

機関番号：13301

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2008～2010

課題番号：20592323

研究課題名（和文）顎骨形成術における骨および神経組織変化に関する実験的研究

研究課題名（英文）An experimental study on histologic changes of osteogenesis and neurogenesis followed by osteoplasty of the mandible

研究代表者

中川 清昌 (NAKAGAWA KIYOMASA)

金沢大学・医学系・准教授

研究者番号：30155676

研究成果の概要（和文）：顎変形症患者に行われる下顎枝矢状分割術と骨延長術における神経組織および神経生理学的変化を調べる目的で家兎を用い実験を行った。すなわち4群に分けた実験系でそれぞれ骨形成関連細胞の局在および骨誘導タンパクの発現等を確認・観察する免疫組織化学的評価について検討を行った。その結果、下顎枝矢状分割術と骨延長術のいずれにおいても対照群の組織学的所見になるまでの時間に相違はあるものの良好な回復が認められた。

研究成果の概要（英文）：An experimental study of the postoperative changes on neurogenesis and neurogenic physiology has been carried out using rabbits. Purpose of the study was focused on microscopic changes in surgical sites of the saggital split osteotomy and distraction osteogenesis of the mandible. Experimental animals have divided into four groups. Osteogenesis and neurogenesis followed by surgical maneuver was evaluated histopathologically. Analyses have performed on distribution of osteogenic cells such as osteoblast and osteoclast, or bone morphogenetic protein(BMP) using histo-chemical methods. Results of the study have suggested that experimental groups showed consistent healing compared to sham control following both sagittal split osteotomy and distraction osteogenesis, irrespective of difference of the healing time.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	2,800,000	840,000	3640,000
2009年度	500,000	150,000	650,000
2010年度	500,000	150,000	650,000
年度			
年度			
総計	3,800,000	1,140,000	4,940,000

研究分野：口腔外科学

科研費の分科・細目：歯学・外科系歯学

キーワード：顎変形症、顎矯正手術、知覚神経麻痺

## 1. 研究開始当初の背景

顎変形症手術は当科においてもここ数年は最も手術件数が多い疾患である。このうち下顎枝矢状分割術（SSRO）が最も多く用いられる術式である。しかしながら下歯槽神経と平行して骨分割を行う本手術方法は術後のオトガイ領域知覚麻痺が高頻度に発生す

る事から依然としてして大きな問題点である。このオトガイ領域の知覚神経麻痺を評価する各種検査方法が報告されてきた。三叉神経感覚誘発電位（TSEP）は、オトガイ領域の知覚神経麻痺を最も客観的に評価できる非侵襲的な検査方法であり、当科では、このTSEPを用い外科的矯正手術患者の術後の上

下口唇の知覚麻痺に関して様々な報告をしてきた。

一方では近年、顎顔面領域において骨延長法の応用が広まりつつある。本法は従来整形外科領域において主に四肢の長管骨に対し行われてきたが、近年顎骨のように3次元的に複雑な形態を有する骨に対しても応用可能であることが確認され多くの報告がなされている。そこで、動物実験を通して、骨延長法と従来の骨切りによる骨片の一次的移動術における神経組織変化および神経生理学的変化の相違を基礎的に解明することが必要不可欠である。顎骨に対する骨切り術が直接、知覚神経に及ぼす影響および骨切り後、骨片の移動により生じる神経の影響を解明することで、顎骨骨切り術後の知覚神経麻痺の予防のみならず発症後の回復過程の解明だけでなく、より効果的な処置やリハビリテーションの開発にもつながるものと考えられる。顎骨内での神経修復過程はその周囲を取り巻く骨形成過程とどのように密接に関連しているのかも知る必要があると考えた。

## 2. 研究の目的

下顎枝矢状分割術患者の術前、術後にTSEPを測定したところ、麻痺の程度、回復状況を明確に評価でき、きわめて有用であることが実証されている。実際の下顎骨骨切り術施行患者のComputed Tomography (CT)画像情報を用い骨切り部位、骨切り範囲の数値化を行うにことにより統計学的にTSEP分析結果と合わせて解析したところ、神経走行と骨切り部位の大きさ、位置が術後の知覚神経麻痺に関与していることがわかってきた。骨内にも下歯槽神経の分枝が存在しており、その修復回復が骨新生とともに生じるのではないかと考えられる。これらの所見は骨切り術後、一次的に骨片を移動させた症例でのものであり、骨延長症例での所見は未だ不明である。そこで、骨切り術後一次的な骨片移動を行った症例と骨延長術症例との間での差異を検討する必要がある。

