

イヌ下顎骨延長法における initial gap と骨再生機序の検討

学位論文内容の要旨

【緒言】骨延長法は、骨延長器を用いて骨切り部分を徐々に牽引・拡大することで、骨再生を誘導して骨延長を行う方法である。長管骨の骨延長術として、主に整形外科領域で広く普及してきたが、1973年 Snyder らによるイヌの下顎骨延長の実験報告ならびに1992年 McCarthy らによる臨床報告以来、膜性骨である顔面骨へも応用範囲が拡大され、頭蓋顎顔面外科領域における有用な手術手技として開発されつつある。しかし膜性骨の骨延長法における基礎的研究としての骨再生機序はいまだ解明されていないため、臨床的により安全で有用な膜性骨の骨延長法の確立を目的としてイヌを用いた下顎骨延長実験を行い、膜性骨延長時における initial gap と骨再生機序について検討を行った。

【材料と方法】実験には生後約4か月、体重8 kg前後の雌のビーグル犬30頭を用い、北海道大学大学院医学研究科附属動物実験施設の「動物実験に関する指針」を遵守して行った。全身麻酔下にて下顎骨を皮質全周に骨切りした後、用手的に骨折させ、ピンを骨切り線の上下に刺入して延長器を装着する。Initial gap を0 mm, 3 mm, 5 mm, 7 mmとした4群と、骨皮質の切開のみを行った corticotomy 群の計5群、各群6頭ずつを作成した。骨切り後10日間の waiting period を置き、1日1 mm ずつ、延長器の目盛り上で、initial gap も含めて20 mm まで骨延長を行い、以下の6項目を検討した。1) 延長開始1, 5, 10, 15, 20日目に延長に必要な延長トルク。2) 延長終了直後、延長終了後4週, 8週, 12週のX線所見。また、延長終了後8週目のX線像上の延長距離。3) 各群における healing index。4) 延長終了後8週の下顎骨延長部位の厚さ。5) 延長終了後8週, 12週の下顎骨縦断組織の肉眼的所見。6) 延長終了直後、延長終了後4週, 8週, 12週における下顎骨脱灰標本の Hematoxylin & Eosin 染色, トルイジンブルー染色を行った非脱灰研磨標本の偏光顕微鏡ならびに走査電子顕微鏡による組織学的所見。

【結果】1) 延長トルク；延長器のねじの回転に必要なトルクは、initial gap 3-7mm の3群では延長開始時より延長終了時まで一定で1.2から1.3 kg・cmであった。Gap 0 mm 群では延長開始時の3.5kg・cmから徐々に減少し延長終了時には2.5 kg・cmとなった。Corticotomy 群では延長開始時から5日目までは4.9から5.2kg・cmで、延長開始後10日目以降は2.6から2.9kg・cmとなった。Gap 3-7 mm の3群間には有意差を認めなかったが、この3群と corticotomy 群、gap 0 mm 群の間には有意な差を認めた。2) X線所見と延長距離の計測；X線所見では長管骨延長時に出現する仮骨形成を示す所見は認められなかった。延長後8週目における延長距離は、corticotomy 群では9.2mm, gap 0 mm 群では14.8mm, gap 3 mm 群では17.6mm, gap 5 mm 群では19.2mm, gap 7 mm 群では19.4mmであった。各群における延長距離は、corticotomy 群が他の4つの群に対して有意に延長距離が小さく、gap 0 mm 群は gap 3-7mm の3群に対して有意に延長距離が小さかった。3) Healing index；corticotomy 群では60.9, gap 0 mm 群では37.8, 3 mm 群では31.8, 5 mm 群では29.2, 7 mm 群では43.3であり、gap 3-5mm 群が他の群に対して有意に小さかった。4) 延長部位の厚さ；8週目での下顎骨の厚さは、健常部の10.1mmに対して、corticotomy 群では9.9mm, gap 0 mm 群では9.8mm, gap 3 mm 群では9.7mm, gap 5 mm 群では8.1mm, gap 7 mm 群では7.2mm

