

研究種目：基盤研究（C）
 研究期間：2007～2008
 課題番号：19592176
 研究課題名（和文） 放射線性下顎骨骨壊死の段階的外科治療における補助療法に関する研究
 研究課題名（英文） Study of supporting therapy in stepwise surgical treatment for mandibular osteoradionecrosis.

研究代表者
 青木 伸二郎（AOKI SHINJIRO）
 横浜市立大学・附属市民総合医療センター・准教授
 研究者番号：50231759

研究成果の概要：

頭頸部癌放射線治療の合併症のひとつである放射線性下顎骨骨壊死に対して、高圧酸素療法を用いない外科的治療による改善を目的として、その治療法と補助療法に関する臨床的・基礎的研究を行った。われわれが考案した骨内外の微小循環の改善することを重視した放射線性下顎骨骨壊死の三段階からなる段階的外科治療の成績を合わせて研究した。その段階的外科治療において創傷治癒促進となる毛細血管の形成促進、移植組織の血流増加、病巣周辺の血流増加を目的とする補助療法を検討し、その効果を証明した。

交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007年度	3,300,000	990,000	4,290,000
2008年度	400,000	120,000	520,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,700,000	1,110,000	4,810,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：歯学・病態科学系歯学・歯科放射線学

キーワード：放射線性下顎骨骨壊死、外科治療、Nasolabial flap、多血小板血漿、レーザー血流計、低出力超音波パルス

1. 研究開始当初の背景

頭頸部癌放射線治療の有害事象のひとつである顎骨障害は、一度発生するとその治療は困難になることがある。

その原因は組織障害のほとんどが毛細血管系の障害にあり、低下した細胞の再生力を復活させることができないことによる。とくに顎骨では、歯性

感染症によって、腐骨化する範囲が広くなりやすい。その障害部位は、壊死部（腐骨）の除去と単純な軟組織による閉鎖の治療方法では、早期に創傷部は開き、治癒することは望めない。したがって従来の外科治療は、顎骨壊死がある程度進行するのを待って、腐骨分離による治癒傾向がなければ、広範囲な切除と遊離組織移植による再建が一般的と認識されている。一方、われわれは、これまでの経験から三段階からなる段階的外科治療を考案し、顎骨炎の抑制から切除範囲の縮小化、小さい再建などの良好な結果を得てきた。しかし、病巣部に良質な毛細血管網の構築をもたらすことと線維組織の形成維持のためには、組織再生力を促す補助的技術が必要と考えられた。高圧酸素療法は、骨壊死の保存的補助療法として、認知されているが、どこの施設でも汎用できる医療機器とはいえない。われわれは、多血小板血漿（Platelet Rich Plasma：以下PRP）と血流良好な皮弁移植術を積極的に応用した治療を行い、もうひとつは高圧酸素療法に代わる骨内外の血流増加を期待できる理学療法を検討した。

2. 研究の目的

放射線下顎骨壊死の段階的外科治療を成功させるため、その根拠となる血管新生と微小循環の改善に関与する補助療法について実験的ならびに臨床的に検討する。

①口腔に露出した顎骨の表面をドレッシングする方法：放射線治療後の抜歯における治癒不全を予防すること、また、治癒不全早期の治療を目的とする。

②局所皮弁の遷延法（ディレイ法）：壊死骨切除を被覆する軟組織の血流維持を目的とする。

③顎骨周囲の血流増加に利用する理学的補助療法：壊死骨周辺の微小血流の増加により治癒を促進させる目的とする。

これらの研究から顎骨壊死を確実に、かつ早期に治癒させること、頭頸部癌放射線治療による顎骨壊死という有害事象を最小限にして、QOLを向上させることを目的とした。

3. 研究の方法

1) 動物実験

家兎に放射線照射し、その後口腔側に骨削除を行い、意図的に形成した抜歯窩とする。PRPを充填した部位としない部位を作り、その治癒経過を観察した。肉芽組織内の血管新生の比較を行った。

2) 臨床試験

① 抜歯窩：頭頸部癌治療に放射線照射を受けた後の歯科治療において、抜歯術が必要された罹患歯を適応とした。抜歯直後にPRPの充填とコラーゲン膜による封鎖を行った。コラーゲン膜にはシリコン膜が貼付されておりそれを粘膜と縫合した。必要に応じて、セルロイドシーネを装着した。7日目の治癒状況を肉眼的に観察し、長期経過後の上皮化について検討した。壊死骨早期症例：歯槽骨に限定していると診断された骨壊死早期症例において、同様の方法を行い、壊死化の停止が認められるか検討した。

②ディレイ法を行った nasolabial flap の皮膚の血流をレーザー血流計で測定した。ディレイ前後でフラップデザインのほぼ中央における血流量の変化を比較検討した。ディレイ法を行った症例と行わなかった症例を皮弁生着率と骨壊死の治癒率について比較検討した。

- ・レーザー血流計：CyberMed:CDF-2000
- ・解析ソフト：Trend GP：リブメック社製



図1 左：レーザー血流計。右：ディレイ法を行った nasolabial flap。

③骨壊死周囲組織の血流量増加と臨床症状に関する検討。当初局所 RF 加温装置を予定したが、機器の安全性の理由から、低周波超音波パルスへ変更した。低周波超音波パルスの出力：周波数 1 または 3 MHz, 出力 240 ~ 400mW (本体出力；実効値) = 超音波強度 40.0 ~ 66.7mW/cm²。口腔外から骨壊死部周囲、病的骨折部に対して照射した。

・歯槽粘膜の血流量測定：レーザー血流計と解析ソフトは前段と同様のものを使用・アーチファクト（ノイズ）が少ない口腔粘膜専用プローブ（ファイバーレスプローブ：先端は過去に我々の施設で考案したもの）を用いて、プローブ先端は咬合採得用ビニルシリコン印象材で、歯列に固定した。

