

## 論文要旨

A quantitative radiological assessment of outcomes of autogenous bone graft combined with platelet-rich plasma in the alveolar cleft.

### 多血小板血漿を併用した顎裂部自家骨移植術の 放射線学的定量評価

李 知午

#### 【序論および目的】

唇顎口蓋裂患者に行われる二次的顎裂部自家腸骨海綿骨移植術(以下、顎裂部骨移植術)は、歯槽形態の改善や顎裂部への永久歯の萌出誘導に有用な治療法として近年、多くの患者に用いられている。しかし、術後早期に移植骨が吸収し、十分な歯槽骨が形成されない症例も散見され、その対策が必要とされている。

多血小板血漿(platelet-rich plasma、以下、PRP)は、自己血から濃縮された血小板を含む血漿で血小板由来増殖因子(PDGF)、血管内皮増殖因子(VEGF)、形質転換増殖因子(TGF- $\beta$ )など多くの増殖因子を含み、骨再生を促進するとともに骨形成に効果的に作用すると報告されている。

本研究の目的は、顎裂部骨移植術にPRPを併用し、移植骨の骨密度ならびに骨吸収率を経時的かつ定量的に評価し、顎裂部骨移植術におけるPRPの有用性を検討した。

#### 【材料および方法】

① 対象は、1998年7月から2005年2月までに鹿児島大学病院口腔顎顔面外科にて顎裂部骨移植術を施行し、術後12ヶ月まで経時的に経過観察できた口唇口蓋裂患者60名71顎裂である。

2003年6月から2005年2月までにPRPを併用した30名35顎裂をPRP併用群(片側性唇顎裂(UCLA)9名9顎裂、片側性唇顎口蓋裂(UCLP)15名15顎裂、両側性唇顎口蓋裂(BCLP)6名11顎裂)とした。対照群として1998年7月から2000年3月までにPRPを併用せずに骨移植術を行った患者30名36顎裂をPRP未併用群(UCLA9名9顎裂、UCLP15名15顎裂、BCLP6名12顎裂)とし、両群間で移植骨密度ならびに骨吸収率を比較・検討した。

② PRPはPRP専用遠心分離システムSmart Prep SMP-1000(Harvest社製)を用いて、術前に採血した患者の自己血20mlから約3mlを採取した。採取したPRPは自己トロンピン・塩化カルシウム混合液0.3mlと混和してゲル状とし、一部は腸骨海綿骨と混和し、残りはPRPメンブレンとして移植骨面を被覆した。

③ 移植骨密度は、術後1週、1、3、6、12ヶ月時にアルミニウム参照体を同時に撮影した口腔内デンタルX線写真からAI当量値を算定し、経時的・定量的に評価した。また、骨架橋の骨吸収率を算定し検討した。

④ 移植骨の骨吸収と予後不良因子(手術時年齢、顎裂の大きさ、顎裂部への歯牙移動の有無)との関連について検討した。さらに顎裂部への歯牙移動などにより移植骨にメカニカルストレスを与えたものをorthodontic case、メカニカルストレスを与えていないものをnon-orthodontic caseとし、PRP併用群とPRP未併用群で比較・検討した。

- ⑤ 両群間の各計測値の検定は統計ソフト SPSS を用い、分散分析 (ANOVA) により危険率 5% 以下を有意とした。

## 【結果】

### ① PRP 濃縮率ならびに TGF- $\beta$ 量について

PRP の血小板数は末梢血液内の 3.3 倍で、TGF- $\beta$  量は 40.1 倍と増加しており、本研究で用いた PRP は十分に濃縮されていることが確認された。

### ② 移植骨密度の術後変化について

顎裂部骨移植術後の骨密度の評価は CT 画像を用いた評価が行われることが多い。しかし、CT 撮影は被曝量が多く、頻回の撮影は不可能であるため、本研究では AI 当量値を用いて骨密度を評価した。AI 当量値による評価は、1)CT 撮影より被曝量が少なく、撮影料が安い、2)経時的かつ定量的な移植骨の評価が可能である、3)AI 当量値変換カラー画像は骨形態が明瞭化となり正確な骨架橋幅の測定が可能である、などの点で有用な評価方法であった。

顎裂部の移植骨密度は、両群とも術後 3 ヶ月頃まで減少し、その後は徐々に増加した。骨密度の変化率は、術後 3 ヶ月時で PRP 併用群は PRP 未併用群より有意に低く、術後 12 ヶ月時では PRP 併用群は PRP 未併用群より有意に高い値を示した。よって、PRP は骨移植後早期の骨リモデリングを活性化し、骨再生を促進する効果があることが示唆された。

### ③ 移植骨の骨吸収の術後変化について

移植骨の骨吸収率は PRP 併用群と PRP 未併用群両群ともに術後 6 ヶ月までは増加し、術後 12 ヶ月時には PRP 併用群が PRP 未併用群よりも骨吸収率が低い値を示したが、両群間に有意差は見られなかった。

