

# 日本歯科医学会誌

JOURNAL OF THE JAPANESE ASSOCIATION FOR DENTAL SCIENCE

**JJADS**

日本歯学会誌



日本歯科医学会

MARCH 2003

22



# 健康な心と身体は口腔から

～発 ヨコハマ2004～

## — 第20回日本歯科医学会総会 —

今世紀最初の日本歯科医学会総会が、2004年（平成16年）10月29日から31日まで、3日間にわたって横浜で開催されます。今回で20回の節目を迎える記念すべき大会の開催に向け、総会準備委員会を中心に準備が進められております。

第20回日本歯科医学会総会は、メインテーマとして「健康な心と身体は口腔から」を掲げ、神奈川県横浜市西区みなとみらいの「パシフィコ横浜」を会場として催されます。また、併催行事として第10回日本デンタルショーが同施設内の展示ホールで開催されます。なお、第20回日本歯科医学会総会では、歯科医療関係者のほかに一般市民参加による「公開フォーラム」も企画しております。総会を約1年半後に控え、今回は、会員の皆様にこれまでの準備状況をお知らせいたします。

### 1. 会 期

2004年（平成16年）10月29日（金）、  
30日（土）、31日（日）の3日間

### 2. 開会式

2004年（平成16年）10月29日（金）  
午後を予定

### 3. 会 場

パシフィコ横浜（神奈川県横浜市  
西区みなとみらい）

### 4. メインテーマ

「健康な心と身体は口腔から」

### 5. 主なプログラム

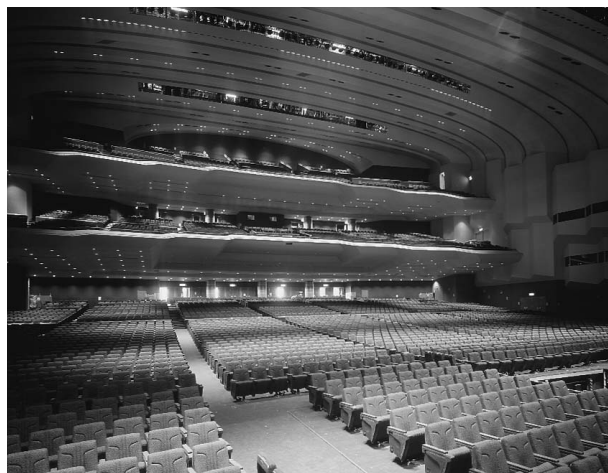
開会講演、総会講演、総会シン  
ポジウム、国際セッション、テー  
ブルクリニック、ポスターセッ  
ション、視聴覚プログラム、公  
開フォーラム、その他。

### 6. 参加資格・登録料

日本歯科医学会会員（日本歯科  
医師会会員および日本歯科医学  
会専門分科会会員：無料）、日  
本歯科衛生士会会員（5,000円）、  
日本歯科技工士会会員（5,000  
円）、歯科医師臨床研修医（3,500  
円）、歯科学生・大学院生・留  
学生（無料）、日本医師会会員  
（30,000円）、日本歯科医学会  
会員の同伴者（無料）、公開フォー  
ラム一般参加者（無料）、  
その他の歯科医師（30,000円）



〔パシフィコ横浜：世界最大級の複合コンベンションセンター〕



〔国立横浜国際会議場（国立大ホール）〕

## 7. 参加登録

事前登録を原則とします。詳細に関しましては、今後、日本歯科医師会雑誌ならびに日本歯科医学会誌に掲載して参ります。

## 8. 学術プログラム

現在、学術部会にて企画・編成中です。

## 9. 第10回日本デンタルショー

第20回日本歯科医学会総会と同時期にパシフィコ横浜展示ホールで開催されます。

## 10. 連絡先

日本歯科医学会事務局

〒102-0073 東京都千代田区九段北4-1-20 日本歯科医師会内

TEL：03-3262-9214, FAX：03-3262-9885

[http://www.jda.or.jp/jp/20th\\_sokai.htm](http://www.jda.or.jp/jp/20th_sokai.htm)



〔展示ホール〕

## 第20回日本歯科医学会総会

|        |         |
|--------|---------|
| 会 頭    | 江 藤 一 洋 |
| 準備委員長  | 須 田 英 明 |
| 副準備委員長 | 早 川 巖   |
| 副準備委員長 | 田 上 順 次 |
| 事務局 長  | 黒 崎 紀 正 |

## 第20回日本歯科医学会総会

# 趣意書・計画概要

## ◆趣意書

第20回日本歯科医学会総会が2004年10月に横浜市で開催されます。本総会は21世紀最初の大会であり、20回目の記念すべき集会でもあります。

新世紀を迎え、歯科医療を取り巻く環境はますます複雑・困難になってきております。高度の情報化と高齢化に象徴される社会構造と疾病構造の変化に伴い、歯科保健の概念も変わりつつあり、歯科医療に対する国民のニーズと期待は、さらに多様化かつ高度化しております。こうした時代の潮流と要請に対し、われわれ歯科関係者は今後の歯科医学・歯科医療の方向性を的確に捉え、国民の保健・医療・福祉に貢献する責務があります。本大会では、歯科医学・歯科医療の現状と課題を正確に分析して総括し、臨学産の密接な連携のもと、未来につながる内容豊かな研究成果の発表が期待されております。

第20回日本歯科医学会総会の準備委員会では、学術プログラムとデンタルショーとを互いに隣接した会場で開催することによって、参加者の便宜を図るとともに、文字通り臨学産一体となった一大集会を企図しております。すなわち、本大会では最新の情報システムを駆使した学術プログラム（講演、シンポジウム、国際セッション、テーブルクリニック、ポスターセッション、視聴覚プログラム）、デンタルショーのほか、一般市民を対象とした公開フォーラム等を企画しております。

21世紀として初めて開催される本大会が、将来を見据えた新しい歯科医学・歯科医療の方向性を提示できる意義深い大会となりますよう、関係の皆様のご参加とご協力をお願いする次第です。

## ◆ 計画概要

### ① 名 称

(和文) 第20回日本歯科医学会総会

(英文) The 20<sup>th</sup> General Meeting of the Japanese Association for Dental Science

### ② メインテーマ

(和文) 健康な心と身体は口腔から ～発 ヨコハマ2004～

(英文) Oral health : the gateway to healthy body and mind  
～Messages from Yokohama 2004～

### ③ 主 催

日本歯科医師会

日本歯科医学会

後 援 (予定)

文部科学省, 厚生労働省, 日本学術会議

### ④ 会 期

平成16年(2004年)

10月29日(金), 30日(土), 31日(日)

### ⑤ 会 場

パシフィコ横浜

〒220-0021

神奈川県横浜市西区みなとみらい1-1-1

TEL : 045 - 221 - 2121

http : //www.pacifico.co.jp

### ⑥ 行 事

(1) 開 会 式

(2) 開 会 講 演

(3) 総 会 講 演

(4) 総会シンポジウム

(5) 国際セッション

(6) 総会テーブルクリニック

(7) 総会ポスターセッション

(8) 総会視聴覚プログラム

(9) 公開フォーラム

(10) 記念行事

### ⑦ 併催行事

第10回日本デンタルショー

会場 : パシフィコ横浜展示ホール



〔横浜の新しい都市みなとみらい21のウォーターフロント〕

写真提供 / 三輪晃久写真研究所

## 日本歯科医師会入会のおすすめ

我々歯科医師は、歯科医学・医術の向上に努め、もって地域住民により良質な歯科医療を提供する責務があります。また、国民の歯科保健の普及向上に寄与することを目的に設立された日本歯科医師会は、歯科医師社会を代表する公益社団法人であり、民法第34条の規定により認可されております。その総合団体が推進する諸事業に参画されることは、社会福祉の増進と歯科医療の進歩発達に貢献するものであります。

そこで、日本歯科医学会では、日本歯科医師会の最重要課題である未入会者対策の一環として、診療所を開設されている歯科医師で、日本歯科医師会へ入会の専門分科会会員に対し、同会へ個人会員としての入会をお薦めいたします。これは、歯科界の明るい将来展望を切り開くためには、組織基盤の確立・強化が急務であるとの見地から、日本歯科医師会の協力要請に応えるものであります。

日本歯科医師会の会員には、個人会員と準会員があり、個人会員になるためには、郡市区歯科医師会と都道府県歯科医師会の会員であることが原則となっております。診療所を開設されている専門分科会会員の皆様には診療所の所在地の都道府県ならびに郡市区の歯科医師会に入会いただき、日本歯科医師会に入会されることをお薦めいたします。

また、同会では諸事情を踏まえ、大学や官公庁などに勤務する歯科医師の方々を対象として、準会員制度を設け、直接日本歯科医師会に入会できるよう配慮しております。

準会員は個人会員と比較しますと、同会役員等の選挙権・被選挙権はありませんが、個人会員と同様、日本歯科医師会が発行する刊行物の頒布を受けること、同会主催の歯科医学会への出席、福祉共済制度や日歯年金制度に加入することができます。(共済・年金両制度とも加入年齢制限があります。)

### 《お問い合わせ先》

日本歯科医師会総務部厚生会員課

(〒102-0073 東京都千代田区九段北4-1-20 TEL 03-3262-9323)

|       | 入 会 金    | 年 会 費   |
|-------|----------|---------|
| 個人会員  | 100,000円 | 38,000円 |
| 準 会 員 | 39,000円  | 12,500円 |

# 目 次

|                 |   |                   |     |
|-----------------|---|-------------------|-----|
| コンパストレンド        | 「新世紀の歯科薬剤・材料」   | 齋藤 毅              | 3   |
|                 | 序に代えて   | 嶋倉 道郎             | 4   |
|                 | 新世紀の歯科薬剤 — 基礎の立場から  |                   |     |
|                 | オーダーメイド医療とゲノム創薬   | 大浦 清              | 6   |
|                 | 新世紀の歯科薬剤 — 臨床の立場から  | 佐藤田鶴子             | 11  |
|                 | 新世紀の歯科用チタン材料  | 宮崎 隆              | 18  |
|                 | 新世紀の組織再生用歯科材料   | 石川 烈, 白方 良典, 小田 茂 | 24  |
|                 | 新世紀の歯科用接着材料   | 日野浦 光             | 31  |
|                 | ターム — 用語解説  |                   | 39  |
| リサーチ            | 解説  | 瀬戸 皖一             | 42  |
|                 | 歯科医療における誤嚥の診断・予防およびその対策   |                   |     |
|                 | 谷本 啓二, 吉田 光由, 西原 達次, 市川 哲雄, 道脇 幸博,<br>鄭 漢忠, 二川 浩樹, 小野 高裕, 野首 孝嗣, 赤川 安正                              |                   | 43  |
|                 | 義歯床用軟質裏装材の応用効果  |                   |     |
|                 | 細井 紀雄, 浜田 泰三, 早川 巖, 村田比呂司, 田口 則宏,<br>守澤 正幸, 平野 滋三, 米山 喜一, 東條 敏明                                     |                   | 51  |
|                 | 歯牙硬組織切削用レーザーによる象牙質切削に関する研究  |                   |     |
|                 | 新谷 英章, 富士谷盛興, 播磨 貴裕, 黒崎 紀正, 平井 義人,<br>戸田 忠夫, 岡崎 正之, 高田 隆  |                   | 62  |
|                 | 試作光硬化型ガラスアイオノマーの高齢者用  |                   |     |
|                 | および訪問診療用修復材としての可能性  |                   |     |
|                 | 入江 正郎, 鈴木 一臣, 秋山 茂久, 森崎市治郎  |                   | 70  |
|                 | 新しいう蝕治療法を求めて：保存修復から象牙質再生への新展開   |                   |     |
|                 | 吉山 昌宏, 西谷 佳浩, 清水 洋利, 土居 潤一, 山田登美子,<br>堤 定美, 玄 丞休, 前田 伸子, 桃井 保子, 秋本 尚武,<br>今里 聡, 恵比須繁之, 斉藤 隆史, 松田 浩一 |                   | 76  |
| プロシーディングス       | 「21世紀の歯科医学・医療 — 歯科医療からみた再生医学 —」   |                   |     |
|                 | 解説  | 鴨井 久一             | 81  |
|                 | 基調講演「再生医学の現状と展望」  |                   |     |
|                 | — 再生医学の歯科への取り組み —   | 清水 慶彦             | 82  |
|                 | — 幹細胞を使った歯と歯周組織再生の戦略 —  | 上田 実              | 86  |
|                 | 1. 歯・歯周組織の再生医療  |                   |     |
|                 | — 頭部神経堤細胞は、頭蓋顔面領域における胚性幹細胞である —   |                   |     |
|                 | 江藤 一洋, 飯村 忠浩  |                   | 92  |
|                 | — エナメルマトリックスタンパク質を用いた歯周組織再生療法 —   |                   |     |
|                 | 伊藤 公一   |                   | 97  |
|                 | 2. 顎骨の再生医療  |                   |     |
|                 | — 塩基性線維芽細胞増殖因子による歯周組織再生の試み —  |                   |     |
|                 | 村上 伸也   |                   | 102 |
|                 | — 生体吸収性ポリ-L-乳酸メッシュと<br>新鮮自家骨髄海綿骨細片を用いた下顎骨再生 —   | 木下 鞆彦             | 107 |
| フォーラム (事後抄録集)   |   |                   | 111 |
| ソサエティー (学会活動報告) |   |                   | 117 |
| 追 悼             |   |                   | 142 |
| エディターズコラム       |   |                   | 143 |
| 読者アンケート票 (第22巻) |   |                   |     |

# CONTENTS

|   |  |                          |
|---|--|--------------------------|
| <b>Compass</b>                            | .....Tsuyoshi SAITO.....   | 3                        |
| <b>Trend</b>                              | 「Dental Medicaments and Materials in the New Century」  |                          |
|   | Introduction .....   | Michio SHIMAKURA..... 4  |
|   | Order-Made Medicine and Genomic Drug Design .....  | Kiyoshi OHURA..... 6     |
|   | The New Clinical Point of View in Medicine for Dentistry at 21st Century<br>.....Tazuko SATOH.....   | 11                       |
|   | Titanium Alloys Expecting in New Millennium Dentistry .....  | Takashi MIYAZAKI..... 18 |
|   | Periodontal Regenerative Therapy and Materials for the New Century<br>.....Isao ISHIKAWA, Yoshinori SHIRAKATA and Shigeru ODA.....   | 24                       |
|   | Adhesive Bonding for the New Century .....   | Ko HINOURA..... 31       |
|   | Term .....   | 39                       |
| <b>Research</b>                           | Introduction .....   | Kan-ichi SETO..... 42    |
|   | Diagnosis, Prevention, and Management for Aspiration Pneumonia in Dental Practice<br>Keiji TANIMOTO, Mitsuyoshi YOSHIDA, Tatsuji NISHIHARA,<br>Tetsuo ICHIKAWA, Yukihiro MICHIWAKI, Kanchu TEL,<br>Hiroki NIKAWA, Takahiro ONO, Takashi NOKUBI<br>and Yasumasa AKAGAWA .....   | 43                       |
|   | Effect of the Application of Soft Lining Materials under Denture Bases<br>Toshio HOSOI, Taizo HAMADA, Iwao HAYAKAWA, Hiroshi MURATA,<br>Norihiro TAGUCHI, Masayuki MORIZAWA, Shigezo HIRANO,<br>Yoshikazu YONEYAMA and Toshiaki TOJO .....   | 51                       |
|   | Studies on Laser Applications to Dental Hard Tissues<br>Hideaki SHINTANI, Morioki FUJITANI, Takahiro HARIMA,<br>Norimasa KUROSAKI, Yoshito HIRAI, Tadao TODA,<br>Masayuki OKAZAKI and Takashi TAKATA .....   | 62                       |
|   | The Performance of an Experimental Resin-modified Glass-ionomer Restorative<br>Material for Geriatric Dentistry and Being at Home in Dental Clinical Treatment<br>Masao IRIE, Kazuomi SUZUKI, Shigehisa AKIYAMA<br>and Ichijiro MORISAKI .....   | 70                       |
|   | Seeking a New Caries Treatment : New Conversion from Restoration<br>to Dentin Regeneration<br>Masahiro YOSHIYAMA, Yoshihiro NISHITANI, Hirotoshi SHIMIZU,<br>Junichi DOI, TomikoYAMADA, Sadami TSUTSUMI, Shokyū GEN,<br>Nobuko MAEDA, Yasuko MOMOI, Naotake AKIMOTO,<br>Satoshi IMAZATO, Shigeyuki EBISU, Takashi SAITO<br>and Kouichi MATSUDA ..... | 76                       |
| <b>Proceedings</b>                        | Introduction .....   | Kyuichi KAMOI..... 81    |
|   | 「Dental Science and Clinical Dentistry in the 21st Century<br>— Regenerative Medicine in Dental Care —」  |                          |
|   | Present Status and Prospect of Regenerative Medicine<br>— Regenerative Medicine Application to Dentistry — .....   | Yasuhiko SHIMIZU..... 82 |
|   | — Strategies for Tooth and Periodontal Tissue Regeneration by Stem Cells —<br>.....Minoru UEDA.....  | 86                       |
|   | Regenerative Medicine in Teeth and Periodontal Tissue<br>— Neural Crest Cells are Embryonic Stem Cells in the Craniofacial Structure —<br>.....Kazuhiro ETO and Tadahiro IIMURA.....   | 92                       |
|   | — Periodontal Regenerative Therapy using Enamel Matrix Proteins —<br>.....Koichi ITO.....  | 97                       |
|   | Regenerative Medicine in Maxillary and Mandibular Bone<br>— Periodontal Regeneration by basic-Fibroblast Growth Factor —<br>.....Shinya MURAKAMI.....  | 102                      |
|   | — Regeneration of the Mandible with Poly (L-lactic acid) Mesh<br>and Autogenic Particulate Cancellous Bone and Marrow —<br>.....Yukihiko KINOSHITA.....  | 107                      |
| <b>Forum</b>                              | .....  | 111                      |
| <b>Society</b>                            | .....  | 117                      |
| <b>Condolence</b>                         | .....  | 142                      |
| <b>Editor's Column</b>                    | .....  | 143                      |
| <b>Questionnaire to Readers (Vol. 22)</b> |  |                          |

## 加速する情報化時代への対応を考える

日本歯科医学会 会長  
 斎藤 毅



新しい世紀を華々しく迎えたとはいえ、社会環境の厳しい中で医療を担当する立場から国民の健康と福祉に如何に貢献出来るかを考える大切な時を迎えております。

近年、医療技術が進歩し、また新しい器材薬剤が次々と開発され、その結果、国民は高いQOLを享受できる時代となっておりますが、一方ではこれに応えることの出来る医療人であることが要請されております。その一つが医療の内容などの医療情報を国民に伝えることの意義が強調され、医療担当者の経歴や専門領域を広告するという規制緩和の方向が厚生労働省から示されています。また、新規参入医師、歯科医師（新卒）が国民の要請に応えられるレベルにあるか否かは重要な問題であり、このため医師は平成16年から、歯科医師は平成18年から臨床研修の義務化が決定されております。

20世紀は科学技術の進歩の世紀とされ、社会はIT革命に、また人間のゲノムの塩基配列はほぼ解明されたと言われており、21世紀幕開けと共に、これらの新しい知見や技術が医療の現場にどのように応用されるかが期待されています。これらの科学医療技術の進歩を踏まえ、平成14年度日本歯科医学会・学術講演会は「21世紀の歯科医学・医療－歯科医学からみた再生医学」をメインテーマに掲げて全国都道府県の4会場で実施されました。各会場での会員の反響は大きく、ティッシュエンジニアリング、ゲノム、Es細胞などの新しい言葉を理解いただきながら、会場からは歯科医療の進展と将来像に目を丸くして応える姿が多かったことに会員の強い意欲を感じました。

歯科医療の進歩は、医療産業界の進歩と表裏一体の関係にあり、臨床の最前線では医療機器としての切削技術、歯科材料としての歯質接着性材料あるいは生体材料の開発、普及など多岐にわたり、これらすべてを例示することは出来ませんが、歯科の2大疾患である「齲蝕と歯周病」についても遺伝子レベルでの検索が進められており、医療はこれらの成果をどのように利用するか時代（ポストゲノム・エラ）を迎えております。

昨年、11月、中国北京市で日本からは961人の医療関係者が参加し、「日中医学大会2002」が盛大に開催されました。この大会は日中国交正常化30周年を記念する企画で、日本医学会、日本歯科医学会および中華医学会が主催したものでありますが、この国際会議を終えての印象は、1) 中国の研究が著しく活発になったこと、2) 国際交流に共通語としての英語の重要性を改めて再認識したこと、3) 中国で新たに認可された個人開業医は、診療の能率化と利益追求型を求める株式会社・歯科医院の感があり、国民の健康志向を目的とし社会保険を基に構築された日本の医療とは異なる次元のものと思われました。

歯科医学の進歩を総括する歯科医学界で最大のイベント、第20回日本歯科医学会総会は、東京医科歯科大学の担当（会頭・江藤一洋歯学部長）で、平成16年10月29日から31日までの3日間、パシフィコ横浜で開催されます。新しい世紀を迎えての第1回大会に相応しい学会をめざして準備が進められておりますので、多くの会員の参加を要請致します。

昨年（平成14年）12月に開催された第69回日本歯科医学会評議員会において、不肖私が次期会長に再選されました。数々の問題を抱える歯科医学界で、学術研究の要の位置にあることを認識するとともに、新しい時代の流れを先取して会員諸氏の意見を集約し、誠心誠意、会務に邁進する所存でありますので、よろしくご協力の程お願い申し上げます。





特 別 企 画

## 新世紀の歯科薬剤・材料

Dental Medicaments and Materials in the New Century

— 序に代えて —

嶋 倉 道 郎

— Introduction —

Michio SHIMAKURA

*Department of Fixed Prosthodontics, School of Dentistry, Ohu University*

**キーワード** ゲノム創薬 (genomic drug design), マクロライド系薬 (macrolides), チタン (titanium), 組織再生療法 (tissue regenerative therapy), 接着材料 (adhesive material)

日本歯科医学会誌ではこれまで特別企画としてトレンド欄を設け、その時期にふさわしいテーマを取り上げて、各テーマに造詣の深い数人の先生方から解説していただいていた。本誌編集委員会では、2年前に21世紀を迎えるにあたってのふさわしいテーマを慎重に検討した結果、新しい時代の歯科医学に関するテーマを3回シリーズで取り上げ、様々な分野から歯科医学の現状と将来展望について論じてもらうこととした。これまでに第20巻では「新世紀の歯科診断と歯科治療」、第21巻では「新世紀の歯科医学と歯科医療」と題するテーマで、それぞれ5人ずつの先生方に、多様な観点から解説していただいた。今回の第22巻では、シリーズの締めくくりとして「新世紀の歯科薬剤・材料」をテーマとして取り上げることとした。

近年の歯科材料の発展は目覚ましいものがあり、次から次へと新しい材料が開発されている。新しい材料の出現により、それまで歯科治療の常識とされていた方法が覆されてしまうことも珍しくない。今回の企画ではそれらの中から、新世紀の歯科薬剤として、基礎と臨床のそれぞれの立場からみたトピックスを、新世紀の歯科材料としては、新しい金属材料であるチタン、先端医療の一角を担う組織再生用材料、修復法を一変

させた接着用材料を取り上げ、それぞれの分野で造詣の深い5人の先生方から、現状と将来の展望について解説していただいた。

近年、遺伝子工学の進歩によりヒトゲノム情報が解明されるようになり、新しい薬物の開発にも応用されている。ゲノム情報が解明されることにより、医療の分野では同じ疾患に対する薬物療法でも、個人個人に合った薬物の選定および投与量の設定といったことが可能になり、いわゆるオーダーメイド医療が現実のものとなってきている。ヒトゲノムに関する研究は、一方で「クローン人間にどう対処するか」といったような倫理的な問題も含んでいるが、応用法さえ誤らなければ最も大きな効果が期待できる分野と言ってよいであろう。

我々歯科医にとって、日常臨床の場で薬剤を使用する頻度は非常に高いが、なかでも抗菌剤は代表的なものと言える。マクロライド系の抗生物質は1960年代から1970年代にかけて、術後の感染予防などで頻繁に使用されたが、その後セフェム系の抗生物質に取って代わられるようになり、次第にその使用頻度が減少していった。しかし最近になって15員環マクロライド系薬が登場し、その高い組織移行性が注目されるようになってきている。また抗菌作用以外にも新しい薬理作用が発見されて、すでに臨床でも応用され効果を発揮している。

チタンは地球上に豊富に存在する元素であるが、実際に工業界で生産されるようになってからまだ約50年

受付：2003年1月27日

奥羽大学歯学部歯科補綴学第1講座



図1 純チタンによるレジン前装冠用メタルフレームの口腔内試適、機械的維持装置は付与していない

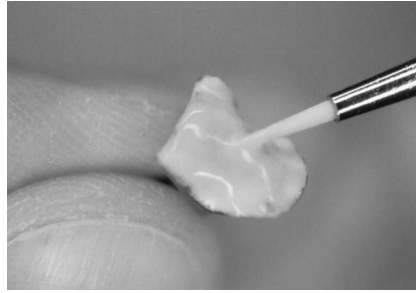


図2 加熱酸化処理を行った後、メタルプライマーを塗布してからオペークレジンを築盛する



図3 口腔内に装着された「1」純チタン製硬質レジン前装冠



図4 骨膜を剥離すると「1」遠心に著明な垂直性骨欠損が認められる

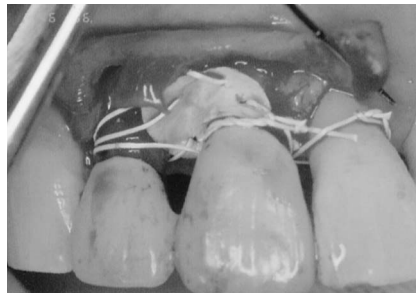


図5 メンブレンを応用して骨の再生誘導を図る



図6 術後約9ヵ月の状態、図4と比較すると「1」遠心に骨の再生が認められる

しか経っておらず、歴史的に見て非常に新しい金属である。生体親和性や耐食性に優れるといった特徴の他に安価でもあるため、従来の歯科用金属に代わる材料として期待されている。ただこれまでは、貴金属合金などに比較すると加工が困難であったため、なかなか臨床で普及するまでには至らなかった。しかし近年になってチタン専用の新しい铸造機や埋没材が開発され、さらにコンピュータ技術の急速な発達に伴って、CAD/CAM装置による切削加工の精度も向上して、金属床義歯やクラウンなどに応用され始めている。図1～3に酸化被膜を介して高分子材料と接着しやすいというチタンの特徴を生かした、ノンリテンション法による硬質レジン前装冠の臨床例を示す。

組織再生用材料は歯科の分野だけでなく、医学領域全般で注目を浴びている。歯科は生体の中でも、自然治癒能力のない再生不可能な組織を治療の対象とすることが特徴であり、一般医科との大きな違いであるとされてきた。しかしながら最近の組織再生用材料の進歩は目覚ましいものがあり、これまでの常識が覆されつつある。すでに骨再生用材料は実用化されて、臨床で盛んに用いられている。図4～6は歯周疾患による著しい垂直性骨欠損に対し、メンブレンを応用して骨組織の再生誘導を図った症例である。現在は歯胚についての研究もなされており、近い将来歯そのものを再生させることも夢ではなくなっている。

接着用材料については、充填物の脱落や辺縁漏洩による二次う蝕を防ぐために、研究が開始されたのは40年以上前のことであるが、実際に臨床で急激に普及したのは1980年代に入ってからである。最初は接着の対象がエナメル質だけであったものが、象牙質や金属さらにはセラミックスにも接着性を示す材料が開発されている。また被着面の処理法についても工夫を重ねられて操作性も向上し、現在は成形充填材料と言えば接着性の材料を指すくらいにまで普及している。この接着性材料が開発されたことにより、従来の治療方法は大きく変わったと言ってよい。窩洞形成では、Blackの提唱した予防拡大はほとんど必要がなくなり、欠損症例においても、健全歯質の削除量を大幅に減少させた接着ブリッジが考案された。

新しい歯科薬剤、歯科材料の登場により、歯科医療は大きく変わってきたし、今後はその変化がより急速になることが予想される。学生時代に習った材料や治療法が、十年と経たないうちに時代遅れになってしまうということも珍しくない。我々歯科医は、常日頃から新しい情報を収集し、研鑽努力を重ねていくことが必要とされるが、読者諸兄にとって、今回の特別企画がその一助となれば幸いである。

最後に、ご多忙中にもかかわらず快くご執筆いただいた5人の先生方には、編集委員一同心より感謝申し上げます。

## 新世紀の歯科薬剤・材料

### — 新世紀の歯科薬剤 — 基礎の立場から — オーダーメイド医療とゲノム創薬

大 浦 清

— Order-Made Medicine and Genomic Drug Design —

Kiyoshi OHURA

*Department of Pharmacology, Osaka Dental University*

**キーワード** オーダーメイド医療 (order-made medicine), ゲノム創薬 (genomic drug design), ゲノミクス (genomics), 遺伝子多型 (gene polymorphism), 一塩基多型 (スニップス, SNPs, single nucleotide polymorphisms)

#### はじめに

21世紀にはヒトの遺伝子は全て解読され、種々の疾患の原因遺伝子も明らかになると考えられる。今後は、明らかになったデータをもとに従来とは違った個人に合わせたオーダーメイド (テーラーメイド) 医療が行われることが期待されている。

2000年6月にはアメリカ合衆国大統領とイギリス首相が全世界に向けてテレビでゲノム計画がほぼ完了したと宣言し、2001年2月には *Science*<sup>1)</sup>, *Nature*<sup>2)</sup> 両誌にその詳細が発表された。ゲノムは終わり、これからはポストゲノム時代だともいわれている。

すでにゲノム情報が遺伝子診断や新しい薬物の開発などに使われており、すなわちゲノム創薬が主流になるろうとしている。

ゲノム創薬は、疾患関連遺伝子、創薬のターゲット遺伝子の探索、創薬ターゲット分子の発見、創薬標的分子の最適化、薬理ゲノミクスを適用したオーダーメイド医療の処方展開など、ゲノム情報に基づく全ての過程にまで及ぶ<sup>3)</sup>。

本稿では、21世紀の歯科薬物療法はどうあるべきか、歯科医療におけるオーダーメイド医療とゲノム創薬について紹介したい。

#### 1. オーダーメイド医療とは

オーダーメイド医療 (order-made medicine) という言葉が最近用いられることが多くなった。これは Japanese English であり、当初はテーラーメイド医療 (tailor-made medicine) という言葉が用いられていた。Tailor という紳士服の仕立て屋で、婦人服なら dress-maker ということになる。その他 custom-made, ready-made といったお仕着せではなく、数ある既製服の中から個々に合ったものを選ぶという意味であろう。アカデミックには個人別医療 (personalized medicine), 個人化医療, 個人至適化医療という用語が用いられている。

歯科医療においては、う蝕、歯周疾患の治療、補綴治療、矯正治療など、もともとはほとんどオーダーメイド医療ではないかという考えの方が多いと思うが、ここでいうオーダーメイド医療とは、患者個人個人の遺伝子、あるいはそれぞれの疾患原因遺伝子に合わせた医療のことである。

医科領域では、がん、糖尿病、循環器疾患などの病態の解析が遺伝子レベルで進み、診断、治療も個々に適した方法がとられようとしている。はたして歯科医療の方はどうであろうか。歯科医療では局所的に使用する薬物が多いが、薬物治療に関してはとくにオーダーメイドの治療が行われているであろうか。ほとんどの歯科医師が薬物の作用機序を理解して投与しているであろうか。同じ薬物であっても効果の現れないヒト、効果が現れても小さいヒト、作用が強く現れてく

るヒト，副作用の起こるヒトなど，以前はそのヒトの体質に薬物が合わないという一言で片づけられていたが，個々の遺伝子を分析することにより，それぞれに適した薬物，用量を用いることもできる。また，将来起こる可能性のある疾患を予測することもでき，それに対して予防に重点を置くことも可能となる。

## 2. ゲノム創薬

最近ゲノム創薬という言葉がよく用いられているが，ゲノム創薬とはゲノム情報を基にして新しい薬物を作り出すことであろう。ポストゲノム時代に薬物の研究開発にゲノム情報を利用することは不可欠となってきた。

ゲノム創薬のターゲットとしての対象疾患には，がん，糖尿病（2型），高血圧症，アレルギー性疾患，炎症性疾患，アルツハイマー病，骨粗鬆症などが挙げられている。

ゲノム創薬は図1のように様々な角度から行われており，全遺伝子の発現動態や機能を網羅的，系統的に解析するゲノミクスはゲノム創薬を進めていく上で有用な情報源となるであろう<sup>4)</sup>。

ゲノミクスはSNPs（スニップス：一塩基多型：single nucleotide polymorphisms）を中心とした遺伝子多型解析から，オーダーメイド医療へと展望が開けていっている。

ちなみにゲノム（genome）とは，遺伝子（gene）と染色体（chromosome）を合成した言語である。

## 3. ヒトゲノム研究と医療

ヒトゲノムの解析により，様々なレベルにおいて医療および健康の維持に貢献を果たすことが可能であると言われている<sup>5)</sup>。すなわち，(1)病気を起こす仕組みが分子レベルで解明される。(2)同じ診断名や類似の症状の病気でもその背景となる病気を起こす仕組みが違うが，それらを考慮に入れた薬剤の使い分けなどの医療の個別化（オーダーメイド化）が起こる。(3)病気を起こす原因（エビデンス）に根ざした，画期的な新規診断法や治療法が開発される（Evidence-Based Drug Development）。(4)個人個人のリスク判定に基づき，それぞれに適した，病気を避けるためのライフスタイルをとることによって，病気を予防したり，発症を遅らせたり，早期発見・早期治療をしたりすることが可能となる。(5)病原微生物のゲノム解析により，感染症に対する遺伝子診断や耐性菌に対する新規抗生物質の開発が進むなどゲノム研究の進展により，医療に対する波及効果は大なるものがある。

## 4. ゲノム医療

医療現場では今までは患者を診察した時，この病気は何であるかを考え病状を見ていたが，これからの医療では病気のカテゴリーを診断するとともに患者の個人差に留意する必要がある。これまで体質と一言で片付けられていたことも遺伝的背景を明らかにする必要があるが，また，同じ薬物を投与しても反応性が個人によって異なってくる。

現在，体質や薬物反応の多様性は多くは遺伝子の変異，すなわち，遺伝子多型の組み合わせによって説明され，一塩基多型は1つの指標とされる。同じ病気でも

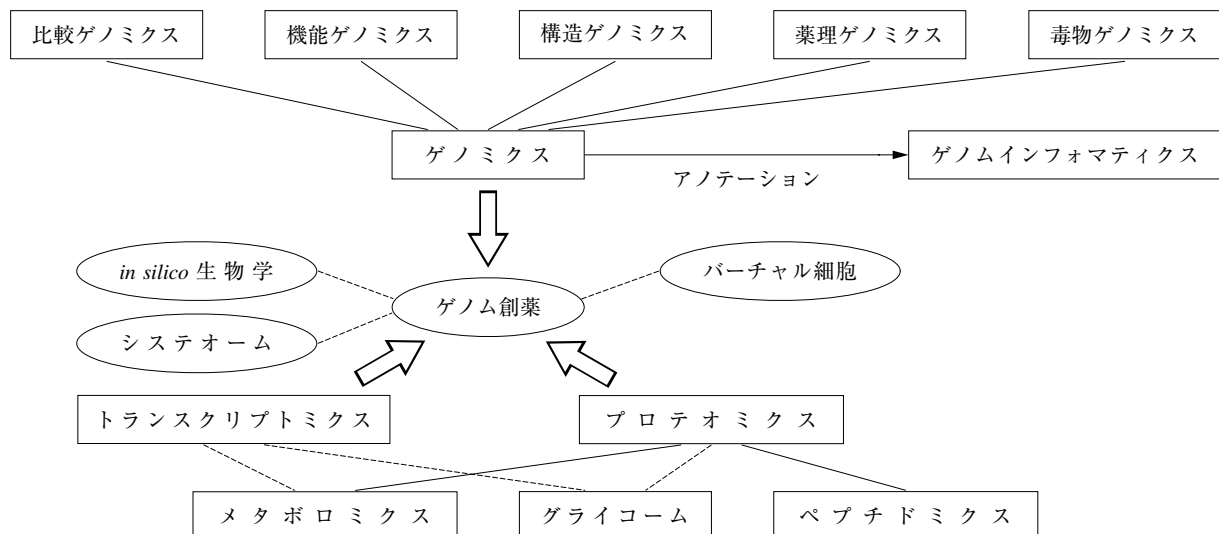


図1 ゲノム創薬を支えるゲノミクスとそれより派生した各研究分野の関係<sup>4)</sup>

も、いつ発症するのか、という表現型を決める要因が何かを知ることも重要であり、同じ遺伝子変異についても、障害の出現がほとんど環境に依存する場合もある。すなわち、遺伝子発現に影響を与える色々な因子や機構も明らかにする必要がある。このように、疾患原因遺伝子の同定、遺伝子多型の解析、遺伝子発現制御の解明などがなされて一つの疾患の病態機構が理解できる。今後はゲノム情報を解析して将来起こりうる疾患の適切な予防、すでに起こりつつある疾患の適切な治療を適切な時期に行う個人の特性に合った医療、すなわちゲノム医療が可能になると考えられる。

現在、ゲノム医工学の分野には、ゲノム診断、ゲノム医療、ゲノム創薬、遺伝子治療、細胞治療、再生医療などがあげられる（図2）<sup>6)</sup>。

### 5. SNPs, ゲノム創薬とオーダーメイド医療

ゲノミクス, SNPs, ゲノム創薬とオーダーメイド医療との相関は図3のようになる<sup>4)</sup>。

#### 1) SNPs 解析と応用

30億塩基対からなるヒトゲノムの大部分は共通であり、わずか0.1%（300万塩基対：約1000塩基に1個）に各人における遺伝子多型が存在すると考えられている。全ゲノムを通して均等に配置されているSNPsを用いた詳細なSNPs地図は、各個人の遺伝的背景を個別化するのに最適である。臨床情報と比較解析するアソシエーションスタディにより、特定の薬物がよく効くヒト（レスポンドー）、効かないヒト（ノンレスポンドー）といった drug responding SNPs が同定できると期待されている。

SNPsは、遺伝子型に応じて適切な患者に適切な薬

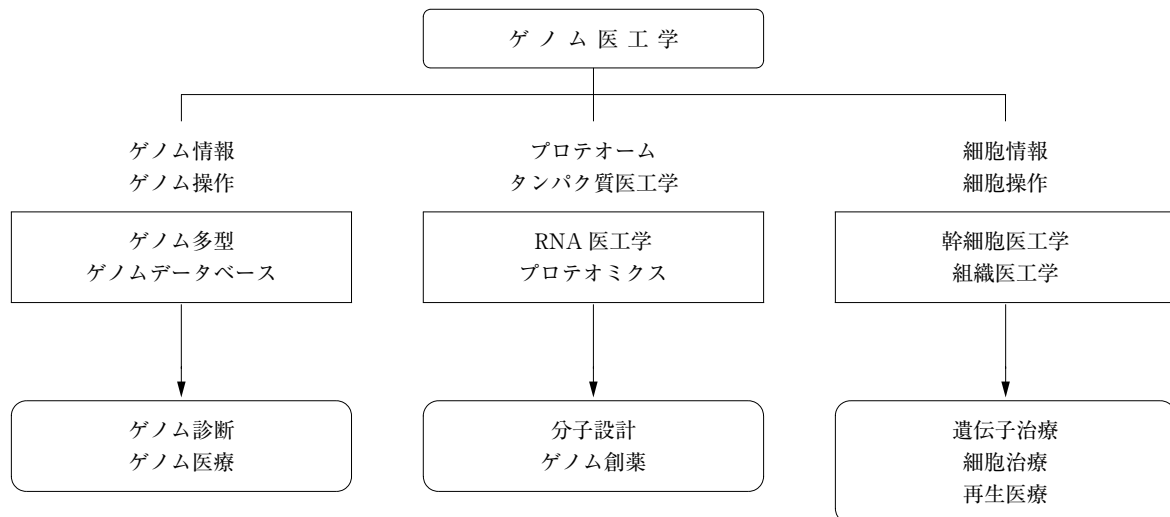


図2 ゲノム医工学の体系<sup>6)</sup>

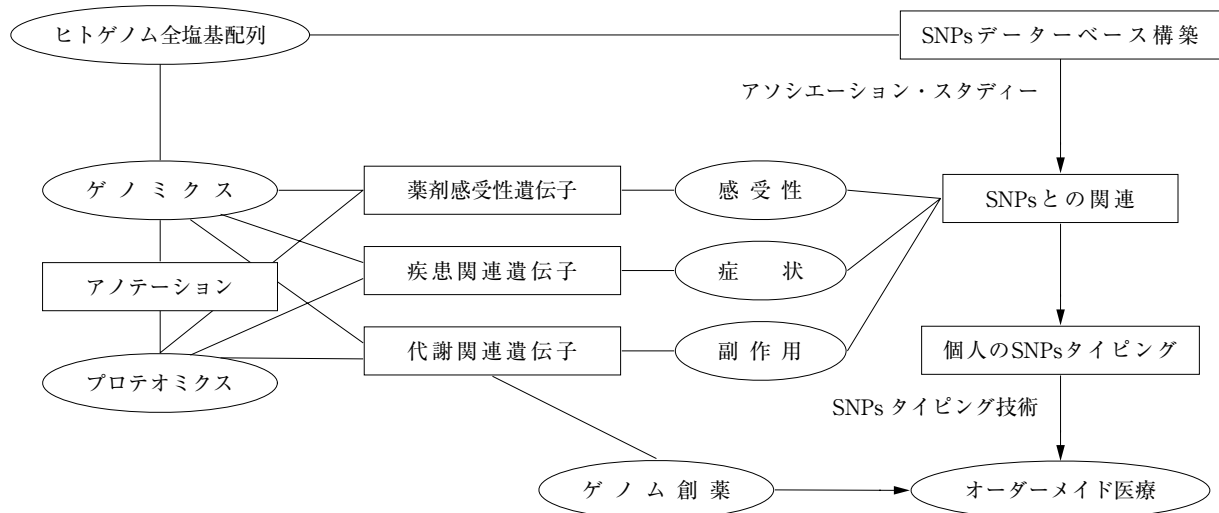


図3 ゲノミクス, SNPs, ゲノム創薬とオーダーメイド医療との相関図<sup>4)</sup>

物を適切な量を投与するオーダーメイド医療を行う上で、必要不可欠な情報であると考えられる。

## 2) SNPs と薬剤応答性，副作用

ある疾患に対して薬物を投与した場合、症状や診断名が同じであっても薬物に対する患者の応答性が異なる場合がある。有効なもの（レスポナー）、無効なもの（ノンレスポナー）があり、SNPs を用いることにより応答性を明らかにすることができ、必要な患者に、必要な薬物を、必要な量を投与するオーダーメイド医療を行うことができる。

また、薬物の応答性ととも、致死的な副作用に対しても注意が必要である。SNPs を用いることによって防ぐことが可能になる。ゲンタマイシン、カナマイシン、ストレプトマイシンなどのアミノグリコシド系抗生物質の副作用に聴覚障害（難聴などの）があるが、この副作用を起こしやすいヒトはミトコンドリア遺伝子の1555番目のアデニンがグアニンに変わっていることがすでに報告されている<sup>7)</sup>。こういったSNPs が薬物投与の適否を決定する1つの指標になると考えられる。

さらに、抗がん剤は、不活性化（活性化）に関わる酵素の遺伝子多型によって、これらの酵素の機能やその産生量に個人個人で大きな違いが生じることが報告されている（表1）<sup>7)</sup>。5-FU を不活性化する酵素の活性は10倍もの差があり、6-MP やアザチオプリンでは30倍以上、イリノテカンでは50倍もの活性の差がある。また、6-MP やアザチオプリンを代謝（解毒化）するTPMT（Thioprine S-methyltransferase）の場合、正常な遺伝暗号に対して酵素活性を低下させる多型が6種類報告されており、副作用を避けるためのSNPs 診断により、投与量の調節が提唱されている。

## 6. ゲノム研究と歯周疾患

単一遺伝子異常で発症する疾患は、原因遺伝子を特定しやすい。ところが、歯周疾患は生活習慣病のように、種々の環境因子や遺伝因子が複雑に関わりあっている多因子疾患であり、原因遺伝子を特定することは困難を伴う。しかし、将来の遺伝子診断に向けて未知の歯周病発症遺伝子を発見することは意義があると考ええる。海外や日本においても種々の遺伝子を対象として研究が進められているが、宿主因子の歯周病に対する感受性の違いを合理的に説明するには至っていない。私どもの研究室においてもゲノム多型情報を基盤とした歯周病関連遺伝子の重層支配に関する検討を行っている。

ヒトゲノム約30億塩基対の全塩基配列決定が報告され、今後は配列の機能解析が急速に進められていく。遺伝子多型マーカーとなるSNPs は、各個人の遺伝的背景を個別化するのに最適であると考えられ、この遺伝情報と臨床情報とを比較解析するアソシエーションスタディにより特定の疾患に対する易罹患性が同定できると期待されている。私どもは、歯周病発症と関連が予想される複数の遺伝子内のSNPs を指標に未知の歯周病感受性遺伝子の発見を目的とし、日本人成人性歯周炎患者を対象にして骨吸収・形成に関連がある①インターロイキン-1（IL-1）②副甲状腺ホルモン（PTH）③オステオカルシン遺伝子多型と疾患感受性の関連をケースコントロールスタディによって検討したところ、IL-1 B+3954遺伝子多型において歯周炎群と健常者群との間に有意な差が認められた（ $p = 0.017$ ）<sup>8)</sup>。また、PTH 遺伝子多型において、家族歴及び喫煙因子を考慮して解析を行ったところ、歯周炎群と健常者群との間に有意な差が認められた（ $p = 0.049$ ）<sup>9)</sup>。オステオカルシンについては、歯周病発症との間に有意な関連を示す遺伝子多型は存在しなかつ

表1 遺伝子多型と抗がん剤の代謝<sup>7)</sup>

| 抗がん剤                        | 代謝酵素                      | 個人の活性の差 | 多型の遺伝性 |
|-----------------------------|---------------------------|---------|--------|
| 5-フルオロウラシル(5-FU)            | ジハイドロピリミジン脱水素酵素による不活性化    | 10倍     | (+)    |
| 6-メルカプトプリン(6-MP)<br>アザチオプリン | TPMT による不活性化              | >30倍    | (+)    |
| アモナフィド                      | N-アセチルトランスフェラーゼによる不活性化    | >3倍     | (+)    |
| ブスルファン                      | グルタチオンS-トランスフェラーゼによる不活性化  | 10倍     | ?      |
| イリノテカン                      | ウリジン2リン酸グルクロン酸転移酵素による不活性化 | 50倍     | (+)    |
| シクロフォスファミド                  | チトクロームP450による不活性化         | 4～9倍    | (+)    |

た<sup>10)</sup>。また、いずれの遺伝子においても probing depth (PD), clinical attachment level (CAL) および radiographic bone loss の遺伝子多型間における有意な差は認められなかった。ヒトゲノムプロジェクトの終了が報告され、今後の関心は、DNA 配列中の1000bpに1つは存在すると言われていた SNPs が、実際にどのような影響を生体に及ぼしているのかに推移していくことが予想される。将来的にはヒトの DNA 中に存在する SNPs と疾患との関連がリストアップされる必要がある。そのためには、それぞれの SNPs がどの疾患や体質に関与するか否かを、今回我々が行ったケースコントロールスタディ等の方法で一つ一つ明らかにしていく以外にはない。成人性歯周炎は多因子疾患であるため、本研究で関連性が認められた IL-1 $\beta$ , PTH 遺伝子多型以外にも疾患感受性に関与する遺伝子は存在するであろう。その遺伝子多型の検索と IL-1 $\beta$ , PTH 遺伝子多型との相互作用、または疾患に及ぼす影響の大きさの比較を検討することが今後の課題である。

また、これまでに白人や中国人種など複数の人種において成人性歯周炎とビタミン D 受容体遺伝子多型との関連が検討されてきたが<sup>11)</sup>人種の違いによって疾患感受性に相違があることもわかってきた。様々な人種での影響も検討する必要があると考える。

さらに我々のグループは下顎インプラントにおいてカルシトニン受容体 TC 遺伝子型は早期骨吸収の危険因子になりうると報告している<sup>12)</sup>。早期骨吸収は補綴治療後の骨吸収にも影響を及ぼし、インプラント治療の失敗を起こす可能性もある。インプラント術前に骨吸収の危険性を知ることが、インプラント治療の成功率の向上につながると考えられる。今後さらに、早期骨吸収について遺伝的側面からの検討が必要であると考える。

## おわりに

21世紀は遺伝子と再生の時代と言われている。多くの疾患は遺伝子と生活環境の複合で起きてくる。遺伝子情報を活用することにより、病気の原因究明、診

断、予防、治療、治療後の予後の予測が可能となる。

また遺伝子は細胞に組み込むことにより、細胞培養、分化をコントロールし、再生医療にとっても欠かすことのできないものである。

21世紀の歯科医療は骨の再生、歯の再生、歯根膜をはじめとする歯周組織の再生、歯髄の再生など遺伝子情報を利用して行われていくと考えられる。

また、薬物治療においても個人個人に応じた薬物の投与、および適切な量を投与し副作用のないオーダーメイドの歯科医療を行うことによって国民の健康増進がもたらされることを願っている。

## 文 献

- 1) Venter JC, Adams MD, Myers EW et al : The sequence of the human genome. *Science* 291 : 1304~1351, 2001.
- 2) Lander ES, Linton LM, Birren B et al : Initial sequencing and analysis of the human genome. *Nature* 409 : 860~921, 2001.
- 3) 野口照久, 瀬田和夫 : ゲノム創薬, ゲノム創薬とは何か?, *ゲノム医学*, 2, 75~82, 2002.
- 4) 野島 博 : ゲノム創薬の最前線, 羊土社, 東京, 9~18, 2002.
- 5) 中村裕輔 : ヒトゲノム解析計画と21世紀の医療, *日薬理誌*, 114 : 126~130, 1999.
- 6) 佐藤憲子, 新井賢一 : ゲノム医療, *ゲノム創薬*, 中山書店, 古谷利夫, 増保安彦, 辻本豪三編集, 東京, 190~201, 2001.
- 7) 中村裕輔 : 改訂先端のゲノム医学を知る, 羊土社, 東京, 2002.
- 8) Shimpuku H and Ohura K : Association of interleukin-1 gene polymorphisms with adult periodontitis in Japanese. *J Osaka Dent Univ.* 35 : 99~104, 2001.
- 9) Shimpuku H, Tachi Y, Nosaka et al. : A parathyroid hormone gene polymorphism in Japanese adult periodontitis patients. *J Osaka Dent Univ.* 35 : 105~110, 2001.
- 10) Tachi Y, Shimpuku H, Shinohara M et al. : Polymorphism in the osteocalcin gene and adult periodontitis. *J Dent Res.* 80 : 728, 2001.
- 11) Sun JL, Meng HX, Cao CF et al. : Relationship between vitamin D receptor gene polymorphism and periodontitis. *J Periodont Res.* 37 : 263~267, 2002.
- 12) Nosaka Y, Tachi Y, Shimpuku H et al. : Association of calcitonin receptor gene polymorphism with early marginal bone loss around endosseous implant. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 17 : 38~43, 2002.

## 新世紀の歯科薬剤・材料

## — 新世紀の歯科薬剤－臨床の立場から－

佐藤 田 鶴 子

— The New Clinical Point of View in Medicine for Dentistry at 21st Century —

Tazuko SATOH

Department of Oral and Maxillofacial Surgery, The Nippon Dental University, School of Dentistry at Tokyo

**キーワード** 非ステロイド性抗炎症薬 (NSAIDs),  
COX-2 選択的阻害薬 (cyclooxygenase-2 selectivity inhibitors),  
15員環マクロライド系薬 (15-membered ring macrolides),  
アジスロマイシン (azithromycin), マクロライドの新作用 (macrolides update)

## はじめに

歯科臨床において薬剤を使用する機会は日常的であり、とくに歯の治療では、歯冠修復や欠損補綴の治療を除いて何らかの薬剤を使用している。歯内療法もしくは歯周治療では頻回に薬を使用しているが、その使用法は局所適応である。一方、歯科単独で治療のためのくすりといえば、そのほとんどは痛みに対するいわゆる非ステロイド性抗炎症薬 (NSAIDs ; nonsteroidal anti-inflammatory drugs) と歯性感染に対する抗菌薬であろう。

本稿では、主として新しい15員環マクロライド系薬について述べるが、NSAIDsの新しい動きのある時期でもあり、まずはその小展望につき、そして新しい抗菌薬について述べたい。

## 1. 新しい NSAIDs

歯科領域では、抗菌薬の適応症がかなり限られているのに対し、疼痛制御に用いる鎮痛薬は逆にまだ裁量範囲が広い。実際の臨床では、歯周外科処置や抜歯後の鎮痛の目的でまた、歯根膜炎や生活歯髄抜髄後などの局所的歯科処置で補えない場合の鎮痛などに NSAIDs が処方される。しかし、現実には歯痛適応の

鎮痛薬がきわめて少ないために一般歯科臨床医が困惑していることも事実である。

目を転じてわが国における NSAIDs に関する新しい話題としては COX-2 選択的阻害薬があげられる。

鎮痛作用をもつ NSAIDs には副作用が多いことが知られており、とくに消化器障害が問題となっている。医科領域では慢性関節リウマチや変形性関節症症例にかなりの長期間にわたり NSAIDs を投与しなければならぬために、この副作用は重大な問題であった。しかし、歯科領域では、それほど長期間にわたり NSAIDs を投与する必要がないために重要な問題点としてはあげられていない。また NSAIDs の作用のうち、歯科で採用したい作用としては現在のところでは、炎症に伴う疼痛の解消が第一である。

1980年代末から1990年初頭にかけて、COX (シクロオキシゲナーゼ) には2種類のものがあることがわかってきた。COX はプロスタグランジン (PG) の合成酵素であり、2種のうちの COX-1 は哺乳動物細胞に広く発現されている生体の恒常性を保つために働く構成酵素である。具体的には胃粘膜の保護や、血小板凝集、利尿、血流の維持などの作用をもつ。一方の COX-2 は通常は正常細胞中には存在しないが、サイトカインやホルモンなどの刺激により、急激にしかも一過性に出現する誘導酵素であり、主として炎症部位で発現・誘導され、産生されたプロスタグランジン (PG) が局所の浮腫や痛みの発現に関与する。つまり、炎症時の痛みを誘導する誘導酵素である。



そこで、薬剤学的には、COX-1の胃粘膜の保護作用を維持しながらCOX-2の作用のみ抑える薬(選択的阻害薬)の開発が近年の流れである。本邦では、歯科適応のあるエトドラク(ハイペン<sup>®</sup>)やザルトプロフェン(ソレトン<sup>®</sup>)があるが、*in vivo*のデータがそろっていないため、現在はCOX-2特異的阻害薬としては認められていない。しかし、臨床的には同様の効果が得られている。そこで、本格的なCOX-2としてはすでに米国では市販されているセレコキシブおよびロフェコキシブなどがあり、従来のNSAIDsの100倍以上の選択的なCOX-2阻害作用があるといわれ<sup>1)</sup>ている。後者に関しては海外ではすでに抜歯後の適応があるため、現在本邦の歯科領域でも多施設臨床試験が実施されており、使用許可が待たれている段階である。

## 2. 新しい15員環マクロライド系薬

近年、国内における新しい抗菌薬認可はほとんど停滞状態にある。とくに、歯科領域の適応をもつようなものの登場はほとんどない。しかし、その少ないなかで、私ども菌性感染症を取り扱うものにとって、画期的な抗菌薬があらわれた。15員環マクロライド系薬アジスロマイシン水和物(ジスロマック<sup>®</sup>、以下AZMと略す)である。AZMは従来の14員環マクロライド系薬や16員環のものとは比べ、きわめて高い組織移行があるため、従来の抗菌薬の服用方法をくつがえし、1日1回しかも3日間投与で十分であるという投与方法をもたらした。歯科領域でも、2000年6月に医科領域と同時に使用認可がおり、実際に臨床で使われ始めている。しかし、実際にはその効果と用法の関係が歯科医師側に理解しにくかったためか、投与する側からは処方しにくいという意見が出ている。

なぜこのような薬が必要になってきたかなどを含め、抗菌薬の新しい芽生えとして歴史をひもといてみよう。

### 1) わが国におけるマクロライドの歴史

わが国のマクロライドの歴史は4期に分類されるという<sup>2)</sup>(表1)。第1期はエリスロマイシン(EMと略す)がわが国に初めて導入され臨床応用された化学療法の夜明け(1953年)である。第2期はペニシリンショックが問題視され、また1961年に抗菌薬使用指針

の撤廃により多くの抗菌薬の使用制限が緩和された結果マクロライド系薬大いに使用された全盛期で、これは1960年代から70年後半にあたる。第3期は多くのセフェム系抗菌薬の増加によるマクロライド系薬にとっての受難期となり、これは1970年代末から80年代である。最後の第4期はクラリスロマイシンなどをはじめとする14員環ニューマクロライド薬といわれる時代である。この時期では、びまん性汎細気管支炎に対する長期少量投与により、マクロライドの抗菌作用よりはむしろ宿主側の免疫力に変化を与えて治癒に向かわせるなどの従来の抗菌薬の作用と異なった使用法が考えられ、現在に至っている。このさなかに新しい15員環のアジスロマイシンが生まれた。つまり、マクロライド系薬の母体となる物質は元をただせば1953年に *Streptomyces erythreus* から産生されたEMに行き着くのである。このマクロライドという用語は「放線菌が産生する大員環ラクトンにデオキシ糖やアミノ糖などの塩基性の糖が結合する一連の抗菌薬の総称(1957年、Woodwardの提唱)に由来するものである<sup>2)</sup>」。

1970年代では菌性感染症の検出菌からは必ずしも広範囲性の抗菌薬でなくとも十分抗菌力を発揮できるという理由からEM、ジョサマイシン(以下JMと略す)などの中範囲性マクロライドが好まれて使用されていた。しかし、ご多分に漏れず、これらも耐性菌の増加とともに選択の機会が減ってきた。その後セフェム系薬全盛の後、1991年日本でEMから開発されたクラリスロマイシン(CAM)などのニューマクロライドと呼ばれるものも組織移行性がきわめて良好であったため、歯科領域においてもかなり使用された。

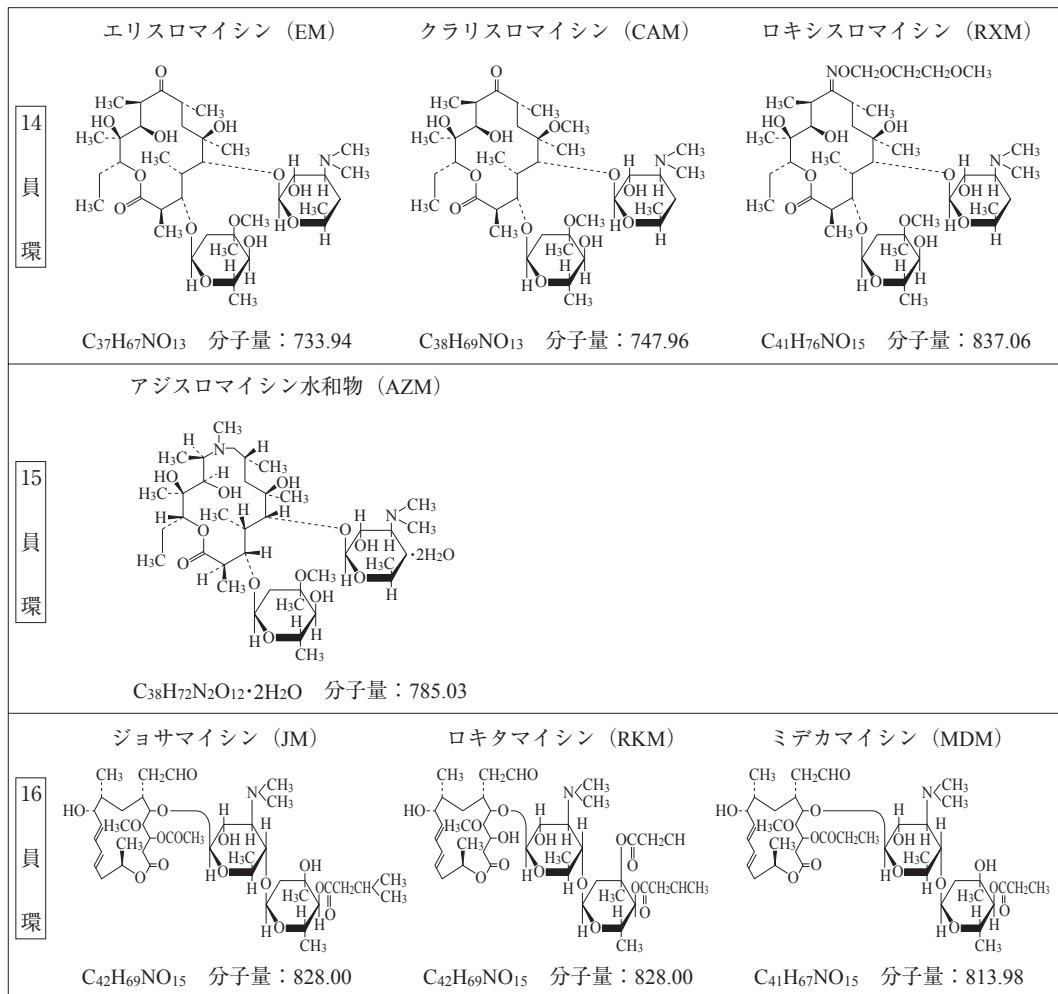
### 2) 14・15・16員環マクロライドの違い

#### (1) 化学構造について(図1)

図に示すようにマクロライド系薬は大環状ラクトンがそれぞれ、14員環、15員環、16員環を示す。今日、歯科領域では14員環のものはEM、CAM、ロキシスロマイシン(以下RXM)が、15員環では、新しく誕生したAZMで、この員環は歯科に限らず、現在は本剤のみである。16員環はロイコマイシン(LM)、JM、スピラマイシン(SPM)、ミデカマイシン(MDM)が臨床で使われ、LMやSPMは歯科臨床でもかつてはかなり使用されたが、交差耐性の結果、現在ではほとんど使用されなくなり、また、JMも同じ運命をたどっている。

表1 わが国におけるマクロライドの歴史

| 1950     | 1960            | 1970 | 1980      | 1990            | 2000 |
|----------|-----------------|------|-----------|-----------------|------|
| 第1期      | 第2期             |      | 第3期       | 第4期             |      |
| 化学療法の夜明け | マクロライド全盛期       |      | マクロライド受難期 | マクロライド新作用研究の発展期 |      |
| EM導入以降   | ペニシリンの代替と使用制限撤廃 |      | セフェムの台頭   | ニューマクロライドの登場    |      |



松森浩士：マクロライド系抗菌薬の現状と展  
 菌薬療法 20：69～77, 2001より改変

図1 14員環・15員環・16員環マクロライド系薬の構造式

## (2) 化学構造からみたエリスロマイシンの発展

上述したように、EMは構造を変化させてCAMやAZMに改良されていった(図2)。EMのラクトン環6位の側鎖の水酸基(-OH)を選択的にメトキシ基(-OCH<sub>3</sub>)に修飾することによりCAMができた。これにより、CAMは酸に対して安定性を高められ、*in vitro*ではEMとほぼ同等であるにもかかわらず、16倍の抗菌活性を示し、酸に非常に安定で、強酸下、30分の処理によりEMがほぼ完全に失活するのに対し、CAMの95%が残存するといわれている。さらにCAMの血中濃度はEMの4～5倍の濃度で推移し、かつ持続的である<sup>3)</sup>。

一方、新開発のAZMはラクトン環の9位と10位の間に窒素原子(N)を導入することにより、酸安定性に優れ、高い組織移行性を保ち、とくに感染巣部に集中的に移行し、組織内移行は血中濃度の100倍にも達する。また、AZMは多形核白血球やマクロファージなどの細胞内移行に優れており、細胞内移行はEMの10倍にも達するといわれている。そのため、従来の

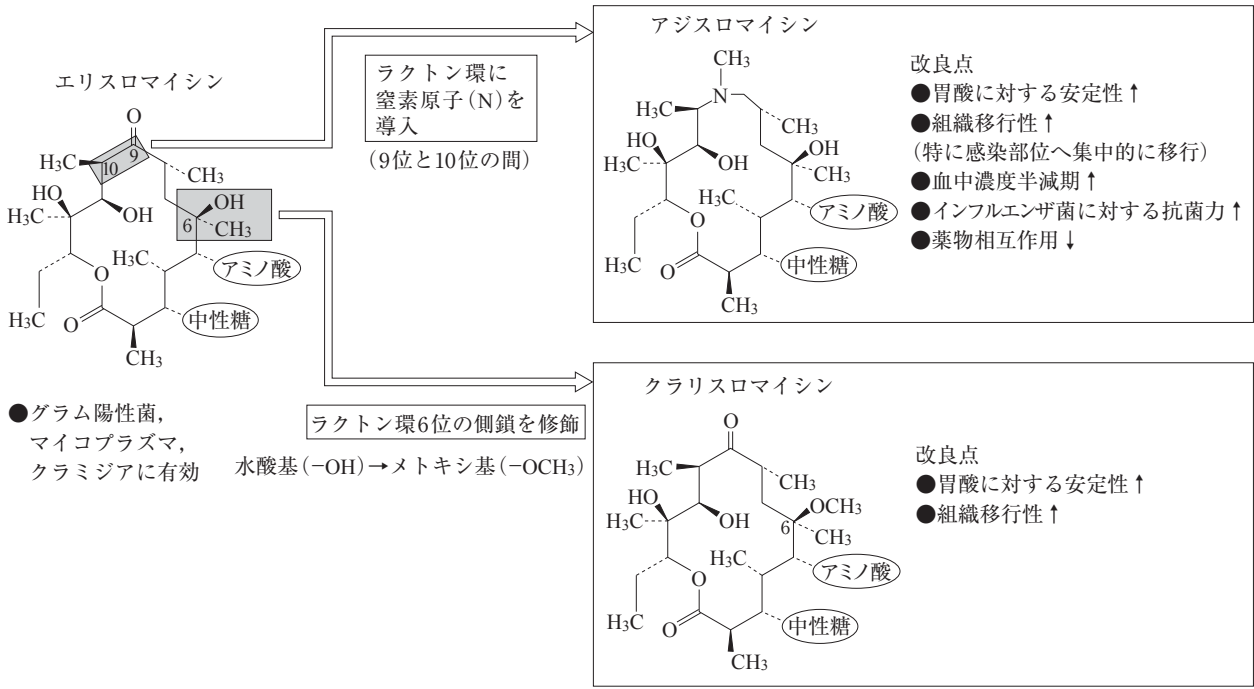
マクロライドとは様相を異にしている<sup>4)</sup>。これはAZMがユニークな薬物動態を示す薬剤で、吸収後に速やかに組織内に移行するため、血中濃度に比べて組織内濃度が高くなるためである。その上、好中球やマクロファージなどの食細胞に高濃度に取り込まれる性質をもち、かつ食細胞の遊走によって感染巣へ集中的に移行するため、感染巣内の濃度が長時間維持することができる所以ともなっている。

## (3) 三種マクロライド薬の抗菌力の違い

三種のマクロライド系薬はともに細菌のタンパク合成を阻害することにより抗菌作用を示す。

わが国でAZMの開発時期(1995年)に示された抗菌スペクトラムをみると、EMはブドウ球菌、マイコプラズマ、レンサ球菌、肺炎球菌、髄膜炎菌、淋菌、ジフテリア菌、梅毒トレポネーマと限られていたのに対し、AZMの抗菌スペクトラムはグラム陽性菌、グラム陰性菌、嫌気性菌、マイコプラズマ属、クラミジア・ニューモニエにおよぶ幅広いものとなっている。

また、AZMの臨床使用認可のための実施した多施



松森浩士：マクロライド系抗菌薬の現状と展望  
 歯薬療法 20：69～77, 2001より引用

図2 構造式と改良点

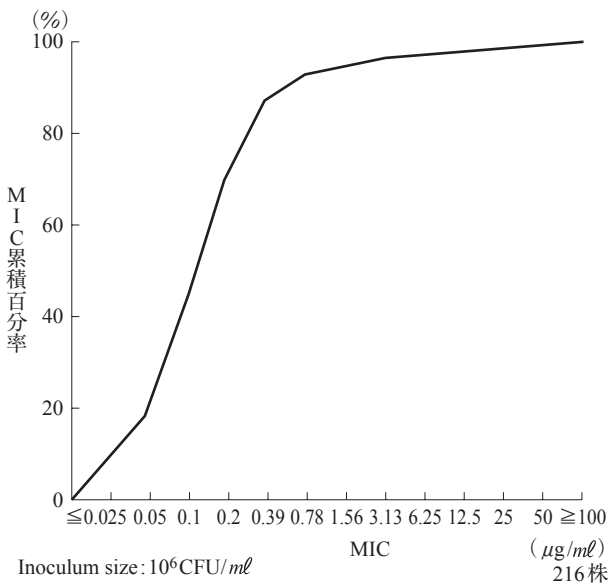


図3 アジスロマイシンの口腔レンサ球菌・*Gemella* 属・*Peptostreptococcus* 属に対する MIC 分布<sup>5)</sup>

設臨床試験の結果<sup>5-7)</sup>, 358菌株が検出できた。そのうち, AZM に対する MIC<sub>90</sub>は口腔レンサ球菌 (216株, 60.3%) 0.39μg/ml, *gemella* 属 (16株, 4.5%) 0.2 μg/ml, *peptostreptococcus* 属 (60株, 16.6%) 0.78μg/mlであったと報告されている。また, この3種の分離株 (口腔レンサ球菌, *gemella* 属, *peptostreptococcus* 属) の累積百分率を示すとこの MIC<sub>90</sub>は 0.78μg/ml であり, AZM 1 日量500mg の3日間投与で7日間の

組織移行が期待される濃度を得たと報告されている (図3)。また, 同時に分離菌中の歯周病由来菌と考えられる6種の細菌についての MIC<sub>90</sub>を14員環の CAM, 15員環の AZM および16員環の RKM について比較すると, CAM および RKM では, 12.5および 50μg/ml というような高度耐性株があるのに対し, AZM では0.025~1.56μg/ml ときわめて良好な抗菌力を示していたことが提示されている (表2)。従って, 歯周病で抗菌薬投与が必要な場合には十分利用できることが推測された<sup>5)</sup>。

### 3) 15員環アジスロマイシンの組織移行

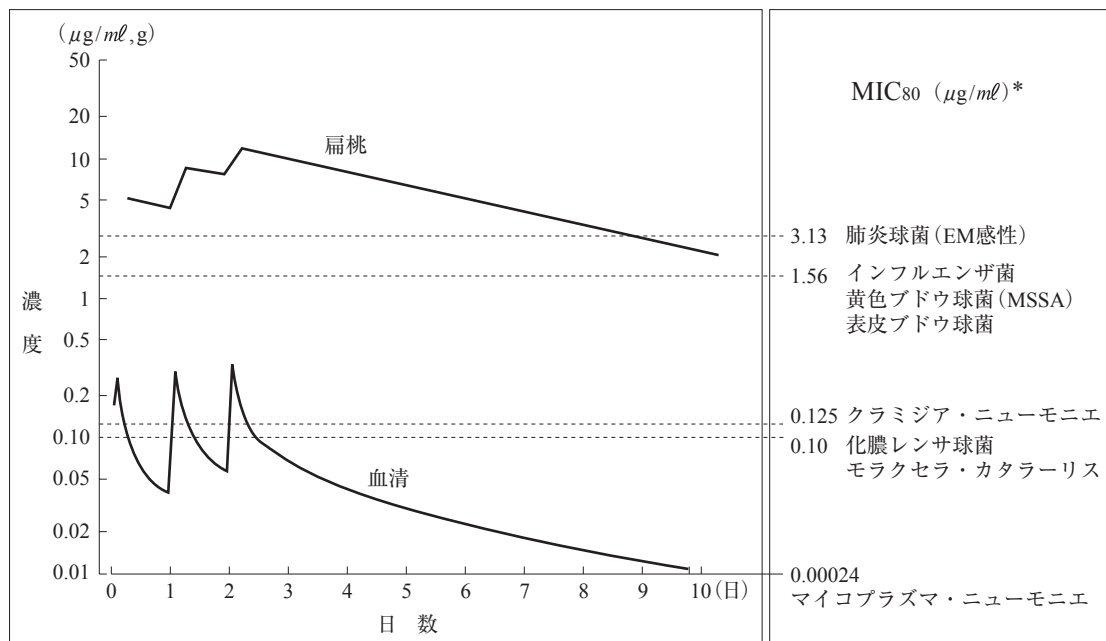
抗菌性化学療法が有効になる条件としては, 高い抗菌力, 良好な血中・組織移行および副作用が少ないことである。二番目の条件には新しい AZM は目的を果たす以上の効果を有している。したがって, 服用回数を1日1回で, また, 3日間の投与で感染巣に移行した AZM が原因菌に対して有効濃度を上回る組織内濃度が得られる。ヒトに AZM500mg を3日間投与した時の扁桃組織への移行をみると, 血清中移行濃度に比して極めて高い組織内濃度が得られている (図4)。口腔領域で実施された臨床治験時のヒト感染病巣組織の移行濃度では, 投与後14時間で歯肉5.60μg/ml, 囊胞壁14.1μg/ml, 上顎骨2.50μg/ml ときわめて良好な移行であったとの報告がなされている<sup>5)</sup>。他のどの系統の抗菌薬でも顎骨へは移行しにくいにもかかわらず, AZM ではかなりの量の移行をみている。

表2 歯周病由来の臨床分離株に対するマクロライドの抗菌力<sup>6)</sup>

| Organism                                    | n  | 14員環        |                   | 15員環        |                   | 16員環        |                   |
|---|----|-------------|-------------------|-------------|-------------------|-------------|-------------------|
|   |    | クラリスロマイシン   |                   | アジスロマイシン    |                   | ロキタマイシン     |                   |
|   |    | MIC range   | MIC <sub>90</sub> | MIC range   | MIC <sub>90</sub> | MIC range   | MIC <sub>90</sub> |
| <i>Prevotella intermedia</i>                | 13 | ≤0.025~0.05 | 0.05              | 0.05~0.20   | 0.20              | ≤0.025~0.05 | 0.05              |
| <i>Porphyromonas gingivalis</i>             | 13 | 0.05~0.20   | 0.20              | 0.10~1.56   | 1.56              | 0.05~0.20   | 0.20              |
| <i>Fusobacterium nucleatum</i>              | 13 | 6.25~50     | 50                | 0.20~1.56   | 1.56              | 6.25~25     | 12.5              |
| <i>Actinobacillus actinomycetemcomitans</i> | 13 | 0.10~1.56   | 1.56              | 0.20~0.39   | 0.39              | ≤0.025~6.25 | 0.39              |
| <i>Capnocytophaga</i>                       | 13 | ≤0.025~0.10 | 0.10              | 0.05~0.39   | 0.20              | 0.025~0.20  | 0.10              |
| <i>Eikenella corrodens</i>                  | 13 | 0.78~12.50  | 12.50             | ≤0.025~1.56 | 0.39              | 0.39~12.50  | 6.25              |

Inoculum size : 10<sup>6</sup>CFU/ml

MIC : μg/ml



Foulds, G. et al. : J. Antimicrob. Chemother. 31 (S-E) : 39, 1993.

