

重症型顎関節症に対する関節円板切除・耳介軟骨移植に関する研究(1) 家兎を用いた移植実験での免疫組織学的検討

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/2297/9138

重症型顎関節症に対する関節円板切除・ 耳介軟骨移植に関する研究

I. 家兎を用いた移植実験での免疫組織学的検討

金沢大学医学部歯科口腔外科学講座 (主任: 山本悦秀教授)

高塚 茂 行

顎関節症患者における開口障害, 開口時痛は関節円板の転位, 関節円板周囲組織の損傷に起因することが解明されている。したがって, 顎関節症に対する治療は関節円板の整位を目的として行われている。しかし, 関節円板の整位が不可能な重症例に対しては関節円板の切除が必要となる。関節円板切除後の顎関節では, 機能ならびに形態の変化が起こることが確認されており, 何らかの中間挿入物が必要なことが経験的に示唆されている。シリコンを主体とした人工材料を中間挿入物として使用する方法は, 術後に関節構造の破壊が確認されているため, 近年では自家材料の使用のみが検討されている。しかし, 皮膚, 筋肉などの軟組織の使用では早期からの材料の断裂, 壊死が認められている。そこで本研究は, 臨床応用されている移植材料の中でも形態的, 物性的に関節円板に近似した耳介軟骨を中間挿入物として用いる顎関節形成術を独自に, 基礎的に検討した。実験には体重 3-4kg の性的に成熟した日本白色種家兎を用いた。実験群は関節円板切除のみの群と, 関節円板切除および耳介軟骨移植群の2群として, 術後 2, 4, 6, 8, 10, 12, 24週後の形態変化を手術を施していない対照群と比較した。HE染色, トルイジンブルー染色では, 関節円板切除単独群において術後4週まで関節軟骨層の完全吸収, 露出骨における炎症像と関節面の平坦化が観察された。術後6週からは関節軟骨の増殖が観察され, 8週頃より平坦な関節面とほぼ正常な関節軟骨層の形成が認められた。一方, 耳介軟骨を移植した群では術後8週までは関節形態は良好に保存されたが, 移植片には術後6週より吸収, 断裂が観察された。術後24週では移植片は完全に吸収され, 関節結節に凹面状の形態変化が認められたが, 下顎頭形態は良好に保存されていた。免疫染色による増殖細胞核抗原 (proliferating cell nuclear antigen, PCNA) 陽性細胞率は関節軟骨の増殖層において術後2週で, 関節円板切除単独群が40%, 耳介軟骨移植群が20%の最高値を示していた。以上の結果より, 関節円板切除後の顎関節に中間挿入物として耳介軟骨を応用する方法は, きわめて有用であることが基礎的に明らかになった。

Key words temporomandibular joint, internal derangement, diskectomy, auricular cartilage interpositional graft, PCNA

顎関節をその構成からみると, 下顎骨の下顎頭, 側頭骨の下顎窩および関節結節の硬組織とその間に介在する関節円板よりなり, 全体として関節包に被包されている¹⁾。開口時, 下顎頭は回転運動に引き続き前方への滑走運動を行うが, この際関節円板も連動して前方に移動し, 閉口時に下顎頭とともに復位する。

この繰り返しが下顎運動であり, その運動障害を中心とする顎関節疾患として, 日常の歯科口腔外科臨床で高頻度に認められるのが顎関節症である²⁾。本症は, 「急性炎症症状を欠如し, 疼痛, 運動障害, 顎関節雑音を伴う症候群」と定義されており, 臨床的には, 開口, 咀嚼, 会話などの上述の下顎運動時に開口障害, 開口時痛, 関節雑音を伴う疾患で, 症例によっては頭痛, 頸部, 肩部の筋肉痛を伴うこともある。病因論としては, 1969年に Laskin³⁾が筋・顔面痛機能異常症候群 (myofacial pain dysfunction syndrome, MPD) を提唱し, 精神的ストレス

による慢性的な口腔習癖が原因で咀嚼筋に強直が発生し, 顎関節に機能異常がみられると述べている。その後, 画像診断技術の発達により顎関節包内の病的変化, 特に関節円板の転位や逆行性変化が顎機能異常に深い関わりを持つことが解明され, 顎関節内障 (internal derangement of the temporomandibular joint) という概念が提唱された。今日では, これら二つの要因が複合したものが顎関節症として広く理解されている。

したがって, 本症の症型診断は主に関節円板の位置的, 形態的变化の有無を基本としている。すなわち, 1) 関節円板に転位がなく咀嚼筋にのみ機能異常を認める, 筋・顔面痛機能異常症候群 (MPD 症候群) と, 2) 復位を伴う関節円板の前方転位 (anterior disk displacement with reduction) および, 3) 復位を伴わない関節円板の前方転位 (anterior disk displacement without reduction) の三つに分類され, さらにこれらに下顎頭の変形や関節腔内の癒着病変が組み合わされている⁴⁾。

平成7年1月9日受付, 平成7年4月25日受理

Abbreviations: BrdU, bromodeoxyuridine; MPD, myofacial pain dysfunction syndrome; PCNA, proliferating cell nuclear antigen; TMJ, temporomandibular joint

そこで、本症に対する治療は転位した関節円板を整位することを目的として行われている。しかしながら、関節円板の前方転位状態が長期にわたり上関節腔の線維性癒着が進行した場合、咀嚼や咬合運動による荷重で円板後部結合織に穿孔や断裂を生じ、関節円板の整位は不可能となる。関節円板の保存が不可能な重症例に対しては関節円板切除術が適応されている。関節円板の切除は下顎運動にとって最も重要な緩衝機構の喪失を意味するため、関節構造の退行性変化が術後レントゲン写真に認められており、加えて骨面どうしの接触による関節疼痛、線維性癒着も報告されている⁹⁾。実験的に関節円板を切除した研究からは、術後の著しい退行性変化が観察されている¹⁰⁾。このような術後偶発症を防止するため、種々の中間挿入物が関節円板に代わるものとして応用されてきている。

この代用物質には大きく人工材料と自家組織の2群があり、そのうち前者は、米国において1970年代より使用が推奨されてきたが、術後の異物反応と退行性変化が著しく¹⁰⁾近年では後者についてのみ検討が行われている。自家移植材料のうち皮膚、筋・筋膜などの軟組織は、咀嚼による荷重で断裂、壊死が実験的に報告されており¹⁰⁾、咬合荷重による変化を受けない軟骨程度の強度を有する材料が適当であると考えられている。軟骨組織のうち、耳介軟骨は弾性軟骨に属し物理的性状、形態、採取部位などより線維軟骨に類似した関節円板に代わる材質として至適と考えられている。しかしながら、臨床応用されてからの期間は短く、術後の形態変化や移植片の動態については不明な

