

令和 2 年 7 月 1 日現在

機関番号：32665

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K11921

研究課題名(和文) 軟骨の骨化を応用した顎骨再建の基礎的研究

研究課題名(英文) Basic research on bone augmentation using ossification of cartilage

研究代表者

生木 俊輔 (NAMAHI, Shunsuke)

日本大学・歯学部・講師

研究者番号：70386077

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)：チタンメッシュプレートの改良により操作性が向上し前歯部の骨造成が容易となった。上顎前歯部にチタンメッシュプレートを用いた症例で良好な術後経過を得た。術前後のCTX線写真で移植部位の骨造成量を計測したところ、術前骨幅は平均3.81mm、骨造成後骨幅は平均7.54mmであり、平均造成量は3.73mmであった。チタンメッシュプレートが口腔内に露出した症例は3例だったが、術後感染の兆候は見られなかった。チタンメッシュプレートを用いた上顎前歯部顎骨再建は、賦形性が良好で十分な骨造成が可能でありインプラント埋入に有効であった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

多くの人は、カリエスや歯周病などにより抜歯されることを経験している。また、歯周病等で骨吸収が生じる症例は多く見られ、腫瘍切除後や外傷などにより顎骨欠損が生じる症例も散見される。歯および顎骨欠損部には義歯・顎義歯、ブリッジ、デンタルインプラント等の人工材料により欠損補綴を行っている。チタンメッシュプレートの操作性が向上し前歯部の骨造成が容易となった。骨造成が容易になったことで、デンタルインプラントの埋入が可能になり、さらに審美的な上部構造物(人工の歯)が装着できることにより、生活の質の向上が得られる。

研究成果の概要(英文)：Alveolar ridge augmentation procedures are frequently required to promote osteoporosis in edentulous regions before restoration. This study was designed to evaluate the clinical results of alveolar ridge augmentation using a titanium mesh plate. The subjects were 25 patients (10 men, 15 women, average age 48.1 years) who had defects in the maxillary anterior tooth region. The patients underwent alveolar ridge augmentation with a titanium mesh plate. We investigated bone augmentation volume, exposure of titanium mesh, and postoperative infection. The mean preoperative alveolar ridge width was 3.81 mm, and the mean postoperative bone width was 7.54 mm. The mean bone augmentation volume was 3.73 mm. Titanium mesh plate exposure occurred in 3 patients. There was no postoperative infection. Alveolar ridge augmentation using a titanium mesh plate was a useful method because there were few complications, and stable bone augmentation was obtained.

研究分野：顎骨再建

キーワード：顎骨再建 デンタルインプラント 骨造成

1. 研究開始当初の背景

(1) 多くの人は、カリエスや歯周病などにより抜歯されることを経験している。また、歯周病等で骨吸収が生じる症例は多く見られ、腫瘍切除後や外傷などにより顎骨欠損が生じる症例も散見される。歯科領域でも再生医療の研究は盛んに行われているが、歯そのものの再生や歯槽骨の再生はいまだに成功しておらず、歯および顎骨欠損部には義歯・顎義歯、ブリッジ、歯科インプラント等の人工材料により欠損補綴を行っている。また、顎顔面外科領域における腫瘍切除や外傷および先天的欠損などによる顎骨欠損による咬合不全症例に対して、義歯装着や歯科インプラント埋入による治療を目的として、歯科インプラントが利用できる。歯科インプラントは補綴時に他歯を傷つけることなく装着可能で、天然歯と同様に使用でき、顎骨欠損にも応用できる有用な欠損補綴材料である。しかし、歯科インプラントを埋入するには十分な顎骨が残存していなければならず、必ずしもインプラント治療ができるとは限らない。顎骨の再建方法として腸骨海綿骨細片とプレートによる移植術は、形態のみならず咬合や咀嚼嚥下などの機能面でも有効である。また、血管柄付き骨移植による再建方法では良好な骨癒合が見られるが採骨部の侵襲が問題となる。これらの方法では海綿骨および移植骨を大量に必要とし、海綿骨は脂肪髄の多い高齢者では採取が困難でこの方法で再建を行えない患者も多く、血管柄付き移植骨の採取においては採取可能な部位に制限がある。

