

201128124A

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患克服研究事業

症候性頭蓋縫合早期癒合症(クルーゾン/アペール/ファイファー/
アントレー・ビクスラー症候群)に対する治療指針の作成および
新規治療法の開発に関する研究

平成23年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 小林 眞司

平成24 (2012) 年3月

目 次

I. 総括研究報告書

症候性頭蓋縫合早期癒合症（クルーゾン/アペール/パイファー/アントレー・ビクス
ラー症候群）に対する治療指針の作成および新規治療法の開発に関する研究

小林 眞 司 3

資料 症候性頭蓋縫合早期癒合症に対する延長距離と方向を
制御できる新しいハイブリッド型顔面骨延長システム 13

II. 分担研究報告書

1. 症候性頭蓋縫合早期癒合症に対する「軟骨間葉系幹細胞」を用いた軟骨再生療法の開発

－ヒト耳介軟骨膜由来「軟骨間葉系幹細胞」を用いた新規弾性軟骨再構築法の開発－

武部 貴 則 ・ 谷口 英 樹 41

2. 「軟骨間葉系幹細胞」を用いた軟骨再生療法の応用

－「軟骨間葉系幹細胞」関節軟骨欠損症治療法の開発－

水野 満 、 谷口 英 樹 57

3. 症候性頭蓋縫合早期癒合症に対する「軟骨間葉系幹細胞」を用いた軟骨再生療法の開発

－自家血清を用いた培養法の検証－

矢吹 雄一郎 、 前川 二郎 68

4. 症候性頭蓋縫合早期癒合症に対する「軟骨間葉系幹細胞」を用いた軟骨再生療法の開発

－細胞調製センターにおける臨床応用へ向けた研究－

前川 二郎 、 矢吹 雄一郎 80

III. 研究成果の刊行に関する一覧表 90

I. 総括研究報告書

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
総括研究報告書

症候性頭蓋縫合早期癒合症（クルーゾン/アペール/パイファー/アントレー・ビクスラー症候群）に対する治療指針の作成および新規治療法の開発に関する研究

研究代表者 小林眞司 神奈川県立こども医療センター 部長

研究要旨

症候性頭蓋縫合早期癒合症は低い頻度にもかかわらず、症状は複雑である。これらの症候群は専門的・集学的治療を必要とするが、国内外においても適切な治療時期や方法は確立されていない。特に、顔面骨の低形成に起因する致死的な睡眠時無呼吸に関する機能的問題と顔貌に関する整容的問題の治療の確立が急務である。

我々は、機能的問題を解決するために、睡眠時無呼吸症状に対する「顔面骨延長法」に用いる新規の「ハイブリッド型顔面骨延長システム」を開発し、クルーゾン症候群 4 症例、アペール症候群 1 症例に臨床応用した。本システムにより従来 2-3 回行われていた長時間の手術（10-20 時間）が 1 回で済むと予想され、社会的・経済的負担の軽減に大きく寄与することが期待される。今後、高度先進医療の申請を予定している。一方、顔貌変形などの整容的問題に対しては、従来からの自己組織移植方法は、侵襲が大きく患児の大きな負担となっている。これを解決するために、個人情報保護に最大限の配慮をしつつ、ヒト弾性軟骨の軟骨膜より世界で初めて軟骨間葉系幹細胞を分離・培養し、再生医療により軟骨を再生することに成功した（PNAS, 2011）。この「軟骨幹細胞による軟骨再生療法」は、軟骨膜組織から極めて少ない浸襲で軟骨細胞を増やすことにより軟骨組織増量が可能であり、本症候群に対して有効な治療法になり得ることが期待される。さらに、細胞調整室（Cell Processing Center : CPC）を使用することにより、臨床応用を目指している。大動物での研究を行い、厚生労働省「ヒト幹細胞指針」に準拠したプロトコールを作成中である。

本症候群は、成人に至るまで多くの外科的治療を必要とし、患児の苦痛だけでなく、社会的・経済的な負担は極めて大きい。「ハイブリッド型顔面骨延長システム」と「軟骨幹細胞による軟骨再生療法」を駆使することにより、比較的速やかに治療の改善が図られることが期待される。

研究分担者氏名

黒澤健司 神奈川県立こども医療センター 部長

安達昌功 神奈川県立こども医療センター 部長

伊藤進 神奈川県立こども医療センター 部長

谷口英樹 横浜市立大学医学部 教授

前川二郎 横浜市立大学医学部 准教授

研究協力者氏名

武部貴則 横浜市立大学医学部 助手

矢吹雄一郎 横浜市立大学医学部 医員

水野満 横浜市立大学医学部 大学院生

杉本孝之 神奈川県立こども医療センター

菅原順 神奈川県立こども医療センター

錦織岳志 神奈川県立こども医療センター

A. 研究目的

本研究は、症候性頭蓋縫合早期癒合症における致死的な睡眠時無呼吸に対する「顔面骨延長法」と新規治療法である「軟骨再生療法」の開発を目的とする。

クルーズン/アペール/ファイファー/アントレー・ビクスラー症候群に代表される症候性頭蓋縫合早期癒合症は極めて低い頻度にもかかわらず、症状は複雑で致死的なものまで多彩である。専門的・集学的治療を必要とするが、本邦において治療時期や方法は統一されていないのが現状である。治療の中でも、顔面骨の低形成に起因する睡眠時無呼吸と顔貌に関する整容的問題は、国内外においても適切な治療方法と時期が確立されていない。

致死的な睡眠時無呼吸に対しては、顔面骨延長法が有効であり、これまでに多くの延長装置が開発され使用されてきた

が、未だに確立された方法はない。具体的には、延長方向と延長距離の両者を制御することができていない。我々は、これらの問題点を解決するために延長距離と方向を共に制御できる新しい顔面骨延長システムを開発する。

一方、成長終了後の顔貌に関する整容的問題に対しては、組織を増量するために自家骨あるいは自家軟骨が用いられているが、採取時の浸襲が大きく、患児にとり痛みが大きな負担となってきた。これらの問題点を解決するために「再生医療」による「軟骨間葉系幹細胞」を分離・培養し、成体内に移植することにより軟骨を再構築することに成功した。極めて少ない浸襲で組織増量が可能であり、さらなる特性解析を行う。一方、臨床応用を目指すために、研究分担者が所属する横浜市立大学付属病院の細胞調整室 (Cell Processing Center:CPC) 内で医療グレ

