

## 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 口腔解剖学
准教授：五百歳一男 <small>(町田市民病院へ出向)</small>	口腔外科学 口腔腫瘍学
講師：鈴木 茂 <small>(大宮総合病院へ出向)</small>	歯科口腔外科
講師：林 勝彦	口腔外科学 口腔病理学

### 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。また近年、ガイドライン作成においてはクリニカルクエスチョンが必須であることより、その研究を実施した。

##### 1. 東京都内就労者における質問票による顎関節症有病者率調査

当科では顎関節症スクリーニングのための質問票を開発し、抽出された4質問が感度0.746、特異度0.811で最も高値であることを報告した。【目的】この4質問票を用い、東京都内就労者に対し2005年と2006年に顎関節症に関するスクリーニングを実施し、就労者の顎関節症有病率とその寄与因子を検討することである。【方法および対象】東京都歯科医師会による2005年(412名、有効解析対象者396名(96.1%))と、2006年(795名、有効解析対象者679名(85.4%))の2次資料を用いて解析した。【結果】東京都内就労者では男性の顎関節症は20歳代19.5%、30歳代35.1%、40歳代27.3%、50歳代14.3%、60歳代3.9%と30、40歳代に多く、女性の顎関節症は20歳代32.2%、30歳代38.3%、40歳代23.5%、50歳代6.1%と20、30歳代に多くみられた。顎関節症者と非顎関節症者でのロジスティック回帰分析の結果、顎関節症男性では疲労持続感がオッズ比1.55で選択され、女性では抑うつ感(オッズ比1.37)と疲労持続感(オッズ比1.30)が選択された。【結論】この結果は2次データの結果であり、直接的な関係を示唆するとはいえないが、今後、勤務内容、就労時間および睡眠と顎関節症発症との関連性を調査する必要性が示された。

##### 2. 同一質問を用いた顎関節症疫学調査研究の比較

顎関節症の疫学調査はその研究者によって用いる質問票が異なり、かつその質問票の妥当性検討を行った研究は少なく、その比較は困難である。【目的】妥当性検討が得られた顎関節症スクリーニン

グ質問票と同じ質問を用いた本症の疫学調査研究を比較し、その結果の検討を行う。【方法】質問に「口を大きく開け閉めしたとき、顎の痛みがありますか?」を用いた研究結果を二次資料として用いた。【結果】平成17年度歯科疾患実態調査では3,969名の15歳から85歳において、本質問に「はい」と回答したものは139名3.5%であった。東京都内就労者を対象とした結果では649名の18歳から70歳において、本質問に「はい」と回答したものは130名20.0%であった。秋田県横手市郊外の住民501名の40歳から55歳において、本質問に「はい」と回答したものは29名5.8%であった。東京都内及び近郊の一般歯科診療所受診患者1,261名の12歳から93歳において、本質問に「はい」と回答したものは258名20.5%であった。【結論】同一質問による本症の疫学調査結果には地域差、対象差がみられ、特に東京都内就労者において高頻度に観察されたことから、就労者の就労状況を調査する必要性が示された。

##### 3. 歯科医療従事者から収集した顎関節症治療に対する“Clinical Question”のアンケート解析—第20回日本顎関節学会学術大会参加者に対する予備調査—

日本顎関節学会の「顎関節症に対する初期治療ガイドライン」作成委員会は歯科医療者からの臨床における疑問(Clinical Question(CQ))収集を目指す方策の検討を目的として、2007年7月14、15日に開催された、第20回日本顎関節学会総会学術大会において、大会参加者を対象として質問紙に回答する形での無記名アンケートを実施した。質問内容は所属、認定医資格の有無、顎関節症治療経験年数、回答方法例を例示した形でのCQ、ガイドラインに関連する自由記載意見である。集計結果では、回答者は61名にとどまり、今後の調査実施での広報活動の必要性が考えられた。回答者のうち学会員は54名(89%)で、日本顎関節学会認定医は24名(39%)であった。顎関節症治療経験年数は、11年以上が31名(51%)であった。CQにおいて記載された症状は、疼痛、雑音、開口障害が最も多く、治療ではスプリント療法、開口練習、薬物療法の順であった。これらの回答には疑問の定式化がよく理解されていない例がみられ、今後のCQ収集における考慮が必要と考えられた。

