

令和 6 年 6 月 27 日現在

機関番号：12602

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2019～2023

課題番号：19K10401

研究課題名（和文）歯髄光電脈波の定量解析による歯髄の血行動態および機能評価に関する研究

研究課題名（英文）Evaluation of pulpal hemodynamics and function by quantitative analysis of pulpal photoplethysmography

研究代表者

柿野 聡子 (Kakino, Satoko)

東京医科歯科大学・東京医科歯科大学病院・講師

研究者番号：30516307

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,900,000円

研究成果の概要（和文）：歯髄は血管や神経、リンパ管などから構成され、歯に栄養を供給する組織である。歯髄の病態診断は、歯科治療における治療方針の決定、歯髄保存の可否において重要な判断材料となるため、正確な診断が求められる。これまでの研究により、LEDの透過光を利用した歯髄血流測定を行い、歯髄の生死の診断が可能となった。本研究では歯髄光電脈波と指尖脈波の相互相関解析に基づき血流の有無を定量的に評価することで、歯髄診断の一助とすることが可能となった。さらに、歯髄光電脈波の伝播時間PTT(Pulse transit time)には、加齢や歯髄の病態変化による歯髄の血管弾性の変化が影響する可能性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

歯科の診断機器は、歯科医の誰もが容易に使用でき、非侵襲的であることが求められる。本研究によって歯髄脈波の有無の定量的な評価が可能となったことで、診断の客観性や精度の向上に寄与できると考えられる。TLP法は、歯髄保存の可否の診断において、不要な抜髄を回避し、歯髄を可及的に保存するための診断の一助となる。今後実用化が可能となれば、歯の健康維持や歯科臨床への貢献が期待される。

研究成果の概要（英文）：The dental pulp is composed of blood vessels, nerves, lymphatic vessels, and other tissues that supply nutrition to the tooth. The accurate diagnosis of dental pulp is an important factor in deciding to preserve the pulp. In our previous studies, pulpal blood flow measurement was performed using Transmitted-light plethysmography, which enabled the diagnosis of pulp viability. In this study, the presence or absence of pulpal blood flow was quantitatively evaluated based on cross-correlation analysis of tooth and finger plethysmogram, which could aid in pulpal diagnosis. Furthermore, it was suggested that changes in pulp vascular elasticity due to aging or pathology may affect the pulse transit time (PTT).

研究分野：小児歯科

キーワード：歯髄診断 透過型光電脈波法 Pulse transit time 相互相関解析 非侵襲診断

## 1. 研究開始当初の背景

### (1) 研究の臨床的背景

歯科の臨床において、不要な歯髄除去療法を避けて歯髄保存を行うことは、予後を良好に保つ上で大きな意味を持つ。しかし、硬組織内部の歯髄炎の状態を外部から診査することは容易ではない。現在は電気診や温度診が Vital test の主流であるが、患者に不快感を与えることがあり、幼若永久歯や外傷歯では歯髄の感覚閾値が高く、生きていても応答しない場合もある。特に、低年齢の小児患者においては返答に客観性がないこともある。最終的な診断は歯科医師の経験に基づく要素が大きい。

### (2) LED 透過光を利用した歯髄血流測定 - 臨床的意義について -

歯髄の健康度を支配するのは歯髄の循環系である。これまでに、光を利用した歯髄血流測定の研究が報告されてきた。ヒトの歯髄光電脈波測定 (Transmitted-light plethysmography) は、1973 年に Shoher がタングステンランプを使用して行ったのが最初の報告である。歯髄腔では心拍に同期して血流量が脈動性に変化する。歯髄腔へ達した光は歯髄血液で吸収されて減衰するため、心拍に合わせて変動する歯髄血液量変化に応じて、歯の透過光量も脈動性に変化する。指尖脈波との同期を確認することで、歯髄腔内血液の有無を非侵襲的、客観的に調べることができる (図 1)。

国内では、1983 年に井川らが 656nm の黄緑色 LED を使用して測定した報告が最初である。三輪らはこれを小児患者に応用し、外傷歯や幼若永久歯など電気診に反応しない歯に対しても、血流の有無より歯髄の生死を診断できることを報告した (2002)。