\*日本化学療法学会雑誌43 (S-6) 1995より集計  
ジスロマック製品情報概要より引用

図4 AZM500mgを3日間投与時の濃度推移をシミュレートして検討した結果、最高血清濃度は低いものの、扁桃では、感受性菌に対して有効な組織内濃度が約7日間持続することが予測された

4) 15員環マクロライドとバイオフィーム

近年、バイオフィームとマクロライドの関係についても注目されている。バイオフィームとは細菌同志が凝集しフィルム状の殻(よろい)を形成し、その中の細菌を抗菌薬から守ろうとする働きであり、結果として細菌が増殖してバイオフィームを形成すると難治性感染症になってしまう。しかし、16員環にはその作用がないが、EMやCAMなどの14員環マクロライド系薬にはバイオフィームを破壊する作用が認められている。

一方、新しい15員環については Braga ら<sup>9)</sup>が行った実験で、患者由来の黄色ブドウ球菌と大腸菌を AZM 存在下でヒト上皮細胞と培養したところ、黄色ブドウ

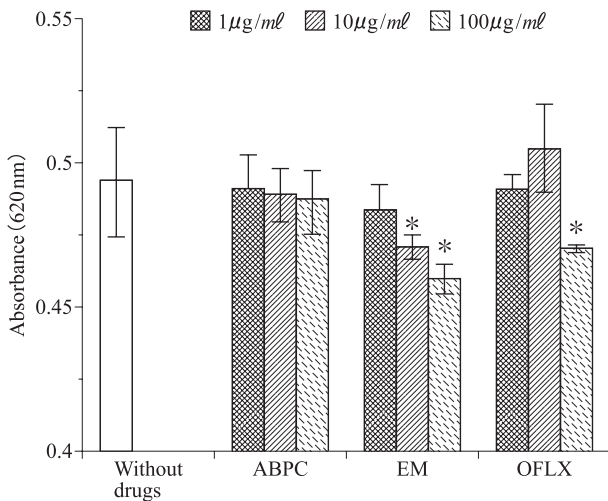
球菌では1/2~1/32MIC、大腸菌では1/2~1/16 MICの範囲で上皮細胞への付着が抑制されたという結果を得ている。これは、AZMが細菌の50Sサブユニットと結合し、細菌のタンパク合成を低下させる機序をもっていることからタンパクである細菌の付着因子数を減少させるのであろうと考えられている。従って、15員環マクロライドは臨床との関わりでは、14員環同様にバイオフィーム形成抑制作用を持ち、とくにAZMの効果は抗菌活性から予測される期間を上回る可能性が示唆されている。

5) 15員環マクロライドのアジスロマイシンについて  
考慮しなければならない条件

各マクロライド系薬の特徴の主なものを示した(表

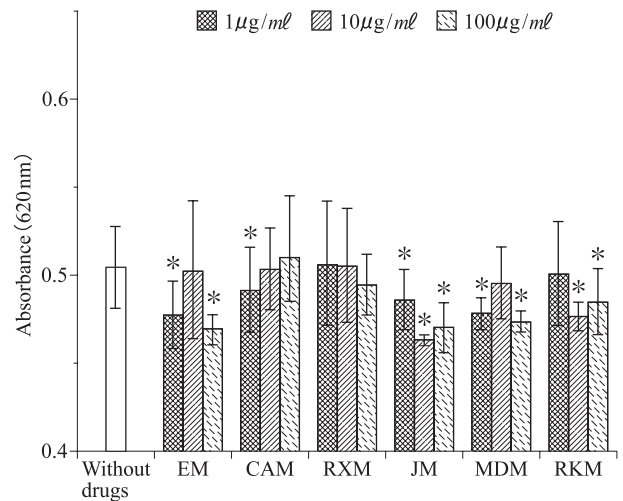
表3 各マクロライド系薬の特徴

| 代表薬 | 14員環<br>EM, CAM, RXM   | 16員環<br>JM, RKM, MDM  | 15員環<br>AZM  |
|-----|--|---|--|
| 特徴  | <ul style="list-style-type: none"> <li>・16員環より抗菌力が強い</li> <li>・16員環より耐性誘導されやすい</li> <li>・苦みが強い</li> <li>・胃酸に安定</li> <li>・消化管の副作用が強い</li> <li>・肝代謝酵素を活性化し、チトクロームP-450と結合する</li> <li>・高齢者に14員環を適応すると、治療薬との相互作用に対する懸念がある</li> <li>・有効性を考え、欧米で汎用された</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>・苦味が少ないため、小児適応可能</li> <li>・消化管の副作用が少なく、小児適応可</li> <li>・安全性を重視し、日本で汎用された</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>・14員環に比し、グラム陰性菌に対して抗菌力改善（とくにインフルエンザ菌に対して抗菌力強い）</li> <li>・耐性誘導は14員環と同様</li> <li>・苦みが強い</li> <li>・14員環に比し、胃酸にかなり安定</li> <li>・消化管の副作用は14員環と同程度</li> <li>・肝代謝酵素の活性化は14員環に比しきわめて少ない。</li> <li>・チトクロームP-450とは14員環と異なり、結合しない</li> </ul> <p>◎きわめて組織移行に優れている（とくに感染巣への移行）<br/>◎血中および組織内濃度半減期が長い</p> |



\*はPMN遊走能が対照に対し有意差のあるもの (p<0.05)

図5 感染モデル（菌接種21日目）の多形核白血球遊走能について  
ABPC, EM, OFLXの影響



\*はPMN遊走能が対照に対し有意差のあるもの (p<0.05)

図6 感染モデル（菌接種21日目）の多形核白血球遊走能について  
EM, CAM, RXM, JM, MDM, RKMの影響について

3)。抗菌力や組織移行についてはすでに述べているので、その他のものとしては、もともとマクロライドは苦味をもった物質であるが、16員環では、その問題点が解決されたため、小児の適応が容易になった。一方、15員環では苦味については14員環と同様である。これは、消化管の副作用についても同様のことがいえる。

また、一般的に肝ミクロソームの薬物代謝酵素チトクロームP-450で代謝される薬物を併用していると、相互作用を起こしやすいことが知られている。14員環マクロライドのEMは約90%が、CAMは約70%が代謝を受けるといわれている。一方、15員環のAZM

は約30%しか代謝を受けないため、従来のマクロライド系薬で常に問題視された併用薬について①胃腸薬などにも含有している水酸化マグネシウムや水酸化アルミニウムなどの制酸剤、②血栓形成阻止に用いるワルファリンおよび③免疫抑制薬シクロスポリンの3剤についてのみ相互作用として併用注意となっている。

### 3. マクロライド系薬の新作用と将来性

マクロライド系薬は抗菌作用を臨床に用いることから始まったが、近年、それ以外の作用が見つかってお

り，一部はすでに臨床の場で一般的になりつつある。その代表例が内科領域のびまん性汎細気管支炎 (DPB) でこれは予後不良の致死的疾患であった。この疾患に対し EM を少量でしかも抗菌作用を求める場合とは異なり，最低12ヵ月投与を継続することで，その症状が改善されるという。この効果は EM をはじめとするマクロライドはムチン分泌，クロライドチャンネルを介した水分分泌を抑制することにより，気道の過剰分泌を抑制することによるものである。その他に好中球の血管内皮への接着抑制，上皮細胞からの IL-8 遊走阻害，好中球自身からの IL-8 やロイコトルエン B<sub>4</sub> などの遊離阻害により好中球の炎症局所への集積を抑制するといった本来の抗菌作用とは異なった機能を持つことにあるといわれている<sup>8)</sup>。また，耳鼻科領域では慢性の副鼻腔炎にも同様な投与方法を行い，細菌に対するバイオフィーム形成抑制や，種々の免疫担当細胞，分泌細胞，上皮細胞に影響を及ぼすことも応用している。つまり，菌を殺滅させるのではなく，宿主に対する働きかけをさせることにより，治癒を促進させるのが目標である。この療法もかなり一般的となり，歯科領域でも慢性顎骨髄炎や歯周病に対しても応用が考えられている。

Satoh らの基礎的研究<sup>10)</sup> (図 5) では，慢性骨髄炎への応用として NZW 種ウサギ下顎骨に好気性グラム陽性球菌と嫌気性菌の組み合わせで顎骨骨髄炎を形成させ，その状態で白血球機能への各種抗菌薬の機能の変化を研究している。それによると，慢性下顎骨骨髄炎に罹患時の白血球 (好中球) を分離し，それぞれにペニシリン系 (ABPC)，マクロライド系 (EM)，ピリドンカルボン酸系 (ニューキノロン系，OFLX) の各抗菌薬を作用させてその遊走能をみると，ペニシリン系では，遊走能の増加はみられず，逆にピリドンカルボン酸系では，増加している。一方，マクロライド系抗菌薬では好中球に対して抑制的に働くことがわかった。同時に行った好中球に対する貪食能においても全く同じ結果が得られた。これはすでに耳鼻科などで行われている慢性炎症へのマクロライド薬の持続少量投与を実験的に表したものである。つまり慢性炎の治療にマクロライドを薬を使うことは抗菌薬が強い抗菌作用を示せばよいのではなく，むしろ好中球に対しては抑制作用に働き，宿主の免疫系への影響を及ぼすことにより反応性に炎症が消退方向へ向かうことを意味しているものである。また，同様の研究方法で藤城ら<sup>11)</sup> (図 6) はマクロライド系の14員環および16員環の遊走能などの機能を比較しているが，両員環とも同じ程度に機能の抑制がみられている。そこで，15員環に対しては現在検討中であるが，おそらく機能の抑制がみられると予想されている。

その他，医科領域では，DPB に対してすでに AZM の少量投与で良い結果が得られており，さらに小児の

気管支喘息へのマクロライド系薬の少量持続投与の奏効例<sup>12)</sup>，マクロライド系薬のリンパ球のアポトーシス誘導効果を利用して低悪性度非ホジキン B 細胞リンパ腫の著効例<sup>13)</sup>などが検討されている。また，マクロライドのある種の薬では，生体の恒常性の維持に関与する神経・内分泌系に直接作用し，移植臓器の拒絶反応の発現を調節することができる<sup>14)</sup>などと今までの抗菌力のみを考えていた本薬剤の多能性が注目されて現在も研究が続けられている。今後は歯科領域では難治性の粘膜疾患などの慢性疾患に対しても，マクロライドの応用が広がる時代がやってくるのも夢ではない。

## 文 献

- 1) Ehrlich, E. W., Dallob, A., De Lepeleire, L., et al. : Characterization of rofecoxib as a cyclooxygenase-2 isoform inhibitor and demonstration of analgesia in the dental pain model, *Cin. Pharmacol. Ther.* 65 : 336~347, 1999.
- 2) 松森浩士 : マクロライド系抗菌薬の現状と展望, *歯学療法* 20 : 69~77, 2001.
- 3) 砂塚敏明 : 炎症・免疫とマクロライド, 第1版, *医薬ジャーナル*, 大阪, 1998, 17~29.
- 4) Wise R : The pharmacokinetics of azithromycin. *Rev. Contemp. Pharmacother.* 5 : 329~340, 1994.
- 5) 佐々木次郎, 金子明寛, 太田嘉英他 : 歯科・口腔外科領域の感染症に対する azithromycin の臨床的検討. *日化療会誌* 43 suppl. 6 : 339~354, 1995.
- 6) 佐々木次郎 : 急性菌性感染症におけるアジスロマイシンの臨床評価, *The Japanese Journal of Antibiotics* 53 Suppl. B : 117~124, 2000.
- 7) 佐々木次郎, 金子明寛, 唐木田一成他 : 急性菌性感染症に対する azithromycin の薬効評価 Tosufloxacin tosilate を対照とした二重盲検群間比較試験. *Jpn. J. Antibiotics* 48 : 1093~1118, 1995.
- 8) 田口善夫 : 1. びまん性汎細気管支炎 (DPB) に対するマクロライド療法のガイドライン, 炎症・免疫とマクロライド 2, 第1版, *医薬ジャーナル*, 大阪, 1999, 41~47.
- 9) Braga, P. C. et al : Interference by subinhibitory concentrations of azithromycin with the mechanism of bacterial adhesion to human epithelial cells, *Chemotherapy* 39 : 432~437, 1993.
- 10) Satoh T., Omura M., Kitahara K. et al : Effects of chemotherapeutic agents on chemotaxis of polymorphonuclear leukocytes in rabbit mandibular infection models. *J Nippon Dent Univ* 1 : 55~61, 1998.
- 11) 藤城建樹, 佐藤鶴子 : 実験的ウサギ感染モデルにおける多形核白血球—遊走能ならびに貪食能におよぼすマクロライド系薬の影響—, *歯学療法誌*, 19 : 124~136, 2000.
- 12) 高村まゆみ, 小田嶋安平, 飯倉洋治 : 小児気管支喘息児へのマクロライドの少量持続療法の試み, *The Japanese Journal of Antibiotics*, 54 : 9~11, 2001.
- 13) 松本 亮, 迎 寛, 佐野ありさ, 他 : Clarithromycin が奏効した pulmonary MALT lymphoma の1例, *The Japanese Journal of Antibiotics*, 54 : 12~15, 2001.
- 14) 山本寿美子, 浅野和仁, 嶋根俊和, 洲崎春海 : ロキシスロマイシンの内因性コルチコステロン産生増強作用, 54 : 16~18, 2001.

## 特 別 企 画

新世紀の歯科薬剤・材料  
— 新世紀の歯科用チタン材料 —

宮 崎 隆

— Titanium Alloys Expecting in New Millennium Dentistry —

Takashi MIYAZAKI

Department of Oral Biomaterials and Technology, Showa University School of Dentistry

**キーワード** チタン (titanium), キャドキャム (CAD/CAM), 鋳造 (dental casting),  
インプラント (implant), チタンニッケル合金 (titanium nickel alloy)

## はじめに

21世紀になり、医療そのものが病気に対する緊急救命医療から、病気と共存してQOLの回復をはかる医療へと比重が代わりつつある。歯科治療では従来から歯の痛みに対する緊急処置的な処置だけでなく、歯冠形態の回復や欠損歯列の補綴処置により、審美を始め、摂食咀嚼機能の回復に貢献してきた歴史がある。高齢化社会を迎えて、国民が質の高い口腔の健康を保つためには人工臓器としての義歯の重要性が益々高まる。開口や閉口に伴い顎骨が変形し、また、咬合、咀嚼に伴い歯に大きな応力が発生するので、義歯の構成要素には構造材料としての金属の使用が不可欠である。快適な義歯としてインプラント義歯が注目されているが、インプラント本体および上部構造にも金属が使用される。顎顔面部の外傷手術や腫瘍切除後の顎骨再建においても、整形外科領域同様に金属が頻用されている。

このように歯科医療を含めて医療の現場では、高齢化社会を迎えて、これまで以上に医療用具材料として金属を活用する場が続きそうである。長い歴史の中で医療用金属材料として、多くの種類の貴金属系合金と非貴金属系合金を使用してきたが、現在主に安全性の点からチタンがもっとも注目されている。本稿では医療用具材料としてのチタンの特性と、歯科医療への応用について、特に医療用具作製技術の進歩と関連づけて解説する。

## 1. チタンの特性

金や銀などは人類に階級社会が発生して以来、数千年以上の長い付き合いの金属であるが、チタンは人類にとって非常に新しい金属であり、工業材料としての利用は50年弱である。これはチタン鉱石の安定性が非常に高く、精練するのが難しかったからである。1936年にクロール法が考案され、1948年に米国のデュポン社が、この方法を利用してスポンジチタンの工業的生産を開始しチタン産業が生まれた。スポンジチタンは、溶解工程や機械加工、熱処理の工程を経て、展伸材と呼ばれる板、棒、線などの素材になり、これを利用してさまざまなチタン製品が作られる。日本は、スポンジチタンと展伸材の高い生産能力を持ち、医療にチタンを応用するうえで、大変に恵まれた環境にある。

チタンは資源に恵まれ（金属としてはアルミニウム、鉄、マグネシウムに次ぐ）、種々の優れた特性を有することから、当初から、夢の金属として期待されてきた。チタンの特性をまとめると、「軽い（比重が金合金の1/4）」、「錆びない」、「強い」ということに集約される。チタンには、「純チタン」と呼ばれる高純度（極少量の酸素、窒素、炭素等を含む）の合金と、通常の合金である「チタン合金」がある。米国では、「軽くて強い」という特性を生かして、航空宇宙関係の材料としてチタン・アルミニウム・バナジウム合金の開発が進められてきた。一方、我が国では、「錆びない」という特性を生かして、化学工業用装置・設備として利用が進められて来た。さらに近年、建築、スポーツ・レジャー、民生品等の身近な材料として、

また眼鏡、時計、アクセサリーなど直接皮膚に触れる日用品の分野、さらに生体材料として、アレルギーの心配のない、からだに優しい金属としてチタンの評価が高まっている。

貴金属でないチタンが「錆びない」金属の代表にあげられるのは、金属チタンの表面が薄い酸化物で覆われて、周りの環境から金属本体が錆びないように守られているからである。このような保護性の被膜を不動態被膜という。チタンの不動態被膜は強固で安定であり、特に、食塩水のような塩素イオンの存在する環境下でも安定で、海水中でも全く問題ない。海水に強いチタンは生体環境下でも安定性が高い。

## 2. 医療用具としてのチタン

医療用具としては、構造材料として金属が単独あるいは構造支持体として多用される。高度の耐食性が要求されるので、従来から耐食合金であるステンレス鋼とコバルトクロム合金が整形外科領域で使用されてきた。チタン（合金）の耐食性は高カラット金合金に匹敵し、ステンレス鋼とコバルトクロム合金以上であるので、整形外科や口腔外科のプレートにはチタンが主に使用されるようになった<sup>1)</sup>。デンタルインプラントもチタンが主流になっている。

一般歯科医療の歯冠修復や義歯の分野では、歯科技工による個別対応が不可欠であり、歯科鑄造技術が確立した金合金や金銀パラジウム合金、およびコバルトクロム合金が頻用されてきた。チタンは力学的特性と耐食性に優れているばかりか、レジン系材料との接着性に優れているにもかかわらず、従来の歯科技工の適用が難しかったので、残念ながらこの領域で普及が遅れている。一方、インプラントと並んで、チタンが歯科臨床に影響を与えた分野に矯正がある。チタンニッ

ケルの超弾性ワイヤは広く臨床に用いられている。

チタンの歯科医療への適用をまとめると表1のようになる。金合金や金銀パラジウム合金に比較して、チタン（合金）の幅広い適用性が一目瞭然である。口腔内に多様な金属材料が共存するのは腐食の観点からは好ましくなく、同一の金属材料を歯科治療に用いることが望ましい。我が国では健康保険適用の金属材料として、金銀パラジウム合金という欧米先進国にない材料を多用してきたが、物性的にも適用性にも限界がある。近年のパラジウムの高騰で、経済的にこの合金が保険材料として是であるかどうか議論されたが、金と比較して安い高いという視点ではなく、保険治療というもっとも汎用性の高い医療行為に、投機の対象になる貴金属を利用するところに問題がある。これまで、高カラットの金合金以外の合金は金合金の代用合金という位置づけをされてきた。しかし、高齢化社会の国民のQOLの向上に寄与する医療用具という観点からは、金合金が第一の選択肢ではなく、チタンの特性が優れていることは明らかである。

## 3. 歯冠修復補綴領域への応用

我が国の日常臨床ではインレー、クラウン、キャストコア、ブリッジなどの処置頻度が大きい。この領域は、従来、保険の金銀パラジウム合金が頻用されている分野である。今後歯冠修復は金属色よりも歯冠色の再現が求められ、ジャケット冠や前装冠の比重が高まるであろう。したがって、金属は主に構造支持のフレームに利用される。チタンは、現在、金属アレルギー患者の治療などに用いられているが、保険の金銀パラジウム合金を乗り越える勢いは無い。これはチタンの鑄造技術が進歩したものの、金銀パラジウム合金に比較すると難易度が高く、トータルのコストパ

表1 チタンの歯科医療への適用

| 用途         | 素材          | 成形加工                 |
|------------|-------------|----------------------|
| インレー       | 純チタン        | 鑄造・キャドキヤム            |
| クラウン       | 純チタン        | 鑄造・キャドキヤム            |
| ブリッジ       | 純チタン        | 鑄造・キャドキヤム            |
| コア         | 純チタン        | 鑄造・キャドキヤム            |
| レジン前装      | 純チタン        | 鑄造・キャドキヤム            |
| ポーセレン焼付    | 純チタン        | 鑄造・キャドキヤム            |
| パーシャルデンチャー | 純チタン・チタン合金  | 鑄造・レーザ溶接             |
| フルデンチャー    | 純チタン・チタン合金  | 鑄造・超塑性加工             |
| インプラント     | 純チタン・チタン合金  | 機械加工・放電加工・表面処理       |
| インプラント上部構造 | 純チタン・チタン合金  | 鑄造・キャドキヤム・放電加工・レーザ溶接 |
| 骨プレート      | 純チタン・チタン合金  | 機械加工・表面処理            |
| 矯正用ワイヤ     | チタン合金       |                      |
| 工具類        | チタン合金・窒化チタン |                      |
| 器械関係       | 純チタン・チタン合金  |                      |
| 抗菌剤        | 酸化チタン       |                      |



パフォーマンスが劣るからである。したがってチタンを歯冠修復補綴の領域に活用するためには、成形加工が鍵になる。

近年、メカトロニクスやコンピュータの著しい進歩に伴い、一般産業界ではこれらを用いた設計から生産までの一連のシステムであるキャドキャム（CAD：Computer Aided Design, CAM：Computer Aided Manufacturing）が広く普及するようになってきた。いうなれば単一製品大量生産が中心であった工業製品においても、消費者のニーズに合わせた多品種少量生産が可能となってきた。歯科技工の従来のロストワックス鋳造法は、ワックス原型の作製から埋没、鋳造まで手作業が続くが、キャドキャムでは自動化、省力化が可能になる。しかし、歯科用キャドキャムシステムは単に産業界のシステムを小型化すれば良いというものではなく、独特な歯冠形状設計、高度な精度、装置の小型化、操作性の向上等、要求される項目が多い<sup>2)</sup>。歯科用キャドキャムシステムでは、大きく分けて3つの工程により修復物を製作する。第一番目は、支台歯模型の形状をコンピュータ上で扱うことのできる三次元の数値データにするためにレーザ等を用いた計測の工程である。第二は計測したデータをもとに、コンピュータ上で修復物の形状を設計するキャドの工程。第三は設計されたデータをもとに、コンピュータ制御による加工機で、工具による切削等で実際の修復物を作り出すキャムの工程である。筆者らは計測装置と加工装置を一体化し、パーソナルコンピュータを組み込んだコンパクトなキャドキャム装置を開発した<sup>3)</sup>（図1）。



図1 コンパクトな歯科用キャドキャム装置の外観。1台に計測装置、パソコン、切削装置が組み込まれている

この装置を用いると、計測用模型を準備して装置にセットしてから、計測、設計、加工の工程を自動で、良好な適合精度のチタンクラウンを60～90分で製作できる<sup>4)</sup>。また、コーピングやブリッジも作製できる（図2）。鋳造体に比べて研磨も非常に容易である。

現在の問題点は設備を導入するための加工機のコスト、消耗品のチタンブロックと加工用工具のコストなどである。加工機は他の機器同様に普及すればコストが下がる。また小型の計測装置を別途開発したので、これを活用して、加工機とのローカルネットワーク化を計れば装置の導入コストは大幅に低減する。チタンの素材価格は貴金属に比較して遙かに低いが、現状では切削用ブロックを成形する工賃がかかりブロック単価が高い。これも個数が出れば大幅に低減する。意外にコストのかかるのが工具であるが、チタンは難削材と言われているものの、セラミックスに比べると遙かに加工性が良好で、工具の耐久性も確保できる。試算では金銀パラジウム合金の代わりにチタンを全面的に利用すれば、キャドキャムを利用しても従来の技工料金と同じ程度になる。

これからは金属単体よりも歯冠色の修復装置が求められるが、チタンは硬質レジン（コンポジットレジン）前装冠への応用が期待される。チタン表面は酸化被膜に覆われているので、接着性モノマーとの接着に有利である<sup>5)</sup>。リテンションビーズを付与しないノンリテンションタイプのフレームにも前装が可能であるので、キャドキャムによるフレームが利用しやすい。

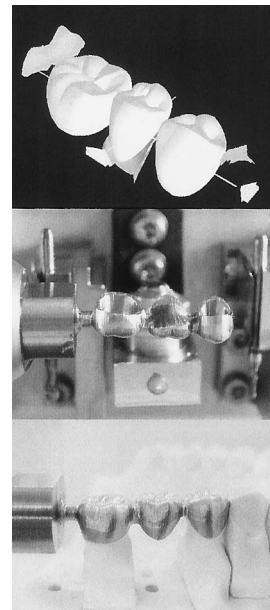


図2 （上）設計が終了したブリッジのキャド画面。（中）チタンブロックから切削工具を用いて加工しているところ。（下）加工終了したチタンブリッジを模型に適合させたところ

また、歯冠修復物を支台歯に合着する際にも、レジンセメントとの接着性が良好なので、チタンは新しい接着修復に最もふさわしい金属と言える<sup>6)</sup>。

#### 4. 欠損補綴処置への応用

金属床やクラスプなどの維持装置には、コバルトクロム合金が定着している。チタンはコバルトクロム合金よりも比重が小さく、また、金味がしないことから金属床用材料として期待されてきた。しかし、鑄造床の作製が難しいことと、鑄造欠陥の対応やろう付けが難しいこと、さらに鑄造床としては純チタンの強度が足りないことなどが指摘されてきた。

チタンは融点が高いので、歯科では銅や黒鉛ルツボを用いたアーク溶解が主流になっている。またチタンは高温できわめて酸素等との親和性が大きく溶湯を汚染させるので、真空中あるいは不活性ガス中で溶解する。チタンの専用鑄造機が開発され、遠心鑄造ではあらかじめ鑄型を高速回転させておき、回転の中心部に溶湯を落下させるいわゆる「スピニング」方式の遠心鑄造機や、7気圧近い高圧を付与するガス加圧鑄造機が利用されている。

現在多くの種類のチタン鑄造システムが市販され、技工の現場で利用されている。鑄造機の機構（溶解方法、鑄込方法、鑄造圧）、鑄造方案（スプルーイング）、埋没材（組成、焼成温度、鑄型温度）等がシステムによって異なっているが、大型で複雑形態の金属床の鑄造が可能になってきた（図3）。チタンの歯科鑄造は、鑄造機や埋没材の開発を含めて、我が国で世界をリードしてきた。歯科チタン鑄造の進歩については文献を参照されたい<sup>7)</sup>。

鑄造技術の進歩に加えて、ドイツでレーザ溶接機が普及し我が国にも導入された<sup>8)</sup>。チタンの欠点の一つに接合技術として従来のろう付けが難しく、特に鐵材としてニッケルと銅を配合したものを使用したため、

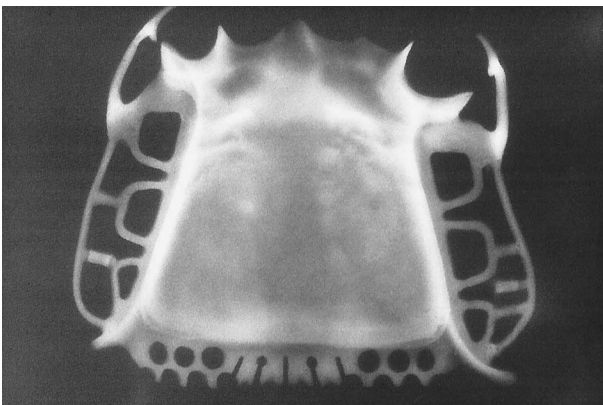


図3 チタン金属床のX線写真。内部に鑄造欠陥を含まない大型鑄造が可能になっている

耐食性の点からも問題があった。レーザ溶接の実用化により、接合だけでなく、鑄造欠陥の修理など、技工の現場での対応が楽になった。

特殊なテレスコープデンチャーやインプラントの上部構造には、放電加工や、前述のキャドカムが利用される。インプラント上部構造は、インプラント本体やアバットメントにチタンが利用されているので、今後チタンの利用が最も期待される分野である<sup>9)</sup>。

#### 5. 口腔外科・インプラント領域への応用

人工関節、骨折固定用プレート、顎骨再建用プレートなど、口腔外科領域では、従来のステンレス鋼のアレルギーを懸念して、チタンへの移行が比較的早く実施された。それに伴う問題点は、プレートの破折である。これは顎骨の形態に適合させるために、プライヤー等で加工するため、ねじ止め部周囲に応力集中した場合、強度が足りないことが指摘されている。したがって、より高強度・高耐食性の生体用チタン合金が求められ、開発が進められている。

口腔外科領域というよりも独立した領域になるくらい、近年インプラント治療が普及してきた。インプラント材料として多様な材料が歴史的に使用されたが、現在ではチタン単独、あるいはチタン表面にハイドロキシアパタイトをコーティングしたものが普及している。チタン単独のインプラントにおいても各種の表面処理を施したものが主流になってきた。

インプラントの臨床的な成功のためには、インプラント本体が骨組織と接触性もしくは化学的骨結合をすることが望ましい。スウェーデンのブローネマルクが提唱した「オセオインテグレーション」の概念はあまりにも有名であるが、チタンの「オセオインテグレーション」のメカニズムについては不明の点が多かった。チタンを生体疑似液体中に浸漬した場合、チタン表面に特異的にリン酸カルシウムの薄膜を生成する性質が認められ、これが骨に対する親和性と密接に関係することが判明した<sup>10)</sup>。この特性はチタンの表面の化学構造によって加速されることが認められている<sup>11)</sup>（図4）。また、表面の電荷によって最表層の生成物が異なり、マイナスに荷電するとナトリウムイオンを介して早期にリン酸カルシウムが生成することも判明した<sup>12)</sup>。

実際に顎骨内にインプラントが埋入されると、手術でダメージを受けた骨組織は治癒の過程を経て新生骨を形成する。この際に、インプラントのマイクロ( $\mu\text{m}$ ・レベル)の表面微小形状が、細胞の動態に影響する。骨組織に対してはある程度の粗造な表面が有利である<sup>13)</sup>（図5）。そこで、プラズマ溶射、ワイヤ放電加工、サンドブラストなど色々な方法を用いて、表面微小形状の修飾が検討されている（図6）。骨芽細

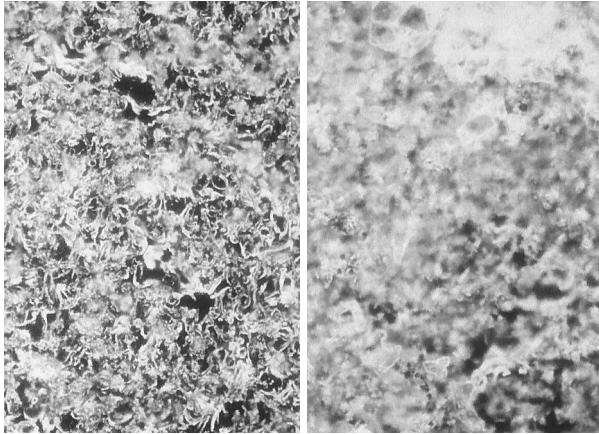


図4 ワイヤ放電加工を施したチタン板（左）と生体疑似体液中に3週間浸漬後のチタン板（右）。チタン板の表面一面に厚さ1 $\mu$ m程度のリン酸カルシウムの被膜が析出している

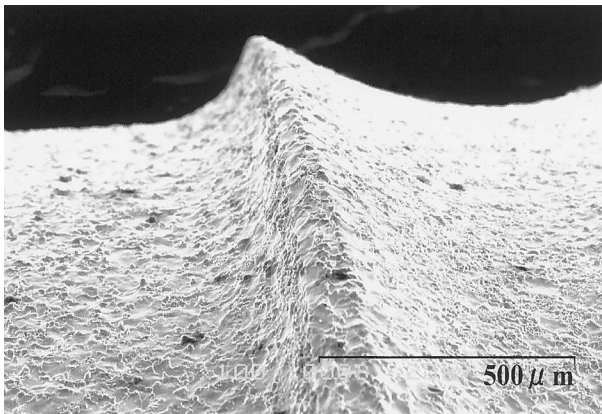


図6 ワイヤ放電加工で作製されたインプラントの拡大写真。微小な凹凸の集積した構造を示す

胞の動態には接着性タンパク質が重要であり、骨芽細胞がチタン表面でストレスファイバーを形成すると、分化が促進されると考えられる<sup>14)</sup>。

骨伝導性の点からはハイドロキシアパタイトのコーティングが有用であるが、現状では厚みや構造上に起因するコーティング層自身の微小破壊あるいは母材と剥離などの問題を抱えている。この分野も研究開発が進み、厚さ1 $\mu$ mの結晶性骨様ハイドロキシアパタイト薄膜のコーティングが可能になっている<sup>15)</sup> (図7)。

## 6. その他の応用

チタンが医療用材料として魅力があるのは、これまで述べた構造材料として安全性に優れることや生体適合性が良好なことはもちろんであるが、これまでの金属に無い機能性合金があげられる。代表がチタンニッケル合金であり、形状記憶と超弾性を有する<sup>16)</sup>。超弾性ワイヤは矯正領域で頻用されている。また、チタン

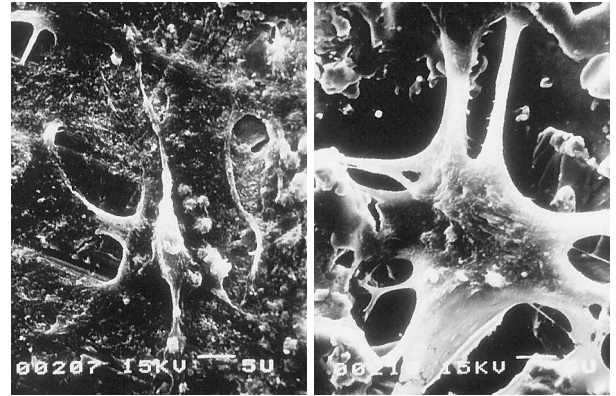


図5 チタン板上で3日間培養された骨芽細胞の様子。左は機械的研磨面、右はワイヤ放電加工面を示す。骨芽細胞は三次元的な凹凸面上で増殖が促進される

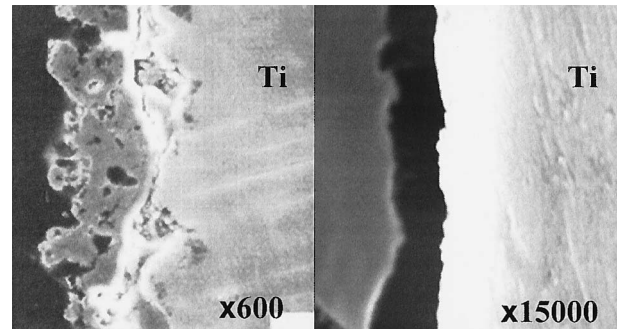


図7 チタン板上へのハイドロキシアパタイトのコーティング。左は市販のインプラントでコート層の厚さは50 $\mu$ m以上で内部に欠陥や亀裂を含む。右は試作のインプラントでコート層の厚さは1 $\mu$ mで母材への密着性に優れ欠陥も無い

ニッケル合金の歯科 casting が可能になったので、クラスプへの応用も期待されている。チタンニッケル合金の形状記憶作用は、インプラントや根管ポストなどにも応用されている。

歯内療法用小器具や手術用具にも軽量で耐食性が良好なチタンが利用されている。特にインプラント手術には接触性の腐食を避けるために、トレー、ピンセットを含めてチタンが利用される。

近年、酸化チタンに「光触媒」機能があることが注目を集めている。酸化チタンは室温では完全な絶縁体であるが、加熱や紫外線照射など外部から適当なエネルギーを加えると、半導体として作用する。半導体となった酸化チタン表面の酸化・還元反応により、汚れや臭いが炭酸ガスや水に分解される<sup>17)</sup>。このように、酸化チタンには抗菌作用、脱臭作用、浄水機能、さらに大気汚染物質を分解する機能などがあり注目されている。歯科医療においても、歯の漂白や義歯の洗浄に応用されている。また、チタンの表面処理を工夫することにより、このような特性を有する金属材料が商品

化された。手術室，厨房，浴室，トイレなどの内装に利用が期待されている。チタンの魅力の一つに表面処理をして機能性を付与できることがあげられ，歯科医療への応用も注目される<sup>18, 19)</sup>。

## まとめ

チタンは人類にとって新素材であるが，重工業の材料から身近な材料に成長し，医療用にも生体材料，器械・器具用材料も含めて評価が高まっている。チタンは構造材料としての特性に加えて，生体適合性や歯科医療における接着性に優れ，さらに機能性合金など，従来の金合金を始めとする貴金属系合金には無い特性を有している。チタンを金合金の代用合金に位置づけるのではなく，医療用具材料，生体材料として第一に選択する金属材料として位置づけたい。

チタンの歯科医療における普及が限定されているのは，保険材料としての金銀パラジウム合金の存在が大きい。医療用具は特性が重要であり，操作性を確保するために特性を落とすのは本末転倒である。成形加工技術は急速に進歩しており，歯科業界も時代に遅れないように体質改善する必要がある。これまで非常に多くの種類の金属材料を使用してきたが，材料で保険と自費診療を分けするのではなく，21世紀の医療用金属材料としてはチタンを中心にとらえ，医療用具の種類に応じて成形加工法を選択することにより，国民の健康に貢献すべきである。

## 文 献

- 1) 宮崎 隆：金属生体材料，佐藤温重ほか編集：バイオマテリアルと生体，第1版，中山書店，東京，1998，12～21頁。
- 2) 宮崎 隆ほか：CAD/CAMを利用した修復補綴物の自動製作へのアプローチ，QDT，20：15～28，1995。
- 3) 堀田康弘ほか：ここまで到達したCAD/CAMによる修復物製作の現状，QDT，23：17～25，1998。
- 4) 堀田康弘ほか：コンピュータを用いた歯科補綴物の製作法の開発，昭歯誌，21：86～91，2001。
- 5) Fujishima, A., Fujishima, Y. and Ferracane J. L. : Shear bond strength of four commercial bonding systems to cp Ti, Dent. Mater., 11：82～86，1995。
- 6) 廣嶋ふみ子：低温プラズマ処理を施したチタンとレジンセメントの接着性向上に関する研究，歯材器，21：32～39，2002。
- 7) 玉置幸道，宮崎 隆：チタン鑄造の問題点，補綴誌，42：528～539，1998。
- 8) Lee, W-S., Miyazaki, T., and Shimakura, M. : A basic study on laser beam welding of titanium plates using an Nd : YAG laser welder with pulse width modulation, J. Jap. Soc. Laser Dent. 12：103～108，2001。
- 9) 堀田康弘，李 元植，宮崎 隆：デンタルCAD/CAMシステムとの併用，小宮山彌太郎ほか編集：QDT別冊「インプラント上部構造の現在PART 3」，第1版，クインテッセンス出版，東京，2002，216～222頁。
- 10) 埴 隆夫ほか：金属材料と生体内イオン・分子との反応性，日本金属学会会報 31：422～428，1992。
- 11) 藤森伸也ほか：ワイヤ放電加工処理と施したチタン板は電解液中で表面にリン酸カルシウム薄膜の析出能を向上する，昭歯誌，17：362～367，1997。
- 12) Shibata, Y. and Miyazaki, T. : Anode glow discharge plasma treatment enhances calcium phosphate adsorption on titanium plate, J. Dent. Res., 81：841～844，2002。
- 13) 藤森伸也：種々の微小表面形状を付与したチタン板の表面分析ならびにその表面上での骨芽細胞様細胞の増殖と分化に関する研究，歯材器，14：155～168，1995。
- 14) Shibata, Y. et al : Glow discharge plasma treatment of titanium plates enhances adhesion of osteoblast-like cells to the plates through the integrin-mediated mechanism. Int. J. Oral & Maxill. Imp., 17，2002。
- 15) 柴田 陽ほか：擬似体液を利用した液中放電によるチタンのハイドロキシアパタイト薄膜コーティング，歯材器，21：102，2002。
- 16) 米山隆之：超弾性合金，DE，142：9～12，2002。
- 17) 藤嶋昭ほか：光クリーン革命，シーエムシー，東京，1997，10～13頁。
- 18) 池田祐子ほか：アナターゼ型酸化チタン膜を生成したチタン板表面のぬれ性と抗菌性に関する紫外線照射の効果，昭歯誌，20：215～222，2000。
- 19) 池田祐子，五十嵐 武：塩化ナトリウム，フッ化ナトリウムおよびヨウ化カリウム溶液中で放電陽極酸化処理をしたチタン板は口腔細菌に対して抗菌性を獲得する，歯材器，20：68～76，2001。

## 新世紀の歯科薬剤・材料

### — 新世紀の組織再生用歯科材料 —

石 川 烈, 白 方 良 典, 小 田 茂

— Periodontal Regenerative Therapy and Materials for the New Century —

Isao ISHIKAWA, Yoshinori SHIRAKATA and Shigeru ODA

Periodontology, Tokyo Medical and Dental University Graduate School

**キーワード** 歯周組織再生療法 (periodontal regenerative therapy),  
組織再生誘導法 (guided tissue regeneration),  
エナメル基質タンパク (enamel matrix protein),  
分化成長因子 (differentiation growth factor), 人工骨 (alloplast)

#### はじめに

歯周病は、我が国では、成人の8割が罹患していると言われている普遍的な慢性疾患の一つである。こうした歯周病に対する従来の治療法は、炎症を起こす直接的原因である菌垢の除去に加えて、炎症の除去に重点が置かれ、疾患の進行を阻止し現状を維持することであった。しかし、近年、分子生物学、遺伝子工学、組織工学などのさまざまな分野の科学や技術の発展に伴い、疾患の進行の阻止に留まらず、歯周病により喪失した歯周組織（歯槽骨、セメント質、歯根膜、歯肉）を再生させようとする試みがなされてきている。特に、歯周治療の最終目標である歯周組織の再生に関しては、1980年代に、北欧の研究者達の一連の研究成果から、組織再生誘導法 (guided tissue regeneration technique, GTR法) が開発され、再生療法の時代を迎えることとなった。さらに、歯の発生過程の現象を模倣して歯周組織を再生させるという発想に基づき、エナメル基質タンパクがスウェーデンで製品化された。近年、分子生物学や組織工学の発展により、細胞の分化や増殖に関与する分化成長因子の再生療法への応用、組織培養を応用してより多くの再生を得ようとする試みなども可能になってきており、ティッシュエンジニアリング (tissue engineering) による組織再

生研究の発展が、歯周組織再生療法の一つとして、今後、期待されている。そこで本稿では、新世紀の組織再生用歯科材料と題して、従来ならびに今後の再生療法、歯科生体材料に焦点を当ててまとめた。

#### 1. 修復と再生

歯周治療の最終目的は、歯周病により失われた歯周組織をもとの状態に回復させ、機能させることである。このような復元を再生 (regeneration) と呼び、歯周組織の構造や機能が完全に回復しない組織の創傷治療は、修復 (repair) と言われて区別されている。具体的には、歯根膜組織が失われた歯根面に、新たにコラーゲン線維が埋入したセメント質、歯根膜ならびに歯槽骨が新生し、本来の構造と機能が復元することが再生である。それに対して、セメント質や歯根膜が新生せず、長い上皮性付着により治療することが修復である。

#### 2. 組織再生誘導法の原理

歯周組織の再生を考える場合には、歯周組織の創傷治療とそれに関与する組織について理解することが重要である。例えば、フラップ手術後に、歯周組織欠損部とそれに面する歯根面の創傷部に集合してくる細胞は、骨由来細胞、歯肉結合組織由来細胞、歯根膜由来細胞ならびに上皮細胞が考えられる。1976年に、Melcher は、歯周外科処置後の歯周組織欠損内の付着

受付：2002年10月3日

東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科 生体硬組織再生学講座 歯周病学分野

様式を決定する因子は、歯根面に再集合する細胞であり、歯根膜組織由来細胞および骨由来細胞が再集合すれば良好な歯周組織再生が得られる<sup>1)</sup>と示唆した。この仮説に基づいて、一連の研究が行われた。その結果、上皮細胞が創傷部歯面に達すると、長い上皮性付着を形成する。歯肉結合組織由来の細胞が歯面に接すると、歯根面の吸収を、骨由来細胞では、骨性癒着や歯根面の吸収を起こすことが知られている。歯根膜由来の細胞を誘導すると、新生セメント質、新生歯根膜、新生骨が形成される。こうして開発されたのが組織再生誘導法（GTR法）である<sup>2)</sup>。

### 3. 歯周組織再生療法

1996年のAAP歯周治療法のコンセンサスによれば<sup>3)</sup>、歯周組織再生療法として、根面処理、分化成長因子、移植術、組織再生誘導法およびこれらの組み合わせといった5つの処置法を挙げている。

#### 1) 根面処理

クエン酸で根面の酸処理を行うと、根面が脱灰しスミヤク層の除去ができるほか、根面のコラーゲン線維が裸出し早期のコラーゲン線維の結合がおこり、上皮の根尖側移動を阻止すると考えられる。また、テトラサイクリンは線維芽細胞の遊走と増殖を促進するフィブロネクチンの結合部位を増加させると考えられる。しかし、動物実験での成果は、ある程度良好であるが、ヒトでは良好な臨床成果が得られていないため、処置法として確立されていない。

#### 2) 分化成長因子

分化成長因子は、増殖、分化および細胞外基質タンパクの産生など、さまざまな機能を刺激するポリペプチドの総称である<sup>4)</sup>。特に、歯根膜細胞、セメント芽細胞や骨芽細胞の遊走、分化、増殖などに関与する分化成長因子は、歯周組織再生に重要と考えられるため、その応用が試みられている<sup>5)</sup>。現在、臨床応用に向けて実験動物を用いた前臨床試験、臨床応用が行われている薬剤、歯科用材料としては、血小板由来成長

表1 各種分化成長因子を用いた歯周組織再生に関する研究結果  
(歯周治療病のストラテジー (医歯薬出版) 第9章表1を改変)

| 分化成長因子                        |                   | 担体            | 対象                        | モデル                    | 結果  |   |
|-------------------------------|-------------------|---------------|---------------------------|------------------------|---|---|
| 血小板由来増殖因子<br>+<br>インシュリン様増殖因子 | PDGF-B/<br>IGF-1  | メチルセルロースジェル   | イス                        | 自然発生歯周炎                | 治癒初期において、新生骨形成、新生セメント質形成を促進した(Lynchら1991) |   |
|                               | PDGF-BB/<br>IGF-1 | メチルセルロースジェル   | サル                        | 実験的歯周炎                 | 新生骨形成、新付着形成を促進した(Giannobileら1996)         |   |
|                               |                   | メチルセルロースジェル   | ヒト                        | 2施設二重盲験臨床試験(同一口腔内左右比較) | 骨の高さを有意に増加させた(Howellら1997)                |   |
| 線維芽細胞増殖因子                     | bFGF<br>(FGF-2)   | フィブリンジェル、ゼラチン | イス                        | 外科的3壁性欠損<br>2度根分岐部欠損   | 新生骨形成、新生セメント質形成を促進した(Murakamiら1999)       |   |
|                               |                   |               | サル                        | 2度根分岐部欠損               |   |   |
| 形質転換増殖因子スーパーファミリー             | β型形質転換増殖因子        | TGF-β1        | 炭酸カルシウム/ハイドロキシエチルスターチ     | イス                     | 外科的水平性欠損(全周に埋植、GTR併用)                     | GTRと比較して、新生骨形成、新生骨密度をわずかに促進した(Wikesjöら1998) |
|                               | 骨形成因子             | BMP-2         | ポリ乳酸ポリグリコール酸共重合体顆粒/自家血    | イス                     | 外科的3壁性欠損                                  | 新生骨形成、新生セメント質形成を促進した(Ishikawaら1994)         |
|                               |                   |               | ポリ乳酸ポリグリコール酸共重合体/ゼラチンスポンジ | イス                     | 実験的歯周炎(水平性欠損、全周に埋植)                       | 新生骨形成、新生セメント質形成を促進した(Kinoshitaら1997)        |
|                               |                   |               | コラーゲンスポンジ                 | イス                     | 外科的水平性欠損(全周に埋植)                           | 新生骨形成、新生セメント質形成を促進した(Wikesjöら1999)          |
|                               | BMP-7<br>(OP-1)   | コラーゲン基質       | イス                        | 外科的水平性欠損(3度根分岐部欠損)     | 新生骨形成、新付着形成を促進した(Giannobileら1998)         |   |

因子 (platelet-derived growth factor, PDGF), インシュリン様成長因子 (insulin growth factor, IGF), 塩基性線維芽細胞成長因子 (basic fibroblast growth factor, bFGF), トランスフォーミング成長因子 (transforming growth factor- $\beta$ , TGF- $\beta$ ), 骨形成因子 (bone morphogenetic protein, BMP) などがある<sup>5-7)</sup> (表1)。最近では, 略して PRP と呼ばれる platelet rich plasma (濃縮血小板血漿) による歯周組織の再生も試みられている<sup>8)</sup>。

これらの中でも TGF- $\beta$  スーパーファミリーに属し, 遺伝子工学の手法を用い人工的に合成したりコンビナントヒト BMP-2 については, 盛んに基礎研究<sup>5,6)</sup>が行われており, 未分化間葉細胞を骨芽細胞に分化させ骨再生を促進させる因子として注目されており, 整形外科分野, 口腔外科分野でも研究が行われて

いる。Sigurdsson<sup>9)</sup>らは, イヌに外科的に作製した水平性歯周組織欠損に対して rhBMP-2 を適用し, また Kinoshita<sup>10)</sup>らは, イヌに実験的歯周炎を惹起させ, その水平性歯周組織欠損に rhBMP-2 を埋植し (図1), いずれも新生骨, 新生セメント質の形成が促進される (図2) ことを示した。しかしながら, BMP 単独の埋植では BMP がすぐに拡散, 代謝されるため, その臨床応用にあたってはキャリアー (担体) が必要となる。一般的に, キャリアーは, コラーゲン, ポリ乳酸ポリグリコール酸共重合体, リン酸カルシウム, チタンなどが使用されている。硬度が必要かどうかなど, 適用される部位・状態などにより, キャリアーの選択も変わってくる。骨形成能を十分に発揮さ

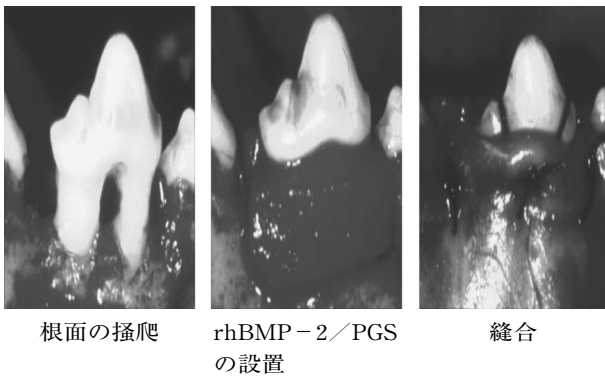


図1 ビーグル犬水平性歯周組織欠損への rhBMP/PGS の埋植

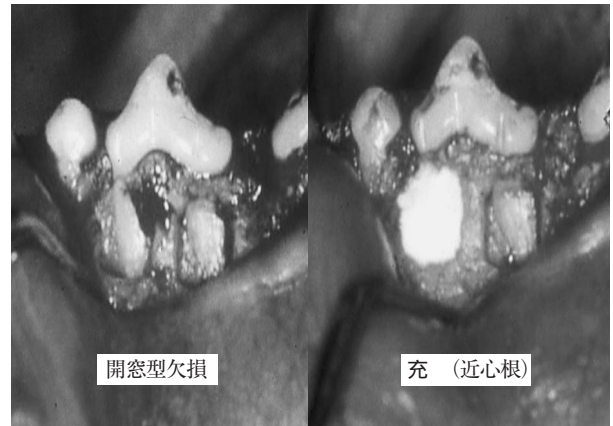
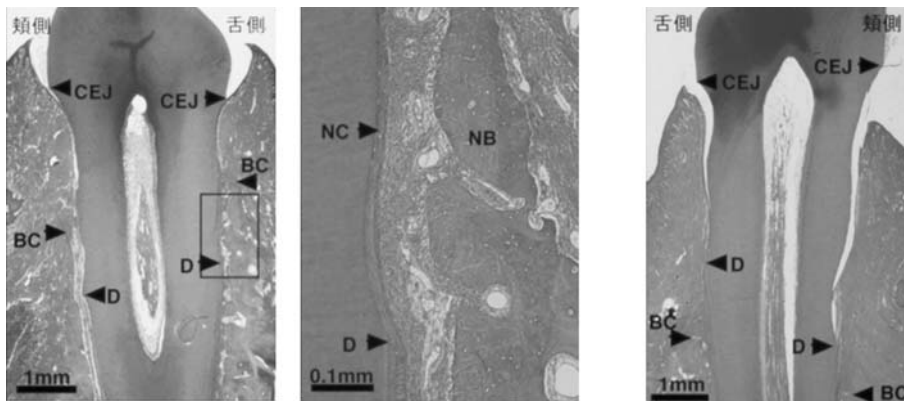


図3 ビーグル犬開窓型欠損への NorianPDC 埋植

結果 (水平性欠損を伴う実験的歯周炎)



rhBMP-2/PGS12週  
rhBMP-2 は, 実験的歯肉炎による水平性欠損において, 新生骨, 新生セメント質, 結合組織性付着の形成を促進し, 上皮の downgrowth および歯肉退縮を抑制した  
(J Periodontal 68(2), 103-109, 1997)

PGS のみ12週  
BC: 骨頂  
NC: 新生セメント質  
NB: 新生骨  
D: 根面搔爬の最根尖側端 (欠損底部)  
CEJ: セメントエナメル境

図2 術後12週の組織学的所見

(左) rhBMP/PGS (実験群) 新生骨, 新生セメント質形成が促進されている  
(右) PGS のみ (対照群) 新生骨, 新生セメント質形成は乏しく上皮の深部増殖が著しい

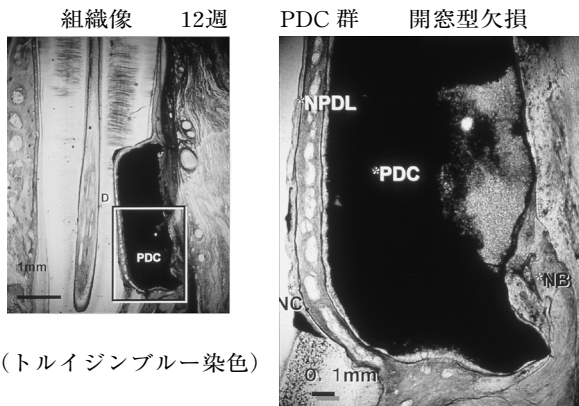
せるため歯肉弁に押しつぶされない程度の強度をもつ担体<sup>11,12)</sup>，あるいはその至適濃度<sup>13)</sup>についての研究も進められている。歯周組織再生という面から見ると，rhBMP-2を用いた研究では，多くの場合，新生骨形成に対する効果に比べると，新生セメント質の形成は顕著ではない（統計学的有意差が認められないことが多い）<sup>10)</sup>，骨性癒着が生じる等<sup>9,10,12,13)</sup>，解明すべき

点もまだまだ残されていて臨床応用にまでは至っていない。現在，bFGFが歯周組織再生に効果的であるとの報告<sup>14)</sup>より臨床治験が行われている。

3) 移植術

移植術には，自家骨移植（口腔内，口腔外），他家骨移植（凍結乾燥骨，脱灰凍結乾燥骨），異種骨移植（脱タンパク牛骨基質など）および人工骨移植（tricalcium phosphate, hydroxyapatite など）がある。この中では，歯周組織再生の予知性が高いのは，自家骨と脱灰凍結乾燥骨とされている<sup>15)</sup>。しかし，本邦では，脱灰凍結乾燥骨は臨床使用の認可を受けておらず，骨誘導能，骨伝導能および骨形成能を全て兼ね備えている自家骨についても，移植材の供給量，二次的な外科処置，および口腔内外からの採取部位の必要性があるなどという欠点を有する。こうした中，安価で感染のリスクも少なく供給量にも制限をもたない人工骨の利用が求められている。

従来，骨補填材としてはハイドロキシアパタイト（HA）が用いられていたが，HAは，非吸収性の顆粒材料であるため，術後の漏出や感染が起こることがしばしば観察された。近年，欧米では，吸収性リン酸カルシウムセメント（NorianSRS<sup>®</sup>）が，骨補填材・整復材として整形外科領域で用いられ良好な結果を収め



(トルイジンブルー染色)

図4 術後12週の組織学的所見

D：象牙質 NPDL：歯根膜  
PDC：リン酸カルシウムセメント  
NB：新生骨 NC：新生セメント質

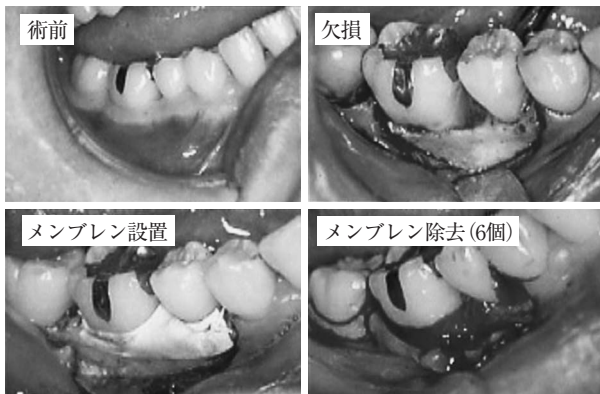


図5 下顎第一大臼歯近心垂直性骨欠損に用いた症例

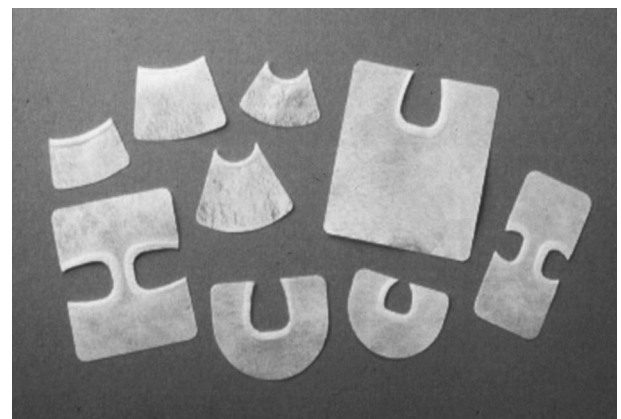


図6 Goretex GTR膜

表2 GTRで用いられる各種，非吸収性，吸収性メンブレン

|       |                |   |
|-------|----------------|---|
| 非吸収性膜 | テフロン膜 (ePTFE膜) | Goretex <sup>®</sup> GTR膜 (ジャパンゴアテックス(株))                 |
|       | チタン強化膜 (PTFE膜) | Goretex TR <sup>®</sup> 膜 (ジャパンゴアテックス(株))                 |
| 吸収性膜  | 合成高分子膜         | 乳酸 GCメンブレン <sup>®</sup> ((株)ジーシー)                         |
|       |                | グリコール酸 ResolutXT <sup>®</sup> 膜 (ジャパンゴアテックス(株))           |
|       | コラーゲン膜         | Resolut <sup>®</sup> (ジャパンゴアテックス(株))                      |
|       |                | Bio Mend <sup>™</sup> (白鳳) コウケンティッシュガイド <sup>®</sup> (高研) |



ている<sup>29)</sup>。これは  $\alpha$ -TCP (リン酸三カルシウム) を主成分としており、注入可能で付型ができ生体内で速硬性を有するが、将来的に吸収し骨に置換するという特性が報告されている<sup>16)</sup>。Shirakata ら<sup>17)</sup>は、これを歯科用カプセルとして改良した Norian PDC を歯周組織再生治療に応用するために、その埋植が歯周組織に及ぼす影響、効果について、ビーグル成犬の外科的歯周組織欠損 (開窓型欠損) (図3) を用い予備実験を行った。埋植後12週までの観察期間中、際立った炎症反応もなく、良好な治癒が観察された。組織学的所見では歯根に形成された新生セメント質と残留 PDC 上に形成された骨様組織との間に、新生歯根膜組織が観察された。さらに埋植材を scaffold とするような骨再生像が観察された。また埋植材の部分的な吸収、骨置換像も観察された (図4)。その結果、吸収性リン酸カルシウムセメントは、十分な生体親和性と骨伝導能を有し、かつ、スペース確保効果や血餅の安定を担い歯周組織再生に適した環境を与えることが考えられた。しかしながら、その生理活性や歯周組織に対する作用機序についてはまだ不明であるが、骨補填材としての利用はもちろん、具体的には自家骨移植時にその供給量が少ない時の補充、GTR メンブレンだけでは血餅を保持できない骨壁数の少ない欠損での併用、抜

歯窩への充填、義歯装着にあたり不良な顎堤形態部位での顎堤増大術 (ridge augmentation)、さらに将来的には tissue engineering を考慮し、BMP を中心とする growth factor の担体、抗菌薬の基材としての利用も期待できると考えられる。現在、この材料について臨床治験が行われる段階に至っている。

#### 4) 組織再生誘導法 (guided tissue regeneration)

組織再生誘導法は、前述したように歯周治療における創傷治癒過程で、術後の歯根表面に再び集合する細胞によって付着の様式が決定されるという Melcher (1976) の仮説<sup>1)</sup>に端を発している。上皮ならびに歯肉結合組織由来細胞を排除し、歯根膜由来細胞を誘導するために、物理的なバリアー (膜) を歯根面と骨面上に設置するものである (図5)。現在、最も予知性の高い処置と考えられている。適応症は、骨縁下欠損 (3壁性、2壁性)、頬舌側に貫通していない根分岐部病変 (下顎)、裂開型骨欠損などである<sup>3)</sup>。現在、本邦では以下のような吸収性ならびに非吸収性膜がある (表2)。非吸収性膜では、最初に開発されたテフロン膜の ePTFE (expanded-polytetrafluoroethylene) ; (Goretex GTR 膜) (図6)、スペース保持効果を高めたチタン強化型 PTFE 膜 (Goretex TR 膜) (図7) などがある。

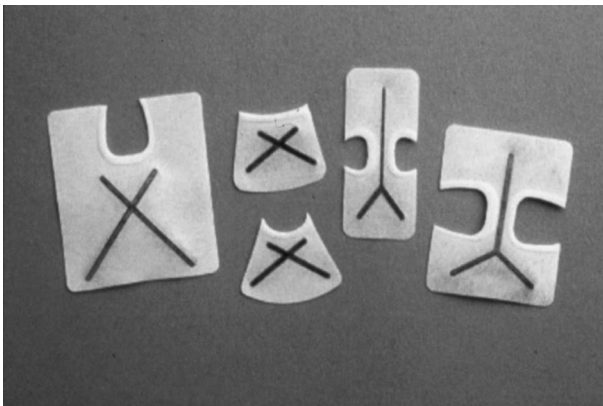


図7 チタン強化型 PTFE 膜

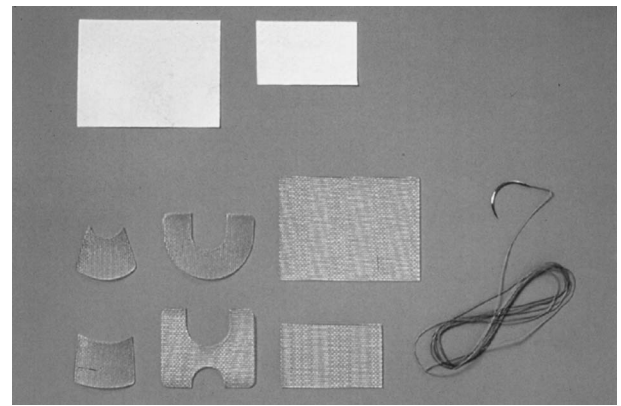


図8 ジーシーメンブレン

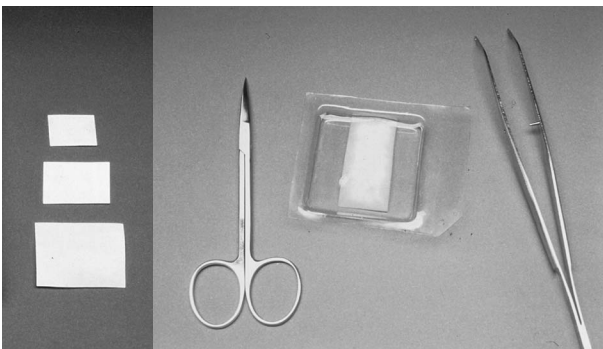


図9 BIOMEND™

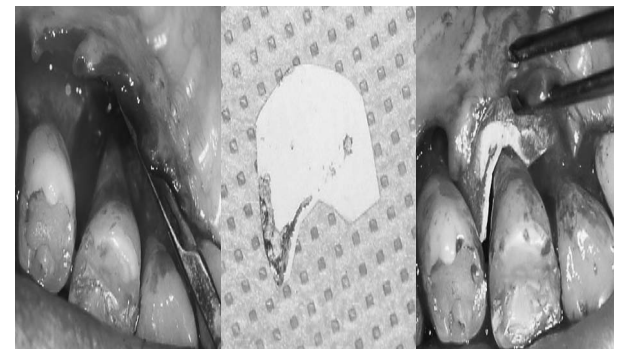


図10 上顎第一小白歯に BIOMEND™ を用いた症例



図11 エムドゲイン®ゲル

吸収性膜は合成高分子，特に乳酸およびグリコール酸を主成分とした生体吸収性ポリエステルのジーシーメンブレン (GC 社) (図8) や RESOLUTE (Goretex 社)，が製品化されている他，コラーゲンを主成分とした BIOMEND™ (Calcitek) (図9，図10)，やコウケンティッシュガイド® (高研) などが製品化されている。これら吸収性膜の違いはその吸収様式であり，ポリエステル膜は加水分解による自己融解 (bioabsorption) で，コラーゲン膜はコラゲナーゼによる酵素溶解 (biodegradation) である。

非吸収性メンブレンでは

長所) 感染が起きても，合嗽剤で対処できる。

リエントリー手術で欠損内が明視野で確認できる。

短所) 2次手術で外科的襲侵を加え，歯肉退縮の可能性はある。

吸収性メンブレンでは

長所) 抜膜の2次手術の必要がなく，再生組織に襲侵を加えない。

短所) 感染が起きた時の対処が難しい。

といった特徴がある。

5) 上記の組み合わせ

外国では，骨移植 (脱灰凍結乾燥骨) と GTR 法の併用が行われて，良好な結果が報告されている<sup>18)</sup>。しかし，骨移植と GTR 法の併用<sup>18,19)</sup>を含めて，根面処理<sup>20)</sup>や分化成長因子<sup>21)</sup>などの併用に関しては，必ずしも併用することでその臨床的パラメーターの改善に統計学的有意差がないとする報告もあり，ともすれば術式が複雑になる危険性もはらんでいる。このため，この分野に関する報告をまとめ，今後の研究によるコンセンサスを必要としている。

さらに，歯の発生過程の研究から，歯根形成期にヘルトヴィッチの上皮鞘から分泌されるエナメルマトリックスタンパクがセメント質形成に重要な役割を果たしていることがわかった<sup>22)</sup>。再生療法にこの発生過程におこる事象を模倣・応用するという概念に基づ

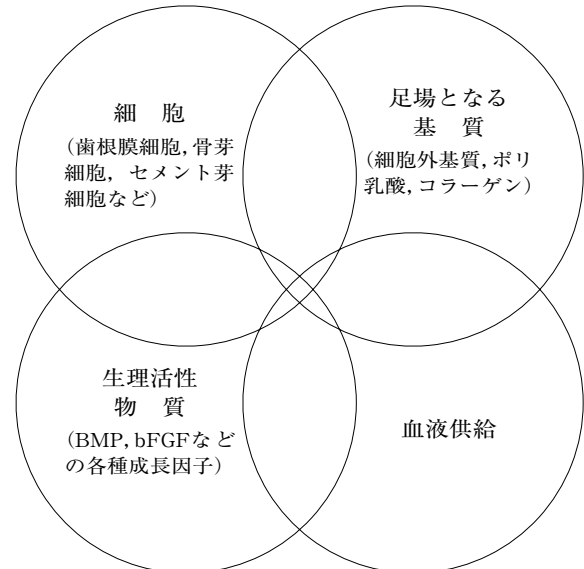


図12 ティッシュエンジニアリングに必要なと考えられる因子

き，幼若ブタ歯胚より抽出したアメロジェニンを主成分とするエナメル基質タンパクを酸で抽出・精製し凍結乾燥した主剤エナメルマトリックスデリバティブ (EMD) と溶解液プロピレングリコールアルジネート溶液 (PGA) が，歯周組織再生材料エムドゲイン®として製品化された。当初，エムドゲイン®は2バイアルタイプの非加熱製剤であったが，現在は，エムドゲイン®ゲルとして1液性の加熱製剤として販売されている (図11)。1液性タイプは，シリンジと注射針がパッケージングされているため操作性も向上している。その効果については Bratthall ら<sup>23)</sup>が楔状骨欠損部においてエムドゲイン®とエムドゲイン®ゲルの使用比較について報告しているが，その結果，両者で臨床的パラメーターについて改善がみられたが統計学的有意差はなかったとしている。臨床的に使用が容易な組織再生用の材料と考えられるが，臨床的な報告がまだ少ないので，今後の報告が必要であり，どの程度の効果が得られるか早く明らかにされる必要がある。

### おわりに

ここでは，新世紀の組織再生用歯科材料ということで，現在行われている再生療法から今後の再生療法における材料について紹介してきた。しかし，歯周治療イコール歯周組織再生療法ということではなくて，あくまで従来の歯周基本治療をしっかりと行うことが再生療法の成功の鍵となる。上記，各処置および歯周組織再生材料の使用にあたっては，これらのことをふまえたうえで適応をみきわめ診断基準を確立し選択していくべきであろう。

近年，ティッシュエンジニアリングによる組織再生

が盛んに行われるようになってきたが、歯周組織再生の分野で考えると、細胞（歯根膜細胞、骨芽細胞、セメント芽細胞など）、足場となる基質（細胞外基質、ポリ乳酸、コラーゲンなど）、生理活性物質（分化成長因子など）、血液供給が、歯周組織再生を構築する基本的必要因子と考えられる（図12）。これからは、これらの因子のすべて、あるいは一部にティッシュエンジニアリングを応用した新しい歯周組織再生療法の開発が進み、より良く確実性のある再生療法が身近なものとなれば、生涯自分の歯を持ち続けることも可能になり、8020運動が達成される日も、遠い将来ではなくなるであろう。とりわけ幹細胞を用いる治療法が確立し、臨床応用が可能になるとその成績は大幅に向上するであろう。

### 文 献

- 1) Melcher AH. On the repair potential of periodontal tissues. *J Periodontol.*, 47 : 256~260, 1976.
- 2) Nyman S, Gottlow J, Karring T, Lindhe J. The regenerative potential of the periodontal ligament. An experimental study in the monkey. *J Clin Periodontol.*, 9 : 257~265, 1982.
- 3) アメリカ歯周病学会編（岡田宏監訳）：AAP 歯周治療法のコンセンサス 1996, クインテッセンス出版, 東京, 1999, 68~72.
- 4) Gross M and Dexter TM. Growth factors in development, transformation, and tumorigenesis. *Cell*, 64 : 271~280, 1991.
- 5) Cochran DL and Wozney JM. Biological mediators for periodontal regeneration. *Periodontol 2000*, 9 : 40~58, 1999.
- 6) Wozney JM, Rosen V, Celeste AJ, Mitsuoka LM, Whitters MJ, Kriz RW, Hewick RM, Wang EA. Novel regulators of bone formation molecular clones and activities. *Science*, 242 : 1528~1534, 1988.
- 7) Greenhalgh DG. The role of growth factors in wound healing. *J Trauma*, 41 : 159~167, 1996.
- 8) Marx RE, Carlson ER, Eichstaedt RM, Schimmele SR, Strauss JE, Georgeff KR. Platelet-rich plasma : Growth factor enhancement for bone grafts. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 85 : 638~646, 1998.
- 9) Sigurdson TJ, Lee MB, Kubota K, Turek TJ, Wozney JM, Wikesjo UM. Periodontal repair in dogs : recombinant human bone morphogenetic protein-2 significantly enhances periodontal regeneration *J Periodontol*, 66 : 131~138, 1995.
- 10) Kinoshita A, Oda S, Takahashi K, Yokota S, Ishikawa I. Periodontal regeneration by application of recombinant human bone morphogenetic protein-2 to horizontal circumferential defects created by experimental periodontitis in beagle dogs. *J Periodontol*, 68 : 103~109, 1997.
- 11) Boyne PJ, Marx RE, Nevins M, Triplett G, Lizaro E, Lilly LC, Alder M, Nummikoski P. A feasibility study evaluating rhBMP-2/absorbable collagen sponge for maxillary sinus floor augmentation. *Int J Periodont Rest Dent*, 17 : 11~25, 1997.
- 12) Sigurdson TJ, Nygaard L, Tatakis DN, Fu E, Turek TJ, Jin L, Wozney JM, Wikesjo UM. Periodontal repair in dogs : evaluation of rh BMP-2 carriers. *Int J Periodont Rest Dent*, 16 : 524~537, 1996.
- 13) Kuboki Y, Sasaki M, Saito A, Takita H, Kato H. Regeneration of periodontal ligament and cementum by BMP-applied tissue engineering. *Eur J Oral Sci* 106 : 197~203, 1998.
- 14) Murakami S, Takayama S, Ikezawa K, Shimabukuro Y, Kitamura M, Nozaki T, Terashima A, Asano T, Okada H. Regeneration of periodontal tissues by basic fibroblast growth factor. *J Periodont Res*, 34 : 425~430, 1999.
- 15) Brunsvold MA and Mellonig JT. Bone grafts and periodontal regeneration. *Periodontol 2000*, 1 : 80~91, 1993.
- 16) Constantz BR, Ison IC, Fulmer MT, Poser RD, Smith ST, VanWagoner M, Ross J, Goldstein SA, Jupiter JB, Rosenthal DI. Skeletal repair by in situ formation of the mineral phase of bone. *Science*, 267 : 1796~1799, 1995.
- 17) Shirakata Y, Oda S, Kinoshita A, Kikuchi S, Tsuchioka H, Ishikawa I. Histocompatible healing of periodontal defects after application of an injectable calcium phosphate bone cement. A preliminary study in dogs. *J Periodontol*, 73 : 1043~1053, 2002.
- 18) De Leonardis D, Garg AK, Pedrazzoli V, Pecora GE. Clinical evaluation of the treatment of class II furcation involvements with bioabsorbable barriers alone or associated with demineralized freeze-dried bone allografts. *J Periodontol*, 70 : 8~12, 1999.
- 19) Trejo PM, Weltman R, Caffesse R. Treatment of intraosseous defects with bioabsorbable barriers alone or in combination with decalcified freeze-dried bone allograft : a randomized clinical trial. *J Periodontol*, 71 : 1852~1861, 2000.
- 20) Dyer BL, Caffesse RG, Nasjleti CE, Morrison EC. Guided tissue regeneration with dentin biomodification. *J Periodontol*, 64 : 1052~1060, 1993.
- 21) Rossa C Jr, Marcantonio E Jr, Cirelli JA, Marcantonio RA, Spolidorio LC, Fogo JC. Regeneration of Class III furcation defects with basic fibroblast growth factor (b-FGF) associated with GTR. A descriptive and histometric study in dogs. *J Periodontol*, 71 : 775~784, 2000.
- 22) 石川 烈 翻訳監修 EMDOGAIN® 歯周組織再生への生物学的アプローチ. *J Clin periodontol (日本語版)*, 24 : 657~714, 1997.
- 23) Bratthall G, Lindberg P, Havemose-Poulsen A, Holmstrup P, Bay L, Soderholm G, Norderyd O, Andersson B, Rickardsson B, Hallstrom H, Kullendorff B, Skold Bell H. Comparison of ready-to-use EMDOGAIN-gel and EMDOGAIN in patients with chronic adult periodontitis. *J Clin Periodontol*, 28 : 923~929, 2001.

