

令和 5 年 5 月 29 日現在

機関番号：11301

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2022

課題番号：19K19064

研究課題名（和文）超音波顕微鏡のメカニズムを応用した、歯科疾患の科学的診断方法の確立

研究課題名（英文）Establishment of Scientific Diagnostic Method for Dental Diseases by Applying the Mechanism of Ultrasonic Microscopy

研究代表者

長沼 由泰（Naganuma, Yukihiro）

東北大学・大学病院・診療助教

研究者番号：90800996

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,300,000円

研究成果の概要（和文）：今回の研究により、超音波顕微鏡は音響インピーダンス値を利用することで非侵襲かつ非染色下で客観的に歯牙を観察することが出来、かつ、う蝕といった病変に罹患している場合も正確に描出できることが示された。対照実験を行うことで音響インピーダンス値による評価に整合性があることも確認した。また、ポータブル化した超音波顕微鏡を作製して歯牙の観察を行ったところ正しい評価が得られたため、チェアサイドにおいて超音波顕微鏡は、う蝕の評価が可能であることが示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

現在、歯科領域において診断を行う際、視診、触診、X線撮影検査などといった術者の主観的評価により診断をすることが一般的であるが、術者によらず客観的な判断により診断を行うことができれば術者にとっても、患者にとっても有益となる。今回用いた超音波顕微鏡は非侵襲かつ非染色で観察対象の客観的評価を行うことが可能であるが歯牙のような硬組織には用いられてこなかった。しかし今回の研究成果により、超音波顕微鏡が臨床応用可能であることがより強固に示されたため、歯科診断領域において大きな役割を担う可能性が示唆された。

研究成果の概要（英文）：Through this study, it has been demonstrated that ultrasonic microscopy can objectively observe teeth non-invasively and without staining by utilizing acoustic impedance values. Furthermore, it has been shown that it can accurately depict lesions such as dental caries. Consistency in the evaluation based on acoustic impedance values was confirmed through control experiments. Additionally, the development of a portable ultrasonic microscope allowed for accurate assessments during tooth observations, suggesting the potential of chairside use for the evaluation of dental caries.

研究分野：歯科

キーワード：超音波顕微鏡 歯科診断 う蝕 歯科材料

様式 C-19, F-19-1, Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

「超音波顕微鏡」は物質の音響特性を定量的に測定する装置である。水などの媒体を介して観察対象に超音波を放射し、微小領域の反射あるいは透過波を解析することで音響学的物性をイメージングし、例えば物質表面の硬さを非破壊で測定することが可能となる。医療領域では内科・循環器・運動器といった多方面で生体組織の硬さの評価に用いられている (Int Orthop 2012;36:185-90. Atherosclerosis, 235(1): 140-149. 2014.)。

超音波顕微鏡は図1に示されるような診断装置である。音響インピーダンス(z)、音速(c)、密度(ρ)、組織弾性率(E)の間には $E = \rho c^2 = z^2 / \rho$ という関係式が成り立つ。よって、音響インピーダンスや音速といった音響パラメータから組織弾性率、つまり硬さを求めることが可能である。組織の弾性特性は、病理学的変化を反映するものであり、疾患を診断するための重要な情報である。音響特性と物理特性の関連性について論じる時、生体組織は液体として近似されるため、超音波顕微鏡により生体の物理的性質も測定することが可能である。

2. 研究の目的

本研究の目的は、大きく分けて以下の2点であった。

(1) 超音波顕微鏡が口腔領域にも応用が可能であることの検討

(2) 超音波顕微鏡のメカニズムを応用した歯科診断装置の開発

超音波顕微鏡は現在、軟組織の診断で主に活躍しているが、歯牙にも応用出来ることが予測される。しかし歯科に関しての数値や撮像に関するデータは少なく、その実証には至っていない。よって、超音波顕微鏡を、非常に硬い硬組織である歯牙への応用を試みるのが本研究の大きな目的である。

本研究が達成されれば、放射線などの特殊環境を必要とせず、非侵襲・非破壊で組織の硬さを数値化し、診断を行う事が可能となる。つまり、既存の診査方法である「手指感覚」や「X線透過性」といった術者の主観が影響する診断と比べて、より客観的に診断する事が出来る。

