

顎関節円板整位術の有用性に関する実験的研究

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2017-10-04 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/2297/9394

顎関節円板整位術の有用性に関する実験的研究

金沢大学医学部医学科歯科口腔外科学講座 (主任：山本悦秀教授)

窪 田 善 之

関節円板の位置異常が顎関節構成組織におよぼす組織変化について、ウサギ関節円板牽引モデルを作製して、関節組織の変化を観察した。また同モデルに再度手術を行って、関節円板の整位を試み、この両者の組織変化を比較・観察して関節円板整位術の有用性についても基礎的に検討した。実験には日本白色種家ウサギを用いた。関節円板の位置異常を発生させるために左側顎関節円板を前方に牽引して固定し、これを円板牽引群として、以後、経時的に観察を行った。下顎頭の形態変化に関する肉眼的観察は、術後2, 5, 8, 12, 16, 24, 32, 40週に行い、組織学的観察については術後2, 3, 5, 8, 24週に行った。また円板整位術の効果を検討するため、円板牽引術を施行したウサギに対して、術後2週目もしくは3週目に二次手術として円板整位術を施行し、初回の手術から8週目および24週目にあたる週齢に組織学的観察を行った。組織学的観察にはH E染色およびトルイジンブルー染色を行った。その結果、円板牽引群の肉眼的観察では手術側である左側下顎頭が右側に比べ増大傾向を示し、組織学的観察では、術後2週目では下顎頭関節軟骨部の増殖、3週目では初期の退行性変化、5週目では関節円板後方部に穿孔所見、8週目では関節円板の消失、下顎頭および関節結節の平坦化と軟骨下骨の露出、24週では軟骨層の再生を認めるものの、さらに平坦な関節面形態に移行した。一方術後2週目の円板牽引群に対して二次手術を行い、関節円板の後方への復位を行った円板整位群について組織学的観察を行ったところ関節円板、下顎頭軟骨層の形態変化や関節円板後部結合織の組織変化などが認められたが、円板牽引群に認められたような退行性変化は軽微であった。しかし3週目に二次手術を行った群では、牽引群と同様に関節構成組織の退行性変化が進行し、8週目では関節円板が失われ、軟骨下骨の露出した平坦な下顎頭と関節結節が認められた。以上の結果より、関節円板を前方牽引することで関節構成組織の退行性変化が進行し、牽引を早期に解除することで、進行が抑制されることが認められ、円板整位術が有用な治療法であることが示された。しかしある程度退行性変化が進行した状態では、牽引を解除しても退行性変化は進行することが観察され、円板整位術の適応限界が示唆された。

Key words animal model, disc displacement, craniomandibular joint, discoplasty, degeneration

顎関節症とは、顎関節や咀嚼筋の疼痛、関節雑音、開口障害ないし顎運動障害を主要な症候とする慢性疾患群の総括的診断名である。従来さまざまな疾患概念が提唱されてきたが、日本顎関節学会では疾患病態の報告に基づき、顎関節症を咀嚼筋障害、関節包・靭帯障害、関節円板障害、変形性顎関節症、およびその他の5つに分類した¹⁾。臨床的には関節円板の位置異常からさまざまな症状を認める症例が多く、本疾患において関節円板の位置異常がその病態形成に深く関与していると考えられる。Wilkes²⁾やFarrar³⁾が1970年代末に顎関節造影を用いて顎関節症の病態として関節円板の前方転位が存在することを示した。その後1980年代の後半からは核磁気共鳴画像法(magnetic resonance imaging, MRI)を用いて関節円板の位置の同定が広く行われるようになり、結果として顎関節円板の前方転位が顎関節症患者の多数にみられることが判明した。また1989年には同じWilkes⁴⁾により顎関節症(顎関節内障)の初発症状は関節円板の転位による関節雑音であり、そこから変形性顎関節症に進む進行性疾患であるとの報告がなされたこともあって、位置異常をおこした関節円板を正常な位置に復位するため

の方法が保存療法および外科療法において工夫されてきた。

関節円板が転位する理由についてWilliamson⁵⁾は、小児期における顎顔面部の外傷が骨格性不正咬合を進展させ、これに伴う外側靭帯の伸展から関節円板を前方に滑り易くし、また関節円板後方部に何らかの変化をもたらし関節円板転位を導くとしている。Dawson⁶⁾は咬合異常や噛みしめなどの異常機能が、外側翼突筋の過緊張をもたらし関節円板を転位させるためとしている。このように関節円板の転位については現在のところ統一された見解は見出されていない。また関節円板が位置異常の状態にある関節がその後どのような関節構造の変化をおこし、病態が進行していくのかについても明らかとはなっていない。

このように顎関節症の病態把握が未だ困難である理由には顎関節症の発生原因が単一ではなく多くの要素からなり、個々の病態が異なるものを一つの顎関節症という名称で統一していることと、実際の病態把握に必要な資料がほとんど得られないという点あげられる。すなわち顎関節症における治療においては保存療法が中心であり、種々の外科的療法によって得られる検体は少ない。関節構成組織である下顎頭、関節円板、関節結

節を一塊とする摘出などは不必要なためほとんど行われていない。

そこで実際の顎関節において、どのような組織変化が起こっているかを把握する有効な方法の一つは病態モデルを作製してそれを観察することである。顎関節症に関する病態モデルに関しては従来より様々な種類の動物、方法を用いてその作製が行われてきたが、これまでの方法は臨床的な発症原因からかけ離れたものも少なくなかった^{7)~10)}。関節円板の位置異常の状態を作り出す病態モデルもいくつか試みられてきたが、ウサギ顎関節の解剖学的特徴から、関節構成組織や周囲組織に損傷をもたらすものも多かった^{7)~10)}。

本研究は実験的に顎関節円板の位置異常の状態を作製し、それが顎関節周囲組織に与える影響を組織学的に観察するとともに、現在臨床において外科的に行われている関節円板整位術を応用し、その有用性を研究することを目的とした。

材料および方法

1. 実験動物、飼育環境

実験には雌性日本白色種家ウサギ(平均体重3.2kg, 2.8~3.4kg)、(白石実験動物飼育所, 東京) 58匹を用いた。ウサギの



Fig. 1. Schematic drawing of the lateral view of the rabbit mandible. ZA, zygomatic arch; Ma, mandible.

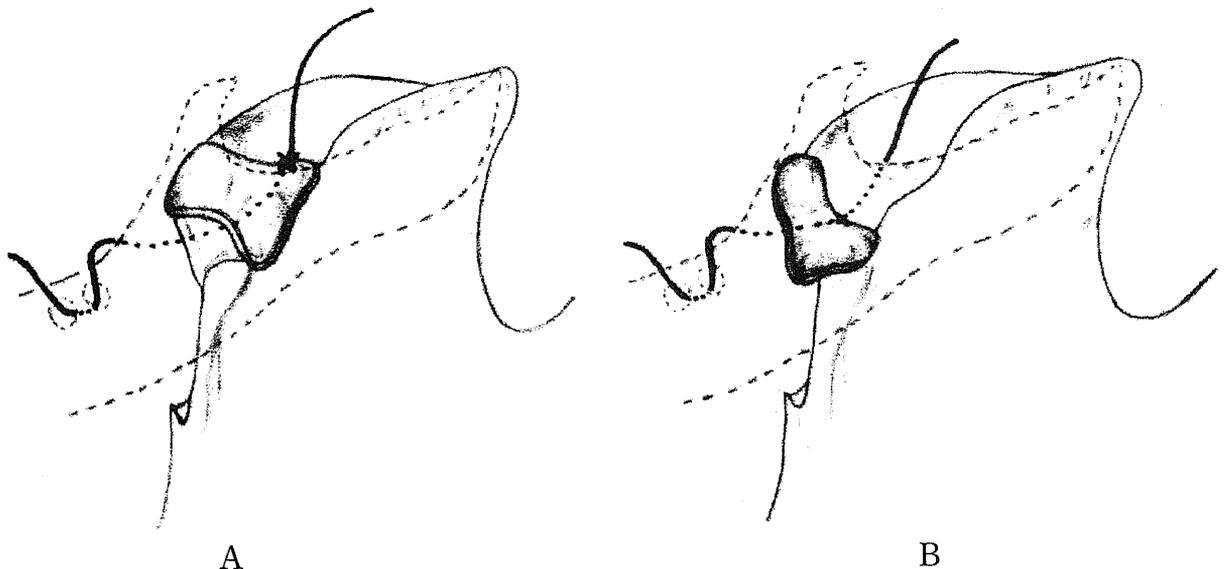


Fig. 2. Schematic drawing of the operative procedure. (A) Articular disc was presented on the condyle. (B) The disc was pulled anteriorly and fixed with a thread between the anterior margin of retro-discal tissue and infra orbital portion of zygomatic bone.