## 特 別 企 画

## 新世紀の歯科薬剤・材料

## — 新世紀の歯科用接着材料 —

日 野 浦 光

— Adhesive Bonding for the New Century —

Ko HINOURA

Hinoura Dental Office

**キーワード** 接着 (adhesion), ボンディング材 (bonding agent), 修復材 (restorative materials), プライマー (primer), ミニマルインターベンション (minimal intervention)

## はじめに

科学の世紀とも言われる20世紀に、その科学技術は様々な進歩を遂げた。歯科治療の分野においても、優れた材料が製品化されるとともに予知性の高い治療術式が提案されてきた。このなかで、修復材の進歩については1980年代から始まる歯質接着性の飛躍的向上が特筆され、白い歯を希求する患者側からの審美修復に対する要求の高まりと相まって、歯質接着性修復システムとして21世紀を迎えた今日に至ってもその進歩は続いている。

最新の修復材あるいは修復法としては、コンポマー、フロアブルレジン、ハイブリッドセラミクスあるいはCAD-CAMによる充填物の製作などが挙げられるが、これらのいずれもが高い審美性を有するとともに安定した歯質接着性を示している。とくに、修復材の接着に関しては日本が世界をリードしてきた分野であり、接着強さの向上のみならずその接着性に影響を及ぼすと考えられるテクニクセンシティブ因子を排除しつつ、臨床操作ステップ数を減少させながら長期間の安定した接着を得ることを可能としてきた。

修復材の接着性の向上は、辺縁封鎖性を確実なものとするとともに健康歯質の削除を最小限でとどめること(修復治療のダウンサイジング<sup>1,2)</sup>)につながったために、歯の寿命を延長することに貢献した<sup>3)</sup>。このような歯質と同様の色調を有するとともに優れた接着性

を有する修復材の開発は、健康歯質保存という観点からもカリオロジーに基づいて行われる修復治療の強力な支援材料となり、今後ともその重要性は増すものと考えられる<sup>4)</sup>。

これまで発展を遂げた「歯科における接着」を本特集の表題である「新世紀の歯科診断と歯科治療」の観点から捉えるならば、これは「先進的治療技術」であったものから21世紀に入って一般歯科診療を支える「基本的治療技術」へ移行したと考えても良いのではないだろうか。本稿では、歯科治療に変革をもたらした、今日ではあらゆる臨床場面で活用されている接着技術、とくにう窩治療において求められる接着について、その基礎的コンセプトの変遷あるいは術式を含めて紹介する。

## 1. 修復材の発展と歯質接着性

審美性修復材といえばシリケートセメントを指していた時代もあったが、コンポジットレジンの登場とともにこの修復材は姿を消していった。今日の臨床においても、審美性修復材の主流であるコンポジットレジンにはモノマーあるいはフィラーに改良を加えるとともに、その重合硬化形式を化学重合から光重合へと変更しながら改良が続いている。その審美性については豊富な色調が用意されており、機械的性質および操作性も向上したところから臨床応用範囲も拡大している。

このコンポジットレジンの発展の過程において特筆すべきことは、過去30年にわたり、そして今日においても続いている接着技術の進歩が挙げられる<sup>5)</sup>。歯質接着技術の進歩については、接着システム製品の年代

表1 レジン充填用歯質接着システムの分類

|      |   |             |
|------|---|-------------|
| 第一世代 | 接着対象の主体はエナメル質   | スマイヤ層を除去しない |
| 第二世代 | 機能性モノマー（リン酸エステル系モノマー）の応用  |             |
| 第三世代 | スマイヤ層の処理とプライマーによる前処理  | スマイヤ層を除去、改質 |
| 第四世代 | セルフエッチングプライマーの導入  |             |
| 第五世代 | 2ステップシステム（エナメル質，象牙質一括処理）<br>One-bottle adhesive system と Self-etching primer system | スマイヤ層を完全除去  |
| 第六世代 | 1ステップシステム Single application adhesive system  |             |

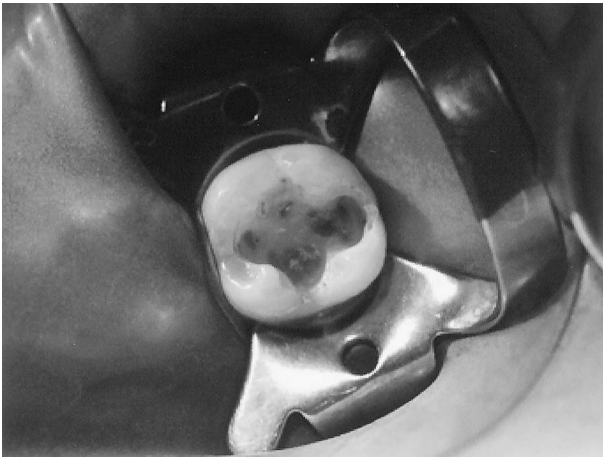


図1 インレーが装着されていたが、その周囲から腐が進行して、同部を取り除いた症例。う窩は深い、優秀な接着技術の恩恵により以前は行っていた覆髄などを行う必要はない (7)



図2 コンポジットレジンにより修復した。一連の治療は、無麻酔下で行っている (7)

による分類として提案されている第1～6世代までの区分けを見ることで理解が容易となるものと考えられる<sup>6)</sup> (図1)。

## 2. 接着のメカニズム

接着システムの発展を理解するためには、歯質接着のメカニズムを知る必要がある。一般に物と物が接着するためには、①被着体表面の前処理、②接着材で被着面がぬらされる、③接着材と被着面の界面に接着力が発現する、④接着材が硬化する、の4点が必要であると考えられている。

接着は接着材を用いて二つの物体を結合させることであるが、ここで用いられている接着材の機能を十分発揮させるためには被着面の前処理が必要である。前処理を行う目的は、接着を阻害する因子を取り除き被着体表面のぬれ性を向上させることによって接着に有利な状態にすることである。例えば、エナメル質をリン酸エッチングすることは、被着体の表面を一層除去して新鮮面を露出させるとともにこの面を粗造化することによって機械的維持を向上させる処理である。さらに、エナメル質表面を極性化し、そのぬれ性を向上させることによって、接着材が広がりやすくする効果

も有している。一方、接着材に含有されている機能(接着)性モノマーは、歯質に化学的に吸着しつつ重合硬化することによって接着系を成立させる。

### 1) エナメル質に対する接着

エナメル質への接着は、リン酸を主とした酸を用いたエッチングとともに、機能性モノマーを含有するボンディング材とによって獲得される。すなわち、酸を用いてエナメル質表面を溶解除去することによって微細な凸凹を形成し、この部にボンディング材が拡散、重合硬化することによって投錨効果を発揮して接着系が形成される。このように、エナメル質に対する接着機構の主体となっているものは微少な機械的保持 (Micro-mechanical retention) であり、エナメル質の酸処理によって得られる効果である①清掃作用②粗造化作用③極性化作用④ぬれ性の向上という因子が重要となる。したがって、臨床的には酸処理技法がエナメル質接着の成功のカギを握る重要なステップとなる。

エナメル質の酸処理効果に影響を及ぼす因子としては、酸の種類、濃度および処理時間などがあるが、基本的には各製造者の指示に忠実に従うことで良好な結果が得られる。一方、被着体であるエナメル質における影響因子としては、乳歯あるいは永久歯の歯頸部で認められる無小柱エナメル質、老人歯あるいはフッ素

の影響など、エッチング効果が得られにくい症例などが挙げられ、エッチング時間の延長などの対応が必要となる。

## 2) 象牙質に対する接着

象牙質は、エナメル質と比較して有機質および水分を多く含み、細管構造を呈していることなどから、レジンの接着は困難であると考えられてきた。しかし、適切な前処理と接着材の組み合わせによって、1982年に中林<sup>7)</sup>により報告された樹脂含浸層<sup>8)</sup>（ハイブリッド層）を形成することによって象牙質接着の獲得が可能となった。すなわち、酸処理によって無機成分が除去され、生じた微小空隙にレジンモノマーが浸透、重合硬化することによってレジンと象牙質とが機械的に嵌合するというメカニズムである<sup>9)</sup>。臨床的に良好な象牙質接着を得るためには、この機械的嵌合、すなわちレジン成分と被着面である象牙質表層とのハイブリダイゼーションが必要不可欠であると考えられている<sup>10)</sup>。

## 3. 接着システム

市販されている接着システムでは、2～3ステップの臨床操作によって前述した生体材料と歯質とのハイブリダイゼーションが形成される。これらの接着システムは、その基礎をなす接着術式に基づいて以下のように分類されるとともに臨床操作ステップ数によって細分されている。

現在市販されているボンディングシステムの多くは、いわゆる第五世代の製品がその主流と考えられる。すなわち、臨床操作を2ステップと簡略化したシステムで、その製品構成から「One-bottle adhesive system」と「Self-etching primer system」の2種類に大別されている。

最近では、エッチング、プライミングそしてボンディング材の機能をすべて併せ持った接着材として、第六世代の製品が市販、臨床応用が開始された。本システムは、接着材を塗布、一定時間作用させた後に照射を行うという一回処理を特徴としている。その臨床使用法は簡便ではあるが、作用時間が比較的長いことあるいはエナメル質接着性に不安が残ることなど解決すべき問題も抱えているようである<sup>11)</sup>。しかし、臨床医が求めている未来系の接着システムとしては期待が大きいものがある。

## 4. 2ステップシステムの接着メカニズム

市販の歯質接着性システムのうちでも、その主流となっている2ステップシステムについて、その歯質接着のメカニズムを考えてみたい。

### 1) One-bottle adhesive system

（ウエットボンディングシステム）

本システムでは、窩洞形成時に生じたスミヤ層を酸処理・水洗によって除去しているために、象牙質表面の3～5 μmが脱灰されコラーゲン線維が露出した状態になる。この脱灰露出コラーゲンに、アドヒーズ中のレジン成分が浸透、硬化することによって樹脂含浸層が形成されるが、水洗後の象牙質表面は水分によって湿潤した状態に保たれなければ良好な接着を生じることはないので注意が必要である。水洗後に、もし誤って象牙質面を乾燥させると、露出コラーゲンが収縮し引き続いて塗布されるアドヒーズの浸透が妨げられることになる。臨床的には、プロットドライテクニック（小綿球など余剰水分を吸取る）あるいは1～2秒のエアブローを行うなどの工夫をするとともに、良好なハイブリダイゼーションを形成させるために、必要であればアドヒーズを2度塗布するなどレジン成分を量的に増やすことが肝要である<sup>12)</sup>。

### 2) Self-etching primer system

セルフエッチングプライマーシステムは、酸性の機能性モノマーを数十%含有したプライマーを塗布することによって、歯質表面をエッチングするとともに、ボンディング材へのヌレ性を高めるためのプライミングを同時に行うシステムである。水洗が不要であるとともに、プロットドライなどの術者によって解釈が異なる象牙質表層の湿潤状態に対する規制が少ないことから、本邦においては2ステップシステムの主流となっている。さらに、その接着機構からレジン成分を含有したプライマーが象牙質を脱灰しながら、その部へレジンモノマー成分を供給しているところから、いわゆる脱灰樹脂未含浸象牙質層の存在する可能性は低いものと考えられる。

さらに最近では、Self-etching primer systemをその脱灰程度の強弱によって“ストロング”と“マイルド”に細分化する傾向にある。すなわち、“ストロング”セルフエッチングシステムはpHが1以下という強い脱灰作用を有しているところから、その接着界面象牙質

表2 歯質に対する表面処理ステップの違い

| 第三世代<br>第四世代 | One-bottle system<br>(第五世代) | Self-etching primer<br>(第五世代) | One-step bonding<br>(第六世代) |
|--------------|-----------------------------|-------------------------------|----------------------------|
| エッチング        | ステップ1                       | ステップ1                         | ステップ1                      |
| プライマー処理      | ステップ2                       |                               |                            |
| ボンディング       |                             |                               | ステップ2                      |

の超微細構造はリン酸を用いて処理をするシステムとほぼ同様の像を呈する。一方、“マイルド”セルフエッチングシステムのpHは2～3程度であるところから、比較的薄い樹脂含浸層を形成するとともに、化学的にも歯質と接着反応を示す。しかし、“マイルド”セルフエッチングシステムの欠点としては、エナメル質への接着性がリン酸を用いた“ストロング”システムに比較して低いことが挙げられる。症例によっては、プライマー塗布に先駆けてエナメル質のみをリン酸処理するなどの対応が必要である。

## 5. グラスアイオノマーセメント

光重合型レジンと審美修復処置のほとんどの症例で使用される修復材であるが、部位あるいは症例によってはその歯質接着性が安定していること、あるいは抗う蝕性であるなどの理由から、グラスアイオノマーセメントも用いられることも多い。

グラスアイオノマーセメントの歯質に対する接着機構は、ポリアクリル酸などによってコンディショニングされた歯面へのセメント成分の一部浸透と、ポリアクリル酸と歯質の無機成分との化学的反応によるものと考えられている。また、グラスアイオノマーセメントには、ゲル相と呼ばれる厚さ0.5～1 μmの特徴的な薄層が観察されるが、これはポリアクリル酸とカルシウムとの間のイオン相互作用による化学結合の結果であると考えられている。

## 6. 金属（合金）用接着システム

金属の接着システムは、合金を貴金属合金と非貴金属合金の2つに分けて考えると理解しやすい<sup>13)</sup>。その表面処理は、維持装置、微小機械的維持、直接接着型表面処理、介在型表面処理、の4種類に分類できる(表3)。

維持装置と微小機械的維持では、金属表面に凹凸をつけ、そこに接着材が進入し硬化することによって生じる機械的な嵌合力、すなわち投錨効果によってレジンを金属が一体化しはづれにくくなる。通常、直径50～125 μmのアルミナ粒子を5気圧程度の圧力で金属表面に勢いよく吹き付けるサンドブラスト処理によって粗面を形成するとともに新鮮面を露出する。

介在型表面処理とは、金属表面の元素を変える方法である。スズ電析やアドロイ法では、貴金属であっても接着に関与する表層だけは非貴金属で被われたことになる。直接接着型のプライマー処理は、普通はサンドブラスト処理や介在型の表面処理と組み合わせて行われる。金属用のプライマーは1液性でしかも揮発性であり、含まれている機能性モノマー分子が金属表面と他のレジンをつなぐ役目をはたす。現在使用されている機能性モノマーは、官能基の種類によって硫黄系、リン酸エステル系およびカルボン酸系の3種に分類される。硫黄系は貴金属（合金）に、リン酸エステル系やカルボン酸系は非貴金属（合金）に有効と考えてよいであろう。硫黄系モノマーは保存安定性の関係で接着剤のベースモノマーと共存させることは困難である。したがって、接着システムとしては、①貴金属用プライマーを金属面に塗布、②歯質接着性モノマーを含む接着性セメントで装着、というように2つの材料を併用する必要がある。

## 7. セラミックス用接着システム

セラミックスの接着においては、微小機械的維持とシラン処理剤を併用するのが一般的である<sup>13,14)</sup>。微小機械的維持を得るためには、フッ酸やフッ化水素アンモニウムによるエッチング処理、あるいはサンドブラスト処理が施される。シラン処理剤にはシランカップリング剤(γ-MPTSなど)が含まれている。

シランカップリング剤は、一般に「R-Si-X3」の構造式で表される。レジンとポーセレン間に良好な接着を得るためには、シランカップリング剤とポーセレンとを効率よく反応させる必要がある。そのためには、γ-MPTSのメトキシ基またはシラノール基とポーセレン表面のOH基との反応を促進させる必要がある。このシランカップリング剤の活性化を計る方法として、加熱処理、酸処理あるいは各種カルボン酸系モノマーによる処理等が挙げられる。これらの方法のなかで、最も有効な方法とされているのは加熱処理で、熱によって化学反応を促進させるものである。

## 8. 被着面としての象牙質を考える

最新の接着システムの健全象牙質への接着性能の向

表3 金属表面処理法の分類

| 維持装置                                   | 微小機械的維持                        | 介在型                                    | 直接接着型   |
|--|--------------------------------|--|---------|
| 金属床のレジン維持部<br>前装冠のアンダーカット<br>リテンションビーズ | サンドブラスト処理<br>電解エッチング処理<br>薬品処理 | スズ電析<br>シロックシステム<br>ロカテックシステム<br>アドロイ法 | プライマー処理 |

上には目を見張るものがあるが、これ以上の接着性の向上には意味を見出しがたいのではという意見さえある。しかし、通常の接着強さ試験は、う蝕などの存在しない抜去歯をその被着対象としているところから、透明象牙質や硬化象牙質といった臨床に即した病的象牙質を対象とした場合とその接着性は異なるものと考えられる<sup>15)</sup>。さらに、病的象牙質では樹脂含浸層における“質”の低下が予想されるところから、ナノメートルレベルでの辺縁漏洩（ナノリーケージ<sup>16)</sup>）を生じさせる可能性もある。

#### 1) う蝕硬化象牙質への接着

慢性う蝕の軟化象牙質（う蝕象牙質外層）直下には、う蝕検知液に染色されないう蝕象牙質内層とともに透明象牙質（透明層）が存在している。この透明象牙質では、象牙細管内に大小さまざまなリン酸カルシウム結晶が沈着しており、最新の接着システムを用いても期待した接着力が得られない可能性が指摘されている<sup>17)</sup>。

#### 2) 歯頸部摩耗硬化象牙質への接着

歯頸部摩耗症あるいはアブフラクションの結果として生じる楔状欠損においてもまた、接着が困難な被着体として認識されている。被着歯面の象牙細管は種々のリン酸カルシウム結晶で封鎖されて、う蝕象牙質の場合と同様にエッチング効果およびレジンの浸透性が阻害され、結果として接着性が低下する。

さらに、歯頸部付近は咬合に伴って生じる歯牙内部での応力が集中する場ともなるところから、修復物は常に脱落の危険性にさらされている<sup>18)</sup>。

### 9. 接着技術の向上とう蝕治療の変化

エナメル質および象牙質の両被着体に対して安定した接着性を有する修復材の開発によって、健康歯質の

削除を最小限にすることが可能となり、う蝕の大きさあるいはその形そのものが窩洞形態を決定する因子となった<sup>19)</sup>。また、接着性の向上は修復材の辺縁封鎖性を確実なものとするとともに、象牙質との接合界面にハイブリッド層を形成することによって歯髄を保護するという効果も期待されている<sup>20)</sup>。最近では、これら修復システムへのフッ素徐放性の付与とともに、抗菌剤の応用などについても検討されている。これらの歯質接着性材料の開発、改良は、健康歯質を積極的に保存するという観点からも、カリオロジーに基づいて行われる新しい修復治療概念であるミニマルインターベンション（Minimal Intervention）の強力な支援材料として、今後ともその重要性は増すものと考えられる。

ミニマルインターベンションという治療概念は、Minimal intervention dentistry-a review, FDI Commission Project 1-97というタイトルの論文としてオーストラリアのDr. M. J. TyasとDr. G. J. Mount、米国のDr. K. J. AnusaviceおよびオランダのDr. J. E. Frenckenの共著としてFDIの学会誌であるInternational Dental Journalに2000年に登場したのが最初とされる<sup>21,22)</sup>。20世紀のう蝕治療は、19世紀後半から20世紀初めにかけてDr. G. V. Blackが確立した窩洞の5原則をバイブルとして発展してきたが、その20世紀最後の年にミニマルインターベンションという治療概念が登場したことは、21世紀のう蝕治療の方向性を展望する上で象徴的なことであると考えられる。

カリオロジーの発展とともに患者個々のう蝕に対するリスクファクターの分析が臨床で行われるようになり、う蝕治療イコール切削という概念に変化の兆しが見られるようになってきた。すなわち、初期う蝕に対してはこれを管理（オブザベーション）することによって、健全エナメル質を維持できる可能性が示され、フッ化物製剤などを併用した患者の協力を前提と



図3 上顎第一大臼歯の近心隣接面部に発生したう蝕を、コンタクトポイントを残してトンネルテクニクにより除去した



図4 コンポジットレジンによる修復。ダウンサイジングの考え方に基づき、できるだけ健康歯質は切削したくない





図5 上顎側切歯が矮小歯で、本人は気にしているが健康な歯は切削したくない。一切切削せずに接着技術を応用して修復することにした



図6 修復の完了。本人が一番喜んだことは言うまでもない

した適切な口腔衛生指導とカリエスリスクの排除によって、切削を伴わない治療法を選択することも可能となってきた<sup>23)</sup>。一方、歯質接着性材料の進歩と開発は、窩洞に対する保持形態や抵抗形態あるいは予防拡大に対する原則に変化をもたらした。これによって、健康歯質の削除量が減少するとともにミニマルインターベンション、すなわち“歯科治療のダウンサイジング<sup>1, 2, 24, 25)</sup>”を可能とした。

すなわち、根拠に基づいた診断を行うことによってう蝕の発症あるいは進行を予防するとともに、健康歯質を可及的に保存するという概念を治療の根底におき、術後も予防を中心とした管理を行うことによって現在の健康な口腔内の状態を可能な限り維持しようというものである。このためにも、修復処置が終了した患者に対してはう蝕再発の予防プログラムとして脱灰プロセスに対する処置を行っていく必要がある。これは、定期的なリスク診断を行うとともに、患者別にパーソナルケアとプロフェッショナルケアを組み合わせ、口腔内環境の維持、改善を図るものである。いかに優れた歯質接着性材料が開発されたとしても、メンテナンスなくしてその治療効果の維持は望めないのである。

また、ミニマルインターベンションの概念はう蝕進行過程におけるいずれのステージでも当てはまる。窩底部に微生物が残留していたとしても、その糧道を断つことによってその進行を抑制し歯質を可及的に保存しようというシールドレストレーション<sup>26)</sup>においても、接着技術は必須の要件の一つとなっている。また、露髄部に対する直接覆髄あるいは象牙質コーティング<sup>27)</sup>などに歯質接着性システムが応用され、積極的に生体保護や歯髄保護に役立てるという考え方も生まれている。このように、接着技術の発展によってう蝕の結果生じたう窩に対する治療分野では、できるだけ健康歯質を切削せずに審美性の高い充填処置を行うことが可能となり、予防を視野に入れた真の意味での“歯

の治療”が可能となりつつある。

## 10. 修復材の選択

う蝕の結果生じたう窩の修復処置において、修復材の選択基準としては、その接着性を考慮する必要がある。感染歯質が除去され、術野が唾液、血液あるいは浸出液などから完全に隔離できる症例では、修復材はその接着性能を十分に発揮することができる。しかし、う蝕病巣あるいは唾液等で汚染された場合にはその接着強さが極端に低下する。このような症例においては、修復材それ自身に接着性を有するガラスイオノマーセメントが有用であり、修復材としてはファーストチョイスと考えられる。しかも、最近のガラスイオノマーセメントは、成分としてレジンを含むことによって感水性が低下し、粉末の微細化などによって審美性あるいは研磨性も向上した<sup>18)</sup>ところから臨床使用頻度は増加している。

## 11. 21世紀に期待するもの

ミニマルインターベンションは接着歯学の発展なくしては語れない言葉であるが、歯の寿命を延長させるという意味からもますます重要な意味を持つてくるであろう。この言葉の広がり、国民をも巻き込んだこの概念の広い普及は、う蝕治療を考え直す一因ともなっている。まさに、接着歯学の恩恵である。

この恩恵を国民に還元して、長く自身の歯を使用してもらうように医療提供者側も努力していかなければならない。患者に喜ばれる真の歯科治療とは、決して歯を切削することではなく、接着歯学やカリオロジーの進歩をいち早く取り入れて健康な歯質を切削することなく自身の歯を長く使用してもらうことである。診断から始まるMIのコンセプトによる新しい治療法は、このような患者さんからの要求にも合致したもの



図7 失活歯にメタルコアを装着するとよく歯根が破折を起こすことがあるが、接着性のあるレジンコアを応用することによりこの問題は解決できるとされている



図8 ユニフィルコア（ジーシー）により、歯根に接着できるコアを形成した

となってくる。

歯質接着性システムの面からは、当面はどのような発展が望まれるのであろうか。接着強さの更なる向上も期待されるが、改善の余地も残されている。すなわち、プライマーを中心とした製品はシェルフライフが短く、保管や使用方法に制約が多いため、その製品の最大能力を引き出すためには細心の注意が必要となる。したがって将来的には、口腔内という接着系の形成には不利な条件下でも、簡便な操作で安定した接着性が発現される製品が望まれる。

接着強さが向上し、ますます取れにくくなってきたことに対する弊害もある。すなわち、充填物の一部に欠陥を生じることによって2次う蝕が発生しやすい状況になったとしても簡単には脱落することはないところから、本来ならば補修修復の対象であったものが再治療をせざるを得ない状況になる可能性が考えられる。逆に、修復物に何らかの欠陥を生じた場合は、クラックなどの事故部を自動的に修復するような充填物の開発など、歯の寿命を考える上では大切ではないかと考える。逆に、自己修復不可能な程度の欠陥が生じた場合は、自然脱落することによって患者あるいは歯科医師に知らせるような知的修復材の開発など、臨床医の立場からは望まれるのである。また、修復材を除去しなければならない状況では、多少なりとも健康歯質を切削することになるが、これが何らかの操作によって簡単に接着が破綻するような製品も、逆説的ではあるが存在しているのではないかと考える。例えば、青色光線の照射によって修復物が硬化するが、赤色光線の照射によって接着剥離が生じるなどである。

さらに近未来的には、ガラスイオノマーセメントのようにそれ自体が歯質に接着する能力を有する高分子修復材が開発されることであろう。そのような修復材を、最小限の歯質削除によって形成された窩洞に充

填し、その修復物が経時的に硬化することによって象牙質に接する部では象牙質の、エナメル質に接する部ではエナメル質の物性に限りなく近づくような、歯の機能を有する生体材料が開発されることを願うものである。

#### おわりに（歯科医院の構造改革）

科学技術の進歩につれて、う蝕の結果として生じたう窩に対する修復治療の分野においても、優れた材料が開発されるとともに効果的臨床治療術式が提案されてきた。また、カリオロジーも基礎的知識を臨床に昇華させることによって飛躍的に進歩してきた。これら歯科治療における変革は、ミニマルインターベンションという治療概念に集約されることによって、歯質接着性材料の支援を受けて臨床において広まりつつある。患者さん自身から自分の歯を削られたくない、そしてできるだけ自分の歯で一生を過ごしたいという思いが強まる中で、接着歯学の支援を受けたミニマルインターベンションという治療概念は、21世紀という時代に即した治療法となるものと考えられる<sup>28,29)</sup>。また、ミニマルインターベンションを実践するためには、歯科治療技術の変化あるいは修復材の進歩に関して目に見える形で積極的に患者さんに提示する必要があるとともに、歯科医院やスタッフの構造改革が必要であると考えられる。

いずれにしても、修復処置の目的は患歯の審美性ならびに機能を回復することによって、さらに個々の歯の寿命を長らえることによって、国民の健康の維持、増進に寄与することである。

## 文 献

- 1) 日野浦 光：修復治療のダウンサイジング（齲蝕治療・リボリューション），デンタルダイヤモンド（増刊号），22：148～154，1997.
- 2) 日野浦 光，豊島義博：接着性材料を多目的に使用するために一特に窩洞のダウンサイジングによる歯質の保存について，日本歯科評論，668（June）：9～11，1998.
- 3) 日野浦 光：小さな齲蝕は最小限の切削で修復（最小限の切削でどこまで修復できる），歯界展望，93：278～283，1999.
- 4) 松村英雄，熱田 充：新世紀の歯科診断と歯科治療—接着—，日本歯科医学会雑誌，20：25～31，2001.
- 5) Perdig J, Lopes M：Dentinbonding-Questions for the new millennium, J Adhesive Dent, 1：191～209，1999.
- 6) Van Meerbeek B, Perdig J, Lambrechts P, Vanherle G：The clinical performance of adhesives, J Dent, 26：1～20，1998.
- 7) 中林宣男：接着界面の象牙質側に生成した樹脂含浸象牙質について，歯材器，1：78～81，1982.
- 8) Van Meerbeek B, De Munck J, 井上 哲，吉田靖弘：樹脂含浸層形成による象牙質接着の最新コンセプト，DE，142：21～24，2002.
- 9) 平 曜輔，松村英雄，熱田 充：歯科接着システムの分類，接着歯学，20：68～77，2002.
- 10) 秋本尚武，横山 元，大森かをる，鈴木司郎，河野 篤，Charles F. Cox：象牙質接着界面の生理的再石灰化 *in vivo*における超微小硬さとEDSおよびSEMによる評価，the Quintessence，21：119～129，2002.
- 11) Miyazaki M, Iwasaki K, Onose H, Moore BK：Enamel and dentin bond strengths of single application bonding systems. Am J Dent, 14：361～366，2001.
- 12) 宮崎真至，小野瀬英雄：ウェットボンディングは難しいか？，デンタルダイヤモンド，23：142～147，1998.
- 13) 宮崎真至：被着面からみた効果があがる接着の利用法④ レジン，セラミックス，メタル面に対する補修修復，デンタルダイヤモンド，26：70～73，2001.
- 14) 河合啓次：被着面からみた効果があがる接着の利用法③ セラミックス・金属への接着—臨床手技上のコツ，デンタルダイヤモンド，26：68～71，2001.
- 15) 日野浦 光：被着面からみた効果があがる接着の利用法① 被着面からみた接着—接着を有効に使うための一手，デンタルダイヤモンド，26：74～77，2001.
- 16) Sano H, Takatsu T, Ciucci B, Horner JA, Matthews WG, Pashley DH：Nanoleakage：Leakage within the hybrid layer, Oper Dent, 20：18～25，1995.
- 17) 吉山昌宏，浦山明久，木持 健，松岡希実，尾崎和美，松尾敬志：う蝕感染象牙質のレジン浸透性，日歯保存誌，42：86～95，1999.
- 18) Grippo JO：Abrasions：A new classification of hard tissue lesions, J Esthet Dent 3：14～19，1991.
- 19) 日野浦 光：創面の確実な封鎖—最小限の歯質削除にとどめる，（新しい齲蝕学・修復学を求めて），補綴臨床（別冊），5：99～102，1997.
- 20) 富士谷盛興：被着面からみた効果があがる接着の利用法② 歯質への接着—刺激の出ない確実な接着のための一手，デンタルダイヤモンド，26：68～71，2001.
- 21) 高江洲義矩，W. R. Hume，熊谷 崇，齊藤孝夫，日野浦 光：MINIMUM INTERVENTION，デンタルダイヤモンド社，東京，2001.
- 22) Tyas MJ, Anusavice KJ, Francken JE, Mount GJ：Minimal intervention dentistry-a review, International Dental Journal, 50：1～12，2000.
- 23) Mount GJ, Ngo H：Minimal intervention A new concept for operative dentistry, Quintessence Int 31：527～533，2000.
- 24) 日野浦 光：う蝕治療の新しいコンセプトからメタルフリーの臨床を考える，デンタルダイヤモンド，27（2002年春季増刊号）：46～47，2002.
- 25) 日野浦 光：う蝕治療のコンセプトと修復材料，東京都歯科医師会雑誌，49：607～613，2001.
- 26) 吉山昌宏，松尾敬志，尾崎和美：齲蝕象牙質へのシールド・レストレーションの可能性細菌を封じ込める治療とその現在，クインテッセンス，18：77～89，1999.
- 27) 日野浦 光，宮崎真至，金丸壽良，大岡悟史，安藤 進，小野瀬英雄：象牙質コーティングに関する研究—とくに仮封材の種類が合着用セメントの象牙質接着性におよぼす影響について—，日歯保存誌，44：637～641，2001.
- 28) 日本接着歯学会：接着歯学—Minimal Interventionを求めて，医歯薬出版株式会社，東京，2002.
- 29) 日野浦 光：MIをとりまく諸問題 ③MIコンセプトの実践による患者満足のために—定期的な来院を促すための構造改革，デンタルダイヤモンド，27（2002年秋季増刊号）：182～186，2002.

## トピックス

## Pithecoïd Symbol（類猿徴，猴徴）と実体顕微鏡

下顎小白歯の根管形態が意外と複雑であることは以前から知られている。山下（1962）は，下顎小白歯に見られる多根性について検索し，類猿徴（猴徴）であると述べている。Vertucci（1978）は，下顎第二小白歯と比べて下顎第一小白歯の根管形態が複雑であることを報告し，下顎第一小白歯の約30%は複根管性であったと述べている。須永ら（2002）のマイクロフォーカスX線CTを用いた研究でも，下顎小白歯の複雑な根管形態が明らかにされている。須永らによれば，下顎小白歯の根管分岐は類舌型が多く，近遠心型の約2.5倍であったという。

下顎小白歯の根管は低位で分岐することが多いため，分岐部位を肉眼で確認することは困難である。さらに根

管分岐の角度も大きいことから，根管治療はかなり厄介である。拡大鏡（ルーペ）を用いても，複根管性の下顎小白歯を的確に根管処置することは極めて難しい。照明が根管の奥深くには届かないためである。こうした症例では，実体顕微鏡の利用が不可欠である。顕微鏡下で視野が拡大されることは勿論であるが，照明の光軸と術者の視軸とが一致するため根管深くまで光が届き，分岐根管を明瞭に確認できる。長い間，見ザル・言わザル・聞かザル，の三ザルであった根管治療に，今，光明が射し始めた。

（須田英明）

## ターム

## 用語解説

**In silico 生物学**

生物（実験動物を含む）そのものを使って行う実験系を *in vivo* といい、培養細胞や組織を培養して行う実験系を *in vitro* というのに対して、最近コンピューターを用いて、シミュレーションやモデリングが行われてきている。これを *in silico* あるいは *in silico* 生物学という。コンピューター内を表す言葉として用いられている。ゲノム情報、プロテオーム情報をもとにして細胞内で実際に起こっているかのようにモデルを作りコンピューター内でシミュレーション実験を行うバーチャル細胞や病理現象モデルなどが再現されてきている。カリフォルニア大学、ソーク研究所、アメリカ、エネルギー省などではバーチャル細胞プロジェクトなどが進められている。

（大浦 清〔本文7頁図1〕）

**ゲノミクス**

全塩基配列が決定された生物のゲノム情報をもとに、全遺伝子の発現動態や機能を網羅的、系統的に解析することをゲノミクスといい、ゲノム創薬を進めていく上で有用な情報源となる。ゲノムインフォマティクス（ゲノム情報科学）はアノテーション（全ての同定された遺伝子に系統的なコード番号あるいは名称を与えること）によって複雑なゲノム情報を解析してくれる。

ゲノミクスには他の生物のゲノム情報と比較研究する比較ゲノミク

ス、ゲノム情報をもとに各遺伝子産物の機能や生理的役割を研究する機能ゲノミクス、タンパク質の三次元立体構造を解析、決定する機能ゲノミクス、ゲノム情報、ゲノム解析技術を用いて網羅的、体系的に薬物の応答性を研究する薬理ゲノミクス、薬物の副作用などの毒性をゲノムレベルで解明する毒物ゲノミクスなどがあり、副作用の少ないゲノム創薬に役立つのみならず、患者の個々の体質に合わせた安全で、効果的ないわゆるオーダーメイド医療が提供されるであろう。

（大浦 清〔本文7, 8頁〕）

**COX-2 阻害薬  
(シクロオキシゲナーゼ阻害薬)**

急性炎症の場合は局所の循環障害と滲出が主な現象であり、発熱物質（ヒスタミン等）、ペプチド類（ブラジキニン等）、脂質類（プロスタグランジン (PG)),  $K^+$  が関与している。PG はそれ自身でも起炎性をもっているが、それ以上に他の種々なケミカルメディエータの作用を増強させる働きをもち、炎症を修飾する役割をしている。したがって、歯科領域では、とくに酸性の非ステロイド性抗炎症薬 (NSAIDs) を鎮痛作用の目的として用いるが、その使用目標は本来 NSAIDs の薬理作用がアラキドン酸から PG が合成される代謝経路（アラキドン酸カスケード）の1種である COX 活性を阻害して PG の生成を抑制し、抗炎症効果を発揮させることにある。一方、COX は1988年に遺伝子クローニングが行われ、1991年にはそのアイソザイムが発見され、COX-1 と COX-2 の2種のサブタイプが発見された。両者は鉄を含有するヘムタンパクで、COX-1 は正常時に生体に存在し、血小板凝集や生命のホメオスタシスの維持に働き、胃

粘膜の保護作用を示す。それに対し、COX-2 は炎症反応に関与し、急性炎症の初期（1～2時間後）に PG の産生を介して出現する。そこに登場する NSAIDs は COX-2 の機能のみ阻害させるために、力を炎症の局所で発揮してくれたほうが好都合であり、その目的で開発されたのが、COX-2 阻害薬である。

（佐藤田鶴子〔本文11, 12頁〕）

**15員環マクロライド系薬**

マクロライド系抗生物質は1957年に命名され、エリスロマイシン (EM) やオレアンドマイシンなどの大環状ラクトンに1～3個のデオキシ糖やアミノ糖が結合した構造を有し、一般的には本薬剤が細菌のリボゾームの50Sサブユニットに選択的に結合してペプチド転移反応を阻害することによりタンパク合成阻害を起こし、抗菌作用をもつ薬剤であることが知られている。

開発初期の EM は14員環の構造をもっており、その後、16員環の開発が続き、EM より耐性誘導の少ないジョサマイシンなどが誕生し、歯科領域でも頻用された。また、近年では EM をメチル化させて安全性と抗菌力を高めたニューマクロライド系薬と呼ばれる14員環マクロライド、クラリスロマイシンなども開発され、呼吸器疾患ばかりでなく、菌性感染症に対しても広く投与されている。一方、2000年には、EM の基本骨格に窒素原子を導入することにより得られた全く新しい雰囲気をもつ15員環マクロライド系薬、アジスロマイシン (AZM) が誕生した。AZM は特徴として感染病巣への優れた薬剤移行と長い半減期があり、そのため、服用法も1日1回で、しかも急性菌性感染症でも3日間の投与でよいという、患者にとっての利点を有している。また、抗菌力も強

く、幅広い抗菌スペクトラムを有する様になり、今までのマクロライド系薬とは層違いのある薬の登場をみた。

(佐藤田鶴子 [本文12~17頁])

## 純チタン

チタン (Ti) は原子番号22で周期表のIV族Aに属する元素である。882°Cで同素変態し、低温側では最密六方晶の $\alpha$ 相、高温側では体心立方晶の $\beta$ 相になる。チタンに合金元素を配合すると、変態温度が変動し、 $\alpha$ 相と $\beta$ 相をもつ種々の合金ができる。通常「純チタン」と言われるが、これは高純度の $\alpha$ 合金で、商用純チタン (CPチタン) とも呼ばれる。いわゆる純金合金や純銀のような純金属ではない。不純物元素として酸素、窒素、鉄などが含まれるが、純度としては99%以上である。JISでは不純物元素の含有量により1種から4種に分類している。不純物の中で酸素と鉄の含有量が増加すると強さが向上する。通常は2種が用いられ、強度が必要な場合は3種や4種を使用する。純チタンの強度は金合金と同等以上で、実用上歯科医療用具には問題ないと考えられる。しかし、人工関節では耐摩耗性が十分でない。

(宮崎 隆 [本文18頁])

## チタン合金

チタン合金は室温で構成する相に応じて、 $\alpha$ 合金、 $\beta$ 合金、 $\alpha + \beta$ 合金に分類される。最も実用化されたのが、 $\alpha + \beta$ 合金のTi-6Al-4V合金 (チタンに6w%のアルミニウムと4w%のバナジウムを配合した合金) で、米国のNASAが航空機用に開発した合金である。力学的特性に優れ、高純度のもをインプラント材料として使用してきた。しかし、Vの細胞毒性やAl神経毒性が問題視され、これらを含まない生体用チタン合金の開発が国内外で活発に行われている。合金化することにより、強度だけでなく融解温度を下

げることが可能になるので、鑄造合金の開発も積極的に行われている。また、切削性の向上を目指した合金もCAD/CAM用に期待される。機能性合金ではチタンとニッケルと原子比でおよそ等量配合したTi-Ni合金が形状記憶と超弾性を有し、歯科医療に応用されている。また、熱処理をして結晶粒を微細化したTi-6Al-4V合金には超塑性を示すものがあり、金属床の成形に利用された。これからも多様な医療用チタン合金が実用化されるものと期待される。

(宮崎 隆 [本文18頁])

## ティッシュエンジニアリング

ティッシュエンジニアリング (tissue engineering) とは、分子生物学や組織工学を利用して、生きた細胞、細胞の分化や増殖に関する分化成長因子、各種人工材料などを組み合わせ、より多くの組織再生、代替組織、および器官を得ようとするものである。これはアメリカのLang, Vacantiらの提唱に端を発し、近年、注目されている。特に、医学分野では脾臓、肝臓などに代表される人工臓器、皮膚などの再生も多くの研究が行われ臨床応用が進められている。歯周組織再生の分野では、細胞 (歯根膜細胞、骨芽細胞、セメント芽細胞など)、足場となる基質 (細胞外基質、ポリ乳酸、コラーゲンなど)、生理活性物質 (分化成長因子など)、血液供給が、歯周組織再生を構築する基本的必要因子と考えられ、これらの因子のすべて、あるいは一部にティッシュエンジニアリングを導入する試みがなされ期待されている。今後、こうしたティッシュエンジニアリングを応用した新しい歯周組織再生治療の開発が進み、より良く確実性のある再生療法が身近なものとなれば、生涯自分の歯を持ち続けることも可能になり、8020運動が達成される日も、遠い将来ではなくなるであろう。

(石川 烈, 白方良典, 小田 茂

[本文24頁])

## 分化成長因子

分化成長因子とは、DNA合成、前駆細胞の遊走、増殖、分化および細胞外基質タンパクの産生などといった組織修復後に関与する決定的な細胞間ネットワークを調節する天然の生理活性物質であり、さまざまな機能を刺激するポリペプチドの総称である。分化成長因子は、ある特定の細胞表面のレセプターに結合しシグナル伝達を行うことにより遺伝子群を発現させる。分化成長因子の代表的なものには、血小板由来成長因子 (platelet-derived growth factor, PDGF)、インシュリン様成長因子 (insulin growth factor, IGF)、塩基性線維芽細胞成長因子 (basic fibroblast growth factor, bFGF)、トランスフォーミング成長因子 (transforming growth factor- $\beta$ , TGF- $\beta$ )、骨形成因子 (bone morphogenetic protein, BMP) などがある。組織再生が望まれる現在、歯周治療においても、歯周組織再生治療に、こうした分化成長因子を応用することが試みられており、今後の臨床応用が期待されている。

(石川 烈, 白方良典, 小田 茂

[本文25頁])

## ミニマルインターベンション

最小限の外科的侵襲・介入によって齶蝕治療を行い、結果としてその歯の寿命の延長を試みる概念である。治療によって Repeated Restoration Cycle はどんどん先に進みいずれ抜歯に近づいていくが、その回転をできるだけ遅くしようとする試みでもある。この言葉が歯科で最初に登場したのは、オーストラリアの Dr. M. J. Tyas と Dr. G. J. Mount、米国の Dr. K. J. Anusavice、オランダの Dr. J. E. Frencken の共著として Minimal intervention dentistry-a review, FDI Commission Project 1-97 というタイトルの論文であり、FDI の学会誌である Interna-

tional Dental Journalに2000年に掲載された。その概念は、1. 初期齲蝕においてはできるだけ再石灰化を図る。2. 危険性を避けるために齲蝕原因菌を少なくする。3. 齲窩に対しての外科的介入はできるだけ最小にする。4. 修復物自体の劣化、あるいは2次齲蝕に対しては、正しい診断によりすべてを交換 (Replacement) するのではなく、できるだけ補修 (Repair) を行う。5. 齲蝕の進行を管理する。

という5項目に集約されている。この概念は、カリオロジーの発展と接着技術の進歩に支えられている。

(日野浦 光 [本文35頁])

## ダウンサイジング

切削が必要な齲窩が発見された

とき、20世紀の齲蝕治療では Dr. Black の窩洞形成の原則に則って麻酔下に健康歯質を躊躇なく切削していた。便宜形態や保持形態を付与することは、歯に接着させる技術のない当時としてはやむをえないことであった。しかし、接着技術がこのように発展してきた現代では、必要以上に健康歯質を切削する必要がなくなった。このように、できるだけ健康歯質の切削量を減少させて自身の歯を残すようにする治療の概念が、日野浦の提唱により「ダウンサイジング」という言葉で表されている。このような治療の概念は、接着技術の発展の賜物である。また、齲蝕直下にできる透明層などの天然のバリアにより、切削によってもほとんどの窩では疼痛は認められないため

に、麻酔のダウンサイジングにもつながっている。

この「ダウンサイジング」という概念は、最近では齲蝕予防にも取り入れられてきている。予防のために PMTC 等により口腔内の細菌数を減少させる試みがなされ定期的な来院が呼びかけられているが、口腔内の細菌数のダウンサイジングは、歯科の2大疾患である齲蝕と歯周病の予防のためにも、快適にさわやかに生活するためにも、重要なこととされている。

この「ダウンサイジング」の概念をう蝕治療や予防に持ち込むことによって、患者の満足度やそれぞれの歯科医院の来院患者数は「アップサイジング」するものと期待される。

(日野浦 光 [本文36頁])

## トピックス

### 歯周病原菌の DNA は心臓疾患部位にみつかると

近年、歯周ポケット細菌を中心としてデンタルプラークというバイオフィーム形成細菌がさまざまな疾患の引き金になり、全身性疾患の憎悪因子であることという証明された。細菌性心内膜症を引き起こすことで知られる *Streptococcus sanguis* の語源は、血液中にみつかるとしてレンサ球菌ということに由来する。本菌種は、歯がある限りデンタルプラークに最も多いレンサ球菌としてバイオフィームを形成して存在している。私達は、動脈疾患の包埋材料から DNA を抽出し、歯周病原性細菌固有の DNA があるか調べたところ、*Treponema denticola* の DNA を検出することができた。さらに、*T. denticola* に対する特異抗体で染色したところ、本菌の抗原も検出することができた。また、大和成和病院心臓外科センターの医師

らとの共同研究によって、心冠状動脈疾患部位や動脈を狭窄している動脈内の沈着物 (実はこれも plaque という) から DNA を抽出し、歯周ポケット細菌固有の DNA が検出されるか調べた。その結果、歯周病原性 *Porphyromonas gingivalis*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Campylobacter rectus*, *T. denticola* などの DNA が検出されることを明らかにした。この事実は、歯周ポケット内細菌が血流中に入り込んでいることを明らかにするものであろう。また、複数の研究グループは、これらの細菌が血管上皮を含む細胞に侵入することができることを証明している。

(奥田克爾)

# RESEARCH

〈解説〉 日本歯科医学会常任理事 瀬戸院一

日本歯科医学会は毎年歯科医学から優れた研究に対して助成金を出しております。ほぼ完成に近い研究に対して報奨の形で出される委託研究課題として、また総合的研究推進費課題は、毎年1月に開催される「歯科医学を中心とした総合的な研究を推進する集い」に応募し、選ばれた萌芽の研究に対して、その後共同研究が生まれ、申請されたものに助成されます。

委託研究課題では、歯科放射線学、歯科保存学、歯科補綴学領域からそれぞれ一題が採択されましたが、いず

れも臨床に直結した興味深い課題であり、明日の歯科医学を賦活させる原動力となることが期待されます。

総合的研究推進費課題は、口腔病理から口腔癌の診断に関して、また歯科保存学分野からは、歯周病の成因に関する、いずれも遺伝子レベルのユニークな研究が提出されました。口腔診断分野からはスポーツ外傷を対象としたリスクファクター分析、また材料学からは新しい歯科用レジンの開発が提案され、時代の要求にマッチした珠玉の研究が選ばれました。これらの研究の完成度は比較的高く、早い時期に臨床に応用されることを期待したいところです。

## I. 平成13年度委託研究課題

歯科医療における誤嚥の診断・予防およびその対策

広島大学大学院医歯薬学総合研究科病態情報医学講座歯科放射線学研究室 谷本啓二

義歯床用軟質裏装材の応用効果

鶴見大学歯学部歯科補綴学第一講座 細井紀雄

歯牙硬組織切削用レーザーによる象牙質切削に関する研究

広島大学大学院医歯薬学総合研究科展開医科学専攻顎口腔頸部医学講座（保存修復学） 新谷英章

## II. 平成13年度総合的研究推進費課題

試作光硬化型グラスアイオノマーの高齢者用および訪問診療用修復材としての可能性

岡山大学大学院医歯学総合研究科生体材料学分野 入江正郎

新しい歯治療法を求めて：保存修復から象牙質再生への新展開

岡山大学大学院医歯学総合研究科生体機能再生・再建学講座歯科保存修復学分野 吉山昌宏

## III. 平成14年度委託研究課題

研究課題「顎骨の骨質評価マッピングシートの開発」

〈研究代表者〉 日本大学松戸歯学部放射線学講座

金田 隆

〈研究分担者〉

- (1) 日本大学松戸歯学部放射線学講座
- (2) 神奈川歯科大学歯学部放射線学講座
- (3) 神奈川歯科大学歯学部放射線学講座
- (4) 信州大学医学部歯科口腔外科学講座
- (5) 信州大学医学部歯科口腔外科学講座

小椋一郎  
櫻井孝  
鹿島勇  
栗田浩  
倉科憲治

研究課題「根管粘着剤使用ガイドラインの作成」

〈研究代表者〉 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科

口腔機能再構築学系専攻摂食機能保存学講座歯髄生物学分野

須田英明

〈研究分担者〉

- (1) 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科口腔機能再構築学系専攻  
摂食機能保存学講座歯髄生物学分野
- (2) 愛知学院大学歯学部口腔治療学講座
- (3) 大阪歯科大学口腔治療学講座

和達礼子  
中村洋  
戸田忠夫

研究課題「より確かな機能回復を目指すための舌機能評価法の確立」

〈研究代表者〉 広島大学大学院医歯薬学総合研究科顎口腔頸部医学講座

赤川安正

〈研究分担者〉

- (1) 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科摂食機能評価学分野
- (2) 大阪大学大学院歯学研究科
- (3) 九州大学大学院歯学研究科
- (4) 徳島大学歯学部歯科補綴学第一講座

早川巖  
野首孝  
寺田善博  
市川哲雄

## IV. 平成14年度総合的研究推進費課題

〈テーマおよび研究代表者〉

レーザーマイクロダイセクションとマイクロアレイを用いた口腔癌の遺伝子診断

昭和大学歯学部口腔病理学講座

入江太郎

顎顔面口腔領域における外傷のリスクファクター分析 — スポーツ外傷を中心として —

大阪大学歯学部附属病院口腔総合診療部

前田芳信

内分泌攪乱物質を含まない高強度・高弾性・高靱性歯科用レジンの開発

岡山大学大学院医歯学総合研究科生体材料学分野

田仲持郎

歯周組織構成細胞のアポトーシスは歯周病の発症に関与する

北海道医療大学歯学部歯科保存学第一講座

加藤幸紀

## 歯科医療における誤嚥の診断・予防およびその対策

谷本啓二<sup>1)</sup>，吉田光由<sup>2)</sup>，西原達次<sup>3)</sup>，市川哲雄<sup>4)</sup>，道脇幸博<sup>5)</sup>，  
鄭 漢忠<sup>6)</sup>，二川浩樹<sup>7)</sup>，小野高裕<sup>8)</sup>，野首孝祠<sup>8)</sup>，赤川安正<sup>2)</sup>

### 抄 録

高齢者の肺炎の多くが口腔内細菌の誤嚥により引き起こされ、さらに、専門的口腔ケアによりこの誤嚥性肺炎が予防できうることが、科学的に実証されつつあり、我々歯科医療担当者は今後その診断・治療において重要な役割を果たすことが求められている。

細菌学的にみると、誤嚥性肺炎は日和見感染症という形で発症することが多く、この場合は、特定の肺炎起炎菌よりもむしろ総菌数が重要となってくる。これが、口腔ケアの重要性を指摘される最大の理由である。口腔ケアでは、唾液の分泌とその性状が口腔内の細菌の増殖に深く関与していることから、その評価を適切にできることが重要となる。また、口腔内の解剖・生理的要因が細菌の定着・増殖に大きく影響しており、とりわけ、高齢者がしばしば装着している義歯は、デンチャープラークの温床となり口腔内の細菌数を増加させる一因となっているため、デンチャープラークをコントロールできることは非常に重要である。

一方、意識レベルの低下したような高齢者においては、不顕性誤嚥がしばしばみられ、本人は勿論、周囲の者も誤嚥に気づかないことが多い。このため、口腔ケアを考えるうえで誤嚥に関する詳細な診査・診断が必要となる。この際、ビデオ嚥下造影検査（Videofluoroscopy, VF 検査）が、現状では最も有用な診断方法と考えられる。VF 検査は、X線透視装置をもつ内科医などとチームを組みさえすれば、一般開業医においても実施可能な検査方法であり、その放射線学的診断において、口腔領域を専門とする我々歯科医療担当者の役割は大きいものと考えられる。

**キーワード** 誤嚥，誤嚥性肺炎，歯周病菌，デンチャープラーク，ビデオ嚥下造影検査

### はじめに

一般に、高齢者などの易感染性宿主における感染症は、日和見感染症という形で発症することが多く<sup>1)</sup>、さらに、高齢者の感染症における致死率は、成人と比

べてきわめて高いことが報告されていることから（表1）<sup>2)</sup>、未曾有の高齢化社会を迎えている我が国において、日和見感染症は、きわめて深刻な問題として取り上げられている。

高齢者の感染症問題として、歯科領域で最も注目を集めているものは誤嚥性肺炎である。高齢者では、むせたり咳き込んだりすることなく知らず知らずのうちに誤嚥（不顕性誤嚥）を繰り返し、その結果、肺炎を発症するケースが多い。一般に、嚥下は咀嚼後の食物や水分が口腔から咽頭へ送られ食道に至る過程と定義されているのに対し、誤嚥は、食物や水分が嚥下時に誤って気管に入ることを意味している。とりわけ、唾液に混入した口腔内細菌を一緒に誤嚥することにより肺炎が発症することが、この老人性肺炎の大きな原因として挙げられている。我が国では、肺炎で死亡する患者のうち、9割以上が65歳以上の高齢者であると言われており、今日様々な抗生物質が開発されて、肺炎

受付：2002年9月27日

<sup>1)</sup>研究代表者，広島大学大学院医歯薬学総合研究科 病態情報医科学講座 歯科放射線学研究室

<sup>2)</sup>広島大学大学院医歯薬学総合研究科 顎口腔頸部医科学講座 先端歯科補綴学研究室

<sup>3)</sup>九州歯科大学口腔微生物学講座

<sup>4)</sup>徳島大学歯学部歯科補綴学第一講座

<sup>5)</sup>昭和大学歯学部第一口腔外科学教室

<sup>6)</sup>北海道大学大学院歯学研究科 口腔病態学講座 口腔顎顔面外科学分野

<sup>7)</sup>広島大学歯学部附属病院義歯インプラント診療室

<sup>8)</sup>大阪大学大学院歯学研究科 顎口腔機能再建学講座



表1 高齢者感染症における致死率

| 感染症     | 成人における致死率との比較 |
|---------|---------------|
| 肺炎      | 3 (倍)         |
| 尿路感染症   | 5～10          |
| 感染性心内膜炎 | 2～3           |
| 細菌性髄膜炎  | 3             |
| 結核      | 10            |
| 敗血症     | 3             |
| 胆嚢炎     | 2～8           |
| 虫垂炎     | 15～20         |

は怖くない疾患のように思われがちであるが、少なくとも抵抗力の低下した高齢者にとってはいまだに致死的な疾患であるといえる。

近年、口腔ケアが誤嚥性肺炎の予防につながるという報告<sup>1,3,4)</sup>が続き、歯科医師・歯科衛生士のみならずこの分野に携わる医療・福祉従事者にも口腔ケアの重要性が認識され始めている。

本稿では、誤嚥と誤嚥性肺炎について我々歯科医師が知っておかなければならないことのうち、肺炎という感染症を扱う上で最も基本的なこととして知っておかなければならない細菌学的な病因論、ならびに誤嚥や誤嚥性肺炎の診査・診断、リハビリテーションにおいて重要な放射線学的解剖・生理について概説したい。なぜならこれらは、これまでの歯科医療においてはやや見過ごされがちであったものの、今後、口腔ケアを歯科臨床の中に確立していく上ではなくてはならないものとなってくるからである。

### 1. 口腔内細菌が誤嚥性肺炎を起こす可能性

口腔内は細菌の成育に適しているということもあって、多種多様の細菌が、食物、唾液、微生物の代謝産物などを栄養源として生息している。また、口腔内の解剖学的要因（歯、歯肉溝、舌）、唾液（成分、量、流れ）、粘膜上皮細胞の剥離などの影響を受けて、口腔内の各部位で複雑な細菌叢（常在細菌叢）が形成されている。一般に、このような常在細菌叢は、外来からの病原菌の侵入・増殖を抑えるなど生体に良い効果をもたらす一方、宿主の抵抗性が低下した時などは、ある種の常在細菌が異常に増殖して感染を引き起こすことがある。このような疾患は日和見感染症と呼ばれ、多くの場合、高齢者などの易感染性宿主にみられる感染症はこのような形を取る。このことは、誤嚥性肺炎にもあてはまり、寝たきりの要介護高齢者に見られる肺炎はこのパターンを取ることが多い。

なかでも、唾液の分泌とその性状は口腔内の細菌の増殖に深く関与している。例えば、唾液分泌量が減少すると、口腔内のグラム陰性菌は頬粘膜や舌に付着しやすくなる。さらに、唾液が少なくなった要介護の高

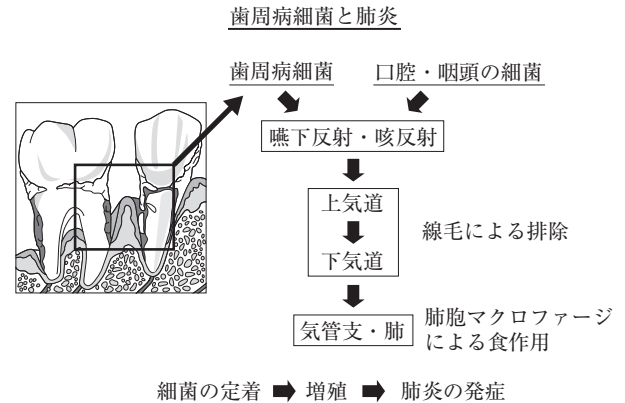


図1 歯周病細菌の肺での定着と増殖に至るまでのプロセス

齢者では、口腔内に食物残渣が蓄積される。これらは細菌が増殖する際の温床となり、このような環境下で不顕性誤嚥が起きると、唾液や食物残渣とともに口腔内の細菌が気管や肺に入り込む機会が増える。感染に対する抵抗力がおちた要介護者では、嚥下反射と咳反射機能が低下しているだけではなく、気管支粘膜上皮細胞の線毛の異物排除能も低下している。このように、宿主に備わっている感染防御機能のほとんどが低下している高齢要介護者では、通常、病原性を示さない細菌も気管および肺で増殖して肺炎を発症する可能性が高くなる。

さらに、寝たきりの高齢者の口腔内に歯周病に罹患した歯が存在すると、歯周ポケット内に存在する歯周病細菌も誤嚥性肺炎の原因菌となる。歯周ポケットから口腔内に排出された歯周病菌が咽頭を経て気管に侵入すると、図1に示しているように、気管や肺に存在する肺胞マクロファージは、歯周病菌を外来から侵入する感染源と認識し即座に食菌してしまう。このように、肺における感染防御を担う細胞として肺胞マクロファージは重要な役割を果たしているが、歯周病細菌 *Actinobacillus actinomycetemcomitans* が肺における感染防御の最前線で働く肺胞マクロファージのアポトーシス（細胞死）を誘導することが、Nonakaらの最近の研究により明らかとなってきている<sup>5)</sup>。さらに、本菌と誤嚥性肺炎との関連を強く示唆する実験結果も得られており（図2）<sup>6)</sup>、今後、誤嚥性肺炎の発症に関して、特定な菌の関与についてもその可能性を検討していく必要がある。

### 2. デンチャープラークの細菌学

義歯装着によっても口腔微生物の生育環境に影響が生じる<sup>7,8)</sup>。一般に、デンチャープラークは、義歯表面に形成される湿重量1gあたりに $10^{11}$ ～ $10^{12}$ の微生物を含むバイオフィームであり様々な微生物が存在している。その構成や構築は通常のデンタルプラークにみら

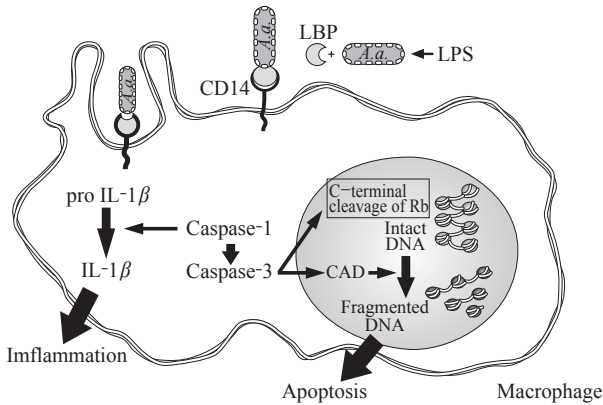


図2 歯周病細菌 *A. actinomycetemcomitans* 感染マクロファージにおけるアポトーシス誘導メカニズム

れる微生物構成や構築と類似しているとされている。

初期のデンチャープラークでは、主として *Streptococcus sanguis*, *S. mutans* など口腔レンサ球菌や *Staphylococcus aureus* などのグラム陽性球菌が優勢であり、4～6層に堆積しており、細胞間は無構造な細胞間マトリックスで埋められている。デンチャープラークが成熟するとともに、グラム陽性球菌に加え、*Veillonella* などのグラム陰性球菌、*Actinomyces*, *Lactobacillus*, *Porphyromonas gingivalis* などの桿菌および糸状菌が何層にも堆積し、特に *Veillonella* や *Fusobacterium* などの嫌気性菌の増加に引き続き、糸状菌およびカンジダの増加が認められる。特に、カンジダは、yeast型およびhypha型の両者が検出され、デンチャープラークの上層（粘膜側）に多く存在する。この他に、*Klebsiella*, *Enterobacteria*, *Coliform*, *Haemophilus influenzae* あるいは *Helicobacter pylori* など呼吸器・循環器・消化管・腸管内感染性あるいは髄膜炎起炎性の微生物や胃潰瘍の原因菌なども検出されている。

デンチャープラークの微生物学的な特徴の一つとして、カンジダの比率が高いことが挙げられるが、*Candida albicans* に次いで *C. tropicalis*, *C. glabrata* が高頻度で分離される。最近、フルコナゾールなどのアゾール系抗真菌薬に低感受性である non-albicans *Candida* 属による播種性や深在性のカンジダ症が医科領域で増加傾向にあり、中でも *C. glabrata* は、高齢者ほど（特に80歳以上で）分離頻度が高くなり、注意が必要である。

上記のように、デンチャープラークは多種多様な微生物から構成されるバイオフィルムであり、これらの構成菌は、他の部位に存在する常在菌叢や歯肉縁上および縁下プラークに含まれる菌と直接あるいは唾液や血清成分を介して凝集することが知られており、菌自身の棲息しやすい条件を求めて口腔内を互いに移動し合っていると考えられる。また、菌によっては、栄養状態によって身体の種々の器官に対する特異的な付着

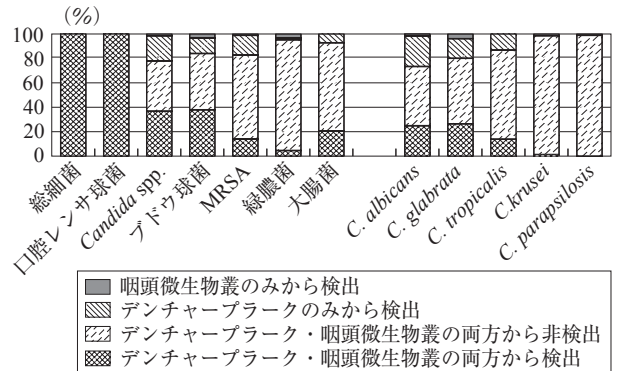


図3 デンチャープラークと咽頭微生物叢との関連性

素の発現を変化させ、口腔内で十分な栄養が得られなくなってくると、嚥下により消化管や上気道へと移動し新たな部位で定着をしていくメカニズムがあることが明らかとなっている。

### 3. デンチャープラークと咽頭微生物との関連

弘田ら<sup>9)</sup>は要介護高齢者90名を対象とした調査で、誤嚥性肺炎に直接関連するであろう咽頭のカンジダの検出率は義歯装着者の方が非装着者より有意に高いことを示した。市川ら<sup>10)</sup>は、若年者、高齢者、要介護高齢者の咽頭微生物を調査したところ、この3群間において総細菌数、口腔レンサ球菌数は大差なく、カンジダ、緑膿菌が高齢者に特徴的であることを示した。さらに大村ら<sup>11)</sup>はデンチャープラークと咽頭微生物叢を採取し、5種類の微生物とカンジダの菌種ごとの検出率を検討した。その結果、デンチャープラークから検出されると咽頭からも検出され、デンチャープラークから検出されないと咽頭からも検出されない傾向にあることがわかった。とくにデンチャープラークから検出されないで、咽頭から検出されることはほとんど認められなかった(図3)。また、デンチャープラークからはMRSA, VRE, 緑膿菌などの薬剤耐性菌もしばしば検出された。カンジダも *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. tropicalis*, *C. krusei* など数多くの菌種が分離培養され、このカンジダ中にも薬剤耐性が見られた。

このように、デンチャープラークは临床上重要な病原微生物を包有し、義歯が微生物のリザーバーとなり咽頭微生物叢に影響を与えている可能性が高いことが推察され、義歯清掃の重要性が示唆された。

### 4. 要介護高齢者の口腔状態

一口に高齢者と言っても、心身の健康状態や能力、生活環境はさまざまである。しかしながら、誤嚥性肺炎の予防と対策を講じる場合、身体的にも精神的にも

能力が低下し、さらに感染抵抗力の低下した要介護高齢者の口腔の実態を把握する必要がある。池邊ら<sup>12,13)</sup>は、特別養護老人ホーム入所者80名（平均年齢82.6±7.7歳、以下「入所群」）と同施設のデイサービスを利用している在宅者63名（平均年齢79.2±9.7歳、以下「在宅群」）を対象に、痴呆の有無ならびに菌や義歯の状況について調査した。

その結果、残存歯数と無歯顎者の割合には生活環境（入所群か在宅群か）、痴呆の有無による有意差は認められなかった。全体の93%が上下顎いずれかに何らかの有床義歯を必要としていたが、実際に義歯を使用している者は約半数で、特に全部床義歯の使用率は、在宅群より入所群の方が、また、非痴呆群より痴呆群（改訂長谷川式簡易知能評価スケール20点以下）の方が低下する傾向を認めた。

次に、上記集団のうち、上顎口蓋部を被覆する義歯床を装着している者71名（以下、「装着群」と上顎に義歯を装着していない者60名（以下「非装着群」）において、上顎口蓋粘膜のカンジダ付着状況を簡易試験液（ストマスタット、三金工業社）を用いて調査し、大阪大学歯学部附属病院補綴科を受診した介護を必要としない有床義歯装着者65名（平均年齢73.8±9.4歳、以下「患者群」）と比較した。

その結果、要介護高齢者（入所群+在宅群）は患者群より高いカンジダ検出率を認め、在宅群より入所群、非痴呆群より痴呆群の方が高い検出率を示した。また、要介護高齢者においては、非装着群より装着群の方が高い検出率を示した（図4）。また、要介護高齢者における就寝時の義歯装着の有無について調査したところ、痴呆群の方が非痴呆群よりも高い装着率を認め、義歯側に関しては就寝時の義歯装着により検出率が有意に増加することが示された。さらに、義歯側の検出率と粘膜側の検出率との間には有意な正の相関を認めた。

こうした調査の結果から、要介護高齢者においては、口腔機能を維持する上で義歯の必要性は高いものの、施設入所者か在宅者であるかを問わず、痴呆者や夜間義歯を装着している者においては義歯床のカンジダの付着率が高くなり、また不潔な義歯の装着によ

って口腔粘膜へのカンジダの付着率も高くなることから、義歯装着者の口腔環境を管理することの重要性が示唆された。

### 5. 要介護高齢者の摂食・嚥下障害の頻度

さらに、これら要介護高齢者の誤嚥の可能性を検討するために、札幌市ならびにその近郊の介護老人保健施設16カ所に入所している要介護高齢者1,048名を対象に、摂食・嚥下障害の頻度に関する実態調査を行った。対象の性別・年齢、肢体麻痺の有無、痴呆の有無を表2に示した。平均年齢は82.2歳、男女比は1：2.5であった。痴呆の有無は日常の観察から介護者が非痴呆、軽度、やや高度、高度痴呆の4段階に分類した。摂食・嚥下障害の有無の判定は、高齢者を観察、介護している看護師が、日常生活あるいは食事場面の観察から、藤島<sup>14)</sup>の摂食・嚥下障害を疑う問診のポイントを参考に判定した。また、歯科医師が残存歯数を調査し、残存歯数と摂食・嚥下障害の有無との関連を検討した。

その結果、1,048名中137名（13.1%）に摂食・嚥下障害を認めた。平均残存歯数と摂食・嚥下障害の有無との関連を比較すると、摂食・嚥下障害ありの群は残存歯数が有意に少ない結果であった（表3）。無歯顎で義歯を使用していない高齢者の摂食・嚥下障害の割合は使用群に比べて約2倍高かった。また、残存歯数20本以上の群の摂食・嚥下障害の割合はこれらの群と比較すると最もその割合が低い結果であった（表4）。しかしながら、この解釈には慎重な態度が必要である。なぜなら、残存歯数や義歯の有無と摂食・嚥下障害のどちらが原因でどちらが結果であるのかは明確でなく、また、これらのグループでは年齢などの背景因子が異なっているからである。さらに、痴呆等による認知障害や、意識障害のある高齢者では、何らかのコミュニケーションを必要とする質問紙検査を始め、水飲みテストやRSSTといった各種スクリーニ

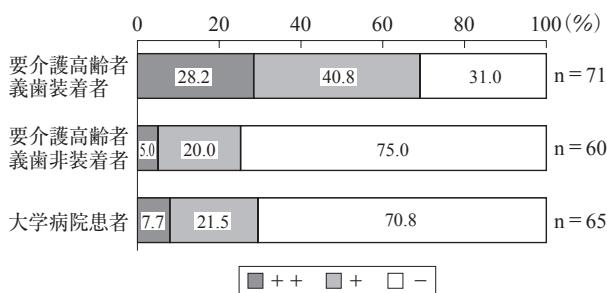


図4 口蓋部粘膜のカンジダ付着状況

表2 対象の性別・年齢、肢体麻痺の有無、痴呆の有無

| 性別 | 年齢   |       |       |      | 計     |
|----|------|-------|-------|------|-------|
|    | 65未満 | 65~74 | 75~84 | 85以上 |       |
| 男  | 3    | 54    | 143   | 94   | 297   |
| 女  | 2    | 89    | 343   | 320  | 751   |
| 計  | 5    | 143   | 486   | 414  | 1,048 |

#### 肢体麻痺の有無

なし 832人  
あり 216人

右片麻痺 92人  
左片麻痺 102人  
対麻痺 14人  
不明 8人

#### 痴呆の有無とその程度

非痴呆 337人  
痴呆 軽度 371人  
やや高度 177人  
高度 93人  
不明 70人

表3 摂食・嚥下障害の有無と平均残存歯数

| 摂食・嚥下障害の有無   | 平均残存歯数    |
|--------------|-----------|
| あり (n = 137) | 3.8 ± 6.6 |
| なし (n = 911) | 5.2 ± 7.8 |

p = 0.04 Mann-Whitney 検定

ングテストを応用することは難しいことが言われており<sup>15)</sup>、食事場面などの日常生活の観察を含めた、摂食・嚥下障害のスクリーニングが重要となる。

## 6. 療養型病床群における摂食・嚥下障害

平成11年から、摂食嚥下障害に対する取り組みを行っている広島県内の某療養型病床群において、平成13年度にVF検査を行った66名(男性32名、女性34名、平均年齢79歳)を対象に、その検査依頼理由や検査後の指示内容を検討した。対象者のうち、脳血管障害の既往のある者が44名と半数以上であり、また、ADLは、Aが8名、Bが38名、Cが20名であった。検査依頼は、すべての対象者において、これまでに繰り返す発熱や肺炎の既往があり、誤嚥性肺炎が強く疑われたため、VF検査時に対象者全員に誤嚥が認められた。しかし、本人から訴えのあった者はほとんどなく、また、スクリーニング検査は意識レベルの低いものでは実施できなかった。そこで、JCSによる意識レベルごとの検査後の指示内容を検討しところ、図5に示すように意識レベルが低下したもので経管栄養となるものが多かった。これは、彼らの全身状態が低下しており誤嚥による肺炎の発生の危険性がより高かったためである。このように、意識や認知に問題のある高齢者では、VF検査は困難であるが、彼らの生きる尊厳やQOLを守る意味からも可能な限り行う必要があると考える。

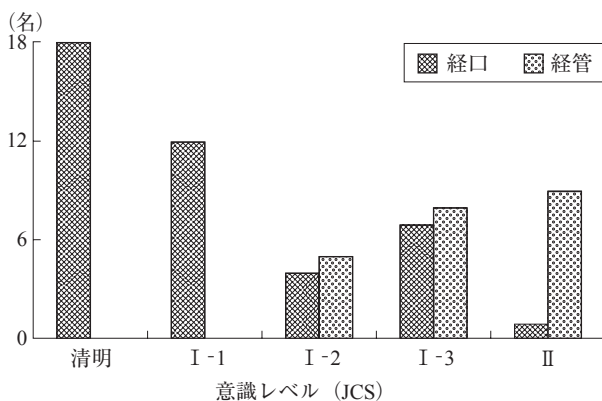


図5 VF検査の結果に基づく摂食方法

表4 摂食・嚥下障害の割合

| 残存歯数  | 対象者数    | 摂食・嚥下障害の割合 |
|-------|---------|------------|
| なし    | 559 (名) | 15.2 (%)   |
| 義歯なし  | 59      | 28.0       |
| 義歯あり  | 500     | 14.3       |
| 1~19本 | 392     | 12.5       |
| 20本以上 | 97      | 11.3       |
| 全体    | 1,048   | 13.1       |

## 7. ビデオ嚥下造影検査 (VF)

VFはVideofluoroscopyの略で、X線透視をビデオに記録する方法であるが、本邦ではビデオ嚥下造影検査を意味するものとなっている。これは、口腔、咽頭部のX線透視検査であり、舌や軟口蓋の動き、咽頭壁の運動、喉頭蓋、梨状陥凹、食道入口、喉頭、舌骨など多くの組織・器官の運動を視覚的に捉えることができるとともに、時間的分析も可能であり、嚥下機能の評価のゴールド・スタンダードとなっている。この検査の目的は、誤嚥の有無を調べることもあるが、むしろ準備期から口腔期の障害などを含めた摂食・嚥下に関わる解剖学的・生理学的障害を評価することにある。

この検査に必要な装置はX線透視装置とビデオカセットレコーダである。X線透視装置としては通常胃透視に用いられている装置が一般的であるが、DSA (Digital Subtraction Angiography) 装置が用いられることもある。嚥下の口腔期と咽頭期は非常に速い運動(各1秒以内)であるため、患者の嚥下するところを見ながら診断したり、必要なところをタイミングよくX線写真に撮影したりすることができないため、ビデオカセットレコーダが必要となる。診断は、ビデオテープを何度も再生したり、スローモーションで見たり、ストップモーションで観察したりする必要がある。ビデオの種類は、VHS、S-VHSなどもあるが、画質の保存性に関してはデジタルビデオカセットレコーダが推奨される。デジタルビデオを用いるとコンピュータへの取り込みも容易で画質の劣化もなく、先に述べた再生法に加え、計測、画像処理なども容易に可能となる。X線透視装置のモニタとビデオカセットレコーダの接続は、BNC端子の変換コネクタを用いれば簡単に行うことができる。ビデオカセットレコーダの記録スピードは30コマ/秒であり、嚥下障害の診断を行うのに十分な記録速度となっている<sup>16)</sup>。

口腔・咽頭部のVF検査の基本は側面である。図6に撮影時含まれるべき範囲を示す。上は口蓋平面よりやや上方、軟口蓋が最大挙上したとき、これをカバーできるようにする。前は口唇を含めて、後方は頸椎の椎体部まで、下は梨状陥凹と声帯のやや下方気管の一

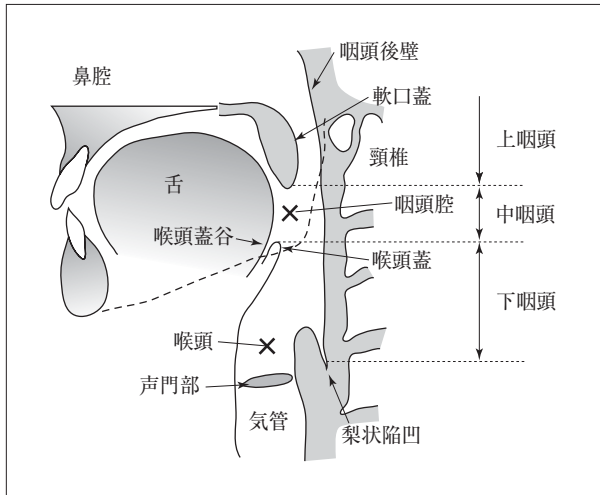


図6 側面 VF 検査の解剖学的指標

部が入るようにする。通常の胃透視の装置では、これらすべてを同時に撮影することが困難な場合も多い。この場合、まず、咽頭部に注目して検査を行う。すなわち、誤嚥の有無、多寡を確認し、安全性を確かめた後に、必要に応じて準備期、口腔期の状態を検査する。

嚥下は、食べ物が口腔→咽頭腔→食道（腔）の3つの腔を通り抜けていく運動であり、この際、鼻腔→喉頭に食物が逃げないように、これらを蓋していく運動と捉えると評価しやすい。すなわち、まず、外界から食物を口腔に取り入れるために、口唇が開く必要がある。次に、口腔に保持するため口唇は閉鎖する必要が

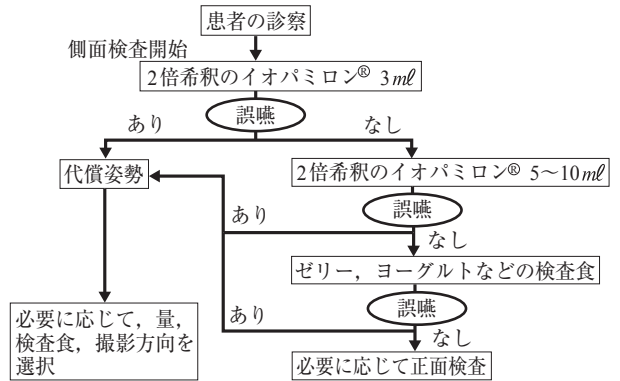


図7 VF 検査手順

あり、さらに口腔から咽頭へ食物が移送されると、鼻腔への逆流を防ぐために、軟口蓋が挙上して、鼻咽腔閉鎖を行う。さらに、咽頭を食物が通過していく際に、気管に食物が流入（誤嚥）しないように、喉頭が挙上しながら気道の閉鎖を行う。これらの動きやタイミングの不全により誤嚥は生じるので、チェックシート（表5）などを利用しながら以下の手順に従って評価を行うことになる。

検査の手順の1例を図7に示す。VF検査は、通常の消化管透視と同様、造影剤を用いて行う。検査に用いる造影剤としては、まず十分な造影性をもつこと、次に誤嚥した場合、気管、気管支、肺胞に毒性の少ないこと、そして、手に入りやすく安価なことなどが条件となる。造影剤は、ヨード系と硫酸バリウム製剤とに大別される。最近の第3世代非イオン性ヨード系造

表5 嚥下造影検査時の摂食・嚥下障害チェックシートの一例

| 嚥下造影評価表（平成 年 月 日） |                                |          |          |
|-------------------|--------------------------------|----------|----------|
| 氏名                | 年齢                             |          | 性別 男・女   |
| 基礎疾患              |                                |          |          |
| 姿勢                | 90度座位，60度ギャッジアップ，頸部前屈：できる，できない |          |          |
| 被験食品              | 水 3 ml                         | ( )      | ( )      |
| 口唇からの取りこぼし        | なし，少し，大量                       | なし，少し，大量 | なし，少し，大量 |
| 咽頭への早期流入          | あり，なし                          | あり，なし    | あり，なし    |
| 誤嚥（前，中，後）         | 大量，少し，なし                       | 大量，少し，なし | 大量，少し，なし |
| 嚥下後のむせ，咳込み        | あり，なし                          | あり，なし    | あり，なし    |
| 意識的なせき込み          | できる，できない                       | できる，できない | できる，できない |
| 口腔内残留             | 大量，少し，なし                       | 大量，少し，なし | 大量，少し，なし |
| 喉頭蓋谷残留            | 大量，少し，なし                       | 大量，少し，なし | 大量，少し，なし |
| 梨状窩残留             | 大量，少し，なし                       | 大量，少し，なし | 大量，少し，なし |
| 喉頭挙上              | 良，不良                           | 良，不良     | 良，不良     |
| 食道入口部開口           | 良，不良                           | 良，不良     | 良，不良     |
| その他               |                                |          |          |

影剤（イオパミロン<sup>®</sup>，オムニパーク<sup>®</sup>，イソピスト<sup>®</sup>など）は，副作用が少なく，誤嚥の強く疑われる患者にはよく用いられる。しかしながら，消化管造影剤としては保険適用されておらず，また，非常に価格が高いことから，硫酸バリウム製剤が用いられることも多い。硫酸バリウム製剤は粘度が高いため，液体で誤嚥するかどうかを検査するためには希釈して用いる必要がある。どの程度希釈するかは，施設ごとの透視装置の精度により異なってくるので，あらかじめ確認しておく必要がある。また，ガストログラフィン<sup>®</sup>は死亡例が報告されており<sup>17)</sup>，嚥下造影検査には使用しないほうが良い。

VF検査は，誤嚥の有無を検査することも重要であるが，その患者にいかにして安全に食べさせるかという目的で検査を行うことも多い。一見，誤嚥無く食べているようでも実はむせのない不顕性誤嚥（Silent aspiration）をしているケースも結構多い。このため，できるだけ実際に食べているものに近い食品を用いる必要があり，これらは模擬食品とか検査食と呼ばれている。要するに造影剤を含んだ食品で，液体の代表はバリウム製剤やヨード製剤である。ただし，バリウム製剤は一般に粘稠度が高いので3倍から10倍程度希釈してさらさらにするにより，水やお茶の模擬食品とすることができる。ヨーグルトは，その場でバリウム製剤の粉末を混ぜることにより検査食とすることができる。バリウム製剤には各種あり，粘性の高いものもあるので，目的に合った粘度か，ねば過ぎないかなどできあがった食品を良く観察する必要がある。お粥にバリウム製剤を混ぜたものはその場で作れて簡単であり，味も大きくは変化しない。その他，バリウムクッキーやバリウムプリンなど，検査の目的に応じたさまざまな検査食をあらかじめ準備しておくのが好ましい。

検査時の姿勢は，すでに経口摂取している患者では通常食べている姿勢から行う。ここで誤嚥が見られ，リクライニング位や顎引きなどの代償姿勢が有効であると考えられた場合は，これらの姿勢で検査を行う。さらに，片麻痺などで左右差があると考えられた場合は，正面撮影を追加し，必要に応じて，横向き嚥下の有効性も確認しておく必要がある。代償姿勢は，患者の生理学的機能を改善するのではなく，嚥下物に働く重力の方向を変えたり，解剖学的な相互関係を変えたりすることにより，食べやすい状態を作ろうというものであり，訓練がいらす，その場で応用できる利点がある。しかしながら，意識レベルが清明もしくは1桁前半の者で，指示理解ができ訓練が適用できると考えられた場合は，言語聴覚士（ST）などと共同で患者の嚥下機能の向上に向けた訓練プログラムを検討する。

これら一連の検査は，我々歯科医師すべてが，すぐにできるというものではないものの，これまで，摂食

嚥下障害に関心があり，患者の食事場面等への介入を行ってきたことのある歯科医師であれば，専門家の指導のもと，透視画像の診断訓練等を受ければ，評価は可能になるものと考えられる。とりわけ，Tanimotoら<sup>18)</sup>，Fujikiら<sup>19)</sup>は，舌運動がその後引き起こされる咽頭期の運動に大きく影響を与えていることを，舌神経を麻酔した正常被験者を対象にして明らかにしており，口腔の専門家である我々歯科医師が，摂食嚥下リハビリテーションにおいて果たさなければならない役割は大きいことを示している。現在我々は，広島県歯科医師会と共同で，地域における摂食嚥下障害の診断ができる歯科医師の養成に関するパイロットスタディーを開始している。このような試みを通じて，歯科医療の新たな展開が開かれていくものと考えられる。

### まとめ

今日，口腔ケアによる誤嚥性肺炎の予防は，厚生労働省が監修する介護予防研修テキスト<sup>20)</sup>においても取り上げられるほど，介護・看護の世界では注目を集めるものとなっている。我々歯科医師は口腔の専門家として，摂食機能障害の診断を行える立場にある。この際，口腔細菌が原因となっている可能性が高いかどうか，さらには，口腔機能の低下がどの程度嚥下機能の障害に影響しているかを診査できるかが重要である。訪問診療などを通じて，介護，福祉の現場と関わりを持つことの多い歯科医師においては，今後，この診断能力が大きく求められることになるものと考えられる。

### 文 献

- 1) 米山武義，吉田光由，佐々木英忠，橋本賢二，三宅洋一郎，向井美恵，渡辺 誠，赤川安正：要介護高齢者に対する口腔衛生の誤嚥性肺炎予防効果に関する研究．日歯医学会誌，20：58-68，2001．
- 2) Yoshikawa, TT. : Perspective : Aging and infectious diseases : Past, present, and future. J. Infect. Dis., 176 : 1053-1057, 1997.
- 3) Yoneyama, T., Yoshida, M., Matsui, T. and Sasaki, H. : Oral care and pneumonia. Lancet, 354 : 515, 1999.
- 4) Yoneyama, T., Yoshida, M., Mukaiyama, H., Okamoto, H., Hoshihara, K., Ihara, S., Yanagisawa, S., Ariumi, S., Morita, T., Mizuno, Y., Ohsawa, T., Akagawa, Y., Hashimoto, K. and Sasaki, H. : Oral care reduces pneumonia of elderly patients in nursing homes. J. Am. Geriatr. Soc., 50 : 430-433, 2002.
- 5) Nonaka, K. et al. : Involvement of caspases in apoptotic cell death of macrophages infected with *Actinobacillus actinomycetemcomitans*. J. Periodont. Res., 36 : 40-47, 2001.
- 6) 西原達次：口腔細菌と全身疾患—これまでわかったことは何か—．歯界時報，551：5-14，2001．
- 7) 濱田泰三，二川浩樹：デンチャーブラーク．医歯薬出版，東京，150頁，1991．
- 8) 濱田泰三，二川浩樹：デンチャーブラークとオーラルヘルスケア．補綴誌，45：561-581，2001．

- 9) 寺田容子, 市川哲雄, 弘田克彦, 三宅洋一郎: 要介護高齢者における咽頭微生物叢について—特に義歯装着の有無による影響—. 日本歯科評論, 691: 9~11, 2000.
- 10) 市川哲雄, 寺田容子, 弘田克彦, 三宅洋一郎, 細井和雄: 高齢者における口腔ケアと健康に関する基礎的研究. 日歯医学会誌, 19: 75~80, 2000.
- 11) 大村直幹, 弘田克彦, 蟹谷谷子, 永尾 寛, 柏原稔也, 市川哲雄: デンチャーブラークと咽頭微生物叢との関連性. 補綴誌, 46: 101~109, 2002.
- 12) 池邊一典, 難波秀和, 谷岡 望, 小野高裕, 野首孝嗣: 介護の必要な高齢者の口腔内状態と義歯使用状況—生活環境ならびに痴呆の有無による影響—. 老年歯学, 12: 100~106, 1997.
- 13) 池邊一典, 喜多誠一, 吉備政仁, 難波秀和, 谷岡 望, 小野高裕, 野首孝嗣: 要介護高齢者の義歯への *Candida* 菌付着状況—生活環境, 痴呆および就寝時の義歯装着による影響—. 老年歯学, 12: 213~220, 1998.
- 14) 藤島一郎: 脳卒中の摂食・嚥下障害. 医歯薬出版 第2版, 1998.
- 15) 鄭 漢忠, 戸塚靖則: 在宅・施設における摂食・嚥下機能検査法. 北海道歯誌, 21: 411~413, 2000.
- 16) 谷本啓二, 山田信一, 山田 純, 大塚昌彦, 末井良和, 田口明, 大谷敬子, 小寺吉衛, 和田卓郎: DSA 装置を用いた嚥下障害検査に対するフィルムスピードの影響. 広歯誌, 27: 22~25, 1995.
- 17) 江畑智希, 秋田幸彦, 片山 信, 大島 章, 京兼隆典, 瀬古浩, 伊藤直人, 橋本瑞生, 七野滋彦, 佐藤太一郎: ガストログラフィンによる嚥下性肺炎の1例. 八千代病院紀要, 13: 10~11, 1993.
- 18) Tanimoto, K., Fujiki, T., Yamada, T., Kobayashi, T., Otani, K and Takano-Yamamoto, T. : Effect of lingual nerve anesthesia on swallowing using cineradiography (DSA system) . Dentistry in Japan, 36 : 98~101, 2000.
- 19) Fujiki T., Takano-Yamamoto, T., Tanimoto, K., Sinovcic, J., Miyawaki, S., Yamashiro, T. : Deglutitive movement of the tongue under local anesthesia. Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol. 280 : G1070~G1075, 2001.
- 20) 厚生労働省老健局計画課監修: 介護予防研修テキスト. 社会保険研究所, 東京, 2002.