我々は、抜去歯を用いた歯と血液の光学測定により、歯牙硬組織内での光の伝搬経路や、歯の適性波長が 525nm であることを明らかにし、TLP 法の原理について報告した (Kakino S, J Biomed Opt. 2008)。これらの光学的基礎研究の裏付けのもと、歯髄脈波測定装置の試作器 (株)モリタ製作所) により小児患者の外傷歯の歯髄血流測定を行い、電気診、エックス線診査、問診など従来の診査法と併用することで、歯髄の状態をより正確に診断できることを報告した (柿野聡子, レーザー歯科学会 2014)。

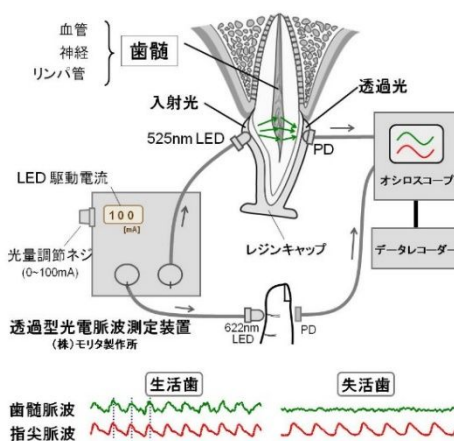


図1 ヒト歯髄脈波測定

### (3) 歯髄光電脈波測定の臨床的課題 - 歯髄の病態の定量的評価の可能性 -

一方、外傷歯の予後の長期的観察より、外傷歯では歯髄血流は確認できても脈波振幅が小さくなり、不規則な形状となることが明らかになった (図 2)。歯髄の病態により脈波が回復することもあれば、逆に検出できなくなり歯髄死に至ることもある。これらの結果より、歯髄脈波には病態や生体機能に応じた様々な情報が含まれると推測している。これまでは歯髄脈波と指尖脈波との同期の有無を目視で定性的に確認するのみであったが、生活反応はあるが健全ではない図 2 の (b)(c)、特に生死の境界にいる歯では、定量的な評価の指標があると、診断の一助として利用しやすい。歯髄の容積脈波の特性の詳細な解析は、国内外において報告がない。レーザードップラー血流計測やパルスオキシメトリとは異なり既存の測定装置がないことも一因であるが、歯髄脈波測定では生体に無害で安価な LED を使用しており、歯に適した光源波長を選択できるという利点は大きい。歯髄炎では循環障害や自律神経系の制御機構に障害が生じる可能性があり、歯髄脈波の解析で歯髄血流の有無のみならず機能の評価もできれば画期的である。

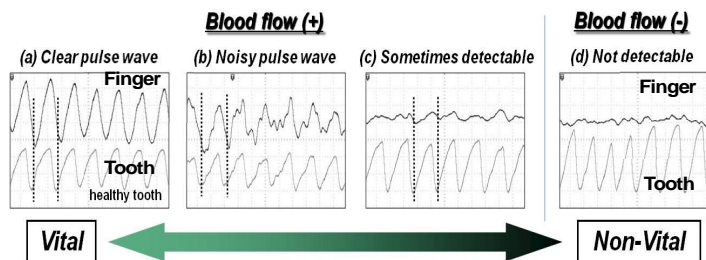


図2 ヒト歯髄脈波の形状による分類

## 2. 研究の目的

本研究の目的は、歯髄脈波の特性を定量解析することにより、潜在的に存在する生体機能の指標を探索し、診断への利用可能性を検証することであり、歯髄脈波の伝搬速度 (Pulse transit time (PTT))、歯髄脈波と指尖脈波の相互相関について解析を行う。

### (1) 歯髄脈波伝播時間の特性解析

光電式容積脈波が心臓から末梢組織へ到達するまでの時間は、脈波伝播時間 (PTT) と呼ばれている。全身の末梢組織の PTT については様々な研究報告があり、PTT は末梢組織の病態を反映す