飼育は金沢大学医学部附属動物実験施設で行った。飼育環境は室温 $22^{\circ}\text{C}\pm 3^{\circ}\text{C}$ 、湿度 $55\%\pm 10\%$ 、エサは固形試料(船橋農場株式会社, 千葉)を与え、水は水道水を自由摂取とした。ウサギはそれぞれ1週間の予備飼育の後、実験に供した。動物は手術を施さない未処置群と、関節円板牽引術を施行した手術群、関節円板牽引術施行後、関節円板を整位した整位群、さらに手術対照群に分けた。

II. 実験方法

1. 円板牽引群

1週間の予備飼育を終えたウサギに対して、ペントバルビタール(大日本製薬, 大阪) $25\text{mg}/\text{kg}$ を耳静脈から静脈内へ投与して全身麻酔を行い、左側耳前部から眼窩下部の部分剃毛し、同部をポピドンヨード(明治製菓, 東京)にて消毒の後、眼窩下縁に沿って長さ約 25mm の切開を加えた。さらに筋層を鈍的に剥離し、頬骨骨膜上で骨膜に達する切開を加え、筋骨膜弁を剥離し、関節包を明示した後、上関節腔を開放した。頬骨突起の下方に現れる関節円板後方に合成吸収性縫合糸(ETHICON INC, 東京)の針糸をかけて関節円板を牽引した。その際、縫合糸は頬骨突起部の下方から眼窩下縁に通した。また、前方へ牽引した縫合糸を固定するために頬骨上に穿孔を設けた。穿孔部位は頬骨上で頬骨縫合部、頬骨上縁部からそれぞれ約 2mm 離れた部位に1つ、さらに 2mm 離れた部位に1つ、計2つの穿孔を設けた。穿孔にはマイクロタービンを使い、フィッシャーバーを用いて注水下で行った(図1, 2, 3, 4)。

関節円板の前方への牽引量を約 7mm と設定し、この移動量が得られたもののみを実験に用いた。牽引した縫合糸を頬骨上に固定した後、剥離した筋骨膜弁を復位し、合成吸収性縫合糸を用いて筋層、皮膚層の順に縫合した。術後は術前と同様に固形試料と水による飼育を続けた。

2. 円板整位群

関節円板牽引術を施行したウサギについて再度手術を行い、前方へ転位した関節円板の整位を行った。麻酔、切開は牽引群と同様に行い、頬骨骨膜を剥離し頬骨上に固定された縫合糸を

切断し関節円板の牽引を解除した。さらに円板牽引術と同様に関節腔を開放し円板後部組織を明らかにし、この部分を後方に牽引して関節円板後方肥厚部を確認して関節円板の整位とした。創部は合成吸収性縫合糸を用いて縫合した。

なおすべて手術は左側顎関節に対して行った。

3. 手術対照群

手術対照群については手術群と同様の方法を用いて、上関節腔の開放を行い、関節円板の移動は行わずそのまま縫合閉鎖し

た。

Ⅲ. 観察方法

1. 下顎頭の肉眼的観察方法

ウサギの屠殺にはペントバルビタール40mg/kgを投与した後、開胸術を施し、左心室にカニューレーション後、右心房を切開開放し、生理食塩水(大塚製薬、東京)約200mlで還流、寫血を行った。この状態で周囲の皮膚、筋肉を切除して下顎骨を取り出し、観察用試料とした。下顎頭の関節面を観察するために



Fig. 3. Intraoperative picture of anterior disc displacement. An arrow indicates articular disc.



Fig. 4. Intraoperative picture of anterior disc displacement. The disc was pulled anteriorly with a thread. An arrow indicates the drilled hole at the zygomatic bone.

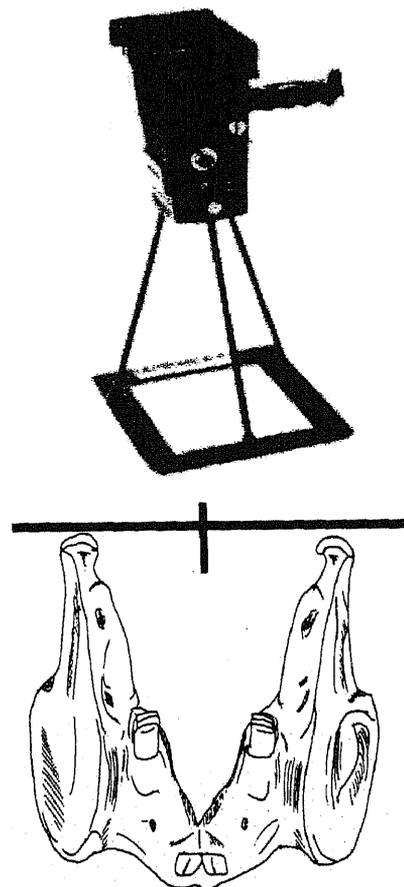
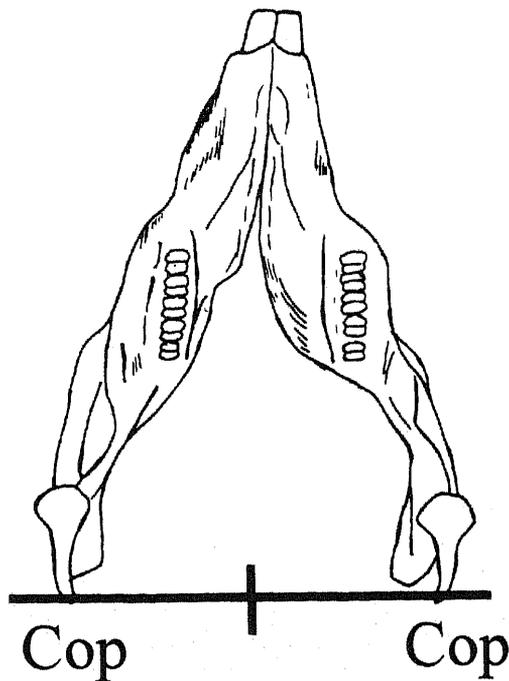


Fig. 5. Schematic drawing of the camera angle taking a picture of condyle. Cop, most posterior point of condyle.

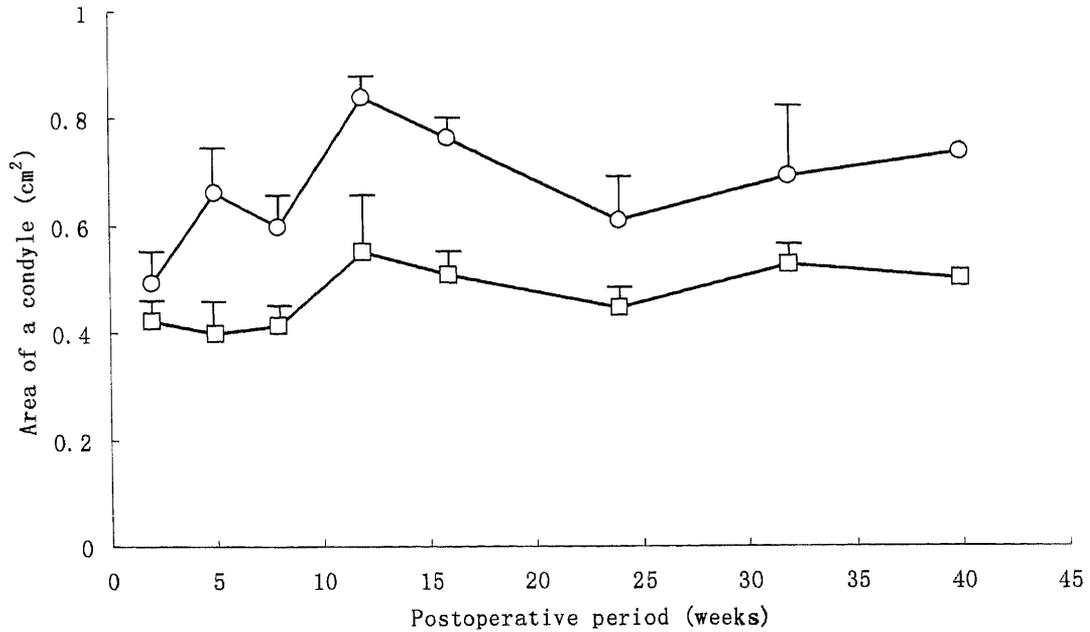


Fig. 6. Postoperative changes of the area of the condyle. ○, left condyle (surgical site); □, right condyle (non-surgical site).