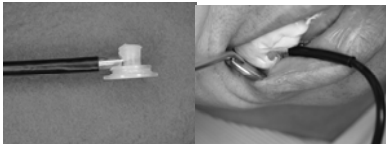


図2 レーザー血流計の口腔粘膜用プローブと口腔内固定の方法

照射前と照射直後に照射野内の歯槽部粘膜の血流量を 4 分間測定した。術前ならびに術後に照射を行い骨壊死部の感染性炎症の臨床経過と外科療法後の状況について検討した。自覚症状は、局所疼痛症状について 10 回照射毎に、VAS に記載 10cm スケールで印の位置を計測した。他覚症状は、開口障害、腐骨分離、排膿停止・消炎治癒状況を分類した。

4. 研究成果

① 第 I 段階の治療法の補助療法となる PRP の積極的利用。

小動物における骨再生の実験により、PRP を利用した骨再生が、利用しない場合に比較して良好であることが示唆された。とくに毛細血管網の形成に有意な差が認められた。壊死骨早期の症例 5 例に適応したところ 5 例中 4 例に、一時的治癒傾向を認めたが、長期経過観察後に一壊死骨除去の辺縁から骨壊死が再燃することが認められた。効果はごく初期の骨壊死に限られると思われた。抜歯術における検討では、6 例に施行し、そのうち 4 例に壊死化の発生を認めなかった。PRP の利用は治癒能力の低下した下顎骨において、一定の効果を示したと思われた。

② 第 II 段階の治療法の補助療法として、局所皮弁 (nasolabial flap) にディレイ法を行い、血流量が増加した皮弁移植によって、露出骨面を被覆する方法を行った。ディレイ法を行わなかった 7 例中 4 例に、14 日目で皮弁のおよそ 2 分の 1 もしくはそれ以上の壊死があり、そのうち 3 例に骨壊死の再発が認められた。一方、ディレイ法を行った 7 例中、1 例にわずかに辺縁壊死と思われる創離開を認めた。また、骨壊死の軽度の再発が 2 例に認められたが、それらは単純な搔爬で治癒した。ディレイ法を行った皮弁の血流量測定を行った。今回用いた血流量測定におけるデータ処理は、0.02 秒間隔で測定した REAL データ、それを 10 秒毎に平均化処理した値を TREND データと称し、アーチファクトを除いて、最も高い TREND データを示したところを血流量とした。平均して 50% の血流上昇が確認され、皮弁の生着率が有意に改善していた。ディレイ法を行った nasolabial flap を移植することは、有用な治療法であると思われた。また、第 III 段階の治療法として、創外固定装置を一時的に使用してから、欠損骨の再建を行う方法とし、その治癒率は 80% であった。また、壊死骨除去には超音波骨メスを使用した結果、効果的な除去が可能であった。

③第Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ段階の各治療で、術前術後に骨内外の血流改善の補助的治療として、低周波超音波パルスを利用した研究を行った。手術後経過不良症例 10 例を対象とした。照射前と 10 回施行後の疼痛症状の比較では、照射前が VAS 平均 5.5cm であったのに対して、2.7cm と減少し有意な改善であった。また、軟組織の硬結の減少、開口量の増加、排膿量の減少は 4 例、腐骨分離や排膿停止は 2 例に認められ、10 例中 6 例に改善が認められた。一方、変化なし、または壊死骨の拡大はそれぞれ 2 例に認められた。血流量は、照射前平均 41.6(ml/min/100g)であったところが照射後は 48.7(ml/min/100g)と血流量が増えていたが、統計学的有意差はなかった。

今後の課題

頭頸部癌の放射線治療への依存度が高いことから、放射線性骨壊死の予防法と治療法を容易しておくべきであり、保存的、外科的療法をさらに研究する必要がある。低周波超音波パルスは、顎骨周辺組織の血流上昇に効果があることはわかったが、その血流増加が骨壊死を治癒もしくは、進行抑制に効果があるかを検討しなければならない。また、口腔内に直接照射する方法も検討すべきと思われる。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[学会発表] (計 3 件)

(1) 青木伸二郎、君塚幸子、小澤知倫、大村 進、廣田 誠、藤内 祝：放射線性下顎骨骨壊死に対する低出力超音波パルス刺激の効果。第 53 回日本口腔外科学会総会 2008 年 10 月 20 日、徳島。

(2) 森田淳平、松井義郎、岩井俊憲、三宅一永、廣田 誠、福井敬文、筑丸 寛、青木伸二郎、光藤健司、藤内 祝：口腔顎顔面外科手術に対する超音波骨メスの応用。第 62

回日本口腔科学会。2008 年 4 月 20 日、福岡。

(3) 青木伸二郎、東海林志保美、古瀬智理、小澤知倫、岩井俊憲、渡貫 圭、松井義郎、藤内 祝：放射線性下顎骨骨壊死の治療における delayed nasolabial flap の検討。

第 52 回 (社) 日本口腔外科学会総会。2007 年 9 月 29 日、名古屋。

6. 研究組織

(1) 研究代表者

青木 伸二郎 (AOKI SHINJIRO)
横浜市立大学
附属市民総合医療センター・准教授
研究者番号：50231759

(2) 研究分担者

廣田 誠 (HIROTA MAKOTO)
横浜市立大学
大学院医学研究科
顎顔面口腔機能制御学 准教授
研究者番号：20347305

(3) 連携研究者

藤内 祝 (TOHUNAI IWAI)
横浜市立大学
大学院医学研究科
顎顔面口腔機能制御学 教授
研究者番号：50172127