

論文名：矯正歯科領域における臨床・研究の課題と展望

名前： 森山啓司^{1,5)}、山城 隆^{2,5)}、小野卓史³⁾、宮脇正一⁴⁾

所属： 1) 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科顎顔面矯正学分野

2) 大阪大学大学院歯学研究科顎顔面矯正歯科学教室

3) 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科咬合機能矯正学分野

4) 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科歯科矯正学分野

5) 日本学術会議連携会員

1. 新規治療法開発ならびに未来医療への展開

我が国の矯正歯科領域の臨床・研究のルネッサンスは、1970年代から1980年代にかけてのダイレクトボンディングシステム¹⁾や超弾性型Ni-Ti合金ワイヤー²⁾の開発ならびに臨床応用によって始まったといっても過言ではない。また、1990年代からは骨に固定源を求めた歯科矯正用デバイス(TADs)に関する研究が先導的に行われてきており、我が国から多くの被引用回数を誇る論文が発表されている³⁻⁸⁾。また、TADsのなかで最も普及している歯科矯正用アンカースクリューは簡便に使用できるものの、埋入部位によっては脱落率が高く、歯根損傷などの併発症を生じることがあることから、この成功率を向上させる表面処理や補助装置の考案などの論文も国内外において最近報告されている。一方、最近ではTADsを応用した顎整形力を用いた治療が注目され、過去10年で約30報の論文が出版されているが、日本の論文はまだ少ない。

1998年にAlign社が開発したアライナー型矯正装置は、CAD・CAMを用いて作製された最新の装置であり、アメリカ食品医薬品局の承認を受けて以降世界中に広まり、現在日本国内でも20社以上により独自の装置が販売され臨床で用いられている。しかし、矯正歯科を専門としない歯科医師による治療の増加や歯科医師を介さない装置も用いられつつあり、その安全性に関する知見が不十分であることから、現在、国内外で問題となりつつある。この10年間で、国外の本装置に関する論文は約300報あるが、国内では本装置のアタッチメントについての有限要素解析を行った報告は被引用回数が9回と比較的多いものの総数は少なく、今後、治療を行う歯科医師の専門性を含む本治療の安全性に関する研究が必要である。

日本のバイオマテリアル分野は世界トップクラスの研究を牽引してきたが、現在では米国を中心に中国や韓国などの国々で優れた論文が報告されてきており、この10年間のBiomaterials (IF=15.304)への掲載論文数は日本の論文数を超えている。一方、矯正歯科のバイオマテリアルに関する論文は約1300報あるが、日本の論文は約100報と少ない。

日本では矯正用歯科材料の開発が進んでおり、骨膜下デバイスと骨との結合を促進するコーティング法の開発、複合材料による透明な矯正歯科治療用ワイヤーの開発、

蛍光特性を持つ矯正歯科用接着材料の開発など、従来の矯正用歯科材料にナノテクノロジーを適応させる研究も活発化している⁹⁾。

2. 矯正歯科に関連した臨床と基礎の橋渡し研究

顎顔面口腔領域の生理的な成長発育への誘導と正常から逸脱した顎骨や咬合の不調和の改善、ならびに矯正学的な歯の移動において効果的にメカニカルストレスを利用し、骨とその周囲組織リモデリングを誘導することは、歯科矯正学および矯正歯科治療における古典的命題である。我が国では、様々なアプローチを駆使して骨リモデリングの生物学的背景の解明に当たっている¹⁰⁻¹³⁾。「歯科矯正」と、「歯の移動」、「リモデリング」、「顎関節」、「メカニカルストレス」および「歯根吸収」をキーワードとしてヒットするトップ10%論文数は、2018年以降に顕著に増加している。治療期間の短縮、いわゆる加速矯正歯科治療を企図した様々な治療法・デバイスが巷間を賑わしている。過去10年間で歯の移動を加速化させて矯正歯科治療期間の短縮を図る研究論文約460報(うち日本から約10報)が出版されている。また、コルチコトミーによる歯の移動促進(約300報、日本から7報)、超音波などの機械的振動(約50報、日本から4報)や低レベルのレーザー(約250報、日本から15報)を用いた歯の移動速度の加速化に関する研究などが見られる。従来型の治療法との客観的比較、ならびに根底となるメカニズムの解明はこれからの課題である。

顎顔面領域と「咀嚼」や「呼吸」といった生物の根源的機能に関する基礎・臨床研究も2018年以降、特に、「呼吸」との関連に関する論文に増加傾向がみられる。これは3次元画像解析法の普及と関連が深いと思われ今後の発展が期待される。