点が多く基礎的研究も不十分である¹¹⁾。

本研究は重症型の顎関節症治療に応用される関節円板切除術ならびに、臨床的に好成績が期待されている関節円板切除および耳介軟骨移植術による関節構造の変化を実験的に解明することを目的とした。基礎的に関節円板切除単独群と、関節円板切除および耳介軟骨移植術の術後形態変化を経時的に比較し、中間挿入物として耳介軟骨を使用した場合の有効性を検討した。

材料および方法

1. 実験動物

体重3-4kgの日本白色種家兔(雌、静岡県実験動物農業共同組合)30羽を用いて実験を行った。実験動物は無作為に、手術を施さない対照2羽(実験群A)、関節円板切除単独の検討に14羽(実験群B)、関節円板切除および耳介軟骨移植の検討に14羽(実験群C)を用いた。また、手術側は左側一側の顎関節のみとした。

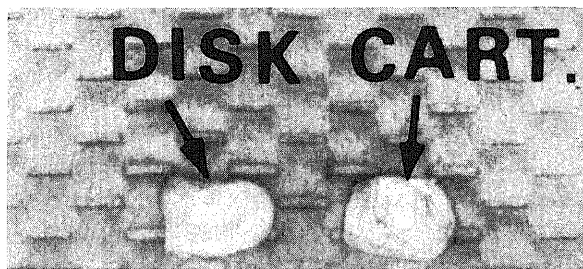
II. 実験方法

1. 関節円板切除

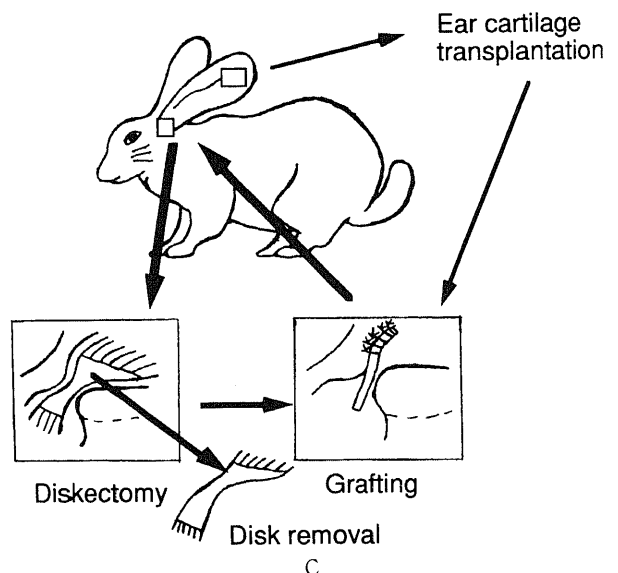
実験群B、Cの家兔に対して、ペントバルビタール(大日本製薬、大阪)25mg/kgを耳静脈より静注して全身麻酔を行い、左耳前部を剃毛、1/80000エピネフリン含有2%塩酸リドカイン(藤沢薬品、大阪)1mlを術野に注入後皮膚切開を行った。清潔操作下に側頭骨、頬骨骨膜上で筋層を切開、剝離し関節包を明示した。骨膜より関節包に切開を加え、上関節腔を開放して関節円板を確認、下関節腔を開放した。周囲組織を含めて関節円板(8×4mm幅、0.35mm厚)を完全に切除した。実験群Bは



A



B



C

Fig. 1. Intraoperative picture of the experimental diskectomy with auricular grafting. (A) Diskectomy of the rabbit. Experimental animal is undergoing diskectomy after preauricular incision from upper joint approach. An arrow indicates articular disk. (B) Removed articular disk and transplantational auricular cartilage. Disk, removed disk; Cart., harvested auricular cartilage. (C) Schematic drawing of the operation. Diagram shows auricular grafting after diskectomy in which harvested cartilage is suturing to the temporal bone with 7-0 nylon.

そのまま手術創を各層ごと閉鎖，縫合した。

2. 耳介軟骨移植

実験群Cに対しては関節円板切除後に耳介軟骨移植を行った。手術側(左側)と同側の耳介裏面に皮膚切開を加え，軟骨膜上で皮膚弁を剝離した。次いで軟骨に切開を加え，反対側には軟骨膜を付着させず，切除した関節円板と同じ大きさ(8×4mm幅，0.35mm厚)で軟骨片を採取した。採取した移植片は，軟骨膜が付着した面を関節結節に向けて7-0ナイロン糸(ケイセイ医科工業，東京)で側頭骨に縫合固定した。軟骨片移植後は，術野を各層ごとに閉鎖，縫合した(図1)。

Ⅲ. 組織標本の作製法

対照群の正常家兔(実験群A)2羽と，関節円板切除のみを施行した家兔(実験群B)ならびに，関節円板切除および耳介軟骨移植を行った家兔(実験群C)は術後2，4，6，8，10，12，24週に各2羽ずつペントバルビタール全身麻酔下に開胸術を行い，左心室にカニューレション後，右心房を切開開放して生理食塩水(大塚製薬，東京)を還流，寫血を行い，さらに10%中性緩衝ホルマリン液(武藤化学薬品，東京)にて還流固定を行った。固定の終わった家兔より顎関節を一塊として取り出し，さらに2日間ホルマリンにて固定を行った。この標本を18% EDTA(和光純薬工業，大阪)にて約3週間脱灰を行った。脱灰終了後，パラフィン包埋を行い矢状断にてミクロトームを用いて6 μ mの切片を作製し，HE染色，トルイジンブルー(toluidine blue)染色と増殖細胞核抗原(proliferating cell nuclear antigen, PCNA)に対する免疫組織染色を行った。

Ⅳ. 免疫組織染色

パラフィン切片をキシレン-エタノール系列にて脱パラフィンした後，0.3%過酸化水素水(三菱瓦斯化学，東京)による内因性ペルオキシダーゼの反応阻害を行い，正常ヤギ血清(ダコ・ジャパン，京都)による非特異的反応の阻止後，一次抗体を室温中で90分間反応させた。使用した一次抗体はマウス抗ヒトPCNAモノクローナル抗体(ダコ・ジャパン)で，25倍に希釈して用いた。次いで，ビオチン化ヤギ抗ウサギIgG抗体と室温で15分間反応させ，ラベルドストレプトアビジン-ビオチン-ペルオキシダーゼ複合体(ダコ・ジャパン)と10分間反応後，0.1%ジアミノベンチジンテトラヒドロクロライド(3,3-diaminobenzidine tetrahydrochloride, DAB)(和光純薬工業)で発色させた。核染色にはヘマトキシリンを使用した。