##### 4. 顎関節症診療ガイドラインにおける“Clinical Question”の系統的把握のための一般開業歯科医師へのアンケート調査

現在の診療ガイドライン作成では「ある疾患の患

者に、ある治療を行った場合、行わない場合に比べて、どうなるのか」(PE (I) CO: Patient, Exposure (Intervention), Comparison, Outcome) という一般臨床におけるクリニカルクエスチョン (clinical question; CQ) を用いることが求められている。【目的】 一般開業歯科医師等に顎関節症治療に対するアンケートを実施し、顎関節症のどの症状に対して、どのような治療方法が有効かというCQに関して収集し、解析すること。【対象及び方法】 アンケート収集は日本歯科医師会が実施し、我々は個人情報と排した二次データを解析した。対象者は日本歯科医師会一般会員とその施設に勤務する会員および非会員とし、原則的に系統抽出で一般会員数の1/10を、年齢群ごとに抽出した。用語の統一は筆者らの一人がSPSS社製統計ソフトのテキストマイニングを用いて類似用語をまとめた。【結果】 送付者は5,999名で、回収率は23.8%、1,412名であった。CQは合計4,423問で、不適切CQ(353問)は解析から除外した。その結果、治療法別有効解析CQ数は4,070問であった。主たる症状(3%以上)に対して選択されていた主たる治療法(5%以上)は32種であった。ガイドライン作成ではこれらの組合せが必要になるであろう。

## II. 顎関節の基礎的研究

顎関節の組織学的、解剖学的研究を継続している。

1. タスマニアデビル顎関節には関節円板が存在しない

【目的】 哺乳類のほとんどは顎関節に関節円板を有している。Parson (1900)によれば哺乳類のなかでタスマニアデビル、アルマジロ、カモノハシなど4種の動物には関節円板が欠落していると報告されたが詳細は不明であった。本研究の目的は、タスマニアデビル顎関節を解剖学および組織学的に検討することである。【方法】 タスマニア大学獣医学部より供与を受けた8頭のタスマニアデビルの解剖を行い、顎関節部を通常通りの処理にて矢状断パラフィン切片としH-E染色を施し組織学的に観察した。【結果】 全ての症例において肉眼解剖学的に関節円板は認めなかった。組織学的に関節突起と下顎窩表面は他の哺乳類と比べて極めて厚い線維性組織により構成され、関節突起前、後方部表層の線維組織最表層には滑膜様組織を認めた。【結論】 タスマニアデビルの顎関節における関節円板の欠落を確認した。

2. タスマニアデビル下顎頭の内部構造—ビーグル犬との相違—

【目的】 本研究の目的は関節円板が欠落するタスマニアデビルの下顎頭内部構造を頭蓋骨構造が類似するビーグル犬のそれと比較することである。【方法】 タスマニア大学獣医学部より供与を受けたタスマニアデビル(性別不明、年齢不明)とビーグル犬(雄、21か月)の乾燥下顎骨を各々1症例ずつ用いた。これらの左側下顎頭をマイクロCT(TEESCO HMX-225 Actis4: 感電圧140kv, 管電流120 $\mu$ A, 倍率3倍, スライス50 $\mu$ m)で撮影した。得られた画像データをポリウムレンダリング法による三次元立体構築ソフト(VG-studio)を用いて三次元構築した。【結果】 緻密骨層の厚さはビーグル犬が厚いが、内部構造はビーグル犬の方が密であった。【結論】 関節円板の欠落は下顎頭内部構造の違いとして現れる可能性が示された。