また、超音波顕微鏡により得られる音響特性から内部構造を把握することが可能になれば、従来のデンタルX線検査・パノラマX線検査・CT検査等では観察することの出来ない金属被覆冠のような金属修復歯に対して内部構造を把握することが可能となる。加えて、断髄歯や覆髄歯での修復象牙質の形成等を観察することが可能となるなど、様々なケースにおいての活躍が期待され、将来に広がるテーマを創造する研究である。

上記で求められた結果を用いて超音波を用いた診断装置の開発に向けた土台となるシステム構築を行う。口腔内での使用を目的に測定部の形状をプローブ型とし、チェアサイドや訪問診療の現場などでも使用可能にするため、小型化装置開発に向けた基盤作りを目指した。

3. 研究の方法

(1) 超音波顕微鏡による観察

超音波顕微鏡システム

実験には、超音波顕微鏡 (AMS-50SI, Honda Electronics, Aichi) を用いた。使用機材とシステムのブロックダイアグラムを図1に示す。本超音波顕微鏡は超音波振動子が二次元走査し、非侵襲的に組織切片や細胞などの音響パラメータをマイクロレベルで計測する。そこから得られた情報が鮮明な画像としてディスプレイ上に可視化される。顕微鏡は主に5つのユニットから構成されている。パルス発生器の設定条件を電圧 40 V、立ち上がり 400 ps、パルス幅 2.0 ns とし、振動子は中心周波数 80 MHz、口径 1.8 mm、焦点距離 2.5 mm とした。

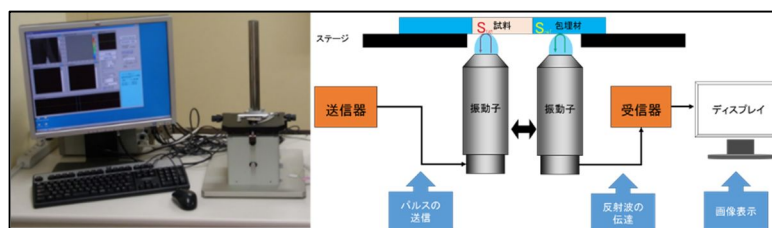


図1：使用した超音波顕微鏡とブロックダイアグラム

音響インピーダンス測定と撮像

1回の撮像・測定につき 4.8mm x 4.8mm を観察範囲とした。各ピクセルの音響インピーダンスデータはデジタイザー (Tektronix TDS7154B, Beaverton, USA) により 1.0 GHz でサンプリングされ、システム制御 PC に一括で転送された。得られた音響インピーダンス値は 2.5 kg/m²s (青色) ~ 10.0 kg/m²s (赤色) の範囲で色調を 256 段階に分割し、カラー画像としてディスプレイ上に示された。試料ごとに各 10 点ずつ測定し、平均値を測定部位の音響インピーダンス値とした。

(2) ヌーブ硬さ測定

各試料について、超音波顕微鏡で音響インピーダンスを測定した部位のヌーブ硬さを測定した。ヌーブ圧子を装着した微小硬さ試験機 (HM-221, Mitutoyo, Japan) を用いてヌーブ硬さを測定し、音響インピーダンス値との関連を調べた。荷重条件は清水らの先行研究より荷重 0.245 N (25 gf), 保持時間 15 秒とした。こちらについても各 10 点ずつ測定し、平均値を測定部位の音響インピーダンス値とした。

(3) ポータブル化した超音波顕微鏡による観察

図 2 に示すような測定部分をプローブ型にした超音波顕微鏡を作製し、音響インピーダンス値を測定した。使用したオシロスコープは PicoScope5243D (Pico Technologies Inc., Japan) で撮影条件は出力電圧 30V 出力容量 470 pF, 振動子は口径 1.8mm である。