ードの軟骨再生を行い、「ヒト幹細胞指針」申請を目指す。

B. 研究方法

新しい治療法の開発

a. 新しい「ハイブリッド型顔面骨延長システム」の開発

企業と協同して新しい「ハイブリッド型顔面骨延長システム」のための新しい「顔面骨延長装置」を開発する。平成 22 年 3 月に神奈川県立こども医療センター倫理委員会承認の下に、臨床応用を行う。年齢により頭蓋顔面の大きさが異なるために、就学前（6 歳未満）と就学後（6 歳以上）の症例に合わせて「顔面骨延長装置」を直径 15mm と 20mm の 2 種類を作製して使用する。方法は、新規「3 次元角度可変型顔面骨延長装置」を創外型骨延長装置と併用し、術後における延長方向の制御は創外型で行い、延長距離の制御は 3 次元角度可変型の創内型骨延長装置で行う。

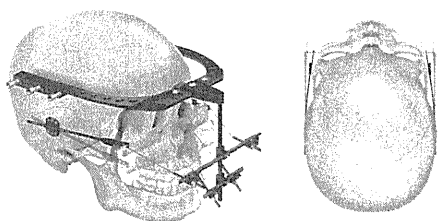


図 1 新規開発した「ハイブリッド型顔面骨延長システム」

b. 「軟骨間葉系幹細胞」を用いた軟骨再生療法の開発

基礎的な基盤技術の確立と臨床応

用へ向けたアプローチを目指す。

・「軟骨間葉系幹細胞」の基礎的な特性解析

ヒト弾性軟骨における軟骨間葉系幹細胞の分離・同定を、低侵襲操作で臨床的に採取が可能な耳介軟骨膜部を対象として試みる。また、分離したヒト軟骨間葉系幹細胞の操作技術を検討し、臨床応用の可能な優れた弾性軟骨再構築法を開発を行う。さらに、軟骨間葉系幹細胞と足場材料を利用した 3 次元形態を有する再生軟骨の再構築を行う。すなわち、コラーゲンスポンジやその他足場材料を用いることによって「軟骨間葉系幹細胞」を材料として、3 次元形態を有するヒト軟骨を培養系あるいは生体内において再構築させるための手法を開発する。

・「軟骨間葉系幹細胞」を用いた臨床応用へ向けた医療グレードの軟骨再生療法の開発

ヘルシンキ宣言の趣旨を尊重して、個人情報保護に最大限の配慮をしつつ、我々が開発した技術を応用して 10 名の患者から採取した「軟骨間葉系幹細胞」を培養する。この細胞を用いて、症候性頭蓋縫合癒合症の中顔面陥凹に対する隆鼻術などに移植するためのヒト軟骨を安定的に再生する（倫理委員会承認 当センター平成 16 年 4 月、横浜市立大学医学部附属病院平成 16 年 3 月以降更新）。本年度は「自家軟骨間葉系幹細胞」に対する GMP 準拠プロトコール作成や試薬選択など医療応用に向けてより具現化した研究に重点的に取り組むとともに、横浜

市立大学付属病院に設置してある細胞調整室（Cell Processing Center:CPC）内でヒト軟骨検体を用いて臨床応用へ向けた自家血清培養法などの医療グレードの操作基盤技術を確立する。また、厚生労働省「ヒト幹細胞指針」の承認を目指す上での根拠となる大動物（イヌ）9頭に頭部顔面、背部および膝関節に移植を行い、詳細な解析を行う。

（倫理面への配慮）

本研究では複数の施設の患者情報・検体を収集するため、個人情報の保護には最大限の配慮をする。ヘルシンキ宣言の趣旨を尊重して適正に研究を行い、これを順守する。本研究を開始する際には、「臨床研究に関する倫理指針」、「医療・介護関係事業者における個人情報の適切な取扱いのためのガイドライン」をはじめ、各種指針・規範を遵守し、研究対象者の人権擁護と個人情報保護に十分配慮した上で研究を実施する必要があることを研究者間で再確認する。個人情報管理者は患者を定められた方法によって匿名化し、オフラインの専用コンピュータ内に情報を一括集積したうえ、このコンピュータを施錠可能なロッカーに保管する。

外科的治療の際の危険性・不利益は既存の手術と同等であり、通常の治療に沿って対象患者・家族に理解を求め同意を得る方法とその範囲（開発・研究名）を記載して、説明文と同意書を添付する。また、軟骨再生の際の検体は廃棄する組織を提供してもらうため、

直接本人への危険はない。研究実施機関は連結可能匿名化された組織のみを受け取る。他施設への外部移管に関しても、連結可能匿名化された細胞を送り、その取り扱いには十分に注意を払う。「顔面骨延長装置」に関して、神奈川県立こども医療センター倫理委員会で承認済みである（平成22年3月）。軟骨検体の提供に関しては、2病院にて倫理委員会の承認済みで、更新・継続中である（神奈川県立こども医療センター 平成16年4月1日、横浜市立大学医学部附属病院 平成16年3月29日 承認番号3-74）。

C. 研究結果

a. 新しい「ハイブリッド型顔面骨延長システム」の開発

我々は、創外型および創内型骨延長装置の利点を併せ持った延長距離と方向を共に制御できる新しい顔面骨延長システムを開発し、4症例のクルーズン症候群と1症例のアペール症候群に臨床応用した。術中の合併症はなく、術後の延長中に頭部 X 線規格写真を参考にしながら、理想的な延長距離と方向を制御することができている。

