

機関番号： 34417

研究種目：若手研究 (B)

研究期間：2007 ~ 2010

課題番号：19791321

研究課題名 (和文) 家兎肋軟骨を用いた移植肋軟骨の彎曲変形に関する実験的研究

研究課題名 (英文) Experimental research about the distortion of grafted costal cartilage using the costal cartilage of the rabbit

研究代表者

竹本 剛司 (TAKEMOTO TAKASHI)

関西医科大学・医学部・助教

研究者番号：50368239

研究成果の概要 (和文)：

外傷、腫瘍切除後などに鼻背部が陥没し、いわゆる鞍鼻変形をきたすことがあり、隆鼻再建が必要となる場合がある。それぞれにその長所、短所があり、症例に応じて使い分けていることが多い。肋軟骨は十分な量を採取することができ、また加工も容易であることから、高度な鞍鼻変形には有効であると考えられる。しかし、数例の症例において、術後、移植肋軟骨が彎曲変形し、その矯正のための再手術が必要となった例がある。実際の症例を供覧し、移植肋軟骨の変形の機序について考察した。

研究成果の概要 (英文)：

The roof of nose may cave in after externally caused injury or neoplasm excision so that so-called saddle nose modification may be caused, and augmentation rhynoplasty may be needed.

However, the case of several examples setting after the operation and a transplant a costal cartilage carries out curve modification and there is an example for which the re-operation for the reform is needed. An actual case is displayed and mechanism of modification of a transplant cartilage is considered.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007 年度	1,100,000	0	1,100,000
2008 年度	1,000,000	300,000	1,300,000
2009 年度	700,000	210,000	910,000
2010 年度	500,000	150,000	650,000
年度			
総計	3,300,000	660,000	3,960,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学、形成外科学

キーワード：移植・再生医療、細胞・組織

1. 研究開始当初の背景

外傷、悪性腫瘍切除後などに生じた鞍鼻変形に対して、自家肋軟骨を用いた隆鼻術が行われる。肋軟骨は自家組織であるがゆえに、人工物使用に比べて移植後の合併症も少なく、広く利用されている。しかしながら、術後移植肋軟骨が彎曲変形をきたす症例が散見され、追加手術などを必要とすることがある。移植肋軟骨の彎曲の原因、およびそのメカニズムが解明されれば、逆説的に彎曲変形をきたさないようにするための予防策についてのヒントが分かるのではないかと考えた。

2. 研究の目的

隆鼻再建は外傷後の鞍鼻変形、悪性腫瘍切除後の外鼻再建、あるいは美容外科領域などでしばしば行われる。再建材料として、当科では腸骨、肋骨、頭蓋骨などの自家骨、耳介軟骨、肋軟骨などの自家軟骨、あるいはシリコンのような人工物を、鼻変形の程度の大きさ、あるいは、各症例で求められる移植片の大きさによって使い分けている。

自家骨は他に比べ固定性に優れているが、細工が難しく一般的に吸収されやすいといわれている。自家軟骨は骨に比べ吸収が少なく細工しやすい反面、固定性が悪いため偏位や変形をきたすことがある。また、シリコンは細工しやすくドナーが不要であるが、露出、変位、感染などの合併症を起こしやすい。

術後移植肋軟骨が彎曲変形をきたす症例が散見され、追加手術などを必要とすることがある。移植肋軟骨の彎曲の原因、およびそのメカニズムを解明すること。

3. 研究の方法

家兎の肋軟骨を採取し、鼻背部皮下に移植するという家兎の実験モデルを作成した。ある一定期間経過した後、移植肋軟骨を取り出し、どう変化したかを肉眼的、組織学的（光学顕

微鏡・電子顕微鏡）に観察し考察した。肋軟骨膜を有する群と有さない群の2群に分け、おのおのの群で彎曲変形の程度にどのような差が生じるかを比較検討した。

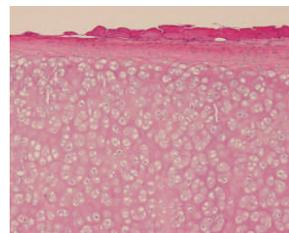
日本家兎、オスで体重2.0kg~2.5kgのもの4匹を対象にした。それぞれのウサギについて、右側第8肋軟骨を採取し、直線に近い性状の部分を選択し、鼻背部皮下に移植した。肋軟骨膜は全例で除去した。一定期間（最短で77日、最長で98日、平均86日）後に移植肋軟骨を取り出し、その彎曲度を観察した。肋軟骨を移植する直前と、軟骨を取り出した直後に、デジタルカメラで4方向から撮影した写真をコンピューターに取込み、画像ソフト「photoshop」を用いて解析した。