## Diagnosis, Prevention, and Management for Aspiration Pneumonia in Dental Practice

Keiji TANIMOTO<sup>1)</sup>, Mitsuyoshi YOSHIDA<sup>2)</sup>, Tatsuji NISHIHARA<sup>3)</sup>, Tetsuo ICHIKAWA<sup>4)</sup>,  
Yukihiko MICHIMAKI<sup>5)</sup>, Kanchu, TEI<sup>6)</sup>, Hiroki NIKAWA<sup>7)</sup>, Takahiro ONO<sup>8)</sup>,  
Takashi NOKUBI<sup>9)</sup> and Yasumasa AKAGAWA<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup>Department of Oral and Maxillofacial Radiology, Division of medical Intelligence and Informatics, Hiroshima University Graduate School of Biomedical Sciences

<sup>2)</sup>Department of Advanced Prosthodontics, Division of Cervico-Gnathostomatology, Hiroshima University Graduate School of Biomedical Science

<sup>3)</sup>Department of Oral Microbiology, Kyushu Dental College

<sup>4)</sup>Department of Removable Prosthodontics, The University of Tokushima School of Dentistry

<sup>5)</sup>First Department of Oral and Maxillo-facial Surgery, Showa University School of Dentistry

<sup>6)</sup>Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Graduate School of Dental Medicine, Hokkaido University

<sup>7)</sup>Department of Prosthodontics, Division of Cervico-Gnathostomatology, Hiroshima University Graduate School of Biomedical Science

<sup>8)</sup>Division of Oromaxillofacial Regeneration, Osaka Graduate School of Dentistry

The elderly's pneumonia is induced by aspiration of oral micro-organism in most of the cases and this aspiration pneumonia could be prevented by professional oral care. This study describes the most basic knowledge on aspiration and aspiration pneumonia for the dentist managing infection called pneumonia ; such as the bacteriological etiology, evaluation and diagnosis of dysphagia, and radiological anatomy and physiology which is important for rehabilitation, because these are indispensable for the establishment of oral care, which has been rather overlooked so far, in dental practice.

Bacteriologically, the most common consequence of aspiration pneumonia results from opportunistic infection and the increase in total number of bacteria concerns rather than specific pneumococci. On this occasion, the secretion and quality of saliva is deeply related to bacterial proliferation. The anatomic and physiological factors in oral cavity also influence the increase and fixation of oral flora. Especially, a popular denture among the elderly becomes a hotbed of denture plaque, which is one of the sources of increasing oral bacteria. As aspiration pneumonia results from opportunistic infection, some elders with a tolerance do not develop pneumonia even if they aspirate. On the other hand, even a slight aspiration is fatal for those with disturbance of consciousness, therefore they require detailed evaluation and diagnosis. Now, videofluoroscopy (VF) is considered to be the most effective examination of aspiration and a dentist in private practice can utilize it when making a team with a hospital possessing a fluoroscope. It is considered that a dentist, as an oral region specialist, plays an important role in radiological diagnosis utilizing VF.

**Key words** : silent aspiration, aspiration pneumonia, periodontopathic bacteria, denture plaque, videofluoroscopy

## 義歯床用軟質裏装材の応用効果

細井紀雄<sup>1)</sup>, 浜田泰三<sup>2)</sup>, 早川 巖<sup>3)</sup>, 村田比呂司<sup>2)</sup>, 田口則宏<sup>2)</sup>  
 守澤正幸<sup>3)</sup>, 平野滋三<sup>3)</sup>, 米山喜一<sup>4)</sup>, 東條敏明<sup>4)</sup>

### 抄 録

疼痛閾値の低い難症例に軟質裏装材は有用な治療手段の一つである。しかし、軟質裏装材は素材および使用方法が様々であるため、日常臨床では術者の経験と勘により選択が行われている。そこで症例に応じて適切に、かつ客観的な選択基準を見出すため、軟質裏装材を理工学およびレオロジー的な観点から分析し、軟質裏装材が義歯機能へ及ぼす効果についても検討してまとめた。

短期使用を目的とした軟質裏装材であるティッシュコンディショナーは、粘膜調整、印象採得、暫間裏装に有効であり長期使用は避けるべきである。

長期使用を目的とした軟質裏装材では、咬合圧に対し緩圧効果を有し口腔粘膜と同程度の粘弾性的性質を有するものが適切であり、この点ではアクリル系が、耐久性ではシリコン系が優れている。粘性要素が大きいアクリル系裏装材は最も義歯床下の負担圧を均等化し、弾性要素が大きいシリコン系は負担圧の均等化率が低く、イソプレン系は中間的な均等化率を示した。また、裏装材の厚みが増加すると局所負担圧分布の変動係数は小さくなり、負担圧の均一化が得られることが示された。軟質裏装材を使用すると、最大咬合力および咀嚼値は有意に増大、咀嚼回数および咀嚼時間は有意に減少した。また咀嚼リズムは有意に安定することが示された。患者の疼痛閾値の観点からは、閾値の低い患者は粘性要素が大きい裏装材の使用により義歯機能が向上し高い満足が得られることが示された。閾値の高い患者では軟質裏装材使用の有無に関わらず高い満足が得られたが、粘性要素の大きい裏装材の使用により、かえって義歯機能の低下を招く場合があることが認められた。

以上、顎堤の高低、患者の疼痛閾値、満足度および材料の理工学的性質が軟質裏装材の重要な選択基準となることが明らかとなった。これらの条件を勘案して症例に応じた材料の選択が必要である。

**キーワード** 軟質裏装材, レオロジー, 負担圧分布, 義歯機能, QOL

### はじめに

超高齢社会に突入したわが国における補綴臨床の問題の一つに、平均寿命の上昇に伴う、義歯装着者の使用期間の増加が挙げられる。長期にわたり不適切な義歯が使用された場合、義歯の動揺などにより顎堤の吸

収が進み、さらに加齢により顎堤を含めた義歯周囲の粘膜組織も脆弱化すると考えられる。このような高齢無歯顎患者では、高度に顎堤が吸収する結果、義歯床支持面積の減少と床下粘膜の菲薄化を認めることが多い。このため通法により硬質義歯床用材料を用いて製作された義歯を装着した場合、通常の咀嚼圧でも疼痛が生じ、慎重な調整にもかかわらず良好な経過が得られないことが少なくない。このようないわゆる難症例に対し、軟質裏装材は有用な治療手段の一つであり<sup>1)</sup>、現在までに数多くの商品が市販されている<sup>2)</sup>。軟質裏装材は、使用目的により粘膜調整を目的としたもの、暫間的な使用を目的としたもの、長期の使用を目的としたものに分類され、材質は、アクリル系、シリコン系、ポリオレフィン系、イソプレン系等に分類

受付：2002年10月25日

<sup>1)</sup>研究代表者、鶴見大学歯学部歯科補綴学第一講座

<sup>2)</sup>広島大学大学院医歯薬学総合研究科 展開医科学専攻 顎口腔頸部医科学講座 歯科補綴学研究室

<sup>3)</sup>東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科 口腔機能再建構築学系 摂食機能回復学講座 摂食機能評価学分野

<sup>4)</sup>鶴見大学歯学部歯科補綴学第一講座



される。常温重合法と加熱重合法さらに光重合法があり直接法と間接法がある。

このように軟質裏装材の素材および使用方法、さらに咬合圧の緩衝能や局所負担圧の均等化率も様々な材料を日常臨床では、術者の経験と勘により、選択が行われているのが実情である。

そこで症例に応じて適切に、かつ客観的な選択基準を見出すため、著者らの研究施設で既に得られている知見を基に軟質裏装材について多様な方面から検討を行うこととした。

本稿はまず、軟質裏装材を理工学のおよびレオロジーの観点から分析し、次いで軟質裏装材が義歯機能および咀嚼機能へ及ぼす効果について、分析整理してまとめたものである。

## 1. 軟質裏装材の理工学のおよびレオロジー特性と応用効果

軟質裏装材は主として短期的に使用されるティッシュコンディショナーと比較的長期にわたり使用される軟質裏装材（長期軟質裏装材）に分類される<sup>3)</sup>。ティッシュコンディショナーは粘膜調整のほか、動的印象材としても使用され、粉末の組成は一部の製品を除き、アクリル系である。液は芳香族エステルなどの可塑剤とエチルアルコールよりなる。現在アクリル系のティッシュコンディショナーはポリエチルメタクリレート（PEMA）やこれに関連した共重合体が主に使用されている。長期軟質裏装材は、現在のところ国内ではアクリル系、シリコン系、ポリオレフィン系および最近開発されたイソプレン系の4種類の製品がある。アクリル系は常温硬化型（常温ゲル化型および常温重合型）、加熱重合型、光重合型がある。シリコン系は常温重合型と加熱重合型に分類され、さらに常温重合型は従来から使用されている縮合型と近年開発された付加型に分類される。一方、ポリオレフィン系は加熱軟化型で、間接法として使用される。イソプレン系は光重合型である。

このように本材は、材料間で材質が異なっているため、粘弾性的性質やその経時の変化、硬化挙動などの力学的性質にかなりの相違があるものと考えられる。さらに軟質裏装材による効果は、とくにその柔軟性の度合い、すなわち粘弾性的性質および耐久性に依存する。

### 1) ティッシュコンディショナー

#### (1) 各使用目的と粘弾性的性質との関係

ティッシュコンディショナーは種々の用途に応用されているが、使用頻度が高く、要求される性質が異なる用途、すなわち①粘膜調整、②動的印象、③暫間裏装について、各用途に適すると考えられる粘弾性的性質について述べていく。

各使用目的とも咬合力のような瞬間的な力に対しては高い弾性を示し、クッションとして機能することが必要である。一方、持続的に加わる弱い圧に対する挙動、すなわち粘度、流動性およびそれらの経時の変化については、各使用目的により適する性質は異なる(図1)<sup>4)</sup>。

粘膜調整に使用する場合、本材が口腔粘膜に密接に適合している期間中、機能圧は等しく粘膜に分布する。そのため不適合義歯や咬合の不調和等により歪んだ義歯床下粘膜は正常な状態に回復する。その際、本材は口腔粘膜の変形回復による持続的な弱い力に対して流動し、さらにその効果を維持するため、柔軟な物性が持続することが望まれる。つまり、流動性が高く、経時的な物性の変化が少ないことが適切な性質と考えられる<sup>4)</sup>。

動的印象では、本材は種々の機能状態下で荷重を受けている間、口腔粘膜の平均的な形態を記録する。口腔内に挿入し間もない時期では粘膜調整の場合と同様、機能圧によって流動する性質が望まれるが、印象として本材を口腔内より取り出す時点では、撤去あるいは石膏の自重による変形を防ぐため流動しないことが望まれる。初期においては、流動性が高く、印象撤去時では流動性が減少することが適切な性質と考えられる。経時的な流動性の低下はむしろ大きいほうがよい<sup>4)</sup>。

暫間裏装では、本材が口腔内に挿入され、口腔粘膜にいったん適合したのちは、流動により咬合高径などは変化しないことが望まれる。塑性変形せず、咀嚼力などの外力を吸収する程度に弾性が高いことが望まれる。流動性は低く、その経時的な物性の変化は少ないことが適切な性質と考えられる<sup>4)</sup>。

#### (2) 市販製品の粘弾性的性質と使用目的

本材は製品間でかなり物性が異なっているもののメーカーの表示では組織調整、動的印象、暫間裏装などすべての用途に使用可能という表示になっているものもある。しかしながら同一の製品で、すなわち同一の物性でもって、異なった種類の治療目的を達成することは難しく、どの製品がどの使用目的に適しているかを理解したうえで、臨床に使用する必要がある。

広島大学歯科補綴学研究室で開発した応力緩和測定

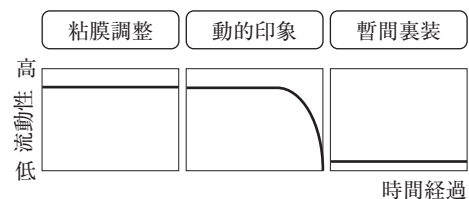


図1 ティッシュコンディショナーの各使用目的に適すると考えられる粘弾性的性質<sup>3,4)</sup>

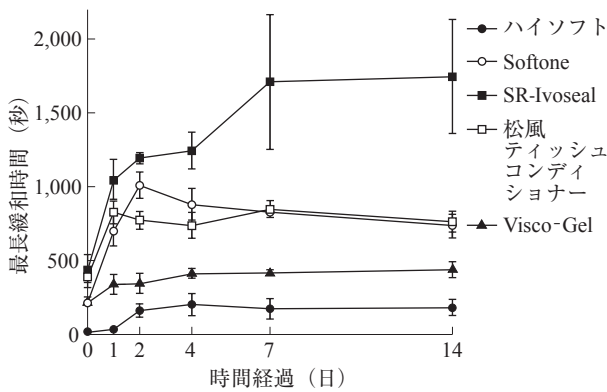
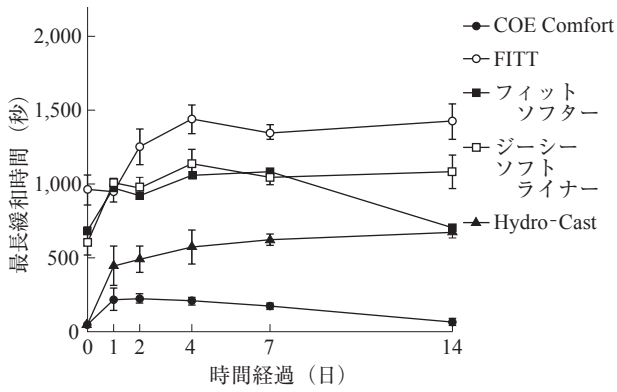


図2 ティッシュコンディショナーの流動性とその経時的変化<sup>3,4)</sup>  
 最長緩和時間が短いほど流動性が高いことを示す

装置により測定し算出した各製品の流動性およびその経時的変化を、図2に示す。この応力緩和とは、物体に一定の歪を与え、そのまま固定しておく、応力が時間の経過に伴って減少していく現象をいう。

初期における流動性の高いグループより、ハイソフト、COE Comfort, Hydro-Cast>Softone, Visco-Gel>松風ティッシュコンディショナー, SR-Ivoseal>ジーシーソフトライナー, フィットソフト>FITTの5種類に分類できる。またCOE Comfort, ハイソフト, Visco-Gelは流動性の経時的変化が少なく、その他の製品、とくにSR-Ivoseal, FITTは大きな経時的変化を示す<sup>4)</sup>。本材の粘弾性の経時的変化は、本材に含有されるエチルアルコールの溶出が原因の一つであると報告されている<sup>5,6)</sup>。

応力緩和試験の結果より推察される、各製品の適すると考えられる使用目的を表1に示す。ハイソフト、COE Comfort, Visco-Gelは初期より流動性が高く、その柔軟性が維持されており、粘膜調整に適しているのではないかと考えられる。動的印象には初期においては流動性が高く、経時的な流動性の減少の度合いが大きいHydro-Cast, SR-Ivoseal, Softone, 松風ティッシュコンディショナーが有効ではないかと考えられる。また暫間裏装には流動性が低く、適度な弾性を示

表1 各ティッシュコンディショナーの適する使用目的

|                 | 粘膜調整 | 動的印象 | 暫間裏装 |
|-----------------|------|------|------|
| COE Comfort     | ◎    | ○    | △    |
| FITT            | △    | ○    | ◎    |
| フィットソフト         | △    | ○    | ◎    |
| ジーシーソフトライナー     | △    | ○    | ◎    |
| Hydro-Cast      | ○    | ◎    | △    |
| ハイソフト           | ◎    | ○    | △    |
| Softone         | ○    | ◎    | △    |
| SR-Ivoseal      | ○    | ◎    | △    |
| 松風ティッシュコンディショナー | ○    | ◎    | △    |
| Visco-Gel       | ◎    | ○    | △    |

◎：主目的 ○：副目的 △：使用可能

すFITT, フィットソフト, ジーシーソフトライナーが適すると思われる。

このように製品間で粘弾性的性質がかなり異なっているため、それぞれの特色を十分に生かせ、各使用目的に適した製品を使い分けることが重要である。

2) 長期軟質裏装材

(1) 市販製品の粘弾性的性質

長期軟質裏装材の主用途は、著しい骨吸収や菲薄な粘膜のため咀嚼時に生ずる疼痛を緩和することにある。そのため本材はクッションとして作用するための適度な粘弾性的性質を有する必要がある<sup>3)</sup>。

長期軟質裏装材の粘弾性挙動を詳細に解析するため、材質の異なる4種類の材料について動的粘弾性および3年間にわたるその経時的変化の測定を行った<sup>7)</sup>。動的粘弾性の測定は、広島大学歯科補綴学研究室にて動的粘弾性自動測定器(DDV-25FP:オリエンテック社製)により行った。高分子材料は一般的に弾性と粘性の両方の性質をもっている。粘弾性値の経時的変化はとくにアクリル系(COE Super-Soft)で顕著で、可塑剤などの溶出や吸水が原因と考えられる(図3)。シリコン系(Molloplast B, トクヤマソフトリライニング)ではほとんど粘弾性値の経時的変化が認められない。これは吸水量と成分の溶出量が低いためと推察される。とくにトクヤマソフトリライニングは加熱重合型のMolloplast Bよりも安定した耐久性を有している。本製品は従来型の常温重合型シリコン系裏装材と異なり、硬化反応は付加重合で、反応の過程で副生物を生成しないため、物性が安定しているものと考えられる。これらは3年間蒸留水中に浸漬した結果であり、実際は唾液、種々の応力、温冷刺激、義歯洗浄剤など多くの因子にさらされるため、経時的な劣化の度合いはより大きくなるものと推察される。

また同様に他の材料についても検討したところ、一般的にアクリル系およびフッ素系裏装材は、粘弾性的な性質を示し、咬合力の分散・緩圧効果が大きいと思

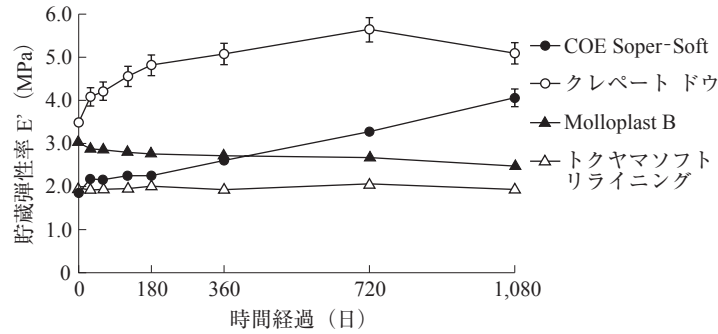


図3 長期軟質裏装材の貯蔵弾性率E'の経時的変化(測定温度37℃, 周波数1 Hz)<sup>3,7)</sup>

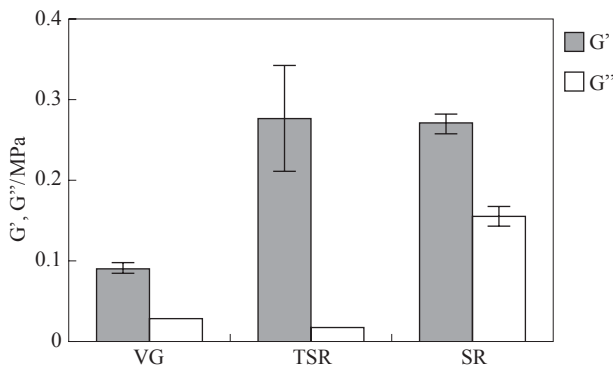


図4 各軟質裏装材の貯蔵弾性率G'および損失弾性率G''(測定温度37℃, 周波数1 Hz)<sup>8)</sup>  
VG: Visco-Gel, TSR: トクヤマソフトリライニング, SR: ソフトリバー

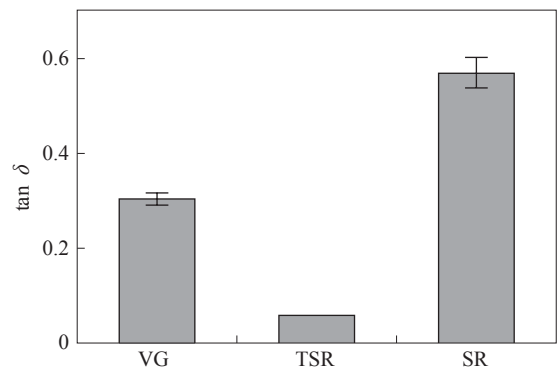


図5 各軟質裏装材の損失正接tanδ(測定温度37℃, 周波数1 Hz)<sup>8)</sup>  
VG: Visco-Gel, TSR: トクヤマソフトリライニング, SR: ソフトリバー

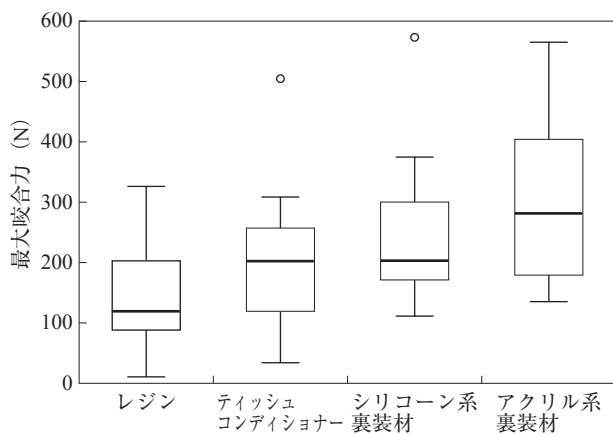


図6 最大咬合力に及ぼす軟質裏装材の効果<sup>8)</sup>  
○: 外れ値

われる。硬さもほぼ口腔粘膜の弾性率の範囲内に入っていると考えられる。またほとんどのシリコン系裏装材も硬さはほぼ口腔粘膜の弾性率の範囲内に入っているが、弾性的な性質を示し、アクリル系およびフッ素系に比べると、いくぶん緩圧効果は低いと考えられ

る。ポリオレフィン系裏装材も弾性的で咬合力の分散・緩圧効果は高くないように思われ、また弾性率は口腔粘膜よりも高く、硬い材料といえる。

(2) 長期軟質裏装材の粘弾性的性質と応用効果

咀嚼時に疼痛を訴える患者に軟質裏装材を使用することは臨床的に効果的であるといわれているが、どのタイプの軟質裏装材がもっとも咀嚼機能を発揮するのか、材料の粘弾性的性質と咀嚼機能との関係について述べる<sup>8)</sup>。

研究に使用した各軟質裏装材の動的粘弾性を図4, 5に、また図6に軟質裏装材による最大咬合力の結果を示す。これらの結果より、損失正接および貯蔵弾性率の高い軟質裏装材ほど、軟質材料を必要とする患者の咀嚼機能が向上する傾向にあることがわかる<sup>8)</sup>。

通常のレジン床義歯で咀嚼時に疼痛などを訴える患者に対しては、粘弾性的な性質、すなわち咬合圧に対し緩圧効果を有し、なおかつ口腔粘膜<sup>9)</sup>と同程度の弾性率を有する長期軟質裏装材が適切ではないかと考えられる。このように粘弾性的な性質を有するアクリル系裏装材が弾性的性質を有するシリコン系裏装材に

比べ機能的効果は高いが、耐久性の観点ではシリコン系が有利で、初期の機能的効果が長期に持続する。この様に材質により粘弾性的性質や耐久性が異なるため、症例に応じて材料を選択することが重要である。

## 2. 軟質裏装材の義歯機能および QOL 向上への効果

軟質裏装材は、上述したように粘弾性という特性<sup>1,10,11)</sup>を持つため、失われた床下粘膜の弾性を補い、咬合時の衝撃を吸収緩和し疼痛を軽減すると考えられている。粘膜が菲薄で疼痛閾値が低い患者において、疼痛からの解放は、咀嚼機能さらには QOL の向上にとって重要な問題である。この様な患者では、軟質裏装材は有効な材料であるが<sup>1)</sup>、各種軟質裏装材の粘弾性特性は多様であり疼痛緩和能も異なる。しかしながら軟質裏装材が義歯装着者の義歯機能に及ぼす影響に関する報告は少ない<sup>10-12)</sup>。

疼痛の緩和には負担圧のピーク値や均等化、エネルギーなどが関与している。そこで、この項では軟質裏装材の貼付が局所負担圧の動態と義歯機能および QOL におよぼす影響について述べる。

### 1) 局所負担圧分布への影響

軟質裏装材の種類や厚さが床下粘膜の負担圧分布に与える影響を検討するため、粘弾性的特性の異なる 3 種類の軟質裏装材を貼付して、局所負担圧分布から評価を行った。

被検者は鶴見大学歯学部附属病院へ来院した、下顎無歯患者で顎堤の吸収状態および疼痛閾値が中等度な 3 名とした。局所負担圧の測定には超小型圧力変換器 (PS-10KA, 共和電業社, 東京) を用い、複製した下顎全部床義歯の義歯床基底面を 1 mm および 2 mm 削除してセンサを設置した。設置位置は ⑥遠心相

当部, ④相当部, ④相当部, ⑥遠心相当部の 4 部位とした。

この義歯を咬合器に付着し間接法にて裏装材を 1 mm および 2 mm 厚にてそれぞれ貼付した。使用した軟質裏装材はアクリル系の COE-SOFT (GC America), イソプレン系のクリアフィット LC (クラレ), シリコン系のデンチャーライニングミディアム (トクヤマ) の 3 種類である。

局所負担圧分布の計測には鶴見大学歯学部歯科補綴学第一講座で開発したシステムを使用し<sup>13)</sup>、1 秒に 1 回のペースで 5 秒間強い咬みしめを行うよう被検者に指示して負担圧の測定を行った。

裏装義歯使用時の負担圧分布の一例を図 7 に示す。1 mm 貼付時では、粘性要素が大きいアクリル系裏装材 COE-SOFT を貼付した義歯の各センサ間の圧力値は、弾性要素が大きいシリコン系およびその中間型のイソプレン系裏装材貼付時の局所負担圧分布と比較して均等化していることが認められ、他の二症例においても同様であった。これは COE-SOFT がアクリル系で粘性要素が強いため負担圧分布を均等化することが可能であり、デンチャーライニングミディアムはシリコン系で弾性要素が強いため負担圧分布の均等化率が低くなったものと考えられる。また、イソプレン系のクリアフィット LC はアクリル系とシリコン系の中間的な傾向を示した。

2 mm 貼付時では、1 mm 貼付時と比較して局所負担圧の変動係数は全ての材料において小さくなり、局所負担圧分布が均等化した (図 7, 8)。裏装材の厚さの増加は粘弾性挙動を変化させるため、1 mm 貼付時に高い圧力値を示したセンサの圧力値は低下し、逆に低い圧力値を示したセンサの圧力値は増加するという逆転現象が生じたためと考えられる。特に粘弾性的要素の大きいアクリル系の材料ではその傾向が顕著に

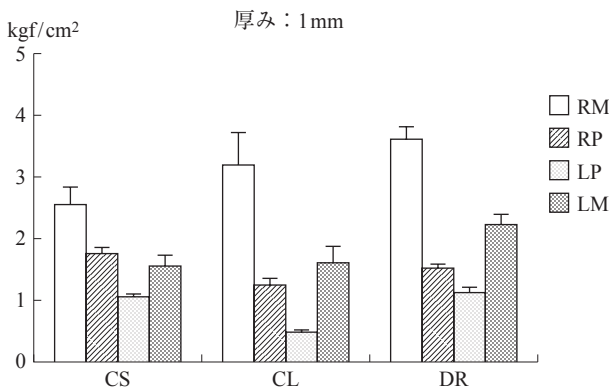


図 7 局所負担圧分布の比較

CS: COE-SOFT, CL: クリアフィット LC,  
DR: デンチャーライニング  
RM: ⑥遠心相当部, RP: ④相当部  
LP: ④相当部, LM: ⑥遠心相当部

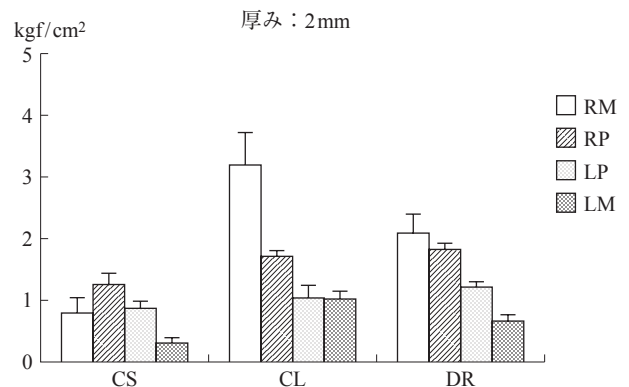


図 8 局所負担圧分布の比較

CS: COE-SOFT, CL: クリアフィット LC,  
DR: デンチャーライニング  
RM: ⑥遠心相当部, RP: ④相当部  
LP: ④相当部, LM: ⑥遠心相当部

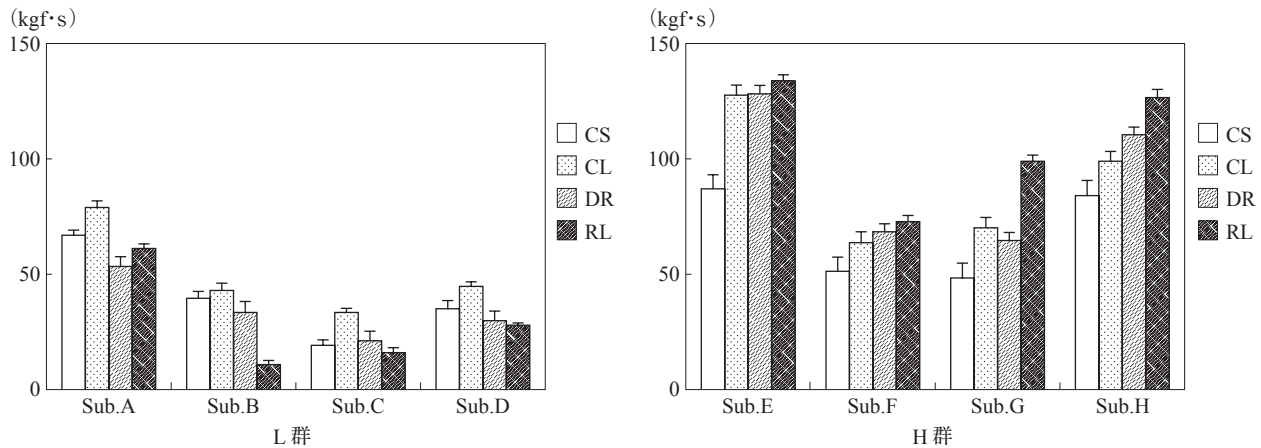


図9 力積値 (kgf・s) の比較

認められた。

すなわち 1 mm から 2 mm へと厚さを増加させることにより裏装材の粘弾性要素が大きくなるため局所負担圧分布の変動係数が小さくなり、負担圧分布の均一化が得られたと考えられる。

以上より、アクリル系裏装材の COE-SOFT が 1 mm および 2 mm 貼付時とも負担圧分布の均一化の点では、最も有効である。シリコン系裏装材デンチャーライニングおよびイソプレン系裏装材クリアフィット LC は 2 mm 厚に裏装することにより負担圧分布の均一化が図られ、疼痛軽減に有効であることが示された。

## 2) 義歯機能の評価と患者の満足度に及ぼす影響

疼痛閾値の異なる下顎無歯顎患者に対し、物性の異なる 3 種類の軟質裏装材および硬質裏装材にて裏装を行った全部床義歯を装着し、裏装材が義歯機能と患者の満足度に及ぼす影響について検討した。

被検者は鶴見大学歯学部附属病院補綴科に来院した上下顎無歯顎患者、男性 4 名、女性 4 名を対象に検討した。鶴見大学歯学部歯科補綴学第一講座の阿部らが開発した疼痛閾値計を用いて下顎顎堤粘膜の疼痛閾値を計測した。全計測部位の平均値を個人の疼痛閾値として算出し、この結果から被検者を疼痛閾値の低いグループ 4 人 (平均 0.28kgf, SD 0.06, 以下 L 群とする) と高いグループ 4 人 (平均 0.77kgf, SD 0.12, 以下 H 群とする) に分類した。

使用した軟質裏装材はアクリル系の COE-SOFT (略称 CS)、イソプレン系のクリアフィット LC (略称 CL)、シリコン系のデンチャーライニングミディアム (略称 DR) の 3 種類である。硬質裏装材はリベロン LC (略称 RL) である。裏装材の貼付は間接法により行い、軟質裏装材の厚さは均一な 1 mm とし、裏装義歯を一週間使用した後に義歯機能の評価と患者の満足度の測定を行った。

義歯機能は咬みしめ時の筋活動量と咬合力から算出

した力積値<sup>14)</sup>により評価し、筋活動量および咬合力の測定は鶴見大学歯学部歯科補綴学第一講座で開発したシステム<sup>13)</sup>を使用した。筋電図は左右咬筋および側頭筋前部の 4 筋より導出した。義歯使用感は visual analogue scale (VAS) を用いて調査し、一元配置分散分析によりデータを分析した。

裏装義歯の力積値を比較すると、L 群では被検者 4 名ともにイソプレン系裏装材が最も大きく ( $P < 0.05$ )、ついでアクリル系裏装材であり、H 群では被検者 4 名ともに硬質材料が最も大きく ( $P < 0.05$ )、ついでシリコン系裏装材であった (図 9)。筋活動量のバランスは L 群では軟質裏装材を貼付することにより、被験筋のコーディネーションが得られたのに対し、H 群においては硬質材料と比較して差は認められなかった (図 10)。義歯使用感は、L 群では全ての被検者でイソプレン系裏装材が最も高い満足度を示したのに対し、硬質材料の満足度は低かった (図 11)。また、H 群では軟質、硬質のいずれの材料に対しても、高い満足度が得られた (図 11)。

床下粘膜の圧感覚は加わる刺激の種類や程度によって咀嚼筋筋活動を positive にも negative にも調節する役割を担っている<sup>15)</sup>と考えられており、顎堤粘膜の疼痛閾値が義歯機能におよぼす影響は大きい。粘弾性特性により粘膜の弾性を補い、義歯機能時における咬合圧を緩和し、疼痛を減ずる軟質裏装材は、粘膜の菲薄化した疼痛閾値の低い症例において有用な材料であるといえる。

義歯の満足度に関する VAS を用いた評価では、患者の満足度と術者の機能評価との間には関連は強くない<sup>16)</sup>との報告もある。これは術者が患者の評価を義歯評価の一項目として独立して考えなければならないことを意味している。従って、軟質裏装材の適応症についても、術者側の客観的評価だけに頼らず、患者の主観的評価も合わせて十分に考慮する必要がある。

イソプレン系裏装材の咬合圧緩衝能について、アク

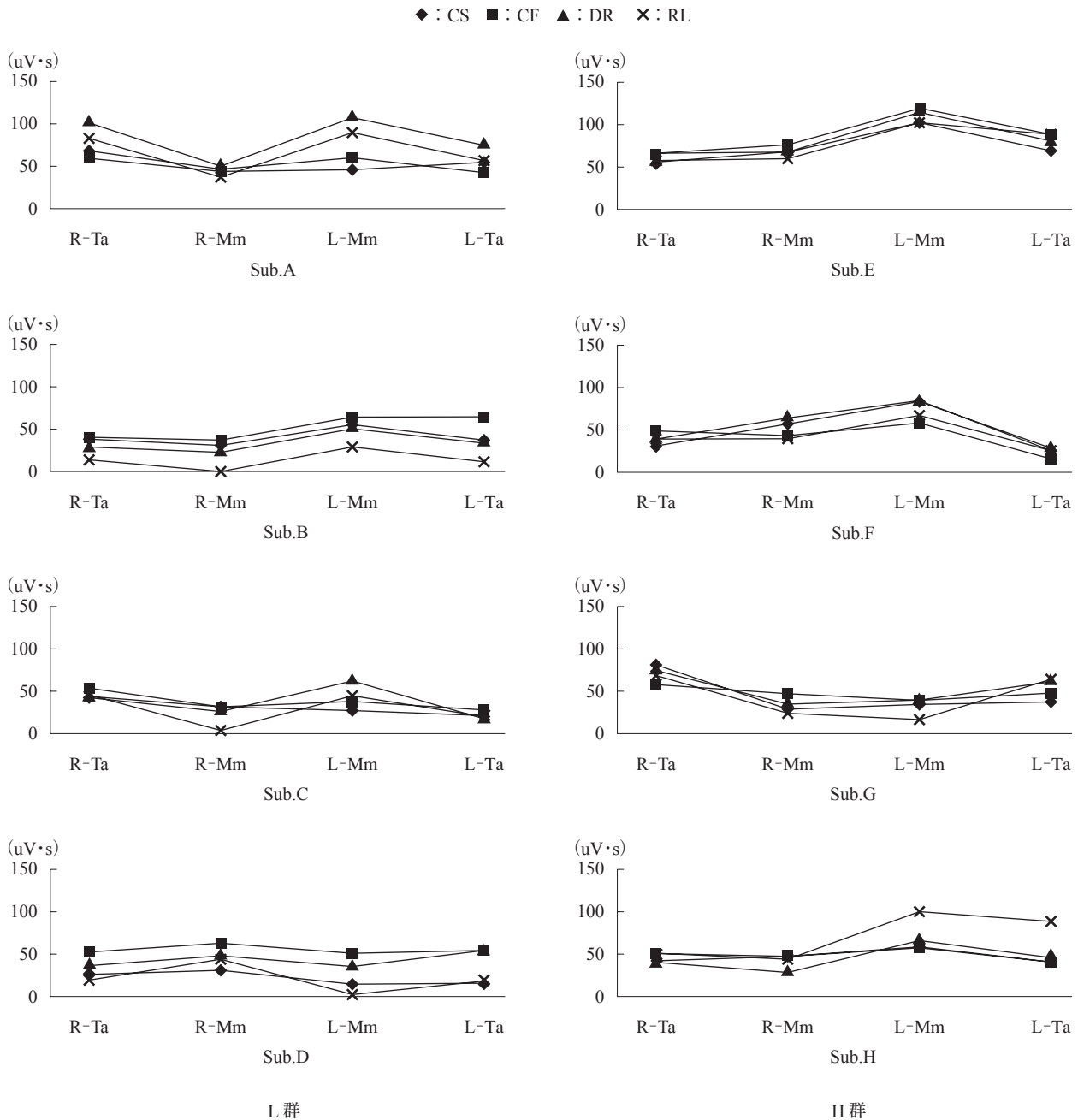


図10 筋活動量の変動

リル系およびシリコン系裏装材と比較を行った結果、義歯床下粘膜へ伝達された力積値は、イソブレン系裏装材が最も低い力積値を示した。この結果はイソブレン系の粘弾性特性を示しており、最も高い緩圧能を持つと考えられた。疼痛閾値の低い患者は、この材料の疼痛緩和能により力積値が増加したものと考えられた。

したがって、疼痛閾値の低い患者には、粘性および遅延弾性要素の強い軟質裏装材を使用することにより義歯機能が向上し、患者の高い満足が得られることが示された。疼痛閾値の高い患者では、逆に粘性要素の大きい裏装材の使用により義歯機能の低下を招くおそ

れがあることが示された。このことから、顎堤粘膜の疼痛閾値の大小が、軟質裏装材の選択基準の重要な項目となることが示唆された。

### 3) 咀嚼機能向上への効果

ここでは、疼痛閾値の低い上下顎無歯顎患者へ軟質裏装材を応用し、軟質裏装材使用前後の咬合力、咀嚼能力および筋活動を測定し、軟質裏装材の使用が義歯装着者の咀嚼機能におよぼす影響について検討を行った。

被検者は、上下顎全部床義歯の製作を希望して東京医科歯科大学歯学部附属病院に来院した無歯顎患者で、本研究の趣旨に賛同した者から、顎口腔系に特に

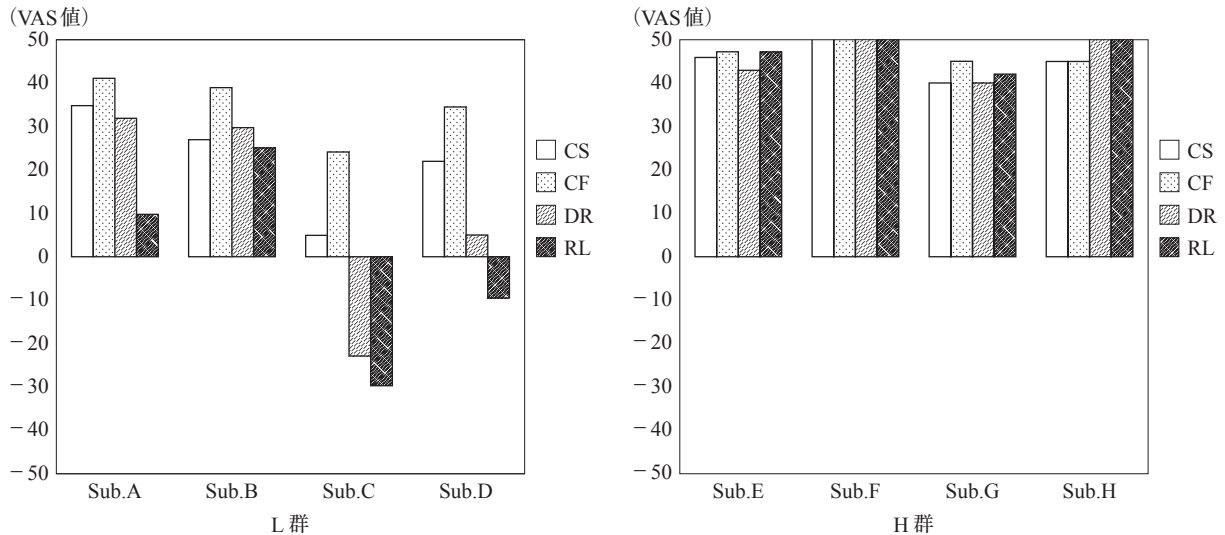


図11 義歯使用感の比較

表2 最大咬合力, 咀嚼値, 咀嚼回数, 咀嚼時間, 筋活動量<sup>19)</sup>

|      | 最大咬合力(N) |      | 咀嚼値(%) |      | 咀嚼回数  |      | 咀嚼時間(s) |      | 筋活動量(μVs) |      |
|------|----------|------|--------|------|-------|------|---------|------|-----------|------|
|      | 通法義歯     | 裏装義歯 | 通法義歯   | 裏装義歯 | 通法義歯  | 裏装義歯 | 通法義歯    | 裏装義歯 | 通法義歯      | 裏装義歯 |
| 平均値  | 87       | 118  | 34     | 42   | 65    | 48   | 55      | 35   | 667       | 470  |
| 標準偏差 | 40       | 49   | 14     | 14   | 22    | 22   | 20      | 18   | 409       | 312  |
| p値   | 0.023    |      | 0.019  |      | 0.020 |      | 0.010   |      | 0.110     |      |

n = 6

異常が認められない者6名(男性1名, 女性5名, 年齢69~86歳, 平均年齢73.3±6.4歳)を選択した。被検者の顎堤の形態は, Kapurの分類<sup>17)</sup>における平坦, V字形もしくはU字形とV字形の間で, 極度に吸収した顎堤は認められなかった。また, 被検者は全部床義歯を少なくとも10年以上装着していた。

実験の手順は以下の通りである。まず, 通法によりレジン床義歯(通法義歯)を製作した後, 被検者に義歯を装着し, 調整終了1ヵ月後, 満足に咀嚼できるようになった時点で, 最大咬合力, 咀嚼能力, 咀嚼筋筋活動を測定した。次いで下顎義歯の粘膜面を義歯床用軟質裏装材(クレペートドウ<sup>1)</sup>, 呉羽化学)を用いて間接法により裏装し(裏装義歯), 被検者に裏装義歯を再度装着した。通法義歯と同様に調整終了1ヵ月後に測定を行った。

最大咬合力はハンディタイプ咬合力計(オクルーザルフォースメータGM10, 長野計器)を用いて, 習慣性咀嚼側第一大臼歯部相当部で測定した。測定は3分間の休憩を設け, 3回繰り返した。咀嚼能力の測定は, Manlyら<sup>18)</sup>が行った方法に準じた。ピーナッツ15gを3gずつに分け, 咀嚼側を指示せずに20回咀嚼させた。粉碎されたピーナッツを10meshの篩にかけ, 通過したピーナッツの重量百分率を咀嚼値とし, 咀嚼能力の評価を行った。咀嚼筋筋活動については,

ピーナッツ1粒(約1g)を咀嚼させ, 咀嚼開始から嚥下までの左右咬筋の筋電図を記録した。咀嚼時間, 咀嚼回数および筋活動量を解析に用いた。また, 咀嚼開始直後から連続5ストロークを前期, 試験食品が適度に粉碎され, 筋活動が比較的安定している5ストロークを中期として区分し, それぞれの時期における筋放電周期, 筋放電持続時間, 筋放電間隔のばらつきを示すCoefficient Variation(CV値)を解析項目として算出した。

統計分析は, 各項目について危険率5%で対応のあるt検定を行った。その結果, 最大咬合力および咀嚼値は, 通法義歯に比べ裏装義歯使用時において有意に増加し, 咀嚼回数および咀嚼時間は有意に減少した(表2)<sup>19)</sup>。咀嚼筋筋活動量は6人のうち1人を除いて裏装義歯使用時において減少する傾向を示したが, 有意な差は認められなかった。筋放電周期, 筋放電持続時間, 筋放電間隔のCV値は, 咀嚼前期では裏装義歯使用時において通法義歯に比べ有意に減少した(表3)<sup>19)</sup>。咀嚼中期においても減少する傾向を示したが有意差は認められなかった(表4)<sup>19)</sup>。

最大咬合力は, 栄村ら<sup>12)</sup>の報告と同様に軟質裏装材を裏装すると有意に増大した。軟質裏装材で裏装することにより床下粘膜に伝達される咬合圧が分散され咬合圧が均一化し, 顎堤がより大きな咬合力を負担でき

表3 咀嚼前期における筋放電時間, 筋放電持続時間, 筋放電間隔のCV値<sup>19)</sup>

|      | 筋放電周期 |      | 筋放電持続時間 |      | 筋放電間隔 |      |
|------|-------|------|---------|------|-------|------|
|      | 通法義歯  | 裏装義歯 | 通法義歯    | 裏装義歯 | 通法義歯  | 裏装義歯 |
| 平均値  | 24    | 14   | 29      | 19   | 30    | 19   |
| 標準偏差 | 7     | 5    | 10      | 10   | 9     | 14   |
| p値   | 0.006 |      | 0.025   |      | 0.039 |      |

表4 咀嚼中期における筋放電時間, 筋放電持続時間, 筋放電間隔のCV値<sup>19)</sup>

|      | 筋放電周期 |      | 筋放電持続時間 |      | 筋放電間隔 |      |
|------|-------|------|---------|------|-------|------|
|      | 通法義歯  | 裏装義歯 | 通法義歯    | 裏装義歯 | 通法義歯  | 裏装義歯 |
| 平均値  | 12    | 8    | 13      | 12   | 19    | 14   |
| 標準偏差 | 4     | 2    | 5       | 3    | 6     | 3    |
| p値   | 0.067 |      | 0.565   |      | 0.093 |      |

るようになったと考えられる。

咀嚼値に関して、Nagasawaら<sup>20)</sup>はオーバーデンチャー装着者では40~43%であったと報告している。本研究では、通法義歯における咀嚼値は33%にすぎなかったが、軟質裏装材裏装後の咀嚼値は42%と、Nagasawaらの報告と同等のレベルにまで向上した。最大咬合力は咀嚼効率と有意に相関性があると考えられており、咬合力の増加が咀嚼値を向上させるとも報告されている<sup>21)</sup>。これらのことから軟質裏装材の使用により咬合力が増加し、咀嚼能力が有意に向上したものと考えられる。

一般に咀嚼機能が低下すると、咀嚼開始から嚥下までの咀嚼回数は増加し、咀嚼時間は延長するものと考えられている。本研究において、裏装義歯使用時に咀嚼回数および咀嚼時間が著しく減少したことは、軟質裏装材の使用により咀嚼機能が改善したことを示唆している。

軟質裏装材が筋活動の仕事量に与える影響については見解が一致していない。筋電図記録の解析に用いられた咀嚼時期がそれぞれの研究<sup>10,11)</sup>により異なることがその一因であると推測された。そこで本研究では、解析に用いる咀嚼時期の不一致を除くため、一粒のピーナッツ咀嚼を開始してから嚥下するまでの咬筋筋活動の総和を筋活動の仕事量として評価を行った。その結果、裏装義歯における筋活動量は通法義歯より減少する傾向を示し、懸念された仕事量の増加は認められなかった。クッション作用を持つ軟質裏装材を使用することにより最大咬合力と咀嚼能力が改善され、咀嚼回数と咀嚼時間も減少した結果、咀嚼時における全筋活動量が減少したと考えられる。

咀嚼リズムは、咀嚼能力を評価するひとつの基準として考えられている。裏装義歯では咀嚼前期において

すべての項目でCV値が減少し、筋活動のリズムは通法義歯より有意に安定した。この傾向は、有意差が認められなかったものの咀嚼中期にも認められた。通常、咀嚼初期では、粉砕片は大きく、食塊形成も不十分であり安定したリズムで咀嚼するのは困難である。しかし、軟質裏装材を使用した場合、食塊が十分に形成されていない咀嚼初期においても、軟質裏装材の粘弾性により咬合力の衝撃が減少し咬合圧が分散する。これに加え、軟質裏装材の変形により義歯が変位し、咬合のバランスが向上し、これらの効果により咀嚼リズムが安定したものと考えられる。また、患者が疼痛として感じない程度の負荷でさえ咀嚼時の筋活動および下顎運動に影響を及ぼすという報告<sup>20)</sup>もある。本研究で咀嚼前期においても咀嚼リズムが安定していたことにより軟質裏装材の使用により咀嚼時の粘膜感覚にも良好な影響をおよぼす可能性が示唆された。

## まとめ

各種義歯床用軟質裏装材をレオロジー的にまた疼痛緩衝能により分類することで、経験に頼らずに軟質裏装材の選択を行うための基準を作成することが可能になると考え、軟質裏装材を短期的に使用するティッシュコンディショナーと長期的に使用する軟質裏装材に分類して多様な面から検討した。

ティッシュコンディショナーは比較的短期間適用される粘膜調整、動的印象に有効である。粘膜調整に用いる場合は、流動性が高くその経時的変化が少ないこと、印象採得に用いる場合は、初期に流動性が高く、印象撤去時では流動性が減少することが適切である。また、暫間裏装に用いる場合は、塑性変形せず咀嚼力などの外力を吸収する程度に弾性が高いこと、さらに



流動性は低く、その経時的変化は少ないことが適切な性質と考えられる。

長期的に使用する軟質裏装材は、咬合圧に対し緩圧効果を有し、なおかつ口腔粘膜と同程度の粘弾性的性質（弾性率）を有するものが適切である。負担圧分布の観点からは、アクリル系裏装材が最も義歯床下の負担圧を均等化することが示され、シリコン系裏装材はアクリル系裏装材と比較して局所負担圧の均等化率は低く、イソブレン系裏装材はアクリル系およびシリコン系の中間的な均等化を示した。いずれの裏装材も、裏装材の厚みが増加すると粘弾性要素が大きくなるため局所負担圧分布の変動係数は小さくなり、負担圧分布の均一化が得られることが示された。

咀嚼機能への影響については、軟質裏装材を使用することにより、最大咬合力および咀嚼値は有意に増大し、咀嚼回数および咀嚼時間は有意に減少した。また、咀嚼リズムの安定性が改善された。増加が懸念された筋の仕事量についてもこれらの咀嚼機能の向上により減少する傾向が見られた。

疼痛閾値の観点からは、閾値の低い患者では、アクリル系裏装材を使用することにより義歯機能が向上し、患者の高い満足を得ることが示された。一方、疼痛閾値の高い患者では軟質、硬質裏装材ともに患者の高い満足が示されたが、アクリル系裏装材の使用により、義歯機能の低下を招く場合が認められたことから、顎堤粘膜の疼痛閾値の大小が、軟質裏装材の選択基準の重要な項目となる可能性が示唆された。

以上、各研究者の成果を統合すると、顎堤の高低、患者の疼痛閾値、満足度および材料の理工学的性質が軟質裏装材の重要な選択基準となる。これらの条件を勘案して症例に応じた材料の選択が必要である。

本研究結果は超高齢無歯顎患者に対し軟質裏装材の応用効果を高めるための科学的根拠を提示するものであり、QOLに極めて大きく貢献するものと確信できる。

## 文 献

- 1) 早川 巖：コンプリートデンチャーの理論と臨床—総義歯をイメージする—、クインテッセンス出版、東京、1995、231～248。
- 2) 米山喜一、細井紀雄：軟質ライニング材の特徴とその比較、その2 長期使用を目的とした軟質ライニング材について、QE, 15: 2957～2962. 1996。
- 3) 浜田泰三、村田比呂司：デンチャーライニング、デンタルダイヤモンド社、東京、2001。
- 4) Murata, H., Hamada, T., Djulaeha, E. and Nikawa, H. : Rheology of tissue conditioners, J. Prosthet. Dent., 79 : 188～199, 1998.
- 5) Murata, H., McCabe, J. F., Jepson, N. J. and Hamada, T. : The influence of immersion solutions on the viscoelasticity of temporary soft lining materials, Dent. Mater., 12 : 19～24, 1996.
- 6) 浜田泰三、村田比呂司：義歯床用材料、歯科材料の副作用と安全性、佐藤温重編、学建書院、東京、1997、97～104。
- 7) Murata, H., Taguchi, N., Hamada, T. and McCabe, J. F. : Dynamic viscoelastic properties and the age changes of long-term soft denture liners, Biomaterials, 21 : 1421～1427, 2000.
- 8) Murata, H., Taguchi, N., Hamada, T., Kawamura, M. and McCabe, J. F. : Dynamic Viscoelasticity of Soft Liners and Masticatory Function, J. Dent. Res., 81 : 123～128, 2002.
- 9) Inoue, K., Arikawa, H., Fujii, K., Shinohara, N. and Kawahata, N. : Viscoelastic properties of oral soft tissue I. A method of determining elastic modulus of oral soft tissue, Dent. Mater. J., 4 : 47～53, 1985.
- 10) 津留宏道、長澤 亨、大川周治、吉田耕一郎、平井浩二：新しい義歯床用軟質裏装材「モルテノ」の臨床評価、歯科技、15 : 519～525, 1987。
- 11) 山内六男、小澤美保子、川野襄二：下顎総義歯に対するポリオレフィン系弾性裏装材の応用例と裏装による咀嚼機能への影響について、顎頭蓋誌、3 : 1～9, 1990。
- 12) 栄村 勲、伊堂寺 茂、前田芳信、岡田政俊、野首孝祠、奥野善彦：義歯軟質弾性裏装材による裏装効果—咬合力分布に関する臨床的検討ならびに模型実験による考察—、補綴誌、36 : 644～649, 1992。
- 13) 細井紀雄、石川佳和、岡島 努ほか：咬合力、負担圧測定システムによる全部床義歯装着者の機能評価、補綴誌、35 : 804～816, 1991。
- 14) 東條敏明：咀嚼筋筋電図から算出した力積値による義歯機能評価、鶴見歯学 21(1) : 119～131, 1995。
- 15) 遠藤義樹：総義歯装着者の咀嚼機能に関する臨床的研究—床下粘膜の触・圧感覚の違いが咀嚼筋活動に及ぼす影響—、補綴誌、35 : 316～340, 1991。
- 16) Seifert, L., Langer, A. and Michmann, J. : Evaluation of psychologic factors in geriatric denture patients. J. Prosthet. Dent. 12 : 516～523, 1962.
- 17) Kapur, K. K. : A Clinical evaluation of denture adhesives, J. Prosthet. Dent., 18 : 550～558, 1967.
- 18) Manly, R. S. and Braley, L. C. : Masticatory performance and efficiency, J. Dent. Res., 29 : 448～462, 1950.
- 19) Hayakawa, I., Hirano, S., Takahashi, Y. and Keh, E. S. : Changes in the Masticatory Function of Complete Denture Wearers After Relining the Mandibular Denture with a Soft Denture Liner, Int. J. Prosthodont., 13 : 227～231, 2000.
- 20) Nagasawa, T., Okane, H. and Turu, H. : The role of the periodontal ligament in the overdenture treatment, J. Prosthet. Dent., 42 : 12～16, 1979.
- 21) 内田達郎：全部床義歯による咀嚼能力の評価に関する研究—咀嚼能力に影響する因子と評価に適した食品の検討—、口病誌、58 : 182～197, 1991。

## Effect of the Application of Soft Lining Materials under Denture Bases

Toshio HOSOI<sup>1)</sup>, Taizo HAMADA<sup>2)</sup>, Iwao HAYAKAWA<sup>3)</sup>, Hiroshi MURATA<sup>2)</sup>,  
Norihiro TAGUCHI<sup>2)</sup>, Masayuki MORIZAWA<sup>3)</sup>, Shigezo HIRANO<sup>3)</sup>,  
Yoshikazu YONEYAMA<sup>1)</sup> and Toshiaki TOJO<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>*The First Department of Prosthetic Dentistry, Tsurumi University School of Dental Medicine*

<sup>2)</sup>*Department of Prosthetic Dentistry, Graduate School of Biomedical Sciences, Hiroshima University*

<sup>3)</sup>*Complete Denture Prosthodontics, Graduate School, Tokyo Medical and Dental University*

Soft lining materials are useful for difficult denture cases with patients having a low pain threshold. Various properties and methods are used to mitigate pain for complete denture wearers. The type and method of applying soft lining materials are chosen based on each clinician's experience. To establish objective selection criteria, the physical and rheological properties of soft lining materials were analyzed in this study, and the effects of soft lining materials on denture function were evaluated.

Tissue conditioners are useful for mucosal adjustment for short periods, dynamic impression taking and temporary lining, but are not suitable for long periods of time. Soft lining materials for long-term use should have a stress-reducing action on applied occlusal pressure and viscoelasticity similar to that of the oral mucosa. Acrylic soft lining materials have excellent viscoelasticity, while silicone soft lining materials are very durable.

In this study, acrylic soft lining materials distributed biting pressure the most effectively under denture-bearing areas. Silicone soft lining materials with high elasticity showed low rates of equalizing the distribution of applied pressure, and isoprene soft lining materials showed intermediate equalization rates. Furthermore, it was suggested that fluctuation coefficients of the pressure distribution decreased according to the increases in the thickness of the soft lining materials, and equalization of the distribution was obtained.

For patients with a low pain threshold, improvements in denture function and sufficient satisfaction were obtained by using soft lining materials with high viscosity. Adequate satisfaction was obtained by patients with a high pain threshold not only by using soft lining materials, but also by other means. However, in some cases, decreases in denture function were caused by the use of high-viscosity materials instead of soft lining materials.

In addition, the soft liner showed the effects on the improvement of masticatory function. The use of a soft liner increased the maximum biting force and masticatory performance. During mastication, the use of a soft liner decreased chewing time and the number of chewing strokes with a more stable rhythm.

These findings suggested that alveolar ridge height, thickness of the alveolar ridge mucosa, patients' pain threshold and satisfaction, and the physical properties of soft lining materials were important criteria for selecting soft lining materials. Therefore, it is necessary to select appropriate materials for denture wearers considering these criteria.

**Key words** : soft lining materials, rheology, pressure distribution, denture function, QOL

## 歯牙硬組織切削用レーザーによる象牙質切削に関する研究

新谷英章<sup>1)</sup>, 富士谷盛興<sup>2)</sup>, 播磨貴裕<sup>2)</sup>, 黒崎紀正<sup>3)</sup>,  
平井義人<sup>4)</sup>, 戸田忠夫<sup>5)</sup>, 岡崎正之<sup>6)</sup>, 高田 隆<sup>7)</sup>

### 抄 録

象牙質に対するレーザー照射がレジンの接着性に及ぼす影響を検索すべく、1) Er: YAG レーザー及びCO<sub>2</sub>レーザー照射された象牙質に対する2種類のレジン接着システムの接着性、2) レーザー処理象牙質面の性状変化、3) レジンの接着性向上のための前処理法の検討を行った。また、これらをもとに、レーザーによる象牙質齲蝕治療のガイドラインの確立を検索した。

新鮮抜去牛前歯に形成されたクサビ状欠損窩洞表面をEr: YAG レーザー (アーウイン, 60mJ, 10pps) 及びCO<sub>2</sub>レーザー (トバル, 1 W, 0.3 s) を照射し, Clearfil Mega Bond/AP-X 或は Single Bond/Z 100 を修復後, 37℃ 水中に24時間保存した。それらについて微小引張り試験法により接着性の検討を行うとともに, 光学, 走査電子, 透過電子顕微鏡及びサーモグラフを用いてレーザー処理象牙質表面の性状を解析した。また, 37%リン酸と10%次亜塩素酸ナトリウムの併用による前処理がレジンの接着性向上に及ぼす影響を検討した。さらに, レーザー処理象牙質における齲蝕検知液の染色性についても検討した。

レーザーによる象牙質蒸散により, レジンの象牙質接着性は有意に低下した。また, いわゆる「レーザーエッチング」による接着促進効果は認められなかった。これは, レーザー照射により, 象牙質表層に構造欠陥や熱変性層が生じたためと考えられた。これらの構造欠陥や変性層はリン酸と次亜塩素酸ナトリウム処理により除去され, レジンの接着性を回復できることが判明した。一方, 齲蝕検知液はレーザー処理された象牙質を染色することも明らかとなった。

Er: YAG レーザー及びまたはCO<sub>2</sub>レーザー照射は, レジンの象牙質接着性を阻害することが判明した。現時点では, レーザーによる象牙質齲蝕治療のガイドライン確立に先立って, 種々の問題を解決しなければならないことが明らかとなった。

**キーワード** Er: YAG レーザー, CO<sub>2</sub>レーザー, 蒸散, 接着性修復, 象牙質接着

### はじめに

齲蝕などの歯牙硬組織疾患の治療にあたり, 歯牙の切削は避けられない処置行為である。現在, 歯牙硬組織の切削にはエアータービンやマイクロモーターを主とする回転切削器具が用いられているが, これらの切削器具の発する術中の騒音や振動による不快感が, 患者を歯科治療から敬遠させているのは周知の事実である。また, 窩洞形成時の麻酔に対して恐怖心を抱いている患者も多く, これらの不快事項を除き, QOL を考慮した歯科治療が望まれている。

最近, 各種レーザー装置やアルミナ粉末噴流式高速切削器を使用した歯科治療がこれらの問題点を解決するものとして注目を浴び始めている。レーザーの歯牙硬組織への応用は, 1964年にGoldmanら<sup>1)</sup>がルビー

受付: 2002年9月30日

<sup>1)</sup>研究代表者, 広島大学大学院医歯薬学総合研究科 展開医学専攻 顎口腔頸部医科学講座 (保存修復学)

<sup>2)</sup>広島大学大学院医歯薬学総合研究科 展開医学専攻 顎口腔頸部医科学講座 (保存修復学)

<sup>3)</sup>東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科 包括診療歯科学講座 総合診療歯科学分野

<sup>4)</sup>東京歯科大学歯科保存学第三講座

<sup>5)</sup>大阪歯科大学口腔治療学講座

<sup>6)</sup>広島大学大学院医歯薬学総合研究科 創生医学専攻 探索医学講座 (生体材料学)

<sup>7)</sup>広島大学大学院医歯薬学総合研究科 創生医学専攻 先進医療開発科学講座 (口腔顎顔面病理病態学)

レーザーを用いて齲蝕罹患象牙質の除去を試みて以来、歯質耐酸性の増大<sup>2,3)</sup>、エナメル質結晶構造の変化<sup>4,5)</sup>、および修復物の辺縁封鎖性の向上<sup>6)</sup>等、レーザーの及ぼす影響について様々な基礎的研究が遂行され、臨床応用もなされてきた。しかし、歯牙硬組織へのレーザー照射に関するこれらの研究の大半はエナメル質を対象としたものであり、象牙質に対する影響を検討した研究は少ないのが現状である。また、レーザー照射による歯質の構造変化に関する研究も数多くあるが、主としてCO<sub>2</sub>レーザーを用いたものを中心に報告されている<sup>7,8)</sup>。

一方、レーザー照射された歯質に対するレジン接着に関して、エナメル質においては、リン酸などによるエッチング処理面と同等かそれ以上の接着強さを示すという報告がある<sup>9,10)</sup>。しかし、象牙質においては、レーザー処理面は酸処理面より接着強さが低下するという報告や、それに反してレーザー照射の有効性を認め、業者指示にしたがって表面処理したものより高い接着強さが得られたとの報告も見受けられ、一致した見解は得られていない<sup>11,12)</sup>。また、最新の種々の接着システムを用いてレーザー処理象牙質に対するレジンの接着性について比較検討した研究も少なく、安易に結論付けることは困難である。

このようにレーザー照射した歯面に対するレジンの接着性については、使用するレーザー装置、被着体、照射条件、試験方法、材料等によって評価が分かっているのが現状であり、さらに、レーザー照射された歯質の構造や性状の変化等を詳細に検討した報告はほとんど見受けられない。

本研究では、2種の歯牙硬組織切削用レーザーを用いて、レーザー処理象牙質面におけるレジン系修復材料の接着機構を明らかにする目的で、以下のような検討を試みた。

1. レーザー照射された象牙質面に対するレジン系修復材料の接着性の検討
2. レーザー処理象牙質の性状変化の検討
3. レーザー処理象牙質面への前処理法の検討
4. レーザー処理象牙質における齲蝕検知液の染色性の検討

さらに、これらを統括検討することにより、レーザーによる象牙質齲蝕治療のガイドラインの確立を検索した。

## 1. 方 法

- 1) レーザー処理象牙質面に対するレジンの接着性の検討

新鮮抜去牛前歯の歯頸部に、ダイヤモンドポイントを用いてクサビ状欠損窩洞を形成した。次いでEr:YAGレーザー（アーウィン、モリタ、東京、先端出

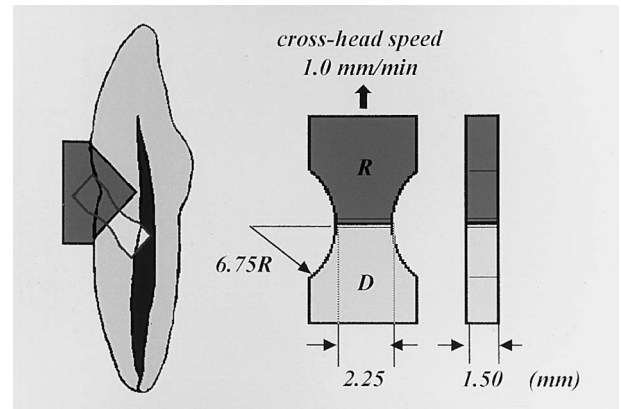


図1 調製されたクサビ状欠損窩洞とダンベル型引張り接着試片

力60mJ/pulse, 繰り返し速度10pps), 或は、CO<sub>2</sub>レーザー（トバル、吉田製作所、東京、先端出力1W, 照射時間0.3秒, 水圧ジェットスケーラー0.9秒）処理を施し、レーザー切削面とした。その後、Clearfil Mega Bondを用いてClearfil AP-X（クラレ、岡山、以下Mega Bondと略す）を、また、Single Bondを用いてZ100（3M ESPE、米国、以下Single Bondと略す）を製造業者の指示通りに充填した。一部の試片においては、セルフエッチングプライミング（Mega Bond）、或はリン酸エッチング（Single Bond）を施すことなくレーザー処理象牙質面に直接ボンディングレジン塗布し、レジン修復を施した。その後、37℃水中に24時間保存し、微小引張り接着試験に供した。接着試験は、ダンベル型試片を調製し<sup>13)</sup>、オートグラフ（AGS-5 kNG、島津製作所、京都）に装着し、クロスヘッドスピード1.0mm/minで行った（図1）。

また、同様に調製された試片を用い、接合界面の走査電子顕微鏡（JSM-6300、日本電子、東京、以下SEMと略す）観察を行った。

- 2) レーザー処理象牙質の性状変化の検討

接着試験と同様にレーザー処理された試片を用い、光学顕微鏡観察用切片を通常に従って調製し、マッソントリクローム染色を施し象牙質基質の熱変性の状況を光学顕微鏡（BX50、オリンパス光学工業、東京、以下LMと略す）下に観察した。また、同じく接着試験と同様にレーザー処理された試片を用い、走査電子顕微鏡、或は透過電子顕微鏡（JEM-2000EX、日本電子、東京、以下TEMと略す）を用いて表面性状の変化を形態学的に検討した。

また、レーザー照射時の象牙質表面の温度測定に関しては、牛前歯歯冠部唇側象牙質より板状試料を歯軸と平行に切り出し、厚さ100μmとなるよう仕上げた後、各種レーザーを照射したときの温度変化を熱画像解析装置（LAIRD 3 ASH、ニコン、東京、以下サーモグラフと略す）を用いて測定した。

3) レーザー処理象牙質面への前処理法の検討

接着試験と同様の方法でレーザー処理象牙質面を調製し、各種接着システムを適用する前に、37%リン酸水溶液 (K-etchant, クラレ, 以下、リン酸と略す) と10%次亜塩素酸ナトリウム水溶液 (以下、NaClOと略す) による歯面前処理を施し、レジンの接着性に及ぼすこれら処理液の併用効果を検索した。

すなわち、リン酸により10, 20或は30秒処理後、NaClOにより30, 60, 90或は120秒処理を施したレーザー処理面において、LM, SEM及びTEMを用いて処理状況を観察した。さらに、得られた最適な処理時間により前処理されたレーザー処理象牙質面に対し、前述の2種の接着性レジンを充填し、微小引張り接着試験を行った。

4) レーザー処理象牙質における齶蝕検知液の染色性の検討

新鮮抜去ヒト上顎中切歯の唇側に、ダイヤモンドポ

イントを用いてV級窩洞を形成し、窩洞の近遠心半分を接着試験と同様の照射条件でEr:YAGレーザー或はCO<sub>2</sub>レーザー照射した。その後、直ちに齶蝕検知液 (クラレ) を10秒間塗布後、15秒間水洗し、各種レーザー処理後の象牙質の染色性について検討した。

2. 結果

1) レーザー処理象牙質面に対するレジンの接着性

レーザー処理象牙質に対するレジンの初期接着強さ (図2) は、いずれの接着システムにおいてもレーザーの種類に関係なく回転切削器具に対するそれよりも有意に低い値を示した (*t*-test, *p* < 0.01)。また、付属の歯面処理剤を使用しないで、レーザー処理面に直接ボンディング処理を行うと、歯面処理剤を併用した場合に比し接着強さはさらに有意に低い値を示した (*p* < 0.01)。

接着試験後の破壊形態は、回転切削器具の場合ではいずれの材料においても象牙質内及びボンディングレジン内での凝集破壊が多く認められたのに対し、レーザー処理の場合では共に象牙質内での凝集破壊が多く認められた (図3)。

2) レーザー処理象牙質表面及び表層の性状変化

図4に各種レーザー照射された象牙質表面のSEM像を示す。Er:YAGレーザー処理象牙質表面には、回転切削器具による切削面において形成されるようなスミヤー層は認められず、象牙細管の開口が明瞭に観察された。しかし、処理面は平坦ではなく当該面とほぼ平行に微小な亀裂が認められ、魚鱗状を示す層状構造を形成している様相が観察された。また、CO<sub>2</sub>レーザー処理象牙質表面においてもスミヤー層は認められず、象牙細管の開口が観察されたが、Er:YAGレーザー処理面とは異なり層状構造物はなく、処理面にほぼ垂直で象牙細管を横断する亀裂が認められた。

サーモグラフ解析によると、Er:YAGレーザー照

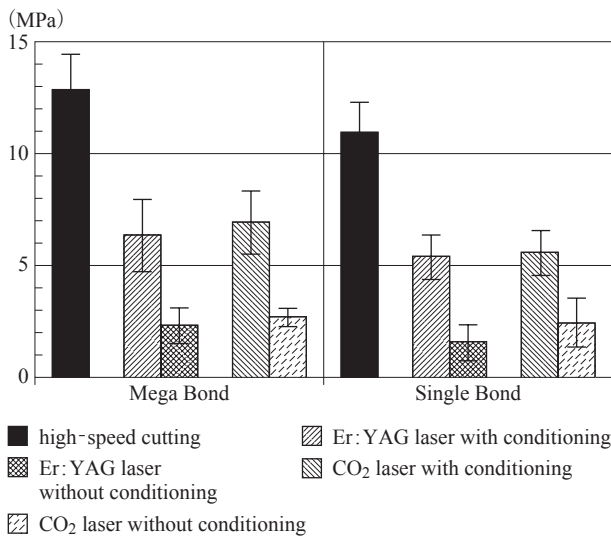


図2 レーザー処理象牙質面に対する接着システムの初期接着強さ

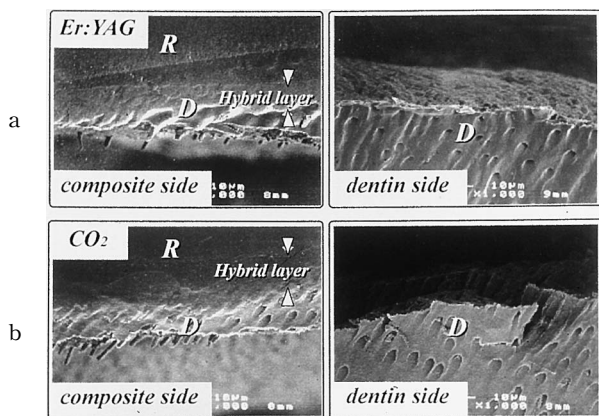


図3 接着試験後の破断形態 (SEM像)  
a. Er:YAGレーザー b. CO<sub>2</sub>レーザー

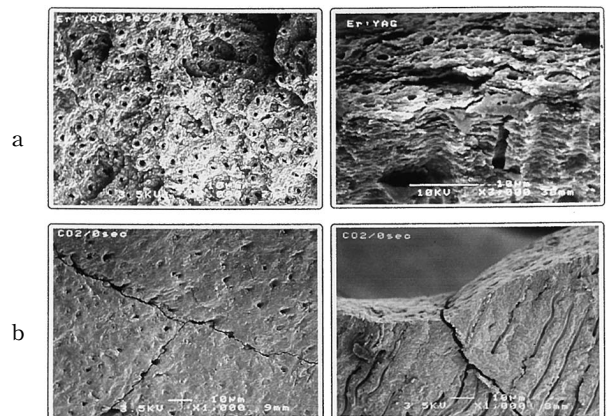


図4 レーザー処理象牙質表面及び側視断面のSEM像  
a. Er:YAGレーザー b. CO<sub>2</sub>レーザー

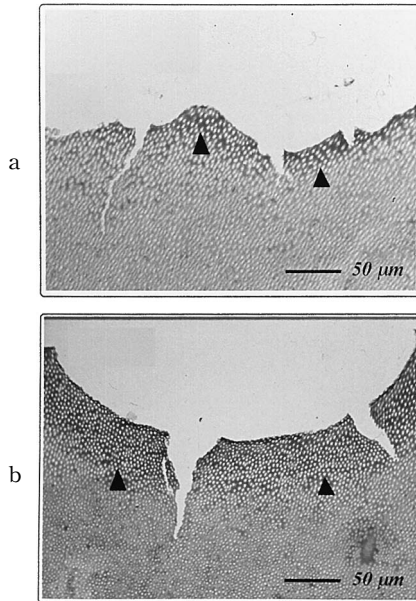


図5 レーザー処理象牙質表層における熱変性層のLM像（マッソントリクロム染色）  
a. Er:YAGレーザー  
b. CO<sub>2</sub>レーザー

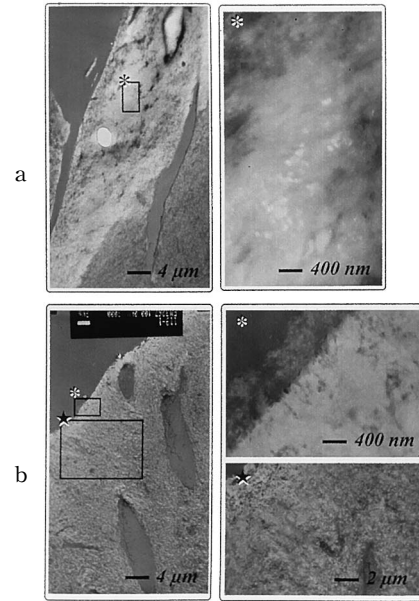


図6 レーザー処理象牙質表層のTEM像（脱灰，UA/LC重染色）  
a. Er:YAGレーザー  
b. CO<sub>2</sub>レーザー

射時には約200℃，CO<sub>2</sub>レーザー照射時には約700℃の温度に相当する熱が象牙質表面において発生していることが判明した。

マッソントリクロム染色切片におけるLM観察（図5）によると，象牙質コラーゲンの変性している層は，回転切削器具による切断面においては認められなかったが，レーザー照射を施すと観察された。すなわち，Er:YAGレーザー処理象牙質においては約40μmの厚みで，また，CO<sub>2</sub>レーザー処理象牙質では約60μmの厚みでそれぞれ赤染層が観察され，象牙質コラーゲンの変性していることが判明した。

