

歯 科

教授：杉崎 正志	口腔外科学 顎関節疾患
准教授：伊介 昭弘	歯科学 口腔解剖
准教授：五百蔵一男 (町田市民病院へ出向)	口腔外科学 口腔腫瘍
講師：鈴木 茂 (大宮総合病院へ出向)	歯科口腔外科
講師：林 勝彦	口腔外科 口腔病理

教育・研究概要

I. 顎関節症の臨床研究

顎関節症に関してそのスクリーニング法や QOL 評価法について研究を継続している。

1. 顎関節症スクリーニングに用いる質問項目の選択とその妥当性検定

顎関節症疫学調査に用いる顎関節症スクリーニングテスト項目で、その交差妥当性を検証した報告はない。【目的】顎関節症スクリーニングに用いる質問項目の選定、選定された項目の交叉妥当性およびカットオフ値の推定である。【方法】2005年10月以降の1年間に4施設のいずれかを受診した2,360名の一般歯科受診患者(顎関節症有病率11.7%)を用いた。質問票にはあらかじめ作成した質問20項目を用いた。統計学的検定には因子分析、ROC曲線、相関係数、ノンパラメトリック多値項目反応理論を用いた。【結果】あらかじめ作成した質問20項目から4項目(5値評価)が選択され、それらの構成概念妥当性、交差妥当性、基準関連妥当性、ノンパラメトリック多値項目反応理論による検定および内的整合性が認められた。この4質問の合計値による顎関節症スクリーニングのカットオフ値は8.5で、その感度は0.746、特異度0.811であった。

2. 顎関節症スクリーニング用質問1項目の選択と妥当性検定

一般集団を対象とする顎関節症スクリーニング用一項目で、妥当性が検証されたものはない。【目的】顎関節症のスクリーニングのための項目一つを既存の4項目から選定し、その交差妥当性の検証および診断精度を算出すること。【対象と方法】一般歯科初診患者1,245名(顎関節症有病率12.4%)に対し、あらかじめ妥当性や正診率が検討されたアンケート4項目に5値評価回答と「はい」、「いいえ」の2値評価回答を依頼した。この集団を無作為に2群に分類(A,B群)し、A群でROC曲線下部面積とノンパラメトリック二値項目反応理論を用いて1項目を選定した。またベイズ推計と診断精度の計算を实

施した。【結果】「口を大きく開け閉めした時、あごの痛みがありますか?」が選択され、B群でも同様の結果が得られ、交差妥当性が検証された。この質問の診断精度は、感度0.701、特異度0.871、偽陽性率0.130、正診率0.850であった。本質問での偽陽性者には智歯周囲炎やう蝕症、歯周病などが含まれており、本スクリーニングで陽性となった患者は全て精査が必要であった。

3. 有痛顎関節症患者における日常生活障害度質問票(LDF-TMDQ)の信頼性

我々は顎関節症患者の日常生活障害度質問票(LDF-TMDQ)を作成し、その各種妥当性等について報告したが、信頼性検定は行っていなかった。

【目的】再テスト法(test-retest method)でLDF-TMDQの信頼性を検討する。【方法】対象は2006年1月より1年間に当科外来を受診し、初診時に待合室で記入を依頼したLDF-TMDQ(1)と、その中で同日に本研究参加同意取得を得た有痛顎関節症患者のLDF-TMDQ(2)データベースを合わせて用いた(87名)。なお、LDF-TMDQ(2)は患者が帰宅後、当日中の記載を依頼した。本質問票は日常生活制限、開口制限、睡眠制限の3つの群の構成概念に分類されており、質問の回答は5段階法による多値評価となっている。それぞれの群で統計学的検討に、スピアマンの相関係数、級内相関、Cronbach α にて再テスト法による信頼分析を行った。【結果】日常生活制限、開口制限、睡眠制限のそれぞれの群において、相関係数はそれぞれ0.71, 0.69, 0.77、有意確率は $p < 0.001$ 、級内相関係数の平均測定値はそれぞれの群で0.83, 0.84, 0.89、有意確立は $p < 0.001$ 、Cronbachの α 係数は0.89, 0.83, 0.83であった。【結論】LDF-TMDQの同一日以内での信頼性が認められた。

