

## 博士論文の要旨及び審査結果の要旨

氏名 吉野 登志也  
学位 博士（歯学）  
学位記番号 新大院博（歯）第 358 号  
学位授与の日付 平成 28 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 External validation of Cox prognostic index for autotransplantation of teeth with complete root formation using pre-protocol group and post-protocol group（前プロトコール群と後プロトコール群を用いた歯根完成歯移植における Cox 予後予測指標の妥当性検証）

論文審査委員 主査 教授 葭原 明弘  
副査 教授 齋藤 功  
副査 教授 小林 正治

### 博士論文の要旨

【緒言】歯の移植は移植歯の歯周組織が良好に治癒し再生すれば、正常歯と同様の機能を果たすことが可能であり、有用な治療法である。1950 年代より主に歯根未完成歯の移植の臨床報告がなされてきた。一方歯根完成歯移植は 1980 年代より報告されるようになった。歯の移植の予後予測のために歯根未完成歯および完成歯移植における予後因子と予後への影響を統計学的に解析した研究がなされてきた。特に Andreasen J.O. et. al. らは小臼歯移植の長期経過において、主に歯根未完成歯移植の予後と危険因子の解明を行い、Schwartz O. et. al. らは 25 年間に於ける根未完成歯あるいは完成歯移植における臨床的、放射線学的因子と予後との関係を統計学的に解析した。われわれもまたこれまで歯根完成歯移植における臨床経過と予後因子について統計学的に解析し、Cox 比例ハザード分析によって、ドナー歯の根管治療の既往、歯根の数、ドナー歯が上顎歯、受容部の欠損期間を説明変数とした予後予測モデルを提唱した。しかし、われわれが作成した移植歯の予後に関する Cox 比例ハザードモデルが、実際の移植症例の予後予測にどの程度寄与しているかは未だ不明である。一般に、モデルの妥当性を検証するためには、予め元となるデータセット（練習セット）によりモデルを構築した後、そのデータセットに含まれない別のデータセット（検証セット）を用いて、当該モデルの適合度や予後に関する予測精度等の妥当性を評価する（バリデーションスタディ）必要がある。歯の移植の予後因子モデルに関するバリデーションスタディは報告されていない。

そこで本研究では、われわれの歯根完成歯移植の Cox 比例ハザードモデル作成時に用いた集団に対し、歯の移植外来設立前でプロトコールが存在しなかった期間に歯の移植を施行した集団を第 1 の検証セット、本モデル作成後の期間でプロトコールを使用して歯の移植を施行した集団を第 2 の検証セットとして、本モデルの妥当性を検証した。

**【対象と方法】** 私たちが Cox 比例ハザードモデル作成に使用した 2001 年 11 月～2010 年 3 月までに施行した歯根完成歯移植 259 歯をプロトコール群とし、これをモデル作成のための練習セットと設定した。そしてモデル作成前のプロトコールが存在しなかった期間である 1997 年 3 月～2001 年 10 月までに施行した歯根完成歯移植 95 歯を前プロトコール群とし、これを第 1 検証セットとした。さらに 2010 年 4 月～2013 年 3 月までに施行した歯根完成歯移植 61 歯を後プロトコール群とし、これを第 2 検証セットとした。妥当性の検証にあたり 3 群における背景因子の分布型や要因間の関連性を統計学的に比較検討した。まず 3 群において 2 値化因子 23, 連続量因子 3 の合計 26 因子間の関連性に関する統計量を算出し比較検討した。2 値化因子同士は、2X2 分割表を作成してオッズ比を算出し、2 値化因子と連続量因子はコ克蘭・アーミテージ検定を行い、連続量同士はスピアマンの順位相関係数を計算し、それぞれ有意確率を算出した。算出された相関関係は相関行列にまとめ、因子間の相関の有無と 3 群間を比較した。さらに、移植歯の抜歯判定をイベント発生として、抜歯適応された症例を経過不良群、それ以外の症例を経過良好群とに分類した。そして移植歯の抜歯判定を目的変数として、それ以外の 22 の 2 値化因子について Kaplan-Meier 法による累積生存率を算出し、ロジランク検定を用いて単変量解析を行った。次に 3 群の移植歯について、私たちが作成した Cox 比例ハザードモデルの説明変数であるドナー歯の根管治療の既往、歯根の数、ドナー歯が上顎歯、受容部の欠損期間をそれぞれ代入して予後予測指標 (PI) を算出し、その中央値を境界として高リスク群と低リスク群の 2 群に分類し、各群で移植歯の抜歯判定をイベント発生として、Kaplan-Meier 法による累積生存率を算出し、ロジランク検定を行った。

