

## 顎矯正手術後の骨代謝活性の亢進

—Surgery First 法の科学的根拠を探る—

高橋 哲

### Enhancement of Bone Metabolism after Orthognathic Surgery: Exploration of Scientific Rationale of Surgery-First Approach

TETSU TAKAHASHI

#### Abstract

The disadvantages of the current orthodontic treatment both before and after orthognathic surgery include a long treatment time and temporary worsening of facial appearance during the orthodontic treatment. The surgery-first approach (SFA) without presurgical orthodontic treatment shortens the treatment time drastically compared with using a conventional orthodontics-first approach. We hypothesized that the shortening of

treatment time could be because of enhancement of bone metabolism after orthognathic surgery. We found that the regional acceleratory phenomenon (RAP) as well as systemic acceleratory phenomenon (SAP) occur after osteotomy, which would accelerate orthodontic tooth movement, resulting in the reduced treatment time in SFA patients.

**Key words:** orthognathic surgery (顎矯正手術), bone metabolism (骨代謝), surgery-first approach (Surgery First 法)

[Received Jan. 17, 2022]

#### 1. 緒言

近年 Surgery First 法 (SF 法) が新たな顎変形症の治療法として注目を浴びている。SF 法とは、術前矯正を完全に省略し、最初に顎矯正手術を適用して顎間関係の不調和を改善し、残る歯列および咬合上の問題点を術後矯正によって解消するという骨格性不正咬合に対する画期的な方法である<sup>1-4)</sup>。SF 法は顔貌が早期に改善し、治療が効率的で、治療期間が極めて短いなど、従来法に比べて明らかに多くの利点が認められる。本邦では顎変形症治療の治療は保険適用の治療であり、術前矯正治療を基本とするためにその適用が難しいが、欧米やアジア、特に韓国や台湾などにおいては SF 法は顎変形症治療の主流になりつつあると言っても過言ではない。SF 法の最大の利点は総治療期間を著しく短縮できることにある。われわれは、顎矯正手術後の患者においては、骨代謝活性が亢進し、そのことが顎矯正手術術後の歯の移動に影響を与え、その結果矯正治

療期間を短縮しうるのではないかと仮説を立て、顎矯正手術後の骨代謝活性を、血清中の各種骨代謝マーカーおよび末梢血単核細胞 (PBMCs) によって調べた。

#### 2. 従来法と SF 法の比較

通常の外科的矯正治療は、矯正歯科医が術前矯正によって上・下顎切歯のディコンペンセーションや上・下顎歯列弓の調和を図った後に、外科医が顎矯正手術を行い、さらに矯正歯科医が術後矯正で仕上げるという手順で行われる (Fig. 1)。この方法はスタンダードな治療法として確立されたものであるが、欠点として、とくに下顎前突症の術前矯正において、上・下顎切歯のディコンペンセーションに伴って咬合や顔貌が悪化することや、治療が長期に及ぶことが指摘されてきた。一方 SF 法は、術前の矯正治療がないので、患者自身が手術の日程を決めることができ、上・下顎切歯のディコンペンセーションに伴って咬合や顔貌が悪化することもない。SF 法には大きく分けて 2 つの方法