4. 顎関節症患者と開口距離をマッチングさせた他歯科疾患患者における顎関節症日常生活障害度質問票での比較

【目的】我々は、顎関節症患者の日常生活障害度質問票(LDF-TMDQ)を作成し、顎関節症患者と他歯科疾患患者の比較を行ってきた。しかし顎関節症患者と他歯科疾患患者では開口距離で有意差がみられたため、顎関節症患者と開口距離をマッチングさせた他歯科疾患患者との比較検討を行った。【方法】当科外来を2006年1月より1年間に受診した初診患者に対し、本質問票記入を依頼した。総患者数1,575名の中から開口距離の記載があった314名(顎関節症患者129名、他歯科疾患患者185名)を抽出した。次いで、顎関節症患者の開口距離の分布よ

り開口距離を4群に分類し、両群で同人数になるように無作為抽出した。合計188名(顎関節症患者94名, 他歯科疾患患者94名)のマッチング標本が抽出され, それぞれの開口距離中央値は44.00 mm(四分位偏差40; 50), 45.00 mm(四分位偏差40; 50)で有意差を認めなかった。そこで, 本質問票を構成する日常活動制限, 大開口制限, 睡眠制限, これら3つの構成概念合計値を比較検討した。【結果】顎関節症患者における日常活動制限, 大開口制限, 睡眠制限の各合計点数の中央値は, 9,000, 6,000, 4,000, 18,000 他歯科疾患患者では6,000, 3,000, 2,000, 13,000であり, ノンパラメトリック検定では顎関節症患者は他歯科疾患患者に比べ, 日常活動制限, 大開口制限, 3つの構成概念合計値(いずれも $p=0.000$), に対し有意に高値を示し, 睡眠制限($p=0.081$)は危険率10%で有意差を認めた。【結論】顎関節症患者と開口距離をマッチングさせた他歯科疾患患者において, 日常活動制限, 大開口制限, 睡眠制限に顎関節症患者で臨床的に重要な制限が観察された。

II. 口腔粘膜ケラチノサイトに関する基礎的研究

口腔粘膜ケラチノサイトにおける各種成長因子の発現と機能に関する *in vitro*, *in vivo* 研究を施行している。また, 正常口腔粘膜上皮および口腔扁平苔癬上皮における抗アポトーシス・シグナリングに関する免疫組織化学的に検討している。

1. ヒト口腔粘膜ケラチノサイトにおける神経成長因子, 神経成長因子前駆体とその受容体の発現と機能

【目的】神経成長因子(NGF)とその前駆体は, 神経細胞や皮膚ケラチノサイトの分化やサバイバルにとって重要であることが報告されている。本研究の目的は, ヒト口腔粘膜ケラチノサイト(OMK)におけるNGFの発現と機能を明らかにすることである。【結果】RT-PCR法より, 培養OMKはNGF/NGF前駆体(proNGF)とその高親和性受容体TrkAおよび低親和性受容体p75のmRNAを発現していた。ウェスタンブロットリング法より, 培養OMKより抽出された蛋白質は14 kDaの成熟型NGFを含まず, 32~114 kDaのNGF前駆体を含んでいた。また, OMK培養上澄み液は75 kDaのNGF前駆体を含んでおり, このOMKより放出されたNGF前駆体は生物学的に活性型であった。さらに, 外因性NGFは, 培養下OMKの細胞増殖と細胞移動の両者を有為に促進した。口腔粘膜の免疫組織化学的染色より, NGF, proNGF, TrkA, p75は

上皮組織にそれぞれ特異的パターンで局在し, 主に上皮中間層~表層の染色性より細胞分化への関与が示唆された。【結論】NGFはOMKの細胞増殖, 細胞移動を促進し, さらに細胞分化に関与しつつ, 口腔粘膜の創傷治癒過程において重要な役割を担うことが示唆された。