裂型別では、UCLP および BCLP は顎裂の比較的狭い UCLA に比べて骨吸収率が大きかった。よって、可動性のある中間顎、顎裂幅の大きさならびに手術時の軟組織の減張切開などが移植骨の骨吸収に影響することが示唆された。

### ④ 移植骨の骨吸収と予後不良因子の関連について

手術時年齢ならびに顎裂幅と移植骨の骨吸収率との関係に有意な相関関係は認めなかった。移植骨の骨吸収とメカニカルストレスの関連では、PRP 併用群と PRP 未併用群の両群ともにメカニカルストレスを与えた orthodontic case は non-orthodontic case に比べて骨吸収が少なく、メカニカルストレスは骨吸収に抑制的に働くと思われた。また、PRP 併用群の術後 12 ヶ月時の移植骨骨吸収率は、orthodontic case 36.4%、non-orthodontic case 32.3%であり、移植骨の骨吸収には予後不良因子やメカニカルストレスなどの要因の関与が示唆されたが、PRP 併用のみでは移植骨の骨吸収抑制に十分な効果を得ることができなかった。

## 【結論及び考察】

顎裂部骨移植術では、PRP は移植骨の早期の骨再生および骨リモデリングを促進し、骨密度を高めることが示唆されたが、長期的な骨吸収抑制に効果は認められなかった。

## 論文審査の要旨

報告番号	総研第 49 号		学位申請者	李 知午
審査委員	主査	杉原 一正	学位	博士 (歯学)
	副査	宮脇 正一	副査	松口 徹也
	副査	佐藤 強志	副査	松山 孝司

### A quantitative radiological assessment of outcomes of autogenous bone graft combined with platelet-rich plasma in the alveolar cleft

(多血小板血漿を併用した顎裂部自家骨移植術の放射線学的定量評価)

口唇口蓋裂の顎裂部への自家腸骨海綿骨移植術 (以下、腸骨移植術) は、上顎前方歯槽部の形態修正、歯の萌出誘導ならびに瘻孔の閉鎖を目的として行われている。一方、platelet-rich plasma (PRP) は、血小板を濃縮した血漿で、血小板は止血作用以外に、 $\alpha$  顆粒から PDGF、TGF- $\beta$ 、VEGF、IGF などの増殖因子を放出し、創傷治癒や骨再生に関与している。そこで、今回、学位申請者は、顎裂部への腸骨移植術患者を PRP 併用群と PRP 未併用群に分けて移植骨の形態と密度を経時的に計測し、顎裂部腸骨移植における PRP の有用性を検討する目的で本研究を行った。対象は、1998 年 7 月から 2005 年 2 月までに鹿児島大学病院口腔顎顔面外科にて顎裂部骨移植術を施行し、術後 12 ヶ月まで経時的に経過観察できた口唇口蓋裂患者 60 名 71 顎裂である。PRP を併用した 30 名 35 顎裂を PRP 併用群 (片側性唇顎裂 (UCLA) 9 名 9 顎裂、片側性唇顎口蓋裂 (UCLP) 15 名 15 顎裂、両側性唇顎口蓋裂 (BCLP) 6 名 11 顎裂) とした。対照群は PRP を併用せずに骨移植術を行った患者 30 名 36 顎裂を PRP 未併用群 (UCLA 9 名 9 顎裂、UCLP 15 名 15 顎裂、BCLP 6 名 12 顎裂) とし、両群間で移植骨密度ならびに骨吸収率を比較、検討した。

その結果、以下の知見が得られた。

- 1) 顎裂部の移植骨密度は、両群とも術後 3 ヶ月頃まで減少し、その後は徐々に増加した。骨密度の変化率は、術後 3 ヶ月時で PRP 併用群は PRP 未併用群より有意に低く、術後 12 ヶ月時では PRP 併用群は PRP 未併用群より有意に高い値を示した。
- 2) 移植骨の骨吸収率は PRP 併用群と PRP 未併用群両群ともに術後 6 ヶ月までは増加し、術後 12 ヶ月時には PRP 併用群が PRP 未併用群よりも骨吸収率が低い値を示したが、両群間に有意差はみられなかった。
- 3) 裂型別では、UCLP および BCLP は顎裂の比較的狭い UCLA に比べて骨吸収率が大きかった。
- 4) 手術時年齢ならびに顎裂幅と移植骨の骨吸収率との関係に有意な相関関係は認めなかった。
- 5) PRP 併用群の術後 12 ヶ月時の移植骨吸収率は、術後に歯科矯正を行った患者群で 36.4%、術後に歯科矯正治療を行わなかった患者群で 32.3%であった。

以上より本研究は、顎裂部骨移植術に併用した PRP は移植骨の早期の骨再生および骨リモデリングを促進し、骨密度を高めることを示唆するとともに、移植骨の骨吸収には予後不良因子やメカニカルストレスの有無などが関係し PRP 併用のみでは移植骨の骨吸収に対して十分な予防効果を得ることができないことを明らかにしており、学位論文として十分な価値があるものと判定した。

## 最終試験の結果の要旨

報告番号	総研第 49 号		学位申請者	李 知午
審査委員	主査	杉原 一正	学位	博士 (歯学)
	副査	宮脇 正一	副査	松口 徹也
	副査	佐藤 強志	副査	松山 孝司