4. 研究成果

取り出した移植肋軟骨の組織を採取し、HE染色切片の光学顕微鏡による観察、および脱灰標本の組織学的考察を行ったところ、短期埋入群では、肋軟骨膜の有無にかかわらず軟骨細胞が生きていることがわかった。また、軟骨細胞の配列は、彎曲の程度によらず一定で、肉眼的彎曲の変化と、組織学的細胞配列の変化は必ずしも一致しないことが判明した。

図1

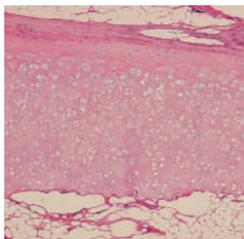
対側の第7肋軟骨、HE染色、40倍



反対側の同じレベルの肋軟骨で、上から順に軟骨膜、軟骨形成層、比較的扁平で小型な若い軟骨細胞層、小腔に包まれた成熟軟骨細胞層がある正常の軟骨構造を示している。

図 2

取出し後標本、HE染色、40倍



取出した標本であるが、図の下（軟骨の中心に相当する部分）側に図1に見られたような成熟軟骨細胞の密度が疎になっている。

図 3

取出し後標本、HE染色、100倍

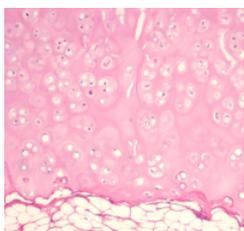


図2を拡大したものであるが、核がつぶれた、壊死した軟骨細胞が見られ、結果としての間質が増加している。

軟骨には、向きがわかるように、ナイロン糸であらかじめマーキングしておいた。軟骨中央部の突出した部分を通る接線を基準とし、写真のようにさらに2本接線を描き、基準線とのなす角度を計測した。測定値からも彎曲していることが分かる。他の3例でも同様に計測したが、誤差の範囲内であった。

移植肋軟骨の彎曲する要因には、次の2つにわけて考えられる。軟骨を移植した環境に原因がある場合と、軟骨そのものに原因がある場合である。後者はさらに、軟骨膜をはがして移植する場合と、軟骨膜をはがさない場合に分けて議論する必要がある。今回我々の経験した臨床症例では、早いものでは移植後約3か月で彎曲変形し、我々の行った動物実験でも4例中、1例ではあるが、移植後約3か

月で彎曲変形をきたした。また過去の文献によれば、Sakaiは、軟骨膜を有する移植軟骨は除去したものと比較して、組織の健全性の割合が高く、DNA含量も高いと述べている。さらに、Itoは、軟骨膜を除去した移植肋軟骨において、中央部付近での破壊、吸収が著しく、長期経過したものでは石灰化もみられたと述べており、軟骨膜をつけて移植した方が長く生着できることを示唆し、いいかえれば、軟骨膜を除去すると変性、融解しやすく、鼻背などの皮膚の薄い血流のよくない環境では結果的に彎曲しやすいといえる。

しかし臨床的に用いられる肋軟骨移植では、ほとんどの場合造形の作業が必要となるため、我々のように軟骨膜を除去して移植する場合がほとんどである。また、仮に軟骨膜をつけて移植し得たとしても、Skoogらが多くの報告で軟骨膜が軟骨に再生すると述べているように、経時的に移植片が成長し、そのことが、彎曲変形の一因になることも予想される。以上のことから、移植片の軟骨膜の有無に関わらず、彎曲変形の度合いを予見することができたならば、その臨床的意義は高いと考える。軟骨には、軟骨膜の内層に存在する軟骨芽細胞に分化しうる軟骨形成細胞が関与する付加成長と、軟骨細胞が分裂し細胞間に新しい繊維と基質が沈着することで大きさを増す間質成長があり、移植肋軟骨が生着した後、軟骨のさらなる成長によって彎曲変形が生じるのではないかと考えた。そこで今回は、長軸方向に半切することで、軟骨膜を温存させた面と、軟骨膜のない面の両方を一つの移植片に作った。もし付加成長による影響が大きいならば半切された軟骨の遊離端は末広がりになっていくか、あるいは閉じる方向に変形するだろうと思われた。しかし今回の結果では、半切された軟骨は同じ方向、つまり、もともとの肋軟骨の彎曲形態に沿う方向に変形した。