## III. 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・シグナリングに関し免疫組織化学的に検討している。

1. Trefoil factor 3はヒト口腔粘膜ケラチノサイトの細胞移動を増強する

【目的】 Trefoil factor (TFF) 3はTFFファミリーのひとつであり、顎下腺より分泌され唾液に含まれるが、その機能は不明である。本研究は、TFF3の培養ヒト口腔粘膜ケラチノサイト(OMK)や口腔癌細胞株における作用を検討することである。【結果】 2次元スクラッチアッセイより、培養ヒトOMKと培養ヒト口腔扁平上皮癌D12の両細胞株において、TFF3は細胞移動を有為に増加させた。また、リン酸化細胞外シグナル制御キナーゼ(Erk1/2)の半定量的ウェスタンブロット法により、TFF3により促進された細胞移動はErk1/2経路により伝達されることが示唆された。【結論】 唾液内TFF3はOMKの細胞移動を促進することにより口腔内の創傷治癒に関与することが示唆された。

2. 紅班型口腔扁平苔癬ケラチノサイトにおける神経成長因子とその受容体の発現

【目的】 神経成長因子(NGF)は、その受容体TrkAとp75NTRを介して細胞のサバイバルや細胞分化などに関与することが指摘されている。本研究の目的は、NGFの紅班型口腔扁平苔癬(EOL)の病態における役割を検討することである。【方法】 EOL10例より得られた生検組織に対してNGF, NGF前駆体, TrkA, リン酸化Trk,

p75NTR, リン酸化 Akt 抗体を用いた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 (OM) の染色結果と比較検討した。さらに, 委託合成 NGF プローブを用いた *in situ* hybridization 法により, NGF および NGF 前駆体 mRNA の発現, 分布を検討した。【結果】 EOL 上皮と OM 上皮の両者において, NGF タンパク質は棘細胞層上層ケラチノサイト (KC) 細胞質に局在し, NGF 前駆体は上皮全層の KC 細胞質に分布した。NGF 前駆体は *in situ* hybridization 法でも同様の発現様式を認めた。EOL 上皮全層の KC 細胞質において TrkA とリン酸化 Trk 両者の強陽性染色所見を認めたが, OM 上皮において TrkA は基底細胞層にのみに局在し, リン酸化 Trk は陰性であった。P75NTR は EOL 上皮において陰性であったが, OM 上皮基底細胞層 KC の細胞膜に強陽性所見を認めた。【結論】 EOL 上皮における TrkA シグナリングの活性化が KC のアポトーシスを抑制する可能性が示唆された。

#### 「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。今年度は疫学研究における質問票 4 項目から, さらに 1 項目を抽出し, その妥当性と診断精度を明確にした。この質問項目は厚労省歯科疾患実態調査で用いられている項目と同じであり, 今後も本邦での顎関節症疫学調査の基本となるであろう。

またガイドライン作成にはクリニカルクエストンは必須のものであることより, 学会参加歯科医師ならびに日本歯科医師会の協力の下, クリニカルクエストンを収集分析し報告した。これは顎関節症診療ガイドラインの一部をなすものである。

基礎的研究では, 有袋類タスマニアデビルにおいて, 哺乳類の特徴である顎関節関節円板の存在がみられないことを解剖学的, 組織学的に明らかにした。また, その骨格標本を類似の骨格を示すビーグル犬と比較し, 関節円板の機能推測の基礎を作った。

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。過去の単層上皮細胞を用いた *in vitro* 研究より, Trefoil factor (TFF) ファミリーが創傷治癒に関与することが示されているが, その詳細な機序, 特に重層上皮由来ケラチノサイトへ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 TFF3 が Erk1/2 経路を介して細胞移動を促進する