**【結果】** 3 群の因子同士の相関関係より、3 群の症例は比較的似た症例集団と考えられたが、特にプロトコール群は精密なデータを有することが示された。PI を用いた Kaplan-Meier 法による累積生存率およびロジランク検定では、プロトコール群および後プロトコール群において高リスク群と低リスク群では生存曲線が経時的に離開し、統計学的に高い有意差が認められた。一方前プロトコール群では、高リスク群と低リスク群では生存曲線が経時的に離開し、統計学的に有意差は認めなかったものの高リスク群が低リスク群よりも低い累積生存率であった。

**【結論】** われわれの提唱した歯根完成歯移植の Cox 比例ハザード予後モデルは、モデル作成時に用いたデータセットと異なる二つの検証データセットを用いた妥当性の検証によって、予後予測に有効であることが示唆された。

## 審査結果の要旨

歯の移植は、移植歯の歯周組織が良好に治癒し再生すれば、正常歯と同様の機能を果たすことが可能であり、予知性の高い治療法として保険診療にも採択されている。しかし、予後不良により歯根吸収を認めたり、抜去せざるを得ない移植歯も経験する。これまでに、歯の移植における予後因子と予後への影響を統計学的に解析した研究がなされてきており、本研究者らも以前に移植歯の予後に関する Cox 比例ハザードモデルを作成している。本研究では、以前に作成された Cox 比例ハザードモデルが、実際の移植症例の予後予測にどの程度寄与しているかを明らかにするために行われたバリデーションスタディーである。つまり、Cox 比例ハザードモデルが作成されたとしても、モデルを作成する段階で、測定の精度や正確性が低かったり、研究デザインもしくはサンプリング段階でバイアスが混入したりすれば、そのモデルは妥当なモデルとは言えず、他の群では治療の予後の予測には使えないことになる。バリデーションスタディーは、そのモデルが他の群の予後の予測にも使える妥当なモデルかどうかを確認するものである。

本研究では、Cox 比例ハザードモデルに用いたプロトコル群と歯の移植の共通プロトコルが存在しない期間に歯の移植が施行された前プロトコル群、歯の移植の共通プロトコルを利用し、なおかつプロトコル群による予後因子の研究結果をふまえて歯の移植が施行された後プロトコル群の 3 群について検討されている。結果では、PI を用いた Kaplan-Meier 法による累積生存率およびログランク検定を行ったところ、プロトコル群および後プロトコル群において高リスク群と低リスク群では生存曲線が経時的に離れ、統計学的に高い有意差が認められている。一方、前プロトコル群では高リスク群が低リスク群よりも低い累積生存率であったものの、統計学的に有意差は認めていない。この理由として、前プロトコル群では移植症例の選択の段階で、歯の移植の基準が不均一であったことや、移植手術の手技自体が熟練されていなかった可能性を指摘している。また、プロトコル群は、最も多数の移植歯を含み、群内で相関を示す組み合わせが 90 項目と 3 群の中で最も多く、それらの相関項目は妥当で、なおかつエラーの可能性が少ないと考えられることから、トレーニングデータセットとしたことは妥当であったとしている。また、バリデーションデータセットはトレーニングデータセットと異なる群で必要な因子が存在するものであれば可能であり、群内例数も統計計算にて十分であることが確認されている。

今回のバリデーションスタディーにより、上顎からのドナー歯の移植、複数根のドナー歯の移植、根管治療の既往のあるドナー歯の移植、受容部の欠歯期間が 2.5 か月より長い場合の移植は、移植の予後が悪くなる因子であり、Cox 比例ハザードモデルが有用であることが確認された。したがって、本モデルの Prognostic index を各症例で計算することにより今後移植を行おうとする症例を High-risk 群か Low-risk 群かに分類することで予後の予測に利用できると考えられる。

以上より,本研究で示された内容は, 歯の移植治療のリスク因子を明確に示しており,歯の移植の治療選択をする際の指標になると考える。また, 患者にとっても歯の移植を含んだ治療の選択の判定材料に利用できると考えられ, 本研究を学位論文として価値のあるものと認めた。