

令和 6 年 5 月 23 日現在

機関番号：24601

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2020～2023

課題番号：20K10184

研究課題名（和文）定量評価に基づく顎骨再建シミュレーションと高精度手術デバイスの開発

研究課題名（英文）Development of simulation system and surgical device for mandible reconstruction

研究代表者

上田 順宏（Ueda, Nobuhiro）

奈良県立医科大学・医学部・学内講師

研究者番号：40571005

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）：下顎の悪性腫瘍、顎骨骨髓炎の治療で下顎区域切除が行われると、下顎骨の連続性が断たれることにより摂食嚥下機能、構音機能、整容に著しいQOL低下をきたすため、遊離腓骨による下顎骨の再建手術が通常行われる。その際、QOLを意識した手術結果を得るために術前シミュレーション(Computer-aided surgical simulation:CASS)が併用されるが、満足のいく手術支援とはなりえていないのが現状である。我々はCASSを正確に反映させる手術デバイスとして腓骨骨切りガイドを開発した。術後のCT画像を用いた画像検証にて誤差が1mm以下であることが確認され、臨床応用で高い精度の結果が得られた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

我々は、下顎再建手術における術前計画を高い精度で反映できる手術デバイスとして、腓骨骨切りガイドを作製した。これにより、手術時間は短縮され、その正確性が向上すると考えられる。これまで、十分な結果が得られず、限られた施設のみでしか行いきれなかった正確な下顎再建手術が経験を問わず施術できる可能性がある。さらには、術者ならびに患者満足度の高い手術結果が得られることにつながると考えられる。

研究成果の概要（英文）：Segmental mandibulectomy is frequently performed for the treatment of malignant tumors of the mandible, osteomyelitis of the jaw. Therefore, mandibular reconstruction is often performed to restore the impaired functional and esthetic appearance. The vascularised free fibular flap (FFF) technique remains the gold standard in this regard. In such cases, computer-aided surgical simulation (CASS) is used to obtain QOL-conscious surgical results, but it may not provide satisfactory surgical support.

We developed a fibula osteotomy guide to achieve an accurate reflection of the CASS. The results using this surgical device were verified with postoperative CT images. The error between the length of the fibula in the CASS and the postoperative CT images was found to be less than 1 mm, indicating a high degree of accuracy.

研究分野：口腔外科学

キーワード：手術シミュレーション 顎骨再建 手術デバイス 下顎切除 口腔癌 MRONJ ORN

1. 研究開始当初の背景

日本における口腔咽頭がんの死亡者は、年々増加し 20 年前の約 2.7 倍となっている。治療成績の向上によりがんサバイバーは増加しているが、放射線治療が選択されると晩期合併症である放射線性顎骨壊死(ORN)の発症リスクは消失することはなく、申請者らが多施設で行った ORN の調査(Kojima Y, Ueda N, et al. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol 2017.)においても 7.7%に ORN が発症している。薬剤薬関連顎骨壊死(MRONJ)症例も近年増加傾向であり、下顎骨再建の機会は多くなっている。特に下顎区域切除後は、下顎骨の連続性が失われるため顎骨の連続性を再建しなければ咀嚼障害や顔貌の変形が大きくなり、患者への負担は多大なものとなる。再建術後の患者の QOL アンケート調査では、咀嚼や嚥下における QOL の低下が著しく、整容においても損なわれたと感じるものが多い結果となっている。

下顎再建のドナーは、十分な長さから広範囲の下顎欠損を再建でき、骨分割を行うことで下顎形態のアーチを再現できるという利点から遊離腓骨が最も用いられている。しかし手術中に湾曲した独特な形態を有する下顎骨を理想的な形に再建するためには、腓骨を適切な位置で分割、形成、配置する必要があり非常に煩雑である。術前シミュレーション(Computer-aided surgical simulation: CASS)が導入され、術前に出来る限りの準備を行えることより手術時間の短縮に貢献している。

CASS の導入により手術時間は短縮され、術後の嚥下や構音機能、整容が従来法に比べ改善されることがわかっている(大儀, 桐田, 他. 日口科誌 2004. 井上, 桐田, 他. 頭頸部癌 2007. Yamanaka Y, Kirita T, et al. Reconstructive & Aesthetic Surgery 2010. 桐田, 上田, 他. 口腔腫瘍 2014.). 近年では、CASS に加え、腓骨骨切りガイドと patient-specific implants (PSI) の臨床応用が進んできた。しかし、製造にある程度の時間を要するため、待機期間中に病状が進展することがしばしばある。切除範囲を当初より拡大することが必要になれば、準備した腓骨骨切りガイドや PSI は使用できなくなる。

