

学位論文の全文に代えてその内容を要約したもの

愛知学院大学

甲 第 号	論文提出者 佐々木 惇
論文題目 3D-CT 解析を用いた位置的頭蓋変形と顔面非対称に関する研究	

I. 緒言

これまで、乳児の位置的頭蓋変形は医学の重要な問題ではなかったが、近年、医学的な関心が高まりつつある。1992年、米国小児科学会（American Pediatric Society）は、うつ伏せ寝が乳幼児突然死症候群の危険因子であることから、乳児が仰向けに寝る姿勢を推奨しており、その後乳児の位置的頭蓋変形の発生率が大幅に増加した。位置的頭蓋変形は、乳児が仰臥位に置かれたときに存在するような外力が頭蓋骨の形状を変形させるときに発生するとされており、頭蓋変形は成長発達遅滞や機能障害の原因とはならないと考えられてきたため、審美的な要因以外は経過観察とされ、放置されてきた。しかし、斜頭症などを伴う症例では治療せずに放置すると、知的発達および運動発達の遅延につながる可能性が示唆されはじめ、その関連性が注目されている。

一方、顎変形症患者では、しばしば顔面の非対称性が観察される。顔面非対称を呈する患者は咬合平面の傾斜やオトガイ部の偏位だけでなく、外耳道や眼窩の位置異常など複雑な変形を呈することが多い。顔面の非対称性は機能障害と審美性の両方の問題を有しているとされる。顔面非対称は、成長に伴って思春期以降に徐々に明らかとなってくるため、咬合を含めた顎・口腔の機能不全や顎関節の病態を呈し日常生活にも影響を及ぼす。また、顔貌による社会心理学的な影響を与えることが問題となる。思春期以降の顔面非対称の患者は、日頃より鏡などを通して形態異常を直接確認しやすいため、顔貌に対する劣等感を持ちやすく、その結果、自己を過小評価することとなり、抑うつ感や不満足感、自尊心の低下をもたらすとされている。顔面の非対称性は、遺伝的および分子的発達を反映すると考えられており、環境要因、栄養、病気、行動の影響を受ける可能性が示唆されている。

これまでの研究では、位置的頭蓋変形が後頭蓋の非対称、頭蓋底の変形、顎の変形を引き起こすことが報告されている。しかし、顔面非対称と位置的頭蓋変形、いわゆる斜頭の関連については分野横断的な研究が行われておらず、顔面非対称と位置的頭蓋変形症に関する科学的根拠は示されてこなかった。本研究では、三次元CT構築画像（以下：3D-CT）を使用して、位置的頭蓋変形症と顔面非対称との新たな関係を形態学的に探求することで顔面非対称の発症要因を明らかにすることを目的とした。

II. 対象および方法

1) 研究対象

対象は2012年から2018年に愛知学院大学歯学部附属病院口腔外科第二診療部に顎矯正手術目的に訪れた140人の患者のうち、遺伝性および先天性疾患を除外し、必要な資料を得られた129人の患者（男性33人、女性96人）を対象とした。なお、本研究は、愛知学院大学の倫理委員会にて承認され（承認番号：556）、すべての患者に対して、研究への参加前に書面によるインフォームドコンセントを提供した。この研究のすべての手順は、ヘルシンキ宣言「ヒトを対象とする医学研究の倫理原則」に記載されている原則に従って実施された。

2) 正面セファロ分析

顔面非対称は、初診時に撮影された正面頭部X線規格写真（以下：正面セファロ）で定義した。正面セファロは、頭部をフランクフルト平面（以下：FHL）と床に平行になるように固定し、下顎位は習慣性咬合位にて撮影された。正面セファロデータはDigital Imaging and Communication

in Medicine (以下: DICOM) 形式にて保存し、パーソナルコンピュータ(iMac, ver. 10.14.6, Apple社)上で、グラフィック処理ソフトウェア(Cephalo Metrics A to Z, ver.19, 安永コンピュータシステム社)を使用して、以下に示す各基準点の測定を行った。