2. 紅班型口腔扁平苔癬ケラチノサイトにおけるサバイバル・シグナリングに関する免疫組織化学的研究

【目的】口腔扁平苔癬(OL)の上皮ケラチノサイトは, 浸潤リンパ球やケラチノサイト自身により産生されたtumor necrosis factor- α (TNF- α)やFasLなどの細胞死誘発因子の影響下にあることが報告されている。しかし, OLの臨床所見として, ケラチノサイト細胞死の結果として観察される潰瘍形成はほとんど認めない。そこで, 我々は「紅班型OL(ERY OL)のケラチノサイトにおいて抗アポトーシス・シグナリングが活性化している」との仮説をたて, その妥当性を免疫組織化学的に検討した。【方法】ERY OL 10例より得られた生検組織に対して各種アポトーシス促進分子, 抗アポトーシス関連分子の免疫組織化学的検討を施行し, ボランティア10例より採取された非炎症性口腔粘膜の結果と比較検討した。【結果】非炎症性口腔粘膜ケラチノサイトに比し, ERY OLケラチノサイトにおいて, 抗アポトーシス分子であるp-IKK, NF- κ B/p50, FLIPL, cIAP-1, cIAP-2が極めて強い染色性を示した。【結論】ERY OL上皮において, 活性化した抗アポトーシス分子により, ケラチノサイトの細胞死や上皮の潰瘍形成が回避されていることが示唆された。

「点検・評価」

顎関節に関する基礎的臨床的研究は教室の主たる研究として継続している。これまでに本邦の顎関節症疫学調査において, 妥当性検証が行われた質問項目による本症スクリーニングは行われていない。本研究結果より交差妥当性が検証された4項目, あるいは1項目「口を大きく開け閉めた時, あごの痛みがありますか?」という質問は, 顎関節症スクリーニングに有用であることが示された。今後, 一般集団を対象に本質問票を用いたスクリーニングテストを行う必要があらう。

顎関節症のQOL評価法にはいくつか報告があるが, 当教室から報告した顎関節症日常生活障害度質問票(LDF-TMDQ)を用いた研究は継続して行われ, 顎関節症患者のQOL性差の検討, 他歯科疾患患

者との比較検討などを報告した。今回、これらの結果に加えて、LDF-TMDQの同一日内における信頼性が認められた。これらは今後の顎関節研究の基礎となるものであり、継続研究が望まれる。

口腔粘膜ケラチノサイトに関する生物学的研究は、2004年よりオスロ大学口腔生物学講座との国際共同研究として継続施行されている。過去の動物実験によりNGF(神経成長因子)の局所塗布が創傷治癒を促進することは報告されているが、その詳細な機序、特にケラチノサイトの関与はこれまで不明であった。われわれは、口腔ケラチノサイトにおいてNGFがパラクライン機構により細胞増殖や移動を促進し、さらにケラチノサイト自身が生物学的活性を有するNGF前駆体を産生していることを明らかにした。これは、NGFオートクライン機構の存在を示唆する結果であり、さらなる研究の発展が望まれる。我々は、既にヒト唾液内に存在するNGF前駆体の分子量と濃度を同定しており、それら前駆体がケラチノサイトの動態に及ぼす作用の解明は、口腔粘膜創傷治癒における唾液の役割を知る上で重要であると考えられる。我々は、口腔扁平苔癬上皮におけるサバイバル・シグナリングの活性化を*in situ*において明らかにしたが、同シグナリングにおけるNGFの関与が示唆される結果をも得ている。以上のように、NGFは口腔粘膜ケラチノサイトにおいて、様々な役割を果たすと考えられ、さらなる研究の発展が望まれる。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Hayashi K, Storesund T¹⁾, Schreurs O¹⁾, Khuu C¹⁾, Husvik C¹⁾, Karatsaidis A¹⁾, Helgeland K¹⁾, Martin-Zanca D (University of Salamanca), Schenck K¹⁾(¹University of Oslo). Nerve growth factor beta/pro-nerve growth factor and their receptors in normal human oral mucosa. *Eur J Oral Sci* 2007; 115(5): 344-54.
- 2) Karatsaidis A¹⁾, Hayashi K, Schreurs O¹⁾, Helgeland K¹⁾, Schenck K¹⁾(¹University of Oslo). Survival signalling in keratinocytes of erythematous oral lichen planus. *J Oral Pathol Med* 2007; 36(4): 215-22.
- 3) 玉井和樹, 伊介昭弘, 杉崎正志, 田辺晴康. 当科における抗血小板薬内服患者の抜歯における口腔内管理方法について. *有病者歯医療* 2007; 16(1): 17-22.
- 4) 杉崎正志, 来間恵里, 木野孔司 (東医歯大), 澁谷智明 (日立戸塚総合病院), 塚原宏泰 (塚原デンタルクリ

ニック), 島田 淳 (グリーンデンタルクリニック), 玉井和樹, 齋藤 高. 顎関節症スクリーニング用質問1項目の選定とその妥当性検討. *日顎関節会誌* 2007; 19(3): 233-9.