Ⅴ. 組織学的検討項目

各染色標本を光学顕微鏡下に観察し，以下の項目について検討した。

1. 顎関節形態の変化

実験群Aを基準として，実験群B，Cにおける下顎頭，関節結節の関節面の術後形態変化と関節軟骨層の厚さの変化，軟骨細胞の異常増殖の有無を術後24週までの時間経過で観察した。

2. PCNA陽性細胞率

実験群A，B，Cの関節軟骨細胞に対する抗PCNA抗体での免疫組織染色の標本から，陽性細胞の比率を算定した。方法は，各標本の関節軟骨層で無作為にそれぞれ3カ所ずつ選び，軟骨細胞1000個に対するPCNA陽性細胞の比率を算定し，その平均百分率を各軟骨層のPCNA陽性細胞率とした。なお，陽性対照としてヒト正常リンパ節の胚中心を用い，それより染色濃度の淡いものは除外して，対照と同程度以上の染色濃度を示した細胞を陽性とした。

Ⅵ. 統計学的検定法

同一群間ならびに，2群間の平均値の差の検定には，対応のないWilcoxon検定を用い，5%未満の危険率をもって有意とした。

成 績

Ⅰ. 正常な家兔顎関節の構造と運動様式および組織学的所見
組織標本では矢状断で下顎頭はほぼ楕円形で，表層は線維性結合組織の薄い層で被われ，直下の関節軟骨層は表層，増殖細胞層，肥大細胞層の3層よりなっていた。関節円板は，線維軟骨からなり中央部はやや薄く関節面の前方，後方は肥厚していた。対向する関節結節も楕円形で表層は，ごく薄い軟骨層で覆われていた(図2)。

Ⅱ. 実験群Bの経時的変化

関節円板切除術のみを施行した群の顎関節では，術後4週までの期間に関節面の下顎頭軟骨層は完全に剝離・摩耗，消失し，露出された下顎頭骨髄に，炎症性反応が観察された。下顎頭外形は，著明に平坦化しており，骨梁の一部とこれに隣接する軟骨細胞は変性壊死に陥っていた。関節結節も同様に関節軟骨の消失，外形の平坦化，炎症性反応の所見を呈していた。術後4週から8週にかけては，下顎頭軟骨消失部に隣接した残存軟骨層より，著明な軟骨の増殖が観察され，軟骨欠損部は陥没，変形し表層には滑膜細胞由来と考えられる幼若な結合組織の被覆がみられた。関節結節関節面の軟骨下骨組織露出部は線維性結合組織に被覆されるようになっていた。関節面表層で

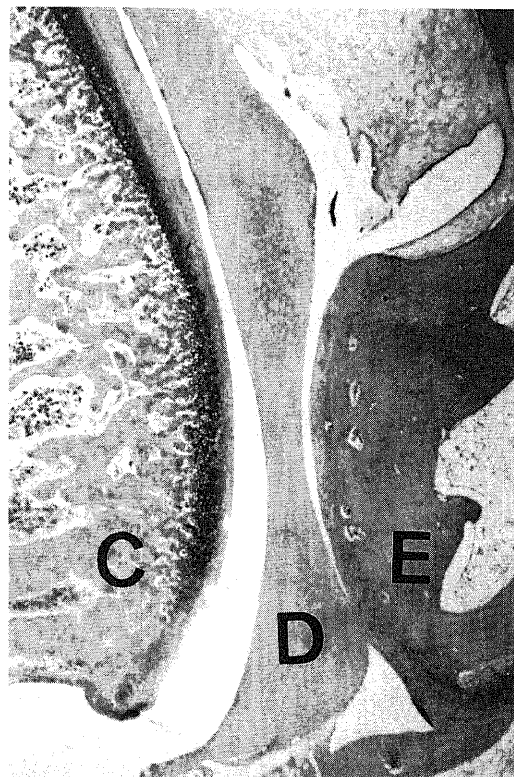


Fig. 2. Parasagittal view of the rabbit temporomandibular joint. Biconcave disk was located between oval condyle and eminence. Regularly arranged cartilage layer could be observed on the condylar surface. C, condyle; D, disk; E, eminence.

は、平坦化がさらに著明に観察された。術後8週から24週にかけては形態的、組織的に大きな変化はみられなかった。関節面形態の平坦化はより進行し術後24週では、ほぼ平行な対向状態になっており、関節円板の増殖・再生はみられなかった。下顎頭表層の関節軟骨の増殖はみられず、ほぼ均一な関節軟骨の再生が観察されたが表層の線維性被膜は欠如していた。関節結節

の表層は均一な線維性結合組織により被覆されていた(図3)。

Ⅲ. 実験群Cの経時的変化

関節円板切除後に耳介軟骨を移植した群では、術後4週までは、移植片の保存が観察された。下顎頭の関節結節の解剖学的形態は軽度の平坦化を伴ったが変形はほとんどみられなかった。下顎頭表層の軟骨層には剝離・消失はみられず、厚みもほ