主査および副査の5名は、平成20年12月15日、学位申請者 李 知午 君に面接し、学位申請論文の内容について説明を求めると共に、関連事項について試問を行った。具体的には、以下のような質疑応答がなされ、いずれについても満足すべき回答を得ることができた。

質問1) 術者の違いで今回の結果に影響があるのか。

(回答) 術者間の違いを可及的になくするために骨充填密度を一定にしたが、他の処置で影響が全くないとはいえない。

質問2) 矯正治療を行った場合と行わなかった場合で予後に違いがあるのか。また、患者の年齢も影響するのか。

(回答) 矯正治療を行った方が予後良好であり、患者の手術時年齢でも予後が変わるといわれている。

質問3) 術後の骨吸収を中切歯の歯根長を基準に評価しているが、矯正治療による歯根吸収は関係しないのか。

(回答) 関係していると考えられるが本研究では特に問題はなかったと考えている。

質問4) 表1の移植骨重量と移植骨体積の値はPRPを含んでいるのか。

(回答) PRPは含んでいない。

質問5) PRP 併用群と PRP 未併用群で移植骨重量に差があるのはなぜか。

(回答) 顎裂の大きさの違いと考えられるが骨密度 (g/cm<sup>3</sup>) では差がないように充填している。

質問6) 血小板数の測定患者数と TGF-β 量の測定患者数が違うのはなぜか。

(回答) 血小板数は最初から全例測定したが TGF-β の測定は本研究の途中から測定した。

質問7) PRP の併用は骨再生に短期的効果はあったが長期的効果は無かったということか。

(回答) 今回の結果からそう考える。

質問8) 顎裂部骨移植後の矯正治療は術後どのくらいから始めているか。

(回答) 術後1ヵ月後より始めている。

質問9) PRP が早期の骨リモデリングを促進するという結論の根拠は何か。

(回答) 術後3ヶ月の AI 当量値の変化率が PRP 併用群で有意に低いという結果に基づいている。

質問10) 骨移植術後12か月目でも PRP の効果が持続しているのか。

(回答) PRP の効果自体は術後3ヶ月の早期に影響していると考えられる。

## 最終試験の結果の要旨

質問 11) 血小板数の個人差による影響について検討しているか。

(回答) 今回は検討していない。

質問 12) TGF- $\beta$  以外の他の増殖因子は調べたか。

(回答) 今回は調べていない。

質問 13) PRP のかわりに BMP を骨移植に併用している施設はあるか。

(回答) 顎裂部の骨移植やインプラント埋入のための骨増生に BMP と自家骨を併用している施設はある。

質問 14) PRP 併用群と PRP 非併用群で長期的な移植骨の骨吸収抑制効果に差がなかったことについてどのように考えるのか。

(回答) 顎裂の大きさやメカニカルストレスの方が PRP より影響が大きいと思われる。

質問 15) デンタル X 線撮影法の再現性についてどのように考えるのか。

(回答) 患者ごとにバイトスプリント (咬合床) を作成し、再現性が保たれるよう工夫した。

質問 16) アルミニウム当量値に周囲の軟組織も含まれているが影響はないか。

(回答) 今回は当量値の値ではなく変化率で出しているので影響はないと考える。

質問 17) 片側性口唇顎口蓋裂と両側性口唇顎口蓋裂とで再現性に差はなかったのか。

(回答) 両側性口唇顎口蓋裂の方で再現性が若干悪かった。

質問 18) 顎裂部につめる移植骨は多いほうがいいのか。

(回答) 大河内らは充填する移植骨の目安として 3 g/m<sup>3</sup>以上がよい報告している。

質問 19) 自家骨移植後 3 ヶ月で骨吸収が強くなることは良いことと考えるか。

(回答) 骨のリモデリングが早く起こるという意味ではよいと考えられる。

質問 20) PRP 膜も併用した意図は何か。

(回答) 移植骨周囲の軟組織の治癒を促進できるのではないかと考えたが、最終的にあまり効果がなかったのではないかと考えている。

質問 21) 移植骨が術後 3 ヶ月で吸収されるメカニズムはどう考えるのか。

(回答) 破骨細胞への分化が促進され移植骨のリモデリングが起こっているものと思われる。

質問 22) 移植骨の吸収に中間顎と顎裂幅以外に軟組織の減張切開はどのような影響があるか。

(回答) 軟組織の減張切開による瘢痕形成や軟組織の圧迫が影響している可能性はあると考えられる。

質問 23) 顎裂部への矯正治療による歯の萌出誘導と歯の自然萌出で術後の骨吸収に差があるか。

(回答) その点について今回は検討していない。

質問 24) 顎裂部の骨移植の時期はいつ頃がよいと考えるか。

(回答) 犬歯萌出前の 9 歳～11 歳頃が良いと思われる。

以上の結果から、5 名の審査委員は申請者が大学院博士課程修了者としての学力・識見を有しているものと認め、博士 (歯学) の学位を与えるに足る資格を有するものと認定した。