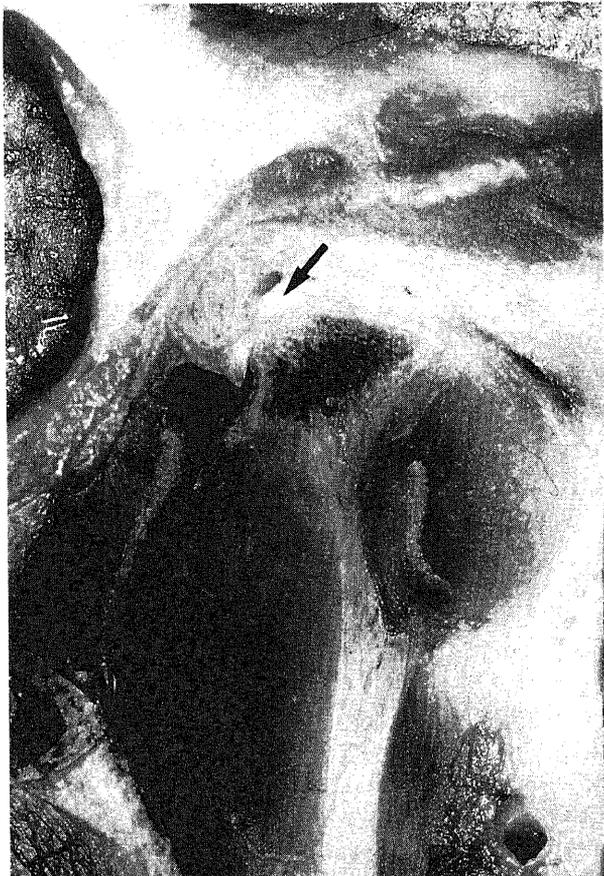


Fig.7. Picture of the sagittal view of the joint components. A biconcave disc was interposed between mandibular condyle and articular eminence. An arrow indicates disc.

規格化した条件下で下顎頭を写真撮影した。すなわち左右下顎頭の最後点 (most posterior point of the condyle, Cop) の中点を視野の中心とし、下顎下縁平面に対して垂直方向からポラロイド CU-5 接写カメラ (日本ポラロイド、東京) に等倍用フレームを装着して撮影した (図5)。

撮影した写真画像をパーソナルコンピュータ (PC9821 V166, 日本電気、東京) に入力し、画像処理ソフト (SCION Image) によって関節面の面積計測を行った。これらの観察には正常群 (未処置のウサギ)、および手術対照群については3匹ずつを、円板牽引群については術後2週、5週、8週、12週、16週、24週、32週のウサギについて各2匹ずつ、術後40週のウサギについては1匹の計18匹を用いた。計測は左右両側の関節に対して行った。

2. 顎関節の組織学的観察方法

ペントバルビタール 40mg/kg を投与した後、開胸術を施し、左心室にカニューレを行ってから右心房を切開開放し、生理食塩水約 200ml で還流、寫血を行った。この状態でウサギの頭頸部のみを切除し、10% 中性緩衝ホルマリン液にて約 24 時間の固定を行い、バンドソー (盟和商事、大阪) にて関節結節、関節円板、下顎頭を含む顎関節部を矢状断で一塊として切り出し、さらに 24 時間ホルマリンによる固定を行った。次に 0.5 M EDTA 液 (和光純薬工業、大阪) にて約 4 週間脱灰処理を行い、通法に従いパラフィン包埋した。この標本からマイクロームを用いて矢状断で厚さ 6 μm の切片を作製し、HE 染色、トルイジンブルー染色 (PH7.0) を行い、光学顕微鏡 (日本光学工業、東京) 下に組織学的観察を行った。観察期間は円板牽引群については術後 2 週、3 週、5 週、8 週、24 週に各 3 匹を用いた。また円板整位術は、円板牽引術後 2 週および 3 週のウサギに対して施行し、それぞれ円板牽引術から術後 8 週および 24 週となると各々 3 匹ずつ屠殺し観察した。手術対照群については術後 2 週、3 週、5 週、について各 2 匹ずつ、術後 8 週と 24 週については 1 匹ずつ観察した。

成 績

I. 下顎頭の肉眼的観察

1. 正常群

ウサギ下顎頭関節面を上方から観察すると、光沢のある白色の色調で、その形は前後方向に細長い楕円形の形態をしていた。左右の形態は対称形であった。

2. 円板牽引群

円板牽引群では左右の下顎頭に形態差が認められた。非手術側である右側については正常群とほぼ同様な表面の色調、形態であった。一方、円板牽引術を施行した左側は術後2週で表面の滑沢が失われ、術後5週以降粗造感が増加し、それ以降も関節表面は粗造なままであった。形態的には関節面の内外側の幅に増加を認め、正常群に比べて内外側的に広がった形態に変化していた。関節面の計測では手術側である左側関節面が右側に比べて大きく、増大傾向は術後40週まで認められた(図6)。

3. 手術対照群

関節面の表面性状、形態とも正常群とほぼ同じで、左右の関節面での差違も認めなかった。面積計測でも正常群と同様の大きさであった。

II. 顎関節の組織学的観察

1. 正常群

正常ウサギ顎関節を矢状断で肉眼的に観察すると、ともに凸型をした関節結節と下顎頭が相対し、これらに挟まれる形で凹

型の関節円板が存在していた(図7)。

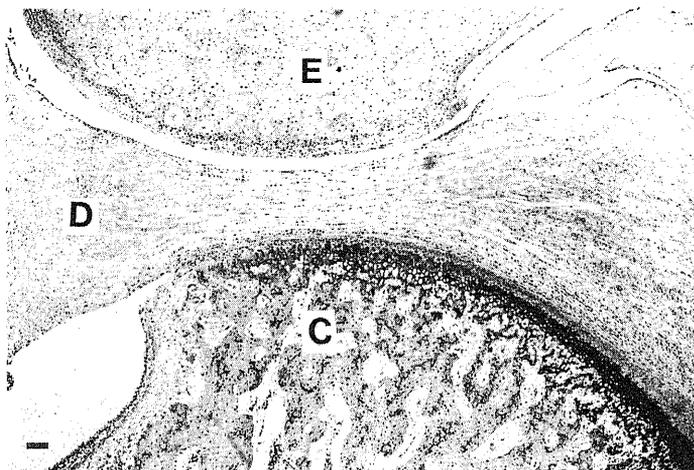
同部の組織学的所見では下顎頭の軟骨層は辺縁が滑らかな形態をしており、表層を薄い線維性被膜が被っていた。直下の軟骨層はコラーゲン線維を豊富に含有した浅層、楕円形の軟骨細胞が不規則に配列した中間層(増殖細胞層)、軟骨細胞が柱状に配列した深層(肥大細胞層)の3層構造であった。さらにその下層には海綿骨組織からなる軟骨下骨が存在していた。関節円板は、形態的には関節面の前後で肥厚し、中央部が狭窄した凹型であった。緻密な線維組織からなり、線維束間に軟骨細胞が散在する線維軟骨の組織像を呈していた(図8A)。関節結節も関節面には軟骨層が存在し、表層が線維性結合組織で被われていた。その直下は間葉系細胞からなり、深層には軟骨細胞が認められた。しかし軟骨層の厚みは下顎頭のそれと比較すると薄かった。軟骨層のさらに下層には軟骨下骨が認められた(図8B)。

2. 円板牽引群(表1)

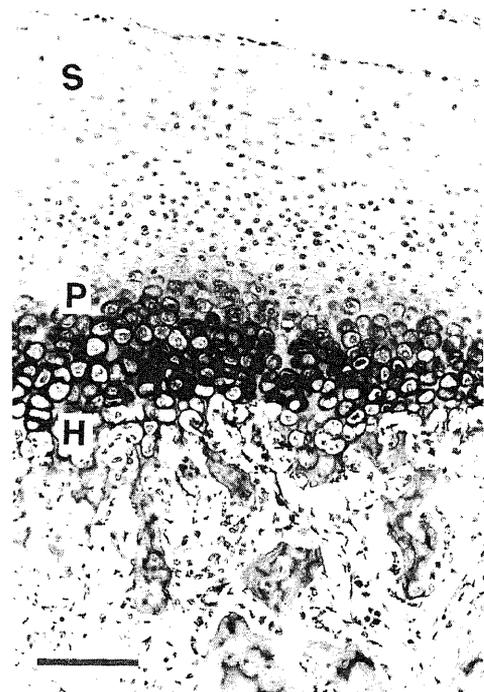
1) 手術後2週

下顎頭軟骨層は特に前方部で浅層部の肥厚、深層部の増殖が著しく、形態的には正常下顎頭においては凸型であったものが全体的に平坦化していた。関節円板は前方へ牽引されたため、円板後方部が下顎頭および関節結節の関節面に接していた。また細胞増殖により円板全体に肥厚化がみられた。関節結節においても軟骨層に増生が認められ、正常群と比べて厚みのある軟骨層を形成していた(図9)。