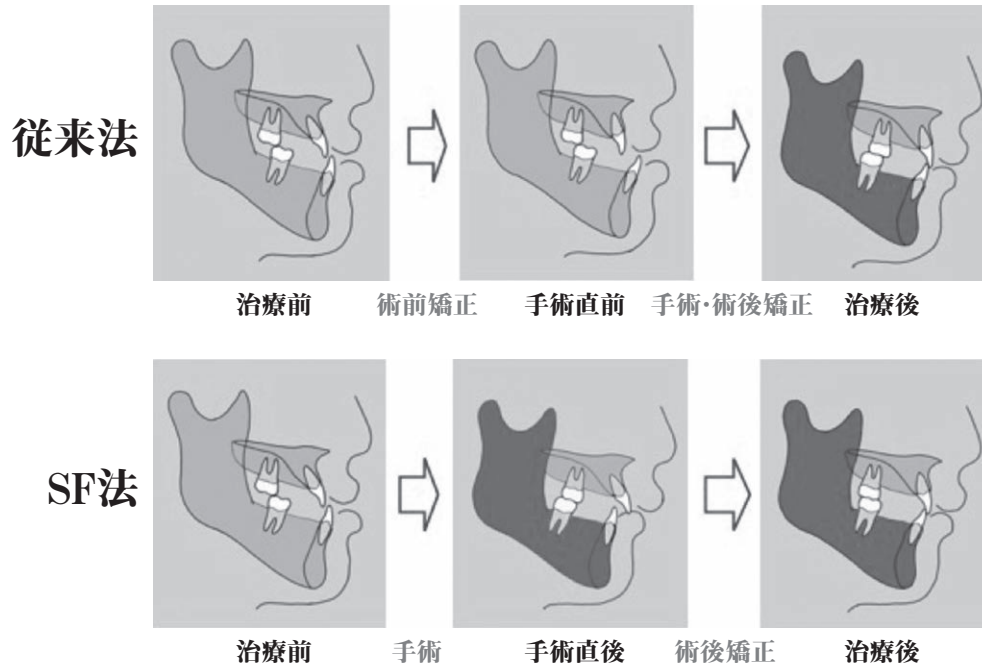


Fig. 1 Comparison of conventional method and Surgery First approach

従来法では術前矯正で上・下顎切歯のディコンペンセーションを行うが、その際、上顎小白歯を抜歯することが多い。一方、SF法では術後矯正でディコンペンセーションを行うが、上顎大白歯の遠心移動を測る場合が多いことから、小白歯の抜歯を避けることができる。

があると考えられる。一つは orthodontic-driven style であり、骨格的な問題は顎矯正治療で解決し、歯の問題は矯正治療で治そうというものである。もう一つは surgery-driven style と呼ばれ、顎矯正手術により骨格の問題と歯の問題を同時に解決しようという方法である<sup>3)</sup>。

### 3. SF法の利点と欠点

従来法に比べて、SF法には多くの利点があり、主なものとしては、

- ①治療開始前に患者が手術時期を選ぶことができる。
  - ②顔貌が比較的早期に改善される。
  - ③手術後に口唇圧と舌圧をディコンペンセーションに利用できる。
  - ④総治療期間が著しく短縮する。
  - ⑤低 QOL 期間が短く、QOL の向上率が著しい。
- などが挙げられる。一方欠点としては
- ①咬合を参照して顎骨移動量を決定することができない。
  - ②顎矯正手術直後の咬合が不安定。
  - ③手術後1～2か月間、スプリントの使用を余儀なくされる。
- などが挙げられる。

SF法の最大の利点は、④総治療期間を著しく短縮できることである。従来法では、通常術前矯正治療に1年か

ら2年、術後矯正に半年から1年ぐらいを要する。また手術には一定の入院期間が必要となるため、患者の都合によりすぐに施行できるとは限らず一般には総治療期間は最低でも2年から3年を要する。一方でSF法では、術前の矯正治療を一切必要としないため、利点①にあるように患者の都合に合わせて診療をスタートできる。SugawaraらはSF法による治療期間は232例の平均治療期間は14.3か月と報告しており<sup>3)</sup>、これらは従来の方法に比べて大まかに言って半分以下の期間であると考えられる。

### 4. 外科的侵襲による骨代謝活性の亢進

#### (1) Regional Acceleratory Phenomenon (RAP)

矯正治療において、局所的な外科的侵襲が歯の移動を促進させるということは、臨床的にはよく知られている現象である。例えば皮質骨に切れ目を入れる、コルチコトミーは臨床的にも多く用いられている方法である。コルチコトミーが歯の移動を促進することは、実験的にも証明されている。2007年、Iinoらはビーグル犬を用い、下顎臼歯部にコルチコトミーを行うと、術後2週間で歯の移動が著しく増加することを示している<sup>5)</sup>。さらに2014年、Yuanらはラットを用い、上顎にLe Fort Iの骨切り術を行うと、上顎の臼歯の移動は術後14、28日で著しく増加し、また骨切り後の上顎の歯の周囲では、骨の代謝が著しく促進されていたことを組織学的

にも観察している<sup>6)</sup>。このように、外科的な侵襲は歯の移動を促進することが科学的にも証明されている。骨に対する外科的な侵襲すなわち骨折や骨切り、骨移植などにより骨の代謝活性が亢進することが知られている。1983年 Frostはこの現象を regional acceleratory phenomenon (RAP) と呼び、骨欠損が生じた部位での骨の代謝活性の割合が、健常部のそれを超えたものと定義した<sup>7)</sup>。この現象は骨に対する侵襲が加わった部位で起こる脈管系すなわち毛細血管系やリンパ系を含み、種々のメディエーターを介して骨形成前駆細胞を含む種々の細胞の活性化を誘導し、さらには骨芽細胞や破骨細胞の増加を惹起する現象であると考えられている。RAPは上顎骨や下顎骨でも起こると考えられている。すなわちコルチコトミーなどによる歯の移動の促進はRAPが関与していると考えられる。

