

長寿医療研究開発費 2020 年度 総括研究報告

歯科用 OCT を用いた歯垢と歯周病の新たな評価方法の開発 (20-15)

主任研究者 角 保徳

国立長寿医療研究センター 歯科口腔先進医療開発センター

研究要旨

生体に無害な近赤外光を用いた光干渉断層画像診断法 (Optical Coherence Tomography : 以下 OCT) は、非侵襲下に組織の精密断層像を得ることができる最先端の医療撮像技術として、世界的に開発競争が行われている。OCT は、CT や MRI の数十倍の解像度を有する上に、臨床の現場で直ちに画像が確認でき、診療技術の向上や患者へのインフォームド・コンセントにも利用できる。しかし、歯科用 OCT 画像診断機器 (以下歯科用 OCT) の開発やその臨床研究は世界的に少なく、口腔分野への応用の道が開ければパノラマエックス線装置以来の口腔領域の新たな画像診断機器として期待される。主任研究者は過去 15 年間に亘り、Santec (株)、パナソニックヘルスケア (株)、Y 社等の企業と最先端の歯科用 OCT の開発研究を継続してきた。本研究で国際特許 4 件、国内特許 15 件を出願し、国際特許成立 1 件、国内特許成立 6 件である。The 15th Congress of the World Federation for Laser Dentistry、The 67th Annual Session of the American Academy of Oral and Maxillofacial Radiology および IADR/AADR/CADR General Session & Exhibition にて主任研究者が招待講演を行い、海外でも歯科用 OCT への関心が高く新規技術として期待されている。このような背景の下、平成 30 年度、令和元年度および令和 2 年度の厚生労働省歯科保健課より歯科用 OCT を用いた歯周病の客観的評価の開発を相談され、研究資金を交付されて、主任研究者は研究開発を継続中である。主任研究者は歯科用 OCT の研究開発を継続しつつ、各企業と共同で医薬品医療機器総合機構 (以下 PMDA) に医療機器開発前相談および対面助言を行ってきた。その結果、令和 2 年 5 月 8 日 (金) に当センターと共同研究を行ってきた Y 社が薬事承認を得た。(一般的名称 : OCT 画像診断装置、販売名 : オクティナ) 近い将来、Y 社が日本発、世界初の製品化を行う見込みである。

一方、発光 LED の新結晶素子開発は我が国が世界的に優位な最先端技術であり、天野 浩教授 (平成 26 年ノーベル賞受賞) らにより開発された紫外線 LED の医療分野での応用に主任研究者は 8 年前より着目し、産学官共同研究にて、紫外線 LED 口腔治療装置の開発に着手し試作機を完成させた。紫外線 LED 口腔治療装置は、口腔のみならず医療全般に応用範囲が広い世界最先端技術であり、基礎研究および機器開発を遂行中であり、研究として論文を書くには極めて有効なテーマであるが、主任研究者の定年 (1 年半後) までの製品化は難しいと考え、本年度は製品化の可能性のある歯牙の漂白 (ホワイトニング) に絞って研究を継続する予定である。

主任研究者

角 保徳 国立長寿医療研究センター 歯科口腔先進医療開発センター長

分担研究者

1. 田上順次 東京医科歯科大学 教授
2. 大槻昌幸 東京医科歯科大学 准教授

A. 研究目的

主要国の高齢者人口比率の推移をみると各国とも高齢化は進展しているが、今や日本は世界に冠たる超高齢社会であり、このような社会構造の変化に医療も変革を余儀なくされる時代になった。超高齢社会における安心・安全で質の高い生活を実現し、QOLを維持・向上させて、国民の健康寿命の延伸に資するためには、生活習慣病の克服が挙げられる。生活習慣病の克服には、客観的な検診・検査による早期診断・早期治療が不可欠である。口腔領域の生活習慣病として歯周疾患やう蝕などがあり、これらの疾患は口腔機能低下をきたし食生活を阻害し全身の健康や栄養状態に大きく影響を与えて、高齢者の健康状態やQOLを著しく低下させる。しかし、その診断にはX線検査、視診等の臨床診断が主体をなし、高齢者の口腔機能の低下の原因となりうるう蝕や歯周疾患の診断技術の多くは、歯科医師の技量や経験により診断内容が左右される傾向があり、検査値を画像化・数値化する客観的な診断技術は進んでいない。このような背景の下、口腔疾患の早期診断が可能かつ歯科用X線検査等による被曝等を伴わない医療機器の開発が望まれている。

