

本研究が対象とする培養自家骨膜細胞移植は、培養自家骨膜細胞と自家骨細片(皮質骨)およびPRP糊化物により構成されている。そのため移植骨は、移植直後の移植骨に含まれる自家骨皮質骨細片に由来する高CT値領域と、骨膜やPRPといった軟組織領域レベルの低CT値領域が混在する。それらから構成された培養骨膜細胞移植骨は経時的な骨化の進行によって、インプラント植立と咬合力に耐えうる強度を持った海綿骨を主体とした骨組織へと変化する。培養骨膜細胞(+)群と、培養骨膜細胞(-)群の骨の形成過程をCT値分布において比較すると、術後6か月の段階で培養骨膜細胞(+)群の方が、海綿骨領域に相当するD3領域が有意に高く、軟組織領域に相当するD5が有意に低い結果が得られた。このことから培養骨膜細胞(+)群では、術後6か月の段階で迅速に海綿骨を形成したと考えられた。さらに、D3領域の割合は培養骨膜細胞(+)群で、培養骨膜細胞(-)群と比し、全時点が高い傾向があった。D3のCT値レベルの骨はインプラント治療に適した構造の骨とされており、培養自家骨膜細胞が良質の骨再生をもたらすことが示された。さらに、3D画像上で、D1領域の分布の経時的変化を観察すると、培養骨膜細胞(+)群ではD1領域が代謝され、再構成される一方で、骨膜細胞(-)群では、吸収されずに残留する様子が観察された。これらは過去の報告と同様に、培養自家骨膜細胞が骨組織形成能を有し、正常骨と類似した骨の質的や、咬合力が加わったことによる骨代謝の賦活化によって機能骨構造の形成が促進されることを示唆していると考えられた。

培養骨膜細胞(+)群で、術後1年までにD3領域の割合が著明に減少する症例が3例観察された。これらの症例はD1およびD5領域の割合の増加が特徴的に観察された。既存骨高径が5mmを境界とし、同時埋入インプラントの残存率が有意に低下したとの報告がある。本研究においても、既存骨の状態を5mmの境界で検討すると、D3が減少傾向を示す症例は既存骨の厚みが5mm以下である点で共通していた。また、上顎歯槽膜の肥厚が6mm以上の症例では術後の感染リスクが増えるという報告がある。本研究のそれらのD3領域が特異的な減少傾向を示した2名3部位の症例は、粘液貯留嚢胞を伴う6mm以上の粘膜炎を伴うことで共通しており、上顎歯槽膜の感染の既往の影響が疑われる。よって、上顎洞内に炎症所見を認め、菲薄化した上顎洞底骨(5mm以下)を伴う症例では、治療の適用についての検討と、術後の経過観察を慎重に行う必要があると考えられた。

本研究では20名26部位を対象としたが、対象症例数の少なさゆえに、再生骨の骨形成過程の特徴を定義づけるには不十分であった。また、本研究は上顎洞底挙手術に限定して解析を行っているため、幅広い顎骨再生医療に対する知見を得るためには、対象患者および症型を拡大した更なる解析を実施していく必要があると考えられた。しかしながら本解析法は三次元CT画像データの自動化した画像解析システムであり、顎骨再生医療における骨再生の評価法として実用性を兼ね備えた有用な方法として再生医療の臨床応用を目指す上で重要な技術になると考えられた。

顎口腔インプラント治療における骨造成では、従来から自家骨や人工骨を用いた治療が広く行われているが、再生医療の応用は今後ますます発展が期待される分野である。本研究で使用した培養自家骨膜細胞を用いた骨移植治療は、その優れた臨床効果からも、今後は他の口腔外科疾患などへの応用の可能性についてさらなる検証が期待される。以上のように、本研究は、その評価法として三次元CT画像解析システムの開発を試み、実臨床での有用性を示唆する結果を見出し、臨床歯学における学術的重要性が高く、臨床的発展性が期待される優れた内容であると判断され、非常に有意義なものと思われる。

よって、本論文に学位論文としての価値を認める。