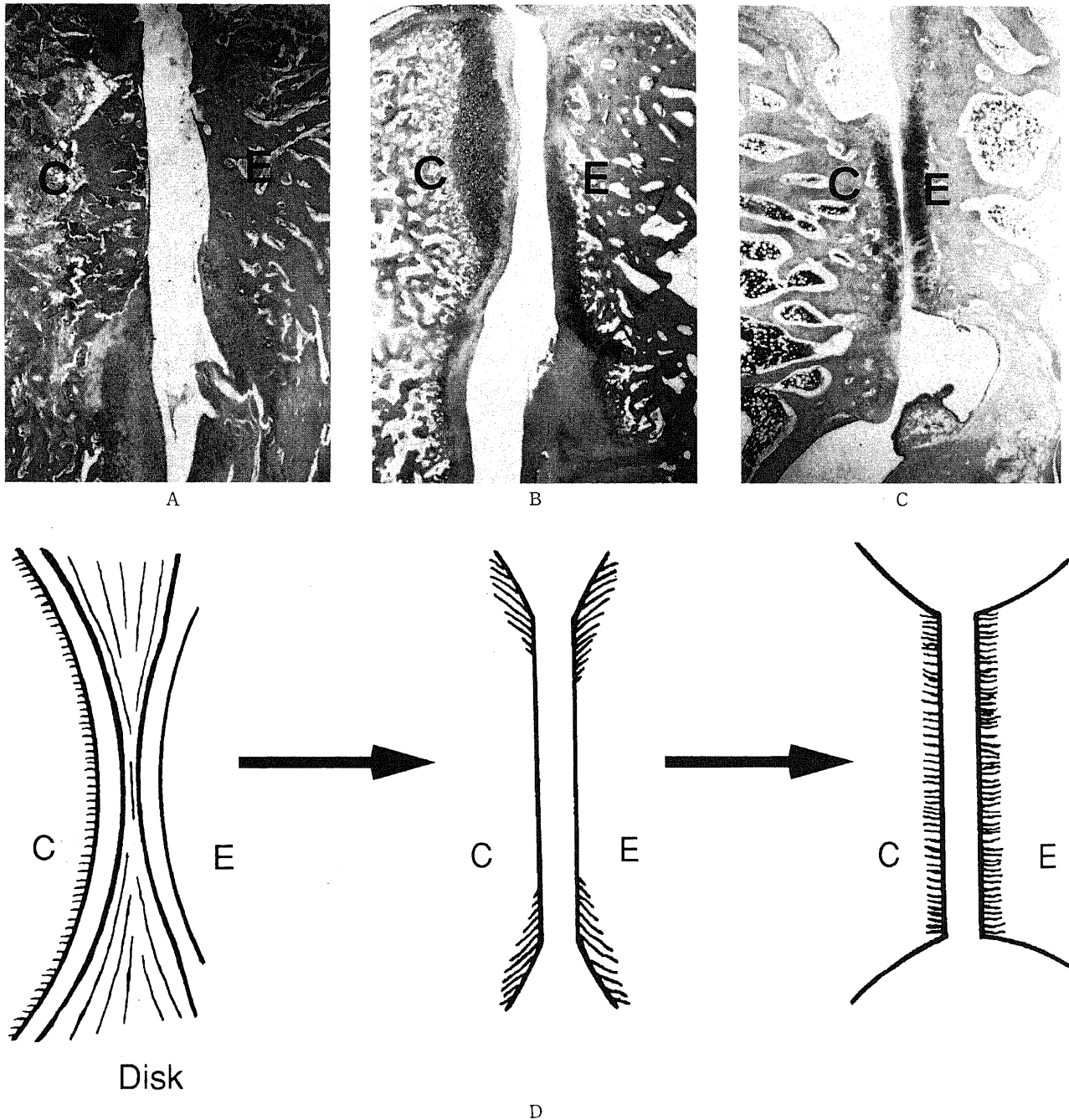


Fig. 3. Morphological change in disk-removed (group B) rabbits. (A) Four weeks after diskectomy. Complete cartilage resorption was observed on the articular surface with flattened surface. (B) Eight weeks after diskectomy. Proliferation of the cartilage cell was observed on articular surface of the condyle and eminence with flattening. (C) Twenty-four weeks after diskectomy. Regeneration of the cartilage cell retained almost normal cartilage layer on the condyle and eminence. The articular surfaces were parallel. C, condyle; E, eminence. (D) Schematic drawing of changes in disk-removed (group B) rabbits. Diagram shows morphological changes of cartilage layer and osseous shape in disk removed rabbits. C, condyle; E, eminence.

ば均一に保たれていた。関節結節の表層軟骨層には軽度の肥厚がみられた。術後6週の標本では、移植片の関節面における断裂・穿孔が観察された。下顎頭の形態と関節軟骨層は良好に保存されていたが、軟骨層の軽度肥厚がみられた。関節結節の関節面には関節軟骨の肥厚と外形の平坦化がみられた。術後8週から24週にかけては、移植片の吸収・消失が観察された。下顎頭形態は次第に平坦化を伴ったが、楕円形は保存されており、

やや肥厚した均一な関節軟骨が観察された。関節結節の表層は均一な軟骨層で被覆され24週では凹面状を呈していた(図4)。

IV. PCNA 陽性細胞率

PCNA 陽性細胞は、関節軟骨の増殖細胞層中のみ観察され、対照群の PCNA 陽性細胞率は2%であった。実験群Bでは術後2週で陽性細胞率はピークの40%に達した。術後6週頃からは5%以内の平衡状態になっていた。一方、実験群Cでは