近年、生体医療用光学分野の進歩は著しく、その中でも新時代の医療用検査機器として光干渉断層画像診断法（OCT）が注目を浴びている。OCTは、生体に無害な近赤外レーザー光と光学干渉計の応用により、被写体内部から得られた後方散乱光を解析することで組織断面の断層画像を高解像度で描出することが可能な最先端の画像撮像技術である。1991年に米国マサチューセッツ工科大学の研究チームによる最初の論文報告が *Science* 誌に発表された。Huang らが OCT の医療分野全般における有用性を示唆したように、現在眼科領域では臨床検査機器として普及しており、加齢黄斑変性症の病態解明などに貢献するところは極めて大きい。また、内視鏡型 OCT、波長走査型 OCT の登場に伴い、循環器領域、消化器領域、呼吸器領域、皮膚科領域、婦人科領域などあらゆる医療分野において報告され、世界的に開発競争が行われている。OCTは、X線、CT、MRI、超音波検査に次ぐ最先端の医療画像診断技術といわれており、CT、MRI の数十倍の解像度を有する上に、臨床の現場で撮影と同時にその場で画像が確認でき、診療技術の向上や患者へのインフォームド・コンセントにも利用できる。さらに、OCT は近赤外光を用いるため被曝がないという最大の利点がある。東日本大震災後、国民の放射線被曝に対する関心は高まり、医療被

曝に対する考え方にも大きく影響を与え、被曝を伴わない安全な医療の供給が求められている。歯科界のみならず医療全般に被曝を伴わない画期的な医療機器の研究・開発の必要性がクローズアップされ、より安全・安心な医療技術の提供が求められる。日本人の発癌の3.2%は医療診断用放射線の被曝によるものであるとの報告（Lancet, 2004）および米国ではCT検査により、米国で毎年発症する癌の約2%に相当する約2.9万人が癌になる計算であると報告されており、X線やCTで不可避であったこの問題を気にすることなく頻回に撮影可能であるという点で、画期的な診断機器である。

OCTはその優れた特性から新たな医療用診断機器として注目を浴びており、消化器癌、肺癌の診断など臨床分野全般に渡る汎用診断技術となる可能性を有している。しかし、「口腔」という狭く複雑かつ微細な組織を適切に撮影できるOCT機器はないために、口腔領域でのOCTの臨床研究は、世界的に報告例が少ない。OCTの口腔分野への応用の道が開ければパノラマX装置以来の新たな歯科用画像診断機器となる可能性を有する。

本研究の第1の目的は、産学官連携により、新たな歯科用OCTの新規機器の開発を試み、歯科医療機器としてさらに実用性の高い装置の開発を試みることである。本研究の第2の目的は、開発された歯科用OCTの非侵襲性、高空間分解能、客観性、同時性、低価格性などの特性を生かして歯科臨床への応用を行い、①歯牙う蝕診断、②歯周病診断、③プラークの評価、等に有効性があるかどうかを確認し、併せて歯科用OCTと従来の画像診断機器との画像比較検討を行うことにある。将来的には、産官学共同で歯科用OCTの開発を進め、日本発、世界初の新世代の歯科用画像診断機器としての製品化を目指している。

なお、歯科用OCT開発の経緯は以下の通りである。

- ① 平成17年の「会社四季報」にSantec(株)の「体断層を動画的に見る光レーザーの開発が進捗」という文言が目にとまった。光レーザーが口腔疾患の診断に使えないかと考え、Santec(株)にコンタクトし、OCTの基本技術の説明を受け、直ちに秘密保持契約を結び、研究開発を開始した。開発資金や技術の分担方法など困難な交渉を経て、平成20年には歯科用OCT試作機が当センターに導入された（右図）。
- ② 平成21年にパナソニックヘルスケア(株)が歯科用OCTの製品開発を行いたいとの申し出があり、平成23年にはパナソニックヘルスケア(株)社製の最先端の歯科用OCTが当センターに導入され、臨床評価を開始した（右図）。
- ③ 平成24年度中に目指した歯科用OCTの薬事申請はパナソニック本社が23年度7800億円、24年度7650億円の赤字を計上し、25年秋にはパナソニックヘルスケア(株)が米国の投資会社KKRに買収され、製品化は一時中断した。
- ④ Y社は当センターとは別に、独自で歯科用OCTの開発を手がけていたが、パナソニックヘルスケア(株)が歯科用OCTの開発から撤退したことを