2) 手術後3週



A



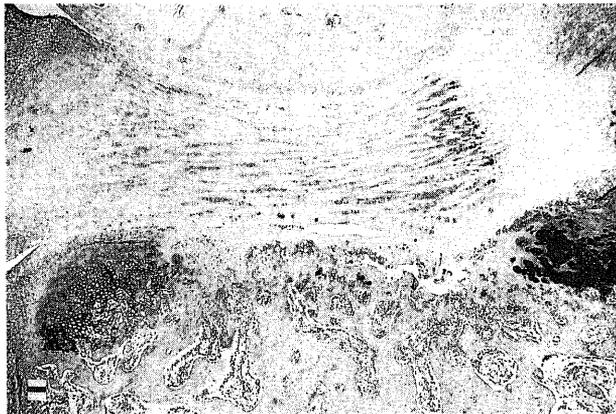
B

Fig.8. Photomicrograph of a sagittal view of a non-surgical rabbit craniomandibular joint(CMJ). (A) A low-magnification photograph of the CMJ. C, condyle; D, disc; E, eminence. HE stain, $\times 10$. Scale bar indicates $100 \mu\text{m}$. (B) A high-magnification photograph of the condyle consisted of three major layers. A surface layer composed mainly of collagen fiber. A proliferating layer composed of elliptical cartilage cells, which were distributed irregularly. A hypertrophic layer composed of round cartilage cells, stacked in the shape of a pillar. S, surface layer; P, proliferating layer; H, hypertrophic layer. HE stain, $\times 50$. Scale bar indicates $100 \mu\text{m}$.

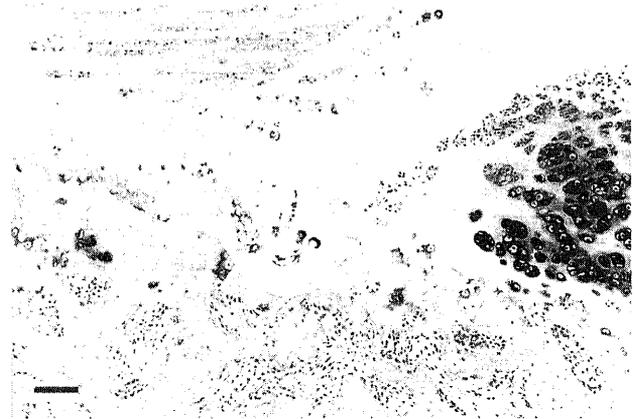
下顎頭では、関節面にあたる中央部の軟骨層には細胞減少、逆に前方部と後方部では軟骨増生やクラスター形成があり、トルイジンブルー染色では集簇した細胞周囲が赤紫色に染まるのが認められた。また一部軟骨層が深層部分で軟骨下骨から剥離



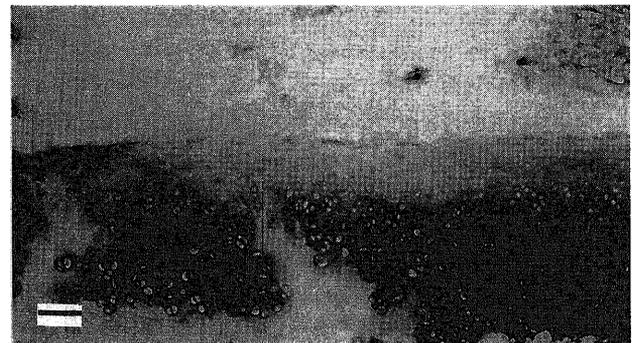
Fig.9. Photomicrograph of a sagittal view of a surgical rabbit craniomandibular joint (CMJ), 2 weeks after disc displacement. The thick fibrous tissue at the surface layer was seen. HE stain, $\times 10$. Scale bar indicates $100 \mu\text{m}$.



A



B



C

Fig.10. Photomicrograph of a sagittal view of a surgical rabbit craniomandibular joint (CMJ), 3 weeks after disc displacement. (A) A low-magnification photograph of the CMJ. HE stain, $\times 10$. Scale bar indicates $100 \mu\text{m}$. (B) A high-magnification photograph of the CMJ. In the condylar cartilage layer, cluster formation of the cartilage cells were seen. An arrow indicates clusters. HE stain, $\times 25$. Scale bar indicates $100 \mu\text{m}$. (C) A high-magnification photograph of the condylar cartilage layer. Toluidine blue stain, $\times 25$. Scale bar indicates $100 \mu\text{m}$.

を起こしている組織像が認められた。関節円板では軟骨様細胞が、その周囲基質とともにヘマトキシリンに染まっており、盛んな細胞増生と基質の産生を示していた(図10A, B, C)。

3) 手術後5週

下顎頭の表面形態はさらに不整になり、関節面では軟骨層の消失により軟骨下骨の露出を認めた。しかし関節面の前後の領域では軟骨細胞の増殖、クラスター形成が著しく軟骨層は肥厚していた。またトルイジンブルーによる染色性も亢進していた。関節円板には、下顎頭における軟骨層の消失領域に一致した部位に断裂、穿孔を認めた。穿孔部の周囲では細胞が減少しており、それより前後の部位では細胞増生が盛んになっているのが認められた。また関節結節の関節面においても同様に軟骨層の消失と軟骨下骨の露出を認めた。すなわち関節円板の穿孔部を中心として下顎頭、関節結節ともに退行性変化が亢進していた(図11)。

4) 手術後8週

下顎頭と関節結節は著しく平坦化し、相対しており関節面中央では軟骨層の剥離、軟骨下骨の露出が著明であった。周囲に残った軟骨層ではクラスター形成を認めた。関節円板はその存在を認めることができなかった(図12)。

5) 手術後24週

下顎頭、関節結節ともに平坦な形態は変化していないが、関

Table 1. Histological findings of joint components in the disc-dislocation group

Weeks after disc dislocation	Findings		
	Condyle	Disc	Eminence
2	Flattening	Hypertrophy	Proliferation of the chondrolayer
3	Cluster formation	Proliferation of the chondrolayer	Proliferation of the chondrolayer
5	Exposure of the subchondral bone	Perforation	Exposure of the subchondral bone
8	Severe flattening and exposure of the subchondral bone	Disappearance	Severe flattening and exposure of the subchondral bone
24	Recover of chondrolayer	Disappearance	Recover of chondrolayer

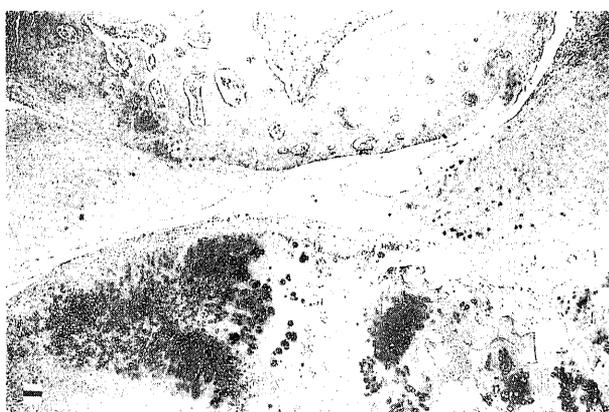


Fig.11. Photomicrograph of a sagittal view of a surgical rabbit craniomandibular joint (CMJ), 5 weeks after disc displacement. A low-magnification photograph of the CMJ. The disc had been perforated. HE stain, $\times 10$. Scale bar indicates $100 \mu\text{m}$.



Fig.12. Photomicrograph of a sagittal view of a surgical rabbit craniomandibular joint (CMJ), 8 weeks after disc displacement. A low-magnification photograph of the CMJ. The disc had disappeared. Exposure of subchondral bone was seen. Toluidine blue stain, $\times 10$. Scale bar indicates $100 \mu\text{m}$.



Fig.13. Photomicrograph of a sagittal view of a surgical rabbit craniomandibular joint (CMJ), 24 weeks after disc displacement. The shape of condyle and eminence had flattened. No obvious healing of the disk was seen. HE stain, $\times 10$. Scale bar indicates $100 \mu\text{m}$.