SF法では顎矯正手術が先行する。顎矯正によりRAPが起き、それによって歯の移動が促進され、矯正治療期間が短縮するということは実際に起きているのだろうか。台湾のEric Liouら<sup>8)</sup>は、上下顎骨切り術 (Le Fort I骨切り術+両側下顎枝矢状分割術) を行い、SF法によって外科的矯正治療を行った患者22名において、術前、術後1週、1か月、3か月、4か月に血液採取を行い、血液中の骨代謝マーカーを調べた。さらにPeriotest<sup>®</sup>を用いて歯の動揺度を測定した。その結果、①上顎及び下顎切歯の動揺度と、ICTP (C-terminal telopeptide of type I collagen) が術後1週から3か月まで有意に増加し、術後4か月には術前レベルまで減少、②歯の動揺度の変化はICTPの変化に同調していて、③アルカリフォスファターゼのレベルは術後1~4か月で著明な増加を示したが、歯の動揺度とは同調していなかった、と報告した。結論として顎矯正手術 (Le Fort I骨切り術+両側下顎枝矢状分割術) 施行後、3~4か月の間に破骨細胞による骨吸収の代謝活性が増加し、このことが術後の歯の移動を促進し、矯正治療を早めている可能性を初めて示した。

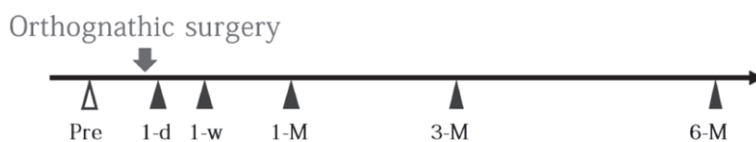
## (2) Systemic Acceleratory Phenomenon (SAP)

骨代謝が亢進する現象としてさらに systemic acceler-

atory phenomenon (SAP) が知られている。Muellerらはラットの脛骨に実験的に骨欠損を作ると、脛骨近傍の大腿骨や反対側の骨、さらには第4腰椎にも骨形成が起こることを見出した<sup>9)</sup>。またEghbali-Fatourehchiらは若年者や骨折後の患者の末梢血を調べ、骨芽細胞様細胞として知られているオステオカルシン陽性細胞 (OCN<sup>+</sup> cell) が血中に循環していることを示し、さらにこれら OCN<sup>+</sup> cell を採取し、免疫不全マウスに移植すると、異所性骨形成を起こすことを見出した<sup>10)</sup>。このことは、骨に対する外科的な侵襲が加えられると、全身的な骨代謝活性の亢進が惹起され、骨髄から骨芽細胞様細胞 (OCN<sup>+</sup> cell) が血中を循環し、欠損を起こした局所さらには他の部位の骨まで移動し、骨形成を促進させる現象であると理解される。Mueller, SchillingらはこれをSAPと提唱した<sup>9,11)</sup>。このSAPはRAPによって亢進される骨のリモデリングを全身的にサポートし、骨の修復を助ける現象であると考えられている。

## 5. 顎矯正手術後の骨代謝亢進 (RAP/SAP) に関する研究

われわれはEric Liouら<sup>8)</sup>の研究をさらに進め、顎矯正手術の術後にRAPのみならずSAPが起き、骨代謝活性が亢進しているかどうかについて顎矯正手術を受けた28名 (男性10名、女性18名) を対象として研究を行った<sup>12)</sup>。顎矯正手術の種類としては上下顎骨切り術 (Le Fort I骨切り術+両側下顎枝矢状分割術) 16例、上下顎骨切り術+オトガイ形成術 (Le Fort I骨切り術+両側下顎枝矢状分割術+オトガイ形成術) 1例、下顎枝矢状分割術11例である。術前、術後1日、1週、1か月、3か月、6か月に血液採取を行った。血清中の骨代謝マーカーとしてCa, CRP, ALP (アルカリフォスファターゼ), BAP, IGF-1, ICTPを調べた (Fig. 2)。それぞれの血清マーカーの役割をTable 1に示す。またSAPの指標として、血液中に循環している、オステオカルシン陽性細胞 (OCN<sup>+</sup> cell) をフローサイトメトリーで解析した。まず血清中の各種マーカーの術後の変化を調べた (Fig. 3)。炎症マーカーであ