3. 口腔・顎・顔面の形態形成と先天異常に関する研究

口腔・顎・顔面の形態形成とそれに関連する先天異常の研究については、従来通り、米国が最も多くの研究を発信しており、中国の躍進が目覚ましい。米国では、先天性疾患の原因究明に関する遺伝学的研究の重要性は強く認識されており、患者の遺伝情報などのビッグデータを用いた研究の連携が強く進められ、その成果が表れている。中国も同様にビッグデータを用いた研究の進展が顕著である。またヨーロッパについても英国やドイツ、北欧を中心にして、高い研究力が維持されている。アジア地域においては、中国以外では、韓国の研究レベルの低下が著しい。

エクソームシーケンス解析およびGWASの手法を用いた口腔・顎・顔面の先天異常に関わる歯科矯正学における遺伝子探索の研究について、査読付トップジャーナルの中から検索した結果、41誌のジャーナルが検索された。図1に示すように米国、中国、英国から多くの研究が報告されており、日本の論文は3報であった。

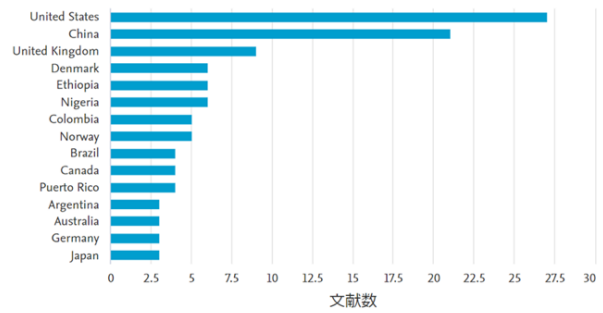


図1 エクソームシーケンス解析及びGWASの手法を用いた口腔・顎・顔面の先天異常に関わる遺伝子探索の研究（歯科矯正学関係）

日本の論文数自体は少ないものの、当該分野の歯科医師が主たる立場で論文を作成している点が特徴であり、臨床遺伝学のトップジャーナルであるHuman Molecular Geneticsをはじめ、臨床視点に立った特徴的な研究がなされている²⁶⁻²⁸⁾。一方、米国、中国、英国においては、論文数は多いものの、歯科医師が筆頭著者、責任著者、最終著者として論文に関与する例は極めて稀であり、その多くは遺伝学講座等が主体に実施されたものである。

遺伝子改変動物などを用いた、口腔・顎・顔面の先天異常の基礎研究についても、同様に検索した。35誌の査読付トップジャーナルが検索された。図に示すように米国20報、中国9報に続き日本は8報の論文が掲載されている。ゲノム解析の研究と同様、矯正学分野の歯科医師が主たる立場で論文を作成している点が特徴であり、世界的にも、日本はこの分野を牽引していることが示唆される²⁹⁻³²⁾。

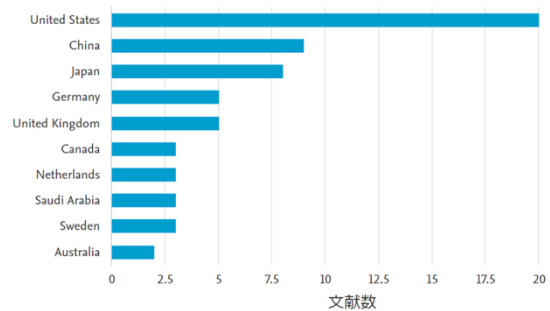


図2 遺伝子改変動物などを用いた、口腔・顎・顔面の先天異常の基礎研究（歯科矯正学関連）

幹細胞を用いた歯科矯正学に関する基盤研究における日本の研究力を、Scopusを用いて国際比較した。その結果、2015年から現在に至る期間において、106誌の査読付トップジャーナルが検索された。図に示すように中国74報、米国32報に続き日本は10報の論文が掲載されている。その中には、iPS細胞を用いて、象牙芽細胞に分化させる試みも含まれており³⁴⁾、歯の再生の試みは様々な角度から検討されている。今後は、歯のオーガノイド作製等の研究の展開が期待される。