節面には軟骨層が再生していた。しかし軟骨組織では正常群で観察されたような細胞成分に富んだ3層構造はみられず、細胞に乏しく、線維成分に富んだ線維軟骨の組織像を呈していた(図13)。

3. 円板整位群(表2)

1) 牽引術2週後の円板整位群

円板牽引後2週に円板整位術を施行したところ、整位後6週(牽引後8週)では下顎頭、関節結節、関節円板には形態変化を認めるものの下顎頭、関節結節ともに関節面の軟骨層は保存され、穿孔やクラスター形成などは認めなかった(図14A)。また整位後22週(牽引後24週)では、下顎頭、関節結節の軟骨層はほぼ正常群に近い組織像を呈していた。形態的にも下顎頭はやや平坦であるものの、凸型をした関節結節と下顎頭が相対し、これらに挟まれる形で凹型の関節円板が存在する正常群に近い形態を回復していた(図14B)。

2) 牽引術3週後の円板整位群

円板牽引後3週に円板整位術を施行したところ、整位後5週

Table 2. Histological findings of joint components in disc-repositioning group

Weeks after disc repositioning	Findings		
	Condyle	Disc	Eminence
6(8)*	Flattening	Hypertrophy	Proliferation of the chondrolayer
22(24)	Cluster formation	Proliferation of the chondrolayer	Proliferation of the chondrolayer
5(8)	Severe flattening and exposure of the subchondral bone	Disappearance	Severe flattening and exposure of the subchondral bone
21(24)	Recover of chondrolayer	Disappearance	Recover of chondrolayer

* (), weeks after disc displacement.

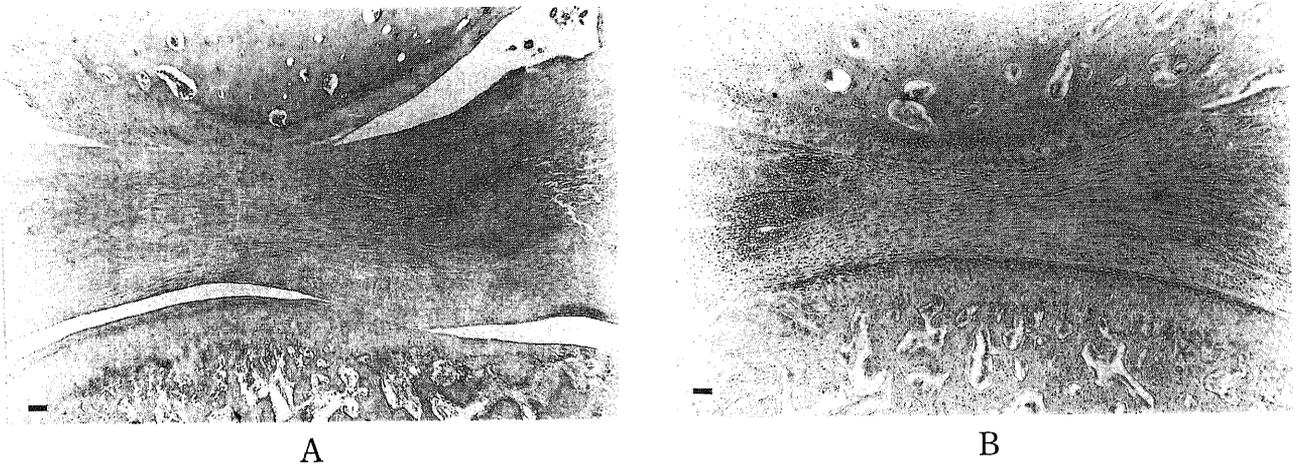


Fig.14. Photomicrograph of a sagittal view of a surgical rabbit craniomandibular joint (CMJ). (A) Six weeks after disc repositioning (disc repositioning surgery was performed at 2 weeks after the disc displacement surgery). A slight change of the disc shape was seen. HE stain, $\times 10$. Scale bar indicates $100 \mu\text{m}$. (B) Twenty two weeks after disc repositioning. No obvious histological change was seen at the disc, eminence and condyle. HE stain, $\times 10$. Scale bar indicates $100 \mu\text{m}$.

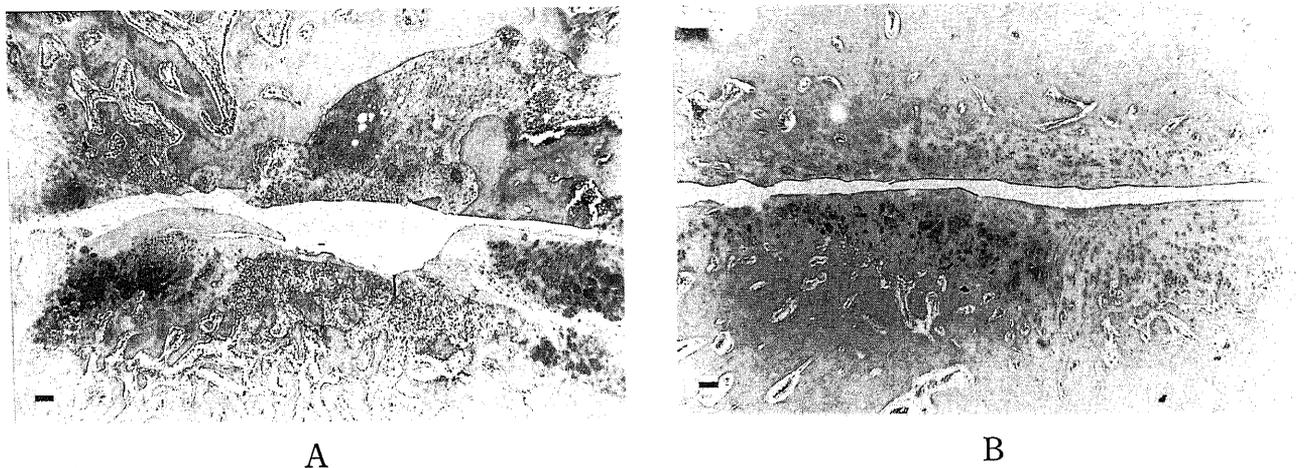


Fig.15. Photomicrograph of a sagittal view of a surgical rabbit craniomandibular joint (CMJ). (A) Five weeks after disc repositioning (disc repositioning surgery was performed at 3 weeks after the disc displacement surgery). The disc had been perforated. Cluster formation of the cartilage cells were seen. HE stain, $\times 10$. Scale bar indicates $100 \mu\text{m}$. (B) Twenty three weeks after disc repositioning. The shape of condyle and eminence had flattened further. Some clusters of cartilage cells were observed in the condylar cartilage layers. Scale bar indicates $100 \mu\text{m}$.

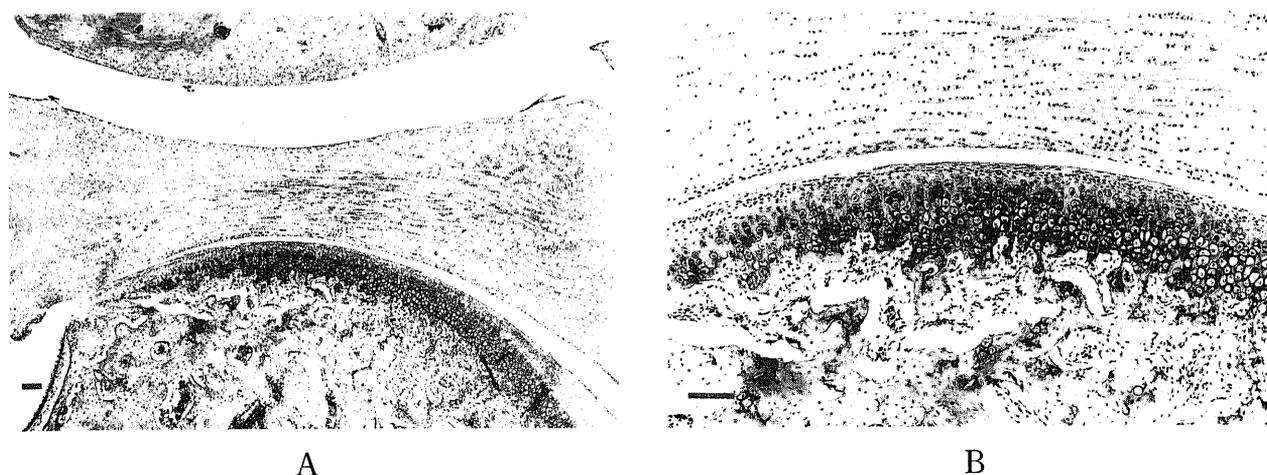


Fig.16. Photomicrograph of a sagittal view of a surgical sham operative rabbit craniomandibular joint (CMJ). (A) A low-magnification photograph of the CMJ. These findings were similar to the non-surgical rabbit CMJ. HE stain, $\times 10$. Scale bar indicates $100 \mu\text{m}$. (B) A high-magnification photograph of the condyle. HE stain, $\times 50$. Scale bar indicates $100 \mu\text{m}$. These findings were similar to the non-surgical rabbit CMJ.