ものの, エネルギー代謝や細胞増殖は促進しないとの結果を得た。われわれは, 既に神経成長因子 (NGF) が口腔ケラチノサイトの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ているが, TFF3 のケラチノサイトに対する機能はこれと異なっており, さらに詳細な研究の継続が望まれる。われわれは, 口腔扁平苔癬上皮における各種サバイバル・シグナリングの活性化を *in situ* において明らかにしているが, 今回, 同シグナリングにおける NGF とその受容体の関与が強く示唆される結果を得た。以上のように, これら唾液中に含まれる成長因子がケラチノサイト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, 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, Karatsaidis A<sup>1)</sup>, Schreurs O<sup>2)</sup>, Bjornland T<sup>3)</sup>, Sugisaki M, Schenck K<sup>1)</sup>(Univ of Oslo). NGF and its receptors TrkA and p75NTR in the epithelium of oral lichen. J Oral Pathol Med 2008; 37(4): 241-8.
- 2) Storesund T<sup>1)</sup>, Hayashi K, Kolltveit KM<sup>2)</sup>, Bryne M<sup>3)</sup>, Schenck K<sup>1)</sup>(Univ of Oslo). Salivary trefoil factor 3 enhances migration of oral keratinocytes. Eur J Oral Sci 2008; 116(2): 135-40.
- 3) 杉崎正志, 五十嵐千浪<sup>1)</sup>, 小林 馨<sup>1)</sup>(鶴見大学). 【CT・MRI 時代における非血管特殊造影検査の意義マスターすべき読影ポイント】頭頸部 顎関節腔造影. 日獨医報 2008; 53(1): 13-27.
- 4) 杉崎正志, 高野直久(東京都歯科医師会), 木野孔司<sup>1)</sup>, 林 勝彦, 齋藤 高, 西山 暁<sup>1)</sup>(東京医科歯科大学), 鈴木 茂. 東京都内就労者における質問表による顎関節症有病率調査. 日顎関節会誌 2008; 20(2): 127-33.
- 5) 杉崎正志, 覚道健治(大阪歯科大), 木野孔司(東歯大), 湯浅秀道(東海産業医療団中央病院), 江里口彰(日本歯科医師会), 平田創一郎(東歯大). 顎関節症診療ガイドラインにおける”Clinical Question”の系統的把握のための一般開業歯科医師へのアンケート解析. 日顎関節会誌 2008; 20(2): 157-65.
- 6) Saito T, Sato T<sup>1)</sup>, Usui H<sup>1)</sup>, Hirashita K<sup>1)</sup>, Asada K<sup>1)</sup>, Ishibashi K<sup>1)</sup>(<sup>1)</sup>Tsurumi Univ). A case of squamous cell carcinoma arising from branchial cleft cyst. Oral Sci Int 2008; 5(2): 135-40.
- 7) 福本 裕<sup>1)</sup>, 鈴木康之<sup>2)</sup>, 重松司朗<sup>1)</sup>(<sup>1)</sup>府中病院), 吉

田奈穂子, 来間恵里, 薬師寺孝(東歯大). ワルファリン服用患者の抜歯後における抗凝固状態回復期間に影響する因子について. 日口腔外会誌 2008; 54 (9): 517-21.

### III. 学会発表

- 1) 覚道健治<sup>1)</sup>, 石橋克禮(鶴見大), 大浦 清<sup>1)</sup>, 岡部貞夫(埼玉県がんセンター), 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<sup>1)</sup>(大阪歯科大). 顎関節症の痛みに対する消炎鎮痛薬の効果判定基準と臨床試用. 第62回日本口腔科学会学術集会. 福岡, 4月.
- 2) 羽毛田匡, 木野孔司, 杉崎正志, 西山 暁, 高岡美智子, 太田武信. (ミニシンポジウム: 顎関節症の治療科学: 疼痛に対する Evidence Based Treatment) 非復位性関節円板転位における関節可動化訓練の有効性のランダム化比較試験による検討. 第62回日本口腔科学会学術集会. 福岡, 4月.
- 3) 杉崎正志. (シンポジスト)シンポジウム: 顎関節症初期治療のガイドライン CQの収集状況と分析結果. 第21回日本顎関節学会総会・学術大会. 大阪, 7月.
- 4) 齋藤 高. (特別発言)シンポジウム: 顎関節症初期治療のガイドライン. 第21回日本顎関節学会総会・学術大会. 大阪, 7月.
- 5) 塚越 香, 羽毛田匡, 木野孔司, 杉崎正志, 成田紀之, 西山 暁, 高岡美智子, 太田武信, 渋谷寿久, 佐藤文明, 石川高行, 吉田奈穂子, 来間恵里. 顎関節症症型間の生活困難度, 疼痛, 関連症状および寄与因子の比較. 第21回日本顎関節学会総会・学術大会. 大阪, 7月.
- 6) 金沢 香, 柴田考典, 杉崎正志, 久保田英朗. (任意団体)日本顎関節学会雑誌の書誌情報. 第21回日本顎関節学会総会・学術大会. 大阪, 7月.
- 7) 西山 暁, 木野孔司, 杉崎正志, 成田紀之, 高岡美智子, 太田武信, 塚越 香, 渋谷寿久, 羽毛田匡, 石川高行, 佐藤文明, 吉田奈穂子, 来間恵里. 有痛性顎関節症患者における起床時症状の保有に影響する因子の検討. 第21回日本顎関節学会総会・学術大会. 大阪, 7月.
- 8) 杉崎正規, 杉崎正志, 井出吉信, 木野孔司, 石川高行, 林 勝彦. タスマニアデビル下顎頭の内部構造ービーグル犬との相違ー. 第21回日本顎関節学会総会・学術大会. 大阪, 7月.
- 9) Hayashi K, Sugisaki M, Kino K<sup>1)</sup>, Ishikawa T<sup>1)</sup> (Tokyo Medical and Dental University). Absence of the articular disk in the Tasmanian Devil temporomandibular joint. 20th International Congress