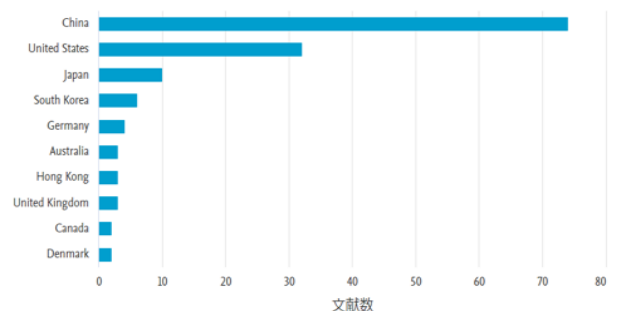


図3 幹細胞を用いた基盤研究（歯科矯正学関係）

4. 矯正歯科領域の疫学研究

歯科矯正学に関係するランダム化比較試験(randomized controlled trial; RCT)の論文は過去10年間で約1500報あり、日本においてなされた矯正歯科治療と関わるRCT論文は29報あり、歯科矯正用アンカースクリューの安定性³⁴⁾や睡眠時ブラキシズム³⁵⁾に関するものが含まれる。RCTは、システマティックレビューやガイドライン策定のために不可欠な研究であり、引き続き推進する必要がある。

矯正歯科と口腔関連QOL(Oral Health-related Quality of Life: OHRQoL)に関する論文は過去10年間で約330報発表されているが、日本の論文は8報と少なく、また、評価方法についても統一されていないため比較が行いにくい欠点もある。今後、我が国における多施設比較研究を推進する必要がある。

5. 矯正歯科領域における臨床・研究の国際比較(表1)

先述の通り、我が国の歯科矯正学の臨床・研究は、欧米に比肩し、さらに世界をリードするレベルに達している。また、古くから強みを見せてきた基礎研究分野においては、隣接医学や理学、工学などの他分野との共同研究が活発に行われることにより高いレベルでの研究が増加してきている。

一方、米国の歯科矯正学の研究・臨床レベルはかねてより高い水準にあるが、テクノロジーの進歩をいち早く享受する機運と大学での人的資源が不足している状況から、研究における近年の傾向としては、基礎研究よりも臨床研究に軸足が移ってきている傾向がみられる。特に、コーンビームCTを用いた新しい診療体系の構築やマウスピース型矯正装置の有効性に関する臨床研究が企業とタイアップした矯正専門開業医を中心に幅広く行われている。これを下支えする基礎研究が立ち遅れていることが今後の課題と考えられる。

欧州の特色は、矯正歯科治療のエビデンス構築を目的としたメタアナリシスやシステマティックレビューが数多く行われている点であり、その結果、世界的に矯正歯科のエビデンスの質が十分高いレベルにまで到達していないという現状が浮き彫りにされてきている。また、放射線被曝に対する配慮の観点から、コーンビームCTを用いた研究は米国と比して少ない傾向にある点も興味深い。

アジアにおいては、近年潤沢な研究資金や人的資源を背景とした中国の台頭が著しい。多くの患者データを利用し、基礎・臨床の両面で各地に割拠する大学を中心とした数多くの施設から質量ともに他国を圧倒する勢いで研究成果を発表している。韓国や台湾は、特に臨床的な新規材料ならびに治療法の開発に余念がない。東南アジア諸国は教育システムの充実が図られ、臨床・研究では一定の水準を維持している。また、インドは大学の数も多く矯正専門医も増えてきていることから、今後の発展が期待される。

謝辞 :

本論文の執筆にあたり、岡山大学学術研究院歯科矯正学分野の石川崇典先生、鹿児島大学大学院医歯学総合研究科歯科矯正学分野の大賀泰彦先生、中川祥子先生、渡邊温子先生、成昌建先生をはじめご協力いただいた方々に深謝申し上げます。

利益相反 : なし

参考文献

(IF は 2021 年、被引用回数および FWCI は 2022 年 1 月 23 日現在のものを記載)