Ricketts分析に準じて、正面セファロの計測を行った。眼窩縁と斜眼窩縁の交点をそれぞれ左眼窩(Latero-Orbitale left side 以下: LOL)と右眼窩(Latero-Orbitale right side 以下: LOR)とし、鶏冠頸部最狭窄部の中点をthe most narrow area of crista galli(以下: NC)とした。水平基準線

(Horizontal reference line 以下: HRL)はLOLとLORを結ぶ直線とし、NCを通りHRLと直行する直線を顔面正中線(Vertical reference line 以下: VRL)と設定した。また、下顎骨結合部最下点をMenton(以下: Me)とした。VRLと前鼻棘(Anterior nasal spine 以下: ANS)とMeを結ぶ線のなす角をVRL-Me angleとし、下顎の偏位量とした。また、両側上顎第一大臼歯を結ぶ線を用い、咬合平面(frontal occlusal plane 以下: FOP)を定義した。HRLに平行な線とFOPとなす角度をfrontal occlusal plane angle(以下: FOP angle)とした。FOP angleは、上顎の偏位の指標として用いた。

3) 3D-CT 分析

ヘリカルCT(東芝メディカルシステムズ社、Asteion Super4、管電圧120kV、管電流150mA、再構成スライス厚1mm、スライス幅0.5mm)を用いて撮影したCT画像を分析に用いた。なお、CT画像は、初診時に来院したときに取得されたものであり、歯科矯正治療および顎矯正手術前の画像を用いた。CT撮影時の体位は水平位とし、咬合平面がガントリーに対して平行になるように頭部を固定した。撮影時の咬合位は咬頭嵌合位とした。撮影されたCTデータは正面セファロデータと同様にDICOM形式にて保存した。DICOMデータから3次元構築ソフト(Mimics ver.19.0, Materialise社)を用いて3D-CT画像を構築した。3D基準面は、Katsumata A et al によって報告された方法に従って設定し、経験豊富な口腔外科医がすべての3D-CTデータの評価を行った。頭蓋骨を軸位断から直行する方向から見た、頭長と頭幅を結んだ線をそれぞれX、Yとし、頭蓋指数を求める基準とした。次の対称性関連変数を使用して、頭部の形状を分析した。頭長幅指数Cephalic Index(以下: CI)および頭蓋非対称性指数Cranial Vault Asymmetry Index(以下: CVAI)を計測した。CIは、次の式に従って頭部の幅と長さの測定値から算出した。

$CI(\%) = \text{頭の幅}(X) / \text{頭の長さ}(Y) \times 100$ 。

CVAIは、頭蓋の2つの対角線の長さの差を2つの対角線のうち、長い方で割った商であり、ここで用いる対角線は頭長の線からそれぞれ左右に30°移した線である。いずれもLoveday and de Chalainによって報告された方法に基づいて算出した。

CVAIは、頭蓋の対角線直径を用いて次のように計算した。:

$CVAI(\%) = (A - B) \times 100 / A$ または B (いずれか大きい方)

軟組織CTデータの軸位断のスライスから側頭筋の領域を選択し、3次元構築ソフトによりCT値から自動解析し、側頭筋を抽出した。抽出したデータを用いて3D構築を行い、側頭筋の体積を測定した。

各計測点のプロットは2人の口腔外科医が行った。計測日は複数回に分けて行い、それぞれ5回の計測を行い、その平均値を計測値とした。なお、統計解析の便宜上、VRL-Me angleは右側偏位を+、左側偏位を-、CVAIにおいては頭蓋偏位側の左側偏位を+、右側偏位を-とした。ま

た、側頭筋の体積については、左右の偏位の方向と体積の相違をみるため、側頭筋体積変量 (temporal muscle variable volume) = 右側側頭筋体積 - 左側側頭筋体積として統計解析を行った。また、咬合平面に関しては、右上がりの咬合平面のFOP angleは+とし、左上がりの咬合平面のFOP angleは-として定義した。