1. 術前、術後1日、1週、1か月、3か月、6か月に血液を採取
2. 血清中の各種マーカー (CRP, ALP, BAP, ICTP) を測定
3. 末梢血単核球 (PBMC) 中のOCN<sup>+</sup> cellを同定

Fig. 2 Protocol of "RAP"/"SAP" research after orthognathic surgery

Table 1 Serume bone metabolic markers: its abbreviation and roles

血清中のマーカー	略号	役割
C-reactive protein (C反応性タンパク)	CRP	急性炎症の指標
Alkaline phosphatase (アルカリフォスファターゼ)	ALP	骨代謝, 特に骨新生の状態の指標, 他に肝・胆疾患の指標
Bone specific alkaine phosphatase	BAP	骨型アルカリフォスファターゼ, 骨芽細胞の活性化の指標
Cross-linked calboxyterminal telepeptide of type I collagen (C末端テロペプチド)	ICTP	骨吸収(破骨細胞活性)の指標

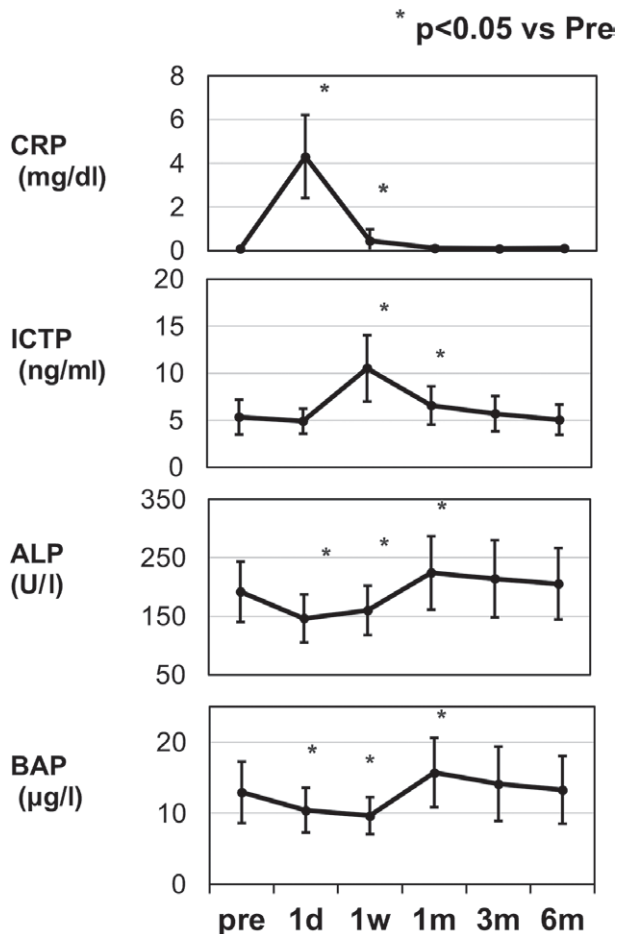


Fig. 3 Serum bone metabolism marker before and after orthognathic surgery

Pre: 術前, 1d: 術後1日, 1w: 術後1週, 1m: 術後1か月, 3m: 術後3か月, 6m: 術後6か月

る CRP については術後1日でピークに達し, 1か月で術前のレベルに戻った。骨吸収と破骨細胞の活性のマーカーである ICTP は術後1週間でピークとなり, その後ゆっくりと減少していき6か月で術前のレベルに戻った。骨形成と骨芽細胞の活性のマーカーである ALP と BAP は術後