ることが報告されている。しかしこれまでに、歯の PTT についての報告はない。本研究では、歯の外傷や齲蝕による歯髓微小循環の変化は歯の PTT 値に影響するのではないか、という仮説を立て、歯の光電脈波 TLP を利用して健全歯の PTT の特性を解析することを目的とした。

## (2) 歯髓脈波と指尖脈波の相互相関係数の臨床的歯髓診断への応用

予備実験により、健全歯・外傷歯・失活歯の各群間において、歯髓・指尖の光電脈波の相互相関係数に有意差を認めた。しかし、臨床診断においては相互相関係数の値と歯髓の生死についての診断基準はない。本研究では、幼若永久歯の健全歯、外傷歯、失活歯を対象に、歯髓脈波と指尖脈波の相互相関係数 R による歯髓脈波検出度の定量評価を行い、TLP 法の診断精度を明らかにし、診断の妥当性評価を行うことを目的とした。

## 3. 研究の方法

### (1) 歯髓脈波伝播時間の特性解析

研究の対象：基礎疾患のない 20～50 歳代の成人被験者 34 名

(平均年齢 38 歳、男性 13 名、女性 21 名)

被験歯：外傷、齲蝕、歯周疾患、矯正治療等の既往歴のない健全な上顎中切歯

歯髓電気診により生活歯であることを確認した。

#### 測定方法

##### 血圧、心拍数、心電図の測定

PTT の測定に先立ち、被験者の血圧と心拍数を測定した (HEM-7511T (株オムロン))。心電図は、仰臥位で両足首と右手首に心電図用電極クリップを装着して測定した (株 AD Instruments)。



図 3 各末梢組織の PPG 測定

##### 末梢組織の光電脈波測定 (PPG; Photoplethysmography)

歯の PTT と比較を行うため、指尖、つま先、耳垂の光電脈波を測定した (図 3)。歯の TLP、指尖・つま先・耳垂の PPG、心電図を 2 分間同時計測し、全てのデータを脈波収録解析システム PowerLab に記録した。

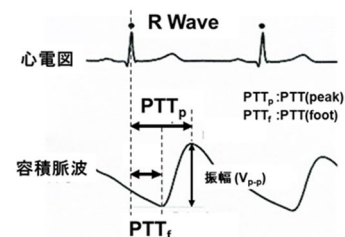


図 4 PPT の算出方法

##### PTT の算出方法

心電図の R 波と、各末梢組織 (歯、指尖、耳垂、つま先) の脈波のピークの時間差を PTT として算出し (図 4)、心拍数 60 回分の平均値を算出して求めた。

### (2) 歯髓脈波と指尖脈波の相互相関係数の歯髓診断への応用

#### 研究の対象

被験者：本学小児歯科外来において外傷のため TLP 検査を行った患者

(6～20 歳、平均年齢 9.6 歳、男児 31 名、女児 23 名)

本学小児歯科外来において研究に同意の得られた健全歯を有する患者

(7～17 歳、平均年齢 11.3 歳、男児 17 名、女児 23 名)

被験歯：上顎中切歯または上顎側切歯

Group1 健全歯 (N=40)：う蝕、外傷、その他治療の既往がなく電気歯髓診に反応し、エックス線診査にて異常を認めない健全歯

Group2 外傷歯 (N=112)：外傷の既往のあり生活歯髓を有する歯

Group3 失活歯 (N=20)：従来の臨床診断法により失活歯髓と判断し根管治療を行った歯

Group2 と Group3 の歯は、受傷後 3～12 か月の被験歯とした。

#### 方法

- ・受傷歯の外傷診断の分類：亜脱臼、側方脱臼、陥入、挺出、完全脱臼、歯冠破折、歯根破折
- ・各被験歯の診査：歯髓血流測定、歯髓電気診、打診、根尖部透過像、変色、瘻孔
- ・歯髓脈波と指尖脈波の相互相関係数 R の算出  
脈波解析ソフトウェア (カオス解析プログラム、(株)TAOS 研究所) を使用し、被験歯 Group1～3 の全ての被験歯について歯髓脈波と指尖脈波の相互相関係数 R ( $0 < R < 1$ ) を算出した。
- ・ROC 曲線 (Receiver operating Characteristic curve) より生活歯と失活歯の境界を示すカットオフ値を統計的に求め、TLP 法の感度と特異度を算出した。
- ・統計解析は、STATA (version 15.0, StataCorp LLC, College Station, TX, USA) を用いた。