(牽引後8週)では下顎頭、関節結節ともに著しい平坦化が進行し、軟骨層の剥離による軟骨下骨の露出、一部では露出した骨髄からの線維性組織による修復も認められた。また、関節円板は消失していた(図15A)。また整位後21週(牽引後24週)においても平坦な下顎頭、関節結節の形態は変化していないが、関節面には軟骨層が再生していた(図15B)。

4. 手術対照群

各週とも下顎頭、関節円板、関節結節のいずれにおいても著明な形態変化や組織変化は認められず、ほぼ未処置群と同様の組織像を示していた(図16A, B)。

考 察

近年の顎関節症に対する画像診断技術の進歩は目覚ましく、以前より用いられているX線、MRIをはじめとして、外来においても使用可能になった関節鏡による診断など様々な方法で検討されている。しかし実際の病態を的確に判断することが困難な症例は少なくない。その一つの要因としては顎関節症の発症原因をはじめとして、その病態進行が複雑であること、さらに臨床的に得られる材料が少ないことがあげられる。保存療法の治療効果の向上や関節鏡技術の進歩により、現在の趨勢はより侵襲の少ない治療が選択されるようになっており、実際にほとんどの症例が保存的治療のみで満足できる治療効果が得られている。その結果、外科療法の選択基準はより限定されるべきと考えられ、特に開放外科療法が取り扱う対象は重度症例のみとなり、顎関節内障の初期の状態や進行期の状態については、採取できる臨床材料がきわめて乏しいのが現状である。このような観点から動物を用いた病態モデルの作製は顎関節症の病態把握のために重要であると考えられる。

顎関節症における病態モデルに関してはこれまで様々な動物を用いてその作製が試みられてきた。ウサギをはじめとして、サル、ヒツジ、ラットなどを使い、さまざまな術式が試みられ、検討がなされてきた^{79)~10)}。しかし、方法論的には下顎頭に器械的損傷を与える方法¹¹⁾、円板後部組織切除や人工的円板穿孔⁷⁾¹²⁾¹³⁾、円板切除あるいは骨切りを行い顎関節構成組織の解

剖学的位置変化をおこす方法¹⁰⁾などが主体をなし、実際の臨床像や病因論とはやや異なった方法を用いるものも多くみられた。そこで今回われわれはウサギを用いて顎関節円板の位置異常をおこし、変形性顎関節症の病態モデルを作製した。ウサギを用いた顎関節円板転位モデルは過去にいくつかの報告がされている。しかしながらウサギについては顎関節の外側を頬骨が被い、関節へ直接アプローチすることが困難であるという解剖学的な問題点があった。Tallentsら¹⁴⁾の方法は顎関節円板の後方部の組織に切開を加え、顎関節円板を前方に押し込む方法であり、Millsら¹⁵⁾は頬骨突起部を一部削除して顎関節部を露出させて前方転位を行った。またAliら⁸⁾⁹⁾の方法では一旦頬骨突起部を骨折させて顎関節包を明かして、円板を転位させた後で骨折部を修復するものであった。いずれの方法も顎関節のかなり近い部分に少なくない損傷を与えるものであり、これらの損傷を最小限にすることが課題であった。

今回の実験で用いた方法ではこの点に着目し術式の改良を行った。すなわち顎関節周囲の頬骨突起部には損傷を与えず、顎関節包開放の他には前方部へ縫合糸を牽引する際に顎関節包の前方部に縫合糸が通る穿孔ができるのみとした。また縫合糸の固定部位についても頬骨突起部は避け頬骨縫合部より下方の頬骨部とした。しかし、顎関節部が明示されないこの方法では顎関節円板の転位を確認することが困難となるため、手術施行時には顎関節円板の移動量を牽引可能な筋や組織の移動量で計測し、7mm程度の牽引が可能であったものをその後の観察に用いることとした。この移動術式は、実際の臨床で遭遇する顎関節円板の前方転位に近似したものと考えられた。

顎関節円板の転位は顎関節円板に通した縫合糸の牽引によって行ったが、顎関節円板の後外側部に通した縫合糸を前内方に牽引しているため、円板自体は牽引されたときに、内側を支点にして、やや回転しながら前方に転位したことが考えられる。同一個体の切片で観察すると、内側に比べて外側の切片の組織変化がより重度であった。この理由としては円板の転位量自体が内側に比べて外側で大きく、より大きな組織変化をもたらしたものと考えられた。顎関節円板の転位方向については前方のみならず側

方転位も認められており、屍体ではLiebergら¹⁷⁾が26.7%に内方転位を認めたとしており、MRIを用いた臨床報告としては千葉ら¹⁸⁾が4.3%に内方転位を認めたとしている。ヒトとウサギでは下顎頭の形態も運動様式も異なるため、転位方向から組織に与える変化の比較は困難であるが、ウサギの場合は急激に関節円板の転位という状態が生じたことが比較的短期に急激な組織変化をもたらしたものと考えられた。ウサギの下顎頭形態はヒトとは異なり、内外径に比べて前後径が長い前後滑走関節の形態をとっている。牽引群について下顎頭は術後2週目から下顎頭軟骨層の増殖に伴い形態変化を認めた。すなわち下顎頭は著しく平坦化し、内外径が増加していた。下顎頭のこのような変化は関節円板との接触面積(関節面)を増加させ、軟骨層においては単位面積当たりの負荷を減少させることとなり、下顎頭への力学的ストレスの緩和、すなわち一種の再造形機構が働いているものと考えられる。

関節円板に穿孔が起こる機序については現在なお明らかではなく、関節円板と下顎頭の病態の進行についても諸説がある。Hanssonら¹⁹⁾は下顎頭と側頭骨の表面構造の変化が関節円板の非薄化をもたらし、穿孔が生じるのではないかと推測しているが、いまだ定説とはなっていない。動物を用いた実験例ではIshimaruら¹⁰⁾がヒツジの下顎頭に器械的損傷を与えることによって、関節円板に穿孔が生じたとしており、Millsら¹⁵⁾はウサギ関節円板を転位させて関節円板後方結合部に穿孔を認めたとしている。今回の実験について関節円板穿孔までの経時的変化を追ってみると、まず術後2週の時点で、下顎頭軟骨層では軟骨細胞の盛んな増生とともに、同時に関節結節においても軟骨層の増生が認められた。これらの細胞の増殖現象は変形性関節症(osteoarthritis)による破壊に対する関節軟骨の初期的な変化として観察されるものである。術後3週では関節円板に軟骨細胞が濃染される像が認められた。本来ウサギ関節円板は線維軟骨からなり、若干の細胞成分は認められるが、その染色性の強さは下顎頭軟骨層に比べるとかなり低いのが通常である。関節に加わる荷重を緩和するために関節円板の軟骨細胞は増殖し、盛んに基質を産生して負荷に耐えようとする。しかしさらに過剰な負荷が加わると、軟骨は弾性機能を失い、潤滑機能の低下・破綻をもたらす。特に軟骨層の深層に近い部分では変性が進み、軟骨層が剥離する所見が認められるようになった。このような軟骨層の深層に構造的変化がみられる原因としては、可動に伴う関節への剪断力が変形性関節症により軟骨軟化(chondromalacia)状態にある関節軟骨と、軟骨下骨との境界部にあたる軟骨層深層部分に強い応力を集中させるためと考えられた。術後5週では穿孔が認められたが、この穿孔部位を中心に観察をすると、まず下顎頭では穿孔に対応した部位の軟骨層が細胞成分の著しい減少と線維化を呈し、一部では軟骨下骨の露出を認めた。しかしその前後の部分では軟骨細胞の増殖やクラスター形成が認められた。同様に、関節円板においても関節面前後の軟骨細胞増生領域から徐々に細胞数が減少して穿孔に至った組織像が観察された。また関節結節においては穿孔部に一致して、軟骨下骨の露出が認められた。このように関節を構成するそれぞれの組織における変化は最も力学的負荷が大きいとされる関節面中央部が最も進行した変化、すなわち関節円板では穿孔、下顎頭と関節結節においては軟骨下骨の露出であり、中央部から前後に離れるにつれて進行が遅い(穏やかな)組織変化を認めた。これらの退行性変化は機能的荷重によるもの

