

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 5 月 29 日現在

機関番号：32612

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2013～2014

課題番号：25861703

研究課題名(和文)狭頭症の異常形態形成のメカニズム解析

研究課題名(英文)Analysis of the cranial deformities for craniosynostosis

研究代表者

長島 隼人(Nagashima, Hayato)

慶應義塾大学・医学部・助教

研究者番号：20645113

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,100,000円

研究成果の概要(和文)：これまで狭頭症で生じる頭蓋形態メカニズムは明らかにされていない。その理由としていくつか動物モデルは存在するものの、ヒトとの頭蓋形態が異なるために正確にヒトの病態を反映しているとは言いがたいためである。今回われわれはヒト頭蓋骨のCTデータをもとにコンピュータ上に本疾患を擬似的に作成し、病態の発生シミュレーションを行った。コンピュータ上に作成された頭蓋変形と実際の臨床患者とを比較することで、新たな病体メカニズムの理論を構築するに至った。そしてこれまでの術式を見直し、術後の頭蓋がどのように変化していくかの検討を行い、よりよい術式の開発に至った。

研究成果の概要(英文)：Craniosynostosis does not reveal the mechanism of their cranial deformities. Some animal models are existed, however they are hard to say to reflect the condition of a patient of the Homo sapiens because the cranial form between Homo sapiens and animal models are different. So we made this disease on a computer based on the CT data from the human skull, and performed computer simulation. From this results, we created a new theory of craniosynostosis by comparing between the real clinical patient and the cranial simulated skull. Furthermore, we reviewed a conventional method and performed the examination that how the postoperative skull changed and developed the development of a better method.

研究分野：形成外科

キーワード：頭蓋形成 頭蓋変形

1. 研究開始当初の背景

狭頭症とは頭蓋縫合が先天的に癒合しており、癒合する縫合により特徴的な異常頭蓋形態を示す疾患であり頭蓋縫合早期癒合症とも称される。本疾患を放置すると頭蓋の成長が妨げられ、手術による頭蓋形成を施行しないと脳発達を阻害することとなり、精神発達遅滞などの障害をきたすため、形成外科の中でも重要な手術の一つといえる。手術方法に関してはさまざまな術式が報告されているが、一方で確立した術式は存在せず、術者の経験則によるところが大きい。さらに早期癒合する縫合と頭蓋形態とのメカニズムは明らかにされていない。その理由としていくつか動物モデルは存在するものの、ヒトとの頭蓋形態が異なるために正確にヒトの病態を反映しているとは言いがたいためである。

2. 研究の目的

上記理由により動物モデルによる検討が難しいために有限要素法を用いたコンピュータシミュレーションによる検討を行うこととした。本法は、目に見ることのできない応力の大きさや分布を知る手段である。本研究においては、当院保有の新生児 MDCT データと実際に測定した物性値を用いて、脳圧や頭蓋縫合成長速度などを完全に再現したモデルを作製し、ある縫合が閉鎖した際に頭蓋骨にかかる力学的現象について解析することで、狭頭症の頭蓋形態発生のメカニズムを解明することを目的とした。さらにそれを病態の術前評価にも利用し、よりよい術式の検討を行った。

3. 研究の方法

(1) 頭部モデルの作成

当科で撮影した男女それぞれ10名の新生児正常頭蓋 CT 画像から、3次元モデルを作製した。そのために、DICOM データ処理ソフトを用いて、CT 値を基に、皮膚・皮下組織・乳腺・筋層・肋軟骨・肋骨の形状データを抽出し、ポリゴンデータ化する。

(2) 物性値の収集

解剖学教室管理のクリニカルスキルラボより得られる人体胸部の新鮮屍体検体を用いて、引っ張り試験を行う。得られた応力変位曲線から、それぞれの組織に固有の物性値を計算した。骨に関しては、CT 値から骨密度・物性値を計算する。これらのデータを、先のモデルに代入した

(3) 構造解析の実行

構造解析用メッシュ作製ソフト ICEM CFD を用いて、モデルを要素分割した。構造解析ソフトを用いて、境界条件を設定し、硬膜にかかる脳圧を近似した負荷や縫合線の持つ成長ポテンシャルを与えることで、頭蓋縫合と頭蓋骨全体に発生する応力を解析した。

