

無鉛圧電セラミックを用いた安全性の高い超音波プローブと 骨壊死治療法の開発

東京科学大学 総合研究院 未来産業技術研究所 田原麻梨江

Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw using Ultrasonic Probe
using Lead-Free Piezoelectric Ceramics

Marie Tabaru

Laboratory for Future Interdisciplinary Research of Science and Technology,
Institute of Integrated Research, Institute of Science Tokyo

骨吸収抑制薬投与患者で抜歯などの観血的歯科治療を行うと、骨吸収抑制薬関連顎骨壊死(BRONJ)を引き起こすことが報告されているが、その予防法・治療法は確立されていない。BRONJ 治療は一般的に抗菌薬、鎮痛薬の投与が行われるが、基礎疾患を持つ高齢者も多く、多剤耐性菌、薬の副作用などの問題もあり、薬剤を使用しない新たな治療選択肢の確立が望まれる。一方、超音波には骨治癒促進効果、バイオフィーム破壊効果があり、BRONJ の新たな治療選択肢の可能性がある。しかし従来の骨折治療器を使用した効果は不明で、治療法の確立に際し適切な周波数、出力、照射時間、および口腔内の狭い領域で3次元的に的確な照射位置を決定する方法などの条件検討が重要となる。本研究は、口腔用の超音波プローブ開発を行い、骨治癒効果を明らかにした。また、抜歯をしないで治癒効果を骨表面の弾性表面波から診断する方法の基礎検討を行った。

Performing invasive dental procedures in patients on bone resorption inhibitors can cause Bone Resorption Inhibitor-Related Osteonecrosis of the Jaw (BRONJ), yet definitive protocols remain unestablished. While antibiotics and analgesics are standard, risks like drug resistance and side effects in elderly patients necessitate non-pharmacological alternatives. Ultrasound shows promise for BRONJ due to its bone-healing and biofilm-disrupting effects. However, the efficacy of existing devices is unclear, requiring optimization of frequency, output, and 3D positioning within the oral cavity. This study developed an intraoral ultrasound probe, verified its bone-healing effects, and conducted a fundamental study on a non-invasive diagnostic method using surface acoustic waves to monitor healing.

1. はじめに

70歳以上の女性においては10人に7人が骨粗鬆症と言われている。その治療薬としてビスホスホネート(Bisphosphonate: BP)があるが、歯科領域においてBP投与(既往歴)患者において観血処置を行った場合、顎骨壊死(Bisphosphonate related osteonecrosis of the jaw: BRONJ)を引き起こすことが報告されている。BRONJ についていくつか仮説はあるものの、原因は不明であり、また、本疾患に対する予防法・治療法は確立されていない。進行期では腐骨除去が必要となり長期化、重篤化する場合もある。近年、細菌感染が発症に関与していることが確認されている。超音波照射刺激によって骨芽細胞が刺激され、活性化することで治癒されることが期待できる。また、歯に付着しているバイオフィーム(細菌)は自らが産生する多糖類に包埋された状態で繁殖しており、超音波でそれを壊すこと



図1 BRONJ(顎骨壊死)のX線画像
(兵庫医科大学病院 病気ガイド)

ができると考えられる。超音波によりバイオフィルムを除去することができれば、抗生物質を使用しなくても感染リスクを軽減できる。以上のように、超音波の利用は骨治癒促進効果、細菌の温床となるバイオフィルム破壊効果といった予防と治療に有効であると期待される。しかし、従来、腕や足の骨治癒へ用いる超音波骨治癒器を口腔領域へ適用した報告は数件あるものの、口腔内に挿入可能な超音波振動子は世の中にない。また、骨の予防や治療に最適な照射条件の検討がなされていない。本研究では、口腔用の超音波プローブの開発とその顎骨壊死 (BRONJ) 治療法の確立を目的とする。

2. シリコン印象材内埋め込み型超音波プローブの開発と BRONJ 予防効果

2.1 楕円型超音波トランスデューサの製作

口腔用の超音波プローブの音響レンズとして、歯科において型取りで利用されるシリコン印象材について検討を行った。4種類のシリコン印象材の音響特性 (音響インピーダンス算出、減衰係数算出) を測定し、そのうち最もエネルギー効率が良かった材料を選択した。図2に示すように富士セラミック社製の圧電セラミック (PZT、直径: 10 mm, 厚み: 共振周波数: 1 MHz) を SHOFU 社製のシリコン印象材内部に固定して、マウスピース型の超音波プローブを製作した。また、音圧と強度を 1~3 MHz で評価した (図3)。骨治癒が報告されている mW/cm^2 を超える音響強度が得られた。