組織学的に見ると、肋軟骨の中心部は本来成熟軟骨細胞が小腔に包まれ密に存在しているはずであるが、結果3の図2、3で示したように、その成熟軟骨細胞の密度が図1に比べ疎である印象を受けた。軟骨膜のない面では軟骨細胞密度が疎であり、間質の割合が増加していたが、そのことと元の肋軟骨の彎曲形態に沿う方向に変形したという結果2との因果関係は明らかではない。

軟骨の彎曲変形に関する報告は古くから存在し、1958年にGibsonとDavisは、バランスよく加工することで彎曲の発生率を縮小できると述べた。しかし、実際には肋軟骨ははじめから曲線的であり、隆鼻術の際に用いるときのように直線的に加工することと矛盾する。Gibsonは後に軟骨の彎曲変形を回避する唯一の方法は軟骨の細工を回避することであると述べ、事実上移植肋軟骨の彎曲変形は避けられないと結論づけた。1967年、Fryは、分子生物学の観点から、軟骨内部の張力はタンパク多糖複合体によって保たれており、取出すという行為が軟骨の一連の連続構造を遮断し、結果的に歪むのではないかと報告した。現在もなお、このタンパク多糖複合体の詳細は解明されていないが、今回経験した「もともとの肋軟骨の彎曲形態に沿う方向に変形する」原因のひとつと考えられる。

また、軟骨が彎曲変形することを前提にした上で、移植肋軟骨がいつ変形するのかという点に関する報告も散見される。初期の報告では数週から数ヶ月で変形するとされていたが、1965年、Abrahamsらは切り分けた軟骨のひずみが30分以内に生じると報告し、1993年にはHarrisらが、軟骨の中心をくりぬいたもののなかで90%が15分以内に、周辺部を用いた軟骨片でも30分以内に彎曲変形を終えると報告した。1997年、Gunterも軟骨の中心を採取した移植片は15分以内に最も曲がり、5日目

をすぎるとそれ以上の彎曲はなかったと報告し比較的早期に彎曲変形が完成するという説を唱えた。しかし、いずれも屍体から採取した肋軟骨を経時的に観察した結果であり、Kilnerは隆鼻術後1～9ヶ月間に変形を生じた臨床例を報告した。われわれの施設でも術後数ヶ月して徐々に彎曲変形をきたした症例を数例経験しており、生体内では、軟部組織の線維化の問題、移植片の部分的な吸収の問題など複数の要素が影響して移植肋軟骨の彎曲変形という現象がおこっていると述べたAdamsらの主張を支持する。

今回、移植肋軟骨の彎曲に関して明らかな原因の究明にはいたらなかったが、移植片である軟骨が生来持っている性質と、今回の実験では評価していない移植片の移植床への癒着という要素とが複雑に絡んで歪みを生じているものと推察される。今後、さらなる検討を要すと考え。臨床的には組織の支持、あるいはボリュームアップの目的で吸収されにくい肋軟骨移植を用いる場面は多く、さらに隆鼻術のように、形態を維持しなければならない場面で肋軟骨を用いる場合には、Gunterが報告したようなK-wireによる内固定を用いるなど、移植肋軟骨の経時的彎曲変形を予測した上での予防策を講じることが現時点では有用である。

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)

[学会発表] (計1件)

①第28回日本頭蓋顎顔面外科学会

発表者名：竹本剛司、楠本健司、鈴木健司、堀尾修

発表標題：島状皮弁による外鼻再建

発表年月日：2010年10月29日

発表場所：京都

京都大学百周年時計台記念館

6. 研究組織

(1) 研究代表者

竹本剛司 (TAKEMOTO TAKASHI)

関西医科大学・医学部・助教

研究者番号：50368239