(4) 実際の頭蓋縫合早期癒合症患者の術前 CT 画像から同様のモデルを作成し、術後の頭蓋圧の予測から最適な手術方法を検討した。

4. 研究成果

狭頭症モデルは正常頭蓋シミュレーションモデルから頭蓋縫合を抽出し、そこを癒合させて作成した。本モデルに頭蓋内圧をかけて、構造解析を施行した。実際の狭頭症患者では眼窩周囲にもハーレークイン眼窩と呼ばれるような変化が生じる。しかしシミュレーションモデルでは胴部には負荷がかからないという矛盾が生じてしまった(図1)。

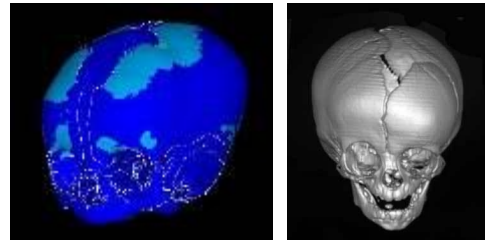


図1 シミュレーション結果と実際の症例

そこでこれまでは頭蓋冠の縫合のみが影響をされると考えられていたが、連続する頭蓋底の縫合も閉鎖させ同様のシミュレーションを施行したところ、眼窩部分に一致して高い負荷がかかっていることが証明された(図2)。この結果から、従来考えられていた病態とことなり、頭蓋冠のみならず頭蓋底に原因が及んでいるという新知見を得ることができた。本疾患では時に脳の発育促進のみに重きが置かれると単に頭蓋拡大を行うにとどまることがあるが、顔面にも生じた変形に対しての改善 = 顔貌改善を望むケースは少なくない。その場合は、頭蓋底まで手術を施行して改善する必要があることが示唆された。

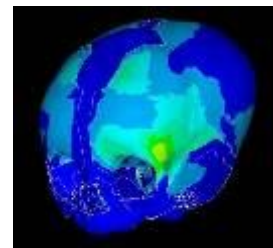


図2 頭蓋底まで縫合を癒合させて行ったシミュレーション結果

さらに従来、狭頭症の変形は、早期癒合した縫合の成長を他の開大した縫合が代償するとされてきた。しかし今回、正常頭蓋から作成したシミュレーション・モデルによる構造解析により求められた結果と、実際の狭頭症患者の臨床データを比較したところ、単に開大した縫合が代償するだけでは実際の変形はきたさないことがわかった。本シミュレーションから得られた結果としては1. 早期癒合した縫合は本来の方向には成長できなくなるが、縫合の長さを増すことで成長を代償しようとする。2. そして癒合した縫合は”隣接”する縫合を自らに引き寄せることで、

成長を代償しようとする。3. 引き寄せられた縫合は、自身の本来の成長が阻害されるために、過成長することで対応する。4. さらに引き寄せられた縫合は自身の過成長を少しでも和らげようとするため、隣の縫合を引き寄せる。この反応は頭蓋全体に連鎖する。5. 1つの縫合内に癒合と改善を認める場合、上記反応は開存側をメインとして起こる。という新しい説を立案するに至った(図3)。

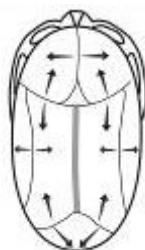


図3 シミュレーション結果から得られた新しい病態メカニズム

現在、頭蓋縫合としては三角頭蓋・短頭・舟状頭・斜頭・その他複数の縫合による変形が知られているが、いずれの変形においてもこの病態メカニズムによるシミュレーションによって実際の臨床症例に酷似した変形を呈していた。

しかしながら実際の臨床症例との比較において一部乖離が生じることもあった。その理由としては、臨床症例においては寝癖による外部からの圧も受けているためと考えている。

次にこれらの病態メカニズムの検討から実際の治療に焦点をあてたシミュレーションを施行してよりよい頭蓋拡大と形態を得られるよう模擬外科手術を施行した。

たとえば、前後径が長くなり、左右径の拡大が阻害される舟状頭においていくつかの術後形態を作成し、それに脳圧負荷をかけて計測した。その結果、術後形態によっては、その後前後方向への成長が阻害され、左右径が拡大していくものや、その逆に術後も前後径が徐々に拡大していくものなどが認められた。