であり、gap 5 mm 以上の 2 群では有意な菲薄化が認められた。5) 肉眼的所見；corticotomy と gap 0mm の 2 群では、8 週目の時点で、正常組織とほぼ同様な皮質骨と海綿骨が形成されていた。Gap 3mm 群では 8 週目で、延長部位は大部分が皮質骨であり、12 週の時点で海綿骨への変化が進行していた。Gap 5 mm 群では 8 週ならびに 12 週の時点で、延長部位はほぼ皮質骨で、海綿骨化はほとんど認められなかった。6) 組織学的所見；H&E 染色では、延長終了直後に全ての群で、延長部位に旺盛な骨形成を示した。4 週目では、corticotomy 群と gap 0 mm 群では骨芽細胞に混在して多くの破骨細胞が認められたが、gap 3 mm 以上の 3 群では少数であった。Corticotomy 群と gap 0 mm 群では、8 週目ですでに破骨細胞は減少したが、gap 3 mm 群では 8 週目でも増加が認められ、gap 5 mm 以上の 2 群では 12 週においても増加した状態であった。研磨標本では、4 週目で骨切り部両断端より延長部中央に向かう骨化の進行が認められた。走査電子顕微鏡では延長部位に、8 週目でコラーゲン線維が確認され、その周囲に骨芽細胞による陥凹と、破骨細胞によるやや大きな陥凹が認められた。骨断端付近では破骨細胞がより多く存在し、中央部では骨芽細胞がより多く存在した。

【考察】今回の実験では、1 mm / 日の速度で延長を行ったが、全例において良好な骨化が獲得された。Healing index を計算すると、いずれの群も長管骨と比較するとかなり短期間での骨化が可能であり、骨形成不全も認められなかった。膜性骨骨延長は長管骨骨延長に比べて延長効率が非常に良好であることが示唆されたが、長管骨と膜性骨という違いの他に、下顎骨は髄質中に固有の神経血管系を有すること、また顔面の血流が四肢に比べてきわめて良好なため骨内外の血流が豊富であり、骨形成がより旺盛になると推定される。

X線像、肉眼的所見ならびに組織学的所見においても、骨膜の反応による仮骨の形成を認めなかったことより、下顎骨延長においては長管骨とは異なり外骨膜の骨再生への関与はほとんどないものと考えられた。骨切り部両断端より延長部中央に向かう骨化の進行が認められ、膜性骨延長での骨再生機序は骨延長中央部に形成された線維性結合組織からの骨形成ならびに骨断端よりの骨再生が主体となる軟骨性骨化であると考えられた。

骨延長法では、骨膜の存在と骨内膜の血行が延長部の骨再生能にきわめて重要に関与することが指摘されており、骨膜および骨内膜の血流を温存する方法として corticotomy による骨延長術が推奨されている。しかし今回の実験では、骨膜と固有の神経血管束を温存すれば 7 mm までの initial gap を作成した骨延長が可能であった。同一期間における延長距離は corticotomy 群に対し、gap 3-5mm 群が有意に大きく、延長効率は極めて高かった。また、initial gap を作成することにより、延長器装着時における延長方向設定の自由度が増し、角度をつけた延長が可能となることもあり、gap の作成は、臨床応用上非常に有用であると思われた。

【結語】今回の実験では、全ての群で骨延長が可能であった。イヌ下顎骨延長法での骨再生機序は、軟骨性骨化が主体であった。延長距離は initial gap 3-7mm の 3 群で有意に大きく、healing index は initial gap 3-5mm の 2 群で有意に良好であった。本実験結果より、下顎骨延長法における至適 initial gap は 3-5 mm であると考えられる。