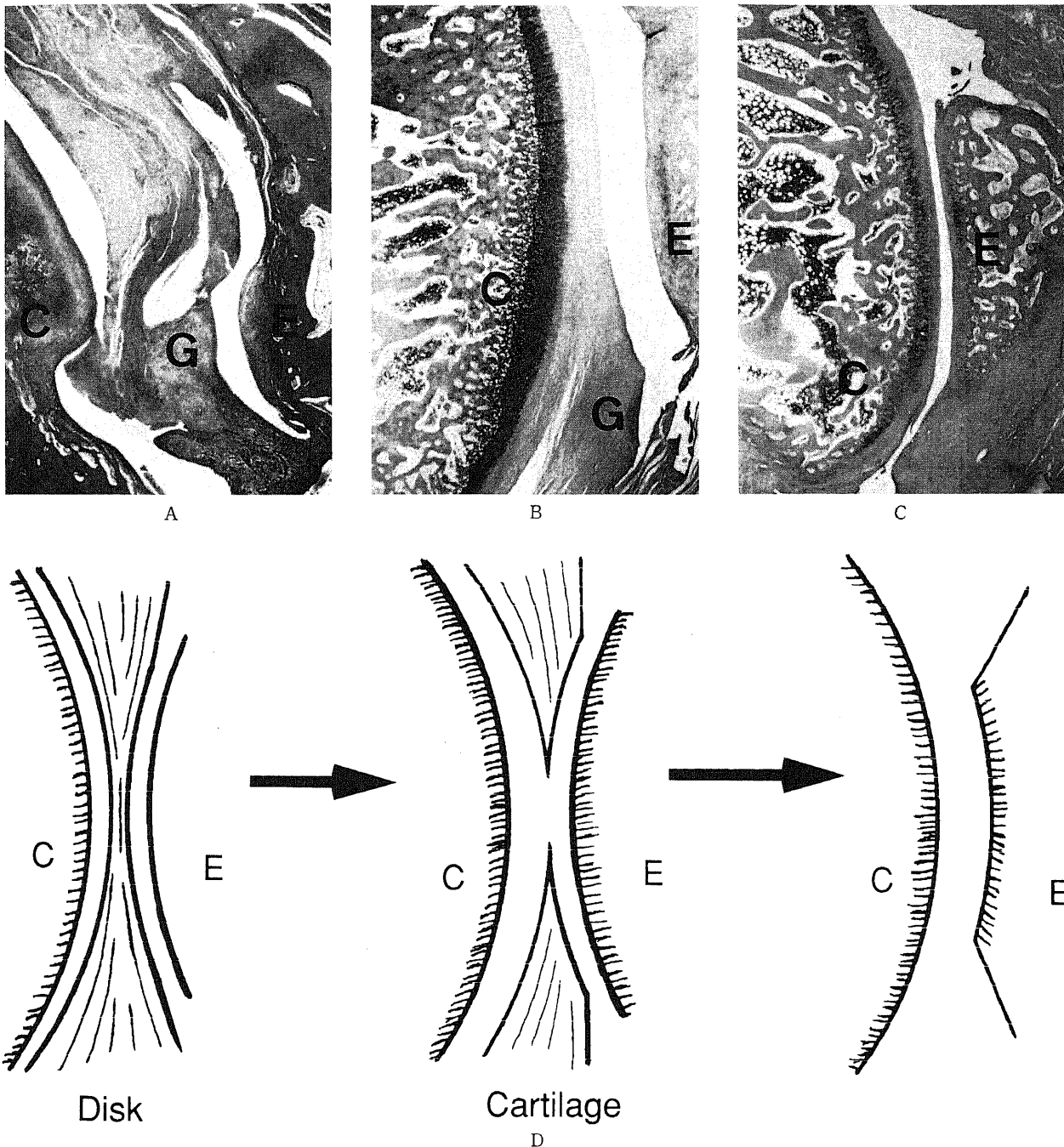


Fig. 4. Morphological change in auricular grafting after diskectomy (group C) rabbits. (A) Four weeks after auricular grafting. Intermediated cartilage was protecting articular surface of the condyle and eminence from degenerative change. (B) Eight weeks after operation. Grafted material underwent fragmentation and resorption but the condylar shape and cartilage layer were preserved with eminence flattening. (C) Twenty-four weeks after operation. Almost normal condyle and fossa shaped eminence could be observed. C, condyle; E, eminence; G, grafted cartilage. (D) Schematic drawing of changes in auricular grafting after diskectomy (group C) rabbits. Diagram shows morphological changes of cartilage layer, osseous shape and grafted cartilage.

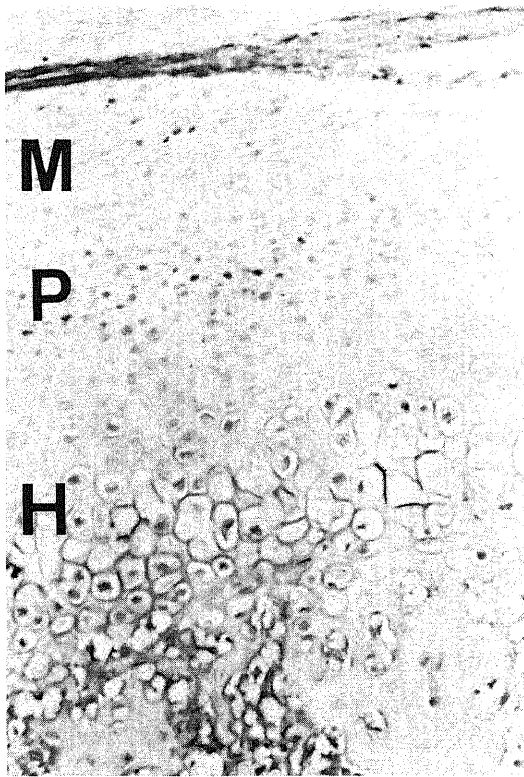


Fig. 5. PCNA-stained cartilage cells. PCNA-positive cells were recognizable in proliferative zone between mesenchymal layer and hypertrophic zone. M, mesenchymal layer; P, proliferative zone; H, hypertrophic zone.

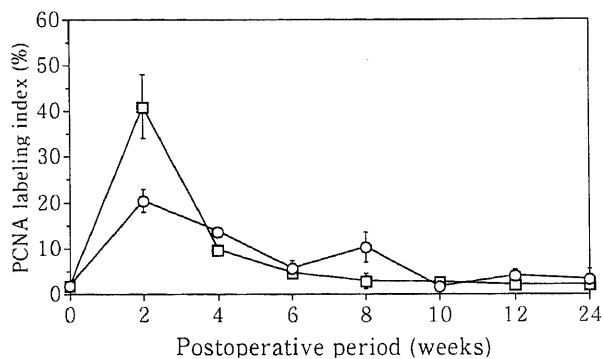


Fig. 6. Distribution of postoperative PCNA-positive cartilage cells. □, disk-removed animals (group B); ○, auricular grafting after diskectomy (group C). Control animals showed 2% PCNA-positive cartilage cells. Each value represents $\bar{x} \pm SD$.

術後2週に20%のピークが観察され、以降は10%以内の陽性細胞率を示した。術後2週目におけるB群の陽性細胞率は、B群内ならびにB群、C群間において有意に高いことが認められた ($p < 0.05$) (図5, 6)。

考 察

Wilkes¹²⁾¹³⁾によって顎関節症の発症が関節円板の転位に起因することが示唆されて以来、病変部から採取された臨床材料による顎関節部の病態解明に関する組織学的研究が行われてい

る。しかし、臨床材料からの検討のみでの病態像の解明は不完全と考えられている。そこで、実験動物を用いた基礎的研究が行われている。形態学的に、ヒトの顎関節は左右が一体化しており、凸型の下顎頭が関節円板を介して凹型の下顎窩に位置している。機能時には、前方の凸型の関節結節に向かって上関節腔では滑走運動が、下関節腔では回転運動が行われている。一方、基礎実験に頻用される家兎の顎関節は、下顎正中の関節結合により一体化し、凸型の下顎頭と関節結節が関節円板を介して位置しており、上下の関節腔では回転運動のみが行われている。このように下顎運動の様式に若干の差異が認められるものの、顎関節疾患の基礎的研究に家兎の顎関節を用いることの有効性は Weijs ら¹⁴⁾、Olsson ら¹⁵⁾によって示唆されている。

顎関節円板切除後の形態変化に関する基礎的研究は、術後の前額断による下顎頭の観察を、Sprinz¹⁶⁾¹⁷⁾が家兎で、小野ら¹⁸⁾、中村¹⁹⁾がラットで行っており、下顎頭の肥大あるいは吸収を認めている。肥大に関しては、関節円板の切除により下顎頭の骨増殖に対する抑制因子が消失するため過剰発育が発生したのではないかと仮定しているが、標本作成部位についての記載は不明確で、下顎頭軟骨の消失、軟骨下骨組織の露出に関する記載もみられない。家兎の顎関節は、前後方向に扁平で下顎頭の前方1/4のみが関節としての機能を持ち、それより後方は下顎運動に関与していない。したがって、顎関節の病理学的形態変化は矢状面で観察する方が有用であると考えた。

