

## 歯 科

教授：林 勝彦 口腔外科学，口腔病理学  
 教授：伊介 昭弘 口腔外科学，口腔解剖学  
 准教授：鈴木 茂 口腔外科学  
 (さいたま北部医療センターに出勤中)

### 教育・研究概要

#### I. 耳鼻咽喉科領域における周術期口腔機能管理の現状と課題

頭頸部がん治療に際する周術期口腔機能管理は、創部感染や誤嚥性肺炎などの術後合併症予防と、化学療法や放射線治療に伴う口腔粘膜炎などの口腔合併症の緩和を主目的とし、がん治療の質を担保するために不可欠な支持療法である。

当科では、周術期口腔機能管理を病院歯科の重要な存在意義と位置づけ、徹底した管理を実施すべく、その重要性の啓蒙、院内実施システムの構築、対象患者の治療に奔走している。耳鼻咽喉科、心臓外科、消化器外科、腫瘍・血液内科、呼吸器内科などの診療科より、保険収載初年度の2012年度は294症例、2013年度は492症例、2014年度は612症例、2015年度は584症例の口腔管理依頼を受け、多岐にわたる口腔管理を行なっている。診療科別内訳としては耳鼻咽喉科よりの頭頸部がん症例が最も多く、例年、依頼数全体の25%を超えている。これらの症例に対して、患者の心身の負担軽減に配慮しつつ、時間的制約のなかで確実な口腔機能管理を実施するためには、医科側の早期依頼に基づいて、がん治療前から口腔機能管理を開始することが重要である。周術期口腔機能管理の効果的な介入と周術期以降の継続的口腔管理のためには、がん治療病院あるいは院内歯科と地域歯科医療機関の密な連携構築が必要であり、これは今後の課題となろう。周術期口腔機能管理は、医科歯科連携による患者主体のチーム医療である。多職種間、多施設間で患者の全身状態、精神状態、社会的背景、原疾患の治療と予後などの情報を共有して、計画的かつ効率的に行うことが重要である。

#### II. MRONJ (Medication-related osteonecrosis of the jaw : MRONJ) に関する研究

ビスフォスフォネート (Bisphosphonate : BP) 製剤は、固形癌の骨転移や腫瘍随伴性の高カルシウム血症、多発性骨髄腫などの骨関連事象の予防や治療、また骨粗鬆症などの骨代謝疾患の治療に広く用

いられている。しかし、その有害事象であるBP製剤に関連した顎骨壊死 (Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw : BRONJ) は、一度発症すると壊死組織の搔爬や抗菌薬治療などに難治性である。また近年、BP製剤とは作用機序の異なる抗RANKL (Receptor Activator of NF- $\kappa$ B Ligand) 抗体製剤に関連する顎骨壊死も報告されている。さらに、がん治療において併用される血管新生阻害薬などの新規治療薬に関連した顎骨壊死の報告もされており、MRONJと総称されるようになった。

当院では、2014年1月から2016年1月でMRONJ発症状況は24例であった。また、新規治療薬の単体投与によるMRONJ症例は7例であった。年齢、性別、原疾患、薬剤名、薬剤開始時期から顎骨壊死発症時までの投与期間、ステロイド投与の有無、糖尿病の既往の有無、抗腫瘍薬による化学療法の有無、発症契機、顎骨壊死の発症部位、stage分類、加療内容、顎骨壊死発症後の薬剤継続の有無について、MRONJ発症に関して後ろ向きに検討した。なお、MRONJの診断は、米国国際顎顔面外科学会 (AAOMS) により定義された診断基準に沿って行った。

MRONJ症例は男性13例、女性11例で、原疾患は乳癌、前立腺癌の患者が多く14例だった。投与経路は注射剤が18例、経口剤が6例で、部位別では下顎が20例、上顎が4例でほぼ全例でリスクファクターのうち化学療法、ステロイド療法、糖尿病のいずれかを認めた。stage分類では、Iが4例、IIが14例、IIIが6例だった。発症契機としては、自然発症が14例、外科処置後が10例であった。