1日目に有意に減少し術後1週間まで減少した後増加に転じ, 1か月でピークとなり, その後次第に減少し, 6か月で術前のレベルまで戻った (Fig. 3)。炎症性マーカーである CRP は, 顎矯正手術の手術侵襲に伴う急性炎症の結果, 肝臓ですぐに産生されて血中濃度の上昇に繋がったものと考えられ, 続いて骨吸収を示すマーカーの ICTP が1週間で約2倍となり, その上昇は約1か月続いた。その一方で骨形成を示す ALP や BAP は ICTP と対照的に術直後より1週間は術前より低く, 1か月で ICTP と入れ変わるようにピークを認めた。これらの結果は骨のリモデリングの経時的な変化をよく反映しており, Eric Liouら<sup>8)</sup>の研究とほぼ同じ傾向を示し, 顎矯正手術が RAP を惹起することが生物学的・生化学的に証明された。また Eric Liouら<sup>8)</sup>は上下顎骨切り術のみであったが, われわれは下顎枝矢状分割術単独症例も11例(約4割)含まれており, 顎矯正手術であれば上下顎関係なく RAP が誘導されることが示された。次に末梢血中に循環している OCN<sup>+</sup>cell をフローサイトメトリーで調べた。代表症例の結果を Fig. 4 に示す。術前の末梢血単核細胞 (PBMCs) に占める OCN<sup>+</sup>cell の割合0.19%であったが, 術後1日で0.83%と約4.4倍に増加し, 術後1週から1か月まで高い状態を示し6か月で術前と同レベルに戻った。8例の平均を調べると, 術前に比較して術後1日, 1週で有意な細胞の増加を認めた (Fig. 5)。これらの細胞は蛍光顕微鏡下で OCN<sup>+</sup>cell であることが確認された (Fig. 6)。またこれらの細胞の OCN の局在を共焦点顕微鏡で観察すると OCN は細胞表面のみならず細胞質内にも存在していることが確認された。さらに OCN<sup>+</sup>cell の遺伝子発現を調べると, OCN, ALP, および COL1A1 (collagen type 1 alpha chain) の発現が確認された。このように顎矯正手術後, 術後1日から1週間はかなり早期の間に血液中に循環する骨芽細胞様細胞が確認され, この細胞は骨髓由来であり, SAP が惹起されていることが世界で初めて確認された。

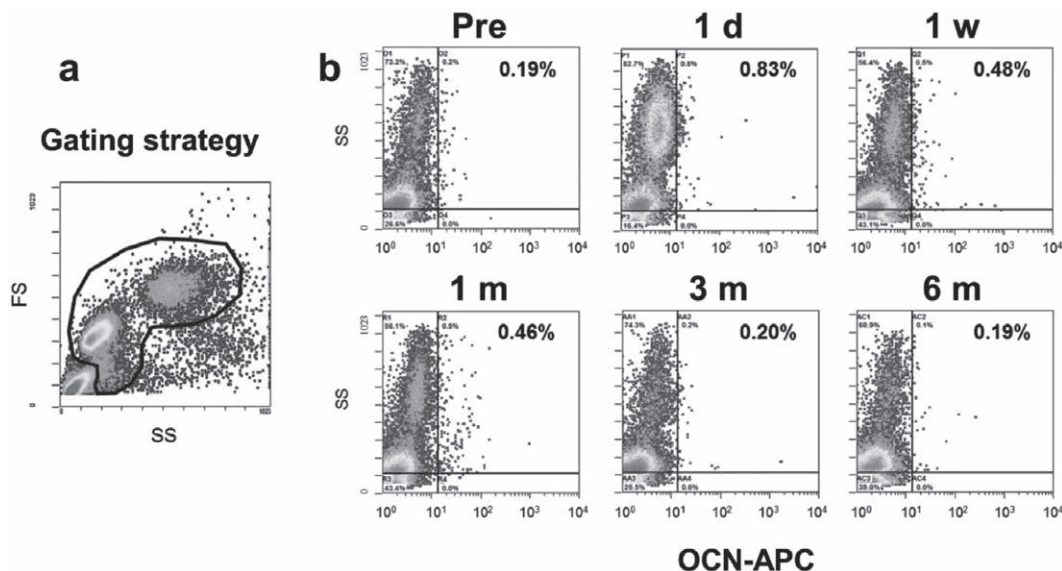


Fig. 4 Analysis of OCN<sup>+</sup> after orthognathic surgery

a: Gate (黒で囲まれたところ) は末梢血単核細胞 (PCBM) を示して b: Pre: 術前 (0.19%), 1-d: 術後 1 日 (0.83%), 1-w: 術後 1 週 (0.48%), 1-M: 術後 1 か月 (0.46%), 3-M: 術後 3 か月 (0.20%), 6M: 術後 6 か月 (0.19%)