## 4. 研究成果

### (1) 歯髓脈波伝播時間の特性解析

図 5 に年代ごとの被験者数、平均年齢、被験者数、血圧、心拍数を示した。

各末梢組織の PTT の比較 (図 6)

つま先の PTT は他の組織の PTT に対して有意に大きい値を示したが、歯、耳垂、指尖の PTT 間に有意差は認めなかった。過去の報告によると、PTT は脈波伝播距離と相関があることが分かっている。本研究においても心臓から最も遠い位置にあるつま先の PTT が最も大きくなった。これは PTT の算出式 ( $PTT = d / PWV$ , PTT: 脈波伝播時間, d: 距離, PWV: 脈波伝播速度) から説明が可能

である。一方、歯、耳垂、指尖の PTT に有意差を認めなかったことについては、脈伝播距離の違いのみでなく、各組織特有の解剖学的構造や微小循環系の特性が関与した可能性が考えられた。

	Subjects (n)	Age (years)	Gender		Teeth (n)	Ears (n)	Fingers (n)	Toes (n)	SBP (mmHg)	DBP (mmHg)	Heart rate (/min)
			Males(n)	Females(n)							
Age Group 20s-50s	34	38.0±9.5	13	21	58	34	34	34	119.12±14.72	80.15±12.03	72.59±11.50
Age Group 20s	10	27.8±1.2	2	8	17	10	10	10	109.30±5.98	72.60±4.48	69.60±10.67
Age Group 30s	10	34.9±3.2	6	4	14	10	10	10	122.80±13.82	81.44±7.03	77.00±12.11
Age Group 40s	9	44.9±2.9	4	5	17	9	9	9	120.67±17.88	81.00±17.57	69.11±11.72
Age Group 50s	5	56.0±2.2	1	4	10	5	5	5	128.60±11.45	89.40±8.71	76.00±6.45

図5 被験者の基本情報と血圧、心拍数

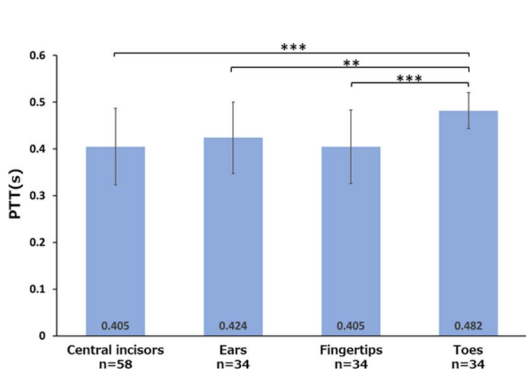


図6 各末梢組織の PTT の比較 (\*\*\*) $p < 0.001$ , \*\*) $p < 0.01$

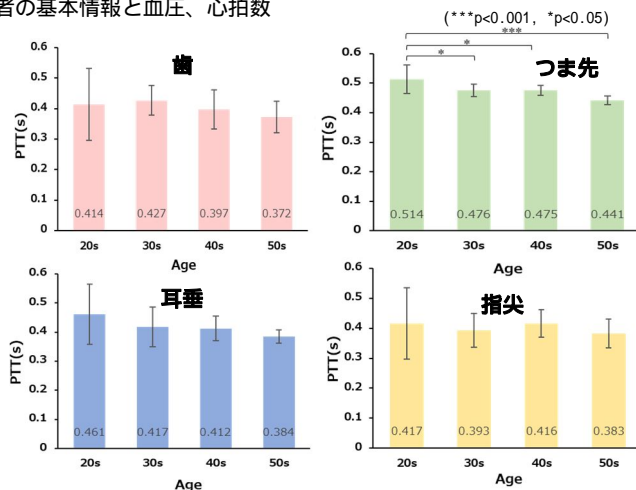


図7 各末梢組織における年齢毎の PTT 比較

各末梢組織における年齢毎の PTT 比較 (図7)