家兎顎関節円板切除後の関節形態の矢状面での観察では、宮木ら²⁰⁾の行った検討と類似した結果が得られた。関節円板切除初期の関節軟骨の吸収と軟骨下骨の露出は、関節円板という緩衝機構が失われたことにより、下顎運動時の荷重が外傷的に作用した結果、生じたものと考えられる。軟骨層の吸収により、下顎頭関節面には陥没と炎症性細胞浸潤がみられた。術後6週から8週にかけて関節面に近接した軟骨層において、軟骨細胞の増殖が観察され、増殖初期には不均一に軟骨層を形成したが術後の時間経過に伴って徐々に均一化がみられた。最終的には術後8週以降は関節腔隙の狭小化を伴うほぼ平坦な関節面と、均一な関節軟骨の形成が観察されたが、臨床報告されているような骨棘形成、線維性癒着はみられなかった。また、関節円板組織の再生はみられなかった。宮木ら²⁰⁾は、この軟骨細胞層の増殖は軟骨下骨の露出部に近接した軟骨層よりの反応性増殖によるものであることがブロモデオキシウリジン (bromodeoxyuridine, BrdU) 標識法による免疫組織化学的検索で観察されたと報告している。しかし、その増殖の割合に関する記載はされていない。本検討においては、術後2週目の標本の隣接軟骨細胞層で40%という有意に高いPCNA陽性細胞率が観察されており、軟骨層軟骨細胞の増殖の割合を観察することができた。また術後6週以降に、新生された関節軟骨層におけるPCNA陽性軟骨細胞率は5%以内であった。PCNAはDNA合成酵素であるDNAポリメラーゼの活性発現を司る蛋白であり、細胞周囲のG₀期にはほとんど認められないが、G₁後期に核小体を中心に発現し、S期には核全体に認められ、S後期以降は消失すると報告されている²¹⁾。同じ免疫染色法でも、BrdU標識法では、試薬の静脈内投与が実験動物の屠殺一時間前に必要とされているが、本検討で行った抗PCNA抗体を用いた免疫染色は、ホルマリン固定パラフィン包埋標本でも可能なことから、近年悪性腫瘍組織の増殖能を客観的に評価する目的を中心として、広く応用されるようになってきた。一般に、PCNA陽性細胞率

は正常皮膚で約2%、悪性腫瘍組織で約30%程度、他の正常組織で10%以内といわれており²⁰⁾、本研究の対照群の関節軟骨細胞では2%の陽性率が観察された。一方、関節円板切除直後の軟骨細胞層吸収時に40%の軟骨細胞陽性率が観察されたが、この状態は完全に病的と判断でき、関節円板の切除により顎関節に異常な変化が起きていることが示された。

関節円板切除術後の関節面に、平坦化はみられたが臨床報告されているような線維性癒着や、骨棘形成は観察されなかった。この原因としては、家兎は術直後より咀嚼運動を行っており、下顎を安静な状態に保つことが不可能であるということが考えられる。また、本検討において関節円板を切除する直前の家兎の顎関節は正常であったという点と、家兎の下顎運動には滑走運動が欠如していることならびに、実際の臨床例にみられるような臼歯部歯牙の欠損状態に起因した咬合位置の変化の欠如が挙げられる。加えて、顎関節症発生原因の一つと考えられている精神的ストレスに起因した歯軋り、喰い縛りが家兎には欠如していることも考えられる。Langら²¹⁾は、実験的に家兎の顎関節に穿孔を形成し、術後早期より穿孔に一致した骨棘の形成を報告している。一方、Blockら²²⁾は家兎の関節円板を切除して術後、通常の固形飼料を与えた群と、細粒の飼料を与えた群を前顎断で比較して下顎頭の退行性変化の度合を比較した結果、細粒状の飼料を与えた群での下顎頭形態の変化は、通常の飼料を与えた群と比較して咬合運動による荷重が減少したため少なかったと報告している。これらのことより、関節円板に損傷を受けた顎関節の硬組織形態変化発症には、関節円板ならびに周囲組織の変化の度合と歯牙の咬合によって決まる顎位の変化、下顎運動の影響が強く関与していることが示唆された。宮木ら²³⁾は、家兎の関節円板切除によってみられるこの関節面の平坦化は、正常な下顎運動機能を維持させるための下顎頭ならびに関節結節の再構築によるものであると結論づけている。正常な動物の実験によって得られる関節円板切除後の情報はある程度限定されているので、将来的に顎関節症あるいは顎関節強直症モデルの基礎的応用による検討が待たれるところである。

したがって、関節円板切除後の臨床例において遭遇するレントゲン写真上での硬組織形態の異常あるいは、機能障害の発生⁹⁾にはこのような生体の退行性変化と修復反応が惹起されていることが実験的に示されている。中間挿入物の移植は、関節円板切除後のこのような変化を防止する目的で応用されている。臨床的に最初に使用された材料は、シリコン、テフロンを主とした人工材料であった。しかしながら、生体と親和性のない人工材料使用による硬組織の破壊と炎症性反応の亢進は、基礎的にも臨床的にも認められており⁹⁾¹⁰⁾、現在では、これらの材料の中間挿入物としての使用は不適切と考えられている。唯一、チタン金属による下顎頭、関節結節の置換術が人工材料として有効であると報告されているが²⁴⁾、実際に下顎頭切除術が適応となる症例は、いわゆる顎関節症には含まれておらず、また予後経過観察期間は非常に短いので本法に対する評価は困難である。そこで現在では、生体にとって親和性が高く、異物反応が起こりにくい各種の自家移植材料に対してのみ検討が行われている。関節円板切除後の顎関節に移植可能な材料として、皮膚、側頭筋・筋膜などの軟組織と肋軟骨、耳介軟骨などの軟骨組織が応用されている。関節円板周囲組織への縫合固定が可能で、移植後の生着が期待できるという点で、軟組織の移植には有利な面が多い。しかしながら、機能時に顎関節が負担

する荷重は大きい。顎関節症患者において関節円板に前方転位がみられた場合、咬合による荷重を負担した円板後部結合織において変性や断裂が認められるように、軟組織の移植片はこの荷重による断裂、壊死が想定される。実験的に Eppleyら¹⁰⁾は、家兎関節円板に2×4mmというほぼ関節円板半分に相当する穿孔を作成して、遊離皮膚と遊離側頭筋を中間挿入物として断端に移植、縫合して術後4週、12週に評価を行った。結果は円板切除断端に縫合した遊離皮膚は78%の生着を認めたが、そのうち89%は周囲組織に線維性に癒着し一部に壊死を認め、遊離側頭筋は100%断裂・壊死して下顎頭の過形成が観察されたと報告している。軟組織を中間挿入物として使用した場合、このような移植材料の断裂や壊死、線維性癒着の発現は臨床的にも報告されている²⁰⁾。