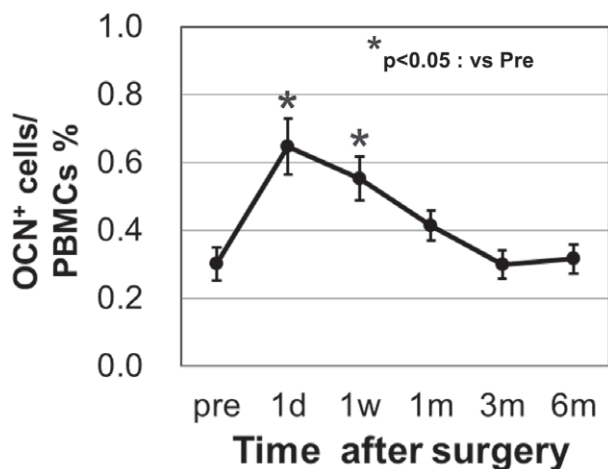


Fig. 5 Time course study of OCN<sup>+</sup> cells

## 6. 顎矯正手術後の骨代謝活性亢進のメカニズム

以上の細胞生物学的・分子生物学的な一連の事象をまとめたものを Fig. 7 に示す。まず顎矯正手術は、骨切り (骨離断) という外科的なストレスに対し、炎症性マーカーである CRP レベルが上昇し、SAP を惹起し全身的な骨の骨代謝活性が上がる。まずは破骨細胞の活性化の指標である ICTP が上昇し、骨吸収を誘導する。さらにこのことが骨芽細胞の活性化の指標である ALP や BAP レベルを増加させる。術直後には外科的なストレスによる SAP によ

り、OCP<sup>+</sup> cells が骨髄より血中に循環する骨形成前駆細胞 (COP cells) となり、局所の OCP<sup>+</sup> cells を誘導し、骨形成に参与する。このことから OCP<sup>+</sup> cells は顎矯正手術の骨の治療に関係していると考えられる。以上のことから、顎矯正手術の術後には RAP のみならず SAP が惹起され、骨切り部位さらには近傍の上顎・下顎の骨の代謝亢進が起きていると考えられる。

## 7. SF 法による矯正治療期間短縮の科学的背景

SF 法では従来法に比較し、矯正治療による歯の移動が加速し、その結果治療期間が著しく短縮される。その一因として、例えば Class III であれば、術直後に著しい上顎前突の咬合関係になることから、上顎切歯は上唇圧を受けて舌側傾斜し、下顎切歯は舌圧を受けて唇側傾斜しやすくなり、ディコンペンセーションを促進させると言われている。しかしそのような機能圧の効果だけではなく、上述のように顎矯正手術後の RAP, SAP による生物学的な骨の代謝活性が、矯正治療を大きく活性化していると考えられる。矯正治療による歯の移動は歯の移動方向である圧迫側の骨吸収と牽引側の骨形成のカップリングによる骨のリモデリングに基づく (Fig. 8)。圧迫側では歯に加える矯正力がメカニカルストレスとして働き、炎症性サイトカインである IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$  などが産生され、破骨細胞活性化することにより骨吸収が進行する。一方牽引側では移動による骨欠損部で OCN<sup>+</sup> cell の骨芽細胞様細胞が成熟し骨芽細胞となり、骨形成が行われる (Fig. 8)。

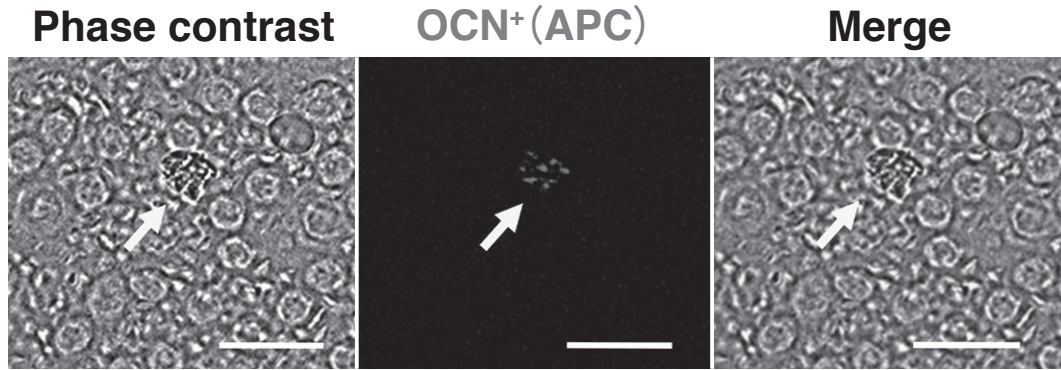


Fig. 6 Investigation of OCN<sup>+</sup> cells using fluorescence microscope

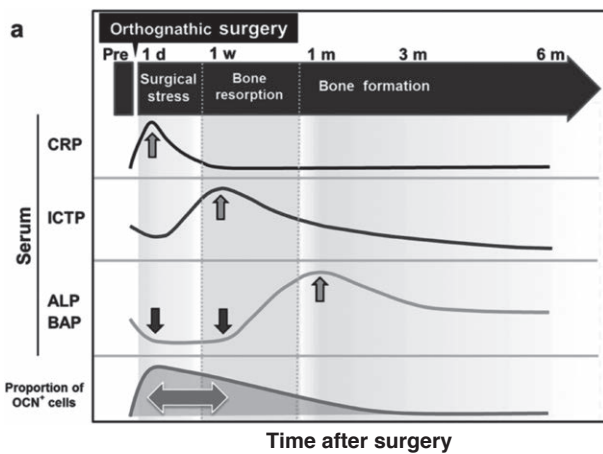


Fig. 7 Time course study of serum bone metabolic marker and OCN<sup>+</sup> cells in blood