つま先の PTT は、20 代の PTT が 30 ~ 50 代の PTT と比較して有意に大きい値を示し、増齢とともに減少傾向を示した。歯と耳垂の PTT は年代による有意差は認めなかったが、増齢によって減少傾向を示した。指尖においては、年代による有意差を認めず、増齢による減少傾向も認めなかった。年齢の PTT への影響を考察するため、各年代間の血圧の比較を行ったところ (図8)、拡張期血圧、平均血圧ともに 50 代被験者は 20 代被験者よりも有意に高い値を示した。

PTT は  $d/PWV$  で算出するが、Moens-Koteweg equation (メーンズ・コーテベグの式) より、脈伝播時間 PWV は加齢や動脈硬化に影響を受けて増加し、その結果、脈伝播速度 PTT が減少することが報告されている。(  $PWV^2 = \frac{E \times h}{\rho \times D}$  (E: 動脈壁弾性率, h: 動脈壁厚,  $\rho$ : 血液粘度, D: 動脈内径) ) 本研究において、50 代被験者の平均血圧は動脈硬化の指標と言われる 100mmHg よりも高かったことより、加齢による動脈の弾性変化がつま先の PTT に影響した可能性が示唆された。他の組織においては増齢による PTT の有意差を認めなかったが、つま先は脈伝播距離が長いので、加齢による全身の血管性状の変化を反映しやすいと推察された。

心拍数と歯の PTT の相関 (図9)

心拍数と歯の PTT には有意な負の相関を認め、心拍数が高くなると PTT は減少した。この結果は過去の報告と一致するものであった。一方で、収縮期血圧、拡張期血圧、平均血圧は PTT との相関を認めなかった。血圧と PTT の関係についての過去の報告によると、心拍数により対象群を分類した場合、拡張期血圧と PWV に有意な相関を認めている (Spronck B ら, J Hypertens 39 (1), 117-126 (2021) )。また、PTT を心拍数で補正した Normalized PTT と小児の動脈管開存の内径には相関を認めることが報告されている (Kotidis ら, European Journal of Pediatrics (2022) )。歯の PTT と心拍数、血圧は相互に影響している可能性があり、更に検証が必要である。

結論

本研究より、健全歯の PTT には、測定部までの脈伝播距離、心拍数が影響することが明らかになった。また、年齢や血圧との関連も示唆され、動脈硬化による血管弾性の影響もあると推察された。一方で、象牙質やエナメル質による透過光減衰度の影響は小さいことも示唆された (Zhao Li ら, Journal of Oral Health and Biosciences(2023) )。今後は外傷歯と健全歯の PTT の比較に

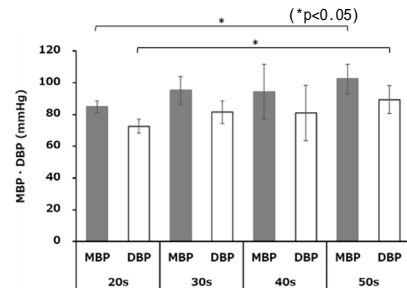


図8 各年齢層の血圧の比較

MBP; 平均血圧 DBP; 拡張期血圧

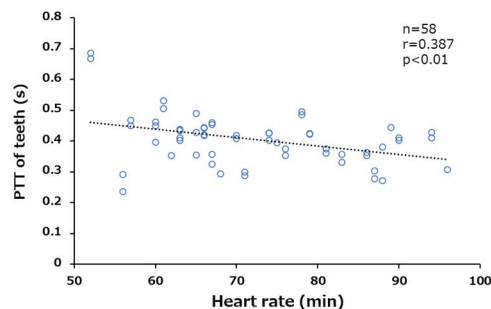


図9 心拍数と歯の PTT の相関

より、外傷歯による歯髄微小循環の変化が PTT へ及ぼす影響について解析を行う予定である。

(2) 歯髄脈波と指尖脈波の相互相関係数の歯髄診断への応用

健全歯、外傷歯 (vital)、失活歯 (Non-vital) の歯髄脈波の典型例 (図 10)