- [1] Miura, F et al. Am J Orthod Dentofacial Orthop. 59(4):350-361, 1971 (IF:2.711, 被引用回数:96)
- [2] Miura, F et al. Am J Orthod Dentofacial Orthop. 90(1):1-10, 1986 (IF: 2.711, 被引用回数:329, Top 1%)
- [3] Kanomi R. J Clin Orthod. 31(11):763-767, 1997 (被引用回数:580, Top 1%)
- [4] Umemori, M et al. Am J Orthod Dentofacial Orthop. 115(2):166-174, 1999 (IF:2.711, 被引用回数:381, FWCI:3.44, Top 1%)
- [5] Deguchi, T et al. J Dent Res. 82(5):377-381, 2003 (IF:8.924, 被引用回数:233, FWCI:5.7, Top 1%)
- [6] Miyawaki, S et al. Am J Orthod Dentofacial Orthop. 124(4):373-378, 2003 (IF:2.711, 被引用回数:596, FWCI:7.97, Top 1%)
- [7] Motoyoshi, M et al. Clin Oral Implants Res. 17(1):109-114, 2006 (IF:5.021, 被引用回数:280, FWCI:7.76, Top 1%)
- [8] Kuroda, S et al. Am J Orthod Dentofacial Orthop. 131(1):9-15, 2007 (IF:2.711, 被引用回数:295, FWCI:17.34, Top 1%)
- [9] Uezono, M et al. J Biomed Mater Res B Appl Biomater. 101(6):1031-1038, 2013 (IF:3.405, 被引用回数:41, FWCI:1.24, Top 10%)
- [10] Kamioka, H et al. Bone. 28(2):145-149, 2001 (IF:4.626, 被引用回数:224, FWCI:1.67, Top 10%)
- [11] Kanzaki, H et al. J Bone Miner Res. 17(2):210-220, 2002 (IF:6.390, 被引用回数:367, FWCI:4.28, Top 1%)
- [12] Yamashiro, T et al. J Dent Res. 80(9):1858-1861, 2001 (IF:8.924, 被引用回数:70, Top 10%)

- [13] Matsumoto, T et al. *J Dent Res.* 92(4):340–345, 2013 (IF:8.924, 被引用回数 : 48, FWCi:3.12, Top 10%)
- [14] Yamaguchi, M et al. *J Dent Res.* 85(8):751–756, 2006 (IF:8.924, 被引用回数 : 113, FWCi:2.79 Top 10%)
- [15] Nishijima, Y et al. *Orthod Craniofac Res.* 9(2):63–70, 2006 (IF:2.563, 被引用回数 : 144, FWCi:5.1, Top 10%)
- [16] Kobayashi, Y et al. *J Bone Miner Res.* 15(10):1924–1934, 2000 (IF:6.390, 被引用回数 : 93, FWCi:2.55, Top 10%)
- [17] Takahashi, I et al. *J Dent Res.* 82(8):646–651, 2003 (IF:8.924, 被引用回数 : 78, FWCi:3.36, Top 10%)
- [18] Ohmae, M et al. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 119(5):489–497, 2001 (IF:2.711, 被引用回数 : 177, FWCi:3.57, Top 1%)
- [19] Kanzaki, H et al. *J Dent Res.* 80(3):887–891, 2001 (IF:8.924, 被引用回数 : 173, FWCi:4.12, Top 1%)
- [20] Iino, S et al. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 131(4):448. e1–8, 2007 (IF:2.711, 被引用回数 : 132, FWCi:3.77, Top 10%)
- [21] Nishimura, M et al. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 133(4):572–583, 2008 (IF:2.711, 被引用回数 : 123, FWCi:2.04, Top 10%)
- [22] Kawasaki, K et al. *Lasers Surg Med.* 26 (3):282–291, 2000 (IF:4.025, 被引用回数 : 240, FWCi:3.92, Top 1%)
- [23] Chen, F et al. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 131(3):372–377, 2007 (IF:2.711, 被引用回数 : 122, FWCi:3.77, Top 10%)
- [24] Miyamoto, JJ et al. *Cereb Cortex.* 16(5):669–675, 2006 (IF:4.861, 被引用回数 : 79, FWCi:1.4)
- [25] Fukushima-Nakayama, Y et al. *J Dent Res.* 96(9):1058–1066, 2017 (IF:8.924, 被引用回数 : 36, FWCi:3.88)
- [26] Yamaguchi, T et al. *J Dent Res.* 84(3):255–259, 2005 (IF:8.924, 被引用回数 : 75)
- [27] Kimura, R et al. *Am J Hum Genet.* 85(4):528–535, 2009 (IF:11.043, 被引用回数 : 118)
- [28] Kimura, R et al. *Hum Mol Genet.* 24(9):2673–2680, 2015 (IF:5.121, 被引用回数 : 33)
- [29] Tanimoto, Y. et al. *J Biol Chem.* 279(44):45926–45934, 2004 (IF:5.486, 被引用回数 : 60)
- [30] Mitsui, SN et al. *Sci Rep.* 6:38398, 2016 (IF:4.996, 被引用回数 : 7)