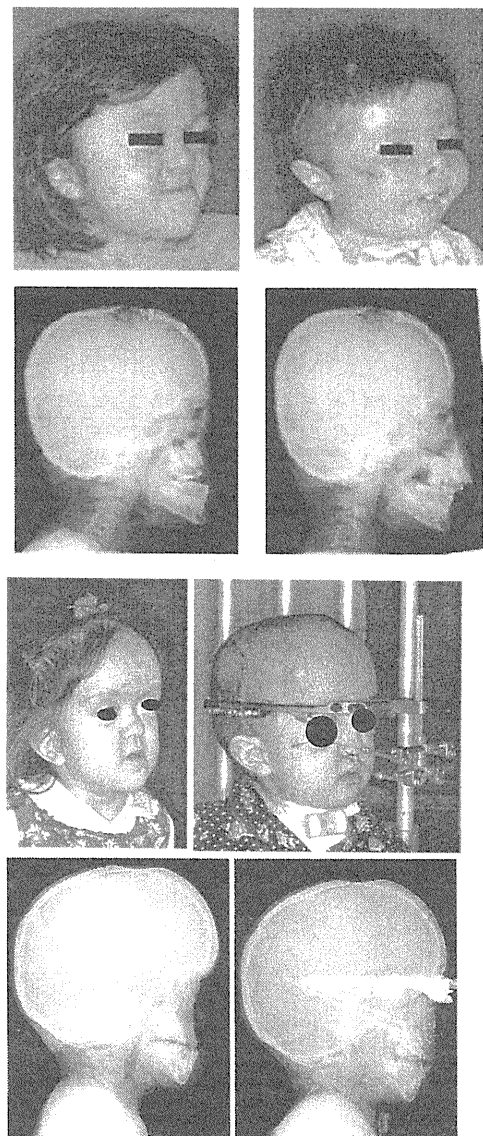
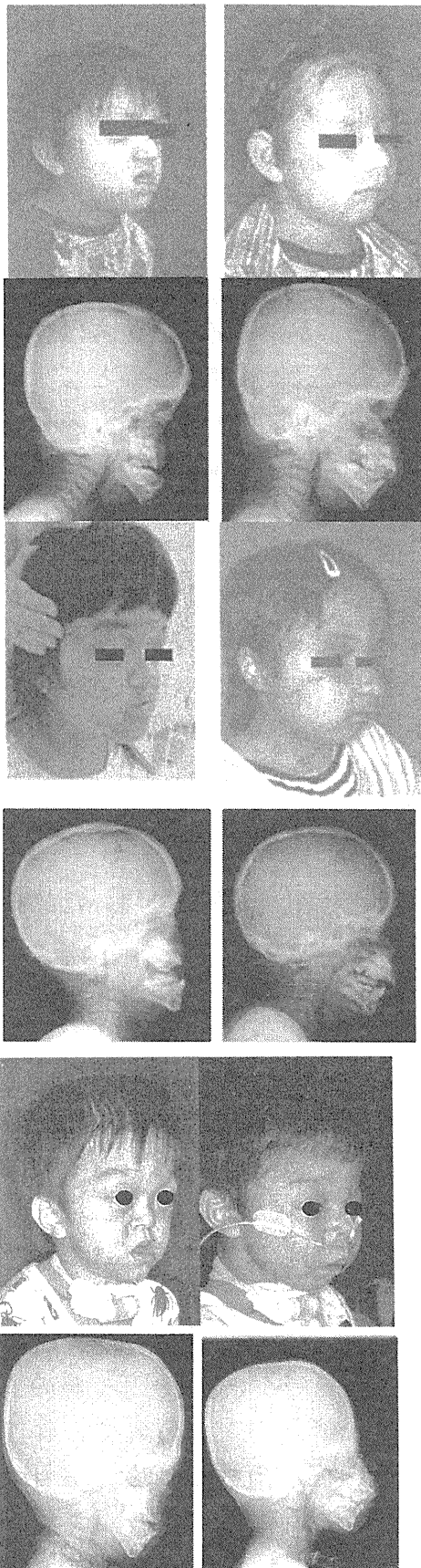


図 2 新しい顔面骨延長システムにより外科的治療を行った4症例（左欄上から順に症例 1-5 左術前 右術後 両親より掲載承諾済み）

「軟骨間葉系幹細胞」を用いた軟骨再生療法の開発

・「軟骨間葉系幹細胞」の基礎的な特性解析

ヒト耳介軟骨膜中に存在する，高い増殖能，軟骨・脂肪・骨分化能，自己複製能，組織再構築能を兼ね備えた軟骨

間葉系幹細胞を同定し、ヒト弾性軟骨組織を長期的に再構築できることを明らかにした。

・「軟骨間葉系幹細胞」を用いた臨床応用へ向けた医療グレードの軟骨再生療法の開発

細胞調整室でのハンドリングは順調に行われた。「軟骨間葉系幹細胞」における試薬類は、全て医療グレードの医薬品に置き換えても散骨を再生することができた。また、自家血清にて培養することが可能であった。大動物(イヌ)における実験では、イヌの耳介から採取された軟骨細胞、軟骨細胞ともに良好に増殖し、軟骨分化誘導を施行できた。さらに、弾性軟骨再生だけではなく、関節軟骨への移植にも成功した。

D. 考察

a. 新しい「ハイブリッド型顔面骨延長システム」の開発

本システムは、既存延長装置の多くの問題点を解決するために開発された。本システムの利点は、1. 20-30mm以上の距離を延長することができるため、過矯正 (overcorrection) が可能である。結果として、手術回数を少なくすることができる。2. 3次元的に角度を変えることができる創内型骨延長装置は、たとえ左右対称に固定されていなくても、術後に方向の制御が可能である。先天的に左右非対称な症例にも応用可能である。3. 創内型の前方の固定は Kirschner wire であるため、固定のための the body of zygoma の面

積を必要としない。たとえ頬骨が低形成であっても取り付けることができる。4. consolidation 期間を待たずに、延長終了直後に創外型骨延長装置を抜去することができる。5. 両側の頬骨を貫通する Kirschner wire により脆弱な zygomaticomaxillary suture の骨折を予防することができる。6. 抜去は容易であり、頭皮冠状切開を必要としない。このように、本システムは多くの利点があり、ほぼ全ての頭蓋縫合早期癒合症に対して適応があると思われる。特に良い適応は、多数回の再手術のために瘢痕が強い症例や、延長量が 20mm 以上になる症例などであると考えられた。本法により従来 2-3 回行われていた手術が 1 回で済み、社会的・経済的負担の軽減に大きく寄与し、今後の標準術式に成り得ると考えられた。

b. 「軟骨間葉系幹細胞」を用いた軟骨再生療法の開発

・「軟骨間葉系幹細胞」の基礎的な特性解析

我々が開発した低侵襲操作で採取可能な軟骨間葉系幹細胞による簡便な軟骨再生技術は、従来法における課題を克服できるばかりか、成長に応じた追加注入も容易に可能である。したがって、単純な形状の小組織の欠損に基づく小児先天奇形に対する治療戦略が確立されただけでなく、耳や鼻のような複雑な構造を有する大型の弾性軟骨組織を再構築するために不可欠となる足場材料の開発を行い、本幹細胞と組み合わせることによって弾性

軟骨組織を再構築させることに成功した。今後、本足場材料の臨床応用の可能性が検討され、大型で複雑な形態に成形するための技術開発がなされれば、多種多様な臨床ニーズに合わせた弾性軟骨組織の再構築を行う上で中核技術となることが大いに期待される。

・「軟骨間葉系幹細胞」を用いた臨床応用へ向けた医療グレードの軟骨再生療法の開発

臨床応用するためには、細胞調整室内で、すべて医療グレードのもので製造しなければならない。我々は、すでに、これらのハードルを越えているが、厚生労働省「ヒト幹細胞指針」の承認を目指す上で、製造管理として培養行程、品質管理として原料や資材から製品の保管、試験行程などの管理を行い、それを明記するプロトコールと手順書の作成がほぼ終了した。来年度に提出予定である。一方、「軟骨間葉系幹細胞」は関節軟骨修復のための極めて有効なシーズになることが判明し、整形外科と共同研究を加速する予定である。

E. 結論

症候性頭蓋縫合早期癒合症の機能的問題と顔貌に関する整容的問題を解決するために、「ハイブリッド型顔面骨延長システム」と「軟骨幹細胞による軟骨再生療法」を開発した。前者はすでに臨床応用され、良好な成績を挙げている。後者は、臨床応用可能なところまで来ている。本症候群は、成

人に至るまで多くの外科的治療を必要とし、患児の苦痛だけでなく治療に対する社会的および経済的な負担は極めて大きい。この2つの治療法を駆使することにより、比較的速やかに治療の改善が図られることが期待される。

F. 健康危険情報 特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Shinji Kobayashi, Takanori Takebe, Midori Inui, Sayaka Iwai, Hiroomi Kan, Yun-wen Zheng, Jiro Maegawa, Hideki Taniguchi Reconstruction of human elastic cartilage by a CD44⁺CD90⁺stem cell in the ear perichondrium. Proc Natl Acad Sci USA, 108 (35):14479-14484, 2011

2. Shinji Kobayashi, Takanori Takebe, Mitsuru Mizuno, Jiro Maegawa, Hideki Taniguchi Presence of cartilage stem/progenitor cells in adult mice auricular perichondrium PLoS ONE 2011 6(10): e26393. doi:10.1371

3. Shinji Kobayashi, Takeshi Nishiouri, Jiro Maegawa, Takashi Hirakawa, Toshihiko Fukawa.

A novel craniofacial osteogenesis distraction system enabling control of distraction distance and vector for the treatment of syndromic craniosynostosis

- J of Craniofacial Surgery 2012 23(2) 422-425
4. Shinji Kobayashi, J Maegawa
Ear elevation using two-tiered costal cartilage on the same side as the reconstructed framework. J Craniofac Surg. 2011 22(5):1796-9.
 5. Shinji Kobayashi, Mari Tanaka, Yukie Ohashi, Yukichi Tanaka, Jiro Maegawa.
Functional reconstruction of epignathus with cleft palate using part of a mature teratoma. The Cleft Palate-Craniofacial J 2011 in press
 6. Takanori Takebe, Shinji Kobayashi, Hiroomi Kan, Hiromu Suzuki, Mitsuru Mizuno, Yuichiro Yabuki, Takuro Adegawa, Tomohiko Yoshioka, Junzo Tanaka, Jiro Maegawa, Hideki Taniguchi.
Human elastic cartilage engineering from cartilage progenitor cells using rotating wall vessel bioreactor. Transplantation Proceedings 44(4):1158-61, 2012
 7. Takebe T, Sekine K, Suzuki Y, Enomura M, Tanaka S, Ueno Y, Zheng YW, Taniguchi H: Self-organization of human hepatic organoid by recapitulating organogenesis in vitro. Transplant Proc, in press
 8. Sekine K, Takebe T, Enomura M, Matsui C, Tanaka H, Taniguchi H: Regenerative medicine approach as an alternative treatment to islet transplantation. Transplant Proc, in press
 9. Takebe T, Koike N, Sekine K, Enomura M, Ueno Y, Zheng YW, Taniguchi H: Generation of human vascular network in vitro. Transplant Proc, in press
 10. Sekine K, Takebe T, Suzuki Y, Kamiya A, Nakauchi H, Taniguchi H. Highly efficient generation of definitive endoderm lineage from human induced pluripotent stem cells. Transplant Proc, in press
 11. Li B, Zheng YW, Sano Y, Taniguchi H : Evidence for mesenchymal-epithelial transition associated with mouse hepatic stem cell differentiation . PLoS ONE 6(2): e17092.
 12. Kurosawa K, Masuno M, Kuroki Y. Trends in occurrence of twin births in Japan. Am J Med Genet Part A 2012 158A 75-77.
 13. Kurosawa K, Tanoshima-Takei M, Yamamoto T, Ishikawa H, Masuno M, Tanaka Y, Yamanaka M. Sirenomelia with a de novo balanced translocation 46,X,t(X;16)(p11.2;p12.3). Cong Anom in press
 14. Adachi M, Soneda A, Asakura Y, Muroya K, Yamagami Y, Hirahara F. Mass Screening of Newborns for Congenital Hypothyroidism of Central Origin by Free Thyroxine Measurement of Blood Samples on Filter Paper. European Journal of Endocrinology in press
 15. 小林眞司、谷口英樹
軟骨再生医療：こどもの心をいやす医療に向けて BIO INDUSTRY 18(11) ,32-37 ,2011
 16. 伊藤進
クルーズン症候群、症候群ハンドブック 中山書店 97,2011
 17. 黒澤健司 確定診断とその進め方 遺伝子医学 MOOK 別冊「遺伝カウンセ

セリングハンドブック」メディカルド
ウ 58-9, 2011

18. 黒澤健司

先天奇形、先天奇形症候群、
Dysmorphology 遺伝子医学MOOK別
冊「遺伝カウンセリングハンドブック」
メディカルドウ 76-9, 2011

19. 黒澤健司

予想外の結果が得られた場合：次世代
シーケンス 遺伝子医学 MOOK 別
冊「遺伝カウンセリングハンドブック」
メディカルドウ 345-7, 2011

20. 谷口英樹

臨床応用に向けた幹細胞操作法開発
における現状と課題 Frontiers in
Gastroenterology メディカルレビュ
ー社 16(1):62-71, 2011

2. 学会発表

1. 小林眞司 鮑智伸 錦織岳史 前
川二郎 平川崇 府川俊彦

延長距離と方向を制御できる新しい
顔面骨延長システム第 54 回 日本形
成外科学会総会 徳島 2011.4.13-15

2. 菅原順 小林眞司 杉本孝之
中顔面の低形成に対し内固定型骨延
長器を用いた 1 例 第 7 回
Craniosynostosis 研究会 東京
2011.7.16

3. 杉本孝之 小林眞司 菅原順 上
野龍 伊藤進

Craniosynostosis syndrome における
Cervical spine anomalies の検討第 7 回
Craniosynostosis 研究会 東京
2011.7.16

4. 伊藤進, 関戸謙一, 佐藤 博信, 小

林眞司

多縫合の頭蓋縫合早期癒合症に対する、
前方および側方への骨延長器法手術
日本脳神経外科学会第70回学術総会、
2011年10月、横浜

5. Kurosawa K, Enomoto K, Furuya N,
Ishikawa A, Tominaga M, Wada T,
Masuno M, Kuroki Y. Estimation of
prevalence of malformation syndrome by
population-based birth defects monitoring
system in Japan. European Human
Genetics Conference 2011. 2011.5.28-31.
Amsterdam RAI, The Netherlands.

6. 黒澤健司、石川亜貴、和田敬仁、小
坂仁 Multiplex ligation-dependent
probe amplification (MLPA)の臨床応用
第 53 回日本小児神経学会
2011.5.26-27. 横浜

7. 黒澤健司、榎本啓典、古谷憲孝、石
川亜貴、富永牧子、和田敬仁、升野光
雄、黒木良和 先天異常モニタリング
調査および遺伝外来受診例による先
天奇形症候群発生頻度の推定 第 114
回日本小児科学会 2011.8.12-14. 東
京

8. 石川亜貴、田中藤樹、重富浩子、
続晶子、黒澤健司 頭蓋骨早期癒合を
呈した 7 番染色体短腕中間部欠失の女
児例. 第 56 回日本人類遺伝学会
2011.11.9-12. 千葉

9. 黒澤健司 希少難病と小児病院遺
伝科 公開シンポジウム・成果発表会
「難治性疾患の克服に向けて」
2011.7.10. 東京

10. 黒澤健司 Clinical Dymorphology
—医療における Dymorphology の重要
性— 横浜市立大学 大学院医学セ
ミナー 2011.7.1.横浜

11. 水野満、小林眞司、武部貴則、鈴木
啓、村田駿介、矢吹雄一郎、安村和則、
前川二郎、谷口英樹

イヌ耳介由来軟骨幹／前駆細胞を用い
た関節軟骨再生療法の開発

第 152 回日本獣医学会学術集会、大阪
2011.9.19-21

12. Hiromu Suzuki, Shinji Kobayashi,
Takanori Takebe, Mitsuru Mizuno,
Yuichiro Yabuki, Kazumusa Yasumura,
Syunsuke Murata, Jiro Maegawa, Hideki
Taniguchi Identification and utilization
of human cartilage stem cells from the ear,
12th Congress of the Asian Society of
Transplantation, Korea, Sep 24-28, 2011

13. Takebe T, Sekine K, Fujiwara R,
Matsui C, Enomura M, Tanaka H, Koike
N, Taniguchi H

Engineering of vascularized human
hepatic tissue. The 12th Congress of the
Asian Society of Transplantation
Sep.25-28,2011 Seoul, Korea

14. Takebe T, Sekine K, Enomura M,
Zheng YW, Taniguchi H

Self-assembling Hepatic organoid
formation in vitro. The 12th Congress of
the Asian Society of Transplantation
Sep.25-28,2011 Seoul, Korea

15. 武部貴則、関根圭輔、江野村允宏、
上野康晴、鄭 允文、谷口英樹

Self-organizing hepatic organoid
formation in vitro 第 4 7 回日本移植

学会総会 Oct.4-6,201110.仙台

G.知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

資料

症候性頭蓋縫合早期癒合症(クルーズン/アペール/パイファー/アントレー・ビクスラー症候群)に対する延長距離と方向を制御できる新しいハイブリッド型顔面骨延長システム

研究代表者 小林眞司 神奈川県立こども医療センター 部長

研究要旨

症候性頭蓋縫合早期癒合症は低い頻度にもかかわらず、症状は複雑である。これらの症候群は専門的・集学的治療を必要とするが、国内外においても適切な治療時期や方法は確立されていない。特に、顔面骨の低形成に起因する致死的な睡眠時無呼吸に関する機能的問題と顔貌に関する整容的問題の治療の確立が急務である。

我々は、機能的問題を解決するために、睡眠時無呼吸症状に対する新規治療法である「3次元角度可変型顔面骨延長装置」を用いた「ハイブリッド型顔面骨延長システム」を開発し、クルーズン症候群4症例とアペール症候群1症例に臨床応用した(倫理委員会承認済)。本システムにより従来2-3回行われていた長時間の手術(10-20時間)が1回で済むと予想され、社会的・経済的負担の軽減に大きく寄与することが期待される。今後、高度先進医療の申請を予定している。

本症候群は、成人に至るまで多くの外科的治療を必要とし、患児の苦痛だけでなく、社会的・経済的な負担は極めて大きい。「3次元角度可変型顔面骨延長法」により、比較的速やかに治療の改善が図られることが期待される。

研究分担者氏名

黒澤健司 神奈川県立こども医療センター 部長

安達昌功 神奈川県立こども医療センター 部長

伊藤進 神奈川県立こども医療センター 部長

研究協力者氏名

杉本孝之 神奈川県立こども医療センター

菅原順 神奈川県立こども医療センター

錦織岳志 神奈川県立こども医療センター

A. 研究目的

本研究は、症候性頭蓋縫合早期癒合症における致死的な睡眠時無呼吸に対する「顔面骨延長法」の開発を目的とする。

顔面骨延長法は重要な手技であり¹⁾、これまでに創外固定型や創内固定型の延長装置が開発され、使用されてきた²⁻⁶⁾。一般的に、成人に近い年齢であれば

(我々の経験では12歳以上)、顔面骨の位置決めが比較的容易にでき、延長距離も設定しやすく、1回の顔面骨延長法で済むのに対し(図1)、就学前の小児に顔面骨延長法を行った場合は2回以上の手術が必要である(図2)。症候性頭蓋縫合早期癒合症は数多くの手術を受ける必要があり、患児の負担は極めて大きい(図3)。就学前の小児で2回以上の手術が必要な理由は、小児ではかなりの過延長(Overcorrection)が必要であるだけでなく、眼窩下縁と前鼻棘の延長すべき方向が異なっているためである。従来の延長装置では、小児の症候性頭蓋縫合早期癒合症に対して再現性良く延長距離と延長方向を制御することは非常に困難であった⁷⁾。現在使用されている創外型と創内型の骨延長装置の長所短所を挙げると、創外型骨延長装置では延長方向の制御が可能だが、牽引する力が十分でないために延長距離に制限があり、顔面の十分な過延長を行うことは難しい^{7,8)}。一方、創内型骨延長装置は押し出す力が強いが、装着後の延長方向の制御が不可能である⁹⁾。

我々は、これら両者の問題点を解決するために延長距離と方向を共に制御できる新しい顔面骨延長システムを開発した。その方法と短期結果について報告する。

B. 研究方法

新しい「ハイブリッド型顔面骨延長システム」の開発

企業と協同して新規の「3次元角度可変型顔面骨延長装置」を用いた「ハイブリッ

ド型顔面骨延長システム」を開発する。平成22年3月に神奈川県立こども医療センター倫理委員会承認の下に、臨床応用を行う。対象は、クルーズン症候群4例、アペール症候群1例である。本システムは創内型延長装置である新規「3次元角度可変型顔面骨延長装置」と従来の創外型骨延長装置の両者を使用するために「ハイブリッド型顔面骨延長システム」と名付けられた。創内型は、新しく開発した3次的に角度を変えられる骨延長装置を用いる。年齢により頭蓋顔面の大きさが異なるために、就学前(6歳未満)と就学後(6歳以上)の症例に合わせて直径15mmと20mmの2種類の「3次元角度可変型顔面骨延長装置」を作製して使用する。一方、創外型は、従来のハロー型骨延長装置(halo-type external distraction device (RED system, Martin LP, Jacksonville, FL, USA)を用いる⁵⁾。本システムのコンセプトは、術後における延長方向の制御は創外型骨延長装置で行い、延長距離の制御は角度可変型の創内型骨延長装置で行うことである(図4)。

外科的手技

症候性頭蓋縫合早期癒合症に対する手術は、頭皮冠状切開によりLe Fort III型骨切術を行い、直径2mmのKirschner wireを頬骨-頬骨間に通す。このKirschner wireに角度可変型の創内型延長装置の前方部分を差し込んで固定した後に、後方部分を側頭骨にスクリューにて固定する。一方、創外型骨延長装置の牽引用Surgical wireは、左右計4本使用する。Surgical wireは、梨状口下

縁に固定された mini plate と頬骨-頬骨間の Kirschner wire の 2 カ所に通され、創外型骨延長装置に取り付けられる。術後、中顔面骨は「3次元角度可変型顔面骨延長装置」によって両側の頬骨を貫通する Kirschner wire を軸に前方へ押し出されることで延長距離が制御される。一方、創外型骨延長装置に取り付けられた左右計 4 本の Surgical wire により延長方向が制御される。延長直後に、創内型延長装置を残して創外型骨延長装置は抜去され、全ての Surgical wire は引き抜かれる。創内型骨延長装置は、約 2 ヶ月の consolidation 期間を経て抜去される。創内型骨延長装置の抜去は、まず頬骨の stab incision から頬骨を貫通する Kirschner wire を抜去した後に、5cm の側頭部切開を行い、装置を抜去するだけである。頭皮冠状切開を用いないために、抜去術に要する時間は約 20-30 分である。外科的治療の際の危険性・不利益は既存の手術と同等であり、通常の治療に沿って対象患者・家族に理解を求め同意を得る方法とその範囲(開発・研究名)を記載して、説明文と同意書を添付する。「顔面骨延長装置」に関して、神奈川県立こども医療センター倫理委員会で承認済みである(平成 22 年 3 月)。

C. 研究結果

我々は、創外型および創内型骨延長装置の利点を併せ持った延長距離と方向を共に制御できる新しい「ハイブリッド型顔面骨延長システム」を開発し、クルーズン症候群 4 例とアペール症候群 1 例に臨床応用した。術中の合併症はなく、術

後の延長中に頭部 X 線規格写真を参考にしながら、理想的な延長距離と方向を制御することができた。

症例 1 (図 5-8)

クルーズン症候群 6 歳 男児

中顔面は陥凹しており、上下切歯間は 15mm の反対咬合を認めた。鼻骨は左に偏位しており骨性および軟骨性斜鼻が明らかであった。仰向けでの睡眠時に閉塞性無呼吸を認めた。プロフィールグラムによる解析では、成人と比較してそれぞれ、眼窩下縁で 22mm、前鼻棘で 20mm、上顎中切歯で 35mm 後退していた。Le Fort III 型骨切り術が行われ、両側頬骨を貫通する K-ワイヤが挿入された。そして、K-ワイヤに「3次元角度可変型顔面骨延長装置」が取り付けられ側頭骨に固定された。その後に K-ワイヤを介して「3次元角度可変型顔面骨延長装置」と連動する創外型骨延長装置が取り付けられ手術が終了した。手術 5 日後より本顔面骨延長システムにより、1 日に 1mm の割合で顔面骨が前方に移動された。最終的に眼窩下縁で 27mm、前鼻棘で 36mm 延長された。延長終了と同時に創外型延長装置が外され、さらに 2 ヶ月後に「3次元角度可変型顔面骨延長装置」が抜去された。延長装置の抜去は非常に容易であった。術後 1 年の顔貌および側面頭部 X 線規格写真では過延長を考慮すると眼窩下縁、前鼻棘などの位置は良く、非常に良好な結果であった。

症例 2 (図 9-11)

クルーズン症候群 8 歳 女児

中顔面は陥凹しており、上下切歯間は 14mm の反対咬合を認め、仰向けでの睡

眠時に閉塞性無呼吸を認めた。Le Fort III 型骨切り術が行われ、両側頬骨を貫通する K-ワイヤが挿入され、「3 次元角度可変型顔面骨延長装置」が取り付けられた。その後に K-ワイヤを介して「3 次元角度可変型顔面骨延長装置」と連動する創外型骨延長装置が取り付けられ手術が終了した。手術 5 日後より本顔面骨延長システムにより、顔面骨が延長され、1 日に 1mm の割合で顔面骨が前方に移動された。最終的に眼窩下縁で約 25mm、前鼻棘で約 30mm 延長された。延長終了と同時に創外型延長装置が外され、さらに 2 ヶ月後に「3 次元角度可変型顔面骨延長装置」が抜去された。延長装置の抜拳は非常に容易であった。術後 1 年の顔貌および側面頭部 X 線規格写真では過延長を考慮すると眼窩下縁、前鼻棘などの位置は良く、非常に良好な結果であった。

症例 3 (図 12-15)

クルーズン症候群 6歳 男児

生後から重篤な睡眠時無呼吸があり Nasal Airway で管理されていたが、2 歳時に気管切開が行われた。中顔面は陥凹しており、上下切歯間は 18mm の反対咬合を認めた。骨延長術が行われ、両側頬骨を貫通する K-ワイヤが挿入された。そして、K-ワイヤに「3 次元角度可変型顔面骨延長装置」が取り付けられ側頭骨に固定された。その後に K-ワイヤを介して「3 次元角度可変型顔面骨延長装置」と連動する創外型骨延長装置が取り付けられ手術が終了した。手術 5 日後より本顔面骨延長システムにより、顔面骨が延長され、1 日に 1mm の割合で顔面

骨が前方に移動された。延長終了と同時に創外型延長装置が外され、さらに 2 ヶ月後に「3 次元角度可変型顔面骨延長装置」が抜去された。延長装置の抜拳は非常に容易であった。術後 1 年の顔貌および側面頭部 X 線規格写真では反時計回転を示すものの、過延長を考慮すると眼窩下縁、前鼻棘などの位置は良く、良好な結果であった。

症例 4 (図 16-21)

アペール症候群 7歳 女児

中顔面は陥凹しており、上下切歯間は 16mm の反対咬合を認めた。睡眠時にいびきを認め、仰向けでは時に閉塞性無呼吸を認めた。Le Fort III 型骨切り術が行われ、両側頬骨を貫通する K-ワイヤが挿入された。そして、K-ワイヤに「3 次元角度可変型顔面骨延長装置」が取り付けられ側頭骨に固定された。その後に K-ワイヤを介して「3 次元角度可変型顔面骨延長装置」と連動する創外型骨延長装置が取り付けられ手術が終了した。手術 5 日後より本顔面骨延長システムにより、顔面骨が延長され、1 日に 1mm の割合で顔面骨が前方に移動された。最終的に眼窩下縁で 27mm、前鼻棘で 36mm 延長された。延長終了と同時に創外型延長装置が外され、さらに 2 ヶ月後に「3 次元角度可変型顔面骨延長装置」が抜去された。延長装置の抜拳は非常に容易であった。術後 6 ヶ月の顔貌および側面頭部 X 線規格写真ではプロフィログラムによる解析では、成人と比較して眼窩下縁、前鼻棘、上顎中切歯においてほぼ同等な位置にあり、非常に良好な過延長であった。

症例 5 (図 22-25)

クルーズン症候群 4歳 女児

中顔面は陥凹しており仰向けでの睡眠時に閉塞性無呼吸を認めた。プロフィールグラムによる解析では、成人と比較してそれぞれ、眼窩下縁で35mm、前鼻棘で後退していた。Le Fort III 型骨切り術が行われ、両側頬骨を貫通する K-ワイヤが挿入された。そして、K-ワイヤに「3次元角度可変型顔面骨延長装置」が取り付けられ側頭骨に固定された。その後 K-ワイヤを介して「3次元角度可変型顔面骨延長装置」と連動する創外型骨延長装置が取り付けられ手術が終了した。手術5日後より本顔面骨延長システムにより、1日に1mmの割合で顔面骨が前方に移動された。最終的に眼窩下縁で35mm延長する予定である。

D. 考察

本システムは、既存延長装置の多くの問題点を解決するために開発された。本システムの利点は、1. 20-30mm以上の距離を延長することができるため、過延長が可能である。結果として、手術回数を少なくすることができる。2. 3次元的に角度を変えられることができる創内型骨延長装置は、たとえ左右対称に固定されていなくても、術後に方向の制御が可能である。先天的に左右非対称な症例にも応用可能である。3. 創内型の前方の固定は Kirschner wire であるため、固定のための頬骨体部の面積を必要としない。たとえ頬骨が低形成であっても取り付けることができる。4. consolidation 期間を待たずに、延長終了直後に創外型骨延長

装置を抜去することができる。5. 両側の頬骨を貫通する Kirschner wire により脆弱な zygomaticomaxillary suture の骨折を予防することができる。6. 抜去は容易であり、頭皮冠状切開を必要としない。このように、本システムは多くの利点があり、ほぼ全ての症候性頭蓋縫合早期癒合症に対して適応があると思われる。特に良い適応は、多数回の再手術のために瘢痕が強い症例や、延長量が20mm以上になる症例などであると考えられた。本法により従来2-3回行われていた手術が1回で済み、社会的・経済的負担の軽減に大きく寄与し、今後の標準術式に成り得ると考えられた。Rachmiel.¹⁰⁾ や Staffenberg¹¹⁾ は、動物モデルで骨延長術の有用性を示し、1992年に McCarthyら¹⁾ が下顎骨で初めて臨床応用を行って以来、顔面骨延長術は発展してきたが、未だに小児の症候性頭蓋縫合早期癒合症に対して再現性良く延長量と延長方向を制御することは難しい⁷⁾。今回、我々は、創外型延長装置と創内型延長装置の長所を生かしたシステムを開発し、延長距離と方向をともに制御することができた。