of Zoology. Paris, Aug.

- 10) 前田佐知子, 吉田菜穂子, 入江 功, 戸田佳苗, 林勝彦, 佐藤 優, 伊介昭弘, 杉崎正志. 発音障害がみられた口蓋部に生じた多形性腺腫の1例. 第21回日本口腔診断学会総会. 東京, 9月. [日口腔診断会誌 2009; 22(1): 143]
- 11) 海野博俊, 杉崎正志, 来間恵里, 玉井和樹, 伊介昭弘, 入江 功, 高倉育子, 藤瀬和隆, 佐藤 優. ビスフォスフォネートに関連した下顎骨壊死の2例. 第22回日本顎頭蓋機能学会学術大会. 神戸, 9月. [日顎頭蓋誌 2008; 21: 68]
- 12) 来間恵里, 杉崎正志, 木野孔司(東医歯大), 齋藤 高, 林 勝彦, 玉井和樹, 渋谷智明(日立横浜病院横浜診療所), 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), 高野直久(東京都歯科医師会). 同一質問を用いた顎関節症疫学調査研究の比較. 第53回日本口腔外科学会総会. 徳島, 10月.
- 13) Tamai K, Sugisaki M, Hayashi K, Kuruma E. A case of synovial chondromatosis in the temporomandibular joint with significant resorption of the mandibular fossa. 8th Asian Congress on Oral and Maxillofacial Surgery. Bangkok, Nov.
- 14) 杉崎正志, 来間恵里, 木野孔司, 渋谷智明, 塚原宏泰, 島田 淳, 玉井和樹, 齋藤 高, 西山 暁. 妥当性検証が終了したアンケートによる顎関節症患者の疫学調査. 第21回日本歯科医学会総会. 横浜, 11月.

### IV. 著 書

- 1) 杉崎正志, 小林 馨(鶴見大学)編著. プライマリ・ケア歯科医のための医療面接, 診断, 治療. 東京: ヒョーロン・パブリッシャーズ, 2008.
- 2) 杉崎正志. 6. 口腔・咽頭疾患 177. 顎関節症. 森山寛, 岸本誠司(東京医科歯科大学), 小林俊光(東北大学), 川内秀之(島根大学)編. 今日の耳鼻咽喉科・頭頸部外科治療指針. 第3版. 東京: 医学書院, 2008. p.346.
- 3) 杉崎正志. 睡眠関連顎関節症. 日本睡眠学会編. 睡眠学. 東京: 朝倉書店, 2009. p.620-2.
- 4) 杉崎正志. 顎関節症について. 砂川慶介, 森島恒雄, 堤裕 幸, 津村直幹編. こどもの感染症の診かた. 東京: 臨床医療研究会, 2009. p.265-7.