であり、負荷のかかる中心部位からの距離(=荷重の大きさ)によって組織変化の進行度が規定されているものと考えられた。

関節軟骨の破壊は、滑膜での炎症などの、軟骨外の要因に基づく外因性破壊と軟骨細胞自体の代謝性変化による内因性変化の2つに大別されるが、変形性関節症においては後者が主体であるといわれている²⁰⁾。一方、軟骨細胞ではこれらの破壊性の変化に対し、修復機能があり、変形性関節症の軟骨層ではこれらの破壊と修復が混在した病態が観察されるのが一般である。破壊と修復を分ける要素のひとつが荷重の大きさであることと合わせて、本研究によってほぼその境界時期を確認することができた。

関節軟骨に荷重を加えたときの変化について宗圓ら²¹⁾は、一定荷重を加えたときに関節軟骨は瞬間的に凹み変形を示すが、その後は経時的に少しずつ凹みを増す、いわゆるクリープ変形を示し、一定時間後にはほとんど変形が進まなくなるとしている。本研究においても関節円板の牽引によって関節軟骨にかかる荷重は一過性のものであると考えられ、その後の関節軟骨を変性に導く過程には下顎頭の運動が深く関与していると考えられた。

軟骨における破壊と再生のバランスが崩れた時に軟骨層の退行性変化が進行するが、軟骨を破壊に導く要因は応力異常や軟骨異常である。前方牽引モデルにおいては軟骨層などの周囲の組織には極力損傷を与えない術式を行っているため、初期の時点で軟骨異常という状態は考えられず、応力異常が顎関節に生じていたと考えられる。円板牽引後早期において軟骨層で認められた軟骨層の増殖は、破壊に対抗する修復過程と考えられるが、破壊が進行した結果、軟骨は変性し、軟骨異常の状態が生じ、応力異常とあいまって軟骨破壊をより進行させたと考えられる。

臨床で、顎関節症の治療においても咬合治療や、咬合挙上装置(スプリント)を用いた治療は応力異常を是正しようとする治療であり、関節腔内穿刺による洗浄療法²²⁾や、各種薬剤の注入療法²³⁾は軟骨異常を引き起こす炎症症状などの消退を目的としている。また、関節円板が位置異常をおこし長期の経過で保存的な治療法が奏効しない症例に対しては、関節鏡視下手術や開放手術による関節円板剥離授動術や関節円板整位が行われてきた。これらの手術については多くの施設で報告がされている²⁴⁾²⁵⁾。当科においてもクローズドロックで保存療法が奏効しない患者に対して外科療法を行っている。平成4年から平成9年までの6年間で歯科口腔外科外来を受診した新患患者のうち顎関節症と診断された患者は1075名、そのうちで外科療法を施行した患者は37名(3.4%)であり、23名については関節円板整位術を行ない、いずれの症例も術後の成績は良好である。このように臨床的に効果があるとは報告されているが基礎的な検討はほとんどなされていない。

関節円板整位の本来の目的は、関節円板の位置異常による応力異常を是正し、軟骨の修復機能により損傷を受けた関節組織の機能回復を図ることである。今回の実験において、前方牽引した関節円板を整位し、その後の変化を観察したが、その組織像は整位術を施行するまでの経過期間により大きく異なっていた。牽引術後2週で整位術を施行したものでは軟骨破壊の程度は低く、軟骨層は保存されていた。一方牽引術後3週で整位術を施行したものでは整位術後も軟骨破壊が進行し、下顎頭、関

節結節軟骨層および軟骨下骨, さらに関節円板の破壊が発現した。両者においてこのような差が生じた原因としては以下のことが考えられる。牽引術後の時間経過により軟骨の変性が進み, 3週経過時ではすでに応力異常を是正しても通常の咬合, 咀嚼による関節への負荷さえも軟骨の修復能を越えるようになっていたものと考えられる。組織学的所見で, 3週の下顎頭軟骨層において軟骨細胞のクラスター形成を認め, その細胞周囲はトルイジンブルーに染まり盛んな基質産生が認められたが, それと同時に軟骨層の深層では構造破綻が生じていたことから, この3週時点が本術式における軟骨修復における臨界点であり整位術による前述のような差異を生じたと考えた。この結果から関節円板の位置異常によって応力異常が生じている関節についてはより早期に関節円板の整位をはかり, 応力異常を緩和することが関節構造の保存に有効であることが本研究から示された。

1980年代後半からMRIを用いて, 関節円板の位置の同定が行われるようになり, 実際に顎関節症患者の多数に関節円板の転位が認められたが, 一方で長期の経過観察によって円板転位があるもののクリックなどの関節雑音を認めるのみで, 疼痛や開口障害を経験することなく何年も経過している症例を認めたり, また復位を伴わない関節円板の前方転位症例を1年以上治療することなく経過観察していたところ, 関節の運動やX線所見で特に悪化は認めなかったとする報告²⁶⁾や, さらには顎関節症状を全く自覚していない正常人の中にも関節円板の転位を認めることが報告²⁷⁾され, 関節円板の転位がすべて顎関節症を急速に悪化させる要因とは考えられなくなっている。そのためクローズドロックに対する治療法においても最近では, 関節円板の整位を積極的には求めない治療法も選択されるようになってきた^{28)~30)}。関節円板が転位していても下顎頭が滑走運動をし, ある程度の可動性が得られていれば関節軟骨への負荷は生理的許容範囲にとどまり, 変形性関節症へは進行しないものと考えられる。しかし本実験結果より, 加齢などによって軟骨異常が進行することを考えれば, 関節円板を整位して応力異常を緩和することが可能な関節に関しては早期に関節円板の整位を試みることは有用な治療法であると考えられる。

結 論

ウサギ顎関節の関節円板を前方に牽引することによって, ヒト顎関節における関節円板前方転位に相当する状態を実験的に作製し, 肉眼的および組織学的に観察した。さらに転位した関節円板に対し関節円板整位を試み, 組織学的観察を行った結果, 以下のような所見を得た。

1. 関節円板前方牽引術を施行後, 下顎頭関節面について肉眼的観察を行ったところ, 術後2週目で光沢の低下, 術後5週目以降は粗造な表面正常に変化していた。また関節面の面積計測においては手術側である左側関節面が健側である右側に比べて大きく, 術後40週までの観察で同様の傾向であった。

2. 関節円板前方牽引術を施行後, 組織変化の観察を行ったところ, 術後2週目では下顎頭関節軟骨層部に増殖を認め術後3週目ではクラスター形成などの初期の退行性変化を認めた。術後5週目では関節円板後方に穿孔を認め, 下顎頭では関節円板の穿孔部位に一致した軟骨下骨層の露出を認めた。術後8週目では関節円板が消失し, 下顎頭と関節結節はさらに平坦化しており, 術後24週目では下顎頭と関節結節は平坦なままで

あったが軟骨層は再生を認めた。

3. 関節円板前方牽引術を施行後, 二次手術として関節円板の整位を試みて組織学的観察を行ったところ, 牽引術後2週目に二次手術を行ったものでは下顎頭軟骨層に形態変化を認めたものの, 牽引群に認められたような関節円板の穿孔や下顎頭軟骨下骨の露出は認められなかった。

4. 関節円板前方牽引術を施行後, 3週目に関節円板の整位を試みたものでは牽引群と同様に関節構成組織の退行性変化が進行し, 8週目では関節円板が失われ関節結節および下顎頭は平坦化し軟骨下骨層の露出を認めた。術後24週でも関節円板の再生は認めず, 平坦な関節結節および下顎頭が認められた。

以上の結果より, 関節円板を前方牽引することで関節構成組織の退行性変化が進行することが観察され, 牽引を早期に解除し位置異常を是正することで進行が抑制されることが認められ, 円板整位術が有用な治療法であることが示された。しかしある程度退行性変化が進行した状態では, 牽引を解除しても退行性変化は進行することが観察され, 円板整位術の適応限界が示唆された。

謝 辞

稿を終えるに臨み, 終始御懇篤なる御指導と御校閲を賜りました恩師山本悦秀教授に深甚の謝意を捧げます。また直接御指導を頂きました本学医学部歯科口腔外科学講座の中川清昌助教授に厚く御礼申し上げます。さらに, 本研究の遂行に当たりご協力を頂きました当講座の高塚茂行講師, 田中彰, 寺井功一院生, 公立能登総合病院歯科口腔外科成之坊昌功博士ならびに医局員の各位に感謝の意を表します。