脱灰切片におけるTEM像を図6に示す。Er:YAGレーザー処理象牙質表層では，概形が不明瞭でかつ横紋構造の消失したコラーゲン線維と思われる無定形の物質が認められ，また，その下層に横紋を有し線維構造の明確なコラーゲン線維の観察される正常と思われる象牙質部分が存在し，両者との境界は比較的明瞭であった。一方，CO<sub>2</sub>レーザー処理象牙質表層においても，概形が不明瞭でかつ横紋構造が消失したコラーゲン線維と思われる無定形の物質が認められたが，その下層の正常象牙質部分との境界はEr:YAGレーザー処理象牙質の場合とは異なり不明瞭で移行的であった。

### 3) レーザー処理象牙質面への前処理法

リン酸エッチング後，NaClO処理を施した各種レーザー処理象牙質面の様相（図7）をSEM観察したところ，Er:YAGレーザー処理象牙質において

は，30秒間のリン酸処理に引き続き90秒間のNaClO処理により微小な亀裂や魚鱗状の層状構造物は観察されなくなり，当該面は平坦で，漏斗状に開口した象牙細管が明瞭に観察された。また，CO<sub>2</sub>レーザー処理象牙質表面においても，リン酸30秒間の処理を施した後，NaClO120秒間の処理を施すと，象牙細管を横断するような亀裂は消失し，当該面は平坦で漏斗状に開口した象牙細管が明瞭に観察された。

マッソントリクロム染色切片においては，いずれのレーザー処理象牙質にも赤染層は観察されず，表層に生成されたコラーゲン線維の変性した層が除去されていた。

また，TEM観察によると，Er:YAGレーザー処理象牙質表層において認められた概形不明瞭で横紋構造の消失したコラーゲン線維と思われる構造物は，リン酸とNaClO処理後には消失しており，概形明瞭で横紋構造を有するコラーゲン線維が観察された。この現象は，CO<sub>2</sub>レーザー処理象牙質においても同様であった。

以上の結果から，リン酸とNaClOによる歯面前処理を施すことにより，レーザー照射によって発生した構造欠陥や変性層がほぼ除去された象牙質を露出させることが可能であることが判明した。

また，リン酸並びにNaClOによる前処理の施された各種レーザー照射象牙質に対するレジンの初期接着強さを図8に示す。いずれのレーザー処理象牙質におけるレジンの初期接着強さは，接着システムに関係な

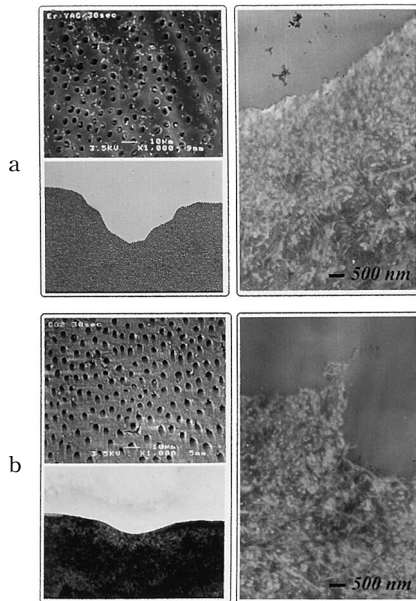


図7 リン酸+次亜塩素酸ナトリウム処理後のレーザー処理象牙質表面及び表層のSEM, LM (マッソントリクロム染色) ならびにTEM (脱灰, UA/LC重染色) 像

- a. Er:YAGレーザー
- b. CO<sub>2</sub>レーザー

く回転切削器具に対するそれよりも有意に低い値を示したが、リン酸並びにNaClOによる前処理を施すと有意に高い値を示し、対照である回転切削器具による切削面に対するそれと同等にまで回復した ( $p < 0.01$ )。

接着試験後の破壊形態については、対照群、及び前処理された各種レーザー処理群共に、いずれの材料においても象牙質内、及びボンディングレジン内での凝集破壊が多く認められた。

4) レーザー処理象牙質における齶蝕検知液の染色性

V級窩間の底部象牙質をレーザー照射した後、齶蝕検知液で染色した様相を図9に示す。程度の差はあるが、いずれのレーザー処理象牙質もピンク色に染色された。図9においては、CO<sub>2</sub>レーザーによる方が濃く染まっているが、実験に供した歯によってはEr:YAGレーザーの方が濃く染まる場合もあった。

3. 考 察

近年、齶蝕処置において、痛み、振動や騒音等の不快事項を極力少なくし、QOLを考慮した治療法が注目され始めている。その一方法として、最近ではレーザーによる齶蝕除去とレジン系材料による接着性修復が盛んに試みられている。ところが、レーザー処理象牙質面は、回転切削器具による切削面とは異なる性状

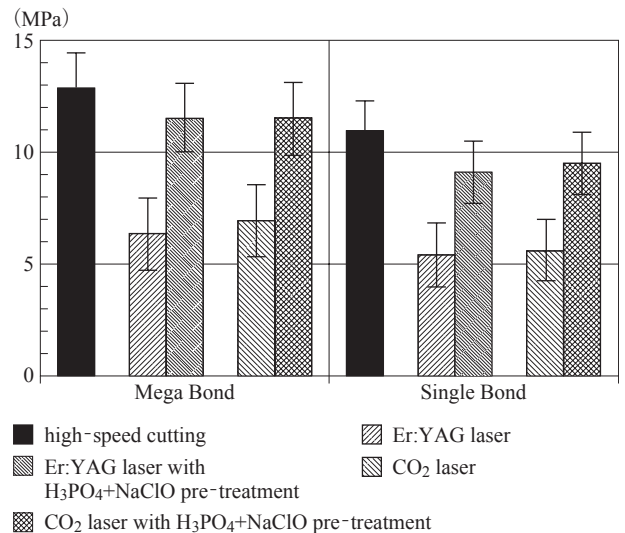


図8 リン酸+次亜塩素酸ナトリウム前処理されたレーザー処理象牙質面に対する各種接着システムの初期接着強さ

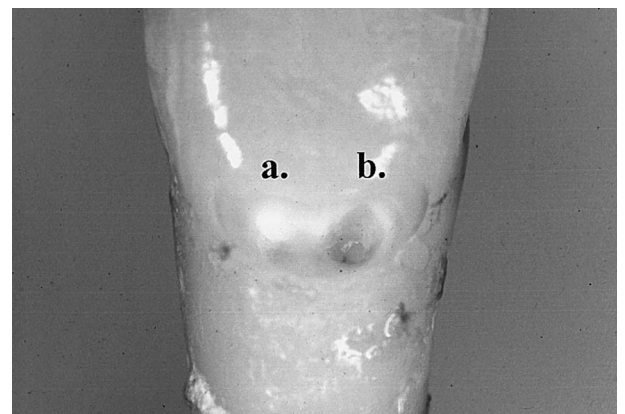


図9 レーザー処理象牙質における齶蝕検知液の染色性  
a. Er:YAGレーザー b. CO<sub>2</sub>レーザー

を呈するとの報告<sup>14,15)</sup>が見られ、被着面のスミヤー層の処理を前提に開発された市販の接着システムのレーザー処理面に対する接着機構は、回転切削器具における場合とは異質であると考えられる。しかしながら、未だその詳細は明らかにされていないのが現状である。本研究では、レーザー処理象牙質面におけるレジ系修復材料の接着機構を検索する目的で、効率的に齶蝕象牙質を除去可能なEr:YAGレーザー及びCO<sub>2</sub>レーザー装置を用い、レーザー処理象牙質面の性状変化とレジ系修復材料の接着性について検討を行った。さらに、得られた成果をもとに、レーザーによる象牙質齶蝕治療のガイドライン策定を試みた。

本研究により、従前の研究では詳細がほとんど明らかにされていなかったレーザー処理象牙質の表面、並びに表層の性状変化や構造変化の様相について、とくに回転切削器具による切削面との差異を明確にするこ

とができた。すなわち、レーザー処理象牙質表面においては回転切削器具による切削面に形成されるようなスミヤー層は認められず、亀裂や層状構造物等の構造欠陥が発生していた。また、Er:YAG レーザー照射では約200℃、CO<sub>2</sub>レーザー照射では約700℃の温度に相当する熱の発生が確認された。このような象牙質表面や表層の構造変化や性状変化に伴い、象牙質コラーゲン線維の高次構造が破壊され変性した一層が、マッソントリクローム染色切片における光学顕微鏡観察、及び脱灰超薄切片を用いた透過電子顕微鏡観察における表面分析により確認された。このように、レーザー処理象牙質面は回転切削器具による切削面とは性状が全く異なるものであることが判明した。従って、市販の接着システムをそのまま応用するには問題があるように考えられ、この点については後述する。

そこで、ダンベル型接着試片を用いた微小引張り試験法により、レーザー処理象牙質に対する市販のレジン系修復材料の接着性の検討を行ったところ、レジンの初期接着性は低下し、象牙質に対しては、いわゆるレーザーエッチングの効果は認められないことが判明した。また、その要因は前述の表面性状の分析により明らかとなったように、レーザー処理象牙質表層に形成された亀裂や層状構造物等の構造欠陥に引張り応力が集中したこと、象牙質コラーゲン線維の変性によるレジンの浸透性阻害やそれに伴うハイブリッド層の機械的強度の低下、並びに被着体である象牙質自体の物性が低下したこと等であることも推察された。

象牙質は水分と共に有機質をも含む複合体であるため、レジンの接着機構は無機質を主体とするエナメル質と異なるものである。すなわち、エナメル質におけるレジンの接着は、脱灰され凹凸の増大した面にレジンが侵入硬化し機械的嵌合効力を発揮することが主体であり、従って、エナメル質に対するレーザーエッチングは、レジンの接着促進作用を有するものと考えられる<sup>16,17)</sup>。一方、象牙質では、脱灰されコラーゲンマトリックスの露出した象牙質内へのレジンの良好な浸透拡散とその硬化による、いわゆる樹脂含浸層の形成が接着の主体であるため、コラーゲンマトリックスを破壊するレーザー処理はレジンの接着を阻害したものと推察された。

しかし、レーザー照射により象牙質に形成されるこれらの接着阻害層は、表面及び表層に限局しており、その下層には正常と思われる象牙質が存在する。従って、これらの接着阻害層を何らかの方法で除去すれば、レジンの接着性は回復する可能性があるという一つの仮説が提起できた。

そこで、レーザー処理象牙質面における市販のレジン系修復材料の接着性の向上を目指して、レジンの接着阻害因子となっている熱変性層や構造欠陥、及び物性低下層の化学的除去法の検討を試みた。光学顕微鏡

観察や走査並びに透過電子顕微鏡観察により、リン酸による30秒間の処理の後、次亜塩素酸ナトリウムによる90秒間 (Er:YAG レーザー)、或は120秒間 (CO<sub>2</sub> レーザー) の歯面処理が有効なことを見出した。さらに、この歯面処理をレジンの接着操作に先立って施すことで、レーザー照射により低下したレジンの初期接着性を回転切削器具によるそれとほぼ同等まで回復可能なことが明らかとなり、市販のレジン系修復材料のレーザー切削窩洞への応用が可能となることが提示された。しかし、その処理に費やす時間は比較的長く、臨床の実際への適応には困難なところもある。今後、処理剤の改良や接着阻害層の機械的除去などの検討も重ねる必要性が示唆された。

一方、レーザーの齶蝕除去への応用において、現在のレーザー装置では齶蝕象牙質のみを選択削除することは不可能であり、さらに残念なことは、齶蝕検知液の使用が困難である。回転切削器具の場合、ハンドピースを通じて齶蝕や健全歯質の微妙な硬さの違いが伝達され、感覚的に感染部分のみを削除することはある程度可能である。しかし、レーザーではそのような手指の感覚を知ることは不可能であり、どこまで切削すればよいかについての適切なガイドがないのが現状である。従って、レーザー処理された齶蝕象牙質と健全象牙質を判別する処理液の開発が急務と思われた。

## まとめ

レーザー処理象牙質面には回転切削器具による切削面とは性状の異なる様々な変化が生じ、レジンの接着阻害因子となっている可能性が明らかにされた。また、これら除去する歯面前処理法が確立され、現用の接着システムのレーザー処理象牙質面への適応が可能となった。しかし、この歯面前処理法における時間を含めた臨床操作上の簡便化や齶蝕検知液の染色性の問題など解決すべき問題も多く残された。また、レーザー専用の接着システムの開発を指向した検討もさらに必要であると考えられた。すなわち、現時点では、レーザーによる象牙質齶蝕治療のガイドライン確立に先立って、解決しなければならない種々の問題の存在が明らかとなった。

レーザーによる齶蝕治療は、痛み、振動や騒音といった患者にとって不快な事項を少なくすることができ、QOLを考慮した歯科治療を実践しなければならない現在において、とくに期待されている治療法の一つである。前述のごとく、レーザーによる齶蝕治療は、修復方法を含めシステムとして未だ確立されていないが、レーザー治療を従前の齶蝕治療法に柔軟に導入することにより、その可能性はさらに広がるものと期待される。



## 文 献

- 1) Goldman, L. Hornby, P. and Meyer, R. : Impact of the laser on dental caries, *Nature*, 203 : 417, 1964.
- 2) Sognnaes, R. F. and Stern, R. H. : Laser effect on resistance of human dental enamel to demineralization *in vitro*, *J. South. Calif. Dent. Assoc.*, 33 : 328~329, 1965.
- 3) Yamamoto, H. and Sato, K. : Prevention of dental caries by Nd : YAG laser irradiation, *J. Dent. Res.*, 59 : 2171~2177, 1980.
- 4) Li, Z. Z., Code, J. E. and Van De Merwe, W. P. : Er : YAG laser ablation of enamel and dentin of human teeth, Determination of ablation rates at various fluences and pulse repetition rates, *Lasers Surg. Med.*, 12 : 625~630, 1992.
- 5) Wigdor, H., Abt, E., Ashrafi, S. and Walsh, J. T. Jr. : The effect of lasers on dental hard tissues, *J. Am. Dent. Assoc.*, 124 : 65~70, 1993.
- 6) Wright, G. Z., McConnell, R. J. and Keller, U. : Microleakage of class V composite restorations prepared conventionally with those prepared with an Er : YAG laser, A pilot study, *Pediatr. Dent.*, 15 : 425~426, 1993.
- 7) 清水俊昭：炭酸ガスレーザーがエナメル質に及ぼす物理・化学的効果, *歯材器*, 3 : 95~101, 1984.
- 8) Launay, Y., Mordon, S., Cornil, A., Brunetaud, J. M. and Moschetto, Y. : Thermal effects of lasers on dental hard tissues, *Lasers Surg. Med.*, 7 : 473~477, 1987.
- 9) Walsh, L. J., Abood, D. and Brockhurst, P. J. : Bonding of resin composite to carbon dioxide laser-modified human enamel, *Dent. Mater.* 10, 162~166, 1994.
- 10) Atirill, D. C., Blinkhorn, A. S., Davies, R. M., Dinkinson, M. R., Farrar, S. and King, T. A. : Shear bond strengths following Erbium : YAG laser and acid etching, *J. Dent. Res.*, 75 : 387 (IADR Abstracts #2955), 1996.
- 11) Steven, R. V., Jeremy, L. G. and Joseph, T. W. Jr. : Shear test of composite to dentin, Er : YAG laser versus dental hand-piece preparations, *Proc. SPIE*, 2394 : 223~228, 1995.
- 12) Visuri, S. R., Gilbert, J. L., Wright, D. D., Wigdor, H. A. and Walsh, J. T. Jr. : Shear strength of composite bonded to Er : YAG laser-prepared dentin, *J. Dent. Res.*, 75 : 599~605, 1996.
- 13) Nakabayashi, N., Watanabe, A. and Arao, T. : A tensile test to facilitate identification of defects in dentin bonded specimens, *J. Dent.*, 26 : 379~385, 1998.
- 14) Keller, U. and Hibist, R. : Experimental studies of the application of the Er : YAG laser on dental hard substances, II. Light microscopic and SEM investigation, *Lasers Surg. Med.*, 9 : 345~351, 1989.
- 15) Hoke, J. A., Burkes, E. J. Jr., Gomes, E. D. and Wolbarsht, M. L. : Erbium : YAG laser effects on dental tissues, *J. Laser Applications*, Summer/Fall : 61~65, 1990.
- 16) Melendez, E. J., Arcoria, C. J., Dewald, J. P. and Wagner, M. J. : Effect of laser-etch on bond strengths of glass ionomers, *J. Prosthet. Dent.*, 67 : 307~312, 1992.
- 17) Roberts-Harry, D. P. : Laser etching of teeth for orthodontic bracket placement, A preliminary clinical study, *Lasers Surg. Med.*, 12 : 467~470, 1992.

---

## Studies on Laser Applications to Dental Hard Tissues

Hideaki SHINTANI<sup>1)</sup>, Morioki FUJITANI<sup>1)</sup>, Takahiro HARIMA<sup>1)</sup>, Norimasa KUROSAKI<sup>2)</sup>,  
Yoshito HIRAI<sup>3)</sup>, Tadao TODA<sup>4)</sup>, Masayuki OKAZAKI<sup>5)</sup> and Takashi TAKATA<sup>6)</sup>

<sup>1)</sup> *Department of Operative Dentistry and Dental Materials, Graduate School of Biomedical Sciences, Hiroshima University*

<sup>2)</sup> *General Dentistry, Department of Comprehensive Oral Health Care, Graduate School, Tokyo Medical and Dental University*

<sup>3)</sup> *The Third Department of Conservative Dentistry, Tokyo Dental College*

<sup>4)</sup> *Department of Endodontics, Osaka Dental University*

<sup>5)</sup> *Department of Biomaterials Science, Graduate School of Biomedical Sciences, Hiroshima University*

<sup>6)</sup> *Department of Oral Maxillofacial Pathobiology, Graduate School of Biomedical Sciences, Hiroshima University*

In order to evaluate whether laser ablation affect the dentin bonding, 1) adhesive properties of two resin bonding systems to Er : YAG laser or CO<sub>2</sub> laser-irradiated dentin, 2) surface characteristics of lased dentin, and 3) appropriate pre-treatment of lased dentin for adhesives, were investigated. The ultimate objective was to establish the guidelines to laser application for dentin caries treatment.

Wedge-shaped defects were prepared in the freshly extracted bovine teeth and were irradiated by Er : YAG laser (Erwin<sup>®</sup>, 60 mJ, 10 pps) or CO<sub>2</sub> laser (Topal<sup>®</sup>, 1 W, 0.3 sec) . They were filled with Clearfil Mega Bond/AP-X (Kuraray, Japan) or Single Bond/Z 100 (3 M ESPE, USA), and were stored in distilled water at 37°C for 24 hours. The bond strength was examined with the micro-tensile bond test, whereas the surface characteristics of lased dentin was analyzed using light microscope, scanning electron microscope, transmission electron microscope and infrared thermography. The efficacy of the combination use of 37% phosphoric acid (H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>) and 10% sodium hypochlorite (NaClO) prior to the application of adhesives for better bonding was also investigated. Furthermore, the staining properties of the caries detecting solution were examined on the lased dentin surface.

Laser ablation of dentin reduced adhesive properties of resin bonding systems. The so-called "laser-etching" might not be effective in promoting the adhesion. Subsurface layer of lased dentin was mechanically weakened due to the formation of structural defects and heat-denatured layer, leading to considerably lower adhesive properties of resin bonding systems. Removal of the defects and denatured layer by the pretreatment with H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> and NaClO could recover the reduced bond strength. The laser-irradiated dentin was stained by the caries detecting solution.

It was concluded that Er : YAG laser or CO<sub>2</sub> laser ablation of dentin affected the adhesive properties of resin bonding systems. At the present moment, many problems have to be investigated and resolved to establish the guidelines to laser applications for dentin caries treatment.

**Key words** : Er : YAG laser, CO<sub>2</sub> laser, laser ablation, adhesive restoration, dentin bonding

## 試作光硬化型グラスアイオノマーの高齢者用 および訪問診療用修復材としての可能性

入江正郎<sup>1)</sup>，鈴木一臣<sup>2)</sup>，秋山茂久<sup>3)</sup>，森崎市治郎<sup>3)</sup>

### 抄 録

高齢者用や訪問診療用に適した前臼歯用修復材料の開発を目指して，光硬化型グラスアイオノマーの物性や歯質接着性の向上を目論んで高粉液比型を試作した。次に，光硬化型グラスアイオノマーのマトリックス部の改良を目指して，組成を単純化した従来型グラスアイオノマーを用いて，シリカフィラー配合による物性改善を検討した。この手法が光硬化型グラスアイオノマーの物性や歯質接着性向上に直結すると考え，当該研究を立案した。

その結果，高粉液比化によるコア／マトリックス比の増加により，硬化収縮が改善され，その影響で窩洞辺縁部の適合性および5級窩洞周囲の適合性が改善され，エナメル質や象牙質に対する接着性やセメント自身の曲げ強さが改善され，この結果から耐摩耗性の向上も期待される。

次に，組成を単純化した従来型グラスアイオノマーに球状フィラー10wt%を配合した結果，操作性（セメント稠度），曲げ強さ，吸水率および象牙質に対する接着強さが，オリジナルのグラスアイオノマーと比較して有意に改善された。エナメル質に対しては有意ではないが，その値は向上した。

よって，光硬化型グラスアイオノマーの高粉液比化やフィラー配合は，高齢化社会や訪問診療用に適した修復材実現化への第一歩ではないかと考えられた。本研究結果が，障害者用および小児用修復材料への応用にも可能ではないかと考えられた。

**キーワード** グラスアイオノマー，高齢者，在宅，改良

### はじめに

高齢社会を迎えて，われわれは時代に即した新素材や新技術を開発しなければならない。健常者から到底想像できない過酷な環境下では，高齢者用の前臼歯用修復材料が，皆無であると思われる。そこで，われわれは高齢者用の前臼歯用修復材料の開発を目指した。最近の報告<sup>1-3)</sup>から，光硬化型グラスアイオノマーの改良が，最短距離ではないかと考え，まず，光硬化型グラスアイオノマーの物性や歯質接着性の向上を目論んで高粉液比型を試作した<sup>4)</sup>。次に，光硬化型グラスアイオノマーの脆弱な部分，すなわちマトリックス部の改良を目指して，組成を単純化した従来型グラスア

イオノマーを用いて，シリカフィラー配合によるマトリックス部の物性改善を検討，この手法が光硬化型グラスアイオノマーの物性や歯質接着性向上に直結するのではないかと考えた<sup>5)</sup>。ひいては，この研究成果が，障害者用および小児用修復材料への応用にも可能ではないかと考え，当該研究を立案した。

### 材料および方法

#### 1. 光硬化型グラスアイオノマーの高粉液比化について<sup>4)</sup>

##### 1) 材料

2種の光硬化型グラスアイオノマー（Fuji II LC，メーカー指定の粉液比3.0，ジーシー社，Photac-Fil，メーカー指定の粉液比3.2，スリーエム・エスベ社）を使用した。シェードはすべてA3を使用した。

人歯は，矯正治療のため便宜抜去後1～2ヵ月以内のヒト小臼歯を使用した。

受付：2002年10月11日

<sup>1)</sup>研究代表者，岡山大学大学院医歯学総合研究科 生体材料学分野

<sup>2)</sup>岡山大学大学院医歯学総合研究科 生体材料学分野

<sup>3)</sup>大阪大学歯学部附属病院障害者歯科治療部

## 2) 方法

## (1) 高粉液比型の決定 (テフロンモールドに生じた光照射直後における間隙から)

充填操作可能な高粉液比型を決定するため，見かけの硬化収縮から粉末量増加の効果を，光照射直後のテフロンモールド (直径3.5mm，深さ1.5mm) に生じた最大の間隙とその反対側の間隙の和から検討 ( $\times 1,000$ )<sup>6)</sup>，最小値となった粉液比を高粉液比型とした。

## (2) 窩洞辺縁部の間隙

窩洞辺縁部の適合性<sup>7)</sup>を検討するために，人歯円形窩洞 (直径3.5mm，深さ1.5mm，辺縁はエナメル質) を形成。メーカーの指示に沿って歯質表面を処理，練和物を充填後，光照射した。光照射直後研磨時に最も大きな間隙が発生するため<sup>1,2)</sup>，この条件で(1)と同様にして計測した。

## (3) 5級窩洞適合性

歯頸線1mm上に楕円形窩洞 (長径3.5mm，深さ1.5mm) を形成した。これを5級窩洞 (図1) とし，メーカー指示の歯質処理法で処理，充填，光照射により硬化させ，研磨後，中心部で縦 (歯軸) 方向に低速切断機で切断，0.5mm 間隔で14箇所 (図1) について発生した間隙数を読み取り顕微鏡 ( $\times 1,000$ ) で測定した。1条件につき10窩洞用意したため，測定箇所は合計140カ所となる。

## (4) 接着強さ

被着面 (エナメル質と象牙質) を最終研磨 (#1,000) し，メーカー指示に沿って歯質を処理，被着面上にテフロンモールド (内径3.6mm，深さ2.0mm) を固定させ，テフロンモールド内に練和したセメント泥を充填，光照射直後のせん断接着強さを万能試験機で測定

した。

## (5) 曲げ強さ

テフロンモールド (2×2×25mm) にセメント泥を充填，1試料につき3度光照射した (20×3秒，計60秒)。3点曲げ試験法 (スパン20mm) で測定した。

2. シリカフィラー配合によるガラスアイオノマーマトリックス部の改善について<sup>5)</sup>

## 1) 材料

粉末はフルオロアルミノシリケートガラス単体からなり，ジーシー社より提供を受けた。液は，市販品 Fuji II (ジーシー社) の液を使用した。シリカの球状フィラー (0.1~0.3 $\mu\text{m}$ ) は，ジーシー社より提供を受けた。接着強さの測定は，前述と同様の人歯を使用した。

## 2) 方法

## (1) セメント稠度

以前のISOでは，セメント稠度から操作性を類推したため，この方法から操作性を検討した。0.1mlのセメント泥を採取，荷重後，練和開始10分後にセメント泥の稠度 (拡がり面積) を測定，この値から操作性を検討した。

## (2) 機械的性質の測定

2×2×25mmの試験体を作製し，1日間37℃蒸留水中に浸漬後，3点曲げ強さ (スパン20mm) を測定した。また，この試験体を利用して吸水率も測定した。

## (3) 歯質接着強さの測定

前述と同様にして試験体を作製，1日間37℃蒸留水中に浸漬後測定した。

## 結果および考察

1. 光硬化型ガラスアイオノマーの高粉液比化について<sup>4)</sup>

## 1) 高粉液比型の決定

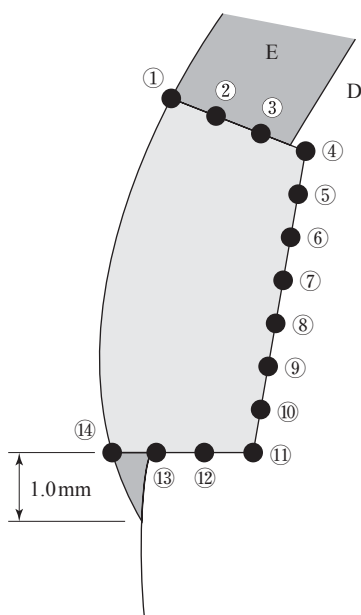
表1に結果を示した。テフロンモールドに生じた最小間隙値を示した粉液比を，高粉液比型とした。すなわち，Fuji II LCでは3.8，Photac-Filでは3.6と決定，以後の実験に供した。

この時，メーカー指定の粉液比の値と比較して，有意差がみられた (*t*-test,  $p < 0.05$ )。この結果から，高粉液比型で練和することにより，硬化時の収縮率<sup>4)</sup>が有意に改善されることが示された。

## 2) 窩洞辺縁部の間隙

表2に結果を示した。高粉液比型で，間隙の有意な改善が見られた。測定値の範囲も縮小した。

1) で述べた硬化時の収縮率の有意な改善による影響が考えられる<sup>6)</sup>。



E: エナメル質, D: 象牙質  
図1 5級窩洞と各々の測定点

表1 テフロンモールド両端に生じた硬化直後の間隙の和

| Fuji II LC   |                               | Photac-Fil   |                               |
|--------------|-------------------------------|--------------|-------------------------------|
| 粉液比<br>(g/g) | 平均値<br>(標準偏差, $\mu\text{m}$ ) | 粉液比<br>(g/g) | 平均値<br>(標準偏差, $\mu\text{m}$ ) |
| 3.0*         | 26.5 (3.4)                    |              |                               |
| 3.2          | 26.5 (3.9)                    | 3.2*         | 23.6 (3.0)                    |
| 3.4          | 24.6 (5.1)                    | 3.4          | 20.4 (3.9)                    |
| 3.6          | 22.7 (3.9)                    | 3.6          | 18.9 (3.9)                    |
| 3.8          | 21.6 (3.9)                    | 3.8          | 21.0 (2.8)                    |
| 4.0          | 23.1 (4.4)                    |              |                               |

\*：メーカー指定の粉液比，N = 10

表2 歯質円形窩洞に生じた硬化直後の間隙

| セメント       | 平均値 (標準偏差, 測定値の幅, $\mu\text{m}$ ) |               | メーカー指定の粉液比と高粉液比の比較<br>( <i>t</i> -test, $p = 0.05$ ) |
|------------|-----------------------------------|---------------|--|
|            | メーカー指定の粉液比                        | 高粉液比          |  |
| Fuji II LC | 9.3(1.7, 7~12)                    | 7.2(1.1, 6~9) | 有意差あり  |
| Photac-Fil | 9.3(1.8, 7~13)                    | 4.3(1.2, 3~6) | 有意差あり  |

N = 10

表3 5級窩洞周囲に生じた硬化直後の間隙 (Fuji II LC)

| 間 隙 数            |   |   |   |     |   |   |   |   |      |    |    |    |                        |                        |     |     |
|------------------|---|---|---|-----|---|---|---|---|------|----|----|----|------------------------|------------------------|-----|-----|
| 歯冠部側             |   |   |   | 軸壁部 |   |   |   |   | 歯頸部側 |    |    |    | 辺縁部<br>の合計<br>(1 + 14) | 軸壁部<br>の合計<br>(5 ~ 10) | 総 計 |     |
| 1                | 2 | 3 | 4 | 5   | 6 | 7 | 8 | 9 | 10   | 11 | 12 | 13 | 14                     |                        |     |     |
| メーカー指定の粉液比 (3.0) |   |   |   |     |   |   |   |   |      |    |    |    |                        |                        |     |     |
| 10               | 7 | 6 | 6 | 7   | 7 | 6 | 8 | 9 | 10   | 10 | 0  | 5  | 10                     | 20                     | 47  | 101 |
| 高粉液比 (3.8)       |   |   |   |     |   |   |   |   |      |    |    |    |                        |                        |     |     |
| 9                | 6 | 5 | 3 | 2   | 3 | 2 | 4 | 4 | 8    | 10 | 4  | 5  | 10                     | 19                     | 23  | 75  |

N = 10, 総測定箇所：140, 測定箇所 (1 ~ 14) は図1を参照

S：両者に有意差あり (Mann-Whitney U-test,  $p < 0.05$ )NS：両者に有意差なし (Mann-Whitney U-test,  $p > 0.05$ )

## 3) 5級窩洞適合性

表3にFuji II LCの結果を示した。高粉液比型で、間隙総数では101/140が75/140に、軸壁部では47/60が23/60に減少、メーカー指定の粉液比と比較してそれぞれ有意な改善が見られた。しかし、辺縁部では高粉液比型による改善はみられなかった。研磨した部位のためか、すべて間隙が観察され、修復物の辺縁破折や研磨時の削り粉の埋入が観察された。

間隙総数や軸壁部での改善は、1)で述べた収縮率の改善の影響が考えられる。辺縁部では、収縮率の改善の影響以上に、セメントの硬化収縮により界面が破断された結果が考えられる<sup>3)</sup>。また、研磨という修復操作によって歯質との界面が破壊された点も考えられる。光硬化型においても、光照射直後はまだ硬化途中であり、研磨という外力に耐えられなかったと考えられる<sup>2,3)</sup>。

表4にPhotac-Filの結果を示した。高粉液比型により、軸壁部では26/60が13/60に減少、メーカー指定の粉液比と比較して有意な改善が見られた。しかし、間隙総数では75/140が60/140に減少したりしたが、辺縁部とともに高粉液比型による有意な改善はみられなかった。

前述のFuji II LCと同様な理由が考えられる。

## 4) 接着強さ

表5にエナメル質、表6に象牙質に対する結果を示した。Fuji II LC, Photac-Filともに象牙質に対しては高粉液比型の好影響が有意にみられたが、エナメル質に対しては僅かな影響しかみられなかった。

破断面を観察すると、両セメントともに象牙質の方が、エナメル質と比較して被着面全体にセメントの凝集破壊像が多く観察された。この傾向から類推して、エナメル質に対しては、高粉液比型の効果が象牙質ほ

表4 5級窩洞周囲に生じた硬化直後の間隙 (Photac-Fil)

| 間 隙 数            |   |   |   |     |   |   |   |   |    |      |    |    |    |                  |                  |     |
|------------------|---|---|---|-----|---|---|---|---|----|------|----|----|----|------------------|------------------|-----|
| 歯冠部側             |   |   |   | 軸壁部 |   |   |   |   |    | 歯頸部側 |    |    |    | 辺縁部の合計<br>(1+14) | 軸壁部の合計<br>(5~10) | 総 計 |
| 1                | 2 | 3 | 4 | 5   | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11   | 12 | 13 | 14 |                  |                  |     |
| メーカー指定の粉液比 (3.2) |   |   |   |     |   |   |   |   |    |      |    |    |    |                  |                  |     |
| 10               | 5 | 5 | 3 | 5   | 2 | 5 | 4 | 4 | 6  | 8    | 2  | 6  | 10 | 20               | 26               | 75  |
| 高粉液比 (3.6)       |   |   |   |     |   |   |   |   |    |      |    |    |    |                  |                  |     |
| 10               | 3 | 3 | 3 | 2   | 1 | 4 | 2 | 1 | 3  | 8    | 4  | 6  | 10 | 20               | 13               | 60  |

N=10, 総測定箇所:140, 測定箇所(1~14)は図1を参照  
 S:両者に有意差あり (Mann-Whitney U-test, p<0.05)  
 NS:両者に有意差なし (Mann-Whitney U-test, p>0.05)

表5 ヒトエナメル質に対する硬化直後のせん断接着強さ

| セメント       | 平均値 (標準偏差, 測定値の幅, MPa) |                   | メーカー指定の粉液比と高粉液比の比較<br>(t-test, p=0.05) |
|------------|------------------------|-------------------|--|
|            | メーカー指定の粉液比             | 高粉液比              |  |
| Fuji II LC | 3.7(0.7, 2.5~4.7)      | 4.6(1.1, 2.9~6.2) | 有意差なし                                  |
| Photac-Fil | 5.4(1.7, 3.4~8.2)      | 5.9(1.8, 3.5~8.3) | 有意差なし                                  |

N=10

表6 ヒト象牙質に対する硬化直後のせん断接着強さ

| セメント       | 平均値 (標準偏差, 測定値の幅, MPa) |                   | メーカー指定の粉液比と高粉液比の比較<br>(t-test, p=0.05) |
|------------|------------------------|-------------------|--|
|            | メーカー指定の粉液比             | 高粉液比              |  |
| Fuji II LC | 2.1(0.5, 1.5~3.1)      | 5.1(1.1, 3.7~7.1) | 有意差あり                                  |
| Photac-Fil | 3.9(0.6, 3.3~5.4)      | 5.2(1.3, 3.4~7.8) | 有意差あり                                  |

N=10

表7 硬化直後のセメント自身の曲げ強さ

| セメント       | 平均値 (標準偏差, 測定値の幅, MPa)   |                          | メーカー指定の粉液比と高粉液比の比較<br>(t-test, p=0.05) |
|------------|--------------------------|--------------------------|--|
|            | メーカー指定の粉液比               | 高粉液比                     |  |
| Fuji II LC | 21.1<br>(0.8, 20.0~22.0) | 29.1<br>(1.9, 26.5~31.5) | 有意差あり                                  |
| Photac-Fil | 22.0<br>(1.7, 20.4~24.4) | 29.9<br>(5.3, 22.1~37.1) | 有意差あり                                  |

N=10

ど影響しなかったことも考えられる。また、この傾向が、高粉液比型の5級窩洞適合性において、軸壁部(象牙質)と比較して辺縁部(エナメル質)の改善に、好影響をもたらさなかった理由の1つにも考えられる。

5) 曲げ強さ

表7に結果を示した。両セメントともに高粉液比型により有意に向上し、高強度化が示された。

所期の目的である高粉液比化により、コアー/マトリックス比の増加による影響と考えられる。コンポジットレジンの場合、曲げ強さと口腔内での耐摩耗性

とは正の相関関係にあることが報告されている<sup>8)</sup>。この報告から推察して高粉液比化による耐摩耗性の向上も期待される。

結局、高粉液比化によるコアー/マトリックス比の増加により、硬化収縮が改善され、その影響で窩洞適合性が改善され、歯質接着性や物性の改善が示され、その結果耐摩耗性の向上も期待される。

よって、光硬化型ガラスイオノマーの高粉液比化は、高齢化社会や訪問診療用に適した修復材実現化への第一歩ではないかと考える。

表 8 1 日間水中浸漬後の球状フィラー配合グラスアイオノマーの機械的性質

| セメント                                | 平均値 (標準偏差)  |             | 両平均値の比較<br>( <i>t</i> -test, <i>p</i> = 0.05) |
|-------------------------------------|-------------|-------------|---|
|                                     | 球状フィラー配合    | オリジナル       |   |
| 粉液比2.2におけるセメント稠度 (mm <sup>2</sup> ) | 1023 (88)   | 677 (92)    | 有意差あり   |
| 曲げ強さ (MPa)                          | 13.1 (0.9)  | 11.5 (0.4)  | 有意差あり   |
| 吸水率 (%)                             | 1.40 (0.10) | 1.55 (0.17) | 有意差あり   |
| エナメル質に対する接着強さ (MPa)                 | 8.5 (1.7)   | 7.9 (1.1)   | 有意差なし   |
| 象牙質に対する接着強さ (MPa)                   | 6.9 (1.0)   | 5.9 (0.8)   | 有意差あり   |

N = 6

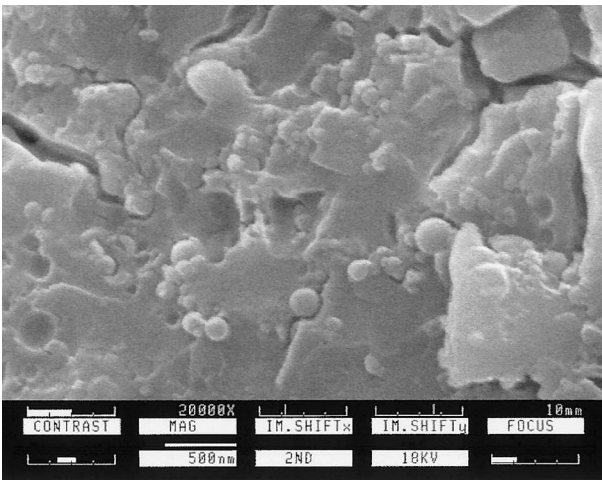


図 2 シリカフィラー10wt%配合したグラスアイオノマーの曲げ強さの破断面 (×20,000)  
マトリックス部にシリカフィラーが散在するのが観察される

## 2. シリカフィラー配合によるグラスアイオノマーのマトリックス部の改善について<sup>5)</sup>

### 1) 機械的性質

表 8 は、球状フィラー10wt%配合したグラスアイオノマーとオリジナルセメントの各比較を示している。球状フィラー10wt%を配合することにより操作性 (セメント稠度)、曲げ強さ、吸水率および象牙質に対する接着強さが、オリジナルと比較して有意に改善された ( $p < 0.05$ )。エナメル質に対する接着強さでは、有意差はみられなかったが、値は向上した。図 2 は、20,000倍に拡大した曲げ強さ測定後の破断面の SEM 像を示している。マトリックス部に球状フィラーが散在しているのが観察される。球状フィラー配合の効果と想像する。

しかし、今回は球状フィラーを10wt%配合しただけであったため、このような好結果が確認されたとも

考えられる。今回のシリカフィラーは表面処理をせずに、形状は球状のため、添加量、粒径および形態による影響が今後の検討課題である。しかし、前述の結果から類推して、光硬化型グラスアイオノマーに本フィラー配合の好影響が想像される。

### まとめ

高齢者用や訪問診療用に適した前臼歯可能な修復材料の開発を目指して、光硬化型グラスアイオノマーの物性や歯質接着性の向上を目論んで高粉液比型を試作、次に、光硬化型グラスアイオノマーのマトリックス部の改良を目指して、組成を単純化した従来型グラスアイオノマーを用いて、シリカフィラー配合による物性改善を検討、この手法が光硬化型グラスアイオノマーの物性や歯質接着性向上に直結すると考えた。

その結果、高粉液比化によるコア／マトリックス比の増加により、硬化収縮が改善され、その影響で窩洞適合性が向上し、歯質接着性や物性の改善が示され、その結果耐摩耗性の向上も期待される。

次に、球状フィラー10wt%を配合した結果、操作性 (セメント稠度)、曲げ強さ吸水率および象牙質に対する接着強さが、オリジナルのグラスアイオノマーと比較して有意に改善された。

よって、光硬化型グラスアイオノマーの高粉液比化やフィラー配合は、高齢化社会や訪問診療用に適した修復材実現化への第一歩ではないかと考えた。本研究成果は、障害者用および小児用修復材料への応用にも可能ではないかと考えられる。

### 謝 辞

本研究遂行に際し、ご協力頂いた(株)ジーシー、3M ESPE AG (Germany) に御礼申し上げます。

## 文 献

- 1) Irie, M. and Suzuki, K. : Water storage effect on the marginal seal of resin-modified glass-ionomer restorations, *Oper. Dent.* 24 : 272~278, 1999.
- 2) Irie, M. and Suzuki, K. : Marginal seal of resin-modified glass ionomers and compomers : effect delaying polishing procedure after one-day storage, *Oper. Dent.* 25 : 488~496, 2000.
- 3) Irie, M. and Suzuki, K. : Effects of delayed polishing on gap formation of cervical restorations, *Oper. Dent.* 27 : 59~65, 2002.
- 4) 入江正郎, 鈴木一臣, 秋山茂久, 森崎市治郎 : 光硬化型ガラスアイオノマーセメントの障害者治療用修復材としての可能性 : 高粉液比化の試み, *障歯誌*, 23 : 391, 2002.
- 5) 入江正郎, ロサリナ・チャンドラウィナッタ, 鈴木一臣 : グラスアイオノマーセメントの物性 : 球状フィラー添加の影響, *歯材器*, 21 : 100, 2002.
- 6) Irie, M. Suzuki, K. and Watts, D. C. : Marginal gap formation of light-activated restorative materials : effects of immediate setting shrinkage and bond strength, *Dent. Mater.* 18 : 203~210, 2002.
- 7) Munksgaard EC, Irie M, and Asmussen E : Dentin-polymer bond promoted by Gluma and various resins, *J. Dent. Res.* 64 : 1409~1411, 1985.
- 8) Peutzfeldt A. and Asmussen E : Modulus of resilience as predictor for clinical wear of restorative resins, *Dent. Mater.* 8 : 146~148, 1992.

## The Performance of an Experimental Resin-modified Glass-ionomer Restorative Material for Geriatric Dentistry and Being at Home in Dental Clinical Treatment

Masao IRIE<sup>1)</sup>, Kazuomi SUZUKI<sup>1)</sup>, Shigehisa AKIYAMA<sup>2)</sup> and Ichijiro MORISAKI<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup>*Department of Biomaterials, Graduate School of Medicine and Dentistry, Okayama University Graduate Schools.*

<sup>2)</sup>*Division of Dentistry for the Disabled, Osaka University Dental Hospital*

This study evaluated the performance of an experimental resin-modified glass-ionomer restorative material for geriatric dentistry and being at home in dental clinical treatment. At first, the efficacy of improvement on physical properties and bonding ability to tooth substrate of high powder/liquid ratio resin-modified glass-ionomer restorative materials was evaluated, Fuji II LC (GC, Japan) : 3.8 ; Photac-Fil ( 3 M ESPE, Germany) : 3.6, and compared to those of the manufacturer's recommended powder/liquid ratio of two products (Fuji II LC : 3.0 ; Photac-Fil : 3.2). Second, the efficacy on the addition (10wt. %) of silica filler particle (Diameter : 0.1-0.3 micro-meter) for the improvement of mechanical strength of matrix area on conventional glass-ionomer restorative materials was evaluated and compared to those of the base conventional glass-ionomer restorative material.

It was showed that results of the marginal gap width in the Teflon mold, the marginal gap width in the tooth cavity, the gap formation around Class V restoration, the shear bond strength to enamel and dentin substrates and the flexural strength of the two high powder/liquid ratio types were significantly better than those of the manufacturer's recommended powder/liquid ratio of two products ( $p < 0.05$ ). It is supposed that the clinical wear of these restorative materials is better than those of the base glass-ionomer materials, based on the above results.

It was showed that results of the spread area (workability of cement), the flexural strength, the water sorption and the shear bond strength to dentin substrates of the glass-ionomer restorative material added silica filler particle were significantly better than those of the base restorative material ( $p < 0.05$ ). The value of the shear bond strength to enamel substrates of the glass-ionomer restorative material added silica filler particle was higher than those of the base type. Therefore it is supposed that this method is significantly useful for improving the mechanical property of resin-modified glass-ionomer restorative materials.

It is concluded that there are useful methods both to perform the high powder/liquid ratio and to add the silica filler particle of resin-modified glass-ionomer restorative materials for geriatric dentistry and being at home in dental clinical treatment. These methods may provide beneficial improvement of restorative materials for pediatric and disabled dentistry.

**Key words** : glass-ionomer for restoration, geriatric dentistry, visiting dental treatment, improvement



## 新しいう蝕治療法を求めて： 保存修復から象牙質再生への新展開

吉山昌宏<sup>1)</sup>、西谷佳浩<sup>2)</sup>、清水洋利<sup>2)</sup>、土居潤一<sup>2)</sup>、山田登美子<sup>2)</sup>  
 堤 定美<sup>3)</sup>、玄 丞休<sup>3)</sup>、前田伸子<sup>4)</sup>、桃井保子<sup>5)</sup>、秋本尚武<sup>5)</sup>  
 今里 聡<sup>6)</sup>、恵比須繁之<sup>6)</sup>、齊藤隆史<sup>7)</sup>、松田浩一<sup>7)</sup>

### 抄 録

「切削・充填」を主体とした歯科保存修復学は、20世紀の歯科医学の根幹をなす学問の一つとして人工歯科材料の開発に支えられ独自の発展を遂げてきた。しかし、一般医科領域では再生医学が21世紀医療の可能性を招くものとして脚光を浴びており、歯科保存修復領域においても象牙質再生療法の開発が不可欠であるといえる。象牙質再生療法としては、①脱灰象牙質再石灰化法、②病的象牙質再建法、③生物学的直接覆髄法、④欠損部象牙質形成誘導法が挙げられる。我々は5大学からなる研究グループを組織し、上記の各再生療法開発に関する基礎的研究を行い、以下のような研究成果を得ることができた。

①脱灰象牙質再石灰化法に関する研究：接着性レジンモノマー（HEMA）の脱灰象牙質基質の石灰化誘導能への影響について検討し、*in vitro* の中性条件下では濃度依存的に石灰化誘導を促進することが明らかとなった。

②病的象牙質再建法に関する研究：抗菌性セルフエッチングプライミングレジンおよびウェットボンディングレジンのう蝕象牙質への微小引張強度を検討し、う蝕変性コラーゲンがレジン浸透を阻害することを見い出した。さらに ABF が脱灰象牙質に浸透して抗菌性を発揮することを *in vitro* で確かめた。

③生物学的直接覆髄法に関する研究：ヒト第三大白歯由来の歯髄細胞培養系に *in vitro* で BMP-2 を添加した結果、象牙芽細胞には特異的な遺伝子である Dentin Sialoprotein (DSPP) の発現が増強された。一方、ヒト歯根膜由来細胞で高い生体親和性を有することを示したエチレンビニルアルコール共重合体（EVA）にコラーゲンをコートしたコラーゲン固定化 EVA のヒト歯髄由来細胞への生体親和性を評価した。

④欠損部象牙質形成誘導法に関する研究：結合組織成長因子（CTGF）のヒト歯髄細胞への影響を検討し、CTGF が象牙質形成誘導剤になる可能性が示された。

**キーワード** 象牙質う蝕、接着性レジン、象牙質再生、直接覆髄、再石灰化

### はじめに

21世紀初頭に生きる人類にとって、『地球環境の再生』と『再生医学』は夢であるとともに必ず実現すべき2大テーマといえる。医学のあらゆる領域において再生医療が注目されており、歯科領域でも現在盛んに研究が進められつつある。象牙質再生療法は、う蝕治療を行う臨床家や研究者にとって理想の治療法であり、今ようやく現実味をおびてきたといえる<sup>1)</sup>。そもそも「再生医療」とは、失われた組織や臓器を自己の治癒力によって復元する治療のことであり、人工臓器を用いた場合の耐久性や生体親和性を考慮する必要が

受付：2002年10月17日

<sup>1)</sup>研究代表者、岡山大学大学院医歯学総合研究科 生体機能再生・再建学講座 歯科保存修復学分野

<sup>2)</sup>岡山大学大学院医歯学総合研究科 生体機能再生・再建学講座 歯科保存修復学分野

<sup>3)</sup>京都大学再生医科学研究所シミュレーション医工学分野

<sup>4)</sup>鶴見大学歯学部口腔細菌学教室

<sup>5)</sup>鶴見大学歯学部第一保存学教室

<sup>6)</sup>大阪大学大学院歯学研究科 口腔分子感染制御学講座

<sup>7)</sup>北海道医療大学歯学部歯科保存学第2講座

なく、また移植の場合の拒絶反応やドナーの問題もない。しかし、エナメル質や象牙質のように細胞や血管が存在しない組織の再生においては、医科領域での技術を応用するだけでは不可能である。さらに象牙質再生治療を広義に解釈した場合、①脱灰象牙質再石灰化法、②病的象牙質再建法、③生物学的直接覆髄法、④欠損部象牙質形成誘導法の4つのカテゴリーに分類することができる<sup>2)</sup>。

Yoshiyama ら<sup>2)</sup>は、新しい象牙質再生医療の確立を目的として、従来徹底除去の対象とされてきたう蝕感染象牙質の再建に取り組んでおり、接着性レジンを用いてう蝕細菌をカプセル化し、感染菌質の可及的保存・再石灰化をめざすモディファイド・シールド・レストレーション(Modified Sealed Restoration: MSR)の概念を提唱し、「第17回歯科医学を中心とした総合的な研究を推進する集い」にて発表した。その後国内5大学の研究者により研究グループが結成され、日本歯科医学会の研究助成の下に共同研究を展開している。本稿では、現在明らかにされた象牙質再生療法に関する基礎的研究について概説したい。

## 1. 脱灰象牙質再石灰化法に関する研究

*in vitro* 石灰化実験系においてエナメル質、象牙質は高い再石灰化能を保持しており、特に、象牙質の再石灰化能は、骨のそれよりも大きいことが知られており、擬似体液に脱灰象牙質基質を浸漬すると再石灰化が観察される<sup>3)</sup>。I型コラーゲンが脱灰象牙質基質の大部分を占め、さらにI型コラーゲン線維に共有結合している結合型象牙質リンタンパク質(フォスフォフォリン)が微量含有されている。フォスフォフォリンのアミノ酸組成は全アミノ酸の40~50%をセリンが占め、その約80~90%がリン酸化されている。また30~40%をアスパラギン酸が占めている。そのため、フォスフォフォリンは高リン酸化、強酸性タンパク質であるといえる。その特異なアミノ酸組成から、フォスフォフォリンの石灰化への関与が長年示唆されてきた。これまで Saito らは、基質-石灰化物間の界面張力を計算することにより象牙質中のリンタンパク質および象牙質基質の石灰化誘導活性を決定してきた<sup>3)</sup>。その結果、フォスフォフォリンは同じリンタンパク質であるオステオポンチンよりも石灰化誘導活性は高く<sup>3)</sup>、その活性はヒドロキシアパタイト上の結晶成長能に匹敵することが明らかになった。このことから、う蝕により脱灰された象牙質であっても、コラーゲン線維とフォスフォフォリンなどのリンタンパク質との架橋結合が残存していれば脱灰象牙質基質は再石灰化することが示唆された。

高度に進歩を遂げた現在の接着システムにおいても、モノマーの拡散が十分ではなく、樹脂含浸象牙質

と健全象牙質との間に、脱灰象牙質が残留することが明らかになっている。この残留脱灰象牙質が加水分解され、樹脂含浸象牙質・健全象牙質間にギャップが形成され(ナノリーケージ)、象牙質接着の長期安定性を低下させることが知られている。したがって残留脱灰象牙質層を如何に早く再石灰化させることができるかが象牙質接着の長期安定性に影響を与える大きなポイントである。我々は、脱灰象牙質基質の石灰化誘導能に着目して、接着システムにおいて用いられるメタクリル酸2-ヒドロキシエチル(HEMA)の脱灰象牙質基質の石灰化誘導能への影響について検討した。その結果、HEMA水溶液が酸性条件下では脱灰象牙質基質の石灰化誘導能を阻害するものの、中性条件下では、濃度依存的に石灰化誘導を促進することが明らかになった<sup>4)</sup>。現在、フッ素徐放性を持つボンディング材が普及しているが、我々の結果は、接着システムの条件をさらに調節することにより、残留脱灰象牙質層を再石灰化させてナノリーケージを防止することができる可能性を示唆している。

## 2. 病的象牙質再建法に関する研究

MSRは、接着性レジンを用いてう蝕細菌をカプセル化し感染菌質の可及的保存を目指す概念である(図1)<sup>2)</sup>。このMSR確立のためには、まずう蝕象牙質へのレジン接着性を解明することが不可欠である。そこでYoshiyama ら<sup>5)</sup>は、最新のセルフエッチングシステムとウェットボンディングシステムのうちう蝕象牙質への微小引張接着強さ( $\mu$ TBS)と接着界面の微細形態を検討した。その結果、最新のウェットボンディングシステムは健全象牙質では約50MPaの高い接着性を有するのに対して、う蝕影響象牙質(Caries-affected dentin, 透明層)では約29MPa、う蝕感染象牙質(Caries-infected dentin, 先駆菌層に相当)では約19MPaと有意に低い値であった。さらにう蝕感染象牙質とセルフエッチングレジジンシステム接着界面を透過型電子顕

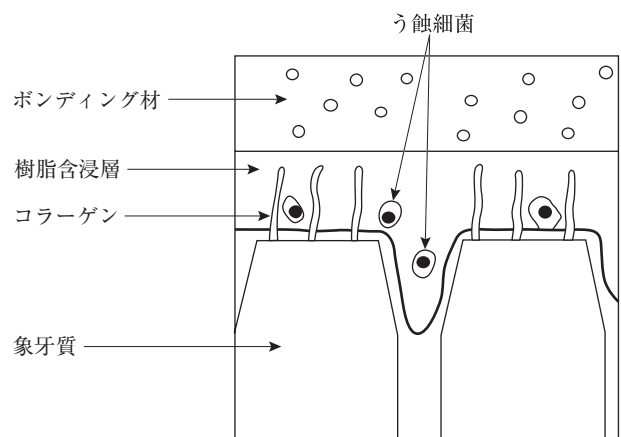


図1 MSRのコンセプト図

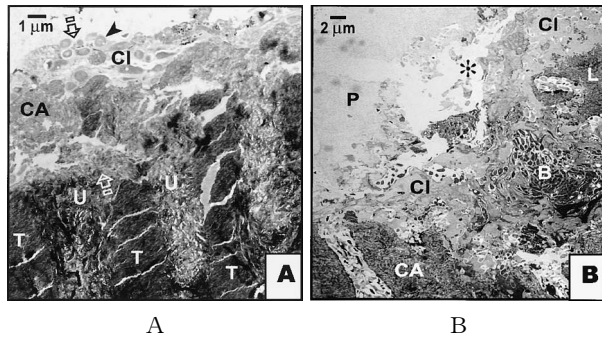


図2 う蝕感染象牙質の接着界面の透過型電子顕微鏡像  
 (A)樹脂含浸層(目印)がう蝕感染象牙質(CI)表層に形成され、細菌(黒矢印)が封入されている  
 CA:う蝕変性象牙質, U:透明層, T:象牙細管  
 (B)厚い樹脂含浸層内に細菌(B)と象牙質削片(L)が内包されているが、プライマー(P)浸透が不十分なギャップ(星印)も認められる

微鏡で観察した結果、樹脂含浸層内に細菌が封入されている所見が見い出された(図2)。これらの結果から、最新のレジシステムは、う蝕感染象牙質の最表層までは浸透して重合することが可能であることが示された。

従来は除去の対象とされてきたう蝕象牙質を再石灰化することによって再生する治療法を確立するに当たっては、う蝕病巣中に存在する細菌を積極的に不活化するアプローチが不可欠である。一般に、脱灰象牙質中の細菌を死滅させるためには、浸透性のよい水溶性の抗菌剤を使用することが効果的であると考えられるが、MSRのように接着性レジンをを用いて病巣をシーリングすることにも主眼をおく手法では、殺菌作用を発揮させる技術の導入によってレジンの物理的・機械的性質が低下しないことも重要となる。今里ら<sup>6)</sup>が開発した重合性を有する抗菌性モノマーは、抗菌性レジシステム(ABF)に含有されておりレジンの重合硬化に悪影響を及ぼさずに抗菌性を付与できる技術であり、この点においてMSRへの応用に最適であると予想される。

そこで、Imazatoら<sup>7)</sup>は、う蝕象牙質再石灰化療法における抗菌性モノマーの有用性を検討するため、第四アンモニウムであるドデシルピリジニウムに重合性基を導入してモノマー化したMDPBを配合したABFセルフエッチングプライマーを用いて、脱灰象牙質への浸透性の評価を行った。ヒト抜去歯の歯根面に、酸を用いて活動性う蝕病変を模した人工脱灰病巣を作製し、蛍光色素であるRhodamine Bを添加したMDPB配合プライマーを適用した後、歯軸に垂直に切断して、共焦点レーザー顕微鏡によりプライマーの浸透状態を観察した。その結果、MDPB配合プライマーは、病巣内で150 $\mu$ m以上の深さまで浸透しているこ

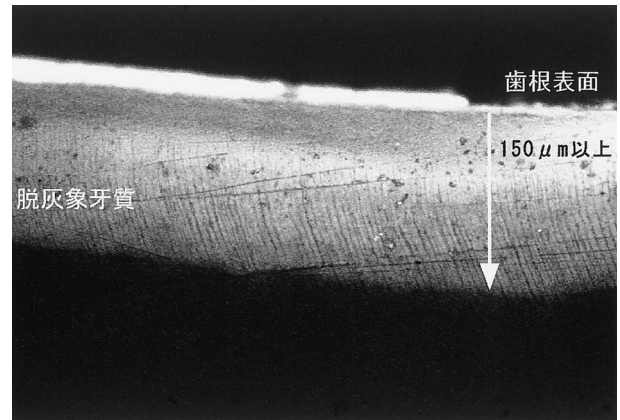


図3 MDPB配合プライマーの脱灰象牙質への浸透の様子

とが分かった(図3)<sup>7)</sup>。さらに、同様の浸透性が菌の存在下でも生じ、同時に殺菌効果が発現されるかどうかを、ヒト抜去大白歯の歯冠部から切り出した象牙質片を用いて検討した。厚さ200 $\mu$ mの象牙質片を酸により脱灰した後、*Streptococcus mutans*, *Lactobacillus casei*あるいは*Actinomyces viscosus*を接種して、脱灰象牙質内に菌が存在する状態を模倣した。この試片に、MDPBを配合したプライマーを適用した後、試片を粉碎して菌を回収し、生き残った菌数を測定したところ、抗菌性プライマーは三種の菌いずれに対しても明瞭な殺菌効果を示し、生菌は全く回収されない結果となった。

以上の結果は、抗菌性モノマーを配合したレジンを浸透させることによって効率的にう蝕病巣の活動性を低下あるいは停止できる可能性を表しており、MSRを軸としたう蝕象牙質再石灰化(再生)療法に対して、抗菌性モノマーの応用が有益であることを示唆している。

### 3. 生物学的直接覆髄法に関する研究

深部う蝕に対する歯髄保存療法として覆髄法や断髄法が行われる。主に水酸化カルシウム製剤が使用されてきたが、その治療成績は必ずしも満足できるものではない。サイトカイン療法が象牙質・歯髄複合体の再生治療に最も有効であると思われ注目されているが、そのなかでも有望なのが、骨形成タンパク質(Bone Morphogenetic Protein:BMP)による象牙質形成誘導である。小川らの*in vitro*研究において、ヒト第三大白歯から取り出した歯髄細胞をプラスチックシャーレ上で培養して、これにBMP-2を添加したところ、象牙芽細胞に特異的な遺伝子であるDentin Sialo-

phosphoprotein (DSPP) の発現が増強された。このことから、BMP-2 の刺激によって、歯髄細胞から象牙芽細胞への分化が誘導され、さらに象牙質形成が誘導される可能性が高いことがわかった<sup>8)</sup>。

西谷ら<sup>9)</sup>は、「切削・充填」を主体とした保存修復学の変革には、象牙質再生療法の確立が不可欠であるというコンセプトのもと、水酸化カルシウムを用いた直接覆髄を脱却した生物学的覆髄法の開発が急務であると考え、接着技法を応用した生物学的覆髄法の開発の第一歩として、エチレン-ビニルアルコール共重合体(EVA)にコラーゲンをコートしたコラーゲン固定化EVA(EVA+C)とヒト歯髄由来培養細胞の生物学的親和性を評価した。その結果、歯髄培養細胞の増殖曲線はEVA+C表面上で培養した場合、通常の組織培養シャーレと同等以上であり、抗ヒトコラーゲンType I抗体を用いた免疫染色像で、培養した歯髄由来細胞にコラーゲン合成能が確認されたことから、正常な線維芽細胞の合成は阻害されておらず、石灰化基質となる種々のタンパク質の合成機能を有する歯髄由来細胞が分化誘導されることが期待された。EVA+C表面上で培養した歯髄由来細胞は通常の組織培養シャーレ上と同様に増殖・接着することから、EVA+Cは歯髄由来細胞が分化・増殖する上で細胞の良い足場となることが示唆された。さらに、今後コラーゲン固定化EVA技法を象牙質接着システムに応用することで新たな生物学的直接覆髄法の開発に大きく前進することが期待される。

#### 4. 欠損部象牙質形成誘導法に関する研究

これこそ真に象牙質再生療法と呼べるものであり、う蝕療法に日々努力している歯科臨床家にとって夢の治療法といえるものである。それだけに現時点では、成長因子(BMP-2, 4, TGF- $\beta$ 他)や組織工学を応用した理論的アプローチは提唱されているものの、具体的開発にはまだ時間が必要である。清水ら<sup>10)</sup>は、硬組織の形成ならびに顎骨のリモデリングに重要な役割を果たすことが知られている結合組織成長因子(Connective tissue growth factor: CTGF)に着目し、ヒト培養歯髄組織片におけるCTGF刺激によるI型コラーゲンとアルカリフォスファターゼの発現を免疫組織学的に解析することにより、歯髄に対する石灰化誘導能について検討を行った。その結果、I型コラーゲンはCTGFによる刺激後24時間後にはすでにその発現が顕著に見られたのに対して、アルカリフォスファターゼの発現は96時間後に顕著に観察された。このことから、CTGFは歯髄に対して石灰化基質の一つであるI型コラーゲンの産生を早期に促進させ、ついで石灰化の指標となるアルカリフォスファターゼの発現を誘発する機能を有していることが示唆された

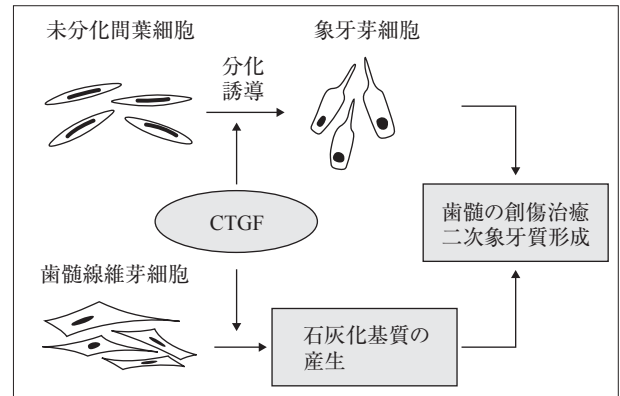


図4 CTGFの欠損部象牙質形成誘導法への応用の可能性

(図4)。このCTGFにBMPなどの成長因子を加え、細胞の足場としてのコラーゲン固定化EVA微粒子を配合したボンディング材を組み合わせることにより、歯髄からの血液供給によって露髄面から歯冠側方向への象牙質再生が可能となるかもしれない。さらに、歯髄に直接BMP遺伝子を導入したり、BMP遺伝子を導入した歯髄組織幹細胞を用いることが試みられている。

#### 5. まとめと今後の展望

再生医学が21世紀医療の可能性を拓くものとして脚光を浴びている現在、歯科保存修復学においても象牙質再生が注目されている。課題研究採択をきっかけに形成された五大学による研究グループは、う蝕によって脱灰された歯質をできるだけ切削せず再石灰化させ可及的保存を図る脱灰象牙質再石灰化療法と成長因子や組織工学を応用した生物学的覆髄法の開発に全力を注いでいる。

今後、成長因子や組織工学を応用した生物学的覆髄法に関する研究の大きな進展が期待されるものの、細胞も血液もない象牙質窩洞において組織工学を用いて修復を行うことは容易ではなく、接着修復手法を駆使した脱灰象牙質再石灰化療法の実現は、21世紀初頭の保存修復学の現実的な変革に極めて有意義であるといえる。

#### 文 献

- 1) 上田 実：再生医学とティッシュエンジニアリング-歯科治療における可能性，ザ・クインテッセンス，20：71-83，2001.
- 2) Yoshiyama M., Nishitani Y., Yamada T., Doi J., Itota T., Tay F. R., Carvalho R. M., Pashley D. H. : Abnormal dentin as a bonding substrate. Resin adhesion to carious and sclerotic dentin, in Dentin/Pulp Complex (ed. by Ishikawa T.), Quintessence Publishing Co. Inc., Tokyo, 2002, 71-77.
- 3) Saito T., Yamauchi Y., Crenshaw M. A., : Apatite induction by insoluble dentin collagen, JMBR, 13, 265-270, 1998.

- 4) 齊藤隆史, 仲保 聡, 土居潤一, 西谷佳浩, 伊藤修一, 松田浩一, 吉山昌宏: 脱灰象牙質コラーゲンの *in vitro* 石灰化に対する 2-Hydroxyethyl methacrylate (HEMA) の影響, 日歯保誌, 44 : 630~636, 2001.
- 5) Yoshiyama M., Tay F. R., Doi J., Nishitani Y., Yamada T., Itou K., Carvalho R. M., Nakajima M., Pashley D. H. : Bonding of self-etch and total-etch adhesives to carious dentin, J. Dent. Res., 81 : 556~560, 2002.
- 6) Imazato S., Torii M., Tsuchitani Y., McCabe J. F., Russell R. R. B. : Incorporation of bacterial inhibitor into resin composite, J. Dent. Res., 73 : 1437~1443.
- 7) Imazato S., Walls A. W. G., Kuramoto A., Ebisu S. : Penetration of an antibacterial dentin-bonding system into demineralized human rootdentin *in vitro*, Eur J Oral Sci., 110 : 168~174.
- 8) 小川真史, 齊藤隆史, 小林文人, 森清裕士, 別所和久, 松田浩一: rhBMP-2添加培養ヒト歯髄細胞における DSPP の発現について, 日歯保誌, 44 (秋季特別号) : 44, 2001.
- 9) 西谷佳浩, 山田登美子, 糸田俊之, 清水洋利, 玄 丞然, 堤定美, 吉山昌宏: 象牙質再生療法の開発 — コラーゲン固定化エチレン・ビニルアルコール共重合体 (EVA) へのヒト歯髄由来細胞培養, 日歯保誌, 44 (秋季特別号) : 167, 2001.
- 10) 清水洋利, 西谷佳浩, 山田登美子, 西田崇, 滝川正春, 吉山昌宏: 象牙質再生療法の開発 — ヒト培養歯髄における CTGF 刺激による Alkaline phosphatase の発現, 日歯保誌, 45 (春季特別号), 94, 2002.

## Seeking a New Caries Treatment : New Conversion from Restoration to Dentin Regeneration

Masahiro YOSHIYAMA<sup>1)</sup>, Yoshihiro NISHITANI<sup>1)</sup>, Hirotohi SHIMIZU<sup>1)</sup>, Junichi DOI<sup>1)</sup>,  
Tomiko YAMADA<sup>1)</sup>, Sadami TSUTSUMI<sup>2)</sup>, Shokyu GEN<sup>2)</sup>, Nobuko MAEDA<sup>3)</sup>,  
Yasuko MOMOI<sup>4)</sup>, Naotake AKIMOTO<sup>1)</sup>, Satoshi IMAZATO<sup>5)</sup>, Shigeyuki EBISU<sup>5)</sup>,  
Takashi SAITO<sup>6)</sup> and Kouichi MATSUDA<sup>6)</sup>

<sup>1)</sup>Department of Operative Dentistry, Okayama University Graduate School of Medicine and Dentistry

<sup>2)</sup>Department of Medical Simulation Engineering, Institute for Frontier Medical Sciences, Kyoto University

<sup>3)</sup>Department of Oral Microbiology, School of Dental Medicine, Tsurumi University

<sup>4)</sup>Department of Operative dentistry, School of Dental Medicine, Tsurumi University

<sup>5)</sup>Department of Restorative Dentistry, Osaka University Graduate School of Dentistry

<sup>6)</sup>Department of Operative Dentistry, School of Dentistry, Health Science University of Hokkaido

In the 20<sup>th</sup> century, the traditional restorative dentist's so-called "Drill and Fill Dentistry" was established. However, in the first decade of the 21<sup>st</sup> century, dentin regenerative therapy has been the focus of many dental researchers and dentists. The category of dentin regenerative therapy, comprises 1) demineralized dentin recalcification, 2) reconstruction of abnormal dentin, 3) biological direct pulp capping, and 4) induction of dentin formation into decayed lesions. We have organized a research group by five universities, and placed more than ten dental researchers on dentin regeneration.

The results are as follows :

### 1. Research on the recalcification of demineralized dentin

HEMA, one of the adhesive resin monomers, could accelerate the induction of mineralization of demineralized dentin matrix in the neutral condition *in vitro*.

### 2. Research on the reconstruction of abnormal dentin

The microtensile bond strengths of self-etching priming resin and wet-bonding resin to carious dentin were measured, and the results suggested that denatured carious collagen layers inhibited the resin penetration. ABF could show the antibacterial property in the demineralized dentin *in vitro*.

### 3. Research on the biological pulp capping

On human pulpal cell culture *in vitro*, BMP-2 increased the presence of Dentin Sialophosphoprotein (DSPP). Moreover, the effects of collagen-coated EVA to human pulpal cell culture were investigated.

### 4. Research on the induction of dentin formation into decayed lesions

The effects of CTGF on human pulpal cell were investigated, and the possibility of CTGF as dentin formation-accelerating agent was indicated.