2.2 BRONJ 予防効果

たわみタイプ振動子で超音波 (20 分/日, 2 週間) による MRONJ 予防効果を検討した。CT と組織評価で、MRONJ 群に比べ超音波照射群は治癒率が高かった。MRONJ 群は、control 群に比べ歯肉組織中の Keratinocyte Growth Factor (KGF) が有意に低下し粘膜治癒が遅延、Semaphorin4D が有意に増加し骨治癒が遅延していた。一方、超音波照射群では KGF、Semaphorin4D 産生量が control レベルに回復していた。

3. ブタ下顎抜去歯の漏洩弾性表面波速度の測定

超音波における骨治療効果判定のための評価手法の一つとして、弾性表面波速度方法について検討を行った。

3.1 弾性表面波速度の測定原理 (図4)

試料と超音波プローブ間の距離 z を連続的に変化させながら、トランスデューサの出力電圧 $V(z)$ を記録すると $V(z)$ は距離 z の関数として周期的な山谷を持つ曲線を描く。この曲線は $V(z)$ 曲線と呼ばれ、この曲線を解析することによって、液体カプラと試料の界面を伝搬する漏洩弾性表面波 (leaky surface acoustic wave, LSAW) の伝搬特性を測定できる。山谷の周期 Δz は超音波の周波数と LSAW の速度によって決まるので、周期 Δz から LSAW を算出する。

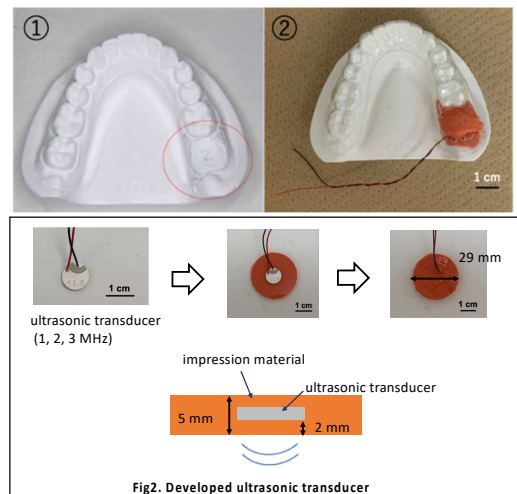


図2 シリコン印象材内埋め込み型超音波プローブ (引用元: 兵庫医科大学 病院 病気ガイド)