(a)の健全歯では指尖脈波に同期した歯髄脈波を認めた。一方、(b)の外傷歯では指尖脈波と同期は見られるもののピークが不明瞭な歯髄脈波が観察され、(c)失活歯では同期が確認できなかった。(a)、(b)、(c)の R 値はそれぞれ、0.885、0.642、0.196 となった。

各被験歯 Group の相互相関係数と cutoff 値

Group1~3 の R 値に有意差を認めた (ANOVA, t-test,  $P < 0.001$ )。さらに、TLP の R 値を用いて歯髄の Vital (Group1&2) と Non-vital (Group3) の cutoff 値を ROC 曲線で求めたところ、失活を示す R 値は、 $R \leq 0.378$  となった。

単変量ロジスティック回帰分析 (表 1)

歯髄の生死をアウトカムに設定して行った単変量ロジスティック回帰分析の結果、および各診査法の Odds 比、感度と特異度を表 2 に示した。全ての診査法において、歯髄の生死に有意な相関を示した。

多変量ロジスティック解析と ROC 曲線

図 11 および表 2 に、ROC 曲線と AUC 値 (The area under the ROC curve) を示した。結果より、歯髄診断の精度は、TLP 単独での診断と TLP と EPT を併用した診断の精度には有意差を認めなかった ( $p = 0.121$ ) しか、従来から普及している EPT は可逆性歯髄炎の診断に優れているのに対して、TLP は不可逆性歯髄炎の診断に優れているため逆の性質を有しており、両者を併用する意義は大きいと考えられる。また、本研究で行った全ての診査方法を併用した場合、歯髄の生死の診断において高い精度が得られることが統計的に示された (AUC=0.984)。

結論

TLP 法の歯髄脈波と指尖脈波の相互相関係数 R を用いて歯髄の生死の cutoff 値を設定したところ、TLP 法の感度は 0.90、特異度は 0.84 であった。各歯髄診査法にはそれぞれ利点と欠点があるが、複数の診査法を組み合わせることにより、診断精度が向上することが本研究より示された。中でも TLP 法は、単独でも従来から行われてきた EPT と同等の診断精度を有することが明らかになった。

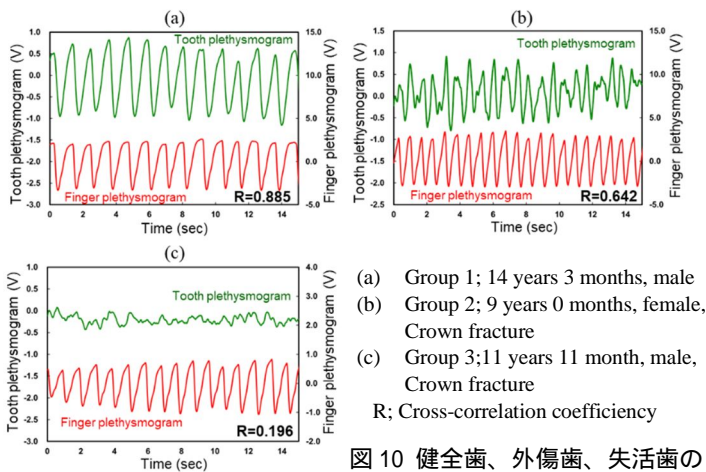


図 10 健全歯、外傷歯、失活歯の歯髄脈波の典型例

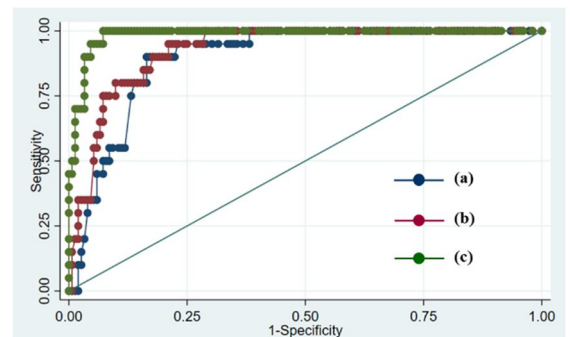


図 11 TLP 法と他の診断法の ROC 曲線

	Odds Ratio	[95% CI]	p value	Sensitivity	Specificity
Discoloration	5.18	1.37 - 19.63	0.016	0.20	0.95
Sinus tract	9.25	2.11 - 40.59	0.003	0.20	0.97
Percussion	12.82	4.40 - 37.37	<0.001	0.50	0.93
Periapical translucency	82.20	17.36 - 389.26	<0.001	0.90	0.90
EPT (-)	8.60	3.14 - 23.57	<0.001	0.65	0.82
TLP ( $R \leq 0.378$ )	45.72	9.97 - 209.57	<0.001	0.90	0.84