4) 統計解析

Shapiro-Wilk testにて、すべてのパラメーターを分析し、正規分布していることを確認した。グループ間の解析は、ScheffeのF検定を使用して分析した。CVAI、CI、側頭筋体積変量、およびVRL-Me angleの相関、およびCVAIとFOP angleの相関をPearsonの積率相関により分析し、またそれぞれを単回帰により分析した。また、多重線形回帰モデルを使用して、VRL-Me angleの予測因子を評価した。この際、VRL-Me angleに関連する5つの変数(CVAI、側頭筋体積変量、年齢、CI、性別)を予測因子として使用した。統計解析には、統計処理ソフトウェア (JMP ver.13 SAS Institute Japan社) を使用し、危険率5%未満で有意差ありとした。

III. 結果

患者の平均年齢は 25.50 ± 9.32 歳、CVAIの平均は $-0.69 \pm 3.97\%$ 、CIの平均は 86.35 ± 5.20 、VRL-Me angleの平均は $-0.94 \pm 3.85^\circ$ 、FOP angleの平均は -0.24 ± 2.86 、側頭筋体積変量の平均は $-1606.60 \pm 11382.41 \text{mm}^3$ であった。

CVAIとVRL-Me angleの間に相関を認めた ($R = 0.57$, $R^2 = 0.31$, $P < 0.0001$)。CIとVRL-Me angleの間に相関を認めなかった ($R = 0.01$, $R^2 = 0.0001$, $P = 0.88$)。ただし、VRL-Me angleおよび側頭筋体積変量に弱い相関を認めた ($R = 0.36$, $R^2 = 0.13$, $P < 0.0001$)。CVAIとFOP angleの間に相関関係を認めなかった ($R = 0.28$, $R^2 = 0.08$)。VRL-Me angleの測定値と予測値の関係に基づいて、有意な回帰式が決定された [$F(5, 123) = 14.94$, $P < 0.0001$, $R^2 = 0.38$]。CVAI、FOP angle、および側頭筋体積変量は、重回帰分析によって導いたVRL-Me angleの重要な予測因子であった。

IV. 考察

1. CVAI、CIと顔面非対称との関連

本研究では、3D-CTを用いて、頭蓋の非対称性指数 (CVAI) が顔面の非対称性に関連していることを示し、頭蓋の変形の方向と反対側に有意に下顎が偏位しているという関係性を明らかにした。CVAIは、頭蓋の2つの対角線の長さの差を2つの対角線のうち、長い方で割った商であり、ここで用いる対角線は頭長の線からそれぞれ左右に 30° 移した線である。CVAIは頭蓋の非対称性を表すものであり、近年では、位置的頭蓋変形症の乳児の治療計画等に用いられる。完全に左右対称的な頭蓋は0%であり、一般的に3.5%までが正常値とされ、治療の必要がないとされている。一方、長頭と短頭を定義する頭長幅指数 (CI) は、位置的頭蓋変形を反映しておらず、顔面の非対称性とは関連を認めなかった。頭蓋の変形を形態から分類する場合、形質人類学においてはCIが用いられてきた。CIは脳頭骨の最大幅を最大長で割った数字に100を掛けて表す百分率であり、正常値は76~80.9%とされる。CIは長頭と短頭を定義するが本研究で対象とする斜頭症を反映することはできず、位置的頭蓋変形の指標としては適切でないことが判明した。

多くの人体の部分は、左右対称に発達するとされているが、生物学的要因や環境障害のため、完全な左右対称性はめったに見られない。顔面はしばしば非対称性を呈するとされている。顔面非対称の明確な定義は見られないが、VRLに対してMeが4 mm以上の偏位、VRL-Me angleが 1.5° 以上であれば顔面非対称とする報告が散見される。本研究では、CVAIとVRL-Me angleの間に正の相関を認め、頭蓋の変形が大きくなると、顔面非対称も大きくなるということが明らかとなった。成長発育から鑑みると、頭蓋冠の形成は第一次性徴よりも先に終了し、下顎は第二次性徴に伴って発達することから、頭蓋変形と顔面非対称が合併するのであれば、頭蓋変形が顔面非対称を引き起こしている可能性が示唆された。

