

学 位 論 文 題 名

口蓋の成長に及ぼす瘢痕組織と骨膜の影響

学位論文内容の要旨

【緒言】

現在、口蓋裂の手術法として最も広く採用されているのは、mucoperiosteal flap による push back 法である。この手術法は、幼児前期に硬口蓋の骨膜下で剥離した大口蓋動脈を含む粘膜骨膜弁を作製し、これを縫合して後方へ移動するものであり、軟口蓋を後方へ移動することによって鼻咽腔閉鎖機能も改善されるために、術後に良好な言語成績が得られるという利点を有している。しかしながら同時に、この手術は口蓋部組織に大きな損傷を与えるのみならず、広範囲にわたる口蓋粘膜骨膜剥離が骨の raw surface を生じさせるため、そこに瘢痕組織が形成されてしまうという欠点もある。

口蓋裂の治療に際して手術を行うことは、嚥下機能や言語機能の回復のためには不可欠であるが、手術後に顎顔面の発育障害、すなわち顎顔面の変形、ひいては咬合・咀嚼などの機能障害が生じることは長い間大きな問題となってきた。しかしながら、果たしてこの発育障害の主因が瘢痕組織が存在すること自体にあるのか、あるいは骨膜剥離を伴う手術により瘢痕組織が形成されることにあるのかは不明のままである。そこで本研究では、瘢痕が存在し、かつ骨膜が存在しない場合と、瘢痕が存在するが骨膜も存在する場合の口蓋発育の抑制の程度を比較検討することを目的として、薬物投与により口蓋に瘢痕を形成させたラットと、粘膜骨膜切除により口蓋に瘢痕を形成させたラットを用い、組織学的ならびに計測学的に検索した。

【実験材料および実験方法】

1. 実験材料ならびに手術方法

生後 20 日目、体重約 50 g の雄のウイスター系ラット 84 匹を使用し、下記の 3 つの実験群を設定して、術後 2 週から 8 週目について検討した。

1) 無処置群

2) 薬物投与群

左右上顎第 1 臼歯口蓋側歯頸部近心部に 2.5% ホルマリン (25 μ l X2) を注射した。

3) 粘膜骨膜切除群

前方部は左右上顎第 1 臼歯前縁を結び、後方部は左右上顎第 3 臼歯後縁を結び、上顎第 1 臼歯前縁歯頸部から上顎第 3 臼歯後縁歯頸部で囲んだ部位を左右的に 3 分割し、その両側 1/3 の部位に骨膜まで達するように切開を入れ、粘膜骨膜を切除して骨を露出した。

さらに露出骨は小綿球にて擦過し、残っている軟組織を除去した。

2. 組織学的観察方法

1) 染色標本

ラットの左心室より生理食塩水にて血液を洗い流した後、10%ホルマリンで灌流固定を行い、上顎骨と口蓋骨を一塊として切り出した。切り出した試料は脱灰終了後、通法に従ってパラフィン包埋し、左右上顎第1臼歯近心舌側咬頭を結ぶ部位を中心とした厚さ約7 μ mの前頭断連続切片を作製してVan Gieson 染色を施し、光学顕微鏡で観察した。

2) MMA樹脂標本

術直後から術後7週目まで1週間おきにoxytetracyclineとcalceinとを交互に背部皮下に注射したラットについて、左心室より生理食塩水にて血液を洗い流した後、70%アルコールで灌流固定を行い、顎顔面骨を一塊として切り出した。切り出した試料は通法に従ってMMA樹脂で包埋した。その後、精密切断で厚さ約400 μ mの前頭断研磨切片標本作製して共焦点レーザー顕微鏡（oxytetracycline：364 μ m, calcein：488 μ m）および落射蛍光顕微鏡で観察した。

3. 口蓋幅径の計測

上顎の側方成長・発育を定量的に観察するため、術直後、2、4、6、8週目に上顎の印象採得を行い、石膏模型を作製した。上顎骨部における成長量は左右上顎第1臼歯近心舌側咬頭間の距離（M1-M1'）により、また、口蓋骨部における成長量は左右上顎第2臼歯遠心舌側咬頭間の距離（M2-M2'）により、実体顕微鏡下で計測した。