具体的な結果を図4に示す。本結果はさまざま術式を模しており、赤の部分術後脳圧による負荷が最も加わっている部分であり、青部分が加わっていないことを表している。術後、脳内からの圧が均等に頭蓋全体にかけると仮定しても、術式によりほとんど頭蓋全体には負荷がかからないもの、側頭部だけに負荷がかかるもの、あるいは頭蓋全体にまで負荷がかかるものとさまざまな変化を呈することがわかった。本変形に対してはその前後径と横径とのバランスを修正したいために、術後に横方向に圧が加わったほうがよりよい頭蓋形態へ誘導できる可能性が示唆された。

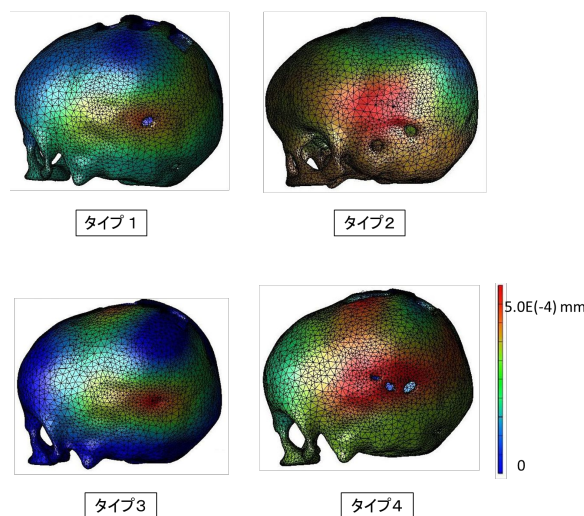


図4 術式の違いにおける術後の頭部への圧負荷

この圧負荷は時間軸としてある一点だけの変化を見たものであったが、さらに複雑な解析として圧負荷をかけて変化した頭蓋骨にさらに圧負荷かける作業を繰り返して擬似的に経時変化を起こした。これまでこのような手術シミュレーションを施行した報告は認められない。図5に経時的な頭蓋形態の変化を示す。



図5 経過的な頭蓋変化シミュレーション (実際は動画で表現可能)

そのようにして計測したこれまでに多く行われている各種手術術式による術後の前後/横径を計測した結果を図6に示す。

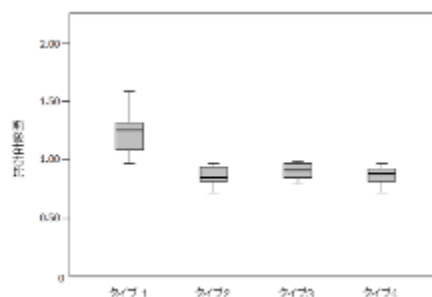


図6 術式の違いによる術後の前後/横径

その結果、これまで行われてきている術式のひとつ(図6 タイプ1)は術後の前後/横径の改善が不十分であることが示唆された。これは実際にこの術式を施行した症例におい

ても同様の結果が得られている。

このように今回の研究からはこれまでに得られなかった病態メカニズムと術式の評価を行うことができた。

しかし一方で今後の検討課題も明らかとなった。病態メカニズムはあくまでコンピュータ上での計測であり、その分子メカニズムなどはいまだ不明な点が多い。この点に関しては今後動物モデルを併用して検討していく必要性が示唆された。

また今回のシミュレーションでは骨・頭蓋内圧・縫合を重点として負荷をかけて計測を行った。しかし実際の頭蓋変形には骨を覆う皮膚や筋肉、寝癖による圧迫、さらには全身の成長といった多くの要因が複雑に関与している。しかしながら複雑すぎる計算予測となり困難であるのが現状である。

狭頭症は非常に稀な疾患であるがゆえに世界的にもこれまであまり研究はなされてこなかった。現在、新たな低侵襲術式として手術後にヘルメットを用いて外側から頭蓋を良好な誘導する治療が始まっている。本法の有効性、あるいは有効使用するための術式の検討など今後行うべきことは多い。今回の研究結果が、新たな有効な術式開発の一助になることを期待したい。

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 1 件)

H NAGASHIMA, et al. A Biomechanical Study on the Effect of Cranioplasty for the Craniosynostosis. The 16th congress of International society of Craniofacial Surgery. 2015.09 Maihama, Chiba. 発表予定

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

名称:

発明者:

権利者:

種類:

番号:

出願年月日:

国内外の別:

取得状況(計 0 件)

名称:

発明者:

権利者:

種類:

番号:

取得年月日:

国内外の別:

〔その他〕

なし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

長島 隼人 (NAGASHIMA, Hayato)

慶應義塾大学 医学部 助教

研究者番号: 20645113