骨転移診療ガイドラインでは、ゾレドロネートやデノスマブは骨転移を有する肺癌、乳癌、前立腺癌、多発性骨髄腫に対して骨関連事象を抑制するために強く推奨されている。そのため、「地域がん診療連携拠点病院」である当院は、これらの薬剤の使用機会が多いことが示唆される。とくに、デノスマブは、MRONJ患者24症例中13例で発症時に使用されており、その利便性から今後の使用頻度の増加が示唆されるとともに、デノスマブ投与患者に対する顎骨壊死の前向きな調査が必要である。今後、デノスマブや血管新生阻害薬投与患者の増加と、高齢化による骨粗鬆症患者の増加や原因薬剤の長期投与などからMRONJ患者が増加する可能性が懸念される。しかし、これら薬剤の有益性は高く、MRONJの発症率は必ずしも高くはないため、患者が安心して医療あるいは歯科医療を享受できる医科歯科連携の構築に努める必要がある。

### Ⅲ. 新規三叉神経痛モデル動物の痛覚過敏発症に対するマクロファージの関与に関する研究

三叉神経痛は、Trigeminal root entry zone (TREZ)の脱髄により発症すると報告されている。これまでに上顎神経結紮や切断による三叉神経損傷モデルを用いての報告が多いが、実際の三叉神経痛モデルとしては異なる点が多い。今回、三叉神経節とTREZとの間の神経束に圧迫を加え、実際の三叉神経痛に近似したモデル動物を用いて、顔面部機械痛覚過敏に対するP2X<sub>3</sub>受容体とマクロファージの役割を検討した。SD雄性ラット(7週齢)の頭頂骨に直径1mmの小穴を介してガラス棒を挿入し、三叉神経節とTREZとの間の神経束を圧迫した。圧迫後、口髭部に機械、熱および冷刺激を加え逃避反射閾値を経日的に測定した。また、あらかじめ口髭部に逆行性トレーサー(FG)を投与したのち、圧迫後14日目に三叉神経節(TG)を摘出し、TGにおけるFG標識P2X<sub>3</sub>受容体陽性細胞数、Iba1(マクロファージマーカー)陽性細胞数およびTNF $\alpha$ 陽性細胞数の変化を免疫組織学的に解析した。さらに、口髭部へのP2X<sub>3</sub>受容体拮抗薬投与による機械刺激に対する逃避反射閾値の変化を解析した。圧迫後14日目に、口髭部への機械刺激に対する逃避反射閾値は有意に低下した。熱や冷刺激に対する逃避反射閾値に変化は見られなかった。また、圧迫側TGにおいて、FG標識P2X<sub>3</sub>受容体陽性TGニューロン数およびTNF $\alpha$ 陽性を示すIba1陽性細胞数が有意に増加した。さらに、口髭部へのP2X<sub>3</sub>受容体拮抗薬投与により圧迫後の機械刺激に対する逃避反射閾値の低下は有意に抑制された。三叉神経圧迫による口髭部の機械痛覚過敏は、TG内に出現したマクロファージから放出されるTNF $\alpha$ を介して口髭部投射TGニューロンのP2X<sub>3</sub>受容発現が亢進することによって発症する可能性が示唆された。

#### 「点検・評価」

##### 1. 周術期口腔機能管理の現状と課題

歯科における口腔管理は、がん治療や血管・心臓外科手術、その他多岐にわたる分野の医療の質を担保し、その完遂を支援する支持療法である。周術期口腔機能管理は、2012年に保険収載されて以来、口腔外科の治療と両輪をなす病院歯科外来診療の軸として広く実践されてきた。2018年度診療報酬改定において、人工股関節置換術や脳卒中に対する手術などが本口腔管理の対象症例として加えられ、適応症が拡大した。今後、より密接な院内外の医科歯科連携を駆使して、より効果的な周術期口腔機能

管理を実践・拡充することが重要である。

##### 2. MRONJに関する研究

近年、BP製剤や抗RANKL抗体、血管新生阻害薬などによるMRONJが問題となっている。MRONJへの対応で最も重要なことは、原因となる薬剤投与前に口腔管理を徹底することである。患者の骨粗鬆症や悪性腫瘍治療を完遂するためにも、顎骨壊死発症予防を目的とした処方医と歯科の適切な医療連携が重要となる。今後さらにMRONJ症例を蓄積し、その病態と治療法について検討を行う必要がある。