なお、手術による侵襲が全身の成長・発育に与える影響を検討するため、生後20日目から1週間おきに8週目まで体重を同一のバネ秤で測定した。また、体重の変化および模型計測により得られたデータについて、t-検定による平均値の差の検定を1%の危険率で行った。

【実験結果】

パラフィン切片標本を観察すると、薬物投与群および粘膜骨膜剥離群の両者で口蓋粘膜下結合組織に癒痕組織の形成が認められたが、前者では癒痕組織と骨との間に骨膜が存在して両者を分けているのに対し、後者では骨膜は完全に消失し、癒痕組織と骨が密に結合していた。MMA樹脂包埋標本をみると、薬物投与群では術直後と術後1週目のラベリング線の間隔が狭かったが、その後は無処置群とほぼ同様の所見が観察された。また、粘膜骨膜切除群においては、術後3週目までのラベリング線は不明瞭で、術後3週目以降のラベリング線も、その間隔は他の実験群に比べて狭かった。

一方、口蓋幅径を計測すると、薬物投与群における口蓋の側方成長抑制は、術直後から術後2週目にかけてわずかにみられたが、その後は無処置群とほぼ一定の差を保ったまま幅径が増加する傾向を示した。しかしながら、粘膜骨膜切除群における口蓋の側方成長は継続的に抑制され、無処置群はもちろん、薬物投与群との間でも口蓋幅径の差は大きく、すべての計測値で有意差が認められた。また体重変化については、無処置群に比較して術操作を加えた実験群では、術後1週目にわずかな体重低下がみられたが、その後、無処置群とほぼ同様の成長曲線を示し有意差が認められなかった。

【考察】

薬物投与群において術後2週目にみられた口蓋の成長抑制は、薬物投与に伴う侵襲と炎症によって引き起こされたものであり、瘢痕組織が存在したとしても、瘢痕組織と骨との間に骨膜が介在するのであれば、口蓋の成長抑制はほとんど認められないことを示唆していると思われる。また、粘膜骨膜切除群においても、薬物投与群と同様に術後2週目までは粘膜骨膜切除に伴う侵襲と炎症によって成長抑制が引き起こされると考えられる。しかしながら、薬物投与群とは異なり、粘膜骨膜切除群では侵襲と炎症による影響が消退した後も骨膜が再生されないために、瘢痕組織と骨が密に結合し、引き続き口蓋の成長を抑制するのであると考えられる。

なお、粘膜骨膜切除群において、組織学的な観察により認められた骨添加量の減少だけでは、計測学的に観察された程の口蓋幅径の発育抑制は生じないように思われる。これはおそらく、瘢痕組織と骨の密な結合により、歯槽突起の外側への成長が抑制され、歯槽突起部が内側に傾斜するような力が働いた結果ではないかと推測されるが、この点に関しては、今後さらに詳細な研究を行う必要があると思われる。

【結論】

1. 薬物投与群では、瘢痕組織と骨との間に骨膜が介在しているのに対し、粘膜骨膜切除群では、骨膜は完全に消失し、瘢痕組織と骨が密に結合していた。
2. 薬物投与群における口蓋の成長抑制は、術直後から術後2週目にかけてわずかにみられたが、その後の成長抑制はほとんどみられなかった。これに対して粘膜骨膜切除群では、口蓋の成長は継続的に抑制され、無処置群はもちろん、薬物投与群との間でも大きな差が認められた。
3. 口蓋裂手術後に口蓋の成長抑制が生ずるのは、瘢痕組織の存在そのものというよりは、むしろ骨膜が存在しないことによって、瘢痕組織と骨が密に結合した結果であると考えられた。

学位論文審査の要旨

主 査 教 授 吉 田 重 光

副 査 教 授 中 村 進 治

副 査 教 授 福 田 博

学 位 論 文 題 名

口蓋の成長に及ぼす癒痕組織と骨膜の影響

審査は、各審査委員がそれぞれ個別に、学位申請者に対して提出論文の内容ならびにそれに関連する学科目について口頭試問する形式で行われた。

口蓋裂の治療に際して手術を行うことは、嚥下機能や言語機能の回復のために不可欠であるが、手術後に顎顔面の発育障害、すなわち顎顔面の変形、ひいては咬合・咀嚼などの機能障害が生じることは長い間大きな問題となってきた。しかしながら、果たしてこの発育障害の主因が癒痕組織が存在すること自体にあるのか、あるいは骨膜剥離を伴う手術により癒痕組織が形成されることにあるのかは不明のままであった。