一方、家兎の顎関節に関節円板の切除後、耳介軟骨を移植した基礎的検討は未だなされていない。サルの顎関節より関節円板を切除して耳介軟骨を中間挿入物として移植した Tuckerら¹¹⁾は、耳介軟骨移植後24週においても移植片の断裂はみられず、顎関節より採取した移植片は下顎窩に線維性に密に付着しており、関節面側において軟骨細胞の生物活性が病理組織学的に観察されたと報告している。本検討において、関節円板切除後に耳介軟骨を移植した群の家兎では、術後6週以降に移植片の断裂がみられ、断裂後は移植片の吸収が観察された。家兎顎関節への耳介軟骨移植の場合、下顎頭と関節結節という二つの凸面に移植片を介在させるという点で、凹面である下顎窩に軟骨層を一層構築するような、皿状の耳介軟骨を移植する実際の臨床例とは異なる。手術操作としては、移植片の脱落を防止するため耳介軟骨は側頭骨頬骨突起に直接縫合を行い、ナイロン糸で強固に固定してはいるが、前方部は遊離された状態となり、骨面との接触が得られていないために同部より断裂吸収が起こったものと考えられた。耳介軟骨移植後、関節結節と下顎頭に軽度の平坦化と軟骨層の増殖が観察されたが、軟骨層の乱れは軽度で消失ならびに軟骨下骨の露出はみられなく形態は比較的良好に保存されていた。移植直後の関節構造の変化に伴う関節軟骨の増殖は、関節円板切除のみの群の半分以下であることがPCNA陽性細胞率によって示され、20%という陽性率は比較的正常値に近く、関節構造の変化による生体反応は軽度に抑制されていると考えられた。また、移植片の断裂後における顎関節の形態変化も軽度に抑制されており、下顎頭の平坦化は緩やかで軟骨細胞層の異常増殖は形態的にも、PCNA陽性細胞率によっても示されなかった。ただし、関節結節には凹面化が観察された。これは、移植軟骨の吸収が関節面を中心に進行していくため関節面周囲に移植片が残存し、下顎運動によって回転運動が下顎頭の曲面全体と関節結節の関節面のみで行われるため、下顎頭の形態が保持され、他方関節結節の関節面においてのみ生理的吸収が進行したものと考えられた。臨床応用時には、移植片は下顎窩に適合しているため、このような部分的吸収は起こらず均等な吸収が起こるものと考えられた。また、たとえ移植片に断裂が生じても生理的吸収が可能であることが示唆された。一方、耳介軟骨移植時には、軟組織の移植において報告されているような関節腔の線維化、移植片の壊死は観察されなかった。

このように、本研究によって得られた結果からは、関節円板の切除後に耳介軟骨を移植するという再建方法は、術後に移植片に断裂と吸収が観察されたという点と、関節結節に凹形の骨

吸収がみられたという点で、関節円板に代わって顎関節形態の保持を行う完全な方法ではなかった。しかしながら、実験に用いた家兎の関節形態と運動様式の違いを考慮すると、実際の臨床例において移植片の断裂や吸収は起こりにくいものと考えられる。顎関節症患者21例に対して関節円板切除後、耳介軟骨を移植し、術後約1年後に移植片に対する生検を行った Yihら²⁰⁾は、20例について移植軟骨片は線維性に下顎窩に生着しており、軟骨細胞の活性が観察できたと報告している。また、本検討の関節円板切除のみを施行した群で観察された術後の関節軟骨の破壊や形態の変化は、耳介軟骨を中間挿入物として用いた場合、有意差を持って軽度に抑制されていたことが PCNA 免疫染色による陽性細胞率によって示された。これらのことより、重症型の顎関節症患者において保存の不可能な関節円板切除後に、耳介軟骨を移植する術式は顎関節の再建にとって非常に有効な方法であると考えられた。

結 論

関節円板の切除が必要な重症型の顎関節症に対する至適な再建方法と考えて、耳介軟骨を関節円板切除後の顎関節に中間挿入物として使用する術式の検討を行った。家兎の顎関節より関節円板を切除し、同側耳介より採取した軟骨片を中間挿入物として使用し、関節円板切除のみの家兎の顎関節、正常顎関節と形態の変化ならびに移植片の動態を比較した。

1. 関節円板切除を行った家兎の顎関節では、術後4週までは急性炎症症状を伴う関節軟骨の完全吸収、軟骨下骨の露出が観察され関節面は平坦になっていた。

2. 関節円板切除を行った家兎の顎関節では、術後6週より関節軟骨の増殖が観察され、術後8週頃よりほぼ正常な軟骨層の再生がみられたが、関節面は著しく平坦であった。

3. 関節円板切除後に耳介軟骨を移植した家兎では、関節形態はほぼ正常に保存されていたが、術後6週より移植片の断裂、吸収が観察された。

4. 関節円板切除後に耳介軟骨を移植した家兎では、術後8週より移植片の消失と関節結節の平坦化、凹面化が観察されたが下顎頭の形態ならびに関節軟骨層は、ほぼ正常に保存されていた。

5. 軟骨層中の増殖層における軟骨細胞の PCNA 陽性率は、関節円板を切除した群において術後2週目に40%の最高値が観察され、関節円板切除後に耳介軟骨を移植した群では術後2週目に半分の20%の最高値が観察され有意差が認められた。なお、正常家兎の顎関節における関節軟骨の PCNA 陽性率は2%程度であった。

以上の結果から、関節円板の切除が必要な顎関節症症例に対して関節円板切除後に耳介軟骨を移植する術式は、正常形態の保存、機能の回復を図る上で非常に有効な方法であることが明らかになった。

謝 辞

稿を終るにあたり、終始御懇篤なる御指導と御校閲を賜りました金沢大学医学部歯科口腔外科学講座の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、本研究の遂行にあたり御協力を頂きました当講座の熊谷茂宏講師、成之坊昌功先生ならびに医局員と大学院生の各位に感謝の意を表します。

なお本論文の要旨の一部は、第6回日本顎関節学会総会(1993年7月、

倉敷)、第7回日本顎関節学会総会(1994年7月、松本)、76th Annual Meeting, Scientific Sessions and Exhibition of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons (Denver, 1994) において発表した。