- [31] Sarper, SE et al. *Dis Model Mech.* 12(6):dmm038851, 2019 (IF:5.732, 被引用回数:8)
- [32] Kurosaka, H et al. *Hum Mol Genet.* 26(7):1268-1279, 2017 (IF:5.121, 被引用回数:16)
- [33] Seki, D et al. *Stem Cells Transl Med.* 4(9):993-997, 2015 (IF:7.655, 被引用回数:25)
- [34] Suzuki M et al. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 144(2):251-259, 2013 (IF:2.711, 被引用回数:36)
- [35] Ohmure H et al. *J Dent Res.* 90(5):665-671, 2011 (IF:8.924, 被引用回数:34)

表 1 矯正歯科領域の研究に関する国際比較

国・地域	フェーズ	現状	トレンド	留意事項などコメント全般
日本	研究水準	A	→	「歯科矯正用アンカースクリュー」、「顎顔面先天異常」、「口腔顎顔面発生および再生医療」、「顎口腔機能の高次脳中枢制御機構」、「メカニカルストレスと骨代謝」等に関連した研究で世界をリードしている。
	技術開発水準	A	→	過去にダイレクトボンディング法、NiTi 合金ワイヤー、矯正用インプラントアンカー(TADs) 等の実用化で世界をリードしてきたが、デジタル技術に応用した先端医療技術開発等ではやや立ち遅れが懸念される。
	産業技術力 臨床水準	A	→	認定医制度、指導医制度、臨床指導医制度が整備され、高水準の臨床を維持している。また顎変形症や先天異常患者の治療に対する保険制度が整備されている。
米国	研究水準	A	→	研究指向のアカデミア人材が不足し、基礎・臨床研究の基盤強化が今後の課題となっている。研究の立ち遅れが近年顕著となっており、科学的知見に立脚した新規医療技術開発のプロセス構築が危ぶまれている。
	技術開発水準	A	→	コーンビーム CT、口腔内スキャナー、3D シミュレーション、3D プリントを用いた臨床が急速に普及発展してきている。一方、これらの多くは企業主導で進められており、科学的根拠の蓄積が課題である。
	産業技術力 臨床水準	A	→	治療の質・量ともに他国に比べて高水準を保っている。世界に先駆けて専門医制度の大幅改革を敢行し、新たな時代に即した臨床レベルの維持・向上を目指してシステム作りを進めている。
欧州	研究水準	A	→	臨床研究やトランスレーショナル研究が幅広く行われており、その水準は高い。北欧、英国、オランダ、ドイツ、スイス等の研究水準は高いが、他国では研究水準にかなりばらつきが見られる。
	技術開発水準	A	→	ドイツや北欧などを中心に、精密な矯正用インスツルメンツや矯正用装置の開発する企業もあり、国際的にみて技術開発水準は高いといえる。
	産業技術力 臨床水準	A	→	専門医制度が整備されており矯正治療の水準の維持が図られている。北欧や他の一部の国々では、口蓋裂や先天異常患者の治療システムが良好に整備されている。一方で、治療のレベルは各国間でばらつきが大きい。
アジア	研究水準	B	↑	中国、韓国の研究水準はすでに欧米や日本と比肩するレベルに到達している。特に中国の成長は著しく、質、量ともに米国を猛追している。台湾、シンガポール、タイ等においても研究レベルの向上が見られる。
	技術開発水準	B	↑	韓国企業の治療用装置・器具やデジタル技術に応用した検査機器等の開発力は世界有数といえる。中国も早晚追いついていくことが予想される。それに比して、中央、東南アジア諸国はまだ発展途上の段階にあるといえる。
	産業技術力 臨床水準	C	↑	韓国、台湾の臨床レベルは総じて高い。それ以外の国々でも歯科矯正のニーズの高まりに応じて臨床レベルは急速に向上しつつある。多くの国々で専門医制度が確立され、臨床技能の向上が図られてきている。
<p>全体コメント</p> <p>我が国の歯科矯正学は、基礎研究や、新規治療法開発やその評価で世界をリードしてきた。その一方で、歯科医療へのデジタル技術の応用が進む中で、アライナー型矯正装置に代表されるような新しい治療技術が急速に普及してきている。しかし、それとは裏腹に、これらの治療の根拠となる科学的エビデンスが追いついていないのが現状である。もし我が国がこのような世界的風潮と一線を画した発展を目指し、より安全かつ予知性の高い治療技術の開発と実践を実現することができれば、世界的な規範となり指導力を発揮することができるものと期待される。</p>				