一方、家兎を用いた実験では、すでに下顎骨骨切りモデル、下顎骨延長モデルを我々は確立しており報告を行ってきた。これらのモデルを用い、骨切り後、一次的な骨片移動を行い固定した群と骨延長を行った群で、神経組織および神経生理学的検索を行い検討した。下顎神経組織の骨移動に伴う伸長、あるいは短縮がどのような組織学的、生理学的変化を生むのかを明確にし、臨床に応用できるようにすることを目的とした。

近年、歯科インプラント治療が臨床において多く行われるようになったが下歯槽神経麻痺の合併症の出現が問題となっている。そこでスクリューによる神経損傷と麻痺との関係、修復の期間について組織学的に同じく家兎を

用いて検討した。

## 3. 研究の方法

家兎を骨切り後の移動方法により A) 骨切り+骨延長群、B) 骨切り+(一次的)伸長群、C) 骨切り+(一次的)短縮群、D) 骨切り後、骨片移動せず固定(対照群)の4群にわけた。各群において術前、術後に定期的なTSEP測定を行い、知覚神経の損傷あるいは回復の変化を調べた。つぎに、それぞれの群の下顎骨を取り出し、形態学的、X線学的、組織学的、免疫組織化学的に評価した。

また、別の実験系としてスクリューによる下歯槽神経損傷後の治癒についての研究では、家兎の右左オトガイ孔部を露出させ、実験側は、オトガイ孔付近の下歯槽神経にミニスクリューを直接打ちこみ、神経組織を損傷させ、スクリューを打ち込んだまま創部を縫合した。対照側は、ミニスクリューを打ち込み、神経組織を損傷させた直後に引き抜き創部を縫合した。術後1、2、4週で、損傷を与えた部位より末梢の神経を摘出した。HE染色を施した組織標本の横断面を用い、単位面積あたりの神経線維の数、直径について左右比較し、組織学的に評価を行った。また抗神経成長因子(NGF)抗体を用いて免疫組織学的に評価を行った。

## 4. 研究成果

実験動物の電気刺激による下歯槽神経の活動電位波形では、術後、一次的骨片移動を行った群では、潜時の延長と振幅の減少がある一方、骨延長群では骨切り直後から延長時にかけて、潜時、振幅とも一次的骨片移動を行った群より変化が少なかった。組織変化では、一次的骨片移動を行った群では、軸索、神経鞘などに変化が生じたが、骨延長群では、著しい変化は生じなかった。しかしながら、一次的骨片移動を行った群では生理学的、組織学的障害は経時的に修復されていた。また、顎骨内の神経組織変化が認められた部位では、骨形成などの周囲組織の変化が大きく関連性があることが判明した。

また、オトガイ孔付近にスクリューを打ち込んで神経組織を損傷させた実験では、完全な神経断裂を生じなければ術後4週で組織学的に神経組織は回復を示すことが示唆された。

以上より、今回の家兎による実験的研究より下歯槽神経では損傷があっても比較的回復力があることが示唆された。しかし、神経損傷を受けた周囲組織の治癒が遅れる傾向にあったことより、顎骨の手術に際しては下歯槽神経に充分注意することが必要と考えられた。今後はさらに手術における下歯槽神経と周囲組織の治癒との関連についてさら

に実験的な検討を加えるとともに、実際の臨床におけるデータと照らし合わせながら、効果的、効率的に骨切り術、骨延長術後の知覚障害の予防法を見出す所存である。

#### 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 22 件)

- ① Koichiro Ueki, Katsuhiko Okabe, Mao Miyazaki, Aya Mukozawa, Kohei Marukawa, Kiyomasa Nakagawa, Etsuhide Yamamoto  
Position of mandibular canal and ramus morphology before and after sagittal split ramus osteotomy  
J Oral Maxillofac Surg  
68(2010),1795-1801,査読有
- ② Katsuhiko Okabe, Koichiro Ueki, Kohei Marukawa, Aya Mukozawa, Mao Miyazaki, Kiyomasa Nakagawa  
An experimental study of use of absorbable plate in combination with self-setting alpha-tricalcium phosphate for orthognathic surgery  
Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod., 110(2010),560-569, 査読有
- ③ Koichiro Ueki, Yukari Hashiba, Kohei Marukawa, Katsuhiko Okabe, Kiyomasa Nakagawa, Shamiul Alam, Etsuhide Yamamoto  
Evaluation of bone formation after sagittal split ramus osteotomy with bent plate fixation using computed tomography  
J Oral Maxillofac Surg  
67(2009):1062-1068, 査読有
- ④ Shamiel Alam, Koichiro Ueki, Kiyomasa Nakagawa, Kohei Marukawa, Yukari Hashiba, Etsuhide Yamamoto, Natthiya Sakulsak, Shoichi Iseki  
Statin-induced bone morphogenetic protein(BMP)2 expression during bone regeneration: an immunohistochemical study  
Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 107(2009):22-29, 査読有
- ⑤ Koichiro Ueki, Yukari Hashiba, Kohei Marukawa, Kiyomasa Nakagawa, Shamiel Alam, Etsuhide Yamamoto  
The evaluation of surgical factors related to recovery period of upper lip hypoaesthesia after Le Fort I