**Key words** : dentin caries, adhesive resin, dentin regeneration, direct pulp capping, recalcification

# PROCEEDINGS

## プロシーディングス

### 日本歯科医学会第21回学術講演会講演集

#### 〈解説〉

日本歯科医学会常任理事 鴨井久一

組織再生とは、欠損や破壊された組織や臓器を復元することに始まり、再生には、幹細胞（未分化間葉細胞）が再生医療の扉を開く鍵として注目されている。この幹細胞を胚性幹細胞に対して、体性幹細胞と呼び、とくに骨髄には、この体性幹細胞が存在すると言われている。その他細胞基質、分化誘導を行う環境因子などが再生の3条件として、成立している。すなわち、*in vitro*で、自己の細胞を増殖させ、組織や臓器を再構築して、自己の欠損部を修復する方法と*in vivo*で細胞増殖の場をつくり、自己の生体内で組織や臓器を再構築する方法とがある。これらの再生医療の応用として、骨、血管、筋肉、神経などの再生法と幹細胞の増殖分化、成長因子、遺伝子やタンパク質などの発現により、臨床レベルでの組織再生が可能となりつつある。

「歯・歯周組織の再生医療」では、発生学的に頭部神経提細胞の形成、移動、分化ならびに顎顔面の胚性幹細胞としての可能性に言及している。歯周病の治療として行われているGTR法、エムドゲイン療法、骨形成タン

パク（BMP）、多血小板血漿（PRP）など、その発生過程、臨床的操作などを含めて、新しいevidenceに基づいた報告を期待するものである。とくに口腔領域で注目されているのは、組織工学（tissue engineering）と言われる、生殖細胞を用いずに、組織レベルで再生をする技術や人工材料を組み合わせたハイブリット型の再生組織などがある。

ついで「顎骨の再生医療」ということで塩基性線維芽細胞増殖因子（bFGF）が注目されている。これはサイトカインの一つで強力な血管新生作用と間葉系細胞の増殖能を有している。骨形成の支持体として生体吸収性ポリ-L-乳酸（PLLA）メッシュを開発し、骨髄活性骨粗片（PCBM）を局所に移植し、顎骨の再生が行われている。このように再生医学は組織・臓器の再生療法の発達、さらに展望について論証を加えたもので、21世紀の先端医療として、再生医療は、口腔領域で大きく寄与するものと思われる。

いずれも初期の発生過程における細胞・組織を活用して臓器の再生を行い、さらに組織工学的手法とともに、従来の補綴・修復の技法を変革させ、新しい口腔領域の目玉として注目するものである。

#### ○メインテーマ

### 21世紀の歯科医学・医療 — 歯科医療からみた再生医学 —

#### ○基調講演

#### 再生医学の現状と展望

京都大学再生医科学研究所教授 清水 慶彦  
名古屋大学大学院医学研究科教授 上田 実

#### ○サブテーマ

#### ①歯・歯周組織の再生医療

東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科教授 江藤 一洋  
日本大学歯学部教授 伊藤 公一

#### ②顎骨の再生医療

大阪大学大学院歯学研究科教授 村上 伸也  
神奈川歯科大学高次口腔科学研究所教授 木下 鞆彦

○日時 平成14年8月25日（日）

○場所 愛知県歯科医師会館（名古屋市）

○日時 平成14年9月7日（土）

○場所 メイフェアプラザ仙台ワッセ（仙台市）

○日時 平成14年9月29日（日）

○場所 奈良県歯科医師会館（奈良市）

○日時 平成14年11月16日（土）

○場所 新歯科医師会館（千代田区）

〔基調講演〕

# 再生医学の現状と展望

## — 再生医学の歯科への取り組み —

清水 慶彦

Present Status and Prospect of Regenerative Medicine  
— Regenerative Medicine Application to Dentistry —

Yasuhiko SHIMIZU

Department of Bioartificial Organs, Institute for Frontier Medical Sciences, Kyoto University

**キーワード** 再生医学 (regenerative medicine), 幹細胞 (stem cell), 細胞外マトリックス (extra cellular matrix), 再生の場 (field), 細胞増殖成長因子 (growth factor)

## はじめに

最近、再生医学が急速に進歩を見せ、すでに一部は臨床応用に入っているものも出始めている。

本稿では、現在、研究されている再生医学の現状とその将来展望について述べ、歯科領域での事例にふれたい。

## 1. 再生医学の基本概念

これまで、ヒトを含む哺乳動物においては、再生能力を失っていると信じられていた。しかし、実際には哺乳動物においても、イモリやカエルと同様の再生能力が遺伝子的にも保存されていることがわかってきている。

古くから骨髄移植という治療法が臨床応用されて成功している。この方法は血液系の細胞に幹細胞が存在し、それが分化増殖することを利用してしている。しかし、これは血液幹細胞が分化増殖する骨髄組織という天与の場が生体内に設定されているから成功しているのである。ヒトといえども個体が生存を続けていくためには、あらゆる組織や臓器に幹細胞、または前駆細胞が存在しなければ生存しえないはずであり、これらの細胞が広く生体内に分布していることは当然と考えられる。しかし、ほとんどの組織や臓器では欠損が生じた場合には同時に再生の場が失われる。そのため

に、高次臓器の再生能が見失われていたものと考えられる。

## 2. 再生医学の手法

1) ヒト細胞の *in vitro* 大量培養による利用

ヒト細胞を生体外でシャーレ内で増殖させて、組織や臓器を再構築して用いるという研究が多く行われている。皮膚、粘膜、軟骨、血管、心臓弁などは既に臨床に貢献している。いずれも平面的な組織であるために、培養による再形成が容易であることが先行している主因であろう。

ところが、肝臓、腎臓、膵臓などのような複雑な三次元立体構造を有する内臓的臓器については、体外で再構築しようという研究が熱心に検討されているものの、複数の構造を一体的に再構成する3次元培養技術がまだ完成されていない。また、生体内の未知の因子が切り捨てられているために、環境設定が不完全であることも問題を難しくしている。

## 3. 自己組織、自己臓器の再生

## — 再生現象に必要な3要素

自己組織、自己臓器を生体内で再生、復元させる方法である。生体内で分解吸収される合成高分子や天然高分子などが登場し、これを埋植用人工臓器の骨格として用いると、生体は瘢痕化せず、実質細胞が成長して正常な組織や臓器が復活することが見出された。

このような再生現象を生じさせるためには、欠損部に生体細胞が増殖しやすい Scaffold 即ち細胞外マト

リックスという場を設定することが必須であり、この場に豊富な血流を持ち込んでやれば、自己組織中の幹細胞や前駆細胞が増殖成長し、周辺の成熟細胞からの分化誘導によって正常組織が再生復元するのである。

生体内の再生の場としては、生体の多様な細胞が互いにクロストークを行いながら、再生していくのに最も適した場でなければならない。原則としては、細胞外マトリックスと呼ばれる三次元構造物は生体内で細胞の増殖を助け、役割を終えた時に分解吸収されて消失することが必要である。一般的にはコラーゲンからなる三次元構造、生体内分解合成高分子、例えばポリグリコライドなど本来生体内に存在する材料が単独もしくは複合体として用いられる。

幹細胞と呼ばれているものには、由来、万能性、成熟段階など様々なものがある。ヒト受精卵の胚から樹立されたES細胞（胚性幹細胞）は適切な場を用意することなく、体内に注入すると増殖・分化はするものの奇形腫を形成する。今後、その分化のコントロールが可能かどうか、また、未分化細胞を完全に除去できるかが課題である。また、免疫原性の問題があり、これをどのようにして克服しうるかも課題である。一方、成体においても様々の臓器の特定の場所に未分化な幹細胞の集団が温存されており、細胞の種類や存在場所が特定されはじめている。これを用いることが最も安全かつ有効性が高いと思われる。今後の研究に期待が持たれる。さらに、成体幹細胞が場の環境設定に応じて互いに可塑性をもって多様な細胞に分化成熟することも明らかにされ、また、逆に未分化細胞へ初期化できるとも言われるようになった。このことを考えると、成人の本人の幹細胞、即ち、神経幹細胞、血液幹細胞や間葉系幹細胞が単離され、*in vitro* で増殖させて前駆細胞レベルの種細胞を作り出す技術が確立されれば、ES細胞を使用しなくともよくなると考えられる。また、前駆細胞の減少した高齢者への応用の道も開かれるであろう。

生体内の様々の細胞増殖成長因子や遺伝子プラスミドが発見され、単離されるようになり、必要に応じて利用できるようになってきた。それぞれの作用や必要量と適切な作用時期が明らかにされ、特にドラッグデリバリーシステム（DDS）の進歩により、自己組織の再生への応用法が進歩してきている。

遺伝子の解析が進んだこれからは新たに増殖因子、分化因子が次々と発現され、飛躍的に発展すると考えられる。

#### 4. 生体内での自己組織再生の現状

これまでに臨床応用されたり、或いは臨床応用可能なレベルにまで動物実験が進んでいる例は数多い。脳硬膜、心膜、胸膜、腹膜、脂肪組織、食道、胃、小

腸、気管、膀胱、永久歯、歯根膜、末梢神経、角膜、網膜、血管、腱、筋肉、骨、軟骨などは同所性にそれぞれ再生させようになっている。

一方、より高度な機能を有する中枢神経系、心臓、肺臓、肝臓、腎臓、膵臓、内分泌臓器などほとんど全ての内臓についても盛んに検討されており、3本柱の組み合わせで近い将来に、自己臓器として健全な体内再構成と復元が可能になると考えられる。

内科的慢性疾患による機能廃絶臓器に対しても再生医学が応用され始めている。即ち、内科的疾患の多くは原因疾患の治癒とひきかえに臓器が線維化して、実質細胞が消失していることがほとんどである。これに対して、MMP発現遺伝子プラスミドの投与やコラーゲナーゼのDDS投与などにより異常線維を分解させたり、各種血管増殖因子の応用によって、一度破壊された臓器内のマトリックスを臓器再生のための良好な足場に作り変えることができる。例えば、心筋梗塞に対して、梗塞部に血管増殖因子のDDSを局所注入することによって治癒させる技術がほぼ完成しているし、或いは肺線維症なども同様の手法で線維化を解消することによって治療する方法なども検討されている。下肢の慢性閉塞性動脈硬化症などに対して、HGF発現遺伝子プラスミドを投与することにより多数の側副血管を新生させて治癒させる治療法が研究され、既に臨床応用が始められている。また、拡張型心筋症に対して種々の幹細胞から作製した心筋細胞を注入することによって治療できる可能性が出てきている。さらには、成人の神経幹細胞の採取、増殖の技術が急速に進歩しており、これをニューロンに分化させることもできるようになってきている。このような細胞を局所に注入することによって、脊髄損傷、パーキンソン病などの治療法や脳硬塞、脳出血、梗塞性痴呆性脳障害などの治療も可能になってくることが予測される。

#### 5. 歯科領域における試み

これまで述べた基本的原理に基づいて、筆者らは歯科領域においても、いくつかの試みを行っており、興味ある結果を得ている。

顎骨の再生は歯科においても大きなテーマである。筆者らは上・下顎骨をそれぞれに骨欠損部を作製し、ここに細胞増殖成長因子TGF- $\beta$ 1をトラップさせたコラーゲンスポンジを充填した。その結果、他の部位の骨と同様に顎骨の増生が得られた（図1、2）。

歯根膜の再生も重要である。周辺の健全歯の歯根膜の細胞を採取し、培養増殖させ、血管増殖力の強い $\beta$ FGFのDDSと共にコラーゲンスポンジに含有させた補填材を用意した。これを歯根膜欠損部に充填したところセメント質、歯根膜の再生を得た（図3～5）。

永久歯全体を自己の歯として再生できれば理想的で





図1 下顎骨の欠損部に TGF-β1 含有コラーゲンスポンジを充填

サンドイッチメンブレン法の解説図

100μgのベシクEGF（線維芽細胞増殖因子）の水溶液を2mgのゼラチンマイクロスフェアに含浸（小腔平均値=15.1μm）

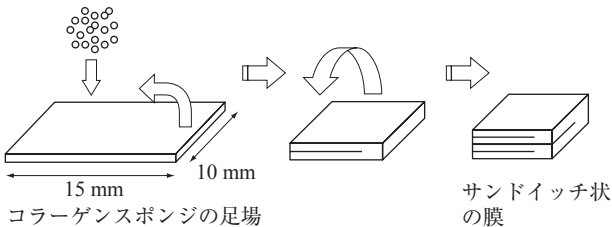


図3 歯根膜細胞, b-FGF（線維芽細胞増殖因子）含有コラーゲンスポンジからなる補填材

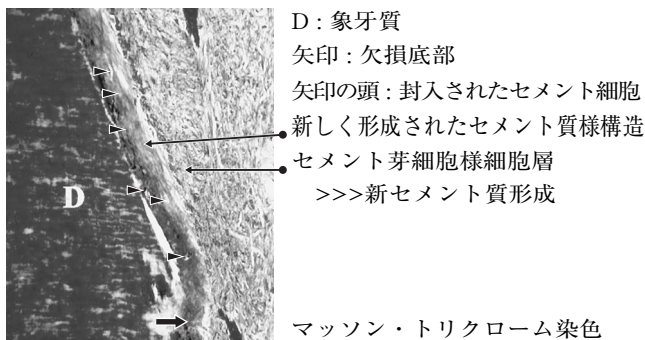
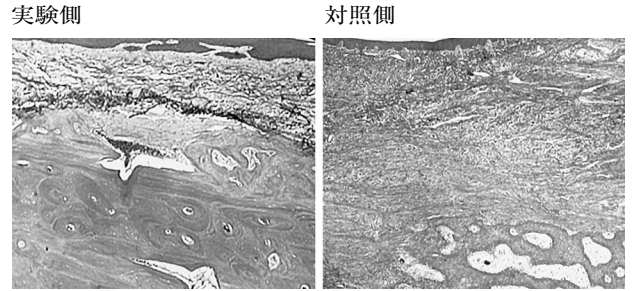


図5 セメント質及び歯根膜の再生状態

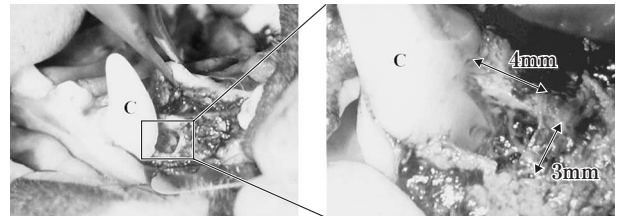
ある。しかし、まだ歯胚から再生させるのは道が遠く可能性も不明である。そこで、Allograftの利用を考えた。矯正歯科などで抜歯した歯を用いられないかとの発想である。まず、AllograftをTritonX-100で十分に洗浄して歯根膜及び中空管内の細胞成分を全て取り除き、細胞外マトリックスを作製した。これを新鮮な抜歯窩に差し込むと、抜歯窩内壁に残された歯根膜細胞が増殖して歯根膜を再生し、中空管内には下部か



9 kg ♀ 6 週後

図2 再生した下顎骨。左は（形質細胞増殖因子）含有例で、骨が再生している。右はコラーゲンスポンジのみで、結合組織のみになっている

術中写真



C:犬歯

1匹の犬に4ヵ所の欠損部を作製  
欠損の大きさ：縦3mm  
横4mm 高さ4mm の方形欠損

図4 作製した歯根膜及びセメント質の欠損部の外観。この欠損部に上記材料を充填

デタージェント（細胞成分の洗浄除去）

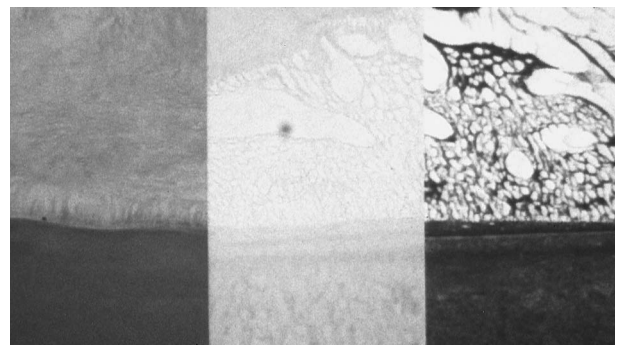
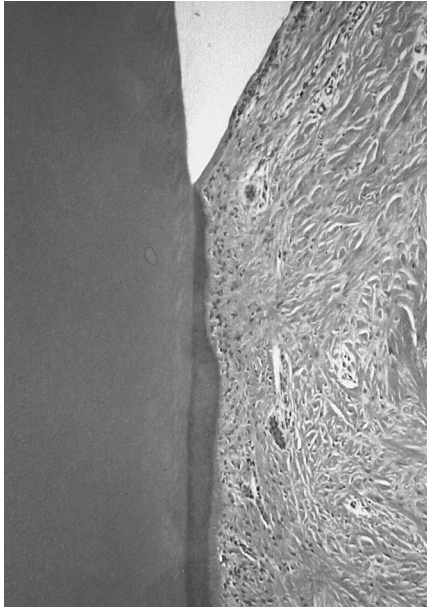


図6 他家移植歯を TritonX-100で洗浄し、細胞成分を除去したところ

ら神経、血管が進入して、自己の歯が復活した（図6～8）。この方法は、新鮮な抜歯後にしか成功しなかったが、一つの治療法となりうると考えられた。陳旧性の場合にはさらなる工夫が必要であろう。

おわりに

再生医学という新しい学際的な学問が始まり、再生



デタージェント処理された他家歯牙移植  
図7 再生した歯根膜

医療というこれまでにない新しい医療が急速に進展を見せており、医療そのものが全く新しい世界へと急展開を始めている。再生医療の発展により、これまで放置されていた難病の方々が救われ、また、高齢者の健康寿命が延長されて、高齢者介護の問題が改善されることを期待したい。

#### 文 献

- 1) 中村達雄, 茂野啓示, 小出 馨: こまで進んだ再生医学・医療は補綴治療を根底から変える, 補綴臨床, 35: 600~616,

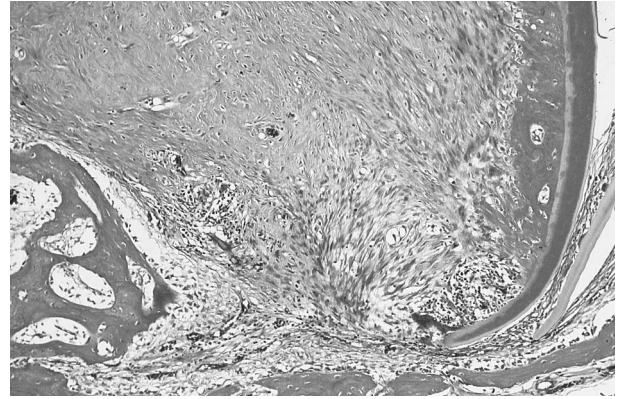


図8 神経, 血管が中空管に進入しているところ

2002.

- 2) Nakahara, T., Nakamura, T., Kobayashi, E., Inoue, M., Shigeno, K., Tabata, Y., Eto, K., Shimizu, Y. : A novel approach to regeneration of periodontal tissues based on in situ tissue engineering : the effects of bFGF controlled release from a sandwich membrane. Tissue Engineering (in press).
- 3) M. Inoue, T. Nakamura, K. Shigeno, H. Ueda, N. Tamura, S. Fukuda, Y. Liu, T. Nakahara, T. Toba, M. Yoshitani, T. Iizuka, and Y. Shimizu. : Regeneration of junctional epithelium and connective tissue after transplantation of detergent-processed allo-teeth. The International Journal of Artificial Organs 23 : 845~851, 2000.
- 4) Shigeno, K., Nakamura, T., Inoue, M., Ueda, H., Lynn, K. A., Toba, T., Fukuda, S., Hori, Y., Noguchi, T., Nakahara, T., Kobayashi, E., Shimizu, Y. : Reconstruction of mandibular bone defect using a collagen sponge with rh-TGF I. American Society for Artificial Internal Organs, 47 th Annual Conference (2001. 6. 7~9, New York).

### トピックス

#### $\alpha_2$ アゴニストの臨床応用

Ahlquistによって、アドレナリン受容体がエピネフリン、ノルエピネフリンの生体組織に対する作用強度の違いから、 $\alpha$ および $\beta$ 受容体に分類されたのは1948年のことである。その後、1974年 Langerらによって $\alpha$ 受容体は解剖学的局在性から $\alpha_1$ 、 $\alpha_2$ に分類された。特に、 $\alpha_2$ 受容体は神経終末に自己受容体として局在し、神経伝達物質の合成、遊離を抑制的に調節するのみならずシナプス後膜にも存在することがわかった。1990年代に入り、 $\alpha_2$ 受容体のサブユニットが次々に明らかにされ、薬理作用が分かってきた。現在3つのサブタイプ( $\alpha_{2A}$ 、 $\alpha_{2B}$ 、 $\alpha_{2C}$ )が分類されている。鎮静作用は青斑核の $\alpha_2$ サブタイプ $\alpha_{2A}$ 、抗不安作用は $\alpha_{2C}$ 、鎮痛作用は脊髄の $\alpha_{2A}$ 、循環作用の徐脈と血管拡張作用は中枢の $\alpha_{2A}$ を介して発現し、末梢血管にある $\alpha_{2B}$ が投与開始時の血

圧上昇を引き起こす。

この $\alpha_2$ アゴニストに疼痛管理や鎮静作用において期待が寄せられている。神経障害性の痛み(ニューロパシク疼痛)のなかには、モルヒネなどの麻薬性鎮痛薬が効かないものが多い。侵害性知覚神経が障害されると脊髄後角への知覚神経回路には新たな神経連絡が形成され、 $\alpha$ 受容体やNaチャンネルの発現が増加することが知られている。このような可塑的变化によって難治性慢性疼痛へ移行することを防ぐために、局所麻酔に $\alpha_2$ アゴニストが加えられる。

鎮痛および鎮静作用をあわせもった薬剤が、多方面で広く応用され福音をもたらされる日も夢ではない。

(渋谷 鈺)

〔基調講演〕

## 再生医学の現状と展望

— 幹細胞を使った歯と歯周組織再生の戦略 —

上 田 実

Present Status and Prospect of Regenerative Medicine

— Strategies for Tooth and Periodontal Tissue Regeneration by Stem Cells —

Minoru UEDA

Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Nagoya University Graduate School of Medicine

**キーワード** 再生医学 (regenerative medicine), ティッシュエンジニアリング (tissue engineering), 幹細胞 (stem cell), 歯胚 (tooth germ), 歯周組織 (periodontal tissue)

## はじめに

医学, 医療は今世紀に入って, 大きな転換期を迎えており, これからの10年間でさらに大きな飛躍を遂げると予想される。その基盤となるのはゲノム科学と再生医学の発展である。ヒトゲノム情報は2001年にほぼその全容が解読され, その結果, さまざまな疾患原因遺伝子の同定が可能になった。これにより個人の特徴に応じたオーダーメイド医療が現実味を帯びてきた。また再生医療では修復不能の組織や臓器の障害に対して, 移植なしでの人体再生ができるようになる。これら二つの医療技術は, 現在われわれが予想している以上に, 大きな社会的インパクトをもつようになるであろう。なぜなら再生医療は臨床医学への画期的な貢献だけでなく, 過去のいかなる医療技術よりも, バイオ産業の発展に本質的な影響を与える可能性があるからである。

そこで本稿では, 実用化がもっとも近い未来医療といわれる再生医療の研究の現状を解説し, その成果がどのように歯科臨床に応用されるかを展望してみた。

## 1. 再生医学と幹細胞

再生医療の根本になる発想は移植医療である。ただまるごとの臓器や組織の移植ではなく, 細胞のレベル

で移植ができ, ドナーを考慮しなくてもよい点の特徴である。これまでの移植医療が他人の死か, 人体の痛みを前提とした医療であったのに対して, ドナーの存在を必要としないというのは大きな進歩といってよい。こうした再生医学の移植医療への貢献の度合いは計り知れない。日本臓器移植ネットワークの推定によれば, 現在わが国には末期腎不全で移植を希望する患者は約15,000人, 心臓が約1,000人, 肝臓が約2,300人, 肺が約700人程度いるという<sup>1)</sup>。これに対し, 臓器移植法が施行された97年以降, 臓器提供者は20名にすぎない。一方, 組織移植の代表である骨移植では, 同種骨や異種骨はほとんど入手不可能で, わずかに人工骨が数千件程度使用されているに過ぎない。骨移植全体の数は5万例にのぼるといわれるので, ほとんどが自家骨の移植が行われていることになる。圧倒的にドナーが不足しているのが現状である。

移植組織, 臓器をあてにしないとすれば, その元となる幹細胞が重要になってくる。幹細胞を分離, 増殖させ, 必要とする機能細胞に分化させる技術が必要である。個体発生においては, 一個の受精卵から卵割によって胞胚腔を形成し, その後, 胚盤胞内で細胞分裂を繰り返して, 外胚葉, 中胚葉, 内胚葉が形成され, 臓器, 組織, 細胞へと分化する。胚盤胞内に存在するEmbryonic Stem Cell (ES細胞)には, 各系統細胞へ分化する多能性分化能があることが知られている。したがって, このES細胞を使えばさまざまな臓器づくりに応用できるはずである<sup>2)</sup>。一方, 成体となった各臓器や組織を構成する細胞のなかには組織幹細胞が存在する。皮膚基底層に存在する上皮幹細胞はその代表で, 旺盛な分裂能を備えているが皮膚以外の細胞に

受付: 2002年6月28日

名古屋大学大学院医学研究科 頭頸部・感覚器外科学講座

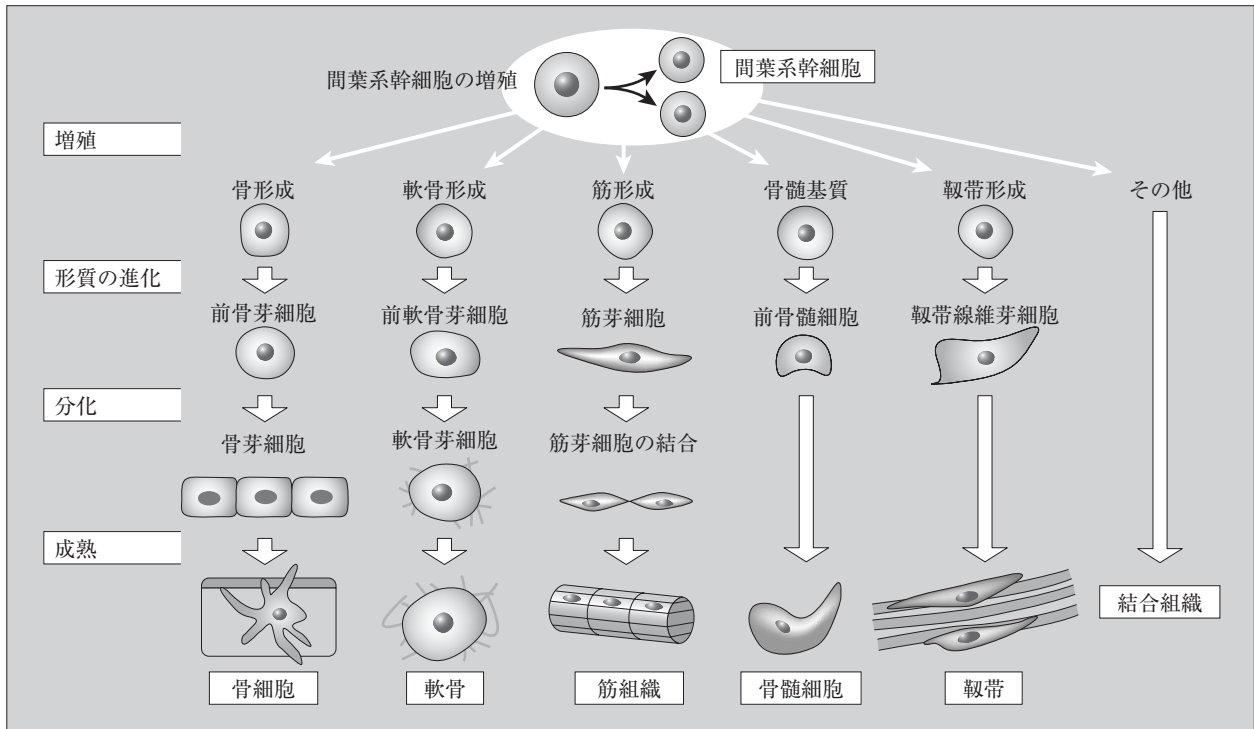


図1 間葉系幹細胞の分化レパートリー

分化することはない。ところが組織幹細胞のなかには、発生生物学の常識からは考えにくい多分化能をもった多能性幹細胞が存在することがわかってきた。たとえば間葉系幹細胞は骨髄などに存在し、骨細胞、軟骨細胞、脂肪細胞、腱細胞などに分化することが示されている<sup>3)</sup> (図1)。また神経幹細胞は外胚葉由来であるが、胚葉起源をこえて全胚葉細胞に分化できることがわかっている<sup>4)</sup>。このように再生医学で用いられる幹細胞にはさまざまな細胞ソースがあるが、ES細胞を使った再生医療は倫理問題や安全性の問題で実用化にはまだ時間がかかる。しかし組織幹細胞や間葉系幹細胞は、ES細胞にまつわる諸問題がないので臨床応用がしやすく、すでに皮膚や骨の再生では有効性をしめす報告も見られる。

## 2. ティッシュエンジニアリングとは何か

初期の再生医療では、幹細胞を直接欠損部に移植するという、単純で乱暴な方法がとられていた。これらは細胞が組織の中で偶然生着することを期待して、ばらばらな細胞懸濁液として注入されたのであるが、一般に不成功に終わった。局所に幹細胞が補填されたとしても、それだけでは機能的な組織構築ができないのである。大規模な組織再生を可能にするためには、細胞をとりまく環境をもとの状態にするための条件づくりが必要である。ふつう細胞は自然の生体環境の中では三次元的な構造体 (Matrix, Scaffold) のなか

組織工学とは

細胞や細胞成長因子、生体材料を組み合わせることによって生体組織と等価の機能を持った、組織・臓器またはその代用品を開発する学際的研究

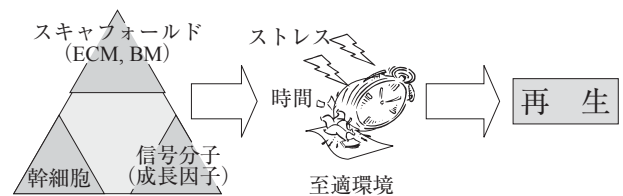


図2 ティッシュエンジニアリングの三大要素

る。細胞は其中で、分化と増殖をくりかえし、決められたメカニズムにしたがって組織を構築する。そのメカニズムを調節するのが各種の成長因子やサイトカインである。たとえば骨再生の初期の段階では、幹細胞はコラーゲンマトリックスの網目のなかで増殖し、次にBMPなどの成長因子が骨芽細胞に分化を導き、マトリックス上での石灰化が始まる。このように、組織構築のためには幹細胞とそれに与えられた環境、すなわち細胞の足場と成長因子の3つの要素が必要である (図2)。そしてそれらの要素の組み合わせによって組織を構築する技術をティッシュエンジニアリング (Tissue Engineerig: 邦訳・組織工学) とよぶ<sup>5)</sup>。

この方法では臓器全体を置き換えることはできない。しかし再生医学を人に応用する場合には、はじめから心臓や肝臓をまるごと作るといった非現実的な目

細胞組み込みの型培養皮膚の種類

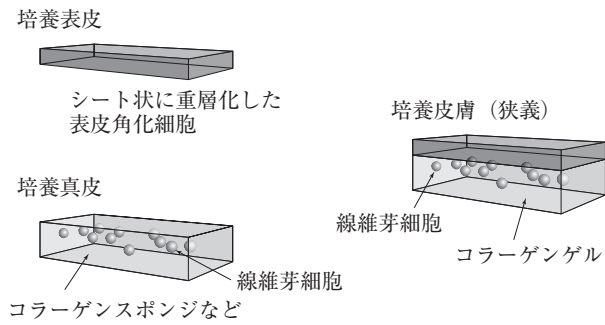


図3 細胞組み込み型人工皮膚の種類

標を設定するのではなく、そうした特定の臓器の一部である組織を再生させることを目指すべきである。そうした観点でいうならば、再生医学の臨床応用はティッシュエンジニアリングの概念にそって、構築された培養組織がもっとも有望で、実用化はそれらの移植から始まるにちがいない。

### 3. 実用化されているティッシュエンジニアリング

#### 1) 培養皮膚

今日の再生医学発展の端緒となったのは、1980年代に実用化された培養皮膚である。その当時、ボストンでは3種類の皮膚が研究されており、さまざまな改良を経て現在に至っている<sup>6-8)</sup> (図3)。これらの培養皮膚は傷の深さによって使い分けられるように工夫されている。軽度の熱傷や母斑のように広範囲で浅い傷には培養表皮が使われる。傷がさらに深くなり真皮中層にいたる場合には、真皮と表皮の2層構造をそなえた培養皮膚が適応である。さらに骨膜にまで至る深い潰瘍では一度の手術では治療できない。はじめにコラーゲンと線維芽細胞からできた人工真皮を移植し肉芽組織を形成し、その上に培養表皮を移植する方法がとられる。これらの皮膚は、今日ではいずれもアメリカで商品化され商業流通している。

#### 2) 培養粘膜

培養皮膚作製の技術はすべて培養粘膜の作製に応用できる。また図4はインプラント治療に関連したアバットメント周囲の軟組織の処理に培養粘膜上皮を移植した症例である<sup>9)</sup>。

#### 3) 培養角膜

角膜は直径10~12mmの時計皿のような形態をした透明円盤で、上皮、ボウマン層、実質、デスメ膜、内皮の5層構造をしている。このうち現在の技術で再生が可能なのは最表層の角膜上皮のみである。それでも角膜移植を必要とする患者(年間約6,000名)の約1割が角膜上皮移植の適応とされるので、培養角膜の必要性は高い。角膜上皮の培養は、ヒト羊膜上で行われ

インプラント植立術に付随した軟組織処理への応用

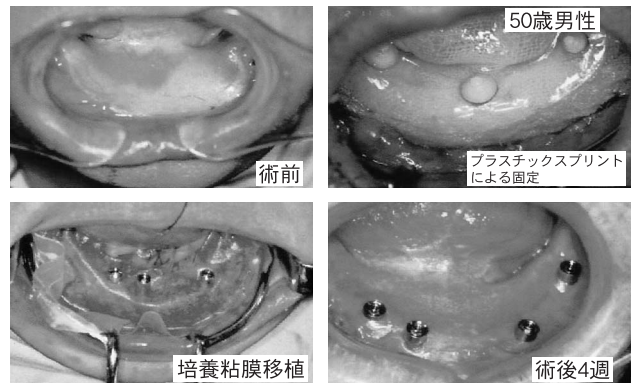
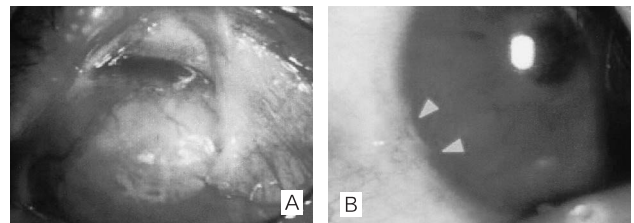
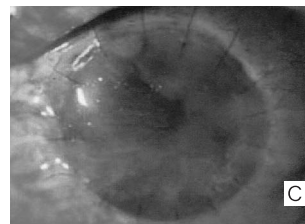


図4 培養上皮の臨床応用(57歳, 男性, 口腔底腫瘍, インプラント周囲の軟組織処理に利用された)



術前

細胞採取部(右眼・角膜輪部)



培養上皮角膜移植術後

角膜熱傷(左眼)

図5 培養角膜の臨床応用(27歳, 男性, 角膜熱傷, 角膜瘢痕の治療に用いられた)

るのが一般的であるが、われわれは移植手術の簡便さを重視し、治療用コンタクトレンズの内面に細胞を培養している。こうすれば培養細胞をコンタクトレンズごと患部に移植することができるからである。図5は火傷によって瘢痕化し、透明性を失った目に培養角膜を移植した症例である<sup>10)</sup>。角膜幹細胞は反対側の健常眼から採取した。治療後は角膜の透明性が回復し視力も取り戻している。

#### 4) 培養軟骨

軟骨細胞は通常のディッシュをつかった平面培養法では増殖させるのが難しく、またすぐに終末分化を起し軟骨細胞の性格を失ってしまう。そのため、細胞の密集培養(ペレット培養法)や加圧培養法といった特殊な培養法が開発されている。こうした培養軟骨で臨床応用が行われているのは、整形外科領域での外傷性膝軟骨欠損の症例だけである(図6)。もともとはスウェーデンのPeterson<sup>11)</sup>らによって開発された方法

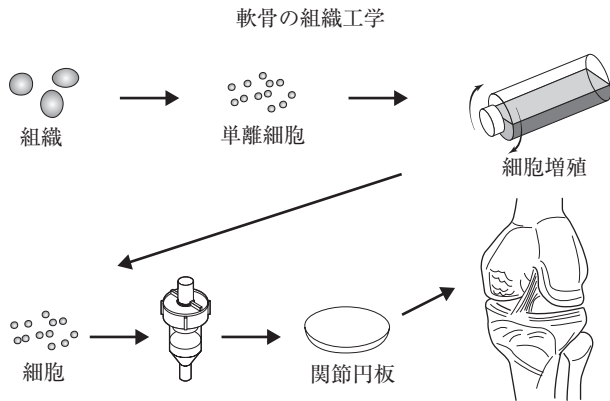


図6 培養軟骨の臨床応用（外傷性膝軟骨欠損に利用されている・アドヴァンス・ティッシュ・サイエンス社のカタログより引用）

であるが、1995年ごろよりわが国にも導入され、現在国内数施設で臨床試験が行われ、優れた成績が報告されている。ただ、耳や鼻の弾性軟骨の再生は形態の付与が難しく、長期成績で成功した施設はまだない。

#### 4. 歯科領域の再生医療

歯科の領域でもっとも頻繁に再生という言葉が使われるのは歯周組織の再生であろう。これまでもGTR<sup>12)</sup> (Guided Tissue Regeneration) 法、エムドゲイン<sup>13)</sup>療法などが紹介され、そのつど大きな話題になった。GTR法は、ゴアテックスなどの細胞隔離膜を歯周組織欠損部に設置し、増殖能の旺盛な線維芽細胞の侵入を防ぎながら、セメントや歯根膜の基となる間葉系幹細胞を蓄積させるという戦略である。この方法の独創的な点は、組織再生に必要な幹細胞や成長因子などを外から導入するのではなく、環境を整えるだけで組織の再生を促すという点である。しかし手術が煩雑で、局所の条件次第では十分な組織再生が得られないこともある。一方、エムドゲインはブタの発生期の歯胚から抽出されたエナメル基質タンパクで、歯根形成期にヘルトヴィッチの上皮鞘の細胞から分泌され歯根セメントの形成に関与し、二次的に歯根膜や歯槽骨の再生を促すという。この現象を成人の歯周部位で再現する必要があるが、エムドゲインが作用する間葉系幹細胞の量や局在によっては十分な再生が得られない。つまりエムドゲインもGTRと同様も現時点での評価は分かれていると言わざるを得ない。われわれの行っている歯科領域での再生療法はきわめてオーソドックスなものであり、患者骨髄から分離した間葉系幹細胞と成長因子マトリックスを使用する。次に現在研究開発が進んでいる培養骨を使った歯科領域の再生医療を紹介する。

#### 1) 注入型培養骨

間葉系幹細胞と $\beta$ -TCP (Tricalcium Phosphate) および成長因子カクテルである血小板濃厚血漿<sup>14)</sup> (Platelet Rich Plasma: PRP) を使用した骨再生法を紹介する。歯科領域で骨の再建を行うとき、自家骨移植、同種骨移植、異種骨移植および人工材料が使われてきた。しかし、ヒト凍結乾燥同種骨は整形外科領域ですら年間400件<sup>15)</sup>に使用されているに過ぎず、そのほとんどは病院施設内で蓄積された保存骨の利用である。したがって、そのようなヒト凍結乾燥骨を歯科医院が入手することほとんど不可能である。また牛などの動物骨は昨今の狂牛病の流行によって、その使用は事実上禁止されている。人工材料は、完全な工業生産品なので供給量にも問題なく感染症の心配もない。しかし、移植後の骨形性能が十分ではないのが問題である。Khalid<sup>16)</sup>らの実験によれば、ウサギ頸骨に充填された各種の人工材料が形成する骨量は代表的な水酸化アパタイトですら20%程度にしか過ぎない。これではいずれ材料は異物化して排出されるか、感染を起こす危険性がある。こうした人工材料や異種、同種骨の結果をみると、現在ですら自家骨移植に勝る骨再生法はないといわねばならない。

われわれの目指すティッシュエンジニアリングによる培養骨に求められる条件は1) 少量の自家組織から大量の骨の再生ができること、2) 組織採取に伴う侵襲が少ないこと、3) 移植に伴う患者の負担が少ないこと、である。

ドナーの侵襲についていうと、われわれが開発した培養骨をつくる場合、注射器で骨髓液をごく少量(2 ml程度)吸引するだけで済み侵襲はきわめて少ない。骨髓液から幹細胞を分離増殖させれば、少なくとも数10gの骨再生は容易である。一方、幹細胞を生体に移植する場合にも、粉末状のセラミックスとPRPと混合することで、注射器での注入が可能であり、生体深部への移植でも皮膚や粘膜を切開する必要はない。局所麻酔での移植も充分可能で、患者の負担は非常に小さい。

われわれは細胞の分化、増殖を加速するためにPRPを加えている。PRPのなかにはTGF (Transforming growth factor) - $\beta$ , IGF (Insulin-like growth factor), PDGF (Platelet derived growth factor) などが豊富に含まれ、骨形性の促進が期待できる。またPRPは自己血から採取するため、免疫拒絶を受けないという長所も持ち合わせている。これらの細胞、PRP、 $\beta$ -TCPの混合物はトロンピンを加えることでゲル化させることができた。したがって注射器で移植した後は細胞が局所にとどまり拡散することはない。犬の顎骨に作製した10mm $\times$ 10mmの骨欠損に培養骨を注入し、コントロールを自家骨移植群、骨再生能を比較した。その結果MSC群は自家骨群とほぼ同等の骨形性能を示

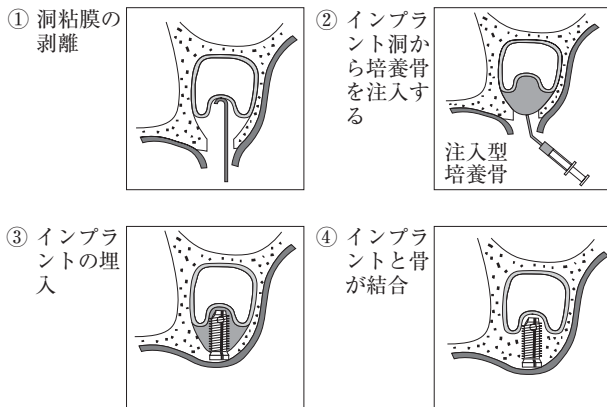


図7 注入型培養骨を使ったサイナスリフト

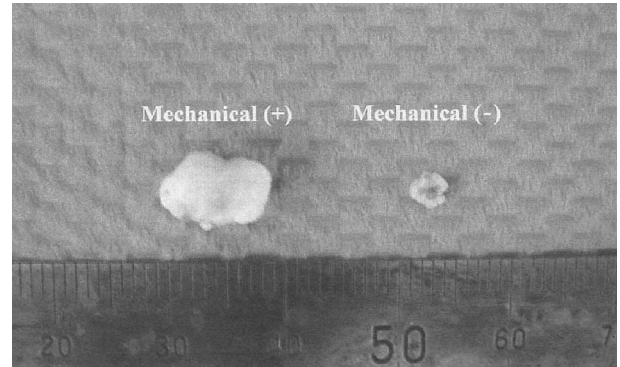


図8 歯胚細胞をつかった再生歯（左がストレスを震盪培養群グループ，右は通常培養群）

し、注入型培養骨の臨床的有効性が示された<sup>17)</sup>。

### 2) 注入型培養骨を使った歯周病治療，サイナスリフト

セラミックス材料やPRPとともに注入された間葉系幹細胞が自家骨移植と同等の骨形成能をもつことが実証された。注入型培養骨を使うことで、現在行われている重症歯周病の治療や、骨吸収の激しい上顎へのインプラントで行われるサイナスリフトはどのように変わってくるのだろうか。注入型培養骨の最大の特徴は、注射器で骨形成に必要な、細胞、マトリックス、成長因子を同時に移植できることである。したがって歯周病の治療では、歯周部にできた骨欠損に培養骨を注入すれば、歯周組織が再生するはずである。骨以外の歯根膜の再生、セメント質などの細部の再生については、現在動物実験を継続中である。またサイナスリフトは上顎インプラントの有力な補助手術であるが、これまでの方法では、上顎洞を開洞しなければならない。また腸骨部あるいは頤部から自家骨を採取しなければならないことが患者の大きな負担となっていた。しかし、図7のごとく注入型培養骨を用いることにより、開洞の必要性はなくなり、また骨採取の必要もなくなり、局所麻酔での手術が可能になった。

### 3) 歯胚再生は実現するか

象牙質、セメント質といった単独の組織の再生ではなく、エナメル質、象牙質、セメント質など歯のコンポーネントをすべて備えた再生歯を成功させた研究はいまだ存在しない。Honda<sup>18)</sup>らは、歯胚細胞を特殊なメカニカルストレスを加えながらマトリックスとともに培養することで、歯の構成要素をすべて備えた完全な歯牙組織の再生に成功した。実験は牛歯胚より分離した細胞を増殖させ、ヌードラットの大網中で培養した。その結果移植後16週で図8のような完全な構造をもつ歯の再生が確認された。今後この実験をもとに、細胞の効率的な増殖法の開発、適切なマトリックス材料の開発などをへて、将来の臨床応用につなげる予定である。

### まとめ

歳をとるとヒトは組織や臓器の損傷や変性に直面する。こうした人体の老化はだれにも止めることはできない。それでもわれわれは、損傷したり変性した組織や臓器をさまざまな方法を駆使して修復させることで、病気の治療をしてきたのである。挑戦的な外科医は再生医療が登場するずっと以前から、体のさまざまな部位から移植組織を見つけ出し、血管や神経をつなぐことで再建を試みてきた。今日、注目をあつめている再生医学は、このような移植再建外科の延長線上に位置するものである。すなわち、からだの欠損は自己の組織で修復するのが理想であり、可能な限り組織採取部に損傷が及ばないように工夫する。このような治療哲学は再生医学にも受け継がれている。

一方、歯科医療は伝統的に、人工材料を多用することでその目的を達してきた。細胞や成長因子を利用するという発想はごく最近のものである。その結果、過去10年間の歯科医療技術には目立った発展はなく、過去の方法の焼き直しに過ぎず、このまま推移すれば早晚限界につきあたることは誰もが予想していたことであった。このような状況下で再生医学が登場した。この新しい医療が過去の歯科医療技術と決定的に違うのは、生きた幹細胞を導入することで胎生期の組織発生の過程を成体において再現し、移植でもなく、人工材料の充填でもないまったく新しい再生という現象を実現したのである。私の予想では、ニーズが存在し、実現の見通しのある技術は、たとえどれだけその実施が困難であるとしても開発への流れは止まらないと思われる。歯周組織の完全再生の技術がほぼ完成し、歯胚再生の実現性が高まった今日、歯科医療の流れは明らかに再生医療に向かっていると見てよいであろう。

## 文 献

- 1) 特集アспект81-ドナー。脳死。臓器移植，第一版，アспект(株) P59. 黒川 清協力。
- 2) Thomson JA., Itskovitz-Eldor J., et al. : Embryonic stem cell lines derived from human blastocysts. *Science* 282 : 1145~1147, 1998.
- 3) Caplan, A. L., and Pechak, D. G. : The cellular and molecular embryology of bone formation. *Bone Miner. Res.* 5, 117, 1987.
- 4) 朝比奈欣治・立野知世：組織幹細胞と間葉系細胞，*Medicina*, 39 : 453~155, 2002.
- 5) Langer, R., Vacanti, JP. : Tissue engineering. *Science* 260 : 920~926, 1993.
- 6) Rennekampff, H. O., Kiessig, V., Loomis, W., Hansbrough, J. F. : Growth peptide release from biologic dressings ; a comparison. *J. Burn Care Rehabil.* 17 : 522~527, 1996.
- 7) Bell, E., Ehrlich, H. P., Buttle, D. J., Nakatsuji, T. : Living tissue formed in vitro and accepted as skin-equivalent tissue of full thickness. *Science* 211 : 1052~1054, 1981.
- 8) Boyce, S. T., Honsbrough, J. F. : Biologic attachment, growth, and differentiation of cultured human epidermal keratinocytes on a graftable collagen and chondroitin-6 sulfate substrate. *Surgery* 103 : 421~431, 1988.
- 9) Ueda, M. et al. : Hard and Soft Tissue Engineering. *Tissue Engineering For Therapeutic Use* 5. 2001. P191~201.
- 10) 平野講治：再生医学の角膜への適用，*Organ Biologic*, 8. 259~266, 2001.
- 11) Brittberg M, Lindahl A, Ohlsson C, Isaksson O, Peterson L : Treatment of deep cartilage defects in the knee with autologous chondrocyte transplantation. *N Eng J Med* 331 : 889~895, 1994.
- 12) Buser D, Brägger U, Lang NP, Nyman S. : Regeneration and enlargement of jaw bone using guided tissue regeneration. *Clin Oral Implants Res* 1 : 22~32, 1990.
- 13) Hammarström L : Enamel matrix, cementum development and regeneration. *Journal of Clinical Periodontology*, 24 : 658~668, 1997.
- 14) Marx RE, Carlson ER, et al. : Platelet-rich plasma : Growth factor enhancement for bone grafts. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*, 85 : 638~646, 1998.
- 15) 特集アспект81-ドナー。脳死。臓器移植，第一版，アспект(株) P172. 黒川 清協力。
- 16) Khalid A. Al Ruhaimi : Bone Graft Substitutes : A comparative Qualitative Histologic Review of Current Osteoinductive Grafting Materials. *Int J Oral Max Faci Imp*, 16 : 105~114, 2001.
- 17) Yamada Y, Ueda M : Bone regeneration following injection of mesenchymal stem cells and fibrin glue with a biodegradable scaffold. *J Cranio Max Faci Surg*, 2003 (in press).
- 18) Young, C., Honda, M., Terada, S., Vacanti, JP., Bartlett, JD. and Yelick, PC. : Tooth Tissues Engineered on Biodegradable Polymer Scaffolds. *Tissue Engineering* 7. No 5. : 624, 2001.

## トピックス

## 義歯安定剤をめぐる

近年、義歯安定剤のコマーシャルが頻りにテレビで流されるようになり、義歯装着者の誰でもが一般の薬局で購入できる状態となって、その市場規模は年間100億円にも達するといわれている。これはいかに合わない入れ歯で苦労している患者が多いかということを表しており、我々歯科医にとって非常に不名誉なことと言わざるを得ない。義歯安定剤について我々歯科医は、教科書通りのしっかりした義歯を製作すれば、使う必要などないものであると否定する立場を採ってきた。しかしながらこのように使用が野放しになっている現状を、黙って見過ごしておいて良いわけではない。そこで最も関連が深い日本補綴歯科学会においても、最近緊急シンポジウムのテーマとして取り上げられた。

義歯安定剤の弊害としては、不適切な使用により嵌合

位が狂ってしまい、その結果として顎堤が吸収される、粘膜面が不潔になりやすいといったことが挙げられている。したがって使わないで済めばそれに越したことはない。しかし今後の高齢化社会、中でも寝たきり老人を始めとする要介護者の受療環境を考えると、絶対に使用禁止と言ってこれを排除してしまうのは無理があるように思われる。実際に義歯安定剤を適切に使用して咀嚼能率の改善に効果があったという報告もある。従って今後は義歯安定剤を野放しにするのではなく、必要な患者に対しては、どのような状況で、どのような使い方をすればよいのか、またどのようなことに注意しなければならないのかをしっかりと理解させ、指導していくことが我々歯科医の任務となるのではないかと。

(嶋倉道郎)



## 歯・歯周組織の再生医療

— 頭部神経堤細胞は、頭蓋顔面領域における胚性幹細胞である —

江藤一洋, 飯村忠浩

Regenerative Medicine in Teeth and Periodontal Tissue

— Neural Crest Cells are Embryonic Stem Cells in the Craniofacial Structure —

Kazuhiro ETO and Tadahiro IMURA

*Department of Molecular Craniofacial Embryology  
Graduate School, Tokyo Medical and Dental University*

**キーワード** 頭部神経堤細胞 (cranial neural crest cell), 胚性幹細胞 (embryonic stem cell), エムドゲイン (emdogain), 歯小嚢細胞 (dental sac), 歯周組織幹細胞 (periodontogenic stem cell)

はじめに<sup>1)</sup>

再生医学は、広範囲に損傷あるいは欠損した生体組織を、細胞を利用して再生あるいは代替する医療である。人工臓器や人工組織による再建医学が無生物材料に依存していたのに対して、再生医学は、生物材料である細胞を積極的に利用することを主眼としている。また基本的には、自分自身の細胞を用いる点で、免疫抑制が必要な臓器移植とは大きく異なる。

幹細胞とは多分化能と自己複製能をもった未分化な細胞である。すなわちいろいろな組織・臓器の細胞に分化できて、しかも一個の細胞からどんどん増やすことが可能な細胞である。このような細胞を用いて、思うがままに分化誘導し、失われた組織・臓器を再生できれば、再生医学は大きく前進する。しかしこれまでは、幹細胞を実際に単離して試験管内で培養することは不可能であった。また再生能力の高い両生類とはちがって、再生能力の低い哺乳類、ましてやヒトでは幹細胞を得ることがさらに難しいと思われていた。

しかしながら近年になって、ヒトの胚性幹細胞 (Embryonic stem cell: ES細胞) が樹立され、さらには各臓器に幹細胞が存在することが明らかになるにつれて、再生医学は、急速に進展しつつある。これによって、「再生とは、生体の失われた細胞・組織を幹細胞の増殖・分化や分化した細胞の分化転換によって補う

こと」と、さらに具体的に定義することが可能になった。これによって再生医学は、「ヒトを対象とし、成体の中で発生過程を一部再現させることにより臓器再生を目指す医学」と定義されるに至ったのである。

このように再生医学の概念の変遷をたどってみると、歯科医学は、この流れを独自に歩いてきたことが分かる。

失われた歯や歯周組織を充填物や義歯で補い、機能と審美性を回復するのが歯科医学の役割であり、一般医科とは技術的にも治療目標においても一線を画していた。すなわち一般医科に先がけて、人工臓器による医療を行っていたのである。現在盛んに行われている歯科インプラント治療は、まさにハイブリッド型人工臓器であって、しかも組織工学的治療でもある。さらに最近になって登場したエムドゲインによる歯周組織の再生治療は、典型的再生医学と呼んでもいいものである。再生医学は、まさに歯科において独自の潮流を作ってきたのである。

1. 頭部神経堤細胞<sup>3)</sup>

顎顔面の発生において、歯の間葉成分、顎顔面骨格、脳神経の知覚ニューロンや支持細胞は、頭部神経堤細胞が分化したものである。したがって頭部神経堤細胞は、頭蓋顔面の胚性幹細胞であるといわれている。

さて、神経堤細胞とはどういった細胞集団なのか？三胚葉が発生すると、外胚葉は中枢神経の原基となる神経管と表皮外胚葉に分化を開始する (図1)。

表1 頭部神経堤細胞の分化

|        |  |
|--------|--|
| 末梢神経系  | 知覚神経節細胞, 自律神経節細胞<br>シュワン細胞, グリア細胞など  |
| 中枢神経系  | 三叉神経中脳核ニューロン   |
| 色素細胞   | 上皮色素細胞   |
| 間葉系細胞型 | 頭部骨格系 (骨および軟骨), 歯 (エナメル質以外) と歯周組織,<br>頭蓋冠吻方での髄膜                                  |
| 結合組織   | 頭頸部における真皮, 平滑筋 (瞳孔散大筋, 瞳孔収縮筋など), 脂肪細胞, 唾液腺, 涙腺, 胸腺, 上生体における結合組織, 頭頸部動脈系の結合組織と平滑筋 |

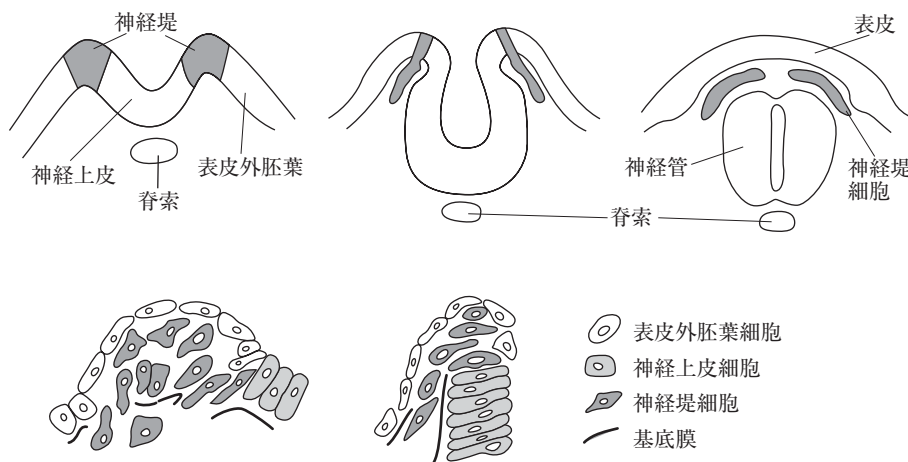


図1 神経堤細胞の形成と移動

外胚葉上皮の正中線に沿った領域 (神経上皮) が肥厚してくぼみを形成し、やがてその外縁 (表皮外胚葉との境界) が正中線状で癒合する。こうして形成される上皮性の管構造が神経管である。この神経管形成に伴って、神経上皮と表皮外胚葉の境界の堤状部分に、神経堤細胞が形成される。神経堤細胞は神経管形成に伴って、上皮から離れ、間葉を構成している中胚葉層に入って行く (図1)。そのため、神経堤細胞は外胚葉性中胚葉あるいは外胚葉性間葉などとも呼ばれ、これに対し、本来の中胚葉は一次中胚葉と呼ばれることもある。

体幹部では、神経堤細胞は神経系組織と色素細胞などに分化するわずかな細胞集団にすぎない。しかし頭蓋顔面部では、神経堤細胞は表1に示すように、多くの間葉系組織に分化する、きわめてメジャーな細胞集団となっている。また頭部神経堤細胞は、頭蓋顔面部の間葉細胞として、歯や骨格組織にも分化できるのが大きな特徴である。

歯胚間葉細胞が頭部神経堤細胞に由来することは、Wagnerによる両生類キメラから、古くより知られていた。しかしヒトを含む哺乳類においても、そうなのか? 哺乳類が胎生であるがゆえに実験的操作が困難なことから、明確な実験的根拠は示されていなかった。

われわれの研究グループのImaiら<sup>4)</sup>は、哺乳類全胚

培養と下顎器官培養とを組み合わせた長期培養系を用いて、神経堤細胞の追跡実験を行い、哺乳類の歯胚間葉に神経堤細胞が移動してくることを明らかにし、さらにこの実験より、歯胚間葉を構成する神経堤細胞は中脳の後方部位からやってくることを明らかにしている。

## 2. 歯と歯周組織の発生

歯は歯胚組織より発生する (図2)。歯冠部象牙質を覆った歯胚上皮 (内エナメル上皮) はエナメル芽細胞に分化し、エナメル質を象牙質の外側に形成する。一方、歯根部象牙質を覆った歯胚上皮 (ヘルトウィッチ上皮鞘) は、エナメル質を形成せずに、分断された上皮細胞の集団 (マラッセ残存上皮) として歯根象牙質周辺に散在するようになる (図3)。

また一方で、歯胚上皮の周囲にある歯胚間葉の細胞集団は、歯小嚢と呼ばれる。この歯小嚢が歯周組織の胚性原基で、セメント質、歯根膜、歯槽骨がこの細胞集団から分化する。

## 3. 歯周組織の発生とエムドゲイン<sup>2)</sup>

歯根象牙質を覆っていた歯胚上皮が分断され、断裂

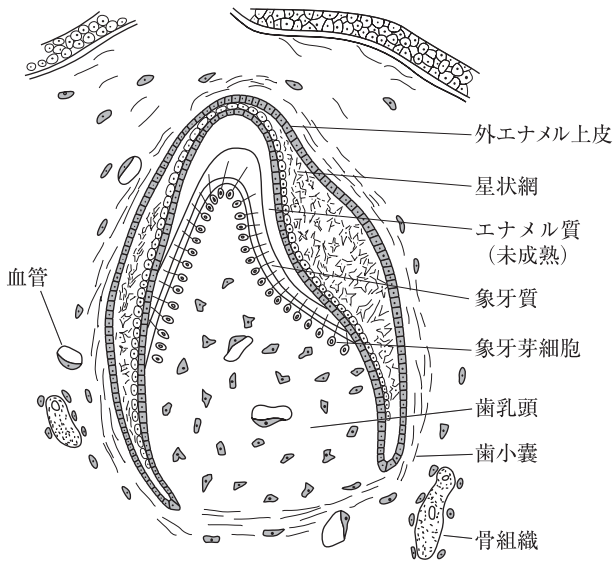


図2 歯の発生（鐘状期）<sup>3)</sup>

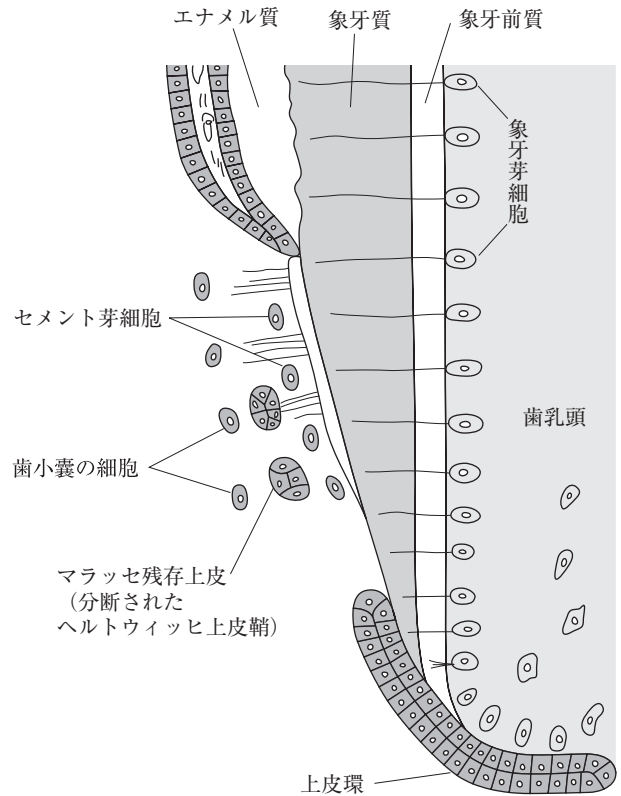


図3 歯根とセメント質の形成<sup>3)</sup>

上皮となるために、歯小嚢細胞は歯根象牙質表面に接することができるようになる（図3）。このような観察結果から、セメント芽細胞の分化は、歯小嚢細胞と象牙質の相互作用によるものであり、またマラッセ残存上皮は、何ら機能せずに消失してゆく運命の細胞集団であると考えられていた。

しかしながら、マラッセ残存上皮はエナメル芽細胞と同様に、歯根象牙質表面にエナメル有機基質を分泌することが明らかにされたことから、エナメル有機基質に触れた歯小嚢細胞は、セメント芽細胞に分化し歯根象牙質表面にセメント質を形成するのではないかと考えられるようになったのである（図3）。

エムドゲイン<sup>®</sup>を開発した Hammarsröm ら<sup>5)</sup>は、この考えを確かめるために3つの実験を行った。

まず、形成期の歯根象牙質表面にエナメル基質が存在することを確認した上で、免疫組織化学法で、発生期のヒト歯根象牙質の周囲にもエナメル有機基質であるアメロジェニンが存在することを示した。

次に、エナメル基質分泌期にあるラットの臼歯歯胚から歯胚上皮をはがし、エナメル有機基質を露出させた状態で下顎骨に再植し、下顎骨ごと *in vivo* で培養を行った。培養10日後には歯冠部にセメント質の形成が観察された。このことは歯小嚢の細胞が、歯冠部のエナメル有機基質に接触したためにセメント芽細胞へ分化したものと考えられた。

さらに、サルの上下顎4本の側切歯を丁寧に抜歯し、歯根面にラウンドバーで実験的なくぼみを彫った。そのうち2個のくぼみには、未精製のプタエナメル基質を充填した後に再植した。残り2つには何も充填しないまま再植した。8週後に観察すると、エナメル基質を充填した象牙質表面は無細胞性セメント質で覆われているのが観察された。すなわち、エナメル基

質によってセメント質が再生されることを、実験的に証明したのである。

このような、一連の実験結果から、歯小嚢の細胞が象牙質表面のエナメル有機基質に触れることでセメント芽細胞に分化し、ひいては歯周組織の発生が起ることを証明したのである。また、同時にエナメル有機基質が歯周組織の再生を促すのではないかという仮説をたて、それを見事に証明してみせたのである。

エムドゲイン<sup>®</sup>の登場の意味は、これによりさらに普遍的に顎顔面組織の再生医学的アプローチが可能になるかもしれないということである。すなわちエムドゲイン<sup>®</sup>の成功から、何を学べばよいのであろうか？

まず、エムドゲイン<sup>®</sup>開発のポイントは、発生過程で起きているセメント質の誘導を模倣したことである。このことから、「組織の再生を促すには、発生過程を模倣すればよい。」という概念が浮かび上がってくる。それには、発生の誘導現象を、よく理解することが必要である。歯を含め頭蓋顔面領域では、上皮と間葉の相互作用が、あらゆる発生過程で重要な誘導現象を引き起こしている。すなわち、胚性組織の組織間相互作用は、未分化な細胞を分化した細胞へ、さらには組織へと構築するために働いているのである。セメント質の誘導も、その例である。

エムドゲイン<sup>®</sup>の開発によって考えられる、もう1つの重要なことは、ヒトの歯周組織には再生能力があるということである。再生生物学の歴史では、イモリ

などの両生類に比べて哺乳類は組織の再生力がほとんどないと思われてきた。このことを考えると、歯周組織の再生能力は驚くべきものがある。さらに考えれば、新たな組織構築のできる、未分化で多分化能を持った細胞が、再生させたいあらゆる組織や臓器に存在しているのかという問題になる。すなわち、歯周組織の再生が可能であるということは、ヒトの歯周組織（おそらくは歯根膜）には、歯周組織幹細胞（periodontogenic stem cell：PS細胞）とも呼ぶべき、細胞集団が存在していることを、エムドゲイン®は証明したことになる。

したがって、顎顔面組織の再生医学的アプローチを普遍的にとらえるには、幹細胞と誘導現象という二つのポイントがあると思われる。しかも顎顔面の発生は他の組織にはない、特徴を持っている。すなわちそれは頭部神経堤細胞と呼ばれる幹細胞集団と、先ほども述べた上皮と間葉の相互作用である。

#### 4. 顎顔面の胚性幹細胞

顎顔面の発生の中で、歯周組織に存在すると考えられるPS細胞は、胚発生過程をたどれば、歯胚の歯小囊細胞に類似した細胞であろうことが容易に推察できる。また、歯小囊細胞もPS細胞も頭部神経堤細胞に由来する細胞に違いない。したがって、頭部神経堤細胞を、頭蓋顔面領域の胚性幹細胞（craniofacial stem cell：CS細胞）と捉えることができるというわけである。

最近、ヒトの胚性幹細胞（embryonic stem cell：ES細胞）が樹立され、臓器再生への大きなインパクトとなったことは記憶に新しい。ES細胞は、すべての細胞に分化できる細胞であるが、再生させたいところへ移植したとしても、必要な細胞に分化してくれるわけではない。多くの場合、奇形腫になってしまう。

ヒトの歯小囊細胞や頭部神経堤細胞を歯周組織に移植すれば、歯周組織は再生するのだろうか？それとも、ES細胞のように奇形腫を生じてしまうのだろうか？

歯周組織のみならず、顎顔面の組織のすべてを再生しようとする試みのためには、やはりES細胞や神経堤細胞を自由自在に使いこなせるようになる必要がある。

しかし、胚性組織は先ほど述べたように、こちらの

思い通りの細胞としては振る舞ってくれそうにない。どのようにすれば、ES細胞や神経堤細胞から、再生に必要な細胞を作り出せるようになるのであろうか？

受精卵から始まる胚発生過程は、細胞への位置情報と時間情報の刷り込み過程であると考えられる。すなわち、ES細胞のような全能性幹細胞や、神経堤細胞のような多能性幹細胞と、分化した組織に存在する固有の幹細胞（たとえば、ここで取り上げたPS細胞）の相違は、位置情報と時間情報の記憶が細胞にすでに刷り込まれているかどうかである。おそらく、ES細胞や神経堤細胞から、再生に必要な細胞を作り出すには、こういった位置情報と時間情報をどのように細胞に刷り込むかが重要なポイントになるのであろう。実際に、プラナリアの再生の際には、位置情報の再編成が起こっていることが証明されている。

胚の前後軸に沿ったボディープランのみならず、歯や顎の発生も、位置情報と時間情報によって規定されている。したがって、頭蓋顔面組織を再生する際にも、こういった位置情報と時間情報の再構成が首尾よく行われる必要があるに違いない。

#### おわりに

最後に、頭蓋顔面の再生にとって可能なアプローチとは何かという問題がある。歯周組織の再生でいえば最も現実的な方法はPS細胞の同定・分離であろうが、頭蓋顔面領域全体としては、やはり頭部神経堤細胞の利用が最も普遍性のある方法であろう。これが可能になれば頭蓋顔面の再生全般が現実のものになり得る。

#### 文 献

- 1) 飯村忠浩, 江藤一洋：21世紀の分子歯科医学, 幹細胞と再生歯科医学, *The Quintessence*, 21, 85-94, 2001.
- 2) 飯村忠浩, 江藤一洋：歯・顎顔面の発生と再生, *分子心血管病*, 2：41-51, 2001.
- 3) 相山誉夫他：口腔の発生と組織, 第2版, 南山堂, 東京, 1998, 19頁, 25頁, 31頁.
- 4) Imai, H., Osumi-Yamashita, N., Ninomiya, Y., and Eto, K. : Contribution of early-emigrating midbrain crest cells to the dental mesenchyme of the mandibular molar tooth in rat embryos. *Develop. Biol.* 176, 151-165, 1996.
- 5) Hammarström L : Enamel matrix, cementum development and regeneration. *J. Clin Periodontol.* 24 : 658-668, 1997.

日本歯科医学会  
平成15年度学術講演会予告

〈テーマ・演者〉

メインテーマ 『21世紀の歯科医学・医療  
— 歯の外傷，最新のコンセンサス —』

基調講演 「歯の外傷とは」  
講 師 勝海 一郎（日本歯科大学歯学部教授）  
中村 洋（愛知学院大学歯学部教授）

サブテーマ1 「若年者における歯の外傷」  
講 師 大東 道治（大阪歯科大学教授）  
赤坂 守人（日本大学歯学部教授）

サブテーマ2 「壮年・高齢者における歯の保護」  
講 師 福島 俊士（鶴見大学歯学部教授）  
天野 秀雄（明海大学歯学部教授）

〈会期・会場〉

| 開 催 日            | 開 催 地        |
|------------------|--------------|
| 平成15年 9 月 6 日（土） | 宮 城 県（仙 台 市） |
| 9 月20日（土）        | 宮 崎 県（宮 崎 市） |
| 10月26日（日）        | 岡 山 県（岡 山 市） |
| 平成16年 1 月25日（日）  | 千 葉 県（千 葉 市） |

## 歯・歯周組織の再生医療

## — エナメルマトリックスタンパク質を用いた歯周組織再生療法 —

伊藤 公一

Regenerative Medicine in Teeth and Periodontal Tissue  
— Periodontal Regenerative Therapy using Enamel Matrix Proteins —

Koichi Iro

Department of Periodontology, Nihon University School of Dentistry

**キーワード** 歯周組織 (periodontal tissue), 再生 (regeneration), エナメルマトリックスタンパク質 (enamel matrix proteins), 歯周外科療法 (periodontal surgery)

## はじめに

健康は、われわれにとって最も大切なものであり、誰もが生涯を通じて健康で生き生きと暮らせることを望んでいる。世界一の平均寿命を達成（女性84.9歳、男性78.1歳、平均81.5歳：2001年簡易生命表）し、超高齢社会を迎えた現在、「健康であること」の意義は極めて大きい。疾病は、人間らしく生きるために最も重要な「生活の質：QOL」を低下させ、QOLの低下は特に高齢期において著しい。長寿世界一となった現在においても残念ながら歯の寿命は平均50年と短く、人のQOLを低下させる大きな一因となっている。

中高年以降の歯の寿命を縮める原因は歯周病によるところが大きく、一人ひとりが若い時から、自分の歯周組織の健康の維持増進に努めると共に、歯周病を予防し、高齢期になってもQOLを良好に保てるようにすることが大切である。しかしながら、歯肉になんらかの異常を示すものが約73%存在し、25歳以上64歳以下の中高年齢層になると約80%以上にも達するデータからみても、歯の平均寿命を延伸することは容易ではないことが推察され、ここに歯周病治療の意義や目的を見出すことができる。

近年の歯科医学の進歩には目覚ましいものがあり、歯周病学においても歯周病の原因やメカニズムが次第に明らかになってきている。歯周病は、歯周組織（歯肉、セメント質、歯槽骨および歯根膜）に起るさまざまな病変の総称であり、炎症型病変と咬合型病変に大

別できる。炎症型歯周病は、さらに歯肉炎と歯周炎に分けることができ、その原因はプラーク中の細菌（主にグラム陰性嫌気性菌）による感染とそれに対する生体反応の結果といえる。一方、歯ぎしりに代表される咬合型歯周病は、セメント質、歯根膜および歯槽骨より成る深部歯周組織を破壊し、炎症型病変と合併すると歯周組織破壊を促進するといわれている。

## 1. 歯周病治療の概念の変遷

歯周治療における対症療法を主体とした歯周治療は旧態化し、原因除去療法を基盤とした合理的かつ包括的な歯周治療が体系化され、臨床の場でルーチンに行われるようになった。さらに最近では、単に感染源を除き歯周組織の破壊を防止し、その進行を阻止することを目的としていた治療法から、破壊された歯周組織の再生を促進させるような歯周治療、すなわち、進行した歯周炎の治療法として歯周組織再生療法を積極的に取り入れるようになってきている（図1）。

種々の原因によって損傷された組織や器官は速やかに修復され、元の状態に復元する。この組織再生能が、種々の疾病からの回復を可能にする生体に具備された再生メカニズムである。われわれが歯周病を治療する際、その方法が非外科的歯周治療（スケーリング、ルートプレーニング、歯周ポケット搔爬術）あるいは外科的歯周治療（フラップ手術、フラップ手術＋自家骨移植術、フラップ手術＋人工骨移植術など）のいかに関わらず、生体に備わっているこの再生メカニズムに依存している。しかし、日常臨床で行ってい

受付：2002年10月30日

日本大学歯学部保存学教室歯周病学講座

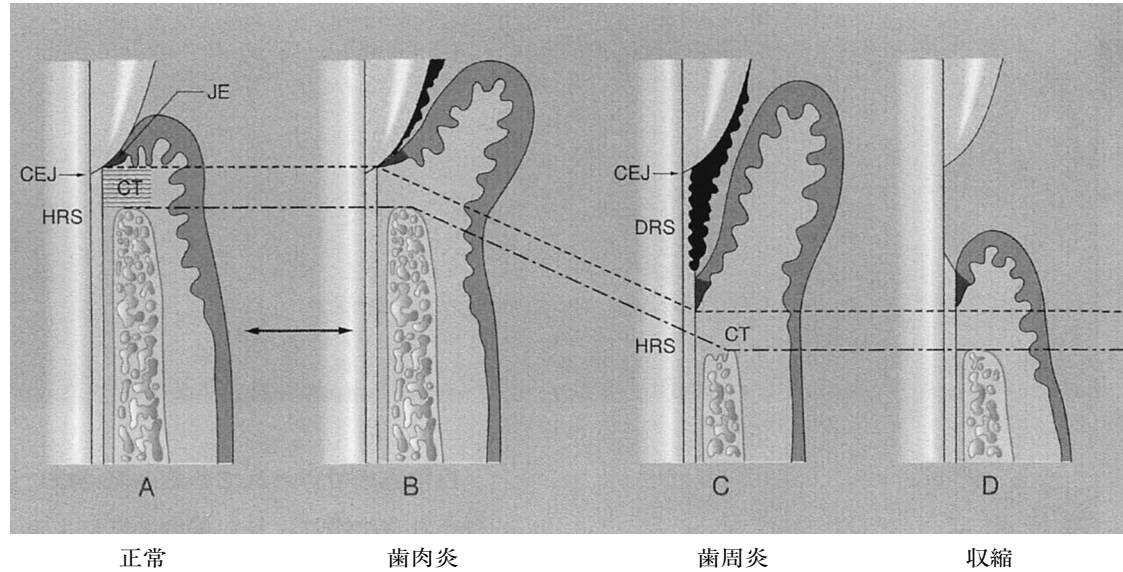


図1 歯周組織の破壊と治癒の模式図

A：正常な歯周組織 B：歯肉炎，付着喪失，歯槽骨の吸収はないので，この段階で適切な処置を行えば完全に正常な状態に戻る。A↔Bは可逆的な変化で，いわゆる完治が期待できる C：歯周炎，付着喪失，歯槽骨吸収がみられる D：歯肉の炎症の軽減に伴い歯肉辺縁は収縮し，ポケットは浅くなる。JE，CTの付着レベル（点線），歯槽骨レベル（---）は歯周炎Cと同位置 E：歯肉の炎症は軽減し，歯肉が歯面に緊密に適合する。長い接合上皮による上皮性付着となるが，プローブは入りにくくなる。付着，歯槽骨レベルはCと同位置 F：フラップ手術時に象牙質面にクエン酸処理などを行うと，フラップ内面と

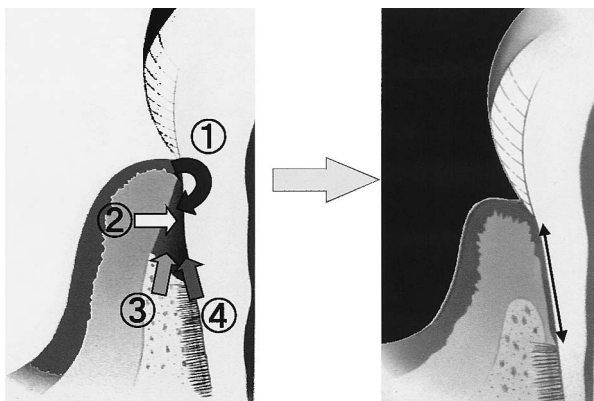


図2 長い接合上皮性付着：フラップ手術を例にとると，創傷治癒に①上皮細胞，②歯肉結合組織細胞，③歯槽骨細胞および④歯根膜細胞が関与し，創面に形成された血餅下面に上皮が進展し，結果として長い接合上皮性付着によって治癒する（↓）（ジャパングアテックス編，GTRの生物学的原理から引用改変）

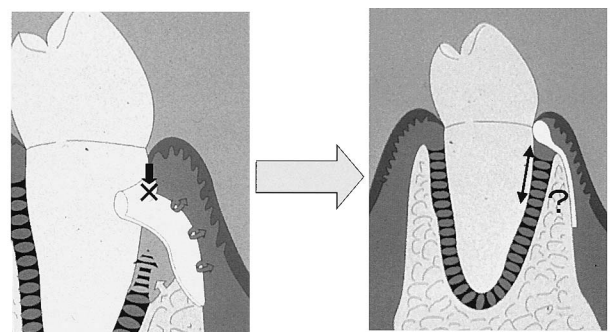
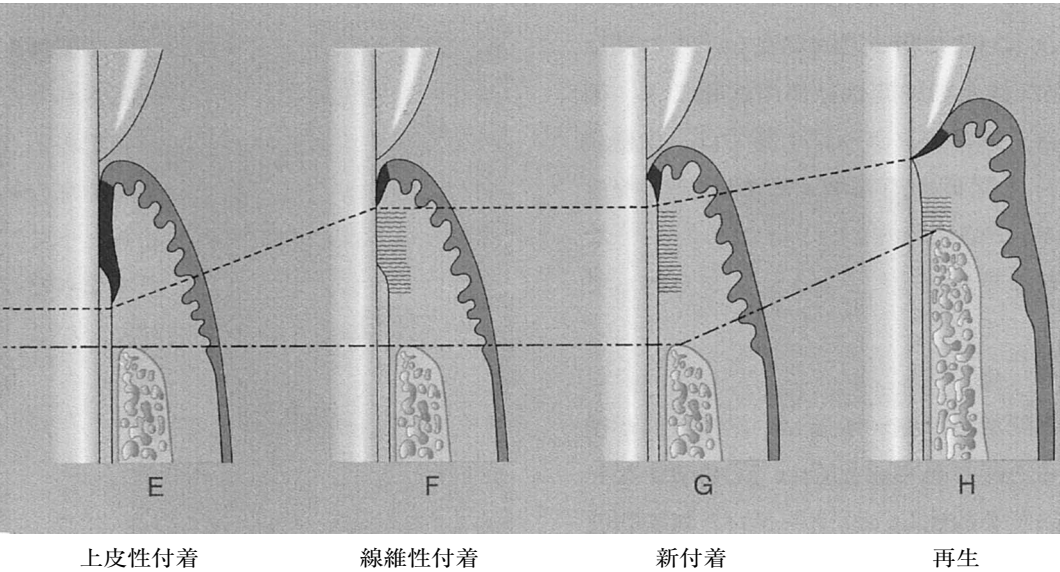


図3 GTR法による新付着：遮断膜を処置歯根面とフラップとの間に設置することで，上皮細胞の侵入防止および結合組織細胞の付着防止を図り，合わせてスペースを確保し，このスペース内に未分化間葉細胞を歯根膜から，ならびに歯槽骨から誘導し，増殖・分化させ破壊された歯周組織の再生を図る。しかし，必ずしも歯周組織が完全に再生されるとは限らず，最低新生セメント質形成を伴う結合組織性付着を期待している（↓）（ジャパングアテックス編，GTRの生物学的原理から引用改変）

るスケーリングやルートプレーニング，フラップ手術などの歯周治療によって生じるのは長い上皮性治癒である。この治癒形態は，われわれの最終目標とする「再生」とは異なり，いわゆる「修復」による治癒である（図2）。

## 2. 日常臨床で用いられている歯周組織再生療法

吸収性あるいは非吸収性の遮断膜を使った歯周組織再生誘導（GTR）法が，臨床応用されてから約10年の月日が経つ。この膜を用いたGTR法はフラップ手術の延長線上にあり，膜をフラップと歯根面との間に



結合組織性付着による治癒が生ずる G：新生セメント質形成を伴う結合組織性付着を新付着（new attachment）という。付着レベルは歯冠側に移動するが、歯槽骨レベルは同位置であることが多い H：歯周治療により喪失した歯周組織がすべて新生されると完全な再生（regeneration）が起こる。理想的な治癒形態であるが、日常行っている歯周治療でこの治癒を得ることは困難。CEJ：セメントーエナメル境，CT：結合組織，DRS：病的歯根面，JE：接合上皮，HRS：健全歯根面，点線：JE，CTの付着レベル，---：歯槽骨レベル，B，Cの黒い部分：プラーク，歯石（文献<sup>9)</sup>から引用）



図4 33近心舌側に11mmを超える深い歯周ポケットが存在する



図5 全層フラップを剥離翻転した唇側面観において33近心側においてほぼ根尖に至る幅の広い大きな垂直型骨欠損を認める

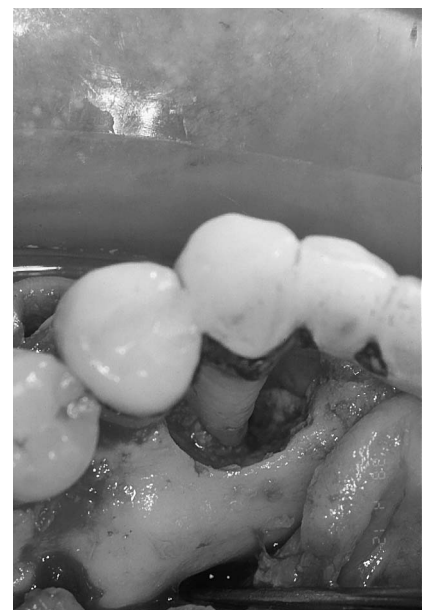


図6 同部の舌側面観で、かなり幅の広い3壁性骨欠損が観察できる。歯周病罹患歯根面および骨欠損部を十分郭清後、36%生リン酸で15秒エッチング、ただちにEMPを塗布する

設置し、上皮細胞の根尖方向への侵入防止ならびに歯肉結合組織細胞の歯根面への付着を防止すると共に、膜と歯根面との間に形成されるスペースに未分化間葉細胞を歯根膜あるいは歯槽骨組織から処置歯根面に誘

導し、その場で増殖、分化させ、破壊された歯周組織を再生させることを特徴としている（図3）。GTR法の問題点は、術式が困難で術者の熟練度に左右されること、適応症が2-3壁性骨縁下欠損や大白歯頰側中





図7 術前のX線写真：33近心には、根尖付近に至る骨透過像を認め、歯槽硬線も消失している



図8 術後3年のX線写真：ポケット深さおよび付着レベルの改善に伴い、33近心の骨透過像も改善し、歯槽硬線、歯槽骨頂の不透過像が明瞭となった



図9 33から37の各歯間隣接面において6 mm を超える深い歯周ポケットが存在する



図10 全層フラップを形成、剥離翻転後、36%生リン酸で15秒エッチング後ただちにEMPを塗布する。遮断膜を応用したGTR法は、このように連続した歯槽骨欠損には適応困難である

央に位置する2級根分岐部病変などに限定されること、および新付着（セメント質形成を伴う結合組織性付着）は得られるものの再生組織が歯周組織本来の構造や機能を有していないことである。とくに、再生されたセメント質は有細胞性であり、その処置象牙質面に対する付着力が弱いこと、および歯槽骨形成量が少ないことなどである。

理想的な歯周組織再生は、発生期の歯根と歯周組織が形成される過程と同じであることが望ましい。ヘルトヴィッヒ上皮鞘細胞から分泌されるエナメルマトリックスタンパク質（EMP）が、無細胞性セメント質形成と関連していること、さらに、この細胞が無細胞性セメント質形成のみならず、歯根膜ならびに歯槽

骨形成とも関連することが証明されつつある。このEMPを歯周外科手術に応用し、ヒト歯周組織の再生を図る技法が紹介されている<sup>2)</sup>。

### 3. エナメルマトリックスタンパク質を応用した歯周組織再生療法の臨床例

症例1：

55歳、男性、広範囲中等度～重度歯周炎（図4～8）

症例2：

46歳、女性、広範囲中等度～重度歯周炎（図9～12）



術前

術後

図11 術前のX線写真：各歯間隣接面の歯槽骨は歯根長の1/2以上吸収し、3 mm以上の垂直型歯槽骨欠損も混在している

図12 術後3年のX線写真：ポケット深さおよび付着レベルの改善に伴い、一般的に歯槽骨欠損は術前の歯槽骨頂レベルまで改善する。36遠心根においては、術前の歯槽骨頂レベルを超えて歯冠側方向に歯槽骨の新生が認められる(→)。このような治療はGTR法においては観察されることは少ないように思われる

#### 4. 歯周組織再生療法における将来展望

21世紀の医療を担う再生医学の展望は、生体に具備される再生メカニズムを構成する新しい分子を解明し、これに基づいて内因性の修復力を高め、疾病を治療するとともに、これらの因子を使用し、生体の組織・器官に限りなく近いハイブリッド人工臓器を開発し、喪失した組織・器官を代替することである。また、もう一つの課題は、倫理面の問題を考慮し、ヒトのES細胞や幹細胞を増殖させ、種々の機能細胞に一方方向性に増殖・分化させる技術や物質を発見すること

である。

歯周組織再生療法においてもティシューエンジニアリングを応用して歯周病によって破壊された組織の再生をより効果的に行うことができる治療法が確立されるであろう。しかし、ヒト、動物由来の材料やティシューエンジニアリングによって作製された細胞や組織については、細菌、ウイルス、プリオンなどの伝達性病原体、抗原性および発癌・催奇性を排除しなければならない。現状では100%の排除は困難であり、その時代に見合った科学水準に照らして自主点検ならびに他者評価することが不可欠であるといわれている<sup>2,3)</sup>。

#### まとめ

日本人の平均寿命は急速に伸び、世界一の長寿国となった現代において、高齢になると歯周病が原因で歯が多数喪失し、歯・口腔の機能が十分営むことのできない人が増加し、QOLが低下することが超高齢社会を迎えたわが国において大きな社会問題になりつつある。しかし、現代では歯科医学も発達し、歯周病=抜歯という時代は過ぎ去ったと見てよいであろう。ほとんどの歯周病は治療するか、あるいはコントロール可能になってきている。

さらには、今後開発されるであろうティシューエンジニアリングを応用した歯周組織再生療法を行うことによって歯の平均寿命が延伸され、健康寿命と一致させることも可能となることから、QOLの改善が計れる時代が今世紀中に実現することが期待できる。

#### 文 献

- 1) 伊藤公一：Q & A 歯周病の診断と治療ガイドライン再生療法，歯界展望，98：555～562，2001.
- 2) 吉江弘正：エナメルタンパク再生療法のゆくえ，日歯周誌，43：99～106，2001.
- 3) 川瀬俊夫：歯周組織再生におけるティシューエンジニアリングの有効性と展望，日歯周誌，43：347～352，2001.