Santec 社製歯科用OCT



パナソニックヘルスケア製

受けて、歯科用 OCT の開発に実績のある当センターに共同研究の依頼をしてきた。Y 社と日本発、世界初の製品化に向けて開発することを合意した。

- ⑤ Santec(株)、パナソニックヘルスケア(株)に加えて、平成 27 年 3 月、Y 社製の新規の歯科用 OCT が当センターへ導入され、臨床応用を開始した(右図)。
- ⑥ Y 社製の日本発、世界初の製品化へ向けて、PMDA に開発前相談および対面助言を施行した。Y 社および東京医科歯科大学を主体として PMDA との交渉を行った。
- ⑦ 平成 29 年 12 月、K 社(株)より主任研究者にコンタクトがあり、共同研究および開発の打診があった。K 社(株)は、歯科用 OCT に必要な通信等の基本技術を有しているため、歯科用 OCT の開発を提案した。以後、令和元年 7 月まで多数回に亘り、歯科用 OCT の共同開発の協議を行った。しかし、技術面および金銭面での折り合いが付かず、令和元年 7 月、共同開発を断念した。
- ⑧ 平成 30 年度の厚生労働省の新規予算として、厚生労働省歯科保健課より歯科用 OCT を用いて歯周病の客観的評価の開発を依頼された。令和元年度および令和 2 年度も主任研究者は厚生労働省の予算をいただき研究開発中である。
- ⑨ 令和 2 年 5 月 8 日(金)に当センターと共同研究を行ってきた Y 社が薬事承認を得た(一般的名称:OCT 画像診断装置、販売名:オクティナ)。近い将来、Y 社が日本発、世界初の製品化を行う見込みであり、国立長寿医療研究センター歯科口腔先進医療開発センターも協力する予定である。



吉田製作所製歯科用 OCT

本研究班では、歯科用 OCT の開発に加えて、紫外線 LED 口腔治療装置の開発に着手した。発光 LED の新結晶素子開発は我が国が優位な世界的な最先端技術であり、歯科口腔先進医療開発センターでは名城大学赤崎 勇教授、名古屋大学天野 浩教授(平成 26 年ノーベル賞受賞)らにより開発された紫外線 LED にノーベル賞受賞前より注目し、紫外線 LED 口腔治療装置の開発を継続してきた。歯科用 OCT を開発中に得た基礎技術を応用して、紫外線 LED 等を応用した根管内の滅菌・静菌、歯周ポケット内の滅菌・静菌、口腔癌治療等の治療用機器の開発を合わせて開始し、試作機を完成させた。紫外線 LED 口腔治療装置は、口腔のみならず医療全般に応用範囲が広い世界最先端技術であり、基礎研究および機器開発を遂行中であり、研究として論文を書くには極めて有効なテーマであるが、歯科口腔先端診療開発部の人員不足や主任研究者の定年(1年後)までの製品化は難しいと考え、来年度以降、研究範囲を縮小して研究を継続する予定である。

主任研究者らは、本研究の基本概念の特許を国際特許4件出願、国内特許15件を出願し、国際特許1件成立、国内特許6件成立している。これらの特許を生かし、歯科医学的知見及び工学的知見を密接に融合させる産官学連携により、口腔疾患に特化した高空間分解能、非侵襲かつ小型の臨床診断が可能な歯科用OCTの開発研究を行っている。本研

究班では、世界的にも最先端の歯科用新規画像診断装置として歯科医療の現場に歯科用 OCT の実用化を目指している。

本研究は極めて近い将来に実際の医療サービスへの提供が可能な研究であり、歯科医療現場のみならず、口腔を対象として開発した技術は全身疾患の診断に幅広く応用・貢献することも期待でき、長寿医療・長寿科学研究の発展に積極的に貢献するべく立案された。

(倫理面への配慮)

厚生労働省の人を対象とする医学系研究に関する倫理指針に従う。研究を始めるに当たり、各所属組織の倫理規定を遵守し、倫理委員会の承認を得る。各試行において、目的、方法、手順、起こりうる危険についての説明を口頭もしくは文章で提示し、承諾書により被検者の同意を得るなど、インフォームド・コンセントに基づき倫理面への十分な配慮を行う。対象者本人が研究の主旨を理解困難な場合には、家族または近親者を代諾者とする。この同意書には拘束権はなく、対象者はいつでも研究への協力を拒否することができる。研究分担者間で共通した認識を持ち、対象者の個人情報の流出には厳重に留意する。また、今回用いる評価手技自体は侵襲性という側面からみた場合、極めて安全性の高い方法であるが、研究等によって生じる当該個人の不利益及び危険性に対する十分な配慮を行い、参加拒否の場合でもいかなる不利益も被らないことを明白にする。

E. 結論

本研究班は、歯科用 OCT の開発を進め、う蝕、歯周病、ヒト口腔癌、口腔良性腫瘍、小唾液腺、義歯、レジン充填などの診断に OCT の有効性を報告してきた。現在、1974 年のパノラレントゲン装置の国産化以来の新たな歯科用画像診断機器として、日本発、世界初の新たな歯科用 OCT の製品化を目指している。