2. 側頭筋との関連

われわれの結果は、位置的頭蓋変形症と顔面非対称の関係性には2種類があることを示した。右側の頭蓋変形と左側への下顎の偏位を伴うものを“タイプ1”とし、左側の頭蓋変形と右側への下顎の偏位を伴うものを“タイプ2”とした。これまでの顔面非対称に関する研究では、顎顔面領域の筋肉の関与が顔面の非対称の原因であることが報告されてきた。その中でも特に、咬筋は、顔面の非対称性に関連する主要な筋肉とみなされてきたが、側頭筋の役割については、これまで報告されてこなかった。本研究では、頭蓋の位置的変形と顔面の非対称性に基づいて、左右の側頭筋の体積に有意差を認め、タイプ1は左側頭筋量の増加に関連し、タイプ2は右側頭筋量の増加に関連していた。側頭筋は咀嚼筋の一つであり、起始は頭蓋骨の両外側の側頭窩であり、停止は下顎骨の筋突起である。つまり、頭蓋と下顎を繋ぐ筋肉である。側頭筋は頭蓋に付着しているため、頭蓋の位置的変形が側頭筋の付着する領域に横方向の不均衡を引き起こす可能性があることが示唆された。また、筋肉の活動と力の変化が下顎骨の筋突起における下顎の成長の抑制を引き起こすことも考えられる。したがって、位置的頭蓋変形が顔面の非対称を引き起こすメカニズムは側頭筋に関連しており、顔面の非対称性はCVAI、および側頭筋体積量に基づいて予測できることが示唆された。

3. 位置的頭蓋変形と上顎との関連

これまでの研究により、顔面非対称の多くの患者は、片側性に押し出された上顎大臼歯または非対称の下顎の垂直発達によって引き起こされる咬合平面の傾斜を示すことが明らかとなっている。咬合平面は、下顎の位置の決定に不可欠な要素であるとされ、咬合平面の傾斜は、下顎の偏位と逆相関し、また、上顎の傾斜の程度は、下顎の偏位量に比例するとされている。このように、上顎の傾斜と下顎の偏位の関係性に着目した報告は見られるが、頭蓋の変形と下顎の偏位の関係性に着目した報告はない。本研究では、CVAIと下顎の偏位に相関を示したが、CVAIとFOP angleの間に相関はなかった。これらの結果により、位置的頭蓋変形は上顎の傾斜に影響を与えず、下顎の偏位に強く関与していることが示唆された。

4. これからの展望

かつて、頭蓋変形は成長発達遅滞や機能障害の原因とはならないと考えられてきたため、審美的な要因以外は経過観察とされ放置されてきた。近年、頭蓋変形に関しては成長発達遅滞の原因になり得ることも報告されはじめ、発達遅滞がみられるとの報告もあり、頭蓋変形と発達遅滞との関連性が注目されている。1500例の位置的頭蓋変形を対象とした研究では、1歳までに手術をした子どもと1歳以降で手術をした子どもの就学時の知能指数(IQ)を比較検討した結果、1歳までに手術をした群では就学時のIQが正常であったのに対し、1歳以降の手術群では日常生活

に支障はないものの、正常範囲の下方への集積が報告されている。位置的頭蓋変形を矯正することの重要性は、2016年のCongress of Neurological Surgeonsの位置的頭蓋変形症のガイドラインにおいても、位置的頭蓋変形症の患者に装具の適用が推奨されていることにも反映されている。例えば、保存的治療（体位変換および/または理学療法）後に中等度から重度の斜頭症が持続する乳児には、頭蓋形状誘導（ヘルメット）療法が推奨されている。頭蓋の形態の正常な発育を促すことにより、位置的頭蓋変形を治療することで、発達上の影響をできるだけ早期に減らし、また顔面非対称の発症を予防することで、思春期における健全な心身発達を促し、ひいては医療費の削減にも貢献できる。

本研究は、頭蓋の非対称性と顔面の非対称性、FOP angle、および側頭筋体積との関係を示す最初の研究である。しかし、本研究は横断的研究であるため、位置的頭蓋変形に対する治療後の顔面非対称の発症や、顔面非対称に対する顎矯正手術後の長期的な変化を確認するには、さらなる経時的な研究が必要である。

V. まとめ

本研究により、頭蓋の偏位が反対側の下顎の偏位を伴い、下顎の偏位と同側の側頭筋量の増加と関連することが明らかとなった。位置的頭蓋変形による顔面の非対称性は、側頭筋の発達の変化に関連している可能性が示唆された。