

## 科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成24年 5月11日現在

機関番号：31201

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2009～2011

課題番号：21592292

研究課題名（和文） GTR法を併用した骨トランスポート法による頭蓋骨欠損の再建

研究課題名（英文） Reconstruction of skull defect by means of transport distraction osteogenesis with the aid of guided tissue regeneration method.

## 研究代表者

本多 孝之 (HONDA TAKAYUKI)

岩手医科大学・医学部・助教

研究者番号：30275549

## 研究成果の概要（和文）：

頭蓋骨欠損を自家骨移植あるいは人工物によることなく再建する目的でウサギ頭蓋を用いた骨トランスポート法による実験を行った。本研究は guided tissue regeneration 法の考え方にに基づき、骨延長部を e-PTFE 膜で保護することにより骨組織再生の場が軟部組織に干渉されず、再建骨の質が向上するとの予測に基づいて実験を行った。しかしながら、実際には e-PTFE 膜を用いない場合と比べ、再建骨の体積に有意な増加はみられなかった。

## 研究成果の概要（英文）：

This study was aimed to reconstruct a skull defect by means of transport distraction osteogenesis. Based on “guided tissue regeneration method”, we planned experimental study using rabbit skull. Transport distraction osteogenesis was performed on rabbit skull and the distraction site was covered with e-PTFE membrane. In our hypothesis, regenerate bone was not disturbed by surrounded soft tissue so that quality of new bone should be better than the regenerate that made by distraction without membrane. However, measurement of regenerate bone was not greater than regenerate made by conventional distraction without membrane.

## 交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	1,700,000	510,000	2,210,000
2010年度	1,300,000	390,000	1,690,000
2011年度	500,000	150,000	650,000
年度			
年度			
総計	3,500,000	1,050,000	4,550,000

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：再生医学・骨トランスポート法・GTR法・GBR法

## 1. 研究開始当初の背景

頭蓋骨欠損の再建には人工物、自家骨を利

用した再建方法が現在一般的である。しかし、特に大きな欠損を再建しようとする場合、自家骨の採取には限りがあることから、人工物

による再建に頼らざるを得ない。

骨トランスポート法は骨延長法の応用で、欠損した骨の再建を延長部に形成される新生骨で賄おうとする方法である。欠損の再建を自家骨で donor site の犠牲なしに行うことができる点で画期的な方法である。現在、長管骨や下顎骨への応用例は報告されているが、未だ頭蓋骨に対しては外固定式 device を用いたいくつかの実験的研究があるのみである。我々は過去の研究で内固定型骨延長装置による骨トランスポート法によりウサギの頭蓋骨再建が可能であることを示した。

しかしながら骨延長法、骨トランスポート法にはその骨形成機序に関して不明な点も多い。また、延長により形成される骨組織は直線的で、いわゆる“餅を引き伸ばしたような”形態であり、頭蓋骨や下顎骨などの湾曲をもった形態を再現するのは難しい。これは延長装置を工夫して延長の経路に湾曲を持たせた場合も同様である。

またもう一点、延長により形成された骨組織は中央部でその組織が薄くなり、この傾向は延長速度を速めた場合に起こりやすい。

一方、Guided tissue regeneration 法(GTR 法)は Nyman らによって 1987 年に報告された歯槽の組織再生療法であり、e-PTFE 膜(ゴアテックス®膜) やコラーゲン膜などのいわゆる保護膜によって骨欠損部を保護することにより軟部組織が組織欠損部への侵入することを防ぎ、同部への組織の誘導再生を図る方法である。当初は歯周組織の再生法として開発されたがその後歯槽骨の骨再生にも応用されており、Guided bone regeneration 法(GBR 法)ともよばれる。2006 年 Fang らはこの方法をラットの下顎骨延長法に応用し、従来法よりも格段に速い延長速度においても骨再生が可能であることを示した。

## 2. 研究の目的

本研究では GTR 法の考え方をもとに骨延長部位を e-PTFE 膜により保護することで柔らかい血餅組織を保護し、周囲軟部組織の影響を少なくすることで均一な厚さの骨形成を図ること、また e-PTFE 膜の形状を工夫することで湾曲した骨形成を図ることが可能ではないかとの仮説に基づき、これを検証することを目的とした。