上述のようにわれわれの研究により SF 法では術後早期に RAP/SAP が生じることが明らかになった。CRP の増加は、局所で増加した IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$  などの炎症性サイトカインが全身性に循環することにより、肝臓で惹起される。このことは全身性に破骨細胞活性化因子とも呼ばれる IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$  などが上昇していることを示しており、歯の移動時の圧迫側での局所的な骨吸収を促進させる。術後 1 週には破骨細胞の骨吸収活性の指標である ICTP の全身的な上昇をもたらす。今回の研究結果から術後 1 週間から術後 1 か月の間は骨代謝が骨吸収を助長する様に働くことがわかる。一方骨髄からの活発な OCN<sup>+</sup> cell (骨芽細胞前駆細胞) の供給は手術直後から増加しており、全身を巡り、局所へ誘導されて骨形成を活性化する。それと同時に歯の移動の牽引側への OCN<sup>+</sup> cell (骨芽細胞前駆細胞) の供給も増加しており、歯の移動時の骨形成を促進する。その後全身的には、骨吸収と入れ替わる様に術後 1 か月で ALP, BAP を指標とする骨形成の代謝がピークを迎えることがわかる。したがって術後 2 週間ぐらいから矯正治療

で歯の移動を開始すると、RAP/SAP を利用することができる。実施 SF 法の治療においても術後 2 週間ほどで矯正治療が開始されることが多い<sup>4)</sup>。RAP/SAP を利用した SF 法と従来法の矯正治療を比較すると、従来法では通常初診から顎矯正手術までに 1 年から 2 年の術前矯正治療が必要になる。そこから顎矯正手術となるが、手術は入院期間が 2 週間程必要となり、手術の日程の調整も必要となる。さらに手術終了後 1 か月ぐらいから矯正治療が開始され、術後矯正は通常半年から 1 年かかる。したがって総治療期間は 1 年半から 3 年となる。一方、SF 法においては顎矯正手術から開始となるので、患者自身が手術日を決め、それから治療が開始となる。術後早期から RAP/SAP を応用した矯正治療が可能となり、通常 1 年程で全ての治療が終了する。したがって治療期間が大幅に短縮される。SF 法では顎矯正手術が矯正治療による歯の移動を誘導しているとも考えることができる。

## 結 語

今回の研究結果から、顎矯正手術後には RAP のみならず SAP が惹起され、骨切り部位さらには近傍の上顎・下顎の骨の代謝亢進が惹起されることが示された。近年注目されている SF 法はこの RAP および SAP の効果を利用することにより、矯正治療期間の短縮をもたらすことが示唆され、顎矯正治療の新たな治療法として期待しうるものと考えられた。

## 謝辞

本研究は東北大学歯学研究科 (現仙台赤十字病院歯科口腔外科) 阿部陽子先生、千葉美麗先生が中心となり遂行していただきました。また SF 法についての詳細は仙台青葉クリニック菅原準二先生に多大な御助言を頂きました。この場をお借りして深謝申し上げます。