これまでに顎骨再建、歯槽骨再建のため様々な人工骨が研究開発されており、我々も -TCP 等を用いて基礎研究を行って成果を上げてきているが、実際の臨床で人工骨は易感染性、生体親和性、人工骨吸収や強度など多くの問題が解決していない。また、我々は骨膜からの骨再生過程の研究および再生骨移植の研究により再生骨が移植材料として再建手術に使用できることは確認できている。これらの研究結果をもとに、本研究では、骨自体を採取せずに骨膜に足場素材を移植することにより再建組織が得られる方法の臨床利用の確立を目指しているものの実用化には至っていない。

(2) 一方近年、再生医療の進歩により培養軟骨が開発された。培養軟骨は生体から軟骨を一部採取し、認可された施設に委託すれば軟骨が培養され、元の生体に移植することが可能となっている。しかし、培養骨はまだ開発されていない。軟骨は加齢など一定の条件下で骨に置換することが知られている。また骨折などによる骨欠損が生じた部分においては線維芽細胞が出現しこれが最終的には骨へと置換される。しかし臨床の現場では軟骨としての機能を失い様々な弊害が生じてしまい、この軟骨の骨化してしまうとその対応に苦慮することがある。しかし、我々はこの軟骨の骨化に着目した。

2. 研究の目的

(1) 軟骨の骨化が意図的に可能となれば、ごく少量の自家軟骨を採取して軟骨を培養し、培養した軟骨を顎骨に移植することで最小限の侵襲で十分な必要量を確保できる上、安全な自家(軟)骨移植が可能となる。この軟骨が骨へと置換される条件を解明することで様々な臨床現場で応用が可能となる。これらのことを応用し今回の研究では、軟骨および線維芽細胞も再建

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

材料として検討する。重要な支持組織である骨を採取することなく組織再建が可能となれば、自家組織を用いた再建においてもドナーサイトの犠牲を現状の再建術よりはるかに少ないものと出来る。本研究においては生体内で組織再生を行わせる。移植組織の再生では、まず骨膜または軟骨膜に足場素材を加えて個体内に移植し生体内で再建材料の形成を行わせる。さらに再生される組織量、賦形性、力学的強度が再建材料として有効となるような各種条件を検討する。

(2) 本研究における特色・独創的な点は軟骨の骨化に注目した点である。そしてその軟骨は自己の組織から採取し培養できることが確立されており、安全性が担保されている点である。軟骨採取は低侵襲であり、組織を採取する技術は、広く臨床で行われている手技であり特殊な熟練を要するものではない。このため、本研究の動物実験の結果は、早期に臨床への応用が可能となる技術である。また、再生量においては認可された施設で細胞加工が外注として行うことが可能であり、本技術が臨床応用となれば広く普及させることが出来る。軟骨が骨化により硬組織と変化することは現在すでに証明されている事柄であり、再建手術に用いることの出来る移植組織としての骨形成が得られる可能性は非常に高く、再建用移植組織として用いることの可能性は高い。比較的短期間で安全性が高く、また特別な設備などを設置することなく臨床応用可能な技術を開発する本研究は、臨床医学に直結する意義のある研究と考えられる。そして顎骨および歯槽骨の再建が可能となればカリエスや歯周病などにより抜歯されまた、歯周病等で骨吸収が生じる症例や腫瘍切除後や外傷などにより顎骨欠損が生じる症例に対し応用することができる。現在、歯そのものの再生や歯槽骨の再生はいまだに成功しておらず、顎顔面外科領域における腫瘍切除や外傷および先天性欠損などによる顎骨欠損による咬合不全症例に対して、義歯装着や歯科インプラント埋入による治療を目的としての歯科インプラントが利用されているが、軟骨からの再生骨で顎骨および歯槽骨の再建が可能となれば腫瘍切除に伴う顎骨欠損患者に対して歯科インプラントを応用することができ機能回復が可能となる。歯科口腔外科領域における臨床医学的に非常に有用で意義のある研究と考え臨床研究を行うこととした。