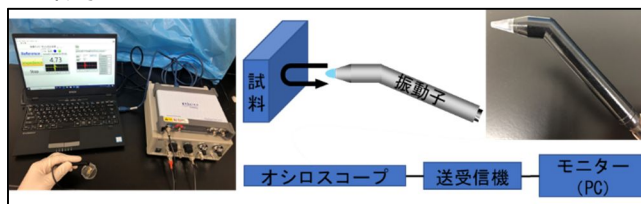


図 2 : 小型化した超音波顕微鏡とブロックダイアグラム

4. 研究成果

(1) 超音波顕微鏡による撮像画像

歯質の撮像画像

う蝕部象牙質を観察した際の超音波顕微鏡画像の一例を図 3 に示す。超音波顕微鏡画像で青色に表示される部位の境界線がマクロ画像においてう蝕象牙質と判断した茶褐色部位と一致した。音響インピーダンス像では、二次元カラー画像で可視化され、健全象牙質とう蝕象牙質のカラー像は明らかに異なっていた。基準となる包埋レジンは水色で示され、試料で空洞になっている部分は水で埋められるために深青色で示された。エナメル質部分では音響インピーダンス値が 10 kg/m²s を超える値であったため、全体的に赤色で構成された。う蝕象牙質部分は、表層に向かうに連れて青色が濃くなる傾向が見られた。マクロ画像で健全象牙質と定義した部分は緑から黄緑で表された。

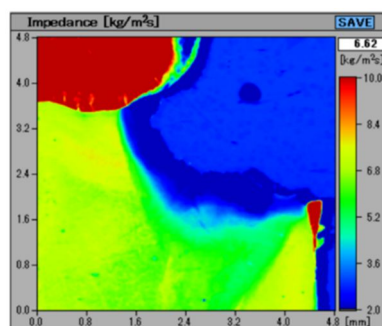


図 3 : う蝕歯の超音波顕微鏡像

また、歯頸部に歯石が沈着した歯牙の一例を下図右に示す。エナメル象牙境付近に沈着した歯石部分について、歯石と歯質を区別して描写することが可能であり、その音響インピーダンスは象牙質に近似していた。

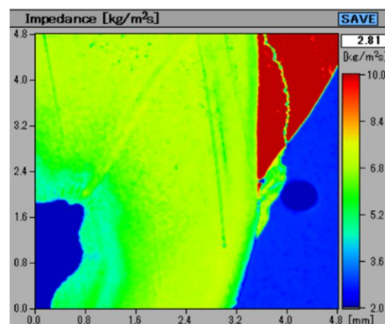


図 4 : 歯石沈着歯の超音波顕微鏡像

超音波顕微鏡による歯科材料の撮像画像

今回超音波顕微鏡による評価を行った歯科材料は、練和・硬化条件で物性が変化し、且つ歯科診療に多用される充填材料であるガラスイオノマーセメントを選択した。様々な条件下で硬化させた充填用ガラスイオノマーセメントの超音波顕微鏡像を図 5 に示す。

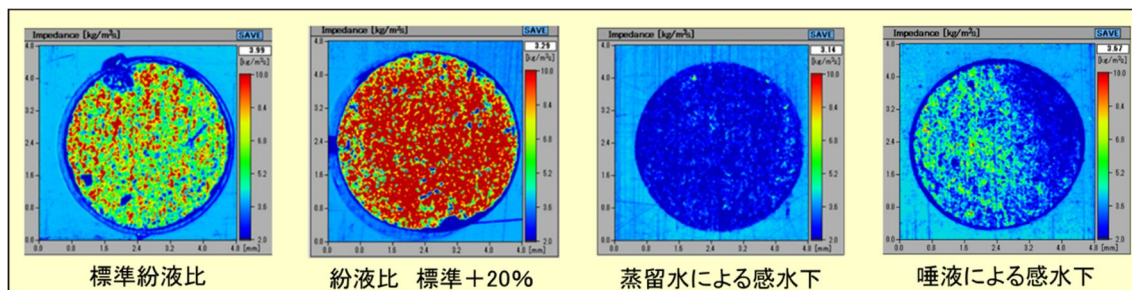


図 5 : 各種条件下で硬化させたガラスイオノマーセメントの超音波顕微鏡像

紛液比を標準状態から増加させると音響インピーダンスが増加する様子が描写された。また、感水させたガラスアイオノマーセメントに注目すると、蒸留水と唾液の両方で音響インピーダンス値が低下する様子が描写された。その中でも唾液による感水は、蒸留水による感水よりも音響インピーダンス値の影響を受けにくい様子が描出された。