- 5) 木野孔司¹⁾, 杉崎正志, 羽毛田匡¹⁾, 高岡美智子¹⁾, 太田武信¹⁾, 渋谷寿久¹⁾, 佐藤文明¹⁾, 儀武啓幸¹⁾, 石川高行¹⁾(¹東医歯大), 田辺晴康, 吉田奈穂子, 来間恵里, 成田紀之 (日大松戸). 顎関節症に対する保存治療の変化による症状改善効果. *日顎関節会誌* 2007; 19(3): 210-7.
- 6) 杉崎正志, 来間恵里, 木野孔司 (東医歯大), 澁谷智明 (日立戸塚総合病院), 塚原宏泰 (塚原デンタルクリニック), 島田 淳 (グリーンデンタルクリニック), 玉井和樹, 齋藤 高. 顎関節症スクリーニングに用いる質問項目の選択とその妥当性検定. *日顎関節会誌* 2007; 19(2): 177-84.
- 7) 覚道健治¹⁾, 石橋克禮 (鶴見大), 大浦 清¹⁾, 岡部貞夫 (埼玉がんセンター), 木野孔司 (東医歯大), 栗田賢一 (愛知学院大), 柴田考典 (北海道医療大), 杉崎正志, 村上賢一郎 (赤穂市民病院), 窪 寛仁¹⁾(¹大歯大). 顎関節の痛みに対する消炎鎮痛薬の効果判定基準. *歯薬物療* 2007; 26(2): 44-54.
- 8) 木野孔司¹⁾, 杉崎正志, 羽毛田匡¹⁾, 高岡美智子¹⁾, 太田武信¹⁾, 渋谷寿久¹⁾, 佐藤文明¹⁾, 石川高行¹⁾(¹東医歯大), 田辺晴康, 吉田奈穂子, 来間恵里, 成田紀之 (日大松戸). 多元的調査結果にみられる有痛顎関節症患者の年代別寄与因子に関する探索的調査. *日顎関節会誌* 2007; 19(3): 218-26.
- 9) 湯浅秀道 (東海産業医療団中央病院), 木野孔司 (東医歯大), 星 佳芳 (国立保健医療科学院研究情報センター), 杉崎正志, 覚道健治 (大歯大). 顎関節症診療ガイドラインにおける“Patient Question”の把握にインターネットを利用するための予備調査. *日顎関節会誌* 2007; 19(3): 227-32.

III. 学会発表

- 1) 玉井和樹, 杉崎正志, 来間恵里, 吉田奈穂子, 齋藤高, 林 勝彦, 鈴木 茂, 小泉桃子, 戸田佳苗, 藤瀬和隆, 入江 功, 海野博俊, 田辺晴康. 消炎手術中に生じた一過性の臨床症状を伴った菌血症の1例. 第61回NPO法人日本口腔科学会学術集会. 神戸, 4月. [日口科会誌 2008; 57(1): 145]
- 2) 来間恵里, 杉崎正志, 木野孔司 (東医歯大), 玉井和樹, 齋藤 高, 林 勝彦. 有痛顎関節症における日常生活障害度質問票 (LDF-TMDQ)の信頼性. 第20回日本顎関節学会総会・学術大会. 仙台, 7月.
- 3) 杉崎正志, 来間恵里, 木野孔司 (東医歯大), 澁谷智明 (日立戸塚総合病院), 塚原宏泰 (塚原デンタルクリニック), 島田 淳 (グリーンデンタルクリニック), 玉