そこで学位申請者は、口蓋形成手術後に生ずる顎顔面の発育障害が、癒痕組織が存在すること自体にあるのか、あるいは push back 法により生じた骨膜のない raw surface 上に癒痕組織が形成されることにあるのかを明かにすることを目的として、無処置群、ならびに実験群として癒痕組織が形成され骨膜が保存される薬物投与群と癒痕組織が形成され骨膜が存在しない粘膜骨膜切除群の2つを設定し、組織学的ならびに計測学的に比較検討した。

その結果、①薬物投与群および粘膜骨膜切除群の両者で口蓋粘膜下結合組織に癒痕組織の形成が認められるが、前者では癒痕組織と骨との間に骨膜が存在して両者を分けているのに対し、後者では骨膜は完全に消失し、癒痕組織と骨が密に結合していること、②薬物投与群における口蓋の成長抑制は、術直後から術後2週目にかけてわずかにみられるが、その後の成長抑制はほとんどみられないこと、③粘膜骨膜切除群では、口蓋の成長は継続的に抑制され、無処置群はもちろん、薬物投与群との間でも大きな差が認められることなどを明らかにした。

以上の結果から、学位申請者は、口蓋の成長抑制が生ずるのは、癒痕組織の存在そのものというよりはむしろ、骨膜が存在しないことによって癒痕組織と骨が密に結合してしまう結果であるとし、実際の口蓋形成手術においても、骨膜を剥離せず、粘膜だけを剥離する手術法を採用することが、術後の成長抑制を可及的に少な

くするために有用であると考えられると結論づけている。

論文の審査にあたっては、各審査委員ともに、はじめに学位申請者が本研究を構想した経緯、本研究に関連する歴史的背景、本研究の目的、材料と方法、結果、考察、および今後の研究の展望などを説明した後、提出論文の内容ならびにそれに関連する事項について、各審査委員が口頭により試問する形式で行った。

試問内容は、設定した実験群の妥当性、実験方法の詳細、組織学的研究技法、上顎骨の成長と発育、癒痕による発育抑制の機序、組織の修復機序、種々の口蓋形成手術法とその問題点、口蓋裂における矯正学的アプローチなど、多岐に亘るものであったが、いずれの質問に対しても明快な回答が得られたことから、学位申請者は本研究に直接関係する事項のみならず、口蓋裂全般に亘って基礎的ならびに臨床的な広い学識を有していると認められた。また、今後の研究の展開に関しても、本研究を元にして今後ますます発展してゆく可能性が高いと認められた。

本研究は、これまで不明であった唇顎口蓋裂の手術後に生じる口蓋の側方発育の抑制の原因について、無処置群ならびに癒痕組織が形成され骨膜が保存される薬物投与群と癒痕組織が形成され骨膜が存在しない粘膜骨膜切除群の2つの実験群を設定して組織学的・計測学的検索を行った結果、このような発育抑制は、癒痕組織の存在そのものというよりはむしろ、骨膜が存在しないことによって癒痕組織と骨が密に結合してしまう結果であることを明らかにしたものである。また、この結果は同時に、口蓋形成手術を行う際に、術後の成長抑制を可及的に少なくするためには、骨膜を剥離せずに粘膜だけを剥離する手術法を採用する方が、良好な結果を得られる可能性を示唆している。

実際に唇顎口蓋裂手術の現場では、これまで一般に採られて来た、粘膜と骨膜の両者を剥離するという方法に代わって、骨を含む組織における修復には骨膜の有無が大きな要因となるという観点から、骨膜を剥離せずに粘膜だけを剥離する手術が行われるようになってきており、術後の発育抑制に関して良好な結果が得られることが報告されている。

このように、臨床の現場で骨膜を保存する手術法が採用されつつある時期に、本研究がその新しい手術法の妥当性を裏付ける根拠となりうる研究成果を得たことの意義は大きく、口蓋裂治療のみならず、関連する研究分野の発展にも大きく寄与するものであると考えられる。従って、学位申請者は博士（歯学）の学位を授与されるにふさわしいと認められた。