う蝕象牙質と健全象牙質におけるヌーブ硬さと音響インピーダンス値の比較

図6にう蝕象牙質と健全象牙質のヌーブ硬さの比較を示す。う蝕象牙質の平均ヌーブ硬さ(12.15±4.47 KHN)は健全象牙質(62.79±4.10 KHN)よりも有意に低かった($p < 0.01$)。図7にう蝕象牙質と健全象牙質の音響インピーダンス値の比較を示す。う蝕象牙質の平均音響インピーダンス値(3.62±1.29 kg/m²s)は健全象牙質(6.48±0.61 kg/m²s)よりも有意に低かった($p < 0.01$)。

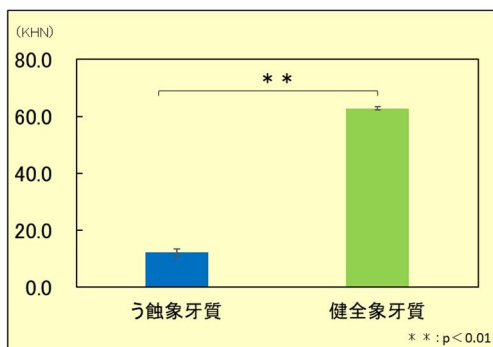


図6：ヌーブ硬さの比較

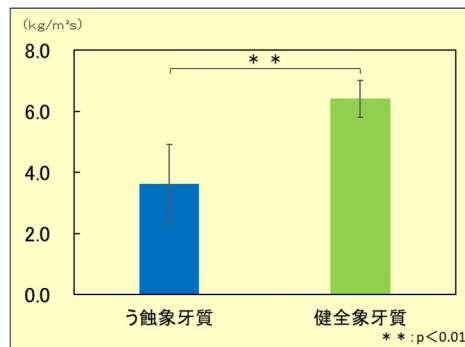


図7：音響インピーダンス値の比較

歯質について上記で測定した音響インピーダンス値とヌーブ硬さ値の相関図を図8に示す。両者の間には、強い正の相関が認められた($r = 0.879$, $p < 0.01$)。

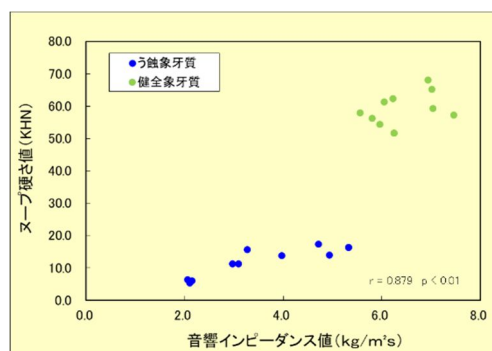


図8：ヌーブ硬さと音響インピーダンスの比較

～の結果を総合すると、本研究の目的である超音波顕微鏡は口腔領域に応用可能であり歯科診断装置としてのポテンシャルを確かに保持していることが実証された。

(2) ポータブル化した超音波顕微鏡による測定

ポータブル化した超音波顕微鏡によるう蝕象牙質と健全象牙質の測定結果を図9に示す。本装置においても、う蝕象牙質の平均音響インピーダンス値(3.75±0.31 kg/m²s)は健全象牙質(6.34±0.10 kg/m²s)よりも有意に低かった($p < 0.01$)。

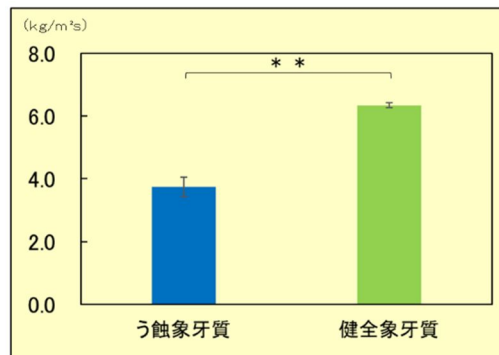


図9：ポータブル超音波顕微鏡による評価

本装置による測定結果が(1)で示した測定結果と差があるかどうかについて検討を行った。図10にう蝕象牙質と健全象牙質の測定結果の比較図を示す。装置においてもう蝕象牙質と健全象牙質の音響インピーダンス値の間には有意差が見られた。両装置間で測定結果に差は見られなかった。