3. 研究の方法

(1) 対象期間:2014年1月~2017年9月に日本大学歯学部附属歯科病院で、上顎前歯部にチタンメッシュプレート(ウルトラフレックスメッシュプレート®)を用いて骨造成を行った26例(男性:10例、女性:16例、平均年齢48.2歳)について歯の欠損状態、採骨部位、骨造成量、インプラント埋入時期、チタンメッシュの露出、移植骨感染の有無検討を行った。

(2) 骨造成量の計測方法

- ・OsiriXのFusion機能を用いて骨造成前後の歯科用CT画像を重ね合わせ。
- ・Axial画像において前鼻棘・切歯管中央を結ぶ直線とCoronal画像における中切歯間・切歯管中央を結ぶ直線からSagittal Planeを設定。

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

・Sagittal 画像において切歯管中央を通るように Coronal の軸を設定することで、術前、術後の画像を重ね合わせた際のズレを修正した。

4. 研究成果

(1) 歯の欠損状態は1歯欠損が19例、2歯欠損が4例、3歯欠損が3例であった。採骨部位は、下顎枝部+人工骨4例、オトガイ部+人工骨2例、欠損周囲骨+人工骨1例、前鼻棘および梨状孔下縁+人工骨併用19例であった。術前後のCTX線写真で移植部位の骨造成量を計測したところ、術前骨幅は平均3.82mm、骨造成後骨幅は平均7.55mmであり、平均造成量は3.78mmであった。骨造成とインプラント同時埋入は14例、骨造成後異時的埋入は12例であった。チタンメッシュプレートが口腔内に露出した症例は3例だったが、感染の兆候は見られなかった。

(2) 骨造成について

Sagittal 画像での唇口蓋側の最大膨隆部は術後平均値7.55mmであった。4mm径のインプラント体を埋入するのに必要十分量の骨造成が行えていることを示唆している。骨造成を行うことで、審美的な上部構造物を装着することができた。また、チタンメッシュを用いた骨造成で歯槽突起を再現することで、粘膜に歯槽突起の形態が反映することが認められた。

(3) チタンメッシュの露出

3症例/26症例(13%)、感染0症例/26症例(0%)と良好であった。また、チタンメッシュが粘膜から露出しても洗浄により移植骨の感染の防ぐことが可能である。チタンメッシュの露出部位はいずれも歯槽頂口蓋側で切開線に一致していた。その原因として口蓋側チタンメッシュの屈曲が強い部位、義歯装着による口腔粘膜への刺激などが考えられた。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計4件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 生木俊輔、米原啓之
2. 発表標題 歯科領域における再生医療によるブレークスルーには何が必要か？～歯科領域における再生医療研究の現状と展望～咬合再建の現状と再生医療の応用
3. 学会等名 第17回日本再生医療学会総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 生木俊輔
2. 発表標題 ウルトラフレックスメッシュプレートを用いた骨造成
3. 学会等名 第48回公益社団法人日本口腔インプラント学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 生木俊輔、岩田 潤、白土博司、米原啓之
2. 発表標題 再建下顎骨における義歯装着症例の検討
3. 学会等名 第36回日本頭蓋顎顔面外科学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 生木俊輔、篠塚啓二、田中孝佳、清水 治、萩原芳幸、外木守雄
2. 発表標題 広範囲顎骨支持型装置埋入症例の臨床的検討
3. 学会等名 第22回公益社団法人日本顎顔面インプラント学会総会・学術大会
4. 発表年 2018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
研究分担者	米原 啓之 (YONEHARA Yoshiyuki) (00251299)	日本大学・歯学部・教授 (32665)	
研究分担者	古川 明彦 (FURUKAWA Akihiko) (00731738)	日本大学・歯学部・助教 (32665)	
研究分担者	岩田 潤 (IWATA Jun) (20757629)	日本大学・歯学部・助教 (32665)	
研究分担者	本田 和也 (HONDA kazuya) (30199567)	日本大学・歯学部・教授 (32665)	
研究分担者	山岡 大 (YAMAOKA Masaru) (60182408)	日本大学・歯学部・准教授 (32665)	
研究分担者	秀 真理子 (HIDE Mariko) (70409100)	日本大学・歯学部・助教 (32665)	