文 献

- 1) 木野孔司, 杉崎正志: 顎関節の病態, 機能解剖学. 顎関節症(中沢勝宏, 荒川幸雄, 和気裕之, 大町健介編) 214, 226-247 頁, デンタルダイヤモンド社, 東京, 1991.
- 2) 上野 正: 顎関節疾患の診断と治療. 日本歯科評論, 170, 1-7 (1956).
- 3) Laskin, D. M.: Etiology of the pain-dysfunction syndrome. J. Am. Dent. Assoc., 79, 147-153 (1969).
- 4) Okeson, J. P.: Nonsurgical Management of Disc Interference Disorders. Dent. Clin. North Am., 35, 29-49 (1991).
- 5) Eriksson, L. & Westesson, P.L.: Long-term evaluation of meniscectomy of the temporomandibular joint. J. Oral Maxillofac. Surg., 43, 263-269 (1985).
- 6) 宮木克明, 村上賢一郎, 瀬川夏樹, 飯塚忠彦: 家兎顎関節関節円板切除後の関節構造の修復過程に関する実験的研究. 日口外誌, 36, 2679-2688 (1990).
- 7) 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).
- 8) Fontenot, M. G. & Kent, J. N.: In vitro wear performance of proplast TMJ disc implants. J. Oral Maxillofac. Surg., 50, 133-139 (1992).
- 9) Trumpy, I. G. & Lyberg, T.: In vivo deterioration of proplast-teflon temporomandibular joint interpositional implants. J. Oral Maxillofac. Surg., 51, 624-649 (1993).
- 10) Eppley, B. L., Kalenderian, E., Winkelmann, T. & Delfino, J. J.: Surgical repair of defects in the rabbit temporomandibular joint disc: A comparison of various techniques. J. Oral Maxillofac. Surg., 47, 587-595 (1989).
- 11) Tucker, M. R. & Kennady, M. C.: Autogenous auricular cartilage implantation following discectomy in the primate temporomandibular joint. J. Oral Maxillofac. Surg., 48, 38-44 (1990).
- 12) Wilkes, C. H.: Arthrography of the temporomandibular joint. Minn. Med., 61, 645-652 (1978).
- 13) Wilkes, C. H.: Structural and functional alterations of the temporomandibular joint. Northwest Dent., 57, 287-294 (1978).
- 14) Weijs, W. A. & Dantuma, R.: Functional anatomy of the masticatory apparatus in the rabbit. Neth. J. Zool., 31, 99-147 (1981).
- 15) Olsson, K., Sasamoto, K. & Lund, J.: Modulation of transmission in rostral trigeminal sensory nuclei during chewing. J. Neurophysiol., 55, 56-75 (1986).
- 16) Sprinz, R.: Temporomandibular meniscectomy in rabbits. J. Anat., 88, 514-519 (1954).
- 17) Sprinz, R.: The role of the meniscus in the healing process, following excision of the articular surfaces of the

- mandibular joint in rabbits. *J. Anat.*, **97**, 345-352 (1963).
- 18) 小野尊睦, 福井正義, 島原政司, 横矢 喬: Meniscectomy に関する実験的研究. *日口外誌*, **19**, 44-51 (1973).
- 19) 中村 哲: 顎関節における関節円板切除の修復機転に関する実験的研究. *金医大誌*, **14**, 19-38 (1989).
- 20) Takasaki, Y., Deng, J. S. & Tan, E. M.: A nuclear antigen associated with cell proliferation and blast transformation. Its distribution in synchronized cells. *J. Exp. Med.*, **154**, 1899-1909 (1981).
- 21) Lang, T. C., Zimny, M. L. & Vijayagopal, P.: Experimental temporomandibular joint disc perforation in the rabbits: A gross morphologic, biochemical, and ultrastructural analysis. *J. Oral Maxillofac. Surg.*, **51**, 1115-1128 (1993).
- 22) Block, M. S., Unhold, G. & Bouvier, M.: The effect of diet texture on healing following temporomandibular joint discectomy in rabbits. *J. Oral Maxillofac. Surg.*, **46**, 580-588 (1988).
- 23) Lindqvist, C., Soderholm, A-L., Hallikainen, D. & Sjoval, L.: Erosion and heterotopic bone formation after alloplastic temporomandibular joint reconstruction. *J. Oral Maxillofac. Surg.*, **50**, 942-949 (1992).
- 24) Eriksson, L. & Westesson, P. L.: The need for disc replacement after discectomy. *Oral and Maxillofacial Surgery Clinics of North America*, **6**, 295-305 (1994).
- 25) Yih, W-Y., Zysset, M. & Merrill, R. G.: Histologic study of the fate of autogenous auricular cartilage grafts in the human temporomandibular joint. *J. Oral Maxillofac. Surg.*, **50**, 964-967 (1992).

Auricular Cartilage Graft after Discectomy in Terminal Stage Temporomandibular Joint Disorders (I) An Immuno-histological Study on Grafting in Rabbits Shigeyuki Takatsuka, Department of Oral Surgery, School of Medicine, Kanazawa University, Kanazawa 920—J. *Juzen Med Soc.*, **104**, 335—343 (1995)

Key words temporomandibular joint, internal derangement, discectomy, auricular cartilage interpositional graft, PCNA

Abstract

Imaging technique advancements have revealed the pathogenesis of internal derangement of the temporomandibular joint. Anteriorly dislocated articular disks are recognizable among painful joints. Although the dislocated disk repositioning technique is the most common method of treating the condition, discectomy is indicative for distorted disks. Arthritic changes were observed in disk removed joints, and the need for interpositional material has been suggested. As silicone implants grafted after discectomy caused osseous destruction, there is controversy about the use of interpositional materials after discectomy. Recent studies recommend the use of autogenous materials for implantation. Among them, auricular cartilage seems the most appropriate material for interpositional grafting in disk removed joints. The purpose of this study is to inquire into the morphological and functional changes after auricular grafting in disk removed temporomandibular joints. Rabbits for the experimental study were divided into two groups; rabbits in one group underwent discectomy alone, and the other group underwent auricular grafting after discectomy. Hematoxylin-Eosin stain and Toluidine blue stain showed complete resorption on articular cartilage and surface flattening in the discectomy alone group. Finally, regeneration of the cartilage cells retained the articular cartilage layer with a flattened articular surface. On the other hand, almost normal shape was preserved in the auricular grafting group but the grafted material underwent resorption and fragmentation after 6 weeks. Final change was observed as fossa shaping only on the surface of eminence. PCNA positive active cartilage cell was found among 40% of the discectomy alone group, among 20% of the auricular grafting group, after 2 weeks respectively. From these results, grafted auricular cartilage protected the rabbit condyle from early degenerative change after discectomy. Grafted cartilage prevents morphological change with normal function.