## 3. 研究の方法

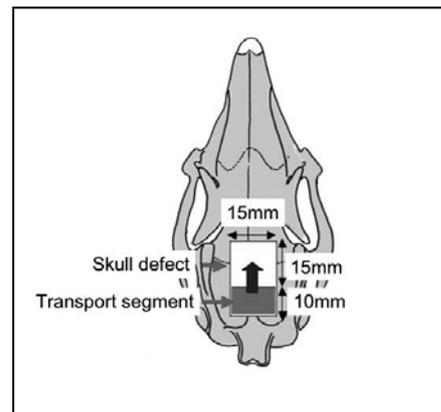
### ① e-PTFE 膜を併用した骨トランスポート法による頭蓋骨欠損再建

体重およそ 3kg の成熟した日本白色家兎

を使用し、ソムノペンチル静脈内投与(30mg/kg)による全身麻酔下に頭蓋骨に 15x15mm の骨欠損を作成する。この欠損に対して内固定型骨延長装置を利用した骨トランスポート法による骨再建を行う。

### ②骨トランスポート法

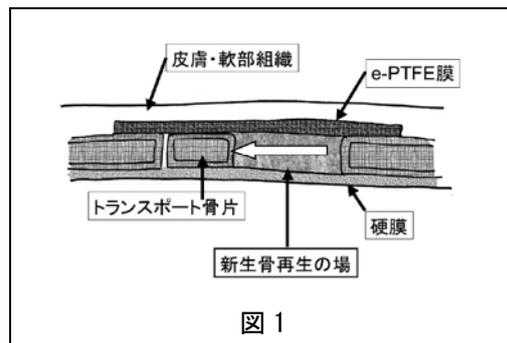
骨欠損後方に 10x15mm の骨切りを行い、これをトランスポート骨片として骨延長装置(TRACK 1.5mm, Martin 社製)を装着する。術後 3 日間の latency period をおき、以後決められた速度(0.5~1.5mm/日)でトランスポート骨片を骨欠損方向へ移動する(15 日間)。4 週間の consolidation period により骨欠損の修復が完了する。



### ③実験群

骨欠損部を e-PTFE 膜(ゴアテックス®GTR メンブレン、ゴアテックスジャパン、東京)で覆い、上述の実験を行う。(図 1)

- A 群 延長速度 1.0mm/日の群; 4 例、
- B 群 延長速度 1.5mm/日の群; 4 例、
- C 群 15x15mm の骨欠損のみ作成し、e-PTFE 膜で覆った群; 4 例、
- D 群 15x15mm の骨欠損のみ作成し、e-PTFE 膜不使用群; 4 例



4 週間の consolidation period を経過した後、頭蓋骨を採取する。各群 4 例の頭蓋骨をホルマリン固定し、Laboratory Micro CT Scanner eXplore RS80 (GE Healthcare) により CT 撮影を行う。得られた CT データはデータ解析ソフトウェア MicroView (GE

Healthcare)により新生骨の形態的な解析、および体積の解析を行った。

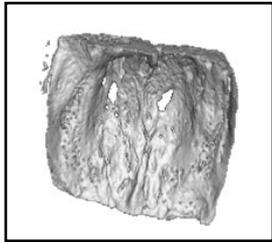
従来われわれの実験では延長速度 1.5mm/日の群では十分な骨再生が得られていなかったため、この群において優位な骨再生が得られれば e-PTFE 膜による guided tissue regeneration が延長速度を速めるための有用な方法であることが示される。

#### 4. 研究成果

##### (1) 実験の結果

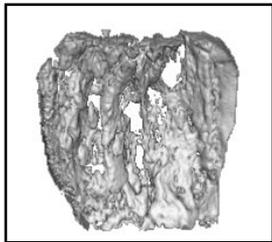
各群の頭蓋骨標本を CT 撮影し、3次元画像を構築した上で新生骨の部分を抜き出した画像について、それぞれ最大の新生骨が得られた代表的なものを示す。

A 群 e-PTFE 膜あり 1.0mm/日



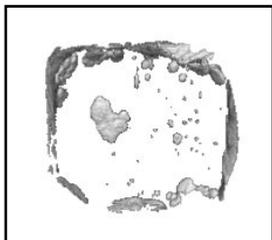
新生骨体積 311mm<sup>3</sup>

B 群 e-PTFE 膜あり 1.5mm/日



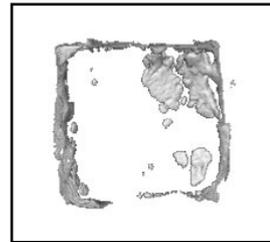
新生骨体積 234mm<sup>3</sup>

C 群 e-PTFE 膜あり コントロール



新生骨体積 25mm<sup>3</sup>

D 群 e-PTFE 膜なし コントロール



新生骨体積 27mm<sup>3</sup>

A群での平均骨形成量は 137.86mm<sup>3</sup>、B群では平均 89.90mm<sup>3</sup>、C群では 14.91mm<sup>3</sup>、D群では 17.34mm<sup>3</sup>であった。