#### トピックス

##### 中枢性過敏化と歯髄炎

痛み刺激が長く続くと中枢神経系内に可塑性変化が起こり、さらに痛みが伝わりやすくなることが知られている。例えば、歯髄炎の痛みが持続すると、脊髄にある三叉神経尾側亜核内の二次ニューロンに早期出現遺伝子 *c-fos* やダイノルフィンが発現し、応答閾値の低下と興奮性の増大が観察されるようになる。同時に、対応する末梢受容野の著しい拡大も認められる。これが中枢性過敏化と呼ばれる現象である。歯髄内には痛みを伝えるAδあるいはC神経線維が豊富に分布している。とりわけC線維は炎症性発痛物質によく反応し、歯髄炎の際には持続的な痛みを中枢へと伝える。

中枢性過敏化が生じている状態では、末梢に加わった

極めて弱い侵害刺激に対しても、中枢神経系内の二次ニューロンが活発に発火する。このため、象牙質知覚過敏症への中枢性過敏化の関与を考える研究者もいる。急性歯髄炎の際、局所麻酔が奏効しにくい場合がよくあるが、中枢性過敏化が関与している可能性がある。また、中枢性過敏化が生じている状態では、いわゆる関連痛が見られることが多いので、診断上、注意が必要である。

このように、歯髄炎は単に痛みを伴う局所の炎症であるにとどまらず、中枢神経系内に可塑性な興奮性の増大を引き起こす恐れがある。したがって、歯髄炎の痛みを速やかに除去することは歯科医師の重要な責務である。

(須田英明)

## 顎骨の再生医療

## — 塩基性線維芽細胞増殖因子による歯周組織再生の試み —

村上伸也

Regenerative Medicine in Maxillary and Mandibular Bone  
— Periodontal Regeneration by basic-Fibroblast Growth Factor —

Shinya MURAKAMI

Department of Periodontology, Division of Oral Biology and Disease Control, Osaka University Graduate School of Dentistry

**キーワード** 歯周病 (periodontal diseases), 歯周組織 (periodontal tissue), サイトカイン療法 (cytokine therapy), 塩基性線維芽細胞増殖因子 (basic fibroblast growth factor), 歯周組織再生 (periodontal regeneration)

## はじめに

診査—診断—初期治療—再評価—メンテナンス (あるいは Supportive Periodontal Treatment) と続く歯周治療の流れに従い、スケーリング、ルートプレーニングを中心とした原因除去療法を的確に施行することにより、歯周病の進行を阻止し、歯周組織の治癒を促すことに、我々は概ね成功しているといえる。しかしながら、このような原因除去療法だけでは歯槽骨やセメント質の新生を伴った歯周組織の再生は望めない。

近年、歯根膜組織中には骨芽細胞やセメント芽細胞へ分化し得る間葉系幹細胞が成人になっても存在することが明らかにされ、歯根膜組織の生物学的ポテンシャルを十分に発揮させることにより、歯周組織の再生を誘導することが生物学的に可能であることが証明されるに至っている。現在までに臨床応用されている GTR 法や、エナメルマトリックスタンパク質 (エムドゲイン®) はこのようなコンセプトに基づく歯周組織再生療法であり、再生医療の歴史を振り返ってみると、歯科医療は他分野に遅れることなく (臨床応用という点ではむしろ他分野に先んじて) 再生療法に取り組んできたといえる。しかしながら、現行の歯周組織再生療法にも克服されるべき問題点が残されており、現在もいくつかの新規歯周組織再生療法が提案されて

いる。その中の一つとしてサイトカイン療法が挙げられる。

サイトカインとは我々の生体を構成している細胞が、自分を含めてその周囲の細胞に種々のシグナルを伝達するタンパク質である。遺伝子工学の進歩によりこの伝達タンパク質が大量生産されることが可能になってきた背景から、各種疾病に対する治療剤としての応用が検討されるようになってきている。歯周治療学の分野においても、歯周組織欠損部への歯根膜細胞の遊走・定着や、同欠損部における細胞増殖および硬組織形成細胞への分化の過程を種々のサイトカインや細胞増殖因子を局所投与することにより活性化し、歯周組織再生を積極的に促進しようとする新たな治療法の確立が試みられている。これまでに、血小板由来増殖因子 (platelet-derived growth factor: PDGF) とインスリン様増殖因子-I (insulin-like growth factor-I: IGF-I) の合剤や、骨形成タンパク質である BMP-2 (bone morphogenetic protein-2) あるいはトランスフォーミング増殖因子β (transforming growth factor-β: TGF-β), Osteogenic Protein-1 (OP-1) 等を実験動物に作製された人工的歯槽骨欠損部に局所投与することにより、同部の歯周組織の再生が促進されたとの報告がなされており、次世代の歯周組織再生療法の一つとして期待されている。

我々の研究室においては、強力な血管新生作用と間葉系細胞の増殖誘導能を有する塩基性線維芽細胞増殖因子 (basic fibroblast growth factor: bFGF; FGF-2) に着目し、bFGF を歯周外科時に局所投与することにより、歯周病により失われた歯周組織の再生を

受付：2002年10月21日

大阪大学大学院歯学研究科 口腔分子免疫制御学講座 歯周病分子病態学・歯周病診断制御学

人為的に誘導・促進する新しい歯周組織再生療法の開発に取り組んできた。ここでは、*in vivo*，*in vitro*でのこれまでの我々の研究結果を紹介させて頂き、歯周組織再生療法の将来展望を考察させていただきたいと思う。

## 1. 塩基性線維芽細胞増殖因子 (bFGF, FGF-2) とは

塩基性線維芽細胞増殖因子 (bFGF) は、1970年代に線維芽細胞の増殖を促進する活性に基き、ウシ脳下垂体から分離された分子量約17,000のタンパク質である。1980年代に入り FGF がヘパリンに親和性を持つことが明らかにされ、ヒトの bFGF の単離、精製、遺伝子クローニングがなされ、bFGF の生物学的活性を明らかにしようとする基礎的研究が各分野で活発に行われることとなった。その結果、bFGF は、線維芽細胞のみならず血管内皮細胞、神経外胚葉系細胞、骨芽細胞、軟骨細胞、血管平滑筋細胞、上皮細胞などの多種類の細胞の増殖を刺激することが明らかとなった。また、細胞増殖以外にもさまざまな細胞機能を制御して多彩な生物活性を発現することが報告されている (図1)。例えば、bFGF は、組織発生の過程での中胚葉誘導、筋細胞の分化、軟骨細胞や骨芽細胞の増殖、細胞外基質産生の制御にも関わっていることが明らかにされている。とりわけ注目されるのは、bFGF が強力な血管新生作用 (angiogenesis) を有していることであり、その生物学的活性により bFGF はさまざまな疾患に対する治療薬として応用し得るものと期待されている。例えば、褥瘡性潰瘍等の難治性

皮膚潰瘍の治療に bFGF の局所応用が有効であることが明らかにされ、皮膚潰瘍治療薬としての製造承認が得られている。また、難治性骨疾患の治療に bFGF を応用しようとする試みも検討されており、動物実験において有意な bFGF の薬効がすでに報告されている。

歯周組織の再生においては、軟組織である歯肉・歯根膜とともに硬組織であるセメント質・歯槽骨が有機的に再構築されることが必須となる。そのため、単にある特定の細胞群の増殖・分化を誘導するだけでは歯周組織再生を誘導する有用な手段とはなり得ないと考えられる。前述のとおり、bFGF は軟組織を再構築する細胞群に対しても、硬組織を再構築する細胞群に対しても作用し得るユニークなサイトカインである。従って、歯周組織の解剖学的特徴を考慮すると、bFGF を歯周組織再生剤の有力な候補の一つと期待することは理にかなったものと言えるのではないだろうか。

## 2. 動物実験における bFGF の歯周組織再生誘導効果の検討

bFGF が *in vivo* において歯周組織再生を促進するか否かを明らかにするために、我々は、ビーグル犬<sup>1)2)</sup> およびカニクイザル<sup>3)</sup> に作製した実験的 2 級根分岐部病変に対して、bFGF が歯周組織再生を誘導し得るか否かを検討した。架橋ゼラチンを基剤 (キャリアー) として用いて bFGF を実験側の骨内欠損部に填入し、対照側には、基剤のみを填入した。その結果、bFGF 投与側では、新生歯槽骨、新生歯根膜、新生セメント質が確認され、理想的な歯周組織再生が誘導、促進されているのが組織学的に観察された。またコンピューターの画像解析による組織学的形態測定により、統計学的に有意な歯周組織再生が、bFGF を局所投与することにより生じることが確認された (表1 および 2)。

では、bFGF を骨欠損内に局所応用した場合に、どのような変化が投与部位において経日的に起こっているのであろうか。このことを検討する目的でビーグル犬に人工的 3 壁性骨欠損を作製し、bFGF を液剤の状態でも局所投与してから 3 日、7 日、および 2 週後に投与部位の組織学的観察を行った。その結果、bFGF を局所投与した部位では、対照側と比較して投与 3 日後に既存骨の骨梁表面に前骨芽細胞様の細胞の盛んな増殖が認められた。投与 1 週間には、骨欠損部内に肉芽の形成が促進されるとともに、線維芽細胞の密度が高まってくる。それに引き続いて、術後 2 週目の時点で新生骨の形成が始まっているのが観察された。

現在までの動物実験において、ビーグル犬に作製した 2・3 壁性骨欠損・2 級根分岐部病変、自然発症歯周炎における根分岐部病変、カニクイザルに作製した 2 級根分岐部病変に bFGF を局所投与することによ

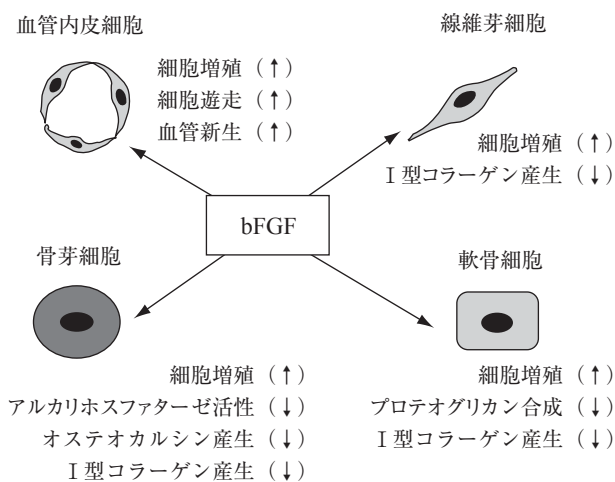


図1 塩基性線維芽細胞増殖因子 (bFGF) の生物学的活性

bFGF は線維芽細胞のみならず、血管内皮細胞、骨芽細胞、軟骨細胞等の多種多様な細胞に作用し、各種細胞機能の制御に重要な役割を演じていると考えられている

表1 ビーグル犬に作製した実験的2級根分岐部病変に対するbFGFの歯周組織再生誘導効果

|                | 対照側<br>(n = 6) | bFGF側<br>(n = 6) |
|----------------|----------------|------------------|
| 新生骨形成率 (%)     | 35.4 ± 8.9     | 83.5 ± 14.3*     |
| 新生セメント質形成率 (%) | 37.2 ± 15.1    | 97.0 ± 7.5*      |

\* : p &lt; 0.01 mean ± SD. (文献2より改変)

bFGF投与時の欠損量を100%とし、6週後に新生が確認された骨・セメント質をそれぞれ百分率で表わしている。対照側には基剤のみを投与した

り、著明な歯周組織再生がこれら骨欠損部に誘導されてくることを確認している。しかも、いずれの症例においても上皮の下方増殖、骨性癒着、歯根吸収はbFGF投与側において観察されなかった。

### 3. bFGFによる歯周組織再生誘導のメカニズム

次に我々は、歯周組織再生過程において重要な役割を演じているヒト歯根膜細胞に対するbFGFの生物学的活性を*in vitro*において詳細に検討した<sup>4)</sup>。

その結果、bFGFはヒト歯根膜細胞の増殖を活発に促進し、さらに血清中の因子と協調することにより同細胞の増殖を相乗的に促進することが明らかとなった。また、未成熟な歯根膜細胞の方がbFGFに対するレセプターを数多く発現しており、bFGFに対してより高い反応性を示すことも明らかにされた。一方、興味深いことに、ヒト歯根膜細胞の石灰化を引き起こす際にその活性が上昇することが知られているアルカリホスファターゼ活性をbFGFは抑制し、結果として*in vitro*におけるヒト歯根膜細胞の石灰化物形成を抑制した。しかしながらこの抑制効果は可逆的で、bFGF存在下にて23日間歯根膜細胞を培養後、bFGF非存在下でさらに培養を続けると、歯根膜細胞による石灰化物の形成が観察された。このbFGFによる硬組織形成の抑制という*in vitro*の現象から、bFGFを局所投与した際に硬組織新生を含む歯周組織再生が誘導されるという*in vivo*の結果を考察すると、bFGFは多分化能を有する未分化な細胞に作用し、その細胞の増殖を創傷治癒過程の初期に促進させ、その細胞数(クローンサイズ)を増大させることにより、硬組織形成細胞への分化を直接的に誘導せずとも、結果的には硬組織の形成を促進するものと考察される。すなわち、ヒト歯根膜細胞はbFGF刺激を受けると未分化な状態で細胞増殖が促進され、骨芽細胞やセメント芽細胞への多分化能を持つ歯根膜細胞の細胞密度が高められ、結果として硬組織の新生を伴う歯周組織の再生が促進されるものと推察される。

次に、ヒト歯根膜細胞の細胞外基質産生に及ぼすbFGFの作用について検討を加えた。その結果、bFGF

表2 カニクイザルに作製した実験的2級根分岐部病変に対するbFGFの歯周組織再生誘導効果

|                | 対照側<br>(n = 6) | bFGF側<br>(n = 6) |
|----------------|----------------|------------------|
| 新生骨形成率 (%)     | 54.3 ± 8.0     | 71.3 ± 13.5*     |
| 新生セメント質形成率 (%) | 38.8 ± 8.6     | 72.2 ± 14.4*     |

\* : p &lt; 0.01 mean ± SD. (文献3より改変)

bFGF投与時の欠損量を100%とし、8週後に新生が確認された骨・セメント質をそれぞれ百分率で表わしている。対照側には基剤のみを投与した

刺激は歯根膜細胞からのコラーゲン産生を濃度依存的に抑制することが明らかとなった。このことはbFGF刺激が硬組織形成を可逆的に抑制する事実と考えあわせると非常に興味深い。次に、プロテオグリカン産生に対するbFGFの作用を検討したところ、bFGFが他のサイトカイン刺激に比し、特異的にヒアルロン酸の合成を促進することを見出した。一方、コンドロイチン硫酸産生に対しては特に影響を及ぼさないことが明らかにされた。興味深いことに、bFGF刺激により産生が誘導されるヒアルロン酸の分子量は、bFGFの濃度依存的に高分子量型へと変化してゆくことが確認された。高分子量型ヒアルロン酸は、創傷治癒の促進に重要な役割を演じていると考えられており、このような細胞外基質産生制御を通じて、歯周組織再生にふさわしい微小環境がbFGFの投与部位に整備されるものと考えられる。

以上の基礎的実験結果をふまえ、歯周組織再生におけるbFGFの作用機序を我々は以下のように考えている。すなわち、bFGFは歯根膜細胞を未分化な状態に保ちつつ増殖を促進することにより、治癒の場での歯根膜細胞の細胞密度を増加させ、歯周組織再生過程における初期段階を活性化すると共に、血管新生促進・細胞外基質産生制御を通じて歯周組織再生にふさわしい微小環境を整備し、最終的に歯周組織の再生を量的、時間的に促進するものと考えられる(図2)。

### 4. 歯周組織再生療法の将来展望

他の組織損傷や組織障害の例に目を向けてみると、火傷による皮膚損傷・床ずれによる褥瘡性潰瘍・慢性疾患による肝機能障害・大きな欠損を伴う難治性骨折など他の組織損傷や組織障害においても、それぞれに失われた組織を十分に再生させることは依然として困難な事であり、現在に至るまで有効な再生療法が確立されているとは言い難い。臓器移植により対処されるケースもあるが、その恩恵にあずかれる患者数を考えるとまだまだ稀なケースと言わざるを得ない。このように、歯周組織のみならず、多くの慢性的臓器機能欠損症においてその組織再生を誘導することは現時点で

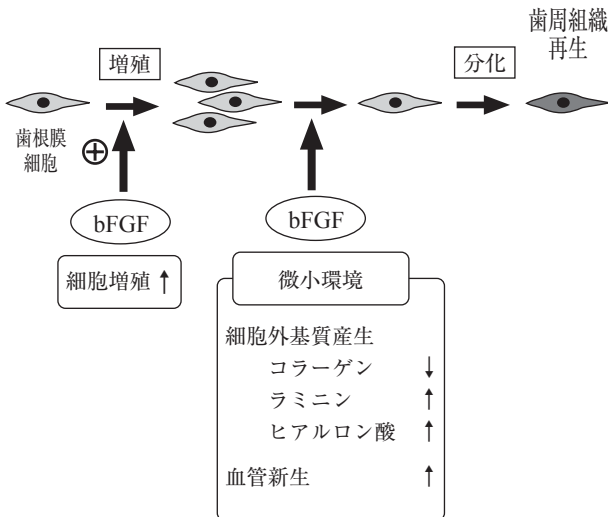


図2 ヒト歯根膜細胞に対する bFGF の作用についての仮説モデル

bFGF はヒト歯根膜細胞のアルカリホスファターゼ活性、コラーゲン合成を抑制するのみならず、石灰化ノジュール形成を抑制するが、これらの抑制効果は可逆的である。すなわち、bFGF は一時的にヒト歯根膜細胞が硬組織形成細胞へと分化するのを抑制し、その一方で未成熟なヒト歯根膜細胞の増殖を強く促進すると考えられる。さらに、bFGF はヒアルロン酸やラミニンの産生を亢進させ、産生誘導されたこれらの細胞外基質は、細胞増殖の足場として、あるいは血管新生の場としてそれぞれ創傷治癒に関与するものと考えられる。結果として、bFGF は、歯周組織における創傷治癒の早期に働いて、硬組織形成能を有する未分化な歯根膜細胞の増殖を促進し、その数と密度を骨欠損部で高めてやることにより、効果的な歯周組織の再生を誘導するものと考えられる

も極めて困難なことである。

このような、比較的大きな組織・臓器を生体内で再生、あるいは生体外で再構築するためのアプローチとして再生医工学（組織工学：tissue engineering）の考え方が導入されている。再生医工学とは「工学と医学・生物学の原理を統合することによって、荒廃した生体臓器の機能を再生し、維持し、改善することを目的とする境界領域の学問（大島富雄：再生医工学（科学同人）より）」と一般的には理解されている。そして、この再生医工学における三大因子（triad）は、①その組織を再生するための“幹細胞（stem cell）”②その幹細胞が三次元的に遊走・増殖・分化するための“足場（scaffold）”および③幹細胞の増殖・分化を制御するサイトカイン等のシグナル分子“signaling molecules”であるとされている。

今回紹介させて頂いた bFGF を用いたサイトカイン療法においても、bFGF の基剤に再生医工学的な工夫が今後求められることになると考えられる。すなわち、歯周組織再生を期待する空間の保持（スペースメ

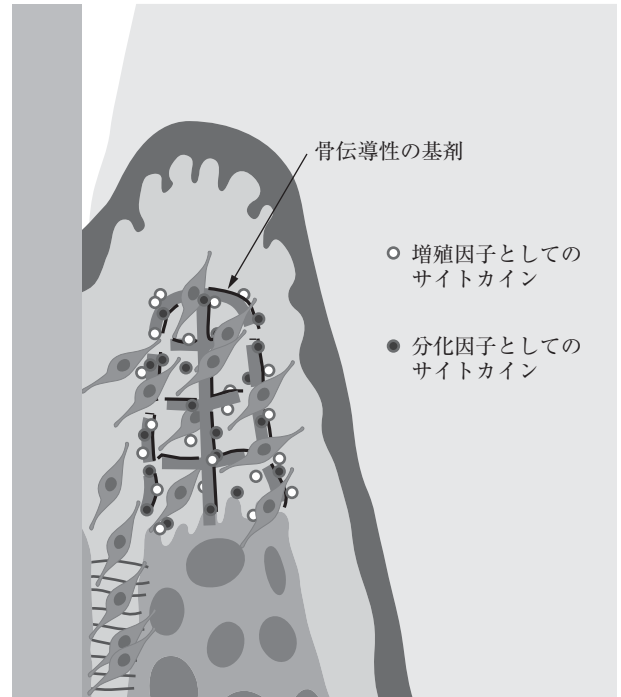


図3 理想的な歯周組織再生を導くための再生医工学的工夫

歯周組織再生を期待する空間の保持（スペースメーキング）能力を有し、歯根膜細胞等の遊走・増殖・分化のための足場として、そして Drug Delivery System としても機能する bFGF の基剤開発が期待される

イキング）能力を有し、かつ、適度の賦形性を有する bFGF の基剤の開発が期待される。また、基剤そのものが骨伝導的な細胞の“足場”としての作用を有したり、複数のサイトカインを必要とされる順番に溢出してくれるような drug delivery system としての機能も有していることが将来的には期待されるであろう（図3）。このような bFGF を用いた再生医工学による新しい歯周組織再生療法が確立されれば、そのコンセプトは広く顎顔面領域の再建手術にも応用し得るものと期待される。

最近、我々の研究室では歯根膜組織に特徴的に発現している新規細胞外基質様タンパク質を発見し、PLAP-1（Periodontal Ligament Associated Protein-1）と命名した<sup>5)</sup>。興味深いことに PLAP-1 は歯根膜細胞の硬組織形成の過程に密接に関連している可能性を示唆する実験結果が得られており、今後歯周組織の再生医工学（periodontal tissue engineering）を考える上で“足場”の候補の一つとなるのでは、との期待が寄せられている。医学・生物学と再生医工学の融合による再生医療の発展に寄せられる期待は歯科医療の分野においても今後益々大きくなるものと予想される。

## 文 献

- 1) Murakami, S., Takayama, S., Ikezawa, K., Shimabukuro, Y., Kitamura, M., Nozaki, T., Terashima, A., Asano, T. and Okada, H. : Regeneration of periodontal tissues by basic fibroblast growth factor. *J. Periodont. Res.*, 34 : 425~430, 1999.
- 2) Murakami, S., Takayama, S., Kitamura, M., Shimabukuro, Y., Yanagi, K., Ikezawa, K., Saho, T., Nozaki, T. and Okada, H. : Recombinant human basic fibroblast growth factor(bFGF) stimulates periodontal regeneration in class II furcation defects created in beagle dogs. *J. Periodont. Res.*, 38 : 1~8, 2003.
- 3) Takayama, S., Murakami, S., Shimabukuro, Y., Kitamura, M. and Okada, H. : Periodontal regeneration by FGF-2 (bFGF) in primate models. *J. Dent. Res.*, 81 : 2075~2079, 2001.
- 4) Takayama, S., Murakami, S., Miki, Y., Ikezawa, K., Tasaka, S., Terashima, A., Asano, T. and Okada, H. : Effects of basic fibroblast growth factor on human periodontal ligament cells. *J. Periodont. Res.*, 32 : 667~675, 1997.
- 5) Yamada, S., Murakami, S., Matoba, R., Ozawa, Y., Yokokoji, T., Nakahira, Y., Ikezawa, K., Takayama, S., Matsubara, K. and Okada, H. : Expression profile of active genes in human periodontal ligament and isolation of PLAP-1, a novel SLRP family gene, *GENE*, 275 : 279~286, 2001.

## トピックス

## 歯周病は胃潰瘍に関連する

口腔内バイオフィームがさまざまな全身性の疾患に関連しているという知見が報告されるようになってきた。私たちは、歯周病原菌と胃潰瘍や胃ガンのリスク因子であるピロリ菌(*Helicobacter pylori*)感染との思わぬ関連性について明らかにすることができた。成人性歯周炎の局所では、運動性のある嫌気性のグラム陰性菌群が、爆発的にふえている。その、代表的なものが *Campylobacter rectus* である。この *C. rectus* 菌種は、*H. pylori* と熱ショックタンパク質 (HSP) を含む共通する抗原をもつことがわかった。したがって、両細菌はお互いに免疫応答を引き起こす。それらが、アレルギー性の炎症をもたらすに違いない。私たちは、そのような歯周病と胃潰瘍などの

関連性についてヨーロッパ微生物連合や国内の国際雑誌ならびに *Journal of Periodontology* 等に発表してきた。本誌では、歯周病原菌が、心臓冠状動脈疾患部位に見つかることを紹介しているし、ほかにも、歯周病原性グラム陰性菌群の HSP が掌蹠膿疱症に関連していることを国際雑誌に発表してきた。近年、Periodontal medicine 等の言葉は、定着してきた。しかし、私たちはそれを新しいものとして認識しているわけではない。歯周病は、生活習慣に密接に係わるものの、慢性経過をとるバイオフィーム感染症である。それは、当然全身の健康破綻をもたらす細菌の供給源でもある。

(奥田克爾)

## 顎骨の再生医療

— 生体吸収性ポリ-L-乳酸メッシュと  
新鮮自家骨髄海綿骨細片を用いた下顎骨再生 —

木 下 鞆 彦

Regenerative Medicine in Maxillary and Mandibular Bone  
— Regeneration of the Mandible with Poly (L-lactic acid) Mesh  
and Autogenic Particulate Cancellous Bone and Marrow —

Yukihiko KINOSHITA

Institute for Frontier Oral Science, Kanagawa Dental College

**キーワード** 顎骨 (jawbone), 再生医療 (regenerative medicine),  
ポリ-L-乳酸 {Poly (L-lactic acid)}, 骨髄 (bone marrow),  
塩基性線維芽細胞増殖因子 (basic fibroblast growth factor)

## はじめに

腫瘍や炎症, 外傷などによって顎骨に自己修復できないほどに大きな欠損が生じた場合には, 通常, 骨移植あるいは人工材料により再建術が行われるが, それぞれ一長一短がある。中でも血管柄付骨移植は生着率が高く, 移植後の骨吸収も少ないが, 手術侵襲が大きく, 術式が煩雑なわりには顎骨の複雑な形態の回復には限界がある。一方, 金属などの人工顎は手軽に応用できるが, 義歯の装着やインプラントは不可能であり, また, 異物反応を免れることはできない。顎骨再建の最終ゴールは義歯の装用や歯科インプラントが可能な生理的な骨を再生することである。近年の生物学的理論と工学的手法を用い, 生体本来がもつ組織修復能を導きながら臓器の再生を図るいわゆる tissue engineering の登場はこれを身近なものにしつつある。本稿では顎骨の再生医療の概略と著者らが10年来, 取り組んできた生体吸収性ポリ-L-乳酸 (PLLA) メッシュと骨髄を用いた顎骨再生法を紹介し, 今後の課題と展望について述べる。

## 1. 顎骨の Tissue Engineering

骨の再生法の原則は骨形成に必要な基本的要素, 即

ち①骨を造る細胞 (骨前駆細胞/幹細胞), ②骨を形成する足場 (scaffold), ③骨芽細胞の増殖と分化を誘導する bioactive factor (生理活性物質) ないしは遺伝子を, 単独にまたは併用して局所に組み込み, 生体もつ組織修復能を導きながら, 骨再生を図ることである。欠損量が小さい場合には足場を組むだけで, 細胞や生理活性物質が周囲組織から誘導されて骨が再生する (例 GTR 法や GBR 法) が, 欠損がより大きくなると外部から生理活性物質あるいは細胞の投入が必要となる。この場合, 顎骨では特に局所感染のリスクが高いこと, 形態の僅かなずれは咬合に大きく影響することを十分に考慮する必要がある。骨再生の生理活性物質としては, 1965年に Urist らによってはじめて報告された BMPs (骨形成タンパク) が最もよく知られている。しかし, これまで数多くの基礎的, 前臨床的な研究報告にも関わらず, ヒトへの応用は未だ少ない。臨床応用には, BMPs を局所に留め, 一定期間, 持続的に作用させる担体ないし徐放システムが不可欠である。コラーゲンや PLGA などの吸収性生体材料を担体としてヒトリコンビナント BMP-2や BMP-7 (OSP-1) が上顎洞底挙上術, 顎堤の増量術などに用いられているが, 必ずしも安定した効果が得られていない<sup>1)</sup>。また, ヒトの骨の再生には相当量の BMP を必要とし, そのため予期せぬ反応を起こしたり, コストがかかることから単独使用は難しい。今後は遺伝子導入あるいは細胞との併用が必要となろう。細胞の導入には, 予め骨前駆細胞/幹細胞を生体外で, ある程



度まで増やした後に局所に移植する方法と、これらの細胞を含む組織を直接、局所に移植する方法がある<sup>2,3)</sup>。前者は組織採取が少量で済むが、臨床応用には足場や培養条件など技術的になお検討すべき余地がある。一方、後者では骨髄海綿骨細片 (PCBM) が用いられる。PCBM は骨前駆細胞／幹細胞と種々の生理活性物質を含み骨形成能が高いこと、賦形性が良いことなど、移植組織として優れている。ただし、これを顎骨の再生に用いるには目的とする形態に骨を形成せしめ、骨形成が完了するまで外力に耐える足場 (支持体ないし枠組み) が不可欠である。しかもこのような足場は骨再生後は局所から吸収、消失することが望ましい。著者らは生体吸収性のポリ-L-乳酸 (PLLA) 製のメッシュを開発し、これと骨髄を用いた顎骨再生法を確立した。

## 2. PCBM と生体吸収性ポリ-L-乳酸 (PLLA) メッシュを用いた顎骨再生

### 1) PLLA メッシュ

PLLA メッシュは分子量 $20.5 \times 10^4$ の PLLA を紡糸し、延伸したモノフィラメント (0.30~0.60mm) を織製したもので、70℃で成形可能である (図1, グンゼ, 京都)。ラットと成犬における PLLA メッシュの皮下埋入実験では、メッシュはほとんど組織為害性を示すことなく、非酵素的な加水分解とマクロファージの貪食作用により、数年~5, 6年をかけ、徐々に分解、吸収される。また、PLLA は生体内埋入3ヵ月後までは初期強度を保ち、以後、徐々に低下する<sup>3)</sup>。このような PLLA の生体内反応と強度変化は PLLA メッシュが骨形成の支持体として十分に役割を果たし、また、その後の分解、吸収に伴う強度の低下は再生骨に生理的な荷重の負荷をもたらす上で、好ましい性質と言えよう。

### 2) 臨床応用

(1)対象症例：1995.4~2001.9に8施設\*において、倫理委員会の承認と患者の同意が得られた62例 (男：女：, 15歳~76歳, 平均47歳) に臨床応用された。内訳は下顎の悪性腫瘍22例, 良性腫瘍30例, 嚢胞5例, 骨髄炎2例, 顎堤萎縮1例, 外傷2例である。顎骨の切除方法は下顎辺縁切除が25例, 区域切除が32例, 半側切除が2例であった。

手術方法：再建術式は PLLA メッシュのシートまたはトレイを欠損部に合わせてハサミで切断, 加温により成形, 適合し, これを残存骨にステンレスワイヤーにて固定した後, その内側に腸骨から採取した PCBM を充填した (図2)。PCBM の使用量は4~60g (平均20.5g) であった。

(2)治療成績：術後6ヵ月におけるパノラマX線写真を基に骨再生状態を評価した。非常に有効 (骨形成範

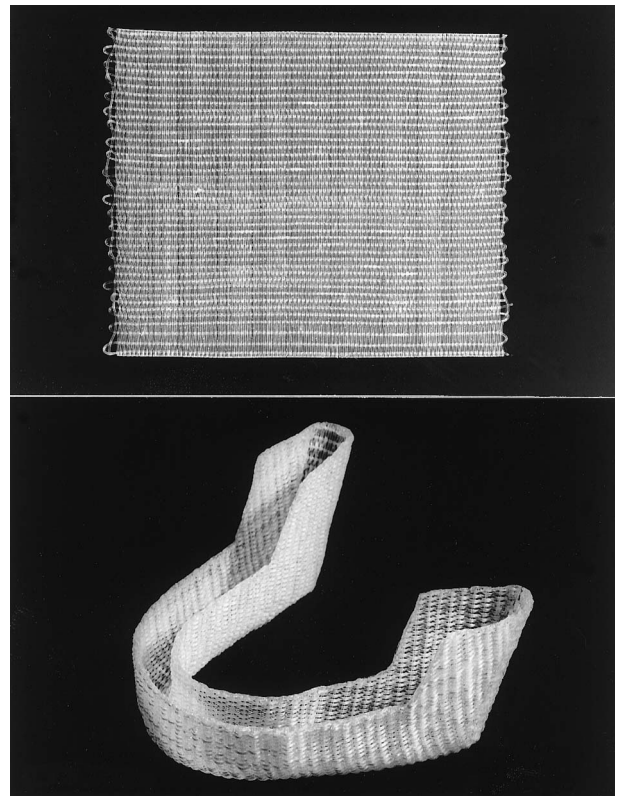


図1 ポリ-L-乳酸製メッシュと下顎用トレイ

囲が2/3以上) が35例 (56.5%), 有効 (骨形成範囲が2/3未満であるが再度の顎骨再生術を必要としない) が17例 (27.4%), 無効 (上記のいずれにも属さない) が10例 (16.1%) であった。無効10例中6例は術後局所感染のためメッシュと移植骨髄が除去されたが、そのうちの3例は悪性腫瘍で軟組織と顎骨の同時再建を行ったものであり、局所の血行不全により移植組織の壊死, 感染をきたしたものである。顎骨切除法別の成績では辺縁切除は区域切除に比べ著効例が多い傾向であったが、統計的有意差は認められなかった (表1)。区域切除の無効7例中3例は上記の軟組織と顎骨の同時再建例であった。

1年以上最長7年 (平均3.3年) の長期観察38例についてみると、晩発性の炎症反応のみられたものは1例のみであった。本症例は被覆軟組織の緊張によりメッシュの一部が露出したもので、露出部メッシュの除去により消炎した。再生骨への義歯装用は21例, 歯科インプラント施行例は4例で良好な咬合回復が得られている (図3, 4)。再生骨のX線観察では, 0~10%の骨吸収が31例, 10~20%が6例, 20~30%が1例であった。早期 (3~6ヵ月) に義歯または歯科インプラントが施行されたものは骨吸収は少なく, むしろ骨化が進む傾向を示した。本法は義歯装用やインプラント可能な生理的な骨を形成することができ, また通常の骨移植法に比べ, 手術侵襲が少ないなど, 顎骨の再生医療として優れている。本法の成功には感染防

表1 顎骨切除方法別の治療成績

|      | 著効            | 有効            | 無効            | 計  |
|------|---------------|---------------|---------------|----|
| 辺縁切除 | 17<br>(68.0%) | 5<br>(20.0%)  | 3<br>(12.0%)  | 25 |
| 区域切除 | 14<br>(43.7%) | 11<br>(34.4%) | 7<br>(21.9%)  | 32 |
| 半側切除 | 1<br>(50.0%)  | 1<br>(50.0%)  | 0             | 2  |
| 顎堤萎縮 | 1             | 0             | 0             | 1  |
| 骨折   | 2             | 0             | 0             | 2  |
|      | 35<br>(56.5%) | 17<br>(27.4%) | 10<br>(16.1%) | 62 |

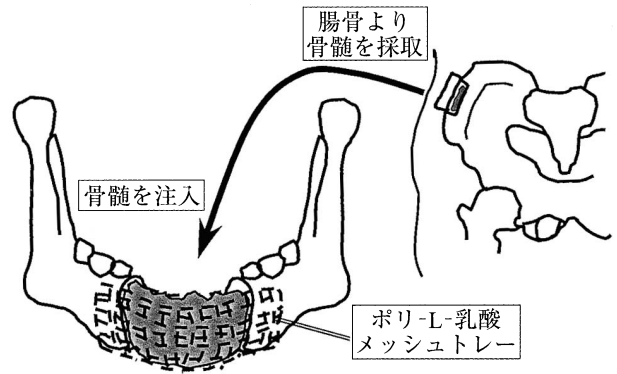


図2 PLLA メッシュとPCBM を用いた下顎骨再生法

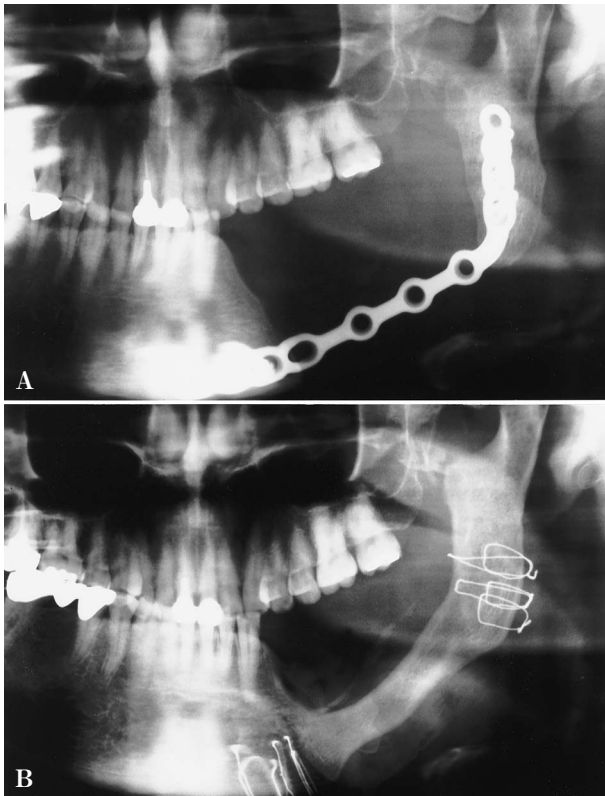


図3 PLLA メッシュと骨髄海綿骨細片により顎骨再生手術を行った症例

- A：40歳，男性の術前下顎パノラマX線写真。左下顎エナメル上皮腫のため区域切除とチタンプレートにより再建術が行われている。
- B：顎骨再生術後4年7ヵ月の同X線写真。欠損部はチタンプレートに代わり，正常なX線像を示す骨が再生している。

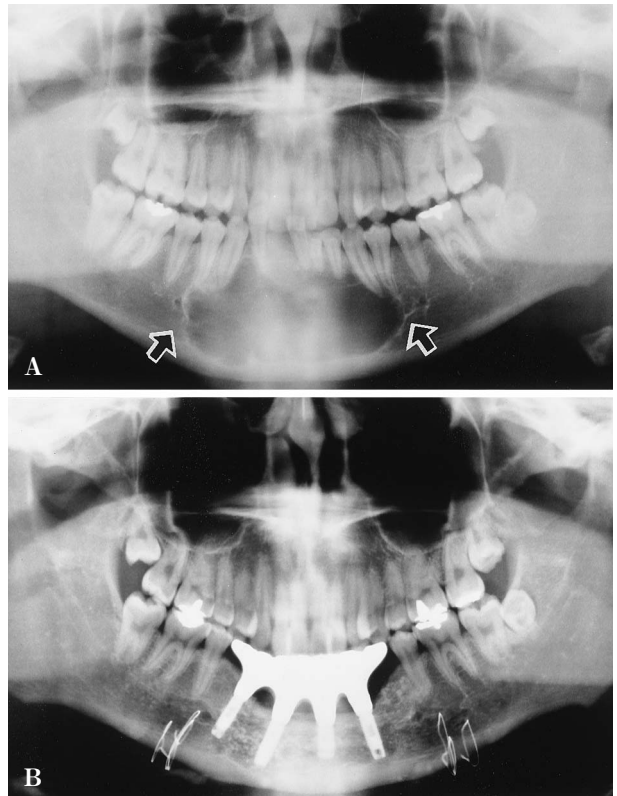


図4 PLLA メッシュと骨髄海綿骨細片による顎骨再生術後。歯科インプラントを行った症例

- A：15歳，男性。444部，下顎骨粘液腫（矢印）の術前パノラマX線写真。下顎辺縁切除術と下顎骨再生術を行い，2年後にプレーネマルクインプラントを行った。
- B：顎骨再生術後5年6ヵ月。インプラント2年6ヵ月後のパノラマX線写真。欠損部には成熟した骨が形成されており，インプラントの骨植は良好である。

止とともに良好な血行と骨前駆細胞／幹細胞数の確保が重要である。とくに放射線照射後の再建例や骨前駆細胞／幹細胞数の減少する高齢者においても充分量の骨を再生し，あるいは少量の骨髄からでも必要量の顎骨を再生できるようにするためには，血管新生や骨形成能を促進するような生理活性物質の局所導入あるいは

は細胞を含むハイブリッド型人工骨の導入が必要となる。

### 3. 顎骨再生における bFGF の応用

塩基性線維芽細胞増殖因子 (basic fibroblast growth

factor, bFGF) は血管新生を促進するとともに、未分化間葉系細胞の増殖を促進して骨形成を促進することが最近の *in vitro*, *in vivo* の研究で明らかにされつつある<sup>4)</sup>。担体として酸性ゼラチンを用いた bFGF 含浸ゼラチン微粒子 (bFGF-GMS) を、成犬下顎骨の骨欠損部に移植して、bFGF-GMS の骨修復に及ぼす影響を調べたところ、①bFGF-GMS はゼラチンの分解に伴い bFGF を放出し、顎骨の骨修復に促進的に働くこと、②ゼラチン粒子の分解、吸収期間はゼラチンの含水率に依存すること、③ゼラチン粒子が骨形成を邪魔することなく、bFGF が骨形成に最も効率よく働くためのゼラチン含水率は90%~95%が妥当であることが示唆された<sup>5)</sup>。PCBM と PLLA メッシュによる顎骨再生への bFGF-GMS の応用が期待できる。

#### 4. ハイブリッド型人工骨

骨髄間葉系幹細胞 (MSC) はハイブリッド型人工骨のための有力な細胞供給源である。臨床応用するためには骨芽細胞への分化能をもつ MSC を大量に培養できる培養条件および生体吸収性 scaffold の開発が欠かせない。これまでの著者らの検索結果では、MSC の増殖と骨芽細胞への分化には bFGF とデキサメサゾンとの併用が効果的であった (未発表)。そこでラットの MSC を多孔性  $\beta$ -TCP 顆粒 (オスフェリオン, オリパス光学, 東京) に播種し、bFGF, デキサメサゾン,  $\beta$ -グリセロリン酸添加のもとで2週間、三次元培養し、ハイブリッド型人工骨を作製した。このハイブリッド人工骨を PLLA メッシュシリンダーに充填し、同系ラット皮下に移植したところ、埋入4週後、bFGF+デキサメサゾン+ $\beta$ -グリセロリン酸の添加培養群ではシリンダー内に活発な骨新生像が認められ、本人工骨の顎骨再生への応用の可能性が示唆された (未発表)。

#### おわりに

顎骨の tissue engineering を概説し、骨髄 (骨髄海綿骨細片) と生体吸収性ポリ-L-乳酸メッシュを用いた顎骨再生法を紹介した。本法は義歯装用やインプラント可能な生理的な骨を形成し、形態と機能の回復に優れていること、手術侵襲が少なく、術式が簡便であることなどが利点として挙げられる。しかし、成功に導くには局所の血行と骨前駆細胞/幹細胞数が重要である。放射線照射後の局所の血行不良例や骨前駆細胞/幹細胞数が少ない高齢者に対しては今後、血行や骨形成を促進する生理活性物質の併用あるいはハイブリッド人工骨の開発、応用が期待される。

本研究の臨床成績は東京医科歯科大学歯学部第一口腔外科、徳島大学歯学部第一口腔外科、岩手医科大学歯学部第一口腔外科、埼玉がんセンター口腔外科、北海道大学歯学部第二口腔外科、富山医科薬科大学歯科口腔外科、小諸厚生総合病院歯科口腔外科、神奈川歯科大学第二口腔外科の共同研究によるものであることを付記する。

#### 文 献

- 1) Boyne PJ, Marx RE, Nevins M, Triplett G, Lazaro E, Lilly LC, Alder M, Nummikoski P. : A feasibility study evaluating rhBMP-2/absorbable collagen sponge for maxillary sinus floor augmentation, *Int. J. Periodontics Restorative Dent.*, 17 : 11~25, 1997.
- 2) Ohgushi H. and Caplan AI. : Stem cell technology and bioceramics : From cell to gene engineering, *J. Biomed. Mater. Res.*, 48 : 913~927, 1999.
- 3) 木下鞆彦：顎骨の再生, 「化学フロンティア③再生医工学」—「基礎技術の確立と臨床応用をめざして」(筏 義人編), 化学同人, 京都, 2001, 137頁.
- 4) Tabata Y, Nagano A, Ikada Y, Biodegradation of hydrogel carrier incorporating fibroblast growth factor, *Tissue Eng.*, 5 : 127~138, 1999.
- 5) 横矢重俊, 木下鞆彦, 福岡真一, 水沼秀之, 小園 知, 田畑泰彦, 筏 義人 : bFGF 1 含浸ゼラチン粒子の顎骨欠損部再生におよぼす影響 *日口科誌.*, 51 : 324~334, 2002.

## 歯科医学を中心とした総合的な研究を推進する集い

### 《解 説》

日本歯科医学会常任理事 瀬戸皖一

「歯科医学を中心とした総合的な研究を推進する集い」とは新年最初の学術集会で、毎年歯科医学の新しい成長と発想を感じられる集いであり、本年は第19回を迎え全国から斬新な発想の研究テーマが43題寄せられました。毎年珠玉の演題が多数寄せられるので、少しでも発表の機会を増やすべく昨年は予算面もやりくりして数を増やし9題採用としました。今回は昨年をはるかに上回る出題数であり、10題の採用と致しましたが、採用の決定にはいつもながら、困難を極めました。いずれも興味

深く歯科医学に脈々とした新たな息吹を予感させるような発表が多く、各演者とも熱のこもった講演をされ、充実した集いとなりました。

従来からこの集いは萌芽的発想で将来の様々な応用や共同研究へと発展する可能性が期待されるものがねらいです。今回の講演の内容はいずれもその主旨が十分理解され、大きな期待を与えてくれました。

口演後にも質疑応答が活発に行われ、種々の討論が繰り広げられました。また、ポスター展示の前でも熱心な討論が行われ、共同研究の意義などについて語り合われました。まさに歯科医学が他の学術領域に発進するエネルギー源となるような価値ある集いでした。

## 歯周病原性細菌の心冠状動脈疾患からの検出

石原和幸，奥田克爾  
 (東歯大・微生物)

口腔内には500種に達する細菌が存在している。近年、口腔細菌が、全身疾患に関与することが示されている。われわれも、歯周病原性細菌がアテローム性動脈硬化症病変部から検出されることを示した。本研究では歯周病の予防と治療の大切さを裏付ける目的で、歯周病原性菌の心血管系疾患への関与について医科分野との共同研究を含めて解析をしてきた。

心臓冠動脈疾患患者を対象とし、口腔と心冠状動脈疾患部位のサンプルから、polymerase chain reaction (PCR) によって、*Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Bacteroides forsythus*, *Campylobacter rectus*, *Porphyromonas gingivalis*, *Treponema denticola* の6種の歯周病原性菌および *Chlamydia pneumoniae*, human cytomegalovirus (HC-

MV) の検出を行った。

現在までに採取した、冠動脈疾患患者59人の動脈壁での検出率は *P. gingivalis* 22.0%, *T. denticola* 23.7%, *C. rectus* 15.3%, *B. forsythus* 5.1%, *A. actinomycetemcomitans* 22.0%であった。デンタルプラークからの検出率は、*P. gingivalis* 50.8%, *T. denticola* 62.7%, *C. rectus* 37.3%, *B. forsythus* 37.3%, *A. actinomycetemcomitans* 37.3%であった。*P. gingivalis* と *C. rectus* では口腔内と冠動脈での検出率に関連が認められた ( $p < 0.05$ )。これらの結果は、歯周病原菌が冠動脈疾患に関与している可能性を示唆している。今後、研究対象を増やし、客観性をさらに高くするため、協学分野を拡大して検討したい。

## ダウン症候群患者の歯肉上皮細胞への歯周病原菌の侵入

村上旬平, 天野敦雄, 木村敬次, 加藤隆大  
稲葉裕明, 高田勇之介, 森崎市治郎  
(阪大歯学部附属病院・障害者歯科治療部)

ダウン症候群では、早期より重篤な歯周疾患に罹患していることが少なくない。しかしながら、これまでに行われてきたダウン症候群の歯周疾患に関する研究では、その特異的な発症のメカニズムを解明するまでには至っていない。我々はこれまで、ダウン症候群に特異なプラーク細菌叢を検索してきた結果、同症候群の歯周疾患に関わる主な細菌は、成人性歯周炎の主要な原因菌と同様に *Porphyromonas gingivalis* であることを明らかにしてきた。このことからダウン症候群では、*P. gingivalis* 感染に対して宿主細胞の側に特異的な反応があるのではないかと考えている。

宿主反応を検討する前段階として、ダウン症候群由来歯肉上皮の易感染性を調べる実験を行った。歯肉上皮細胞を採取・培養し、*P. gingivalis* の付着・侵入能を評価した結果、健常者由来の細胞よりもダウン症候群の細胞で同菌の付着・侵入率が有意に高値を示した。このことは、ダウン症候群の歯周ポケット上皮が同菌に対して易

感染性であることを示しており、早期からの *P. gingivalis* 定着と歯周疾患を発症させる重要な因子になると考えられた。

今後、歯周病学、口腔細菌学および小児科学の専門家に協力を仰ぎ、ダウン症候群由来の上皮細胞の *P. gingivalis* 感染により引き起こされる特異な反応性を究明したいと考えている。そのために、ダウン症候群および健常者の歯肉上皮の不死化細胞を作製し、これらを用いてダウン症候群歯肉上皮の易感染性メカニズムおよび感染時の細胞応答や組織の修復について、分子生物学的に解明していく予定である。

ダウン症候群に特有な *P. gingivalis* 感染メカニズムならびに歯周組織再生・修復を阻害するメカニズムを明らかにすることは、本症候群の早発性かつ重篤な歯周疾患の予防と治療に結びつき、あわせて健常者の歯周治療に及ぼす効果も大きいと期待できる。

## 唾液検査による歯周病診断と治療効果判定

高根正敏, 菅野直之, 伊藤公一  
(日大・歯・歯周病)

唾液による歯周病検査は、検体採取において痛みが伴わず、簡単に検査が可能であることから、特に集団検査におけるスクリーニングに有用であると考えられている。しかし、現時点では、歯周病と相関が高い因子のデータ集積が端緒に終わったばかりである。

本研究は唾液による歯周病診断の研究の一貫として酸化ストレス産物 (8-OHdG) の検出を行った。

炎症などにより活性酸素による酸化ストレスが亢進すると、DNA 中の2'-デオキシグアノシンの8位が酸化されて8-OHdG が生成される。この修飾塩基は修復される際、8-OHdG の形で切断され細胞外へ排出される。このことから8-OHdG を測定することにより、組織の酸化ストレスの状態を判定できると考え、唾液中の8-OHdG を測定し、歯周病との相関について検討した。

日本大学歯学部附属歯科病院に来院した歯周病患者および健常者で同意の得られたものを被験者とした。

検体の採取はパラフィンガムを5分間咀嚼し、その間

の唾液を採取した。その後、臨床パラメーターを記録した。

測定は8-OHdG Check (日本油脂株式会社製) を用いELISA 法にて行った。

その結果、唾液中から8-OHdG の検出が可能であり、健常者に比べ歯周病患者の唾液中の8-OHdG 濃度は高かった。(健常者:  $1.56 \pm 0.1 \text{ ng/ml}$ , 歯周病患者:  $4.28 \pm 0.1 \text{ ng/ml}$ ) また、初期治療により臨床症状が改善すると唾液中の8-OHdG は減少した (治療前:  $3.29 \pm 0.21 \text{ ng/ml}$ , 初期治療後:  $1.80 \pm 0.18 \text{ ng/ml}$ )。

以上のことより活性酸素による酸化ストレスが歯周病の病態に関与していることが示唆され、また、唾液中の8-OHdG の検出は唾液による歯周病診断の検査項目として有用となり得ることが示された。

今後、唾液中の8-OHdG 測定による歯周病の治療効果判定や予知性について検索を行っていく予定である。

## ラクトフェリンを使った歯周炎治療薬の開発

中島啓介，藤原 純，杉村典彦，加藤幸紀，小鷲悠典  
(北医大・歯・保存)

歯周ポケット内に露出した歯根面にはリポ多糖が浸透し、隣接する歯周組織に炎症を引き起こす原因の一つになっている。乳汁あるいは好中球に存在するヒトラクトフェリン (hLf) は細菌の増殖に必要な鉄イオンを捕捉することにより静菌的に働くが、最近になってリポ多糖の生物学的活性を抑制することが報告された。hLfを使った歯周炎治療薬の可能性を探るため、本研究では歯根面におけるhLfの分布と細胞の炎症性サイトカイン産生に対するhLfの影響を検討した。抜去歯根面を表層から歯髓腔までが3層となるように一定の範囲内で切削し、各層の切削片の重量を測定した。この切削片をPBS中に溶出させたものをサンプルとしhLf量を定量した。また、ウサギ抗hLf抗体およびAlexa532標識ヤギ抗ウサギIgG抗体を使った免疫染色によって、歯根面におけるhLfの分布を観察した。さらに、細胞の炎症性サイトカイン産生への影響を調べるために、感染10

分前からhLfを加えたTHP-1細胞に*A. actinomycetem-comitans* Y4株を感染させ、培養24時間後の培養上清中TNF- $\alpha$ 濃度を測定した。その結果、歯石付着部位の最表層におけるhLf量は非付着部位に比べ多く、歯髓側に向かうにつれてその量が減少することが明らかになった。また、歯石付着部位と強く蛍光を発する部位はほぼ一致していた。さらに、培養系にhLfを添加すると、hLfの濃度に依存してTNF- $\alpha$ 産生量は低下し感染細胞のアポトーシス誘導も抑制された。以上の結果から、歯根表層に分布するhLfは、歯根表面の病的セメント質に浸透しているリポ多糖の生物学的活性を抑制することで宿主の防御機構に寄与している可能性が示唆された。hLfの臨床応用までには解決すべき課題が多いが、抗菌剤等ではなくhLfのような生体成分を歯周治療に応用することには数多くの利点があると考えている。

希望する協力分野：細菌学，農学部，製薬会社

## 歯科修復用金属材料の口腔内腐蝕の実態

— 金銀パラジウム合金を中心として —

浜中人士，米山隆之，土居 壽  
(東医歯大・生材研・金属材料)

歯科修復用金属材料の腐蝕については、長年にわたり議論の絶えない問題である。金銀パラジウム合金は、我が国では保険適用されたこともあって広範囲に使用され、今や歯科修復用金属材料を代表するまでに至っている。金銀パラジウム合金については、最近のパラジウムの高騰により大きな社会問題になっているが、それ以外にも以前から口腔内における腐蝕の問題もくすぶり続けている。

演者は最近、25年間金銀パラジウム合金製クラウンを装着していた上顎左側第一大臼歯を抜歯することになった。それに伴って、この部位を第二小臼歯と第二大臼歯を支台歯としたブリッジとして、補綴処置することとした。上顎左側第二小臼歯には、その5年前、すなわち30年前に金銀パラジウム合金製クラウンを装着していたが、これも除去することになった。

これを機会に、長期間口腔内で使用されていた金銀パ

ラジウム合金の腐蝕について検討した。隣接歯との隙間やマージン部の腐蝕はとくにひどく、年間0.05mm程度溶出したと推測される部分もある。外見的には十分光沢のある部分においても、顕微鏡で観察すると腐蝕がかなり進行している様子が伺える。金銀パラジウム合金の口腔内における腐蝕は、実験室的に得られるデータから予想されるよりも、かなり厳しいものであると考えられる。

金銀パラジウム合金に限らず、歯科修復用金属材料について、長期間の口腔内における腐蝕の実態を調査し、統計的な解析が必要であると思われる。そのためには補綴、保存関係者ばかりでなく、開業医からも、取り外したり破折した歯科修復物を集め、データベースを構築する必要があると思われる。これにより、どのような部位にどのような材料を使用すれば良いか、また予想される使用年限の予測が可能になるものと思われる。

## 舌扁平上皮癌の超音波組織性状診断

山根正之, 石井純一, 天笠光雄, 出雲俊之<sup>1)</sup>, 長澤 亨<sup>2)</sup>

(東医歯大・顎顔面外科, <sup>1)</sup>埼玉県立がんセンター臨床病理,  
<sup>2)</sup>高崎健康福祉大・健康情報)

舌癌の悪性度の評価や治療方針の決定に際し、腫瘍の深部への進展範囲、浸潤様式の評価は極めて重要である。そのため生検による組織学的検索が行われているが、全体像を把握することは困難である。また生検を兼ねて全切除を行う、いわゆる excisional biopsy では術前に組織学的悪性度評価を行うことはできない。近年、舌癌の口腔内超音波検査による検討がなされ、その有用性が報告されているが、舌癌の超音波像は多種多様であり超音波像の変化が組織のどのような性状を表しているかについての検討はほとんどなされていない。

われわれは舌癌の超音波像と病理組織像を正確に一对一対応させ、コンピューター画像処理による診断システムの開発、研究を行ってきた。超音波像は辺縁、形態、内部エコー、テクスチャについて82項目のパラメーターを計算し、病理は特殊染色、免疫組織化学染色を行い、同様に画像処理を行った。その結果、内部エコーは腫瘍の細胞成分と間質成分の割合で出現し、また腫瘍浸潤先端部

での間質反応の割合が超音波像の境界辺縁像に影響を与えることが明らかとなった。そして超音波像の定量的パラメーターを頸部リンパ節転移の有無を目的変数としてロジスティック回帰分析しリスクスコア、判別率を計算したところ、正診率は85.3%と非常に有効な値を示した。

本研究の最終目標は、従来、病理組織学的に診断していた舌癌の悪性度評価を超音波組織性状診断により非侵襲的に推定することである。そのためには、病変組織中の音速、減衰などの音響組織特性の計測、および超音波信号を用い組織の硬さを推定する組織弾性イメージングの計測が必要である。そして生体組織の物理的、化学的变化および、マクロ的、ミクロ的構造変化と組織音響特性の変化との関連を明確にすることが重要である。今後はさまざまな分野の研究者と協力し、高精度な測定法の開発と注意深い計測をしていく必要があると考える。

希望する協力分野：医用工学、医用情報学、情報画像工学

## 静水圧とイオン導入法を応用した象牙細管経由の新しい薬物送達法

池田英治, 須田英明

(東医歯大・歯髄生物)

失活歯では生活歯に比べてう蝕進行の早いことが、経験的には古くから知られていた。近年、歯髄組織圧に由来する象牙細管内容液の外向きの流れが実測された。この外向き流は、細菌や化学物質の侵入に対する防御機構として働いている反面、薬剤の歯髄内進入も抑制している。もし、必要な時に必要な薬剤を歯髄内に局所投与できるなら、窩洞形成のために神経終末を麻酔すること、歯髄炎の症状を軽減させて歯髄保存の可能性を増すことができるのではないだろうか？

我々は、1) 分子量が小さい色素は象牙細管を通過して歯髄細胞に到達できること、2) 象牙質表面に高濃度の局所麻酔薬を作用させることで、濃度勾配により歯髄内に送達し、神経終末を麻酔できること、3) 高濃度局所麻酔薬に歯髄側への内向き圧を加えることにより、この送達が有意に促進されること、4) 定電流のイオン導入を行うことによって、帯電した抗生物質や消炎鎮痛剤を濃度勾配に依存した拡散よりも有意に早く、大量に歯髄に送達できることを明らかにした。この促進作用は慢性う蝕の影響によって狭窄した象牙細管を有する象牙質でも同様

に確認された。

生体防御機構としての象牙細管内容液流の機能的意義を十分踏まえた上で、象牙細管経由の薬物送達の可能性をさらに追及することは歯科臨床上、大変意味深いものと考えられる。

ただし、この研究にはまだ課題が残っている。象牙細管そのものがテーパーと分岐を有する蛇行した管腔で、中には膜構造物、細胞突起、神経終末を含んだ複雑な送達経路であるし、病態・加齢に伴い変化する。さらに、歯髄に到達できた薬剤も微小循環系が発達しており、低コンプライアンスの特殊な歯髄組織の中でどういう動態をとるのかも明らかにする必要がある。

この研究の今後の進展には、局所の有効薬剤濃度に関する薬学的背景、物理的性状が場所によって異なる象牙細管内の物質の移動に関する水力学的知識、医用工学的技術、象牙細管内に存在する神経終末・象牙芽細胞突起への影響を評価する電気生理学的実験技術、う蝕歯の象牙細管内に存在する細菌に関する知識が必要である。

## ストレスと脳と咬合

— ブラキシズムはストレス発散のための重要な機能である —

佐藤貞雄，秋本 進，窪田光慶，笹栗健一，松本 淳  
(神歯大・成長発達)

過去，歯科における咬合学は咀嚼の回復を中心に発展してきた。現代の軟食化を背景に，よく噛むことが推奨され国民にも徐々に浸透してきており，歯科医療の啓蒙に効果があったと思われる。しかし一方では，歯の喪失や，咬合の崩壊，歯周疾患，顎関節の機能障害などは増加こそすれ，減少していない。このことは，咀嚼器官を咀嚼のための器官と理解しているところに原因がある。前述した咬合の崩壊や歯周組織の破壊はブラキシズムなどの強大な力が関連している。咀嚼器官を別の視点から眺めると，咀嚼の目的よりもむしろ情動ストレスの発散のための器官として使われることが多い。すなわち，現代のストレス社会において睡眠ブラキシズムは生体の重要なストレス発散の方法となっていると考えられる。近年，ストレスに起因する胃潰瘍形式，血中コルチゾールの上昇，脳内神経伝達物質の上昇などが咬合によって予

防されることが動物実験で明らかにされている。本研究では，咀嚼器官はストレス発散器官であるとの認識のもとに，ストレス，脳機能および咬合の関係についてモデル動物を用いて検討した。その結果ストレス性に上昇する脳内青斑核，視床下部，扁桃核の Fos 発現の上昇，視床下部の CRH 発現さらに視床下部の nNOS 発現上昇が biting によって抑制されることが確認された。また咀嚼器官はストレス発散のための器官であるという視点からブラキシズム運動を診断に取り入れるために Brux-checker を開発し，睡眠ブラキシズム時のグライデングパターンを解析した結果，咬合治療に際してはブラキシズム運動を重視すべきであるとの結論を得た。今後は，これらのことを基礎として，学際的な基礎研究を進めることが必要であり，歯科医療を全身的な健康医学としての咬合学に発展させるべきであると考えられる。

## 完全無痛手術を可能とする器具の開発

西連寺充彦  
(東京都荏原歯科医師会)

われわれの日常の歯科診療においては局所麻酔が不可欠のものである。ほとんど全ての診療行為が外科処置であり，局所麻酔の使用頻度は他科に比べて著しく高い。粘膜は皮膚よりも痛みの緻密度が高く，患者にとっては治療の初めに注射針がこれら敏感な部位につき刺さるといふ恐怖からはじまる。注射針の刺入痛により，高齢の有病者は全身的偶発症が発生しやすく，毎年死亡事故が報告されている。痛みのない麻酔や処置を心がけることは非常に大切なことである。現在使用されているいかなる注射器でも，また，注射針をどんなに細くしても完全無痛で麻酔をすることは不可能である。

長年，無痛麻酔の研究開発を続けてきた結果，寒冷麻酔にたどりつき，現在は，口腔内の全ての手術を無痛で行えるようになった。本法を用いることにより，患者に「注射は全く痛くありませんから楽にしてください。」と自身をもって言えるようになった。

寒冷麻酔は沸点の低い薬物を直接皮膚に噴射し，その気化熱で局所皮膚の表面温度を急激に低下させ，一過性の凍結を起こすことによって，局所表面の知覚麻痺を得る方法である。本来は皮膚に応用され，粘膜には使用しないので歯科領域ではほとんど使用されていない。演者が歯科診療所に於いて，20数年行っている寒冷無痛麻酔法は粘膜に応用している。口腔粘膜に噴射するのではなく，直径3～4 mm の綿球に噴射し，刺入部の粘膜に綿球を接触させて，直径5 mm 程の円形の凍結を得る方法である。この方法で起こりうる刺入部の潰瘍形成などは局所麻酔でも同様に発生する。注意点として，薄い粘膜に応用しないこと。応用する部位としては，上顎の切歯孔，口蓋孔，下顎舌側部歯肉，歯間乳頭部，舌などである。その他の唇・頬側部粘膜は，塗布麻酔法とデンタルミラーの使用により無痛刺入が容易である。有病高齢者にも完全無痛下で短時間の処置が可能となった。



## 日本人が海外で直面する歯科医療問題

— 海外渡航者の歯科医院受診動向から考える効率的な歯科医療制度とは —

田中健一, 鈴木 修

(北京朝陽天衛診療所)

近年海外の在留邦人の数は増加し、永住者を除く在留邦人の数は全世界で50万人を突破している。一方、在留邦人が異国で生活していく上では医療面が問題になりやすい。このような状況を踏まえ、内科、外科、小児科、婦人科等の医療領域は相談制度、検診、健康教育などの試みがすでに開始されている。しかし、歯科分野はまだ制度的に立ち遅れているのが実際である。

私は2000年に北京市に開設された診療所にて歯科保健医療に従事し、774名の来院患者動向を調査した。その分析をもとに海外渡航者に対する歯科医療提供について、今ありうべき歯科医療制度のグランドデザインを提言する。

企業・赴任者サイドへの政策提言

- ・赴任直前の集中的診療をなくすため、定期的歯科健康診断によるかかりつけ歯科医制度を普及させる
- ・企業の枠を超えて、海外医療機関の情報を収集する
- ・レントゲン、歯の模型、過去のカルテを赴任地に持参することを指導する

歯科サイドへの政策提言

- ・在留邦人向けの歯科健康教育の実施と確立⇒巡回相

談、電話相談、赴任者研修への参画が必要

- ・治療が中断するため、国内外にて紹介制度の確立
- ・多くが短期滞在者であるため HMO 概念を導入
- ・カルテを共通語で記載できるフォーム作り

国サイドへの政策提言

- ・日本人団体として外国医療機関と団体交渉し治療価格を決定する方向性が必要 (HMO)
- ・現地医療機関の評価 (評価基準の規格化)
- ・日本国内の歯科医院とのネットワーク化 (リフェラルシステムの構築)
- ・断片的情報の統合 (国、企業、歯科医療関係者の有する情報の統合)

海外から得られたものは日本そのものであり、医療制度改革について私案を紹介する。

- ・世代・職種横断的な「歯科ありかた委員会」があっても良いのではないか
- ・歯科医師会として実施してほしい政策として、歯科界イメージアップ、マスコミ対策、他国の歯科医療政策の取り込み、がある
- ・大学教育も臨床教育重視への移行など変化が必要

### トピックス

#### 時間医学 (chronomedicine)

およそ24時間の周期で、繰り返し変動する内因性の生物リズムはサーカディアンリズムと呼ばれる。このリズムは哺乳類では視交叉上核のなかの時計機構によって制御されている。医学的領域においても多くの現象のリズムが明らかにされつつあり、種々の疾患の発症にも深く関わっていることが分かってきた。インフルエンザ、うつ病などの発症には季節性があり、1年を周期とした概年リズムである。また、1日のある時刻に決まって症状が悪化したり疾患の発症が集簇するものもあるという。これらの背景には自律神経活動やホルモン分泌など内因性リズムと密接に関連していることも少なくなく、危険な時刻帯が存在するという点で疾患の診断、治療、そして予防、予知のために従来の医学情報に付加的で重要な情報と捉えられるべきであるという。

急性心筋梗塞、一過性心筋虚血発作、脳血管発作、心突然死などは早朝から午前中に高いリスクを有しサーカディアンリズムの理論的、実践的な意義の重要性が広く認識されるに至っている。特に、文明の発達によるスピード化社会では人類が進化とともに獲得した生体リズムを凌駕しているといわれる。

これまでのホメオスタシスにたった疾病管理から、予防医学分野では自律神経のバランス変動にみられるサーカディアンリズムからの管理が望まれる。例えば、同じ薬でも服用する時間帯によってその効果が異なる。したがって、同一薬を1日分3回で画一的な、これまでの処方から時間医学を考慮した与薬が大切なことになる。

(渋谷 敏)

# SOCIETY

## 学会活動報告

### 日本歯科医学会

黒崎 紀正

(日本歯科医学会総務理事・東京医科歯科大学教授)

平成14年度の本学会会務運営は事業計画に基づき、幅広い諸施策を推進するとともに活発な事業展開を行った。

#### ○会員の顕彰

本学会最高の顕彰である日本歯科医学会会長賞の授賞式が第69回評議員会（平成14年12月16日開催）の場において執り行われ、5名の方が受賞された。栄えある受賞者は次のとおりである（118頁，写真参照）。

(研究部門) 村井 正大

(日本大学総合科学研究所教授)

淵端 孟 (阪大名誉教授)

(教育部門) 佐藤 亨 (日歯大名誉教授)

高江洲義矩 (東歯大名誉教授)

三谷 英夫

(東北大学大学院歯学研究科教授)

#### ○日本歯科医学会誌の発行

本学会の機関誌である日本歯科医学会誌の第22巻は、本年3月発行した。

#### ○DENTISTRY IN JAPAN の発行

本学会の英文機関誌である DENTISTRY IN JAPAN の第39巻は、本年3月発行した。

#### ○学術研究の推進及び実施

委託研究3題，奨励研究4題を選考し，それぞれの研究課題に対して従来どおり研究費の助成をした。また，「歯科医学を中心とした総合的な研究を推進する集い」(平成15年1月11日開催)では10題の研究テーマが発表された。

(委託研究)

#### ① 「顎骨の骨質評価マッピングシートの開発」

<代表者>金田 隆 (日本大学松戸歯学部/放射線学講座)

#### ② 「根管貼薬剤使用ガイドラインの作成」

<代表者>須田英明 (東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科/摂食機能保存学講座)

#### ③ 「より確かな機能回復を目指すための舌機能評価法の確立」

<代表者>赤川安正 (広島大学大学院医歯薬学総合研究科/顎口腔頸部医科学講座)

(奨励研究)

#### ① 「レーザーマイクロダイセクションとマイクロアレイを用いた口腔癌の遺伝子診断」

<代表者>入江太郎 (昭和大学歯学部/口腔病理学講座)

#### ② 「顎顔面口腔領域における外傷のリスクファクター分析—スポーツ外傷を中心として—」

<代表者>前田芳信 (大阪大学歯学部附属病院/口腔総合診療部)

#### ③ 「内分泌攪乱物質を含まない高強度・高弾性・高靱性歯科用レジンの開発」

<代表者>田仲持郎 (岡山大学大学院医歯学総合研究科/生体材料学分野)

#### ④ 「歯周組織構成細胞のアポトーシスは歯周病の発症に関与する」

<代表者>加藤幸紀 (北海道医療大学歯学部/歯科保存学第一講座)

#### ○学術講演会の実施

本年度は、「21世紀の歯科医学・医療—歯科医療からみた再生医学—」をメインテーマに，宮城県，東京都，愛知県，奈良県の4ヵ所で開催し，多くの会員の参加を得て盛会裡に終了した。次年度は，「21世紀の歯科医学・医療—歯の外傷，最新のコンセンサス—」をメインテーマに例年どおり4ヵ所（宮城県，千葉県，岡山県，宮崎県）で開催の予定である。

#### ○歯科学術用語の検討

歯科学術用語委員会（委員長：道 健一昭和大学名誉教授）において，文部科学省学術用語集（歯学編）の改訂のための準備を進めるとともに，日本歯科医師会から要請のあった「電子カルテ・レセプト電算処理システムに係る歯科標準病名等の監修」（用語の標準化）について作業を行った。

#### ○学会機構改革の検討について

機構検討臨時委員会（委員長：浅井康宏東京歯科大学名誉教授）において，「日本歯科医学会会長賞の在り方」並びに「日本歯科医学会専門分科会への加入の在り方」について答申がなされた。このうち「日本歯科医学会会長賞の在り方」については，これまでの2部門（研究・教育）のほかに地域歯科医療部門を新設，また授賞対象者も1名増員して合計7名以内とすることを骨子とする改正について，第69回評議員会（平成14年12月開催）並びに日本歯科医師会第146回代議員会（平成15年3月開催）に議案を提出，可決され，平成15年4月1日より適用される。

#### ○医療問題の検討

歯科診療問題調査研究プロジェクト会議において，日本歯科医師会から検討要請のあった「歯内療法ガイドライン」を作成した。

#### ○認定医制度について

平成14年4月の広告規制の緩和以降，専門医の広告が可能となり，その対応との観点から，認定医・専門医制協議会において，検討を行っている。

## 平成14年度日本歯科医学会会長賞



平成14年度日本歯科医学会会長賞受賞者と本学会役員及び評議員会正・副議長  
 (上段左から) 梅本副議長, 岩久議長, 金子副会長, 黒崎総務理事  
 (下段左から) 三谷英夫氏, 高江洲義矩氏, 佐藤 亨氏, 斎藤会長, 村井正大氏, 淵端 孟氏

## ○日中医学大会2002の開催について

2002年は日中国交正常化30周年にあたり、これを記念し、11月3日(日)より6日(水)までの4日間、中国・北京市の北京国際会議センターにおいて「日中医学大会2002」が開催された。日本医学会、本学会並びに中華医学会主催で開催された同大会には、日本側42学会、中国側32学会が参加し、盛大に開催された。開会式には約2,000人の医療関係者が参加し、その後、各分科会に分かれ、口頭発表やポスターセッションなどそれぞれ分科会のプログラムに沿って、活発な質疑応答と意見交換の中で親睦が図られ、大会は盛会裏に幕を閉じた。

## [日中口腔医学学術会議]

□特別講演 6題

□一般講演

① 口頭発表 30題

② ポスター発表 106題

□参加者

① 日本側 190名

② 中国側 90名

□その他プログラム

① 歯科診療所等の施設見学

② ジャパンナイト (300名出席)

## ○医療環境問題の検討

本学会では、これまで「フッ化物の応用」や「ビスフェノールA」について、その安全性等についての検討を行い、考え方などを取りまとめてきたが、これらの検討事項を継続的に行うこととして、医療環境問題検討臨時委員会(委員長:中村 亮徳島大学歯学部教授)を設置し、文献収集等を行い、3月に答申書を提出した。

## ○情報処理の検討

現在、本学会のホームページは日本歯科医師会の会員向けホームページの中に組み込まれて運営されているが、情報処理委員会(委員長:大塚吉兵衛日本大学歯学部教授)を設置し、現行のホームページについて、また今後の在り方等の検討を行い、3月に答申書を提出した。

## ○第20回日本歯科医学会学術大会(総会)の準備

メインテーマに「健康な心と身体は口腔から～発ヨコハマ2004～」を掲げ、平成16年(2004年)10月29日(金)から31日(日)までの3日間、横浜市のパシフィコ横浜において開催される。

また併催行事として、同じ会期、同じ場所で第10回日本デンタルショーが開催される。

幹事校である東京医科歯科大学の江藤一洋会頭を中心として同大会の準備に全力投球している。一人でも多くの方が参加されるようお願い申し上げます。

## 「日中医学大会2002」開催される

長谷川絃司

(昭和大学教授・日中医学大会2002組織委員会委員長)

### 経緯

1972年の意表をついた日本と中国との国交回復から30年を経て、1992年に行われた「日中友好20年記念／日中医学大会1992」を引き継ぐ形で、張文康中国衛生部部长・中華医学会会長より「日中医学大会2002」(China-Japan Medical Conference 2002)の共同開催が申し入れられた日本医学会森 亘会長から、日本歯科医学会斎藤毅会長への参加協力が要請されたのは、2000年の10月のことである。大会の規模からして準備期間が短いことへの懸念はあったが中華医学会の熱心な開催希望もあり、日本歯科医学会は常任理事会、理事会の議決を経て、参加を正式に決定した。