歯科用 OCT および紫外線 LED 口腔治療装置を口腔疾患診断や治療に導入することで期待できることとして、以下を挙げることができる。

- 1) 診断面においては、非侵襲下にて、歯周疾患診断、口腔硬組織・軟組織診断などが画像化・数値化でき客観性のある適切な診断が可能となり、医療水準向上への貢献が期待できる。
- 2) 診療面において、X 線のように為害作用がなく、チェアサイドで即時的にかつ頻繁に撮影することが可能であり、治療精度の向上が期待できる。
- 3) 健診面において、口腔内診査を行う歯科医師の主観に頼る歯科健診ではなく、客観性のある歯科健診システムを構築することができるようになる。
- 4) 歯科における患者の電離放射線被曝を伴う検査を減少させ、日本人の発癌の 3.2% を占めると言われる医原性発癌の減少が期待できる。
- 5) 患者へ画像情報を的確に提供でき、インフォームド・コンセントにも有効に利用する

ことが可能となる。

- 6) 各種口腔疾患の早期客観的診断により早期治療が可能となり医療費の適正化にも寄与することが期待できる。
- 7) 紫外線 LED は、口腔のみならず医療全般に応用範囲が広い世界最先端技術であり、先ずは口腔分野で機器開発を進める予定である。

このように歯科用 OCT および紫外線 LED 治療装置の開発は歯科医療において各種口腔疾患の診断・診療・健診に大きく貢献するものと期待され、製品化され普及すると歯科医療が大きく変わる可能性がある。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Kashiwa M, Shimada Y, Sadr A, Yoshiyama M, Sumi Y, Tagami J. Diagnosis of Occlusal Tooth Wear Using 3D Imaging of Optical Coherence Tomography Ex Vivo. *Sensors*. 20(21):6016, 2020 (歯科用 OCT 画像診断機器での 45 番目の学位論文)
2. Tanno Y, Otsuki M, Nishimura M, Luong MN, Takagaki T, Nakajima M, Sumi Y, Tagami J. Effect of ultraviolet ray on tooth bleaching using titanium dioxide photocatalyst. *Asian Pac J Dent*. 20(2): 35-40, 2020 (紫外線 LED 口腔殺菌装置での最初の学位論文)
3. Shimada Y, Yoshiyama M, Tagami J, Sumi Y. Evaluation of dental caries, tooth crack, and age-related changes in tooth structure using optical coherence tomography. *Japanese Dental Science Review*. 56(1):109-118, 2020 (歯科用 OCT 画像診断機器での 77 本目の英文論文)
4. Kaykhine P, Tichy A, Abdou A, Hosaka K, Sumi Y, Tagami J, Nakajima M. Influence of Silane Pretreatment and Warm Air-Drying on Long-Term Composite Adaptation to Lithium Disilicate Ceramic. *Crystals*. 11 (2): 86. 2021.
5. Kaykhine P, Tichy A, Abdou A, Hosaka K, Foxton RM, Sumi Y, Nakajima M, Tagami J. Long-term evaluation of warm-air treatment effect on adaptation of silane-containing universal adhesives to lithium disilicate ceramic. *Dental materials journal*. doi: 10.4012/dmj.2020-057. Online ahead of print. 2020 Oct 24.
6. Alshahni R Z, Sato K, Hosaka K, Hatayama T, Chiba A, Foxton R M, Tagami J, Sumi Y, Shimada Y, Nakajima M. Effect of smear layer deproteinization with

- enzyme solutions on bonding efficacy of one-step self-etch adhesives. International Journal of Adhesion and Adhesive Vol. 102. 102672, 2020 Oct.
7. Shimada Y, Burrow MF, Araki K, Zhou Y, Hosaka K, Sadr A, Yoshiyama M, Miyazaki T, Sumi Y, Tagami J. 3D imaging of proximal caries in posterior teeth using optical coherence tomography. Scientific Reports. 10(1):15754, 2020 Sep 25.
 8. 田上順次、島田康史、SADR Alireza、吉山昌宏、角 保徳. 「OCT による研究がもたらした歯の内部構造に関する新知見」. 日本歯科保存学雑誌 63 : 267-271, 2020
 9. 角 保徳 島田康史 田上 順次 新しい画像診断法 光干渉断層画像診断装置「オクティナ」その特徴と臨床応用について 歯科評論 952:95-102 2021

2. 学会発表

1. 柏美砂、島田康史、Sadr Alireza、吉山昌宏、角 保徳、田上順次. SS-OCT を用いた咬耗の 3D 画像診断. 日本歯科保存学会 2020 年度秋季学術大会 (第 153 回) 2020 年 11 月 16-30 日 WEB 開催
2. 松崎久美子、佐藤奈月、神農泰生、山路公造、大原直子、島田康史、Sadr Alireza、角 保徳、田上順次、吉山昌宏. 塩化ストロンチウム配合象牙質知覚過敏抑制材の脱会抑制効果. 日本歯科保存学会 2020 年度春季学術大会 (第 152 回) 神戸市 2020 年 6 月 11-12 日 誌上開催

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし