第29巻／第１号

平成22年６月
ISSN 1880-5892

北海道医療大学歯学雑誌

The Dental Journal of Health Sciences University of Hokkaido

北 医 療 大 歯 誌
第29巻　第１号　平成22年６月

目　　次

〔総説〕
1　咀嚼筋の自律神経系を介する血管拡張反応－骨格筋における新たな血流増加機構－
石井　久淑，和泉　博之 ……（1）

25　糖尿病における口腔粘膜の創傷治癒遅延のメカニズムについて
安彦　善裕，齊藤　正人，長澤　敏行，永易　裕樹，古市　保志，辻　昌宏 ……（25）

33　味覚性発汗と顔面口腔領域の自律神経支配
和泉　博之 ……（33）

63　歯周病と糖尿病のオーダーメード治療を目指して
長澤　敏行，辻　昌宏，古市　保志 ……（63）

〔原著〕
73　コンピュータ支援診断・手術（CAD/CAS）のための仮想患者モデルの生成：－画像位置合わせの検証－
上地　潤，辻　祥之，水上　和博，林　一夫，柴田　考典，中山　英二，溝口　到 ……（73）

83　顎運動四次元解析システム－咀嚼運動における下顎頭挙動の解析－
林　一夫，齋藤　貞政，上地　潤，溝口　到 ……（83）

〔調査〕
91　唇顎口蓋裂患者のアンケート調査
村井　茂，齋藤　貞政，湯浅　壽大，水上　和博，鳥谷奈保子，岡山　三紀，飯嶋　雅弘，溝口　到 ……（91）

〔学位論文〕
101　過酢酸製剤の歯科用金属製器材に対する腐食性とその低減化に関する研究
尾立　達治 ……（101）

103　マウス自己免疫性唾液腺炎へのToll-like receptor発現の関与
清水　重善 ……（103）

105　ヒト歯根膜細胞の重力負荷に対するシグナル応答機構
伊藤　麻衣 ……（105）

107　脳梗塞モデルラットにおける固形飼料飼育と液体飼料飼育の学習記憶機能の後遺障害の回復に及ぼす差異
川西　克弥 ……（107）

〔歯学情報〕
109　最近のトピックス ……（109）

122　北海道医療大学歯学会第28回学術大会　一般講演抄録 ……（122）

135　会務報告 ……（135）

139　北海道医療大学歯学会会則 ……（139）

141　北海道医療大学歯学雑誌　投稿規程 ……（141）

148　編集後記 ……（148）

北医療大歯誌
第29巻／第1号
pp. 1-148
平成22年６月

北海道医療大学歯学会
The Dental Society of Health Sciences University of Hokkaido

北海道医療大学歯学会役員

会　　長　和泉博之
専務理事　越智守生
常任理事　千葉逸朗・安彦善裕（庶務担当）
　　中澤　太・遠藤一彦（会計担当）
　　和泉博之・古市保志・坂倉康則（編集担当）
　　越野　寿・柴田俊一（企画担当）
監　　事　橋本　昇・東城庸介

Editorial Board

Editor-in-Chief : Hiroshi IZUMI
Members : Morio OCHI, Takashi SAITOU, Takanori SHIBATA,
Taishin TAKUMA, Yosuke TOJYO, Itaru MIZOGUCHI

The Dental Society of Health Sciences University of Hokkaido

President : Hiroshi IZUMI
Vice President : Morio OCHI
Auditors : Noboru HASHIMOTO, Yousuke TOJYO
Directors : Kazuhiko ENDO, Futoshi NAKAZAWA, Yasushi FURUICHI,
Hisashi KOSHINO, Yasunori SAKAKURA, Shunichi SHIBATA,
Itsuo CHIBA, Yoshihiro ABIKO, Hiroshi IZUMI

Address of Office

c／o Health Sciences University of Hokkaido, Ishikari-Tobetsu, Hokkaido 061-0293, Japan

Address of Editorial Board

Hiroshi IZUMI
Division of Physiology, Department of Oral Biology, School of Dentistry,
Health Sciences University of Hokkaido,
Ishikari-Tobetsu, Hokkaido 061-0293, Japan
E-mail:izumih@hoku-iryo-u.ac.jp
Phone: +81 133-23-1239; Fax: +81 133-23-1402

北海道医療大学歯学雑誌
第29巻　第１号　平成22年６月
目　　次

〔総説〕
1　咀嚼筋の自律神経系を介する血管拡張反応―骨格筋における新たな血流増加機構―
石井　久淑，和泉　博之……（１）

25　糖尿病における口腔粘膜の創傷治癒遅延のメカニズムについて
安彦　善裕，齊藤　正人，長澤　敏行，永易　裕樹，古市　保志，辻　昌宏……(25)

33　味覚性発汗と顔面口腔領域の自律神経支配
和泉　博之……(33)

63　歯周病と糖尿病のオーダーメード治療を目指して
長澤　敏行，辻　昌宏，古市　保志……(63)

〔原著〕
73　コンピュータ支援診断・手術（CAD/CAS）のための仮想患者モデルの生成：－画像位置合わせの検証－
上地　潤，辻　祥之，水上　和博，林　一夫，柴田　考典，中山　英二，溝口　到……(73)

83　顎運動四次元解析システム―咀嚼運動における下顎頭挙動の解析―
林　一夫，齋藤　貞政，上地　潤，溝口　到……(83)

〔調査〕
91　唇顎口蓋裂患者のアンケート調査
村井　茂，齋藤　貞政，湯浅　壽大，水上　和博，
鳥谷奈保子，岡山　三紀，飯嶋　雅弘，溝口　到……(91)

〔学位論文〕
101　過酢酸製剤の歯科用金属製器材に対する腐食性とその低減化に関する研究
尾立　達治……(101)

103　マウス自己免疫性唾液腺炎へのToll–like receptor発現の関与
清水　重善……(103)

105　ヒト歯根膜細胞の重力負荷に対するシグナル応答機構
伊藤　麻衣……(105)

107　脳梗塞モデルラットにおける固形飼料飼育と液体飼料飼育の学習記憶機能の後遺障害の回復に及ぼす差異
川西　克弥……(107)

〔歯学情報〕
109　最近のトピックス……(109)

122　北海道医療大学歯学会第28回学術大会　一般講演抄録……(122)

135　会務報告……(135)

139　北海道医療大学歯学会会則……(139)

141　北海道医療大学歯学雑誌　投稿規程……(141)

148　編集後記……(148)

The Dental Journal of Health Sciences University of Hokkaido
VOL. 29, NO. 1, JUNE, 2010

CONTENTS

REVIEW

1 **Vasodilator responses mediated by autonomic nervous system in the jaw muscles**
Hisayoshi ISHII, Hiroshi IZUMI ····· (1)

25 **The mechanism of protracted wound healing on oral mucosa in diabetes**
Yoshihiro ABIKO, Masato SAITOH, Toshiyuki NAGASAWA,
Hiroki NAGAYASU, Yasushi FURUICHI, Masahiro TSUJI ····· (25)

33 **Gustatory sweating and autonomic innervation of orofacial region**
Hiroshi IZUMI ····· (33)

63 **Custom–made treatment of periodontitis and diabetes**
Toshiyuki NAGASAWA, Masahiro TSUJI, Yasushi FURUICHI ····· (63)

ORIGINAL

73 **Generation of virtualized patient models for computer–aided diagnosis and surgery (CAD/CAS) :**
－Validation of image registration outcomes－
Jun UECHI, Yoshiyuki TSUJI, Kazuhiro MIZUKAMI, Kazuo HAYASHI,
Takanori SHIBATA, Eiji NAKAYAMA, Itaru MIZOGUCHI ····· (73)

83 **Four–dimensional analysis system for mandibular kinematics**
Kazuo HAYASHI, Sadamasa SAITOH, Jun UECHI, Itaru MIZOGUCHI ····· (83)

SURVEY

91 **Questionnaire Survey of patients with cleft lip and/or palate.**
Sigeru MURAI, Sadamasa SAITO, Toshihiro YUASA, Kazuhiro MIZUKAMI, Naoko TORIYA,
Miki OKAYAMA, Masahiro IIJIMA, Itaru MIZOGUCHI ····· (91)

ABSTRACT OF DOCTORAL DISSERTATION

101 **Corrosion of dental metallic instruments in peracetic acid solution and its prevention.**
Tatsuji ODACHI ····· (101)

103 **Involvemennt of toll–like Receptor in Autoimmune Sialoadenitis of NOD Mouse**
Shigeyoshi SHIMIZU ····· (103)

105 **Signaling response of human periodontal ligament cells to gravity loading**
Mai ITO ····· (105)

107 **Effect of Mastication on Recoveries of Leaning/Memory Function after Permanent Middle Cerebral Artery Occlusion in Rats**
Katsuya KAWANISHI ····· (107)

DENTAL INFORMATION

109 **Recent topics** ····· (109)

〔総説〕

咀嚼筋の自律神経系を介する血管拡張反応
―骨格筋における新たな血流増加機構―

石井　久淑，和泉　博之

北海道医療大学歯学部口腔生物学系生理学分野

Vasodilator responses mediated by autonomic nervous system in the jaw muscles

Hisayoshi ISHII & Hiroshi IZUMI

Division of Physiology, Department of Oral Biology, Health Sciences University of Hokkaido, Hokkaido, Japan

Abstract

The jaw muscles controlling the opening and closing of the mouth appear to differ from limb and trunk muscles in their physiological significance, because jaw muscles (1) originate from the branchial arch and are supplied by the trigeminal nerve whereas limb muscles originate from the somites and are innervated by spinal nerves ; (2) are involved in a variety of complex movement including mastication, swallowing, and speech ; and (3) are much more resistant to fatigue than limb muscles. These factors make it possible that there is a different and specific proprioceptive control system for the blood flow in jaw muscles, which may be important to maintain the delivery of oxygen and other nutrients to muscles in anticipation of metabolic demands during exercise or to supply greater resistance of jaw muscles to fatigue. However, the precise mechanism inducing the vasomotor response, and in particular the vasodilator response, in jaw muscles under physiological conditions is not known in detail. Research into the nervous control of blood flow to the jaw muscles, especially in the masseter muscle, has indicated that sympathetic fibers derived from the superior cervical sympathetic trunk induce vasoconstriction in the masseter muscles of a number of animal species. This review focuses on (i) the presence of parasympathetic vasodilator fibers in the masseter muscle, (ii) neural pathways for vasodilatation reflexively mediated by activation of these fibers, (iii) the role of the sympathoadrenal system in the hemodynamics of the masseter muscle, and (iv) the involvement of vasodilatation mediated by the autonomic nervous system in the physiological role of hemodynamics in jaw muscles, and in the etiology of jaw muscle disorders.

Key words：Parasympathetic vasodilator fiber, Trigeminal-parasympathetic reflex, Trigeminal spinal nucleus, Nucleus of the solitary tract, Salivatory nuclei, Sympathoadrenal system

1．緒　　言

顎運動（開口と閉口）の主体を成す咀嚼筋は，体幹や四肢の骨格筋と比較した場合に（1）鰓弓に由来し，脳神経（主として三叉神経）によって支配されている，（2）咀嚼，嚥下及び発声などの複雑なパターンの運動に携わる，及び（3）疲労しにくいという発生学的，解剖学的及び機能的特徴を有している（van Steenberghe et al., 1978 ; Jow & Clark, 1989 ; Stål,1994）．骨格筋の筋活動様式や耐疲労性においては，酸素や栄養素或いは筋活動によって生じた代謝産物などの物質交換を担っている筋の血流動態が重要な因子の一つと考えられている（Guyton & Hall, 1996）．したがって，咀嚼筋にはそれらの機能的特徴に密接に関連する独自の血流調節機構が存

受付：平成22年３月30日

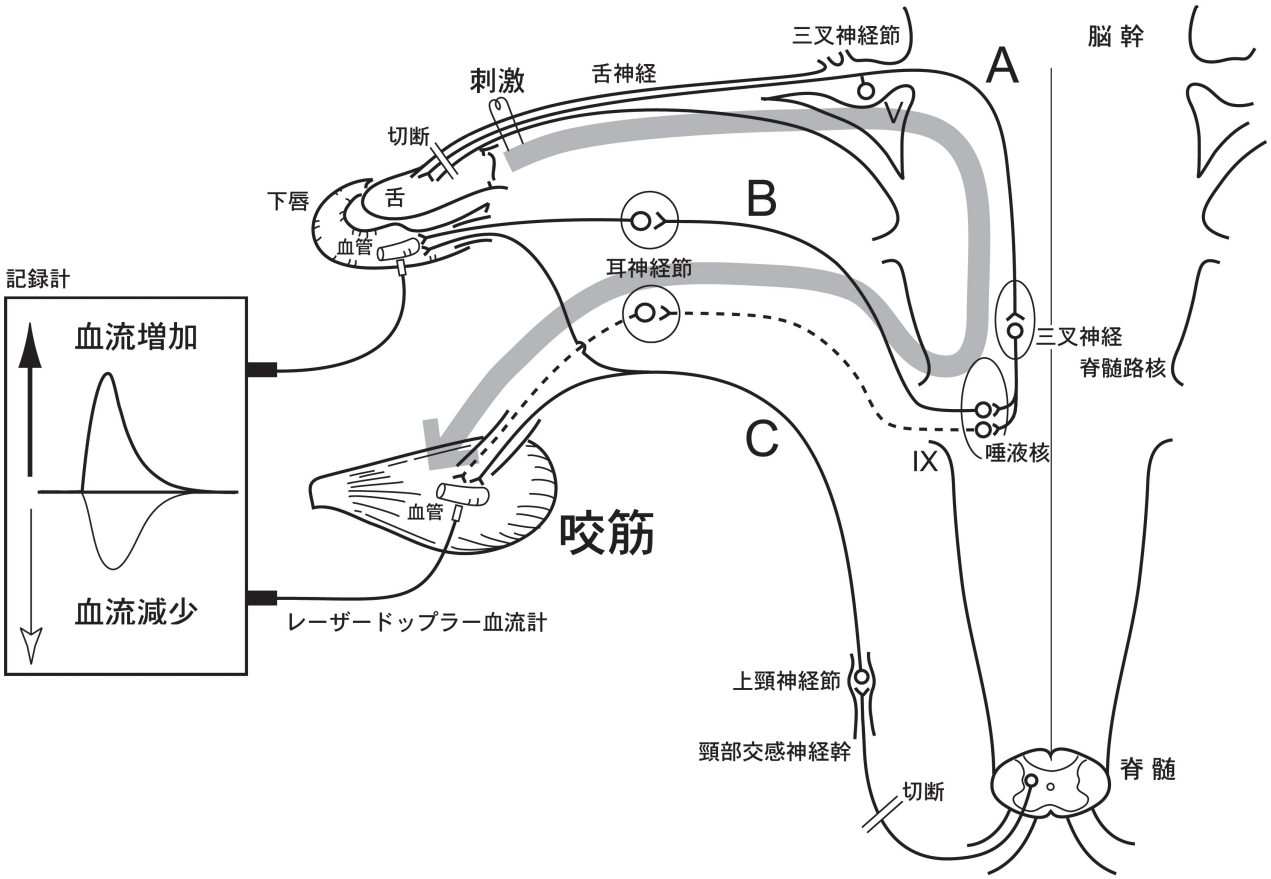


図１　顎・顔面・口腔領域の血流調節に関与する自律神経線維とそれらの中枢の模式図
（A）三叉神経 （舌神経）の求心性線維，（B）下唇を支配する副交感神経性血管拡張線維，（C）咬筋及び下唇を支配する交感神経性血管収縮線維．三叉神経-副交感神経反射を介して活性化されることが予想される（太矢印）咬筋の副交感神経性血管拡張線維（点線）．［Ishiiら（2005）より改変］

在していることが予想されるが，咀嚼筋の血流調節，特に神経性血流調節については十分な検討が成されていない．

顎・顔面・口腔領域（口唇，口蓋や唾液腺など）の血管は，末梢血管としては稀有な副交感神経性血管拡張線維（図１-B）と頸部交感神経幹に由来する交感神経性血管収縮線維（図１-C）による自律神経の二重支配を受けていることが知られている（Izumi, 1995, 1999b；和泉，2004a, b ; Izumi et al., 2006）．脳神経中に含まれる副交感神経性血管拡張線維の活性化は顎・顔面・口腔領域に急峻な血流増加を誘発し（Izumi & Karita, 1993a ; Izumi & Ito, 1998 ; Mizuta et al., 2000 ; Izumi et al., 2002 ; Mizuta et al., 2002 ; Koeda et al., 2003, 2009 ; Mizuta & Izumi, 2004 ; Sakurai et al., 2006），交感神経性血管収縮線維は持続的なトーヌスにより同領域の血流の維持に関与していると考えられている（Izumi & Ito, 1998 ; Izumi, 1999a ; Izumi et al., 2004）（図１）．したがって，自律神経系を介する血管反応は顎・顔面・口腔領域の血流調節の基盤を成しており，これらの破綻が同領域の機能障害に密接に関連していると考えられる．

咀嚼筋の血管反応に関しては，他の顎・顔面・口腔領域と同様に交感神経性血管収縮線維の存在が報告されている（図１-C）（Alm, 1975 ; Granstam & Nilsson, 1990 ; Matsuo et al., 1995）．これらの線維の活性化は咀嚼筋の血管にアドレナリンα受容体を介した血管収縮反応を誘発し，咀嚼筋の血流減少を招くことが知られている（Granstam & Nilsson, 1990）．しかしながら，咀嚼筋の筋活動時の血流増加に重要と思われる血管拡張反応と自律神経系との関連性については不明な点が多く残されている．

本稿では咀嚼筋の自律神経系を介する血管拡張反応に関して，これまでの我々の一連の研究（Ishii et al., 2005, 2007a, b, 2009a, b, 2010 ; Niioka et al., 2009a, b ; Sudo et al., 2009）によって明らかにされたラットの咀嚼筋における（i）副交感神経性血管拡張線維の存在，（ii）脳神経中（三叉神経や迷走神経）の求心性線維を介して反射性に活性化される副交感神経性血管拡張反応に関わる神経機構（末梢性及び中枢性），及び（iii）交感神経-副腎系の役割について述べるとともに，（iv）それらの生理学的役割と咀嚼機能障害との関連性について考察する．

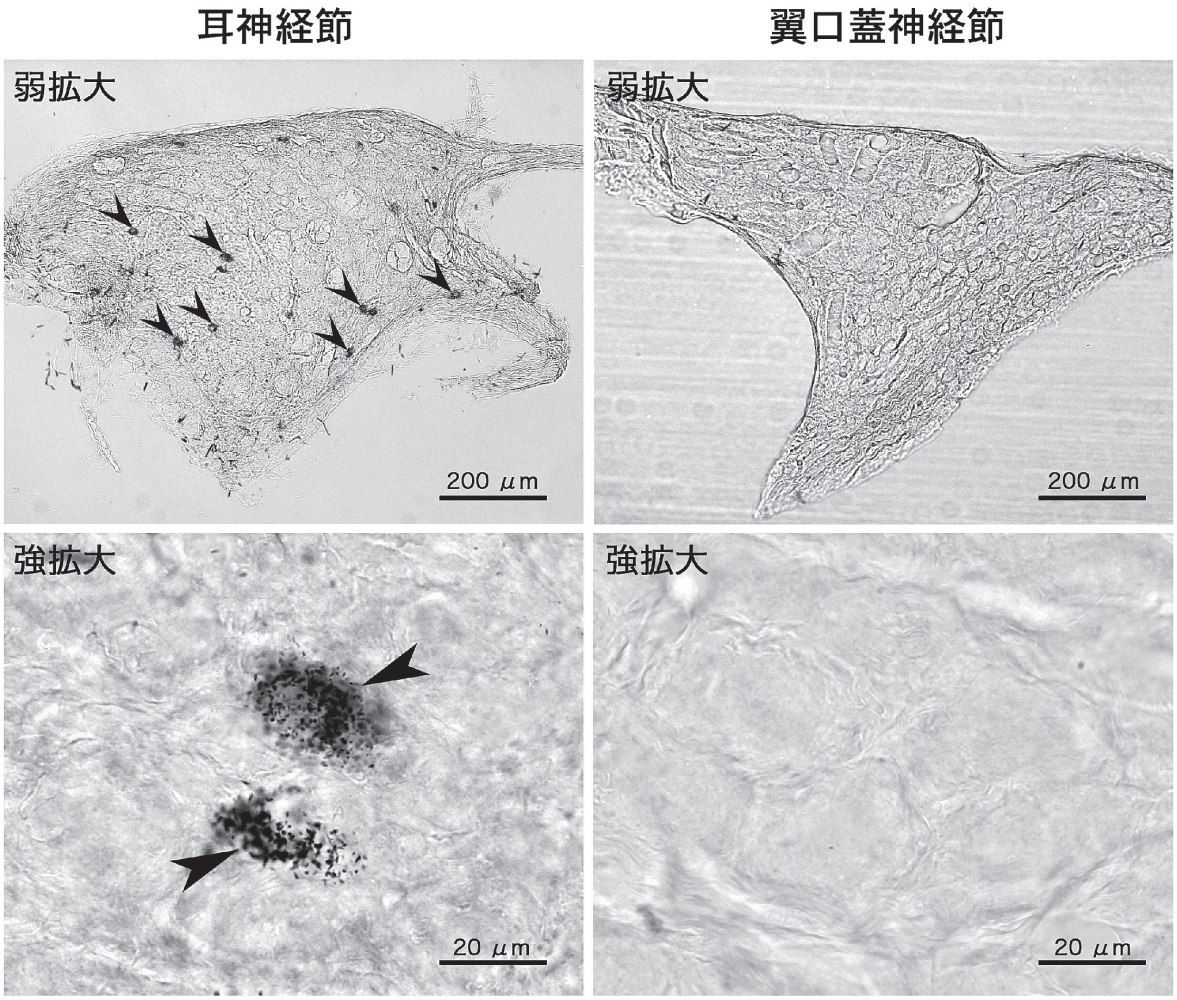


図２　咬筋へのWGA–HRPの注入により逆行性に標識されたニューロン（矢頭）の組織像（耳神経節；左，翼口蓋神経節；右）[Ishiiら（2005）より改変]

２．咀嚼筋の副交感神経性血管拡張線維

１）咀嚼筋の副交感神経支配

顎・顔面・口腔領域の血管を支配する副交感神経性血管拡張線維は，主として舌咽神経（耳神経節；図１）や顔面神経（翼口蓋神経節）に由来することが知られている（Izumi & Karita, 1991, 1992, 1993a ; Kaji et al., 1991 ; Kuchiiwa et al., 1992 ; Izumi, 1999b，和泉，2004a, b）．咀嚼筋における副交感神経線維の存在はネコ（Gibbins et al., 1984）やウサギ（Zhu et al., 1997）の咬筋において免疫組織化学的に報告されているが，それらの機能的な特徴は不明である．ラットの咀嚼筋では副交感神経線維の存在さえ明らかにされていない．そこで，ラットの咬筋を支配する副交感神経線維の有無について軸索輸送性試薬であるWGA-HRP（Ishii et al.,2005）或いはFluorogold（Niioka et al., 2009a ; Sudo et al., 2009）を用いて組織化学的に検討した．これらの試薬は注入した組織に分布する神経線維の終末部から回収されて，軸索輸送によりそれらの神経細胞体まで運搬されることから，注入部位を支配する神経線維の由来（シナプスを越えない）を調べることができる．

ペントバルビタール（50 mg/kg）を用いて麻酔したラットの咬筋の筋腹中央部に5%WGA-HRP（10 μl）を注入した．ラットは48-72時間生存させた後，1.25%グルタルアルデヒドと25%ホルマリン混合固定液（0.1 Mリン酸緩衝，pH 7.4）にて灌流固定した．自律神経節を含む神経及び周囲組織を一塊として30%ショ糖液中で後固定した後，耳神経節と翼口蓋神経節を摘出し，厚さ40-50 μmの連続凍結切片を作製した．得られた切片はテトラメチルベンジジン反応を行って光学顕微鏡を用いて観察した．

図２に示すように，耳神経節には複数のHRPの顆粒を含む細胞体（矢頭）が存在していたが，翼口蓋神経節にはこれらの陽性像が認められなかった．顎二腹筋前腹に2% Fluorogold（1 μl）を注入した場合においても，同様の結果が得られた（Sudo et al., 2009）．これらの結果から，ラットの咀嚼筋には副交感神経線維の神経支配が存在し，その節後線維の細胞体は耳神経節に由来すること

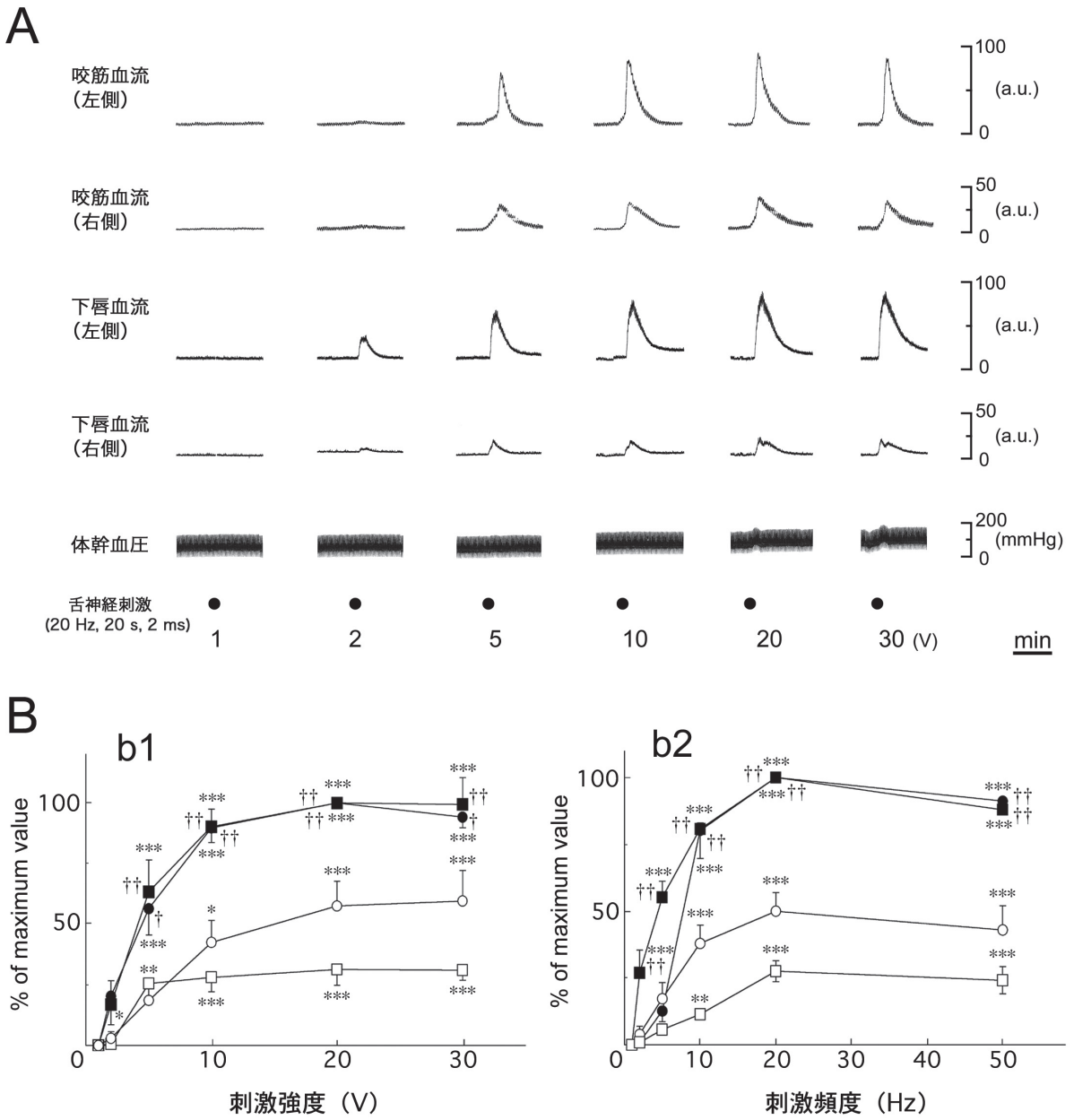


図 3　三叉神経の求心性入力が顎・顔面・口腔領域の血流と体幹血圧に与える影響
（A）舌神経（左側）の中枢性の電気刺激（●）で生じる咬筋及び下唇の血流変化と体幹血圧の変化.（B）舌神経の刺激強度（b 1，1-30 V）及び刺激頻度（b 2，1-50 Hz）と咬筋（●，○）及び下唇（■，□）の血流量との関係（左側；黒，右側；白）．舌神経の求心性刺激で生じる血流増加量の最大値を100％とした．a.u., arbitrary units. *p<0.05，**p<0.01，***p<0.001 vs. 基準値（1 Hz及び1 Vの舌神経刺激に対するそれぞれの血流量）．†p<0.01，††p<0.001,咬筋血流量 vs. 下唇血流量．[Ishiiら（2005）より改変]

が明らかになった（図１-点線）．

２）咀嚼筋の副交感神経性血管拡張反応

咀嚼筋における血管拡張線維の存在は，生理学的及び薬理学的手法を用いた実験により示唆されている（Faraci et al., 1986 ; Kuo et al., 1995）．Faraciら（1986）は，ビククリンやペンチレンテトラゾールの投与によって生じるてんかん様発作はラットの咬筋及び側頭筋に非コリン作動性血管拡張反応を誘発することを報告している．また，Kuoら（1995）は脳幹のdorsal facial areaの電気刺激がネコの咬筋にアトロピン感受性の血管拡張反応を誘発することを明らかにし，咀嚼筋におけるコリン作動性血管拡張線維の存在を示唆している．しかしながら，これら血管拡張反応に対する副交感神経系の関与については明確にされていない．そこで，これまでの我々の研究（Izumi & Karita, 1993a ; Izumi & Ito, 1998 ; Mizuta et al., 2000 ; Izumi et al., 2002 ; Mizuta et al., 2002 ; Koeda et al., 2003, 2009 ; Mizuta & Izumi, 2004 ; Sakurai et al., 2006）によって確立された三叉神経の求心性刺激（図１-刺激）で副交感神経性血管拡張線維を活性化する方法（三叉神経-副交感神経反射；図 1-太矢印）を用いて，咬筋に副交感神経性血管拡張反応を介する血流増加

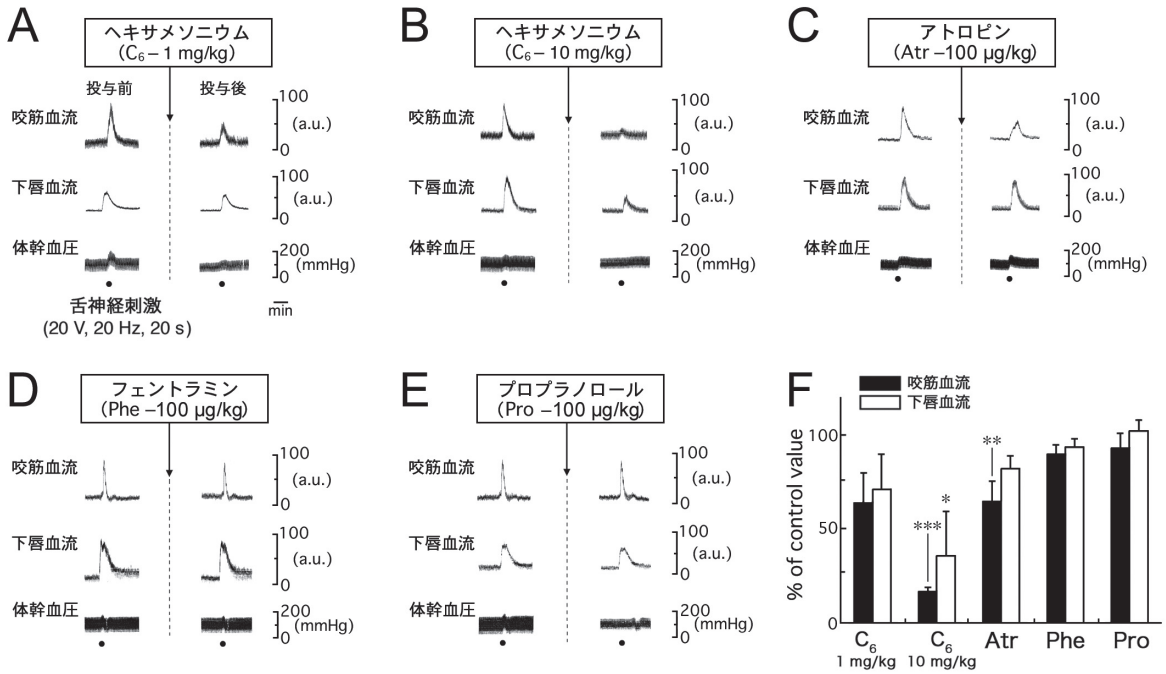


図４　自律神経遮断薬が舌神経の求心性刺激で生じる咬筋及び下唇の血流増加と体幹血圧に与える影響
ヘキサメソニウム（C_6；A，B），アトロピン（Atr；C），フェントラミン（Phe；D），及びプロプラノロール（Pro；E）の静脈内投与が舌神経の求心性刺激（●）で生じる咬筋及び下唇の血流増加（同側）と体幹血圧に与える影響.（F）各遮断薬の投与後に舌神経刺激で生じる咬筋の血流増加量．各遮断薬の投与前に舌神経刺激で生じるそれぞれの血流増加量をコントロールとした（control）．*$p<0.05$，**$p<0.01$，***$p<0.001$ vs. control.［Ishiiら（2005）より改変］

が生じるか否かについて検討した（Ishii et al., 2005）．本法は脳幹の諸神経核を介して反射性に副交感神経線維を活性化することから（図１），従来の直接的な神経刺激法では困難であった副交感神経線維の単独作用を生理的条件下にて効率的に観察することが可能である．また，刺激時に伴う咀嚼筋及びそれらの周囲組織（血管や神経など）に対する侵襲も殆どないことから，極めて安定した血管反応の記録を可能としている．

ラットはウレタン（１g/kg）により麻酔して筋弛緩剤で非動化した後，人工呼吸器を用いて管理した．体幹血圧は大腿動脈から観血的に記録し，諸種の薬物は大腿静脈に挿入したカテーテルから投与した．咬筋及び下唇の血流量は，レーザードップラー血流計を用いて測定した（図１）．三叉神経の求心性刺激は，下顎神経の分枝である舌神経の中枢性の電気刺激を用いた（図１-刺激）．下唇の血流は舌神経の求心性刺激で副交感神経性血管拡張反応を介して増加することが報告されているので（Koeda et al., 2003），コントロールとして同時記録した（図１，３）．また，全ての実験は刺激に先立って両側の頸部交感神経幹と迷走神経を頸部で切断し，これらの影響を完全に除去した状態で行われた．

図３Aは，舌神経（左側）の求心性刺激で生じる咬筋及び下唇の血流変化と体幹血圧の変化を示している．舌神経の求心性刺激は刺激強度（1-30 V；図３B-b１）と刺激頻度（1-50 Hz；図３B-b２）に依存した一過性の咬筋及び下唇の血流増加を誘発し，これらの血流増加は20 V及び20 Hzで最大値に達した（図３）．以降の舌神経の求心性刺激は，この閾上刺激（20 V，20 Hz，20 s，２ms）を用いて行った．これらの血流増加は（１）刺激側と同側が反対側よりも常に大きい及び（２）体幹血圧の変化に非依存的に生じることから（図３A），体幹血圧の上昇に伴う２次的な反応ではなく，血管拡張反応によって生じていることが明らかになった．

舌神経の求心性刺激で生じる咬筋の血流増加は自律神経節遮断薬（ヘキサメソニウム；図４A，B）の静脈内投与によって濃度依存性（1-10 mg/kg）に抑制された（図４F）．これは，咬筋の血管拡張反応は自律神経系を介して生じていることを示している．また，この血流増加はムスカリン受容体遮断薬（アトロピン，100 μg/kg；図４C）の投与により有意に抑制されたが，アドレナリンα及びβ受容体遮断薬（フェントラミン及びプロプラノロール，100 μg/kg；図４D，E）の投与では影響を受けなかった（図４F）．これらの結果は，舌神経の求心性刺激で生じる咬筋の血管拡張反応に対する交感神経系の関与を否定するとともに，この血管拡張反応が副交感神経系を介した反応であることを示唆している．最近，オトガイ神経の求心性刺激で生じる顎二腹筋前腹の血流増加においても，同様の結果が得られている（Sudo et al., 2009）．以上より，三叉神経の求心性刺激で誘発される咀嚼筋の血流増加は，咀嚼筋の血管を支配す

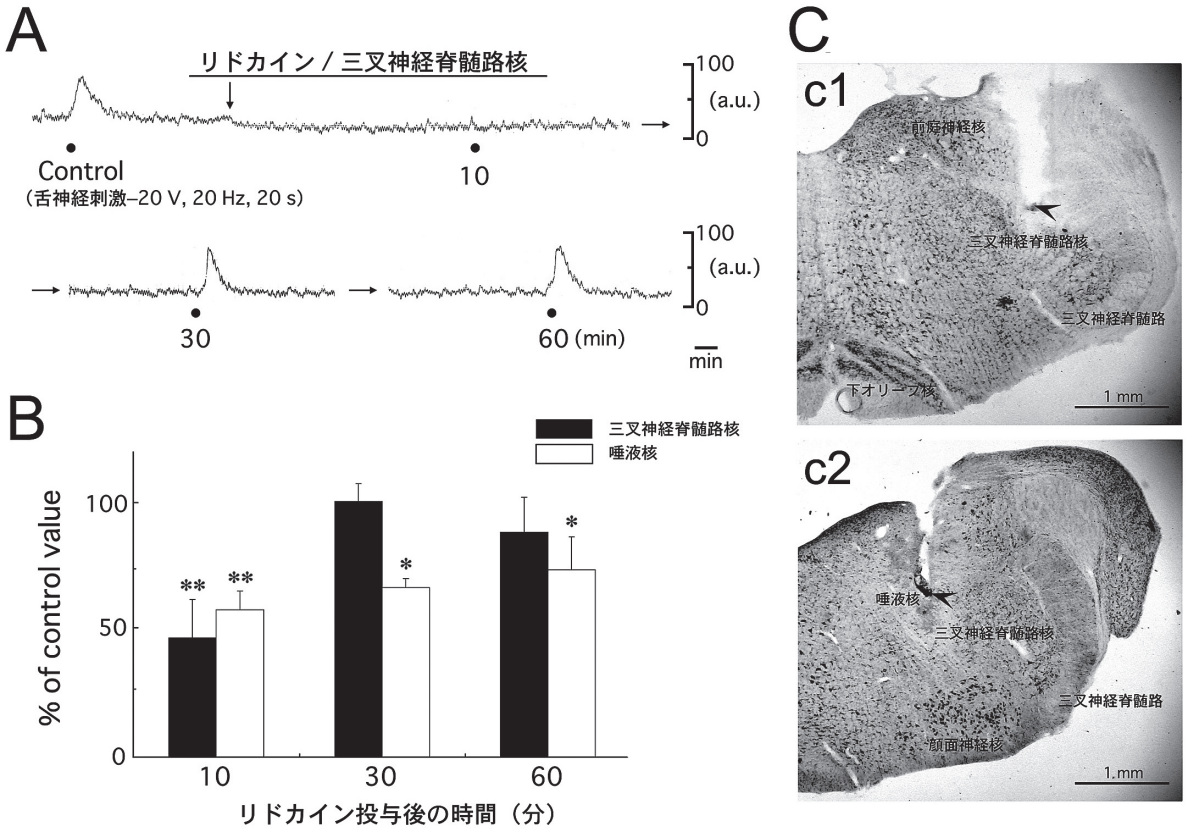


図５　脳幹の神経核に対する局所麻酔薬（リドカイン）の微量注入が舌神経刺激で生じる咬筋の血流増加に与える影響
（A）三叉神経脊髄路核に対する４%リドカインの微量注入（0.3 μl/site）が舌神経の求心性刺激（●）で生じる咬筋の血流増加（同側）に与える影響.（B）三叉神経脊髄路核（黒棒）及び唾液核（白棒）に対するリドカインの微量注入後に舌神経刺激で生じる咬筋の血流増加量の経時的変化（10-60 min）．リドカインの投与前に舌神経刺激で生じる咬筋の血流増加量をコントロールとした（control）．*p＜0.05，**p＜0.01 vs. control.（C）三叉神経脊髄路核（c１）及び唾液核（c２）における微量注入部位（矢頭）の組織像（チオニン染色）．［Ishiiら（2005）より改変］

る副交感神経性血管拡張線維の活性化によって生じることが示唆される．

３．咀嚼筋の副交感神経性血管拡張反応に関わる神経機構

１）末梢性神経機構

副交感神経性血管拡張線維はアトロピンにより抑制されるか否かによって，コリン作動性と非コリン作動性の節後線維に分類される（Izumi，1999b；和泉，2004a, b）．下唇（Izumi & Karita, 1992）や歯肉（Izumi et al., 1990 ; Izumi & Karita, 1991）に誘発される副交感神経性血管拡張反応はアトロピンで殆ど抑制されないことから，これらの器官の血流増加は非コリン作動性副交感神経性血管拡張線維が中心的な役割を担っていると考えられている．これらの線維の神経伝達物質としては，生理学・薬理学的（Lundberg et al., 1980, 1981 ; Goadsby & MacDonald, 1985 ; Beattie & Connor, 1994）及び組織化学的（Lundberg et al., 1980, 1981 ; Gibbins et al., 1984 ; Leblanc et al., 1987 ; Kaji et al., 1988 ; Hardebo et al., 1992）な研究から，vasoactive intestinal polypeptide（VIP）が重要であると示唆されている．また，Andersonら（2006）はラットの顎下腺の副交感神経性血管拡張反応はタキキニンレセプター（サブスタンスPの受容体）のアンタゴニストであるスパンタイドIの投与により濃度依存性に抑制されることを報告しており，顎・顔面・口腔領域の非コリン作動性副交感神経性血管拡張反応に対するサブスタンスPの関与を示唆している．

三叉神経の求心性刺激で生じる咬筋の血流増加は，アトロピンによって40-50%有意に抑制された（図４F）．これは，咬筋の副交感神経性血管拡張反応は顎・顔面・口腔領域の他の部位の血管とは異なり，コリン及び非コリン作動性の両線維によって調節されていることを示唆している．咬筋の非コリン作動性副交感神経性血管拡張反応の神経機構については不明な点が多く残されている．しかしながら，最近の我々の研究（Niioka et al., 2009a）は（１）VIPの免疫陽性像が耳神経節や咬筋の血管周囲に存在する及び（２）VIPの静脈内投与は咬筋に血管拡張反応を誘発することを明らかにし，VIPが咬筋の非コリン作動性副交感神経性血管拡張反応に関与していることを示唆している．

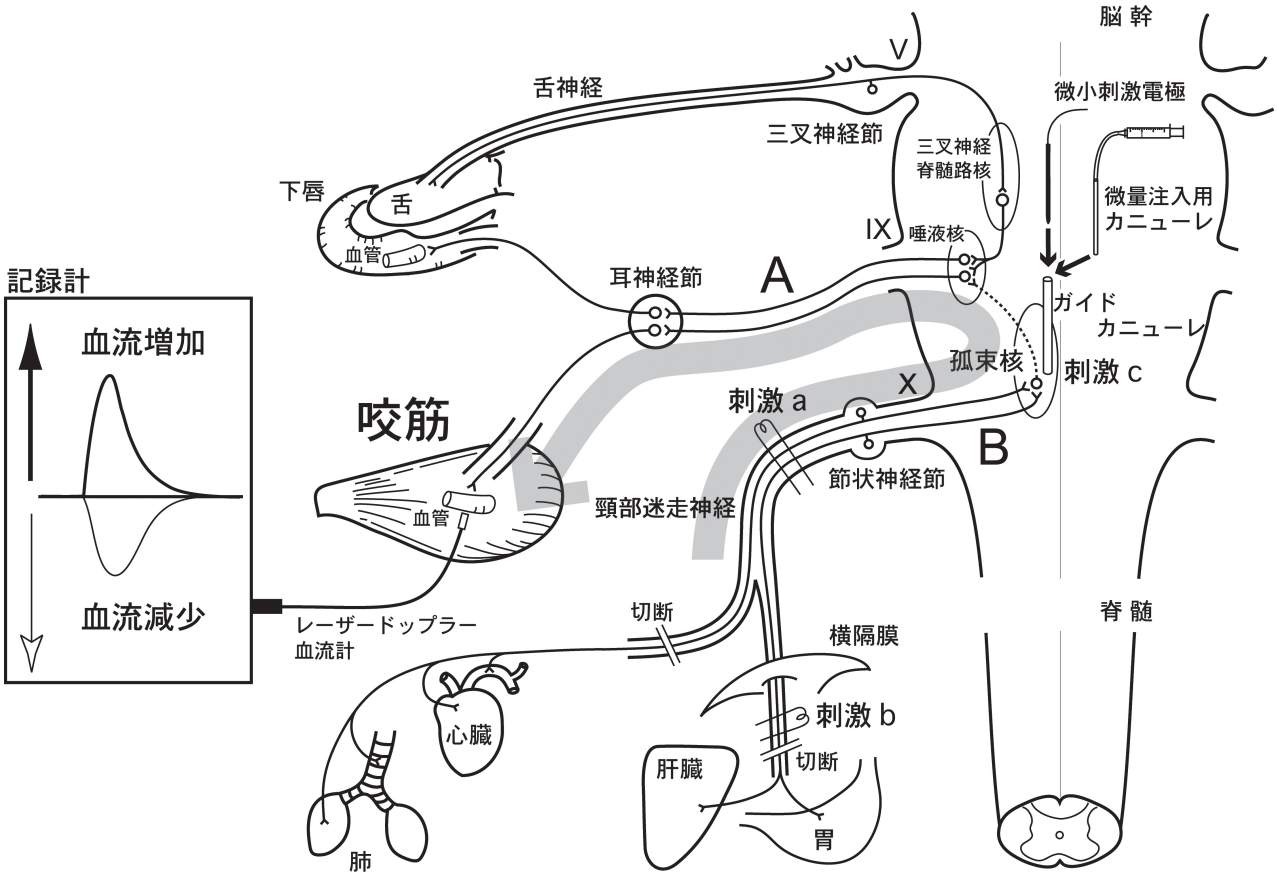


図 6 咀嚼筋の副交感神経性血管拡張反応の誘発に関わることが予想される（太矢印）内臓求心性線維とその投射核である孤束核の模式図
（A）咬筋及び下唇の血管を支配する副交感神経性血管拡張線維.（B）頸部迷走神経に含まれる内臓求心性線維.［Ishiiら（2010）より改変］

2）中枢性神経機構

舌神経中の一次感覚神経線維は，主に脳幹の三叉神経脊髄路核（図１）と孤束核（図６）に投射することが知られている（Imbe et al., 1999 ; Sakurai et al., 2006）．三叉神経脊髄路核は顎・顔面・口腔領域の痛覚，温度覚及び触圧覚に関連し，孤束核は主として味覚の発現に関与すると考えられている（Blessing, 1997 ; Izumi, 1999b）．舌神経の求心性刺激で生じる口唇（Izumi et al., 2002 ; Mizuta et al., 2002）や口蓋（Mizuta & Izumi, 2004）の血管拡張反応は三叉神経脊髄路核に対するリドカイン（局所麻酔薬）或いはカイニン酸（神経細胞体のみを不可逆的に破壊する）の微量注入によって抑制されることから，三叉神経脊髄路核は三叉神経入力を介する副交感神経性血管拡張反応の投射核として重要であると示唆されている（図１）．また，三叉神経脊髄路核は吻側亜核，中間亜核及び尾側亜核に大別されるが，c–Fos発現（Sakurai et al., 2006）或いは各亜核の微小電気刺激（Koeda et al., 2009）を用いたこれまでの我々の研究により，中間亜核と尾側亜核の移行部に局在するニューロンがこれら血管拡張反応に重要な役割を果たしていることが示唆されている．さらに，これらの副交感神経性血管拡張反応は（１）唾液核に対するリドカインやカイニン酸の微量注入（Izumi et al., 2002 ; Mizuta et al., 2002 ; Mizuta & Izumi, 2004；和泉，2004a, b）或いは（２）舌咽神経根（唾液核に起始する副交感神経節前線維を含む）（図１-IX）の切断（Izumi & Karita, 1992）によって抑制されることから，唾液核は副交感神経性血管拡張線維の節前線維の起始核として重要であると考えられている（図１）．そこで，咬筋の三叉神経入力を介する副交感神経性血管拡張反応に対するこれらの神経核の役割を明らかにするために，三叉神経脊髄路核及び唾液核に対するリドカインの微量注入が舌神経の求心性刺激で生じる咬筋の血流増加に与える影響について検討した（Ishii et al., 2005）．

ラットは腹臥位にて脳定位固定装置に固定し，後頭骨と頭頂間骨の一部を電気エンジンを用いて切削・除去した．硬膜とクモ膜を除去し，小脳及び脳幹（延髄）の背側部を露出させた（図９A-上）．微量注入に用いるカニューレ（内径 0.3 mm）は，マイクロマニュピレーターにより三叉神経脊髄路核及び唾液核に位置されたガイドカニューレ（内径 0.6 mm）に挿入した（図６）．それぞれの神経核の位置は脳地図（Paxinos & Watson, 1998）及び予め作製した脳組織切片を参照して同定した．実験終了後，ラットは10% ホルマリン固定液（0.1 M リン

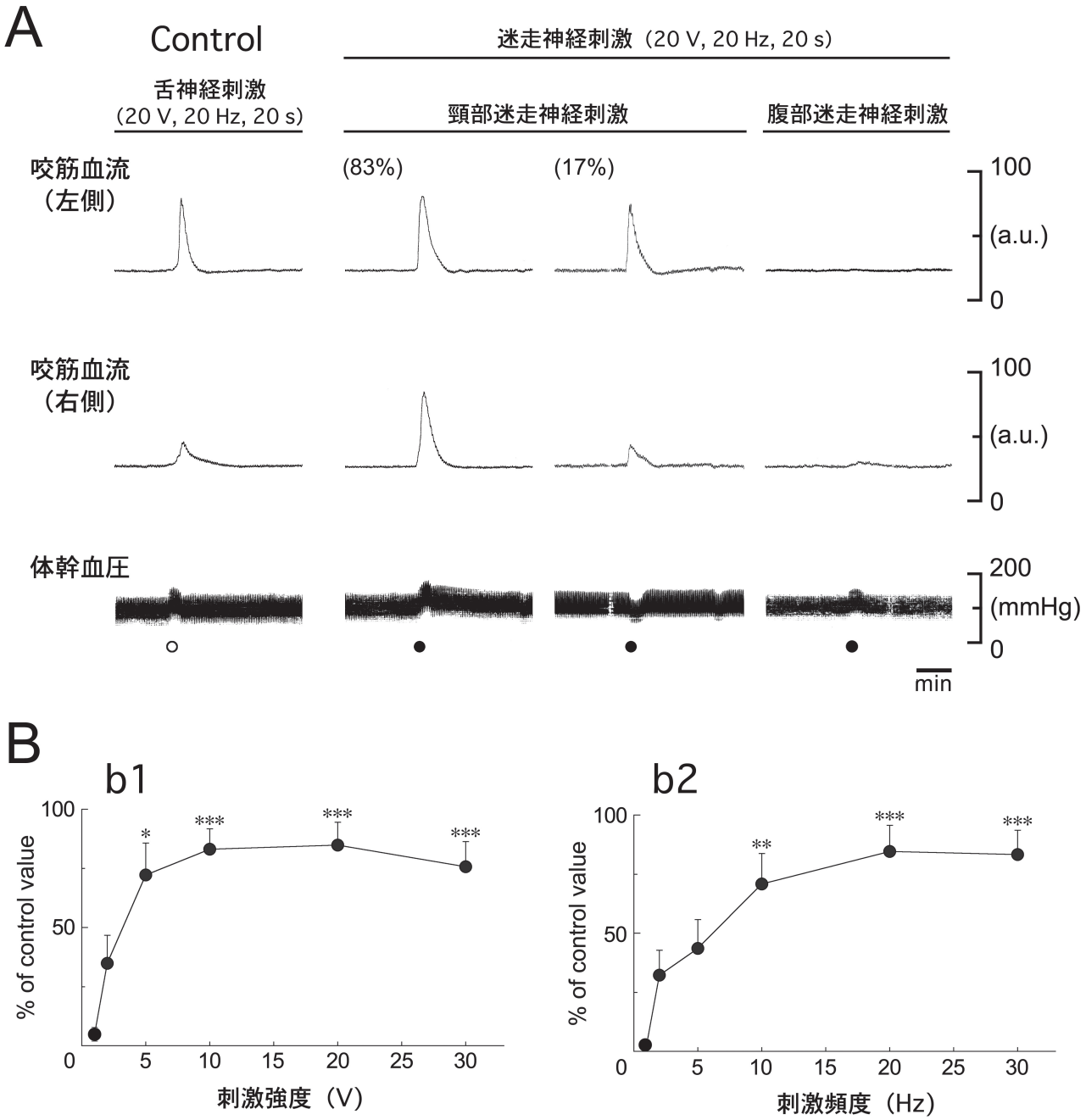


図 7　迷走神経の求心性入力が咬筋の血流と体幹血圧に与える影響
（A）頸部及び腹部迷走神経（左側）の中枢性の電気刺激（●）で生じる咬筋の血流変化と体幹血圧の変化．頸部迷走神経刺激で生じる咬筋の血流変化の出現頻度は，記録左上部の括弧内に示されている．（B）頸部迷走神経の刺激強度（b 1，1-30 V）及び刺激頻度（b2, 1-30 Hz）と咬筋の血流量（同側，●）との関係．舌神経の求心性刺激（○）で生じる咬筋の血流増加量をコントロールとした（control）．*p＜0.05，**p＜0.01，***p＜0.001 vs．基準値（1 Hz及び1 Vの頸部迷走神経の求心性刺激に対する咬筋の血流量）．［Ishiiら（2010）より改変］

酸緩衝，pH 7.4）にて灌流固定した．摘出した脳幹は30％ショ糖液中で後固定した後，厚さ50 μmの連続凍結切片を作製した．得られた切片はチオニン染色を行って，光学顕微鏡により注入部位の確認に用いた．

三叉神経脊髄路核に対する4％リドカインの微量注入（0.3 μl/site）は舌神経の求心性刺激で生じる咬筋の血流増加を可逆的に有意に抑制した（図5 A，B）．また，この血流増加は唾液核に対するリドカインの微量注入でも有意に抑制された（図5 B）．なお，これらの微量注入部位がそれぞれの神経核内に局在していることを組織化学的に確認できた（図5 C）．これらの結果から，三叉神経脊髄路核及び唾液核は咬筋の三叉神経入力を介する副交感神経性血管拡張反応の誘発においても重要な役割を果たしていることが示唆される．

三叉神経入力を介する副交感神経性血管拡張反応と孤束核との明確な関連性は明らかにされていない．しかしながら，孤束核は味覚神経線維に加えて頸部（食道や気道），胸部（心臓や肺）及び腹部（胃消化器系）からの

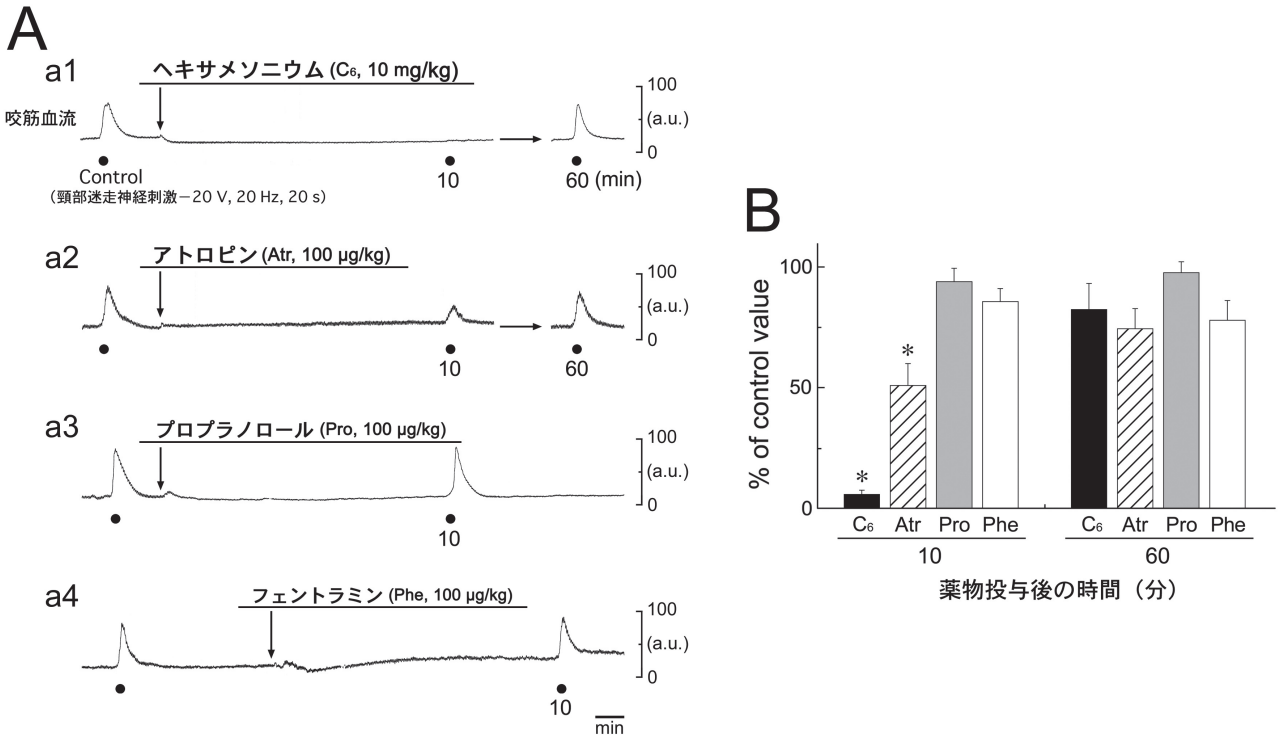


図８　自律神経遮断薬が頸部迷走神経の求心性刺激で生じる咬筋の血流増加に与える影響
（A）ヘキサメソニウム（C_6；a１），アトロピン（Atr；a２），プロプラノロール（Pro；a３），及びフェントラミン（Phe；a４）の静脈内投与が頸部迷走神経の求心性刺激（●）で生じる咬筋の血流増加（同側）に与える影響．（B）各遮断薬の投与後に頸部迷走神経刺激で生じる咬筋の血流増加量の経時的変化（10-60 min）．各遮断薬の投与前に頸部迷走神経刺激で生じる咬筋の血流増加量をコントロールとした（control）．*p＜0.001 vs. control.
［Ishiiら（2010）より改変］

内臓求心性線維の投射を受けており（Paintal, 1973 ; Berthoud & Neuhuber, 2000）（図６），これらの求心性入力は中枢神経系の活性化に極めて有用であることが知られている（Uthman et al., 1993 ; Schachter & Saper, 1998）．これまでに，我々は頸部迷走神経の求心性刺激（図６-刺激a）が下唇に副交感神経性血管拡張反応を介する血流増加を誘発することを報告しており（Izumi & Karita, 1993b），内臓求心性入力は顎・顔面・口腔領域の副交感神経性血管拡張反応の誘発に重要であることを示唆している．しかしながら，これらの中枢性神経機構は明らかにされていない．また，内臓求心性線維の活性化が咀嚼筋の副交感神経性血管拡張反応を誘発するか否かも不明である（図６-太矢印）．そこで，内臓求心性入力の咀嚼筋の血流調節における役割とそれらに関わる神経機構を明らかにするために，迷走神経の内臓求心性線維（頸部と腹部）とそれらの主たる投射核である孤束核（Kalia & Sullivan, 1982 ; Hamilton & Norgren, 1984 ; Berthoud & Neuhuber, 2000）の活性化が咀嚼筋の血流に与える影響について検討した（Ishii et al., 2010）．

図７は頸部迷走神経（図６-刺激a）或いは腹部迷走神経（図６-刺激b）を中枢性に電気刺激した時に生じる咬筋の血流変化と体幹血圧の変化を示している．頸部迷走神経の求心性刺激は刺激強度（1-30 V；図７B-b１）と刺激頻度（1-30 Hz；図７B-b２）に依存した咬筋の血流増加を誘発し，これらの血流増加は20 V及び20 Hzで最大値に達した（図７B）．以降の頸部迷走神経の求心性刺激は，この閾上刺激（20 V，20 Hz，20 s，２ ms）を用いて行った．これらの血流増加は体幹血圧の変化に非依存的に生じることから（図７A），咬筋における血管拡張反応によって生じていることは明らかである．一方，腹部迷走神経の求心性刺激は咬筋の血流に影響を与えなかった（図７A）．本実験における頸部迷走神経の求心性刺激は上喉頭神経が分枝する部位よりも末梢側（咽頭，喉頭及び気管への分枝を含まない）で行っていることを考慮すると，迷走神経の内臓求心性入力を介する咬筋の血管拡張反応には腹部（胃消化器系）よりも胸部（循環器や呼吸器系）からの入力が重要であることが示唆される．また，三叉神経の求心性刺激で生じる咬筋の血流増加は同側優位に誘発されるのに対して，迷走神経の求心性刺激で生じる咬筋の血流増加は大部分（83%）が両側性に生じた（図７A）．これらの差違は，三叉神経と迷走神経の脳幹への投射様式の違いに基づいていることが推測される．なぜならば，三叉神経の求心性入力は主に片側性に三叉神経脊髄路核に投射されるのに対して（Mizuta et al., 2002 ; Sakurai et al., 2006），迷走神経の求心性入力は両側性に孤束核に投射されるからで

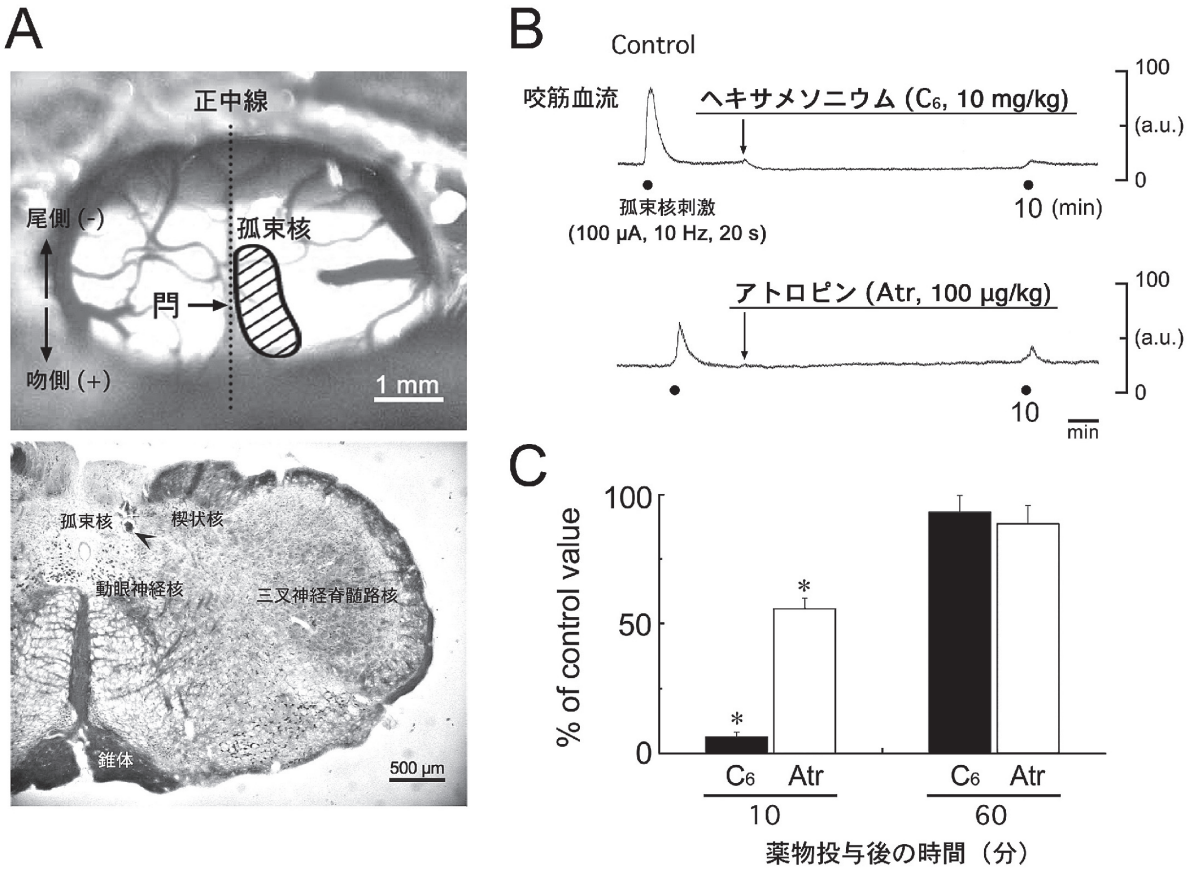


図 9　孤束核の微小電気刺激が咬筋の血流に与える影響
（A）後頭骨切除後の脳幹の背側面観（上）と微小電気刺激部位（矢頭）の組織像（下）．（B）ヘキサメソニウム（C_6）とアトロピン（Atr）の静脈内投与が孤束核の微小電気刺激（●）で生じる咬筋の血流増加に与える影響．（C）両遮断薬の投与後に孤束核の電気刺激で生じる咬筋の血流増加量の経時的変化（10-60 min）．両遮断薬の投与前に孤束核刺激で生じる咬筋の血流増加量をコントロールとした（control）．*$p<0.001$ vs. control.［Ishiiら（2010）より改変］

ある（Kalia & Sullivan, 1982；Hamilton & Norgren, 1984）．

図８に示すように，頸部迷走神経の求心性刺激で生じる咬筋の血流増加はヘキサメソニウム及びアトロピンの静脈内投与で可逆的に有意に抑制されたが（図８A-a1, a2, B），プロプラノロール及びフェントラミンの投与では影響を受けなかった（図８A-a3, a4, B）．これは，頸部迷走神経の求心性刺激で生じる咬筋の血流増加は，咬筋の血管を支配する副交感神経性血管拡張線維の活性化によって生じていることを示唆している．

孤束核（門から吻側-1.0-1.0 mm，正中から外側 0-1.0 mm；図９A-上）の微小電気刺激（50-100 μA，5-10 Hz，20 s；図６-刺激c）は咬筋に顕著な血流増加を誘発し，この血流増加はヘキサメソニウム及びアトロピンの静脈内投与で可逆的に有意に抑制された（図９B, C）．また，これらの刺激部位が孤束核に局在していることを組織化学的に確認できた（図９A-下）．したがって，孤束核は咬筋の副交感神経性血管拡張線維の活性化に関与することが示唆されるが，微小電気刺激は神経核内とその周囲の神経細胞体及び神経線維を興奮させてしまう可能性があることから，本法では孤束核に近接する神経核群の影響を完全に否定することはできない．そこで，咬筋の副交感神経性血管拡張線維の活性化に関わるニューロンの細胞体が孤束核に局在しているか否かを明確にするために，神経細胞体のみに作用する（i）興奮性神経伝達物質（グルタミン酸）の孤束核に対する微量注入が咬筋の血流に与える影響と（ii）抑制性神経伝達物質（ムシモール，$GABA_A$受容体のアゴニスト）の微量注入が頸部迷走神経の求心性刺激で生じる咬筋の血流増加に与える影響について検討した（Ishii et al., 2010）．

孤束核に対する薬物の微量注入は，予め微小電気刺激で咬筋の血流増加が誘発された部位について行われた（図10A-a１）．微小刺激電極と微量注入に用いるカニューレは同じ長さを有していることから，ガイドカニューレを介して両者を交換することで極めて限局した脳幹の同一部位に対して電気刺激と微量注入を行うことが可能である（図６）．微量注入（50 nl/site）には0.5 μlのハミルトンシリンジを用いた．なお，同量の生理的食塩水をコントロールとして用い，これらの微量注入が咬筋の血流動態及び体幹血圧に影響を与えないことを予め確かめ

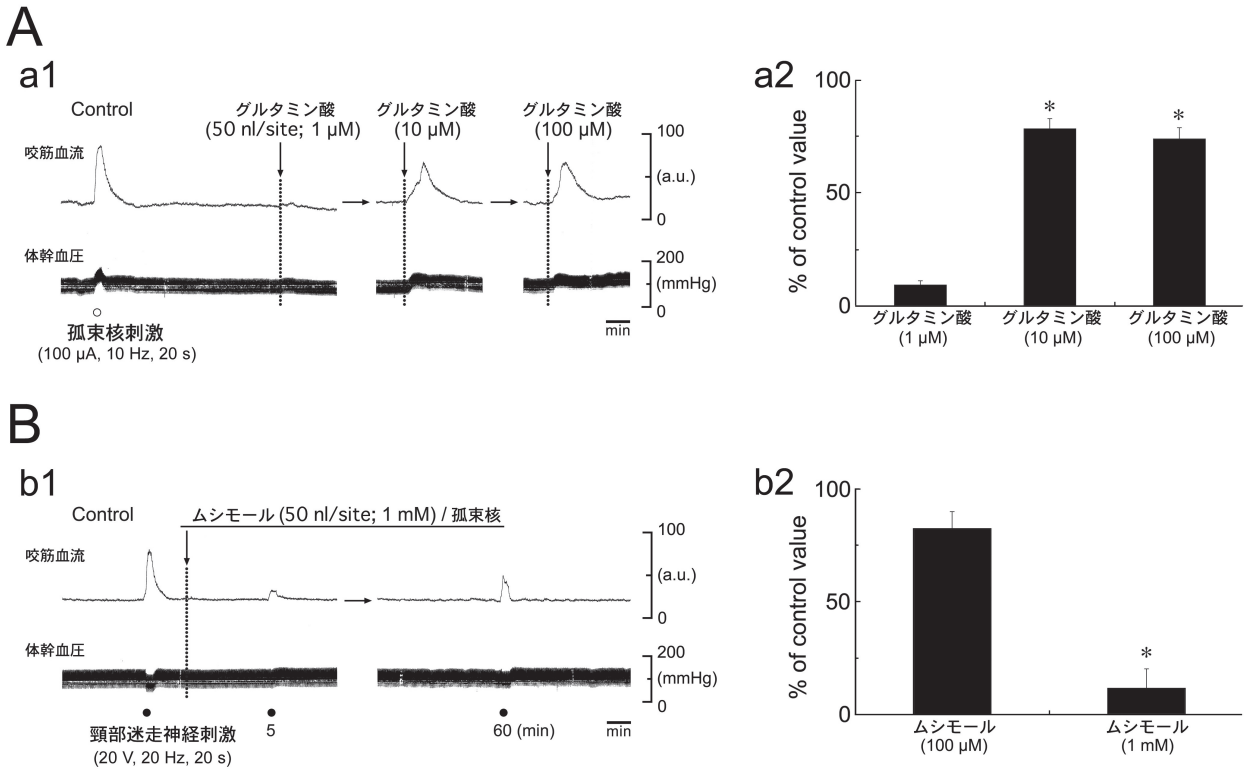


図10 孤束核に対する薬物の微量注入が咬筋の血流と体幹血圧に与える影響
（A）グルタミン酸（1-100 μM）の微量注入（50 nl/site）で生じる咬筋の血流変化（a 1）とグルタミン酸の注入濃度と咬筋の血流増加量との関係（a 2）．孤束核の微小電気刺激（○）で生じる咬筋の血流増加量をコントロールとした（control）．＊p＜0.001 vs. 1 μM．（B）ムシモール（100 μM，1 mM）の微量注入が頸部迷走神経の求心性刺激（●）で生じる咬筋の血流増加に与える影響（b 1）とムシモールの注入濃度と頸部迷走神経刺激で生じる咬筋の血流増加量との関係（b 2）．ムシモールの投与前に頸部迷走神経刺激で生じる咬筋の血流増加量をコントロールとした（control）．＊p＜0.001 vs. control.［Ishiiら（2010）より改変］

た．

孤束核に対するグルタミン酸の微量注入（50 nl/site）は濃度依存性（1-100 μM）に咬筋の血流増加を誘発した（図10A）．また，頸部迷走神経の求心性刺激で生じる咬筋の血流増加は孤束核に対するムシモール（1 mM）の微量注入（50 nl/site）で顕著に抑制された（図10B）．これらの結果は，頸部迷走神経の求心性刺激で生じる咬筋の血管拡張反応は孤束核に位置する介在ニューロンの活性化よって生じていることを示している．さらに，孤束核周囲の楔状核や動眼神経核（図 9 A-下）に対するこれらの薬物の微量注入は咬筋の血流動態及び体幹血圧に全く影響を与えないことから，微量注入液の拡散による他の神経核に対する影響も無視出来るものと考えられる．以上より，孤束核を経由する迷走神経の内臓求心性入力は，咬筋の副交感神経性血管拡張反応に密接に関わることが示唆される．

4．交感神経-副腎系の活性化により誘発される咀嚼筋の血管拡張反応

これまで述べたように，副交感神経系は咀嚼筋に血管拡張反応を介した急峻な血流増加を誘発することから，咀嚼筋における血流の促進に重要であると考えられる．一方，頸部交感神経（図11B）の電気刺激は常に咬筋に血管収縮反応による血流減少を誘発することから（Alm, 1975 ; Granstam & Nilsson, 1990 ; Matsuo et al., 1995 ; Ishii et al., 2005, 2007b），交感神経系は咀嚼筋の血流に対して抑制的に作用すると考えられる．ところが，一方で寒冷刺激による交感神経緊張状態は，咀嚼筋に血流増加を誘発することが報告されている（Maekawa et al., 1998）．交感神経緊張状態では心臓や全身の血管を支配する交感神経線維の活動が亢進するとともに，交感神経-副腎系の活性化によって副腎髄質から末梢循環へのカテコラミンの分泌が促進することが知られている（Popper et al., 1977 ; Kumakura et al., 1988 ; Herd, 1991 ; Vollmer et al., 2000）．分泌されたカテコラミンは循環器系（心臓と全身の末梢血管）の体液性調節に重要であると考えられている（Celander, 1954 ; Herd, 1991）．したがって，交感神経-副腎系を介して分泌された循環カテコラミンが交感神経緊張状態に認められる咀嚼筋の血流増加に関与していると予想されるが，顎・顔面・口腔領域において自律神経系を介して体液性に誘発される血管拡張反応の報告はない．そこで，咀嚼筋の血流調節における交感神経-副腎系の役割（図11-太矢印）を明らかにするために，カテコラミン（アドレナリンとノルアドレ

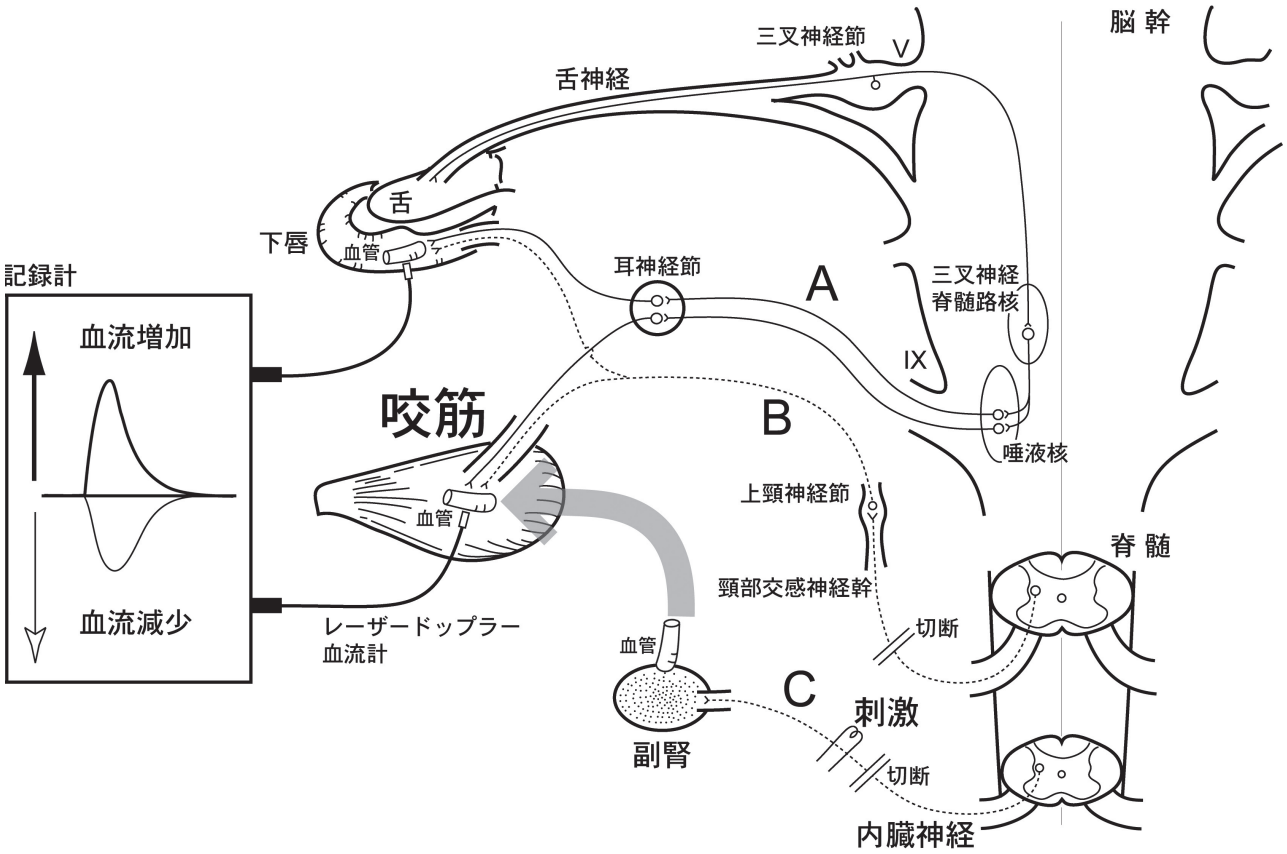


図11　咀嚼筋の血流調節に関与する自律神経線維と体液性の血管拡張反応に関わることが予想される（太矢印）交感神経-副腎系の模式図
咬筋及び下唇の血管を支配する副交感神経性血管拡張線維（A）と交感神経性血管収縮線維（B）.（C）副腎髄質を支配する内臓神経中の交感神経節前線維.［Ishiiら（2009a）より改変］

ナリン）の静脈内投与或いは交感神経-副腎系の活性化により副腎髄質から分泌される循環カテコラミンが咬筋及び下唇の血流に与える影響について検討した（Ishii et al., 2009a）.

咬筋の血流は，アドレナリンの静脈内投与によって濃度依存性（0.01-1 μg/kg）に初期の顕著な血流増加とそれに続くわずかな血流減少から成る２相性の変化を示した（図12A-a１）．しかしながら，アドレナリンの投与は，下唇の血流に対して影響を与えなかった（図12A-a１，B-b１）．また，ノルアドレナリンの投与は，いずれの血流に対しても影響を及ぼさなかった（図12A-a２，B-b２）．これらの結果は，麻酔下のネコ（Celander, 1954）やイヌ（Diana et al.,　1990）の皮膚及び後肢の筋肉に認められるアドレナリンの投与（１μg/kg）で生じる血流変化の結果と一致している．体幹血圧は１μg/kgのカテコラミンの投与で有意な増加を示したが，咬筋の血流増加は体幹血圧の上昇が認められない0.1 μg/kgのアドレナリンの投与でも誘発された（図12A）．したがって，アドレナリンの静脈内投与で生じる咬筋の血流増加は，咬筋における体液性の血管拡張反応によって生じていることが示唆される．

アドレナリン（１μg/kg）の静脈内投与で生じる咬筋の血流増加はヘキサメソニウム（10 mg/kg；図13A-a１）及びアトロピン（100 μg/kg；図13A-a２）の静脈内前投与で影響されないことから（図13B），この血流増加に対する咬筋の血管を支配する交感神経或いは副交感神経線維の関与は否定された．一方，この血流増加はプロプラノロール（100 μg/kg；13A-a３）の前投与で有意に抑制され，フェントラミン（100 μg/kg；図13A-a４）の前投与では影響を受けなかった（図13B）．これらの結果から，循環アドレナリンによる咬筋の血流増加はアドレナリンβ受容体を介した咬筋の血管拡張反応に起因していることが示唆される．

ラットの副腎髄質のクローム親和性細胞は内臓神経中に含まれる交感神経節前線維の活性化によって，循環血液中にアドレナリンとノルアドレナリンを４：１の割合で分泌することが知られている（Kumakura et al., 1988 ; Vollmer et al., 2000）．これは，交感神経-副腎系の活性化によって生じる循環動態の変化は主として循環アドレナリンの作用を反映していることが伺える．そこで，生理的に副腎髄質から分泌されるアドレナリンでも咬筋に血管拡張反応が誘発されるか否かを明らかにするために，副腎髄質を支配する内臓神経中の交感神経節前線維の電気刺激が咬筋の血流に与える影響について検討した

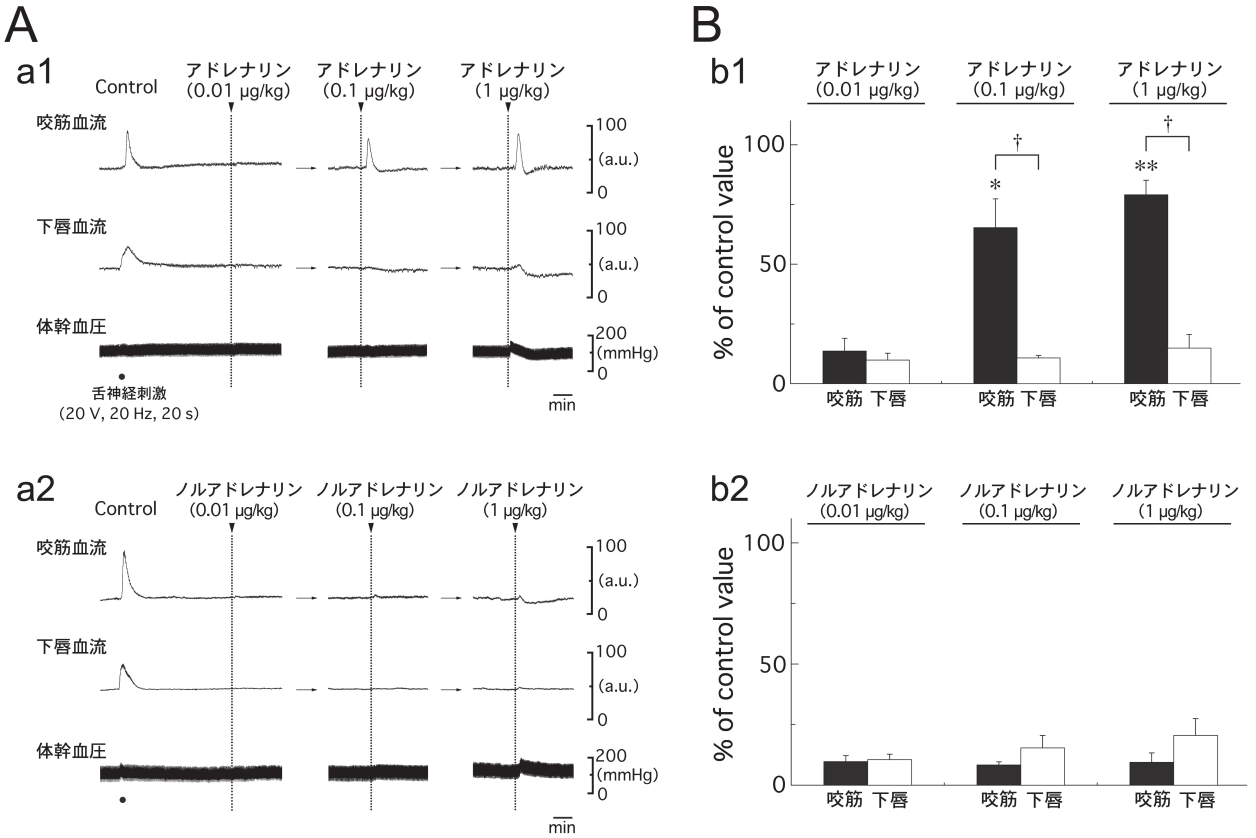


図12　循環カテコラミンが顎・顔面・口腔領域の血流と体幹血圧に与える影響
（A）アドレナリン（a 1）とノルアドレナリン（a 2）の静脈内投与（0.01-1 μg/kg）で生じる咬筋及び下唇の血流変化と体幹血圧の変化.（B）アドレナリン（b 1）とノルアドレナリン（b 2）の投与濃度と咬筋及び下唇の血流量との関係．舌神経の求心性刺激（●）で生じるそれぞれの血流増加量をコントロールとした（control）．*p<0.01，**p<0.001 vs．基準値（0.01 μg/kgのカテコラミンの投与に対する咬筋の血流量）．†p<0.001,咬筋血流量 vs．下唇血流量．［Ishiiら（2009a）より改変］

（Ishii et al., 2009a）.

ラットは仰臥位にて開腹し，左側副腎とその周囲に分布する血管及び神経を露出させた．副腎髄質を支配する内臓神経は末梢性に電気刺激した（10 V，1-20 Hz，1 min）（図11-刺激）．内臓神経の刺激強度（10 V）及び刺激時間（1 min）は，副腎髄質から分泌されるカテコラミンの血中濃度が刺激（10 V）開始後20-30秒で最大値に達するという報告（Kumakura et al., 1988 ; Vollmer et al., 2000）に基づいて設定された．

内臓神経の末梢性の電気刺激は刺激頻度（1-20 Hz）に依存した咬筋の血流増加と体幹血圧の上昇を誘発し，これらの変化は10-20 Hzで最大値に達した（図14）．以降の内臓神経の末梢性刺激は，この閾上刺激（10 V，20 Hz，1 min，2 ms）を用いて行った．この血流増加は（1）内臓神経の神経活動は諸種の生理的条件下において 5-20 Hzの範囲で変化する（Okuma et al., 1995），（2）内臓神経の末梢性刺激（10 V，20 Hz，1 min）で分泌されるアドレナリンの分泌量（80 ng/min）（Kumakura et al., 1988 ; Vollmer et al., 2000）と咬筋の血流増加を誘発するアドレナリンの静脈内投与濃度（>100 ng/kg；図12A-a 1，B-b 1）が近似している，及び（3）内臓神経の末梢性刺激とアドレナリンの投与で生じる咬筋の血流増加量はほぼ等しいことから，生理的条件下における交感神経-副腎系のはたらきを反映していると考えられる．

Maekawaら（1999）は交感神経緊張状態（寒冷刺激）で認められる咬筋の血流増加はプロプラノロールの静脈内投与で有意に抑制されることから，この血流増加はアドレナリンβ受容体を介する循環器系の変化によって生じていると報告している．しかしながら，この血流増加が（i）咬筋の血管拡張反応（アドレナリンβ_2受容体）或いは（ii）心収縮力の増大（アドレナリンβ_1受容体）及びそれに伴う血圧上昇による 2 次的な反応に起因しているか否かは明らかにされていない．そこで，交感神経緊張状態における咬筋の血流増加に関連するメカニズムを明らかにするために，交感神経-副腎系の活性化（内臓神経の末梢性刺激）で生じる咬筋の血流増加に対する選択的アドレナリンβ_1受容体遮断薬（アテノロール）と選択的アドレナリンβ_2受容体遮断薬（ICI118551）の影響について検討した（Ishii et al., 2009a）.

図15に示すように，内臓神経の末梢性刺激で生じる咬筋の血流増加はICI118551（0.5 mg/kg）の静脈内投与に

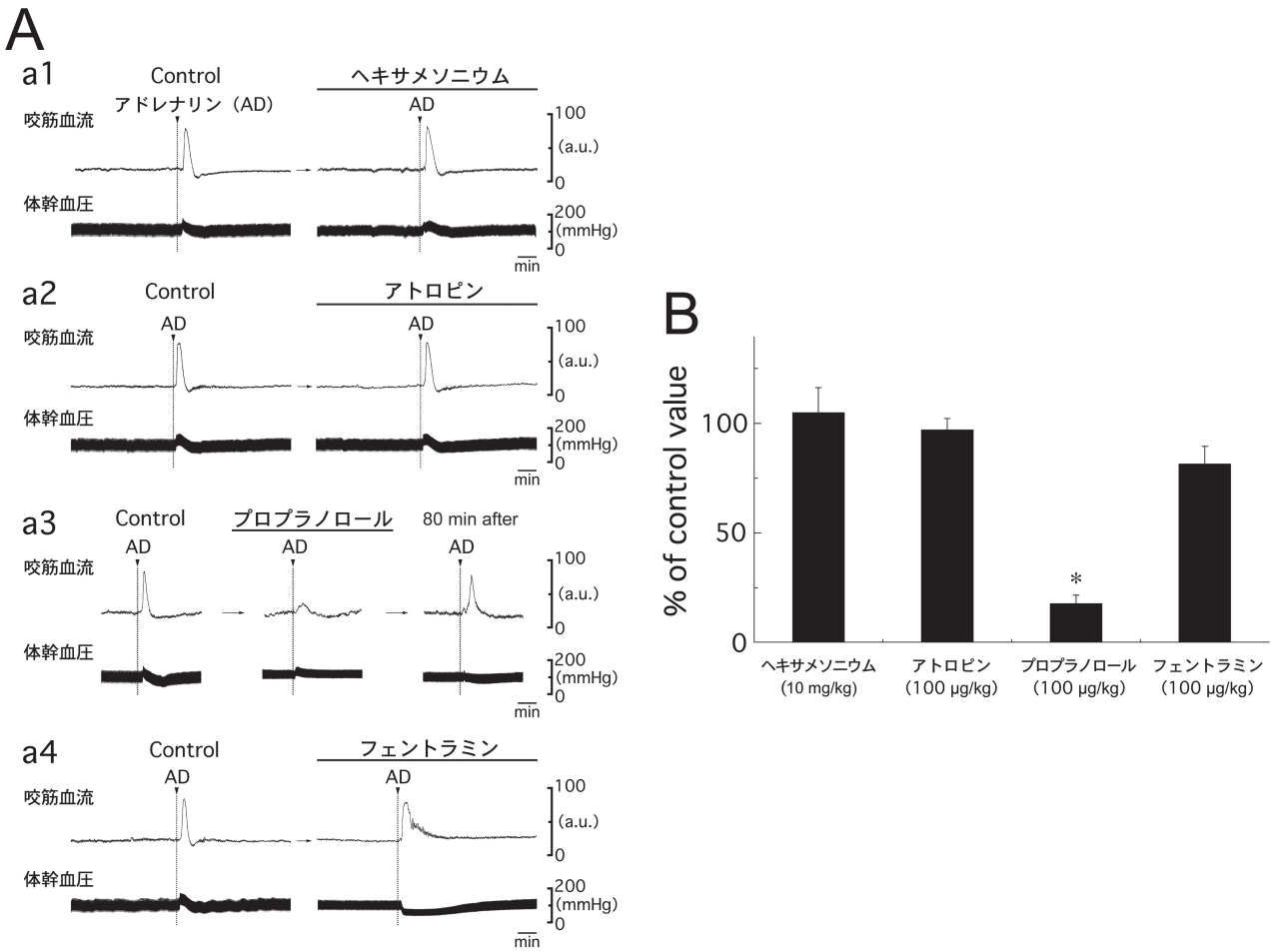


図13　自律神経遮断薬がアドレナリンの静脈内投与で生じる咬筋の血流増加と体幹血圧に与える影響
（A）ヘキサメソニウム（a 1），アトロピン（a 2），プロプラノロール（a 3），及びフェントラミン（a 4）の静脈内前投与がアドレナリン（AD）の投与で生じる咬筋の血流増加と体幹血圧に与える影響.（B）各遮断薬の前投与後にアドレナリンの投与で生じる咬筋の血流増加量．各遮断薬の前投与前にアドレナリンの投与で生じる咬筋の血流増加量をコントロールとした（control）．*p＜0.001 vs. control.［Ishiiら（2009a）より改変］

よって顕著に抑制された（図15A-a 1，B）．これに対して，アテノロール（1 mg/kg）の投与は咬筋の血流増加に影響を与えなかった（図15A-a 2，B）．それぞれの薬物の投与後における体幹血圧及び内臓神経の末梢性刺激時の体幹血圧の上昇には，顕著な差が認められなかった（図15A）．したがって，交感神経緊張状態における咬筋の血流増加は，交感神経-副腎系の活性化により分泌された循環アドレナリンと咬筋の血管に存在するアドレナリンβ_2受容体を介した体液性の血管拡張反応によって生じることが示唆される．

5．咀嚼筋の自律神経性血管拡張反応の生理学的役割と咀嚼機能障害との関連性

1）生理学的役割

骨格筋の血流は，局所性因子（酸素や二酸化炭素濃度，カリウムイオン，アセチルコリン，ATP，及び乳酸など）による調節と神経性調節（自律神経系）により制御されていると考えられている（Guyton & Hall, 1996）．とりわけ，神経性調節はその急峻な反応ゆえに筋活動時の血流増加に重要な役割を果たしていると考えられる．ところが，この血流増加に関わる血管拡張線維の存在は体幹及び四肢の筋肉おいて未だ不透明であり（Guidry & Landis, 2000 ; Joyner & Halliwill, 2000），神経性に誘発される血管拡張反応は筋活動時の血流増加において本質的ではないと考えられている（Buckwalter & Clifford, 1999 ; Reed et al., 2000 ; Thomas & Segal, 2004）．しかしながら，我々の咀嚼筋の血流調節機構に関する一連の研究（Ishii et al., 2005, 2007a, b, 2009a, b, 2010 ; Niioka et al., 2009a, b ; Sudo et al., 2009）は咀嚼筋の血流増加においては自律神経系を介して神経性及び体液性に生じる血管拡張反応が重要な役割を果たしていることを示唆しており，骨格筋における新たな血流増加機構の存在を提唱している（Ishii et al., 2007a）．本研究によって得られた結果とそれらの生理学的役割との関連性は，以下のように集約することができる．

（1）咀嚼筋には，三叉神経や頸部迷走神経の求心性入力によって活性化される副交感神経性血管拡張線維が存在する．この血管拡張線維は体幹や四肢の骨格筋には

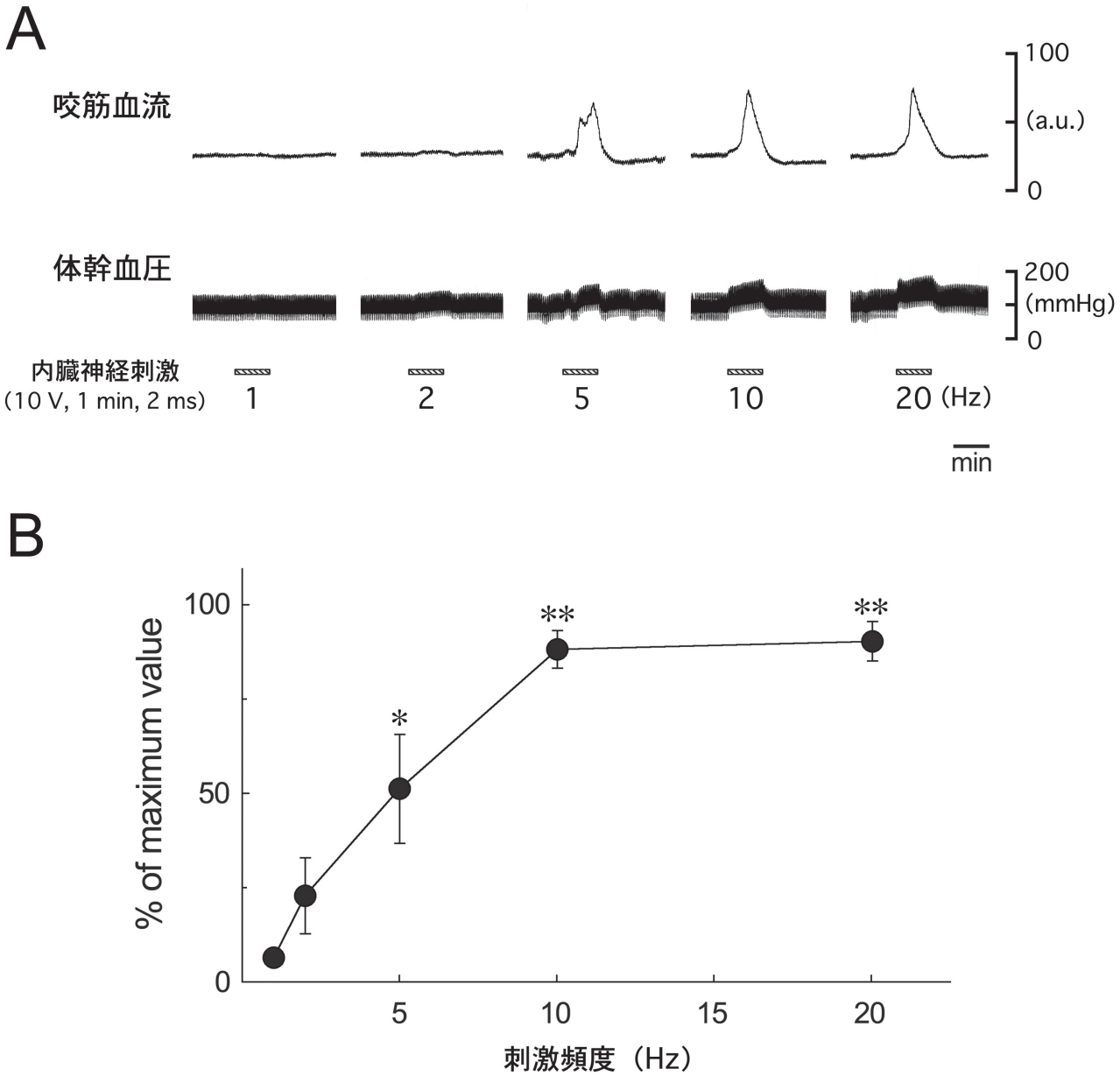


図14 交感神経-副腎系の活性化が咬筋の血流と体幹血圧に与える影響
（A）内臓神経中の交感神経節前線維（左側）の末梢性の電気刺激（斜線棒；1-20 Hz）で生じる咬筋の血流変化と体幹血圧の変化.（B）内臓神経の刺激頻度（1-20 Hz）と咬筋の血流増加量（●）との関係．内臓神経の末梢性刺激で生じる咬筋の血流増加量の最大値を100%とした．*p＜0.05，**p＜0.001 vs．基準値（1 Hzの内臓神経刺激に対する咬筋の血流量）．［Ishiiら（2009a）より改変］

存在が認められていないことから，咀嚼筋の機能的特徴に密接に関連していることが予想される．三叉神経の求心路は顎・顔面・口腔領域に分布する体性感覚神経線維が主体であり，特に口腔領域では摂食行動時の円滑な咀嚼運動に不可欠な口腔感覚を発現する（Blessing, 1997 ; Izumi, 1999b）．したがって，副交感神経性血管拡張線維は食物摂取に伴う触・圧刺激や温度刺激による求心性入力を介して反射性に活性化され，咀嚼筋の円滑な筋活動に必要とされる血液の供給に重要な役割を果たしていると考えられる．一方，頸部迷走神経の求心路の大部分は内臓求心性線維によって構成されている（Paintal, 1973 ; Berthoud & Neuhuber, 2000）．本研究の結果から，腹部迷走神経（胃消化器系を支配）の求心性刺激は咀嚼筋の血流に影響を与えないことから（図７A），特に頸部迷走神経に含まれる心臓や肺に由来する内臓求心性線維が咀嚼筋の副交感神経性血管拡張反応に重要であると推測される（図６）．実際に，動脈圧受容器反射において副交感神経系は脳の血流動態に影響を与えることが報告されており（Talman et al., 1994），循環器系に由来する内臓求心性入力と副交感神経性血管拡張線維との関連性が示唆されている．また，循環器系からの求心性入力が投射される孤束核の２次中継ニューロンにおいて，唾液核の副交感神経節前ニューロンに直接シナプスする介在ニューロンの存在が組織化学的に証明されている（Agas-

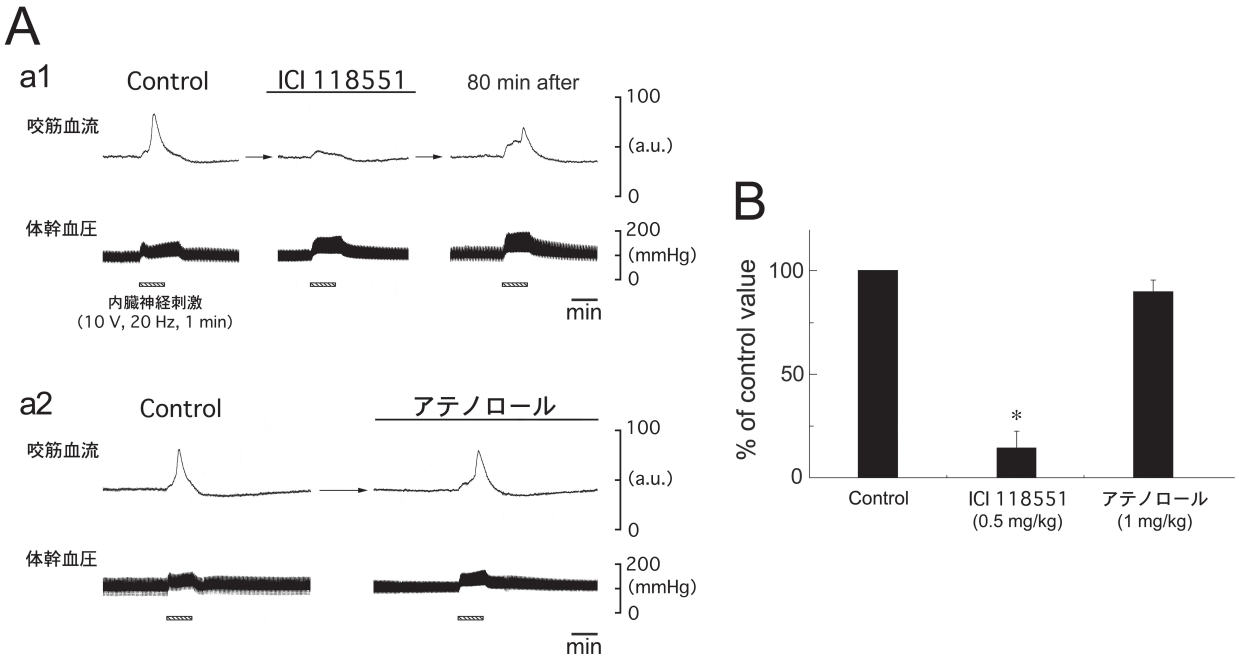


図15 選択的アドレナリンβ受容体遮断薬の静脈内投与が内臓神経の末梢性刺激で生じる咬筋の血流増加と体幹血圧に与える影響
（A）選択的アドレナリンβ_2受容体遮断薬（ICI118551；0.5 mg/kg）（a 1 ）とβ_1受容体遮断薬（アテノロール；1 mg/kg）（a 2 ）の静脈内投与が内臓神経の末梢性刺激（斜線棒）で生じる咬筋の血流増加と体幹血圧に与える影響.（B）両遮断薬の投与後に内臓神経刺激で生じる咬筋の血流増加量．両遮断薬の投与前に内臓神経刺激で生じる咬筋の血流増加量をコントロールとした（control）．*p<0.001 vs. control.［Ishiiら（2009a）より改変］

sandian et al., 2002）．これらの知見から，咀嚼筋の副交感神経性血管拡張反応は全身の循環機能と密接に関連していることが示唆されるが，どのような種類の内臓求心性入力が副交感神経性血管拡張反応に関わっているのか及びそれらの入力で生じる咀嚼筋の血流増加の役割を明確にするためには今後の詳細な検討が必要である．

（2）咀嚼筋の副交感神経性血管拡張反応には，脳幹の三叉神経脊髄路核，孤束核及び唾液核が重要な役割を果たしている．これらの中枢は摂食行動における顎運動，内臓諸器官の運動及び消化腺の分泌機能の調節に関わる下位中枢であり，咀嚼筋の副交感神経性血管拡張反応は摂食行動に伴う生体反応の一環としてこれら中枢における感覚系と運動系の統合により調節されていると思われる．一方，顎・顔面・口腔領域からの感覚入力によらず，同領域に副交感神経性血管拡張反応を介して血流増加が生じる場合がある．その例としては，恥ずかしいなどの情動変化が挙げられる（和泉，2004b）．これらの血流増加は，情動・記憶に関係する大脳辺縁系，ホメオスターシスに関連する視床下部及び大脳皮質などの上位中枢からの出力に由来するものと考えられる．したがって，これらの上位中枢は直接的或いは下位中枢に働きかけて間接的に副交感神経性血管拡張反応を介する咀嚼筋の血流増加に関わることが予想される．実際に，視床下部外側野の活性化は直接唾液核の興奮性を高めるとともに（Matsuo & Kusano, 1984），脳幹部の口腔感覚の中継核（孤束核など）の活動もある程度高めて（Matsuo et al., 1984），脳幹部で生じる自律神経反射（味覚-唾液反射）を促進する可能性が示唆されている（松尾，2006）．

（3）交感神経-副腎系の活性化は，咀嚼筋における体液性の血管拡張反応に関与している．交感神経-副腎系はメンタルストレスなどの交感神経緊張状態において活性化されることから（Herd, 1991），副腎髄質から分泌される循環アドレナリンとアドレナリンβ_2受容体を介した体液性の血管拡張反応は交感神経緊張状態における咀嚼筋の血流増加の主体を成していると考えられる．また，咀嚼筋の血管に分布する頸部交感神経線維の活性化は一貫して血管収縮反応を誘発することから（Ishii et al., 2005, 2007b），交感神経-副腎系によって調節される体液性の血管拡張反応と交感神経性血管収縮反応との協調関係は交感神経緊張状態における咀嚼筋の血流の維持に重要であると思われる．

2）咀嚼障害との関連性

咀嚼筋の疼痛や疲労は顎・顔面・頭部領域の機能障害（顎関節症，ブラキシズム及び頭痛など）に最も多く認められる症候であり，それらの発症機構や病態には咀嚼筋の血流障害が密接に関連していることが示唆されている（Delcanho, 1995 ; Delcanho et al., 1996 ; Maekawa et al., 2002 ; Hidaka et al., 2004）．しかしながら，咀嚼筋の血流障害の詳細なメカニズムは明らかにされておらず，根治的な治療法も確立されていないのが現状である．また，咀嚼筋の機能障害は（1）自律神経活動の乱れ（交

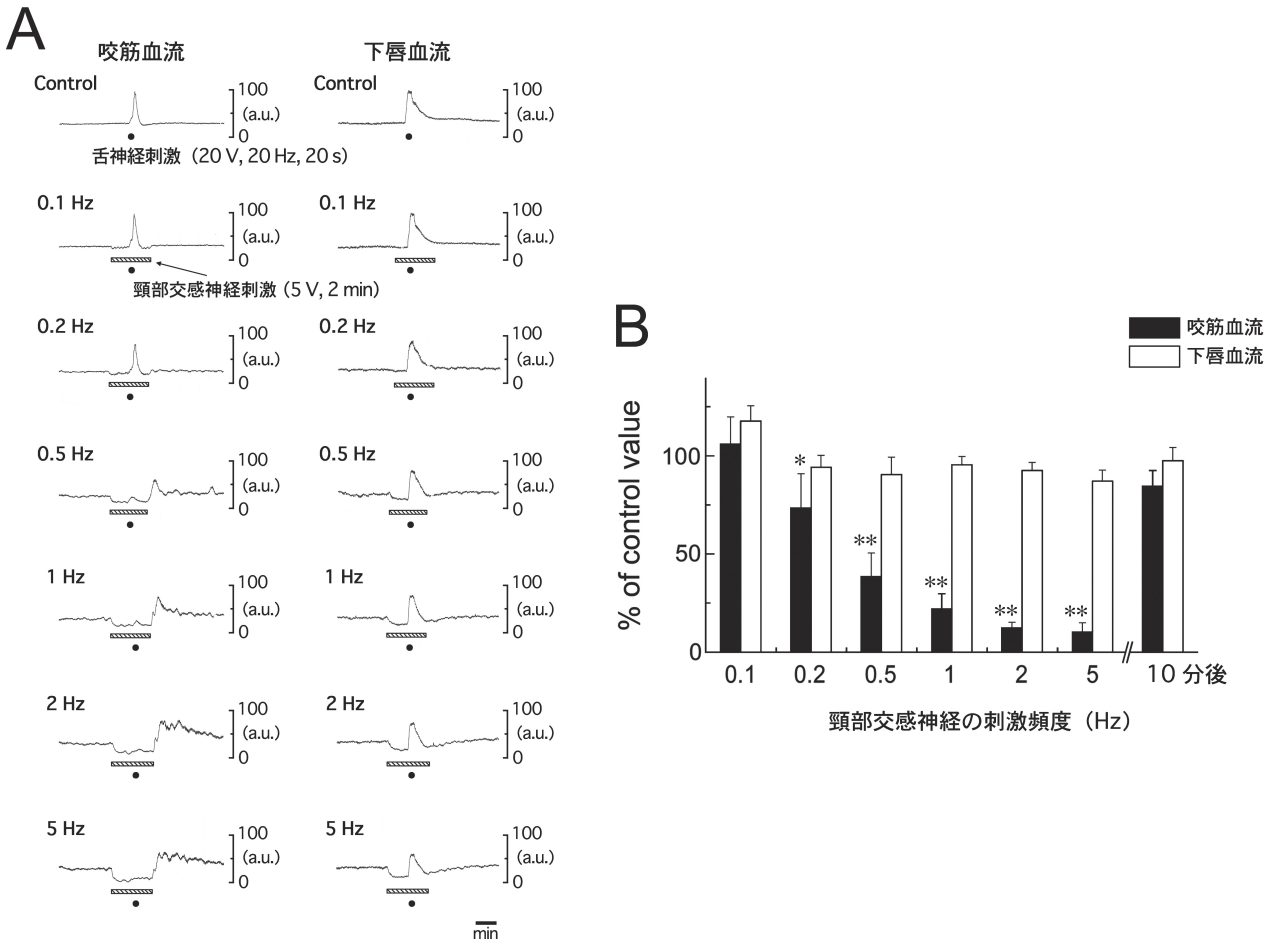


図16　頸部交感神経活動が副交感神経性血管拡張反応に与える影響
（A）頸部交感神経の持続的な末梢性の電気刺激（斜線棒；0.1-5 Hz）時に舌神経刺激（●）で生じる咬筋及び下唇の血流変化.（B）頸部交感神経の末梢性刺激時及び刺激終了後（10分後）に舌神経の求心性刺激で生じる咬筋及び下唇の血流増加量．交感神経非刺激時の舌神経刺激で生じるそれぞれの血流増加量をコントロールとした（control）．*p＜0.05，**p＜0.001　vs. control.［Ishiiら（2007b）より改変］

感神経活動の亢進）を伴う場合が多い（Delcanho, 1995 ; Delcanho et al., 1996 ; Hidaka et al., 2004）及び（２）発症率に著しい性差（女性に多い）が存在することが知られている（Pedroni et al., 2003 ; Cairns, 2007）．しかしながら，こうした圧倒的な影響力を持つと考えられる自律神経系のはたらきや性差と咀嚼機能障害との関連性は未だ明確ではない．

近年，我々は交感神経活動が咀嚼筋の血流増加に与える影響について検討し，過度の頸部交感神経活動は咀嚼筋の副交感神経性血管拡張反応を介する血流増加を著しく抑制することを明らかにしている（図16）(Ishii et al., 2007b)．また，この血流増加の抑制作用は下唇では顕著でないことから（図16），咬筋の血流動態は他の顎・顔面・口腔領域の諸器官に比べて交感神経活動の影響を受けやすいことが示唆される．これらの結果は，咀嚼筋の自律神経系を介する血管拡張反応の良否が咀嚼筋の血流，さらには咀嚼機能に大きな影響を与えることを予見している．

咀嚼筋の血流増加に対する交感神経の抑制作用の詳細なメカニズムは明らかにされていない．しかしながら，この抑制作用はフェントラミンやプロプラノロールの静脈内投与によって影響されないことから（Ishii et al., 2007b），血管収縮と血管拡張反応に基づく単なる血流量の加減によるものではないことが示唆される．おそらく，非アドレナリン性の神経伝達物質とそれらの受容体を介する交感神経と副交感神経との相互作用が，咀嚼筋の血流障害に密接に関連していると思われる．頸部交感神経線維の非アドレナリン性の神経伝達物質としてはニューロペプチドY，ガラニンやATPなどの存在が示唆されているが（Burnstock & Kennedy, 1986 ; Lacroix et al., 1994 ; Smith−White et al., 2003），これらの神経伝達物質が咀嚼筋の血流に与える影響については不明であり，今後の検討が待たれる．

最近，我々は顎・顔面・口腔領域に生じる副交感神経性血管拡張反応において性差の有無を検討し，雌ラットの顎・顔面・口腔領域，特に咀嚼筋（咬筋）の副交感神経性血管拡張反応は雄ラットよりもアトロピンによって顕著に抑制されることを明らかにしている（図17A, B-b

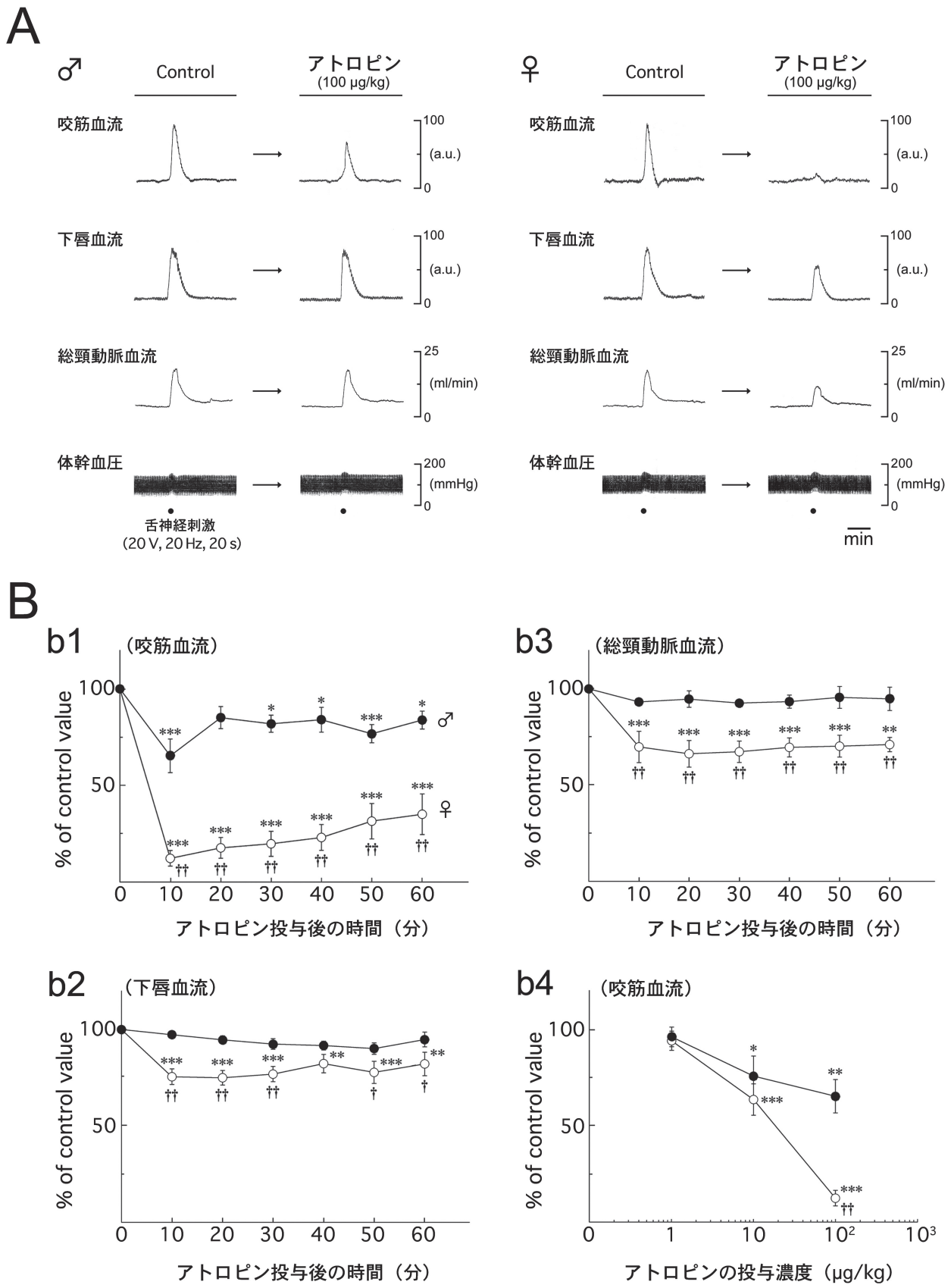


図17　三叉神経の求心性刺激で生じる顎・顔面・口腔領域の副交感神経性血管拡張反応と総頸動脈の血流増加に認められるアトロピン感受性の性差（A）アトロピンの静脈内投与が雄（♂）及び雌（♀）ラットにおける舌神経の求心性刺激（●）で生じる咬筋，下唇及び総頸動脈の血流増加と体幹血圧に与える影響.（B）アトロピンの投与後に♂（●）及び♀（○）ラットにおける舌神経刺激で生じる咬筋（b 1），下唇（b 2）及び総頸動脈（b 3）の血流増加量の経時的変化（10-60 min）．アトロピンの投与前に舌神経刺激で生じるそれぞれの血流増加量をコントロールとした（control）.（b 4）アトロピンの投与濃度（1-100 μg/kg）と舌神経刺激で生じる咬筋の血流増加量との関係．*p＜0.05，**p＜0.01，***p＜0.001 vs. control（b 1-b 3）或いは基準値（1 μg/kgのアトロピンに対する咬筋の血流量；b 4）．†p＜0.05，††p＜0.001，♂ vs. ♀．［Ishiiら（2009b）より改変］

1, 2, 4)(Ishii et al., 2009b)．また，このアトロピンに対する感受性の性差は，舌神経刺激で生じる総頸動脈の血流増加においても認められた（図17A, B-b3）．これらの結果は，コリン作動性副交感神経性血管拡張反応が，男性よりも女性の顎・顔面・口腔領域の血流調節に密接に関わっていることを示唆している．コリン作動性線維の活性は性周期或いは加齢に伴う女性ホルモン（エストロゲン）の血中濃度の変化に影響されることが多数報告されていることから（McEwen & Parsons, 1982 ; Miller, 1983 ; Luine, 1985 ; Loy & Sheldon, 1987 ; Du et al., 1994 ; Rhodes & Rubin, 1999 ; Richeri et al., 2002 ; Smith & Bradshaw, 2004 ; Ting et al., 2004)，エストロゲンとコリン作動性副交感神経性血管拡張線維のはたらきは密接に関連しており，これらが咀嚼障害の発症率に認められる著しい性差を生じさせる要因の一つである可能性が示唆される．

中枢神経系のコリン作動性線維に関しては，雌ラットのコリンアセチルトランスフェラーゼの活性（Brown & Brooksbank, 1979 ; Loy & Sheldon, 1987 ; Rhodes & Rubin, 1999）やアセチルコリンの濃度（Hortnagl et al., 1993 ; Rhodes & Rubin, 1999）が雄ラットよりも高いことが報告されており，これらの要因がコリン作動性線維の性差に関連するメカニズムとして重要であると考えられている．一方，末梢神経系におけるこれらの性差は十分な検討が成されていないが，Duら（1994）は心臓を支配する迷走神経（コリン作動性副交感神経を含む）の電気刺激で生じる心拍数及び血圧低下作用は雌ラットの方が雄ラットよりも顕著であることを示している．また，顎・顔面・口腔領域においては，雌マウスの顎下腺中に含まれるアセチルコリンの濃度は雄マウスよりも高いことが報告されている（Murai et al., 1998）．さらに，アセチルコリンの静脈内投与（0.01-100 ng/kg）で誘発される咬筋の血流増加量には性差が認められないことから（Ishii et al., 2009b)，咬筋の血管に存在するムスカリン受容体の発現量やそれらのアセチルコリンに対する親和性には性差がないと思われる．したがって，コリン作動性副交感神経性血管拡張反応における性差はこれらの線維の終末部から放出されるアセチルコリンの濃度の違いに起因すると推測されるが，これらの性差に関連するメカニズムを明確にするためには性ホルモンの影響を考慮したさらに詳細な検討が必要である．

6．今後の展望

これまでの研究から，咀嚼筋の自律神経系を介する血管拡張反応は咀嚼筋活動時における血流増加の一翼を担っており，円滑な咀嚼（顎運動）を行うための重要な因子の一つであると思われる．これら血管拡張反応の活性化には，脳神経を介する感覚入力と脳幹の諸神経核（三叉神経脊髄路核，孤束核及び唾液核）のはたらきが重要であると考えられる．さらに，自律機能の統合中枢である視床下部或いは大脳辺縁系や連合野などの上位中枢は摂食行動における食欲の発現や摂食の可否において重要な役割を担っていることから，実際の摂食行動においては，これらの上位中枢と咀嚼筋の自律神経性血流調節には密接な関連性があることが予想される．今後，我々は咀嚼筋の自律神経性血管反応に対するこれら上位中枢の役割とそれらの中枢性神経機構について検討し，咀嚼筋の自律神経性血流調節の総合的な理解を目指していきたいと考えている．また，これら調節系に与える身体内部或いは外部環境要因（性周期，ホルモンバランス或いはストレスなど）の影響を明らかにし，咀嚼筋の血流動態と咀嚼障害との関係を明確にしていきたいと考えている．そして，本研究により得られた知見が咀嚼機能障害における新たな治療のアプローチを築くための基盤として展開していくことが期待される．

7．結　　語

咀嚼筋には，体幹や四肢の骨格筋には存在が認められていない副交感神経性血管拡張線維が存在する．これらの線維は脳神経（三叉神経や迷走神経）に含まれる感覚神経線維（体性感覚神経や内臓求心性線維）の求心性入力により反射性に活性化されて，咀嚼筋に副交感神経性血管拡張反応を介した血流増加を誘発する．この血管拡張反応の中枢性神経機構には，脳幹の三叉神経脊髄路核，孤束核及び唾液核が重要であると考えられる．また，交感神経-副腎系は体液性に活性化される咀嚼筋の血管拡張反応に関与しており，交感神経緊張状態における咀嚼筋の血流増加の主体を成していると思われる．したがって，自律神経系を介する神経性及び体液性の血管拡張反応は，摂食行動時のみならず様々な環境に適した咀嚼筋の恒常性及び筋活動の基盤として重要な役割を担っており，これらの破綻は咀嚼筋の血流障害，さらには咀嚼機能障害の発症機構や病態に密接に関わっていることが示唆される．

8．謝　　辞

本研究の一部は，平成18-19年度及び平成20-21年度科学研究費補助金若手研究B（課題番号18791372, 20791359；石井久淑)，平成21-23年度基盤研究C（課題番号21592370；和泉博之)，平成16年度ノーステック財

団基盤的研究開発育成事業若手研究補助金（石井久淑），平成19-20年度北海道医療大学個体差健康科学研究所研究プロジェクト（石井久淑），平成20-21年度歯学研究科ハイテク・リサーチ・センター整備事業（和泉博之），平成21年度財団法人秋山記念生命科学振興財団（石井久淑）からの助成を受けて行われた．現在，本研究は平成22－23年度科学研究費補助金若手研究B（課題番号22791796；石井久淑）の助成を受けて継続中である．

9．文　　献

Agassandian K, Fazan VP, Adanina V & Talman WT. Direct projections from the cardiovascular nucleus tractus solitarii to pontine preganglionic parasympathetic neurons : a link to cerebrovascular regulation. J Comp Neurol 452 : 242–254, 2002.

Alm A. The effect of stimulation of the cervical sympathetic chain on regional cerebral blood flow in monkeys. A study with radioactively labelled microspheres. Acta Physiol Scand 93 : 483－489, 1975.

Anderson LC, Martin DJ, Phillips DL, Killpack KJ, Bone SE & Rahimian R. The influence of gender on parasympathetic vasodilatation in the submandibular gland of the rat. Exp Physiol 91 : 435–444, 2006.

Beattie DT & Connor HE. The influence of the trigeminal ganglion on carotid blood flow in anaesthetized guinea–pigs. Br J Pharmacol 112 : 262–266, 1994.

Berthoud HR & Neuhuber WL. Functional and chemical anatomy of the afferent vagal system. Auton Neurosci 85 : 1–17, 2000.

Blessing WW. Anatomy of the lower brainstem. In : Blessing WW editor. The Lower Brainstem and Bodily Homeostasis. New York : Oxford Univ. Press, 1997, p29–99.

Brown R & Brooksbank BW. Developmental changes in choline acetyltransferase and glutamate decarboxylase activity in various regions of the brain of the male, female, and neonatally androgenized female rat. Neurochem Res 4 : 127–136, 1979.

Buckwalter JB & Clifford PS. Autonomic control of skeletal muscle blood flow at the onset of exercise. Am J Physiol Heart Circ Physiol 277 : H1872–H1877, 1999.

Burnstock G & Kennedy C. A dual function for adenosine 5'–triphosphate in the regulation of vascular tone. Excitatory cotransmitter with noradrenaline from perivascular nerves and locally released inhibitory intravascular agent. Circ Res 58 : 319–330, 1986.

Cairns BE. The influence of gender and sex steroids on craniofacial nociception. Headache 47 : 319–324, 2007.

Celander O. The range of control exercised by the sympathico–adrenal system ; a quantitative study on blood vessels and other smooth muscle effectors in the cat. Acta Physiol Scand Suppl 32 : 1－132, 1954.

Delcanho RE. Masticatory muscle pain : a review of clinical features, research findings and possible mechanisms. Aust Prosthodont J 9 : 49–59, 1995.

Delcanho RE, Kim YJ & Clark GT. Haemodynamic changes induced by submaximal isometric contraction in painful and non–painful human masseter using near–infra–red spectroscopy. Arch Oral Biol 41 : 585–596, 1996.

Diana JN, Qian SF, Heesch CM, Barron KW & Chien CY. Nicotine–induced skeletal muscle vasodilation is mediated by release of epinephrine from nerve terminals. Am J Physiol Heart Circ Physiol 259 : H1718–H1729, 1990.

Du XJ, Dart AM & Riemersma RA. Sex differences in the parasympathetic nerve control of rat heart. Clin Exp Pharmacol Physiol 21 : 485–493, 1994.

Faraci FM, Motley MG & Heistad DD. Activation of a cranial vasodilator pathway during seizures in rats. Am J Physiol Heart Circ Physiol 251 : H969–H975, 1986.

Gibbins IL, Brayden JE & Bevan JA. Perivascular nerves with immunoreactivity to vasoactive intestinal polypeptide in cephalic arteries of the cat : distribution, possible origins and functional implications. Neuroscience 13 : 1327–1346, 1984.

Goadsby PJ & MacDonald GJ. Extracranial vasodilation mediated by vasoactive intestinal polypeptide (VIP). Brain Res 329 : 285－288, 1985.

Granstam E & Nilsson SF. Non–adrenergic sympathetic vasoconstriction in the eye and some other facial tissues in the rabbit. Eur J Pharmacol 175 : 175–186, 1990.

Guidry G & Landis SC. Absence of cholinergic sympathetic innervation from limb muscle vasculature in rats and mice. Auton Neurosci 82 : 97–108, 2000.

Guyton AC & Hall JE. Textbook of medical physiology. In : Guyton AC, Hall JE, editors. Muscle blood flow and cardiac output during exercise : the coronary circulation and ischemic heart disease. Philadelphia : W. B. Saunders, 1996, p253–264.

Hamilton RB & Norgren R. Central projections of gustatory nerves in the rat. J Comp Neurol 222 : 560–577, 1984.

Hardebo JE, Suzuki N, Ekblad E & Owman C. Vasoactive intestinal polypeptide and acetylcholine coexist with neuropeptide Y, dopamine–β–hydroxylase, tyrosine hydroxylase, substance P or calcitonin gene–related peptide in neuronal subpopulations in cranial parasympathetic ganglia of rat. Cell Tissue Res 267 : 291－300, 1992.

Herd JA. Cardiovascular response to stress. Physiol Rev 71 : 305–330, 1991.

Hidaka O, Yanagi M & Takada K. Mental stress–induced physiological changes in the human masseter muscle. J Dent Res 83 : 227–231, 2004.

Hortnagl H, Hansen L, Kindel G, Schneider B, el Tamer A & Hanin I. Sex differences and estrous cycle–variations in the AF64A–induced cholinergic deficit in the rat hippocampus. Brain Res Bull 31 : 129–134, 1993.

Imbe H, Dubner R & Ren K. Masseteric inflammation–induced Fos protein expression in the trigeminal interpolaris/caudalis transition zone : contribution of somatosensory－vagal－adrenal integration. Brain Res 845 : 165–175, 1999.

Ishii H, Niioka T, Sudo E & Izumi H. Evidence for parasympathetic vasodilator fibres in the rat masseter muscle. J Physiol 569 : 617–629, 2005.

Ishii H, Niioka T & Izumi H. Parasympathetic vasodilator fibers in masseter muscle. J Oral Biosci 49 : 163–172, 2007a.

Ishii H, Niioka T, Watanabe H & Izumi H. Inhibitory effects of excess sympathetic activity on parasympathetic vasodilation in the rat masseter muscle. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 293 : R 729–R736, 2007b.

Ishii H, Niioka T & Izumi H. Circulating adrenaline released by sympathoadrenal activation elicits acute vasodilatation in the rat masseter muscle. Arch Oral Biol 54 : 486–494, 2009a.

Ishii H, Niioka T & Izumi H. Difference between male and female rats in cholinergic activity of parasympathetic vasodilatation in the masseter muscle. Arch Oral Biol 54 : 533–542, 2009b.

Ishii H, Niioka T & Izumi H. Vagal visceral inputs to the nucleus of the solitary tract : involvement in a parasympathetic reflex vasodilator pathway in the rat masseter muscle. Brain Res 1312 : 41–53, 2010.

Izumi H, Kuriwada S, Karita K, Sasano T & Sanjo D. The nervous control of gingival blood flow in cats. Microvasc Res 39 : 94–104, 1990.

Izumi H & Karita K. Vasodilator responses following intracranial stimulation of the trigeminal, facial and glossopharyngeal nerves in the cat gingiva. Brain Res 560 : 71–75, 1991.

Izumi H & Karita K. Somatosensory stimulation causes autonomic vasodilatation in cat lip. J Physiol 450 : 191–202, 1992.

Izumi H & Karita K. Innervation of the cat lip by two groups of parasympathetic vasodilator fibres. J Physiol 465 : 501–512, 1993a.

Izumi H & Karita K. Reflex vasodilatation in the cat lip evoked by stimulation of vagal afferents. J Auton Nerv Syst 42 : 215–223, 1993b.

Izumi H. Reflex parasympathetic vasodilatation in facial skin. Gen Pharmacol 26 : 237–244, 1995.

Izumi H & Ito Y. Sympathetic attenuation of parasympathetic vasodilatation in oro–facial areas in the cat. J Physiol 510 : 915–921, 1998.

Izumi H. Functional roles played by the sympathetic supply to lip blood vessels in the cat. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 277 : R682–R689, 1999a.

Izumi H. Nervous control of blood flow in the orofacial region. Pharmacol Ther 81 : 141–161, 1999b.

Izumi H, Mizuta K & Kuchiiwa S. Simultaneous measurement of parasympathetic reflex vasodilator and arterial blood pressure responses in the cat. Brain Res 952 : 61–70, 2002.

Izumi H, Nakamura I & Ishii H. Suppression of inferior alveolar nerve–induced vasoconstrictor response by ongoing cervical sympathetic nerve activity in cat. Arch Oral Biol 49 : 1035–1041, 2004.

和泉博之．顔面口腔領域での副交感性血管拡張反応について．東北大歯誌　23：11-25，2004a.

和泉博之．顔面口腔領域での血管運動神経．東日本歯誌　23：153－174，2004b.

Izumi H, Ishii H & Niioka T. Parasympathetic vasodilator fibers in the orofacial region. J Oral Biosci 48 : 30–41, 2006.

Jow RW & Clark GT. Endurance and recovery from a sustained isometric contraction in human jaw–elevating muscles. Arch Oral Biol 34 : 857–862, 1989.

Joyner MJ & Halliwill JR. Sympathetic vasodilatation in human limbs. J Physiol 526 : 471–480, 2000.

Kaji A, Shigematsu H, Fujita K, Maeda T & Watanabe S. Parasympathetic innervation of cutaneous blood vessels by vasoactive intestinal polypeptide–immunoreactive and acetylcholinesterase–positive nerves : histochemical and experimental study on rat lower lip. Neuroscience 25 : 353–362, 1988.

Kaji A, Maeda T & Watanabe S. Parasympathetic innervation of cutaneous blood vessels examined by retrograde tracing in the rat lower lip. J Auton Nerv Syst 32 : 153–158, 1991.

Kalia M & Sullivan JM. Brainstem projections of sensory and motor components of the vagus nerve in the rat. J Comp Neurol 211 : 248–265, 1982.

Koeda S, Yasuda M & Izumi H. Species differences in the reflex effects of lingual afferent nerve stimulation on lip blood flow and arterial pressure. J Comp Physiol [B] 173 : 629–636, 2003.

Koeda S, Ishii H, Kuchiiwa S & Izumi H. Role of the spinal trigeminal nucleus in the rat autonomic reflex. Arch Oral Biol 54 : 1136–1142, 2009.

Kuchiiwa S, Izumi H, Karita K & Nakagawa S. Origins of parasympathetic postganglionic vasodilator fibers supplying the lips and gingivae ; an WGA–HRP study in the cat. Neurosci Lett 142 : 237–240, 1992.

Kumakura K, Sato A & Suzuki H. Direct recording of total catecholamine secretion from the adrenal gland in response to splanchnic nerve stimulation in rats. J Neurosci Methods 24 : 39–43, 1988.

Kuo JS, Chyi T, Yang MC & Chai CY. Changes in intra– and extracranial tissue blood flow upon stimulation of a reticular area dorsal to the facial nucleus in cats. Clin Exp Pharmacol Physiol 22 : 87–93, 1995.

Lacroix JS, Ulman LG & Potter EK. Sympathetic and parasympathetic interaction in vascular control of the nasal mucosa in anaesthetized cats. J Physiol 480 : 325–331, 1994.

Leblanc GG, Trimmer BA & Landis SC. Neuropeptide Y–like immunoreactivity in rat cranial parasympathetic neurons : coexistence with vasoactive intestinal peptide and choline acetyltransferase. Proc Natl Acad Sci USA 84 : 3511–3515, 1987.

Loy R & Sheldon RA. Sexually dimorphic development of cholinergic enzymes in the rat septohippocampal system. Brain Res 431 : 156–160, 1987.

Luine VN. Estradiol increases choline acetyltransferase activity in specific basal forebrain nuclei and projection areas of female rats. Exp Neurol 89 : 484–490, 1985.

Lundberg JM, Änggård A, Fahrenkrug J, Hökfelt T & Mutt V. Vasoactive intestinal polypeptide in cholinergic neurons of exocrine glands : functional significance of coexisting transmitters for vasodilation and secretion. Proc Natl Acad Sci USA 77 : 1651–1655, 1980.

Lundberg JM, Änggård A, Emson P, Fahrenkrug J & Hökfelt T. Vasoactive intestinal polypeptide and cholinergic mechanisms in cat nasal mucosa : studies on choline acetyltransferase and release of vasoactive intestinal polypeptide. Proc Natl Acad Sci USA 78 : 5255–5259, 1981.

Maekawa K, Kuboki T, Clark GT, Shinoda M & Yamashita A. Cold pressor stimulus temperature and resting masseter muscle haemodynamics in normal humans. Arch Oral Biol 43 : 849–859, 1998.

Maekawa K, Kuboki T, Miyawaki T, Shimada M, Yamashita A & Clark GT. Effect of intravenous infusion of a β–adrenergic blocking agent on the haemodynamic changes in human masseter muscle induced by cold–pressor stimulation. Arch Oral Biol 44 : 475–483, 1999.

Maekawa K, Clark GT & Kuboki T. Intramuscular hypoperfusion, adrenergic receptors, and chronic muscle pain. J Pain 3 : 251–260, 2002.

Matsuo R & Kusano K. Lateral hypothalamic modulation of the gustatory–salivary reflex in rats. J Neurosci 4 : 1208–1216, 1984.

Matsuo R, Shimizu N & Kusano K. Lateral hypothalamic modulation of oral sensory afferent activity in nucleus tractus solitarius neurons

of rats. J Neurosci 4 : 1201–1207, 1984.

Matsuo R, Ikehara A, Nokubi T & Morimoto T. Inhibitory effect of sympathetic stimulation on activities of masseter muscle spindles and the jaw jerk reflex in rats. J Physiol 483 : 239–250, 1995.

松尾龍二．行動学的、神経生理学的にみた咀嚼と唾液分泌の関係．日咀嚼誌　16：39－47，2006．

McEwen BS & Parsons B. Gonadal steroid action on the brain : neurochemistry and neuropharmacology. Annu Rev Pharmacol Toxicol 22 : 555–598, 1982.

Miller JC. Sex differences in dopaminergic and cholinergic activity and function in the nigro–striatal system of the rat. Psychoneuroendocrinology 8 : 225–236, 1983.

Mizuta K, Karita K & Izumi H. Parasympathetic reflex vasodilatation in rat submandibular gland. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 279 : R677–R683, 2000.

Mizuta K, Kuchiiwa S, Saito T, Mayanagi H, Karita K & Izumi H. Involvement of trigeminal spinal nucleus in parasympathetic reflex vasodilatation in cat lower lip. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 282 : R492–R500, 2002.

Mizuta K & Izumi H. Bulbar pathway for contralateral lingual nerve-evoked reflex vasodilatation in cat palate. Brain Res 1020 : 86–94, 2004.

Murai S, Saito H, Masuda Y, Itoh T & Kawaguchi T. Sex–dependent differences in the concentrations of the principal neurotransmitters, noradrenaline and acetylcholine, in the three major salivary glands of mice. Arch Oral Biol 43 : 9–14, 1998.

Niioka T, Ishii H & Izumi H. Involvement of vasoactive intestinal polypeptide in the parasympathetic vasodilatation of the rat masseter muscle. Arch Oral Biol 54 : 909–916, 2009a.

Niioka T, Ishii H & Izumi H. Regional differences in blood flow variation in rat masseter muscle. Arch Oral Biol 54 : 1022–1028, 2009 b.

Okuma Y, Yokotani K & Osumi Y. Centrally applied bombesin increases nerve activity of both sympathetic and adrenal branch of the splanchnic nerves. Jpn J Pharmacol 68 : 227–230, 1995.

Paintal AS. Vagal sensory receptors and their reflex effects. Physiol Rev 53 : 159–227, 1973.

Paxinos G & Watson C. The Rat Brain. California : Academic Press, 1998.

Pedroni CR, De Oliveira AS & Guaratini MI. Prevalence study of signs and symptoms of temporomandibular disorders in university students. J Oral Rehabil 30 : 283–289, 2003.

Popper CW, Chiueh CC & Kopin IJ. Plasma catecholamine concentrations in unanesthetized rats during sleep, wakefulness, immobilization and after decapitation. J Pharmacol Exp Ther 202 : 144–148, 1977.

Reed AS, Tschakovsky ME, Minson CT, Halliwill JR, Torp KD, Nauss LA & Joyner MJ. Skeletal muscle vasodilatation during sympathoexcitation is not neurally mediated in humans. J Physiol 525 : 253–262, 2000.

Rhodes ME & Rubin RT. Functional sex differences (‘sexual diergism’) of central nervous system cholinergic systems, vasopressin, and hypothalamic–pituitary–adrenal axis activity in mammals : a selective review. Brain Res Brain Res Rev 30 : 135–152, 1999.

Richeri A, Viettro L, Chávez–Genaro R, Burnstock G, Cowen T & Brauer MM. Effects of infantile/prepubertal chronic estrogen treatment and chemical sympathectomy with guanethidine on developing cholinergic nerves of the rat uterus. J Histochem Cytochem 50 : 839–850, 2002.

Sakurai Y, Echigo S, Kuchiiwa S & Izumi H. Lingual nerve stimulation–induced c–Fos expression in the trigeminal spinal nucleus. Dent J Health Sci Univ Hokkaido 25 : 97–107, 2006.

Schachter SC & Saper CB. Vagus nerve stimulation. Epilepsia 39 : 677–686, 1998.

Smith PG & Bradshaw S. Innervation of the proximal urethra of ovariectomized and estrogen–treated female rats. Histology & Histopathology 19 : 1109–1116, 2004.

Smith–White MA, Iismaa TP & Potter EK. Galanin and neuropeptide Y reduce cholinergic transmission in the heart of the anaesthetised mouse. Br J Pharmacol1 40 : 170–178, 2003.

Stål P. Characterization of human oro–facial and masticatory muscles with respect to fibre types, myosins and capillaries. Morphological, enzyme–histochemical, immuno–histochemical and biochemical investigations. Swed Dent J Suppl 98 : 1–55, 1994.

Sudo E, Ishii H, Niioka T, Hirai T & Izumi H. Parasympathetic vasodilator fibers in rat digastric muscle. Brain Res 1302 : 125–131, 2009.

Talman WT, Dragon DN & Ohta H. Baroreflexes influence autoregulation of cerebral blood flow during hypertension. Am J Physiol Heart Circ Physiol 267 : H1183–H1189, 1994.

Thomas GD & Segal SS. Neural control of muscle blood flow during exercise. J Appl Physiol 97 : 731–738, 2004.

Ting AY, Blacklock AD & Smith PG. Estrogen regulates vaginal sensory and autonomic nerve density in the rat. Biol Reprod 71 : 1397–1404, 2004.

Uthman BM, Wilder BJ, Penry JK, Dean C, Ramsay RE, Reid SA, Hammond EJ, Tarver WB & Wernicke JF. Treatment of epilepsy by stimulation of the vagus nerve. Neurology 43 : 1338–1345, 1993.

van Steenberghe D, De Vries JH & Hollander AP. Resistance of jaw–closing muscles to fatigue during repetitive maximal voluntary clenching efforts in man. Arch Oral Biol 23 : 697–701, 1978.

Vollmer RR, Balcita–Pedicino JJ, Debnam AJ & Edwards DJ. Adrenal medullary catecholamine secretion patterns in rats evoked by reflex and direct neural stimulation. Clin Exp Hypertens 22 : 705–715, 2000.

Zhu BS, Blessing WW & Gibbins IL. Parasympathetic innervation of cephalic arteries in rabbits : comparison with sympathetic and sensory innervation. J Comp Neurol 389 : 484–495, 1997.

石井　久淑
北海道医療大学歯学部口腔生物学系生理学分野

略歴

平成７年３月　北海道医療大学歯学部歯学科卒業
平成７年４月　北海道医療大学歯学部口腔生理学講座　助手
平成13年３月　博士（歯学）学位取得
平成14年11月　北海道医療大学歯学部口腔生理学講座　講師
平成19年４月　北海道医療大学歯学部口腔生物学系生理学分野
（名称改変）講師，現在に至る

〔総説〕

糖尿病における口腔粘膜の創傷治癒遅延のメカニズムについて

安彦　善裕[1)]，齊藤　正人[1)]，長澤　敏行[2)]，永易　裕樹[1)]，古市　保志[2)]，辻　昌宏[1)]

1）北海道医療大学個体差医療科学センター
2）北海道医療大学歯学部口腔機能修復・再建学系歯周歯内治療学分野

The mechanism of protracted wound healing on oral mucosa in diabetes

Yoshihiro ABIKO[1)], Masato SAITOH[1)], Toshiyuki NAGASAWA[2)],
Hiroki NAGAYASU[1)], Yasushi FURUICHI[2)], Masahiro TSUJI[1)]

1）Institute of Personalized Medical Science, Health Sciences University of Hokkaido
2）Division of Periodontology & Endodontology, School of Dentistry, Health Sciences University of Hokkaido

Abstract

The number of diabetes patients including potential cases is estimated to be more than 20 million in Japan. Diabetes is a risk factor for periodontitis and oral infection, and delays in wound healing of the oral mucosa is frequently observed in diabetics. The mechanism of protracted wound healing of the oral mucosa in diabetes is complex and still not fully elacidated, although numerous investigations of the wound healing in diabetics have been reported. This review article summarizes reports on the wound healing in diabetes and discusses the mechanism of the protracted wound healing of the oral mucosa in diabetes. Delayed vascularization, reductions in blood flow, declines in innate immunity, decreases in growth factor production, and increases in psychological stresses may be involved in the protracted wound healing of the oral mucosa in diabetics.

Key words：糖尿病，口腔粘膜，創傷治癒

緒　　言

糖尿病患者は年々増加の一途をたどり，本邦での患者数は，糖尿病の可能性を否定できない人を含めると2000万人以上といわれている．糖尿病患者は一般に易感染性と考えられていることから，口腔医療においては，歯周炎や口腔感染症のリスクファクターとして捉えられてきた．比較的最近になり，歯周炎が糖尿病の悪化にも関わっていることが報告され，「糖尿病と歯周炎の相互作用」に注目が集まってきている．感染以外にも，口腔内の創傷治癒の遅延がみられることが多く，同部からの更なる感染の拡大を引き起こす可能性のあることから，口腔内の外科処置は慎重にならざるを得ない．この創傷治癒遅延のメカニズムを解明するために様々な研究が行われてきたが，未だ結論づけられているとは言い難い．本稿では，これまでの報告を基に，糖尿病患者における口腔粘膜の創傷治癒が遅延するメカニズムについて考察する（図１，２）．

口腔粘膜の創傷治癒とそれに影響を及ぼす因子

口腔粘膜の表層は重層扁平上皮に被われ，上皮下は多数の毛細血管を含んだ線維性結合組織からなっている．ここでの創傷治癒は止血，炎症，細胞増殖の過程を経て行われる．すなわち，創傷後出血があり，止血の過程では血管収縮や血餅形成，フィブリンの析出がみられ，炎症の過程では，好中球の浸潤や単球の浸潤とマクロファージへの分化があり，細胞増殖の過程では，上皮の再生や血管新生，コラーゲンの合成や細胞外基質の形成，さらにコラーゲンの改造や血管の成熟，消失が行われる（Guo & DiPietro, 2010）．これらの過程に影響を及ぼす因子には，局所因子として，酸素の供給量，感染の有無，異物の存在の有無などがあげられ，全身的な因子と

受付：平成22年３月30日

図１，糖尿病患者の創傷治癒遅延（58歳男性糖尿病患者の下口唇外傷後）
咬傷後の治癒不全がみられる．
血糖値：357mg/dl，ヘモグロビンＡ１ｃ：8.3％

図２，糖尿病患者の創傷治癒遅延（54歳男性糖尿病患者の左側上顎臼歯抜歯後）
感染を伴う創傷治癒の遅延がみられる．
血糖値：230mg/dl，ヘモグロビンＡ１ｃ：11.5％

しては，年齢，性別，ストレス，血液循環障害，肥満，ステロイド剤や抗がん剤などの薬物，アルコールやタバコ，免疫抑制状態，栄養状態，そして様々な全身疾患もあげられている．全身疾患としては，糖尿病を始めとし，いろいろなタイプの線維症，黄疸や尿毒症などがあげられている（Guo & DiPietro, 2010）．

糖尿病での血流，血管新生の変化

局所の低酸素状態が創傷治癒の遅延や不全を引き起こすことが広く知られている．局所の低酸素状態は，不充分な血流と血管新生からなることが多い．糖尿病患者では，閉塞性動脈硬化症をはじめとした大血管障害に加えて，小血管障害もみられることから，局所における血流減少が引き起こされる（Huysman & Mathieu, 2009）．低酸素状態は初期の炎症反応を増幅させ，酸素ラジカルの産生を増加させることによって治癒の遅延を起こすと言われている（Mathieu et al., 2006 ; Woo et al., 2007）．また，局所に酸化ストレスを与える活性酸素は高血糖によっても誘発され（Vincent et al., 2004），これが終末糖化産物（AGE）の形成を促進し血管形成を抑制することや（Huijberts et al., 2008），酸化ストレスが毛細血管のギャップ結合の形成不全と破壊が起こすことが血管新生の抑制につながると報告がある（Femandes et al., 2004 ; Lin & Takemoto, 2005 ; Lin et al., 2006 ; Kowluru & Chan, 2007）．さらに，高血糖は酸化ストレスを介さずに，直接的にギャップ結合の形成不全（Roy et al., 2010）や，血管新生の抑制に関わるTNF−αの産生を促進することも知られており（Esposito et al., 2002），血管新生の抑制には高血糖が強く関わっているものと考えられる．

糖尿病での免疫能の変化

感染は創傷治癒の遅延を引き起こすが，創傷治癒の遅延も易感染性を引き起こすことから，糖尿病での創傷治癒の遅延では両者が相乗的に関わっているものと思われる．易感染性は，基本的には生体の免疫能の低下によって引き起こされるものであるから，糖尿病での免疫能の低下の有無とそのメカニズムについて議論する必要がある．糖尿病では，自然免疫の低下を指摘する報告は多いが，獲得免疫の低下を指摘する報告はほとんどみられない（Peleg et al., 2007）．自然免疫の低下として，一つには好中球の遊走能の低下が指摘されている．すなわち，糖尿病患者ではAGEの増加と一致して毛細血管から滲出する好中球の数が減少しているとの報告があり（Collison et al．, 2002），好中球の走化性の低下も指摘されている（Delamaire et al.,1997 ; Mowat & Baum,1971 ; Hill et al.,1974 ; Molenaar et al.,1976 ; Miller & Baker, 1972）．具体的に，糖尿病患者の血中グルコース濃度が12mmol/Lを超えると，好中球の走化性が有意に低下することが示されている（Delamaire et al.,1997）．同様の現象は，単球でもみられるころから（Hill et al., 1983），感染に対する自然免疫の中核をなす好中球と単球の機能低下が糖尿病における易感染性に大きく関わっているものと思われる．この点に関連して，高インスリン血症の患者では，血糖値が正常にコントロールされると，好中球の走化性が改善されるとの報告があり（Walrand et al., 2004），好中球の機能低下へのインスリンの関与も示唆されている．好中球や単球以外に，口腔粘膜での自然免疫機構を担うものに，上皮が産生する抗菌ペプチドがある．口腔粘膜上皮では，様々な種類の抗菌ペプチドが産生されているが，その代表的なものがβディフェンシンである（Abiko & Saitoh, 2007 ; Abiko et al., 2007）．最近，βディフェンシンの発現レベルがインスリンとグルコースの濃度変化によって大きく変動することが示された（Barnea et al., 2008 ; Hatakeyama et al., 2009）．糖尿病

患者での血中インスリンやグルコース量の変化は，自然免疫の機能低下を引き起こし，これらが創傷治癒に不利に働いているものと考えられる．さらに，口腔粘膜上皮の表面を被う唾液は，自浄作用や抗菌作用などの自己免疫を担う働きがあり（Van Nieuw Amerongen, 2004），糖尿病では様々な変化がみられることから（Von Bultzingslowen I et al., 2007），創傷治癒にも大きな影響を与えているものと考えられる（次説参照）．一方，糖尿病における獲得免疫の異常については，自己免疫疾患の関与するI型糖尿病の病態発生に関する報告が多い（Martinuzzi et al.,2008 ; Tsai et al., 2008）．II型糖尿病や肥満では，IL−6やTNF−αなどの炎症性サイトカインの血清濃度の上昇がみられ，これらがインスリン抵抗性の獲得に関与していると言われている（Dondana et al., 2004 ; Preshaw et al., 2007）．糖尿病ラットにP.gingivalisの死菌を注入した実験で，コントロールに比較して，炎症が長く続くことが実証されている（Graves at al.,2006）．TNF−αを抑制すると炎症は消失することから，糖尿病ではTNF−αに関連したサイトカインの調節異常のあることが示唆されている（Graves et al., 2006）．獲得免疫の低下を表しているものではないが，II型でもI型と同様に獲得免役に異常があるものと考えられる．TNF−αの上昇は，前述のように高血糖によっても誘導されるが，AGEによっても誘導される（Lalla et al., 2000）．AGEは様々なサイトカインやケモカインの産生も誘導することから，糖尿病での獲得免疫異常へ大きく関わっているものと考えられており（Nienhuis et al., 2009），さらに直接的に線維芽細胞のコラーゲンIとIIIの産生抑制を引き起こすことや（Ren st al., 2009），濃度によっては細胞のアポトーシスをも引き起こすことも知られており（Graves et al., 2006），免疫異常誘導以外での創傷治癒抑制への関わりが大きいものと考えられる．

糖尿病での唾液量と成分の変化

口腔粘膜の表面を被う唾液は，自浄作用や抗菌作用など自然免疫として働く以外にも血中の様々な成分もみられ，創傷治癒を議論する上でその存在を無視することができない．唾液中に検出される血液中の成分には，糖尿病でみられる血液成分の変化と同様の変化がみられるものもある．例えば，糖尿病患者では，血糖値の上昇に伴い唾液中のグルコースの量が上昇することや，唾液中のAGE値が高くなることが知られている（Aydin, 2007 ; Jurysta et al., 2009 ; Yoon et al., 2004）．糖尿病における唾液の変化で最も重大なのは，唾液腺組織の機能低下による唾液分泌量の低下である（Sabino−Silva et al., 2009 ; Bernardi et al., 2007 ; Lin et al., 2002 ; Watanabe et al., 2001 ; Mata et al., 2004 ; Dodds et al., 2000）．唾液中には様々な抗菌ペプチドが存在するため（Van Nieuw Amerongen et al., 2004 ; Abiko & Saitoh, 2007），唾液分泌量の低下は易感染性を引き起こすことになり，直接的に創傷治癒遅延に関わってくるものと考えられる．唾液量の減少以外に，成分にも様々な変化のみられることが報告されている，活性酸素のスカベンジャーとして働くグルタチオンとメラトニン（Fischer et al., 2008）の唾液中濃度は，糖尿病の患者では健常人に比較して低いとの報告がある（Gümüş et al., 2009 ; Cutando et al., 2003）．前述のように高血糖や局所の低酸素状態では，多量の活性酸素が産生され創傷治癒の遅延に関わっていることから（Mathieu et al., 2006 ; Woo et al., 2007），スカベンジャーの減少は，産生された活性酸素を消去する能力を低下させ，活性酸素量を高い値に維持するものであり，創傷の治癒にとってより不利な状態になるものと考えられる．さらに，糖尿病では唾液中のコラーゲン分解酵素であるMMP−8の量の多いことが示され（Costa et al., 2010 ; Collin et al., 2000），細胞外基質タンパク分解酵素の過剰産生は創傷治癒を遅延させられるとのことから（Guo & DiPietro, 2010），このことも不利な条件に働いているものと思われる．また，糖尿病患者の唾液ではEpidermal growth factor（EGF）の量が少ないとの報告がある（Oxford et al., 2000）．EGFは唾液中に多量みいだされる成長因子で，角化上皮細胞に作用して上皮再生を促進する（Barrientos et al., 2008）ことから，唾液中のEGF量の低下は口腔粘膜の創傷治癒の遅延に直接的に関わっているものと考えられる．

糖尿病での成長因子の変化

口腔粘膜の再生に関わるケラチノサイト（角化上皮細胞）の増殖・分化や，線維芽細胞の増殖，細胞外基質タンパクの産生には，前述のような新生血管から供給される血液や唾液中に多量に存在するEGF以外にも，局所で産生される成長因子も重要な役割を担っている．数ある成長因子の中でもInsulin−like growth factor（IGF），Transforming growth factor−β（TGF−β），Pletelet−derived growth factor（PDGF），Nerve growth factor（NGF）などが細胞の増殖分化に関わる主なものと考えられている（Blakytny & Jude, 2006）．IGFのアイソフォームであるIGF−1は血管内皮細胞の走化性と，角化上皮細胞と線維芽細胞の増殖を刺激し，上皮の再生と創傷の伸展を誘導すると言われている（Grant et al., 1987 ; Kratz et al., 1992 ; Bhora et al., 1995）．糖尿病モデルマウスでは，創

傷治癒過程でIGF－１やIGF－１受容体mRNAの発現が遅れ，創傷部においてIGF－１タンパクの量が減少していることが示されている（Brown et al., 1997 ; Bitar, 2000 ; Bitar & Labbad, 1996）．このことは，糖尿病患者の創傷治癒部においても認められ（Blakytny et al., 2000），IGF－１の減少が創傷治癒の遅延に関わる角化上皮細胞と線維芽細胞の増殖抑制に関与してことが示唆されている．TGF–βには，TGF–β１，–β２，–β３の３つのアイソフォームがあり，特にTGF–β１は，単球やマクロファージ，好中球，リンパ球，角化上皮細胞や線維芽細胞の走化性を促進し，同時にそれらの細胞からの成長因子の放出を促し，血管新生や細胞外基質タンパクの沈着を進めながら，細胞外基質タンパクの分解を抑制することが知られている（Roberts, 1995 ; Steed, 1997）．糖尿病モデルラットでは，創傷治癒過程でのTGF–βの産生レベルが低下しており（Bitar & Labbad, 1996），糖尿病患者の足潰瘍でも，創傷治癒の急性期におけるTGF–β１の産生レベルが低下していること（Jude et al., 2002 ; Schmid et al., 1993 ; Jude et al., 1999）から，TGF–β１の発現低下も創傷治癒遅延に関わっているものと考えられる．PDGFは，TGF–βと同様に，様々な細胞の走化性の促進や，細胞からの成長因子の放出を促進して，血管新生や細胞外基質タンパクの沈着を促すことから，創傷治癒過程で重要な役割りを担っている．慢性化した糖尿病足潰瘍ではPDGFの産生量の少ないことが示され（Castronuovo et al., 1998），糖尿病モデルラットやマウスにおいても創傷部でPDGFの発現とその受容体の発現が低下していることが報告されている（Doxey et al., 1995 ; Beer et al., 1997）．また，TGF–βはPDGFの発現を刺激することが知られており（Soma & Grotendorst, 1989），PDGFの発現低下は糖尿病におけるTGF–βの発現低下とも関係しているものと思われる．NGFは神経栄養因子であるが，神経以外にも線維芽細胞や血管内皮細胞，角化上皮細胞でも発現しており（Matsuda et al., 1991 ; Cantarella et al., 2002 ; Di Marco et al., 1991），免疫応答や炎症反応，血管新生にも関与していると言われている（Bonini et al., 2003 ; Graiani et al., 2004）．具体的には，角化上皮細胞や血管内皮細胞の増殖（Graiani et al., 2004 ; Di Marco et al., 1993），単球の分化（Ehrhard et al., 1993），好中球の生存や活性を促すことが示されている（Kannan et al., 1991）．糖尿病ラットでは，そもそも皮膚でのNGFの発現が少なく（Fernyhough et al., 1995 ; Riaz et al., 1999）．糖尿病患者の皮膚でもNGFの発現の弱いことが実証されており（Anand et al., 1996 ; Yiangou et al., 2002），NGFの減少が創傷治癒遅延に関わっているものと考えられている（Muangman et al., 2004）．その他，上皮細胞の増殖に関与しているKeratinocyte growth factor（KGF）が，糖尿病マウスでは減少しているとの報告や（Werner et al., 1994），線維芽細胞のKGFの産生を刺激するIL－６が糖尿病では減少しているとの報告があり（Fahey et al., 1991），創傷治癒部での細胞の増殖や分化の鍵となる多くの成長因子の減少が糖尿病での創傷治癒の遅延に関わっているものと考えられる．

糖尿病患者の心理的ストレス

糖尿病患者はしばしば心理的なストレス状態にあり，ストレスコーピングのために介入の行われることがある（Kimura & Nakamura, 2004 ; Fisher et al., 2007）．心理的なストレス状態は，創傷治癒の遅延にも関与していると言われており（Guo & DiPietro, 2010），ストレス状態にある糖尿病患者では，心理的ストレスが，創傷治癒遅延に関与していることも考える必要がある．心理的ストレスにより，創傷治癒遅延が起こる機序には，大きく３つの系が考えられている．すなわち，ひとつは，心理的ストレスが視床下部を経由し，Hypothalamic–pituitary–adrenal（HPA）軸に伝わり，副腎からの糖質コルチコイドの産生が活発になり，免疫能の抑制を引き起こし，創傷治癒の抑制に関わるものである（Godbout & Glaser, 2006 ; Boyapati & Wang, 2007）．もう一つは，心理的ストレスにより，不健康な生活をおくることによって，タバコやアルコールの大量摂取や低栄養状態引き起こし創傷治癒に悪影響を与えることや，その生活環境がうつや不安を引き起こして，これが免疫能の抑制につながり，創傷治癒の抑制に関わるものである（Guo & DiPietro, 2010）．さらに，心理的ストレスが自律神経に伝わり，交感神経が優位になることで，副腎からのエピネフリンやノルエピネフリンの産生が増加し，高血糖を引き起こし，創傷治癒には不利な状態をつくることがある（Guo & DiPietro, 2010）．高血糖は，前述のように創傷治癒に不利な状態をつくるが，心理的ストレスは更なる血糖値の上昇を引き起こすことから，ストレス状態にある糖尿病は相加相乗的に，創傷治癒にとっての悪条件を形成しているものと考えられる（図３）．

今後の展望

以上のように糖尿病では創傷治癒遅延に関わると考えられる様々な現象が報告されてきている．一つや二つの現象と言うよりは，様々な現象が影響し合い，創傷治癒の遅延を引き越しているものと考えられる．これまでの報告は，動物実験でのものも多く，必ずしも糖尿病患者

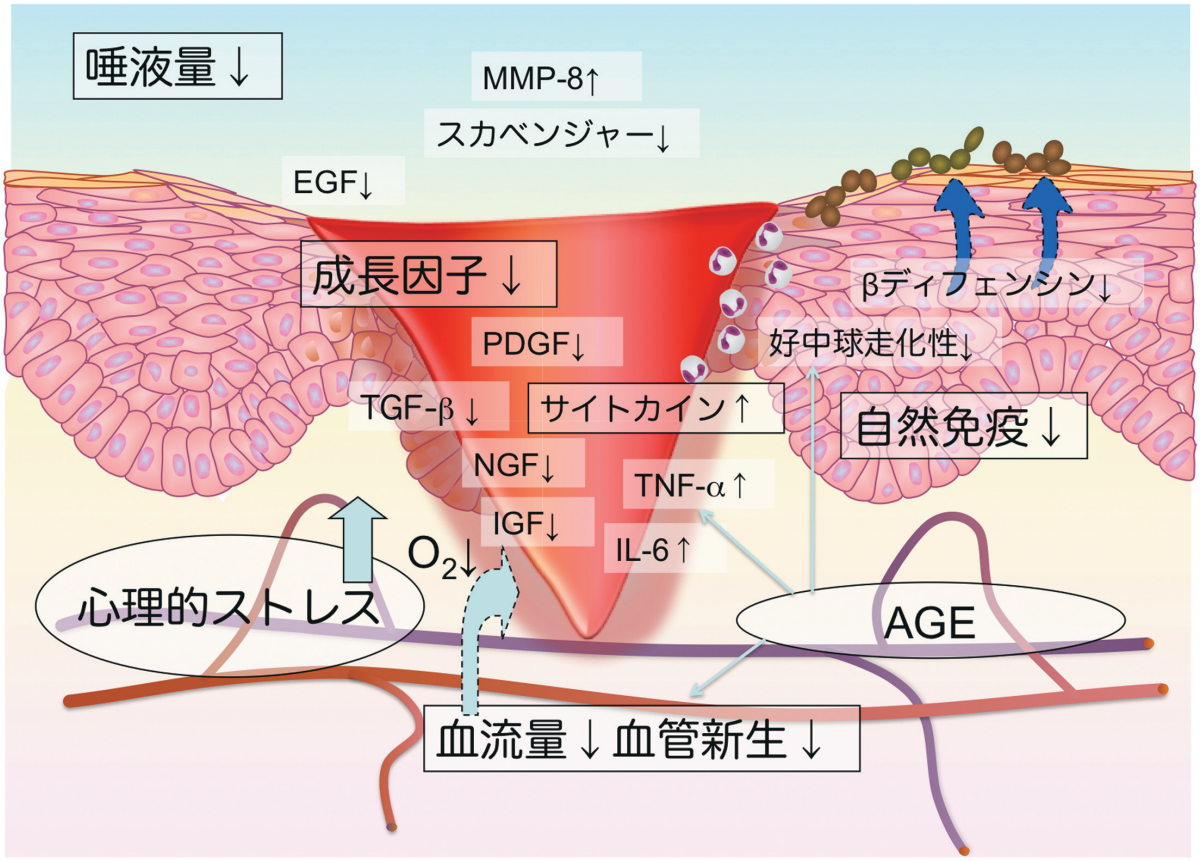


図 3，糖尿病患者の創傷治癒遅延に関与する因子

でエビデンスを構築できるような充分な調査が行われているとは言い難い．さらに，糖尿病患者は，患者個々によって状態が多様であり，I型II型による違いや，血糖値やヘモグロビンA１c値の上昇程度による違い，１，５－アンヒドロ－D－グルシトール値の違いなどによる影響は不明であることから，糖尿病患者の個人差を考慮したさらなる研究・調査が行われる必要がある．これらのデータを基にした，糖尿病患者における口腔粘膜の外科的処置に関する厳密なガイドラインの作成が望まれる．

参 考 文 献

Abiko Y & Saitoh M. Salivary defensins and their importance in oral health and disease. Curr Pharm Des 13 : 3065–3072, 2007.

Abiko Y, Saitoh M, Nishimura M, Yamazaki M, Sawamura D & Kaku T. Role of beta–defensins in oral epithelial health and disease. Med Mol Morphol 40 : 179–184, 2007.

Anand P, Terenghi G, Warner G, Kopelman PG, Williams–Chestnut RE & Sinicropi DV. The role of endogenous nerve growth factor in human diabetic neuropathy. Nat Med 2 : 703–707,1996.

Aydin S. A comparison of ghrelin, glucose, alpha–amylase and protein levels in saliva from diabetics. J Biochem Mol Biol 40 : 29–35, 2007.

Barnea M, Madar Z & Froy O. Glucose and insulin are needed for optimal defensin expression in human cell lines. Biochem Biophys Res Commun. 367 : 452–6, 2008

Barrientos S, Stojadinovic O, Golinko MS, Brem H & Tomic–Canic M. Growth factors and cytokines in wound healing. Wound Repair Regen 16 : 585–601, 2008.

Beer HD, Longaker MT & Werner S. Reduced expression of PDGF and PDGF receptors during impaired wound healing. J Invest Dermatol 109 : 132–138, 1997.

Bernardi MJ, Reis A, Loguercio AD, Kehrig R, Leite MF & Nicolau J. Study of the buffering capacity, pH and salivary flow rate in type 2 well – controlled and poorly controlled diabetic patients. Oral Health Prev Dent 5 : 73–78, 2007.

Bhora FY, Dunkin BJ, Batzri S, Aly HM, Bass BL, Sidawy AN & Harmon JW. Effect of growth factors on cell proliferation and epithelialization in human skin. J Surg Res 59 : 236–244, 1995.

Bitar MS. Insulin and glucocorticoid–dependent suppression of the IGF–I system in diabetic wounds. Surgery 127 : 687–695, 2000.

Bitar MS & Labbad ZN. Transforming growth factor–β and insulin–like growth factor I in relation to diabetes–induced impairment of wound healing. J Surg Res 61 : 113–119, 1996.

Blakytny R & Jude EB. The molecular biology of chronic wounds and delayed healing in diabetes. Diabet Med 23 : 594–608, 2006.

Blakytny R, Jude EB, Gibson JM, Boulton AJM & Ferguson MWJ. Lack of insulin–like growth factor I(IGF I)in the basal keratinocyte layer of diabetic skin and diabetic foot ulcers. J Pathol 190 : 589–594, 2000.

Bonini S, Rasi G, Bracci–Laudiero ML, Procoli A & Aloe L. Nerve growth factor : neurotrophin or cytokine? Int Arch Allergy Immunol 131 : 80–84, 2003.

Boyapati L & Wang HL. The role of stress in periodontal disease and wound healing. Periodontol 2000 44 : 195–210, 2007.

Brown DL, Kane CD, Chernausek SD & Greenhalgh DG. Differential

expression and localization of insulin−like growth factors I and II in cutaneous wounds of diabetic and non−diabetic mice. Am J Pathol 151 : 715−724, 1997.

Cantarella G, Lempereur L, Presta M, Ribatti D, Lombardo G, Lazarovici P, Zappalà G, Pafumi C & Bernardini R. Nerve growth factor−endothelial cell interaction leads to angiogenesis in vitro and in vivo. FASEB J 16 : 1307−1309, 2002.

Castronuovo JJ Jr, Ghobrial I, Giusti AM, Rudolph S & Smiell JM. Effects of chronic wound fluid on the structure and biological activity of becaplermin (rhPDGF−BB) and becaplermin gel. Am J Surg 176 : 61S−67S, 1998.

Collin HL, Sorsa T, Meurman JH, Niskanen L, Salo T, Rönkä H, Konttinen YT, Koivisto AM & Uusitupa M. Salivary matrix metalloproteinase (MMP−8) levels and gelatinase (MMP−9) activities in patients with type 2 diabetes mellitus. J Periodontal Res 35 : 259−265, 2000.

Collison KS, Parhar RS, Saleh SS, Meyer BF, Kwaasi AA, Hammami MM, Schmidt AM, Stern DM & Al−Mohanna FA. RAGE−mediated neutrophil dysfunction is evoked by advanced glycation end products (AGEs). J Leukoc Biol 71 : 433−444, 2002.

Costa PP, Trevisan GL, Macedo GO, Palioto DB, Souza SL, Grisi MF, Novaes AB Jr & Taba M Jr. Salivary interleukin−6, matrix metalloproteinase−8, and osteoprotegerin in patients with periodontitis and diabetes. J Periodontol 81 : 384−391, 2010.

Cutando A, Gómez−Moreno G, Villalba J, Ferrera MJ, Escames G & Acuña−Castroviejo D. Relationship between salivary melatonin levels and periodontal status in diabetic patients. J Pineal Res 35 : 239−244, 2003.

Delamaire M, Maugendre D, Moreno M, Le Goff MC, Allannic H & Genetet B. Impaired leucocyte functions in diabetic patients. Diabet Med 14 : 29−34, 1997.

Di Marco E, Marchisio PC, Bondanza S, Franzi AT, Cancedda R & De Luca M. Growth−regulated synthesis and secretion of biologically active nerve growth factor by human keratinocytes. J Biol Chem 266 : 21718−21722, 1991.

Di Marco E, Mathor M, Bondanza S, Cutuli N, Marchisio PC, Cancedda R & De Luca M. Nerve growth factor binds to normal human keratinocytes through high− and low−affinity receptors and stimulates their growth by a novel autocrine loop. J Biol Chem 268 : 22838−22846, 1993.

Dodds MW, Yeh CK & Johnson DA. Salivary alterations in type 2 (non−insulin−dependent) diabetes mellitus and hypertension. Community Dent Oral Epidemiol 28 : 373−381, 2000.

Dandona P, Aljada A & Bandyopadhyay A. Inflammation : the link between insulin resistance, obesity and diabetes. Trends Immunol 25 : 4−7, 2004.

Doxey DL, Ng MC, Dill RE & Iacopino AM. Platelet−derived growth factor levels in wounds of diabetic rats. Life Sci 57 : 1111−1123, 1995.

Ehrhard PB, Ganter U, Bauer J & Otten U. Expression of functional trk protooncogene in human monocytes. Proc Natl Acad Sci USA 90 : 5423−5427, 1993.

Esposito K, Nappo F, Marfella R, Giugliano G, Giugliano F, Ciotola M, Quagliaro L, Ceriello A & Giugliano D. Inflammatory cytokine concentrations are acutely increased by hyperglycemia in humans : role of oxidative stress. Circulation 106 : 2067−2072, 2002.

Fahey TJ3rd, Sadaty A, Jones WG2nd, Barber A, Smoller B & Shires GT. Diabetes impairs the late inflammatory response to wound healing. J Surg Res 50 : 308−313, 1991.

Fernandes R, Girao H & Pereira P. High glucose down−regulates intercellular communication in retinal endothelial cells by enhancing degradation of connexin 43 by a proteasome−dependent mechanism. J Biol Chem 279 : 27219−27224, 2004.

Fernyhough P, Diemel LT, Hardy J, Brewster WJ, Mohiuddin L & Tomlinson DR. Human recombinant nerve growth factor replaces deficient neurotrophic support in the diabetic rat. Eur J Neurosci 7 : 1107−1110, 1995.

Fischer TW, Slominski A, Zmijewski MA, Reiter RJ & Paus R. Melatonin as a major skin protectant : from free radical scavenging to DNA damage repair. Exp Dermatol 17 : 713−730, 2008.

Fisher EB, Thorpe CT, Devellis BM & Devellis RF. Healthy coping, negative emotions, and diabetes management : a systematic review and appraisal. Diabetes Educ 33 : 1080−1103, 2007.

Godbout JP & Glaser R. Stress−induced immune dysregulation : implications for wound healing, infectious disease and cancer. J Neuroimmune Pharmacol 1 : 421−427, 2006.

Graiani G, Emanueli C, Desortes E, Van Linthout S, Pinna A, Figueroa CD, Manni L & Madeddu P. Nerve growth factor promotes reparative angiogenesis and inhibits endothelial apoptosis in cutaneous wounds of type 1 diabetic mice. Diabetologia 47 : 1047−1054, 2004.

Grant M, Jerdan J & Merimee TJ. Insulin−like growth factor−1modulates endothelial cell chemotaxis. J Clin Endocrinol Metab 65 : 370−371, 1987.

Graves DT, Liu R, Alikhani M, Al−Mashat H & Trackman PC. Diabetes−enhanced inflammation and apoptosis−−impact on periodontal pathology. J Dent Res 85 : 15−21, 2006

Guo S & Dipietro LA. Factors affecting wound healing. J Dent Res 89 : 219−229, 2010.

Gümüş P, Buduneli N, Cetinkalp S, Hawkins SI, Renaud D, Kinane DF & Scott DA. Salivary antioxidants in patients with type 1 or 2 diabetes and inflammatory periodontal disease : a case−control study. J Periodontol 80 : 1440−1446, 2009.

Hatakeyama S, Sato J, Horiuchi M, Saitoh M, Nishimura M, Yamazamki M, Kurashige Y, Nakamura S, Kaku T, Tsuji M, & Abiko Y. Effect of glucose and insulin on beta−defensins in keratinocyte. IADR (Florida), 2009

Hill HR, Augustine NH, Rallison ML & Santos JI. Defective monocyte chemotactic responses in diabetes mellitus. J Clin Immunol 3 : 70−77, 1983.

Hill HR, Sauls HS, Dettloff JL & Quie PG. Impaired leukotactic responsiveness in patients with juvenile diabetes mellitus. Clin Immunol Immunopathol 2 : 395−403, 1974.

Huijberts MS, Schaper NC & Schalkwijk CG. Advanced glycation end products and diabetic foot disease. Diabetes Metab Res Rev 24 : Suppl1, S19−24, 2008.

Huysman E & Mathieu C. Diabetes and peripheral vascular disease. Acta Chir Belg 109 : 587−594, 2009.

Jude EB, Blakytny R, Bulmer J, Boulton AJM & Ferguson MWJ. Transforming growth factor−β1, −2, −3 and receptor type I and II in diabetic foot ulcers. Diabet Med 19 : 440−447, 2002.

Jude EB, Boulton AJM, Ferguson MWJ & Appleton I. The role of nitric oxide synthase isoforms and arginase in the pathogenesis of diabetic foot ulcers : possible modulatory effects by transforming growth factor β1. Diabetologia 42 : 748−757, 1999.

Jurysta C, Bulur N, Oguzhan B, Satman I, Yilmaz TM, Malaisse WJ

& Sener A. Salivary glucose concentration and excretion in normal and diabetic subjects. J Biomed Biotechnol 2009 : 430426, 2009.

Kannan Y, Ushio H, Koyama H, Okada M, Oikawa M, Yoshihara T, Kaneko M & Matsuda H. 2.5S nerve growth factor enhances survival, phagocytosis, and superoxide production of murine neutrophils. Blood 77 : 1320–1325, 1991.

Kimura T & Nakamura J. Health–related quality of life in outpatients of a psychosomatic medicine clinic : a pilot survey in Japan. Tokai J Exp Clin Med 29 : 135–141, 2004.

Kowluru RA & Chan PS. Oxidative stress and diabetic retinopathy. Exp Diabetes Res 2007 : 43603, 2007.

Kratz G, Lake M, Ljungstrom K, Forsberg G, Haegerstand A & Gidlund M. Effect of recombinant IGF binding protein–1 on primary cultures of human keratinocytes and fibroblasts : selective enhancement of IGF–1 but not IGF–2 induced cell profileration. Exp Cell Res 202 : 381–385, 1992.

Lin CC, Sun SS, Kao A & Lee CC. Impaired salivary function in patients with noninsulin–dependent diabetes mellitus with xerostomia. J Diabetes Complications 16 : 176–179, 2002.

Lin D & Takemoto DJ. Oxidative activation of protein kinase Cgamma through the C1domain. Effects on gap junctions. J Biol Chem 280 : 13682–13693, 2005.

Lin H, Ogawa K, Imanaga I & Tribulova N. Remodeling of connexin 43 in the diabetic rat heart. Mol Cell Biochem 290 : 69–78, 2006.

Martinuzzi E, Lemonnier FA, Boitard C & Mallone R. Measurement of CD8T cell responses in human type 1 diabetes. Ann N Y Acad Sci1 150 : 61–67, 2008.

Mata AD, Marques D, Rocha S, Francisco H, Santos C, Mesquita MF & Singh J. Effects of diabetes mellitus on salivary secretion and its composition in the human. Mol Cell Biochem 261 : 137–142, 2004.

Mathieu D, Linke J–C & Wattel F. Non–healing wounds. In : Handbook on hyperbaric medicine, Mathieu DE, editor. Netherlands : Springer, 2006, p401–427.

Matsuda H, Kannan Y, Ushio H, Kiso Y, Kanemoto T, Suzuki H & Kitamura Y. Nerve growth factor induces development of connective tissue–type mast cells in vitro from murine bone marrow cells. J Exp Med 174 : 7–14, 1991.

Miller ME & Baker L. Leukocyte functions in juvenile diabetes mellitus : humoral and cellular aspects. J Pediatr 81 : 979–982, 1972.

Molenaar DM, Palumbo PJ, Wilson WR & Ritts RE Jr. Leukocyte chemotaxis in diabetic patients and their nondiabetic first–degree relatives. Diabetes 25 : 880–883, 1976.

Mowat A & Baum J. Chemotaxis of polymorphonuclear leukocytes from patients with diabetes mellitus. N Engl J Med 284 : 621–627, 1971.

Muangman P, Muffley LA, Anthony JP, Spenny ML, Underwood RA, Olerud JE & Gibran NS. Nerve growth factor accelerates wound healing in diabetic mice. Wound Repair Regen 12 : 44–52, 2004.

Nienhuis HL, Westra J, Smit AJ, Limburg PC, Kallenberg CG & Bijl M. AGE and their receptor RAGE in systemic autoimmune diseases : an inflammation propagating factor contributing to accelerated atherosclerosis. Autoimmunity 42 : 302–4, 2009

Oxford GE, Tayari L, Barfoot MD, Peck AB, Tanaka Y & Humphreys–Beher MG. Salivary EGF levels reduced in diabetic patients. J Diabetes Complications 14 : 140–145, 2000.

Peleg AY, Weerarathna T, McCarthy JS & Davis TM. Common infections in diabetes : pathogenesis, management and relationship to glycaemic control. Diabetes Metab Res Rev 23 : 3–13, 2007.

Preshaw PM, Foster N & Taylor JJ. Cross–susceptibility between periodontal disease and type 2 diabetes mellitus : an immunobiological perspective. Periodontol 2000 45 : 138–57, 2007.

Ren L, Fu Y, Deng Y, Qi L & Jin L. Advanced glycation end products inhibit the expression of collagens type I and III by human gingival fibroblasts. J Periodontol. 80 : 1166–73, 2009

Riaz S, Malcangio M, Miller M & Tomlinson DR. A vitamin D3 derivative (CB1093) induces nerve growth factor and prevents neurotrophic deficits in streptozotocin–diabetic rats. Diabetologia 42 : 1308–1313, 1999.

Roberts AB. Transforming growth factor–β : activity and efficacy in animal models of wound healing. Wound Rep Regen 3 : 408–418, 1995.

Roy S, Trudeau K, Roy S, Behl Y, Dhar S & Chronopoulos A. New insights into hyperglycemia–induced molecular changes in microvascular cells. J Dent Res 89 : 116–127, 2010.

Sabino–Silva R, Freitas HS, Lamers ML, Okamoto MM, Santos MF & Machado UF. Na+–glucose cotransporter SGLT1protein in salivary glands : potential involvement in the diabetes–induced decrease in salivary flow. J Membr Biol 228 : 63–69, 2009.

Schmid P, Cox D, Bilbe G, McMaster G, Morrison C, Stähelin H, Lüscher N & Seiler W. TGF–βs and TGF–β Type II receptor in human epidermis : differential expression in acute and chronic skin wounds. J Pathol 171 : 191–197, 1993.

Soma Y & Grotendorst GR. TGF–β stimulates primary human skin fibroblast DNA synthesis via an autocrine production of PDGF–related peptides. J Cell Physiol 140 : 246–253, 1989.

Steed DL. The role of growth factors in wound healing. Surg Clin North Am 77 : 575–586, 1997.

Tsai S, Shameli A & Santamaria P. $CD8^+$ cells in type1diabetes. Adv Immunol 100 : 79–124, 2008.

Van Nieuw Amerongen A, Bolscher JG & Veerman EC. Salivary proteins : protective and diagnostic value in cariology? Caries Res38 : 247–253, 2004.

Vincent AM, Russell JW, Low P & Feldman EL. Oxidative stress in the pathogenesis of diabetic neuropathy. Endocr Rev 25 : 612–628, 2004.

Von Bültzingslöwen I, Sollecito TP, Fox PC, Daniels T, Jonsson R, Lockhart PB, Wray D, Brennan MT, Carrozzo M, Gandera B, Fujibayashi T, Navazesh M, Rhodus NL & Schiødt M. Salivary dysfunction associated with systemic diseases : systematic review and clinical management recommendations. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. Suppl : S57. e1–15, 2007.

Walrand S, Guillet C, Boirie Y & Vasson MP. In vivo evidences that insulin regulates human polymorphonuclear neutrophil functions. J Leukoc Biol 76 : 1104–1110, 2004.

Watanabe M, Yamagishi–Wang H & Kawaguchi M. Lowered susceptibility of muscarinic receptor involved in salivary secretion of streptozotocin–induced diabetic rats. Jpn J Pharmacol 87 : 117–124, 2001.

Werner S, Breeden M, Hubner G, Greenhalgh DG & Longaker MT. Induction of keratinocyte growth factor expression is reduced and delayed during wound healing in the genetically diabetic mouse. J Invest Dermatol 103 : 469–473, 1994.

Woo K, Ayello EA & Sibbald RG. The edge effect : current therapeutic options to advance the wound edge. Adv Skin Wound Care20 : 99–117, 2007.

Yiangou Y, Facer P, Sinicropi DV, Boucher TJ, Bennett DL, McMa-

hon SB & Anand P. Molecular forms of NGF in human and rat neuropathic tissues : decreased NGF precursor−like immunoreactivity in human diabetic skin. J Peripher Nerv Syst 7 : 190−197, 2002.

Yoon MS, Jankowski V, Montag S, Zidek W, Henning L, Schlüter H, Tepel M & Jankowski J. Characterisation of advanced glycation endproducts in saliva from patients with diabetes mellitus. Biochem Biophys Res Commun 323 : 377−381, 2004.

〔総説〕

味覚性発汗と顔面口腔領域の自律神経支配

和泉　博之

北海道医療大学歯学部口腔生物学系生理学分野

Gustatory sweating and autonomic innervation of orofacial region

Hiroshi IZUMI

Division of Physiology, Department of Oral Biology, Health Sciences University of Hokkaido, Hokkaido, Japan

Abstract

The present report focuses on a review of 1) the mechanism inducing gustatory sweating and flushing due to auriculotemporal syndrome and endoscopic thoracic sympathectomy(ETS), 2) the autonomic innervation of sweat glands, blood vessels and salivary glands in the body and orofacial regions, and 3) clinical treatments of gustatory sweating.

Key words：Gustatory sweating, gustatory flushing, hyperidrosis, sympathetic nerve, parasympathetic nerve, Endoscopic thoracic sympathectomy, Frey's syndrome

目次

第一章：緒言
第二章：味覚性発汗とは？
第三章：Freyの紹介　生い立ちと研究歴
第四章：汗腺・血管・唾液腺の自律神経支配
第五章：胸腔鏡下交感神経遮断術　Endoscopic thoracic sympathectomy（ETS）とは
第六章：味覚性発汗で発汗のみでなく発赤も起こる機序
第七章：味覚性発赤
第八章：血管拡張反応と発汗反応の違い
第九章：味覚性発汗の臨床的処置
第十章：臨床報告

第一章：緒言

フレイ症候群というヒトの名前の付いた病気がある．味覚刺激を受けると，耳下部の皮膚に発赤，熱感，軽度の疼痛，発汗が起こる症候群で，主として耳下腺の手術後や，外傷後にみられる．Auriculotemporal syndrome（耳介側頭シンドローム），gustatory sweating syndrome（味覚性発汗シンドローム）ともいわれている．

他方多汗症という病気がある．通常時でも普通の人の数倍の発汗量があり，特に人前で緊張したときや，不安などのストレスを感じたときに汗が異常に出てしまう病気で，その発生部位は頭部，手掌，腋窩，足底などさまざまである．この病気の治療法として胸腔鏡下交感神経遮断術（Endoscopic thoracic sympathectomy, ETS）が行われている．神経遮断術にはアルコールブロック，交感神経幹焼灼切除，交感神経クリップ術などがあり，それぞれ一長一短がある．しかしながら胸部交感神経幹の働きを障害することによって，それまでほとんど汗をかかなかった，または気にならなかった胸より下（背中・腹部・大腿・臀部・膝窩など）での発汗増加（代償性発汗）が高頻度で認められ，術後のQuality of Life（QOL）を考えるうえで大きな問題の１つとなっている．胸腔鏡下交感神経遮断術を受けるとほとんどの場合代償性発汗が起こるが，その症状の現れ方や強さには個人差がある．胸腔鏡下交感神経遮断術を受けて数ヶ月後に味覚性発汗が起こることが多いが,1ヶ月後に起こった例も報告されている．他方フレイ症候群では耳下腺の手術，外傷から数ヶ月後～数年後に味覚性発汗の発現がみられることがある．この発現時間の差から，胸腔鏡下交感神経遮

受付：平成22年３月30日

断術とフレイ症候群で起こる味覚性発汗の機序が異なるのではないかと推定されているが，両者の発現機序が明らかでないことから，未解決な点であり今後の詳細な研究が待たれる．

多汗症に関する治療を取り扱っている胸腔鏡下交感神経遮断研究会がある．本年度の研究会は2010年９月に仙台で開催される．この席で『味覚性発汗と顔面口腔領域の自律神経支配』というタイトルで講演をしてほしいとの依頼があった．味覚性発汗を研究・治療している研究者ではないので一度は辞退したが，私の研究が顔面口腔領域の自律神経支配であり，汗腺，唾液腺や皮膚血管の研究も長年してきていることから，基礎研究者の立場で話をするのも自分の勉強になると考え講演を引き受けた．今回の総説は，このような事情から『味覚性発汗と顔面口腔領域の自律神経支配』という臨床的問題を，現在のこの分野の研究ではどのように解釈されているかを解説してみたいと思う．

第二章：味覚性発汗（gustatory sweating）とは？

味覚性発汗は，通常でも「辛いもの」を食べたときに顔，とくに額や鼻，ときには頭を中心にして起こり，人によっては「甘いもの」,「酸味のもの」でも起こることが報告されている．少量の発汗は生理的発汗であるが，過剰な発汗は味覚性多汗症と呼ばれる．味覚性多汗症の原因は，味覚性発汗に精神的興奮による精神性発汗が加わったもの，と考えられている．また耳下腺や顎下腺手術後や外傷後，耳下部の発汗量が大きく増加することがある．古くからこの現象は観察されており，フレイ症候群として知られている（Drummond, 1992）．フレイ症候群は味覚刺激に際し，発汗のみでなく耳下部の皮膚に発赤，熱感，軽度の疼痛がみられる症候群である．

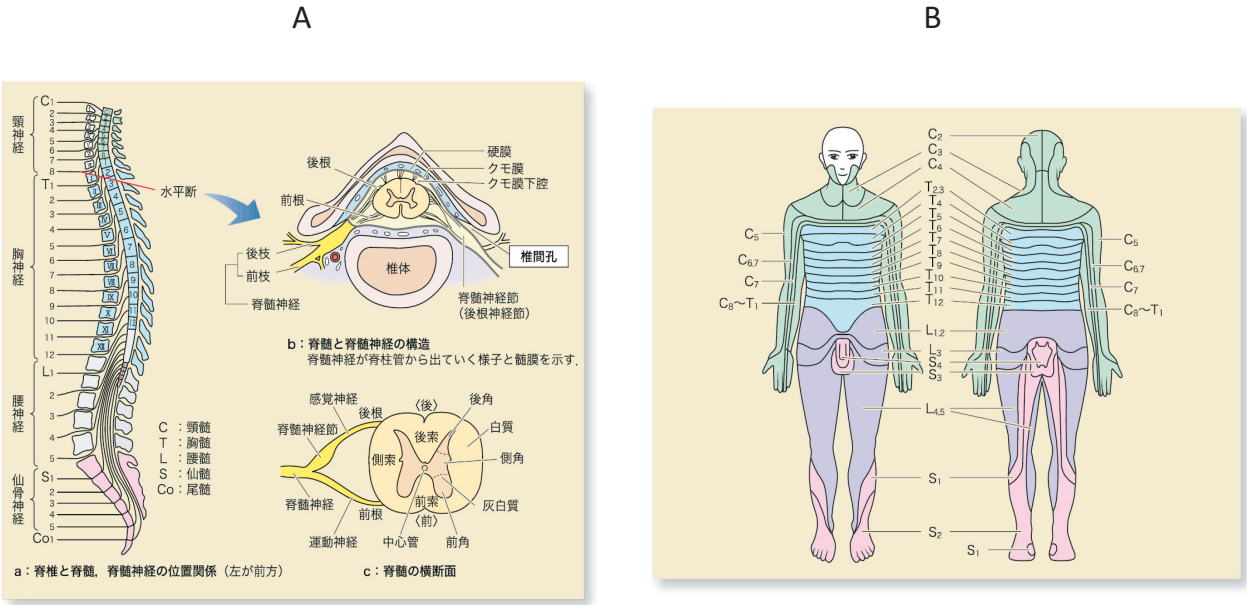
味覚性発汗は顔面中心面に限局し左右対称で起こり，顔面発赤，唾液分泌，涙液分泌，鼻粘膜分泌を伴う．この反応は胸部交感神経切除後でも起こることから顔面神経や舌咽神経中の副交感神経を介していると考えられる．眼瞼下垂が非対称に起こるホルネル症候群の患者でも，味覚性発汗は左右対称に起こることからも交感神経の関与でないことが推定される．このように味覚性発汗は障害後の交感神経と副交感神経の相互刺激（cross–stimulation）や相互神経支配（cross–innervation）の可能性が高い．

味覚性発汗は交感神経切除後の続発症としても起こり，その発現頻度は論文によって異なるが，平均で約50％くらいである（Hashmonai et al., 1992 ; Chen et al., 1994 ; Herbst et al., 1994 ; Drott et al., 1995 ; Bonjer et al., 1996 ; Drott & Claes, 1996 ; Kao et al., 1996 ; Yilmaz et al., 1996 ; Andrews & Rennie, 1997 ; Lai et al., 1997 ; Kopelman et al., 1998 ; Rex et al., 1998 ; Zacherl et al., 1998 ; Chiou & Chen, 1999 ; Erak et al., 1999 ; Zacherl et al., 1999 ; Fredman et al., 2000 ; Heuberger et al., 2000 ; Yamamoto et al., 2000 ; Riet et al., 2001 ; Dunbar et al., 2002 ; Lardinois & Ris, 2002 ; Reisfeld et al., 2002 ; Licht & Pilegaard, 2004, 2006）．特に辛味な食べ物やリンゴやオレンジのような酸味の食べ物の摂取でよく起こる．味覚性発汗の発現はフレイ症候群では術後数ヶ月～数年，交感神経切除後では１ヶ月～数ヶ月で起こることから，発生機序は違うと考えられている．フレイ症候群での味覚性発汗は神経の再生によるものという考え方がある．交感神経切除後の味覚性発汗は短期間で発現し，神経の再生が起こっているとは考えにくい．顔面皮膚エクリン腺では交感神経支配だけでなく，交感神経切除後に副交感神経の神経支配が起こるのではないかと推定されているが，未だ不明な点が多い．

第三章：Freyの紹介　生い立ちと研究歴

フレイ症候群という名前は数多くある症候群のなかでは比較的有名な症候群の一つであるが，その名前の由来となったフレイについてはあまり知られていない．Burton & Brochwicz–Lewinski（1991）はポーランド医学会の協力の下にフレイの生い立ちや研究歴を調べ，下記の報告をしている．

Lucja Freyは1889年にポーランドで生まれ, 1943年にナチスの手で殺害された．Lwow大学で数学を学んだのち医学部に入り，ワルシャワ大学臨床神経学教室で上級助手をしているときに，耳介側頭神経症候群について報告した（Frey, 1923）．Freyは，この症候群は唾液時における耳下腺付近の皮膚の発汗を特徴とし，耳下腺への外傷，手術などで起こり，分泌運動神経の副交感神経線維の別ルートに起因すると考えた．すなわち，味覚性発汗は耳介側頭神経走行の崩壊・混乱から起こるもので，神経の損傷後間違った再生が起こり，交感神経受容体への副交感神経支配が起こると推定した．それまでにも発疹チフス性耳下腺炎，戦争負傷や職業災害でも同様の症状がみられたが，Freyが味覚性発汗を体系的に研究し，交感神経と副交感神経の障害であると報告した最初の研究者である（Dunbar et al., 2002）．しかしながら，味覚性発汗を最初に発見したのはFreyではない．1922年に神経科学者のJakub Lipsztat（Warsaw neurologist and an associate of Samuel Goldflam）が‘A case of localised sweating



図－1：A：脊髄と脊髄神経，B：脊髄神経の皮膚分節（ビジュアル生理学・口腔生理学　第2版，p86－87）.

while eating'を発表している（Herman, 1975）．さらに近年，これらより200年近くも前の1757年にDuphenix（1757）が報告した文献が見つかっており，実質的にはこれがフレイ症候群の症状を最初に紹介した論文である．

第四章：汗腺・血管・唾液腺の自律神経支配

ここでは顔面・口腔における汗腺，血管と唾液腺の神経支配について述べる．これら3組織は自律神経支配を受けている．汗腺，血管，唾液腺を一緒にして自律神経支配を述べると混乱するので，組織ごとに解説する．

その前に上肢や顔面での血管や汗腺の自律神経支配の神経走行を簡単に記す．

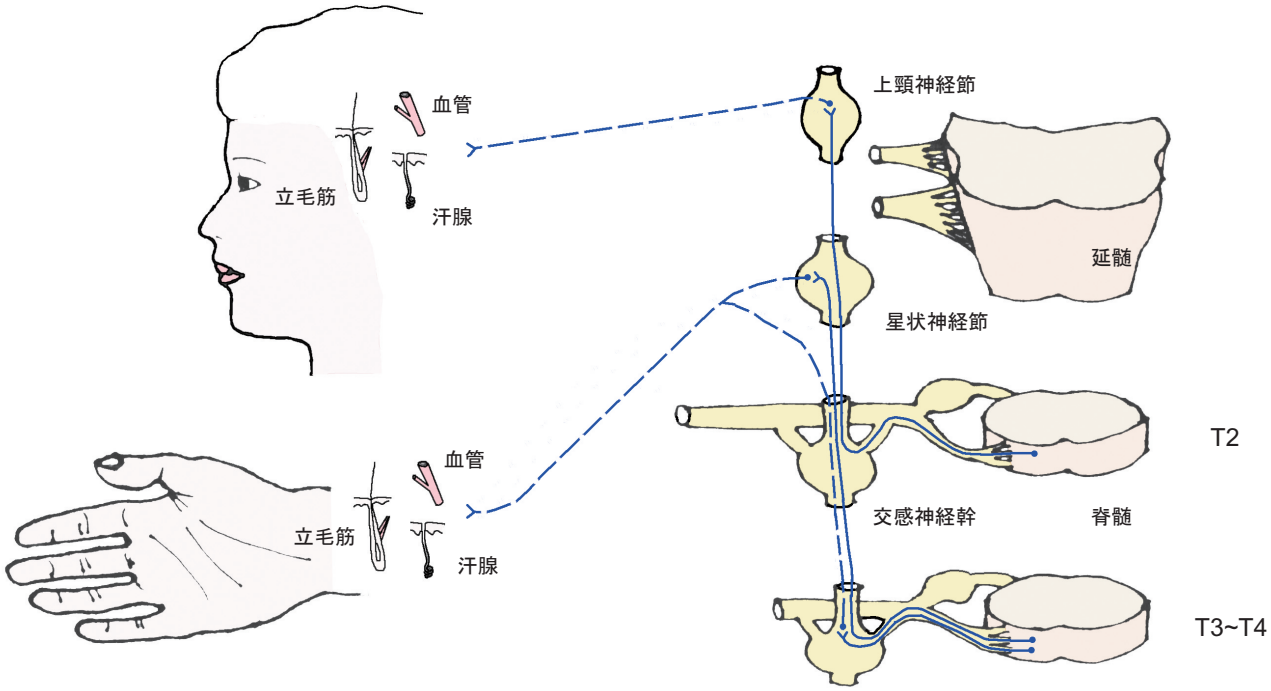
4－1：交感神経の神経走行

交感神経は節前線維と節後線維の2つの神経線維から成り立っている．体幹皮膚では節前線維の神経細胞体は脊髄の胸髄と腰随の中間質に存在し，そこから脊髄前根を通って運動神経である体性神経とともに脊髄外に出る．脊髄をでた交感神経節前線維はすぐに脊髄（体性）神経からはずれて白交通肢を通り交感神経幹でニューロンを代え，交感神経節後線維となって再度脊髄神経に加わって皮膚分節的に体幹皮膚の血管，汗腺，立毛筋を神経支配している（図－1）．しかし上肢や顔面皮膚では多少異なっている．上肢や顔面の体性神経では頸神経と三叉神経支配であり，この両者には交感神経の神経細胞体は含まれていない．そこで胸髄の中間質に神経細胞体を持っている交感神経は，胸髄T1～5からそれぞれ胸神経（I～V）として出た節前線維がその後，白交通肢を通って交感神経幹に入り，ここを上行して上頸，中頸，下頸神経節までいき，ここでニューロンを交代し，節後線維となり，頭部，顔面，頭頸部，上肢，上胸背部の血管，汗腺，立毛筋を神経支配する（図－2）．下頸神経節と胸部交感神経節（T1）は融合して星状神経節（頸胸神経節）と呼ばれている．表－1に交感神経の神経節（脊髄文節），支配神経叢と主な支配領域を示す．

上頸神経節を出た節後線維は，灰白交通肢を通って，舌咽神経，迷走神経，舌下神経と第1～4頸神経に加わって，咽頭と内，外頸動脈に向かい，内，外頸動脈のまわりに神経叢を作る．これらの神経叢を通過した節後線維は，脳神経の枝に加わって，瞳孔散大筋，上眼瞼挙筋，血管，汗腺，頭蓋・顔面の立毛筋，涙腺，唾液腺に分布する．中頸神経節は，第7～8頸神経と第1胸髄神経に節後線維をおくっている．下頸神経節は第7～8頸神経と第1胸髄神経に節後線維をおくっている．上肢にむかう節後線維は主として第2～4胸神経節を出ており，第2胸神経節からの節後線維の多くと第3胸神経節からの節後線維の一部がともに星状神経節を通過する（図－2）．星状神経節を通過しない第2～4胸神経節からの節後線維の束をKuntz神経という．

このように手掌などの上肢皮膚を神経支配している交感神経は，胸髄の第2～4から出て白交通肢を通って交感神経節（第2～4胸神経節）でニューロンを代えてから星状神経節を素通りする線維と，星状神経節でニューロンを代えて節後線維となるものがあり，その後いずれも頸神経（C5～8）に合流する（図－1）．

一方顔面皮膚の血管，汗腺，立毛筋を支配している交感神経は，胸髄T1～2を出た節前線維が上頸神経節で



図－２：顔面と手指の血管，汗腺，立毛筋の交感神経支配．実線は節前線維，破線は節後線維，Ｔ２，Ｔ３，Ｔ４は，第２，３，４胸髄を示す．

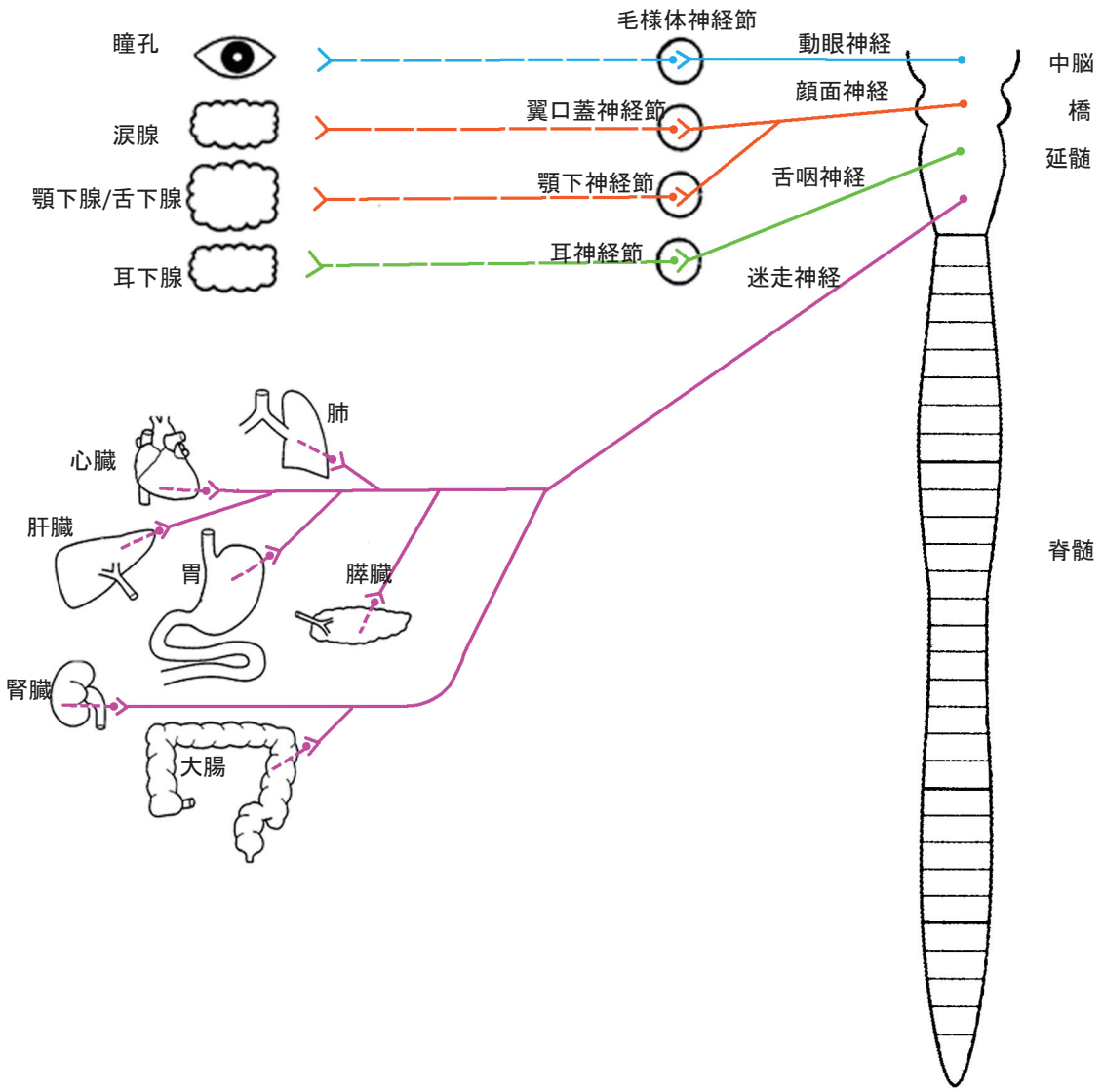
表－１：脊髄神経，交感神経の神経節（脊髄文節），支配神経叢と主な支配領域

	神経節（脊髄分節）	支配神経叢	主な支配領域
頸髄	上頸神経節（C１-C５）	C２	頭部，頸動脈洞，唾液分泌
	中頸神経節（C５-C６）	C６	大動脈弓
	下頸神経節（C７-T２）	星状神経節（C７-T１）	頭頸部，上肢，上胸背部
胸髄	胸部交感神経節（T１）		頭頸部，上肢，上胸背部
	胸部交感神経節（T１-T５）	心臓神経叢	心臓，静脈洞
	胸部交感神経節（T１-T12）	腹腔神経節・叢（L１）	下部食道，胃，肝，膵臓，胆嚢，小腸，大腸，腎，副腎，脾，尿管，子宮，卵巣
	胸部交感神経節（T10-T12）	下腸間膜動脈神経叢（L３-L４）	子宮，卵巣，精巣，外性器，腎，膀胱
腰髄	腰部交感神経節（L１-L５）	上下腹神経叢（L４-L５）	直腸，腎，膀胱，子宮，卵巣，外性器
	胸部交感神経節（L２-L５）	上下腹神経（骨盤）叢（S１-S５）	直腸，膀胱，子宮，卵巣，精巣，外性器

ニューロンを代えて節後線維となり，内，外頸動脈や三叉神経に沿って走行し目的の組織を神経支配している（図－２）．

４－２：副交感神経線維の走行について

顔面・頭部の唾液腺（顎下腺，舌下腺，耳下腺），涙腺，毛様体筋，瞳孔括約筋などの副交感神経支配は頭蓋部副交感神経系が支配している（和泉博之，2010）．このように副交感神経は分泌線を支配していると考えられてきたが，近年顔面皮膚や口唇，口蓋などの血管も副交感神経性の血管拡張神経支配を受けていることがわかってきた．頭蓋部副交感神経系とは動眼神経，顔面神経，舌咽神経，迷走神経中に含まれている副交感神経のことをいう（図－３）．動眼神経には中脳の動眼神経核（エジンガーウェストファル核）に節前線維細胞体を持つ副交感神経がある．これは毛様体神経節でニューロンを交代して節後線維となり，毛様体筋や瞳孔括約筋を支配している．顔面神経には延髄上唾液核に節前神経細胞体を持つ副交感神経があり，顔面神経－鼓索神経－舌神経－顎下神経節（ここでニューロンを交代）を経て顎下腺，舌下腺の腺細胞と血管を支配している．さらに顔面神経－大錐体神経－翼口蓋神経節（ここでニューロンを交代）を経て涙腺，口蓋，鼻腔粘膜の分泌腺と血管を支配している（図－４）．顔面神経根を電気刺激すると下顎口唇などで血管拡張を起こし，自律神経節遮断薬で抑制されることから，副交感神経血管拡張線維が顔面神経に含まれていることが報告されているが，その生理的役割は未だ不明である（Izumi & Karita, 1993b）．舌咽神経には延髄下唾液核に節前神経細胞体を持つ副交感神経があり，舌咽神経－鼓室神経－小錐体神経－耳神経節（ここでニューロンを交代）－耳介側頭神経を経て耳下腺の腺細胞と血管を支配している（図－５）．その他に顔面発



図－3：頭部副交感神経路．頭部副交感神経は4系統の神経あり，動眼神経（III），顔面神経（VII），舌咽神経（IX），迷走神経（X）の脳神経中に含まれる．実線は節前線維，破線は節後線維を示す．迷走神経に含まれる副交感神経は各臓器中に自律神経節があるため名称は特につけられていない．

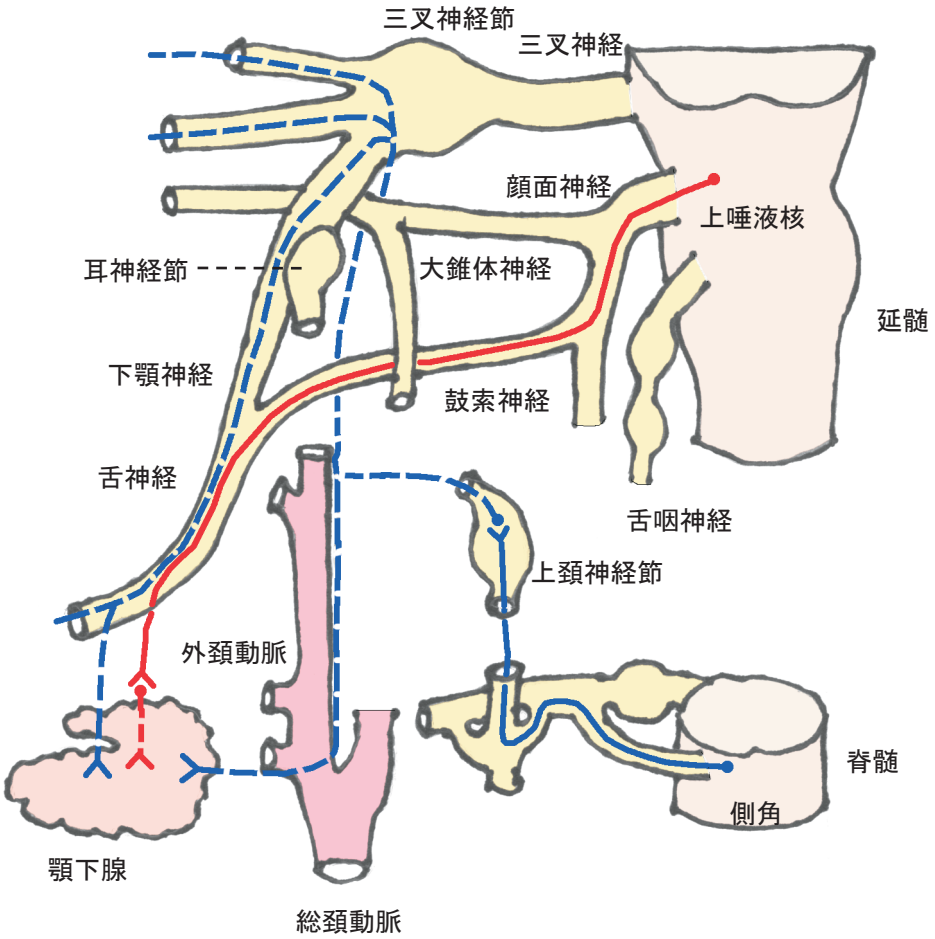
赤等で重要な顔面皮膚血管においても，この舌咽神経経由の副交感神経血管拡張線維の存在が明らかになっている（Izumi & Karita, 1992a）．迷走神経は延髄迷走神経背側核や延髄疑核に節前神経細胞体を持ち，前者は腹部内臓，後者は胸部内臓を支配している（ニューロンの交代は，それぞれの支配器官の付近か器官内で行われ，名称は特にない）．

上記のように顔面皮膚血管は，顔面神経と舌咽神経を経由した副交感神経血管拡張線維によって神経支配されている可能性が高い（図－6）．

4－3：迷走神経が生殖器からの感覚情報を伝える？

生殖器や瞳孔での，脳神経の迷走神経に関する興味深い論文が近年報告されているので，それらを紹介する．

膣の機械的刺激でオキシトシン，黄体ホルモン，プロラクチンなどの内分泌ホルモン，瞳孔散大，頻脈，血圧上昇などの自律神経反応，無痛覚や性感増強や脊椎前弯の行動が起こることは古くから知られていた（Sansone & Komisaruk, 2001）．教科書的には生殖器からの感覚情報は骨盤神経を介して脊髄に入り中枢に伝えられ，迷走神経支配はないと考えられてきた．迷走神経は胸部・腹部の内臓からの感覚情報を脳幹（延髄）に伝えると記載されている．膣の機械的刺激で瞳孔散大が起こるときに，最初に考えられる機序は膣からの感覚情報が骨盤神経から脊髄に入り，交感神経を介して瞳孔散大が起こる神経経路である．Sansone & Komisaruk（2001）は，この反応がオキシトシン受容体阻害薬により散大反応が抑制されることから，この機序は，膣からの刺激が骨盤神経を介して脊髄に入り，視床下部にあるPVN（室傍核）を刺激してオキシトシンを遊離し脊髄中間質で交感神経節前線維を興奮させて瞳孔散大筋の収縮を誘発すると考えた．



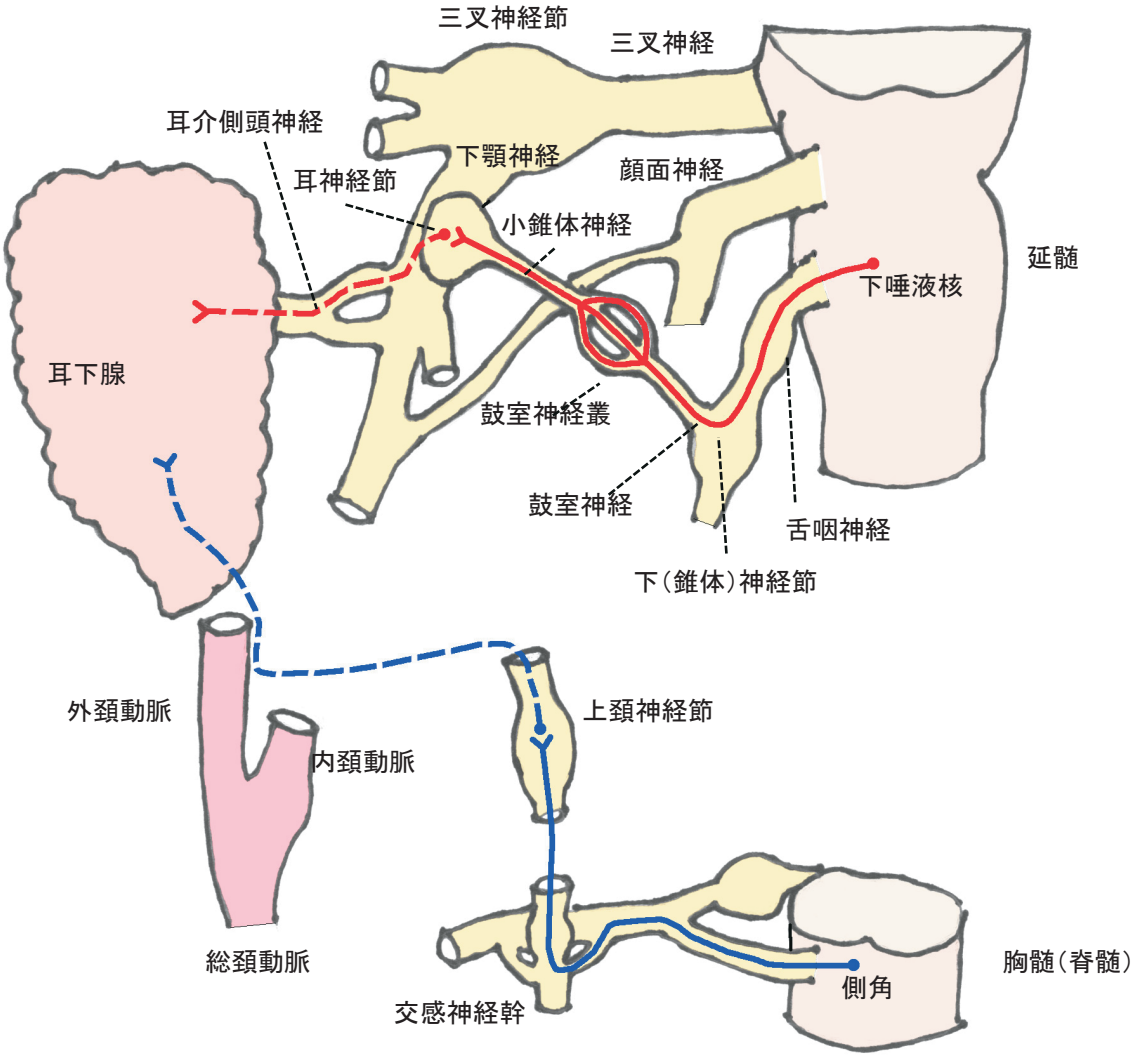
図－4：顎下腺への交感神経と副交感神経の神経支配．上唾液核に神経細胞体をもつ副交感神経節前線維は顔面神経根を出て鼓索神経，舌神経を経由して顎下神経節でニューロンを交代して節後線維となり顎下腺を神経支配する．胸随の側角に神経細胞体を持つ交感神経は上頚神経節でニューロンを交代後，総頚動脈に沿って顎下腺を神経支配する．さらに総頚動脈を沿って上行し，一度三叉神経に入り下顎神経に沿って顎下腺を神経支配している経路もある．青線は交感神経，赤線は副交感神経，実線は節前線維，破線は節後線維を示す．

しかしKomisarukら（2004）はfMRIを用いて胸随X（T10）で完全に脊髄損傷（生殖器からの感覚情報が陰部神経，骨盤神経，下腹神経を経由して脊髄に入る部位より上位の脊髄損傷）した人で生殖器からの感覚情報が下部弧束核の興奮を起こすことをイメージングで証明した．これは生殖器からの感覚情報が迷走神経を経由して脳幹に入力していることを示唆し，以下の結論をだした．１）迷走神経は生殖器からの感覚情報を脳に伝える，２）迷走神経からの感覚情報は視床下部室傍核（hypothalamic paraventricular nucleus），内側扁桃体（medial amygdala），腹側帯状回（anterior cingulate），前頭，頭頂や島の大脳皮質（frontal, parietal, and insular cortices）や小脳（cerebellum）に入力を送っている，３）オーガズムでは前脳（forebrain）や上部，下部の脳幹の特殊領域が活性化する．

さらにBianca & Komisaruk（2007）は雌ラットを用いて頚部迷走神経を中枢性に刺激して起こる瞳孔散大が，頚部交感神経の両側切断では起こらないことから，この機序には交感神経は関与していなく，むしろ副交感神経性縮瞳反応の抑制であることを示唆した．迷走神経刺激で両側性に散瞳し，これが頚部交感神経の切断で消失せず，さらに頚部交感刺激は同側かつ散瞳等の実験結果しかないことから，詳細な機序は未だ不明である．このような副交感神経の抑制による瞳孔散大はTanakaら（2005）がネコ三叉神経の第三枝（下顎神経）の側枝である舌神経を中枢性に刺激したときに起こる瞳孔散大の機序と類似している．Tanakaら（2005）は頚部交感神経を切断したネコで詳細な検討を行い，三叉神経刺激が三叉神経脊髄路核に入力し，ニューロンを代えて，それが副交感神経核であるEdinger－Westphal核を抑制することにより瞳孔散大を起こしていることを証明した．これらの研究により瞳孔散大は交感神経，瞳孔縮瞳は副交感神経と考えられてきた概念を根底から覆した．瞳孔括約筋は副交感神経により神経支配され，興奮することにより収縮を起こして瞳孔は縮瞳し，抑制を受けると散瞳する事がはじめて明らかになった．

４－４：汗腺の神経支配について

汗腺は顔面でも体幹皮膚でももっぱら交感神経性発汗

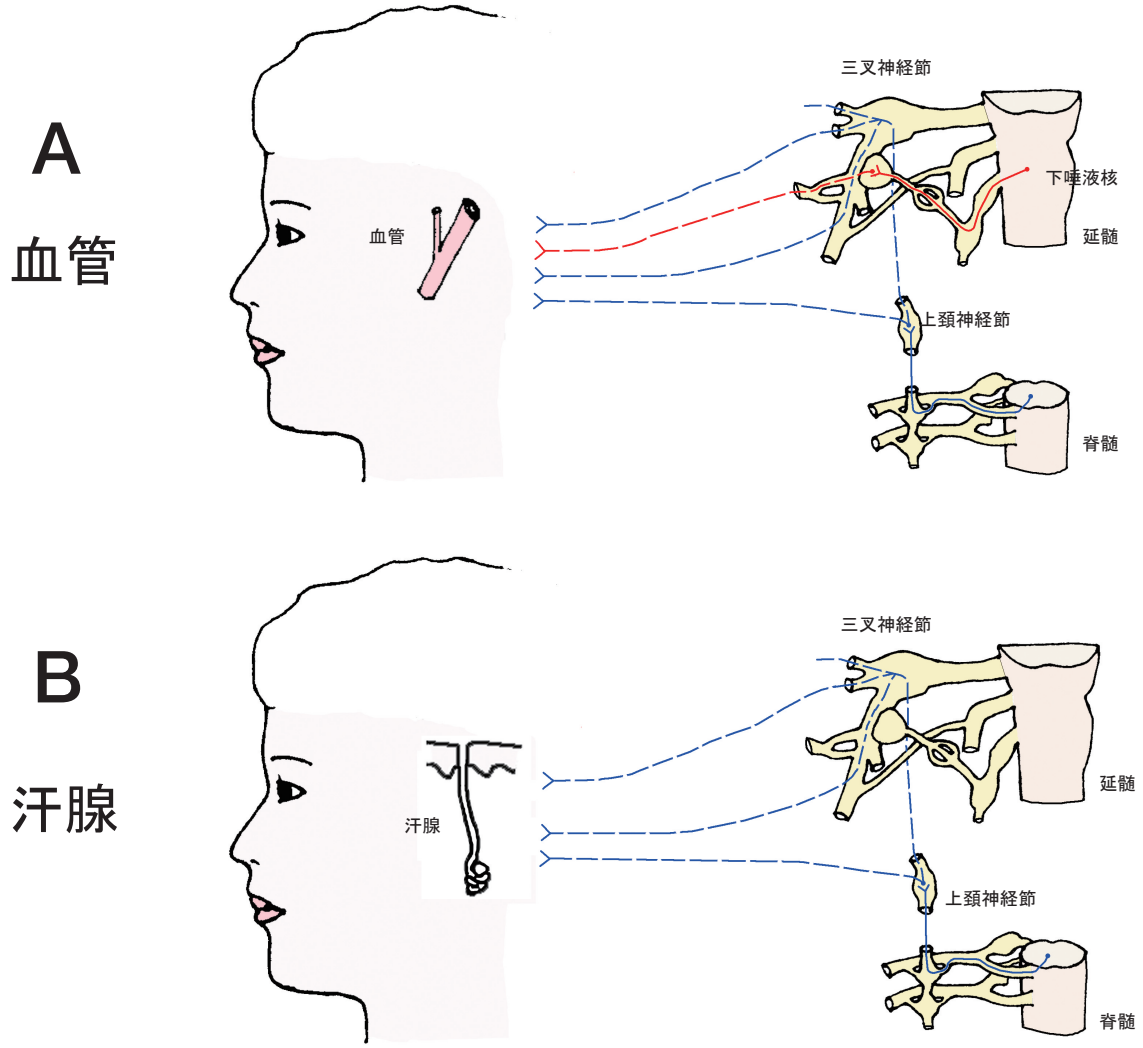


図－5：耳下腺への交感神経と副交感神経の神経支配．下唾液核に神経細胞体をもつ副交感神経節前線維は舌咽神経根を出て鼓室神経，小錐体神経を経由して耳神経節でニューロンを交代して節後線維となり耳介側頭神経を経て耳下腺を神経支配する．胸髄の側角に神経細胞体を持つ交感神経は上頸神経節でニューロンを交代後，総頸動脈に沿って耳下腺を神経支配する．青線は交感神経，赤線は副交感神経，実線は節前線維，破線は節後線維を示す．

神経に支配されている（図－２）．交感発汗神経の節前神経細胞体は胸髄T１～４（主に１～２）より出て上頸神経節でニューロンを代えた後，内，外頸動脈の枝に沿って上行し，顔面皮膚の汗腺を神経支配する．この経路が一般的教科書の記載（青木　健，1985）であるが，Matthews & Robinson（1980）はこのほかに，上頸神経節でニューロンを代えた交感神経性節後線維が三叉神経節付近で三叉神経と合流し，眼，上顎，下顎神経の三叉神経の側枝に沿って顔面・口腔領域の組織を神経支配していると報告している．汗腺以外の組織の交感神経節後線維の神経化学伝達物質はノルアドレナリンであるが，汗腺での神経化学伝達物質はアセチルコリン（Ach）である．遊離したアセチルコリンは汗腺細胞にあるムスカリン受容体を興奮させて発汗を起こす．このように交感神経節後線維は２種類の化学伝達物質を有している（自律神経の化学伝達物質については著者が執筆した教科書“ビジュアル生理学・口腔生理学”を参照されたし)(和泉博之，2010)．ヒト皮膚に存在する血管，汗腺，立毛筋はいずれも交感神経の単独支配であるが，血管や立毛筋の神経化学伝達物質はノルアドレナリン，汗腺はアセチルコリンと異なっている．その理由はヒトでは体温調節を皮膚で行っているからである．外界が高温のときは視床下部にある温受容器が興奮して交感神経性発汗神経を興奮させ，アセチルコリンを遊離して発汗を起こし体温を一定に保つ機序が働く．外界が低温のときは逆に交感神経性立毛神経や血管収縮神経を興奮させ，ノルアドレナリンを遊離して立毛や血管収縮を起こし体熱の放散を防ぐ機序が働く．ヒト以外では発汗で体温調節している動物はいない．このように全く別の化学伝達物質を用いることにより，体温調節をしている．ヒトの発汗は体幹皮膚全体で起こり，その汗腺はエクリン線である．

４－５：血管の神経支配について

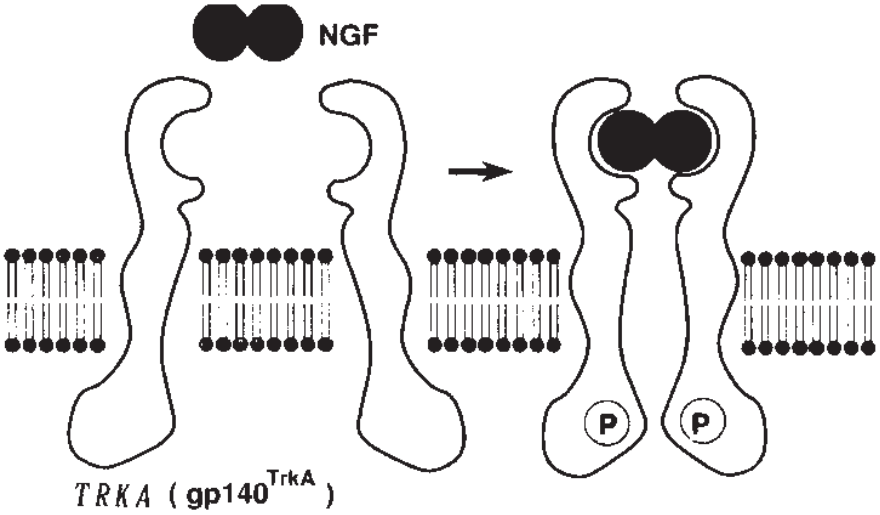
血管は，顔面皮膚と体幹皮膚では自律神経支配が大き



図－6：顔面皮膚血管と汗腺の自律神経支配．A：顔面皮膚血管は交感＆副交感神経の両神経で支配を受けている．下唾液核に神経細胞体をもつ副交感神経節前線維は舌咽神経根を出て耳神経節でニューロンを交代後，顔面皮膚血管を神経支配する（上唾液核に神経細胞体をもつ副交感神経も顔面皮膚を神経支配すると考えられるが実験的報告はまだ無い）．交感神経は上頚神経節でニューロンを交代後，総頚動脈に沿って上行し顔面皮膚血管を神経支配する経路と，三叉神経の下顎，上顎，眼神経に沿って顔面皮膚血管を神経支配する二つの経路がある．B：汗腺は交感神経の単独支配であり，副交感神経支配はない．

く異なり，体幹皮膚は交感神経性血管収縮神経のみの単独支配である．一方，顔面皮膚・口腔粘膜血管は交感神経性血管収縮神経（図－6の青線）と副交感神経性血管拡張線維（図－6の赤線）により支配されている．最近まで，顔面皮膚血管も体幹皮膚血管と同様に交感神経性血管収縮神経の単独支配と考えられてきた．そのためこれまでのほとんどの報告が，味覚性発赤の発生機序を交感神経性血管収縮線維抑制による血管のトーン低下で起こっているのではないかと推定しているのは自然なことである．しかしながら，近年Drummondら（Drummond et al., 1987 ; Drummond & Edis, 1990 ; Drummond & Lance, 1992 ; Drumond, 1993, 1994, 1995, 2002, 2006）やIzumiら副交感神経性血管拡張線維の存在を涙腺（Yasui et al., 1997 ; Tanaka et al., 2005）や唾液腺（Izumi & Karita, 1994a, b, 1995a, b ; Izumi et al., 1995b ; Takahashi et al., 1995 ; Izumi & Ito, 1998 ; Mizuta et al., 2000 ; Sato et al., 2001 ; Mizuta et al., 2006）のみならず，血管以外の皮膚，下顎口唇，咀嚼筋などの顔面・口腔領域で報告している（図－6の赤線）(Izumi, 1995, 1999a ; Ishii et al., 2005, 2007, 2009a, b, 2010 ; Niioka et al., 2009a, b ; Sudo et al., 2009)．この副交感神経性血管拡張線維は歯根膜にも存在するが，歯髄では証明されていない（Sasano et al., 1992, 1995, 1996, 2002)．

三叉神経の興奮が三叉神経脊髄路核を刺激して，反射性に唾液・涙液分泌や血管拡張の副交感神経核を興奮させ，副交感神経性分泌線維と同様にこの副交感神経性血管拡張線維を介し，唾液・涙液分泌反応や血管拡張を起こすことが明らかにされている（Izumi et al., 2002 ; Mizuta et al., 2002 ; Mizuta & Izumi, 2004 ; Sakurai et al., 2006 ; Koeda et al., 2009 ; Ishii et al., 2010)．吸入麻酔薬やプロポフォールなどの静脈麻酔薬はこの三叉神経脊髄路核をGABA性に抑制することも判明した（Izumi et al.,



神経成長因子（Nerve growth factor; NGF）
温・痛覚を伝える感覚神経や発汗を調節する交感神経の成長・分化・生存の調節を行っている.

神経成長因子受容体（*TRKA*）
神経の細胞膜に存在し、NGFと結合して、神経の成長・分化・生存に必要なシグナルを細胞内に伝達する機能を持っている.

図－7：*TRKA*の役割．*TRKA*は交感神経の成長・分化・生存に必要なシグナルを細胞内に伝達する機能を行う受容体タンパク質である（先天性無痛無汗症－難病の理解と生活支援のために－（編者，二瓶健次，粟屋　豊，三宅捷太，小田幸子）から引用）.

1997a ; Ito et al., 1998 ; Izumi & Ito, 1999 ; Mizuta et al., 2006）．逆にGABA拮抗薬でテンカン誘発剤として用いられているpentylentetrazoleを静脈投与すると副交感神経が興奮し血管拡張反応や唾液分泌反応がみられる（Izumi et al., 1995c）．これらの実験結果から，通常は三叉神経－副交感神経反射はGABAを介して中枢性に抑制を受けているが，三叉神経や迷走神経等の求心性神経を介した刺激により，副交感神経が興奮して血管拡張反応や唾液分泌反応を起こすと考えられる．またこれらの求心性神経からの刺激がなくても，GABA性抑制を解除することでも副交感神経が興奮することを示唆している．

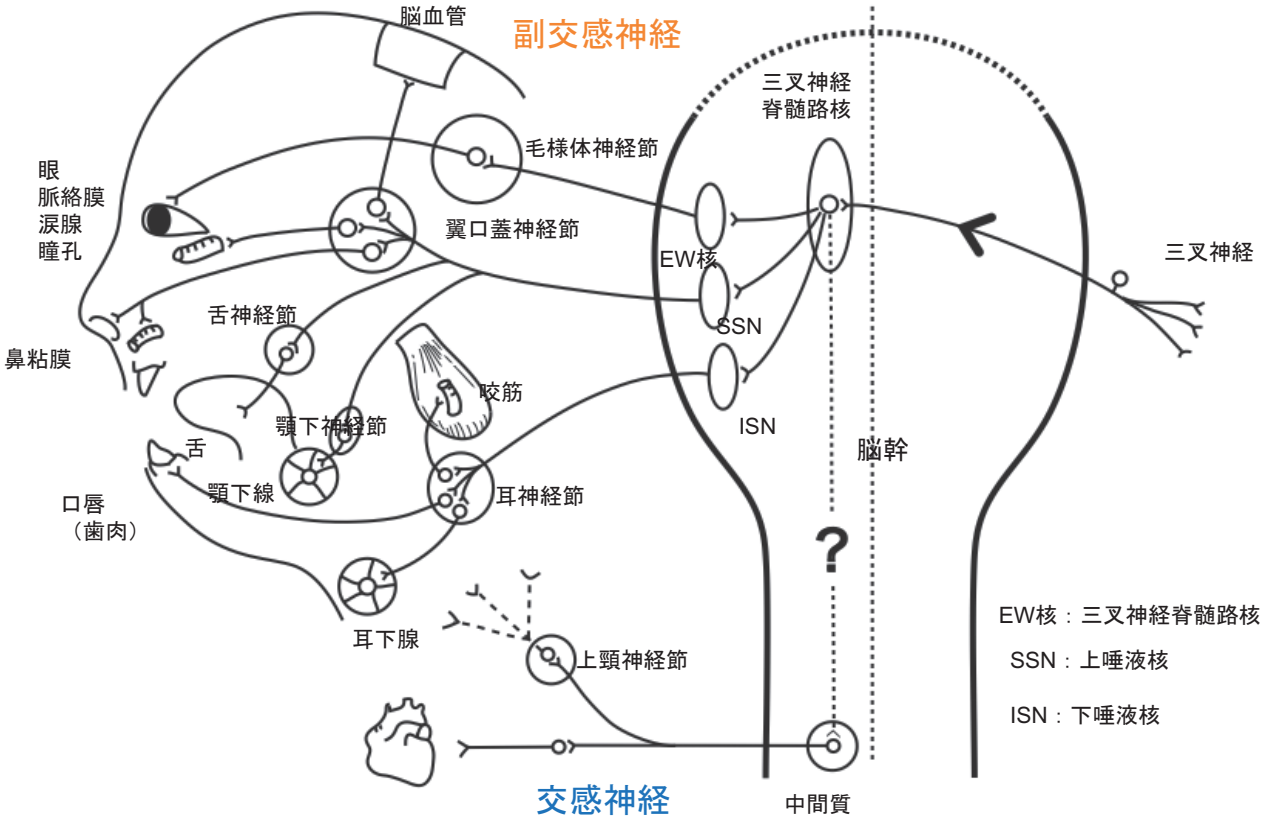
ネコ，サル，ラット，イヌ，モルモット，ウサギらの下顎口唇を神経支配している副交感神経性血管拡張線維は延髄の下唾液核に節前神経細胞体をもち，脳幹を舌咽神経根から出て耳神経節でニューロンを代えて節後線維となり下顎口唇などを神経支配していることが明らかとなっている（Koeda et al., 2003 ; Yasuda & Izumi, 2003 ; Watanabe et al., 2008）．下顎神経の支配領域は下唾液核に副交感神経細胞体を持ち，舌咽神経根を出て耳神経節でニューロンを代え，上顎神経支配領域は上唾液核に副交感神経細胞体を持ち顔面神経根を出て翼口蓋神経節でニューロンを代えていると思われる．

組織学的研究においてもGibbinsら（1984）やKajiら（1984，1988）は顔面皮膚血管に副交感神経の支配のあることを免疫組織学的方法とhorse raddish peroxidaseなどの逆行性トレーサーを用いた方法で証明している．これらの方法でNiiokaら（2009b）も咬筋血管にも副交感神経性血管拡張線維が存在することを報告している．

Kemppainenら（1994）やSatoh–Kuriwadaら（2003）はヒト顔面・口腔領域の血管が三叉神経の求心性刺激で血管拡張反応を起こし，これが副交感神経血管拡張線維を介していることを報告している（これが三叉神経－副交感神経反射を介した顔面口腔領域での血管拡張反応である）．この結果は，副交感神経性血管拡張線維がヒト顔面・口腔領域の血管を神経支配していることを証明している．上記の報告から，副交感神経性血管拡張線維が興奮して味覚性発赤反応が起こっている可能性が大きいが，未だ証拠はなく今後の研究が必要である．

4－6：先天性無痛無汗症の患者での発赤反応について

ヒトで副交感神経血管拡張線維が興奮して発赤反応が起こる可能性を示唆する興味ある所見がある．先天性無痛無汗症（congenital insensitivity to pain with anhidrosis, CIPA）という病気がある．この患者は言葉の通り痛みも感じないし汗もかかない．最初にこの患者が先天性無痛無汗症である可能性を疑うのは小児時の異常な体温上昇と発汗がないことからである．次第に痛覚にも感じないことから，この病気であることがわかる．現在は遺伝子検査ができるようになり，最終的病名判断が可能となっている（Indo et al., 1996 ; Indo, 2001, 2002, 2009）．日



図－8：これまで著者が研究してきた三叉神経－自律神経反射の部位

本では200名くらいの患者がいると考えられている難病である．この病気の原因は次のように考えられている．神経成長因子（nerve growth factor, NGF）が温・痛覚を伝える感覚神経や発汗を調節する交感神経の成長・分化・生存の調節に重要な働きをしている．NGFは神経成長因子受容体である*TRKA*（Tropomyosin receptor kinase A，トラックA；1986年*TRKA*の遺伝子は大腸がん由来のがん遺伝子として発見され，その後，NGFの受容体の遺伝子であることがわかった）というタンパク質と結合することにより，痛覚神経や交感神経の成長・分化に関与しているが，先天性無痛無汗症の患者では，両親から受け継いだ*TRKA*遺伝子の両方に変異があるために，神経の発生過程において正常な*TRKA*受容体を神経細胞内で作り出すことができない（図－7）．すなわち，NGF依存性ニューロンの分化・生存を維持する機構が正常に機能せず，痛覚神経さらには発汗神経である交感神経が分化・生存できないために発症すると考えられている．痛覚神経と交感神経に共通するのは，どちらも髄鞘を持たない無髄神経（C－線維）であり，生体内で最も細く，神経伝導速度の遅い小径神経線維である．このような小径神経線維は，迷走神経刺激による脳疾患回復（Smith et al., 2005；Clough et al., 2007；Neese et al., 2007；Roosevelt et al., 2006），頭痛発生（Gibbins et al., 1984），皮膚移植での改善（McMahon & Gibson, 1987；Jansen et al., 1989）やReilly症候群（各種の侵襲が自律神経系の過剰興奮（irritation）を起こし，支配下の臓器のみでなく遠隔の臓器にまで非特異的病変を起こす）（山口，1959）や東洋医学での鎮痛の機序に関与している可能性が高いことが報告されてきているが，それらの詳細な機序解明は未だ明らかにされていない．

著者らは広範な顔面口腔領域において三叉神経－副交感神経反射の存在を報告してきた（図－8）．この反射を用いることにより，1）顔面口腔領域のほとんどの組織の血管が副交感神経血管拡張線維により神経支配されている，2）この副交感神経血管拡張線維は求心性神経である三叉神経の電気刺激やキャプサイシン刺激で反射性に興奮する，3）この反射弓は侵害性刺激－三叉神経－三叉神経脊髄路核－副交感神経核（上，下唾液核）－副交感神経血管拡張線維である，4）顔面口腔領域の血管等は頸部交感神経に支配され血管収縮反応を起こすが，副交感神経にも支配され血管拡張や唾液分泌反応を起こし，調節機能を果たしている．しかしながら三叉神経刺激による反射性の興奮はない（反射性交感神経反応は反射性副交感神経反射に比べ，麻酔薬により抑制を受けやすいために交感神経反応が見られない可能性は否定できない），5）副交感神経が興奮する程度の三叉神経

刺激によっては顔面口腔領域を支配している交感神経は興奮しないことなどが明らかとなった．

これまで著者らは，この反射のトリガーとなる刺激として，キャプサイシン感受性の侵害性刺激が副交感神経血管拡張反応を起こす可能性が高いと考えてきた．しかし“先天性無痛無汗症の患者では通常の食事の際に顔面発赤が必ず起こる人がいる”ことから，必ずしも侵害刺激のみでなく，咀嚼などによる触覚・圧覚などもトリガーとなって三叉神経－副交感神経反射による血管拡張反応が起こっていると示唆される．それではなぜ正常人では，咀嚼時などで発赤反応が見られないのかというと，本来三叉神経系からの刺激で交感神経と副交感神経の両神経の興奮が反射性に起こっている可能性が高いが，交感神経により血管収縮反応，副交感神経により血管拡張反応が同時に起こっているために表面上は顔面発赤がみられないのではないかと推察される（図－６）．しかし先天性無痛無汗症の患者では交感神経の分化・発達が遺伝的に欠如し交感神経収縮神経が機能していないために，咀嚼時に副交感神経血管拡張反応のみが優位に観察される結果，顔面発赤が見られるのではないかと考えている．どちらも同じ自律神経であるにもかかわらず，先天性無痛無汗症の患者が同じ自律神経の交感神経系にのみ遺伝的疾患を持ち，副交感神経系には症状が顕著に現れないのかは未解決な問題ではある．

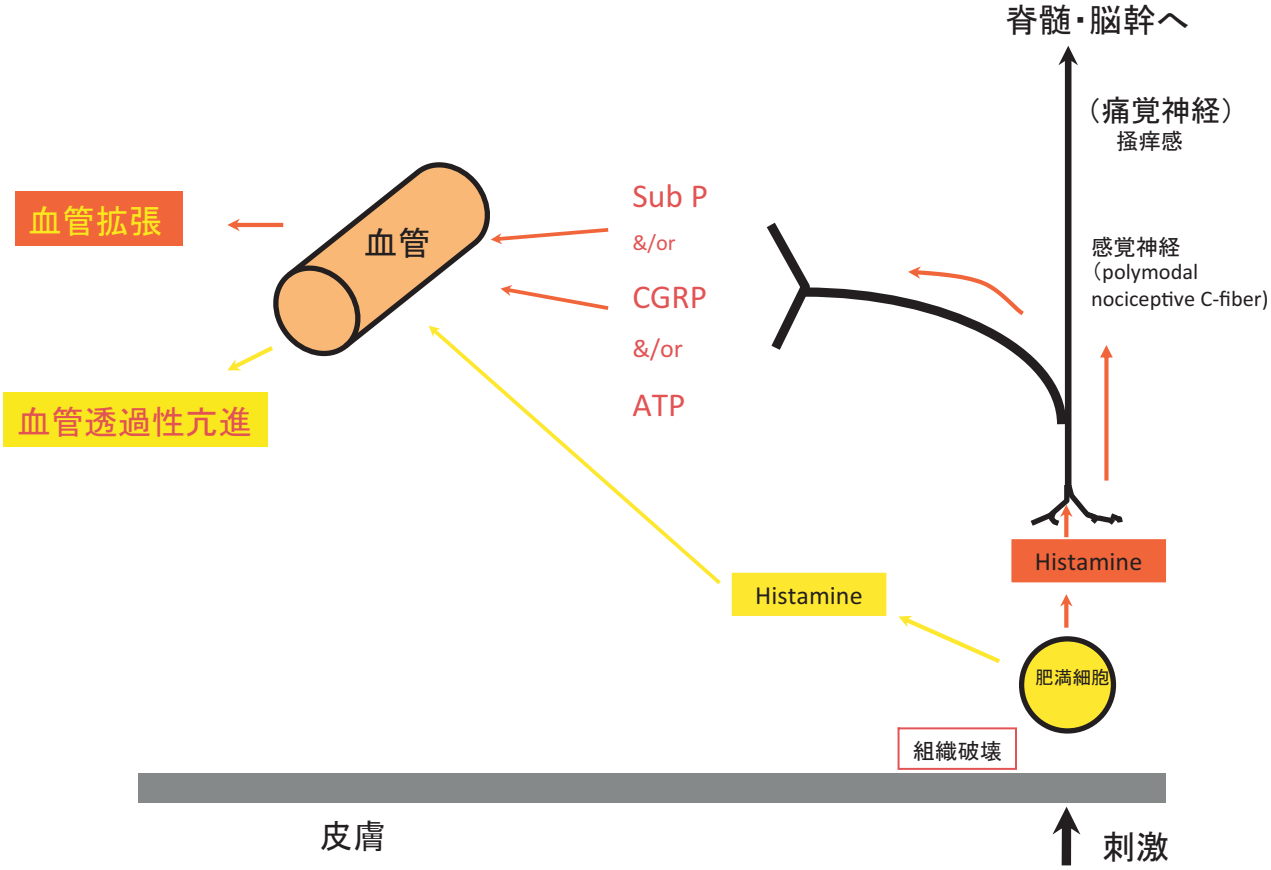
４－７：ポリモーダル侵害性神経を介した血管拡張反応

顔面皮膚血管は，上記で述べた交感神経性血管収縮線維と副交感神経性血管拡張線維の二つの他に感覚性神経であるポリモーダル侵害性神経によっても支配されている．この線維は顔面のみでなく全身の皮膚に分布している．侵害受容器には２つあり，高閾値侵害受容器とポリモーダル侵害受容器がある．高閾値侵害受容器を持つ軸索線維はAδとC線維，ポリモーダル侵害受容器を持つ軸索線維はC線維である．ポリモーダル侵害受容器はポリ（poly，多く）とモード（mode，様式）に由来し，さまざまの侵害性刺激，すなわち侵害性機械刺激，侵害性熱刺激，侵害性化学刺激などの刺激を電気信号に変換する受容器という意味であり，未分化な感覚受容器と考えられている（小山なつ，2010）．侵害受容器は生体内外から加わった，ホメオスタシスを乱すような異常な物理的エネルギーや化学的エネルギーを電気信号に変える変換器である．侵害受容器は侵害刺激に反応して脱分極し，起動電位（受容器電位）を発生する．この電位はアナログ信号で，これが引き金となって，一次求心性神経にデジタル信号，すなわち活動電位を発生させる．この電位は，次に脊髄にある二次侵害受容神経に伝えられ視床でニューロンを代えて最終的に大脳皮質に伝えられる．これが痛覚の神経伝導路である．

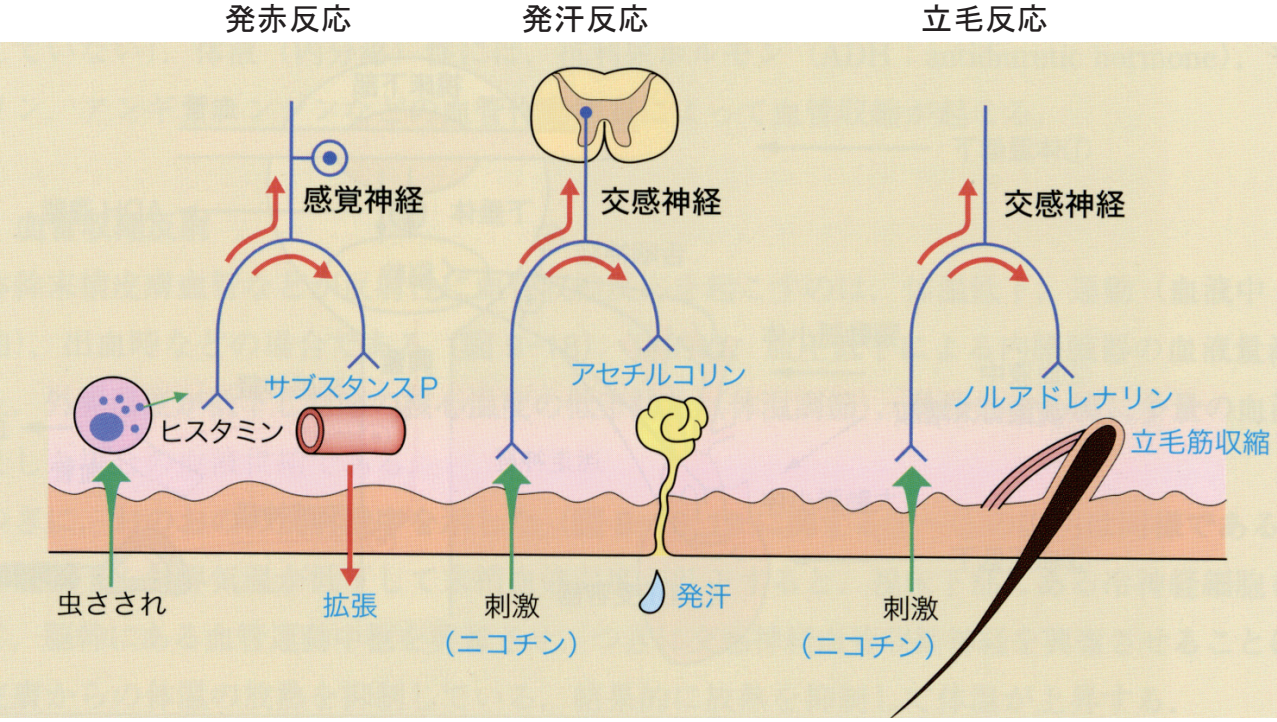
図－９で示したようにポリモーダル侵害性C－線維は皮内で軸索が分岐していて，ポリモーダル受容器の興奮が軸索反射性にも伝わり刺激部位近くの血管拡張を起こす．これが軸索反射性血管拡張反応である（和泉，1988 ; Izumi & Karita, 1988, 1990, 1991b, 1992c ; Izumi et al., 1990, 1995a ; Sasano et al., 1994）．軸索反射を介して起こる反応には，軸索反射性血管拡張反応の他に軸索反射性発汗反応と軸索反射性立毛反応がある（図－10）．後者の２つは交感神経節後線維を介して行われる．軸索反射性血管拡張反応は虫に刺されたり，皮膚を強く殴打したり，こすったりしたときにもみられる．ポリモーダル侵害性C－線維を神経切断後，末梢性に電気刺激したときに起こる血管反応を逆伝導性血管反応といい，血管拡張反応が起こる．古くは，痛覚を伝える感覚（求心性）神経を逆行性刺激することは，生理的には起こりえないと考えられてきたことから，逆伝導性血管反応に関してはあまり注目されなかった．しかしポリモーダル侵害性C－線維による血管拡張反応は皮膚の保護作用があることや，痛覚神経が単に痛み情報を中枢に伝えるだけでなく，末梢の循環に関与していることが証明されたことから，この分野の研究が格段に進歩した．

脳血管でもこのポリモーダル侵害性C－線維が何らかの刺激で興奮して脳血管拡張や血管透過性亢進反応を起こし，脳内にある三叉神経痛覚繊維を刺激すると痛みを起こしたり，自律神経を介した悪心や嘔吐を誘発したりする．これが片頭痛であり，trigeminal vascular theoryと呼ばれている機序である（Moskowitz，1984）．脳血管の拡張は末梢皮膚などでみられるような防御反応とは異なり，片頭痛などを起こすやっかいな現象をつくりだしている．脳内でのポリモーダル侵害性C－線維の働きは不明確であり，今後の研究が待たれる．

お酒を飲んだときに顔が真っ赤になるのはエタノールの酸化で産生されるアセトアルデヒドの化学的刺激による軸索反射性発赤反応である．お酒に強い人（あまり赤くならない人）はアセトアルデヒドを酢酸に分解する酵素（アセトアルデヒド脱水素酵素（ALDH），アセトアルデヒドデヒドロゲナーゼ）の活性の強い人である（正確にはALDHをつくる遺伝子の型の違いで人間にはNN型，ND型，DD型の三パターンあり，NN型はアセトアルデヒドの分解が速くたくさん飲める酒豪タイプ，ND型はある程度飲めるタイプ，DD型は体質的にほとんどアルコールを受けつけないタイプである．一般的には顔



図－9：軸索反射性血管拡張反応．刺激（引っ掻き等）で皮膚組織が破壊されると肥満細胞からヒスタミン等が遊離される．遊離したヒスタミンが感覚神経（ポリモーダル侵害性神経）を刺激して中枢に伝えられると痛覚や掻痒感を感じる．興奮した感覚神経が軸索を介して別の神経終末からサブスタンスP（Sub P），カルシトニン遺伝子関連ペプチド（CGRP）やATP等が遊離して血管を広範囲に拡張する（発赤反応）．肥満細胞から遊離したヒスタミンが直接血管に作用して血管の透過性を亢進する（浮腫反応）．



図－10：ヒト皮膚で起る軸索反射（発赤，発汗，立毛反応）．発赤反応は感覚神経（モリモーダル侵害性C－線維），発汗と立毛反応は交感神経を介して起こる．三反応に共通するのは，全ての神経がC－線維であることである．

面が紅潮してくるのはアセトアルデヒドが10～15マイクロモル以上になると起こると報告されている）．ポリモーダル侵害性C－線維の味覚性発赤への関与については全く研究報告がないが，一考の余地はあると思われる．

４－８：唾液腺の神経支配について

唾液腺や涙腺の血管は分泌線と同様に，交感神経と副交感神経の二重支配を受けている．腺分泌に大きな役割を果たしているのは交感神経よりも副交感神経である．副交感神経には分泌神経と血管神経運動神経があり別々の神経支配をしている．その根拠は，ムスカリン受容体の拮抗薬であるアトロピンは腺分泌を抑制するが，血管拡張反応は抑制しない．この事実は100年以上前に既に報告（Bernard, 1858）されているが，今もって血管拡張反応を起こす副交感神経の化学伝達物質を証明しきれていない．Vasoacitive intestinal peptide（VIP）(Crowe et al., 1983 ; Wikkelso et al., 1985 ; Uemura et al., 1986）あるいはNOの可能性を示唆する報告は数多いが未だ確定されていない．

唾液腺は大きく３つに分けられ，顎下線，舌下腺，耳下腺を３大唾液腺という．顎下線と舌下腺の神経支配は類似しており，副交感神経分泌神経の節前神経細胞体が上唾液核にあり，顔面神経根を出て顔面神経－鼓索神経－舌神経を通り，顎下神経節でニューロンを代えて顎下線を支配している（図－５）．一方耳下腺では副交感神経分泌神経の節前神経細胞体が下唾液核にあり，舌咽神経根を出て舌咽神経－鼓室神経－小浅錐体神経を通り，耳神経節でニューロンを代え，節後線維となり耳介側頭神経を通って耳下腺を支配している（図－５）．これら顎下線，耳下腺への副交感神経は，舌神経などの三叉神経を求心性に電気刺激することにより，反射性に興奮することがわかった．我々はこの性質を利用して副交感神経性分泌線維や血管拡張線維の走行，受容体，交感神経と副交感神経との相互関係，副交感神経核などの研究を長くしてきた（Izumi & Karita, 1991a, 1992a, b, 1993a, b, c, 1994a, b, c, 1995a, b ; Karita & Izumi, 1995 ; Izumi & Ito, 1998 ; Izumi, 1999b ; Date et al., 2000 ; Izumi & Nakamura, 2000 ; Izumi et al.,2002, 2003, 2004 ; Ishii et al., 2007, 2010）．なぜこのような反射反応を利用したかというと，副交感神経線維は節前線維でも節後線維でも神経線維が非常に細いうえに，脳幹を出るときは脳神経である動眼神経，顔面神経，舌咽神経，迷走神経のいずれかの神経根からでており，脳幹の神経根の部位で副交感神経を刺激しようとするとそれぞれの脳神経の求心性神経や遠心性神経を刺激することになる．このように副交感神経のみを単独に刺激することは不可能である．従来の副交感神経刺激で起こっている反応は上記の可能性を無視して行ってきた結果である．しかし著者らの，三叉神経－副交感神経反射を用いることによる，選択的かつ純粋に副交感神経を興奮させる方法の発見は，副交感神経分泌・血管神経線維の走行や生理的役割の研究に大きく道を開いた.（Izumi & Karita, 1990, 1992a,b ; Karita et al., 1995 ; Izumi et al., 1997b, 2002）

交感神経性分泌神経の節前神経細胞体は胸髄T１～４（主にI～II）より出て上頸神経節でニューロンを代えた後，内，外頸動脈の枝に沿って上行し，血管と三叉神経の分枝に沿い，顎下線・耳下腺を支配する．交感神経は脊髄から出てしばらくはほかの神経と混合することなく上頸神経節まで達することから，この部位で刺激することにより，比較的選択的に交感神経を刺激することが可能である．しかし神経節以後は非常に複雑な神経走行をしていることがわかってきている．基本的には血管と併走しており，三叉神経の分枝に沿って目的の組織の血管などを神経支配している．

顔面口腔領域での交感神経と副交感神経系の血管に対する役割を長く研究してきた者として，この両神経系の関連について著者が感じていることを一言加えてみたい．顔面口腔領域と体幹領域（とくに皮膚）の皮膚血管では交感神経と副交感神経の働きが大きく異なっている．体幹では交感神経収縮線維の支配のみであるが，顔面口腔領域の皮膚血管では交感神経収縮線維と副交感神経拡張線維の両神経が支配している（いわゆる二重支配である）．体幹皮膚血管での交感神経収縮線維は一定のトーンを形成することによって収縮，拡張状態をつくっている．このように体幹皮膚血管での制御機序は交感神経の独壇場である．一方顔面口腔領域では二重支配であることから，収縮は交感神経，拡張は副交感神経が担当しているかのごとくに思われるが，必ずしもそうではない．基本的には副交感神経拡張線維が優位に作用しており，交感神経収縮線維は副交感神経拡張線維によって起こる拡張反応を調節する機能をしているのではないかと推定する実験結果を得ている．顔面口腔領域の血管は一定脳温の安定保持に重要な働きをしている．そのため発熱性物質などで視床下部のセットポイントがずれて脳温が高くなると，顔面口腔領域の血管は拡張し，脳温を下げようとしているものと思われる．また羞恥心を起こすような感情のときに顔面発赤が起こるが，これは脳細胞が興奮して熱発生が起こり，これを下げるのに脳血管が使われる．高温になった血液は顔面口腔領域の血管拡張を起こしてカウンターカレント的に脳温を低下させてい

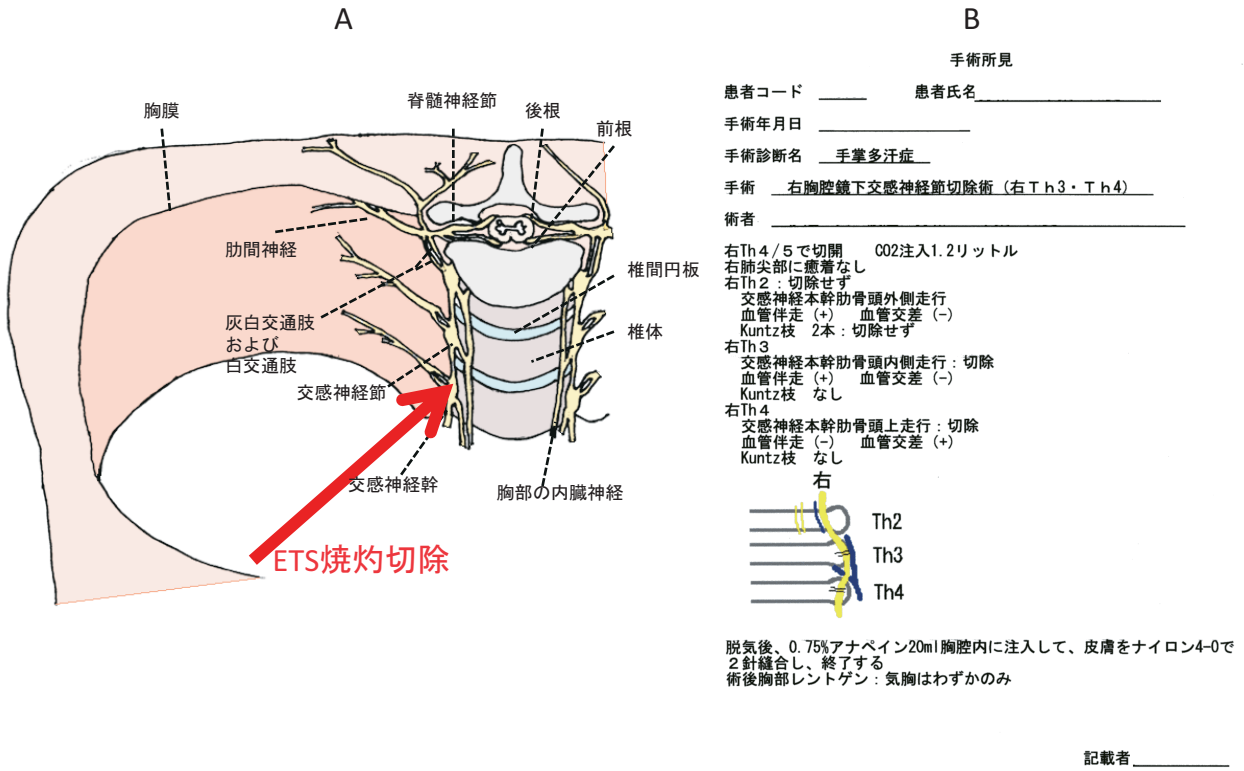
るものと思われる．このときに働いているのが副交感神経拡張線維であると推定している．このように顔面口腔領域での血管の主たる働き手は副交感神経拡張線維と考えられる．このとき交感神経は拡張反応の程度を調節する補助的役割をしていると考えている．顔面口腔領域の血管は脳血流と密接な関係にある．ヒトは寒いと素手や素足ではいられない．これは寒いと交感神経収縮線維が働いて血管が収縮し血流が低下することによって痛覚神経が興奮するからである．しかし少々の寒さでも誰も顔面を覆うことはない．これは脳温を一定に保つために顔面口腔領域の血管は収縮しないように，絶えず副交感神経拡張線維が働いているからだと思われる．そのためヒトは寒いときでも顔面を外気に曝しても痛みを感じないのである．

第五章：胸腔鏡下交感神経遮断術　Endoscopic thoracic sympathectomy（ETS）とは

上肢の疼痛，特に交感神経依存性疼痛や上肢の末梢血行障害（バージャー病，レイノー症候群）で疼痛の緩和や上肢の血流増加を目的として，内視鏡下で交感神経を電気メスで焼灼切除する手術法である．1942年Hughes J（イギリス，ロンドンの外科医）が胸腔鏡下交感神経遮断術を行ったのが最初である．Kux E（オーストリア，インスブルック）が内視鏡手術により1400例以上の交感神経および内臓神経切除を行い，胸腔鏡外科のパイオニアとなった（Kux，1954）．従来施行されたアルコールブロックなどの神経破壊薬による胸部交感神経ブロックは，気胸や予期せぬホルネル症状が出現することもあり，長期にわたる効果が期待できないという欠点があった．胸腔鏡下交感神経遮断術は，全身麻酔下，内視鏡で交感神経幹を確認しながら，電気メスで焼灼切除するため，交感神経遮断の効果が確実で半永久的に持続するという利点がある．近年では上肢の交感神経依存性疼痛や末梢血行障害以外に特発性手掌多汗症に対して胸腔鏡下交感神経遮断術が多数行われている（Hashmonai et al., 1992 ; Chen et al., 1994 ; Herbst et al., 1994 ; Nicholson et al., 1994 ; Bonjer et al., 1996 ; Drott & Claes, 1996 ; Kao et al., 1996 ; Yilmaz et al., 1996 ; Erak et al., 1999 ; Zacherl et al., 1999 ; Fredman et al., 2000 ; Lin & Telaranta, 2001 ; Lin & Wu, 2001 ; Lardinois & Ris, 2002 ; Reisfeld et al., 2002 ; Atkinson & Fealey, 2003 ; Drott, 2003 ; 田中潤一et al., 2003 ; Licht & Pilegaard, 2004 ; 平川奈緒美, 2006 ; Liu et al., 2009）. 1996年に手掌多汗症に対して医療保険が適用されるようになり，多くの胸腔鏡下交感神経遮断術が行われるようになった．この手術の合併症として代償性発汗やホルネル症候群がある．代償性発汗とは，胸部交感神経幹の働きを障害することによって，それまでほとんど汗をかかなかった，または気にならなかった胸より下（背中・腹部・大腿・臀部・膝窩など）での発汗増加であり，高頻度に発現する．胸腔鏡下交感神経遮断術を受けるとほとんどの場合代償性発汗が起こるが，その症状の現れ方や強さには個人差がある．また辛いものや酸味のある食べ物を摂取したときなどに，おもに顔面のエクリン腺からの発汗である味覚性発汗が亢進することがある．

胸部交感神経幹は，脊柱の両側に沿って通常12対（T１～T12神経節，10あるいは11対のときもある）の交感神経節を形成し，ここでニューロンを代えて交感神経節後線維が，顔面頭部，頸部，胸部，腹部，上腕等の血管，汗腺，立毛筋，分泌腺などを神経支配している．12対がそれぞれ目的の部位を神経支配していることから，顔面，手掌，腋窩などの血管，汗腺を神経支配している交感神経を選択的に遮断することで，より効果的な交感神経遮断が可能である．従来の手掌多汗症では両側T２～T４交感神経節の切除を施行していたが，95％近くの患者で代償性発汗がみられる．この代償性発汗が強くでると，手掌の発汗が軽減・消失しても手術を後悔するケースがあり，胸腔鏡下交感神経遮断術の最大の問題となっている．このため代償性発汗をできるだけ軽減する方法が考案されてきている．片側のみの胸腔鏡下交感神経遮断術もそのひとつである．また，T１やT２神経節を含めた交感神経切除は手掌多汗症の改善には威力を発揮するが，代償性発汗などの問題も多い．近年は，手掌の発汗が多少残っても代償性発汗をできるだけ低下しようとする胸腔鏡下交感神経遮断術が行われるようになってきている．現在ではT１神経節を含めた交感神経切除は全く行われていない（ホルネル症候群の発現を予防するためにも，T１交感神経節を切除しない，T２交感神経節を切除する場合も下１／２にとどめる）．患者が代償性発汗を受容できるかどうかを判断できるように，術前に十分な説明をおこない，インホームド・コンセントを得ることが大切である．

Linら（1998）は，クランピング法（取り外し可能なクリップを用いて，神経損傷なく取り外すことが可能な外径５mmのEndo clipTMを交感神経節の上下縁にかける方法）でT４交感神経節のみを遮断すると，手掌・腋窩多汗症の治療に有効であり，かつ代償性発汗を予防できると報告している．Lin & Telaranta（2001）は交感神経異常部位により交感神経遮断部位を次のように分類している．顔面発赤症ではT２，顔面多汗症ではT３，手掌



図－11：A：胸椎レベルでの交感神経と胸神経の神経走行経路と胸腔下交感神経遮断（ETS）部位．肋骨上縁から胸腔鏡を挿入し，第２や第３肋骨，周囲の血管および神経の走行をビデオモニターで観察しながら確認後，チップを装着したレゼクトスコープで血管と交感神経幹を剥離分離する．目的とする交感神経幹や交通枝を焼灼切除する（赤矢印）．B：実際の手術所見（仙台ペインクリニック，伊達　久博士の好意より）．

多汗症ではT４，腋窩多汗症ではT５の遮断が効果的であると報告している．この遮断部位に関しては経験的な面が強く，より詳細な検討が今後必要と考えられる．

手掌皮膚汗腺（エクリン腺）は交感神経支配を受けているが，この神経走行が未だ完全に解明されていないことから，手掌多汗症でどの部位の交感神経切除をすれば最も効果的なのかが議論されている．胸髄の中間質に交感神経節前線維の細胞体があり，交感神経幹でニューロンを代えて交感神経節後線維となり手掌皮膚汗腺を神経支配していることは教科書的に記載されている．手掌皮膚汗腺はT１神経節～T５神経節より発した交感神経発汗線維で神経支配されている．さらにT１神経節は下頸神経節と融合して星状神経節を形成し，頭頸部・上肢・上胸背部を神経支配していると考えられている．このように手掌皮膚汗腺を支配している交感神経の走行は複雑である．

代償性発汗発現についての明快な機序を報告した論文はない．古くはT２神経節が手掌へのkey pathwayと考えられ（Goetz & Marr, 1944 ; Lin & Fang, 1999），この部位の切除が行われてきた．この切除では手掌だけでなく顔面でも発汗が消失し，代償性発汗の頻度や強度が高い．これは温熱性発汗に重要な働きをしている顔面での発汗が抑制され，顔面以外の部位で代償性発汗が起こるのではないかと推定されている（Drott, 2003）．

５－１：実際の手掌多汗症の患者での胸腔鏡下交感神経遮断術

手掌多汗症の患者を吸入あるいは静脈麻酔で全身麻酔し，筋弛緩薬投与後人工呼吸下で，半座位をとり，上肢は肩関節で90度外転し，前腕は内旋位で肘関節を軽度屈曲させて固定する．第４または第５肋間で前腋窩線との交点に浸潤麻酔を行い，メスで皮切し，肋骨上縁から胸腔鏡を挿入し，第２や第３肋骨，周囲の血管および神経の走行をビデオモニターで観察しながら確認後，チップを装着したレゼクトスコープで血管と交感神経幹を剥離分離する．目的とする交感神経幹や交通枝を焼灼切除する（図－11）．手術終了後，胸部X線撮影を行い気胸の有無を確認する．胸腔鏡下交感神経遮断術の手術時間は15分程度であり，麻酔開始からでも１時間程度で完了する．非常に侵襲の少ない術法であり，麻酔覚醒から数時間後には食事なども取れる．実際の胸腔鏡下交感神経遮断術の詳細については多くの報告がなされている（Hashmonai et al., 1992 ; Chen et al., 1994 ; Herbst et al., 1994 ; Nicholson et al., 1994 ; Bonjer et al., 1996 ; Drott & Claes, 1996 ; Kao et al., 1996 ; Yilmaz et al., 1996 ; Erak et al., 1999 ; Zacherl et al., 1999 ; Fredman et al., 2000 ; Lin & Telaranta, 2001 ; Lin & Wu, 2001 ; Lardinois & Ris, 2002 ; Reisfeld et al., 2002 ; Atkinson & Fealey, 2003 ; Drott,

2003 ; 田中潤一 et al., 2003 ; Licht & Pilegaard, 2004 ; 平川奈緒美, 2006 ; Liu et al., 2009）.

第六章：味覚性発汗で発汗のみでなく発赤も起こる機序

味覚性発汗反応を起こすと，同時に味覚性発赤反応が起こる（gustatory flushing）（Yilmaz et al., 1996 ; Rex et al., 1998 ; Drummond, 2002 ; Licht et al., 2006）．ヒト皮膚には汗腺，立毛筋，血管があり，体温調節に関与し生理的に重要な機能を果している．体温中枢は視床下部にあり，自律神経がコントロールしている．体幹皮膚はもっぱら交感神経の支配を受ける．すなわち体幹の汗腺，立毛筋，血管は交感神経にのみ支配を受けていて，この機序を介してヒトは体温調節をしている．体温調節の機序は動物間で大きく異なり，ラット，マウスなどは唾液腺，ヤギ，ヒツジ，モルモット，ウサギなどは動静脈吻合（arteriovenous anastomoses），ネコなどは頸部血管叢（carotid rete），イヌでは動静脈叢の他にパンテングを利用することにより体温調節をしている．ヒトでの体温調節は汗腺と血管（収縮＆拡張）で行われている．交感神経はどの部位の血管でも血管収縮反応しか起こさない．体幹皮膚血管は，通常時には緊張性支配を受けて，軽い血管収縮を起こしている．交感神経刺激が強いとき（低温時）は収縮反応，刺激が弱いとき（高温時）は拡張反応を起こすようにできている．顔面皮膚は体幹皮膚とは異なり，交感神経の他に副交感神経の支配を受けている．顔面皮膚は交感神経の緊張性支配が弱く，副交感神経性血管拡張線維が存在している．この副交感神経性血管拡張線維は脳血管をも支配していて脳機能に重要な働きをしている．脳活動が活発になると脳細胞の興奮により脳温が高くなる．この高温になった脳細胞の冷却のために顔面血管を拡張して血液温度を低下させ，低下した血液で脳温を下げる．副交感神経性血管拡張線維の化学伝達物質はvasoactive intestinal polypeptide（VIP）であろうと推定されているが，VIPのみでなくNOとの共同作用である可能性も否定できない．クモ膜下出血や脳梗塞時にVIPが脳血管神経中や脳脊髄液中で減少していることが報告されている（Wikkelso et al., 1985 ; Uemura et al., 1986）．この副交感神経性血管拡張線維は陰茎部の血管にも存在し，男性の勃起機能に関連しており，糖尿病患者では陰茎血管でVIP含有神経の減少が知られている（Crowe et al., 1983）．

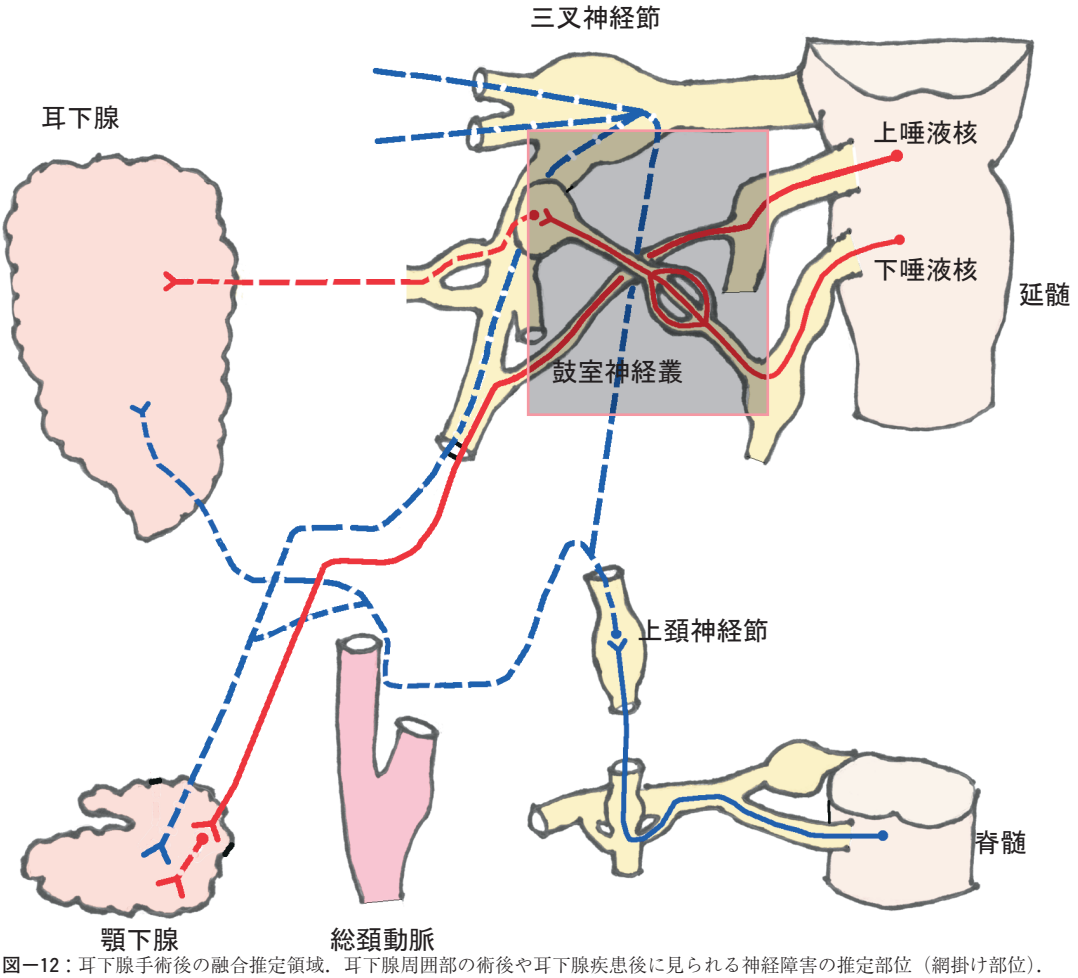
ヒト額は交感神経収縮神経の支配が弱いことから，脳内温度の変化が直接的に額に現れ，体外に放熱するには好都合の部位である．それ故に日常的に額に手を当て熱があるかどうかを簡便に判断したり，額に冷たい物を置いて解熱を行ったりするのはこのような理由からである（但しこの効力に関しては文献的な裏付けはない）．

第七章：味覚性発赤

交感神経節後線維は上頸神経節を起源として，顔面皮膚血管，汗腺や頸動脈領域の叢を神経支配している．その神経走行は非常に複雑であるが，基本的には血管に併走しているケースと三叉神経の分枝（眼，上顎，下顎神経）に併走して目的の組織を神経支配しているケースがある．交感神経の支配のないところはないくらい，ほとんどの組織は交感神経支配されている（図－６）．

下顎神経は下顎〔歯，口腔の一部，下顎口唇，顎関節，外耳の一部，顎のオトガイや下顎口唇からこめかみ（側頭）一帯の皮膚〕を支配している．下顎神経枝の損傷は概して下顎神経分布の交感神経支配に対して障害を与える．副交感神経線維は下顎神経分布内の血管や腺を支配している．副交感神経は交感神経のように複雑な神経走行ではない．すなわち延髄下唾液核にある副交感神経節前神経細胞体から出た神経線維は舌咽神経として舌咽神経根をでて，鼓室神経，小錐体神経を経由して耳神経節でニューロンを交代する．耳神経節は三叉神経節の直下に存在しており，耳神経節を出た節後神経は下顎神経の枝に合流する．分泌運動線維は耳下腺や近傍の粘液腺を支配し，血管拡張線維は下顎口唇などの血管を支配している．上唾液核に存在する副交感神経の節前線維は顔面の鼓索神経に沿って走行し舌神経に合流し，顎下神経節でシナプスを形成して顎下腺・舌下腺を支配している．

耳下腺部位での手術から数ヶ月～数年後や外傷後，さらには耳下腺疾患により耳介側頭神経の皮下分布周囲で味覚性発汗や発赤反応が起こる．しかしながら顔面損傷では，このような現象はみられない．その理由は交感神経損傷があまりに遠位分布のために副交感神経との融合が起こらないためと考えられている．一方，耳介側頭神経や舌神経などにより近位の部位の損傷は，交感神経と副交感神経線維が同時に損傷を受け（図－12），フレイ症候群である味覚性発汗（図－13）や発赤反応（図－14）が起こると考えられている．すなわち，フレイ症候群発現の機序は，耳介側頭神経やその周辺で神経障害が起こった末梢部の交感神経が，損傷した副交感神経に融合・再生あるいは付帯的発生が起こるためではないかと推定されている．副交感神経分泌線維や血管拡張線維と，交感神経の支配のなくなった汗腺や血管が機能的接続を起こし，結果的に，唾液分泌時には交感神経支配の

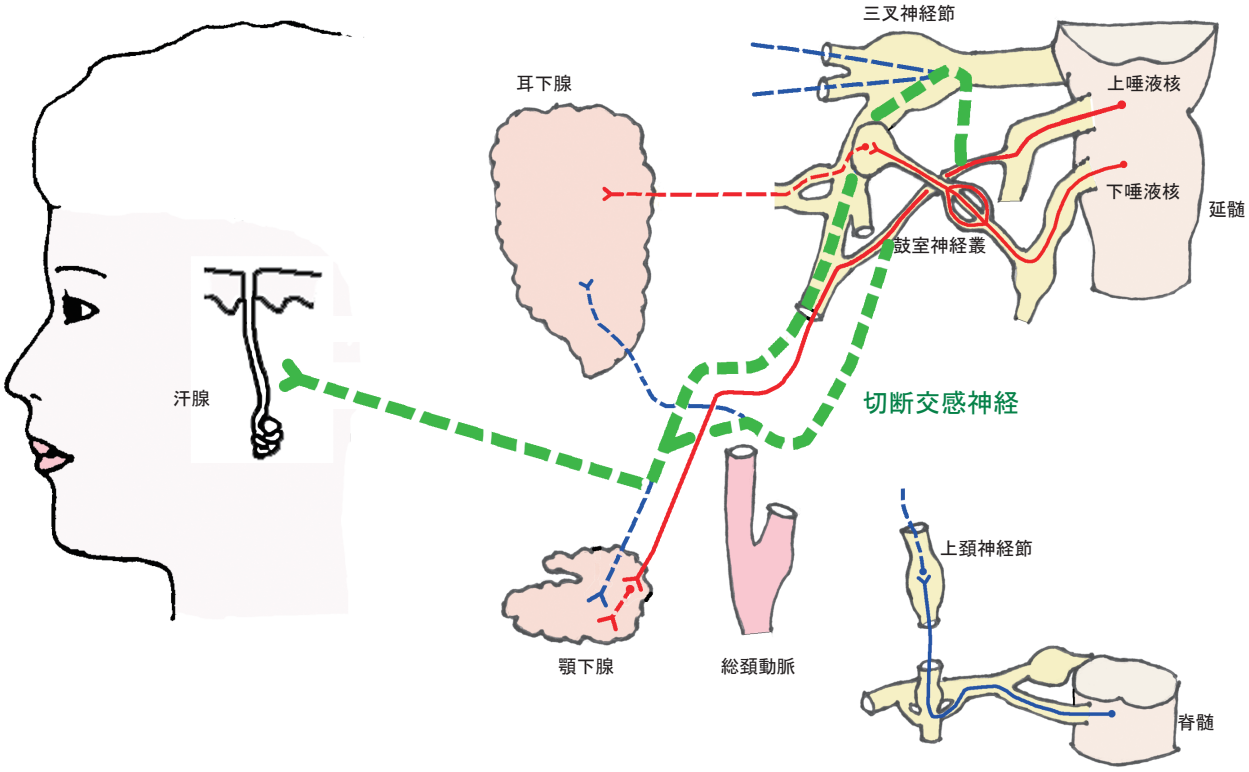


図―12：耳下腺手術後の融合推定領域．耳下腺周囲部の術後や耳下腺疾患後に見られる神経障害の推定部位（網掛け部位）．

ない皮膚で発赤や発汗を起していると考えられる（図―13＆14）．このように交感・副交感神経の融合・再生が起こると，味覚反射によって副交感神経分泌・血管拡張線維が興奮すると同時に汗腺などの交感神経支配組織も興奮して発汗を起こすものと思われる．味覚性発汗の機序は比較的簡単に理解できるが，味覚性発赤反応に関しては交感神経か副交感神経のいずれを介して起きているのかは未だ定かではない．その理由として，1）ヒト皮膚では交感神経性血管拡張線維の存在は否定されていること，2）顔面口腔領域には副交感神経性血管拡張線維の存在が報告されていることなどがあるが，なぜ味覚刺激によってのみ血管拡張反応が起こるのかという疑問点が残る．

第八章：血管拡張反応と発汗反応の違い

前ページで，ヒト皮膚における交感神経血管拡張線維の存在は否定されていると述べた．しかしKellogg等（1995）はヒトで全身熱刺激したときに，交感神経発汗線維からアセチルコリンと同時に遊離する物質が皮下の血流を増加させている可能性を報告した．その研究を紹介する．前腕を用いて，血管反応はレーザードップラー血流計で，発汗は発汗計で測定している．コリン性ムスカリン受容体興奮薬のアセチルコリン，拮抗薬のアトロピンを電気泳動法でイオン化状態で皮内投与した．その結果以下のような結果を観察した．1）温熱刺激での発汗はアトロピンで抑制，血管拡張はアトロピンで抑制しない，2）アセチルコリンによる血管拡張はアトロピンで抑制する，3）ボツリヌス菌は温熱刺激による発汗と血管拡張反応の両者を抑制する．ボツリヌス毒素は交感神経発汗線維のアセチルコリンを含めた化学伝達物質の遊離を阻害するため抗コリン剤作用を有している．これらの結果から次のようなことが推察される，(i) 熱刺激とアセチルコリン刺激は発汗反応，血管拡張反応に対しては同じでない，(ii) 熱刺激による発汗反応はムスカリン作用を介しておこるが，血管拡張反応はムスカリン作用ではない，(iii) ボツリヌス菌はアセチルコリンや一緒に遊離する未知の神経伝達物質をブロックした結果，発汗反応も血管拡張反応の両者を抑制する，(iv) 熱刺激を受けると交感神経からアセチルコリンと未知の化学伝達物質が遊離することにより，発汗反応と血管拡張反応が起こる．この説が正しいとすると，病的な味覚性発汗が起こるときに同時に起こる味覚性発赤反応の機



図―13：味覚性発汗の起こる推定機序について．耳下腺周囲部の術後，耳下腺疾患後や頚部交感神経幹焼灼切除後で見られる味覚性発汗発症は交感神経（緑破線）が副交感神経（赤線）と融合癒着して，味覚反射刺激で副交感神経性興奮が反射性に誘発されて，この副交感神経の興奮が交感神経に伝わり，交感神経支配である汗腺で発汗すると推察される．図－６下部に正常時を示している．

序は以下のように考えられる．まず味覚刺激で副交感神経核が興奮し，これにより融合した交感神経の末端からアセチルコリンと血管拡張反応を起こす化学伝達物質が同時に遊離することにより，それぞれ発汗反応と血管拡張反応を起こす．しかしこの仮説を受け入れるためには血管拡張反応を起こす化学伝達物質が同定されることが必要である．なぜならば，副交感神経性血管拡張線維の存在が顔面皮膚血管に存在していることは既に証明されていることから，味覚性刺激が加わったときに，副交感神経性分泌腺の興奮と副交感神経性血管拡張線維の興奮が同時に起こる可能性が十二分に考えられるからである．

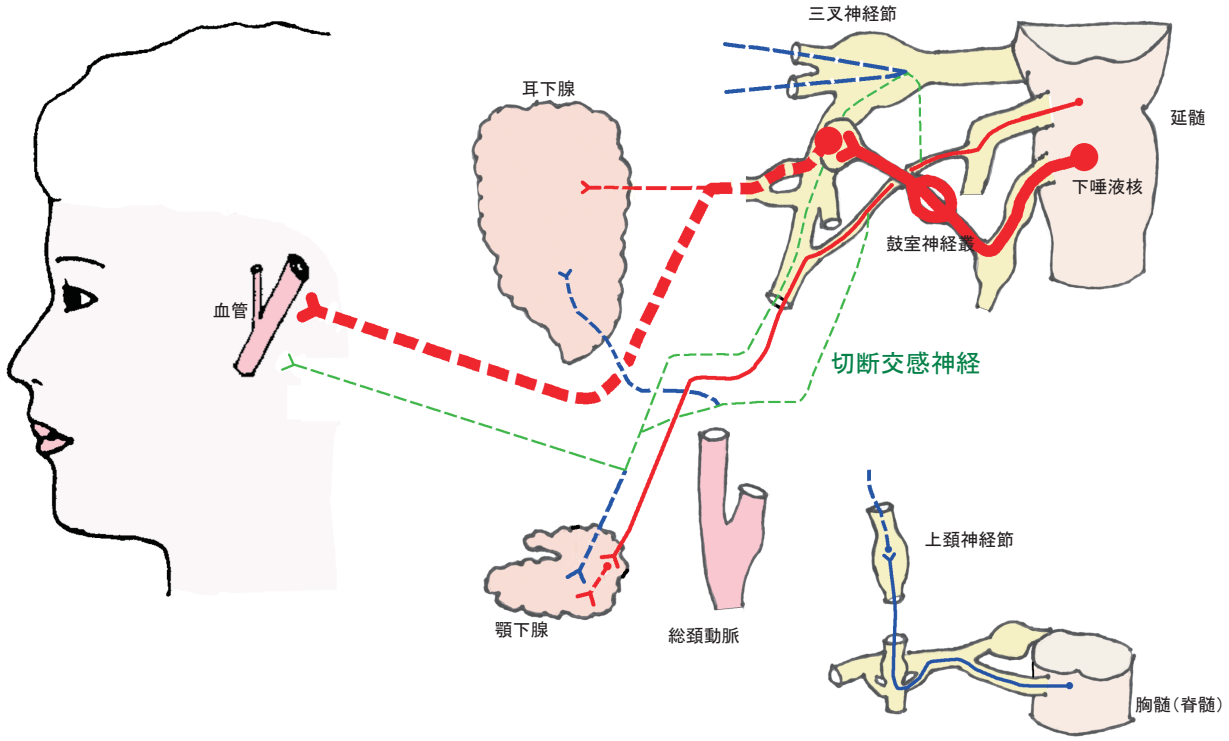
第九章：味覚性発汗の臨床的処置

９－１：胸鎖乳突筋フラップ

Asalら（2005）は，表在性耳下腺摘出した患者を，胸鎖乳突筋フラップをしたグループ（12名）としないグループ（12名）に分けて発汗反応を比較した．24名の患者全員が異常な顔面発汗，発赤，熱感などは感じないと質問に答えているが，胸鎖乳突筋フラップしない患者の６名が弱い発汗反応を示し，胸鎖乳突筋フラップをした患者は発汗反応を示さなかった．これらの結果から耳下腺切除で胸鎖乳突筋フラップをすると術後がよい（発汗反応がない）ことを報告している．

９－２：ボツリヌス毒素

ボツリヌス毒素は運動神経終末からのアセチルコリンの放出を抑制することにより骨格筋の収縮を抑制することから，眼瞼痙攣，片側顔面麻痺痙攣，痙性斜頸などの治療に用いられている．近年このボツリヌス毒素が運動神経でなく自律神経でコリン性ニューロンにも応用した結果，病的味覚性発汗のある皮膚にボツリヌス毒素を投与すると発汗をブロックすることが示された．副交感神経分泌神経はアセチルコリンを化学伝達物質としており，汗腺はコリン性ムスカリン受容器をもっている．ボツリヌス毒素は唾液分泌時に交感神経の徐神経状態である汗腺のコリン性活性化を阻害する（Tugnoli et al., 2002 ; de Bree et al., 2009）．この方法は副交感神経を頭蓋内で切断するよりは著しく簡単で，より侵襲性が少なく非常に有利な処置である．ボツリヌス毒素はコリン性ニューロンに入り，アセチルコリンの遊離を抑制する．その機序は，通常は刺激によりシナプトレビン（シナプス小胞と結合）とシンタキシニン（運動神経終末部の細胞膜と結合）が結合し，シナプス小胞が細胞膜に融合することによりエクスサイトシスでシナプス小胞体のアセチルコリンが神経細胞から放出されるが，ボツリヌス毒素を投与すると毒素が神経細胞に入り込み，シナプトレビンとシンタキシニンの結合が抑制され，結果的にアセチルコリンが放出されなくなると考えられている．



図―14：味覚性発赤の起こる推定機序について．耳下腺周囲部の術後，耳下腺疾患後や頸部交感神経幹焼灼切除後で見られる味覚性発赤発生は交感神経（緑破線）が副交感神経（赤線）と融合癒着するが，その血管収縮反応は，副交感神経性血管拡張反応よりも著しく弱く，味覚や咀嚼などの三叉神経系の感覚性刺激により三叉神経－副交感神経反射が起こり顔面皮膚に血管拡張反応が見られるのではないかと推察される．図－６上部に正常時を示している．

Tugnoli et al.（2002）は，ボツリヌス毒素がフレイ症候群の味覚性発赤を阻害することを報告している．しかしながら，アトロピンで発汗が抑制されても発赤反応は持続することから，病的味覚性発赤を起こす化学伝達物質はアセチルコリンではないと思われる．このことは活性化された汗腺から遊離した物質が発赤反応を起こしているのではないことも示唆している．またボツリヌス毒素はコリン性ニューロンからのアセチルコリンの遊離を抑制する他に，他の血管拡張物質の遊離を阻害しているのかもしれない．糖尿病患者の味覚性発汗でもボツリヌス毒素は効果的に長時間作用することも報告されている（Restivo et al., 2002）．

９－３：グリコピロニウム

アトロピン様の鎮痙作用をもつ四級アンモニウムである臭化グリコピロニウムの外用は胸腔鏡下交感神経遮断術後の味覚性発汗に対して安全で，有効な，副作用の少ない処方である（Kim et al., 2003）．

９－４：メトフォルミン

抗糖尿病薬メトフォルミンは交感神経抑制作用を有し，糖尿病の症状である顔面紅潮，過度の発汗や疲労などを軽減することが報告されている（Maudar et al., 2009）．

*９－５：血液透析と腹腔透析**

腹腔透析で発現した味覚性発汗が透析方法を変えたことで改善された報告がある．糖尿病性末期腎臓病の32才の女性が連続的外来腹腔透析開始後すぐに味覚性発汗を起こすが，５ヶ月後に２ヶ月間血液透析を行うと，味覚性発汗が消失した．しかし２ヶ月後腹腔透析に戻すと，再び味覚性発汗を起こした（Diskin et al., 2008）．このように透析法の違いにより味覚性発汗発現に相違があることがわかる．

第十章：胸腔鏡下胸部交感神経遮断術に関する報告

著者（和泉博之）は臨床家ではないが，実際の臨床報告をまとめた総説としたい．本総説の後に二編の臨床家の近年の報告を加えた．二編は胸腔鏡下胸部交感神経遮断術に関しての術法も患者も違うため必ずしもデータが一致せず，結果・考察も大きく違っている．これを一つにして紹介しても読者が混乱するおそれがあるので，二人の臨床研究者が報告しているデータをそのまま紹介する方法を取る（ページ43－49）．

文　　献

青木　健．自律神経系，標準生理学II　金原出版，1985.

Andrews BT & Rennie JA. Predicting changes in the distribution of sweating following thoracoscopic sympathectomy. *Br J Surg* 84 : 1702–1704, 1997.

Asal K, Koybasioglu A, Inal E, Ural A, Uslu SS, Ceylan A & Ileri F. Sternocleidomastoid muscle flap reconstruction during parotidectomy to prevent Frey's syndrome and facial contour deformity. *Ear Nose Throat J* 84 : 173–176, 2005.

Atkinson JL & Fealey RD. Sympathotomy instead of sympathectomy for palmar hyperhidrosis : minimizing postoperative compensatory hyperhidrosis. *Mayo Clin Proc* 78 : 167–172, 2003.

Bernard C. De l'influence de deux orders de nerf qui determinent les variations de couleur deu sang veineux das les organes glandularies. *C. R. Acad. Sci* 47 : 245–253,1858.

Bianca R & Komisaruk BR. Pupil dilatation in response to vagal afferent electrical stimulation is mediated by inhibition of parasympathetic outflow in the rat. *Brain Res* 1177 : 29–36, 2007.

Bonjer HJ, Hamming JF, du Bois N & van Urk H. Advantages of limited thoracoscopic sympathectomy. *Surg Endosc* 10 : 721–723, 1996.

Burton MJ & Brochwicz–Lewinski M. Lucja Frey and the auriculotemporal nerve syndrome. *J R Soc Med* 84 : 619–620, 1991.

Chen HJ, Shih DY & Fung ST. Transthoracic endoscopic sympathectomy in the treatment of palmar hyperhidrosis. *Arch Surg* 129 : 630–633,1994.

Chiou TS & Chen SC. Intermediate–term results of endoscopic transaxillary T2 sympathectomy for primary palmar hyperhidrosis. *Br J Surg* 86 : 45–47,1999.

Clough RW, Neese SL, Sherill LK, Tan AA, Duke A, Roosevelt RW, Browning RA & Smith DC. Cortical edema in moderate fluid percussion brain injury is attenuated by vagus nerve stimulation. Neuroscience 147 : 286–293,2007.

Crowe R, Lincoln J, Blacklay PF, Pryor JP, Lumley JS & Burnstock G. Vasoactive intestinal polypeptide–like immunoreactive nerves in diabetic penis. A comparison between streptozotocin–treated rats and man. *Diabetes* 32 : 1075–1077, 1983.

Date H, Kato M & Izumi H. Involvement of two different mechanisms in trigeminal ganglion–evoked vasodilatation in the cat lower lip : role of experimental conditions. *J Auton Nerv Syst* 79 : 84–92, 2000.

de Bree R, Duyndam JE, Kuik DJ & Leemans CR. Repeated botulinum toxin type A injections to treat patients with Frey syndrome. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 135 : 287–290,2009.

Diskin CJ, Stokes TJ, Dansby LM, Radcliff L & Carter TB. Gustatory sweating recurring on peritoneal dialysis but resolving during periods of hemodialysis. *Hemodial Int* 12 : 230–232,2008.

Drott C. Results of endoscopic thoracic sympathectomy(ETS)on hyperhidrosis, facial blushing, angina pectoris, vascular disorders and pain syndromes of the hand and arm. *Clin Auton Res* 13 Suppl 1 : I 26–30, 2003.

Drott C & Claes G. Hyperhidrosis treated by thoracoscopic sympathicotomy. *Cardiovasc Surg* 4 : 788–790 ; discussion 790–781, 1996.

Drott C, Gothberg G & Claes G. Endoscopic transthoracic sympathectomy : an efficient and safe method for the treatment of hyperhidrosis. *J Am Acad Dermatol* 33 : 78–81,1995.

Drummond PD. The mechanism of facial sweating and cutaneous vascular responses to painful stimulation of the eye. *Brain* 115 : 1417–1428, 1992.

Drummond PD. The effect of sympathetic blockade on facial sweating and cutaneous vascular responses to painful stimulation of the eye. *Brain* 116 : 233–241, 1993.

Drummond PD. Sweating and vascular responses in the face : normal regulation and dysfunction in migraine, cluster headache and harlequin syndrome. *Clin Auton Res* 4 : 273–285, 1994.

Drummond PD. Mechanisms of physiological gustatory sweating and flushing in the face. *J Auton Nerv Syst* 52 : 117–124, 1995.

Drummond PD. Mechanism of gustatory flushing in Frey's syndrome. *Clin Auton Res* 12 : 144–146, 2002.

Drummond PD. Mechanisms of autonomic disturbance in the face during and between attacks of cluster headache. *Cephalalgia* 26 : 633–641, 2006.

Drummond PD, Boyce GM & Lance JW. Postherpetic gustatory flushing and sweating. *Ann Neurol* 21 : 559–563, 1987.

Drummond PD & Edis RH. Loss of facial sweating and flushing in Holmes–Adie syndrome. *Neurology* 40 : 847–849, 1990.

Drummond PD & Lance JW. Pathological sweating and flushing accompanying the trigeminal lacrimal reflex in patients with cluster headache and in patients with a confirmed site of cervical sympathetic deficit. Evidence for parasympathetic cross–innervation. *Brain* 115 : 1429–1445, 1992.

Drummond PD & Lance JW. Pathological sweating and flushing accompanying the trigeminal lacrimal reflex in patients with cluster headache and in patients with a confirmed site of cervical sympathetic deficit. Evidence for parasympathetic cross–innervation. *Brain* 115 : 1429–1445, 1992.

Dunbar EM, Singer TW, Singer K, Knight H, Lanska D & Okun MS. Understanding gustatory sweating. What have we learned from Lucja Frey and her predecessors? *Clin Auton Res* 12 : 179–184, 2002.

Duphenix M. Observations sur les fistules du canal salivaire de stenton. *Memoires de l'Academie Royale de Chirurgie* 3 : 431–439, 1757.

Erak S, Sieunarine K, Goodman M, Lawrence–Brown M, Bell R, Chandraratna H & Prendergast F. Endoscopic thoracic sympathectomy for primary palmar hyperhidrosis : intermediate term results. *Aust N Z J Surg* 69 : 60–64,1999.

Fredman B, Zohar E, Shachor D, Bendahan J & Jedeikin R. Video–assisted transthoracic sympathectomy in the treatment of primary hyperhidrosis : friend or foe? *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 10 : 226–229, 2000.

Frey L. Le syndrome du nerf auriculo–temporal. *Revue Neurologique* 40 : 97–104, 1923.

Gibbins IL, Brayden JE & Bevan JA. Perivascular nerves with immunoreactivity to vasoactive intestinal polypeptide in cephalic arteries of the cat : distribution, possible origins and functional implications. *Neuroscience* 13 : 1327–1346, 1984.

Goetz R & Marr J. The importance of the second thoracic ganglion for the sympathetic supply of the upper extremeities with a description of two new approaches for its removal. *Clin Proc* 3 : 102–114, 1944.

Hashmonai M, Kopelman D, Kein O & Schein M. Upper thoracic sympathectomy for primary palmar hyperhidrosis : long–term follow–up. *Br J Surg* 79 : 268–271, 1992.

Herbst F, Plas EG, Fugger R & Fritsch A. Endoscopic thoracic sympathectomy for primary hyperhidrosis of the upper limbs. A critical analysis and long–term results of 480 operations. *Ann Surg* 220 : 86–90, 1994.

Herman E. Historia Neurologgi Polsliej [History of Polish Neurology]. Wroclaw : Zaklad Narodowy Imienia Ossoliskich Wydanicto Polskiej Akademii Nauk : 189−190, 1975.

Heuberger J, Furrer M, Habicht J & Inderbitzi R. [The indications for and results of video thoracoscopic sympathectomy]. *Dtsch Med Wochenschr* 125 : 817−821, 2000.

平川奈緒美．胸腔鏡下胸部交感神経遮断術．*Pain Clinic (Autumn supplement)* 27 : s619−s627, 2006.

Indo Y. Molecular basis of congenital insensitivity to pain with anhidrosis (CIPA) : mutations and polymorphisms in *TRKA (NTRK1)* gene encoding the receptor tyrosine kinase for nerve growth factor. *Hum Mutat* 18 : 462−471, 2001.

Indo Y. Genetics of congenital insensitivity to pain with anhidrosis (CIPA)or hereditary sensory and autonomic neuropathy type IV. Clinical, biological and molecular aspects of mutations in *TRKA (NTRK1)* gene encoding the receptor tyrosine kinase for nerve growth factor. *Clin Auton Res 12 Suppl* 1 : I20−32, 2002.

Indo Y. Nerve growth factor, interoception, and sympathetic neuron : lesson from congenital insensitivity to pain with anhidrosis. *Auton Neurosci* 147 : 3−8, 2009.

Indo Y, Tsuruta M, Hayashida Y, Karim MA, Ohta K, Kawano T, Mitsubuchi H, Tonoki H, Awaya Y & Matsuda I. Mutations in the *TRKA*/NGF receptor gene in patients with congenital insensitivity to pain with anhidrosis. *Nat Genet* 13 : 485−488, 1996.

Ishii H, Niioka T & Izumi H. Difference between male and female rats in cholinergic activity of parasympathetic vasodilatation in the masseter muscle. *Arch Oral Biol* 54 : 533−542, 2009.

Ishii H, Niioka T & Izumi H. Circulating adrenaline released by sympathoadrenal activation elicits acute vasodilatation in the rat masseter muscle. *Arch Oral Biol* 54 : 486−494, 2009.

Ishii H, Niioka T & Izumi H. Vagal visceral inputs to the nucleus of the solitary tract : involvement in a parasympathetic reflex vasodilator pathway in the rat masseter muscle. *Brain Res* 1312 : 41−53, 2010.

Ishii H, Niioka T, Sudo E & Izumi H. Evidence for parasympathetic vasodilator fibres in the rat masseter muscle. *J Physiol* 569 : 617−629, 2005.

Ishii H, Niioka T, Watanabe H & Izumi H. Inhibitory effects of excess sympathetic activity on parasympathetic vasodilation in the rat masseter muscle. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 293 : R 729−736, 2007.

Ito Y, Izumi H, Sato M, Karita K & Iwatsuki N. Suppression of parasympathetic reflex vasodilatation in the lower lip of the cat by isoflurane, propofol, ketamine and pentobarbital : implications for mechanisms underlying the production of anaesthesia. *Br J Anaesth* 81 : 563−568, 1998.

Izumi H. Reflex parasympathetic vasodilatation in facial skin. *Gen Pharmacol* 26 : 237−244, 1995.

Izumi H. Nervous control of blood flow in the orofacial region. *Pharmacol Ther* 81 : 141−161, 1999a.

Izumi H. Functional roles played by the sympathetic supply to lip blood vessels in the cat. *Am J Physiol* 277 : R682−689, 1999b.

Izumi H, Date H, Mizuta K, Nakamura I & Kuchiiwa S. Reduction in parasympathetic reflex vasodilatation following stereotaxic ear−bar insertion : importance of reduced afferent input. *Brain Res* 961 : 53−62, 2003.

Izumi H & Ito Y. Sympathetic attenuation of parasympathetic vasodilatation in oro−facial areas in the cat. *J Physiol* 510 (P3) : 915−921, 1998.

Izumi H & Ito Y. Correlation between degree of inhibition of parasympathetic reflex vasodilation and MAC value for various inhalation anesthetics. *Gen Pharmacol* 32 : 689−693, 1999.

Izumi H, Ito Y, Sato M, Karita K & Iwatsuki N. Effects of inhalation anesthetics on parasympathetic reflex vasodilation in the lower lip and palate of the cat. *Am J Physiol* 273 : R168−174, 1997a.

Izumi H & Karita K. Investigation of mechanisms of the flare and wheal reactions in human skin by band method. *Brain Res* 449 : 328−331, 1988.

Izumi H & Karita K. The effects of capsaicin applied topically to inferior alveolar nerve on antidromic vasodilatation in cat gingiva. *Neurosci Lett* 112 : 65−69, 1990.

Izumi H & Karita K. Vasodilator responses following intracranial stimulation of the trigeminal, facial and glossopharyngeal nerves in the cat gingiva. *Brain Res* 560 : 71−75, 1991a.

Izumi H & Karita K. Axon reflex vasodilatation in human skin measured by a laser Doppler technique. *Jpn J Physiol* 41 : 693−702, 1991b.

Izumi H & Karita K. Somatosensory stimulation causes autonomic vasodilatation in cat lip. *J Physiol* 450 : 191−202, 1992a.

Izumi H & Karita K. Selective excitation of parasympathetic nerve fibers to elicit the vasodilatation in cat lip. *J Auton Nerv Syst* 37 : 99−107, 1992b.

Izumi H & Karita K. Axon reflex flare evoked by nicotine in human skin. *Jpn J Physiol* 42 : 721−730,1992c.

Izumi H & Karita K. Reflex vasodilatation in the cat lip elicited by stimulation of nasal mucosa by chemical irritants. *Am J Physiol* 265 : R733−738, 1993a.

Izumi H & Karita K. Innervation of the cat lip by two groups of parasympathetic vasodilator fibres. *J Physiol* 465 : 501−512, 1993b.

Izumi H & Karita K. Reflex vasodilatation in the cat lip evoked by stimulation of vagal afferents. *J Auton Nerv Syst* 42 : 215−223, 1993c.

Izumi H & Karita K. Parasympathetic−mediated reflex salivation and vasodilatation in the cat submandibular gland. *Am J Physiol* 267 : R 747−753, 1994a.

Izumi H & Karita K. The vasodilator and secretory effects elicited by sympathetic nerve stimulation in cat submandibular gland. *J Auton Nerv Syst* 48 : 143−151, 1994b.

Izumi H & Karita K. The parasympathetic vasodilator fibers in the trigeminal portion of the distal lingual nerve in the cat tongue. *Am J Physiol* 266 : R1517−1522, 1994c.

Izumi H & Karita K. Low−frequency subthreshold sympathetic stimulation augments maximal reflex parasympathetic salivary secretion in cats. *Am J Physiol* 268 : R1188−1195, 1995a.

Izumi H & Karita K. Salivary secretion in cat submandibular gland mediated by chorda tympani afferents. *Am J Physio*l 268 : R438−444, 1995b.

Izumi H, Kuriwada S, Karita K, Sasano T & Sanjo D. The nervous control of gingival blood flow in cats. *Microvasc Res* 39 : 94−104, 1990.

Izumi H, Mizuta K & Kuchiiwa S. Simultaneous measurement of parasympathetic reflex vasodilator and arterial blood pressure responses in the cat. *Brain Res* 952 : 61−70, 2002.

Izumi H, Mori H, Uchiyama T, Kuwazuru S, Ozima Y, Nakamura I & Taguchi S. Sensitization of nociceptive C−fibers in zinc−deficient rats. *Am J Physiol* 268 : R1423−1428, 1995a.

Izumi H & Nakamura I. Nifedipine−induced inhibition of parasympathetic−mediated vasodilation in the orofacial areas of the cat. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 279 : R332−339, 2000.

Izumi H, Nakamura I & Ishii H. Suppression of inferior alveolar nerve−induced vasoconstrictor response by ongoing cervical sympathetic nerve activity in cat. *Arch Oral Biol* 49 : 1035−1041, 2004.

Izumi H, Nakamura I & Karita K. Effects of clonidine and yohimbine on parasympathetic reflex salivation and vasodilatation in cat SMG. *Am J Physiol* 268 : R1196−1202, 1995b.

Izumi H, Sato M, Karita K & Iwatsuki N. Blood flow increases in common carotid artery, lower lip and palate elicited by lingual nerve stimulation in anesthetized cats. *J Auton Nerv Syst* 62 : 167−173, 1997b.

Izumi H, Takahashi H & Karita K. Pentylenetetrazole−induced parasympathetic blood flow increase in the lower lip of the cat. *Eur J Pharmacol* 273 : 299−302, 1995c.

和泉博之，栗和田しず子，刈田啓史郎．軸索反射性血管拡張（Axon reflex vasodilatation）．東北医学雑誌，101，159－175，1988．

和泉博之．末梢神経－ビジュアル生理学・口腔生理学　学建書院：82－98，2010．

Jansen G, Lundeberg T, Kjartansson J & Samuelson UE. Acupuncture and sensory neuropeptides increase cutaneous blood flow in rats. *Neurosci Lett* 97 : 305−309, 1989.

Kaji A, Maeda T & Watanabe S. Parasympathetic innervation of cutaneous blood vessels examined by retrograde tracing in the rat lower lip. *J Auton Nerv Syst* 32 : 153−158, 1991.

Kaji A, Shigematsu H, Fujita K, Maeda T & Watanabe S. Parasympathetic innervation of cutaneous blood vessels by vasoactive intestinal polypeptide−immunoreactive and acetylcholinesterase−positive nerves : histochemical and experimental study on rat lower lip. *Neuroscience* 25 : 353−362, 1988.

Kao MC, Chen YL, Lin JY, Hsieh CS & Tsai JC. Endoscopic sympathectomy treatment for craniofacial hyperhidrosis. *Arch Surg* 131 : 1091−1094, 1996.

Karita K & Izumi H. Somatosensory afferents in the parasympathetic vasodilator reflex in cat lip. *J Auton Nerv Syst* 39 : 229−234, 1992.

Karita K & Izumi H. Dual afferent pathways of vasodilator reflex induced by lingual stimulation in the cat. *J Auton Nerv Syst* 45 : 235−240, 1993.

Karita K & Izumi H. Effect of baseline vascular tone on vasomotor responses in cat lip. *J Physiol* 482 : 679−685, 1995.

Karita K, Takahashi H, Yasui T & Izumi H. Effects of the autonomic ganglion blocking agent hexamethonium on vasodilator responses mediated by the parasympathetic ganglion on the chorda tympani pathway of the cat. *J Auton Nerv Syst* 52 : 65−70, 1995.

Kellogg DL, Jr., Pergola PE, Piest KL, Kosiba WA, Crandall CG, Grossmann M & Johnson JM. Cutaneous active vasodilation in humans is mediated by cholinergic nerve cotransmission. *Circ Res* 77 : 1222−1228, 1995.

Kemppainen P, Leppanen H, Jyvasjarvi E & Pertovaara A. Blood flow increase in the orofacial area of humans induced by painful stimulation. *Brain Res Bull* 33 : 655−662, 1994.

Kim WO, Kil HK, Yoon DM & Cho MJ. Treatment of compensatory gustatory hyperhidrosis with topical glycopyrrolate. *Yonsei Med J* 44 : 579−582, 2003.

Koeda S, Ishii H, Kuchiiwa S & Izumi H. Role of the spinal trigeminal nucleus in the rat autonomic reflex. *Arch Oral Biol* 54 : 1136−1142, 2009.

Koeda S, Yasuda M & Izumi H. Species differences in the reflex effects of lingual afferent nerve stimulation on lip blood flow and arterial pressure. *J Comp Physiol B* 173 : 629−636, 2003.

Komisaruk BR, Bianca R, Sansone G, Gomez LE, Cueva−Rolon R, Beyer C & Whipple B. Brain−mediated responses to vaginocervical stimulation in spinal cord−transected rats : role of the vagus nerves. *Brain Res* 708 : 128−134, 199

Kopelman D, Hashmonai M, Ehrenreich M & Assalia A. Thoracoscopic sympathectomy for hyperhidrosis : is there a learning curve? *Surg Laparosc Endosc* 8 : 370−375, 1998.

小山なつ．痛みと鎮痛の基礎知識〔上〕〔下〕．技術評論社，2010．

Kux E. Thorakoskopische Eingriffe am Nerven− system. George Thieme Velag, Stuttgart, 1954.

Lai YT, Yang LH, Chio CC & Chen HH. Complications in patients with palmar hyperhidrosis treated with transthoracic endoscopic sympathectomy. *Neurosurgery* 41 : 110−113 ; discussion 113−115, 1997.

Lardinois D & Ris HB. Minimally invasive video−endoscopic sympathectomy by use of a transaxillary single port approach. *Eur J Cardiothorac Surg* 21 : 67−70, 2002.

Licht PB, Ladegaard L & Pilegaard HK. Thoracoscopic sympathectomy for isolated facial blushing. *Ann Thorac Surg* 81 : 1863−1866, 2006.

Licht PB & Pilegaard HK. Severity of compensatory sweating after thoracoscopic sympathectomy. *Ann Thorac Surg* 78 : 427−431, 2004.

Licht PB & Pilegaard HK. Gustatory side effects after thoracoscopic sympathectomy. *Ann Thorac Surg* 81 : 1043−1047, 2006.

Lin CC, Mo LR, Lee LS, Ng SM & Hwang MH. Thoracoscopic T2−sympathetic block by clipping−−a better and reversible operation for treatment of hyperhidrosis palmaris : experience with 326 cases. *Eur J Surg* Suppl : 13−16, 1998.

Lin CC & Telaranta T. Lin−Telaranta classification : the importance of different procedures for different indications in sympathetic surgery. *Ann Chir Gynaecol* 90 : 161−166, 2001.

Lin CC & Wu HH. Endoscopic t4−sympathetic block by clamping (ESB4) in treatment of hyperhidrosis palmaris et axillaris−−experiences of 165 cases. *Ann Chir Gynaecol* 90 : 167−169, 2001.

Lin TS & Fang HY. Transthoracic endoscopic sympathectomy in the treatment of palmar hyperhidrosis−−with emphasis on perioperative management (1,360case analyses). *Surg Neurol* 52 : 453−457, 1999.

Liu Y, Yang J, Liu J, Yang F, Jiang G, Li J, Huang Y & Wang J. Surgical treatment of primary palmar hyperhidrosis : a prospective randomized study comparing T3 and T4 sympathicotomy. *Eur J Cardiothorac Surg* 35 : 398−402, 2009.

Matthews B & Robinson PP. The course of post−ganglionic sympathetic fibres distributed with the trigeminal nerve in the cat. *J Physiol* 303 : 391−401, 1980.

Maudar V, Winters SJ & Villafuerte BC. Hot flashes and fatigue relieved by metformin. *Endocr Pract* 15 : 30−34, 2009.

McMahon SB & Gibson S. Peptide expression is altered when afferent nerves reinnervate inappropriate tissue. *Neurosci Lett* 73 : 9−15, 1987

Mizuta K & Izumi H. Bulbar pathway for contralateral lingual nerve−evoked reflex vasodilatation in cat palate. *Brain Res* 1020 : 86−94, 2004.

Mizuta K, Karita K & Izumi H. Parasympathetic reflex vasodilatation in rat submandibular gland. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 279 : R677–683, 2000.

Mizuta K, Kuchiiwa S, Saito T, Mayanagi H, Karita K & Izumi H. Involvement of trigeminal spinal nucleus in parasympathetic reflex vasodilatation in cat lower lip. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 282 : R492–500, 2002.

Mizuta K, Mizuta F, Takahashi M, Ishii H, Niioka T & Izumi H. Effects of isoflurane on parasympathetic vasodilatation in the rat submandibular gland. *J Dent Res* 85 : 379–383, 2006.

Moskowitz MA. The neurobiology of vascular head pain. *Ann Neurol* 16 : 157–168, 1984.

Neese SL, Sherill LK, Tan AA, Roosevelt RW, Browning RA, Smith DC, Duke A & Clough RW. Vagus nerve stimulation may protect GABAergic neurons following traumatic brain injury in rats : An immunocytochemical study. *Brain Res* 1128 : 157–163, 2007

Nicholson ML, Dennis MJ & Hopkinson BR. Endoscopic transthoracic sympathectomy : successful in hyperhidrosis but can the indications be extended? *Ann R Coll Surg Engl* 76 : 311–314, 1994.

Niioka T, Ishii H & Izumi H. Regional differences in blood flow variation in rat masseter muscle. *Arch Oral Biol* 54 : 1022–1028, 2009a.

Niioka T, Ishii H & Izumi H. Involvement of vasoactive intestinal polypeptide in the parasympathetic vasodilatation of the rat masseter muscle. *Arch Oral Biol* 54 : 909–916, 2009.

Reisfeld R, Nguyen R & Pnini A. Endoscopic thoracic sympathectomy for hyperhidrosis : experience with both cauterization and clamping methods. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 12 : 255–267, 2002.

Restivo DA, Lanza S, Patti F, Giuffrida S, Marchese–Ragona R, Bramanti P & Palmeri A. Improvement of diabetic autonomic gustatory sweating by botulinum toxin type A. *Neurology* 59 : 1971–1973, 2002.

Rex LO, Drott C, Claes G, Gothberg G & Dalman P. The Boras experience of endoscopic thoracic sympathicotomy for palmar, axillary, facial hyperhidrosis and facial blushing. *Eur J Surg* Suppl : 23–26, 1998.

Riet M, Smet AA, Kuiken H, Kazemier G & Bonjer HJ. Prevention of compensatory hyperhidrosis after thoracoscopic sympathectomy for hyperhidrosis. *Surg Endosc* 15 : 1159–1162, 2001.

Roosevelt RW, Smith DC, Clough RW, Jensen RA & Browning RA. Increased extracellular concentrations of norepinephrine in cortex and hippocampus following vagus nerve stimulation in the rat. *Brain Res* 1119 : 124–132, 2006.

Sakurai Y, Echigo S, Kuchiiwa S & Izumi H. Lingual nerve stimulation–induced c–Fos expression in the trigeminal spinal nucleus. *Dent. J. Health Sci. Univ. Hokkaido* 25 : 97–107, 2006.

Sansone GR & Komisaruk BR. Evidence that oxytocin is an endogenous stimulator of autonomic sympathetic preganglionics : the pupillary dilatation response to vaginocervical stimulation in the rat. *Brain Res* 898 : 265–271, 2001.

Sasano T, Kuriwada S, Sanjo D, Izumi H, Tabata T & Karita K. Acute response of periodontal ligament blood flow to external force application. *J Periodontal Res* 27 : 301–304, 1992.

Sasano T, Kuriwada S, Shoji N, Sanjo D, Izumi H & Karita K. Axon reflex vasodilatation in cat dental pulp elicited by noxious stimulation of the gingiva. *J Dent Res* 73 : 1797–1802, 1994.

Sasano T, Shoji N, Kuriwada S, Sanjo D, Izumi H & Karita K. Absence of parasympathetic vasodilatation in cat dental pulp. *J Dent Res* 74 : 1665–1670, 1995.

Sasano T, Shoji N, Kuriwada S, Sanjo D, Izumi H & Karita K. Direct evidence of parasympathetic vasodilatation in cat periodontal ligament. *J Periodontal Res* 31 : 556–562, 1996.

Sasano T, Shoji N, Kuriwada–Satoh S, Iikubo M, Izumi H & Karita K. Dependence of pulpal blood–flow responses on baseline blood–flow in the cat. *Arch Oral Biol* 47 : 131–137, 2002.

Sato A, Izumi H, Nakamura I & Karita K. Differences in parasympathetic vasodilator and salivary responses in the cat submandibular gland between lingual and chorda–lingual nerve stimulation. *J Dent Res* 80 : 484–489, 2001.

Satoh–Kuriwada S, Sasano T, Date H, Karita K, Izumi H, Shoji N & Hashimoto K. Centrally mediated reflex vasodilation in the gingiva induced by painful tooth–pulp stimulation in sympathectomized human subjects. *J Periodontal Res* 38 : 218–222, 2003.

Smith DC, Modglin AA, Roosevelt RW, Neese SL, Jensen RA, Browning RA & Clough RW. Electrical stimulation of the vagus nerve enhances cognitive and motor recovery following moderate fluid percussion injury in the rat. *J Neurotrauma* 22 : 1485–1502, 2005.

Sudo E, Ishii H, Niioka T, Hirai T & Izumi H. Parasympathetic vasodilator fibers in rat digastric muscle. *Brain Res* 1302 : 125–131, 2009.

Takahashi H, Izumi H & Karita K. Parasympathetic reflex salivary secretion in the cat parotid gland. *Jpn J Physiol* 45 : 475–490, 1995.

Tanaka T, Kuchiiwa S & Izumi H. Parasympathetic mediated pupillary dilation elicited by lingual nerve stimulation in cats. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 46 : 4267–4274, 2005.

田中潤一，飛田研二，佐々木規之，黒瀬公啓，四方裕夫，滋坂＆松原純一．胸腔鏡下胸部交感神経節焼灼術の術中効果判定に近赤外線分光法が有用であった一例．脈管学 43：285－288，2003.

Tugnoli V, Marchese Ragona R, Eleopra R, Quatrale R, Capone JG, Pastore A, Montecucco C & De Grandis D. The role of gustatory flushing in Frey's syndrome and its treatment with botulinum toxin type A. *Clin Auton Res* 12 : 174–178, 2002.

Uemura Y, Sugimoto T, Okamoto S, Handa H & Mizuno N. Changes of vasoactive intestinal polypeptide–like immunoreactivity in cerebrovascular nerve fibers after subarachnoid hemorrhage : an experimental study in the dog. *Neurosci Lett* 71 : 137–141, 1986.

Watanabe H, Ishii H, Niioka T, Yamamuro M & Izumi H. Occurrence of parasympathetic vasodilator fibers in the lower lip of the guinea–pig. *J Comp Physiol B* 178 : 297–305, 2008.

Wikkelso C, Fahrenkrug J, Blomstrand C & Johansson BB. Dementia of different etiologies : vasoactive intestinal polypeptide in CSF. *Neurology* 35 : 592–595, 1985.

山口与市．植物神経Irritation症候群（Reillyの現象）．最新医学 14874–893, 1959.

Yamamoto H, Kanehira A, Kawamura M, Okada M & Ohkita Y. Needlescopic surgery for palmar hyperhidrosis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 120 : 276–279, 2000.

Yasuda M & Izumi H. Trigeminal nerve–mediated reflex arterial blood pressure decrease and vasodilatation in lower lip of the rabbit. *Brain Res* 987 : 59–66, 2003.

Yasui T, Karita K, Izumi H & Tamai M. Correlation between vasodilatation and secretion in the lacrimal gland elicited by stimulation

of the cornea and facial nerve root of the cat. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 38 : 2476–2482, 1997.

Yilmaz EN, Dur AH, Cuesta MA & Rauwerda JA. Endoscopic versus transaxillary thoracic sympathectomy for primary axillary and palmar hyperhidrosis and/or facial blushing : 5–year–experience. Eur J Cardiothorac Surg 10 : 168–172, 1996.

Zacherl J, Huber ER, Imhof M, Plas EG, Herbst F & Fugger R. Long–term results of 630 thoracoscopic sympathicotomies for primary hyperhidrosis : the Vienna experience. *Eur J Surg* Suppl : 43–46, 1998.

Zacherl J, Imhof M, Huber ER, Plas EG, Herbst F, Jakesz R & Fugger R. Video assistance reduces complication rate of thoracoscopic sympathicotomy for hyperhidrosis. *Ann Thorac Surg* 68 : 1177–1181, 1999.

第十章：胸腔鏡下胸部交感神経遮断術に関する報告

10－１：臨床報告－１

Surgical treatment of primary palmar hyperhidrosis : a prospective randomized study comparing T3 and T4 sympathicotomy

Yanguo Liu[a], Jie Yang[b], Jun Liu[a], Fan Yang[a], Guanchao Jiang[a], Jianfeng Li[a], Yuqing Huang[c], Jun Wang[a,*]

Eur J Cardiothorac Surg2009 ; 35 : 398–402

『手掌多汗症の手術：Ｔ３遮断とＴ４遮断の比較』

患者にとってよりよい胸腔鏡下胸部交感神経遮断術とはなにか．Ｔ３交感神経節遮断とＴ４交感神経節切除を比較し症状の改善度と合併症の発現度を比較し，さらにＴ２，Ｔ３，Ｔ４の上肢における神経支配についても述べている．

緒言

胸腔鏡下胸部交感神経遮断術は手掌多汗症の治療法として広くおこなわれており，交感神経の切除，切離，クリップ法などがある．Ｔ２は上肢の神経支配に重要な役割を果たしており，過去にはＴ２を含む遮断が多数行われた[1~3]．最近の報告では，Ｔ２を遮断することにより重症の代償性発汗や過度の手掌乾燥が発現しやすいということがわかってきた[4~8]．現在，Ｔ２遮断はほとんど行われていない．Ｔ３あるいは Ｔ４遮断が広く行われており結果は良好であるが，軽度の代償性発汗や手掌乾燥の発現がみられる場合がある[8~12]．上肢のエクリン腺の神経支配はよくわかっていなく，胸部交感神経鎖は複雑な機能を果たしているので，効果が高く損傷の少ない方法を取るようにしなければならない．

この論文は，Ｔ３の遮断とＴ４の遮断を比較し，続発症の程度や手術に対する満足度を考察したものである．

対象と方法

＊患者

2004年９月～2007年12月までの手掌多汗症患者141人，男性78人女性63人，平均年令26.9±6.5才．手掌多汗の程度，体の他の部分の多汗の有無，併発症状，甲状腺機能，神経学的検査などを行った．手術前にX線検査，ECG，通常の血液検査を行った．手術は，日常生活に支障をきたす重症の手掌多汗症を対象とし，甲状腺機能亢進症，神経不安，除脈（＜60／min）による多汗は対象としない．患者をランダムにＴ３遮断とＴ４遮断の２つのグループに分ける（表１）．この研究は倫理委員会の承認を得ている．

＊手術

患者は45°の半座位で両腕を外転する．ダブルルーメン，気管挿入で麻酔を行う．第５肋間に胸腔鏡用，第３肋間に処置用として５～10mm切開する．胸腔鏡を針入し，注意深く神経節の位置を確認する．Ｔ３は第３肋間に，Ｔ４は第４肋間にある．胸膜を切開する．神経鎖と交通枝を焼灼する．著者らは両側で行ったが，心臓の神経支配を確認するために右側から手術を行った[13,14]．気胸がなければ翌日に退院する．

結果

Ｔ３グループは68人（男性37人，女性31人），Ｔ４グループは73人（男性41人，女性32人）．２つのグループは性別，平均年令，重症度，経過観察期間を同じようにした（表１）．これらの手術法は文献で報告されており[8~12]安全性も証明されているので，著者らの研究で倫理的問題は発生しない．

表１　患者背景

	人数	男性：女性	平均年令	手掌多汗症			観察期間
				軽度	中等度	重度	
Ｔ３グループ	68	37人：31人	26.7才	５人	42人	21人	18.5±6.5ヶ月
Ｔ４グループ	73	41人：32人	27.1才	７人	44人	22人	17.2±7.3ヶ月
計	141	78人：63人	26.9才	12人	86人	43人	17.8±7.9ヶ月

いずれの手術でも，大量出血，不整脈，心臓発作，死亡例などはない．術後のX線検査で３人（2.13%）に片側の気胸が認められたがドレナージは必要でなかった．ホルネル症候群，徐脈，血胸もない．すべての患者は術後１～２日で退院した．

術後３ヶ月間の経過観察を行ったが,10人（T３が６人，T４が４人）が脱落したので，回収率は92.9%，平均観察期間は17.8±7.9ヶ月である．

＊手掌多汗症の改善

多汗の改善は100%に認められた（141人／141人）．気温の高い日，あるいは手掌を長時間握りしめることによる弱い手掌の発汗がみられ，T４（41人／69人，59.4%）はT３（16人／62人，25.8%）に比し多い．ほとんどの患者は手術に非常に満足している．T４グループの４人（5.8%）が多汗は改善されたものの，術後の手掌発汗が残ったことに不満を持っている．T３グループではこのようなことはない．

＊過度の手掌乾燥

過度の手掌乾燥，手掌皮膚亀裂が特に冬に起こる．T４（１人／69人,1.4%）がT３（８人／62人,12.9%）に比し低い．

＊代償性発汗

87人（66.4%）に代償性発汗がみられ，T４（39人，56.5%）がT３（48人，77.4%）に比し低い．胸部，背中，腹部，大腿，そけい部に発汗が起こる．発汗の程度を軽度，中等度，重度で評価した[15]．軽度の発汗は日常生活に問題ない．中等度の代償性発汗は日常生活に支障をきたすが我慢できる範囲である．T３（９人，14.5%）がT４（２人，2.9%）に比し多い．重度の代償性発汗はいずれのグループでも起こらない．

＊満足度とQOL

手術に対する満足度を，非常に満足，満足，やや満足で評価した．T３に比しT４グループに非常に満足の評価が多い．両方に少数ながら，やや満足の評価があり，T３グループは，過度の手掌乾燥あるいは代償性発汗を理由にあげ，T４グループは手掌の発汗が残存しているのが理由である．全員がQOLが改善されたと回答している（表２）．

表２　手術結果（131人）

	T３グループ	T４グループ
成績		
乾燥	74.2%（46／62）	40.5%（28／69）
やや乾燥	25.8%（16／62）	53.6%（37／69）
発汗残存	0%（０／62）	5.8%（４／69）
続発症		
代償性発汗	77.4%（48／62）	56.5%（39／69）
中等度	14.5%（９／62）	2.9%（２／69）
過度の手掌乾燥	12.9%（８／62）	1.4%（１／69）
満足度		
非常に満足	24.2%（15／62）	58.0%（40／69）
満足	70.9%（44／62）	36.2%（25／69）
やや満足	4.8%（３／62）	5.8%（４／69）

考察

手掌多汗症とは，手掌で異常に過剰な発汗がある疾患である．分泌線の機能亢進であり，情動反応が引き金となることが多い．非侵襲性治療（イオノフォレシス，ボツリヌス毒素の注射など）の効果は持続しない．胸腔鏡下胸部交感神経遮断術は安全で有効な治療法である．有効成績は95%以上である[1,8,10]．しかし，なかには代償性発汗や過度の手掌乾燥などの続発症が発現することがある．代償性発汗などを予防するために，さまざまな方法が試みられてきた．手術の手技はここ100年の間に，開胸手術から侵襲性の少ない方法へ，さらに神経節の切除，切断，切離，クリッピング，交通枝切断などが行われてきた．交感神経の幹を残し，交通枝のみを遮断する方法（ramicotomy）はWittmoserによって施行され[16]，交感神経系に影響が少ない方法といわれている．この方法は代償性発汗は少ないが，5.0～23.5%に再発が起こる[17,18]ためにあまり行われていない．現在は，節と節の間の線維を切離し節を残す方法が一般的である．

過去にはT２が主に手掌を神経支配していると考えられてきた[1~3]．しかしT２遮断は過度の手掌乾燥や顔面の除神経を引き起こす．Drott[19]は，頭部や顔面の発汗が消失すると体幹部での代償性発汗が起こると報告している．Schmidtら[7]は，T２を遮断しなければ代償性発汗は起こりにくいと報告している．解剖学的研究[20]によれば，上肢への節前線維は主に第３～第６胸髄分節から出ていて，第３と第４分節が重要な働きをしている．どの部分を遮断すべきかについてはいまだに論議されている．ここ数年はT３遮断やT４遮断が報告されており[8~12,21~23]，非常に良好な治療成績をおさめている．しかし代償性発汗については文献により異なっている．代償性発汗は主観的な面がある．量的定義は困難であり，今後の研究が待たれる．

LinとWu[21]はT２やT３からの神経線維は手掌をほとんど支配せず，手掌の皮膚に到達する神経線維はT４からでて，T２とT３を通過すると報告している．手掌への神経支配をT４で遮断すると，脳への交感神経トーンを阻害しない．著者らの研究によれば，T３あるいはT４遮断を行うと手掌多汗を改善し，さらには手術に対する満足度も高い．いずれの場合も弱い手掌発汗が残る場合があるが，これはT４遮断の方がT３に比し多い．発汗は我慢できる程度である．気温が高い日にだけ起こる．手掌発汗が残存しても過度の手掌乾燥があるよりは手術に対する満足度は高い．患者は手掌がやや湿っている方が快適に感じ，完全に乾燥しているのは望まない[12]．Choiら[22]は適度な手掌の発汗は手の動きをスムーズにするといい，手術の理想的な結果は，多汗症を改善し，かつ過度の手掌乾燥を起こさず，手掌が適度に湿っている状態だと言っている．Hshmonaiら[24]によると，手掌乾燥は医師にとっては望ましい結果であるが，患者にとっては望ましいものとはいえない．これらの報告や著者らの結果から，手掌多汗症の治療にはT４遮断が望ましいと考える．著者らの場合，T４グループの数人の患者（5.8%）が手掌多汗症が残っていると言っているが，手術前と比較すると非常に改善しており，再手術を望んではいない．

過度の手掌乾燥は遮断術の続発症の１つである．著者らの場合は，T４グループで1.4%でありT３グループで12.9%である．エジプトでの研究[23]では，T２遮断により上肢の過度の乾燥が起こったと報告している．このことは，T４が主に手掌への神経支配をしているが，交感神経鎖を上行しT３やT２からの神経線維も手掌を支配していることを意味している．T２を遮断すると，T３やT４からの手掌へのインパルスも遮断する．同様にT３を遮断すると，T４からのインパルスも遮断する．T２遮断は手掌の神経支配全般を阻害するが，代償性発汗や過度の手掌乾燥を起こす頻度が高く，よい手術法とはいえない．T４遮断は手掌の神経支配を最低限に阻害し，多汗症を改善し，手術の満足度が非常に高い．手掌多汗症の治療のゴールは手掌の発汗機能の停止ではなく，患者のQOLの改善であり，代償性発汗などを考慮するとT４遮断が望ましいと考える．

代償性発汗は今なお，多汗症に対する胸部交感神経遮断術後に高頻度に起こる続発症である．その発現の頻度や程度については論文によって異なる．Zachetlら[25]は352人を対象にした研究で代償性発汗が69%に起こると報告している．Fredmanら[4]は90%と報告している．これらの違いは手術手技の差や，代償性発汗の評価の差であろうと思われる．代償性発汗の機序は解明されておらず，その発現を減少させるためにさまざまな手術法が試みられてきた．多くの著者が，代償性発汗の発現頻度と強さは神経節切除の部位と範囲に関係があると述べている．範囲が大きく，とくにT２を含むような切除では，代償性発汗が起きる頻度が高い．Deweyら[8]は，切除を１ヶ所にすることで，重度の代償性発汗を減少することができると報告している．しかしながら，T３切除とT４切除を比較した論文はない．著者らの場合，全体的な代償性発汗が66.4%に起こる．ほとんどは軽度であり，日常生活に支障がない．T４グループに比しT３グループにやや強い代償性発汗が起こる頻度が高い．これらの結果から，T４遮断はT３遮断に比較し，効果は同様でありながら代償性発汗の発現頻度が低い．したがって，T４遮断は手掌多汗症の手術として適切である．

文献

1. Lin TS, Fang HY. Transthoracic endoscopic sympathectomy in the treatment of palmar hyperhidrosis-with emphasis on perioperative management (1360 case analyses). Surg Neurol 1999 ; 52(5) : 453–457. Chiou TS, Liao KK. Orientation landmarks of endoscopic transaxillary T–2 sympathectomy for palmar hyperhidrosis. J Neurosurg 1996 ; 85(2) : 310–315.
2. Drott C, Gothberg G, Claes G. Endoscopic transthoracic sympathectomy : an efficient and safe method for the treatment of hyperhidrosis. J Am Acad Dermatol 1995 ; 33(1) : 78–81.
3. Fredman B, Zohar E, Shachor D, Bendahan J, Jedeikin R. Video–assisted transthoracic sympathectomy in the treatment of primary hyperhidrosis : friend or foe?. Surg Laparosc Endosc Percutan Tech 2000 ; 10(4) : 226–229.
4. Yazbek G, Wolosker N, de Campos JR, Kauffman P, Ishy A, Puech–Leão P. Palmar hyperhidrosis– which is the best level of denervation using video–assisted thoracoscopic sympathectomy : T 2 or T3 ganglion?. J Vasc Surg 2005 ; 42(2) : 281–285.
5. Reisfeld R. Sympathectomy for hyperhidrosis : should we place the clamps at T2-T3 or T3-T4?. Clin Auton Res 2006 ; 16(6) : 384–389.
6. Schmidt J, Bechara FG, Altmeyer P, Zirngibl H. Endoscopic thoracic sympathectomy for severe hyperhidrosis : impact of restrictive denervation on compensatory sweating. Ann Thorac Surg 2006 ; 81(3) : 1048–1055.
7. Dewey TM, Herbert MA, Hill SL, Prince SL, Mack MJ. One–year follow–up after thoracoscopic sympathectomy for hyperhidrosis : outcomes and consequences. Ann Thorac Surg 2006 ; 81(4) : 1227–1233.
8. Riet M, Smet AA, Kuiken H, Kazemier G, Bonjer HJ. Prevention of compensatory hyperhidrosis after thoracoscopic sympathectomy for hyperhidrosis. Surg Endosc 2001 ; 15(10) : 1159–1162.
9. Yoon DH, Ha Y, Park YG, Chang JW. Thoracoscopic limited T–3 sympathicotomy for primary hyperhidrosis : prevention for compensatory hyperhidrosis. J Neurosurg 2003 ; 99 (1, Suppl.) : 39–43.
10. Chou SH, Kao EL, Li HP, Lin CC, Huang MF. T4 sympathec-

tomy for palmar hyperhidrosis : an effective approach that simultaneously minimizes compensatory hyperhidrosis. Kaohsiung J Med Sci 2005 ; 21(7) : 310–313.
11. Neumayer C, Zacherl J, Holak G, Függer R, Jakesz R, Herbst F, Bischof G. Limited endoscopic thoracic sympathetic block for hyperhidrosis of the upper limb : reduction of compensatory sweating by clipping T4. Surg Endosc 2004 ; 18(1) : 152–156.
12. Lobato EB, Kern KB, Paige GB, Brown M, Sulek CA. Differential effects of right versus left stellate ganglion block on left ventricular function in humans : an echocardiographic analysis. J Clin Anesth 2000 ; 12(4) : 315–318.
13. Wong CW, Wang CH. Left stellate stimulation increases left ventricular ejection fraction in patients with essential palmar hyperhidrosis. J Auton Nerv Syst 1999 ; 78(1) : 64–67.
14. Licht PB, Pilegaard HK. Severity of compensatory sweating after thoracoscopic sympathectomy. Ann Thorac Surg 2004 ; 78(2) : 427–431.
15. Wittmoser R. Thoracoscopic sympathectomy and vagotomy. In : Cuschieri A, Buess G, Perissat J, editors. Operative manual of endoscopic surgery. New York : Springer ; 1992. pp.110–133.
16. Gossot D, Toledo L, Fritsch S, Celerier M. Thoracoscopic sympathectomy for upper limb hyperhidrosis : looking for the right operation. Ann Thorac Surg 1997 ; 64(4) : 975–978.
17. Lee DY, Paik HC, Kim DH, Kim HW. Comparative analysis of T3 selective division of rami communicantes (ramicotomy) to T3 sympathetic clipping in treatment of palmar hyperhidrosis. Clin Auton Res 2003 ; 13 (Suppl. 1) : I45–I47.
18. Drott C. Results of endoscopic thoracic sympathectomy (ETS) on hyperhidrosis, facial blushing, angina pectoris, vascular disorders and pain syndromes of the hand and arm. Clin Auton Res 2003 ; 13 (Suppl. 1) : I26–I30.
19. Gray H. The sympathetic nerves. In : Lewis WH, editor. Anatomy of the human body. 20th ed. Philadelphia : Lea & Febiger ; 2000. pp.1292–1299.
20. Lin CC, Wu HH. Endoscopic t4–sympathetic block by clamping (ESB 4) in treatment of hyperhidrosis palmaris et axillaries-experiences of 165 cases. Ann Chir Gynaecol 2001 ; 90(3) : 167–169. Choi BC, Lee YC, Sim SB. Treatment of palmar hyperhidrosis by endoscopic clipping of the upper part of the T4 sympathetic ganglion, Preliminary results. Clin Auton Res 2003 ; 13 (December (Suppl.1) : I48–I51.
21. Mahdy T, Youssef T, Elmonem HA, Omar W, Elateef AA. T4 sympathectomy for palmar hyperhidrosis : looking for the right operation. Surgery 2008 ; 143(6) : 784–789.
22. Hashmonai M, Assalia A, Kopelman D. Thoracoscopic sympathectomy for palmar hyperhidrosis, ablate or resect?. Surg Endosc 2001 ; 15(5) : 435–441.
23. Zacherl J, Imhof M, Huber ER, Plas EG, Herbst F, Jakesz R, Függer R. Video assistance reduces complication rate of thoracoscopic sympathectomy for hyperhidrosis. Ann Thorac Surg 1999 ; 68(4) : 1177–1181.

10－2：臨床報告－2

Gustatory Side Effects After Thoracoscopic Sympathectomy

Peter B. Licht and Hans K. Pilegaard

Ann Thorac Surg 2006 ; 81 : 1043–1047

『胸腔鏡下胸部交感神経遮断術後の味覚性発汗の発症』

胸腔鏡下胸部交感神経遮断術後の代償性発汗と味覚性発汗の発現は神経節の切除範囲と深い関係がある，ということを多汗症と赤面症の患者の患者において検証した論文である．さらに，味覚性発汗とFrey症候群との関連，およびその機序についてもふれている．

緒言

北米の15万家庭を対象にした調査によれば，多汗症患者は約３％である[1]．多汗症やその治療法については過去50年間に数百の論文がでている．非侵襲性の治療法の効果は十分でないことや一過性であることが多い[2]．その場合は，交感神経節からエクリン腺への興奮伝達を阻害する胸腔鏡下胸部交感神経遮断術が有効である[3,4]．

代償性発汗は，遮断術の続発症として知られているが，発現率は論文によって差がある．同じく続発症である味覚性発汗は，辛みのある食物や酸味のある果物を食べたときに起こるがそれについての論文は少ない．著者らは代償性発汗や味覚性発汗の発現が交感神経切除の範囲と関連があるかどうかについて検証した．

対象と方法

＊患者

1997年１月～2005年１月の８年間に，手掌多汗症，腋窩多汗症，顔面多汗症，赤面症に対する手術を受けた患者238人．手術前の発汗量の測定は行っていない．手術を行うかどうかは，患者の主訴による．

女性は168人（71％），患者の平均年令は，29才（12～61才）である．患者のカルテや記録，術後の経過についてのアンケートを検証した．アンケートでは，１）手術前の発汗の程度を社会的，職業的な制限があったかを，非常にあった，ややあった，なし，２）手術後の多汗の改善度を，非常に良い，満足できる，やや良い，無効，３）特定の食物摂取後に味覚性発汗がみられたか，４）代償性発汗があるか，衣服がぬれて日中何回か着替えるかどうか，５）手術を受けたことを満足しているか，後悔しているかについて質問した．

＊手術法

患者は仰臥位で両腕を90°外転する．麻酔用にシングルルーメンを挿管する．２ポートで行う．肺実質を損傷する恐れがあるときは，気管内チューブを一時的にはずし，肺を圧排する．０°のビデオ胸部内視鏡を使うため

に，５mm径のトロッカーを刺入する．電気焼灼メス，あるいはハーモニックスカルペルの挿入のために，第２トロッカーを刺入する．交感神経鎖は，第２，第３，第４肋骨頭が交差する位置で判断する．肺胸膜を切開し，交感神経鎖を切除する．第２肋骨の位置で横に約２cm切開し，交通枝も切除する．著者らの初期の患者50人では，交感神経鎖の切除に単極の焼却メスを使用し，その後はハーモニックスカルペルを使用した．顔面多汗症と赤面症ではT２切除（n＝97），手掌多汗症ではT２～T３切除（n＝76），腋窩多汗症ではT２～T４切除（n＝65）を行った．手術は全て両側で行った．複数の部位での多汗症がある場合は，範囲を広げた交感神経切断が行われる．たとえば，手掌と腋窩の両方に多汗症がある患者にはT２～T４の切除を行う．

結果

内視鏡手術中に開胸手術に変更した例は無く，手術中の死亡例もない．４人の患者が片側にホルネル症候群を発現し，そのうち２人が消失せずに残った．手術の平均所要時間は20分（７～115分），平均入院期間は２日間（１～12日間），手術後の入院期間は平均１日（０～６日間）である．

229人（96％）に手術から平均17ヶ月（１～72ヶ月）後にアンケートに答えてもらった．７人がアンケートを返送せず，２人が外国に移住している．手術前の症状によって社会生活に制限があったかについては，非常にあったが217人（95％），ややあったが12人（５％）である．仕事上支障があったかについては226人が回答し，非常にあったが209人（93％），ややあったが16人（６％），全くなかったが１人（１％）である．

手術の結果を表１に示す．T２～T３を切除した場合の結果がきわめてよい．６人が症状の軽度の再発があると答えている．そのうち４人は赤面症によるT２切除であり，手術結果には非常に満足していると回答している．２人は腋窩多汗症のT２～T４切除であり手術結果には満足だと答えている．

味覚性発汗は74人（32％）に起こり，表２に示すように腋窩多汗症のT２～T４切除の場合に高頻度に発現する．

表１　交感神経切除範囲と手術の効果

手術範囲	非常によい	よい	やや効果あり	無効	計
T２	47(49)	22(23)	16(17)	10(11)	95(100)
T２～T３	64(86)	6(8)	4(5)	1(1)	75(100)
T２～T４	36(61)	12(20)	7(12)	4(7)	59(100)
計	147(64)	40(17)	27(12)	15(7)	229(100)

＊患者数（パーセント）

代償性発汗は90％の患者に起こり，部位は背中（75％），腹部（66％），脚（44％），胸部（15％）である．

表２　切除範囲と味覚性発汗の発現

切除範囲	味覚性発汗あり	味覚性発汗なし	計
T２	26(27)	69(73)	95(100)
T２～T３	22(29)	53(71)	75(100)
T２～４	26(44)	33(56)	59(100)
計	74(32)	155(68)	229(100)

＊患者数（パーセント）

表３に示すように，代償性発汗の発現は腋窩多汗症のT２～T４の交感神経切除後に高い．

表３　切除範囲と代償性発汗の発現

切除範囲	代償性発汗あり	代償性発汗なし	計
T２	81(85)	14(15)	95(100)
T２～T３	68(91)	7(9)	75(100)
T２～T４	57(97)	2(3)	59(100)
計	206(90)	23(10)	229(100)

＊患者数（パーセント）

代償性発汗があると答えた患者のうち72人（35％）が，日中に着替えが必要であると答えており，T２～T４切除の場合に非常に多い．32人（14％）が手術したことを後悔している．理由は，続発症の発現（n＝14），手術が無効（n＝８），両方の理由（n＝10）である．腋窩多汗症のT２～T４切除患者に手術を後悔しているという回答が非常に多い．赤面症８人，手掌多汗症３人，腋窩多汗症７人が手術を受けても効果がなかったと回答している．

コメント

著者らは以前，多汗症あるいは赤面症の治療に胸腔鏡下交感神経切断術を行った158人における代償性発汗について報告している[5]．本論文ではその後２年間に手術し経過観察した80人を加えて検証した．アンケートに対する回答率は96％であり，これは他に比し高く我々の研究の信頼性が高いといえる．２人は外国に移住しており実際の回答率は97％である．我々の調査によると，手術を希望した患者のほとんどが，社会的にも仕事の上でも非常に制限があったと答えている．しかし多汗症は良性疾患である．手術前に患者に合併症や続発症について十分に説明する必要がある．特に代償性発汗は高頻度で発現し消失することはない．頻度は論文により30～70％の差がある．著者らの調査では90％に発現し，35％は重度で日中衣服の着替えが必要であった．代償性発汗が時間

経過により軽減したかについては質問しなかったが，手術から平均17ヶ月後の調査でもこのような高い頻度でみられることは，期間経過による軽減はなかったと考える．

続発症としては味覚性発汗もあるが報告は少ない．発現率は論文によって大きな差がある[4~27]．味覚性発汗の発現が０％[6~9]，数％[10~13]，あるいは50～70％[14,15]という報告がある．著者らの場合は，32％に起こり，特に辛い食物や，リンゴやオレンジ等のやや酸味のある果物を摂取したときに起こる．この現象の病態生理学的説明はできない．ある論文では，迷走神経が伸びて，切除された交感神経鎖に接続したものと推論している[26]．この症状はFrey症候群に非常に類似している．Frey症候群とは，耳下腺の手術，顎下腺の手術，腫瘍，頸部の激しい損傷などのあとにまれに起こる疾病である[28,29]．この症候群の発汗部位は耳介前部に限定される．Frey症候群の発症メカニズムはよくわかっていないが[30]，耳側頭を走行する，耳下腺への副交感神経線維と汗腺への交感神経線維の両者が損傷を受け，その後汗腺へ接続する交感神経の経路に沿って副交感神経線維の再生が起こるという報告がある[28,31,32]．食べ物の摂取により，唾液分泌と共に発汗が起こるのは，耳側頭の神経支配を受ける汗腺を副交感神経線維が興奮させるためと考えられる．Frey症候群は耳下腺手術から数ヶ月から数年後に発症し[31]，この説を裏付けるものである．著者らの症例では，交感神経切断の１ヶ月後に数例の患者に味覚性発汗が発症している．神経線維が再生するには短すぎる期間である．味覚性発汗の病態生理はより複雑であるのかもしれない．手術後は，顔面エクリン汗腺の交感神経支配が十分でなく，副交感神経の影響を受けている可能性がある．味覚性発汗の治療には，経口抗コリン薬の投与，抗コリン薬の外用，塩化アルミニウムの外用，ボツリヌス毒素の注射[30]，などがあり，最近はグリコピロレートの外用が77％の患者に効果があったとの報告がある[33]．

著者らの以前の論文では腋窩多汗症に対しＴ２～Ｔ４切除の場合に高頻度に重度の代償性発汗が起こることを報告したが，軽度の代償性発汗や味覚性発汗については検証していない[5]．本論文では，交感神経切除範囲と代償性発汗や味覚性発汗の発現が深い関わりがあることを報告する．しかしそれが切除範囲によるものか多汗症の部位によるものかについては不明である．切除範囲は多汗症の部位によって決まり，この両者には深い関わりがある．解明には，部位と切除範囲をランダムに行い検証しなければならない．

我々の患者の多くは手術の結果に満足し，他の多汗症患者にも手術することをすすめると言っている．しかし14％の患者が，手術が無効あるいは続発症があったことから，手術したことを後悔している．腋窩多汗症に対するＴ２～Ｔ４切除患者に手術を後悔している率がかなり高い．手術結果には満足していても，代償性発汗や味覚性発汗がでたために後悔している（表３）．これらの結果から，著者らは重症の多汗症で日常生活に支障をきたし，かつほかの治療法がどれも無効だった患者にだけ胸腔鏡下胸部交感神経遮断術をすすめている．とくに，腋窩多汗症で広範囲の交感神経切除を予定している患者には，味覚性発汗や重度の代償性発汗が起こるリスクがあること説明すべきだと考える．交感神経幹を切除せず内視鏡でクリッピングを行う新しい手術法の報告も出ている[13,34,35]．クリッピング法で手術後，重度の代償性発汗がでた患者がクリップの除去で改善がみられた症例の報告がある[34,35]．味覚性発汗については改善した報告はでていない．

文献

1. Strutton DR, Kowalski JW, Glaser DA, Stang PE. (2004) US prevalence of hyperhidrosis and impact on individuals with axillary hyperhidrosis : results from a national survey. J Am Acad Dermatol 51 : 241–248.
2. Vallieres E. (2001) Endoscopic upper thoracic sympathectomy. Neurosurg Clin North Am 12 : 321–327.
3. Hederman WP. (1993) Endoscopic sympathectomy. Br J Surg 80 : 687–688.
4. Drott C, Gothberg G, Claes G. (1995) Endoscopic transthoracic sympathectomy : an efficient and safe method for the treatment of hyperhidrosis. J Am Acad Dermatol 33 : 78–81.
5. Licht PB, Pilegaard HK. (2004) Severity of compensatory sweating after thoracoscopic sympathectomy. Ann Thorac Surg 78 : 427–431.
6. Kopelman D, Hashmonai M, Ehrenreich M, Assalia A. (1998) Thoracoscopic sympathectomy for hyperhidrosis : is there a learning curve? Surg Laparosc Endosc 8 : 370–375.
7. Kao MC, Chen YL, Lin JY, Hsieh CS, Tsai JC. (1996) Endoscopic sympathectomy treatment for craniofacial hyperhidrosis. Arch Surg 131 : 1091–1094.
8. Chen HJ, Shih DY, Fung ST. (1994) Transthoracic endoscopic sympathectomy in the treatment of palmar hyperhidrosis. Arch Surg129 : 630–633.
9. Riet M, Smet AA, Kuiken H, Kazemier G, Bonjer HJ. (2001) Prevention of compensatory hyperhidrosis after thoracoscopic sympathectomy for hyperhidrosis. Surg Endosc 15 : 1159–1162.
10. Fredman B, Zohar E, Shachor D, Bendahan J, Jedeikin R. (2000) Video−assisted transthoracic sympathectomy in the treatment of primary hyperhidrosis : friend or foe? Surg Laparosc Endosc Percutan Tech 10 : 226–229.
11. Erak S, Sieunarine K, Goodman M, et al. (1999) Endoscopic thoracic sympathectomy for primary palmar hyperhidrosis : intermediate term results. Aust N Z J Surg 69 : 60–64.

12. Yamamoto H, Kanehira A, Kawamura M, Okada M, Ohkita Y. (2000) Needlescopic surgery for palmar hyperhidrosis. J Thorac Cardiovasc Surg 120 : 276–279.
13. Reisfeld R, Nguyen R, Pnini A. (2002) Endoscopic thoracic sympathectomy for hyperhidrosis : experience with both cauterization and clamping methods. Surg Laparosc Endosc Percutan Tech 12 : 255–267.
14. Herbst F, Plas EG, Fugger R, Fritsch A. (1994) Endoscopic thoracic sympathectomy for primary hyperhidrosis of the upper limbs. A critical analysis and long–term results of 480 operations. Ann Surg 220 : 86–90.
15. Lai YT, Yang LH, Chio CC, Chen HH. (1997) Complications in patients with palmar hyperhidrosis treated with transthoracic endoscopic sympathectomy. Neurosurgery 41 : 110–113.
16. Heuberger J, Furrer M, Habicht J, Inderbitzi R. (2000) Indikationen und Ergebnisse der videothorakoskopischen Sympathektomie. [The indications for and results of video thoracoscopic sympathectomy]. Dtsch Med Wochenschr 125 : 817–821.
17. Lardinois D, Ris HB. (2002) Minimally invasive video–endoscopic sympathectomy by use of a transaxillary single port approach. Eur J Cardiothorac Surg 21 : 67–70.
18. Zacherl J, Imhof M, Huber ER, et al. (1999) Video assistance reduces complication rate of thoracoscopic sympathicotomy for hyperhidrosis. Ann Thorac Surg 68 : 1177–1181.
19. Zacherl J Huber ER Imhof M Plas EG Herbst F Fugger R. (1998) Long–term results of 630 thoracoscopic sympathicotomies for primary hyperhidrosis : the Vienna experience Eur J Surg Suppl : 43–46.
20. 2nd Symposium on Thoracoscopic Sympathicotomy. Proceedings and abstracts. (1998) Eur J Surg Suppl : 3–60.
21. Andrews BT, Rennie JA. (1997) Predicting changes in the distribution of sweating following thoracoscopic sympathectomy. Br J Surg 84 : 1702–1704.
22. Rex LO, Drott C, Claes G, Gothberg G, Dalman P. (1998) The Boras experience of endoscopic thoracic sympathicotomy for palmar, axillary, facial hyperhidrosis and facial blushing. Eur J Surg Suppl : 23–26.
23. Drott C, Claes G. (1996) Hyperhidrosis treated by thoracoscopic sympathicotomy. Cardiovasc Surg 4 : 788–790.
24. Bonjer HJ, Hamming JF, du–Bois NAJJ, van Urk H. (1996) Advantages of limited thoracoscopic sympathectomy. Surg Endosc 10 : 721–723.
25. Chiou TS, Chen SC. (1999) Intermediate–term results of endoscopic transaxillary T2 sympathectomy for primary palmar hyperhidrosis. Br J Surg 86 : 45–47.
26. Hashmonai M, Kopelman D, Kein O, Schein M. (1992) Upper thoracic sympathectomy for primary palmar hyperhidrosis : long–term follow–up. Br J Surg 79 : 268–271.
27. Yilmaz EN, Dur AH, Cuesta MA, Rauwerda JA. (1996) Endoscopic versus transaxillary thoracic sympathectomy for primary axillary and palmar hyperhidrosis and/or facial blushing : 5–year–experience. Eur J Cardiothorac Surg 10 : 168–172.
28. Gordon AB, Fiddian RV. (1976) Frey's syndrome after parotid surgery. Am J Surg 132 : 54–58.
29. Drummond PD, Boyce GM, Lance JW. (1987) Postherpetic gustatory flushing and sweating. Ann Neurol 21 : 559–563.
30. Eckardt A, Kuettner C. (2003) Treatment of gustatory sweating (Frey's syndrome) with botulinum toxin A. Head Neck 25 : 624–628.
31. Drummond PD. (2002) Mechanism of gustatory flushing in Frey's syndrome. Clin Auton Res 12 : 144–146.
32. Dunbar EM, Singer TW, Singer K, Knight H, Lanska D, Okun MS. (2002) Understanding gustatory sweating. What have we learned from Lucja Frey and her predecessors? Clin Auton Res 12 : 179–184.
33. Kim WO, Kil HK, Yoon DM, Cho MJ. (2003) Treatment of compensatory gustatory hyperhidrosis with topical glycopyrrolate. Yonsei Med J44 : 579–582.
34. Lin TS, Huang LC, Wang NP, Lai CY. (2001) Video–assisted thoracoscopic T2 sympathetic block by clipping for palmar hyperhidrosis : analysis of 52 cases. J Laparoendosc Adv Surg Tech A 11 : 59–62.
35. Lin CC, Mo LR, Lee LS, Ng SM, Hwang MH. (1998) Thoracoscopic T2–sympathetic block by clipping–a better and reversible operation for treatment of hyperhidrosis palmaris : experience with 326 cases. Eur J Surg Suppl : 13–16.

和泉　博之

昭和22年２月生まれ，岩手県水沢市出身
昭和45年　東北大学医学部薬学科卒業
昭和51年　東北大学大学院薬学研究科博士課程修了
昭和51年４月　東北大学歯学部口腔生理学講座助手
平成11年４月　東北大学歯学部口腔機能解析学講座講師
平成15年２月　北海道医療大学歯学部口腔生理学講座教授

〔総説〕

歯周病と糖尿病のオーダーメード治療を目指して

長澤　敏行[1]，辻　昌宏[2]，古市　保志[1]

1．北海道医療大学歯学部　口腔機能修復・再建学系　歯周歯内治療学分野
2．北海道医療大学　個体差医療科学センター

Custom-made treatment of periodontitis and diabetes

Toshiyuki NAGASAWA[1], Masahiro TSUJI[2] and Yasushi FURUICHI[1]

1．Division of Periodontology & Endodontology, Department of Oral Rehabilitation, School of Dentistry, Health Sciences University of Hokkaido
2．Institute of Personalized Medical Science, Health Sciences University of Hokkaido

Abstract

Periodontitis is an inflammatory disease caused by Gram−negative anaerobic bacteria, and regarded to have a close relationship to diabetes mellitus. In this review, we have summarized 1 : the characteristics of periodontitis and diabetes, 2 : the current understanding of the pathogenesis of periodontitis and the diagnosis of periodontitis, 3 : the possible mechanisms of the relationship between periodontitis and diabetes, 4 : periodontitis associated with genetic disorders, 5 : the role of genetic polymorphisms in periodontitis, and 6 : the custom−made treatment of periodontitis and diabetes. Importance of the genome−wide association study (GWAS), and possible application of GWAS for custom−made treatment of periodontitis and diabetes were also discussed.

Key words：Periodontitis, Diabetes, insulin registance genome−wide association study (GWAS), Custom-made treatment

1．歯周病と糖尿病の特徴

歯周病はグラム陰性嫌気性桿菌による炎症性疾患である．歯周病は炎症が歯肉に限局している歯肉炎と，歯肉結合組織の破壊と歯槽骨の吸収をきたした歯周炎の総称である．歯周炎は成人が歯の喪失をきたす主因となっており，通常35歳以降で発症する事が多いが，若年期に重度の歯周炎を発症する例も認められる．

歯周病は糖尿病，心臓血管疾患，誤嚥性肺炎，早産，骨粗鬆症などの様々な全身疾患と関連することが注目されている．とりわけ糖尿病は歯周炎のリスクファクターとして古くから知られており，糖尿病の慢性合併症の一つとして取り上げられている．また糖尿病に与える炎症の分子機構が明らかになるに連れて，歯周病が糖尿病に与える影響も注目されるようになってきた（Nagasawa et al. 2010）．

糖尿病はインスリンの作用不足による慢性の高血糖状態を主徴とする代謝性疾患であり，インスリンの分泌低下，インスリン抵抗性が問題となっている．２型糖尿病は，インスリン分泌低下やインスリン抵抗性をきたす素因を含む複数の遺伝要因に，過食，運動不足，肥満，ストレスなどの環境因子や加齢が加わって発症すると考えられている．糖尿病と同様に歯周病も肥満，ストレス，加齢などによってリスクが増大するため，歯周病と糖尿病は生活習慣病一つとして位置づけられ，生活習慣を改善することで病気の発症や進行が予防できる疾患であると考えられるようになった．

これまで分子レベルでの歯周病診断および治療は確立していない．本稿では歯周病の病因と診断に関わる問題点について整理し，糖尿病と歯周病に関係する代謝・免疫機構について検討する．さらに分子レベルの診断に基づくオーダーメード医療の可能性について考察を加える．

受付：平成22年３月30日

2．歯周病の病因と診断の現状

1）細菌検査

口腔清掃を停止すると歯の周囲にはプラークと呼ばれる細菌集塊が形成される．プラークの堆積は歯肉炎を引き起こし，プラークを除去すれば再び健康な歯肉が得られる（Loe, Theilade and Jensen 1965）ことから歯肉炎の原因がプラーク細菌であることが明らかとなった．歯周炎では細菌による炎症性破壊が歯肉辺縁から歯周組織深部に及ぶ不可逆的な破壊が起こっており，特別な再生治療などを行わない限り細菌を除去しても元の状態には回復しない．

歯周炎の多くは35歳以降に発症し，組織破壊の速度が比較的緩慢である．このような歯周炎は慢性歯周炎と分類される．*Porphyromonas gingivalis*（Pg）菌は慢性歯周炎に多く認められる．10～30歳代の若年期に発症する重度の歯周炎は侵襲性歯周炎と分類され，*Aggregatibacter actinomycetemcomitans*（Aa）菌が関与する場合が多いとされている．しかしPg菌もAa菌もそれぞれ慢性歯周炎および侵襲性歯周炎で必ず検出されるわけではない．また歯周病原細菌が検出されても必ずしも重度の歯周組織破壊が認められないこともあり，細菌検査だけに基づいた歯周炎の分類は行われていない．

プラーク細菌の多くは口腔内常在細菌であり，歯肉炎は常在菌による感染であると考えられている．常在菌を完全に口腔内から除菌することはより危険な細菌によるSuperinfectionが起こり，著しい組織破壊が進行する恐れがある（Rams et al. 1992）ため好ましくないと考えられている．そのため歯周病の治療は細菌数を減少させることを目的として，口腔清掃や歯石の除去などの機械的なプラーク細菌の除去が原則的に行われている．

しかしプラーク細菌の病原性はすべて一様ではなく，特定の細菌は歯周病原細菌として他のプラーク細菌と区別されている．とりわけPg菌とAa菌は，細菌が存在することによって歯周炎のリスクが有意に高まること，また排除されることで歯周組織の改善が見られることなどから病原性が高いと考えられており，外来性菌として除菌すべきであるという考えも存在する（van Winkelhoff and Winkel 2005）．

Haubekらはモロッコの公立学校に通う700人の生徒の歯周病の有無とAa菌の関係を調査し，Aa菌が認められた学生では2年後の調査で有意に高い割合で歯周炎が発症したことを報告した（Haubek et al. 2008）．特にロイコトキシン高産生株であるJP 2タイプのAa菌を有していた人では18倍も歯周炎発症のリスクが高く，JP 2タイプ以外のAa菌を有していた人でもリスクが3倍高かった．Aa菌は単独でも健康な歯周組織を破壊する可能性があり，外来性菌として排除する必要性が高いと考えられる．

Pg菌が存在する部位でも歯周組織破壊のリスクが増加するという報告があり，Pg菌の病原性が高いことは認められている．しかしPg菌はプラークが堆積して多くの細菌が定着した後に，最後に定着する細菌であり，かつ感染率も高いため，プラークが残存している状態でPg菌を除菌することは難しい（Socransky and Haffajee 2002）．抗生剤で一時的にPg菌の除菌を行ったとしても，患者の口腔清掃が不十分であれば再感染するリスクが非常に高い．Pg菌を抑制するためには，Pg菌の定着する場所をなくすことが重要である．機械的にプラーク除去を行うと同時に，不適合な修復物を適合の良い物に替え，歯並びを矯正するなど，プラークが停滞しにくい口腔内の環境を確立する事がPg菌の抑制には有効であると考えられる．

2）免疫学的検査

侵襲性歯周炎では急速な歯周組織破壊が起こり，かつ家族内発症がみられることから，遺伝的に感受性が高いことが示唆される．これまで宿主の免疫機能を中心に急速な歯周組織破壊の病因について研究が進められてきた．Cianciolaらが好中球の機能異常を報告して以来（Cianciola et al. 1982），侵襲性歯周炎の原因として好中球の異常が注目を集め多くの報告がなされた（Van Dyke, Levine and Genco 1985）．好中球の異常が認められる全身疾患では重度の歯周炎がみられることから（Genco 1996），好中球機能の低下は重度歯周炎の原因となることは明らかである．しかし侵襲性歯周炎においては，好中球の機能異常は認められないという報告や（Kinane et al. 1989），好中球の異常は歯周炎の原因ではなくて歯周炎によって産生されたIL－1が原因である（Agarwal, Suzuki and Riccelli 1994）という報告もあり，好中球の機能異常は侵襲性歯周炎で必ず認められるわけではない．

侵襲性歯周炎では，リンパ球に異常があるという報告や（Suzuki, Park and Falkler 1984）（Nagasawa et al. 1995）（Takahashi et al. 1995），単球の炎症性サイトカイン産生が亢進している事も報告され（Nagasawa et al. 2004），好中球以外にも何らかの免疫学的な異常が存在することも示唆されている．

侵襲性歯周炎と慢性歯周炎の鑑別診断に直結する免疫学的な異常は未だ明らかになっていないが，侵襲性歯周

炎はもとより慢性歯周炎においても歯周炎患者の好中球（Matthews et al. 2007）や単球（Nagasawa et al. 2004）は，わずかな細菌のLPSなどによる刺激に対して多量の活性酸素や炎症性サイトカインを産生する（Hyper reactiveである）ため，歯周炎が全身的に影響を与える可能性が注目されるようになってきた（Beck et al. 1998）．特に糖尿病におけるインスリン抵抗性はTNFαやIL－6によって引き起こされるため，これらのサイトカイン産生を介して歯周炎が糖尿病の病態に関与する可能性が考えられている．

3．歯周病と糖尿病に関わる代謝・免疫機構

歯周病も糖尿病も加齢に伴い有病率が高くなる．しかし歯周病における細菌に対する免疫反応，糖尿病における糖代謝の異常が加齢現象とどのように関係するのかは明らかになっていない．ヒトは寿命も長く，代謝や免疫系も複雑であるために単純なモデルを構築することは困難であるが，線虫やショウジョウバエなど動物実験で得られた基本的な概念はヒトの疾患を考える上でも参考になると思われる．

1）糖代謝と免疫機構

Target of rapamycin（TOR）は細胞増殖や代謝の制御において重要な蛋白キナーゼである．恒常的なTORの活性化は癌や心臓の機能不全，肥満と関連した代謝性の疾患と関連する（Wulleschleger S and Loewith R2006）．また逆にTORの抑制は寿命を延ばし，加齢に伴う病的変化を抑制してQOLを向上させることが知られている（Wulleschleger S and Loewith R2006）．

インスリンやインスリン様増殖因子はphosphoinositide 3 kinase（PI 3 K）および蛋白キナーゼAktの活性化を介して，TORを活性化する．これに対してadenosine monophosphate–activated kinase（AMPK）はカロリー摂取制限（CR）やDNAの損傷などで活性化され，ストレスに対応して誘導されるTORのインヒビターである．Sestrinは酸化ストレスに対する抗酸化作用を有しており（Budanov et al. 2004），AMPKを介してTORを抑制する（Budanov and Karin 2008）．Sestrin遺伝子をノックアウトしたショウジョウバエでは中性脂肪の蓄積，ミトコンドリアの機能異常，筋肉の変性，心臓の機能異常などの異常が認められる．このためショウジョウバエにおける加齢に伴う病的な変化をSestrinは抑制すると考えられている（Lee JH et al. 2010）．

免疫機能も年齢と共に低下がおこる（Gavazzi G and Krause KH 2002）が，免疫機能の老化については十分に明らかになっていない．オートファジーは真核細胞すべてが有する細胞内の蛋白質を分解するシステムであるが，細菌の排除の他，異常タンパクの分解にも関わり，生体の恒常性の維持に重要であることが知られている．オートファジーは細胞内寄生菌の抑制や線虫における寿命の延長に関わっており，年齢と共に低下することが知られている（Melendez 2003）（Hansen M 2008）（JIa K et al. 2009）．線虫におけるインスリン様のシグナルはDAF－2を介して行われるが，DAF－2遺伝子の不活化によってもたらされる細菌に対する抵抗性はオートファジーの活性化によることも明らかとなっている（JIa K et al. 2009）．

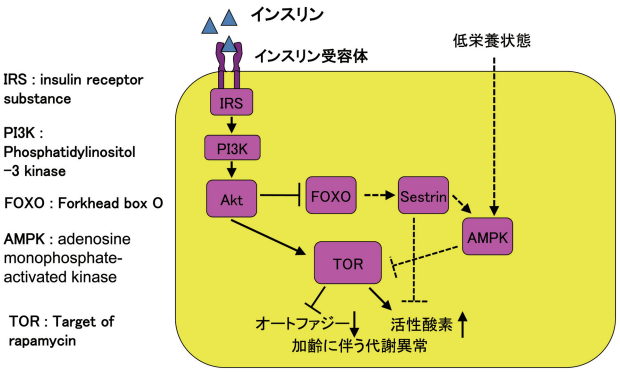


図1 インスリンシグナルによるオートファジーの抑制と活性酸素の増加 インスリンシグナルの経路を実線，それを抑制する経路を破線で表す．IRS : insulin receptor substance, PI3K : Phosphatidylinositol–3 kinase, FOXO : Forkhead box O, AMPK : adenosine monophosphate – activated kinase, TOR : Target of rapamycin

またFOXO遺伝子欠損マウスでは，FOXOによる活性酸素の除去がないために骨髄の造血幹細胞が低下しており，造血幹細胞の維持にFOXOが必要であることが報告された（Tothova et al. 2007）．また，活性酸素の増加はインスリン抵抗性を介して糖尿病を悪化させることが明らかとなっている（Houstis, Rosen and Lander 2006）．

これらのことから，過剰なインスリンシグナルはPI 3 Kを介してTORの活性化とFOXOの抑制をきたし，オートファジーの抑制と活性酸素の増加を引き起こし，加齢に伴う様々な代謝異常を引き起こす．これに対しカロリー制限などで活性化されるFOXOやAMPKを介したシグナルは過剰なインスリンシグナルの経路を抑制することが明らかとなっている（図1）．

2）消化管における常在菌と宿主の共存を調節する免疫機構

口腔から始まる消化管では数多くの常在細菌が存在する（Hooper and Gordon 2001）．多くの場合は常在細菌と宿主の間には共生関係が保たれている．哺乳類では細菌も免疫機構も複雑であるため，常在細菌に対する免疫応

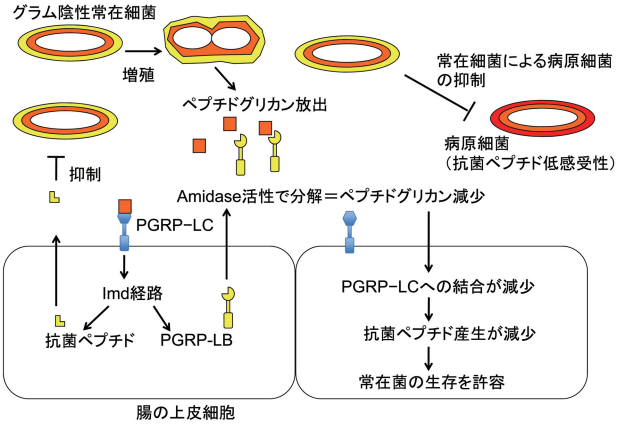


図 2　ショウジョウバエにおける腸の常在細菌のコントロール　Imd : Immune deficiency, PGRP : peptidoglycan recognition proteins

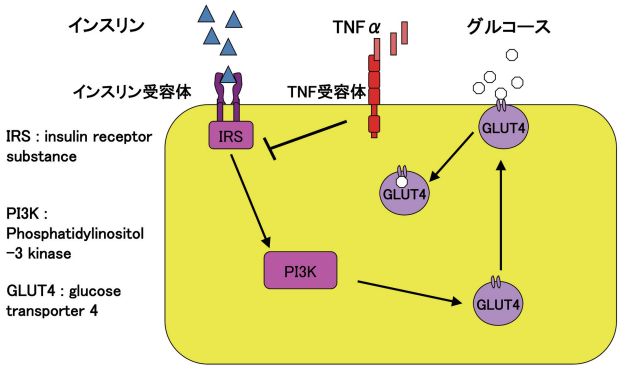


図 3　TNFαによる細胞のインスリン抵抗性
IRS : insulin receptor substance, PI3K : Phosphatidylinositol−3 kinase, GLUT 4 : glucose transporter 4

答の制御については十分に明らかになっていない．消化管には常在細菌に対してパイエル板などの特殊な腸管関連リンパ組織が存在し，IgA産生を行って粘膜を防御するほか，食物に含まれる抗原に対しては免疫応答を抑えて食物アレルギーを抑制する経口免疫寛容を誘導することが知られている（長澤敏行and多田富雄，Nagasawa et al. 1993）．

ショウジョウバエの免疫機構は細菌をToll like receptor（TLR）経路あるいはImmune deficiency（Imd）経路によって認識し，NF kappa Bの活性化によって抗菌ペプチドを産生する自然免疫機構が主体である．細菌，宿主の免疫機構は比較的単純であるため，常在菌と宿主の関係について研究が進んでいる．

宿主と常在細菌の共生関係を保つためには，細菌の数に応じて宿主の反応を調節する必要がある．Imd経路は主としてグラム陰性細菌の感染に対する抗菌ペプチド産生に関わっている．ペプチドグリカンはグラム陽性菌もグラム陰性菌も細胞壁を構成する上で必須の高分子である．グラム陰性細菌のペプチドグリカンはLPSの中に隠れているため，グラム陰性細菌が放出するペプチドグリカンの量は細菌の増殖に依存する．ショウジョウバエはpeptidoglycan recognition proteins（PGRPs）によってグラム陰性細菌の産生したペプチドグリカンを認識する．PGRPsにはいくつかの種類があり，その中でPGRP−LCはペプチドグリカンを認識してImd経路を活性化し抗菌ペプチド産生を上昇させる一方で，PGRP−LB産生を上昇させる．PGRP−LBはamidase活性があり，グラム陰性細菌のペプチドグリカンを分解して活性を失わせるため，PGRP−LCに結合するペプチドグリカンが減少し，Imd経路の活性化が弱まっていく（Zaidman−Remy et al. 2006）．Imd経路においてPGRP−LBと抗菌ペプチド産生のバランスをとることで細菌と宿主が共存する状態になると考えられる（図２）．

ショウジョウバエの体節を形成するのに重要なホメオボックス遺伝子である　Caudalは腸において抗菌ペプチドの発現を抑える働きがあり，この遺伝子に変異を与えると腸における抗菌ペプチドの過剰産生がおこる．この抗菌ペプチドの過剰産生は，抗菌ペプチドに感受性の高い正常な細菌を死滅させ，代わりに抗菌ペプチドに強い病原細菌の増加をもたらした．その結果，Caudal遺伝子に変異のあるショウジョウバエは病原細菌による腸の細胞のアポトーシスによって死に至ることが報告された（Unoki et al. 2008）．

細菌感染などによる免疫機能の活性化とは全く別の経路で，飢餓状態に対応して免疫機能が活性化することがショウジョウバエで報告されている．飢餓状態にあるショウジョウバエではFOXO依存性に抗菌ペプチドの産生が上皮に誘導される（Becker et al.）．また飢餓状態におけるFOXO依存性の抗菌ペプチド誘導は，Caudal欠損の際の抗菌ペプチド発現のように強力な誘導ではなく，常在細菌と宿主のバランスを崩す事はない．FOXO依存性の抗菌ペプチドの誘導は栄養状態が悪い環境下で感染から防御するシステムが存在することを示唆する．

哺乳類におけるImd経路にあたるのがnucleotide−binding oligomerization domain protein 1（NOD 1）であるが，マウスにおいて腸の孤立リンパ小節とよばれるリンパ組織が発生する際にはグラム陰性細菌のペプチドグリカンをNOD 1が認識することでリンパ小節の形成の引き金が引かれることが報告され，ペプチドグリカンを介した常在細菌と宿主の免疫機構の相互作用は哺乳類においても存在することが明らかとなっている（Bouskra et al. 2008）．

これらのことから，宿主と常在細菌の相互作用にかかわる遺伝子の変異は常在細菌に変化をもたらし，宿主との共存関係を破綻させる可能性があることが示唆される．クローン病は消化管に炎症と潰瘍を起こす原因不明

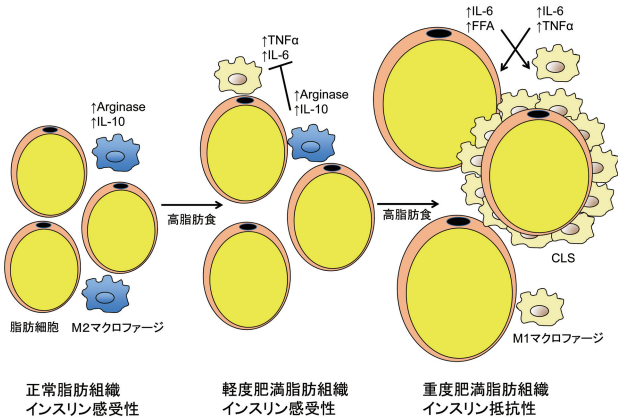


図４　肥満に伴う脂肪組織のマクロファージの変化
左図：正常脂肪組織ではM２マクロファージが浸潤し，インスリン感受性も正常である．中央：軽度肥満の脂肪組織ではM１マクロファージが浸潤するがM２マクロファージの抗炎症性サイトカインによってインスリン感受性は正常に保たれる．右図：重度肥満の脂肪組織ではM１マクロファージの浸潤はしばしば王冠様の構造（CLS）を呈する．脂肪細胞のFFAはマクロファージの炎症性サイトカイン産生を増強し，マクロファージのTNFαは脂肪細胞の炎症性サイトカイン産生を増強する．炎症性サイトカインによってインスリン抵抗性が引き起こされる．FFA：Free Fatty Acid　CLS：Crown like Structures

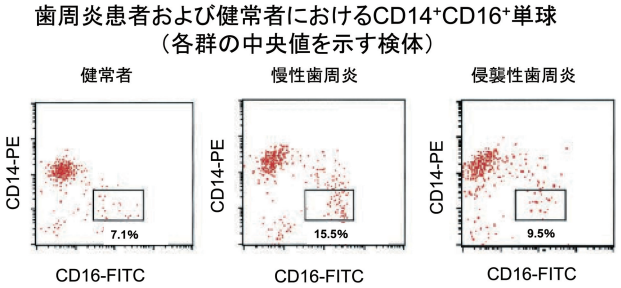


図５　歯周炎患者および健常者におけるCD14⁺CD16⁺単球
歯周炎患者ではCD14⁺CD16⁺単球（四角で囲まれている部分）が増加している．

の疾患であり，腸内細菌に対する過剰な反応が病因の一つとして知られている（Balfour Sartor 2007）．クローン病の疾患関連遺伝子としてNOD遺伝子は知られている（McGovern et al. 2006）．常在細菌と宿主の間の共存関係の破綻とも考えられるクローン病にペプチドグリカンを認識するNOD遺伝子が関与している事は興味深い。さらに最近になってTLR5のノックアウトマウスでは腸内細菌叢が変化し、その変化した腸内細菌が高脂血症、高血圧、インスリン抵抗性などのメタボリックシンドロームを引きおこすことが報告された　(Vijay－Kumar 2010)。この結果は宿主の遺伝子の変異に伴う常在細菌の変化が糖尿病のリスクとなる可能性を示唆しており、歯周病における細菌の変化に関しても同様の検討が必要であると思われる。

３）炎症とインスリン抵抗性

肥満によって脂肪細胞がTNFαを産生し，TNFαがインスリン抵抗性を引き起こすことが報告されてから

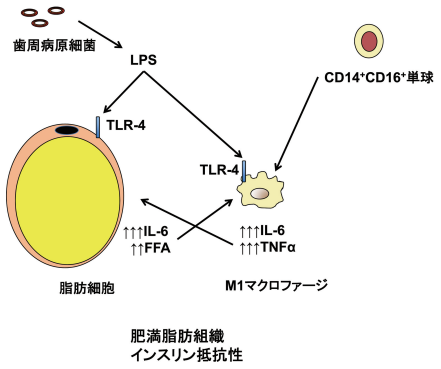


図６　歯周病による脂肪組織からの炎症性サイトカイン産生亢進
脂肪細胞とマクロファージはいずれもLPSのレセプターであるTLR４を発現している．歯周病原細菌のLPSは脂肪細胞，M１マクロファージを刺激し，炎症性サイトカイン産生を増強する．CD14⁺CD16⁺単球は炎症性サイトカイン産生が高く，M１マクロファージの性質を有している．炎症性サイトカインによってインスリン抵抗性が増悪する．FFA：Free Fatty Acid

（Hotamisligil, Shargill and Spiegelman 1993），炎症がインスリン抵抗性を引き起こすこと，また肥満そのものも炎症の一つと考えられるようになった．TNFαはinsulin receptor substrate１（IRS－１）のセリンをリン酸化することでIRS－１のチロシンキナーゼの働きを抑制するためにインスリン抵抗性が生じる（図３）(Hotamisligil et al. 1993)．

さらに最近になって脂肪細胞に浸潤したマクロファージによってインスリン抵抗性が悪化することが注目されるようになった．マクロファージは末梢血の単球が分化して組織に浸潤した細胞であり，炎症性サイトカインの産生能が高いM１マクロファージと抗炎症性サイトカインを産生するM２マクロファージに大別される．正常なマウスの脂肪に浸潤しているのはM２マクロファージであるが，肥満状態ではM１マクロファージが浸潤する．軽度肥満の状態ではM２マクロファージが産生するIL－10がM１マクロファージの炎症性サイトカインを抑制するため，インスリン抵抗性はある程度までは抑制されている．重度肥満組織ではM１マクロファージが脂肪細胞を取り囲むように浸潤し，しばしば王冠様の構造（Crown Like Structure：CLS）を形成する．M１マクロファージはTNFα産生が高く，インスリン抵抗性を高めることが報告されている（図４）(Lumeng CN, Bodzin JL and Saltiel AR 2007)．

健常者においては，ほとんどの単球がCD14⁺CD16⁻単球であり，単球はCD16を発現していない．CD14⁺CD16⁺単球は炎症性サイトカインの産生能が高い特殊なサブセットとして知られており，既にM１マクロファージと同様な性質を有している．歯周炎患者では歯周組織が健康な人と比較してCD14⁺CD16⁺単球が増加している（図５）(Nagasawa et al. 2004)．肥満と歯周炎が合併した

場合には$CD14^+CD16^+$単球が脂肪組織に浸潤する可能性が高く，歯周炎のない人と比較して脂肪組織における炎症性サイトカインの産生が高い可能性が考えられる（図５）．

マクロファージと脂肪細胞の相互作用についてSuganamiらは脂肪細胞とマクロファージの共培養を行い，炎症性サイトカイン産生を検討した（Suganami, Nishida and Ogawa 2005）．その結果マクロファージとの共培養することで，単独で培養した時と比較してTNFαなどの炎症性サイトカイン産生が顕著に増加した．炎症性サイトカイン産生を増加させた因子は，脂肪細胞由来の遊離脂肪酸（Free Fatty Acid：FFA）とマクロファージ由来のTNFαであると考えられた（Suganami et al. 2005）．Yamashitaらは脂肪細胞とマクロファージの共培養系にさらに低濃度（１ng/ml）のLPSを加えて相互作用に与える影響を検討した（Yamashita et al. 2007）．脂肪細胞，あるいはマクロファージそれぞれ単独でLPS刺激した場合と比較して，共培養系にLPSを加えた場合には約100倍近くIL－６産生の亢進が認められた（Yamashita et al. 2007）．これらのことから，肥満状態ではマクロファージと脂肪細胞の相互作用によって炎症性サイトカイン産生が亢進しており，そこに歯周炎による低レベルの菌血症が合併した場合には，LPSによる炎症反応の増悪がおこることが示唆される（図６）．

日本人の２型糖尿病患者に歯周治療を行って糖尿病の病態に与える影響を調べた多施設研究では，歯周治療によってHbA１cの有意な低下が認められている．興味深いことに歯周治療を行った糖尿病患者の中でも肥満で高感度CRP値が高い患者では改善が有意に大きかったことが観察されている（Katagiri et al. 2009）．このことは実際に肥満と歯周炎が合併による炎症反応の増悪が存在する事を支持していると思われる．

４．歯周病を発症する遺伝子疾患

歯周炎を発症する単一遺伝子疾患としてカテプシンCの変異によって発症するパピヨン・レフェブル症候群が知られている．パピヨン・レフェブル症候群患者では乳歯の時期に重篤な歯周炎が発症し，永久歯もほぼ全ての歯が重度歯周炎のために保存することができないと考えられていた．これに対しIshikawaらはパピヨン・レフェブル症候群患者がAa菌に感染しており，Aa菌を除菌することで歯周組織破壊を阻止し，歯を保存できる事を報告した（Ishikawa, Umeda and Laosrisin 1994）（Boutsi et al. 1997）．しかし，この時点では特定の遺伝子疾患でなぜAa菌が高頻度で検出され，重度歯周炎を引き起こすのかということについては依然として不明であった．

LL－37は抗菌ペプチドの一つで，hCAP－18がセリンプロテアーゼによってLL－37となり抗菌作用を発揮する．パピヨン・レフェブル症候群患者では，カテプシンCの変異のためにhCAP－18からLL－37を産生する経路が障害される．その結果LL－37が十分にできないためにAa菌を排除することができず，パピヨン・レフェブル症候群患者ではAa菌感染による重度の歯周組織破壊が起こることが報告された（de Haar et al. 2006）．この報告は特定の免疫学的な欠陥が特定の細菌の定着を許容し，歯周疾患を引き起こしたというモデルを提唱している点で興味深い．また，乳歯期に重度な歯周炎を引きおこすほどの易感染性が見られているにもかかわらず，Aa菌を排除する事で歯周組織の健康が回復されたという事は，遺伝的に免疫機能の障害があっても，問題となる病原細菌を排除することができれば歯周組織破壊を阻止できる可能性を示唆している．

５．歯周病の感受性遺伝子の研究

１）仮説に基づく遺伝子解析

ある生物種集団のゲノム塩基配列の中に１塩基が変異した多様性が存在し，その存在頻度が１％以上あるとき，これをSingle Nucleotide Polymorphism（SNP）と呼ぶ．これまで疾患感受性を決定する遺伝子を特定するためにSNPが解析されてきた．歯周病に関してはKornmanがIL－１遺伝子の遺伝子型と慢性歯周炎の重症度が関係するという報告を行って以来（Kornman et al. 1997），歯周炎の感受性を決定する遺伝子として様々な分子のSNPと歯周炎との関係について研究が行われてきた．主要な報告としてIL－１をはじめとするサイトカイン遺伝子，Fcレセプター，FMLPレセプター，ビタミンDレセプターなど多くの分子のSNIPが侵襲性歯周炎，慢性歯周炎と関連することが報告されている（Yoshie H et al. 2007）．

しかし多くの研究では被験者の数を増加させて追試験を行った場合に必ずしも疾患との関係が確認されていない．Kobayashiらは日本における多施設研究で172人の侵襲性歯周炎患者，147人の慢性歯周炎患者，303人の健常者を対象として，IL－１，IL－６，TNFα，Fcレセプター，FMLPレセプターなどそれまで報告されている主要な遺伝子を含む35の遺伝子について検討した．その結果，ビタミンDレセプターと慢性歯周炎について関係が認められた他は，それまで有意な相関が報告されていた分子でも有意な相関が認められなかった（Kobayashi et al. 2009）．100人以下の被験者を対象とした研究で検討

した遺伝子がP＜0.01レベルの有意水準で有意差が認められたとしても，対象とする被験者を増やして追試を行った場合に有意差が維持されるか否かは確実ではない．また数種類の遺伝子が歯周病と関連するかを検討するためだけに大規模な被験者を集める事も容易ではない．

また，同一の遺伝子にも複数のSNPが存在するため，ある１箇所のSNPに絞った検索では有意差が認められない場合でも他の部位では結果が異なることも考えられる．GunjiらはFMLPレセプター遺伝子（FPR１）のSNPを調べ，新規に発見されたSNPを含めFPR１のSNPと侵襲性歯周炎との関わりを検討した．その結果－12915Tアレルが侵襲性歯周炎に多いこと，さらにルシフェラーゼアッセイによりこのアレルではFPR１の転写レベルが低いことを報告している（Gunji et al. 2007）．しかし歯周病研究で行われているSNP研究は既知の数カ所のSNPのみを調べている報告が大半であり，上記のKobayashiらが検討しているFPR１のSNPもGunjiらの報告で有意差が認められたSNPとは別の部位を検討していた（Kobayashi et al. 2009）．

仮説に基づいて候補遺伝子を探す研究では，疾患解明のために協力した被験者の検体からわずかな情報しか活用されておらず，疾患の原因を調べる上では非常に効率が低いと思われる．また候補となった遺伝子に関しても既知の数カ所を調べるだけでは疾患との関係に関して誤った結論を導く可能性も考えられる．

２）ゲノムワイド解析の有用性

国際的なSNPのデータベースが構築され，またSNP解析技術の飛躍的な進歩がみられたことでゲノムワイド解析が可能となってきている（Nakamura 2009）．この方法では疾患と関連するSNPをゲノム全域にわたって網羅的に探すという意味で，被験者の検体から飛躍的に多くの情報を活用することになる．ゲノムワイド解析は2005年に最初の報告がなされてより５年間の間に450以上の報告がなされ，その多くはそれまで疾患との関連が全く顧みられなかった遺伝子であった（Ku C S et al. 2010）．

ゲノムワイド解析で得られた結果を基に，病態解明が進んだ例としてはクローン病が知られている．既述のようにクローン病とNOD遺伝子の関係は知られていたが，ゲノムワイド解析によって初めてIL－23Rとオートファジー経路がクローン病の病態と関わることが明らかになってきている（Ku C S et al. 2010）．またクローン病と潰瘍性大腸炎に共通するリスク遺伝子も発見されており，特に免疫機構が関与した疾患において複数の疾患に共通するリスク遺伝子を発見するのにゲノムワイド解析は有効であることが明らかとなっている（Zhernakova A, van Diemen C C and Wijmenga C 2009）．

既に日本人において２型糖尿病に関連する遺伝子が検索されており，ゲノムワイド解析によって同定されたKCNQ１遺伝子はアジアやヨーロッパの別の集団においても２型糖尿病の原因遺伝子であることが確認されている（Yasuda et al. 2008）．歯周病に関するゲノムワイド解析は報告されておらず，今後の進展が期待される．また上述のように歯周病と糖尿病は免疫・炎症反応と密接に結びついており，ゲノムワイド解析の応用は歯周病と糖尿病の双方に関わる原因遺伝子の解明と病態解析に有効であると思われる．

６．オーダーメード医療

１）現在の歯周病・糖尿病治療の問題点

現在の歯周病治療の問題点としては，臨床的な診断基準が曖昧であるために重度慢性歯周炎と侵襲性歯周炎の区別が曖昧であることがあげられる．遺伝子多型に基づく診断が可能となれば，遺伝子は生涯変化しないので同じ被験者が異なる診断を下される曖昧さはなくなることが期待される．

これまでの基礎的な報告から，常在細菌は宿主の免疫系とバランスを保っており，宿主の免疫機能の欠損が特定の病原細菌による疾患を引き起こす可能性が示唆される．ヒトの歯周炎においてもパピヨン・レフェブル症候群ではカテプシンcの遺伝的な欠損によってLL－37の異常が生じ，Aa菌の増殖による重度歯周炎が引きおこされる．ヒトの歯周炎において，カテプシンc以外にも何らかの遺伝的な形質が特定の細菌の感染を引き起こす可能性も考えられる．今後は細菌と宿主の遺伝的な形質の関係を同時に調べることで，特定の細菌に感染しやすい遺伝子多型を見いだすことができる可能性があると思われる．

歯周治療によって確実に糖尿病の改善が認められるのであれば，薬物投与による代謝の改善よりも安全であると思われる．しかし歯周病が糖尿病の病態に与える影響は未だ十分に明らかではない．

さらに重要な問題点として，ゲノムワイド解析によってクローン病とオートファジーの異常の関係が初めて明らかになったように，歯周病と糖尿病に関しても未知の病因が関与している可能性があることがあげられる．我々は未知の病因が存在するという可能性を考えて研究を遂行する必要があり，ゲノムワイド解析は未知の病因を見いだす方法として期待される．

2）歯周病と糖尿病のオーダーメード医療の可能性

オーダーメード医療とは個々人にあった最適な医療を行うことである．現在オーダーメード医療としては，薬剤の感受性に関連するSNPの情報に基づいて薬剤の種類や投与量を決定することや，特定の疾患に対して感受性が高い人をSNPの情報を利用して発症前に同定し，効果的な予防措置を行うことなどが期待されている．歯周病と糖尿病においても，ゲノムワイド解析によって疾患関連遺伝子が明らかとなれば，SNP情報に基づいて感受性が高い人を同定し，予防処置によって発症を未然に防ぐ事が期待される．

疾患関連遺伝子を調べる事で，従来の診断・治療と比較して，どのような治療上のメリットが生じるかは現時点では明らかではない．糖尿病治療と歯周病に関わる疾患関連遺伝子によって原因が明らかとなれば，それに対応した薬物療法などの新規治療が可能となることも考えられる．また糖尿病のコントロールに歯周治療が有効である糖尿病患者と，効果が低い患者とを疾患関連遺伝子で鑑別診断するなど，従来の画一的な治療を変えられる可能性もある．オーダーメード医療を確立するためには，従来の治療に対する反応や予後が，疾患関連遺伝子の有無によってどのように異なるのか調べる必要もあると思われる．

7．まとめ

歯周病と糖尿病はいずれも免疫応答・炎症反応が疾患の発症と重症化に深くかかわっている．歯周病と糖尿病は共に様々なリスク因子が病態を修飾するために，同じような臨床症状であっても個々人は多様な背景を有する．遺伝子多型に基づく診断は環境因子や病期・病態に影響を受けない点で優れており，今後はゲノムワイド解析による歯周病・糖尿病のリスク遺伝子を検討する事が必要であると思われる．

また得られた結果に基づいてオーダーメード医療を確立するためには，リスク遺伝子の有無による治療の予後の違いを長期にわたって観察する必要がある．研究結果を少しでも早く患者に還元するという観点に立った場合，横断研究を行ってリスク遺伝子を調査するのと同時に，リスク遺伝子の有無による予後の違いに関する縦断研究も早急に着手する事が望ましいと思われる．

参考文献

Agarwal, S., J. B. Suzuki & A. E. Riccelli Role of cytokines in the modulation of neutrophil chemotaxis in localized juvenile periodontitis. *J Periodontal Res*, 29, 127–37, 1994.

Balfour Sartor, R. Bacteria in Crohn's disease : mechanisms of inflammation and therapeutic implications. *J Clin Gastroenterol*, 41Suppl 1, S37–43, 2007.

Beck, J. D., S. Offenbacher, R. Williams, P. Gibbs & R. Garcia Periodontitis : a risk factor for coronary heart disease? *Ann Periodontol*, 3, 127–41, 1998.

Becker, T., G. Loch, M. Beyer, I. Zinke, A. C. Aschenbrenner, P. Carrera, T. Inhester, J. L. Schultze & M. Hoch FOXO−dependent regulation of innate immune homeostasis. *Nature*, 463, 369−73, 2010.

Bouskra, D., C. Brezillon, M. Berard, C. Werts, R. Varona, I. G. Boneca & G. Eberl Lymphoid tissue genesis induced by commensals through NOD1 regulates intestinal homeostasis. *Nature*, 456, 507−10, 2008.

Boutsi, E. A., M. Umeda, T. Nagasawa, N. Laosrisin & I. Ishikawa Follow−up of two cases of Papillon−Lefevre syndrome and presentation of two new cases. *Int J Periodontics Restorative Dent*, 17, 334–47, 1997.

Budanov, A. V. & M. Karin p53 target genes sestrin1 and sestrin2 connect genotoxic stress and mTOR signaling. *Cell*, 134, 451−60, 2008.

Budanov, A. V., A. A. Sablina, E. Feinstein, E. V. Koonin & P. M. Chumakov Regeneration of peroxiredoxins by p53−regulated sestrins, homologs of bacterial AhpD. *Science*, 304, 596–600, 2004.

Cianciola, L. J., B. H. Park, E. Bruck, L. Mosovich & R. J. Genco Prevalence of periodontal disease in insulin−dependent diabetes mellitus (juvenile diabetes). *J Am Dent Assoc*, 104, 653–60, 1982.

de Haar, S. F., P. S. Hiemstra, M. T. van Steenbergen, V. Everts & W. Beertsen Role of polymorphonuclear leukocyte−derived serine proteinases in defense against Actinobacillus actinomycetemcomitans. *Infect Immun*, 74, 5284–91, 2006.

Gavazzi G & Krause KH Aging and infection. *Lancet Infect Dis*, 2, 659–666, 2002.

Genco, R. J. Current view of risk factors for periodontal diseases. *J Periodontol*, 67, 1041–9, 1996.

Gunji, T., Y. Onouchi, T. Nagasawa, S. Katagiri, H. Watanabe, H. Kobayashi, S. Arakawa, K. Noguchi, A. Hata, Y. Izumi & I. Ishikawa Functional polymorphisms of the FPR1 gene and aggressive periodontitis in Japanese. *Biochem Biophys Res Commun*, 364, 7–13, 2007.

Hansen M A role for autophagy in the extension of lifespan by dietary restriction in C. elegans. *PLoS genetics*, 4, e24, 2008.

Haubek, D., O. K. Ennibi, K. Poulsen, M. Vaeth, S. Poulsen & M. Kilian Risk of aggressive periodontitis in adolescent carriers of the JP2 clone of Aggregatibacter (Actinobacillus) actinomycetemcomitans in Morocco : a prospective longitudinal cohort study. *Lancet*, 371, 237–42, 2008.

Hooper, L. V. & J. I. Gordon (2001) Commensal host−bacterial relationships in the gut. *Science*, 292, 1115−8.

Hotamisligil, G. S., N. S. Shargill & B. M. Spiegelman Adipose expression of tumor necrosis factor−alpha : direct role in obesity−linked insulin resistance. *Science*, 259, 87–91, 1993.

Houstis, N., E. D. Rosen & E. S. Lander Reactive oxygen species have a causal role in multiple forms of insulin resistance. *Nature*, 440, 944–8, 2006.

Ishikawa, I., M. Umeda & N. Laosrisin Clinical, bacteriological, and immunological examinations and the treatment process of two Pa-

pillon−Lefevre syndrome patients. *J Periodontol*, 65, 364−71, 1994.

JIa K, Thomas C, Akbar M, Sun Q, Adams−Huet B, Gilpin C & Levine B Autophagy genes protect against Salmonella typhimurium infection and mediate insulin signaling−regulated pathogen resistance. *PNAS*, 106, 14564−14569, 2009.

Katagiri, S., H. Nitta, T. Nagasawa, I. Uchimura, H. Izumiyama, K. Inagaki, T. Kikuchi, T. Noguchi, M. Kanazawa, A. Matsuo, H. Chiba, N. Nakamura, N. Kanamura, S. Inoue, I. Ishikawa & Y. Izumi Multi−center intervention study on glycohemoglobin(HbA1c) and serum, high−sensitivity CRP (hs−CRP) after local anti−infectious periodontal treatment in type2 diabetic patients with periodontal disease. *Diabetes Res Clin Pract*, 83, 308−15, 2009.

Kinane, D. F., C. F. Cullen, F. A. Johnston & C. W. Evans Neutrophil chemotactic behaviour in patients with early−onset forms of periodontitis(II). Assessment using the under agarose technique. *J Clin Periodontol*, 16, 247−51, 1989.

Kobayashi, T., T. Nagata, S. Murakami, S. Takashiba, H. Kurihara, Y. Izumi, Y. Numabe, H. Watanabe, M. Kataoka, A. Nagai, J. Hayashi, H. Ohyama, Y. Okamatsu, Y. Inagaki, H. Tai & H. Yoshie Genetic risk factors for periodontitis in a Japanese population. *J Dent Res*, 88, 1137−41, 2009.

Kornman, K. S., A. Crane, H. Y. Wang, F. S. di Giovine, M. G. Newman, F. W. Pirk, T. G. Wilson, Jr., F. L. Higginbottom & G. W. Duff The interleukin−1 genotype as a severity factor in adult periodontal disease. *J Clin Periodontol*, 24, 72−7, 1997.

Ku C S, Loy E Y, Pawitan Y & Chia K S The pursuit of genome−wide association tudies : where are we now? *J Hum Genet*, 55, 195−206, 2010.

Lee JH, Budanov AV, Park EJ, Birse R, Kim TE, Perkins GA, Ocorr K, Ellistsman MH, Bodmer R, Bier E & Karin M Sestrin as a feedback inhibitor of TOR that prevents age−related pathologies. *Science*, 327, 1223−1228, 2010.

Loe, H., E. Theilade & S. B. Jensen Experimental Gingivitis in Man. *J Periodontol*, 36, 177−87, 1965.

Lumeng CN, Bodzin JL & Saltiel AR Obesity induce phenotypic switch in adipose tissue macrophage polarization. *J Clin Invest*, 117, 175−184, 2007.

Matthews, J. B., H. J. Wright, A. Roberts, N. Ling−Mountford, P. R. Cooper & I. L. Chapple Neutrophil hyper−responsiveness in periodontitis. *J Dent Res*, 86, 718−22, 2007.

McGovern, D. P., H. Butler, T. Ahmad, M. Paolucci, D. A. van Heel, K. Negoro, P. Hysi, J. Ragoussis, S. P. Travis, L. R. Cardon & D. P. Jewell TUCAN (CARD8) genetic variants and inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*, 131, 1190−6, 2006.

Melendez Autophagy genes are essential for dauer development and lifespan extention in C.elegans. *Science*, 301, 1387−1391, 2003.

Nagasawa T, Noda M, Katagiri S, Takaichi M, Takahashi Y, Wara−Aswapati N, Kobayashi H, Ohara S, Kawaguchi Y, Tagami T, Furuichi Y & Izumi Y Relationship between Periodontitis and Diabetes-Importance of a Clinical Study to Prove the Vicious Cycle. *Internal Medicine*. 49, 881−5, 2010.

Nagasawa, T., H. Kobayashi, M. Aramaki, M. Kiji, S. Oda & Y. Izumi Expression of CD14, CD16 and CD45RA on monocytes from periodontitis patients. *J Periodontal Res*, 39, 72−8, 2004.

Nagasawa, T., H. Nitta, H. Watanabe & I. Ishikawa Reduced CD8+ peripheral blood T lymphocytes in rapidly progressive periodontitis. *Arch Oral Biol*, 40, 605−8, 1995.

Nagasawa, T., K. Sano, F. Ike, H. Kishimoto, T. Nakayama, Y. Asano, I. Ishikawa & T. Tada Negative selection of thymus−dependent CD4+8+ intestinal intraepithelial lymphocytes by internal superantigens. *Cell Immunol*, 147, 158−66, 1993.

Nakamura, Y. DNA variations in human and medical genetics : 25 years of my experience. *J Hum Genet*, 54, 1−8, 2009.

Rams, T. E., D. Feik, V. Young, B. F. Hammond & J. Slots Enerococci in human periodontitis. *Oral Microbiol Immunol*, 7, 249−52, 1992.

Socransky, S. S. & A. D. Haffajee Dental biofilms : difficult therapeutic targets. *Periodontol 2000*, 28, 12−55, 2002.

Suganami, T., J. Nishida & Y. Ogawa A paracrine loop between adipocytes and macrophages aggravates inflammatory changes : role of free fatty acids and tumor necrosis factor alpha. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 25, 2062−8, 2005.

Suzuki, J. B., S. K. Park & W. A. Falkler, Jr. Immunologic profile of juvenile periodontitis. I. Lymphocyte blastogenesis and the autologous mixed lymphocyte response. *J Periodontol*, 55, 453−60, 1984.

Takahashi, K., A. Nagai, N. Satoh, H. Kurihara & Y. Murayama Studies on the phenotypic and functional characterization of peripheral blood lymphocytes from patients with early−onset periodontitis. *J Periodontol*, 66, 391−6, 1995.

Tothova, Z., R. Kollipara, B. J. Huntly, B. H. Lee, D. H. Castrillon, D. E. Cullen, E. P. McDowell, S. Lazo−Kallanian, I. R. Williams, C. Sears, S. A. Armstrong, E. Passegue, R. A. DePinho & D. G. Gilliland FoxOs are critical mediators of hematopoietic stem cell resistance to physiologic oxidative stress. *Cell*, 128, 325−39, 2007.

Unoki, H., A. Takahashi, T. Kawaguchi, K. Hara, M. Horikoshi, G. Andersen, D. P. Ng, J. Holmkvist, K. Borch−Johnsen, T. Jorgensen, A. Sandbaek, T. Lauritzen, T. Hansen, S. Nurbaya, T. Tsunoda, M. Kubo, T. Babazono, H. Hirose, M. Hayashi, Y. Iwamoto, A. Kashiwagi, K. Kaku, R. Kawamori, E. S. Tai, O. Pedersen, N. Kamatani, T. Kadowaki, R. Kikkawa, Y. Nakamura & S. Maeda SNPs in KCNQ1are associated with susceptibility to type 2 diabetes in East Asian and European populations. *Nat Genet*, 40, 1098−102, 2008.

Van Dyke, T. E., M. J. Levine & R. J. Genco Neutrophil function and oral disease. *J Oral Pathol*, 14, 95−120, 1985.

van Winkelhoff, A. J. & E. G. Winkel Microbiological diagnostics in periodontics : biological significance and clinical validity. *Periodontol 2000*, 39, 40−52, 2005.

Vijay−Kumar M, Aitken JD, Carvalho FA, Cullender TC, Mwangi S, Srinivasan S, Sitaraman SV, Knight R, Ley RE & Gewirtz AT. Metabolic syndrome and altered gut microbiota in mice lacking toll−like receptor 5. Science 328, 228−231, 2010.

Wulleschleger S & Loewith R. TOR signaling in growth and metabolism *Cell* 124, 471−84, 2006.

Yamashita, A., Y. Soga, Y. Iwamoto, S. Yoshizawa, H. Iwata, S. Kokeguchi, S. Takashiba & F. Nishimura Macrophage−adipocyte interaction : marked interleukin−6 production by lipopolysaccharide. *Obesity (Silver Spring)*, 15, 2549−52, 2007.

Yasuda, K., K. Miyake, Y. Horikawa, K. Hara, H. Osawa, H. Furuta, Y. Hirota, H. Mori, A. Jonsson, Y. Sato, K. Yamagata, Y. Hinokio, H. Y. Wang, T. Tanahashi, N. Nakamura, Y. Oka, N. Iwasaki, Y. Iwamoto, Y. Yamada, Y. Seino, H. Maegawa, A. Kashiwagi, J. Takeda, E. Maeda, H. D. Shin, Y. M. Cho, K. S. Park, H. K. Lee, M. C. Ng, R. C. Ma, W. Y. So, J. C. Chan, V. Lyssenko, T.

Tuomi, P. Nilsson, L. Groop, N. Kamatani, A. Sekine, Y. Nakamura, K. Yamamoto, T. Yoshida, K. Tokunaga, M. Itakura, H. Makino, K. Nanjo, T. Kadowaki & M. Kasuga Variants in KCNQ1 are associated with susceptibility to type 2 diabetes mellitus. *Nat Genet*, 40, 1092–7, 2008.

Yoshie H, Kobayashi T, Tai T & Galicia JC The role of genetic polymorphisms in periodontitis. *Periodontology 2000*, 43, 102–132, 2007.

Zaidman–Remy, A., M. Herve, M. Poidevin, S. Pili–Floury, M. S. Kim, D. Blanot, B. H. Oh, R. Ueda, D. Mengin–Lecreulx & B. Lemaitre The Drosophila amidase PGRP–LB modulates the immune response to bacterial infection. *Immunity*, 24, 463–73, 2006.

Zhernakova A, van Diemen C C & Wijmenga C Detecting shared pathogenesis from the shared genetics of immune–related diseases. *Nat Rev Immunol*, 10, 43–55, 2009.

長澤敏行＆多田富雄　免疫細胞分化の場としての消化管．*細胞工学*，18，795－801，1990．

〔原著〕

コンピュータ支援診断・手術（CAD/CAS）のための仮想患者モデルの生成：－画像位置合わせの検証－

上地　潤[1)]，辻　祥之[2)]，水上　和博[1)]，林　一夫[1)]，柴田　考典[2)]，中山　英二[3)]，溝口　到[1)]

1）北海道医療大学歯学部口腔構造・機能発育学系歯科矯正学分野
2）北海道医療大学歯学部生体機能・病態学系組織再建口腔外科学分野
3）北海道医療大学歯学部生体機能・病態学系歯科放射線学分野

Generation of virtualized patient models for computer-aided diagnosis and surgery（CAD/CAS）：－Validation of image registration outcomes－

Jun UECHI[1)]，Yoshiyuki TSUJI[2)]，Kazuhiro MIZUKAMI[1)]，Kazuo HAYASHI[1)]，
Takanori SHIBATA[2)]，Eiji NAKAYAMA[3)]，Itaru MIZOGUCHI[1)]

1）Division of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics, Department of Oral Growth and Development, School of Dentistry, Health Sciences University of Hokkaido.
2）Division of Reconstructive Surgery for Oral and Maxillofacial Region, Department of Human Biology and Pathophysiology, Health Sciences University of Hokkaido.
3）Division of Oral and Maxillofacial Radiology, Department of Human Biology and Pathophysiology, Health Sciences University of Hokkaido.

Abstract

The purpose of this article is to establish a novel generation technique of the virtualized patient model for computer–aided diagnosis and surgery (CAD/CAS), to be applied to X–ray computed tomography (CT) images with metal artifacts.

A Computer–Assisted Repositioning (CAR) method was used to generate the virtualized patient model. This method mainly consists of 5 procedures : (1) fabrication of a fiducial splint ; (2) reconstruction of a virtualized skull model from X–ray CTs ; (3) reconstruction of virtualized dentition models from 3D surface scanner images ; (4) 3–dimensional image fusion and repositioning of the mandibular bone ; and (5) extraction of the region of interest. To validate this method, the CT data (n = 18) of patients where the CAR method had been applied were used to evaluate registration errors.

The mean value of the overall registration error was 0.141±0.053 mm. This value is smaller than the 0.50 mm of the reconstruction interval of X–ray CT images. The virtualized patient model is highly accurate, and offers flexibility and expandability as a new research based tool.

Key words：Computer–aided diagnosis and surgery, Surgery simulation, Virtualized patient model, Virtual reality

緒　　言

近年，X線CT装置とそれに関連したソフトウェアが飛躍的に進歩したことにより，生体の立体画像が容易に取得できるようになった．顎口腔領域においても，患者の立体画像を用いたコンピュータ支援診断（Santler, 2000 ; Mah & Hatcher, 2004 ; Katsumata et al., 2005）や治療シミュレーション（Xia et al., 2001 ; Troulis et al., 2002 ; Gateno et al., 2003）など臨床側のニーズに動機付けられた研究が数多く報告されている．とりわけ顎矯正手術やインプラント手術に対応したシミュレーションソフトでは，仮想化した顎顔面骨格に対して自由に骨切り，骨片

受付：平成22年３月30日

移動，インプラントの位置決め・埋入などを行うバーチャル手術が可能であることから臨床的有用性も高く，一般開業医にも広く使用されるようになった．

このような立体画像を用いた診断やシミュレーションは，術前患者の解剖学的形態，動態，病態および物理的特性など，より多くの生体情報を含む仮想患者モデルを構築し，客観的・定量的基準に基づいて行われることが理想である（佐藤，2006）．この中で最もシミュレーションに使用されることの多い硬組織の形態情報は，X線CT装置から取得するのが一般的である．しかし，CTデータから構築した立体画像では，空間分解能に制限があることや咬頭嵌合状態での上下顎歯列の重なりにより，歯の詳細な解剖学的表面形状を表現することが不可能である．したがって，三次元CT像が歯科臨床で要求される精度を十分に満たしているとは言い難い．これらの問題を解消するために，非接触形状計測装置（以下３Dスキャナと略す）は有効であり，歯の歯冠形態と歯列の咬頭嵌合状態を正確に表現するための高い空間分解能と精度を有している（Delong et al., 2002, 2003）．そのためX線CT装置から取得した顎顔面骨格の三次元画像の中に３Dスキャナから取得した歯列の三次元画像を融合させる新しい手法は提案され，その結果，より精密な仮想患者モデルの生成（Nishii et al., 1998 ; Gateno et al., 2003 ; Nkenke et al., 2004 ; Sohmura et al., 2005）が可能となった．さらに著者らは，これらの先行研究を更に発展させた新しい顎矯正手術シミュレーション法を確立し，外科的矯正治療における精緻な三次元治療目標の設定を実現した（Uechi et al., 2006 ; Mizoguchi et al., 2008）．本法は，三次元画像融合および離断した骨片を移動させる際の基準として較正用マーカーを配置し，その相対的位置関係から位置合わせを数回繰り返して行うもので，この位置合わせによる移動がコンピュータにより明確にアルゴリズム化された手順で実行されることからComputer–Assisted Repositioning（以下CARと略す）法と名付けられた（上地ら，2007；上地，2008）．またこれらの誤差検証を行った結果，CAR法が十分な再現性と精度を有していたことから，臨床応用を果たし，治療成績の向上に貢献することができた．

通常X線CT装置から得られる画像では，患者の口腔内に金属製の歯冠修復物や矯正装置が存在する場合，メタルアーチファクトと呼ばれる放射状のノイズが発生し，解析対象の硬・軟組織の抽出や正確な物性値の把握が困難となる．この現象は，CAR法においても例外ではなく，骨体や歯列のみならず位置合わせの基準となる較正用マーカー像までもが抽出困難となり，仮想患者モデル生成と手術シミュレーションの精度に重大な影響を及ぼす可能性がある．一方，著者らは口腔内に金属が存在しない患者にCAR法を適用した場合，高精度なシミュレーションが可能であることを既に実証している（Uechi et al., 2006）．すなわち，口腔内に歯科用金属が存在する患者においても，高い精度の仮想患者モデルを得ることができれば，その活用範囲が大きく拡がるものと推察できる．

そこで本論文では，顎矯正手術を施行した患者の画像データを用いて，画像位置合わせ誤差を検証した．このことから，メタルアーチファクトの発生に対応したCAR法による仮想患者モデルの新しい生成手法を提示し，その有用性を検討した．

材料および方法

１．Computer-Assisted Repositioning（CAR）法による仮想患者モデルの生成

１）コンピュータ支援診断・治療計画立案システムの構成

仮想患者モデルの生成には，本学顎変形症外来のコンピュータ支援診断・治療計画立案システムを用いた．本システムは，X線CT装置および二種類の非接触三次元形状計測装置などのハードウェア群，またそれらの制御，データの加工，編集および解析を行うソフトウェア群から構成される（表１）．

２）較正用スプリントの作製

表１　コンピュータ支援診断・治療計画立案システムの構成

ハードウェア／ソフトウェア		型式名	製造会社
ハードウェア	X線CT装置	ProSpeed FII	GE medical systems
	非接触三次元形状計測装置	VMS–150RD	UNISN
		VIVID910	コニカミノルタ
	グラフィックワークステーション	xw9300	Hewlett–Packard
ソフトウェア	DICOM編集	V–Works 4.0	CyberMed
	ポリゴン編集	Polygon Editing Tool	コニカミノルタ
		RapidForm 2006	Inus Technology
	三次元解析	Imageware 10.6	UGS

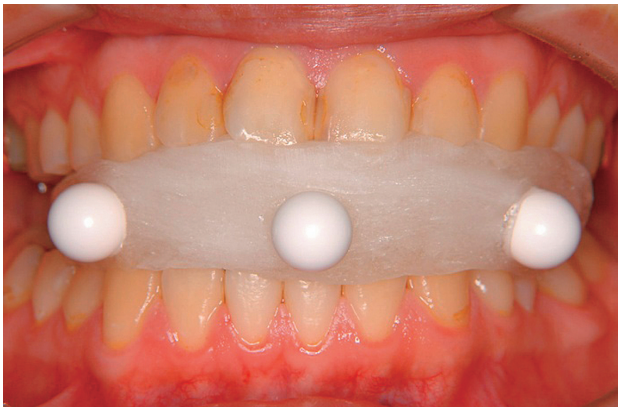


図1 患者の口腔内に装着した較正用スプリント

顎顔面骨格形態および歯列形態の各情報の取得に先立ち，常温重合レジンを用いて上下顎歯列の位置関係を記録し，硬化したレジンの頬側三か所（上顎切歯点および左右第一小臼歯付近）に較正用マーカー（セラミック球；AS 9／32－04, 天辻鋼球）を貼付して画像融合の際の基準となる較正用スプリントを作製した（図１）．この際の患者の顎位は，メタルアーチファクトの放射状のノイズが較正用マーカーに干渉しないように一横指から二横指程度の開口位とした．較正用マーカーに使用したセラミック球は，直径９／32 inch，寸法差が±0.015 mm以内，また真球度が0.001 mm以下の極めて高い寸法精度を持つ．

３）仮想骨格モデルの生成

顎顔面骨格形態情報（以下骨格情報と略す）の取得には，北海道医療大学歯科内科クリニックのX線CT装置（ProSpeed FII；GE Medical Systems）を用いた．撮像条件は，スライス厚1.0 mm，スライス間隔1.0 mm，再構成間隔0.5 mm，field of view256×256mmならびにmatrix 512×512と設定した．CT撮像の際の患者の体位は仰臥位とし，口腔内に装着した較正用スプリントと床とが垂直となるように頭位を固定し，眼窩上縁からオトガイ下までの範囲を撮像した．頭位をこのように固定したのは，アーチファクトの影響を受けた水平断像と較正用マーカーを描出した水平断像とが同一画像とならないように配慮したためであり，これにより較正用マーカー像と放射状のアーチファクトの連続性を絶ち，客観的かつ容易に較正用マーカー像を抽出することが可能となる．

撮像して得られたDICOMデータは，オフラインでグラフィックワークステーション（xw9300，HP）のDICOM編集ソフト（V-works4.0，CyberMed）に読み込み，骨条件で設定した閾値（CT値：320－3072）でセグメンテーションした後，三次元サーフェスモデルを生成し（図２a），Virtual Reality Modeling Language（VRML）

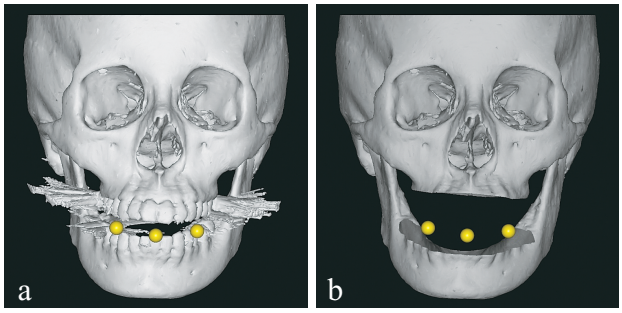


図2 a：歯列とメタルアーチファクトを含む骨格の三次元サーフェスモデル　b：歯列とメタルアーチファクトを除去した開口位の仮想骨格モデル（VS0：Virtualized Skeleton 0）

formatにて保存した．次いでこれを三次元解析ソフト（Imageware10.6, UGS）に読み込み，メタルアーチファクトを含む歯列部分をトリミングして，開口位の骨格情報を表す仮想骨格モデル（Virtualized Skeleton 0：以下VS 0と略す）を生成した．VS 0上の較正用スプリントに貼付されたセラミック球の像は，黄色で表示した（図２b）．

４）仮想歯列モデルの生成

（１）歯列石膏模型の作製

歯列形態情報（以下歯列情報と略す）の取得に用いる歯列模型は，患者の口腔内に装着された矯正用アーチワイヤーの除去後，上下顎歯列をアルジネート印象材にて印象採得し，通法に従って作製された．歯列模型上に再現された矯正用ブラケットの部分は，３Dスキャナで計測する際に不可視領域となるために削合された．また作製した上下顎歯列模型基部側面には，仮想三次元空間において骨片移動を行う際の基準となるセラミック球をそれぞれ３つ貼付した（図３aおよびc）．

（２）歯列石膏模型の計測

CAR法における歯列模型の計測には，本学が所有する２つの３Dスキャナ（VMS-150R,UNISNおよびVIVID 910，コニカミノルタ）のうちのいずれかを用いた．計測原理は，両スキャナともにスリット状のレーザー光で歯列模型を走査し，その反射光をCCDカメラに受光する光切断法式である．

まず上顎および下顎歯列模型をそれぞれ単独でスキャニングを行った．次いで較正用スプリントを装着した状態，すなわち開口位の上下顎歯列模型および咬頭嵌合位の上下顎歯列模型をそれぞれ一体でスキャニングを行った．得られた点群データは，ascii points formatにてそれぞれ保存された．

各点群データは，グラフィックワークステーションのポリゴン編集ソフト（RapidForm 2006, Inus Tech.）に読み込まれた．まず上顎および下顎歯列模型の点群データ

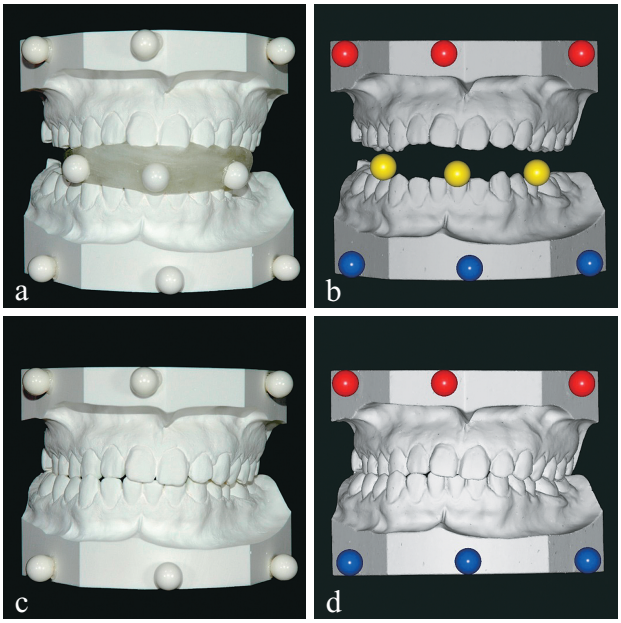


図３　a：較正用スプリントを装着した開口位の上下顎歯列石膏模型　b：開口位の仮想歯列モデル（VD0：Virtualized Dentition 0）　c：咬頭嵌合位の上下顎歯列石膏模型　d：咬頭嵌合位の仮想歯列モデル（VD：Virtualized Dentition）

をポリゴン化し，サーフェスモデルをそれぞれ生成した．次いで上下顎の各サーフェスモデルを較正用スプリントを装着した開口位の上下顎歯列模型および咬頭嵌合位の上下顎歯列模型の点群データにそれぞれ位置合わせを行った．これにより，高精細な歯冠形態情報を有する開口位の仮想歯列モデル（Virtualized Dentition 0：以下VD 0と略す）と咬頭嵌合位の仮想歯列モデル（Virtualized Dentition：以下VDと略す）を取得した．なお，上顎および下顎歯列模型基部側面に貼付したセラミック球の像（以下マーカーと略す）はそれぞれ赤と青で表示し，またVD 0に装着した較正用スプリントに貼付されたマーカーは，黄色で表示した（図３bおよびd）．

５）三次元画像融合と下顎骨の移動（図４）

（１）Registration 1（仮想骨格モデルと開口位仮想歯列モデルの融合）

開口位の骨格・歯列情報を表すモデルを求めるために，VS 0とVD 0のそれぞれに表示された黄色のマーカーを基準に画像位置合わせ（registration：以下Reg．と略す）を行った．位置合わせには，三次元解析ソフトに実装されているIterative Closest Point（以下ICPと略す）法を適用し自動で行った．

（２）Registration 2（開口位および咬頭嵌合位の仮想歯列モデルの融合）

Reg. 1の結果とVDを赤のマーカーを基準に位置合わせを行った．これにより開口位の骨格・歯列情報に咬頭嵌合位の歯列情報を融合したモデルを求めた．この位置合わせの結果，青のマーカーに空間的なズレが生じる．この相対するマーカーのズレを開口位および咬頭嵌合位の下顎骨の幾何学的位置関係であると考えた．

（３）Registration 3（下顎骨の移動）

VD 0の青のマーカーをVDの青のマーカーへ位置合わせを行った．このとき得られた移動変換マトリックスを下顎骨にあてはめて，咬頭嵌合位の骨格・歯列情報を表すモデルを求めた．

６）関心領域の抽出

三次元画像融合と下顎骨の移動により得られたモデル

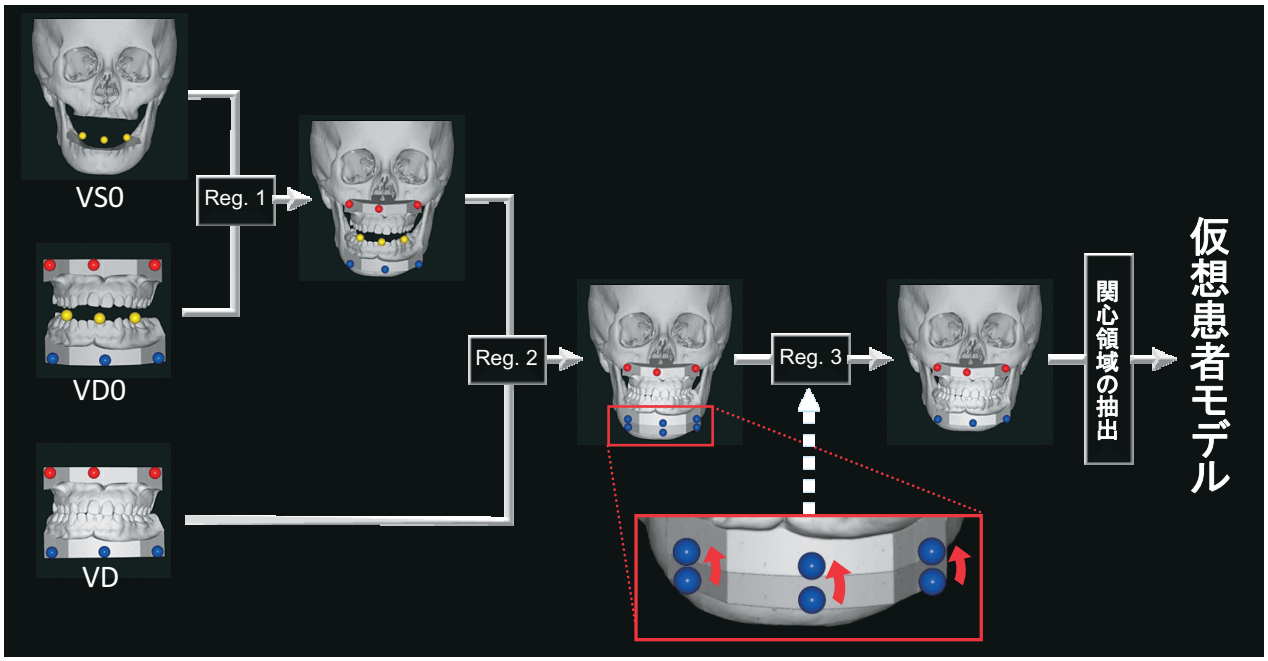


図４　較正用マーカー間の位置合わせによる三次元画像融合と下顎骨の移動

から，診断および治療計画の立案に必要と考える特定領域のみを表示するために，位置合わせに用いた各マーカーを非表示にし，また歯列情報と骨格情報が移行的になるように歯列模型基部を取り除いた．

2．位置合わせ誤差の検討

1）適用症例

本学顎変形症外来において，顎変形症と診断され顎矯正手術を施行した患者のうち，初診時または術直前にX線CTを撮像し，患者の立体画像を用いてコンピュータ支援診断を行った男性４名，女性14名の計18名の画像データを用いた．

2）誤差評価関数

位置合わせの際に生じる対応するマーカー画像間の誤差を算出した．誤差評価関数には，二乗平均平方根誤差（Root Mean Square Error：以下*RMSE*と略す）を用いた．本法における位置合わせでは，移動元の画像上の任意点r_sとこれに対応する移動先の画像上の任意点r_tを以下のように定義したとき，

$$r_s=(x_s,y_s,z_s),\quad r_t=(x_t,y_t,z_t)$$

点r_sと点r_sとのユークリッド距離dは，

$$d=\sqrt{(x_s-x_t)^2+(y_s-y_t)^2+(z_s-z_t)^2} \qquad (1)$$

であり，対応づけられる点の数をNとすると，求める*RMSE*は以下の式で計算される．

$$RMSE=\sqrt{\frac{1}{N}\sum_{i=1}^{N}d^2} \qquad (2)$$

結　　果

1．仮想患者モデル

本法で得られた仮想患者モデルに対し，左右眼窩下点と左側外耳道上縁点の３点で決定するFH平面を基準とし，左右外耳道上縁点の中点を原点，原点と左側外耳道上縁点を通る直線をx軸（顔面左方向を正），原点を通りFH平面の法線となる直線をz軸（顔面上方向を正），x軸とz軸と直交する直線をy軸（顔面後方向を正）およびy軸とz軸とで作る平面を正中矢状平面とする左手系の直交座標系を設定した．生成した仮想患者モデルと設定した座標系の一例を図５に示す．本法では，X線CT装置で発生したアーチファクトを客観的に除去し，頭蓋顎顔面の骨格形態，高精細な歯冠咬合面形態と上下顎歯列の咬

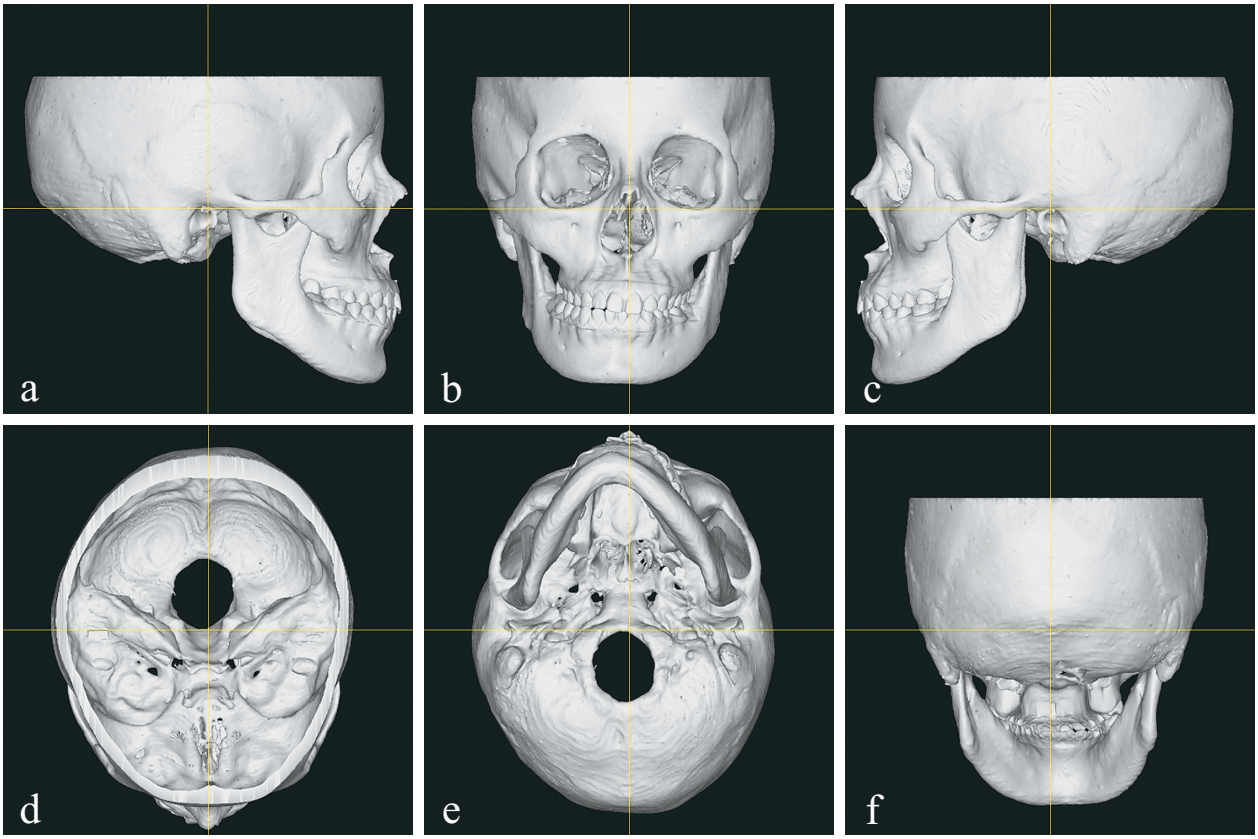


図５　咬頭嵌合位の仮想患者モデル（VP：Virtualized Patient）
a：右側面観　b：前頭面観　c：左側面観　d：上内面観　e：下面観　f：後頭面観

表２　二乗平均平方根誤差（*RMSE*）

症例	非接触形状計測装置	性別	Inter−modality Reg.1	Intra−modality Reg.2	Intra−modality Reg.3	合計
01	VMS−150R	女	0.220	0.090	0.060	0.245
02	VMS−150R	男	0.182	0.031	0.007	0.084
03	VMS−150R	男	0.142	0.009	0.007	0.081
04	VMS−150R	男	0.053	0.049	0.032	0.180
05	VMS−150R	女	0.089	0.042	0.010	0.101
06	VMS−150R	女	0.071	0.047	0.007	0.081
07	VMS−150R	女	0.141	0.020	0.044	0.210
08	VMS−150R	女	0.060	0.043	0.004	0.065
09	VMS−150R	女	0.104	0.013	0.013	0.115
10	VMS−150R	女	0.111	0.027	0.006	0.076
11	VIVID910	女	0.073	0.014	0.035	0.188
12	VIVID910	男	0.051	0.016	0.011	0.106
13	VIVID910	女	0.096	0.039	0.032	0.179
14	VIVID910	女	0.171	0.029	0.016	0.126
15	VIVID910	女	0.121	0.017	0.031	0.177
16	VIVID910	女	0.064	0.032	0.027	0.163
17	VIVID910	女	0.034	0.018	0.042	0.206
18	VIVID910	女	0.073	0.028	0.022	0.147
平均			0.103	0.031	0.023	0.141
標準偏差			0.050	0.019	0.016	0.053

頭嵌合状態を表現することが可能となった．

２．二乗平均平方根誤差（Root Mean Square Error：*RMSE*）

18症例の位置合わせの際に生じた*RMSE*を検討した．すなわち，各症例においてReg.1, Reg.2およびReg.3の*RMSE*の和を求め，これをCAR法における位置合わせの総誤差とした．その結果，総誤差の最大は，0.370 mm（症例01）で，最小は,0.077 mm（症例12）であり，また平均は,0.157±0.066 mmであった．医用画像などで行われる複数の画像位置合わせでは，異なるモダリティで得られた画像間の位置合わせ（inter−modality Registration：以下inter−Reg.と略す）と同一モダリティで得られた画像内の位置合わせ（intra−modality Registration：以下intra−Reg.と略す）の２つに大別することができる．本研究におけるReg.1は，X線CT装置と３Dスキャナとのinter−Reg.であり，平均0.103±0.050を示した．またReg.2とReg.3は，３Dスキャナでのintra−Reg.であり，それぞれ平均0.031±0.019と0.023±0.016を示した（表２）．

考　　察

１．仮想患者モデルの生成手法について

近年の医用画像装置の急速な発展に伴い，画像のデジタル化と三次元データ化がX線CT, MRI, PETおよびSPECTなどさまざまなモダリティで可能となった．これら複数のデータの位置合わせで得られる画像は，より情報量の多い高度な画像診断を可能にしている（Hajnal et al., 2001 ; Makela et al., 2002；Nishihara et al., 2003；渡部，2003）．これまでの顎口腔領域におけるマルチモダリティの応用としては，骨格データと歯列データの融合が行われてきた．Okumura et al.（1999）は，正面および側面セファロから三次元構築したワイヤーフレーム骨格モデルと三次元歯列モデルとの融合モデルを報告したが，骨格部分が真の三次元像ではなく，また計測可能な点が接線効果で表現される部位に限定される欠点が指摘されてきた（京本,1999）．Nishii et al.（1998）とGateno et al.（2003）は，独自で開発した基準マーカーを用いてX線CT装置からの三次元骨格モデルと精密な三次元歯列モデルを位置合わせする報告をした．しかし，メタルアーチファクトの発生に対する配慮が十分ではなく，口腔内に金属を有する患者への適用には不向きであった．これらの問題に対し本研究では，①画像融合の基準に用いる較正用スプリントを開口位で作製し，放射状のアーチファクトが較正用マーカーに干渉することを回避した　②較正用マーカー像を客観的に抽出した　③この像を基準にして，X線CT装置から得たアーチファクトを含む上下顎歯列像を３Dスキャナから得た仮想歯列モデルに置き換えた　④VD０とVDに対応するマーカー像の空間的なズレを位置合わせする際，下顎骨を同時に移動させる

等の工夫を加えることで，高精度な歯冠形態情報を有する咬頭嵌合位の仮想患者モデルを取得することができた．

２．画像位置合わせについて

異なる座標系で得られた画像間の位置合わせでは，各モダリティの系統誤差，測定の誤差，画像の統合作業の際の平均化による誤差などから完全に一致することはないとされている（大石，池内，2005）．したがって，その精度は各モダリティから得られたの画質に基づくことが報告されている（Nishihara et al., 2003）．本研究ではX線CT装置と３Dスキャナの２種類のモダリティを用いた．CTデータの質は，スライス厚，再構成間隔および撮像時の患者の体動などに影響され，一般には，スライス厚と再構成間隔が小さいほど高い位置精度を示すとされている（Hamm et al., 2004）．本研究におけるX線CTデータの空間分解能は,0.5×0.5×0.5 mmであり，３Dスキャナは，CTのそれよりも遥かに高い空間分解能（VMS-150RDのスキャン時：x方向0.01 mm,yおよびz方向0.1 mm）を持っている．

本研究とほぼ同じ撮像条件で得たデータを用いて，三次元骨格モデルと三次元歯列モデルの位置合わせ誤差を検証した結果によると，総誤差は平均で上顎が0.66±0.49 mm，下顎が0.56±0.45 mmであったことを報告している（Nkenke et al., 2004, 2007）．しかし，本研究における位置合わせの総誤差は，平均で0.141±0.053 mmであり，X線CT画像の再構成間隔の0.50 mmより小さいものであった．彼らの方法は２つの画像の表面形状で位置合わせを行うサーフェス画像位置合わせ法（surface-based registration）に基づいており，この方法は，位置合わせ精度がサーフェス形状の定義に大きく依存してしまう欠点を持つことが知られている（Hajnal et al., 2001）．そこで比較的空間分解能の低いX線CTのデータに強く影響を受けた結果であることが推察される．

本研究の位置合わせには，ICPアルゴリズムを適用した．このアルゴリズムは，２つの画像中の最近傍点を対応点として，この対応点間距離を最小化するように移動変換マトリックスを求め，繰り返し計算によって相対的位置を求める手法であり（Besl & Mckay, 1992），医用画像または衛星写真など複数の画像を自動で重ね合わせする方法として広く普及している．その反面，誤対応やスキャン時のノイズによる影響を受けやすいなどの問題が指摘されている（大石ら，2003）．これに対し本研究では，大きさと形状が既知である寸法精度の高いセラミック球を基準マーカーに用いることで，誤対応の発生の可能性を抑制し，より高い位置合わせ精度を得ることができたものと考えられる．

３．仮想患者モデルの臨床的意義

本研究で提案したCAR法による新しい仮想患者モデルは，その生成過程において，コンピュータで明確にアルゴリズム化された手順で実行されることから，オペレータの違いによるテクニカルエラーが最小限に控えられている．つまり，患者の頭蓋顎顔面骨格と歯列の解剖学的形態を高い再現性で捉えることが可能である．このことは，①異なった時間に同一患者で得られた仮想患者モデルを比較することで，成長，治療または手術等による解剖学的変化を観測する　②本モデルの持つ解剖学的情報に顎運動計測装置などからの機能的情報を重ねることにより，より情報量の多い画像診断を行う　③光造形などのラピッドプロトタイピング技術を応用し，患者の顎顔面骨格・歯列実体モデル，サージカルスプリント，インプラント埋入ガイドなどを作製する（上地ら,2008）

④術前の仮想患者モデルを用いて，治療・手術シミュレーションや三次元画像誘導による手術を行う等の様々な臨床応用を可能にし，今後の発展も期待できる．

更に本モデルは，このような臨床的応用だけでなく，診断や治療に用いたモデルをデータベース化し，種々の特徴量を計測することにより，解剖学や形態学等の様々な基礎研究に活用することもできる．すなわち本論文で提案した仮想患者モデルは，新たな研究基盤ツールとしての高い汎用性と発展性を含んでいる．

結　　論

本研究では，顎矯正手術を施行した患者の画像データを用いて，メタルアーチファクトの発生に対応したCAR法による仮想患者モデルの新しい生成手法を提案・提示し，本法の有用性の検討を行い，以下の結論を得た．

１．CAR法により生成した仮想患者モデルは，アーチファクトを完全に除去し，頭蓋顎顔面の骨格形態，高精細な歯冠形態および上下顎歯列の咬頭嵌合状態を表現することが可能であった．

２．本研究における画像位置合わせの総誤差は，平均で0.141±0.053 mmであり，X線CT画像の再構成間隔の0.50 mmより小さいものであった．

以上の結果から，本論文で提案した仮想患者モデルは，極めて高い精度を有しており，新たな研究基盤ツールとしての汎用性と発展性を含んでいるものと確信した．

謝　　辞

本研究を行うにあたり，多大なる御協力をいただきました北海道医療大学歯科内科クリニック放射線部の竹腰光男技師に心より感謝申し上げます．

参 考 文 献

Besl PJ & McKay ND. A method for registration of 3-D shapes. IEEE Trans Pattern Anal Mach Intell 14 : 239–256, 1992.

Delong R, Heinzen M, Hodges JS, Ko CC & Douglas WH. Accuracy of a system for creating3D computer models of dental arches. J Dent Res 82 : 438–442,2003.

Delong R, Ko CC, Anderson GC, Hodges JS & Douglas WH. Comparing maximum intercuspal contacts of virtual dental patients and mounted dental casts. J Prosthet Dent 88 : 622–630, 2002.

Gateno J, Xia J, Teichgraeber JF & Rosen A. A new technique for the creation of a computerized composite skull model. J Oral Maxillofac Surg 61 : 222–227, 2003.

Hamm KD, Surber G, Kleinert G, Schmucking M, Niesen A, Baum RP, Aschenbach R & Basche ST. Stereotactic treatment planning using fused multi-modality imaging. River Edge, NJ : World Scientific Publishing, 2004, p3–10.

Hajnal JV, Hill DLG & Hawkes DJ, editors. Medical image registration. Boca Raton : CRC Press ; 2001.

Katsumata A, Fujishita M, Maeda M, Ariji Y, Ariji E & Langlais RP. 3D-CT evaluation of facial asymmetry. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 99 : 212–220, 2005.

京本博行．統合３次元データを用いた顎矯正手術の術前後の硬・軟組織変化の三次元解析．阪大歯学誌　44：１－21，1999．

Mah J & Hatcher D. Three-dimensional craniofacial imaging. Am J Orthod Dentofacial Orthop 126 : 308–309, 2004.

Makela T, Clarysse P, Sipila O, Pauna N, Pham QC, Katila T & Magnin IE. A review of cardiac image registration methods. IEEE Trans Med Imaging 21 : 1011–1021, 2002.

Mizoguchi I, Uechi J, Shibata T, Tsuji Y, Okayama M, Muguruma T & Hayashi K. Three-dimensional (3-D) simulation of orthognathic surgery using a multimodal image-fusion technique : In silico Dentistry –the evolution of computational oral health science–. Osaka : Medigit, 2008, p125–128.

Nishihara S, Sugano N, Ikai M, Sasama T, Tamura Y, Tamura S, Yoshikawa H & Ochi T. Accuracy evaluation of a shape-based registration method for a computer navigation system for total knee arthroplasty. Knee Surg 16 : 98–105, 2003.

Nishii Y, Nojima K, Takane Y & Isshiki Y. Integration of the maxillofacial three-dimensional CT image and the three-dimensional dental surface image. Orthod Waves 57 : 189–194, 1998.

Nkenke E, Vairaktaris E, Neukam FW, Schlegel A & Stamminger M. State of the art of fusion of computed tomography data and optical3 D images. Int J Comput Dent 10 : 11–24, 2007.

Nkenke E, Zachow S, Benz M, Maier T, Veit K, Kramer M, Benz S, Hausler G, Neukam FW & Lell M. Fusion of computed tomography data and optical3D images of the dentition for streak artefact correction in the simulation of orthognathic surgery. Dentomaxillofac Radiol 33 : 226–232, 2004.

大石岳史，池内克史．大規模距離画像の位置合わせと誤差補正ならびに文化遺産への適用．情報処理学　38：211－226，2005．

大石岳史，佐川立昌，中澤篤志，倉爪　亮，池内克史．PCクラスタによる大規模距離画像の並列アライメント．情報処理学 36：27－34，2003．

Okumura H, Chen LH, Tsutsumi S & Oka M. Three-dimensional virtual imaging of facial skeleton and dental morphologic condition for treatment planning in orthognathic surgery. Am J Orthod Dentofacial Orthop 116 : 126–131,1999.

Santler G. 3-D COSMOS : A new 3-D model based computerized operation simulation and navigation system. J Craniomaxillofac Surg 28 : 287–293, 2000.

佐藤嘉伸．外科手術支援システム研究の現状と将来展望．信学誌　89：144－150，2006．

Sohmura T, Hojoh H, Kusumoto N, Nishida M, Wakabayashi K & Takahashi J. A novel method of removing artifacts because of metallic dental restorations in 3-D CT images of jaw bone. Clin Oral Implants Res 16 : 728–735, 2005.

Troulis MJ, Everett P, Seldin EB, Kikinis R & Kaban LB. Development of a three-dimensional treatment planning system based on computed tomographic data. Int J Oral Maxillofac Surg 31 : 349–357, 2002.

上地　潤．マルチモダリティ三次元画像融合による顎矯正手術シミュレーション法の確立．北医療大歯誌　27：103－105，2008

Uechi J, Okayama M, Shibata T, Muguruma T, Hayashi K, Endo K & Mizoguchi I. A novel method for the 3-dimensional simulation of orthognathic surgery by using a multimodal image-fusion technique. Am J Orthod Dentofacial Orthop 130 : 786–798, 2006.

上地　潤，柴田考典，溝口　到．離断骨片のComputer-Assisted Repositioning（CAR法）による顎矯正手術シミュレーション．日顎変誌　17：100－101，2007

上地　潤，辻　祥之，柴田考典，溝口　到．光造形を活用した外科的矯正治療支援ツールの開発．北医療大歯誌　27：127－128，2008．

渡部浩司．マルチモダリティの画像位置合わせと重ね合わせ．日放技学誌　59：60－65，2003．

Xia J, Ip HH, Samman N, Wong HT, Gateno J, Wang D, Yeung RW, Kot CS & Tideman H. Three-dimensional virtual-reality surgical planning and soft-tissue prediction for orthognathic surgery. IEEE Trans Inf Technol Biomed 5 : 97–107, 2001.

上地　潤

北海道医療大学歯学部口腔構造・機能発育学系歯科矯正学分野

略歴
平成９年３月　北海道医療大学歯学部卒業
平成９年４月　北海道医療大学歯学部附属病院　臨床研修医
平成10年４月　北海道医療大学歯学部　臨床研修生
平成11年４月　北海道医療大学歯学部附属病院　病院助手
平成15年10月　北海道医療大学歯学部　助手
平成19年４月　北海道医療大学歯学部　助教
平成22年５月　北海道医療大学歯学部　講師
現在に至る．

所属学会
日本矯正歯科学会
日本口腔外科学会
日本顎変形症学会
北海道矯正歯科学会
北海道医療大学歯学会

〔原著〕

顎運動四次元解析システム
―咀嚼運動における下顎頭挙動の解析―

林　一夫，齋藤　貞政，上地　潤，溝口　到

北海道医療大学歯学部口腔構造・機能発育学系歯科矯正学分野

Four-dimensional analysis system for mandibular kinematics

Kazuo HAYASHI, Sadamasa SAITOH, Jun UECHI, Itaru MIZOGUCHI

Division of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics, Department of Oral Growth and Development,
School of Dentistry, Health Sciences University of Hokkaido

Abstract

The purpose of this study was to develop a novel four−dimensional analysis system for mandibular kinematics. This system consists of three−dimensional reconstructed computed tomography (3D−CT) of the skull and mandible, surface image of dentition using a non−contact 3D laser scanner, and mandibular movement data using a six−degree −of freedom mandibular movement analyzer (TRIMET). This study also uses the finite helical axis (FHA) to analyze chewing movements. One subject without signs or symptoms of temporomandibular disorders and with normal occlusion was selected to be the subject in this study. A typical chewing cycle was selected by a self−modeling regression method. The study divided the typical chewing cycle into 10 steps by computing the FHA. The maxillofacial 3 D image and the dentition image were integrated using ceramic markers. The mandibular movement data were also integrated using three target points. The study visualized the relationship between the mandibular fossa and the condyle four−dimensionally. The new four−dimensional analysis system developed in this study provides detailed information of mandibular kinematics.

Key words：Four−dimensional analysis system, mandibular kinematics

緒　　言

歯科矯正治療では，審美的な改善および咬合の安定や咀嚼運動などの機能的な改善を治療目標としている．特に外科的矯正治療が必要な顎変形症は，筋機能の不均衡（原口，1994），遺伝（Nakasima，1982），咬合干渉など顎口腔機能異常による下顎の偏位（不島，1989）などさまざまな要因が考えられ，治療によって発音，発語，咀嚼および嚥下など顎口腔系の正常な機能の獲得が重要となる．さらに，顎顔面骨格形態の非対称を有する顎変形症患者では顎機能においても非対称性を有し，顎関節症が高率に発生するとの報告もみられる（友寄ら，2002）．

近年，computed tomography（CT）や磁気共鳴撮像法（MRI）の進歩によって顎口腔系の三次元構造を解析することが可能となっているが，これら既存のシステムでは静的な形状解析が一般的である（清水，1999．Uechi et al., 2006）．しかしながら，顎口腔機能を総合的に評価するためには，あらゆる顎位での関節窩と顆頭との三次元的な位置関係などの顎顔面骨格形態の空間的および経時的（動的）な把握が可能なシステムの確立が望まれる．さらなる取り組みとして，顎運動データとCTなどから再構築された三次元画像を統合した四次元解析システムが報告されている（寺嶋ら，2004）．これらのモデルは患者個別の顎運動を動的な動きとして表示できる

受付：平成22年３月30日

が，顎運動自体の解析は任意の特徴点の動きとして評価し，顎運動全体を詳細また包括的に把握することは難しい．

本研究では，CTから三次元構築した頭蓋骨および下顎骨に非接触三次元計測装置で得られた歯列模型の形態像を統合した後，六自由度下顎運動データを用いることで患者固有の下顎運動を可視化し，新しい解析法を組み込むことによって包括的に解析することが可能な四次元下顎運動表示・解析システムを開発し，下顎運動の新しい評価手法の確立を目的とする．

方　　法

本システムは，1）顎顔面領域の三次元CT画像の構築，2）非接触三次元計測装置を用いた歯列模型の形態計測，3）顎顔面三次元形態と歯列模型の統合，4）六自由度顎運動計測装置による顎運動の計測，5）顎顔面骨格の三次元形態と下顎運動データの統合，6）コンピュータグラフィックス（CG）による下顎運動の四次元表示からなる．

1）顎顔面領域の三次元CT画像の構築

被験者は，研究の趣旨を説明し同意の得られた顎関節症状の既往がない27歳女性1名とした．CT画像は，マルチスライスX線CT装置（ProSpeed FⅡ，GE Medical System）より得られた．口腔内に3つのセラミック真球が付与された重ね合わせ用基準スプリント（図1）を装着した状態で被験者を仰臥位，上顎咬合平面を床に垂直に位置づけ，頭頂部からオトガイ下までの範囲を咬合平面に平行に撮像した．撮像条件はスライス幅1.0mm，スライス間隔1.0mm，再構成間隔0.5mm，field of view 256×256，matrix512×512と設定した．得られたデータはDigital Imaging and Communication in Media（DICOM）に変換後，保存された．保存データはグラフィックワークステーション（HP xw6400workstation）のDICOM編集ソフト（V-works4.0，CyberMed）に読み込み，三次元構築を行った．次に骨条件で設定した閾値（CT値320－3072）にて頭蓋骨，下顎骨およびセラミック球の領域を抽出後，三次元サーフェイスモデルを三次元解析ソフト（Imageware10.6USG）を用いて構築した．

2）非接触三次元計測装置を用いた歯列模型の形態計測

被験者の歯列印象はアルジネート印象材で採得され，歯科用超硬石膏を注入して上下歯列石膏模型を作製した．歯列模型の計測には非接触三次元形状計測装置（VIVID910，コニカミノルタ）を用いた．まず，上下顎の歯列模型に重ね合わせ基準となるセラミック球を接着し，CT撮像で用いた基準スプリントによって咬合させた状態で計測した．計測は回転計測台上で複数回行い，非計測領域を可能な限り小さくした．次に上顎と下顎模型を同様の方法でそれぞれ計測し，セラミック球を基準として咬合状態の画像と置換することによって，CT撮像時の上下歯列模型の三次元画像を完成させた．次に，咬頭嵌合位における上下顎の位置関係を計測し，CT撮像時の下顎歯列模型の三次元画像をセラミック球を基準に移動させ，咬頭嵌合位の歯列模型を完成させた．

3）顎顔面三次元形態と歯列模型の統合

顎顔面骨格形態の三次元像と非接触三次元形状計測装置で計測した歯列模型の統合は基準スプリント上の3つのセラミック球の中心座標を最小二乗法を用いて重ね合わせることで行った（図2）．

4）六自由度顎運動計測装置による顎運動の計測

本研究で用いられた，六自由度顎運動計測装置（TRIMET，東京歯材社）は上下歯列にそれぞれ装着したクラッチと連結したフェイスボウ上にある発行ダイオード（LED）の位置をCCD（Charged Coupled Device）

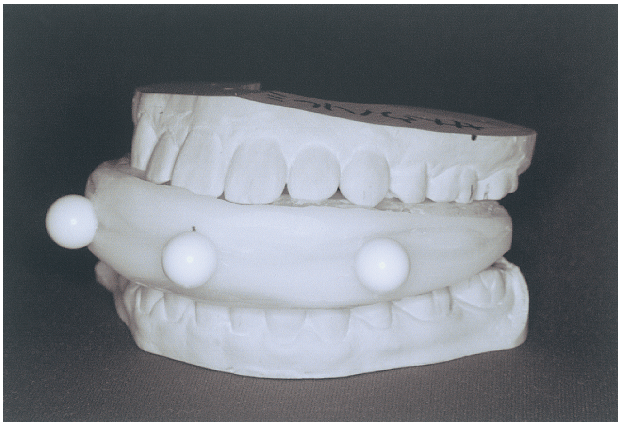


図1：CT撮像および非接触模型計測で用いた重ね合わせ基準スプリント．

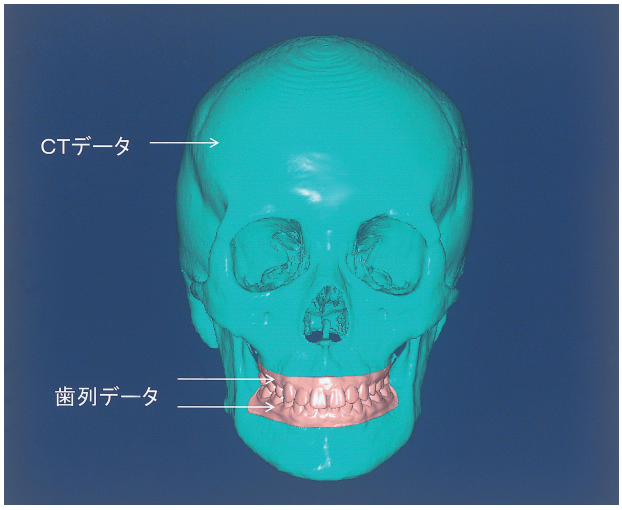


図2：顎顔面骨格形態の三次元像と非接触三次元形状計測装置で計測した歯列模型の統合

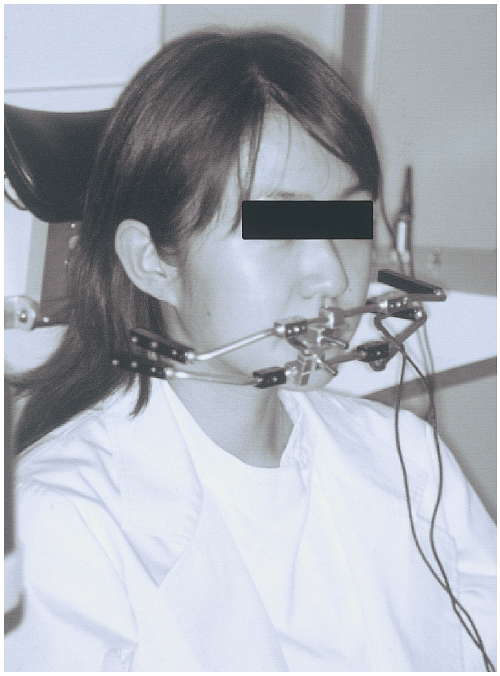


図3：本研究で用いられた，六自由度顎運動計測装置（TRIMET，東京歯材社）

カメラで検出する非接触型の計測装置である（図３）．被験者には楽な姿勢になるよう椅子に座らせ，計測前に咀嚼運動の練習を行わせた．サンプリングレートを100 Hzに設定し，左右の咀嚼運動を20秒ずつ行わせた．下顎運動の基準点は左右下顎中切歯近心切縁隅角の中点，下顎左右第一大臼歯の近心頬側咬頭頂の３点とした．代表的な咀嚼サイクルをSelf Modeling Regression（Hayashi et al., 2009）により左右それぞれ算出した．

５）顎顔面骨格の三次元形態と下顎運動データの統合

顎顔面形態の三次元像と顎運動データの統合は，左右下顎中切歯近心切縁隅角の中点，下顎左右第一大臼歯の近心頬側咬頭頂の３点をターゲットポイントに設定し，最小二乗法を用いて行った．本研究では下顎運動の解析にFinite Helical Axis（FHA）を用いた．FHAは，空間上の軸を設定し軸周りの回転と軸に沿った平行移動により，剛体の三次元的な移動を表す１つの表現系であり，歯科領域における三次元解析に応用され，その有効性が報告されている（Hayashi et al., 2007）．一般的にFHA周りの回転角が比較的小さい場合，計算結果の誤差が大きくなる（Hayashi et al., 2006）．したがって本研究ではFHA周りの回転角を1.5度以上に設定しFHAを算出した．

６）コンピュータグラフィックス（CG）による下顎運動の四次元表示

本システムでは，任意の点や形状を動的に表示することが可能である．今回は下顎頭の動きを中心に本システムの有効性を検討した．左右の下顎頭において，内側極，中央部および外側極で動的な咀嚼運動のCG表示を行った．

なお，本研究は北海道医療大学歯学部・大学院歯学研究科倫理委員会の承諾を得た．

結　　果

本研究では三次元顎顔面モデルとTRIMETから得られた顎運動データとの重ね合わせ精度はroot−mean−square（RMS）errorで0.1mm以下であった．

本研究における被験者は，正常被蓋を有し顎関節症状も認められず，左右の咀嚼運動はほぼ対称的であった．また，FHAパラメータの挙動も左右対称的であり，以降，左側のみの解析を行った．Self−modeling regressionによって決定された代表的な１サイクルの咀嚼運動において開口相で５，閉口相で５，計10のFHAが算出された．よって本研究における四次元モデルでは１サイクルの咀嚼運動を10段階に区切り，step１－５を開口相，step６－10を閉口相としコンピュータグラフィックスにより表示した．

図４は，本研究で設定された座標系とFHAの一例を示す．今回はTRIMETを用いた顎運動計測の際に要求される点である顆頭点と鼻翼下部点を基準とした．座位で皮膚上に耳珠後縁と外眼角とを結ぶ線上で耳珠後縁から13 mm前方の点を平均的顆頭点とし，左右の顆頭点と左側鼻翼下部点で座標系を定義した．図５は四次元モデルで表示された左側咀嚼運動の全体像を示す．同時にstepごとに計算されたFHAも表示した．FHAは開口相ではY軸とほぼ並行であり，閉口相においてその方向が大きく変化した．これはFHAを咀嚼運動に応用し新しい解析パラメータを考案した以前の報告（林ら，2008）と同様の結果であり，平均的な咀嚼運動がモデル化されたと考えられる．またstep１のFHAは下顎頭の位置よりも下方に存

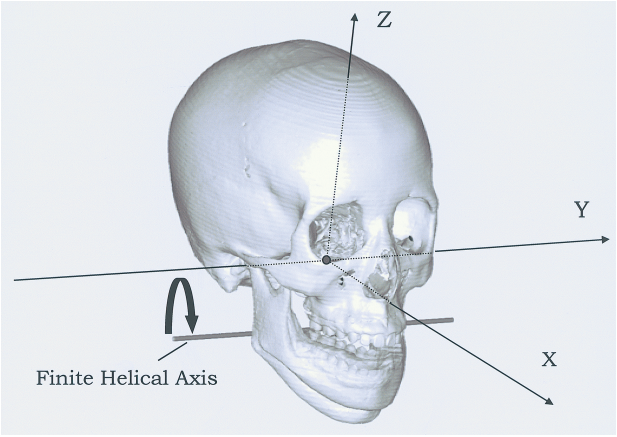


図4：本研究で設定された座標系とFHAの一例を示す．今回は咀嚼時におけるFHAの方向の変化を視覚的に表現した．矢印は開口時における一般的なFHAの回転方向を示している．

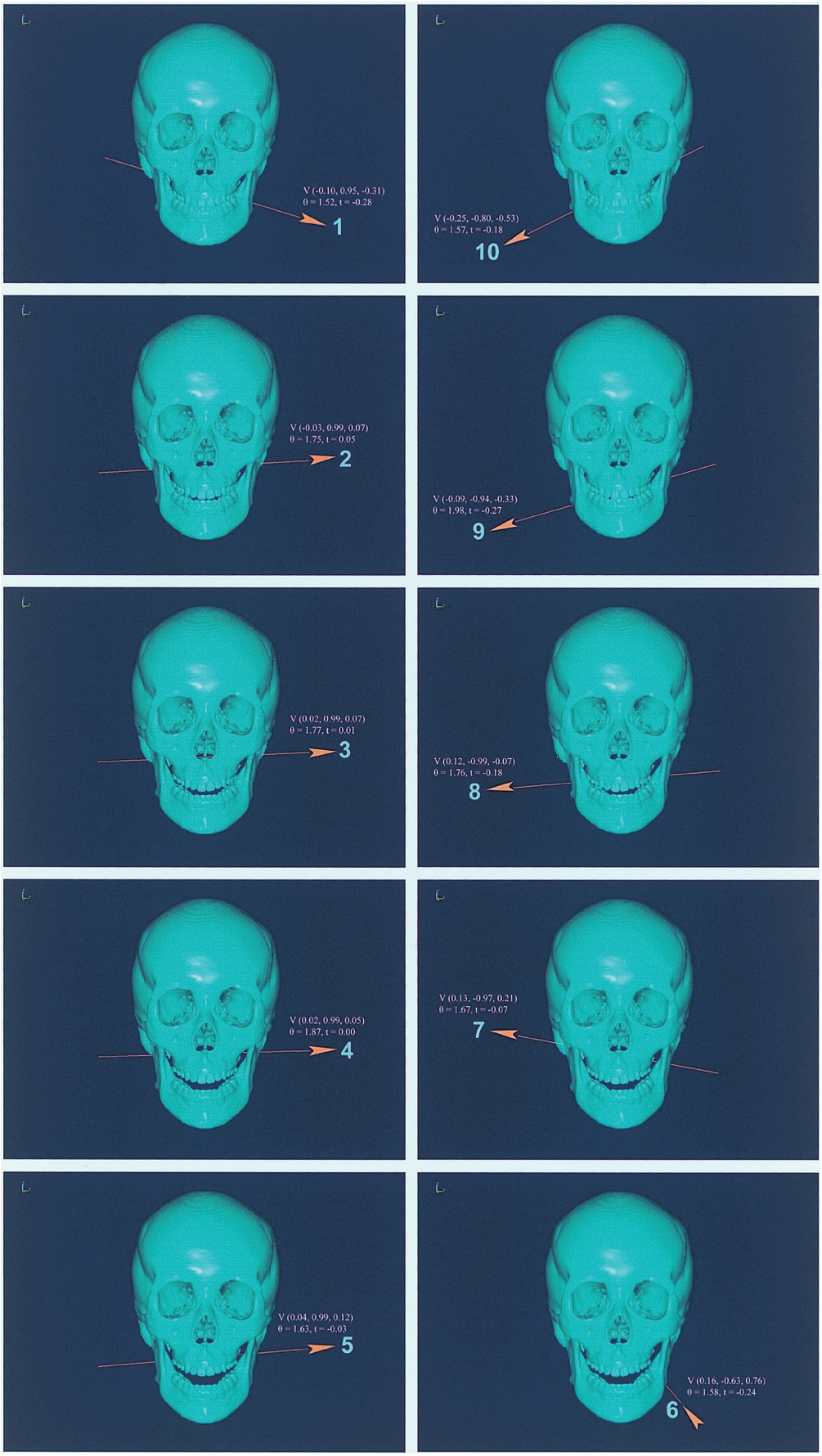


図 5：四次元顎運動モデルにおける咀嚼運動の全体像表示．左側の咀嚼運動の 1 サイクルを示している．FHAにより10のstepに分割され，step毎にFHAの三次元的な位置を視覚的に表現した．また，各FHAの方向ベクトル（V），軸周りの回転角（θ）および軸方向の平行移動（t）も示している．

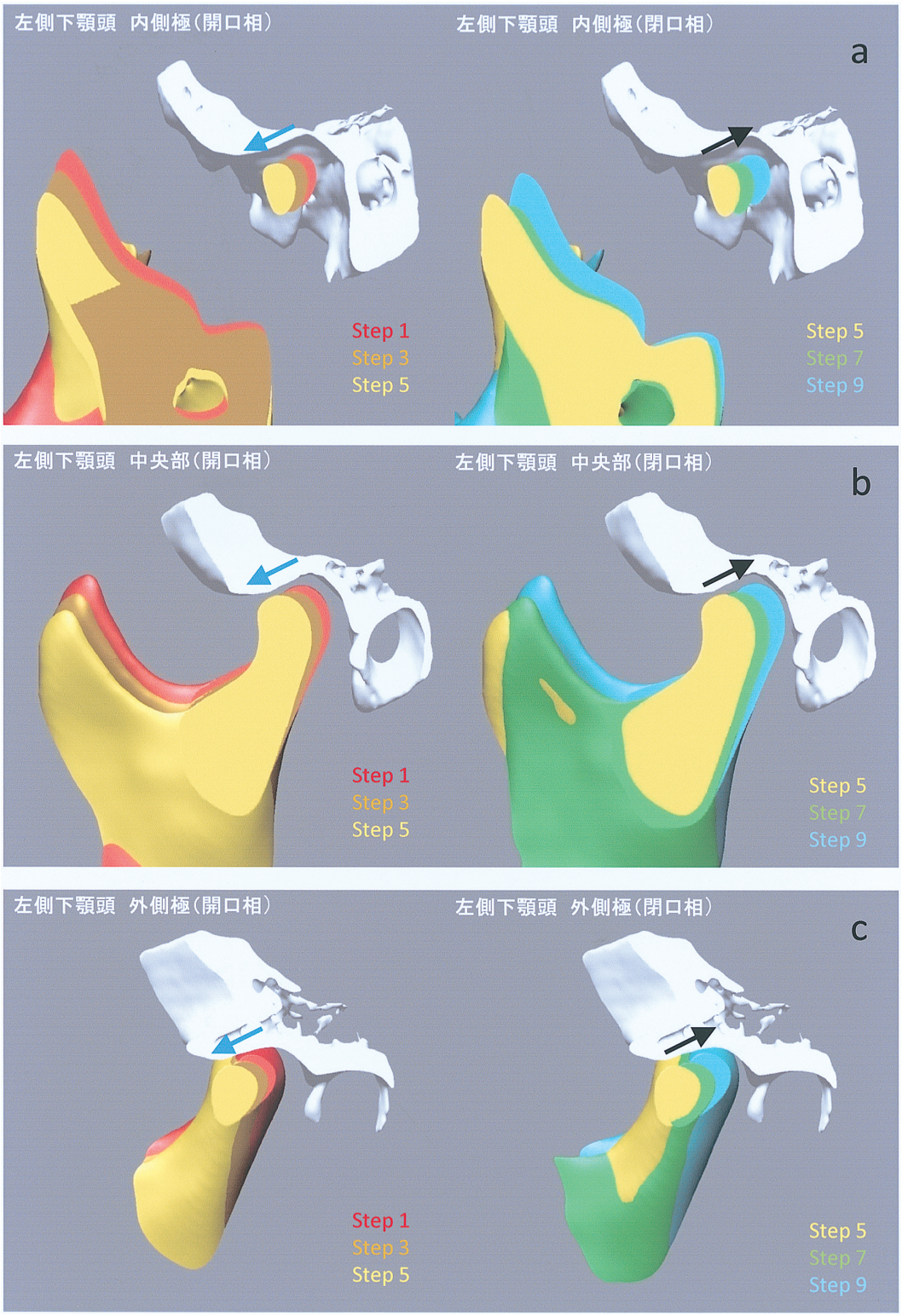


図6：四次元顎運動モデルにおける下顎頭運動表示．左側咀嚼運1サイクルにおける機能側下顎頭を表示した．下顎頭は内側極，中央部および外側極で基準平面を決定し，各断面において開口相で3 step，閉口相で3 stepを表示した．

在し，開口初期の段階から顆頭の回転運動と滑走運動が同時に起こっていることを表している．これらのデータはもちろん3 DCGのアニメーション表示が可能である．

次に咀嚼運動時の下顎頭の動きを詳細に観察するため，左側下顎頭を内側極，中央部，外側極部分で三次元断面を規定し，それぞれの基準面での動きを観察した．図6 aは咀嚼運動における左側下顎頭内側極の動きを示す．図6 bは咀嚼運動における左側下顎頭中央部の動きを示す．図6 cは咀嚼運動における左側下顎頭外側極の動きを示す．図6のように任意の断面での下顎頭と関節窩の観察により，より詳細な顎運動情報を得ることがで

きた．

考　　察

近年，顎顔面形態に関する審美的要求の変化や咬合の改善に関する認識，健康保険の導入など，さまざまな要因により外科的矯正治療を希望する患者数は増加傾向にあると報告されている（北野ら，2002）．さらに，先天異常や顎顔面非対称症例に対しての患者側からの要求は多様化しており，より効果的な外科的矯正治療を行うには顎顔面形態を三次元的に正確に把握し，治療計画の立案に有効な情報を提供することが求められている．

Marshら（March et al., 1983）は顎顔面CT画像の三次元的表示方法を報告し，その後三次元画像が診断，治療計画の立案，治療結果の評価など臨床応用されてきた．著者らはすでにCT画像と歯列模型の非接触三次元計測データを統合し，顎矯正手術のシミュレーションモデルを開発している（Uechi et al., 2006）．本研究においても同様の手法を用い顎顔面の三次元統合モデルを構築した．以前の研究では，３段階の重ね合わせ手法を考案しており，各段階の重ね合わせ操作におけるRMS errorは，0.22－0.02の範囲内であった．さらに本システムでは患者固有の下顎運動を三次元的に記録，解析し異なる計測装置で得られたデータをワークステーション上で統合し，その誤差はRMS errorで0.01mm以下であった．細貝は（細貝，2003），CTから構築された三次元画像と顎運動データの座標統一方法を考案しており，その任意点の統合精度が0.39mm以下であったと報告している．よって本研究における四次元モデルは，臨床的な評価に関して問題ない精度を有した顎運動シミュレーションモデルと考えられる．

また本研究では，Finite Helical Axis（FHA）を用いて咀嚼運動の移動stepを計算した．六自由度顎運動計測装置自体は先にも述べたように100Hzでサンプリングしている．このデータをこのまま用いればデータ量が膨大となり，ワークステーションでもその処理能力を超えてしまう．また任意のデータ抽出は客観性に乏しく正確な運動評価が難しくなる．本研究で用いたFHAは１サイクルの咀嚼運動を根拠に基づいた10のステップに分割することができ，より客観的で包括的な顎運動解析を可能としている．

本研究では各CT画像から関心領域を抽出する際，顎変形症手術シミュレーション時の骨抽出条件のCT値をそのまま用いず，可能な限り下顎頭が正確に抽出できるようCT値（600前後）を変化させた．このCT値（600）は乾燥頭蓋を用いた予備研究から，本学におけるシステムにおいて最も下顎頭の形態を正確に再現できる値であると考えられる．しかしながら，下顎頭領域ではパーシャルボリューム効果（古川ら，2003）などにより下顎頭領域の膨張が認められ，下顎頭上縁部と関節窩の境界の特定を一部手動で行わなければならなかった．また画像分割が非常に難しい断層画像も存在した．したがって今後は下顎頭部の再現に最適なCT値の設定手法の確立もしくはMR断層画像を併用した顎関節部の新しい抽出方法の確立が必要であると考えられる．またMR画像を統合することによって関節円板　運動の四次元モデルが開発できればより多くの情報を得ることが可能となるであろう．

今回は，FHAを用いて咀嚼運動を10stepに分解し解析を行った．もちろん咬頭嵌合位付近の微細な下顎の動きを把握するためには100Hzでのサンプリングデータを用いることが要求される．一般的に，咀嚼運動時における機能側の下顎頭は閉口相の終末時，わずかに後方に偏位することが知られている（Gibbs et al., 1983）．本研究の四次元モデルではそのような下顎頭の運動を明確に表現することはできなかった．今後は必要に応じて，データ量の削減や，ワークステーションの解析能力を強化しより細かな動きの解析も可能なシステムの開発を進めていきたい．

結　　論

本研究では，CT画像からの顎顔面骨格三次元モデル，歯列模型の非接触３次元計測による歯列弓三次元モデルおよび六自由度顎運動計測装置の下顎運動データを統合することによって新しい顎運動四次元評価モデルを開発した．本システムを用いることによって下顎運動を時空的に把握することが可能となり，外科的矯正治療が必要な患者に対しより詳細な顎運動機能の解析が可能となった．また臨床医のみならず患者に対しても容易に理解できる画像情報を提供することが可能となり，広範囲な臨床応用の可能性があると考えられた．

文　　献

Gibbs CH, Lundeen HC. Advances in occlusion. John Wwight PGS. 1982, 9.

北野麻紀，岸本正雄，二井敏光．朝日大学歯学部付属病院矯正科における顎変形症に対する統計学的観察．日顎変誌　12：94－102，2002.

Nakasima A. Hereditary factors in the craniofacial morphology of Angle's Class II and III malocclusions. Am J Orthod 82 : 150－156, 1982.

清水英孝．統合３次元データによる顎矯正手術シミュレーションの開発．阪大歯学誌　44：１－26，1999.

友寄裕子，萬代引毅，菅原順二，三谷英夫．下顎非対称を伴う骨格性下顎前突症の咀嚼運動経路特徴：顎顔面・顎関節形態および咬合状態との関連性．Orthod Waves 61 : 376–391, 2002.

Uechi J, Okayama M, Shibata T, Muguruma T, Hayashi K, Endo K, Mizoguchi I. A novel method for the three–dimensional (3–D) simulation of orthognathic surgery using a multimodal image–fusion technique. Am J Orthod Dentofacal Orthop 130 : 786–798, 2006.

原口由美子．顔面非対象が増悪した1症例の咀嚼筋機能分析．日矯歯誌　53：183－191，1994．

Hayashi K, DeLong R, Mizoguchi I. Comparison of the finite helical axis and the rectangular coordinate system in representing orthodontic tooth movement. J Biomech 39 : 2925–2933, 2006.

Hayashi K, Uechi J, Lee SP, Mizoguchi I. Three–dimensional analysis of orthodontic tooth movement based on XYZ and finite helical axis systems. Euro J Orthod 29 : 589–595, 2007.

林　一夫，溝口　到．Finite Helical Axis（FHA）を用いた顎運動解析：第2報　咀嚼運動解析の可能性．日顎誌　20：11－15，2008．

Hayashi K, Reich B, DeLong R, Lee SP, Mizoguchi I. A novel statistical model for mandibular helical axis analysis. J Oral Rehabil 36 : 102–9, 2009.

不島健持．下顎側方偏位症例の形態的特徴および顎関節症状の発現：正貌頭部X線規格写真による分析．日矯歯誌　48：322－328，1994．

古川惣平，西山秀昌．顎関節症．永末出版：2003，80．

細貝暁子．CTと顎運動データの高精度かつ実用的な座標統一方法の開発．新潟歯学誌．33：67－68，2003．

Marsh J, Vennier MW. The third dimension in craniofacial surgery. Plast Reconstr Surg 71 : 759–767, 1983.

寺嶋雅彦，佑田京子，青木義満，早崎治明，徳森謙二，後藤多津子，樋口　惣，中島昭彦．顎変形症患者における下顎運動四次元表示システム．Orthod Waves (Japanese edition) 63 : 193–205, 2004.

〔調査〕

唇顎口蓋裂患者のアンケート調査

村井　茂[1)]，齋藤　貞政[2)]，湯浅　壽大[2)]，水上　和博[2)]，鳥谷奈保子[2)]，岡山　三紀[2)]，飯嶋　雅弘[2)]，溝口　到[2)]

1）みはら歯科矯正クリニック
2）北海道医療大学歯学部口腔構造・機能発育学系歯科矯正学分野

Questionnaire Survey of patients with cleft lip and/or palate.

Sigeru MURAI[1)], Sadamasa SAITO[2)], Toshihiro YUASA[2)], Kazuhiro MIZUKAMI[2)], Naoko TORIYA[2)], Miki OKAYAMA[2)], Masahiro IIJIMA[2)], Itaru MIZOGUCHI[2)]

1）Mihara Orthodontic Office
2）Division of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics, Department of Oral Growth and Development, School of Dentistry, Health Sciences University of Hokkaido

Abstract

Cleft lip and/or palate (CLP) is one of the most common congenital craniofacial abnormality. This study investigated the CLP patients' recognition, understanding and anxiety regarding their disease. A 22−item questionnaire was designed and mailed to 88 patients with CLP and their parents in the Mihara Orthodontic Clinic ; the responses from a total of 33 (both patient and parent, 13 ; only patient, 4 ; only parent, 16) subjects were obtained and analyzed. The results were as follows : 1. For most of the patients, their disease was recognized by their parents when they were 3 −5 years old. The time of recognition was four years earlier than in the previous survey. 2. Most of the patients and their parents did not wish to be introduced to people with the same disease, and this is in agreement with the previous survey. 3. Half of the patients understood the need for surgery and orthodontic treatment. Most of the patients and their parents did not have any anxiety regarding treatment in a suburban city. 4. Most of the patients and half of the parents felt anxiety regarding the disease and wished to consult an orthodontist. Information obtained by the present survey should be useful for the treatment of CLP in the future.

Key words：Cleft lip and/or plate, investigation, questionnaire

緒　　言

唇顎口蓋裂は，頭蓋顎顔面領域において高い発生率を示す先天性異常の１つであり（佐藤，1982），本国における発生率は400～600に１人であると報告されている（宮崎ら，1985）．唇顎口蓋裂患者では口唇の審美的な障害のみならず，上顎骨の劣成長をはじめとする頭蓋顎顔面部の形態異常，言語や咀嚼における機能的障害および歯列異常や歯数異常が認められるため，その治療において歯科分野における長期的な関与が不可欠なものとなる（鈴木，1996）．

唇顎口蓋裂患者に対する外科的治療や矯正治療の結果が患者の心理面に影響を及ぼすことが考えられるため，特に外科手術後の審美性に関する満足度についての調査が行われてきた（Noar, 1991 ; Turner et al., 1997 ; Cheung et al., 2006）．唇顎口蓋裂患者は特有の顔貌や歯列不正により社会生活上の不利益や心理的問題を抱えることが懸念される．我々歯科矯正医は唇口蓋裂治療を行っていく過程において長期にわたり患者と接していく立場にあり，歯科矯正医の立場から患者を支援することは重要である．そのために患者と保護者に対して心理的問題に関する調査が必要なものと考えた．

本調査では，唇顎口蓋裂患者の疾患に対する認知，患者に対する周囲の対応，治療に対する認識，および患者

受付：平成22年３月30日

表1　アンケート調査用紙（例：患者本人用）

1. 自分が唇顎口蓋裂ということを知っていますか？
1）はい（いつ知りましたか？：　　歳）2）いいえ　3）良くわからない　4）その他（　　）

2. どの様な方法で知りましたか？
1）病院　2）保護者から　3）学校　4）新聞雑誌　5）その他（　　）

3. 知ってどう思いましたか？
1）特に感じない　2）強く落ち込んだ　3）軽く落ち込んだ　4）解決しようと思った　5）その他（　　）

4. どの様な方法で知らせて欲しかったですか?
1）保護者から　2）病院から　3）学校　4）新聞雑誌　5）その他（　　）

5. 自分がこの疾患だと知ったとき，性格が変わったと思いますか？
1）はい　2）いいえ　3）良くわからない　4）その他（　　）

6. 唇顎口蓋裂のために自分が困ること，困ったことはありますか？
1）歯並び　2）顔かたち（具体的に：　　）　3）発音（具体的に：　　）4）気持ち（具体的に：　　）
5）その他（　　）

7. この疾患について他の人からイヤなことを言われたことがありますか？
1）はい　2）いいえ　3）その他（　　）

8. （「7」の質問で「1）はい」を選んだ方にお聞きします）誰から言われましたか？
1）学校で　2）近所の人　3）親戚　4）その他（　　）

9. 同じ疾患をもつ方々を知っていますか？
1）はい（　　名）　2）いいえ　3）その他（　　）

10. 同じ様な疾患をもつ人たちと会ったり話したりしたいと思いますか？
1）はい　2）過去にそう思った　3）あまり感じない　4）いいえ　5）その他（　　）

11. この疾患を中心とした特定のサークルへ参加していますか？
1）はい（会の名称：　　）2）いいえ　3）作って欲しい　4）あまり入りたくない　5）その他

12. 現在函館にて矯正治療をうけていますが，不安な点はありますか？
1）ない　2）ある（　　）3）その他（　　）

13. 矯正治療を始めてから，どこが良くなりましたか？
1）歯並び　2）顔かたち　3）発音　4）気持ち（具体的に：　　）5）変わらない　6）悪くなった（場所：　　）
7）その他

14. 矯正治療をこれから受ける，あるいは既に受けてどう感じますか？
1）必要だから仕方がないと思った　2）受けたくなかった　3）特に思わない　4）その他（　　）

15. 何度か手術を受けましたが，どう感じましたか？
1）必要だから仕方がないと思った　2）受けたくなかった　3）特に思わない　4）その他（　　）

16. 言語治療を受けましたか？
1）はい（どこで：　　）　2）いいえ　3）その他（　　）

17. 家族以外で自分の疾患を知っている方はいますか？
1）親戚　2）学校関係者　3）隣近所の方　4）その他（　　）

18. 自分の疾患について，家族以外の誰により深い理解を望みますか？
1）親戚　2）学校関係者　3）隣近所の方　4）その他（　　）5）いいえ

19. この疾患について不利を感じたことはありますか？
1）はい（具体的に：　　）　2）いいえ　3）その他（　　）

20. 現在,自分の疾患について不安をお持ちですか？
1）いいえ　2）はい（具体的に：　　）

21. この疾患について最も相談し易いところはどこですか？
1）学校の先生　2）矯正歯科　3）形成外科　4）言語療法士　5）口腔外科　6）その他（　　）

22. この疾患について不利を感じたことはありますか
1）はい（具体的に：　　）　2）いいえ　3）その他（　　）

の持つ不安について調べることに加え，当院（みはら歯科矯正クリニック）において18年前に行った同様の調査結果と比較することを目的とした．

調査方法および調査対象

調査対象は，みはら歯科矯正クリニックにおいて，1986年から2009年３月までに来院した唇顎口蓋裂患者の中から現在通院中の患者およびその保護者88家族とした．各家族の保護者に，保護者用と患者本人用のアンケート用紙を返信用封筒とともに郵送した．患者本人へ質問用紙を渡すかどうかについては，保護者の判断に任せることとした．また，名前などの個人情報に関する項目については任意とした．それぞれの質問への回答は，選択式を原則としたが，感じている事をより具体的に書

表2 回収アンケート内訳
アンケート送付対象：88世帯

回答者	回答数（世帯）
保護者と患者の両方	13
患者のみ	4
保護者のみ	16

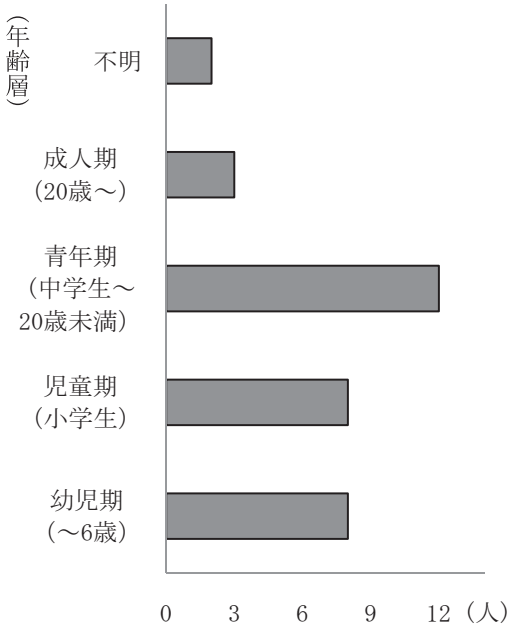


図1 アンケート結果－1
不明：個人情報は任意記入のため，年齢が不明だったもの

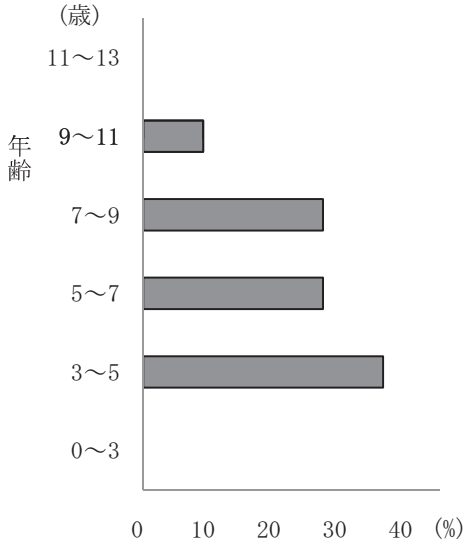


図2 アンケート結果－2
質問「(自分が唇顎口蓋裂だということを）いつ知りましたか？」

いて頂きやすいように，記述式を併用した．表1に患者本人用のアンケート用紙を示す．保護者用のアンケート用紙も，一部質問文中の人称が異なる他は同内容である．

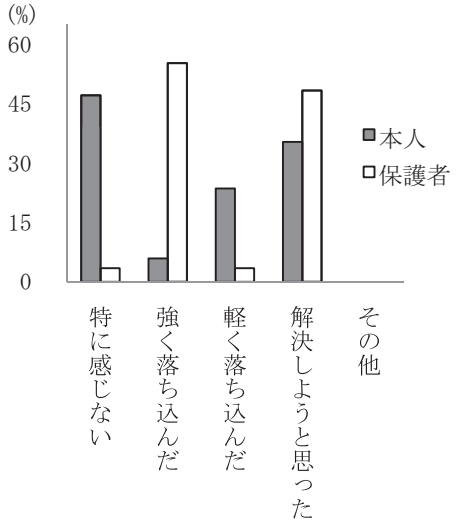


図3 アンケート結果－3
質問「(自分･子供が口唇口蓋裂だと)知ってどう思いましたか？」
複数回答有り

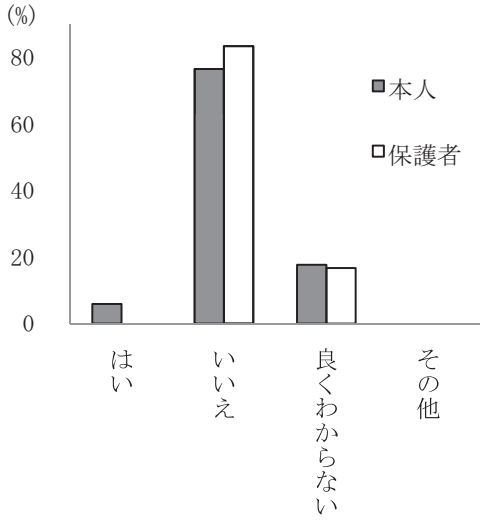


図4 アンケート結果－4
質問「自分・子供がこの疾患だと知ったとき，性格が変わったと思いますか？」

結　　果

現在通院中の患者88家族のうち,13家族から保護者と患者の両者より回答が得られた．患者のみからの回答は４名，保護者のみからの回答は16名であった（表２）．患者年齢別で見てみると，13歳から20歳までの青年期が最も多く，次いで児童期，幼児期の順であった（図１）．

１．疾患の認知と患者に対する周囲の対応について

患者本人が自分の疾患を知った年齢は，３～５歳が最も多く，次いで，５～７歳，７～９歳であった（図２）．疾患を知った時の反応としては，保護者では“強く落ち込んだ”との回答がもっと多かったが，“解決しようと思った”との回答が次いで多かった．患者本人では，“特に感じない”との回答が最も多く，“解決しようと思

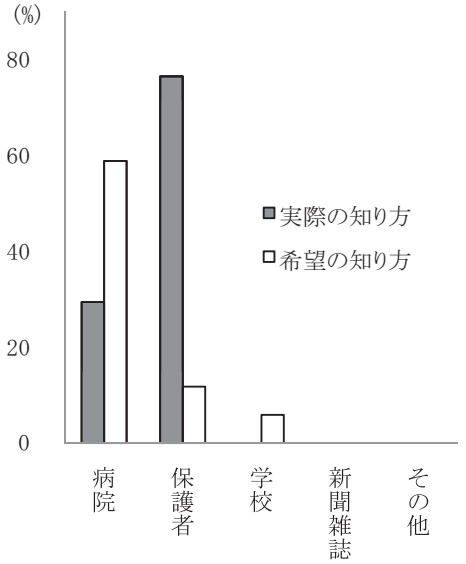


図5 アンケート結果－5
質問「どの様な方法で知りましたか？どの様な方法で知らせて欲しかったですか？」

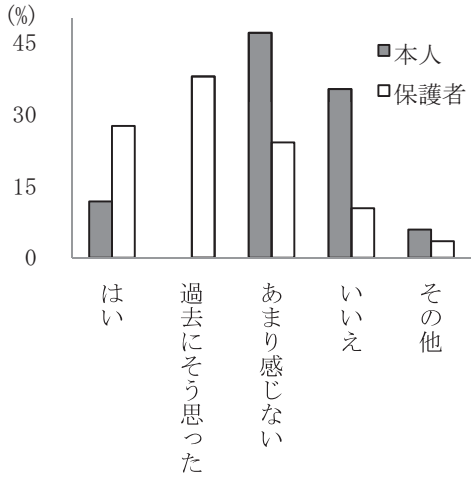


図6 アンケート結果－6
質問「同じ様な疾患を持つ人たちと会ったり話したりしたいと思いますか？」

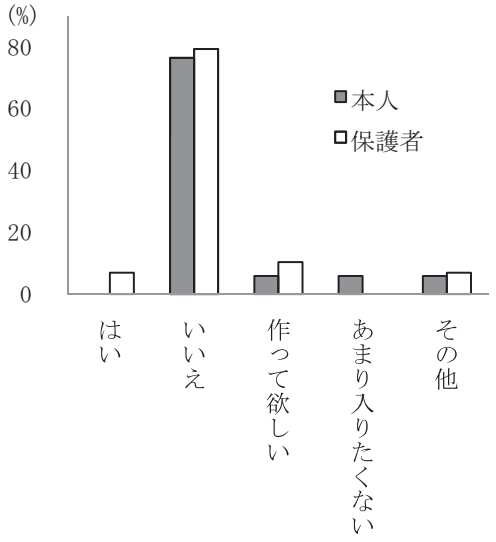


図7 アンケート結果－7
質問「この疾患を中心とした特定のサークルへ参加していますか？」
複数回答有り

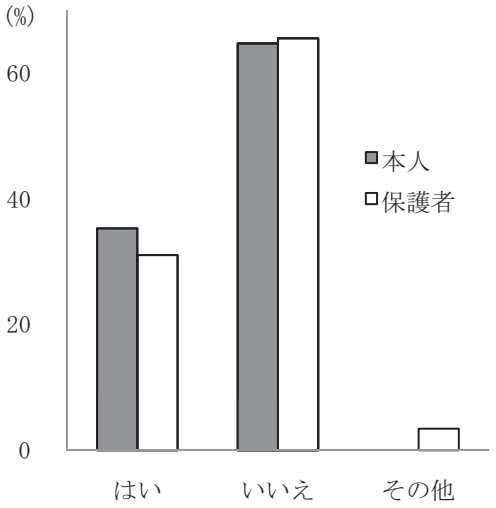


図8 アンケート結果－8
質問「他の人からイヤなことを言われたことがありますか？」

った”との回答が次いでいた（図３）.“自分の疾患を知って性格が変わったと思いますか”との質問では，否定的な回答がほとんどであった（図４）．自分の疾患を知る方法については，“保護者から知った”との回答が最も多かったが，“病院などの医療機関から知らせて欲しかった”との回答も多かった（図５）．同じ疾患を持つ人たちとの接触については，患者本人は“あまり望まない”との回答が最も多かったが，保護者では“過去にそう思った”との回答が多かった（図６）．患者同士のサークルについては，必要性を感じている回答が少なかった（図７）.“他の人からいやな事を言われたことがありますか”との質問に対しては，患者本人と保護者ともに否定的回答が７割であったが，３割の方が言われた経験を持っており（図８），患者本人ではほとんどが“学校で言われた”との回答であった（図９）．家族以外の疾患認知者は，保護者では“親戚”が最も多く，ついで“学校関係者”という認識であったが，本人では，“親戚”との回答が大半を占めていた（図10）．疾患に対する深い理解への希望については，患者本人では否定的回答が大半であったが，保護者では，“学校関係の方に理解して欲しい”との回答が多かった（図11）．

２．治療について

“何度か手術を受けましたがどう感じましたか”の質問に対しては，患者本人では，“必要だから受けた”が５割，“特に感じない”が３割，“受けたくなかった”との回答が１割であった（図12）．矯正治療に関しての同じ質問では，患者本人については，“必要だから受けたと”の回答が５割であった（図13）．また，地方都市で矯正治療を受けていることについての不安は，患者本人

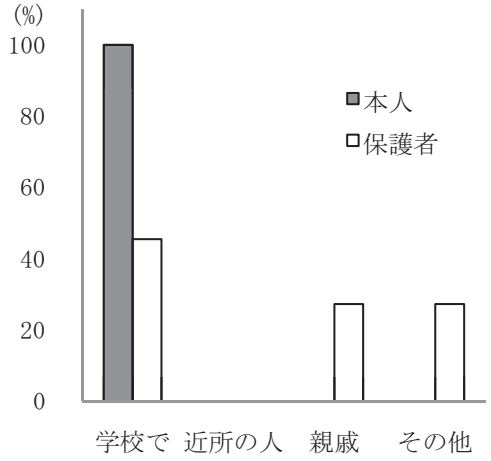


図9　アンケート結果－9
質問「イヤなことを誰から言われましたか？」

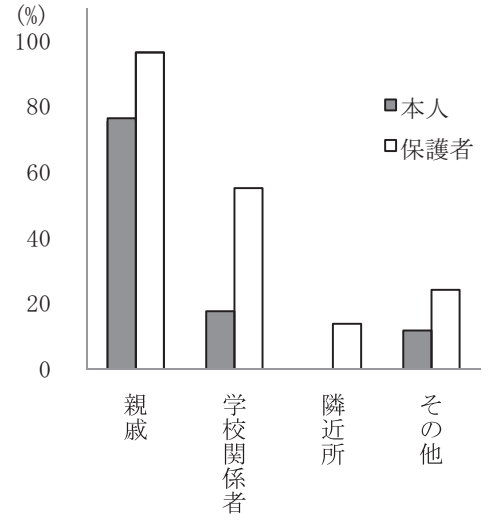


図10　アンケート結果－10
質問「家族以外の誰が本人の疾患を知っていますか？」
複数回答有り

では９割，保護者では７割近くの方が“ない”との回答であった（図14）．

３．疾患の不安について

現在，“疾患について不安をお持ちですか”との質問に対しては，保護者では否定的回答が５割であったが，患者本人では８割強が肯定的回答であった（図15）．“この疾患により困ること，困ったことがありますか”との質問に対しては，患者本人では歯並びが３割，顔かたちと発音が各２割ずつであったが，保護者では歯並びが６割，顔かたちが５割であった（図16）．相談しやすい相手先としては，患者本人では６割，保護者では７割が矯正歯科と答えており，ついで形成外科，形成外科，言語療法士の順であった（図17）．“この疾患について不利を感じたことはありますか”との質問に対しては，患者本人では８割，保護者では６割が否定的な回答であった（図18）．

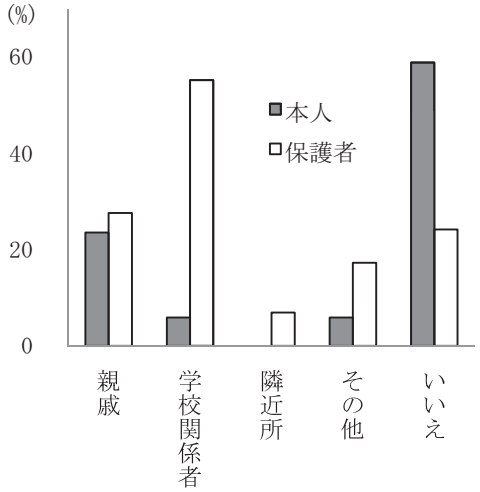


図11　アンケート結果－11
質問「疾患について家族以外の誰により深い理解を望みますか？」
複数回答有り

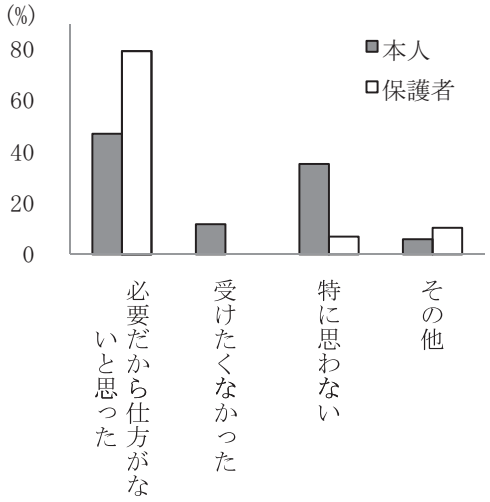


図12　アンケート結果－12
質問「何度か手術を受けましたが，どう感じましたか？」

考　　察

今回の調査の目的は，唇顎口蓋裂患者とその保護者に対して，この疾患に対する認知，患者に対する周囲の対応，治療に対する認識，および患者の持つ不安について調べることであった．アンケート調査には，インタビュー形式と郵送によるアンケート調査がある．前者は，非言語的な行動の把握や質問をその場で変更することにより詳しく対象者の事を聞きだすことが出来る利点がある反面，調査に時間がかかることに加え，調査員の主観が入ってしまう等の欠点がある．一方，後者は対象者の読み違えや誤った解釈等の問題点が考えられるが，全ての対象者に全く同じ質問をすることができ，信用性が高いものと考えられる．今回の調査では，郵送形式のアンケート調査を採用したが，その回収率は約40％と低い結果を示した．前回に当院で行った調査（村井ら，1991）で

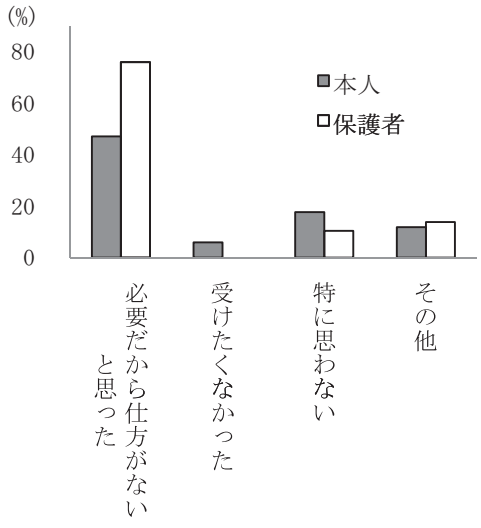


図13　アンケート結果－13
質問「矯正治療を受ける，あるいは既に受けてどう感じますか？」

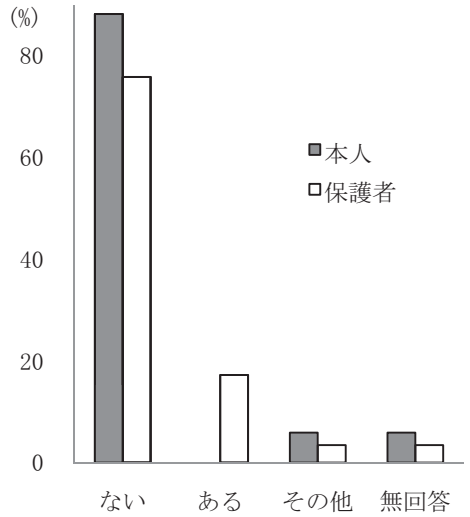


図14　アンケート結果－14
質問「現在函館にて矯正治療をうけていますが，不安な点はありますか？」

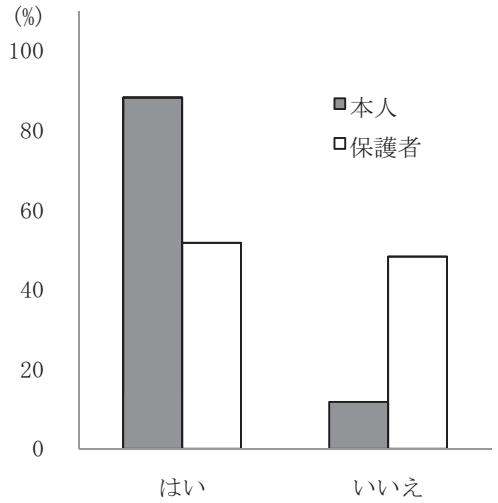


図15　アンケート結果－15
質問「現在，疾患について不安をお持ちですか？」

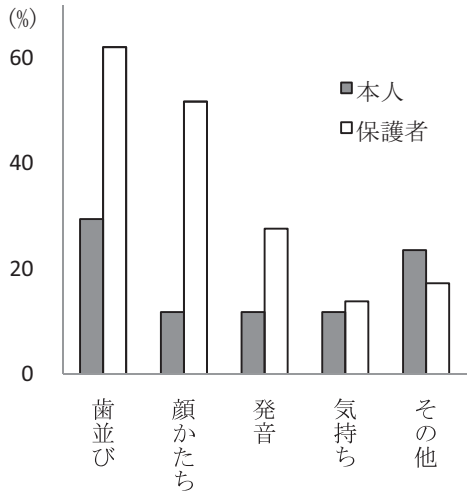


図16　アンケート結果－16
質問「唇顎口蓋裂のために困ること，困ったことはありますか？」
複数回答有り

は，約80％と高い結果を示した．この差の原因としては，前回の調査は郵送方式とインタビュー方式を併用したこと，プライバシー保護と個人情報についての考え方の時代的変化，および対象患者年齢の平均が前回より低かったこと等が考えられた．他の報告としては，唇顎口蓋裂患者の心理的問題について調べたNoarら（1991）の調査では94％の回収率，米国・ワシントン州の矯正歯科医に対して顎変形症患者の治療について調べたLewisら（2005）の調査では68％の回収率，唇顎口蓋裂患者の治療の満足度について調べたOosterkampら（2007）の調査では58％の回収率，唇顎口蓋裂患者の歯科矯正治療について調べた須佐美ら（2010）の調査では69％といずれも我々の調査よりも高い回収率が得られている．回収率を改善するために最も有効な方法として，手紙や電話による催促を行うことが報告されており（Nakash et al., 2006），このような方法も今後は検討する必要がある．

当院では唇顎口蓋裂患者とその保護者を対象とした相談会を不定期ではあるが開催している．その中で保護者が訴える最も大きな懸念事項として，“何歳ころ”“どのような形”で患児に疾患を告知するかというものが挙げられる．今回の調査結果では，３～５歳で疾患認知の割合が急激に増加しており，それ以降はやや減少傾向にあることから，３～５歳頃から患者本人の疾患認知が始まっていると考えられる．疾患認知の方法として，病院から教えて欲しいとの回答が前回調査より多く見られた．患者本人による疾患認知の時期が前回調査よりも４年ほど早まっていること，医療機関から患者本人へ疾患認知のための情報提供をして欲しいとの回答が多くなったことを考慮すると，保護者側でこの疾患についての理解が進んだ結果，医療機関への信頼性が向上し，疾患に対する漠然とした不安感が減少して，患者本人に対してもこ

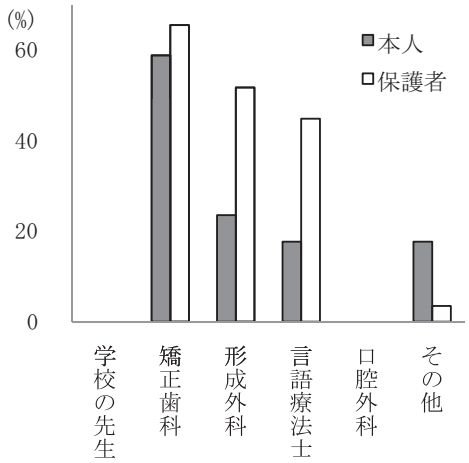


図17 アンケート結果－17
質問「この疾患について最も相談し易いところはどこですか？」

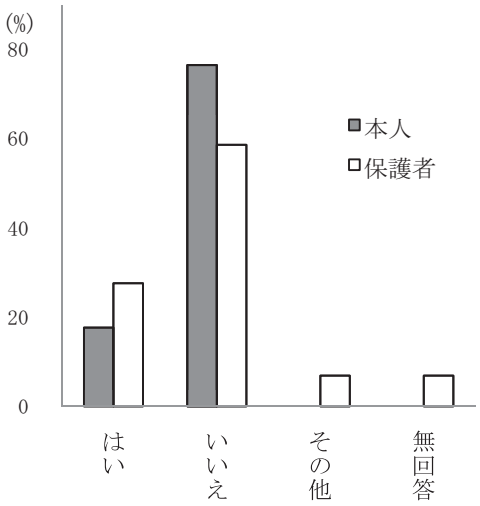


図18 アンケート結果－18
質問「この疾患について不利を感じたことはありますか？」

の疾患を認知させやすくなったという状況が伺える．

同じような疾患を持つ人たちとの交流については，以前の調査結果と同様，“特に必要としない”との回答が多かった．患者本人としては，周りからの強い干渉をあまり望んでいないのが現状である．しかしながら，疾患について“いやな事を言われた”との回答は増加していた．唇顎口蓋裂患者のクオリティー・オブ・ライフ（QOL）について調べた研究では，本疾患を有する患者は社会生活において保護者に依存する傾向が強く（Peter et al.,1975），就学や就職に対してより心配を抱いていること（Richman, 1983）が報告されている．これらのことから，唇顎口蓋裂患者が健全に生活できる社会の成熟が期待される．

唇顎口蓋裂患者の矯正治療について，野口らの報告（1995）でみられるような，ノンコンプライアンス（不従順）に陥る患者も，著者は数名経験している．井藤らの報告（1993）によると，歯科矯正Ⅱ期治療開始前に治療を中止した患者の割合は，わが国では39.1％となっており，非常に高率を示している．唇顎口蓋裂患者の矯正治療，特にマルチブラケット装置を用いたⅡ期治療は，口腔領域の審美性に大きく影響するため重要な治療段階であり，その治療結果は患者のQOLに少なからず影響するものと考えられる．治療を最良の形で終了できるように，患者本人や保護者に対する精神的な支えを十分に保つことが必要なものと考えられる．

この疾患について“不安を持っているか”という質問については，患者本人では，“ある”との回答が多く見られたが，保護者では半々となっていた．一方で，この疾患について“不利を感じたことはあるか”という質問については，患者本人では，“ない”との回答が多く見られたが，保護者ではその割合がやや低くなっていた．これらの結果は，患者本人が疾患の受容期に達している割合が多いことを示しており，この面では前回の調査と同様であった．しかし，今回の調査では，保護者においても疾患の受容期に入っている割合が多くなっていることが見受けられた．これに対しては，唇顎口蓋裂児の医療を含めた周囲の環境が改善したことによる変化という面が考えられる．すなわち，疾患について患者本人が受容しやすい環境が整えられつつあることが，保護者の受容にも影響したと考えられる．

唇顎口蓋裂が及ぼす患者への影響のうち，外見的なものについては，治療法の改善により患者本人，保護者にとって良い環境が得られてきている．しかし機能面では，形態的治療法の改善により良好な環境が得られやすくなってきてはいるが，患者本人や家族の多大な努力が未だ不可欠である．また，どこまでの改善を望むのかということ自体が，患者本人および保護者の許容度，価値観等によりさまざまである．その目標が患者本人および保護者の側と，術者の側でかけ離れてしまい，術者が患者側にあまりにも受け入れられない努力を要求してしまったり，逆に，患者側が術者側に，治療可能限界以上のことを望みすぎたりすると，術者への不満となって表現されてしまいがちである．患者側と術者側の間の十分な意思疎通の下に設定した治療目標を掲げ，互いに努力しあい，向上できるような環境をつくることが，治療の成功に結びつくものと考えられる．

唇顎口蓋裂児を持つ保護者および患者本人が成長過程で経験した心理や社会的な事柄を反映した本調査結果は，次世代の唇顎口蓋裂患者の治療に役立つものと考えられる．

結　　論

唇顎口蓋裂患者とその保護者を対象に，この疾患の認

知，周囲の対応，治療に対する認識，および患者の持つ不安について調査を行い，以下の結果が得られた．

１．患者本人の疾患認知年齢は，３～５歳が最も多く，“保護者から知った”との回答が最多であったが，“医療機関から知らせて欲しかった”という回答が多かった．

２．同じ疾患を持つ人たちとの交流については，消極的回答が多かった．また，疾患について“いやな事を言われた”との回答は増加していた．

３．外科手術や歯科矯正治療については，患者本人では，“必要だから受けた”という回答が半数を占めた．患者本人および保護者ともに，地方都市で歯科矯正治療を受けていることについての不安は“ない”との回答がほとんどであった．

４．疾患に対する不安は，保護者で５割，患者本人で８割が感じていた．相談しやすい相手としては，矯正歯科という回答が最も多かった．

参考文献

江口智明：診断から初回手術まで，口唇口蓋裂の初回手術．口唇口蓋裂のチーム医療．金原出版：2005，25－55．

Cheung LK, Loh JS & Ho SM. The early psychological adjustment of cleft patients after maxillary distraction osteogenesis and conventional orthognathic surgery : A preliminary study. J Oral Maxillofac Surg 64 : 1743–1750, 2006.

権平俊子，金子一宏，伊東節子．口蓋裂児の精神発達に関する研究．口蓋裂研究会会報　３：1972，40－44．

井藤一江，松浦誠子，太田佳代子，石田真奈美，山口和憲，山内和夫．広島大学歯学部付属病院矯正科において矯正治療を中止した口唇口蓋裂患者の調査．日本口蓋裂学会雑誌　18：1993，291－299．

木村中．唇顎口蓋裂児に対する一連の治療　当院での形成外科と歯科矯正とのかかわりについて．日本成人矯正歯科学会雑誌　11（２）：2004，84－94．

幸地省子，猪狩俊郎，飯野光喜．上顎中切歯萌出前の顎裂への骨移植　右側不完全口唇顎裂１女子症例．日口蓋誌　24：313－321，1999．

Lewis CW, Ose M, Aspenall C & Omnell ML. Community orthodontists and craniofacial care : results of a Washington state survey. Cleft Palate Craniofac J42 : 521525, 2005.

宮崎　正，小浜源郁，手島貞一．我が国における口唇裂口蓋裂の発生について．日口蓋誌　10：191－195，1985．

村井　茂，関口秀二，船津三四郎，石野善男，佐藤元彦．函館の矯正歯科医院に来院した唇顎口蓋裂患者の意識―疾患に対する本人と親の受け止め方の違いについて―．ベッグ矯正歯科ジャーナル　２：1991，91－100．

Nakash RA, Hutton JL, Lorstad–Stein EC, Gates S & Lamb SE. Maximising response to postal questionnaires – a systematic review of randomized trials in health research. BMC Med Res Methodol 23 : 5, 2006.

Noar JH. Questionnaire survey of attitudes and concerns of patients with cleft lip and palate and their parents. Cleft palate J28 : 279–84, 1991.

野口規久男．口唇口蓋裂児の矯正治療期における精神医学的問題．日本口蓋裂学会雑誌　20：1995，181－192．

須佐美隆史，長濱浩平，大久保和美，高橋直子，松崎雅子，森良之，髙戸　殻．口唇口蓋裂患者における歯科矯正治療に関するアンケート調査　－動的治療を終了した患者を対象に－．日口蓋誌　35：41－55，2010．

佐藤光信：ヒトにおける口蓋裂の発生要因．口蓋裂：その基礎と臨床，医歯薬出版：1982，23－24．

鈴木敏正：口唇裂・口蓋裂患者の矯正治療．口唇裂・口蓋裂の基礎と臨床，日本歯科評論社：1996，589－605．

Oosterkamp BC, Dijkstra PU, Remmelink HJ, van Oort RP, Goorhuis–Brouwer SM, Sandham A & de Bont LG. Satisfaction with treatment outcome in bilateral cleft lip and palate patients. Int J Oral Maxillofac Surg 36 : 890–895, 2007.

Peter JP, Chinsky RP & Fisher MJ. Sociological aspects of cleft palate adults : IV. Social integration. Cleft Palate J12 : 304–330, 1975.

Richman LC. Self–reported social, speech, and facial concerns and personality adjustment of adolescents with cleft lip and palate. Cleft Palate J20 : 108–112, 1983.

Turner SR, Thomas WN, Dowell T, Rumsey N & Sandy R. Psychological outcomes amongst cleft patients and their families. Br J Plast Surg 50 : 1–9,1997.

村井　茂
みはら歯科矯正クリニック
北海道医療大学歯学部口腔構造・機能発育学系歯科矯正学分野　非常勤講師

昭和50年３月　岩手医科大学歯学部卒業
昭和50年４月　札幌医科大学口腔外科入局
昭和51年４月　札幌医科大学口腔外科助手
昭和54年２月　北海道医療大学歯学部矯正歯科学講座助手
昭和57年４月　北海道医療大学歯学部矯正歯科学講座講師
昭和58年　　函館市立病院歯科口腔外科科長
昭和61年　　みはら歯科矯正クリニック開設

〔学位論文〕

過酢酸製剤の歯科用金属製器材に対する腐食性とその低減化に関する研究

尾立　達治

北海道医療大学歯学部口腔機能修復・再建学系う蝕制御治療学分野

Corrosion of dental metallic instruments in peracetic acid solution and its prevention.

Tatsuji ODACHI

Division of Clinical Cariology and Endodontology, Department of Oral Rehabilitation, School of Dentistry, Health Sciences University of Hokkaido

緒　　言

歯科臨床では，歯科用器材に対する消毒剤を用いた消毒や化学的滅菌が広く行われている．近年，粘膜や皮膚への刺激が強く，アレルギー性や変異原性を有するグルタールアルデヒド製剤に代わる消毒剤として，過酢酸製剤が注目されている．この消毒剤は，芽胞を始め広範囲の微生物に有効であり，短時間で高水準消毒や化学的滅菌が可能なばかりでなく，現在までアレルギーや感作に関する報告がなく，安全性にも優れている．歯科用器材は繰り返し消毒・滅菌されるため，消毒剤には器材の材質を変質させない性質が要求される．しかし，現在まで様々な歯科用金属製器材に対する過酢酸製剤の腐食性を系統的に調べた研究はない．

そこで本研究では，まず，歯科用金属製器材に使用されている様々な合金の過酢酸製剤溶液中における腐食挙動を調べ，その腐食性を定量的に評価するとともに，他の消毒剤やイオン交換水の腐食性と比較した．次に，過酢酸製剤が特に高い腐食性を示した合金に対して，腐食抑制剤の添加による腐食性の低減化を試みた．

材料および方法

１．腐食試験に供した金属試料

歯科用金属製器材に多く使用されている炭素鋼（SK５M），ステンレス鋼２種（オーステナイト系SUS304，フェライト系SUS430），真鍮，アルミニウム合金（6036系合金），タングステンカーバイドの耐食性を調べた．試料は，14×14×１mm^3の大きさの板状に加工し，表面を３μmのアルミナ懸濁液を用いてバフ研磨して鏡面に仕上げた．タングステンカーバイドは，板状の試料が入手できず，また，硬くて切断などの加工が困難なことから，タングステンカーバイドバーそのものを用いた．

２．浸漬用消毒剤溶液

腐食試験用の過酢酸溶液として，0.3％過酢酸溶液（アセサイド®６％消毒液：実用液0.3w/v％，サラヤ）を用いた．また，合金の表面に不溶性のリン酸塩皮膜を形成して防食する目的で，Na_2HPO_4を１～３mass％となるように添加した過酢酸溶液も用いた．コントロールとして，２％グルタールアルデヒド溶液（デントハイド®：実用液２w/v％，日本歯科薬品），強酸性電解水（生成装置：JED－020，葵エンジニアリング）およびイオン交換水を用いた．

３．消毒剤溶液の腐食性評価

消毒剤溶液の腐食性は，（１）電気化学的腐食試験，（２）溶出した金属イオンの定量および（３）浸漬前後の試料表面の分光測色測定とX線光電子分光分析を行うことによって評価した．各合金試料の不動態特性は，超高純度Arガスで脱気した溶液中で分極曲線を測定することによって調べた．溶出した金属イオンの濃度は，各合金試料を消毒剤溶液に24時間および７日間浸漬し，ICP発光分光分析装置（Optima5300DV，パーキンエルマー）で定量した．合金表面の色調変化は，分光測色計（CM－2002，ミノルタ）を用いて，波長400～700nmでの正反射光を含む反射率を測定することによって評価した．また，腐食した合金の表面構造は，X線光電子分光分析装置（ESCA－850，島津製作所）を用いて調べた．

受付：平成22年３月30日

結果および考察

１．過酢酸溶液の合金に対する腐食性評価

分極曲線の測定結果から，炭素鋼とステンレス鋼では不動態域が認められたが，真鍮とアルミニウム合金では不動態域が認められず，激しく腐食することが分った．24時間の浸漬中に溶出した総金属イオン量は，炭素鋼で5.4μg/cm^2，２種類のステンレス鋼で1.2～1.5μg/cm^{2}と微量であったのに対して，真鍮で836.0μg/cm^2，アルミニウム合金で62.2μg/cm^{2}およびタングステンカーバイドで451.2μg/cm^{2}と多かった．浸漬24時間以降は，ステンレス鋼とアルミニウム合金では溶出速度が減少したが，真鍮では溶出速度の減少は認められなかった．過酢酸溶液に24時間浸漬後の合金表面を調べたところ，炭素鋼とステンレス鋼では肉眼的に腐食の痕跡が認められず，色差の値も約１程度と小さい値を示した．一方，真鍮では，合金の表面と溶液中に多量の腐食生成物が見られた．アルミニウム合金においては，イオンの溶出量は多かったが，肉眼的に腐食生成物の生成は認められなかった．タングステンカーバイドバーは，24時間の浸漬で黒っぽく変色した．

過酢酸溶液の腐食性をイオン交換水や他の消毒剤と比較した結果，炭素鋼に対しては，グルタールアルデヒド溶液＜過酢酸溶液＜イオン交換水＜強酸性電解水の順で腐食性が高かった．ステンレス鋼に対する腐食性は，グルタールアルデヒド溶液＜イオン交換水＜過酢酸溶液＜強酸性電解水の順であったが，過酢酸溶液とイオン交換水の腐食性には大きな差はなかった．真鍮に対する腐食性は，グルタールアルデヒド溶液＜イオン交換水＜強酸性電解水＜過酢酸溶液あり，過酢酸溶液の腐食性が最も高かった．アルミニウム合金に対する腐食性は，グルタールアルデヒド溶液＜イオン交換水＜過酢酸溶液＜強酸性電解水の順で高かった．

２．腐食抑制剤の添加による過酢酸溶液の腐食性の低減化

過酢酸溶液にNa_2HPO_4を１～３mass％添加し，真鍮およびアルミニウム合金の表面に不溶性のリン酸塩皮膜を形成して腐食を抑制することを試みた．その結果，真鍮から溶出するCuとZnイオンの総量は，Na_2HPO_4の添加量とともに減少し，３％の添加で約１／100に低下することが明らかとなった．アノード分極曲線においても，電流密度の値が濃度依存的に減少しており，Na_2HPO_4の腐食抑制効果を確認することができた．しかし，アルミニウム合金に対しては，腐食抑制作用は認められなかった．腐食が抑制された真鍮の表面をESCAで分析したところ，不溶性リン酸塩皮膜の形成は確認されず，$Cu(OH)_2$から成る皮膜が存在していることが分った．過酢酸溶液のpHはNa_2HPO_4を３％添加することによって5.2まで上昇していたことから，$Cu(OH)_2$皮膜が形成されて腐食が抑制されたものと推測される．一方，過酢酸溶液の殺菌力保持時間は７日であったが，３％のNa_2HPO_4を添加した溶液では，２日と短くなることが明らかとなった．

結　　論

過酢酸溶液の合金に対する腐食性を調べたところ，鉄系の合金（炭素鋼，ステンレス鋼）に対しては腐食性が低く，これらの材質の器材の消毒に用いても大きな問題は生じないものと考えられる．一方，真鍮やアルミニウム合金に対しては，過酢酸溶液の腐食性は極めて高く，これらの材質の器材の消毒には適用できないことが分った．

Na_2HPO_4を３％添加することによって，真鍮の腐食速度を約１／100に減少させることができたが，アルミニウム合金やタングステンカーバイドには効果がないことが明らかとなった．

以上の結果から，過酢酸製剤は炭素鋼やステンレス鋼製の器材の消毒に適していることが明らかとなった．また，Na_2HPO_4を３％添加することによって，消毒剤溶液の保存期間は短くなるものの，真鍮製の器材の消毒にも有効に使用できることが分った．今後，過酢酸製剤を多くの歯科用金属製器材の消毒に有効に用いるためには，アルミニウム合金やタングステンカーバイドに対しても高い防食効果を示す腐食抑制剤を見出す必要がある．

〔学位論文〕

マウス自己免疫性唾液腺炎へのToll-like receptor発現の関与

清水　重善

北海道医療大学歯学部歯学研究科・再建学系う蝕制御治療学分野

Involvemennt of toll-like Receptor in Autoimmune Sialoadenitis of NOD Mouse

Shigeyoshi SHIMIZU

Division of Clinical Cariology and Endodontology, Department of Oral Rehabilitation, School of Dentistry, Health Sciences University of Hokkaido

緒　　言

シェーグレン症候群をはじめとした自己免疫性唾液腺炎は，唾液分泌低下によりドライマウスを引き起こす主たる原因であり，本邦では推定４万人の患者がいるといわれている．自己免疫性唾液腺炎によりドライマウスを引き起こし，易感染性や嚥下困難など，口腔内QOLの著しい低下を引き起こすが，本疾患の病態や疾患発症のメカニズムには未だ不明な点が多く，治療法も確立しているとは言い難い．Toll−like receptor（TLR）は，細胞表面にある受容体タンパク質で，病原微生物を認識して自然免疫機構を発動する働きがある．TLRはヒトでは10種類，マウスでは12種類のものが報告されている．TLRは細菌やウイルス以外にもDNAやRNAを認識することから，自己免疫疾患の発症や進行に関わっていることが近年示唆されてきている．しかしながら，自己免疫性唾液炎の発症および，進行過程におけるTLRの関与については不明である．本研究では，自己免疫性唾液腺炎発症および進行過程におけるTLR発現の関与を明らかにするために，本疾患が自然発症するモデル動物を用いて，唾液腺炎の発症および進行過程でのTLRの発現変化について検証した．さらに，TLRのインヒビターとして働くクロロキンにより唾液腺炎が抑制されるか否かについて検討した．

材料および方法

動物にはNon-Obese diabetic（NOD）マウス（日本クレア社製，Tokyo，Japan）を用いた．NODマウスは自己免疫疾患によりⅠ型糖尿病が誘発され，膵炎，腎炎とともに唾液腺炎が経時的に自然誘発されるマウスである．４，８，10，12，14および16週齢のNODマウスをジメチルエーテル麻酔下で屠殺し，顎下腺を摘出した．組織学的な観察のため，摘出した顎下腺は10％中性緩衝ホルマリンで固定し，パラフィン包埋したのち，通法に従い組織切片を作製し，ヘマトキシリン・エオジン（HE）染色を施した．TLR１～13 mRNAとTLRの細胞内シグナル分子であるMYD88 mRNAの発現変化を検証するため，顎下腺をトライゾール（GIBCO BRL社，UK）浸漬化でホモジネートを行い，total RNAを抽出後，Oligo（dt）$_{12-18}$プライマーによる逆転写を行った．得られた逆転写産物cDNAはTaqMan probe（Applied Biosystems,CA,USA）を用いた定量的RT−PCR法にて，それぞれのmRNA発現を定量的に評価した．さらに，TLRインヒビターであるクロロキンによる唾液腺炎の抑制効果を検証するため，クロロキン50mg/kg水溶液（SIGMA, STL,USA）を経口投与し，生後４週から16週まで毎週，飲水量を測定後，４週齢と16週齢で屠殺した．なお，クロロキンの代わりに蒸留水を飲ませたものをコントロールとした．屠殺後速やかに顎下腺を摘出し，上記と同様にTLRsとMYD88のTaqMan probeを用いた定量的RT−PCR法を行った．同時に，組織をホルマリン固定後，通法に従いパラフィンに包埋し連続切片を作製して，Image Processing and Analysis in Java（imageJ）（NIH）を用いて，唾液腺組織内における炎症細胞の占める割合を算出した．いずれのデータも，Student−t testにより統計学的な解析を行った．

受付：平成22年３月30日

結　　果

NODマウスの顎下腺の組織像を週齢毎に観察したところ，4週齢において唾液腺組織には炎症所見はみられず正常の組織像を呈していたが，8週齢以降から10週，12週齢と週齢の増加に伴いリンパ球の浸潤像がみられ，12週齢の唾液腺組織ではリンパ球の明らかなfocus形成と腺房の萎縮や破壊消失が認められた．TaqManプローブを用いた定量的RT-PCR法によりmRNAの発現パターンを観察したところ，TLR 1，2，3，4，9 mRNAは週齢の増加に伴い，著明な発現上昇が認められた．一方，TLR 5，6，7，8，11，12および13 mRNAは週齢による有意な発現の変化はみられなかった．また，TLR細胞内シグナル分子であるMyD88 mRNAは，4週齢に比較し16週齢で有意な発現の上昇が認められた．TLRのインヒビターであるクロロキンを経口投与し，TLRs mRNAの発現量と唾液腺組織内における炎症細胞が占める割合について比較検討を行った．クロロキン投与群と蒸留水を経口投与したコントロール群の飲水量を比較すると，クロロキン投与群では有意に飲水量の減少が確認された．16週齢で，クロロキン投与群とコントロール群の顎下腺のTLR mRNAレベルを定量的RT-PCR法により観察したところ，コントロール群に比較してクロロキン投与群では，TLR 1，2，9 mRNAの有意な発現減少が確認された．また，16週齢のクロロキン投与群とコントロール群の顎下腺に占めるリンパ球浸潤の割合を，連続切片を用いた画像解析により比較したところ，クロロキン投与群では有意にリンパ球浸潤の割合が減少した．

考　　察

本研究では，自己免疫性唾液性炎のモデルマウスであるNODマウスの顎下腺炎の炎症や進行過程に，TLRの発現が関与していることをはじめて明らかにした．顎下腺炎の進行に伴いTLR 1，2，3，4，9のmRNA発現が上昇し，インヒビターによりTLR 1，2，9 mRNAの有意な発現減少が確認されたことから，TLR 1，2，9 mRNAの発現がNODマウスの自己免疫性唾液性炎の発症および進行過程に関与しているものと思われた．また，TLRインヒビター投与により唾液腺炎が抑制されたことから，自己免疫性唾液腺炎の治療としてクロロキンのようなTLRをターゲットとしたものが有効であることが示唆された．

結　　論

本研究では，自己免疫性唾液腺炎の発症および進行過程でのToll-like receptor（TLR）発現の関与を明らかにするために，自己免疫唾液腺炎を自然発症するモデル動物であるNODマウスを用いて，本疾患の発症および進行過程でのTLRの発現変化について検証した．さらに，TLRインヒビターとして働くクロロキンの投与により自己免疫性唾液腺炎が抑制されるか否かについて検討した．

結果をまとめると以下のようになる．

1．NODマウスの4週齢おいて，唾液腺組織には炎症所見はみられず正常の組織像を呈していたが，8週齢以降から10週，12週齢と週齢の増加に伴いリンパ球の浸潤像が認められた．
2．炎症に進行に伴い，TLR 1，2，3，4および9 mRNAの有意な発現上昇と，TLRの細胞内シグナル分子であるMYD88 mRNAの発現上昇が認められた．
3．TLRインヒビターであるクロロキンをNODマウスに投与したところ，TLR 1，2，9 mRNAの発現低下が認められた．
4．クロロキン投与により唾液腺における炎症細胞浸潤範囲の有意な減少が認められた．

以上のことから，自己免疫性唾液腺炎の進行にはTLRの発現上昇が関与しており，TLRの発現を抑制することが，本疾患の治療法として有効であることが示唆された．

〔学位論文〕

ヒト歯根膜細胞の重力負荷に対するシグナル応答機構

伊藤　麻衣

北海道医療大学歯学部口腔構造・機能発育学系歯科矯正学分野

Signaling response of human periodontal ligament cells to gravity loading

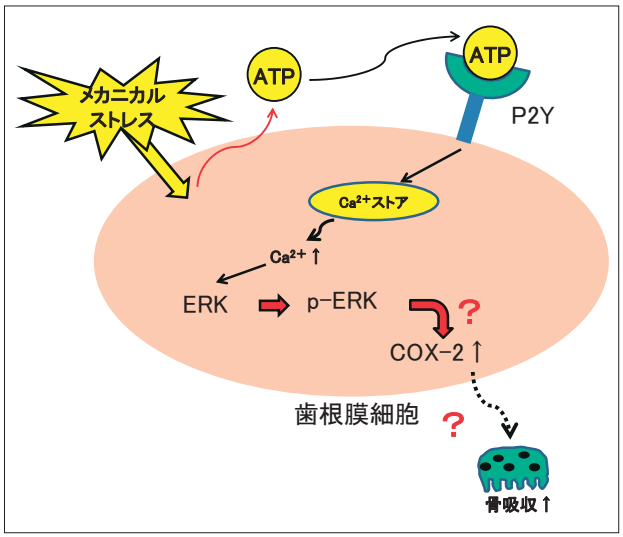
Mai ITO

Division of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics, Department of Oral Growth and Development, School of Dentistry, Health Sciences University of Hokkaido

Key words：signaling response, mechanical stress, periodontal ligament cells, gravity loading,

矯正学的な歯の移動は，矯正装置を用いて歯に負荷される矯正力（力学的負荷：メカニカルストレス）が歯槽骨のリモデリングを誘導することによって起こると考えられている（Yokoya et al., 1997, Kanzaki et al., 2001）．歯に矯正力を負荷すると，歯周組織には圧迫側と牽引側という力学的環境の異なる二つの領域が形成される．力の作用方向に対応する圧迫側では，破骨細胞が活性化されて歯槽骨は吸収され，牽引側では骨芽細胞が活性化されて骨形成を生じ，結果として歯は力の作用方向に移動する（Roberts et al., 1981, 1989 ; Wescott et al., 2007）．歯の移動現象を分子生物学的にみると，圧迫側においてtumor necrosis factor-β（TNF-β）receptor activator of NF-κB ligand（RANKL）およびmatrix metalloprotease-1（MMP-1），また牽引側ではinterleukin10（IL-10），tissue inhibitor of metalloproteinases-1（TIMP-1），osteoprotegerin（OPG）などの遺伝子発現の増強が確認されている（Garlet et al., 2007）．このように矯正学的な歯の移動は，メカニカルストレスに対する歯周組織の生物学的な一連の過程といえる．一般に，歯根のセメント質が歯槽骨と直接結合するアンキローシスを起こした歯では，矯正歯科治療によって歯を移動させることができないことから，歯の移動における歯根膜の役割の重要性が広く認識されている（Kanzaki et al., 2002）．すなわち，歯に加わるメカニカルストレスを歯根膜が感知し，骨吸収，骨形成を制御するシグナルを歯根膜細胞が骨芽細胞や破骨細胞に伝達していると考えられている．

そこで本研究では，矯正歯科治療における圧迫側のモデルとして，ヒト歯根膜細胞に遠心力により重力を負荷する実験系およびピペッティングによるシェアストレスを負荷する実験系を用い，MAPキナーゼの一つであるERKのリン酸化を主な指標として，シグナル伝達経路を解析した．シグナル伝達機構におけるERKの上流部については，重力負荷によるATP分泌を介したプリン受容体経路と細胞内Ca^{2+}濃度の上昇，また，ERKの下流部については，COX-2の遺伝子発現を解析し，矯正歯科治療



図：ヒト歯根膜細胞におけるメカニカルストレスに対するシグナル応答機構の模式図

ヒト歯根膜細胞に負荷されたメカニカルストレスは，ATPの放出を促進し，放出されたATPはP2Y受容体を介して細胞内Ca^{2+}濃度を上昇させ，ERKのリン酸化を促進することが示された．さらに，メカニカルストレスはCOX－2のmRNA発現を誘導した．矯正治療の圧迫側では，ERKのリン酸化を介して誘導されるCOX－2がプロスタグランジン産生を促進し，破骨細胞の活性化を通して，骨吸収に寄与している可能性が示唆された．

受付：平成22年3月30日

過程における破骨細胞の活性化を通した骨吸収について考察した．

得られた結果は，以下の通りであった．

1．重力負荷によりヒト歯根膜細胞からATPが放出された．
2．重力負荷によって促進されるERKのリン酸化は，ATP分解酵素であるapyraseの添加によって有意に低下した．
3．Ca^{2+}イオノフォアであるionomycinにより，ERKのリン酸化が亢進した．
4．ピペッティングによるシェアストレス負荷で細胞内Ca^{2+}濃度が上昇した．
5．重力負荷によるERKのリン酸化はsuraminによって阻害されたが，細胞外Ca^{2+}の除去によっては阻害されなかった．
6．P２Y受容体の選択的アゴニストであるUTPはERKのリン酸化を促進した．
7．ヒト歯根膜細胞には，P２Y５およびP２Y６の発現が認められた．
8．重力負荷により，COX－２の発現が上昇した．

以上の結果から，ヒト歯根膜細胞に負荷されたメカニカルストレスはATP放出およびP２Y受容体を介して細胞内Ca^{2+}濃度を上昇させ，ERKのリン酸化を促進することが示唆された．また，ERKのリン酸化を介して誘導されるCOX-２が，プロスタグランジン産生を促進し，骨芽細胞の活性化を通して骨吸収に寄与している可能性が示唆された．

参考文献

Garlet TP, Coelho U, Silva JS & Garlet GP. Cytokine expression pattern in compression and tension sides of the periodontal ligament during orthodontic tooth movement in humans. Eur J Oral Sci 115 : 355–362, 2007.

Kanzaki H, Chiba M, Shimizu Y & Mitani H. Dual regulation of osteoclast differentiation by periodontal ligament cells through RANKL stimulation and OPG inhibition. J Dent Res 80 : 887–891, 2001.

Kanzaki H, Chiba M, Shimizu Y & Mitani H. Periodontal ligament cells under mechanical stress induce osteoclastogenesis by receptor activator of nuclear factor kappa B ligand up－regulation via prostaglandin E2 synthesis. J Bone Miner Res 17 : 210–220, 2002.

Roberts WE & Chase DC. Kinetics of cell proliferation and migration associated with orthodontically－induced osteogenesis. J Dent Res 60 : 174–181, 1981.

Roberts WE, Garetto LP & DeCastro RA. Remodeling of devitalized bone threatens periosteal margin integrity of endosseous titanium implants with threaded or smooth surfaces : indications for provisional loading and axially directed occlusion. J Indiana Dent Assoc 68 : 19–24, 1989.

Wescott DC, Pinkerton MN, Gaffey BJ, Beggs KT, Milne TJ & Meikle MC. Osteogenic gene expression by human periodontal ligament cells under cyclic tension. J Dent Res 86 : 1212–1216, 2007.

Yokoya K, Sasaki T & Shibasaki Y. Distributional changes of osteoclasts and pre–osteoclastic cells in periodontal tissues during experimental tooth movement as revealed by quantitative immunohistochemistry of H(+)–ATPase. J Dent Res 76 : 580–587, 1997.

〔学位論文〕

脳梗塞モデルラットにおける固形飼料飼育と液体飼料飼育の学習記憶機能の後遺障害の回復に及ぼす差異

川西　克弥

北海道医療大学歯学部　口腔機能修復・再建学系　咬合再建補綴学分野

Effect of Mastication on Recoveries of Leaning/Memory Function after Permanent Middle Cerebral Artery Occlusion in Rats

Katsuya KAWANISHI

Division of Occlusion and Removable Prosthodontics, Department of Oral Rehabilitation, Health Sciences University of Hokkaido School of Dentistry

Key words：Ischemia, Occlusion, Mastication, learning/memory

緒　　言

近年，歯科医学領域において，咬合・咀嚼と脳機能との関連についての多くの研究がなされており，ラットにおける歯の喪失や飼育飼料形態が学習記憶機能と密接な関連にあるとの報告が多くなされている（Terasawa et al., 2002 ; Makiura et al., 2000）．一方，リハビリテーション医学分野の臨床現場から，脳血管障害患者のリハビリテーション治療の中で，早期の経口摂食が後遺障害の改善に有効である旨の報告がなされている（紙屋克子, 1997）．しかし，その効果や回復過程についての詳細は明らかとなっていない．

本研究では，脳梗塞モデルラットを作製し，固形および液体飼料飼育が感覚運動機能障害と学習記憶機能障害の回復過程に及ぼす影響について検討した．

方　　法

実験には８週齢のWistar/ST雄性ラット36匹を用いた．飼育環境は１ケージ２匹で飼育し，飼料と水は自由摂取とした．脳梗塞モデルラットの作製は，Longaらの方法（1989）に従い，右側中大脳動脈を永久的に梗塞した（Permanent Middle Cerebral Artery Occlusion，以下MCAOとする）．全身麻酔下にて，頚部正中部を切開後，総頚動脈および外頚動脈，内頚動脈を露出させた．次に外頚動脈を結紮し，その血流を遮断した．さらに，外頚動脈の起始部の血流をマイクロクリップで一時的に遮断して外頚動脈を切断し，４－０ナイロン糸を加工した栓塞子を頚動脈分岐部まで到達させた．マイクロクリップの除去後，栓塞子を内頚動脈から中大脳動脈起始部まで約20mm挿入し，中大脳動脈への血流を遮断した．術後には，左側前肢部の屈曲があることを確認し，脳梗塞モデルの完成とした．術後２週間は液体飼料を与え，術後２週目の時点で，固形飼料を給餌するMCAO固形群（n＝13）と，引き続き液体飼料を給餌するMCAO液体群（n＝13），さらに偽手術後に固形飼料を給餌するSham固形群（n＝10）の３群を設定し，以下の検討を行った．なお，液体飼料にはヒト経腸栄養剤エンシュア・リキッドを用い，固形飼料には同一成分の固形物を特注・作製し，給餌した．

１）体重測定および感覚運動機能の評価

体重測定および感覚運動機能評価は，飼料変更１週間隔で28日目まで行った．なお，感覚運動機能評価にはLimb Placement Test（LPT）を用いた．なお，LPTスコアは16点満点で評価するものであり，その合計点数が高いほど障害の程度は軽度であることを示す．

２）自発運動量の測定

自発運動量の測定は飼料変更後28日目に行った．小動物運動解析装置（SCANET MV－20, メルクエスト）を用い，近赤外線センサによって運動量（unit）をカウントし，水平的，垂直的位置を連続して計測した．

受付：平成22年３月30日

３）学習記憶機能の評価

学習記憶機能評価として，Morris Water Maze Task（以下，MWMとする）を飼料変更後35日目から開始した．実験装置には直径150cm，高さ44cmのプールを用いた．水を34cmの高さまで入れ，プール中央を中心として４つの区画に分けた．さらにPlatformとして直径10cm，高さ32cmの台を北西区画の中央に設置した．獲得試行は５日間連続で行い，120秒間以内に装置内に設置したPlatformに到達するまでの時間（Escape time）と壁周辺の遊泳（Thigmotaxis：接触走性）時間を測定した．なお，評価には後者を前者で除した値，すなわちPeripheral pool timeを用いた．

４）脳の梗塞部体積の測定

飼料変更後42日目にラットの脳を摘出し，凍結切片を作製後，２％TTC（２，３，５－triphenyltetrazolium chloride）溶液にて37℃で30分間インキュベートし，染色を行った後，脳梗塞体積をImage J softwareを用いて算出した．

結果および考察

得られた結果は以下の通りである．

１）体重変化および感覚運動機能障害の回復はMCAO両群に有意差は認められなかった．

２）自発運動量はMCAO液体群がSham固形群よりも有意に高値を示し，MCAO固形群では低値を示した．

３）MWMにおいて，獲得試行５日目において，MCAO液体群はMCAO固形群よりもPeriphral pool timeが有意に高値を示した．

４）TTC染色において，脳梗塞体積にMCAO両群間に有意差が認められなかったことから，永久脳梗塞モデルラットの作製に差はなかったことが示された．

なお，空間的学習記憶障害が海馬の障害と関連性があることが報告されており，Devanら（1999）はThigmotaxis様の遊泳について，この遊泳パターンが線条体尾状核被殻や海馬の障害を受けたラットと類似していることを報告している．本研究における空間的学習記憶障害の改善に関しては，MCAO固形群における咀嚼作用の営みが考えられる．すなわち，MCAO液体群では歯根膜と咀嚼筋からの三叉神経中脳路核への求心性入力が減少し，脚橋被蓋核のコリン作動性ニューロンの活動が低下した結果，対角帯核・内側中隔核での一酸化窒素（NO）の発生が海馬や大脳皮質へ影響を及ぼし，学習記憶障害をもたらす可能性が考えられる（Kang et al., 2007）．また，MCAO後の海馬歯状回において，ニューロン新生が生じること（Arvidsson et al., 2001）や，哺乳類における成体の海馬歯状回にニューロン新生が起こることが報告されており（Gage & Taupin, 2002），本研究の結果においてもMCAO固形群が咬合・咀嚼によって海馬に刺激を与えることにより，成体におけるニューロン新生を促し，空間的学習記憶障害の回復に寄与したことも考えられる．

結　　論

本研究の結果から，脳梗塞モデルラットの後遺障害の一つである学習記憶機能障害の回復に咀嚼が有効であることが示された．このことから，適切な経口摂食訓練プログラムの適用は早期リハビリテーションの効果を高める可能性があると考えられる．

参考文献

Arvidsson A, Kokaia Z and Lindvall O. N–methyl–D–aspartate receptor–mediated increase of neurogenesis in adult rat dentate gyrus following stroke. Eur J Neurosci 14 : 10–18, 2001.

Devan BD, McDonald RJ and White NM. Effects of medial and lateral caudate–putamen lesions on place– and cue–guided behaviors in the water maze : relation to thigmotaxis. Behav Brain Res 100 : 5–14, 1999.

Gage FH, & Taupin P. Adult neurogenesis and neural stem cells of the central nervous system in mammals. J Neurosci Res 69 : 745–749, 2002.

紙屋克子．経口摂取が意識回復過程に及ぼす効果．口腔保健と全身的な健康，60－63，東京：口腔保健協会，1997.

Kang Y, Denpo Y, Ohashi A, Saito M, Tyoda H, Sato H, Koshino H, Maeda Y and Hirai T. Nitric oxide activates leak K (+) currents in the presumed cholinergic neuron of basal forebrain. J Neurophysiol 98 : 3397–3410, 2007.

Longa EZ, Weinstein PR, Carlson S and Cummins R. Reversible middle cerebral artery occlusion without craniectomy in rats. Stroke 20 : 84–91, 1989.

Makiura T, Ikeda Y, Hirai T, Terasawa H, Hamaue N and Minami M. Influence of diet and occlusal support on learning memory in rats behavioral and biochemical studies. Res Commun Mol Pathol Pharmacol 107 : 269–277, 2000.

Terasawa H, Hirai T, Ninomiya T, Ikeda Y, Ishijima T, Yajima T, Hamaue N, Nagase Y, Kang Y and Minami M. Influence of tooth–loss and concomitant masticatory alterations on cholinergic neurons in rats : immunohistochemical and biochemical studies. Neurosci Res 43 : 373–379, 2002. Behav Brain Res 173 : 171–180, 2006.

［最近のトピックス］

嚥下機能に与える口蓋板装着の影響

豊下　祥史，越野　寿，會田　英紀，平井　敏博

北海道医療大学歯学部口腔機能修復・再建学系咬合再建補綴学分野

当教室ではこれまで，嚥下機能の客観的評価法に関する研究を行ってきた．嚥下障害の治療に用いられる嚥下補助プレートは，口蓋と舌との接触状態を変化させることにより嚥下機能を改善する装置であるが，装置の形態とその効果に関する詳細な検討はなされていない．そこで，口蓋板の厚さによる嚥下動態の変化を検討した．

正常男性有歯顎者10名に対して，厚さ1.4mmおよび2.8mmの口蓋板装着時（以下，各々WP1, WP 2 とする）と，口蓋板未装着時（以下，WOEとする）の嚥下試験を行い，超音波診断装置で舌の動きを，心音マイクで嚥下音を同時に記録し，嚥下指数（SI：嚥下音発生までの時間を舌の挙上終了までの時間で除した値）と舌接触時間（TCT：舌と口蓋とが接している時間）を算出，測定した．

SIに関して，WP 2 の値はWOEのそれに比して有意に高値を示した（図１）．またTCTに関して，WOEの値はWP 2 のそれに比して有意に延長した（図２）．

これまでの研究から，嚥下音の発生時点と喉頭蓋の閉鎖時点が，また舌挙上の終了時点と食塊が食道に到達する時点が，それぞれ同時であることを確認している（Matsumi et al.，2005）．したがって，SIが大きいほど喉頭蓋の閉鎖が遅延し，誤嚥の危険性が増大するといえる．また，TCTと食塊の口腔から咽頭への移動時間が一致していることが報告されており，TCTが短いほど，咽頭期の誘発がスムーズに行われていることを意味している．

本研究の結果から，通常の全部床義歯の口蓋部義歯床の厚さによる口蓋の被覆では嚥下機能に影響を与えないが，その厚みが２倍になると，咽頭までの食塊移動は円滑であるものの，誤嚥を生ずる可能性があるといえる．

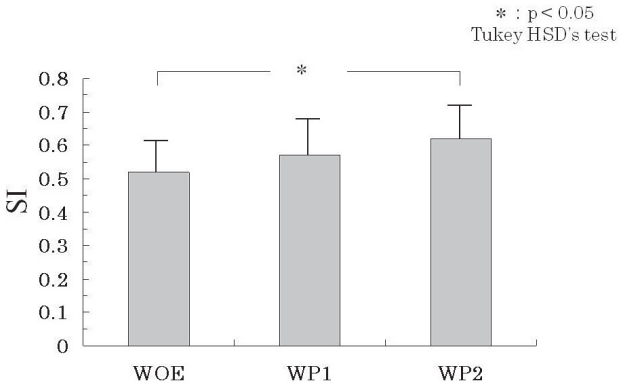


図１　WOE, WP１およびWP２におけるSIの比較

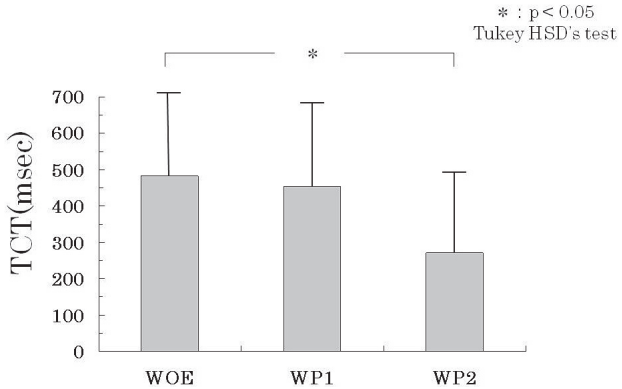


図２　WOE, WP１およびWP２におけるTCTの比較

文献

Matsumi T, Koshino H, Hirai T et al. Evaluation of Swallowing Function Using Ultrasound Diagnostic Methods. Prosthodont Res Pract 4 : 1–8, 2005.

［最近のトピックス］

近隣保育入所児の保護者に対するう蝕予防の意識調査

竹嶋麻衣子，広瀬　弥奈

北海道医療大学歯学部口腔構造・機能発育学系小児歯科学分野

わが国ではこれまで長年にわたり，ブラッシング指導と甘味食品の摂取（食事，間食指導）を中心としたう蝕予防活動が展開されてきた（丹下ら，2001）．しかしこれらには，う蝕予防に対しての明確な根拠はなく，1988年に米国・予防医療研究班（U.S, Preventive Service Task Force）が作製した予防医療実践ガイドラインでは，う蝕予防にはシーラントおよびフッ化物の応用が有効と評価されている．諸外国においては，これらのエビデンスに基づきフッ化物の応用が日常的に行われており，高いう蝕予防効果を示している．特に幼児期は，歯口清掃習慣などの基本的歯科保健習慣を身につける時期として重要であり，生涯を通じた歯の健康づくりに対する波及効果も高い時期といえる．従ってこの時期における適切なフッ化物応用の普及啓発はう蝕の減少を目指す本目標達成には必要不可欠といえる（広瀬ら，2006）．しかしながら，わが国では未だにフッ化物応用の普及率は低い．そこでわれわれは，現在のフッ化物応用の普及状況を把握し，その結果を基に，今後近隣小児保護者へどのような啓蒙活動が必要かを明らかにする目的で，保護者を対象にう蝕予防に関する意識調査を行った．

本調査では，本学近隣保育入所児の保護者344人に対し質問用紙を配布し，各家庭で記入したものを回収し集計した．調査項目は，主にフッ化物についての基本知識や応用に関する意識を問う内容で，32項目全て選択形式とした．

今回質問用紙を配布した保護者344名中，240名から回答が得られ，回収率は69.8%であった．統計学的分析は，年齢別，男女別，定期健診の受診の有無別にχ^2検定を行った．その結果「虫歯予防法で最も重要なのはどれか.」という質問に，「歯磨き」を選択した保護者は全体の81.3%に対し，「フッ素」を選択した割合は8.2%であった．また「フッ素は体に悪いと思うか.」という質問に対しては，「悪い」が6,3%，「悪くない」が63.6%，「わからない」が30.1%（$p<0.05$）で，「日本では上水道に人工的にフッ素を加えていると思うか.」に関しては，「加えていない」と正しい選択肢を選んだ者が45.8%占めているものの，「加えている」が0.8%，「わからない」を選択した保護者も53.4%（$p<0.05$）と多く，フッ化物に対する正しい知識が乏しい事が示唆された．一方，有意差は認められなかったが，フッ化物配合歯磨剤を知っている人は全体の88.8%と多く，その使用率は67.5%であった．日本口腔衛生学会フッ化物応用委員会の報告によると，全国の3歳～6歳児のフッ化物配合歯磨剤の使用者の割合はおよそ71%で（日本口腔衛生学会フッ化物応用委員会，2003），今回の結果は，全国平均に近い値であった．

フッ化物の応用には，フロリデーション，フッ化物洗口法，歯面塗布法，歯磨剤の使用による方法などがある．これらの応用は高いエビデンスが確立しているにも関わらず，わが国では社会全体に正確な情報が浸透しているとは言い難い．特にフッ化物洗口法（木本ら，2005）やフロリデーションに関しては，歯面塗布法や歯磨剤よりも認知度が低く，それらの応用に際しては，専門家による科学的根拠に基づいた正しい知識の啓蒙が今後の課題であると考えられた．

【参考文献】

広瀬弥奈，松本大輔，八幡祥子，福田敦史，千秋宣之，五十嵐清治：北海道石狩郡当別町内保育所児におけるフッ化物配合歯磨剤の利用状況．口腔衛生会誌　56：249－259，2006.

日本口腔衛生学会フッ化物応用委員会：フッ化物応用報告「わが国の幼児期ならびに学齢期におけるフッ化物配合歯磨剤の使用状況」．口腔衛生会誌　53：611－614，2003.

木本一成，晴佐久悟ほか：日本における集団応用でのフッ化物洗口に対する実態調査―「健康日本21」における2005年中間評価に向けて―．口腔衛生会誌　55：199－202，2005.

丹下貴司，広瀬弥奈，齊藤正人，野呂大輔，松本大輔，八幡祥子，坂口也子，水谷博幸，廣瀬公治，五十嵐清治：フッ化物応用によるう蝕予防法に関する本学学生の意識調査―歯学部1年生と6年生の比較―．東日本歯学雑誌　20（2）：193－203，2001.

［最近のトピックス］

わが国の舌痛症患者にみられる認知的要因の検討

松岡　紘史

北海道医療大学病院医療心理室

目　的

舌痛症患者では，否定的な認知の変容を目的とした認知療法が効果的であることが報告されている（Patton et al., 2007）．しかしながら，舌痛症患者にどのような認知内容が共通してみられるか，また舌痛症の症状と関連がみられるかという点については明らかにされていないことから，舌痛症患者にみられる認知的要因について検討する必要がある．

慢性疼痛において重要な認知的要因として，「セルフエフィカシー」，痛みに関する「破局的思考」，「不安感受性」があげられている．一方，舌痛症では，「がん恐怖」が多くの患者にみとめられる認知的要因として報告されている．本研究では，これまでの慢性疼痛の研究においてその重要性が指摘されている「セルフエフィカシー」，痛みに関する「破局的思考」，「不安感受性」が舌痛症の症状に及ぼす影響をがん恐怖と比較することを目的とした．

方　法

北海道医療大学病院・口腔内科相談外来を受診し歯科医師によって舌痛症患者と診断された患者のうち，本研究の主旨および方法，プライバシーの保護について説明し同意の得た舌痛症患者46名（男性２名，女性44名，平均年齢59.89±9.57歳）を対象に調査研究を行った．調査材料は，（１）痛みの重症度：Brief Pain Inventory，（２）口腔関連QOL：Oral Health Impact Profile－49，（３）ストレス反応：Stress Response Scale－18，（４），がん恐怖，（５）破局的思考：Pain Catastrophizing Scale，（６）セルフエフィカシー：General Self–Efficacy Scale，（７）不安感受性：Anxiety Sensitivity Indexであった．

結　果

過去の研究で報告された一般成人での各認知的要因尺度の平均得点と舌痛症患者の平均得点を比較した結果，舌痛症患者の「破局的思考」および「不安感受性」は健常者よりも高いことが明らかにされた．また，認知的要因と「痛みの重症度」および「口腔関連QOL」，「ストレス反応」との相関係数を算出した結果，「がん恐怖」は「痛みの重症度」とは有意な相関関係はみられず，「口腔関連QOLの心理的困りごと」および「ハンディキャップ」と有意な正の相関関係がみられた（Table１）．一方，「破局的思考」は「痛みの重症度」および「口腔関連QOL」，「ストレス反応」と有意な正の相関係数が得られた（Table１）．

考　察

本研究では，痛みに関する「破局的思考」が舌痛症において健常者よりも強く，また舌痛症患者の「痛みの重症度」，「口腔関連QOL」，「ストレス反応」と関連がみられることが明らかにされた．本研究の結果は，破局的思考を減少させることによって舌痛症患者の症状緩和が期待できることが示唆された．

参考文献

Matsuoka H, Himachi M, Furukawa H, Kobayashi S, Shoki H, Motoya R, Saitoh M, Abiko Y, Sakano Y. Cognitive profile of patients with burning mouth syndrome in the Japanese population. Odontology (in press), 2010

Table 1　舌痛症の症状と認知的変数との相関係数

	がん恐怖	破局的思考	セルフエフィカシー	不安感受性
痛みの重症度	0.09　n.s.	0.56　***	0.03　n.s.	0.12　n.s.
口腔関連QOL 心理的困りごと	0.30　*	0.47　**	−0.21　n.s.	0.07　n.s.
口腔関連QOL 社会的困りごと	0.24　n.s.	0.41　**	−0.23　n.s.	0.00　n.s.
口腔関連QOL ハンディキャップ	0.31　*	0.63　***	−0.27　†	0.26　n.s.
ストレス反応	0.20　n.s.	0.54　***	−0.24　n.s.	0.01　n.s.

各変数間の関連を検討するために，相関係数を算出した．
†p<.10，*p<.05，**p<.01，***p<.001

［最近のトピックス］

VAMP８の２つの新機能

田隈　泰信

Taishin Takuma

北海道医療大学歯学部口腔生物学系生化学分野

Department of Biochemistry, School of Dentistry, Health Sciences University of Hokkaido

１．尿細管におけるアクアポリン２の輸送[1)]

ノックアウト（KO）マウスの解析から，VAMP８が，唾液腺をふくむ外分泌細胞の開口分泌で，分泌顆粒膜と細胞膜の融合過程に関与していることがほぼ確立した[2)]．このKOマウスでは，他にこれといった異常はないと考えられていたが，最近，腎臓にも異常が発見された．そもそもVAMP８は，神経細胞にはほとんど発現せず，腎臓などの極性をもった上皮細胞に強く発現している．注意深い観察の結果，VAMP８のKOマウスでは，色の薄い尿が正常マウスの２倍量排泄されていた．尿細管で水の再吸収に関与するアクアポリン２は，細胞内の小胞膜に存在し，抗利尿ホルモンの働きで細胞膜へ輸送されるが，VAMP８は，この小胞膜と細胞膜との融合に関与していた．ただし，尿崩症ではなく，水腎（hydronephrosis）と呼ばれる異常の出現頻度や悪性度が，KOマウスを作製する際にもちいるマウスの遺伝的系統によって変動することから，VAMP８の遺伝子欠損だけでなく，別の要因も関わっていることが示唆された．

２．オートファジーにおけるリソソームの融合[3)]

siRNAでVAMP８をノックダウンした細胞の研究から，オートファジーにおけるVAMP８の役割が明らかになった．オートファジーとは，細胞が飢餓状態に置かれたとき，自己の細胞質をオートファゴソームと呼ばれる膜構造に囲い込んで消化し，得られた養分で緊急事態をしのぐ仕組みである．この仕組みを応用し，細胞内に侵入した細菌を消化して殺す，マクロファージや好中球のような働きが普通の細胞にも見られ，抗菌性オートファジーまたはゼノファジー（xenophagy）と呼ばれている．貪食能をもたない普通の細胞に，細菌はエンドサイトーシスの経路で侵入し，エンドソームから細胞質へと逃れ出る．逃げた細菌を，細胞は抗菌性オートファゴソーム内にトラップし，リソソームを融合させて殺菌する．しかし，VAMP８をノックダウンした細胞では，抗菌性オートファゴソームとリソソームの融合が阻害されるため，殺菌作用が低下した．同様に，飢餓時に形成されるオートファゴソームとリソソームの融合にも，VAMP８は関与していた．

文献

１．A role for VAMP8/endobrevin in surface deployment of the water channel aquaporin 2. Wang CC, Ng CP, Shi H, Liew HC, Guo K, Zeng Q, Hong W. Mol Cell Biol. 30(1) : 333–343, 2010

２．Role of VAMP8/endobrevin in constitutive exocytotic pathway in HeLa cells. Okayama M, Arakawa T, Tanimura A, Mizoguchi I, Tajima Y, Takuma T. Cell Struct Funct. 34(2) : 115–125, 2009

３．Combinational SNARE Proteins VAMP8and Vti1b Mediate Fusion of Antimicrobial and Canonical Autophagosomes with Lysosomes. Furuta N, Fujita N, Noda T, Yoshimori T, Amano A. Mol Biol Cell. 21(6) : 1001-1010, 2010

［最近のトピックス］

細菌のnon-coding small RNA（sRNA）について

鎌口　有秀

北海道医療大学歯学部口腔生物学系微生物学分野

細菌は環境の変化を菌体表層物質で感知しそのシグナルが細胞内に伝わり，必要な遺伝子発現がおき，環境の変化に対応していく．この遺伝子発現の調節にタンパク質が重要視されてきたが，近年，真核細胞と同様に細菌においてもnon−coding small RNA（sRNA）が遺伝子発現調節に重要であることがわかってきた．細菌においてsRNAは翻訳時にmRNAとbase−paireを形成し翻訳を促進したり，阻害したりしている．また，sRNAは翻訳に必要なタンパク質と結合し翻訳を調節することもある．前者の例としては*Escherichi coli*のDsrA，RprA，OxyRや*Staphylococcus aureus*のRNA III等が知られている（1,2）．また，後者の例としては*E. coli*のCsrBとCsrCが知られている（3）．

DsrA，RprA，OxyRは*E. coli*の*rpoS*のmRNAの翻訳を調節している．RpoSはstationary phaseの遺伝子発現に必要なシグマ因子であり，低温，Osmotic shock，細胞表層ストレス時の遺伝子発現にも関与する重要なシグマ因子である．RpoSがRNAポリメラーゼに結合することで多くの遺伝子の転写が開始されることより，ストリンジェント応答遺伝子の発現において非常に重要な因子である．DsrAとRPrAは低温，Osmotic shock, Cell surface stress下で*rpoS*のmRNAの翻訳を促進し，また，DsrAは低温，Osmotic shock下でHNS（a global regulator of gene expression）のmRNAの翻訳を阻害する．OxySはOxidative stress下でrpoSのmRNAとFIlA（a transcriptional activator）のmRNAの翻訳を阻害する．

RNAIIIは*S. aureus*の種々の毒素発現において重要な役割をしている．外部シグナルをAgrC（signal transducer）とAgrA（respons regulator）にて感知し，*arg*系（accessory gene regulator）の遺伝子が転写される．この転写によりRNAIIIも産生される．RNAIIIはδ−hemolysinのmRNAとして働くだけではなく，Rot（repressor of toxins）のmRNAの翻訳を阻害する．Rotは*S. aureus*の主要なvirulence factorであるTSST－１，Enterotoxin，Hemolysin等の産生を阻害している．このRotによる毒素産生の阻害がRNAIIIにより解除されることより，*S. aureus*は病原性を発揮することになる．

CsrBとCsrCは*E. coli*において*glg C*（glycogen biosynthetic enzymeの遺伝子）等の翻訳のnegative reglulatorであるCsrA（Carbon Storage Regulator）タンパク質と結合し，翻訳を促進させる（3）．

この様に*E. coli*や*S. aureus*においてsRNAが翻訳の促進や阻害に関与していることが解明されつつあるが，他の病原細菌や口腔細菌のsRNAと遺伝子発現との関連性についての解明は進んでいない．口腔内では非常に多くの菌種がバイオフィルムを形成し，環境因子の変化も多い環境で生息していることより，それらに適応するためにsRNAも関与した遺伝子発現調節をしているものと推察される．これらの遺伝子発現調節の細部が明になることにより，病原因子発現の抑制や代謝の抑制などを人為的にコントロールし，病原菌による感染症の予防および治療への寄与が期待されている．

参考文献

（1）Repoila F, Majdalani N & Gottettesman S. Small non−coding RNAs, co−ordinators of adaptation precesses in *Escherichia coli :* the PpoS paradigm. Molecular Microbiology 48 : 855−861, 2003.

（2）Geisinger E, Adhikari R P, Jin R, Ross H P & Novick R P. Inhibitory of *rot* translation by RNAIII, a key feature of *agr* function. Molecular Microbiology 61 : 1038−1048, 2006.

（3）Majdalani N, Vanderpool C K & Gottesman S. Bacterial small RNA regulator, Critical Reviews in Biochemistry and Molecular Biology40 : 93−103, 2005.

［最近のトピックス］

嚥下障害に関連する中枢神経機構
―脳幹ニューロンのERKリン酸化の関与―

石井　久淑

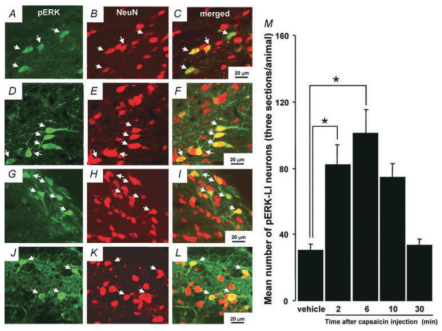
北海道医療大学歯学部口腔生物学系生理学分野

Department of Oral Biology, Division of Physiology, Health Sciences University of Hokkaido

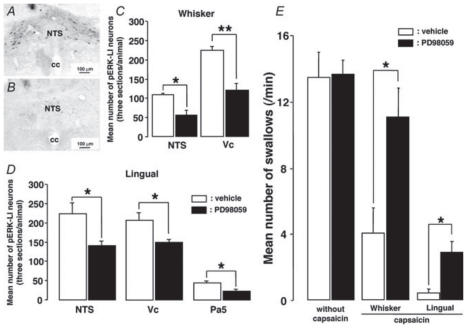
嚥下は摂食過程において飲食物を口腔から胃に移送する一連の運動であり，これらの障害は摂食機能を著しく低下させ，更には全身機能に対しても悪影響を及ぼすと考えられている（Jean, Physiol Rev 81 : 929–969, 2001）．近年，咀嚼筋の機能障害（疼痛や疲労）や抜歯などの歯科治療に伴う口腔・顔面部の疼痛（侵害性入力）は，嚥下障害の発症機序や病態に密接に関連していることが報告されている（Ertekin et al., Clin Neurol Neurosurg 107 : 32–37, 2004 ; Vaiman et al., Head Face Med 2 : 34, 2006）．嚥下反射の調節には脳幹の孤束核における感覚系と運動系の統合機能が重要であることから（Kessler & Jean, Exp Brain Res 57 : 256–263, 1985 ; Jean, Physiol Rev 81 : 929–969, 2001），この嚥下障害には三叉神経の侵害性入力による孤束核のニューロン活動の変調が関係していると考えられる．しかしながら，孤束核の嚥下調節に対する抑制作用の中枢神経機構に関しては不明な点が多く残されている．

近年，三叉神経の侵害性入力による嚥下反射の抑制作用について，孤束核などの脳幹ニューロンにおける細胞外シグナル制御キナーゼ（ERK）の関与を示した論文が発表されている（Tsujimura et al., J Physiol 587 : 805–817, 2009）．ERKは中枢神経系の多くのニューロンにおいて侵害性刺激によってリン酸化（pERK）されることから（Noma et al., J Comp Neurol507 : 1428–1440, 2008 ; Xu et al., Neurosci Lett 334 : 103–106, 2002），侵害性入力に関わるニューロン活動の調節に関与していると考えられている．Tsujimuraら（2009）は，ラットのwhisker pad（髭の根元）と舌筋に侵害受容性ニューロンを特異的に興奮させるカプサイシンを注入すると，脳幹の孤束核，三叉神経脊髄路核及び三叉神経傍核にpERKの免疫陽性反応を示すニューロンが豊富に認められることから（図１），これらの神経核に嚥下反射の抑制に関連するニューロンが局在していることを示している．また，人工呼吸下のラットの咽喉頭部に蒸留水を投与することで嚥下反射を誘発し，この嚥下反射がwhisker pad或いは舌筋へのカプサイシンの注入によって顕著に抑制されることを明らかにしている．このカプサイシン注入によるpERK陽性ニューロンの発現及び嚥下反射の抑制作用はERKのリン酸化を抑制するPD98059の髄膜内投与によって有意に抑制されることから（図２），ERKのリン酸化がこの抑制作用に関与していることを示唆している．さらに，神経核の破壊実験により，孤束核と三叉神経傍核が三叉神経の侵害性入力による嚥下反射の抑制作用に重要な役割を果たしていることを示唆している．そして，孤束核における薬物の微量注入及び免疫組織化学的な結果から，この抑制作用には孤束核のGABA作動性ニューロンが密接に関連していると結論づけている．

ERKはマイトジェン活性化プロテインキナーゼ（MAPK）ファミリーに属する生存因子であると考えられているが，最近のいくつかの報告によれば，ERKは，各種の神経変性モデルにおいて，神経細胞死も引き起こすことが示唆されている（Subramaniam & Unsicker, FEBS J 277 : 22–29, 2010）．したがって，ニューロン活動に対するERKのはたらきに関する研究をさらに進めることで，嚥下反射或いは脳幹を中枢とする顎運動や唾液分泌における痛みに基づく機能障害の詳細な中枢神経機構が明らかになることが予想され，ERKを治療の標的として利用できる可能性を導くことができるかも知れない．



［図１］カプサイシンをwhisker pad或いは舌筋に注入した後に孤束核（A, B & C-whisker pad, D, E & F-舌筋），三叉神経脊髄路核（G, H & I-whisker pad）及び三叉神経傍核（J, K & L-舌筋）に発現するpERKとNeuN（神経細胞のマーカー）の免疫陽性ニューロンの組織像とwhisker padにカプサイシンを注入した後に孤束核に発現するpERKニューロン数の経時的変化（M）．*p<0.05.



［図２］PD98059の髄膜内投与がカプサイシンの注入後（whisker pad或いは舌筋）に孤束核（NTS），三叉神経脊髄路核（Vc）及び三叉神経傍核（Pa５）に発現するpERKの免疫陽性ニューロン数（C & D）と咽喉頭部に蒸留水を投与することで生じる嚥下の回数に与える影響（E）．孤束核の組織像（A-カプサイシン投与のみ，B-カプサイシンとPD 98059を投与）．cc：中心管．*p<0.05, **p<0.01.

［最近のトピックス］口腔生物学系薬理学分野

新規IP_3蛍光プローブによって明らかになったIP_3オシレーション

谷村　明彦

Akihiko TANIMURA

北海道医療大学歯学部口腔生物学系薬理学分野

蛍光タンパク質は，生体内分子の局在や細胞内動態の可視化ツールとして広く使われている．その中でも特に，蛍光タンパク質間の相互作用によって生じる蛍光共鳴エネルギー移動（FRET）を利用した分子センサーが大きな注目を集めている．我々はこの原理を利用して，イノシトール1,4,5－三リン酸（IP_3）を可視化する蛍光プローブ「LIBRA」を開発した（Tanimura et al. 2004）．この蛍光プローブは，IP_3受容体のリガンド結合ドメインの両端にGFP変異体であるCFP（青緑色）とYFP（黄色）を結合させたものである．IP_3の結合によるリガンド結合ドメインの構造変化がCFPとYFPの距離あるいは角度を変化させ，その結果FRET効率が変化して２つの蛍光の比率が変化すると考えられる．

IP_3は小胞体などのオルガネラからCa^{2+}を放出させる細胞内メッセンジャーである．このCa^{2+}応答では，Ca^{2+}ウェーブやオシレーションなどの時間・空間的パターンによって多彩な細胞機能が調節されると考えられている．特にCa^{2+}オシレーションは，刺激の強さというアナログ信号をCa^{2+}パルスの頻度というデジタル信号に変換する細胞のA/Dコンバータとしての役割があるとも考えられている（Berrige et al. 2000）．このCa^{2+}オシレーションの発生機構は長い間議論され，これまでに多くの実験的アプローチや数理モデルによる説明が試みられてきた．これらの議論の中で最も重要な焦点のひとつは，$[IP_3]_i$の振動の有無である．

図１はCOS－７細胞とヒト耳下腺導管由来のHSY–EA１細胞の$[IP_3]_i$と$[Ca^{2+}]_i$の変化を同時に解析した結果である（Tanimura et al. 2009）．COS－７細胞ではIP_3振動が認められず，多くの場合$[IP_3]_i$が100nM程度の時にCa^{2+}オシレーションが起こった（図１，上段）．それに対してHSY–EA１細胞では，明らかなIP_3振動が観察された（図１，下段）．しかしCa^{2+}オシレーションとIP_3振動のスパイクピークを比較すると，Ca^{2+}が先行することから，IP_3振動はCa^{2+}オシレーションの原因では無いと考えられる（図１，下段）．COS－７細胞とHSY–EA１細胞を比較すると，IP_3振動が起こるHSY–EA１細胞では，$[IP_3]_i$が大きく上がってもCa^{2+}オシレーションが起り易いことから，IP_3振動がCa^{2+}オシレーションの発生に補助的な役割を果たしていると考えられる．

IP_3振動の発生に関する実験的解析が蛍光プローブによって可能になったばかりの現時点では，その重要性は明確ではないが，これまでは単なる仮説であったIP_3振動が実際に起こることが示されたことによって，その役割に関する議論の重要性が高まったと考えられる．また，IP_3振動の発生機構についても現時点では不明である．以前から論じられてきた数理モデルでは，IP_3生成系に対するCa^{2+}のフィードバック促進によるIP_3振動モデルと，Ca^{2+}のフィードバック抑制によるIP_3振動モデルがある（Politi et al. 2006）．今後，蛍光プローブを使った実験的研究によって，それらの問題が明かになると考えられる．

文献

Berrige MJ, Lipp P, Bootman MD. Nat Rev Mol Cell Biol 1 : 11–21, 2000.

Politi A, Gaspers LD, Thomas AP, Höfer T. Biophys J 90 : 3120–3133, 2006.

Tanimura A, Nezu A, Morita T, Turner RJ, Tojyo Y. J Biol Chem 279 : 38095–38098, 2004.

Tanimura A, Morita T, Nezu A, Shitara A, Hashimoto N, Tojyo Y. J Biol Chem 284 : 8910–8917, 2009.

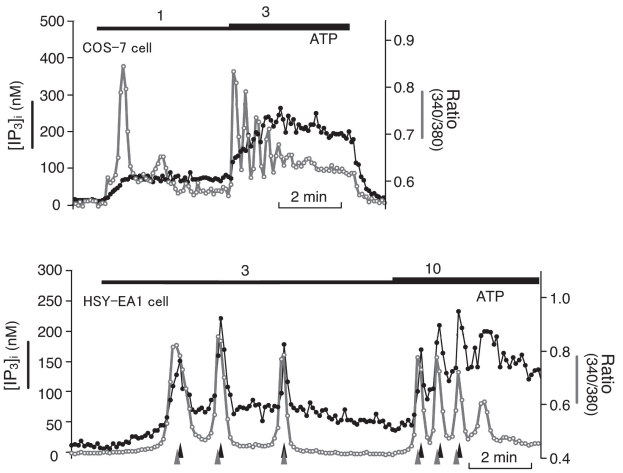


図１

COS－７細胞とHSY–EA１細胞のCa^{2+}オシレーションと$[IP_3]_i$動態

IP_3蛍光プローブ発現細胞にFura－２を負加し，$[IP_3]_i$と$[Ca^{2+}]_i$を同時測定した．HSY–EA１細胞ではCa^{2+}オシレーション（灰色）と同調したIP_3振動（黒）が観察されたが，COS－７細胞ではIP_3振動は認められなかった．HSY–EA１細胞のCa^{2+}オシレーションのスパイクピーク（灰色の矢頭）は，IP_3振動のスパイクピーク（黒の矢頭）に先行する．

［最近のトピックス］

細胞のセンサーとして働く一次繊毛

小原　伸子

北海道医療大学歯学部口腔構造・機能発育学系　組織学分野

細胞の繊毛（線毛）と聞けば，まず細胞の表面にある運動能をもつ細毛を思い浮かべるのではないだろうか．気道の上皮や卵管の上皮の繊毛などはその運動によって細胞表面の物を一定の方向に送る．人によっては泳ぎ回るゾウリムシの繊毛が頭に浮かんだかもしれないが，こちらは繊毛運動によって自らが動く．繊毛は単細胞の生物から脊椎動物まで広く存在し，その内部構造はよく似ていて，細胞膜に囲まれた繊毛の内部には９組の微小管が放射状に配列しており，運動性の繊毛（motile cilia）では中心部にさらに２本の微小管があるのが一般的である（図１A）．運動繊毛は体内の特別な細胞にしか存在しないが，脊椎動物ではこれとは別に一次繊毛（primary cilia）といわれる繊毛がほとんどあらゆる細胞にあって，発生や生体の恒常性の維持に関わっているらしいことが明らかになってきた．[1]

一次繊毛は先に述べた運動繊毛と異なり，中心部の２本の微小管を欠き，９組の２連微小管をもつ（図１B），一般的には運動しない繊毛である．運動繊毛も一次繊毛も基部には基底小体と呼ばれる構造があり（図１D），この部分の微小管は３連で，中心小体の微小管と同じ構造になっている（図１C）．一次繊毛の基底小体の直下には細胞分裂時に染色体分離の基点となる中心小体が，これと直行する配列で並んでいるが，実は２個の中心小体のうちの１個が一次繊毛の基底小体となることがわかっている．細胞分裂時には基底小体は再び中心小体になるので，分裂中は一次繊毛は消失する．運動しないこの繊毛は，では何をしているのかというと，外界の環境をキャッチするアンテナとして働いているらしく，化学物質や光や機械的刺激によるシグナル伝達において重要な役割を果たしていることが示されてきた．一次繊毛は特別な一部の細胞だけでなく，非常に多くの細胞にあるため，その働きが損なわれた場合の影響も大きい．一次繊毛が機能するために必要な蛋白は多数知られているが，それらのどれかひとつの変異により引き起こされる症状は広範にわたり，異なる遺伝子の異常が似た症状を引き起こすことになる．典型的な例として知られるBardet Biedl症候群（BBS）では嚢胞腎（cystic kidney）や網膜色素変性，多指症，内臓逆位，精神薄弱などの複雑な一連の表現型を引き起こす少なくとも14の遺伝子が知られている．

かなり前から電子顕微鏡による観察などで存在を知られていながら，何をしているのかわからなかった一次繊毛であるが，このところ脚光をあびており，歯の発生にも関わっているらしい．[3]

参考文献

１）Gerdes JM, Davis EE, Katsanis N. The vertebrate primary cilium in development, homeostasis, and disease. Cell. 2009 ; 137 : 32–45.

２）Fischer E, Pontoglio M. Planar cell polarity and cilia. Semin Cell Dev Biol. 2009 ; 20 : 998–1005.

３）Ohazama A, Haycraft CJ, Seppala M, Blackburn J, Ghafoor S, Cobourne M, Martinelli DC, Fan CM, Peterkova R, Lesot H, Yoder BK, Sharpe PT. Primary cilia regulate Shh activity in the control of molar tooth number. Development. 2009 ; 136 : 897–903.

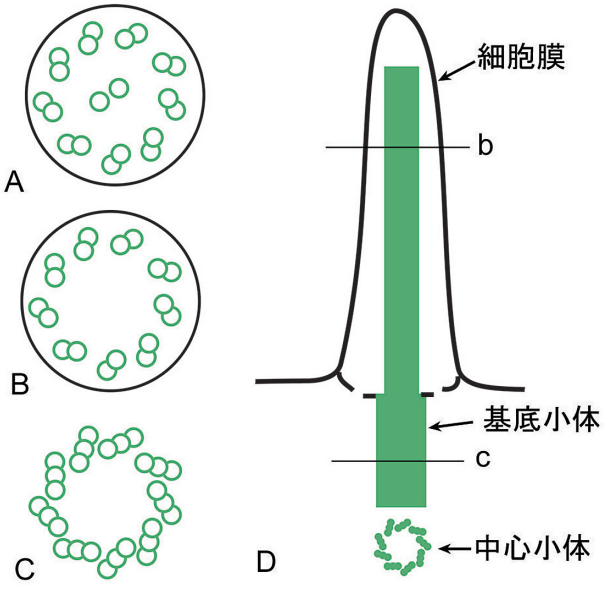


図１　９＋２の構造を示す運動繊毛の微小管の配列（A）と９＋０の構造をもつ一次繊毛の微小管の配列（B）．中心小体と基底小体の微小管（C）．一次繊毛の模式図．bとcの位置で横断すると微小管の配列はそれぞれ，（B），（C）のようになる．

［最近のトピックス］

サイドエントリー型サージカルガイドシステム「KIS-System®」を使用したインプラント手術

廣瀬由紀人，松原　秀樹，仲西　康裕，木村　和代，越智　守生

Yukito HIROSE, Hideki MATSUBARA, Yasuhiro NAKANISHI, Kazuyo KIMURA, Morio OCHI

北海道医療大学歯学部口腔機能修復・再建学系クラウンブリッジ・インプラント補綴学分野

Division of Fixed Prosthodontics and Oral Implantology, Department of Oral Rehabilitation, School of Dentistry, Health Sciences University of Hokkaido

インプラント治療を希望する患者の動機としては，可撤性義歯使用に対する極度の不快感，ブリッジ治療のために未処置歯の切削は容認できないなどの要望が多く，従来型の補綴治療では患者のニーズに対応することが困難となってきている[1]．

近年では，さらにインプラント治療に対するQOLが高度に要求され，インプラント治療は，より正確で安全，より快適で迅速な手術法が求められてきている．これまでに本講座において，インプラント埋入プランニングソフト「Implant Master」から製作されるサージカルガイドシステムの「i Guide」やインプラント手術中のコンピューターナビゲーションシステム「IGIシステム」について報告してきた[2~4]．しかし，それぞれのシステムにも欠点はある．われわれはi Guideでは３Dプリンターで出力したアクリル製サージカルガイドの物性の安定性や口腔内での適合性の問題，大臼歯部における手術ではサージカルガイドを装着した状態でインプラントドリルを口腔内へ挿入できない場合があることを指摘した．IGIシステムは手術中にインプラントドリルと顎骨の位置関係をコンピューター上で再現するためのリアルタイムナビゲーションを可能としている．しかし，手術用ハンドピースの重量が重いこと，赤外線トラッキングシステムが手術中に検知の不具合を生じるなどの欠点がある．そこで，それぞれのシステムの欠点を改善する目的でサイドエントリー型サージカルガイドシステムのKIS−System®が開発された．本システムは口腔内で使用するIGIシステムを応用し，サージカルガイドを模型上で製作する．この方法によりサージカルガイドの物性や適合性が向上し，IGIシステムの術中におけるハンドピースの重さや赤外線トラッキングシステムの検知不良の問題を解消した．

【KIS−System®によるインプラント手術の概要】

Kis−System®はインプラントドリルを側方から挿入するサージカルガイドである（図１）．本システム使用の手順は，治療計画を立案するまではIGIと同様に行われた．検査用ステントはIGIを使用して歯科技工士によってサージカルガイドに改造された．ドリルホールの形成は，サージカルガイドを使用して，Tuburドリル（図１）と埋入するインプラントシステムのファイナルドリルで行われた．

2006年10月から2008年９月までの２年間に行われたKis−System®を使用した全症例で，手術に要した時間は12～147分，平均手術時間は54分になった．本学歯科内科クリニックで行われた通常ステント症例では，手術に要した時間は42～160分，平均手術時間は96分になった[3]．インプラント埋入手術時間については本システム症例が通常ステント症例に比較して有意に短時間で手術が終了した．Kis−System®による安全・正確・迅速なインプラント手術は，術後の疼痛と腫脹が軽微であった．

参考文献

１．北所弘行，舞田健夫，遠藤麻希，神成克映，田村誠，大桶華子，工藤　勝，細川洋一郎，越智守生：北海道医療大学病院インプラント歯科外来の現状．北医療大誌　25：127−133，2006．
２．松原秀樹，仲西康裕，木村和代，古賀剛人，越智守生：サージカルガイドシステム「Implant Master®」を使用したインプラント埋入手術の考察．顎顔面バイオメカ誌　13：45−50．2007．
３．松原秀樹，仲西康裕，木村和代，廣瀬由紀人，高薄紀男，松原光代，油井知雄，村田　勝，平　博彦，草野　薫，工藤　勝，大桶華子，細川洋一郎，田中隆，古賀剛人，越智守生：画像誘導システム（IGI）を用いた口腔インプラントの臨床的検討．北医療大歯誌　26：９−15，2007．
４．Yukito Hirose, Morio Ochi, Yasuhiro Nakanishi, Hideki Matsubara, Taketo Koga : Clinical Evaluation of a Surgical Navigation System Used for Flapless Implant Surgery. Prosthodontic Research & Practice 7 : 237−239. 2008.

図１　Kis−System®（サージカルガイド）とTuburドリル

［最近のトピックス］

炎症組織における局所麻酔薬添加血管収縮薬作用の評価

倉茂　秀平

北海道医療大学歯学部生体機能・病態学系歯科麻酔科学分野

局所麻酔薬を急性炎症状態の組織へ投与する際に，麻酔効果が充分に発揮されないことが知られている．この機序として，炎症組織で嫌気性代謝が亢進し乳酸が蓄積するために起こる組織pHの低下[1]，炎症により増加した感覚神経終末の閾値の低下[2]，細菌内毒素（Lipopolysaccharide：LPS）や炎症性サイトカインに反応して産生される一酸化窒素代謝物質パーオキシナイトライトによる麻酔効果の減弱[3]，そして血管拡張による血管透過性の亢進によって起こる局所麻酔薬の流出や分離などが考えられている．

歯科領域で使用される局所麻酔薬の多くには，局所麻酔薬の効果助長や麻酔時間の延長，出血量の減少による術野の明瞭化を目的として血管収縮薬が添加されているが，添加される血管収縮薬の炎症組織中の拡張血管に対する作用の詳細は知られていない．そこで，炎症組織内での局所麻酔薬添加血管収縮薬の収縮力の変化を探求するため，LPSで処置したラットの胸部大動脈に対し，歯科領域で頻用されているリドカイン，プリロカイン，メピバカインのアミド型局所麻酔薬存在下に，血管収縮薬エピネフリン（EP），ノルエピネフリン（NE），バソプレシン（AVP）を投与し，その収縮力を測定した[4]．

実験には３～５週齢の雄性ウィスター系ラット32匹から摘出した胸部大動脈（長さ約４mmのリング状標本）を用いた．95％O_2と５％CO_2の混合気でバブリングしたクレブス液（mM；NaCl 118，KCl 4.7，$NaHCO_3$ 25，KH_2PO_4 1.2，$MgSO_4$ 1.2，$CaCl_2$ 2，ブドウ糖 10；pH 7.4）中に標本を牽引し，局所麻酔薬３群，灌流液pH２群（pH6.9，pH7.4），およびLPS処置２群（あり，なし）の組み合わせにより計12群とした．それぞれの群に対し血管収縮薬３種類をそれぞれ10^{-12}－10^{-8}Mの濃度で投与し，摘出血管輪の等尺性張力（g）を測定した．

その結果，局所麻酔薬の種類にかかわらず，LPS処置を行い，かつ灌流液pH6.9とした群においてのみEP,NE,AVPの血管収縮力はほぼ失われていた．しかし，LPS処置－灌流液pH6.9の状態において，灌流液を中性化（pH 7.4）するとEPとNEの収縮力がある程度回復することが判明した[4]．

本結果より局所麻酔薬を炎症組織に使用する場合，添加される血管収縮薬の収縮力は低下していることが示唆された．しかし，薬剤のpHを上昇させることで血管収縮薬の収縮力をある程度維持できる可能性が示された．

参考文献

１）Punnia−Moorthy A. Evaluation of pH changes in inflammation of the subcutaneous air pouch lining in the rat, induced by carrageenan, dextran and Staphylococcus aureus. J Oral Pathol. 16 : 36−44, 1987.

２）Rood JP, Pateromichelakis S. Local anaesthetic failures due to an increase in sensory nerve impulses from inflammatory sensitization. J Dent. 10 : 201−206, 1982.

３）Takakura K, Mizogami M, Ono Y, Ooshima K, Muramatsu I. Decrease of the inhibitory effect of lidocaine on trigeminal nerve response by the inflammatory oxidant peroxynitrite. Can J Anesth. 52 : 439−440, 2005

４）倉茂　秀平．炎症組織における局所麻酔薬添加血管収縮薬作用の評価，岐阜歯科学会雑誌．36（１）：１－９，2009

［最近のトピックス］

垂直性骨吸収の経過に関する後向き研究

森　真理，古市　保志

北海道医療大学歯学部　口腔機能修復・再建学系　歯周歯内治療学分野

垂直性骨欠損は両隣在歯のセメントーエナメル境を結んだ仮想線に対して，斜めの吸収が見られるものと定義されており[1]，咬合性外傷や，セメント質の異常，根面の陥凹などが原因として考えられる．Papapanouら[2]は，201名の被験者のエックス線写真を撮影し，歯周治療を行わずに10年後に再びエックス線写真撮影を行い，骨欠損深さの変化と歯の喪失について観察した。その結果，ベースライン時に垂直性骨欠損があると歯の喪失が多くなり，とくに，ベースライン時に骨欠損深さが4.5 mm以上認められた場合は，10年後に68％の歯が喪失していたことを報告した．このように，垂直性骨欠損を放置すると骨欠損は進行することが知られている．この後向き研究の目的は，垂直性骨欠損に対し歯周治療を行い，その後メインテナンスを行った群と，歯周治療もメインテナンスも行わなかった群を比較し，その予後を検討することである．

被験者と被験部位は，北海道医療大学歯科内科クリニック保存Ⅰに通院している慢性歯周炎患者のうち，初診時のエックス線写真で根分岐部病変に連続しない垂直性骨欠損が認められ，研究の主旨を説明し，同意が得られた患者50名の136部位であった．口腔清掃指導のほかにスケーリング・ルートプレーニング（SRP），またはSRPを行った後にOpen Flap Debridement（OFD）併用（SRP+OFD）を行い，再評価後，定期的なメインテナンスに応じていた40名（初診時年齢55±9.5歳）を歯周治療群とした．また，慢性歯周炎と診断され歯周治療の必要性を説明したが，歯周治療に参加せずに主訴である歯内療法や補綴治療のみの治療を終了あるいは患者の都合で治療中断し，メインテナンスも行われなかった患者で，3年以上経過後に他の歯科疾患で再来院した10名（初診時年齢45.9±7.6歳）の36部位を対照群とした．口腔内検査は歯肉炎指数（GI），プラーク付着の有無，プロービング時の出血の有無（BOP＋），および歯周ポケット深さ（PPD）であり，さらにエックス線写真上でセメントエナメル境と骨欠損底部の距離を測定した．歯周治療群では処置時，処置３年後，およびメインテナンス中の直近の来院時の検査結果とエックス線写真を使用した．対照群では初診時および，治療終了後３年以上経過した再来院時の検査結果とエックス線写真を用いた．歯周組織検査結果および歯槽骨の変化は，Student–*t*検定により解析し，$P<0.05$を有意差ありと判定した．

初診時のGI，プラーク付着の有無，BOP＋およびPPDは歯周治療群と対照群では有意差を認めなかった．しかしSRPまたはSRP+OFDを行った３年後の歯周治療群の検査結果は，１回目の検査から３年以上経過した対照群の検査結果と比較して，歯周治療群ではGIとPPDは有意に改善した（表１）．さらに，歯周治療群ではSRPまたはSRP+OFD終了後平均10.4年経過したメインテナンス中の直近の検査結果でも，改善した歯周組織の状態は維持されていた．歯周治療群の処置３年後のエックス線写真検査では，初診時と比較して，骨欠損底部は1.5±2.4 mm歯冠側に変化した．しかし対照群では，１回目の検査から３年以上経過する間に歯槽骨底部の位置は1.4±2.6mm根尖側に移動し悪化した．さらに，直近にBOP＋があると，メインテナンスを行っても歯周ポケットの悪化がみられることが明らかとなった．

今回の後向き研究の結果から，垂直性骨欠損に対しては，歯周治療を行うとともに，徹底したプラークコントロールとメインテナンスが行われていることが，骨欠損の改善に重要であると考えられた．また，歯周炎の進行を避けるためには，メインテナンス中の検査でBOPの有無に注意し，歯周ポケットの炎症のコントロールを行うことが重要であることが示唆された．（日本歯周病学会誌第52巻２号　受理済）

文献

１）特定非営利活動法人日本歯周病学会：歯周病専門用語集，第一版，医歯薬出版，東京，2007，45－46．

２）Papapanou PN, Wennström JL : The angular bony defect as indicator of further alveolar bone loss. J Clin Periodontol, 18 : 317–322, 1991.

		治療方法	GI	プラーク付着の有無(%)	BOP＋(%)	PPD(mm)	骨欠損底部の改善(mm)
初診時	歯周治療群(n＝100)		0.9±0.7	75.0	48.0	4.9±2.0	
	対照群(n＝36)		1.2±0.4	91.6	52.1	4.7±1.6	
３年後	歯周治療群(n＝100)		0.2±0.2	32.2	17.0	2.9±1.3	1.5±2.4
再来院時	対照群(n＝36)		1.3±0.5	84.0	68.0	5.3±1.7	−1.4±2.6
10年後	歯周治療群	SRP	0.1±0.1	18.9	16.0	3.0±1.5	1.9±3.7
		SRP+OFD					2.3±3.6

［最近のトピックス］歯根膜改造におけるペリオスチンの役割

歯根膜に発現するペリオスチンperiostinについて

渋井　徹，入江　一元，坂倉　康則

北海道医療大学歯学部口腔構造・機能発育学系解剖学分野

現在，インプラント治療は補綴治療の一つとして高い成功率をもって受け入れられている．しかし，顎骨におけるインプラント体の支持はosseointegrationに依存し，歯根膜によって可動性が担保されている健全な歯とは明らかに異なる．我々はこれまで歯根膜の再構築を目指してin vivo実験を実施し，歯根膜の存在を可視化する目的でペリオスチンの免疫組織化学的検討を行ってきた（図１）．今回，歯根膜に発現するペリオスチンについて概説する．

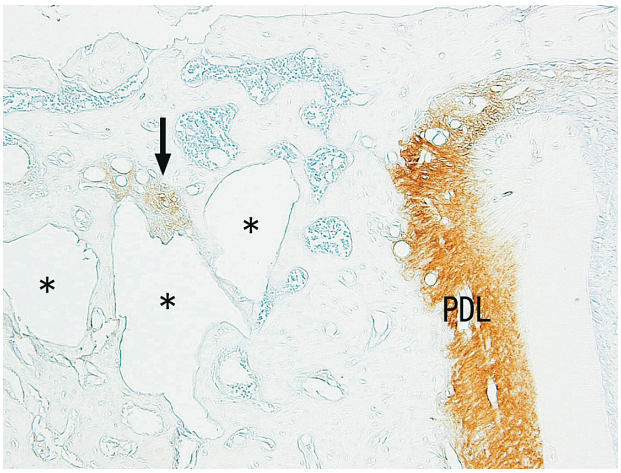


図１．上顎第１臼歯抜歯窩への埋入ハイドロキシアパタイト（*）隣接組織（矢印）と第２臼歯近心歯根膜（PDL）におけるペリオスチンの免疫組織化学（x10）

ペリオスチンの起源と組織局在

ペリオスチンの起源は骨芽細胞によって分泌される分子量90kDaの細胞外分泌タンパクとしてクローニングされ，当初Osf-２と呼ばれた[1]．Cbfa-１（Runx２）と間違いやすいこと，歯根膜および骨膜に特異的に発現することから，ペリオスチンperiostinと改名された[2]．

ペリオスチンは細胞表面や細胞外基質中に存在し，フィブロネクチンやコラーゲンなどの細胞外基質との直接相互作用やαvβ3, αvβ５などのインテグリン群のリガンドとしての作用が報告され，近年の研究で靱帯・肺・心臓弁に，心筋梗塞・癌・骨髄線維症などの病態や創傷治癒・骨格筋再生など治癒再生過程においてもペリオスチンの発現が報告されている．

ペリオスチンと歯根膜

ペリオスチンは歯根膜で強く発現する．ラット臼歯の実験的移動後24時間で，牽引側よりも圧迫側の歯根膜細胞でペリオスチンmRNAが強く発現する[3]．また，ペリオスチン遺伝子欠損マウスでは，切歯の萌出不全と歯根膜での形態異常が観察され，切歯の萌出に伴い改造され続ける歯根膜中央領域（shear zone）が消失する[4]．これは，ペリオスチンがshear zoneの歯根膜コラーゲン線維の改造に関わることを示す．さらに，ペリオスチン遺伝子欠損マウスにおいて臼歯槽間中隔の喪失，不規則な歯根膜や歯根の吸収が，切歯ではセメント芽細胞の消失と同時に歯根膜の剥離が観察される[5]．

このように，ペリオスチンは歯根膜に代表されるメカニカルストレス負荷領域で，コラーゲン線維の改造に重要な役割を持つと同時に，咬合に対応できる歯周組織の維持のためには，メカニカルストレス負荷によるペリオスチン発現の維持が重要であると推測される．

１）Takeshita S. et al. Biochem. J. 294 : 271–278, 1993
２）Horiuchi K. et al. J. Bone Miner. Res. 14 : 1239–1249, 1999
３）Wilde J. et al. Cell Tissue Res. 312 : 345–351, 2003
４）Kii I. et al. Biochem. Biophys. Res. Commun. 342 : 766–772, 2006
５）Rios H. F. et al. J. Periodontol. 79 : 1480–1490, 2008

［学会記録］

北海道医療大学歯学会第28回　講演会

ビスホスホネート製剤の薬理作用と顎骨壊死の発症メカニズム

東北大学大学院歯学研究科歯科医薬品創生学寄附講座
篠田　壽

ビスホスホネート（BP）は，破骨細胞の機能を選択的に抑制し，骨吸収を強力に抑制することから，骨粗鬆症，高カルシウム血症，腫瘍性骨破壊など，骨吸収が亢進した様々な疾患に対して世界的な規模で臨床応用されており，その有効性についても広く認知されている．一方，このBPの投与患者に，顎骨壊死という予期せぬ副作用が発現する例が2003年Marx等によって初めて報告され，以来，今日に至るまで，このビスホスホネート関連顎骨壊死（BRONJ）に関して多数の報告がなされている．BRONJは，抜歯など，外科的侵襲を伴う歯科処置に誘発される場合が多いとされ，重度の場合には，顎骨の露出／壊死，溶解，腐骨化，外歯瘻形成，痛み・膿排出など，慢性骨髄炎（様）の症状を呈する．BRONJは一旦発症すると難治性であることから，歯科領域ではその予防法，治療法の確立が急務とされている．BRONJの発症機序については，過度の骨代謝回転の抑制，血管新生の抑制，感染防御機構の不全など諸説があるが，未だ不明である．演者らは，BRONJが，感染に起因する慢性骨髄炎の様相を呈する点に着目しており，炎症性刺激に対する骨組織の反応に，各種BPがどのような影響を与えるかについて薬理学的な検討を加えてきた．本講演では，BPの薬理作用，構造活性相関についてレビューし，それらの結果に基づいたBRONJの発症機序について考察する．

北海道医療大学歯学会第28回学術大会　一般講演抄録

口腔ケア臨地実習における教育的効果と課題

○植木沢美*，岡橋智恵*，沢辺千恵子*，大山静江*，長田真美*
五十嵐清治*,**，東城庸介*,***
*北海道医療大学歯学部附属歯科衛生士専門学校
**北海道医療大学歯学部口腔構造・機能発育学系小児歯科分野
***北海道医療大学歯学部口腔生物学系薬理学分野

【目的】高齢社会の到来に伴い歯科衛生士の業務領域は地域歯科保健の分野で拡大しつつある．本校では口腔ケアを担う専門職としての役割を果たすため歯科衛生士教育の一環として，口腔ケア臨地実習を導入実践し，その教育効果を検討した．

【方法】2008年５月から10月までの口腔ケア臨地実習に参加した本校第２学年42名，実習指導者６名を対象にアンケート調査を実施すると共に実習記録の分析を行った．項目は「施設の機能や役割」，「高齢者の生活リズムや環境の理解」等の６項目で，評価理由についての記載部分を複数教員でカテゴリー化し，実習前期と後期で比較し，分析・検討した．

【結果および考察】すべての項目で学生の自己評価より実習指導者の評価が低かった．特に「施設の機能や役割」，「施設職員と利用者とのかかわり」「加齢現象の把握」の質問に対して両者間で差がみられた．これは，学校の設定した目標のレベルが高く，学生の理解度と一致していなかったことや，学校と実習指導者の評価基準の差が原因のひとつだと考えられた．

【結論】今回介護老人保健施設の協力のもと，口腔ケア臨地実習を導入実践し，その教育的効果を検討した結果，以下のことが示唆された．

1）学生は本実習を通して，「高齢者の身体的・心理的・社会的側面」，「個別性を重視した援助技術」および「コミュニケーションスキル」を統合させた視点から高齢者に対する理解を深めた．

2）高齢者の生活の場における実習で，細分化されていた知識が直接体験を通してネットワーク化され，高齢者に対する理解が深まった．

新規覆髄実習システムの開発

○新田　督，泉川昌宣，安田善之，伊藤修一，半田慶介，斎藤隆史
北海道医療大学歯学部口腔機能修復・再建学系う蝕制御治療学分野

【目的】日常臨床において，う蝕治療は「う蝕処置」および「修復処置」からなっており，近年普及したMIの概念に立脚した注意深い「う蝕処置」が要求されている．しかし従来から保存修復学基礎実習では，窩洞形成をはじめとする「修復処置」に関する教育に重点が置かれてきた．

そこで我々は，保存修復学基礎実習における効果的なう蝕治療教育を実践することを目的として，「う蝕の処置」「修復処置」に関する一連の基本的技能を効果的に習得できる「う蝕検知液可染性う蝕付き人工歯」の開発を行い，同人工歯を実習に導入した．

今回，う蝕除去後に間接覆髄，直接覆髄の歯髄保護対策が必要となる深在性う蝕症例をシミュレートした覆髄実習用う蝕付き人工歯および示説教材を開発し，それらの適性の評価を行った．

【方法】従来から実習に用いられてきた歯髄腔付き人工歯を改良し，深在性う蝕部を付与した覆髄実習用う蝕付き人工歯（間接覆髄用：A29－006－＃45，直接覆髄用：A29－005－＃34）および示説教材を開発した．当講座員15名および第３学年学生99名を対象として，本人工歯を用いた覆髄実習を行い，適性評価を行った．

【結果および考察】実習後のアンケート調査から，人工歯に関して「う蝕部の切削感」「う蝕部の色調」「う蝕部の大きさ」「う蝕部の染色性」「髄角の高さ」「う蝕と歯髄腔との位置関係」ともに「適当である」との回答が多かった．また，う蝕染色液による染色回数は３回が多く，実習としては適当であると思われた．さらに，教材に関して「PowerPoint教材」「ビデオ教材」ともに実習内容の理解に「有用である・非常に有用である」との回答が多かった．

【結論】今回開発した覆髄実習システムは，う蝕除去，覆髄処置，修復処置の一連の基本的技能を効果的に習得できる教育システムとして有用であることが示唆された．

歯科内科クリニック「白い歯外来」におけるホワイトニングコーディネーター活動報告

○佐々木真弓***，佐藤万美***，尾形美和***，太田美雪***
武井貴子***，林千代美***，伊藤修一****，斎藤隆史****
北海道医療大学歯科内科クリニック白い歯外来*，歯科衛生部**
北海道医療大学歯学部　口腔機能修復・再建学系う蝕制御治療学分野***

【目的】歯科内科クリニック総合診療室では，2009年４月より専門外来「白い歯外来」を新設した.2008年に６名,2009年に１名の歯科衛生士が日本歯科審美学会認定のホワイトニングコーディネーター資格を取得し，現在，総合診療室所属の歯科衛生士５名が「白い歯外来」を担当している．患者様のQOLの向上を目指して,「白い歯外来」における歯科医師と連携したホワイトニング実施の活動について報告する．

【概要および考察】ホワイトニングクリニカルパスに従って「白い歯外来」を受診した患者様は，まず，歯科医師による相談・検査・診断後，担当歯科衛生士が，歯科医師の指導の下，カウンセリング・資料作成・ホワイトニング・メインテナンスの順に診療を行う．今回，ホワイトニング終了後の患者様にアンケート調査を行った．

アンケート調査の結果，ホワイトニングを行ったことで「口腔内に関心を持ち，ブラッシングに対するモチベーションが上がった」「歯を見せて笑えるようになった」「食生活を見直すようになった」など,「満足した」との回答が多かった．　今後，スタッフの更なる研修に加えて，スタッフ相互が密接な連携を図る必要がある．それによって患者様のニーズに応えさらに，患者様の口腔の健康の維持・向上に貢献できるように努力していきたい．

北海道医療大学病院インプラント歯科外来の現状

○杉村佳洋[1)]，北所弘行[1)]，今枝明子[1)]，佐藤里織[1)]，工藤麻希[1)]，
田村　誠[1)]，神成克映[1)]，工藤　勝[2)]，大桶華子[2)]，佐野友昭[3)]，
舞田健夫[1)]，越智守生[4)]
1）北海道医療大学個体差医療科学センター
2）北海道医療大学歯学部生態機能・病態学系歯科麻酔科学分野
3）同　生態機能・病態学系歯科放射線学分野
4）同　口腔機能修復・再建学系クラウンブリッジ・インプラント補綴学分野

【目的】我々は,2006年から2009年の４年間に北海道医療大学病院インプラント歯科外来を受診した患者の動向を調査したので報告する．

【方法】北海道医療大学病院インプラント歯科外来において，2006年１月から2009年12月までの４年間にインプラント治療を受けた患者216症例,665本を対象に分析し，検討した．検討項目は来院患者内訳，インプラントの本数，種類，サイズ，埋入部位，手術管理，受診経路とした．

【結果】インプラントを埋入して治療を受けた患者は216症例（男性88症例，女性128症例）だった．年齢分布は16歳から76歳，平均年齢は53.8歳（男性57.8歳，女性51.6歳）だった．インプラント埋入本数は総数665本で，Branemark systemが542本と最多だった．インプラント直径は4.0～4.5㎜が326本（49%），長径は13～14㎜が287本（43%）と最多だった．インプラント埋入部位は下顎臼歯部が324本（48.7%）と多かった．インプラント手術での入院症例が205症例で，そのうち日帰り入院が118症例（55%）だった．局所麻酔と笑気吸入鎮静法＋静脈内鎮静法併用での手術が195症例（90.3%）と多かった．患者の受診経路においては院外紹介が145症例（67%），直接来院が71症例（33%）であった．インプラント治療の生存率は99.0%であった．

【結論】今後の患者および紹介歯科医院へのフィードバックを検討することにより，患者数の増加を計るとともに，専属スタッフの充実を計る必要性が考えられた．

歯科インプラントCT検査における潜在病変の検出
―軟組織画像の重要性―

○佐野友昭，杉浦一考，田中力延，大西　隆，越智守生*，中山英二
北海道医療大学歯学部生体機能・病態学系　歯科放射線学分野
*北海道医療大学歯学部口腔機能修復・再建学系クラウンブリッジ・インプラント補綴分野

【目的】歯科インプラントCT検査では歯槽骨の観察が主目的である．しかし，検査範囲内の口腔顎顔面領域の硬軟両組織についても観察が可能であり，潜在病変を発見することは重要である．そこで今回は，インプラントCT検査で発見された潜在病変の頻度とその種類を分析し，硬軟両組織をCT画像で，かつ三次元的MPR画像で観察することの有用性について考察した．

【対象と方法】対象は平成18年１月から平成21年３月までの302例である．これらのCT画像から，インプラント植立のための所見以外の病変について,1）発生部位，および２）疾患ジャンル別に分類し，病変の検出頻度を検討した．観察画像は，硬軟両組織の観察に適したそれぞれのフィルタ処理を行ったDICOM画像ならびに三次元的MPR画像であり，その画像をDICOM Viewerで観察した．

【結果】検出された潜在病変は，副鼻腔の炎症性変化（洞粘膜肥厚，貯留嚢胞，洞根治後など）122件，顎骨の骨隆起，骨密度の変化など83件，咽頭周囲の石灰化42件，顎関節の変形，石灰化11件，動脈壁の石灰化８件，頚椎の骨棘，偽嚢胞など７件，唾石３件，そして耳下腺腫瘍１件であった．

【考察】顎関節部に石灰化を認めた１例は，三次元的MPR画像により検出可能であった．唾石症の１例では，軟組織モードにより腺体の腫大が確認され有益な情報が得られた．耳下腺腫瘍については，MRIなどから良性腫瘍と診断された．

【結論】歯科インプラントCT検査においても硬軟両組織モードの画像ならびにMPR画像で観察し治療方針に示唆をあたえることは重要である．

歯肉増殖を主症状としたIgG４関連硬化性疾患の１例

○大西達也*，永易裕樹*，中山英二**，安彦善裕*，斎藤正人*，山高綾子*，
北所弘行*，吉本良太*，淀川慎太郎*，柴田考典***，有末　眞****
*北海道医療大学個体差医療科学センター
**同歯学部生体機能・病態学系歯科　放射線学分野
***同歯学部生体機能・病態学系　顎顔面口腔外科学分野
****同歯学部生体機能・病態学系　組織再建口腔外科分野

【目的】IgG４関連硬化性疾患は，血清IgG４高値とIgG４陽性形質細胞の浸潤，線維の増生などを特徴とするもので，以前は，自己免疫性膵炎に特徴的な所見といわれていたが，近年，膵外病変も認識されてきている．口腔領域では，硬化性唾液腺炎やMikuliczz病の病態にこの疾患の関与が示唆されてきている．今回我々は，歯肉のび漫性腫脹を主訴に来院した患者がIgG４関連硬化性疾患と診断された１例を経験したので報告する．

【症例】37歳男性，歯肉の腫脹を主訴に，北海道医療大学病院に来院した．初診時の口腔内所見は，C４要抜歯が上下に数歯あり，上下顎歯肉に無痛性のび漫性腫脹がみられた．高脂血症，下肢末梢循環不全，心室性期外収縮の診断のもと循環器内科に通院中である．局所麻酔下に抜歯と同時に歯肉切除術を施行し病理標本とした．病理組織所見では，歯肉結合組織は比較的線維成分に富んでおり，形質細胞主体の著明な炎症性細胞浸潤を伴っていた．形質細胞が多く，線維の増生がみられたことから，抗IgG抗体を用いた免疫組織染色を追加検査したところ形質細胞の７～８割にIgG４の陽性所見が認められた．血液検査所見で，白血球数，CRP，ZTT，IgGの上昇がみられたため，IgGサブクラス分画を検査したところIgG４値の著明な上昇が認められた．また，超音波画像診断では，両側顎下腺に低エコー部分がみられた．以上のことからIgG４関連硬化性疾患と診断した．

【経過及び考察】口腔内清掃を施行し，歯科治療終了時には歯肉増殖の軽減を認められた．現在症例は経過観察中である．本症例は歯肉のびまん性腫脹もIgG４関連硬化疾患の一症例と考えられた．また口腔清掃不良が歯肉増殖のリスクファクターとなることが示唆された．

舌尖部に発生した腺様嚢胞癌の二例

○淀川慎太郎*，永易裕樹*，北所弘行*，吉本良太*，大西達也*，安彦善裕*，有末　眞**，柴田考典***
*北海道医療大学個体差医療科学センター
*北海道医療大学歯学部生体機能・病態学系顎顔面口腔外科学
**北海道医療大学歯学部生体機能・病態学系組織再建口腔外科学

【目的】腺様嚢胞癌は唾液腺の末梢導管介在部から派生する腫瘍で唾液腺悪性腫瘍のなかでは発生頻度が比較的高い．半数以上が口蓋に発生し，その他には舌，口底，頬粘膜に好発する．今回われわれは舌尖部に発生した腺様嚢胞癌の二例を経験したのでその概要を報告する．

【症例１】59歳男性．平成18年頃より左側舌尖部に違和感が生じるも放置していた．平成21年４月より同部にピリピリとした痛みが現れ，平成21年10月頃から腫瘤を自覚するようになり当科を受診．初診時，舌の運動障害を認め，生検を施行したところ腺様嚢胞癌の病理組織学的診断を得た．画像検査では頸部リンパ節，肺転移を疑わせる所見は得られなかったが，腫瘍が口底に進展している像を認め，平成21年11月全身麻酔下に舌部分切除術，左側肩甲舌骨筋上頸部廓清術を施行した．

【症例２】60歳女性．平成21年３月頃より左側舌尖部舌下面にφ５mm大の腫瘤を認めていた．当院口腔内科の担当医より切除を勧められていたが同意せず，経過観察としていた．症状が改善しないため同年11月に当科受診．切除生検施行し，腺様嚢胞癌の病理組織学的診断を得た．画像検査で頸部リンパ節，肺転移を疑わせる所見はなく，平成21年12月全身麻酔下に舌部分切除術を施行した．

【経過および考察】本腫瘍は神経周囲への浸潤性増殖があり，そのため十分な安全域を見込んだ広範囲の手術が必要である．また，きわめて緩徐な発育を示し，そのため経過は長いものが多い．局所再発や血行性の肺転移を起こす症例が多く，予後は不良とされる．二例とも現在まで術後経過は良好である．

麻酔管理中に高カリウム血症を認めた一例

○金澤　香，小関裕代*，三浦美英
北海道医療大学歯学部生体機能・病態学系歯科麻酔科学分野，
*個体差医療科学センター

【目的】高カリウム血症は致死的不整脈を生じるために緊急に対処する必要がある．今回われわれは顎骨形成手術患者において，全身麻酔管理中に高カリウム血症を認めた症例を経験したので，若干の考察を加え報告する．

【症例】患者は20歳，男性．顎変形症の診断により，全身麻酔下に両側矢状分割骨切り術，およびLe Fort Ⅰ型骨切り術が2009年３月に予定された．術前のレントゲン検査，心電図検査等特に問題はなく，血液検査ではCPKが263IU/lと高値を示した他，異常は認められなかった．担当麻酔科医による術前診察においてASA PS１と判断された．

【経過】麻酔はチオペンタールナトリウム250mg，フェンタニル100μgで導入し，ロクロニウム40mg投与後，経鼻挿管を行った．麻酔維持は笑気・酸素・セボフルランとした．希釈式自己血輸血のために脱血400gを行い，その20分後の動脈血採血データでは，特に異常所見は認められなかった．麻酔導入時より頻脈であり，麻酔開始２時間20分頃より，上室性二段脈が認められ，その10分後には上室性三段脈となった．頻脈に対してβ遮断薬を開始し，また動脈血採血を行った．血清カリウム値が6.2mEq/Lと高値を示したため，直ちにGI療法を施行した．さらに，軽度ではあるが体温上昇（15分間で0.2℃）を認めたため，悪性高熱症を疑い，麻酔維持をTIVAに変更した．変更後約10分でバイタルは安定し，血清カリウム値も4.8mEq/Lまで低下した．また術中のCPKは81IU/lであった．この後の麻酔管理に特記すべき問題はなかった．

【考察】本症例は悪性高熱症の診断基準である体温基準を満たさないが，亜型として判断してもよいと考えられた．

術後興奮に対し非定型抗精神病薬の術前投与が有効と思われた一症例

○小関裕代，斎藤正人，大桶華子*，金澤　香*，國分正廣*，工藤　勝*，三浦美英*
北海道医療大学個体差医療科学センター
北海道医療大学歯学部歯科麻酔科*

【目的】重度精神遅滞を伴う患者の日帰り全身麻酔管理では，周術期の興奮のコントロールに難渋することが多い．特に体格の大きな患者の強い抵抗は，患者や周囲の身体安全性が脅かされる可能性がある．セロトニン２A受容体ならびにドパミン２受容体拮抗作用を有する非定型抗精神病薬リスペリドンは，破壊的攻撃的行動への著効例が報告されており，近年麻酔前投薬としての使用報告も散見されている．今回，自傷，他傷行為のみられた自閉症患者の全身麻酔管理において，リスペリドンの術前単回投与が術後興奮の抑制に有効と思われたため報告する．

【症例】20歳男性．身長170cm，体重66kg．精神遅滞，自閉症と診

断され，自傷，他傷行為の既往があった．全身的な器質的疾患は問診上認められなかった．左右両側智歯周囲炎，多数歯う蝕と診断され，２回にわたる日帰り全身麻酔下での歯科治療が予定された．

【経過および考察】 １回目の全身麻酔管理では，麻酔前投薬として麻酔開始90分前にフルニトラゼパム２mgを経口投与した．麻酔開始直前の鎮静レベルはRamsayスコア３であったが，吸入麻酔薬による緩除導入時に軽度抑制を要した．麻酔時間１時間45分，挿管チューブ抜管直後は静穏であったが，帰室10分後より病棟外への徘徊，周囲への他傷行為が認められ，複数での監視を要した.2回目の全身麻酔管理では，麻酔開始90分前にフルニトラゼパム１mgと共にリスペリドン１mgを経口投与した．麻酔開始直前の鎮静レベルはRamsayスコア2,協力的で非抑制下に緩除導入が可能であった．麻酔時間１時間10分，抜管後60分程度傾眠が継続した．完全覚醒後は徘徊，暴力行為は一切見られることなく，麻酔終了150分後に退院とした．

【結論】 今回，全身麻酔管理においてリスペリドンの術前単回投与により，術後興奮を予防することができた．本薬剤は定型抗精神病薬に比して錐体外路系副作用が軽度で，呼吸抑制も少ないことから，日帰り全身麻酔管理において有用と考えられた．

Porphyromonas gingivalisとPrevotella orisとの共凝集反応

○佐藤寿哉，鎌口有秀，植原　治，藤田真理，宮川博史，中澤　太
北海道医療大学歯学部口腔生物学系微生物学分野

【目的】 成人の慢性歯周炎の主な原因細菌として知られている*Porphyromonas gingivalis*の口腔バイオフィルム参入機構として，*P. gingivalis*とバイオフィルム初期定着菌との菌体間結合（共凝集）が考えられている．*Prevotella oris*は正常なヒト歯肉溝からも分離されることより，バイオフィルム形成における先行菌の１つと考えられる．今回我々は，*P. gingivalis*の口腔バイオフィルムへの参入機構の一端を明らかにするために*P. gingivalis*と*P. oris*との共凝集反応について検討した．

【方法】 *P. gingivalis* ATCC33277株と*P. oris* JCM8540株，WK１株をhemin，menadione，yeast extract添加tryptic soy brothにて嫌気培養した．培養後，菌体をPBSにて洗浄し，菌液を調整した．共凝集反応はCisarらの方法に準じて，菌液を各条件下にて室温で１時間振とう後，visual assayにて判定した．

【結果および考察】 *P. gingivalis* ATCC33277株は*P. oris* JCM8540株，WK１株と強く共凝集した．*P. gingivalis* ATCC33277株菌体を加熱することにより共凝集反応は陰性となり，*P. oris* JCM8540株とWK１株菌体の加熱では共凝集反応はわずかに認められる程度にまで低下した．両菌株の加熱では共凝集反応は陰性であった．*P. gingivalis* ATCC33277株とP. oris JCM8540株，WK１株との共凝集反応はL−Arginineで阻害されたがL−cysteine，Lactose,EDTAなどでは阻害されなかった．

【結論】 *P. gingivalis*とP. orisが共凝集することが初めて明らかとなった．両菌種の共凝集反応には易熱性因子の関与が示唆された．

FGF－２およびBMP－２がヒト歯根膜細胞群による組織再生に与える影響

○上與那原朝秀*，日高竜宏*，白井　要*，門　貴司*，賀来　亨**，村田　勝***，長澤敏行*，古市保志*
*北海道医療大学歯学部口腔機能修復・再建学系歯周歯内治療学分野
**北海道医療大学歯学部生体機能・病態学系臨床口腔病理学分野
***北海道医療大学歯学部生体機能・病態学系顎顔面口腔外科学分野

【目的】 近年，再生治療において塩基性線維芽細胞増殖因子（FGF－２）や骨形成タンパク（BMP－２）などのサイトカインや幹細胞の応用が注目されている．我々はFGF－２及びBMP－２がブタ歯根膜幹細胞様細胞に与える影響を検討し，FGF－２が血管への分化を促進することを報告した．本研究ではFGF－２とBMP－２がヒト歯根膜細胞群（HPDL細胞群）による組織再生に与える影響を分析することを目的とした．

【方法】 ３本の抜去歯の歯根中央１／３から歯根膜組織を採取し，out growth法によりそれぞれHPDL細胞群を得た.3種類のHPDL細胞群を用いて，ヒト抜去歯から作製した凍結乾燥脱灰象牙質とともにHPDL細胞群なし，HPDL細胞群のみ，HPDL細胞群とFGF－2, HPDL細胞群とBMP－2, HPDL細胞群とFGF－２およびBMP－２の５群に分けて移植剤を調整し，ヌードマウス背部皮下に埋入した．４週間後移植部組織を摘出し，通法に従い組織切片作製後，HE染色を行った．観察は光学顕微鏡にて行い新生骨生成率，血管数を計測した．

【結果および考察】 BMP－２群では他群と比較して有意に新生骨生成率が高く観察された．FGF－２を用いた場合，HPDL細胞群のみの群と比較して有意に血管数が多く観察された．BMP－２群における骨新生はFGF－２を併用することによって有意に低くなり，FGF－２による血管数の増加もBMP－２を併用することで低下する傾向が認められた．

【結論】 FGF－２とBMP－２はそれぞれヒト歯根膜細胞群の移植による血管および骨新生を増加させることが明らかになった．BMP－２による骨新生はFGF－２の併用によって抑制される可能性が示された．

VAMP 4はゴルジ体を核近傍に局在化する

○設楽彰子*，岡山三紀**，荒川俊哉*，溝口　到**，田隈泰信*
*北海道医療大学歯学部口腔生物学系生化学分野
**北海道医療大学歯学部口腔構造・機能発育学系歯科矯正学分野

【目的】VAMP 4はゴルジ体に局在するSNAREタンパク質の一種であり，endocytosisに重要な役割を果たすことが知られている．以前我々は，ヒト成長ホルモン（hGH）－GFP発現HeLa細胞のVAMP 4をノックダウンすると，ゴルジ領域に発現したhGH−GFPが粒状になって細胞質に分散することを明らかにした．今回は，hGH−GFPが分散化する仕組みを免疫組織化学的に解析したので報告する．

【方法】hGH−GFP発現HeLa細胞のVAMP 4をsiRNA法にてノックダウンした後固定した．種々のオルガネラマーカータンパク質に対する抗体を用いて免疫染色を行い，共焦点顕微鏡にて局在を調べた．

【結果および考察】hGH−GFP発現HeLa細胞において，ゴルジ膜タンパク質のGM130は通常核近傍にリボン状の局在を示すが，VAMP 4をノックダウンすると粒状となり細胞質に分散した．分散したGM130とhGH−GFPの局在が一致したことから，VAMP 4のノックダウンによりゴルジ体自体が断片化することにより，hGH−GFPの局在が変化することが明らかになった．一方，VAMP 4のノックダウン細胞において微小管の走行に変化はみられなかったが，断片化したゴルジ体は微小管に沿って配列することが示された．さらにエンドソームの局在を調べたところ，断片化したゴルジ体の大部分が初期エンドソームマーカーと共局在することが明らかになった．これらのことからVAMP 4のノックダウンにより，ゴルジタンパク質は核近傍のゴルジ領域から細胞膜の方向に微小管上を輸送され，最終的に初期エンドソームに融合し蓄積する可能性が示唆された．

【結論】VAMP 4はゴルジ体を核近傍に局在化する上で重要な役割を果たしていることが明らかになった．

Promoter Activity on Decreased Expression of Beta-defensin-1 in Oral Carcinoma

○Hideki Sato*, Rie Takai*, Kaori Murata*, Yohei Sasamoto*, Masami Uraki*, Yui Obara*, Saera Miyata*, Yosihiro Abiko**
*Dental student in the 5 th grade Health Sciences University of Hokkaido,
**Department of Oral Pathology, Health Sciences University of Hokkaido

【Objective】Human beta−defensin(hBD)s are a group of antimicrobial peptides. We have previously shown decreased expression of BDs in oral squamous cell in carcinoma (SCC) cell lines. hBD−1 may be a tumor suppressor gene expression of hBD−1 in the development of oral SCC was shown. The present study investigated why hBD−1 was transcriptionally decreased in oral SCC.

【Methods】Eight oral SCC−established cell lines (SAS, HSC−2, −3, −4, SCC−9, OSC−19, BSC−OF, HAC) and normal keratinocytes were used. The expression level of hBD−1 mRNA was estimated by quantitative RT−PCR. Total DNA was extracted and promoter region of hBD−1 up to −900 was directly sequenced with ABI PRISM 310 Genetic Analyzed (Applied Biosystem, CA). In order to examine whether hypermethylation is involved in the transcriptional level, cells were treated with DNA methyltransferase inhibiter, 5−aza−dCyd (Sigma). The promoter activities were analyzed by luciferase reporter assay. The constructs were transfected into HaCaT cells for the assay. Several experiments were performed, each in triplicate. The date was analyzed using only ANOVA.

【Results】RT−PCR assey revealed that expression level of hBD−1 mRNA in SAS and OSC−19 was lower than the one−fifth level of normal keratinocyte. Neither SAS nor OSC−19 showed change in the expression level with 5−aza−dCyd treatment. By direct sequencing, polymorphisms were revealed at −688 (C/G) in SAS, and at−20 (C/T) and −52 (T/C) in OSC−19. The luciferase activity in the mutant−type with −688 (G) was one−fifth of that in the wild type. The activity in the mutant−type with both−20 (T) and−52 (C) was one−third of that in the wild type.

【Conclusion】These result indicate that genetic polymorphism sites at −20, −52, and −688 may be crucial for the decreased expression of hBD −1 mRNA in oral SCC.

正常唾液腺と唾液腺炎におけるタイト結合構成タンパクの発現

○坂巻秀敏*，西村学子*，山崎真美*，安彦善裕**，賀来　亨*
*北海道医療大学歯学部生体機能・病態学系臨床口腔病理学分野
**個体差医療科学センター歯学部門口腔内科学分野

【目的】唾液が口腔内に分泌される過程において唾液腺を構成する細胞の接着維持と極性の変化がみられ，この現象にはタイト結合が重要な役割りを担っている．最近，ヒトとラットで正常唾液腺組織におけるClaudin（CLN）１－５までの発現状態について動物種により違いのある事が示されたが，マウスでの発現の詳細は不明であり，タイト結合の破壊がみられる唾液腺炎でのこれらのタンパクの

発現変化は明らかになっていない．本研究では，自己免疫性唾液腺疾患モデルであるMRL/lprマウスを用い，正常状態でのCLN１－５の発現状態と炎症が発生する過程での発現の変化について観察することを目的とした．

【方法】動物には，雌MRL/lprマウスを用い，生後～16週まで経時的に屠殺し，組織学的，CLN１－５，Occludin（OCN）の免疫組織学的検索を行った．CLN１－５，OCNmRNAの発現状態，炎症の程度を評価するためにTNF–α，IL－８のRT–PCR法も行った．

【結果および考察】顎下腺を組織学的に観察すると,4週齢では，炎症性変化はみられなかったが，８週齢以降，腺葉内にリンパ球浸潤巣，腺房の破壊が認められた．その後週齢と共にリンパ球浸潤が著明となっていった．免疫組織学的に正常唾液腺ではCLN１は，腺房細胞の細胞間と基底側に陽性反応を示し，CLN２はいずれにも陽性反応は認められなかった．CLN３はCLN１と同様に腺房の細胞間に陽性反応，導管細胞でも管腔側寄りの細胞間に陽性反応が認められ，CLN4,5では陽性反応がみられなかった．OCNは，全体的に陽性反応がみられた．炎症性変化に伴う，タイト結合の破壊によりいずれのタンパクも減少傾向にあったが，RT–PCR法で観察すると，CLN１mRNAは経時的に増加傾向にあり，CLN３mRNAは減少傾向，OCN mRNAは増加傾向にあった．

【結論】マウス顎下腺ではタイト結合の維持にCLN１とOCNが重要な役割を担っていることが示唆された．

アデノウイルスを使った蛍光標識分子のin vivoでの発現と機能解析

○森田貴雄*，谷村明彦*，設楽彰子**，鈴木裕子***，根津顕弘*，田隈泰信**，東城庸介*
*北海道医療大学歯学部・口腔生物学系・薬理学分野，**生化学分野，
***口腔構造・機能発育学系組織学分野

【目的】唾液腺からの水・電解質分泌は主に細胞内Ca^{2+}により調節されている．本研究は，唾液腺腺房細胞における分泌調節分子の動態および機能を明らかにすることを目的とする．アデノウイルスを用いて，小胞体のCa^{2+}センサーであるStim１を生体内の唾液腺細胞に発現させ，Ca^{2+}動態と分子動態のリアルタイム解析を行った．

【方法】アデノウイルス発現キットを用いて，mKO１蛍光タンパク質で標識したStim１分子（Stim１－mKO１）を発現するアデノウイルスを作製した．実体顕微鏡下でラット（12－15週齢）の顎下腺開口部にチューブを挿入し，逆行性にウイルス粒子を注入した．２－５日後にラットから顎下腺を摘出し，蛍光実体顕微鏡および共焦点レーザー顕微鏡を用いて蛍光タンパク質の発現と動態を解析した．さらにCa^{2+}イメージングシステムを用いて，Stim１－mKO１発現細胞のCa^{2+}応答の解析を行った．

【結果と考察】Stim１－mKO１を発現させた顎下腺を蛍光実体顕微鏡で観察すると，その蛍光は組織全体に散在していた．この組織切片を観察すると，Stim１－mKO１は主に腺房細胞に発現していた．また酵素処理により分離顎下腺細胞を調製し，Stim１－mKO１の細胞内動態を共焦点顕微鏡で解析した．Stim１－mKO１は小胞体様構造に局在していたが，小胞体内Ca^{2+}量の減少に伴って細胞膜近傍へ移行した．さらに，Stim１－mKO１発現細胞の容量性Ca^{2+}流入量は非発現細胞に比べて増加していた．これらのことから，唾液腺に発現させたStim１－mKO１は機能的タンパク質として働くことが示唆された．

【結論】本研究により，アデノウイルスを用いて蛍光タンパク質を動物の唾液腺腺房細胞に発現させることに初めて成功した．また，唾液腺細胞に発現させたStim１－mKO１は正常に機能することが示唆された．これらのことから，本方法は，様々な分子の唾液腺における機能をリアルタイムに解析するのに有用であることが示された．

ココアの*Porphyromonas gingivalis*のRgpおよびKgpの阻害効果

○中塚侑子*，鎌口有秀**，古市保志*，中澤　太**
*北医療大・歯・口腔機能修復・再建学系歯周歯内治療学分野
**北医療大・歯・口腔生物学系微生物学分野

【目的】Porphyromonas gingivalisは慢性歯周炎の主原因細菌の１つであり，主要な病原因子としてアルギニン特異的システインプロテアーゼ（RgpまたはArg–gingipain）とリジン特異的システインプロテアーゼ（KgpまたはLys–gingipain）が知られている．これらのプロテアーゼは生体成分の分解や生体防御因子の分解することが報告されている．これらのことにより，RgpとKgpを阻害することは慢性歯周炎の予防に重要と考えられる．今回，嗜好品として一般的によく飲まれているココアのRgpとKgpに対する阻害効果について検討した．

【方法】P gingivalis ATCC33277株をYeast extract,Hemin,Menadione添加Tryptic soy broth（TYHM）培地にて嫌気培養し，供試した．Rgp活性は基質としてNα–Benzyoke–DL–arginine,P–nitoro–anilide,HClを用い，Kgp活性は基質としてtosyl–glycine–proline–lysine–p–nitroanilideを用い，試料，阻害剤を添加し経時的にOD405nmを測定した．

【結果および考察】市販ココアをお湯に通常の飲料する量を加え懸濁，冷却後,0.45μmのフィルターにかけ，ろ液をココアとした．P gingivalisの菌液にココアを５分間反応させた後，RgpおよびKgpの基質液を添加し，活性を測定した．Rgp活性はココアの濃度が50倍希釈でも阻害効果がみられ，この阻害効果は60分後でも維持されていた．Kgp活性に対する阻害効果も同様にみられた．

【結論】ココアはP gingivalisのRgpおよびKgpの活性を阻害することがわかった．

コーヒーの*Porphyromonas gingivalis*のシステインプロテアーゼの阻害効果

○鎌口有秀，藤田真理，宮川博史，中澤　太
北医療大学歯学部口腔生物学系微生物学分野

【目的】*Porphyromonas gingivalis*は慢性歯周炎の主原因細菌の１つであり，内毒素，線毛，アルギニン特異的システインプロテアーゼ（RgpまたはArg−gingipain），リジン特異的システインプロテアーゼ（KgpまたはLys−gingipain）等の病原因子が知られている．RgpとKgpは生体成分の分解や生体防御因子の分解に関与することより，特に重要な病原因子と考えられている．飲食物のRgpとKgpに対する影響を検討したところ，果物やコーヒーに阻害効果がみられた．今回はコーヒーの阻害効果について検討した．

【方法】*P. gingivalis* ATCC33277株をYeast extract，Hemin，Menadione添加Tryptic soy broth（TYHM）培地にて嫌気培養した．Rgp活性は基質としてNα−benzyol−DL−arginine p−nitroanilide HClを用い，Kgp活性は基質としてtosyl−glycine−proline−lysine−p−nitroanilideを用い，経時的にOD405nmを測定した．

【結果および考察】３種の市販コーヒー（A，Bコーヒーは焙煎済コーヒー豆粉末，Cコーヒーは水溶解性インスタントコーヒー）を通常の飲料方法で調整し，コーヒーとして得た．*P. gingivalis*の菌液にコーヒーを添加後，RgpおよびKgpの基質液を添加し，それぞれの活性を測定した．３種のコーヒーとも濃度が10倍希釈でもRgpおよびKgp活性が阻害された．ついで，コーヒーAについてさらに検討したところ50倍希釈でも阻害がみられた．この阻害効果はコーヒーが存在すると60分後でも維持されていた．しかし，菌にコーヒー添加後，洗浄菌体に対する阻害効果は減少することが観察された．

【結論】コーヒーは*P. gingivalis*のRgpおよびKgpの活性を阻害することがわかった．

New Sealer with antibacterial actibity

○Haruna KASHIO*, Miku AOKI*, Sayaka YAGIHARA*, Takuya TAMURA*, Osamu UEHARA**, Mari FUJITA**, Futami NAGANO***, Kazuhiko ENDO***, Tomofumi KAWAKAMI****, Futoshi NAKAZAWA**
*5th Grade Student, **Division of Microbiology, Department of Oral Biology, ***Division of Biomaterials and Bioengineering, Department of Oral Rehabilitation, ****Institute of Personalized Medical Science, Health Sciences University of Hokkaido

【Introduction】After root canal filling, the reinfection which must be avoided is an important problem in endodontics. The remaining bacteria in the root canal after filling is considered to be a cause of the reinfection. But it is not easy to remove the bacteria completely from the root canals, and there is a risk for the reinfection.