表 1 各歯髄診査法の単変量ロジスティック回帰分析

	AUC	[95% CI]
(a) TLP	0.897	0.845 - 0.949
(b) TLP, EPT	0.926	0.882 - 0.969
(c) TLP, EPT, Discoloration, Sinus tract, Percussion, Periapical translucency	0.984	0.970 - 0.999

表 2 TLP 法と他の診断法の AUC

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計4件（うち査読付論文 4件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Zhao LI, Satoko KAKINO, Tsutomu IWAMOTO	4. 巻 35(2)
2. 論文標題 A Characteristic Analysis of the Pulse Transit Time to Dental Pulp: An Attempt at a New Approach to Dental Pulp Diagnoses Based on the Microcirculatory System	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Journal of Oral Health and Biosciences	6. 最初と最後の頁 61-70
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.20738/johb.35.2_61	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 柿野 聡子	4. 巻 43(2)
2. 論文標題 【歯と歯髄領域におけるレーザー・LED応用の特色ある研究】LEDを利用した歯髄血流測定による外傷歯の歯髄診断	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 日本レーザー医学会誌	6. 最初と最後の頁 91-97
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.2530/jslsm.jslsm-43_0014	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Yuko Seki, Tomoki Uehara, Miki Uehara, Haruko Fujita, Satoko Kakino, Michiyo Miyashin.	4. 巻 32(2)
2. 論文標題 Intentional replantation to the endodontic-periodontal disease associated with misplacement of a rubber band-like foreign body: A case report	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Pediatric Dental Journal	6. 最初と最後の頁 191-196
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.pdj.2021.05.001	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Dar Oo Thaw, Kakino Satoko, Kusano Masahiko, Ikeda Hideharu, Miyashin Michiyo, Okiji Takashi.	4. 巻 119
2. 論文標題 Transmitted-light plethysmography detects changes in human pulpal blood flow elicited by innocuous tooth cooling and foot heating	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 ARCHIVES OF ORAL BIOLOGY	6. 最初と最後の頁 104881
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.archoralbio.2020.104881	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計2件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 柿野 聡子
2. 発表標題 歯髄血流測定による非侵襲的歯髄診断の小児歯科臨床への応用
3. 学会等名 第5回日本小児歯科学会オンラインシンポジウム
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Thaw Dar Oo , 柿野 聡子, 草野 雅彦, 池田 英治, 宮新 美智世, 興地 隆史.
2. 発表標題 透過型光電脈波法を用いたヒト歯髄血流の足浴による変動の検出(Transmitted-light plethysmography detects changes in human pulpal blood flow)
3. 学会等名 特定非営利活動法人日本歯科保存学会
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計2件

1. 著者名 柿野 聡子	4. 発行年 2022年
2. 出版社 東京臨床出版	5. 総ページ数 8
3. 書名 小児歯科臨床 外傷アップデート「歯髄血流測定による外傷歯の歯髄診査法」	

1. 著者名 【歯髄の保存を中心とした外傷歯への対応】歯の外傷の予防(解説/特集)	4. 発行年 2020年
2. 出版社 株式会社ヒョーロン・パブリッシャーズ	5. 総ページ数 4
3. 書名 日本歯科評論	

〔産業財産権〕

〔その他〕

歯の血流検査「歯の中に血がめぐっているかがわかります」  
<https://pediatric-dentistry-tmdu.jp/services/circulation/>

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究 分 担 者	松浦 祐司  (Matsuura Yuji)  (10241530)	東北大学・医工学研究科・教授    (11301)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------