##### 3. 新規三叉神経痛モデル動物の痛覚過敏発症に対するマクロファージの関与に関する研究

三叉神経痛モデル動物における痛覚過敏発症に関する基礎的研究は、日本大学生理学教室との共同研究として実施している。三叉神経痛の発症メカニズムを解明することを目的として、実際の臨床で遭遇する三叉神経痛に類似した神経束圧迫モデルを作製し、その病態解明を行なっている。これまでに活性化マクロファージより放出されたTNF $\alpha$ が発症に関与することが示唆され、さらなる研究の継続、発展が期待される。

## 研究業績

### I. 原著論文

- 1) Kodama H, Kuboki A, Hayashi K, Kojima H, Otori N. Prelacrimal approach for paediatric keratocystic odontogenic tumours involving the maxillary sinus. *B-ENT* 2017; 13: 321-6.
- 2) Batbold D<sup>1)</sup>, Shinoda M<sup>2)</sup>, Honda K<sup>2)</sup>, Furukawa A<sup>2)</sup>, Koizumi M, Akasaka R<sup>2)</sup>, Yamaguchi S<sup>1)</sup> (<sup>1</sup> Tokyo Med Dent Univ), Iwata K<sup>2)</sup> (<sup>2</sup> Nihon Univ). Macrophages in trigeminal ganglion contribute to ectopic mechanical hypersensitivity following inferior alveolar nerve injury in rats. *J Neuroinflammation* 2017; 14(1): 249.
- 3) Yamamoto M<sup>1)</sup>, Kojoy U<sup>1)</sup>, Yanagisawa N (Showa Univ), Mitomo K<sup>1)</sup>, Takayama T, Sakiyama K (Meikai Univ), Abe S<sup>1)</sup> (<sup>1</sup> Tokyo Dent Coll). Morphology and relationships of the biceps brachii and brachialis with the musculocutaneous nerve. *Surg Radiol Anat* 2018; 40(3): 303-11.
- 4) Takayama T, Ikai A, Hayashi K, Suzuki S. Carcinoma ex pleomorphic adenoma without malignant findings upon clinical in the palate. *J Oral Maxillofac Surg Med Pathol* 2018; 30(3): 286-9. Epub 2018 Mar 7.
- 5) 高山岳志, 林 勝彦, 秋山浩之, 加藤友莉奈, 高倉育子, 鈴木 茂. 薬剤関連顎骨壊死の発症状況に関する臨床的検討. *慈恵医大誌* 2017; 132 (5): 125-31.

6) 杉山雄紀, 高山岳志, 林 勝彦, 加藤友莉奈, 秋山浩之, 伊介昭弘. 第Ⅷ因子製剤持続輸注による血友病A患者の周術期管理の1例. 有病者歯医療 2017; 26(6): 465-70.

## II. 総 説

- 1) 林 勝彦. 耳鼻咽喉科領域における周術期口腔機能管理の現状と課題. 耳鼻展望 2017; 60(2): 95-103.
- 2) 杉崎正志. 顎関節脱臼の徒手整復に関する歴史的回顾 用語(の変遷)について. 日顎関節誌 2018; 29(3): 137-45.
- 3) 杉崎正志. 顎関節脱臼の徒手整復に関する歴史的回顾 徒手整復法に関して. 紀元前時代. 日顎関節誌 2017; 29(3): 146-55.