In the present study, we have tried to develop antibacterial sealer by the addition of terpinen−4−ol (T4) which is main natural ingredient of tea tree oil with the antibacterial activity, and have verified a number of usefulness of the developed sealer (T4−Sealer) to prevent from the reinfection.

【Materials and Methods】The amount of T4to be contained in T4−Sealer was examined to keep up physicality as the sealer by the compressive and sealing test. Also, the antibacterial activity and cytotoxicity of the eluate from T4−sealer were analyzed by using oral bacterial species including bacterial from the infected root canal, and human gingival fibroblast (HGF).

【Results】In this study, it was shown 1.5−7.5% T4−Sealer had the same physicality as the commercial sealer, sufficiently. Also, it was demonstrated that the eluate from T4−Sealer had significant antibacterial activity against oral bacterial species including bacteria in the infected root canal.

Furthermore, T4−Sealer did not inhibit the cell−proliferative activity of HGF.

【Conclusion】This study indicates that T4−serler with antibacterial activity and biocompatibility may useful to reduce a risk of recurrence in endodontics, effectively.

臨床に近似した乳歯歯髄切断用人工歯の開発

○福田敦史，広瀬弥奈，村田幸枝，八幡祥子，竹嶋麻衣子，倉重圭史，大岡　令，村井雄司，五十嵐清治
北海道医療大学歯学部口腔構造・機能発育学系小児歯科学分野

【目的】本学小児歯科学分野では，第４学年後期の小児歯科学基礎実習において，歯髄切断法を人工歯で行なっているが，これまでの人工歯は術式の習得はできるものの，天然乳歯には遠く及ばないのが実情であった．そこで，我々は切削や歯髄切断の感覚が天然乳歯に近い乳歯歯髄切断用人工歯（A24A－21－＃24）を開発し，今年度の小児歯科学基礎実習に使用した．今回，アンケートにて人工歯の評価を行い，検討したので報告する．

【方法】対象は歯学部４年生101名である．本人工歯（A24A－21－＃24）を用いて小児歯科学基礎実習「乳歯の歯髄切断法」と「既製乳歯冠による歯冠修復法」を行い，実習終了後に人工歯に対する評価をアンケートにて行なった．

【結果および考察】アンケートの結果から，学生の70％以上が「天

蓋（髄角）除去時の操作」,「冠部歯髄除去時の操作性」,「根部歯髄切断時の操作性」,「根管口の位置」,「歯髄腔の大きさ」について良いと回答した．また「この人工歯を通して今回の実習が理解できたか？」との問いに「乳歯の歯髄切断法」で約90%,「既製乳歯冠による歯冠修復法」で約80%の学生が理解できたと回答したことから，今回使用した人工歯は教育効果がある程度高いものと示唆された．しかし,「髄腔開拡時の感覚」については良いと回答した学生は50%未満であったことから，臨床に近い乳歯断髄用人工歯の更なる改良が必要であると考えられた．この点を踏まえ現在，人工歯の改良を進めている．

TiN皮膜を形成した純Tiの耐食性と細胞親和性

○赤沼正康*，長沼広子*，門　貴司**，古市保志**，遠藤一彦***，越智守生*
*北海道医療大学歯学部口腔機能修復・再建学系クラウンブリッジ・インプラント補綴学分野
**北海道医療大学歯学部口腔機能修復・再建学系歯周歯内治療学分野
***北海道医療大学歯学部口腔機能修復・再建学系生体材料工学分野

【目的】口腔インプラントのアバットメントには純TiやTi合金が用いられているが，フッ化物溶液中では不動態皮膜の溶解にともなって腐食することが知られている．本研究では，イオンプレーティング法を用いてTiN皮膜を形成した純Ti表面の耐食性と細胞親和性を調べた．

【方法】実験には，純Ti（JIS第２種）の板状試料を用いた．試料表面は，コロイダルシリカを用いて鏡面に仕上げた．その後，イオンプレーティング処理を施して，試料表面にTiN皮膜を形成した．NaFを１g/l含む0.9%NaClの溶液（pH４）に試料を浸漬し,180分後までエレクトロメータを用いて腐食電位を測定した．

試料表面にヒト歯肉線維芽細胞（Gin－１）を播種し，通法に従って４時間培養した．その後，剥離した細胞をBurker–Turk counting chamberを用いて計測し，初期付着細胞数を評価した．また，走査電子顕微鏡（SEM）を用いて各表面に付着した細胞の形態を観察した．

【結果および考察】鏡面に研磨した純Tiは，腐食電位が浸漬直後に－1.1Vまで急激に低下し，活性に腐食した．一方，TiN皮膜を形成した純Tiでは，腐食電位は180分後まで－0.4Vの値を維持し，顕著な腐食による表面状態の変化は認められなかった．

鏡面に研磨した純TiとTiN皮膜を形成した純Ti表面との間には，付着した細胞数に有意差は認められなかった．また，SEM像からも各表面に付着した細胞の形態に明らかな差は認められなかった．これらの結果から，TiN皮膜を形成した純Ti表面はGin－１に対して純Tiと同等の親和性を有することが推察された．

【結論】本研究によって，イオンプレーティング法を用いてTiN皮膜を形成した純Tiは，高い耐食性と細胞親和性を有することが明らかになった．

石灰化誘導性モノマーCMET配合４－META/MMA-TBBレジンの象牙質接着界面におけるSEM観察

○塚本尚弘，伊藤修一，甕富美子，斎藤隆史
北海道医療大学歯学部口腔機能修復・再建学系う蝕制御治療学分野

【目的】現在の象牙質接着における接着のメカニズムは，脱灰象牙質にレジンが浸透・硬化して形成される樹脂含浸層に拠るものであるが，近年，樹脂含浸層の質が問われるようになってきた．特に，樹脂含浸層の底部に存在する，モノマーが未浸透である残存脱灰層が問題視されている．我々は，機能性モノマー４－METの親水性基の一端にCaを結合させたカルシウム塩（CMET）が*in vitro*において石灰化を誘導することを報告した．また，石灰化誘導性モノマーCMETを４－META/MMA–TBBレジンに５%配合することで，接着６ヶ月後の象牙質引張強さが上昇することを報告した．

本研究では，その際の，象牙質接着界面をSEMにて観察することを目的とした．

【材料および方法】う蝕を有さないヒト抜去大臼歯を歯冠部中央で歯軸に対し垂直方向に切断し，健全象牙質を露出させ試験に供した．露出した象牙質表面を注水下にて，＃400耐水研磨紙を用いて30秒間研削した．被着面を10－３溶液で60秒処理後，CMET５%配合４－META/MMA–TBBレジンを混和法にて塗布し，あらかじめブロック状に重合硬化させたコンポジットレジン（ファンタジスタ®：サンメディカル）を接着させた．これを24時間37℃にて水中保管した後，歯軸方向に切り出し，板状のSEM用切片を用意した．それを37℃純水に浸漬するもの（コントロール）と37℃石灰化溶液に浸漬するものとに無作為に分けてそれぞれ浸漬させた.24時間後の試料をアルコール脱水した後に金蒸着し，SEM観察を行った．

【結果および考察】両試料ともボンド層直下の樹脂含浸層に，オーバーエッチングによる脱灰象牙質像が確認された.37℃石灰化溶液に24時間浸漬した試料では，石灰化物の沈着が認められた．接着界面での積極的な石灰化は確認できなかったものの，象牙質上に多量の石灰化物の結晶を認めた．コントロールでは石灰化物の沈着　を認めなかった．

【結論】CMET５%配合レジンによって誘導された石灰化物の結晶サイズは２μm以下であり，これが象牙質接着界面において，樹脂含浸層直下のナノスペースを封鎖する可能性が示唆された．

義歯床用熱可塑性アクリル樹脂の曲げ特性

○廣瀬知二
㈲康和会

【目的】2008年，従来の加熱重合型とは異なり，射出成形により義歯床を作製する熱可塑性アクリル樹脂が，保険医療材料に適用された．残留モノマーが少ないことが期待される一方で，物性については不明な点も多く，人工歯の脱落やクラックの発生なども耳にする．今回，機械的性質を評価する目的で，その一法として曲げ試験を行い，いくつかの知見を得たので報告する．

【方法】熱可塑性アクリル樹脂；アクリショット（ビーエムジー），アクリジェット（ハイデンタルジャパン），アクリジェット改良品（ハイデンタルジャパン），加熱重合型アクリル樹脂；アクロン（ジーシー）を対象材料とした．試験は各々の材料について成形したままの状態（乾燥）と，37℃の水中に30日間浸漬した状態（浸漬）との２条件について行い，他の条件はISO20795－１に準じた．インストロン社製万能材料試験機5582型を用い，応力－ひずみ曲線を作製して，曲げ強さと曲げ弾性率を算出した．

【結果および考察】アクリショット，アクリジェット，アクリジェット改良品は靭性材料，アクロンは脆性材料の特徴を示す応力－ひずみ曲線が得られた．アクロンの曲げ強さは91.2Mpa（浸漬），曲げ弾性率は2838.0Mpa（浸漬）であるのに対して，熱可塑性樹脂は曲げ強さ51.7～81.5Mpa（浸漬），曲げ弾性率1505.0～2320.0Mpa（浸漬）であった．水中浸漬により熱可塑性アクリル樹脂の曲げ強さはいずれも低下したが，アクロンは乾燥の結果と有意差がみられなかった．曲げ弾性率はいずれの材料も水中浸漬により低下がみられた．

【結論】義歯用熱可塑性アクリル樹脂は，靭性材料の特性を有し，曲げ強さ・曲げ弾性率は製品間の差異が大きく，水中浸漬の影響を受けることが明らかとなった．

ラットの液体飼料飼育が歯根膜の線維芽細胞成長因子発現に及ぼす影響

○渡部真也，豊下祥史，越野　寿，會田英紀，平井敏博
北海道医療大学歯学部口腔機能修復・再建学系咬合再建補綴学分野

【目的】従来から，歯の喪失によって歯周組織に様々な組織学的変化が生ずることが報告されている．しかし，それら発生機序については明らかにされていない．一方，近年では，歯根膜組織には種々の成長因子やサイトカインが存在していることが報告され，生体の成長や恒常性に複雑に関与していることが知られている．
そこで今回われわれは，ラットにおける飼育飼料の変更が，歯根膜に存在する成長因子である線維芽細胞増殖因子－２（以下，FGF２とする）と骨基質タンパクであるオステオカルシンの遺伝子発現に与える影響について検討した．

【方法】実験動物には９週齢のWistar系雄性ラットを用いた．10週齢になった時点で固形飼料と液体飼料で飼育する２群を設定した．その後８週間飼育し，以下の測定を行った．

① 体重の測定
８週間の飼育期間中，1週間隔で体重を測定した．

② FGF２およびオステオカルシンの発現量の測定
８週間飼育後にラットを屠殺し，上下顎左右臼歯を抜去し，歯根膜組織を採取した．そして，通法のリアルタイムRT–PCR法にて，FGF２とオステオカルシンの発現量を測定した．

【結果および考察】体重については，8週間で固形飼料群と液体飼料群の両群に同程度の増加傾向が認められた．

FGF２は，液体飼料群に比して，固形飼料群で優位に多く発現した．このことから，FGF２は，歯根膜組織の恒常性の維持に重要な役割を果たしていると考えられる．

一方，オステオカルシンは，固形飼料群に比して，液体飼料群において優位に多く発現した．この原因として，咬合力が負荷されない歯根膜組織は骨組織方向への分化が促進されることが考えられる．

【結論】本研究の結果から，ラットにおける液体飼料の給餌という固形飼料に比しての咀嚼作用の低下が，歯根膜組織における成長因子の遺伝子発現を変化させ，周囲組織の成長と恒常性の維持に影響を与えることが示唆された．

化学修飾法を用いて細胞接着タンパク質を固定化したチタン表面のヒト骨髄間葉系幹細胞に対する親和性

○門　貴司*，日高竜宏*，會田英紀**，遠藤一彦***，古市保志*
*北海道医療大学歯学部口腔機能修復・再建学系歯周歯内治療学分野
**北海道医療大学歯学部口腔機能修復・再建学系咬合再建補綴学分野
***北海道医療大学歯学部口腔機能修復・再建学系生体材料工学分野

【目的】口腔インプラント治療におけるオッセオインテグレーションの早期獲得には，細胞接着タンパク質のチタン表面への吸着が重要である．本研究では化学修飾法を用いて細胞接着タンパク質を固定化したチタン表面のヒト骨髄間葉系幹細胞（hBMMSC）に対する親和性を調べた．

【方法】チタン表面にカルボキシル基を導入し，脱水縮合反応によ

ってRGDS，フィブロネクチン（pFN），コラーゲン（Col）を固定化した．X線光電子分光分法（XPS）を用いて，N１sスペクトルを測定することによってチタン表面への細胞接着タンパク質の固定化を確認した．また細胞接着タンパク質を固定化したチタン表面上でhBMMSCを培養し，初期付着細胞数の計測と細胞の形態学的観察を行った．

【結果および考察】RGDSを固定化したチタン表面では，超音波洗浄後もRGDSに由来する明瞭なN１sスペクトルのピークが400.3eVに見られた．この結果から，化学修飾によってRGDSがチタン表面に固定化されていることが確認された．

初期付着細胞数を計測したところ，鏡面に研磨したチタン表面と比較してpFNおよびColを固定化したチタン表面では，2倍以上の細胞が付着していた．さらに，pFNおよびColを固定化したチタン表面とそれらがコートされた細胞培養用のディッシュとの間には付着した細胞数に有意差は見られなかった．また，鏡面に研磨したチタン表面と比較して，pFNおよびColを固定化したチタン表面では，アクチン骨格の面積，周長およびFeretの直径が有意に大きかった．

【結論】本研究で検討した化学修飾法を用いることによって，細胞接着タンパク質をチタン表面に固定化できることが明らかとなった．また，本化学修飾法を用いて細胞接着タンパク質を固定化した表面は，hBMMSCに対して高い親和性を示すことが確認された．

小児歯科外来における患者サービス向上への対応
―保護者から見た当科の現況―

○大谷優子*，駒木千絵*，中村恵梨香*，
広瀬弥奈**，八幡祥子**，五十嵐清治**
*北海道医療大学歯科内科クリニック歯科衛生部
**北海道医療大学歯学部口腔構造・機能発育学系小児歯科学分野

【目的】少子化，保護者や患児のニーズの多様化に対応するためには，当クリニック小児歯科を受診する保護者（患児含む）の要望を適確に把握し，より良い診療環境を整備するための資料を得る必要がある．そこで，保護者に外来環境，担当医などに対するアンケート調査を実施し，検討したので報告する．

【対象および方法】来院患児の保護者114名を対象に，10月26日～11月25日の１か月間，アンケート調査を実施した．アンケートは無記名で，「当科外来の環境と雰囲気」「担当医に対する事項」「歯科衛生士への要望」などについての25項目を設定した．

【結果および考察】アンケートの回収率は，100％（114名）であった．「担当医」「歯科衛生士」に関する事項では，好意的な評価が多かった．このことが，小児歯科へのリコールに結びついていると考えられた．しかし，「当科外来」に関する回答では，臨床実習中の学生について取り囲まれていると感じるなどの他，数項目に不満を持っていた．今後は，当院が教育施設でもあることも含め，保護者へより理解して頂くための説明が必要と思われた．

【結論】今回の調査により幾つかの問題点が明らかになった．対応した事項としては，当科外来は学生が臨床実習を行う場であることから，このことへの理解をより深めて頂くための掲示物を設置した．また今以上に口腔内への関心が持てるよう，歯科関連書籍の整備を図ることとした．今後もさらなる患者サービスの向上に努める予定である．

当別町保育所におけるフッ化物洗口事業の推進

○福原千香子*，田代真康*，石川真由子*，長尾くみこ*，関口悠紀*，外間宏行**，千葉逸朗***
*北海道医療大学歯学部第５学年，**北海道医療大学歯学部第４学年，
***北海道医療大学歯学部口腔構造・機能発育学系保健衛生学分野

【目的】本研究の目的は，大学のある町，当別町保育所にフッ化物洗口を導入することによって地域の口腔保健状況の改善に貢献することである．

【方法】まずフッ化物洗口を導入するにあたり，当別町歯科医師会との合意を得た上で，本学学生が中心となり，当別町長，教育委員会，保健福祉部，当別町内の保育所の保育士，保護者に向けて，洗口実施の呼びかけやパンフレットによる情報提供を実施した．

【経過および考察】フッ化物洗口の導入は今年度に成立した8020推進条例において，教育機関が積極的に推進することと謳っており，条例成立後に初めて開始する施設となる点で意義深い．現在，保育所関係者の理解も得られ，非常に協力的な状況である．これから洗口対象者の保護者にも理解と協力を求めていくなかで，導入に前向きな環境が整いつつある現状では，保育所におけるフッ化物洗口の導入は早期に実現できるものと考えられる．

【結論】現在，フッ化物洗口事業は，多方面において理解と協力を求めている段階であるが，洗口を取り巻く環境は徐々に整いつつあり，当別町の保育所においては導入の早期実現に現実味が帯びてきた．

障害児・者に対する矯正歯科治療について

○関口五郎
東京都立心身障害者口腔保健センター

【目的】何らかの障害のある方の場合，顎骨の大きさの不調和や形態の異常，歯の形態・数の異常などに由来した叢生や咬合の異常がみられることが多い．咬合の異常が摂食・言語などの口腔機能に与える影響は大きく，障害児・者に対する矯正歯科治療の必要性は高いものと考える．今回は当センターにおける障害児・者に対する矯正歯科治療の取り組みについて報告する．

【方法】当センターの診療録と患者集計資料を基に，平成21年３月までに当センターで矯正歯科治療を受けた患者の疾患・障害，年齢，治療経過等について調査・集計を行った．

【結果および考察】主な疾患・障害では，知的障害が全体の半数を占め，次いで自閉症，Down症，脳性麻痺，四肢体幹機能障害の順であった．年齢別では,10歳代が全体の70％以上を占めていた．また矯正歯科治療を行うにあたっては協力性の問題が挙げられる．治療を希望して診断を受けた者のうち約１割が治療開始には至らなかった．しかしその理由としては診断後の未来院，経過観察，全身疾患治療のため中止，であり協力性が問題での中断はいなかった．なお当センターでは，「術前相談」「診査と資料採得」「診断および治療計画の立案」「患者さん，保護者・介助者への説明と同意」「治療」といった診療システムをつくり，さら矯正歯科専門医による治療と並行して，担当歯科衛生士による予防指導や予防処置を継続的に行うことで，治療途中での中止や中断をすることなく，当初の目標まで到達できるようにすすめている．

【結論】矯正歯科治療を行うことで審美性が改善されるだけでなく，機能的にも摂食・言語などの口腔機能の改善が図ることができる．そして何より毎日の歯磨きが容易になり，健康な口腔の状態を維持することにも寄与していると考える．これまでの取り組みを基に，今後も当センターにおいて，障害児・者に対する矯正歯科治療をすすめてゆくことにしている．

本学歯科内科クリニック地域支援医療科活動報告　第９報

○松原国男*，越野　寿*,**，柳谷昌士*，平井敏博**
*)北海道医療大学歯科内科クリニック地域支援医療科
**)北海道医療大学歯学部咬合再建補綴学分野

本学歯科内科クリニックは地域からの要望に応えるべく，平成12年11月に「地域支援医療科」を設置し，現在は，訪問歯科診療室所属の歯科医師２名と各科・部署からの担当者が診療等にあたっている．今回は，平成21年１月から同年12月末までの「地域支援医療科」としての活動について報告する．

１．訪問歯科診療の実績

訪問診療を実施した患者数は188名（前年同期間：162名）であり，延べ訪問診療回数は1682回（前年同期間：1453回）であった．訪問先については，高齢者・障がい者施設が1180回（70％）で最も多く，居宅が261回（16％），入院中の医科病院が241回（14％）であった．訪問先の地域別分布では，石狩市厚田区が712回（42.3％），当別町が500回（29.7％），江別市が167回（9.9％），岩見沢市が117回（7.0％），石狩市花川地区が31回（1.8％），浜益村が３回（0.2％）であった．なお，施設の訪問回数は，前年と比較して41％の大幅な増加が見られた．この要因は，協力歯科医になった老人福祉施設が増加したためである．

その他の診療活動としては，浦臼町歯科診療所への義歯補綴治療担当歯科医師の派遣（週に１回），少年院での歯科治療（月に１回），大学病院の訪問診療班と合同で実施している札幌市の障がい者施設での歯科診療（月に２回）がある．

２．学術活動

研究結果をもとに口腔・顎・顔面領域の機能を概説し，顎口腔系機能の全身の健康維持に果たす役割の重要性を啓発するための講演会への２回の講師派遣を行った．

３．啓発活動

地域住民（浦臼町）に歯の健康に対する啓発活動を１回，少年院での講話を３回行った．また，テレビの取材・放映が１件あった．

今後も，「地域支援医療科」として，「治療」と「予防」との観点から，歯科診療と健康啓発活動に積極的に取り組む所存である．

歯周治療が糖尿病患者の血糖コントロールに与える影響

○衣笠裕紀，白井　要，加藤幸紀，森　真理，長澤敏行，古市保志
北海道医療大学歯学部口腔機能修復・再建学系歯周歯内治療学分野

【目的】近年，歯周治療が糖尿病患者の血糖コントロールを改善するとの報告により，歯周治療は糖尿病の新たな治療法として注目されている．今回，歯周治療の進行による糖尿病患者の血糖コントロールの変化を調査して，歯周治療の糖尿病治療に対する有効性を明らかにする．

【方法】北海道医療大学歯科内科クリニック総合診療室で歯周治療を行い，メインテナンス６ヶ月以上経過した２型糖尿病患者を対象とした．歯周治療の各ステージ（歯周治療初診時，歯周基本治療終

了時，歯周外科処置終了時，メインテナンス開始６ヶ月経過時）の歯周組織と血糖コントロールの状態を調査した．歯周組織状態は４mm以上ポケット率を（PD≧４mm；%），血糖コントロール状態はHbA１c（%）を記録して，検査値の変化をt－検定（p＜0.05：有意差あり）にて解析を行った．

【結果および考察】調査対象者７名（平均年齢57.5才）のPD≧４mmとHbA１cの平均値

・歯周治療初診時（PD≧４mm：51.79±22.05, HbA１c：7.91±1.58）

・歯周基本治療終了時（7.47±4.67,6.21±0.69）

・歯周外科終了時（2.38±2.22,6.41±0.70）

・メインテナンス６ヶ月経過時（1.03±1.00,6.01±0.72）

初診時の結果から，重度歯周病，血糖コントロール「不良」と判定される集団の調査であった．歯周基本治療によりPD≧４mmおよびHbA１cが有意に減少した（p＜0.05）．さらに，基本治療以降においてHbA１cは6.5%以下（糖尿病治療の第１目標値）を維持されていた．これらの結果より，歯周組織の治癒に伴い，血糖コントロール状態が改善および安定する可能性が示された．

【結論】糖尿病患者の血糖コントロール改善に，歯周治療が有効である可能性が示唆された．

日常臨床における（開業医での臨床研修における）インカム使用の有効性について
ー臨床研修歯科医の立場からー

○佐々木究*，五十嵐隆**，渡辺泰輔**，川上智史***，柴田考典****
*北海道医療大学病院歯科医師臨床研修科，**五十嵐小児科・U歯科，***北海道医療大学病院，
****北海道医療大学歯学部生体機能・病態学系組織再建口腔外科学分野

【目的】管理型大学病院では研修歯科医対指導医の１対１の研修形態をとるが，協力型施設においては，研修歯科医がチーム医療の一員として参加し院内の全職員と連携した研修形態をとることが多い．研修形態の異なる環境下で，期間限定の就労者として研修を遂行するためにHeadset Intercom System（以下，インカム）を使用することにより，臨床研修を効率的に行う体験ができたので考察を加えて事例をもとに報告する．

【事例】出向先での４カ月の研修期間を研修初期，研修中期，研修後期に分け，それぞれの事例を報告する．

【結果および考察】出向先での研修初期は，新たな環境に戸惑うとともに日常業務に慣れるのに時間がかかるのが現実であるが，インカムを用いて業務内容を目と耳で捉えることで，スムーズな業務への参加が可能となった．研修中期には，患者の治療の一部を担当する際にインカムを用いることで，院内の状況や患者情報の把握，指導医への報告や指導内容の伝達が研修歯科医とアシストに入っているスタッフに，その場を離れることなく伝わり，チェアタイムの短縮や起こる可能性のあるミスを未然に防ぐことができたと考えられる．さらに，研修後期では，これまでのインカムの活用法に加え，院内状況や患者に合わせた処置方針の決定，歯科衛生士への指示などチーム医療の実践的訓練にインカムが活かされた．以上のように，インカムを臨床研修に一つのツールとして用いることは業務・治療への参加をスムーズにし，治療の主事者となるための実践的訓練を行う上で大変有効であったと考えられる．

会　務　報　告

第28回北海道医療大学歯学会総会記録

1）庶務報告

(1)　会員数

正会員	1,083名
準会員	12名
賛助会員	14名
臨時会員	10名
名誉会員	10名
合　　計	1,129名

(2)　役員

常任理事	8名
理　　事	25名
監　　事	2名
評 議 員	78名

(3)　会務報告

平成21年

第１回理事・監事会　　平成21年２月12日㈬

報告事項　　庶務報告　編集報告　企画報告

審議事項　　平成20年決算報告と平成21年予算（案）について

北海道医療大学歯学会役員の一部変更について

その他　　第28回（平成22年）学術担当講座　歯科放射線

第２回理事・監事会　平成21年４月８日㈬

特別講演①が承認された.

第３回理事・監事会　平成21年11月11日㈬

特別講演②が承認された.

第４回理事・監事会　平成21年11月25日㈬

特別講演③が承認された.

2）編集報告

北海道医療大学歯学雑誌　（28巻１号）

症例１編　　学位論文８編　　最近のトピックス18編　（本文76頁）

北海道医療大学歯学雑誌　（28巻２号）

原著１編　　最近のトピックス11編　（本文28頁）

3）企画報告

第27回学術大会

日　　時：平成21年２月28日（土曜日）

場　　所：北海道医療大学サテライトキャンパス

担当講座：口腔生物学系　微生物学分野

定例講演会

平成21年第27回学術大会と併催

演題名：脂質・脂肪酸の身体機能制御での重要さについての細胞生物学研究

講師　：東北文化大学（東北大学名誉教授）

近藤　尚武　教授

特別講演

①平成21年４月23日（木曜日）　　担当講座　歯科矯正学

演題名：第１部：Application of virtual 3 D modeling dental research.

演題名：第２部：Introduction of SeouI National Unirersity, School of Dentistry.

演者　：Dr Seung–Pyo Lee（ソウル大学　准教授）

②平成21年11月30日（月曜日）　　担当講座　口腔病理学

演題名：日米で歯科教育を受けて開業して

演者　：Pan–pacific Dentistry

中出　修　先生

③平成21年11月26日㈭　担当講座　生理学講座

演題名：骨免疫学に基づく歯周病の診断と治療

演者　：長澤　敏之（歯周歯内治療学　准教授）

研究奨励金

小池俊之　　う蝕制御治療学分野

研究課題：新規歯髄保存療法剤の開発に関する基礎的研究

角舘直樹　　保健衛生学分野

研究課題：本学歯学部の国家試験合格率向上に有効な行動科学的アプローチに関する研究

会計報告

北海道医療大学歯学会　平成21年　決算書（平成21年１月１日～平成21年12月31日）

収入の部			
科目	本年予算額	本年決算額	執行率
①会費等収入	4,600,000	4,653,000	101
正会員			
本年納入分	3,150,000	3,140,000	99
	(630名×5,000円)	(628名×5,000円)	
滞納分	650,000	610,000	93
	(130名×5,000円)	(122名×5,000円)	
前々年前受金	75,000	75,000	100
	(15名×5,000円)	(15名×5,000円)	
前年前受金	143,000	143,000	100
	(１名×3,000円)	(１名×3,000円)	
	(28名×5,000円)	(28名×5,000円)	
準会員			
本年分	27,000	15,000	55
	(９名×3,000円)	(５名×3,000円)	
滞納分	0	3,000	
	(０名×3,000円)	(１名×3,000円)	
賛助会員	420,000	420,000	100
	(14名×30,000円))	(14名×30,000円)	
新規会員			
新卒	135,000	135,000	100
	(27名×5,000円)	(27名×5,000円)	
その他	0	50,000	
	(０名×5,000円)	(10名×5,000円)	
臨時会員	0	9,000	
	(０名×3,000円)	(３名×3,000円)	
	0	35,000	
	(０名×5,000円)	(７名×5,000円)	
入会金	0	18,000	
	(０名×3.000円)	(６名×3,000円)	
②事業収入	500,000	262,500	52
広告料	300,000	262,500	87
別刷料	50,000	0	
掲載料	150,000	0	
③雑収入	15,000	51,249	341
利息	10,000	41,135	411
その他	5,000	10,114	202
当期収入(A)	5,115,000	4,966,749	96
前期繰越金(B)	17,984,518	17,984,518	
次期繰越前受金(C)	395,000	450,000	113
前年前受金	125,000	125,000	100
(25期生2010年分)	(25名×5,000円×１年)	(25名×5,000円×１年)	
本年前受金	135,000	170,000	125
(26期生2010年分)	(27名×5,000円×１年)	(34名×5,000円×１年)	
本年前受金	135,000	155,000	114
(26期生2011年分)	(27名×5,000円×１年)	(31名×5,000円×１年)	
収入合計(D)			
(＝A＋B＋C)	23,494,518	23,401,267	99

支出の部			
科目	本年予算額	本年決算額	執行率
①学術大会及び定例講演会	700,000	565,937	80
開催費等	400,000	338,037	84
印刷費	100,000	92,400	92
宿泊代	20,000	12,000	60
旅費	80,000	23,500	29
謝礼	100,000	100,000	100
②特別講演会補助	300,000	90,000	30
③雑誌発行費	3,000,000	1,946,259	64
印刷費	2,600,000	1,756,755	67
発送費	300,000	168,504	56
査読費	100,000	21,000	21
④事務費	1,700,000	1,494,274	87
事務委託費	1,080,000	1,030,000	95
事務印刷費	20,000	2,408	12
事務通信費	300,000	294,862	98
事務用品	300,000	167,004	55
⑤研究奨励金	500,000	500,000	100
⑥デンタルトピックス補助	300,000	300,000	100
⑦会議費	10,000	5,985	59
⑧予備費	300,000	62,000	20
⑨諸雑費	50,000	38,850	77
当期支出合計(E)	6,860,000	5,003,305	72
当期支出差額(F)			
(A－E)	－1,745,000	－36,556	
次期繰越金(G)			
(B＋F)	16,239,518	17,947,962	
次期繰越前受金(C)	395,000	450,000	113
前年前受金	125,000	125,000	100
(25期2010年分)	(25名×5,000円×１年)	(25名×5,000円×１年)	
本年前受金	135,000	170,000	125
(26期2010年分)	(27名×5,000円×１年)	(34名×5,000円×１年)	
本年前受金	135,000	155,000	114
(26期2011年分)	(27名×5,000円×１年)	(31名×5,000円×１年)	
収支差引残額(H)			
(D－E)	16,634,518	18,397,962	
総支出(E＋H)	23,494,518	23,401,267	99

本年度の帳簿等関連諸表を調査の結果，決算報告に誤りのないことを認めます．

平成22年１月28日

会計監事　東城庸介

会計監事　小野正利

資産の部

現金		97,304円
北海道銀行当別支店	普通預金	4,701,587円
北海道銀行当別支店	定期預金	5,500,000円
北洋銀行当別支店	定期預金	8,030,351円
郵便局		68,720円
合計		18,397,962円

北海道医療大学歯学会　平成22年予算書（案）（平成22年１月１日～平22年12月31日）

収　入　の　部		
科　　目	本年予算額	本年決算額
①会費等収入	4,600,000	4,686,000
正会員		
本年納入分	3,150,000	3,150,000
	(630名×5,000円)	(630名×5,000円)
滞納分	650,000	650,000
	(130名×5,000円)	(130名×5,000円)
前々年前受金	75,000	125,000
	(15名×5,000円)	(25名×5,000円)
前年前受金	143,000	170,000
	(１名×3,000円)	(34名×5,000円)
	(28名×5,000円)	
準会員		
本年納入分	27,000	36,000
	(９名×3,000円)	(12名×3,000円)
賛助会員		
本年納入分	420,000	420,000
	(14名×30,000円)	(14名×30,000円)
新規会員		
新卒	135,000	135,000
	(27名×5,000円)	(27名×5,000円)
新規会員		
その他	0	0
	(０名×5,000円)	(０名×5,000円)
新規会員		
臨時	0	0
	(０名×3,000円)	(０名×5,000円)
入会金	0	0
	(０名×3,000円)	(０名×3,000円)
②事業収入	500,000	300,000
広告料	300,000	300,000
別刷料	50,000	0
掲載料	150,000	0
③雑収入	15,000	15,000
利息	10,000	10,000
その他	5,000	5,000
当期収入(A)	5,115,000	5,001,000
前期繰越金(B)	17,984,518	17,947,962
次期繰越前受金(C)	395,000	425,000
前年前受金	125,000	155,000
(2011年分)	(25名×5,000円×１年)	(31名×5,000円×１年)
本年前受金	135,000	135,000
(2011年分)	(27名×5,000円×１年)	(27名×5,000円×１年)
本年前受金	135,000	135,000
(2012年分)	(27名×5,000円×１年)	(27名×5,000円×１年)
収入合計(D)		
(＝A＋B＋C)	23,494,518	23,373,962

支　出　の　部		
科　　目	本年予算額	本年決算額
①学術大会及び定例講演会	700,000	700,000
開催費等	400,000	400,000
印刷費	100,000	100,000
宿泊代	20,000	20,000
旅費	80,000	80,000
謝礼	100,000	100,000
②特別講演会補助	300,000	300,000
③雑誌発行費	3,000,000	3,000,000
印刷費	2,600,000	2,600,000
発送費	300,000	300,000
査読費	100,000	100,000
④事務費	1,700,000	1,700,000
事務委託費	1,080,000	1,080,000
事務印刷費	20,000	20,000
事務通信費	300,000	300,000
事務用品	300,000	300,000
⑤研究奨励金	500,000	500,000
⑥デンタルトピックス補助	300,000	300,000
⑦会議費	10,000	10,000
⑧予備費	300,000	250,000
⑨諸雑費	50,000	50,000
⑩日本歯学系学会年会費		50,000
当期支出合計(E)	6,860,000	6,860,000
当期支出差額(F)		
(A－E)	－1,745,000	－1,859,000
次期繰越金(G)		
(B＋F)	16,239,518	16,088,962
次期繰越前受金(C)	395,000	425,000
前年前受金	125,000	155,000
(2011年分)	(25名×5,000円×１年)	(31名×5,000円×１年)
本年前受金	135,000	135,000
(2011年分)	(27名×5,000円×１年)	(27名×5,000円×１年)
本年前受金	135,000	135,000
(2012年分)	(27名×5,000円×１年)	(27名×5,000円×１年)
収支差引残額(H)		
(D－E)	16,634,518	16,513,962
総支出(E＋H)	23,494,518	23,373,962

北海道医療大学歯学会会則（2006年12月15日現在）

第１章　総　　則

（名　称）
第１条　本会は北海道医療大学歯学会（The Dental Society of Health Sciences University of Hokkaido）と称する．
（目　的）
第２条　本会は北海道医療大学歯学部（以下本学部と略す）を中心に，会員相互の緊密な協力により，学術研究の推進・専門技術の錬磨を計り，歯学の進歩・発展に寄与するとともに，会員の親睦を図ることを目的とする．

第２章　会　　員

（会　員）
第３条　本会は以下の会員よりなる．
１．正会員
歯学の研究に従事し，本会の目的に賛同する者，本学部教職員・大学院生・研究生・臨床研究生・歯科臨床研修医・卒業生および本学部元教育関係者で理事会の承認を得た者．
２．名誉会員
本会の設立または発展に，特に功労のあった者で，常任理事会が推挙し，理事会，評議員会の議を経た者．なお，名誉会員には名誉会員証を贈るほか会員の権利を保有し，年会費一切の費用を徴収しない．
３．準会員
歯学教育・診療関係者で理事会の承認を得た者．
４．学生会員
本学部専門課程の学生で理事会の承認を得た者．ただし，学生会員は卒業後正会員に移行するものとする．
５．賛助会員
本会の目的および事業に賛同し，協力・支援する個人・団体等で，理事会の承認を得た者．
（入　会）
第４条　本会に入会を希望する者は，所定の申し込み書に必要事項を記入の上本会事務局に申し込むものとする．
（退　会）
第５条　会員で退会を希望する者は，速やかにその旨を本会事務局に通知すること．ただし，納入済み会費の返還はこれを行わない．
（会員資格喪失）
第６条　会員は以下の事由によりその資格を喪失する．
１．２年以上会費の未納，所在不明または連絡のつかいない者．
２．本会の名誉に反する言動のあった者については，会長は理事会，評議員会の議を経て退会を勧告または除名することがある．
（再入会）
第７条　会費未納により会員資格を喪失した者が再入会を希望する場合は，２年分の未納会費を納入後入会手続きをとるものとする．

第３章　役員および運営

（役　員）
第８条　本会に以下の役員をおく．
会長１名，専務理事１名，常任理事 若干名，理事 若干名， 監事２名，評議員 若干名，および常任委員若干名
１．会長は本学部教授の中より，理事会が推薦し，評議員会の議を経てこれを決める．会長は本会を代表し，会務を統括する．
２．専務理事は理事会の議を経て会長が委嘱する．専務理事は会務の運営処理を推進する．
３．常務理事は理事の中より選出し，会長が委嘱する．常任理事は常任理事会を組織し，会務を分担し，執行する．分担する会務は，庶務，会計，編集，企画，その他とする．
４．理事は本学部教授，ならびに３名以上の理事の推薦を受け理事会の承認を得た者とする．理事は，理事会を組織し，役員の推薦など会務に関する重要事項を審議する．
５．監事は理事会の議を経て会長がこれを委嘱する．監事は会計およびその他の会務を監査する．また必要に

応じ，理事会に出席する．

6．評議員は本学部教授，助教授，専任講師で構成するほか，会長の推薦により理事会の承認を得た者とする．評議員は評議員会を組織し，会長の諮問に応じて必要事項を審議する．

7．常任委員は理事会の議を経て，会長がこれを委嘱する．常任委員は常任理事を補佐し，会務の分掌処理にあたる．

（会議の成立条件）

第９条　理事会，評議員会は構成員の２分の１以上の出席（委任状を含む）をもって成立し，議事は出席者の過半数によりこれを決する．

（任　期）

第10条　各役員の任期は２年を原則とする．ただし，再任を妨げない．

第４章　事　　業

第11条　本会は第２条の目的を達成するために以下の事業を行う．

1．総　会

総会は会長の召集により年１回学術大会を開催し，会務等について報告する．また，必要に応じ会長は臨時総会を開催することがある．

2．学術大会

学術大会は年１回以上開催し，会員の研究発表，その他学術発展に関する行事を行う．

3．学術講演会，研修会

4．会　誌

本会は機関誌“北海道医療大学歯学雑誌（The Dental Journal of Health Sciences University of Hokkaido）”を年２回発行し，会員に配布する．会誌は逐次増刊することが出来る．北海道医療大学歯学雑誌の投稿規定ならびに論文査読規定については別に定める．

5．その他

本会の目的達成に必要と認めた事業．

第５章　会　　計

（運営経費，会計）

第12条　本会の運営経費は会員の納入する会費，寄付金，その他の収入をもってこれにあてる．

2　各会員の会費は以下の通りとする．

イ	正会員	入会金　3,000円	年会費　5,000円
ロ	準会員，学生会員		年会費　3,000円
ハ	賛助会員	入会金　10,000円	年会費　30,000円

ただし新入会員（正会員，賛助会員）で，会費３年以上を前納した者に対しては入会金を免除する．

なお事業の目的に応じ，臨時会費を徴収することがある．

3　本会の会計年度は１月１日より12月31日とする．

（会計報告）

第13条　本会の収支決算については，理事会，評議員会の承認を得て，総会において会員に報告しなければならない．

第６章　雑　　則

（事務局）

第14条　本会の事務局は本学部内におく．

（会則の改廃）

第15条　この会則に定めるもののほか，本会則の実施に必要な内規は理事会の議を経て別に定めるものとする．

第16条　本会則の改廃は理事会，評議員会の承認を得て，会長は会員に報告しなければならない．

附　　則

1．本会則は昭和61年８月１日より施行する．

2．本会則は平成７年３月１日より施行する．

3．本会則は平成８年４月１日より施行する．

4．本会則は平成17年４月１日より施行する．

「北海道医療大学歯学会雑誌」投稿規程（2009年９月25日現在）

１．投稿資格

著者は，原則として共著者を含め，本会会員に限る．ただし，非会員が共著者となる場合には，１年分の会費を徴収する．

２．生命倫理への配慮

１）臨床研究は，ヘルシンキ宣言の主旨にそったもので,「北海道医療大学倫理委員会」の承認を得たものとする．

２）人の遺伝子解析を含む場合は，本学の「ヒトゲノム・遺伝子解析研究の計画および実施に関する倫理規程」に基づき,「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理審査委員会」の審査をへて学長の許可を得たものとする．

３）動物実験は,「北海道医療大学動物実験の指針」に基づき,「動物実験センター管理運営委員会」の承認を得たものとする．

なお，本学以外の研究機関等で行われた研究については，当該研究機関等の倫理委員会等で承認を得たものとする．

３．論文の種類及び内容

１）論文の種類は，原著論文（Original），症例報告（Clinical report），総説（Review），解説（Comment），システマティックレビュー（Systematic review），臨床統計（Clinical statistical survey）とする．

２）論文の内容は，他の刊行物に未発表のものに限る．

３）本誌はその他に，最近のトピックス，歯学情報，本学会講演抄録，学会関係記事，学位論文などを掲載する．

４．査読および採否

１）投稿論文は，編集委員会および編集委員会の依頼する専門家により査読される．

２）採否については，査読の結果に基づき編集委員会が決定する．

５．投稿論文の作成

１）投稿論文は，投稿規程ならびに別に定める「投稿の手引き」に準拠して作成すること．

２）投稿論文は，表紙，チェックリストシート，英文抄録（300語以内），本文，表，図および図表説明文の順番にまとめる．

３）投稿原稿は，２部（正１部，コピー１部）とする．最終的に論文掲載を認められた際には投稿原稿とともにフラッシュメモリーまたはCD–R/RW（フラッシュメモリーが望ましい，印刷終了後にお返しします）を提出すること．なおデスクには，使用したOS，ワードプロセッサーのソフト名とファイル名を記載する．さらに論文投稿者は論文投稿時にメールにて表紙（タイトル名，投稿者名，所属が記載されている箇所）と要約（abstract）を編集委員会まで送信すること．

メールアドレス；dentalj@hoku-iryo-u.ac.jp

件名；北海道医療大学歯学雑誌

４）和文論文の本文については，原則として，緒論（緒言），方法（材料および方法），結果，考察，結論（結語），謝辞（必要な場合のみ），文献の順に記載するものとする．

５）英文論文の本文については，原則として，Abstract（300語以内），Introduction，Materials and Methods，Results，Discussion，Conclusion，Acknowledgment（必要な場合のみ），Referencesの順に記載するものとする．

６）投稿論文のヘッダーに右詰めで，名前，所属さらに初稿なのか修正論文なのかがわかるように記載する．

７）投稿時，著者全員が編集委員会（dentalj@hoku-iryo-u.ac.jp）に当該論文の共著者である旨の承諾許可をメールで送信するものとする．

６．最近のトピックスの作成

１）最近のトピックスは，投稿規程ならびに別に定める「投稿の手引き」に準拠して作成すること．

２）最近のトピックスは，作成した文書ファイル（Microsoft Word 2003以前の形式が望ましい）をe–mailの添付文書として編集委員会まで送信すること．e–mailの本文には，文書作成の際に使用したOS，ワードプロセッサーのソフト名の情報を記載すること．e–mailでの送信が不可能な場合は，作成した文書ファイルをフラッシュメモリーまたはCD–R/RW（フラッシュメモリーが望ましい）に保存して提出すること（フラッシュメモリーは，歯学会で貸与します）．提出の際には，使用したOS，ワードプロセッサーのソフト名とファイル名の情報を添えて提出すること．

メールアドレス；dentalj@hoku–iryo–u.ac.jp

件名；北海道医療大学歯学雑誌，最近のトピックス

ファイル名；最近のトピックス，講座名，著者名

３）最近のトピックスは，原則１トピックスにつき１ページでの掲載とする．

４）最近のトピックスは，全角文字で1800字程度にまとめること（参考文献リストを含む）．原稿に図・表を添える際は，以下の例に従って，片段サイズの図・表１つにつき本文の文字数を500文字程度削減すること．

例：本文のみ1800字程度

（第28巻／第１号　35頁　参照）

本文1300字程度＋片段サイズの図・表１つ＋図・表の説明文

（第27巻／第１号　37頁　参照）

本文800字程度＋片段サイズの図・表２つ＋それぞれの図・表の説明文

（第27巻／第２号　109頁　参照）

本文800字程度＋両段サイズの図・表１つ＋図・表の説明文

７．投稿論文の校正

１）投稿論文に対する著者校正は２回までとする．

２）修正論文は，特別な事情がない以外は一週間以内，校正は48時間以内に返却するものとする（返却，連絡が無

い場合は，投稿を取り下げたものと判断する）．

８．証明書等の発行

１）投稿原稿の受付日は，編集委員会に到着した日付とする．

２）受理証明が必要な場合には，掲載が決定した後に受理証明書を発行する．

９．掲載料および別刷料

１）掲載料は，刷り上がり10頁まで無料とする．これを超過した場合には，編集委員会が依頼したものを除き，１頁１万円の著者負担とする．

２）カラー頁については，著者の実費負担とする．

３）別刷料については，50部まで無料とし，これを超過する場合（50部単位）には著者の実費負担とする．

10．著作権の帰属

本誌に掲載された著作物の著作権は東日本歯学会に帰属する．本会はこれら著作物の全部または一部を，ネットワーク媒体を含む媒体に掲載・出版することが出来る．ただし，論文の内容については，著者が全ての責任を負う．

11．著者のプロフィール

巻末に著者のプロフィールを記すので，著者のスナップ写真と経歴を提出すること．

12．原稿の送付および本誌に関する問い合わせ

住所：〒061－0293 北海道石狩郡当別町宇金沢1757番地
北海道医療大学歯学部・口腔生物学系・生理学分野
北海道医療大学歯学雑誌編集委員会（和泉　博之）
Tel；0133－23－1239
e-mail；dentalj@hoku-iryo-u.ac.jp

「北海道医療大学歯学雑誌」投稿の手引き（2010年４月28日現在）

本学会誌の体裁を統一するために，「投稿の手引き」に準拠して，ご執筆下さいますようお願い致します．

原稿はすべてＡ４版とし，下記の項目１）－７）のすべてを，２部提出して下さい．査読後，論文掲載が認められた際には，和文抄録，英文抄録，本文について，フラッシュメモリーまたはCD-R/RW（フラッシュメモリーが望ましい，印刷終了後にお返しします）を投稿原稿とともに提出して下さい．なおディスクには，使用したOS，ワープロのソフト名とファイル名を記載して下さい．

１）投稿原稿表紙
２）チェックリストシート（著者全員分のサインと連絡先を記載）
３）英文抄録（ABSTRACT，英文表題を含む）
４）本文
５）図表説明文
６）表
７）図

１．投稿原稿表紙

表紙には以下の事項を和文および英文で記入する．

１）原稿の種類
２）表題
３）著者名
４）キーワード（５語以内）
５）著者の所属および所在地
６）別刷数（50部単位）
７）連絡先（郵便番号，住所，電話，Fax，e–mail）

１）表題

⑴ 一般固有名詞として通用していない商品名は用いない．

⑵ 和文表題には，原則として略号以外の英文字を用いない．スペースも含めて35字以内のランニングタイトルを付ける．

⑶ 英文表題は和文表題の内容と一致させる．文頭のみ大文字とし，他は小文字とする．また，スペースも含めて45字以内のランニングタイトルを付ける．

⑷ 副題はできる限り用いない．ただし，必要な場合は次の例に準拠する．続報，第２報などの表記は認めない．

和文・英文：－□□□□□□□□□□－

２）キーワード

５語以内のキーワードを付ける．英文の場合は，キーワードの先頭のみを大文字とし，他は小文字とする（例：Impression materials, Bone morphogenetic proteins）．

３）氏名および所属

⑴ 英文氏名（和文）は，姓は大文字，名は先頭のみを大文字とする（例：Akira YAMADA（山田　昭）and Taro HOKKAI（北海太郎））．

⑵ 著者の所属が２ヶ所以上の場合には，所属の著者に[1), 2), 3)]を付ける．

２．チェックリストシート

チェックリストの指示に従い，投稿原稿を確認する．

著者全員分のサインを取り，連絡先を記載する．

３．抄録

300語以内の英文抄録を付ける．本文が和文の場合には，抄録の和訳も記載する．

４．本文

１）原稿はA４判用紙（縦）にワードプロセッサなどによる横書きとする．書式は以下に従うこと．

・Windows Microsoft Word

余白は上下３cm，左右2.5cm

文字は12ポイント

１頁35文字×26行

行間を1.5行

句読点は「.」と「,」（全角）を用いる．英文の場合は，半角文字を使用する．

・Mackintosh Microsoft Word

余白は上下３cm，左右2.5cm

文字は12ポイント

１頁30－35文字×22－25行

行間を1.5行

句読点は「.」と「,」(全角）を用いる．英文の場合は，半角文字を使用する．

※Microsoft Word以外のワードプロセッサを使用する場合は，上記の書式に合う様，個々に書式設定を行うこと．

⑴ 提出メディアに，使用機種名，OS名，ソフト名，所属，著者名を明記する．

⑵ 著者がテキストファイルへ変換できる場合は，変換したファイルを提出する．

２）原稿の下段中央にページ番号を記す．

３）論文の原則的な構成は，緒論（緒言），方法（材料および方法），結果，考察（結果および考察），結論（結語），謝辞，文献，図の説明，図表とする．

４）見出しを用いるときは次の順に項目をたてる．

３ → ３）→ ⑶ → a → a）→ ⒜

５）文章は，専門用語を除いて，常用漢字，新かなづかい，ひらがなは口語体とする．

６）数字はアラビア数字とし，単位の記号はJIS・Z8202およびZ8203に準じ，国際単位系(SI)を使用するよう努める．また単位にピリオドをつけない．(例：GHz，MPa，kW，cm，mV，μm，nA，pF，mL，mmol，N（kgf），K，℃，min）

７）学術用語は，原則として「文部省学術用語集」に準拠する．

８）商品名，器械名などは，可能な限り一般化されている「カタカナ書き」とする．英文字で表す場合は，かしら文字のみ大文字にする．

９）外国の人名などの固有名詞は原則として原綴とする．

10）連続した数値は「,」でつなぎ，最後に単位をつける．(例：10，20，30℃）

11）製造社の表記法は（　）内に会社名のみを記し，社製および製作所，工業社製，株式会社などを入れない．

例：（型式名，製造会社名），（略号，製造会社名）

（X−3010，日立）　　（EPMA，日本電子）

12）図表の挿入場所を本文右欄外に朱書きする．

５．文献

１）文献リストは，アルファベット順（A, B…Z順）で作成する．また本文中の引用箇所に以下の体裁に従い，文献内容を記載する．

例：単著者（Izumi, 1999)(和泉，1999)，２名（Izumi & Ito, 1998)(和泉，伊藤，1998)，３名以上（Izumi et al., 1970)(和泉ら，1970)，２編以上（Sato et al., 1988; Izumi, 1999)(佐藤ら，1988；和泉，1999)(Izumi, 1999a, b)

※「,」や「；」の様な記号は，日本文の場合全角を，英文の場合は半角を使用する．

２）文献として不適当なもの，例えば未公表のデータや私信などは文献として引用しない．

３）文献の著者または編集者が複数の場合にはet al., 他などとせず，その全部を記載する．

４）著者名が欧字綴の場合は姓の後に名前の頭文字をつけ，また著者が複数の場合は最後の著者の前に&を入れる．

※ 著者間の「and」は記号「&」を使用すること．

５）文献の記載方法の基本は次のとおりとする．

⑴ 雑誌の場合

著者名（複数の場合，氏名を「，」で区切る.）．表題－サブタイトル－．雑誌名　巻：引用ページの始めと終わり，発行年．

例：Izumi H. Functional roles played by the sympathetic supply to lip blood vessels in the cat. Am J Physiol Regulatory Integrative Comp Physiol 277: R682–R689, 1999.

Izumi H & Ito Y. Sympathetic attenuation of parasympathetic vasodilatation in oro−facial areas in the cat. J Physiol (Lond) 510: 915−921, 1998.

Izumi H, Ito Y, Sato M, Karita K & Iwatsuki N. The effects of inhalation anesthetics on the parasympathetic reflex vasodilatation in the lower lip and palate of the cat. Am J Physiol Regulatory Integrative Comp Physiol 273: R168−R174, 1997.

⑵ 単行本の場合

ⅰ）章を参考にしたとき

例：Weinstein L, Swartz MN. Pathologic properties of invading microorganisms.

In：Sodeman WA Jr, Sodeman WA, editors. Pathologic physiology: mechanisms of disease. Philadelphia: Saunders, 1974, p457−472.

ⅱ）個人または複数の著者の場合

例：Colson JH, Armour WJ. Sports injuries and their treatment. 2nd ed. London: S. Paul; 1986.

ⅲ）編集者，監修者が著者の場合

例：Diener HC, Wilkinson M, editors. Drug−induced headache. New York: Springer−Verlag; 1988.

ⅳ）団体，組織が著者で，かつ出版社の場合

例：Virginia Law Foundation. The medical and leagal implications of AIDS. Charlottesville: The Foundation; 1987.

ⅴ）会議録全体を参考にした場合

例：Vivian VL, editor. Child abuse and neglect: a medical community response. Proceedings of the First AMA National Conference on Child Abuse and Neglect; 1984 Mar 30−31; Chicago. Chicago: American Medical Association; 1985.

⑶ 分担執筆の場合

分担執筆者名：分担執筆の表題．書名　巻など，発行所名：発行年，引用ページの始めと終わり．

例：山田早苗：橋義歯の力学－傾斜歯ブリッジの形成と設計について－．新臨床歯科学講座３，医歯薬出版：1978，157－165.

⑷ 翻訳書の場合

著者（翻訳者）：書名（原著書名）．発行所名：発行年，引用ページの始めと終わり．

例：Davidge RW（鈴木弘茂，井関孝善）：セラミックスの強度と破壊（Mechanical behavior of ceramics）．共立出版：1982，34−55.

6．図

1）用紙はＡ４版（縦）とし，１枚ずつ別葉にする．

2）各葉杖に，図の番号，著者名，片段あるいは両段の指定，カラー印刷の有無を明記する．

3）図の大きさは，片段か両段一杯になることがのぞましい．刷り上がりを想定して，図の大きさが片段で横幅45－68mm，両段で100－150mmになるように縮小コピーし，文字，記号の大きさ，線の太さなどをチェックする，棒グラフなどのハッチングは識別可能なものにする．

4）図中の文字は，刷り上がりで本文とほぼ同じ10－13級（７－９ポイント），線の太さは0.15－0.3mmになるよう原図を作成する．

5）図のタイトルおよび説明は，まとめて，文献の後につける．

6）組図の原稿は，貼込み間隔や角度を正確にする．

7）写真は，Ａ４判の用紙に貼り，必要な文字，記号などを記入する．写真の拡大率は，単位長さのバーで表す．

8）患者の顔や特徴ある身体の一部の写真を使用する場合は，目隠し等により個人が特定できないように配慮するとともに，患者本人あるいは後見人から文書により許可を得ること．

9）記号は中心の明確な○●□■◇◆などを使用する．

10）記号を使用する場合の凡例は，脚注に置かずに図中に入れる．

7．表

1）罫線はできる限り入れない．
2）標準偏差は，（　）もしくは±とし，信頼区間との混同を避けるために説明を入れる．
3）表題が英文字の場合は書き出しのみを大文字にし，それ以後は小文字とする．しかし略号はこの限りではない．
4）単位などの表記は同一言語に統一する．単位（unit），平均（mean），標準偏差（SD）
（例：）

Table1 Mechanical properties of specimen

specimen	Tensile strength Mpa	Elongation %
A	500（20）	10.2（3.3）
B	300（15）	5.4（2.3）

（　）：SD

表1　試料の力学的性質

試料	引張強さ Mpa	伸び %
A	500±20	10.2±3.3
B	300±15	5.4±2.3

平均±標準偏差

8．その他
本規定ならびに「投稿の手引き」に規定されていない事項については，編集委員会にお尋ね下さい．
投稿の手引き，投稿規定，チェックリストのファイルは，ホームページ（http : //www.hoku-iryo-u.ac.jp/~physiol/）からダウンロード出来ます．

北海道医療大学歯学会抄録原稿作成要領

B５版の用紙を用い，タテ19cm・ヨコ13cmに納まるようにパソコンを使って作成して下さい．文字は明朝体で12ポイントを使用して下さい．

なお，抄録は以下の例に従って記載して下さい．

１．演題名
２．発表者氏名：演者の前に○印をつけて下さい．
３．所属：発表者の所属が２つ以上の場合は，アスタリスク（＊）で所属を区別して下さい．
４．本文：一般発表の場合は【目的】,【方法】,【結果および考察】,【結論】の順で，症例発表の場合は【目的】,【症例】,【結果および考察】あるいは【経過および考察】の順で記載して下さい．

フッ素徐放性PRG含有テンポラリーセメントの物性

○舘山元一*，柳　智哉*,**，遠藤一彦**，大野弘機**，越智守生*
＊北海道医療大学歯学部口腔機能修復・再建学系クラウンブリッジ・インプラント補綴学分野，**北海道医療大学歯学部口腔機能修復・再建学系生体材料工学分野

【目的】口腔インプラントの上部構造の……

【方法】実験には㈱松風より供給を受けた……

【結果および考察】試作セメントの標準粉液比は，……

【結論】フッ素徐放性PRG含有テンポラリーセメントは，……

編　集　後　記

今年の日本生理学会は５月19日から盛岡で開催された．ゴールデンウィーク中には春本番の気候となり，そろそろ北海道もよい季節の到来かと思われたが，その後また寒い日が続き，ようやく夏らしい季節が始まったのは学会に出発する前日の５月18日であった．

本号は，総説４編，原著２編，調査１編，学位論文要旨４編，トピックス12編と，これまで発行された中でもっとも分厚い156頁となり，これも寄稿された諸先生方のご厚意によるものと感謝している．毎号これくらいの厚さがあると背表紙がよく見え，本そのものも立てかけることができ，編集委員長としては嬉しい限りである．私も歯学雑誌に寄与しようと，頑張って“味覚性発汗と顔面口腔領域の自律神経支配”というタイトルで総説を今号に寄稿した．これは講演を依頼されたことから，活字にも残しておきたいと思い執筆した次第である．どこかで誰かが読んでくれて参考にしていただければ幸甚である．

北海道医療大は，私立歯科大の中でも研究が盛んであり，教育にも非常に熱心なのになぜか学生が集まらない．今年度も定員割れとなった．ますますの教員の努力が必要なのは当然であるが，歯科に対する国策の間違いも大きな要因であろう．

今年から６年生の国家試験対策として必修・総論のテキスト作成が各教員によって行われている（５／31／2010締め切り）．少しでも学生の勉強に役に立つことを念願している．教員の努力を学生諸君も感じ取って頑張ってほしい．

４月から，大野先生が本学の副学長，平井先生が個体差医療科学センター長として退職後も医療大に勤務されることは本学部として喜ばしいことである．両先生には医療大発展のためにさらにご尽力いただき，みんなで歯学部を盛り上げていかないといけないと感じる今日この頃である．

政治の方では低空飛行が続いている．沖縄普天間問題は５月決着なのにすでに５月末となっても，まったく解決策が浮かんでこない．日米安保そのものの討論をしないで移設問題だけを論じていても解決にはならないのは自明の理であることを国民は知っている．それなのにその話題を避けて通ろうとしているのが問題である．今後どのようになっていくのだろうか？政治は期待しないのが庶民の心得であろう．

宮崎県で家畜伝染病の口蹄疫（こうていえき）が蔓延している．何十万頭の牛・ブタが処分されている．これなどは一度対応が遅れると大惨事になってしまう．早く収束してもらいたいものである．

６月からは４年に一度のワールドカップが南アフリカで始まる．６／14はカメルーン，６／19はオランダ,6／25はデンマーク戦である．良くて引き分け１つで勝ち点１が順当な実力と思われるが，番狂わせでも起こり１勝２引き分けで１次リーグを突破できたら嬉しいことである．今号の発刊予定が６月31日なので，発刊される頃には結果がでている．岡田ジャパンは出発前の試合でセルビア，韓国に完敗だった．誰がどうやってもそう変わりはないと思うが，成績がふるわないと監督のせいにされるから，監督は気の毒な役回りである．日本代表には誰でもなれるわけでないのだから，監督や選手は命がけで頑張ってほしいものである．

大和魂で日本中のみんな，頑張りましょう！

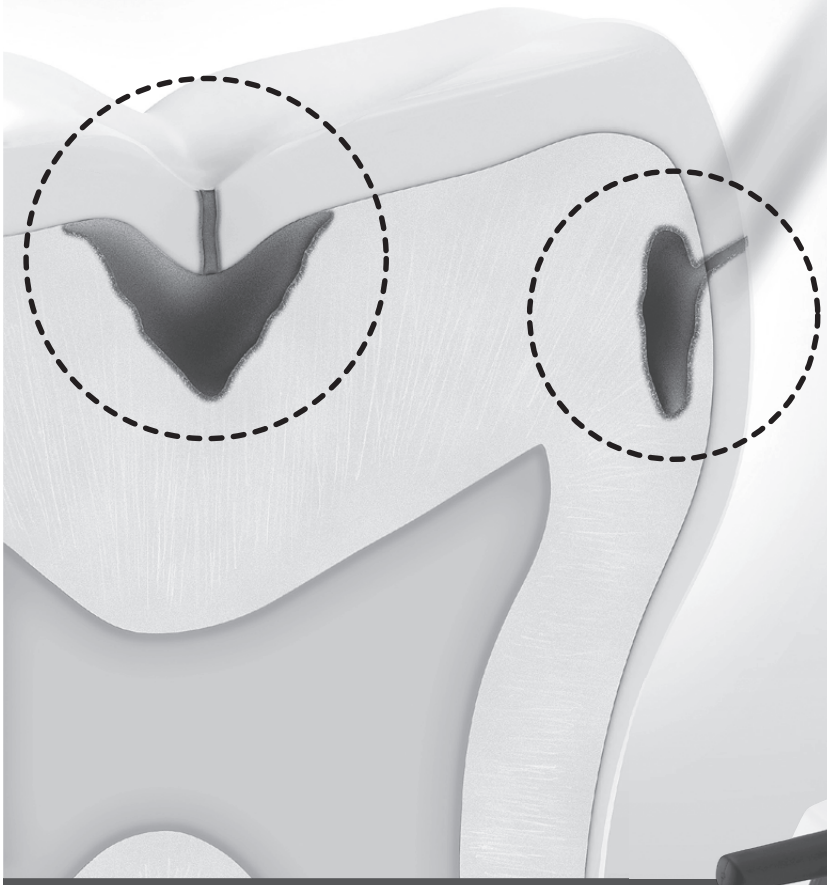
（追記）ワールドカップサッカーは６月25日にデンマークに勝ち，嬉しい誤算で一次リーグ突破が決まりました（二勝一敗）．29日はパラグアイ戦と決勝トーナメントの１回戦です．こちらも是非突破してもらいたいものです．

平成22年５月31日
編集長　和泉博之

次号（第29巻，第２号）の発行は平成22年12月31日です．
会員各位の投稿原稿募集の締め切りは平成22年９月30日必着と致します．期日厳守の上，ご投稿をお願いします．本誌投稿規定（2010年第29巻，第１号の巻末あるいは歯学部生理学教室のホームページ；http : //www.hoku–iryo–u.ac.jp/~physiol/）をご参照の上，投稿してください．

MORITA

高い確率で隠れたカリエスを見つける



光学式う蝕検出装置

ダイアグノデント　ペン

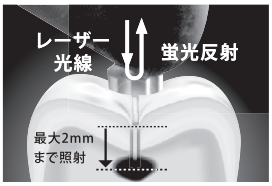
レーザーだから
歯にやさしい
コードレスだから
扱いやすい

より正確にカリエスを診断

カリエス検出率90％の高い確率でカリエスを発見することができます。
この診断結果に基づき、健常歯を保持する適切な治療計画を立てることが可能です。

レーザー光で検知

歯面に655nmのレーザー光を照射することで起こる蛍光反射を測定し、隠れたカリエスや表層下カリエスを検出し、その状態を数値化します。このレーザー光線は、最大2mmの深さまで到達し、健全な歯質には低い値が示されますが、カリエスを含め歯質が変化している場合には、高い値が示されます。



信号音と
デジタル表示

〈商品構成〉
- ダイアグノデント　ペン本体
- リモートディスプレイ
- 裂溝用プローブ　●隣接面用プローブ
- グリップスリーブ 2個　●ステリボックス
- スタンダードC　●プローブガード
- プローブホルダー　●単3電池（1.5V）×1

●標準価格 398,000円
- 販売名 ダイアグノデント　ペン 2190
- 一般的名称 光学式う蝕検出装置
- 医療機器承認番号 22100BZX01002000
- 医療機器の分類 管理医療機器（クラスⅡ）

Happy Smiles & Heartful Communication

●掲載商品の標準価格は、2010年4月21日現在のものです。標準価格には消費税等は含まれておりません。
●仕様および外観は、製品改良のため予告なく変更することがありますので、予めご了承ください。
●ご使用に際しましては、製品の取扱説明書と添付文書を必ずお読みください。

製造販売　カボ デンタル システムズ ジャパン株式会社
大阪市中央区南船場1-18-17　商工中金船場ビル12F

発売　株式会社モリタ
大阪本社　大阪府吹田市垂水町3-33-18 〒564-8650 TEL:06-6380-2525
東京本社　東京都台東区上野2-11-15 〒110-8513 TEL:03-3834-6161

www.dental-plaza.com

NISHIKA

歯周炎治療に

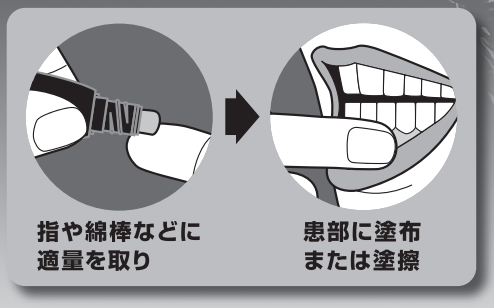
抗生剤に加え、
テトラサイクリン
抗炎症剤を配合しています。
プレステロン

［適応症］
歯周組織炎
抜歯創・口腔手術創の二次感染
感染性口内炎

流れ落ちにくい **粘稠性ペースト**

チューブ
◆院内処置用の
カートリッジ型もあります。

［使用方法］



外用薬として投薬可能です

請求薬剤料

薬　価	1g：226.80円
薬剤料	113点（5g×1本）

平成22年4月1日現在

歯科用抗生物質製剤 医薬品 薬価基準収載

テトラサイクリン・プレステロン

TCPSパスタはレセプト記載上の略称です。 **歯科用軟膏**

● 包装…5g×10本入（チューブ） ● 貯法…冷所（1～15℃）・遮光保存

● 用法・用量、禁忌、使用上の注意については添付文書を参照してください。

NISHIKA 日本歯科薬品株式会社
本　　社 山口県下関市西入江町2−5 〒750−0015 TEL083−222−2221（代） FAX083−222−2220
大阪営業所 大阪市中央区瓦町4−8−4 〒541−0048 TEL06−6222−4090（代） FAX06−6222−3950
東京営業所 東京都台東区柳橋1−23−4 〒111−0052 TEL03−5822−5350（代） FAX03−5822−5351
お問い合わせ・資料請求は お客様窓口 0120−8020−96［ホームページ］http://www.nishika.co.jp/

TCPS-G-2

いつまでも，かけつづけたくなる
快適ルーペです

芦屋市　野阪 泰弘 先生

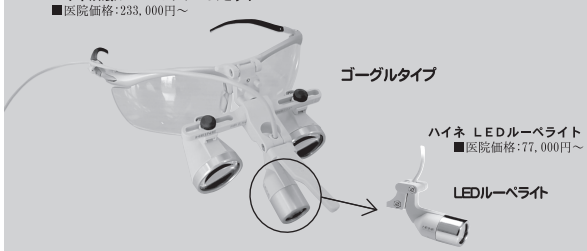
サイナスリフトでは，上顎洞内側の上顎洞粘膜を十分に剥離しなければ，粘膜を挙上できません．特に，上顎洞の内側に隔壁が存在する場合は，粘膜の剥離が困難で上顎洞粘膜に穿孔を生じる危険性があります．
本症例では，ハイネを使用することによって十分な視野が確保されたため，粘膜を損傷することなく上顎洞粘膜を剥離できました．
ハイネを使用する時は，局所に集中するために無影灯を消して手術を行っています．

ハイネ双眼ルーペ　３Ｓ　ＬＥＤセット
■医院価格：478，000円～

コードレスで，上顎部も自由に
覗き込めるので機動性バツグン！
長時間のオペも，ストレスフリーでラクラクです．

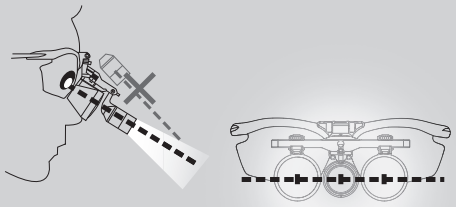
キセノンランプに匹敵する明るさ50,000ルクス

ハイネ双眼ルーペ　Ｓフレームセット
■医院価格：233，000円～



ずれない安定したフィット感

顔の形状に合わせて自由に曲げられるテンプルとノーズパットは，
着けていることを忘れる軽さとフィット感を提供します．



LEDライトはルーペと100％水平な同軸上に配置

どこまでも明るく，疲れない空間を

両目の間に配置されるLEDにより，視軸と同軸で照射．
視線の先にある窩洞や根管の奥まで隈なく照らします．
頭部や眉間からのライトでは得られなかった明るさです．

ハイネ双眼ルーペ
＆ＬＥＤライト

ハイネ　ＬＥＤルーペライト ･････････････････ 一般医療機器　届出番号：28B1X00005000236
ハイネ双眼ルーペ　Ｓフレームセット ･････････････ 一般医療機器　届出番号：28B1X00005000234
ハイネ双眼ルーペ　３Ｓ　ＬＥＤセット ･････････････ 一般医療機器　届出番号：28B1X00005000235

ルーペ倍率
HR（倍率：×2，×2.5）
HRP（倍率：×3.5，×4，×6）

HEINE QUALITY MADE IN GERMANY

「 売るためでなく、つくりだすため 」

株式会社 茂久田商会　〒650-0047 神戸市中央区港島南町４丁目７番５号　TEL(078)303-8241　www.mokuda.co.jp

デモのご依頼は，お出入りの業者様までお申し付け下さいませ．

メーカー担当者が眼幅測定器を持参し，デモ訪問に伺います．
わずか15秒の測定で，ジャストサイズの臨床使用が行えます．

GC

TiON®
Take Home

患者さんにやさしいホームホワイトニング。

- ムラなく広がり、垂れにくい適度な流動性
- 患者さんが過不足を確認しやすい白色ジェル
- 高い再現性と柔軟性・耐久性を有するトレーシート

ティオン ホーム
医薬品含有歯科用歯面清掃補助材
スターターキット
要冷蔵
包装・希望医院価格●ホームホワイトニング材（2.5mL）4本、トレーシート2枚、トレーケース 1個、シェードガイド 1枚、ペーパーバッグ 1袋=¥5,980

株式会社 ジーシー

ティオン ホーム　高度管理医療機器　医薬品含有歯科用歯面清掃補助材　22000BZX00106000

DIC（デンタルインフォメーションセンター）
東京都文京区本郷3-2-14　〒113-0033
フリーダイヤル 0120-416480
受付時間 9:00a.m.～5:00p.m.（土曜日、日曜日、祭日を除く）
※アフターサービスについては、最寄りの営業所へお願いします。
www.gcdental.co.jp/

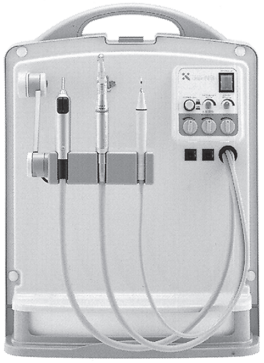
支　店 ●東京 (03)3813-5751 ●大阪 (06)4790-7333　営業所 ●北海道 (011)729-2130 ●東北 (022)283-1751 ●名古屋 (052)757-5722 ●九州 (092)441-1286

※色調は印刷のため、現品と若干異なることがあります。 ※掲載の価格とジーシー研究所測定の参考データは、2009年8月現在のものです。 ※価格は希望医院価格です(価格には消費税は含まれておりません)。 ※臨床写真は製品の性能を保証するものではありません。

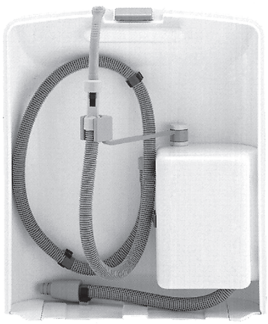
ドクター側とアシスタント側にセパレート。診療室感覚で診療が行えます。

ヨシダなら超音波スケーラーも標準装備で 1,380,000円

●ワイドレンジ&ハイトルクのマイクロモータを標準装備。
義歯調整はもちろん、根管治療から歯牙切削も可能です。



ドクターユニット



アシスタント側バキュームセパレーター部
※バキュームモータは搭載されていません。

ヨシダの訪問歯科診療器材
歯科用移動診療ユニット
ポータブルユニットN3

BSI　UKAS QUALITY MANAGEMENT 003　MD543657/ISO13485:2003
BSI　ANAB ACCREDITED　FS543654/ISO9001:2008

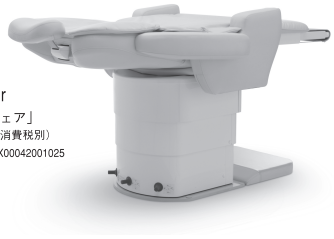
◎仕様●本体寸法:W420×D240×H550mm●標準価格:1,380,000円◎一般的名称:可搬式歯科用オプション追加型ユニット◎承認番号:21300BZZ00008000
◎標準装備●マイクロモータ40FS-LUX●5倍速光付マイクロモータハンドピース●トリプルシリンジ●超音波スケーラー※タービンはオプション
●発売元:(株)ヨシダ 〒110-8507 東京都台東区上野7-6-9TEL.03-3845-2941(診療機器部)●製造販売元:(株)吉田製作所

NEXTAGE
［ネクステージ］

おもてなし、というコンセプトから誕生しました。
ネクステージ

キュアとケアのゾーン導入で、
患者さんのリピート率が上がると
より上質な治療への期待や要望は
いっそう高まります。
そんな方たちをお迎えするための
新しいゾーンの提案、
それが「ネクステージ」です。
今までよりも上質な医療サービス空間を
創ることで、患者さんや生活者の意識は
口腔を中心として、さらに美と健康を
意識したものに変わっていくことでしょう。
上質な医療を提供する、上質な空間。
これからの医院のひとつのモデルとして
提案いたします。

SYSTEM LIGHT NX
販売名「システムライトNX」
価格　980,000円（消費税別）
製造販売届出番号　27B1X00042002029



NX Chair
販売名「ＮＸチェア」
価格1,550,000円（消費税別）
製造販売届出番号　27B1X00042001025

※資料は弊社HPにてご請求ください。

タカラベルモント株式会社
デンタル北海道営業所／〒003-0030 札幌市白石区流通センター1-8-25 TEL:011-863-2007 FAX:011-863-2086
［ホームページ］http://www.takara-dental.jpもご覧ください。

KETTENBACH DENTAL Simply intelligent

HAKUSUI

写真提供：内藤正裕先生

パナジル
イニシャル コンタクト
超親水性付加重合型シリコーン印象材

Unique initial hydrophilicity

プラグ＆プレス
ディスペンサー
精密印象材自動練和器

DISPENSER

新世代シリコーン印象材の硬化前接触角はわずか9°の超親水性。それは硬化後の印象材の親水性ではなく硬化前の柔らかい印象材の超親水性の初実現。パナジルを歯と粘膜に流し込んだその瞬間のファーストコンタクト時の初期超親水性が、細部の精密印象採得を可能に。シリコーン材老舗ドイツ・ケッテンバッハ社日本本格上陸。

認証番号 220AGBZX00287000, 221AGBZX00236000　届出番号 27B1X00020220069, 27B1X00020220062, 27B1X00020220076

白水貿易株式会社
http://www.hakusui-trading.co.jp/

〒064-0824 札幌市中央区北4条西20丁目2番1号 Nord 420BLD 1F ☎(011)616-5814
〒336-0017 さいたま市南区南浦和3丁目34番2号 ☎(048)884-3951
〒231-0015 横浜市中区尾上町5-77-2馬車道ウエストビル7F ☎(045)222-0381
〒464-0075 名古屋市千種区内山3-10-17 今池セントラルビル2F ☎(052)733-1877
〒532-0033 大阪市淀川区新高1丁目1番15号 ☎(06)6396-4400
〒812-0013 福岡市博多区博多駅東2-18-30八重洲博多ビル5F ☎(092)432-4618

TO-TSU-Navi
疼痛ナビ
「患者様が本当に満足する疼痛管理」を先生とともに考える

医療従事者向け会員サイト

新規会員募集中!!

詳しくはウェブサイトへ 会員登録無料

http://www.e-paincontrol.com/ 疼痛ナビ 検索

アセトアミノフェン製剤　薬価基準収載

カロナール®

細粒 20% 50%・錠 200 300

解熱鎮痛剤

カロナール®細粒50%	カロナール®細粒20%	カロナール®錠300	カロナール®錠200
劇薬（0.6g分包品を除く）	劇薬（分包品を除く）		
アセトアミノフェンとして 500mg/g	200mg/g	300mg/錠	200mg/錠

※効能・効果、用法・用量、禁忌、使用上の注意等については、添付文書をご参照ください。

製造販売元（資料請求先）
Showa 昭和薬品化工株式会社　〒104-0031 東京都中央区京橋2-17-11
http://www.showayakuhinkako.co.jp

2010年5月（CC）

ビクトリーワンで自由診療率をアップ！

自由診療へのスイッチングを強力にサポートします。

1. 学ぶ

【スキルアップビデオ】
提案型カウンセリングを
学習します

2. 使う

&

【説明用模型】
治療方法を
比較説明します

【治療提案書作成ソフト】
作成した資料で
治療方法などを説明します

3. 結果が出る

自由診療率の向上

- ●患者さんのデンタルIQ向上
- ●クリニックへの信頼感醸成
- ●リコール患者数増大

デンタル プロポーザル システム
Victory I
学ぶ、使う、結果が出る

提案型カウンセリングのノウハウを習得し、すぐに実践できるシステムです。

■標準価格　¥299,000

まずは資料のご請求を

ビクトリーワン　検索
www.victoryclub.jp

イベント/セミナー情報もチェック!!

NISSIN

西日本営業所／〒601-8469 京都市南区唐橋平垣町8　TEL075-681-5719
東日本営業所／〒110-0016 東京都台東区台東4-14-8　TEL03-3836-3691

●仕様および外観は、製品改良のため、予告なく変更することがありますので、予めご了承ください。
●価格は、2008年5月1日現在のものです。消費税は含まれておりません。

'09.11.24 発売!!

Curettes K.K.type

Collaboration of Dr.Kawasaki & Dr.Kato

きつい湾曲が多い『日本人の歯』　欧米人より小さい『日本人の手』に適した設計

先端のカーブが緩い!!

ポケットへの挿入も無理なくでき、操作時の根面への適合も良い!

頸部が短い!!

きちんとハンドルを握って操作が可能!

4本組（#1 ～ #4 各1本入）
コード No.101763 標準価格 ¥14,400（4色〔P・W・R・Y〕カラーリング入）

単品　スタンダード／コード No.101764 標準価格 各 ¥3,600
ミニ／コード No.101765 標準価格 各 ¥3,600

医療機器届出番号 11B1X1000662D107

製造販売元　**株式会社YDM**
〒355-0042 埼玉県東松山市今泉28
問合先　本社 営業部 〒114-0014 東京都北区田端6-5-20 TEL03-3828-3161 FAX03-3827-8991
http://www.ydm.co.jp/ E-mail ydm@ydm.co.jp

発売　**株式会社モリタ**
大阪 〒564-8650 吹田市垂水町3丁目33番18号 TEL06-6380-2525
東京 〒110-8513 台東区上野2丁目11番15号 TEL03-3834-6161
http://www.dental-plaza.com/

PROVINICE FAST

SHOFU

短期間の笑顔も大切に。

暫間インレー、クラウン、ブリッジ等の作製、義歯床の修理等

プロビナイス ファスト

歯科汎用アクリル系レジン

管理医療機器
医療機器認証番号 219AIBZX00084000

【色調】 歯冠色4種（A1、A2、A3、Inc）、歯肉色2種（U3、8S）

【包装・価格】
粉　50g（粉量計付）¥2,800
粉250g（粉量計付）¥9,000
液100mL（液用ワンタッチキャップ、スポイト付）¥2,800
液250mL（液用ワンタッチキャップ、スポイト付）¥6,000

液瓶は新規
ワンタッチキャップ
採用

2009年 4月現在の標準医院価格（消費税抜き）です。

世界の歯科医療に貢献する
株式会社 松風
●本社：〒605-0983京都市東山区福稲上高松町11・TEL（075）561-1112㈹　http://www.shofu.co.jp
●支社：東京（03）3832-4366 ●営業所：札幌（011）232-1114/仙台（022）713-9301/名古屋（052）709-7688/大阪（06）6252-8141/福岡（092）472-7595

Medical

おかげさまで25年

【営業品目】
・プレスセラミックス
・ジルコニアセラミックス
・メタルセラミックス
・カスタムアバットメント
・ハッピーデンチャー（ノンクラスプデンチャー）
・金属床義歯
・義歯軟性裏装加工
・BPS デンチャー（BPS 認定ラボ）
・その他自費製品
・保険修復製品
・保険有床義歯製品
・サンプル製品

札保医届出（医）第 220 号
株式会社 札幌メディカルラボ
札幌市手稲区西宮の沢 1 条 4 丁目 10-17
TEL：011(683)8681　FAX：011(695)1712
www.medical-1081.com

MS JAB CM040
J-VAC
品質マネジメントシステム ISO9001 取得
環境マネジメントシステム ISO14001 取得

編集委員会

委員長　和泉博之

越智守生・斎藤隆史・柴田考典・田隈泰信
東城庸介・溝口　到

（アイウエオ順）

北海道医療大学歯学雑誌　第29巻　第１号

平成22年６月30日

発行者　和　泉　博　之

編　集　北海道医療大学歯学会

〒061-0293 北海道石狩郡当別町金沢1757番地
北海道医療大学内
電　話　0133－23－1211（内線2563）
電話/FAX　0133－23－1345（直通）
メールアドレス：iryo-ds@hoku-iryo-u.ac.jp

印刷　山藤三陽印刷株式会社
札幌市西区宮の沢１条４丁目16番１号
電話　011（661）7163（代）

Vol.29 No.1 JUNE 2010

Dent J Health Sci Univ Hokkaido

REVIEW

1 **Vasodilator responses mediated by autonomic nervous system in the jaw muscles**
Hisayoshi ISHII, Hiroshi IZUMI ····· (1)

25 **The mechanism of protracted wound healing on oral mucosa in diabetes**
Yoshihiro ABIKO, Masato SAITOH, Toshiyuki NAGASAWA,
Hiroki NAGAYASU, Yasushi FURUICHI, Masahiro TSUJI ····· (25)

33 **Gustatory sweating and autonomic innervation of orofacial region**
Hiroshi IZUMI ····· (33)

63 **Custom-made treatment of periodontitis and diabetes**
Toshiyuki NAGASAWA, Masahiro TSUJI, Yasushi FURUICHI ····· (63)

ORIGINAL

73 **Generation of virtualized patient models for computer-aided diagnosis and surgery (CAD/CAS):**
－Validation of image registration outcomes－
Jun UECHI, Yoshiyuki TSUJI, Kazuhiro MIZUKAMI, Kazuo HAYASHI,
Takanori SHIBATA, Eiji NAKAYAMA, Itaru MIZOGUCHI ····· (73)

83 **Four-dimensional analysis system for mandibular kinematics**
Kazuo HAYASHI, Sadamasa SAITOH, Jun UECHI, Itaru MIZOGUCHI ····· (83)

SURVEY

91 **Questionnaire Survey of patients with cleft lip and/or palate.**
Sigeru MURAI, Sadamasa SAITO, Toshihiro YUASA, Kazuhiro MIZUKAMI, Naoko TORIYA,
Miki OKAYAMA, Masahiro IIJIMA, Itaru MIZOGUCHI ····· (91)

ABSTRACT OF DOCTORAL DISSERTATION

101 **Corrosion of dental metallic instruments in peracetic acid solution and its prevention.**
Tatsuji ODACHI ····· (101)

103 **Involvemennt of toll-like Receptor in Autoimmune Sialoadenitis of NOD Mouse**
Shigeyoshi SHIMIZU ····· (103)

105 **Signaling response of human periodontal ligament cells to gravity loading**
Mai ITO ····· (105)

107 **Effect of Mastication on Recoveries of Leaning/Memory Function after Permanent Middle Cerebral Artery Occlusion in Rats**
Katsuya KAWANISHI ····· (107)

DENTAL INFORMATION

109 **Recent topics** ····· (109)

Dent J Health Sci
Univ Hokkaido
Vol. 29, No. 1, pp. 1-148
JUNE 2010