

博士論文の要旨及び審査結果の要旨

氏名 小川 信
学位 博士 (学術)
学位記番号 新大博 (学) 第 74 号
学位授与の日付 平成 28 年 9 月 20 日
学位授与の要件 学位規則第 4 条第 2 項該当
博士論文名 High Resolution Three-Dimensional Computed Tomography Analysis of the Clinical Efficacy of Cultured Autogenous Periosteal Cells in Sinus Lift Bone Grafting
(上顎洞底挙上術における培養骨膜細胞の臨床的有効性の高解像度三次元的CT分析)
論文審査委員 主査 教授 青山 英史
副査 教授 中田 光
副査 講師 宮田 昌幸

博士論文の要旨

I 背景と目的

新潟大学医歯学総合病院では 2007 年より新潟大学 IRB の承認、さらに 2012 年からは厚生労働省ヒト幹細胞研究指針に関する審査委員会の承認のもと、歯槽骨萎縮症による歯科インプラント困難症例に対して自家培養骨膜細胞 (以下、培養骨膜) を用いた歯槽骨再生の臨床試験を行っており、現在までに施用症例数は 70 症例を超えている。以前の研究から培養骨膜は組織学所見において骨芽細胞と破骨細胞の共役的動員を促進することが示唆された (Bone, 2012)。本研究では当仮説を証明することで培養骨膜が歯槽骨再生に与える効果を明らかにし、骨再生療法を発展させ、顎口腔領域の様々な疾患により生ずる歯槽骨顎骨欠損の再生と、顎顔面の形と機能の回復を可能にすることを目的としている。

II 方法

歯牙の喪失に歯槽骨萎縮を伴う患者を対象とした。下顎大白歯部から採取した骨膜組織片を医歯学総合病院細胞プロセッシングセンターに搬送し、培養シャーレ上に接着させ、ウシ胎児血清・抗生物質・アスコルビン酸を含む Medium 199 培地にて 6 週間培養し、遊走細胞によりシート状の培養骨膜を作製した。この培養自家骨膜シートを細分し、自家骨細片および多血小板血漿 (PRP) と混合・糊化した移植材を歯槽骨萎縮部に移植し、骨造成 (上顎洞底挙上術) を行った。上顎洞底挙上術を行った培養骨膜施用群 (以下、施用群) (培養骨膜+自家骨細片+PRP) 24 例と非施用群 (自家骨細片+PRP) 16 例において画像所見と臨床所見より比較検討を行った。撮影した CT 画像に対して画像ソフト

(Real Intage) を用いて解析を行い、術後 4 か月と術後 1 年の造成骨領域データを同一座標軸上の 1mm^3 キュービック単位で抽出して体積を計算し、術後 4 か月～術後 1 年にかけての体積の変化を施用群と非施用群で 850HU 以上 (Misch の分類 D1、D2)、850～350HU (D3)、350HU 以下 (D4、D5) の 3 つの CT 値別に比較した。また同様にして術前と術後 4 か月の既存骨領域データを抽出し、体積の変化をそれぞれ CT 値別に比較した (反復測定分散分析、有意水準は $p < 0.05$)。さらに既存骨 3mm 以下の部位がある症例に

において骨造成後のインプラント埋入の初期固定値の平均値を施用群と非施用群で比較した（マン・ホイットニーの U 検定，有意水準は $p < 0.05$ ）。

III 結果

培養骨膜の施用によって必要な自家骨の量を最大 30% 重量まで減らし，少量の骨移植で大きな骨再生が可能となった。従来，腸骨からの採取を必要とされた症例でも，現在は口腔内からの採取で骨造成を行っている。また，ほぼ全症例でインプラント埋入を完了しており，最長 9 年の経過において腫瘍化などの異常経過は確認されていない。

画像所見では非施用群で術後 4 か月と 1 年の造成骨において同位置に移植した皮質骨レベルの CT 値の領域（850HU 以上）の骨が骨新生のない状態で残存する所見が多く確認できた。さらに 3D 画像解析によるそれぞれの造成骨の体積変化の比較において，新生骨・海綿骨の CT 値の領域（350~850HU）は施用群が有意な増加を示した。同時に，移植した皮質骨レベルの CT 値の領域（850HU 以上）は，施用群で有意な減少を示した。

また，画像所見で非施用群の術後 4 カ月の上顎洞底部の既存骨において軟組織レベルの CT 値の領域（350HU 以下）が多く見られた。さらに 3D 画像解析によるそれぞれの既存骨の体積変化の比較において軟組織の CT 値の領域（350HU 以下）では非施用群が有意な増加を示した。反対に新生骨・海綿骨の CT 値の領域（350~850HU）の比較では，施用群が有意な増加を示した。

臨床所見では骨造成後のインプラント埋入の初期固定値の比較において，施用群が有意に高い値を示した。

IV 考察と結論

画像所見と画像解析結果から，培養骨膜は移植骨片の吸収とそれに伴う骨新生を協調的に促進していることに加え，上顎洞底部の既存骨の骨破壊の抑制さらには早期の再構成を促進しているということも示唆された。またその結果として培養骨膜はインプラントの初期固定値を上昇させているという可能性が伺われた。この結果より治療期間の短縮，さらには広範囲な顎骨の萎縮や移植骨が生着困難な移植床などの難関症例の骨再生療法の実現が期待される。現在当院では先進医療として再生医療新法を順守した体制の整備を進めている。また今後は骨造成後 3 年以上経過した長期予後についての画像解析，臨床所見の結果を報告予定である。

審査結果の要旨

本研究は歯牙の喪失に歯槽骨萎縮を伴う患者を対象とし，自家培養骨膜細胞（以下，培養骨膜）を用いた臨床試験に参加したうえで歯科インプラント手術を受けた患者群（併用群）と，培養骨膜を用いない従来法でインプラント術を受けた患者群（非併用群）の歯槽骨再生の状態を CT 画像の 3D 画像解析で比較検討したものである。その結果，それぞれの造成骨の体積変化率の比較において，新生骨の CT 値の領域（350~850HU）は培養骨膜施用群が有意に大きい値を示した。同時に，移植した皮質骨レベルの CT 値の領域（850HU 以上）は，培養骨膜施用群のみで減少が確認された。また，画像所見で非併用群の術後 4 カ月の上顎洞底部の既存骨において軟組織レベルの CT 値の領域（350HU 以下）が多く見られた。さらに 3D 画像解析によるそれぞれの既存骨の体積変化率の比較において，新生骨，海綿骨の CT 値の領域（350~850HU）の比較は，培養骨膜併用群が有意に増加していることを示した。軟組織の CT 値の領域（350HU 以下）の比較では反対に培養骨膜併用群が有意に減少していることを示した。またその結果として培養骨

膜はプラントの初期固定値を上昇させているという可能性が伺われた。

本研究により培養骨膜を用いた歯槽骨再生のメカニズムに関して、培養骨膜は移植骨片の吸収とそれに伴う骨新生を協調的に促進していることに加え、上顎洞底部の既存骨の骨破壊の抑制さらには早期の再構成を促進していることが明らかになった。これらは再生医療の発展に貢献する重要な知見と考える。以上のことから本論文の博士論文としての価値を認める。