

平成22年5月31日現在

研究種目：若手研究（B）

研究期間：2008～2009

課題番号：20791317

研究課題名（和文） 下顎関節突起骨折におけるボツリヌス菌の毒素の利用

研究課題名（英文） The use of Botulinum toxin type A for the treatment of condylar fractures.

研究代表者

尾崎 峰（OZAKI MINE）

杏林大学・医学部・助教

研究者番号：60372926

研究成果の概要（和文）：

家兎を用いて全身麻酔下に下顎骨関節突起骨折のモデル作成を試みたが、家兎の関節突起は非常に小さいため実験には有用なモデルではないと判断し、下顎枝（下顎角部）での骨折モデルに切り替えた。下顎枝には内側翼突筋が付着しており、骨折に伴う筋肉の影響を観察できると判断した。下顎角部（遠位）と頬骨弓部に骨延長器を装着して骨折部に間隙を作成し、内側翼突筋（外側翼突筋も含む）を中心にボツリヌス毒素（ボツリヌス菌の毒素）を注射した。骨折骨片の変化を観察したが、変化は小さく有用な結果は得られなかった。

研究成果の概要（英文）：

Under total anesthesia the experimental model of condylar fractures in rabbits were managed to be utilized, however, the condylar head of rabbits were flattened, which failed in the production of the optimal model firstly intended. The fracture model in angle of mandible attached to medial pterygoid muscle was easily made instead, and so I've changed the site of osteotomy in mandible. In the respect of the effect of muscle, the medial pterygoid muscle injected Botulinum toxin could be overviewed same as lateral pterygoid muscle. After making the space of site in osteotomy with application of bone distraction device between zygomatic arch and angle of mandible, Botulinum toxin injected into medial pterygoid muscle mainly. The result of those experiments indicated 'not significant' because of tiny changes of fragment of bone deviated.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	1,900,000	580,000	2,470,000
2009年度	800,000	240,000	1,040,000
年度			
年度			
年度			
総計	2,700,000	820,000	3,510,000

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：骨折、毒素、外科治療

1. 研究開始当初の背景

（1）下顎関節突起骨折は日常的に遭遇する外傷であるが、今現在も標準的な治療方法が

確立されていない。

(2) 治療方法の1つとして骨折部に間隙を作成し、骨折部のリモデリングを図る骨延長法が近年報告されている。

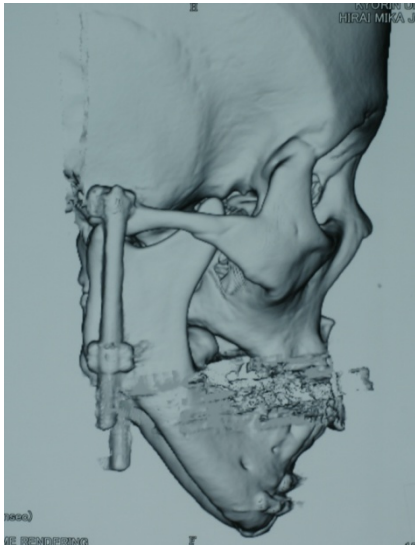
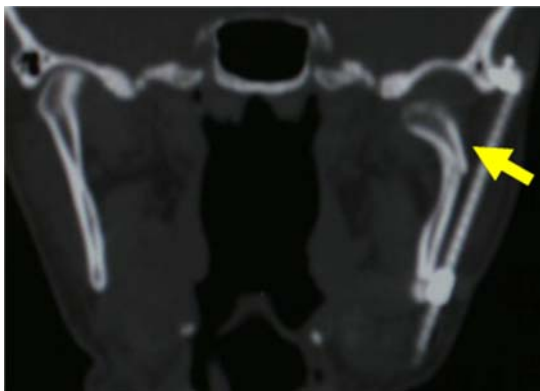


図1 骨延長器を用いた下顎関節突起骨折の治療法。3DCTでの所見を示す。頬骨弓と下顎角部に延長器が固定されている。

(3) (2)の方法でも、不十分な整復と呼べる症例も存在し、原因の1つに関節突起に付着する外側翼突筋の影響が考えられた。

図2 左関節突起骨折に対して、われわれが施行した骨延長器による整復術。左関節突起の整復が不十分である(矢印)。原因として



関節突起に付着する外側翼突筋が内側へ牽引されていることで、遊離骨片の整復位への戻りが不良となっていると考えられる。

(4) 近年、ボツリヌストキシンの出現により、注射のみで筋組織を弛緩させることが可

能となった。またその作用は4～6カ月間持続するため、この延長器を用いた整復術(保定期間として4カ月要する)においても適当な薬剤であると考えられた。

2. 研究の目的

(1) ①外側翼突筋に対して、筋弛緩作用のあるボツリヌストキシンを注入することで、外側翼突筋の内側への牽引力を減弱させることができる。これにより、外側翼突筋に付着した関節突起の遊離骨片が、より良好な整復位に戻ることが期待できた。