- 井和樹, 齋藤 高, 吉田奈穂子. 顎関節症疫学調査に用いる質問項目の選択とその妥当性検定. 第20回日本顎関節学会総会・学術大会. 仙台, 7月.
- 4) Hayashi K, Karatsaidis A¹⁾, Schreurs O¹⁾, Sugisaki M, Schenck K¹⁾(¹The University of Oslo). NGF and its receptor TrkA and p75NTR in oral lichen. 55th Annual Meeting of Japanese Association for Dental Research. Yokohama, Nov.
- 5) Hayashi K, Storesund T¹⁾, Schreurs O¹⁾, Khuu C¹⁾, Husvik C¹⁾, Karatsaidis K¹⁾, Sugisaki M, Schenck K¹⁾(¹The University of Oslo). NGF-beta/proNGF and their receptors in normal human oral mucosa. 21st European Congress of Pathology. Istanbul, Sept. [Virchows Arch 2007; 451(2): 545-6]
- 6) Karatsaidis A¹⁾, Hayashi K, Schreurs O¹⁾, Helgeland K¹⁾, Schenck K¹⁾(¹University of Oslo). Protection against apoptosis in keratinocytes of erythematous oral lichen planus lesions. The 2007 World Immune Regulation Meeting. Davos, Apr.
- 7) Kuruma E, Sugisaki M, Hayashi K, Tamai K, Yoshida N. Infratemporal fossa abscesses following surgical treatment of mandibular osteomyelitis: report of two cases. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons, 89th Annual Meeting, Scientific Sessions & Exhibition. Honolulu, Oct.
- 8) 藤瀬和隆, 前田佐知子, 吉田奈穂子, 入江 功, 権宅 成, 伊介昭弘. 化膿性顎関節炎の1例. 第102回成医会第三支部例会. 狛江, 12月. [慈恵医大誌 2008; 123(3): 192]
- 9) 入江 功, 伊介昭弘, 前田佐知子, 吉田奈穂子, 権宅 成. 頬粘膜に発生した脂肪腫の1例. 第101回成医会第三支部例会. 狛江, 7月. [慈恵医大誌 2008; 123(3): 178]
- 10) 玉井一樹, 戸田佳苗, 藤瀬和隆, 齋藤 高, 来間恵里, 吉田菜穂子, 鈴木 茂, 杉崎正志, 田辺晴康. 消炎手術中に生じた一過性の臨床症状を伴った菌血症の一例. 第61回日本口腔科学会学術集会. 神戸, 4月.
- 11) 来間恵里, 杉崎正志, 玉井和樹, 吉田奈穂子, 田辺晴康. 下顎骨骨髓炎管理中に側頭窩下腫瘍を併発した2例. 第52回(社)日本口腔外科学会総会. 名古屋, 9月.
- 12) 玉井和樹, 杉崎正志, 来間恵里, 海野博俊, 藤瀬和隆. 顎関節症患者と開口距離をマッチングさせた他歯科疾患一患者における顎関節症日常生活障害度質問票の比較. 第21回日本顎頭蓋機能学会学術大会. 枚方, 9月.
- 13) 太田武信¹⁾, 羽毛田匡¹⁾, 木野孔司¹⁾, 杉崎正志, 成田紀之(日大松戸), 渋谷寿久¹⁾, 佐藤文明¹⁾, 高岡美智子¹⁾, 石川高行¹⁾(¹東医歯大), 吉田奈穂子. 顎関節症患者における上下歯列接触癖(Teeth Contacting Habit (TCH))の関連因子の検討. 第20回日本顎関節学会総会・学術大会. 仙台, 7月.
- 14) 渋谷智明(日立戸塚総合病院), 杉崎正志, 木野孔司(東医歯大). 大手企業での顎関節症スクリーニング質問票調査における擬陽性者の背景について. 第20回日本顎関節学会総会・学術大会. 仙台, 7月.
- 15) 西山 暁¹⁾, 木野孔司¹⁾, 杉崎正志, 成田紀之(日大松戸), 高岡美智子¹⁾, 太田武信¹⁾, 渋谷寿久¹⁾, 羽毛田匡¹⁾, 石川高行¹⁾, 佐藤文明¹⁾(¹東医歯大). 顎関節症患者における年代別来院動向と寄与因子の影響について. 第20回日本顎関節学会総会・学術大会. 仙台, 7月.