文 献

- 1) 日本顎関節学会. 顎関節疾患および顎関節症の分類. 日顎誌 8: 113-126, 1996
- 2) Wilkes CH. Arthrography of temporomandibular joint in patients with the TMJ pain-dysfunction syndrome. Minn Med 61: 645-652, 1978
- 3) Farrar WB, McCarty WL. Inferior joint space arthrography and characteristics of condylar paths in internal derangements of the TMJ. J Prosthet Dent 41: 548-555, 1979
- 4) Wilkes CH. Internal derangements of the temporomandibular joint. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 115: 469-477, 1989
- 5) Williamson EH. パネルディスカッション. TMDのコンセンサス. (杉崎正志編), 第1版, 107-111頁, クインテッセンス出版, 東京, 1993
- 6) Dawson PE. Optimum TMJ condyle position in clinical practice. Int J periodontics Restorative Dent 5: 11-31, 1985
- 7) Axelsson S, Holmlund A, Hjerpe A. An experimental model of osteoarthritis in temporomandibular joint of the rabbit. Acta Odontol Scand 50: 273-280, 1992
- 8) Ali AM, Sharawy M. Enlargement of the rabbit mandibular condyle after experimental induction of anterior disk displacement: A histomorphometric study. J Oral Maxillofac Surg 53: 544-560, 1995
- 9) Ali AM, Sharawy M. Change in the innervation of rabbit craniomandibular joint tissue associated with experimental induction of anterior disk displacement: histochemical and immunochemical studies. J Craniomaxillofac Surg 13: 50-56, 1995
- 10) Ishimaru J, Goss AN. A model for osteoarthritis of the

- temporomandibular joint. *J Oral Maxillofac Surg* 50: 1991-1995, 1992
- 11) Lang TC, Zimny ML, Vijayagopal P. Experimental temporomandibular joint disc perforation in the rabbit: A gross morphologic, biochemical, and ultrastructural analysis. *J Oral Maxillofac Surg* 51: 1115-1128, 1993
- 12) 成之坊昌功, 高塚茂行, 窪田善之, 中川清昌, 山本悦秀. ウサギ顎関節における関節円板穿孔に関する実験的研究 I. 顎関節形態の組織変化. *日口外誌* 42: 72-78, 1996
- 13) 宮木克明. 家兎顎関節における関節円板切除後の下顎頭軟骨の損傷と修復に関する実験的研究. *日口科誌* 41: 80-91, 1992
- 14) Tallents RH, Macher DJ, Pivoli P, Puzas JE, Scapino RP, Katzberg RW. Animal model for disk displacement. *J Craniomandibular Disord* 4: 233-240 1990
- 15) Mills DK, Daniel JC, Herzog S, Scapino RP. An animal model for studying mechanisms in human temporomandibular joint disc derangement. *J Oral Maxillofac Surg* 52: 1279-1292, 1994
- 16) Ali AM, Sharawy M. Histopathological changes in rabbit craniomandibular joint associated with experimentally induced anterior disk displacement (ADD). *J Oral Pathol Med* 28: 364-374, 1994
- 17) Lieberg J, Westesson PL. Slideways position of the temporomandibular joint disk; Coronal cryosection of the value of coronal images. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 66: 644-649, 1988
- 18) 千葉雅俊, 永井宏和, 熊谷正浩, 高橋哲, 幸地省子, 越後成志. 関節円板側方転位の臨床所見とMRI所見の比較. *日顎誌* 8: 413-423, 1996
- 19) Hansson T, Oberg T. Arthrosis and deviation on form in the temporomandibular joint. A macroscopic study on human autopsy material. *Acta odontol Scand* 35: 167-174, 1977
- 20) 吉原愛雄, 新名正由. 関節軟骨の構造と変性, 破壊. *関節外科* 12: 41-52, 1993
- 21) 宗 圓悟, 田中清介. 正常顎関節の構造と機能. *関節外科* 15: 16-21, 1996
- 22) Nitzan DW, Dolwick FK. Temporomandibular joint arthrocentesis. *J Oral Maxillofac Surg* 49: 1163-1167, 1991
- 23) 青村知幸, 船水哲也, 八幡智恵子, 工藤啓吾: 顎関節内障患者に対する関節洗浄マニピュレーション法の臨床効果—ヒアルロン酸ナトリウム製剤およびベタメタゾンの併用—. *日顎誌* 10: 128-134, 1998
- 24) 成之坊昌功, 高塚茂行, 中川清昌, 山本悦秀: 顎関節内障に対する外科的処置の評価. *日顎誌* 6: 361-370, 1994
- 25) 川上哲司, 都築正史, 匠原悦雄, 高山賢一, 大河内則昌, 森本佳成, 藤田宏人, 杉村正仁. 顎関節内障クローズドロック症例に対する外科療法の検討—顎関節鏡視下剥離授動術後成績について—. *日口外誌* 41: 780-784, 1995
- 26) Sato S, Takahashi K, Kawamura H, Motegi K. The natural course of nonreducing disk displacement of the temporomandibular joint: changes in condylar mobility and radiographic alterations at one-year follow up. *Int J Oral Maxillofac Surg* 27: 173-177, 1998
- 27) Gross AJ, Rivera WC, Gale EN. A prevalence study of symptoms associated with TM disorders. *J Craniomandib Disord* 2:191-195, 1988
- 28) Kirk WS Jr, Calabrese DK. Clinical Evaluation of Physical Therapy in the Management of Internal Derangement of The Temporomandibular joint. *J Oral Maxillofac Surg* 47:113-119, 1989
- 29) 松下 健, 高木律男, 成 辰熙, 小林龍彰, 武田明義, 大橋 靖. クローズド・ロック症例(非ロック解除例)に対する開口練習の効果. *日顎誌* 7: 345-354, 1995
- 30) Dimitroulis G, Dolwick MF, Martinez A. Temporomandibular joint arthrocentesis and lavage for treatment of closed lock: a follow-up study. *Br J Oral Maxillofac Surg* 33: 23-27, 1995
- 31) Bertolami CN, Gay T, Clark GT, Rendell J, Shetty V, Liu C, Swann DA. Use of hyaluronate in treating temporomandibular joint disorders: A randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *J Oral Maxillofac Surg* 51:232-242, 1993
- 32) Lundh H, Westesson PL, Eriksson L, Brooks SL. Temporomandibular joint displacement without reduction. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 73: 655-658, 1992
- 33) 宮島智房, 甲斐貞子, 甲斐裕之, 田代英雄. 整位不能な復位のない関節円板前方転位症例に対する保存療法の結果. *日顎誌* 6: 247-259, 1994

An Experimental Study on the Feasibility of Discoplasty in the Craniomandibular joint Yoshiyuki Kubota, Department of Oral and Maxillofacial Surgery, School of Medicine, Kanazawa University, Kanazawa 920-8640 — J. Juzen Med Soc., **108**, 11 — 23 (1999)

Key words animal model, disc displacement, craniomandibular joint, discoplasty, degeneration

Abstract

To investigate morphological changes in the temporomandibular joint (TMJ) after articular disc dislocation, an animal displacement model has been established. Furthermore, this model has been used to examine the feasibility of discoplasty disc repositioning surgery. Japanese White Rabbits were used in the present experimental study. Disc displacement was induced in the left craniomandibular joint (CMJ) by a surgical method. The disc was pulled anteriorly and fixed with a thread between the anterior margin of retro-discal tissue and infra-orbital portion of zygomatic bone. Gross morphological changes in anteriorly disc-displaced rabbits were assessed at the 2nd, 5th, 8th, 12th, 16th, 32nd, and 40th weeks postoperation. Histologic changes were assessed at the 2nd, 3rd, 5th, 8th, and 24th weeks postoperation. In the experimental group, anteriorly disc-displaced rabbits underwent discoplasty in the 2nd or 3rd week postoperation, and histologic changes were evaluated at 8th and 24th weeks after the first operation. Microscopic views were observed under H&E and toluidine blue staining. Results of the gross morphology showed the hypertrophy of the disc displacement condyle. The histology of the first group showed hypertrophy of the articular cartilage of the condyle in the 2nd week, with initiation of degeneration found in the 3rd week. Perforation of the retro-discal tissue was observed after the 5th week. Disc distortion accompanied by flattening of the condyle and eminence, and exposure of subchondral bone was observed after the 8th week. In the 24th week regeneration of cartilage layer was noted, however articular surfaces were flattened. The histology of the rabbit given a secondary discoplasty 2 weeks after the disc displacement also showed morphological changes in the disc and/or articular cartilage, but a little degeneration was noted. The rabbits that underwent the secondary operation after the 3rd week showed almost the same appearance as those receiving no secondary surgery at all. From these results, anterior disc displacement in rabbits initiated a progressive degenerative change in the CMJ components. Although this degeneration is reversible with the re-positioning procedure in the early stage, it becomes irreversible in the advanced stage. The finding of the in reversible stage of remodeling suggests the adaptive limits of the discoplasty procednre.