以前われわれが行った e-PTFE 膜なしでの骨延長群での結果は、1.0mm/日の群で 139mm<sup>3</sup>、1.5mm/日の群で 96mm<sup>3</sup>、骨欠損のみ作成した群で 39mm<sup>3</sup>であり、この結果と今回の実験を比較すると、少なくとも e-PTFE 膜併用下での骨延長において膜なしの条件よりも骨の再生が良いという結果は得られず、e-PTFE 膜を使用しない場合と同等かやや悪いという結果となった。

##### 【再建された新生骨の体積(mm<sup>3</sup>)】

A 群; e-PTFE 膜あり 1.0mm/日	137.86
B 群; e-PTFE 膜あり 1.5mm/日	89.90
C 群; e-PTFE 膜あり コントロール	14.91
D 群; e-PTFE 膜なし コントロール	17.34

##### 【e-PTFE膜を使用しない場合(従来法)の新生骨の体積(mm<sup>3</sup>)】

A 群; 延長速度 0.5mm/日	177
B 群; 延長速度 1.0mm/日	139
C 群; 延長速度 1.5mm/日	96
D 群; コントロール	39

##### (2) 得られた成果の国内外における位置づけとインパクト

Feng らの下顎骨を用いた実験の結果と比べ、頭蓋骨での骨トランスポート法では GTR 法を併用しても形成される骨量に大きな差が得られなかった。この理由についてははっきりしたことは断言できないが、骨新生の場に軟部組織が介在しないことよりも e-PTFE 膜により周囲の軟部組織からの血流が閉ざされることの方がより骨新生に悪い影響を及ぼしたのではないかと考えた。

現在のところ、骨トランスポート法と GTR 法を併用した研究は動物実験、臨床研究とも先の Feng らの報告以外にはみられない。

骨延長術を含めた骨トランスポート法では、延長により形成された新生骨は直線的で、中央部が薄い形態でしか形成されない特徴があり、ある程度厚みのある、均一な骨の形

成を得るためには延長速度を遅くする必要があり、このことは治療期間の遷延や延長途中でのトランスポート骨片の早期癒合による延長の継続困難などの原因となる。

今回の実験において問題となるのはe-PTFE膜による周囲環境からの血流的な途絶である。GTR法の考え方自体は骨延長による再生骨の質的改善に有利に働くと考えており、今後膜の性状や実験方法を変えて新生骨の質的改善、治療期間の短縮について研究を継続したい。

#### 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0件)

[学会発表] (計3件)

① Honda T, Higuchi H, Kashiwa K, Yasuoka T, Kobayashi S. Management of severe facial fractures associated with cranial fractures. 16th Congress of the International Confederation for Plastic Reconstructive and Aesthetic Surgery. 2011. 5. 23. Vancouver, Canada.

② 本多孝之, 安岡智之, 新井雪彦, 柏克彦, 小林誠一郎. **Growing skull fracture**の治療経験 -造影MRIによる硬膜断端同定-. 第28回日本頭蓋顎顔面外科学会学術集会. 2010. 10. 28. 京都.

③ Honda T, Yasuoka T, Arai Y, Kobayashi S, Omama S, Yoshida Y, Matsuura H, Kamei A, Akasaka M. Successful reconstruction of growing skull fracture: A case report. 15th ASEAN Congress of Plastic Surgery and 8th Asian Pacific Craniofacial Association Conference, 2010. 7. 13. Kuching, Malaysia.

[図書] (計0件)

[その他]

ホームページ等

#### 6. 研究組織

##### (1) 研究代表者

本多 孝之 (HONDA TAKAYUKI)  
岩手医科大学・医学部・助教  
研究者番号：30275549

##### (2) 研究分担者

新井 雪彦 (ARAI YUKIHIKO)  
岩手医科大学・医学部・助教  
研究者番号：20458178

##### (3) 連携研究者

小林 誠一郎 (KOBAYASHI SEIICHIRO)  
岩手医科大学・医学部・教授  
研究者番号：00295966

澤井 高志 (SAWAI TAKASHI)  
岩手医科大学・医学部・教授  
研究者番号：00125577