②下顎関節突起骨折に対する標準的治療法が確立されていない現在、この方法が標準的術式となる可能性があると考えられた。

③動物実験で、下顎骨に付着した筋組織に対するボツリヌストキシンの影響を評価し、早期に臨床応用も可能であると予想された。

(2) 家兔の下顎関節突起モデルにおいて、ボツリヌストキシンを外側翼突筋に注入した群と、コントロール群とを作成して、関節突起骨折の整復の相違を評価する。

(3) 骨延長器を用いた骨折の治療がボツリヌストキシンをを用いることにより相乗効果として整復治療の上で有用であるか評価する。

3. 研究の方法

(1) 家兔の下顎関節突起骨折モデルを吸入麻酔下に作成を試みたが、家兔の関節突起の形状が平坦であり、骨切りに不相当であったため、下顎角部で骨切りを行い、下顎骨折のモデルとした。

(2) ボツリヌストキシンを外側翼突筋に注入し、筋組織の弛緩が十分得られるか評価を行ったが、外側翼突筋の同定が困難であったことと、下顎角部の骨切りモデルに変更したことにより、内側翼突筋を中心とした注入を行った。

(3) また針筋電図を利用した筋組織の同定(ここでは外側翼突筋)を試みたが、十分な量の筋組織でないこと、針の刺入点の相違により個体間の差が大きいこと、顎関節運動を良好に誘発出来ないことから、針筋電図の利用は不可能であった。肉眼的に刺入が可能となる、内側翼突筋を中心にボツリヌストキシンを注入することにした。



図3 (参考)ヒトにおける外側翼突筋の同定作業。ヒトでは、顎関節運動を誘発させることで針筋電図を用いれば外側翼突筋が同定できる。

(4) 内固定型骨延長器を頬骨弓および下顎角部(遠位)に装着し、延長させ骨折部に間隙を作成した。内側翼突筋による下顎角遠位の内側頭側偏位を生じさせた。

(5) ボツリヌストキシン注入群とコントロール群とで下顎骨骨折モデルの整復状態(骨折線の偏位)を肉眼で評価した。

4. 研究成果

(1) 家兔の関節突起は平坦であるため、下顎関節突起骨折のモデルとしては不适当であり、人における関節突起骨折に類似したモデル作成は不可能であると判断した。

(2) 下顎角部での骨切りモデルの作成は可能であり(吸入麻酔下であることが必要)、下顎角部に付着した内側翼突筋の同定も概ね可能であった。しかし、外側翼突筋の同定は困難であり、注射する際に盲目的になってしまうため、実験モデルとして外側翼突筋は使用できないと判断した。

筋肉の同定のために針筋電図を利用したが、ヒトと異なり顎関節運動を誘発出来ないため、外側翼突筋の同定は不可能であった。

(3) 頬骨弓と下顎角部遠位に骨延長器の装着は可能であったが、骨切りによる下顎角部遠位の偏位は小さく、良好な骨折モデルの作成は困難であった。

(4) ボツリヌストキシンの注射は内側翼突筋に対しては可能であったが、内側翼突筋のみに対する注入は不正確であり、外側翼突筋

にもボツリヌストキシンが作用したと考えられた(筋体の正確な同定は不可能であるため)。

(5) 骨延長器を装着した状態で、ボツリヌストキシンを注射した群とコントロール群の作成は可能であったが、骨延長により作成された間隙部における骨片偏位は小さく、レントゲン等を用いて評価することは困難であった。そのため、評価する際には、再度開創して肉眼的に評価する必要があった。

(6) ボツリヌストキシンの使用量は当初筋体量から1単位程度と考えられたが、正確な筋体の同定が困難であったことから、周囲の筋組織まで浸潤できると5単位を使用した。過量投与であったが、全身的影響は認めず局所的変化のみであったと考えられた。

(7) 当実験における骨折後の骨片の変化の評価は、家兔のモデルではあまりにも変化が小さいため有用な成果は得られなかった。大きな動物を使用するか、臨床応用するかのどちらかであると考えられた。

(7) 現在、院内の治験審査会を通して、ボツリヌストキシンを用いた下顎関節突起骨折治療を臨床応用とする準備をすすめている。

(8) 顔面骨骨折治療に対してボツリヌストキシンを用いた報告は見当たらず、動物実験レベルでの検索が今後必要であると考えられた。

骨折モデルの作成においては、今回の実験では顔面骨を選択したが、動物実験では評価が困難であることが予測された。今後は顔面骨を用いたモデル作成ではなく、構造が立体的である骨盤部や、場合によっては評価が容易であると考えられる(特に骨延長器を用いた場合)四肢の長管骨を実験対象とした方が良いと考えられた。

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2件)

①尾崎峰. 下顎関節突起骨折に対する内固定型延長器を用いた牽引術の検討. 第1回日本創傷外科学会・学術集会. 2009年1月17日. 東京.

②Mine Ozaki. Traction therapy for the condylar fracture using the internal bone distraction device. 7th Asian Pacific Craniofacial Association conference. Oct

6, 2008. Taipei, Taiwan.

6. 研究組織

(1) 研究代表者

尾崎 峰 (OZAKI MINE)

杏林大学・医学部・助教

研究者番号：60372926