## III. 学会発表

- 1) Hayashi K, Akiyama H, Nicol S (Univ Tasmania). (Poster) Absence of an articular disk in the platypus temporomandibular joint. 12th International Mammalogical Congress. Perth, July.
- 2) 丸本美奈子, 古市彩乃, 土屋絵美, 加藤友莉奈, 米澤輝久, 桐原有里, 伊介昭弘. (ポスター) 周辺性エナメル上皮腫の1例. 第121回成医会第三支部例会. 狛江, 7月.
- 3) 秋山浩之, 林 勝彦, 杉崎正志, 雨宮俊彦<sup>1)</sup>, 本田和也<sup>1)</sup> (<sup>1</sup> 日本大). (口頭) 単孔類カモノハシ顎関節の形態学的研究. 第30回日本顎関節学会総会・学術大会. 横浜, 7月. [日顎関節誌 2017; 29(Suppl.): 91]
- 4) 小泉桃子, 岩田幸一<sup>1)</sup>, 篠田雅路<sup>1)</sup> (<sup>1</sup> 日本大). (ポスター) 新規三叉神経痛モデル動物の顔面痛覚過敏発症に対するマクロファージの関与. 第22回日本口腔顔面痛学会学術大会. 横浜, 7月.
- 5) Koizumi M, Shinoda M<sup>1)</sup>, Hayashi K, Iwata K<sup>1)</sup> (<sup>1</sup> Nihon Univ). (Poster) TNF $\alpha$ R-P2X<sub>3</sub>R mechanisms in trigeminal ganglion neurons are involved in orofacial neuralgia associated with macrophage infiltration in the rat model of trigeminal nerve decompression. 10th Congress of the European Pain Federation, EFIC<sup>®</sup> (EFIC 2017). Copenhagen, Sept.
- 6) 丸本美奈子, 伊介昭弘, 土屋絵美, 米澤輝久, 桐原有里, 林 勝彦. (口頭) 歯根嚢胞を疑ったエナメル上皮腫の1例. 第51回日本口腔科学会関東地方部会学術集会および学術研修会. 東京, 9月.
- 7) 桑迫翔子, 高山岳志, 林 勝彦, 秋山浩之, 加藤友莉奈, 伊介昭弘. (口頭) 自然排泄した長径40mmの顎下腺管内唾石症の1例. 第51回日本口腔科学会関東地方部会学術集会および学術研修会. 東京, 9月.
- 8) 桑迫翔子, 高山岳志, 林 勝彦, 秋山浩之, 加藤友

莉奈, 伊介昭弘. (口頭) 敗血症性肺塞栓症を併発した咀嚼筋間隙膿瘍の1例. 第62回日本口腔外科学会総会・学術大会. 京都, 10月. [日口腔外誌 2017; 63(Suppl.): 246]

- 9) 米澤輝久, 桐原有里, 加藤友莉奈, 土屋絵美, 伊介昭弘. (ポスター) くる病患者にみられた多発性顎嚢胞の2例. 第122回成医会第三支部例会. 狛江, 12月.
- 10) 古市彩乃, 高山岳志, 林 勝彦, 桑迫翔子, 富澤桃子, 伊介昭弘. (口頭) 悪性リンパ腫に併発した腫瘍随伴性天疱瘡の1例. 第27回日本有病者歯科医療学会総会・学術大会. 東京, 3月. [第27回日本有病者歯科医療学会総会・学術大会プログラム・抄録集 2018; 142]
- 11) 田中桜丸<sup>1)</sup>, 城代英俊<sup>1)</sup>, 今村崇<sup>1)</sup>, 入江 功, 緒方理人<sup>1)</sup>, 植村 亮<sup>1)</sup>, 佐々木岳<sup>1)</sup>, 中村陽介<sup>1)</sup>, 林勝彦, 小笠原健文<sup>1)</sup> (<sup>1</sup> 町田市民病院). (口頭) 気管切開を要した下顎骨非観血的整復固定術の1例. 第27回日本有病者歯科医療学会総会・学術大会. 東京, 3月. [第27回日本有病者歯科医療学会総会・学術大会プログラム・抄録集 2018; 140]
- 12) 高倉育子, 小泉桃子, 押岡弘子, 常喜絢子, 伊藤優, 伊介昭弘, 林 勝彦. (口頭) 慢性肝疾患による血小板減少患者にルストロンボバクを投与し抜歯した2例. 第27回日本有病者歯科医療学会総会・学術大会. 東京, 3月. [第27回日本有病者歯科医療学会総会・学術大会プログラム・抄録集 2018; 140]
- 13) 土屋絵美, 米澤輝久, 伊介昭弘, 加藤友莉奈, 桐原有里, 丸本美奈子, 林 勝彦. (口頭) 歯肉出血を契機に診断し得た von Willebrand 病患者の1例. 第27回日本有病者歯科医療学会総会・学術大会. 東京, 3月. [第27回日本有病者歯科医療学会総会・学術大会プログラム・抄録集 2018; 162]

## V. その他

- 1) 鈴木 茂, 高山岳志. 当科における薬剤関連性顎骨壊死の臨床的検討. 大宮醫師會報 2017; 735: 392-3.