学位論文審査の要旨

主 査 教 授 杉 原 平 樹
副 査 教 授 三 浪 明 男
副 査 教 授 安 田 和 則

学位論文題名

イヌ下顎骨延長法における initial gap と骨再生機序の検討

骨延長法は、骨延長器を用いて骨切り部分を徐々に牽引・拡大することで、骨再生を誘導して骨延長を行う方法であり、長管骨の骨延長術として整形外科領域で広く普及してきたが、近年膜性骨にも応用範囲が拡大され、頭蓋顎顔面外科領域における有用な手術手技として開発されつつある。しかし膜性骨延長法における骨再生機序はいまだ解明されていないため、イヌを用いた下顎骨延長実験を行い検討した。実験には生後約4か月、体重8kg前後の雌のビーグル犬を用いた。下顎骨を骨切りした後、ピンを骨切り線の上下に刺入して延長器を装着し、initial gapを0mm、3mm、5mm、7mmとした4群と、骨皮質の切開のみを行ったcorticotomy群の計5群を作成した。10日間のwaiting periodの後、1日1mmずつ、延長器の目盛り上で、initial gapも含めて20mmまで骨延長を行い、以下の6項目を検討した。1)延長トルク；延長器のねじの回転に必要なトルクは、initial gap 3-7mmの3群では延長期間中一定で1.2から1.3kg・cmで、3群間には有意差を認めないが、この3群に比較してcorticotomy群、gap 0mm群は有意にトルクが大きかった。2) X線所見と延長距離の計測；X線所見では仮骨形成を示す所見は認められなかった。延長後8週目における延長距離は、corticotomy群では9.2mm、gap 0mm群では14.8mm、gap 3mm群では17.6mm、gap 5mm群では19.2mm、gap 7mm群では19.4mmであった。Corticotomy群が他の4つの群に対して有意に小さく、gap 0mm群はgap 3-7mmの3群に対して有意に小さかった。3) Healing index；corticotomy群では60.9、gap 0mm群では37.8、3mm群では31.8、5mm群では29.2、7mm群では43.3であり、gap 3-5mm群が他の群に対して有意に小さかった。4) 延長部位の厚さ；8週目での下顎骨の厚さは、gap 5mm以上の2群では有意な菲薄化が認められた。5) 肉眼的所見；corticotomyとgap 0mmの2群では、8週目の時点で、正常組織とほぼ同様な皮質骨と海綿骨が形成されていた。Gap 3mm群、5mm群では再構築がやや遅れていた。6) 組織学的所見；H&E染色では、延長終了直後に全ての群で、延長部位に旺盛な骨形成を示した。研磨標本では、骨切り部両断端より延長部中央に向かう骨化の進行が認められた。走査電子顕微鏡では延長部位にコラーゲン線維が確認され、周囲に骨芽細胞による陥凹と、破骨細胞によるやや大きな陥凹が認められた。骨断端付近では破骨細胞がより多く存在し、中央部では骨芽細胞がより多く存在した。膜性骨骨延長は長管骨骨延長に比べて延長効率が非常に良好であることが示唆された。骨膜の反応による仮骨の形成を認

めなかったことより、下顎骨延長においては外骨膜の骨再生への関与はほとんどないものと考えられた。膜性骨延長での骨再生機序は骨延長中央部に形成された線維性結合組織からの骨形成ならびに骨断端よりの骨再生が主体となる軟骨性骨化であると考えられた。延長距離は initial gap 3-7mm の3群で有意に大きく、healing index は initial gap 3-5mm の2群で有意に良好であった。本実験結果より、下顎骨延長法における至適 initial gap は3-5 mm であると考えられた。

公開発表にあたり、副査三浪明男教授より、1) 下顎骨膜性骨の延長が軟骨性骨化である理由、2) 仮骨延長法の呼称について、3) 臨床では initial gap と corticotomy のどちらが用いられるかについて質問およびコメントがあり、次いで、副査安田和則教授より、1) 7mm の間隙での神経血管束の状態、2) 延長トルクの減少の理由、3) 延長速度、4) ヒトでの initial gap、5) 延長終了時期の決定について質問があった。次に主査杉原平樹教授より、1) 臨床での最大延長量、2) 顔面の血流について、3) BMP 等を用いた骨延長の今後の発展について質問があった。いずれの質問に対しても、申請者は自らの研究内容と文献を引用し、妥当な回答をした。

この論文は、膜性骨延長法における骨再生機序を明らかにした点で高く評価され、今後、先天性、後天性の顔面変形に対する治療法への応用が期待される。

審査員一同、これらの成果を高く評価し、研究歴なども併せ申請者が博士（医学）の学位を受けるのに十分な資格を有するものと判定した。