著者および所属講座に開示すべき利益相反 (COI) はない。

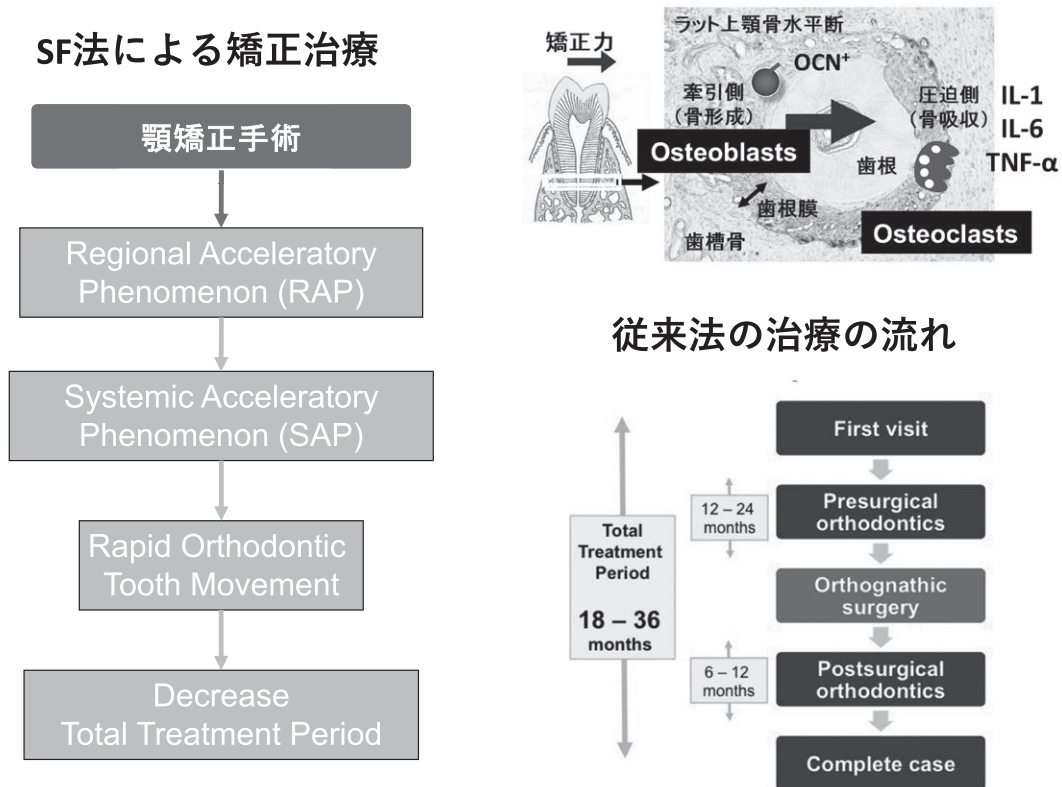


Fig. 8 RAP/SAP after orthognathic surgery facilitate postoperative orthodontic treatment SF法では顎矯正手術がRAP/SAPを誘導し、矯正治療による歯の移動を促進していると考えられる。

文 献

- 1) Nagasaka, H., et al.: "Surgery First" skeletal class III correction using the skeletal anchorage system. J Clin Orthod, 43 : 97-105, 2009.
- 2) Sugawara, J., et al.: "Surgery First" orthognathics to correct a skeletal class II malocclusion with an impinging bite. J Clin Orthod, 44 : 429-438, 2010.
- 3) Sugawara, J., et al.: The applicatoin of orthodontic miniplates to Sendai surgery first. Semin Orthod, 24 : 17-36, 2018.
- 4) 菅原準二, 他: 外科的矯正治療のパラダイムシフト Surgery First法の背景と実際. 日本口腔外科学会編: 口腔外科ハンドマニュアル'15, クインテッセンス出版, 東京, 2015, p82-90.
- 5) Iino, S., et al.: Acceleratory orthodontic tooth movement by alveolar corticotomy in the dog. Am J Orthod Dentofac Orthop, 131 : 448.e1-e8, 2007.
- 6) Yuan, H., et al.: Accelerated orthodontic tooth movement following Le Fort I osteotomy in a rodent model. J Oral Maxillofac Surg, 72 : 764-772, 2014.
- 7) Frost, H.M.: The regional acceleratory phenomenon: A review. Henry Ford Hosp Med J, 31 : 3-9, 1983.
- 8) Liou, E.J.W., et al.: Surgery-first accelerated orthognathic surgery: Postoperative rapid orthodontic tooth movement. J Oral Maxillofac Surg, 69 : 781-785, 2011.
- 9) Mueller, M., et al.: A systemic acceleratory phenomenon (SAP) accompanies the regional acceleratory phenomenon and the systemic acceleratory phenomenon (RAP) during healing of a bone defect in the rat. J Bone Miner Res, 6 : 401-410, 1991.
- 10) Eghbali-Fatourechi, G., et al.: Circulating osteoblast-lineage cells in humans. N Engl J Med, 352 : 1959-1966, 2005.
- 11) Schilling, T., et al.: Influence of inflammation-mediated osteopenia on the regional acceleratory phenomenon and systemic acceleratory phenomenon during healing of a bone defect in the rat. Calcif Tissue Int, 63 : 160-166, 1998.
- 12) Abe, Y., et al.: Increase in bone metabolic-lineage cells after orthognathic surgery. Sci Rep, 9 : 20106. Doi:10.1038/s41598-019-56484-x, 2019