さらに、下顎再建術後の長期的な問題点として、再建骨の結合不全である malunion(MU)があげられる。MU が生じると、再固定術を行うなど咬合再建までに時間を要することになったり、咬合再建自体を断念せざるを得ないことがある。MU のリスク因子は、再建骨のセグメント数や、術前後の放射線治療とされ、頻度は 5 ~ 45.9 %と比較的高い報告が多い。CASS や PSI が導入されても、これらの発生頻度の低減にまでは至っておらず、その理由は明確にされていないが、先述した手術計画時からの病状の進行による点や、デバイスの使用に問題があること推察される。

2. 研究の目的

従来のオーダーメイドにより作製される手術デバイスは、準備に長時間を要するうえ、切除プランの変更に対応できないという欠点がある。各施設にてある程度の CASS や 3D モデルの作製、手術デバイスの使用が可能となれば、これらの問題点が解消されるため簡便な CASS と腓骨骨切りガイドの作製が望まれる。我々は、定量評価の指標である「形状誤差」を示し(Nakao M, Ueda N, Kirita T, et al. IEEE J Biomed Health Inform 2015. Nakao M, Ueda N, Kirita T, et al. PLoS One 2016. Nakao M, Ueda N, Kirita T, et al. IEEE Trans. on Biomedical Engineering 2017.) 顎骨再建計画支援ソフトを開発している。この「形状誤差」という指標により、術者を問わずわずか数分で最も適切な位置に腓骨分割、配置を行うことが可能となった。また、スパースモデリングを応用した AI の技術を導入することで、腓骨の初期配置の自動化を目指している。加えて、CASS の計画通りに腓骨を分割する高精度な腓骨骨切りガイドを作製する。

また、MU の発生頻度やリスク因子について検討する。これまでに検討されている因子は、再建方法や術後因子がほとんどであるが下顎骨自体の形態や力学的な特徴については検討されていない。本研究では下顎骨の形態学的な特徴についても検討項目に加えることで、CASS や手術デバイス使用時の参考になるものと考えられる。

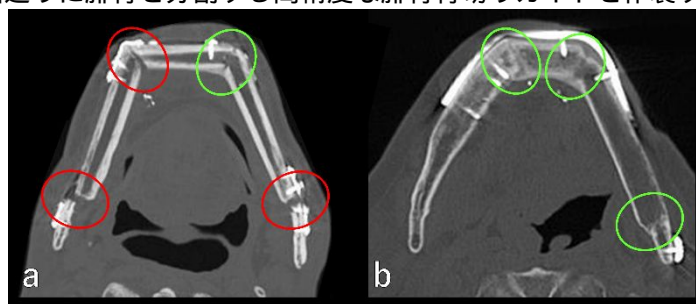


図 1. 下顎再建後の骨結合状態の判定
赤で囲まれている部分は MU となっており、(a)の症例では再固定術を行う必要があった。

3. 研究の方法

(1)腓骨骨切りガイドの開発

CASS の結果を手術で正確に再現するためには、使用しやすく精度の高い腓骨骨切りガイドが必要となる。今回開発する腓骨骨切りガイドは、CASS の結果である腓骨セグメント部分のみを 3D モデルとして作製し、術中にその腓骨セグメントモデルをもとに、同様の角度と長さにより

ドを調節し腓骨を分割できるものとする。

また、術前や術中に切除範囲が予定より拡大した場合には、腓骨セグメントモデルを切除された下顎欠損部にあてがい、樹脂などで即時に 3D モデルを補充することで腓骨骨切りガイドの角度と長さを調整することが可能なものとする。

(2)下顎骨の形態学的特徴の検討(下顎骨の厚さ)

2017年から2021年に当科で頭頸部CT検査を行った患者において、腓骨再建の骨接合部位となる下顎下縁および下顎後縁の骨の厚さを測定する。

(3)MUのリスク因子の同定

2007-2023年に当科で下顎再建を施行した症例の骨接合部位において、術後6-12か月のCTを用いてMU発生についてのリスク因子を検討する。

(4)臨床応用

奈良県立医科大学口腔外科学講座における臨床応用とその評価を行う。

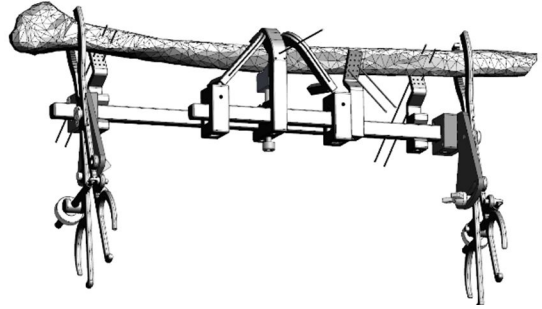


図 2. 開発した腓骨骨切りガイド

4. 研究成果

(1) 腓骨骨切りガイドの開発

腓骨骨切りガイドは、パーツごとに強度を考慮してステンレスおよび樹脂にて作製した。

新たに作製した腓骨骨切りガイドを用いて手術を行うことで、腓骨を形成し下顎骨に配置することが容易になった。腓骨骨切りガイドの取り扱いについての困難さはなく、これらの一連の手術時間は短縮された。

また、手術での使用を繰り返し、腓骨骨切りガイドの強度や取り扱いやすさの再検討を重ね、パーツごとに仕様の変更を繰り返した。

一部の症例において、手術待機中に切除範囲が予定より拡大した。CASSにより準備していた3Dモデル上で腓骨部分を修正し対応可能であった。また、術中に切除範囲が予定より拡大した症例では、区域切除した下顎欠損部をチタンプレートにて架橋したのちに下顎欠損部に腓骨セグメントモデルをあてがい、不足分を樹脂で補充することで腓骨骨切りガイドの角度と長さを調整し、対応することが可能であった。

(2)下顎骨の形態学的特徴の検討(下顎骨の厚さ)

300例のCT画像を分析した結果、下顎前歯部の下顎骨の厚さの中央値は10mm以上、下顎体部は8-9mmであったのに対し、下顎角・下顎枝部は約5mmと非常に薄かった。下顎骨の厚さと性別との関係については、女性は男性よりも有意に薄かった。また、ほとんどの部位で身長および体重は下顎骨の厚さと相関していた。

下顎下縁の厚さとMUの関係についての報告はなく、現在用いられているCASSでは、下顎の形態的特徴が考慮されていないという大きな欠点が残っている。下顎再建時のチタンプレートによる固定では、受ける咬合力のストレスに十分耐えうる固定法の検討が必要であるが、性別、身長、体重によって下顎厚に差があるため、症例ごとに固定法に対する考え方が異なる可能性がある。下顎角・下顎枝の固定は、応力が集中し、プレート関連の合併症が生じやすい部位として知られており、さらに下顎の薄さを考慮した再建計画を行う必要があると考えられた。

(3)MUのリスク因子の同定

65例、192か所の骨接合部位において、術後6-12か月のCT画像を用いてMUについて検討した。MUは症例別では12/65例(18.5%)、骨接合部位別では16/192か所(8.3%)に生じていた。MUについて、術後の放射線治療、下顎角・下顎枝部での骨接合、下顎骨の薄い部位での骨接合、骨の接触面積が少ない部位での骨接合がリスク因子として抽出された。

これらのリスク因子を有する症例や部位での骨接合では、術前計画の段階で配慮が必要であると考えられる。特に、骨接触面積が十分に得られる部位での骨接合を予定し、CASSの結果を精密な手術デバイスによる操作で再現することが望まれる。術前や術中のプラン変更にも対応しうる腓骨骨切りガイドを用いることで、これらのリスクを軽減できる可能性があると思われる。

(4)臨床応用

今回開発した腓骨骨切りガイドを臨床応用し、使用症例において術前の手術シミュレーション画像と術後1か月経過時のCT画像の比較検討を行った。

比較は、各腓骨セグメントの形態と、セグメント長について行い、その結果、腓骨セグメントの形態では、両者の間に大きな差を認めなかった。腓骨セグメント長については、計測値はすべての症例(腓骨セグメント)で1mm未満であり、臨床的許容範囲内の誤差に留まっていると考えられた。

加えて、術後6~12か月経過時のCT画像により骨接合部のMUの有無について検討した。その結果、腓骨骨切りガイドを使用したすべての症例(骨接合部)で良好な骨癒合が確認された。

画像的検証により、CASSおよび術前シミュレーションの結果を高精度に再現し、臨床応用可能な腓骨骨切りガイドであることが確認できた。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計19件（うち査読付論文 19件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 15件）

| | |
|---|-------------------------|
| 1. 著者名 Ueda N, Zaizen M, Imai Y, Kirita T | 4. 巻 9 |
| 2. 論文標題 Measurement of Thickness at the Inferior Border of the Mandible Using Computed Tomography Images: A Retrospective Study including 300 Japanese Cases | 5. 発行年 2023年 |
| 3. 雑誌名 Tomography. | 6. 最初と最後の頁 1236-1245 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/tomography9040098 | 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 - |

| | |
|---|---------------------|
| 1. 著者名 畠中 利英, 上田 順宏, 桐田 忠昭 | 4. 巻 21 |
| 2. 論文標題 下顎骨再建手術における3次元実体モデルと歯科技工技術を併用した術前Simulationの効果 | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 日本口腔顎顔面技工学会誌 | 6. 最初と最後の頁 21-27 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし | 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 Ueda N, Imai Y, Yamakawa N, Yagyuu T, Tamaki S, Nakashima C, Nakagawa M, Kirita T. | 4. 巻 122 |
| 2. 論文標題 Assessment of facial symmetry by three-dimensional stereophotogrammetry after mandibular reconstruction: A comparison with subjective assessment. | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 J Stomatol Oral Maxillofac Surg. | 6. 最初と最後の頁 56-61 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jormas.2020.04.003. | 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33件（うち招待講演 2件 / うち国際学会 7件）

| |
|--|
| 1. 発表者名 Ueda N, Imai Y, Yamakawa N, Yagyuu T, Nakamura H, Nakagawa Y, Nakayama Yi, Kirita T |
| 2. 発表標題 Examination of Risk Factors for the Occurrence of Malunion in Mandibular Reconstruction |
| 3. 学会等名 9th World Congress of the International Academy of Oral Oncology (IAOO) (国際学会) |
| 4. 発表年 2023年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 上田 順宏, 今井 裕一郎, 財前 美希, 山川 延宏, 柳生 貴裕, 中村 泰士, 仲川 洋介, 中山 洋平, 桐田 忠昭 |
| 2. 発表標題 下顎再建におけるmalunionの発生に関するリスク因子の検討とその対策 |
| 3. 学会等名 第68回日本口腔外科学会総会・学術大会 |
| 4. 発表年 2023年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 桐田忠昭 |
| 2. 発表標題 下顎再建に対する一考察 次世代口腔がん専門医へのメッセージも含めて |
| 3. 学会等名 第42回日本口腔腫瘍学会総会・学術大会（招待講演） |
| 4. 発表年 2024年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 財前 美希, 上田 順宏, 今田 光彦, 大澤 政裕, 柳生 貴裕, 山川 延宏, 桐田 忠昭 |
| 2. 発表標題 咀嚼機能および整容性の評価を行った下顎再建の1例 |
| 3. 学会等名 第42回日本口腔腫瘍学会総会・学術大会 |
| 4. 発表年 2024年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 上田 順宏, 今井 裕一郎, 財前 美希, 山川 延宏, 柳生 貴裕, 中村 泰士, 仲川 洋介, 中山 洋平, 桐田 忠昭 |
| 2. 発表標題 下顎再建後のmalunion発生のリスク因子とその対策 |
| 3. 学会等名 第42回日本口腔腫瘍学会総会・学術大会 |
| 4. 発表年 2024年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 Kirita T |
| 2. 発表標題 One Consideration for the Mandibular Reconstruction -my thoughts- |
| 3. 学会等名 The 36th Annual Conference of Taiwanese Association of Oral and Maxillofacial Surgeons (TAOMS) (招待講演) (国際学会) |
| 4. 発表年 2024年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 上田 順宏, 今井 裕一郎, 中尾 恵, 今西 勁峰, 山川 延宏, 柳生 貴裕, 堀田 聡, 財前 美希, 桐田 忠昭 |
| 2. 発表標題 コンピューター支援を利用した下顎再建の現状と展望 当科における下顎再建のアプローチとその展望 |
| 3. 学会等名 第46回日本頭頸部癌学会 |
| 4. 発表年 2022年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 上田 順宏, 今井 裕一郎, 山川 延宏, 柳生 貴裕, 堀田 聡, 桐田 忠昭 |
| 2. 発表標題 当科における顎再建のstrategy |
| 3. 学会等名 第66回公益社団法人日本口腔外科学会総会・学術大会 |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 大澤 政裕, 上田 順宏, 山川 延宏, 柳生 貴裕, 山本 育功美, 中山 洋平, 仲村 秀明, 桐田 忠昭 |
| 2. 発表標題 2期的に肋骨再建を行った下顎区域切除後の1例 咀嚼機能、審美性評価およびQOLの経時的評価についての検討 |
| 3. 学会等名 第44回頭頸部癌学会 |
| 4. 発表年 2020年 |

〔図書〕 計1件

| | |
|---------------------------|-----------------|
| 1. 著者名 桐田 忠昭, 原田 浩之 編集 | 4. 発行年 2023年 |
| 2. 出版社 医歯薬出版株式会社 | 5. 総ページ数 691 |
| 3. 書名 口腔癌 | |

〔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 |
|-----------|---|------------------------------------|----|
| 研究 分担者 | 中尾 恵 (Nakao Megumi) (10362526) | 京都大学・情報学研究科・准教授 (14301) | |
| 研究 分担者 | 桐田 忠昭 (Kirita Tadaaki) (70201465) | 奈良県立医科大学・医学部・教授 (24601) | |

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 |
|---------|---------|