創外型と創内型延長装置はそれぞれ利点と欠点を持っている⁷⁾。創外型の最大の利点は延長方向の制御が可能なことである。装置の取り付けと抜去は容易であるが、創外型の欠点は、創外型で平均26mmの延長距離を得たという優れた報告があるが¹⁴⁾、一般的には延長距離が限られることである¹³⁾。小児の精神発達にも十分に留意する必要があるが¹⁵⁾、症候性頭蓋縫合早期癒合症の小児では

中顔面の成長が望めないために顔面骨の過延長が必要となり、できるだけ延長すべきであるとの考えが数多く報告されている¹⁶⁻¹⁸⁾。一方、創内型では、延長方向の制御はできないが、延長距離の制御は可能であり、顔面骨を後方から押し出すことにより創外型より延長可能な距離は長く、小児の顔面骨の過延長が可能である^{19,20)}。創内に埋め込まれるために、装着中も比較的目立たずにすむことも利点の1つである。その反面、取り付けは創外型よりも煩雑で時間を要するだけでなく、左右のプレートのズレにより顔面の非対称性を生じる²⁰⁾。一般的に、抜去する時は、頭皮冠状切開を行わなければならないことも欠点の一つである。固定されるプレート部分に biodegradable な材料を使用した biodegradable device はこれを解決するための1つの手段である²¹⁾。また、小児では zygomaticomaxillary suture が脆弱であるために延長中に骨折することがある。創外型でレスキューした症例が報告されているが¹⁾、従来の創内型ではレスキューすることができない。今後の課題としては、小児で顔面骨の過延長を行う時に、延長距離が伸びるほど眼窩下縁 (orbitale) や前鼻棘の方向が異なるために¹³⁾、セファログラム上の目標設定が難しくなることである。本症例でも眼窩下縁 (orbitale) を含めた眼窩周囲のプロファイルを合わせることを優先したために、上顎が反時計回転し、前鼻棘は、理想よりも上方へ移動した。アペール症候群に代表される顔面高が短い症例は、さらに眼窩下縁と咬合平面の延長距離と方向が異なることが予想される。こ

れらを解決するためには、我々は、Le Fort III と Le Fort I および II 骨切り術と組み合わせた術式やスプリントとゴム牽引を組み合わせることによる両側の頬骨を貫通する Kirschner wire を軸とする顔面骨の下方への回転を検討する必要があると考えている。

今後、我々は、これらの症例に対して注意深く中・長期的な follow-up を行う必要がある。

E. 結論

症候性頭蓋縫合早期癒合症の機能的問題を解決するために、「3次元角度可変型顔面骨延長装置」を開発し、良好な結果であった。本症候群は、成人に至るまで多くの外科的治療を必要とし、患児の苦痛だけでなく治療に対する社会的および経済的な負担は極めて大きい。本システムを用いることにより、治療の改善が図られることが期待される。

参考文献

1. McCarthy JG, Schreiber J, Karp N, et al. Lengthening the human mandible by gradual distraction. *Plast Reconstr Surg* 1992;89:1-8; discussion 9-10
2. Britto JA, Evans RD, Hayward RD, et al. Maxillary distraction osteogenesis in Pfeiffer's syndrome: urgent ocular protection by gradual midfacial skeletal advancement. *Br J Plast Surg* 1998;51:343-349
3. Chin M, Toth BA. Le Fort III advancement with gradual distraction using internal devices. *Plast Reconstr*

- Surg 1997;100:819-830; discussion 831-812
4. Molina F, Ortiz Monasterio F, de la Paz Aguilar M, et al. Maxillary distraction: aesthetic and functional benefits in cleft lip-palate and prognathic patients during mixed dentition. *Plast Reconstr Surg* 1998;101:951-963
 5. Polley JW, Figueroa AA. Management of severe maxillary deficiency in childhood and adolescence through distraction osteogenesis with an external, adjustable, rigid distraction device. *J Craniofac Surg* 1997;8:181-185; discussion 186
 6. Swennen G, Colle F, De May A, et al. Maxillary distraction in cleft lip palate patients: a review of six cases. *J Craniofac Surg* 1999;10:117-122
 7. Gosain AK, Santoro TD, Havlik RJ, et al. Midface distraction following Le Fort III and monobloc osteotomies: problems and solutions. *Plast Reconstr Surg* 2002;109:1797-1808
 8. Cohen SR. Midface distraction. *Semin Orthod* 1999;5:52-58
 9. Polley JW, Figueroa AA. Rigid external distraction: its application in cleft maxillary deformities. *Plast Reconstr Surg* 1998;102:1360-1372; discussion 1373-1364
 10. Rachmiel A, Potparic Z, Jackson IT, et al. Midface advancement by gradual distraction. *Br J Plast Surg* 1993;46:201-207
 11. Staffenberg DA, Wood RJ, McCarthy JG, et al. Midface distraction advancement in the canine without osteotomies. *Ann Plast Surg* 1995;34:512-517
 12. Cohen SR. Craniofacial distraction with a modular internal distraction system: evolution of design and surgical techniques. *Plast Reconstr Surg* 1999;103:1592-1607
 13. Shetye PR, Boutros S, Grayson BH, et al. Midterm follow-up of midface distraction for syndromic craniosynostosis: a clinical and cephalometric study. *Plast Reconstr Surg* 2007;120:1621-1632
 14. Fearon JA. Halo distraction of the Le Fort III in syndromic craniosynostosis: a long-term assessment. *Plast Reconstr Surg* 2005;115:1524-1536
 15. Fearon JA. The Le Fort III osteotomy: to distract or not to distract? *Plast Reconstr Surg* 2001;107:1091-1103; discussion 1104-1096
 16. Shetye PR, Kapadia H, Grayson BH, et al. A 10-year study of skeletal stability and growth of the midface following Le Fort III advancement in syndromic craniosynostosis. *Plast Reconstr Surg* 2010;126:973-981
 17. McCarthy JG. The Le Fort III advancement osteotomy in the child under 7 years of age. *Plast Reconstr Surg* 1990;86:633-646; discussion 647-649
 18. McCarthy JG. A 10-year study of skeletal stability and growth of the midface following Le Fort III