osteotomy

J Cranio-Maxillofac Surg  
36(2008)390-394, 査読有

- ⑥ Koichiro Ueki, Kohei Marukawa, Yukari Hashiba, Kiyomasa Nakagawa, Kagan Degerliyurt, Etsuhide Yamamoto  
Assessment of the relationship between the recovery of maximum mandibular opening and the maxillomandibular fixation period after orthognathic surgery  
J Oral Maxillofac Surg  
66(2008)486-491, 査読有
- ⑦ Koichiro Ueki, Kohei Marukawa, Mayumi Shimada, Kiyomasa Nakagawa, Etsuhide Yamamoto  
The use of an intermaxillary fixation screw for mandibular setback surgery  
J Oral Maxillofac Surg  
65(2008):1562-1568, 査読有
- ⑧ Yukari Hashiba, Koichiro Ueki, Kohei Marukawa, Kan Yoshida, Kiyomasa Nakagawa, Etsuhide Yamamoto, Kanya Matsubara  
Relationship between recovery period of lower lip hypoaesthesia and sagittal split area or plate screw position after sagittal split ramus osteotomy  
Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 105(2008):11-15, 査読有

[学会発表] (計 13 件)

- ① 宮崎真凡、上木耕一郎、丸川浩平、岡部克彦、向澤 彩、諸井明德、中川清昌 スクリューによる下歯槽神経損傷後の治癒に関する組織学的検討  
第 65 回日本口腔科学会総会、平成 23 年 4 月 22 日、タワーホール船堀 (東京)
- ② Koichiro Ueki, Katsuhiko Okabe, Kohei Marukawa, Aya Mukozawa, Akinori Moroi, Maho Miyazaki, Kiyomasa Nakagawa, Etsuhide Yamamoto  
Evaluation of bone formation using self-setting  $\alpha$ -tricalcium phosphate in sagittal split ramus osteotomy with absorbable plate  
9<sup>th</sup> Asian Congress on Oral & Maxillofacial Surgery, Nov 26, 2010, Kuala Lumpur convension centre (Malaysia)
- ③ Katsuhiko Okabe, Koichiro Ueki, Kohei Marukawa, Aya Mukozawa, Maho Miyazaki, Kiyomasa Nakagawa,

Etsuhide Yamamoto  
An experimental study of use of  
absorbable plate in combination with  
self-setting  $\alpha$ -tricalcium phosphate  
for orthognathic surgery  
9<sup>th</sup> Asian Congress on Oral &  
Maxillofacial Surgery, Nov 26,  
2010, Kuala Lumpur convension  
centre (Malaysia)

- ④ 向澤 彩、上木耕一郎、丸川浩平、岡部  
克彦、宮崎真凡、諸井明德、  
中川清昌、山本悦秀 異なった担体を用い  
たスタチンによる家兔の骨再生の検討  
第 55 回日本口腔外科学会総会 平成 22  
年 10 月 17 日、幕張メッセ (千葉)
- ⑤ 上木耕一郎、岡部克彦、羽柴由香里、  
丸川浩平、向澤 彩、宮崎真凡、  
中川清昌、山本悦秀 下顎枝垂直骨切り術  
(IVRO)後の近位骨片位置変化と下唇知  
覚の検討 第 19 回日本顎変形症学会総会  
平成 21 年 6 月 4 日、仙台国際センター(宮  
城)
- ⑥ Shamiul Alam, Koichiro Ueki,  
Kiyomasa Nakagawa, Kohei  
Marukawa, Yukari Hashiba, Etsuhide  
Yamamoto, Mohiuddin Ahmed  
Statin induced Bone Morphogenetic  
Protein (BMP)-2 expression during  
bone regeneration. An  
immunohistochemical study  
8<sup>th</sup> Asian Congress on Oral and  
Maxillofacial Surgery  
November 4, 2008, Bangkok  
Convention Centre(Thailand)

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

中川 清昌 (NAKAGAWA KIYOMASA)  
金沢大学・医学系・准教授  
研究者番号：30155676

### (2) 連携研究者

高塚 茂行 (TAKATSUKA SHIGEYUKI)  
金沢大学・附属病院・講師  
研究者番号：00251926

上木 耕一郎 (UEKI KOUICHIROU)  
金沢大学・医学系・助教  
研究者番号：40313663

丸川 浩平 (MARUKAWA KOUHEI)  
金沢大学・附属病院・医員  
研究者番号：50444203