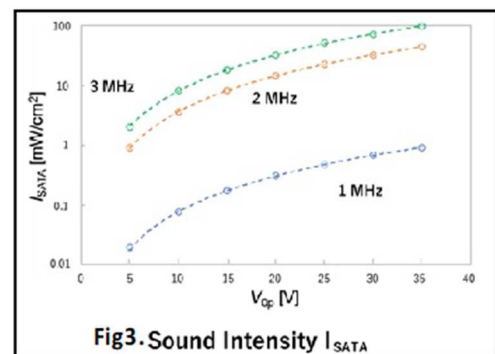


図3 音響強度 vs. 入力電圧特性

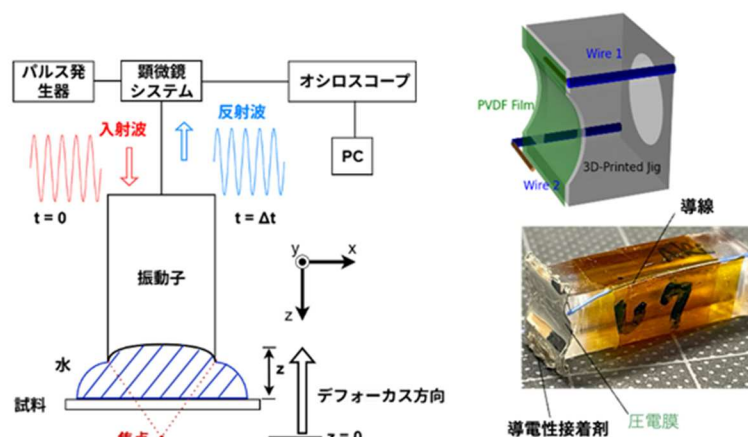
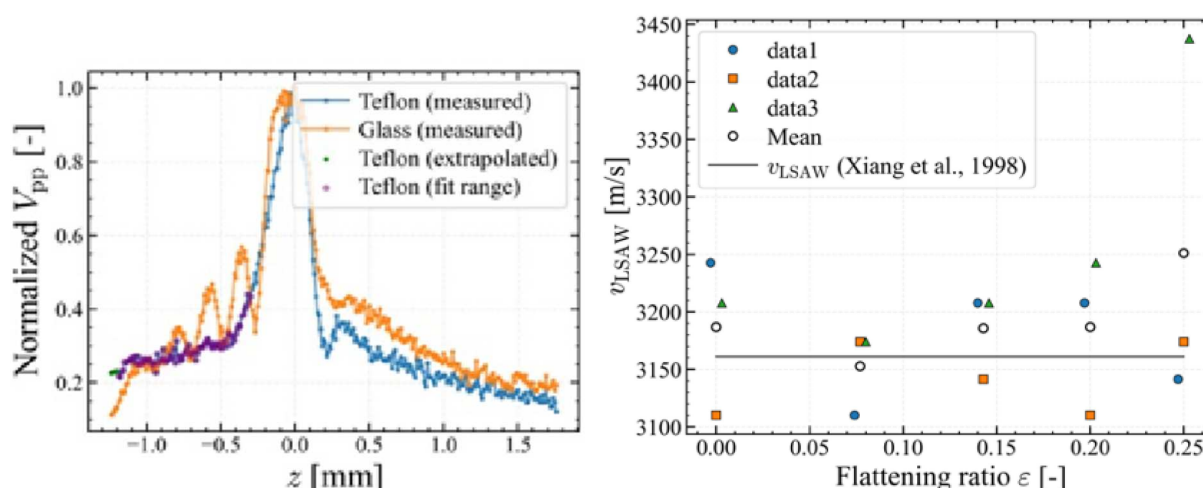


図4 弾性表面波速度の測定原理および製作した PVDF トランスデューサ

図5 ガラスの $V(z)$ 曲線の測定結果および扁平率に対する VSAW

3.2 非鉛圧電材料を用いた楕円型超音波トランスデューサの製作

本研究では、非鉛の圧電材料を用いた超音波プローブを新たに開発した(図4)。特に、歯のような凹面形状でも、リアルタイムかつ高精度に測定できるように楕円型のプローブ構造を新規に考案した。トランスデューサの曲面における、楕円度合いを示すパラメータとして扁平率を ε と定義した。アルミ製の筐体に圧電フィルムを接着させて、扁平率を変化させた楕円形状の超音波トランスデューサを製作した。スライドガラス(松波硝子工業株式会社・S1111)を試料とし製作したトランスデューサを用いてLSAW速度を計測した)速度の平均と報告値3161 m/s グラウンガラスとの相対誤差は1%以下となった。楕円形状トランスデューサで表面波速度測定推定が可能であることがわかった。

3.3 ブタ下顎抜去歯を用いた評価実験(図6, 7)

先行研究では、ヒトエナメル質表面における漏洩弾性表面波速度が、3080~3170 [m/s]と報告されている。本研究で得られた検出値はこの文献値を含む同程度の範囲に分布しており、円弧形状および楕円形状の両振動子で、LSAWに起因する周期成分を捉えて速度を推定できていることが示唆される。ヒト歯試料表面を平坦化・研磨し、さらに試料が乾燥しないよう配慮した条件で $V(z)$ 曲線による計測が行われている。本研究で用いたブタ歯は乾燥しており、さらに、表面凹凸の影響が測定結果に影響を及ぼした可能性がある。異方