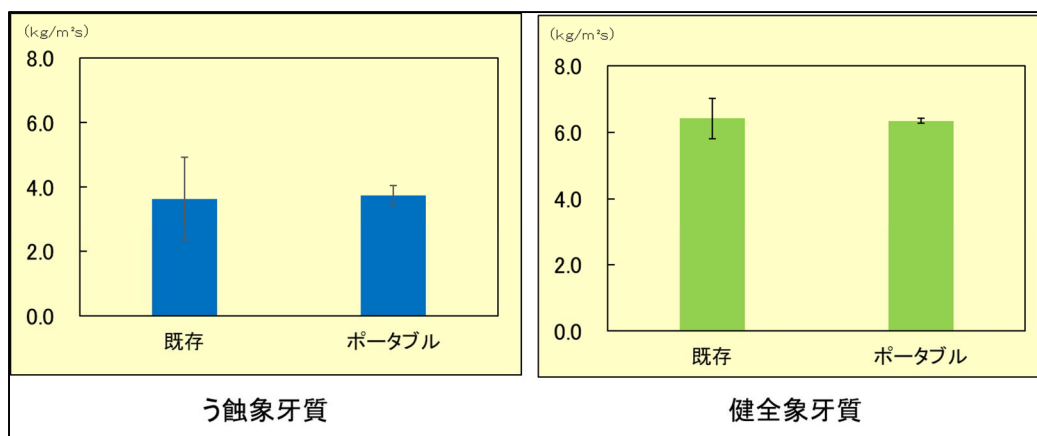


図10：超音波顕微鏡による評価の比較

以上から、超音波顕微鏡はポータブル化が可能でありチェアサイドでも使用可能なデバイスになり得ることが示唆された。

本研究により超音波顕微鏡が歯科診療に有用なデバイスであることが示された。今後は様々な処置歯を想定した試料を測定し、歯科診断においてより幅広い領域で診断可能なデバイスとなるように研究を継続する予定である。また、現状ではポータブル化した超音波顕微鏡は音響インピーダンス値を測定することは可能だが画像描写はまだ現実化していないため、二次元画像可視化を併せて目指していく予定である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Naganuma Yukihiro, Hatori Kouki, Iikubo Masahiro, Takahashi Masatoshi, Hagiwara Yoshihiro, Kobayashi Kazuto, Takahashi Atsushi, Hoshi Kumi, Saijo Yoshifumi, Sasaki Keiichi	4. 巻 13
2. 論文標題 Application of Scanning Acoustic Microscopy for Detection of Dental Caries Lesion	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Open Journal of Stomatology	6. 最初と最後の頁 12~24
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.4236/ojst.2023.131002	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

〔学会発表〕 計3件（うち招待講演 0件/うち国際学会 0件）

1. 発表者名 長沼 由泰, 高橋 温, 高橋 正敏, 星 久美, 貴田岡 亜希, 佐々木 啓一, 水田 健太郎
2. 発表標題 口腔内で使用可能なポータブル超音波顕微鏡による, う蝕象牙質の診断
3. 学会等名 第39回日本障害者歯科学会総会および学術大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 長沼 由泰, 高橋 正敏, 高橋 温, 佐々木 啓一
2. 発表標題 唾液による感水が充填用グラスアイオノマーセメントに与える影響
3. 学会等名 第24回日本歯科医学会学術大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 長沼 由泰, 高橋 正敏, 高橋 温, 佐々木 啓一
2. 発表標題 防湿が不十分な環境における充填用グラスアイオノマーセメントの物性評価
3. 学会等名 第37回日本障害者歯科学会総会および学術大会
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

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
--	---------------------------	-----------------------	----

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
---------	---------