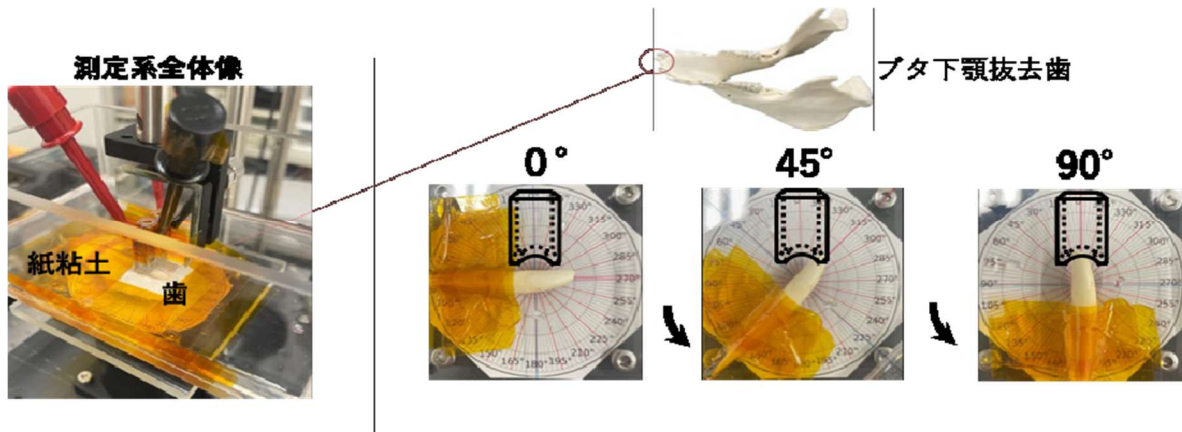


図 6 ブタ歯の $V(z)$ 曲線の様子

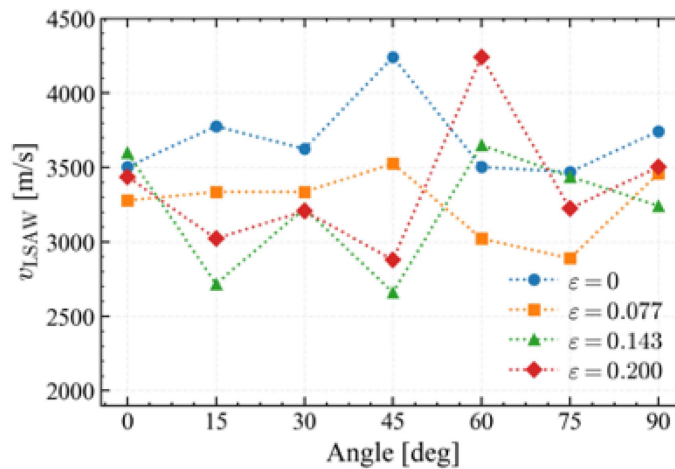


図 7 ブタ歯の VSAW の入射角度依存性

的な試料における楕円形状振動子による $V(z)$ 曲線法の適用の可否, 30 MHz 帯における前処理 (平坦化・研磨, 水和管理) の要否と影響度を見積もるため, 試料に加工を加えない状態で $V(z)$ 曲線の計測を行い, 振動子形状ごとの LSAW 速度の検出値分布を提示した。今後の研究では 30 MHz 帯の超音波顕微鏡において, どの程度の平坦化・研磨処理が必要なのかを検討した後, 段階的に平坦化・研磨したブタ歯において, 各振動子形状を用いた結果がどのように変化するか確認する。

4. おわりに

歯科を受診する骨関連疾患を有する患者のうち特に、骨破壊抑制剤服用中に歯周病などによる抜歯等の観血治療を行うすべての者が対象となりうる (60 歳以降で歯周病の罹患率は 90%、骨粗鬆症患者は推定 1000 万人)。BRONJ 自体の発症率は数%程度で多くはないが、予防的な見地からすると患者数は多く、その他の臨床応用を含めれば社会的貢献度は大きい。また、骨芽細胞の大きさ等に対する超音波の最適値が解明できれば、他の疾患部位の超音波治療へも役立つことが期待できる。本研究では、無鉛の圧電素子を利用し、かつ、口腔外にそれを配置した超音波プローブであることから生体への安全性(親和性)や環境保全への貢献も期待できる。

5. 謝辞

本研究は、令和 5 年度日本板硝子材料工学助成会の研究助成を受けて行ったものである。同助成会に心より感謝致します。

6. 参考文献

- 1) A Movila, H Mawardi, K Nishimura et al. BBRC (2016)
- 2) M Tabaru, K Fujii, K Nakamura, M Ishikawa, K Nishimura USE (2019)
- 3) K Nishimura, M Tabaru, K Satomi, S Fukuda, K Nakamura ISBE (2023)
- 4) J. Kushibiki, et al, Proc. IEEE 1987 Ultrasonics Symp., 837–842 (1987).
- 5) D. Xiang, et al, IEEE Trans. Ultrason. Ferroelectr. Freq. Control vol. 45, no. 4, 1006–1016 (1998).
- 6) S. D. Peck, J. M. Rowe と G. A. D. Briggs, J Dent Res, vol. 68, no. 2, pp. 107–112, 1989.