大会の構成は主催団体として日本医学会、日本歯科医学会、中華医学会、共催団体として日本薬学会、日本看護協会、中華口腔医学会、中国薬理学会、中華護理学会、中華中医薬学会、中国中西医结合学会(Chinese Association of the Integration of Traditional and Western Medicine)、後援団体として日本医師会、日本歯科医師会、日本薬剤師会、厚生労働省、日中経済協会ははじめ日中両国あわせて9団体であった。参加専門分科会としては中国側から中華口腔医学会はじめ32団体、日本側から日本歯科医学会はじめ42団体であった。

なお、開催日は「日中医学大会1992」の期日(1992年11月1日より5日まで)とほぼ同調する形で平成14年(2002年)11月3日より6日までと、決定されていた。登録費については開会式、歓迎パーティ、記念講演、分科会参加費、同伴者向けのプログラム参加費を含み、2002年7月31日までの早期登録は250ドル、8月1日以降の登録は300ドルであった。しかし開会式、歓迎宴が行われるはずであった人民大会堂が、直前になって共産党中央大会が開催されるために使えなくなった結果、登録を終了した参加者には個別に50ドルの返金が行われた。

日本歯科医学会としては、20年記念大会である1992年大会とともに日本歯科医学会と中華口腔医学会とで併催した「日中歯科医学大会1999」の経験を踏まえて、円滑な大会実施に向けての支援体制を整えるために「日中医学大会2002」組織委員会を設置した。平成14年3月19日第1回の組織委員会が開かれた。組織委員は日本歯科医学会副会長金子 譲東京歯科大学教授、内田裕丈日本歯科医師会常務理事・日本歯科医学会常任理事、兵頭英昭日本歯科医師会常務理事・日本歯科医学会常任理事、木村光孝九州歯科大学教授、田中昭男大阪歯科大学教授、丸山 茂日本歯科医師会会員及び筆者の6名であり、合計5回の協議を重ねた。

議題の主なものは、準備期間が短いことからいかにして大会実施の情報を日本国内に周知徹底し、登録実務が円滑に進むシステムを作るか、日中の歯科界の現状からいかにして興味ある講演題目と講演者を決定するか、各専門分科会から演題を募集しプログラムをいかに編成し早期に講演者に知らせるか、そして日本からの参加者の旅行・滞在支援であった。

中華口腔医学会の大会運営にむけての側面支援が主要な目的である組織委員会であったが、日本歯科医学会事務局からの中国側に向けての問い合わせから得られる感触、あるいは組織委員の中国の知己から伝わってくる情報からは、中華医学会、中華口腔医学会側の準備が日本側が期待しているほど緻密なものではないことが推察された。この難問を克服するため、平成14年6月に近藤敏日本歯科医学会課長補佐、つづいて7月の段階で斎藤毅数学会会長、長谷川絃司組織委員長、近藤 敏日本歯科医学会課長補佐、および中国の事情に詳しく中国語を母国語とする大阪歯科大学国際学術交流委員会委員の方一如女史による北京出張が行われた。北京で中華口腔医



〔大会運営の打合せを北京市で行う永富日歯副会長と組織委員会メンバー（左より金子東歯大教授、兵頭日歯常務理事、永富日歯副会長、長谷川昭和大教授、丸山先生）〕

学会，中華医学会，中国衛生部，北京国際会議センターなどの関係者と対面しての情報・意見交換，会場の視察などが行われ，細部にわたる種々の話し合いの結果，両者間の溝が大きく改善された。

### 大会開催

北京は勿論のこと中国の首都である。とりわけ沿海部を中心とした急激な経済発展を追い風として，2000年にはオリンピックを開催するという目標で，飛行場ビルの新築，高層ビルの建設，市街道路の拡幅，高速道路のネットワーク，飛行機・鉄道の指定席販売・ホテル予約の電子化，地下鉄の建設などを通じて再開発，巨大都市化が急速に進められてきた経緯がある。いまや，北京市内は20年前には考えられない都市景観の変化がおきている。2008年オリンピック開催が北京に決定し，これからも更に大きく変わるであろう。

北京市街域の北側で，北京を取り巻く環状4号に相当する環状線に面してオリンピックを開催する競技場があり，その一角に国際会議センターおよび関連ホテルがある。その中国名・北京国際会議センターは「日中医学大会1992」でも使われたところでもある。10年前の会議場周辺はホテル以外目に入る施設は少なかったが，今回は周囲に高層団地が幾棟も建設され，樹木も育ち，景色がすっかり変わっていた。

日本歯科医学会関係の参加者の宿泊先は徒歩での移動可能な五州大酒店，凱迪克（カテック）大酒店，そしてシャトルバスかタクシーでしか移動できない距離の長城飯店などが主な宿泊先であった。

〔開会式で挨拶する坪井日医会長〕



〔開会式に出席した斎藤学会長(右)と永富日歯副会長(左)〕

日本側の登録者総数は961名を数え，そのうち190名は日本歯科医学会に所属する会員であった。

11月3日（日）夕刻6時より「日中医学大会2002」の開会式が国際会議センター2階大ホールで始まった。開会と同時に斎藤学会会長，臼田貞夫日本歯科医師会会長の代理として出席された永富稔副会長が少数民族の衣服を着た子供達に迎えられて万里の長城と富士山が描かれた広いステージ上に登壇した。来賓祝辞が終わりアトラクションに移った。民族楽器演奏，子供のカンフー模範技，中国唐代の音楽舞踊などに続いて京劇などの余興が行われた。

その後，懇親会が行われた。日本歯科医学会の代表は別室にて中華医学会，中華口腔医学会の首脳と会食を行った。

11月4日（月）午前から，全体の特別講演が日本側から2題，中国側から3題行われた。ちなみに日本側からは，日本学士院会員，文化勲章，レジオン・ドヌール勲章受賞者，伊藤正男東京大学名誉教授による Roles of Brain Science in Future Society，および日本学士院会員，アメリカ芸術科学アカデミー名誉会員，元京都大学学長，井村裕夫京都大学名誉教授による Medical Research and Practice in the Post-Genome Eraであった。

口腔科学関連分野の特別講演は11月4日（月）の午後より「中日口腔医学学術会議」(China-Japan Medical Conference 2002, Stomatology Meeting) というセッションタイトルで始まった。特別講演に先立ち，中華口腔医学会を代表し，雲南省昆明に早朝出発した張震康学

〔日中医学大会2002会場：北京国際会議センター〕



〔登録受付会場風景〕

〔分科会：中日口腔医学学会議開会式〕



〔上段：挨拶する齋藤学会長，下段：司会・進行役の長谷川委員長（左），方大歯大講師（右）〕

会会長に代わり栞文民副会長が挨拶を述べた。続いて齋藤 毅日本歯科医学会会長，永富 稔日本歯科医師会副会長の挨拶が行われた。

特別講演としては日本側から，鶴見大学瀬戸皖一教授による Our Concept of Maxillofacial Rehabilitation，九州歯科大学木村光孝教授による Pulpal Nerve Fiber Re-

action and Kinetics of Traumatized Teeth，松本歯科大学新井嘉則助教授による Clinical Application of a Newly Developed Tiny Computed Tomography For Dental Use（3 DX Multi-Image Micro CT）であり，それぞれ事前に中華口腔医学会が希望していたテーマに沿ったものであり，好評をいただいた。日本側の講演時間は40分であった。特別講演の日本側の座長は黒崎紀正東京医科歯科大学教授，鴨井久一日本歯科大学教授にお願いした。

特別講演の熱気が冷めぬうちに，18時半より，隣接する五州大酒店で Japan Night という懇親会が参加登録者全員を対象として開催された。開式に先立ち，永富日本歯科医師会副会長，齋藤日本歯科医学会会長，そして栞文民中華口腔医学会副会長の挨拶が行われた。Japan Night の実施費用は，ご協力・協賛いただいた日本の歯科業界の浄財によるものであり，宴会途中で参加者に会社名をご披露し記念品を贈呈し，謝意を表した。とりあえず，開会にこぎつけ，円滑に一日が終わった開放感も加えて，和やかに時が過ぎていった。個々の日中両国からの新旧の個人的な交流とともに，同一国でありながら専門領域が違い，日頃ゆっくり話す機会の少ない国内の仲間との談笑で2時間の予定があつという間に過ぎてしまった。

一般口演とポスター発表は11月5日（火）に行われた。一般口演の演題数は総数30題，うち日本側より17題であった。講演時間は1題12分と決められていた。日本側の座長としては，松浦正朗福岡歯科大学教授，寺中敏夫神奈川歯科大学教授，新井 高鶴見大学教授，栗原英見広島大学教授にお願いし，活発な質疑応答の誘導と，

〔中日口腔医学学会議講演会場風景〕



〔特別講演：（講師）瀬戸鶴見大教授〕



〔特別講演：（座長）黒崎総務理事（左），栞明文教授（右）〕

定時の進行が実現した。

ポスター発表は総数106題、うち日本側から70題であった。ポスター発表の討議時間が、きつい日程の関係から昼食時間と重なり、迷惑をかけたことを、お詫びしたい。

10年前の「日中国交正常化20周年、日中医学大会1992」と比較しての特別講演、一般口頭発表を通じての印象は、共通言語としての英語の普及進歩であろう。とりわけ中国側からの講演者の英語の進歩は特筆すべきである。10年前には、右左のスライドを英語・中国語と分けて使用し、失礼ながらおぼつかない英語で文章を読み上げながら講演している講演者が目立ったが、今回は洗練された液晶プロジェクターを駆使して、流暢な英語で講演する多くの中国側の発表に、国際化が着実な成果を結んでいる中国の実態をうかがうことが出来た。それにつけても日本に留学し、専門領域の研修はさておき、語学の点で英語より日本語を学んで帰国した中国の留学生の、国際化が吹き荒れる帰国後の中国国内での占める位置が、今後どうなるのであろうか懸念する声も聞かれた。同じく日本語文化を、実社会のグローバリゼーションとどう調和させるべきか大きな課題を持つ日本自体の問題でもある。

ポスターセッションは狭い会場ながら、昼食時にもかかわらず熱心な討議が行われた。日ごろあまり見聞することの少ない他専門領域の発表に直接接することの出来るこのような歯科口腔領域全体の学会では、皮肉なことに学ぶ点も多い。中国側からの予定されていた演題の一部が、実際にはポスター展示が行われなかったことは残念なことである。

10年前の口頭発表、ポスター発表の数がそれぞれ10題、22題であったことと比べると、今回の演題数は10年前のものをはるかに越えている。

日本からの発表者の名前に中国名が記された演題が目立った。母国に錦を飾っての一時帰国と思われた。このためにも中国側の参加者数の少なさが物足りないものと感じたのは、筆者だけではないと思う。

翌6日(水)の午前中は希望者を対象として、北京市内歯科診療所の見学が実施された。種々の規制がはずされ、医療も資本金とコネのある意欲的な医師を先頭に、市場経済化が進んでいることは間違いがなさそうである。その分、競争原理による質の高い医療に進む部分と、置き去りにされていく部分があるに違いない。それらが、将来の中国の社会にどのように影響していくのか、国民皆保険制度を堅持し、悪く言えば横並びの日本の医療制度と比較して、興味のあるところである。

### 今後の課題

今回の大会でのいくつかの成果とは逆に、反省点も少なくない。日本側の組織委員としての反省点は、中国側から実際の大会に参加した人数、演題数が期待より少なく、さらにホスト国として大会運営への責任感が希薄に感じられたことであろう。一部には、日本人のセレモニーに対する完全・完璧主義のほうが例外的であるとの意見もある。また、運営上様々な不備が生じた経緯も十分承知はしている。つまり今回の大会開催に当たっての連絡不備による中華医学会と中華口腔医学会との間の確執が、中華口腔医学会の積極的・組織的な取り組みを踏みとどまらせたことも、7月の訪中時に説明を受けている。ただ、少数ではあったが中華医学会対外連絡部の張立華氏ほか、一生懸命協力してくれた中国側のスタッフがいたことも事実である。

### 歯科界の日中交流のもたらすもの

学術にはいまや国境という壁は皆無である。共通言語



〔ポスターセッション会場風景〕

である英語を介し公表さえすれば、瞬時にその情報は世界に発信される。同じ学問領域であれば、かつての空間、時間の拡がりを超えて、その交流は高密度になってきている。若い頃国際誌に投稿し、活字となり数週間後に海外からの別刷り請求があったときの心を躍らす喜びは今やない。国際誌の多くが順次電子化されるとともに、その種の手ごたえすら感じることは出来ない。他の論文に引用されて初めて興味をもたれたことを知るのみである。そして本人の自覚すらないまま抜きん出た研究を進めた人の名前は、斯界に広く知られるようになる。今年のノーベル化学賞を受賞した田中耕一さんは、自分の論文が世界でどのように読まれ、成果がどのように利用されていたかも、知っていなかった。それくらい学術では国際化が日常化している。

反面、日常的な医療における国際交流の意味はなんだろうか。例外的に災害地への医療チーム派遣や臓器提供などでの国際交流を除けば、一般的に感染症サベランスに代表される全身的な感染症以外には、国際化の意義は薄いように思われている。国際保健機関の活動が頭打ちとなっている必然性はあるだろう。

確かに医療は、環境そして社会、経済システムに依存することが多いだけに、個別的に国内的な視野で語られやすい。しかし、これほど国際間の壁が低くなると、あらゆる情報が求められるだけでなく、その情報を分析し、もってわが医療のあり方を考え、共通化が進められ

ることも起きてきている。たとえば、医薬品、医療機器などの承認・認可などに、欧米日間での国際化がすでに進んでいる。EU内では部分的にも、医師免許の共通化すら進められている。最近の小泉改革の特区構想のなかで外国人医師の免許認定という提案も見受けられた。

日本の医療界における過去の国際交流、とりわけ隣国中国との関係は、あらゆるレベルにわたる交流の濃さから特殊であるといえよう。第二次世界大戦の戦勝国とはいえ、極度に疲弊した中国の医療が立ち上がる経緯のなかで、外務省、厚生労働省、文部科学省、笹川財団などの組織、あるいは無償・有償援助によって日本が果たしてきた役割は少なくない。北京における日中友好病院はその象徴的存在である。このような官公庁や大学などの公的なパイプに加えて、個人や小規模民間団体などによる私的な交流も、持続し濃密なものも少なくない。

さらに異なった側面として北京、上海など日本人駐在員の多いところでは、すでに日本の歯科医師や法人が診療所を開業している事実がある。また、これからの設置予定は数箇所にとどまらずに増えている。そんなに遠くない時期に、部分的に中国の医療が日本の医療水準を追い越すことが起き得るであろう。

21世紀の初頭に行われた「日中医学大会2002」の企画、運営に参加して、学術の交流以外に、今後の日中間の医療を取りまく懸案が具体的に見えてきたとともに、未来への期待が高まったとっていいであろう。

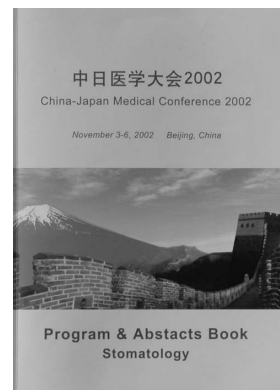
〔中華口腔医学会副会長栞教授へ感謝盾を手渡す齋藤学会長〕



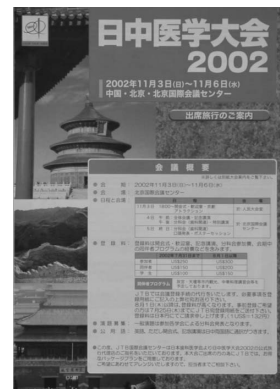
〔ジャパンナイト会場風景〕



〔協賛各社代表者へ記念品を手渡す齋藤学会長〕



〔歯科医学プログラム・アブストラクト集〕



〔大会参加案内パンフレット〕



## 歯科基礎医学会

加藤 有三

(歯科基礎医学会理事長・長崎大学教授)

はじめに：歯科基礎医学会は、医歯系基礎教育の基盤となる解剖学（組織学を含む）、生理学、細菌学、薬理学、病理学、生化学を基幹として成り立っていますが、それに加えて時代の要請に対応する形で、最近の最先端研究分野をも含みながら、口腔あるいは歯科を共通点として一つにまとめた、極めて学際性に富んだユニークな学会です。平成14年度における本学会の活動の概略を以下に示します。

### 1. 会員数（平成14年11月末日現在）

名誉会員 91名  
 一般会員 2,920名（内評議員378名）  
 賛助会員 18社

### 2. 役員

（任期：平成12年4月1日～平成15年3月31日）

理事長：加藤有三（長崎大歯・薬理）

副理事長：早川太郎（愛知学院大歯・生化、庶務・選挙管理担当委員長）

常任理事：

野坂洋一郎（岩手医大歯・解剖、財務担当委員長）

脇田 稔（北大歯・解剖、教育検討担当委員長）

梅本俊夫（神奈川歯大・細菌、編集担当委員長）

古山俊介（日大松戸歯・生理、企画担当委員長）

茂呂 周（日大歯・病理、会則検討担当委員長）

監事：石田 甫（徳島大歯）、柳澤孝彰（東歯大）

理事：29名（大学代表として各1名）

### 3. 役員会の開催

5回の常任理事会に加えて、年会時に理事会・評議員会・総会が開催された。

### 4. 主要な学会活動

歯科基礎医学会雑誌の発行

学術大会の開催

歯科基礎医学会賞および歯科基礎医学会ライオン学術賞選考

### 5. 学術大会・総会の開催

第44回歯科基礎医学会学術大会ならびに総会

会期：平成14年10月3、4、5日

会場：学術総合センター、学士会館

主管校：東歯大・院・医歯総合研究科

大会会頭：高木 實教授（東歯大・院）

準備委員長：大谷啓一教授（同大・院）

特別講演

1) 「ヒトゲノム計画とゲノム医科学の新展開」

榊 佳之氏

2) 「細胞内情報伝達におけるカルシウムの機能—

その生理と病態像の解明にむけて」

御子柴克彦氏

3) 「脊椎動物胚の未分化細胞からの臓器と組織形成の制御」 浅島 誠氏

教育講演

「Recent Advances in Bone Biology」 野田政樹氏  
 シンポジウム

1) 「免疫の最前線—口腔における生体防御システムを考えるために」 東みゆき座長

2) 「顎顔面領域の脳機能画像」 入来篤史座長

3) 「細胞死制御の分子機構」 一条秀憲座長

4) 「生体硬組織再生のシナリオと Tissue Engineering」 高野吉郎・山口 朗座長

特別シンポジウム

「歯科基礎医学とモデル・コア・カリキュラム」

江藤一洋座長

第14回歯科基礎医学会賞受賞講演3題

（兼松 隆氏、須田直人氏、朝井康行氏）

一般演題：479題

歯科基礎医学会ライオン学術賞受賞

（平田雅人氏：九大・院・歯学研究院教授、齊藤一郎氏：鶴見大歯・教授）

### 6. 研究の動向

昨年度以来、歯科理工学会との一部融合を図るべく、シンポジウムや一般演題のあり方を模索している。来年度の学術大会は一日を共催する事になった。

### 7. 機関誌の発行

「歯科基礎医学会雑誌」平成14年2月～平成14年12月第44巻1、2、3、4、5（学術大会抄録号）、6号を発行

2000年事業特別寄稿—20世紀を振り返って：小椋秀亮：歯科基礎医学会の回顧と展望、歯基礎誌 44：169～194, 2002.

### 8. 次年度の学術大会予定

会期：平成15年9月18、19日

主管校：岩手医大歯学部

会頭：名和橙黄雄教授

準備委員長：佐藤方信教授

※19日のみ歯科理工学会と共催

## 日本歯科保存学会

戸田 忠夫

(日本歯科保存学会会長・大阪歯科大学教授)

平成14年度の日本歯科保存学会における活動状況の概略は以下のとおりである。

### 1. 会員数（平成14年12月2日現在）

名誉会員 48名

一般会員 4,386名

賛助会員 31社

## 2. 役員

(任期：平成13年4月1日～平成15年3月31日)

会長：戸田忠夫 (大阪歯科大学)

副会長：新谷英章 (広島大歯)

山崎宗与 (日大松戸歯)

常任理事：

平井義人 (総務担当, 東歯大)

久光 久 (財務担当, 昭和大歯)

小野瀬英雄 (機関誌担当, 日大歯)

関根一郎 (医療合理化委員長, 朝日大歯)

前田勝正 (教育問題検討委員長, 九州大大学院)

寺下正道 (研究活性化委員長, 九州歯大)

須田英明 (学会のあり方検討委員長, 東京医歯大  
大学院)

加藤喜郎 (学術用語検討委員長, 日歯大新潟歯)

久保田 稔 (国際交流委員長, 岩手医大歯)

田中久義 (認定医審議会委員長, 日歯大)

石川 烈 (東京医歯大大学院)

監事：青島 健 (日大歯), 滝内春雄 (兵庫県)

理事：68名

評議員：319名

## 3. 学術大会開催

### 1) 2002年度春季学会 (第116回)

会期：平成14年5月30, 31日

会場：東京ドームホテル

主管校：東京歯科大学

大会長：平井義人教授 (東歯大)

特別講演：

1) 「歯科臨床の現状と展望」 小林義典教授 (日  
歯大)

2) 「顎口腔機能は全身の健康状態に反映するか」  
石川達也教授 (東歯大)

シンポジウム：

「歯科保存学領域へのレーザーの応用 — 臨床応用と  
作用機序について —」

認定医研修会講演

「歯周病患者における矯正治療の変遷と意義」

野口俊英教授 (愛知学院歯大)

一般講演：68題, ポスター発表：89題

理事会, 評議員会, 総会を開催。

### 2) 2002年度秋季学会 (第117回)・第4回日韓歯科保存 学会学術大会

会期：平成14年11月21, 22日

会場：徳島郷土文化会館

主管校：徳島大学歯学部

大会長：松尾敬志教授 (徳島歯大)

招待講演：

「Clinical Implications on Immunological Studies in

Endodontics」

Sung-Sum Lim 教授 (Seoul National University)

特別講演

「21世紀の医学と医療」 岸本忠三教授 (大阪大学  
総長)

シンポジウム：

「Cariology — Pulp Biology との連携を求めて —」

「歯周組織はなぜ破壊される — 歯周治療の将来展望  
を見据えて —」

認定医研修会講演：

「Minimal Intervention と無機・有機フッ素化合物」  
寺中敏夫教授 (神歯大)

臨床セッション：6題

「問題のある症例への対応, 保存修復, 歯内, 歯周」  
一般講演：58題, ポスター発表：116題 (韓国から  
の演題：12題)

理事会, 評議員会, 総会を開催。

「特定非営利活動法人日本歯科保存学会」の設立総会  
を挙行 (11月21日)。

## 4. 市民フォーラムの開催

第一回：「美しい笑顔のために — 白くきれいな歯  
広島フォーラム —」

平成14年6月8日 (土)

広島県歯科医師会館

第二回：「健康な白い歯に微笑を」

平成14年9月28日 (土)

岩手医科大学循環器医療センター

5. 認定医総数：795名 (認定医：629名, 指導医：166名)

## 6. 機関誌発行

「日本歯科保存学雑誌」平成14年4月～平成14年12月  
第45巻2, 3, 4, 5, 6号, 春季および秋季特別  
号を発行

## 7. 次年度の学術大会の予定

### 1) 2003年度春季学会 (第118回)

会期：平成15年6月5, 6日

会場：森のホール21

主管校：日本大学松戸歯学部

大会長：池見宅司教授 (日大松戸歯)

### 2) 2003年度秋季学会 (119回)

会期：平成15年11月6, 7日

会場：長良川国際会議場

岐阜ルネッサンスホテル

主管校：朝日大学歯学部

大会長：関根一郎教授 (朝日歯大)

## 日本補綴歯科学会

平井 敏博

(日本補綴歯科学会庶務担当理事, 北海道医療大学教授)

平成14年度の日本補綴歯科学会活動状況は以下の通りである。

1. 会員数 (平成15年 1月31日現在): 6,430名

2. 役員構成

(任期:平成13年 4月 1日~平成15年 3月31日)

会 長:川添堯彬

副 会 長:大山喬史 (次期学会長), 川和忠治

理 事:平井敏博 (庶務), 赤川安正 (学術), 細井紀雄 (編集), 岸 正孝 (会計), 川崎貴生 (教育), 古谷野 潔 (国際渉外), 井上 宏 (用語検討), 伊藤 裕 (医療問題検討), 天野秀雄 (会則等検討), 河野正司 (ガイドライン作成), 山内六男 (広報), 石橋寛二 (認定審議会), 渡辺誠, 濱田泰三, 甘利光治

監 事:森谷良彦, 藤井輝久

評 議 員:234名

3. 大 綱

以下の重点目標が昨年度から掲げられており, これに則り, 引き続き 2年目の活動を行った。なお, 本年度末に, 「平成13・14年度日本補綴歯科学会活動報告書」を発行する予定である。

1) 特定推進研究テーマの設定・奨励・顕彰:世界の補綴関連領域の研究・歯科医療の動向に照らし, 「特定推進研究テーマ」を設定し, 奨励・顕彰を実施した。

2) グローバル社会に対応した本学会情報の発信と学術情報の英語化・英文化:ITの積極的活用を展開する中で, ホームページ (HP) の充実, 学会誌の電子ジャーナル化, 英文誌の発行 (2002年10月, 1巻1号発行), 学術大会での英語によるポスターおよび口演発表, プログラムへの英文抄録掲載, 評議員メーリングリストの作成などを行った。

3) 補綴領域への疾患・病名の導入と治療体系の再編:歯科臨床および歯科医学教育・研究における「患者中心・EBM・EBD (POS) 化」に対応するためには補綴領域における「疾患・病名・症候重視」のパラダイムを変革する必要がある, 教育基準, 用語, 補綴治療のガイドラインの改訂, 再編, 作成を行った。

4) 認定医の増強:認定医の専門性や位置づけについては歯科医療界や歯科医学会全体で議論されているが, 本学会では, 「認定医」が保有すべきミニマムな「補綴の専門資格・範囲」を策定し, それをベースに認定医申請者を奨励・増強する方略を展開し, 当初の目標を達成できた。

5) 会員数・範囲の増強, 拡大:会員増強策の一環とし

て, 臨床家会員を一段と増強する必要があるため, 学術大会, 認定制度などを改革して, 本学会をさらに魅力あるものとし, さらに, コ・ワーカー, 外国人会員, 卒前学生などを視野に入れて会員増強を図った。

6) 法人化の準備, 検討:本学会の「法人化」に関し, 積極的かつ着実に取り組み, 準備検討を開始するとともに, 法人化に必要な知識を十分に蓄え, 実現へ向けた諸問題について検討した。

4. 学術大会開催

1) 第107回学術大会ならびに総会

会 期:平成14年 5月10, 11日

会 場:文京シビックホール (東京都)

大 会 長:小林義典 (日本歯科大学歯学部)

メインテーマ:「新しい歯科補綴のパラダイム  
-咬合の新しい展開-

特別講演:「21世紀国際化時代の日本の課題」

座長:小林義典, 講師:黒川 清 (東海  
大学医学部長)

メインシンポジウム:「インプラント補綴の咬合」

座長:赤川安正, 講師:保母須弥也, 三  
浦宏之, 宮内修平

臨床シンポジウム:「新しい人工歯への挑戦」

座長:野首孝祠, 講師:小林義典, 市川  
哲雄, 小出 馨

教育講演:「補綴臨床に必要な心身医学的治療姿勢」

座長:川添堯彬, 講師:小野 繁 (東医  
歯大歯学)

システムチェックレビュー:「咬合と EBM-現状に  
おけるレビュー」

座長:川崎貴生, 講師:皆木省吾助, 山  
内六男

臨床教育研修:「補綴治療のスキルアップ」

座長:嶋倉道郎, 講師:早川 巖, 安達  
康, 藤田忠寛

研究教育研修:「エビデンスを『測る』」

座長:矢谷博文, 講師:福原俊一 (京大  
医), 中山健夫 (京大医)

認定医研修:「EBM からとらえた補綴臨床」

座長:藤井弘之, 講師:野村修一, 佐々  
木啓一, 山森徹雄

技術・技工セッション:「インプラント補綴におけ  
るオーラルデザイン-技工サイドと臨床  
サイドのチームコミュニケーション」

座長:渡辺嘉一, 講師:齋木好太郎, 鈴  
木浩樹, 伊藤雄策, 寺尾登喜雄

併催シンポジウム 日本学術会議咬合学研連シンポ  
ジウム:「咬合と睡眠-睡眠時無呼吸と  
の関わり」

座長：渡辺 誠，講師：塩見利明，宮崎  
総一郎，山田好秋，小野卓史，小  
林義典

2) 第108回学術大会ならびに総会

会 期：平成14年10月11, 12日

会 場：名古屋国際会議場（名古屋市）

大 会 長：藤井輝久（朝日大学歯学部）

メインテーマ：「新しい歯科補綴のパラダイム  
－歯科補綴の専門性－」

特別講演：「岐路に立つ歯科補綴学」

座長：藤井輝久 大会長，講師：David  
Felton (University of North Caro-  
lina at Chapel Hill)

メインシンポジウム：「歯科補綴の専門性」

座長：川添堯彬 会長，講師：David Fel-  
ton, 赤川安正, 川和忠治, Dr. Jae-  
Ho Yang (Seoul National Univer-  
sity)

追加発言：石橋寛二

教育講演：「医学教育における OSCE の展開」

座長：倉知正和，講師：伴信太郎（名古  
屋大学医学部附属病院）

臨床教育研修：「補綴治療のスキルアップ」

座長：甘利光治，講師：祇園白信仁，佐  
藤裕二，佐藤 亨

研究教育研修：「エビデンスを『使う』」

座長：窪木拓男，講師：名郷直樹（作手  
村国民健康保険診療所），福岡敏  
雄（名古屋大学医学部救急医学）

認定医研修：「認定医に求められる補綴診療」

座長：石橋寛二，講師：佐藤友彦，野谷  
健治，川良美佐雄

緊急シンポジウム：「こんなに使われている義歯安  
定剤」

座長：早川 巖，講師：高橋英和，早川  
巖，濱田泰三，渡辺宣孝

技術・技工セッション：審美補綴における技工サイ  
ドと臨床サイドのチームコミュニケー  
ション

座長：宮崎 隆，講師：石橋寛二，浅野  
正司，中村健太郎，堀尾浩彦

臨床シンポジウム：「オーバーレイデンチャーの昨  
日・今日・明日」

座長：五十嵐順正，講師：真鍋 顕，長  
岡英一，長澤 亨

追加発言：松元 誠

5. 学術機関誌：「日本補綴歯科学会雑誌」 年間5冊  
発行

第46巻2号（平成14年4月10日発行）

第46巻3号（平成14年6月10日発行）

第46巻4号（平成14年8月10日発行）

第46巻5号（平成14年12月10日発行）

第47巻1号（平成15年2月10日発行）

「PROSTHODONTIC RESEARCH &  
PRACTICE」 年間1冊発行

VOL. 1 NO. 1 2002OCTOBER

6. 表彰者

1) 学会特別功労賞：小林義典，末次恒夫，長谷川成  
男，平安亮造，松浦智二，三木敬一

2) 学会論文賞：小林義典

3) 平成13年度特別推進研究優秀論文賞：金谷 貢，相  
澤秀夫

4) 平成13年度中堅優秀論文賞：笠原 紳，鈴木清貴

5) 平成13年度奨励論文賞：後藤まりえ，重田優子，宮  
前 真，長尾亜希子

6) 第107回大会課題口演コンペティション優秀賞・デ  
ンツプライ賞：池邊一典，中島 克，松本卓也，松  
浦尚志

社団法人 日本口腔外科学会

古田 勲

（第48回日本口腔外科学会総会長・富山医科薬科大学教授）

1. 会員数 8,330名（平成14年8月31日現在）

2. 役員構成

（任期：平成13年10月25日～平成15年10月24日）

理 事 長：瀬戸皖一

常任理事：野間弘康，寶田 博，山本美朗

理 事：飯塚忠彦，井口次夫，扇内秀樹，尾崎登  
喜雄，覚道健治，鳥原政司，杉原一正，  
田川俊郎，戸塚靖則，中村武夫，長山  
勝，福田仁一，古田 勲，山下徹郎，山  
田祐敬，吉澤信夫

監 事：新藤潤一，佐藤光信

3. 学術集会等

第47回総会学術大会が，総会長小浜源郁教授（札幌医  
科大学口腔外科学講座）の下で，平成14年10月31日（木），11  
月1日（金）の2日間，札幌の北海道厚生年金会館を主  
会場として開催された。今回は北海道にて，“口腔外科  
の夢を紡ぐ”という標語の下，演題総数674題（一般演  
題645，特別企画延べ29）も過去最高で参加者2,000名を  
超える大盛会となった。

そのうち，特別講演は①比嘉良治氏の『夢を追いつづ  
ける—ニューヨークにおける芸術家の歩み』，②Magne  
Bryne教授の『The invasive front of oral carcinoma.  
The most important area for predicting prognosis.』  
で，教育講演は，神保孝一教授の『口腔内悪性黒色腫：  
皮膚黒色腫との比較』であった。また今回より始まった

学会による指名研究報告は、上田 実教授による『再生医学の現状とその口腔外科臨床への応用』であったが、それぞれ会員に深い感銘を与えた。

一方、シンポジウム、ワークショップ、ミニシンポ等多彩かつ貴重な内容にていずれも活発な討議がなされた。

また第2回学会賞は2名に、優秀ポスター賞は33名に授与された。地方会、北日本地方会1回、関東地方会2回、中部地方会1回、近畿地方会1回、中国四国地方会1回、九州地方会1回が開催された。

平成14年度の認定医試験合格者は77名であり、認定総数は1,418名、また42名の合格者を加え、本学会指導医総数は672名となり、指定研修機関は214を数える。

一方、平成13年より一般歯科臨床医を対象とし、ヒヤリハット、偶発症例を中心とし、『歯科臨床医リフレッシュセミナー』を本学会標榜委員会担当の下に開催し、平成14年は地方会時に2度行われたが極めて好評のため平成15年度は各地方会開催時に併合し、今後救急蘇生法の実践も予定されており、病診連携の一層の強化が期待される。

第6回アジア口腔顎顔面外科学会総会（総会長：野間弘康東京歯科大学教授）は第49回日本口腔外科学会総会（総会長：扇内秀樹東京女子医科大学教授）との共催で、2004年10月20日（水）から23日（土）までの4日間、幕張メッセ国際会議場で開催予定となっている。

なお、第48回（平成15年度）総会は、本学会創立70周年式典、祝賀会を併せ、10月22、23、24日富山国際会議場を主会場として開催される。

## 日本矯正歯科学会

花田 晃治

（日本矯正歯科学会会長・新潟大学教授）

1. 会員数：5,864名（平成14年9月30日現在）
2. 役員構成：

（任期：平成13年1月1日～平成14年12月31日）

会 長：花田晃治

副 会 長：三谷英夫、川本達雄

総務理事：相馬邦道

学術理事：高田健治（学術委員会委員：溝口 到，森山啓司）

編集理事：山本照子（編集委員会委員：足立 敏，飯田順一郎，葛西一貴，三浦廣行）

認定理事：浅井保彦（認定委員会委員：平出隆俊，浅野央男，田中進平，柄 博治，土持 正，福井隆彦，堀内敦彦，正木史洋，宮崎晴代）

国際渉外理事：丹根一夫（国際渉外委員会委員：尾崎武正，根津 浩，山口和憲）

国内渉外理事：後藤滋巳，筒井照子

生涯研修理事：氷室利彦（生涯研修委員会委員：植木和弘，岡田昭人，鐘ヶ江晴秀，久保田隆朗，府川俊彦）

財務理事：平下斐雄（財務委員会委員：宇賀 晃，平野 護，篠原 親）

専門医制度準備委員会（委員長：浅井保彦，副委員長：渡辺 修，委員：伊藤学而，稲毛滋自，井上裕子，澤端喜明，島田 正，糠塚重徳，布田榮作）

広報委員会（委員長：相馬邦道，副委員長：山田一尋，委員：石川博久，加藤靖之，佐藤享至，田中隆一，名和弘幸，榎 宏太郎，松浦輝雄，宮菌久信，国内渉外理事：後藤滋巳）

授賞候補者選考委員会（学会賞：会長，川本達雄，黒田敬之，柴崎好伸，奨励賞：高田健治，山本照子，飯田順一郎，溝口 到）

学術大会運営会議（議長：川本達雄，委員：浅井保彦，黒田康子，後藤滋巳，相馬邦道，高田健治，丹根一夫，筒井照子，丹羽金一郎，日置茂弘，氷室利彦，平下斐雄，森田修一）

学会法人化促進委員会（委員長：石黒慶一，副委員長：小川邦彦，委員：梶原忠嘉，船木純三，国内渉外理事：後藤滋巳，顧問：安達哲夫）

医療問題検討委員会（委員長：筒井照子，副委員長：花岡 宏，委員：大塚純正，曾矢猛美，前田真琴）

学校歯科保健委員会（委員長：筒井照子，副委員長：小坂 肇，委員：石川博之，居波徹，北川原 健）

倫理規定検討委員会（委員長：花田晃治，委員：伊藤和明，植木和弘，大野肅英，田中 巽，中野耕輔，深町博臣，横田 盛）

卒後教育委員会（委員長：山口秀晴，委員：石川晴夫，鐘ヶ江晴秀，清水典佳，毛利 環，吉野成史）

### 3. 平成14年度学術大会

第61回日本矯正歯科学会大会は、平成14年10月22日～24日まで名古屋国際会議場において開催された。

大 会 長：丹羽金一郎（朝日大学歯学部教授）

特別講演

『THREE-DIMENSIONAL INTRAORAL DISTRACTION OSTEOGENESIS: ORTHODONTIC-SURGICAL APPROACH』

CÉSARA. GUERRERO, D. D. S.

臨床セミナー I

エッジワイズ法より発展した治療方法

## 1) 『Dr. Kim の分析法と MEAW による治療』

池上富雄

## 2) 『LAS の考え方と治療法』 河合秀一

## 3) 『MBT システム』 古賀正忠

## 4) 『Roth Philosophy ・治療目標の必要性』

池田和己

## 臨床セミナーⅡ

エッジワイズ法より発展した治療方法

## 1) 『CAD テクニックによる非抜歯矯正治療』

賀久浩生

## 2) 『The Alexander Discipline の日本人への応用』

高木伸治

## 3) 『KOSAKA プレーンアーチシステムについて』

小坂 肇

## 4) 『Zerobase Bioprogressive Philosophy の診断と治療』 根津 浩

## スタッフ アンド ドクター セミナー

— スタッフは患者さんならびにドクターのニーズにどのように応えるか —

## 1) 『矯正歯科専門医院におけるスタッフの役割』

池森由幸, 河合美江, 黒宮真由美, 水野稚子

## 2) 『T. Q. M. の矯正歯科への応用』

佐藤英彦, 古川純子, 山口富喜, 柴垣久美子  
シンポジウム 美しい顔とは

## 1) 『矯正治療と顔の美』 与五沢文夫

## 2) 『美しい顔は平均顔である?』 中島昭彦

## 3) 『日本人の美貌観は変わるか』 村澤博人

## 4) 『つくられる顔の美意識』 大坊郁夫

## 日本学術会議口腔機能学研究連絡委員会シンポジウム

## 『QOL 向上に寄与する口腔機能の意義 — その 1 噛むことと噛めること —』

## 1) 『口腔機能を包括的にとらえよう』 森本俊文

2) 『口腔機能は全身の機能を賦活する』 中田 稔,  
藤瀬多佳子

## 3) 『QOL 向上に寄与する口腔機能の評価方法』

花田信弘

## 4) 『高齢社会における口腔機能の意義』 平井敏博

## サテライトセミナー(1):

先天異常を伴う患者の矯正治療

## 1) 『矯正治療の保険診療における留意点』 筒井照子

## 2) 『チーム医療における矯正歯科の役割』 府川俊彦

## サテライトセミナー(2):

再生医療と矯正治療の接点

## 1) 『再生医学が矯正歯科臨床にもたらすもの』

森山啓司

## 2) 『ティッシュエンジニアリングの進歩と歯周組織再生療法への応用』 池澤一彦

テーブルクリニック: 3 題

ラウンドテーブルディスカッション: 18 題

学術・症例展示, 症例報告, 主題口演: 合計357題  
他に, 認定委員症例展示, 商社展示50社

## 4. 平成15年度学術大会の予定

第62回日本矯正歯科学会大会

日 時: 平成15年10月8日~10日

会 場: 朱鷺メッセ (新潟市)

大会長: 花田晃治 (新潟大学教授)

## 5. 平成14年度日本矯正歯科学会雑誌

(Orthodontic Waves)

第61巻1号~6号 (第3, 6号は英文号)

## 6. その他

認定医1,967名 指導医506名 (平成14年10月末現在)

## 日本口腔衛生学会

中垣 晴男

(日本口腔衛生学会理事長・愛知学院大学教授)

日本口腔衛生学会は1952 (昭和27) 年に口腔衛生学会としてスタートし, 1980 (昭和55) 年に日本口腔衛生学会と改称し, 昨年50年目を迎え, 本年2002 (平成14) 年9月13, 14日に大阪で第51回日本口腔衛生学会・総会, を開催致しました。

## 1. 会の構成と会員数 (平成14年8月20日現在)

## 1) 理事数 52名 (うち常任理事13名\*)

監 事 2名

\* (理事長) 中垣晴男 (庶務) 渡辺達夫, 松久保隆 (会計) 米満正美, 向井美恵 (編集) 竹原直道, 宮崎秀夫 (地方会) 小林清吾, 神原正樹 (研究) 雫石 聡, 安井利一 (認定医) 荒川浩久 (無任所) 瀧口 徹 (監事) 栗山純雄, 吉田 茂

## 2) 評議員数 193名

## 3) 会員数

名誉会員 21名

正 会 員 2,339名

賛助会員 2名

合 計 2,362名

## 4) 役員会開催

平成13年2月15日第4回常任理事会

平成14年5月28日第1回常任理事会

平成14年8月26日第2回常任理事会

平成14年9月13日第3回常任理事会および理事会

(平成15年2月18日第4回常任理事会予定)

## 2. 学術大会・総会の開催

過日9月13日 (金)・14日 (土) 大阪国際会議場で第51回日本口腔衛生学会・総会が大阪歯科大学神原正樹教授を学会長として開催しました。特別講演1は米・インディアナ大ストウキー (G. K. Stookey) 教授の「う蝕の初期診断」, 基調講演はスウェーデンのハルムスタッフの L. G. パターソン (L. G. Peterson) 教授「エビデ

ンス・ベースド・プリベンションー歯科医療の将来の顔」, 特別講演2は厚労省中谷比呂樹大臣官房参事官の「健康日本21の推進と健康増進法」, および京都大学の中山健夫教授の「ポピュレーション・ストラテジー; エビデンス・ベースド・ヘルスケアの視点から」と大変有用で豊富な内容であった。シンポジウムも「早期う蝕診断」, 「口腔保健の新しい潮流」, 「健康日本21の歯科保健目標達成のための戦略」と3つあり, まさに21世紀のkey wordsが入った学会であった。また, 自由集会5, 一般研究発表193題であった。

一方総会の方では, 報告と協議題が検討された。とくに今回は4つの委員会の新設(医療問題委員会, 情報委員会, 国際交流委員会, 禁煙推進委員会)が認められた。

### 3. 機関誌の発行

日本口腔衛生学会雑誌52巻1号～5号まで発行済み。

### 4. 認定医制度

口腔衛生学会認定医298名(平成14年9月13日現在)。

来年の平成15年2月16日(日)認定医講習会を東京にて開催予定。

### 5. 国際交流

国際交流委員会が新たにスタートした。また, 韓国のKorean Academy of Dental Healthと姉妹提携している。毎年交互に代表を学会総会に派遣交換, 講演を行っている。ちなみに, 平成14年11月は中垣晴男理事長が韓国の第41回総会へ出席, 特別講演を行った。

先生方へ

「健康日本21」を挙げるまでもなく, 国民の健康づくりの意識が向上しています。会員の先生方と専門学会としての本学会とは一緒に支援していくことが大切と思っています。ぜひ本会に参加し, また認定医になっていたたくことを期待しています。

## 日本歯科理工学会

### 西山 實

(日本歯科理工学会会長・日本大学教授)

#### 1. 会員数と構成

会員数は正会員・名誉会員2,036名, 法人会員55社(平成14年9月30日現在)で, その構成は, 歯科器材の研究に携わっている大学の歯科理工研究者・歯科臨床研究者, 臨床歯科医, 歯科技工士, 歯科衛生士, 理学・工学研究者, 企業関係者など広範囲に及んでいる。

#### 2. 役員構成

執行部は会長, 副会長, 常任理事(7名), 監事(2名)の構成で, 任期は2年である。理事・評議員は, 上記の各分野の代表者が当たっている。平成14・15年度の常任理事の氏名・職務分担, 理事・評議員名簿はホームページを参照にされたい。

#### 3. 学術講演会

##### 1) 第39回学術講演会・総会

標記大会は, 平成14年4月13日・14日の両日にわたって, 日本歯科大学歯学部校舎において同大学吉田隆一教授を大会長として開催された。昭和大学歯学部松本光吉教授による特別講演「歯科におけるレーザー治療」をはじめ, 各分野の代表者によるシンポジウム「機能水の基礎と新展開」, 歯科器材調査研究会からの歯科材料の生物学的安全性および鑄造用金銀パラジウム合金の代替材料に関する調査報告に加えて, 口頭発表44題, ポスター発表86題の合計130題の一般講演があった。また, 研究奨励賞応募講演は6題で行われ, 1演題が表彰された。

##### 2) 第40回学術講演会

標記大会は, 平成14年8月31日, 9月1日の両日にわたって塩尻市文化会館において松本歯科大学伊藤充雄教授を大会長として開催された。特別講演は, 同大学高橋直之教授による「骨吸収はどのように調節されているか」と題して行われ, 理工21世紀研究プロジェクトからは「健康科学における予防器械—予防填塞材」と「次世代の骨再生・再建材料」の2題の報告があった。一般講演は, 口頭発表39題, ポスター発表76題の合計115題であった。また, 5題の研究奨励賞応募講演があり, 1演題が表彰された。

学術講演会への演題応募は, 平成15年第41回大会からJ-STAGEを利用してホームページからオンライン登録で行うことになった。

##### 3) 第4回国際歯科材料学会議

標記会議は, 本学会とAcademy of Dental Materials(米国)との共催によるもので, 2002年10月29日～11月1日ホノルル市ハワイコンベンションセンターで開催された。演題は, 招待講演10題(本学会5名, ADM5名), 一般講演250題(口頭発表19題, ポスター発表231題)の合計260題で, 参加登録者は410名強の盛大な会議となった。

#### 3. 学会誌

機関誌として和文誌「歯科材料・器械」(年6回発刊)と英文誌「Dental Materials Journal」(年4回発刊)がある。英文誌は, これまでの実績が評価されてISIデータベースへの採択が決まり, Vol.21, No.1(2002)からインパクトファクターが付くことになった。これは, 日本歯科医学会16分科会の雑誌のうち初の快挙である。このほかには, 歯科器材に関する学術情報誌として「DE」(年4回発刊)がある。

#### 4. 調査研究活動

本学会の社会貢献として, 時代に求められる歯科器材および歯科技術に関して, 広く調査研究を行っている。最近では, 「21世紀における, 歯科材料の生物学的安全性について—とくに内分泌攪乱作用に関連して—」というテーマをまとめ歯科材料・器械21巻4号に掲載し

た。近くホームページに公開予定である。現在は、歯科材料の中で一番の話題となっている鋳造用金銀パラジウム合金とその代替材料について調査研究が進められている。

#### 5. 称号制度

歯科材料・器械および歯科技術の基礎知識ならびに最新の知識の普及を目指し、その進歩・発展に寄与できる指導の人材を養成することを目的として創設された本学会独自のデンタルマテリアル・アドバイザー認定コースは、平成15年4月からスタートする予定である。

#### 6. 国際交流

主には米国標準技術研究所 (NIST), 米国 Academy of Dental Materials, 韓国大韓歯科器材学会およびタイ国歯科補綴学会と交流を持っている。

#### 7. ホームページ

和・英両文で国内外に学会活動の全般について広報に務めている。アドレスは、<http://www.soc.nii.ac.jp/jsdmd/>である。

#### 8. 学会事務局

(財)口腔保健協会の学会部におく。

所在地：東京都豊島区駒込1-43-9 駒込 TS ビル

電話：03-3947-8891 Fax：03-3947-8341

## 日本歯科放射線学会

### 佐々木武仁

(日本歯科放射線学会理事長・東京医科歯科大学教授)

1. 会員数：1,318名 (平成14年9月30日現在)

2. 役員構成：

理事長：佐々木武仁

理事：10名

岡野友宏, 鹿島 勇, 神田重信, 岸 幹二, 古跡養之真, 佐々木武仁, 篠田宏司, 谷本啓二, 野井倉武憲, 藤下昌巳

監事：2名

淵端 孟, 和田卓郎

任期は平成12年～14年度。この他にその年の会長 (中村 卓)と次期会長 (中村太保)が役員会の構成員となる。

3. 役員会

平成14年は、第163, 164, 165回の定例役員会が、平成14年1月21日, 7月23日, 10月16日に、臨時役員会が3月19日に開かれた。

4. 1) 平成14年度学術大会

平成14年度第43回学会総会及び学術大会は、長崎大学歯学部教授・中村 卓会長のもとで、10月16日～18日に長崎ブリックホールにて開催された。演題総数は118題 (ワークショップ27題, 一般講演91題), 宿題報告は日本大学松戸歯学部・金田 隆教授による「顎口腔領域のMRI 診断」と広島大学歯学部・藤田寛助教授による「低

線量率組織内照射による早期舌癌の放射線治療」, 教育講演は「シェーグレン症候群」(倉敷成人病センター副院長宮脇昌二)が行われた。第7回臨床画像大会が小林馨, 鶴見大学歯学部助教授の大会長の下で、4月26, 27日に鶴見大学会館にて開催された。基調テーマは「顎関節疾患の画像診断とIVR: 画像診断における Minimum Requirement」で、15のワーキンググループ報告, 教育講演「医用4次元画像を用いた人体動作の形態情報と機能情報の統合」(東京慈恵会医科大学教授・鈴木直樹), 一般演題25題が行われた。

2) 次年度学術大会

第44回学会総会および学術大会は北海道大学歯学部教授・中村太保会長のもとで、平成15年10月2～4日に北海道大学学術交流会館で開催される予定である。第8回臨床画像大会は日本歯科大学新潟歯学部教授・土持 真大会長の元で、唾液腺疾患をメインテーマとして平成15年5月30日, 31日に開催される予定である。

5. 研究動向

画像診断分野の研究がCT, MRI, 超音波画像, 高分解能歯科用CT, デジタル画像診断を中心に活発に行われている。これらの多くの画像診断技術の有効性と選択基準について今後の研究が必要になっている。

6. 学会機関誌

和文の「歯科放射線」が増刊号を含めて年5回, 英文の「Oral Radiology」が年2回発行されている。

7. 認定医制度

認定医・指導医・研修機関数はそれぞれ239名・68名・31機関である (平成14年9月30日現在)。認定医研修会が平成14年4月28日鶴見大学歯学部で開催され、教育講演「歯科放射線検査における最近の放射線防護の考え方」(佐々木武仁東京医科歯科大学教授), 「歯科用デジタル画像診断システムの特徴とその利用法」(吉浦一紀九州大学助教授), 「インプラントの画像診断支援」(内藤宗孝愛知学院大学助教授)が行われた。

8. 国際交流

2002年6月14～16日 Kaohsiung, Taiwan で 4th Asian Congress of Oral and Maxillo-Facial Radiology が President Prof. Li-Min Lin (Kaohsiung Medical University, College of Dental Science) の下で開催され、特別講演7題, 一般講演82題の発表がなされた。日本は、参加者も発表者も最も多い国で、特別講演として、「MR Imaging of Maxillofacial Lesions」(日本大学松戸歯学部金田隆教授), 「Efficacy of Image Diagnosis on Temporomandibular Joint Disorders」(鶴見大学歯学部小林 馨助教授)の発表がなされた。2002年10月30日～11月3日 Wuhang, China で National Symposium of Chinese Society of Oral Radiology (President Prof. Xu-chen MA, Peking University School of Stomatology) が開催され、日本から特別講演「Toward More Efficient Imag-



ing in Oral and Maxillofacial Radiology」(佐々木武仁 東京医科歯科大学教授)の発表がなされた。

## 日本小児歯科学会

小口 春久

(日本小児歯科学会会長・北海道大学大学院歯学研究科教授)

### 1. 会員数 (平成14年12月1日現在)

|      |        |
|------|--------|
| 顧問   | 1名     |
| 名誉会員 | 21名    |
| 一般会員 | 4,190名 |
| 賛助会員 | 22社    |

### 2. 役員構成

役員は、会長以下、理事39名、監事2名、評議員58名であり、そのうち会長、副会長および理事から選任された11名の常務理事で常務理事会を構成している。任期は2年間で、現役員の任期は、平成14、15年度である。会長・副会長・常務理事の氏名と担当は、本誌第40巻754～755頁を参照されたい。

### 3. 役員会

常務理事会、理事会は原則として年4回、評議員会と総会を年1回開催している。

上記の各委員会の他、表彰選考委員会(委員長:木村光孝)が新たに設置され学会賞、奨励賞候補の選定を審議するほか、平成13年度から(株)Lionのスポンサーシップによる学術賞(Lion Award)候補の審査を担当している。さらに平成15年度からは大学院生を対象に、優れた研究成果を挙げた者に4名以内に日本小児歯科学会デンツプライ賞が授与されることになった。また、平成14年度から将来検討委員会内に法人化推進作業部会、医療安全推進作業部会が設置された。さらに日本小児歯科学会と地方会との連絡を密にするために、地方会連絡協議会が設置された。

### 4. 学術大会

学術大会は年1回開催され、平成14年度(第40回大会)は東京歯科大学小児歯科学講座 薬師寺 仁教授が大会長を務め、平成14年6月6、7日に千葉市の幕張メッセ国際会議場で開催された。大会は、特別講演2題、宿題報告1題、シンポジウムおよび歯科衛生士セミナーの他、一般口演発表77題、ポスター発表111題など、多彩な内容で開催された。

第40回大会および総会の前日の6月5日午後から本会創立40周年記念式典・記念講演・祝賀会が、ホテルニューオータニ幕張において開催された。

### 5. 次年度学術大会

平成15年度学術大会(第41回大会および総会)は、平成15年5月29、30日に日本歯科大学新潟学部の小児歯科学講座が担当し、新潟市の朱鷺メッセにて開催される。

### 6. 国際会議の開催

第3回アジア小児歯科学会議は、韓国小児歯科学会が担当し、平成14年10月23日～25日の3日間にわたり、韓国チェジュ島において開催された。口頭発表55題(日本からの演題3題)、ポスター発表102題(日本からの演題33題)の他、特別講演3題、シンポジウム1題などがあった。第4回大会は平成16年タイ国バンコクにおいて開催される。

### 7. 学術集会

学術集会は平成15年2月11日(火)14:00～16:00の予定で「少子社会に対する取組みの現状と展望」をテーマに東京医科歯科大学歯学部特別講堂(御茶ノ水)で開催される。

### 8. 学会機関誌

和文誌「小児歯科学雑誌」は、学術大会抄録集を含め年5号発刊しており、第40巻は原著論文59編、臨床報告11編の他、地方会開催記録などを掲載した。また英文誌として「Pediatric Dental Journal」を年1回発刊し、第12巻には原著12編、症例報告3編を掲載した。また15年3月には第13巻を発刊する予定であり、原著15編、症例報告3編を掲載予定である。

### 9. 認定医制度

平成14年12月1日現在、指導医は75名、認定医は1,654名である。平成14年度認定医生涯研修セミナーはメインテーマ「学校歯科保健」で、平成14年9月29日(日)に昭和大学上條講堂、11月10日(日)に愛知学院大学楠元講堂にて開催された。

## 日本歯周病学会

石川 烈

(日本歯周病学会理事長・東京医科歯科大学大学院 歯医学総合研究科教授)

### 1. 会員数 (平成14年11月30日現在)

|      |           |
|------|-----------|
| 名誉会員 | 32名       |
| 一般会員 | 4,827名    |
| 賛助会員 | 16社       |
| 合計   | 4,875名(社) |

### 2. 役員構成

(任期:平成12年4月1日～平成15年3月31日)

理事長:石川 烈

副理事長:伊藤公一(学術雑誌編集委員長)

常任理事:新井 高(会計担当,用語委員長,認定医・認定医審議会委員長)

長谷川紘司(庶務担当)

横田 誠(教育委員長)

永田俊彦(研究委員長)

鴨井久一(医療委員長)

山田 了(会則委員長)

栗原英見（国際交流委員長）  
 小鷲悠典（学会あり方委員長）  
 岡本 浩（歯科衛生士関連委員長）  
 岩山幸雄（臨床研修会委員長）  
 田中昭男（ホームページ委員長）  
 吉江弘正（2003AAP-JSP 大会組織委員長）

監 事：村井正大，齊藤 滋  
 理 事：各大学歯周病担当講座主任教授26名，歯周病関連の基礎ならびに臨床講座担当主任教授10名，学外臨床医4名の計40名  
 評 議 員：学内評議員156名，学外評議員76名の計232名

### 3. 役員会

常任理事会 年4回，理事会 年2回，評議員会および総会 年2回を原則として開催している。

### 4. 第44回学術大会

学術大会は年2回（春と秋）に開催され，春季学術大会（平成14年4月25・26日）は東京医科歯科大学大学院・石川 烈教授の担当（宮田 隆理事退職のため）で開催され，その内容は，一般講演ならびに一般講演ポスター，歯科衛生士一般講演，認定医ポスターに加えて，特別講演1題，臨床特別フォーラム3題，学会賞受賞講演2題，歯科衛生士特別講演1題，シンポジウム1題，認定医教育講演2題，歯科衛生士教育講演3題であった。秋季学術大会（10月25・26日）は広島大学・栗原英見教授の担当で開催され，その内容は，一般講演ならびに一般講演ポスター，歯科衛生士一般講演，認定医ポスターに加えて，特別講演3題，シンポジウム1題，臨床特別講演1題，認定医教育講演1題，歯科衛生士教育講演2題，韓国招待講演1題，ランチョンセミナー3題，市民公開講座であった。いずれの学術大会も盛會裡に終了した。

### 5. 平成15年度学術大会予定

春季学術大会は，日本大学・伊藤公一教授の担当で4月25・26日（東京都）に，秋季学術大会は，新潟大学・吉江弘正教授の担当で10月17・18日（新潟市）に，開催が予定されている。

### 6. 学会機関誌

日本歯周病学会会誌は，学会特別号（抄録集）を加えて，年6回発行している。昨年より，Journal of Periodontal Research（年6回発行）が本学会のaffiliate journal（提携雑誌）となった。

### 7. 認定医関連（平成14年11月30日現在）

指導医138名，認定医571名，指定研修施設53箇所が認定されている。なお，認定医審査は，書類審査およびケースプレゼンテーションに対する口答試問を行っている。

### 8. その他

本会では，歯周治療の普及を目指して，従来の学術大

会に加えて，歯周病臨床研修会を毎年開催している。平成14年度は，近畿地区（11月10日：和歌山市）で第1回臨床研修会を，九州地区（11月17日：鹿児島市）で第4回臨床研修会を開催した。さらに，第5回中国地区（広島市）と第2回東北地区（郡山市）の臨床研修会も予定されている。国際交流活動も活発に行っており，大韓歯周科学会（KAP）との間では毎年招待講演者の交換を行っており，平成14年度はDr. Young-Soo Suh, KAP理事長が来日し，特別講演を行った。また，日中国交正常化30周年記念日中医学大会（11月3日～5日）へ本学会から8題の演題を発表した。アメリカ歯周病学会とは，第86回アメリカ歯周病学会併催日本歯周病学会（2000年：ハワイ）に引き続き，第89回アメリカ歯周病学会併催日本歯周病学会（2003年：サンフランシスコ）を開催するために，組織委員会を立ち上げた。

## 日本歯科麻酔学会

上田 裕

（日本歯科麻酔学会理事長・大阪歯科大学名誉教授）

### 1. 会員数（平成14年8月31日現在）

名誉会員 16名  
 賛助会員 17社  
 一般会員 2,078名  
 合 計 2,111名

### 2. 役員構成

理 事 長：上田 裕

常任理事：福島和昭（庶務担当）

海野雅浩（会計・認定委員会担当）

東理十三雄（渉外国際交流担当）

岩月尚文（指導医審査委員会担当）

金子 譲（雑誌編集委員会担当）

染谷源治（事故対策委員会担当）

古屋英毅（標榜科名委員会・中久喜賞選考委員会担当）

新家 昇（保険対策委員会担当）

大井久美子（教育研修委員会担当）

河原道夫（学術委員会担当）

雨宮義弘（機構検討委員会担当）

城 茂治（広報委員会担当）

理 事：池本清海，渋谷 敏，嶋田昌彦，杉田俊博，鈴木長明，梶山加綱，住友雅人，谷口省吾，中條信義，仲西 修，原田純，広瀬伊佐夫，見崎 徹，吉村 節，丹羽 均，吉田和市

本学会の理事会は，歯科大学または大学歯学部における歯科麻酔学講座または歯科麻酔科の責任者，および関連施設の責任者をもって構成している。

監 事 工藤逸郎，平川方久

評議員 182名

### 3. 学術大会開催

第30回大会は、東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科 口腔機能再構築学系 口腔機能再建学講座 麻酔・生体管理学分野・海野雅浩教授の会長のもとで、平成14年9月19日～21日に学術総合センター、如水会館およびパレスホテルで開催された。その内容は特別講演「きれいな社会の落とし穴—アトピーからO157まで—」（東京医歯大学大学院 藤田紘一郎教授）、教育講演1「障害者医療の現状と課題」（東京都立東大和療育センター 有馬正高院長）、教育講演2「三叉神経痛および舌咽神経痛の画像診断と治療」（東京医歯大学大学院 大野喜久郎教授）、久保田康耶記念講演（東北大学大学院 岩月尚文教授）、宿題報告「ニューロパシックペインに関する基礎的、臨床的研究」（大阪歯科大学 佐久間泰司講師）、ランチョンセミナー「アナフィラキシーの治療と機序—局所麻酔薬アレルギーを中心に—」（順天堂大学光畑裕正助教授）、一般演題148題で開催された。

### 4. 次年度学術大会の予定

第31回大会は平成15年9月19日から21日までの3日間、嶋田昌彦会長（岡山大学大学院教授）のもとで倉敷市芸文館において開催予定である。

### 5. 学会機関誌

本学会では、年5冊の機関誌「日本歯科麻酔学会誌」を発行している。平成14年度は第30巻第1号から第5号までの5冊が発行された。

### 6. 認定医とリフレッシュャーコース

昭和51年度から始まった本学会認定医試験は本年度で第26回を迎えた。本年度は35名が合格し、本学会認定医は894名となった。成績優秀者を表彰する松田学術奨励賞は若松愛子氏（鹿児島大学歯学部）に贈られた。なお、本学会では認定医のためのリフレッシュャーコースを毎年開催しており、本年の第16回は東京医歯大学5号館特別講堂で行われた。

### 7. 指導医制度

本学会は、学会認定医を志望するものの指導と地域歯科医療における中核としての歯科麻酔学の指導のために、日本歯科麻酔学会指導医制度を平成6年より発足させた。本年度は5名が合格し、本学会指導医は合計127名となった。

### 8. 中久喜学術賞

平成13年度の本学会誌に掲載された原著および臨床論文のうち、優秀な論文に対して与えられる賞である。今年度は、野村洋文氏他（日本大学歯学部歯科麻酔学講座）による「眼窩下神経CCIモデルに対するgabapentin投与の有効性に関する研究」が受賞した。

## 日本歯科医史学会

谷津 三雄

（日本歯科医史学会理事長・日本大学名誉教授）

### 1. 会員数（平成14年9月30日現在）

名誉会員 7名

一般会員 502名

### 2. 役員構成

理事長：谷津三雄

理事：工藤逸郎，高北義彦，斉藤貞雄，榊原悠紀田郎，渋谷 敏，下総高次，新藤恵久，中原 泉，西巻明彦，丹羽源男，森山徳長

監事：長谷川正康，戸出一郎

評議員数 52名

### 3. 学術大会開催

平成14年度の学術大会は、会長 中原 泉（日本歯科大学学長）のもとで平成14年9月28～29日に第30回日本歯科医史学会総会・学術大会および第103回日本医史学会・学術大会の合同開催学会で行われた（会場：日本歯科大学新潟歯学部）。医学、歯科医学における専門分科会の合同学術大会の開催は他に見られないことである。日本医史学会と日本歯科医史学会では、昭和44年（第70回日本医史学会・第2回歯学史集談会・第11回蘭学資料研究大会）、昭和55年（第81回日本医史学会・第25回日本薬史学会・第8回日本歯科医史学会）、平成4年（第93回日本医史学会・第20回日本歯科医史学会）と、およそ10年に一度、合同学会を開催してきたが今回は4回目ということになる。

特別講演2題は両学会の理事長による「新潟県における医学教育前史」（蒲原 宏）および「日本医史学会と日本歯科医史学会」（谷津三雄）が行われた。また、一般演題数は76題行われた。

### 4. 月例研究発表会

本学会では、設立以来月に1回を目途に形式にとらわれない自由な発表討論と会員相互の親睦を計る目的から「月例会」を開催している。これまでの開催は317回（平成14年12月）を数える。

### 5. 機関誌

「日本歯科医史学会々誌」は第24巻第3号、4号を発刊した。

### 6. 次年度の学術大会

次年度、第31回日本歯科医史学会総会および学術大会は平成15年10月18日（土）、戸出一郎会長のもと開催される予定である。

## 日本歯科医療管理学会

橋本 佳潤

(日本歯科医療管理学会専務理事)

今期は役員改選があり、森本会長が再選されて役員の変動があった。IT化も進展し、学術大会の一部をインターネットで動画配信して各界から大きな反響を得ている。また支部活動も地域の特性を生かしながら益々活発化している。本学会の活動状況の概要は次のとおりである。

### 1. 会員数 (平成14年12月10日現在)

一般会員 1,312名

維持会員 5社

賛助会員 10社

### 2. 役員 (任期：平成14年4月1日～16年3月31日)

会長：森本 基

副会長：高津茂樹, 滝内春雄

専務理事：橋本佳潤

常任理事：江田 正 (庶務), 木下正道 (会計), 奥野善彦, 末高武彦, 中垣晴男, 西川博文, 永山正人, 宮内啓友, 宮武光吉, 黒田延彦, 尾崎哲則 (以上渉外), 梶田克巨 (情報), 北村中也 (編集), 伊東昌俊 (フォーラム)

支部：松田浩一 (北海道), 橋場友幹 (東北), 江間誠一郎 (関東), 須賀康夫 (東海), 滝内春雄 (関西), 重田司郎 (中国), 久保田 晃 (四国), 岩崎庄市 (九州)

監事：櫻井善忠, 鍵和田信二

### 3. 学術大会

第43回日本歯科医療管理学会学術大会・総会は平成14年7月13日～14日福岡県歯科医師会館で「やりましょう！新しいおつきあい—歯科界からの発信—」を大会テーマに開催された (大会長岩崎庄市, 準備委員長牟田悟朗)。一般口演23題, ポスター発表35題と特別講演2題「法律と制度面からみた歯科医師・患者関係」(鶴見大学歯学部・宮武光吉), 「選ばれる歯科医療を目指して」(東京医科歯科大学大学院・寺岡加代), 教育講演3題「歯科医療のIT化」(梶田克巨情報担当常任理事)「歯科医療を取り巻く情報化の流れ」(森本徳明情報委員), 「歯科医療のモデリング」(井部孝也情報委員), およびシンポジウム「やりましょう！新しいおつきあい」伊東隆利座長 (本会理事), 廣田耕三 (日本病院会理事), 辻本好子 (ささえあい医療人権センター COML 理事長), 中野 充 (北九州市開業) で, 大学人以外の大会運営は2度目であり, 大盛会であった。

### 4. フォーラム

平成14年1月27日に東京歯科大学血協記念ホールで, 「It is IT」IT革命は歯科診療所に何を与えるか!～皆

で考えよう—あなたが有効に活用できるもの～をテーマに行われた。基調講演は「ITは歯科診療所に何を与えるか」(梶田克巨情報担当常任理事), 「ここまでできる, ここまでやりたいIT」(牟田悟朗理事), 「歯科診療でのITの活用と将来展望」(森本徳明理事)

### 5. 支部例会

北海道支部 (9月1日 北海道歯科医師会館), 東北支部 (10月13日 秋田県歯科医師会館), 関東支部 (9月15日 東京歯科大学血協記念ホール), 東海支部 (9月29日 浜松市プレスタワー), 関西支部 (5月16日 滋賀県厚生会館), 中国支部 (11月23日 米子国際ホテル), 四国支部 (10月19日 愛媛県歯科医師会館), 九州支部 (7月13～14日 福岡県歯科医師会館)

### 6. 次年度第44回学術大会・総会

平成15年6月21日～22日, 愛知学院大学歯学部楠元学舎 (中垣晴男大会長) にて開催される。

7. 学会機関誌は第36巻4号, 第37巻1～3号を発行した。

## 日本歯科薬物療法学会

石橋 克禮

(日本歯科薬物療法学会理事長・鶴見大学歯学部教授)

日本歯科薬物療法学会の平成14年度の活動状況は概略次のとおりである。

### 1. 会員数 (平成14年12月20日現在)

名誉会員 11名

正会員 1,073名

賛助会員 13社

### 2. 役員

(任期：平成15年1月1日～16年12月31日)

理事長：石橋克禮

理事：浅井康宏, 天笠光雄, 石川武憲, 大浦清, 大谷啓一, 岡部貞夫, 金子明寛, 鴨井久一, 川口 充, 黒木賀代子, 阪田久美子, 佐々龍二, 佐々木次郎, 佐藤田鶴子, 椎木一雄, 須田英明, 長島駿一郎, 南雲正男, 古屋英樹, 前田伸子, 道 健一, 影向範昭, 和田育男

監事：雨宮義弘, 村井正大

評議員：137名

編集委員会委員長：道 健一

歯科用医薬品集委員会委員長：影向範昭

医療委員会委員長：佐々木次郎

医療委員会小委員会：診療科代表委員 (8名)

学術委員会委員長：天笠光雄

学術委員会抗菌薬小委員会委員長：椎木一雄

歯科薬物治験担当者制度委員会委員長：

佐々木次郎

ICD 委員会委員長：金子明寛

消炎鎮痛剤の効果判定基準作成委員会委員長：

覚道健治

### 3. 学術大会開催

第21回日本歯科薬物療法学会

会 期：平成14年2月15日（金），16日（土）

会 場：広島国際会議場

会 長：石川武憲（広島大）

特別講演：2題，教育講演：1題，公開講座：1  
題，シンポジウム：1題

### 4. 次期学術大会予定

第22回日本歯科薬物療法学会

会 期：平成15年2月21日（金），22日（土）

会 場：大阪国際会議場

会 長：大浦 清（大阪歯科大）

特別講演：1題，教育講演：2題，公開講座：1  
題，シンポジウム：1題

### 5. 学会機関紙

「歯科薬物療法」第21巻1号～3号発行

## 日本障害者歯科学会

池田 正一

（日本障害者歯科学会理事長・神奈川県立こども医療センター歯科部長）

### 1. 学会員の構成

学会員数は平成14年12月31日現在で2,542名（正会員），8名（名誉会員），5社（賛助会員）である。

### 2. 役員構成（平成13年1月1日～平成14年12月31日）

評議員112名，理事45名，監事2名，幹事3名で構成されている。

理 事 長：池田正一

常務理事：向井美恵（庶務），金子 譲（会計），植松 宏（編集），福田 理（学術），石黒光（広報），森崎市治郎（国際渉外），鈴木俊行（地域医療），緒方克也（認定医問題検討），宮城 敦（用語），小口春久（学会長）

監 事：石川達也，山口敏雄

### 3. 総会および学術大会

学会総会は年1回開催されるが，学術大会に合わせて行われる。今年度は平成14年10月18日，19日の両日，北海道大学小口春久教授により，札幌市京王プラザホテル札幌において開催された。

学会発表は215題（一般口演90題，ポスター展示109題，VTR16題）と多くの発表があった。特別講演は北海道大学医学部崎山幸雄教授の「ゲノムと医療」，教育講演は北海道教育大学伊藤則博教授の「地域早期療育システムの構成と展開」，大阪大学歯学部森崎市治郎教授の「障害者歯科の臨床におけるてんかんの意義と対応」

の2題であった。また歯科衛生士シンポジウム「障害者歯科における歯科衛生士—歯科衛生士の職場別にみた障害者歯科での課題—」，そして地域歯科保健の自由集会「障害者歯科センターの役割—今後のあり方—」が行われた。さらに1昨年から継続している教育講座として「知的障害児・者の行動療法の応用—基礎と臨床—」「発達障害児における摂食・嚥下機能障害に対するかかわり方」「障害者歯科治療における鎮静法の応用」「障害児・者の口腔衛生と継続的管理」が行われた。

今年度の学会は北海道，札幌市での開催であったが，参加者1,250名と多くを数えたことは小口春久会長はじめ関係各位のご努力のたまものであり，大盛会であった。

### 4. 平成15年度学術大会

第20回（平成15年）総会，学術大会は貝塚雅信東京都歯科医師会々長により，平成15年10月18日（土），19日（日）の2日間にわたり東京・文京シビックセンターで開催される予定である。今回は学会発足20周年記念事業を同時に行う予定である。

### 5. 学術機関誌

平成14年度の本学会機関誌「障害者歯科」の発刊は第23巻で4号を発刊した。講座3編，原著21編，臨床22編，臨床レポート2編であった。

### 6. 国際障害者歯科学会

国際障害者歯科学会（International Association for Disability and Oral Health IADH）は2年に1回の開催であり，今年度，第16回大会は2002年9月3日から7日までギリシャ・アテネで開催された。日本からは keynote lecture 1題（池田），Panel Discussion 1題（上原），一般演題24題の発表があった。

### 7. その他

本会は現在認定医制度を有していないが，平成15年発足に向けて準備委員会で種々検討を行い，準備は完了した。また日本における障害者歯科医療の発展は各地域に存在するいわゆる障害者歯科センターの活動なしには語れない。しかし，活動の内容については各地でかなりの相違があり，更なる内容の充実と向上にむけて地域医療委員会で検討中である。昨年度から本学会宿題研究制度を発足させたが，今回は歯肉腫脹の客観的評価基準とその対応—服薬，機能状態，ケアとの関連について，神奈川県立歯科大学障害者歯科学講座 宮城 敦教授を中心に数機関による協力研究を行うこととした。また障害者歯科学用語集および歯科衛生士向けの障害者歯科キーワード集は継続事業とし次年度に発行する。

## 日本老年歯科医学会

稲葉 繁

(日本老年歯科医学会理事長・日本歯科大学教授)

### 1. 学会の概要

本会の前身は昭和61年に日本歯科医学研究会として発足し、その後急速な我が国の高齢化に対する対策や、社会的ニーズから学会への移行が必然的に行われ、平成元年に日本老年歯科医学会が設立された。

また一方、老年歯科医学の教育にも高齢者歯科学のカリキュラムを取り入れる必要性が生じてきた。昭和63年に日本歯科大学に高齢者歯科診療科および高齢者歯科学の学科目の設立が行われ、我が国ではじめての高齢者の専門科目が創設された。その後、東京医科歯科大学に高齢者歯科学講座が創設され、我が国最初の講座が誕生したのを機会に、全国各地の歯科大学および歯学部が高齢者歯科学講座が誕生し、現在6校に設立されている。

平成11年4月より、日本歯科医学会の分科会加入が認められ、理事、評議員の参入を行っている。

平成15年1月現在の会員数は1,893名で、その内訳は個人会員1,819名、機関会員59、賛助会員15社となっている。機関会員は国民の歯科医療を直接担う各地の歯科医師会の加入が特徴となっている。

現在年1回の総会、学術大会と年3回の機関誌「老年歯学」を発行し、原著をはじめ調査報告、臨床報告、ケア・ノート、学術用語、地域歯科医師会の活動報告、など会員への情報源となっている。平成15年度より年4回の発行となる予定で準備がすすめられている。委員会活動は会誌編集、用語、学術、介護関連の各委員会が機能している。特に介護関連委員会では介護保険問題、高齢

者の口腔ケア問題について多方面から検討している。

平成3年より日本老年学会の1分科会への参入が行われた。日本老年学会は高齢者問題に係る5学会によって形成されている。即ち日本老年医学会、日本老年歯科医学会、日本老年社会科学会、基礎老化学会、日本老年精神学会で構成され、近々ケアマネジメント学会が参入し6学会になる予定である。医科と歯科合同で2年に1度学術大会が開催されており、平成15年6月に第14回日本老年歯科医学会および第23回日本老年学会が名古屋において井形昭弘先生が会長となり開催される予定で、それぞれの学会から1人ずつ代表を選出し共通テーマにより講演が行われる予定である。老年歯科医学会からは「高齢者の健康寿命と口腔機能の保持」と題し、野村修一新潟大学教授により講演が行われる。

さらに、国際学会として、日本老年学会は世界老年学会の構成学会として4年に1回世界各地において開催されているが、2001年7月にカナダのバンクーバーにおいて開催され、2,500名の参加数であった。今回は2005年にブラジルのリオデジャネイロにおいて開催が予定されている。また、アジア・オセアニア老年学会が4年に1度開かれ、2003年11月に東京で第7回が開催されるが、現在準備がすすめられている。

学会の現在の課題としては、高齢者歯科学の教育シラバスの作製が進められている。

### 2. 入会の仕方

入会金2,000円、年会費8,000円で随時入会可。

日本老年歯科医学会事務局（一世出版内）

〒161-8558 東京都新宿下落合2-6-22

電話 03-3952-5330 Fax 03-5982-7751

## 予 告

日本歯科医学会専門分科会加入申請に関する公示

平成15年8月1日

日本歯科医学会会員 各位

東京都千代田区九段北4丁目1番20号  
(日本歯科医師会内)  
日本歯科医学会会長

日本歯科医学会専門分科会に加入を希望する学会は、日本歯科医学会専門分科会承認基準の規定に基づき、下記書類を整え平成15年8月1日から同年9月30日までに、本学会宛に申請することが必要であるので、この旨公示する。

### 記

#### 1. 加入申請書

学会の沿革、専門分科会として加入するための独自性及び必要性、会員構成、組織、学術集会、国際交流、機関誌の発行、経理等の活動状況

#### 2. 加入申請書に添付する資料

- 会員名簿（氏名、住所、電話番号、職種、所属機関を記載したもの）
- 定款または会則
- 役員名簿（役職、氏名、住所、電話番号、職種、所属機関を記載したもの）
- 最近5年間に開催した学術大会・総会のプログラム、事前抄録集等
- 最近5年間に発行した機関誌（和・英）、編集委員会名簿、投稿規定
- 最近5年間の予算書及び決算書
- その他、参考となるべき書類

#### [お問い合わせ先]

加入申請書は日本歯科医学会事務局に請求してください。

〒102-0073 東京都千代田区九段北4丁目1番20号 日本歯科医師会内

日本歯科医学会事務局 TEL 03-3262-9214/FAX 03-3262-9885

## レポート

## 日本学術会議

内田 安信

(日本学術会議会員・口腔機能学研究連絡委員会委員長)

日本学術会議の秋の連合部会並びに総会、さらに一連の部会、常置委員会、特別委員会、運営審議会附置委員会等が、平成14年10月15日(火)より同18日(金)まで開催された。各会員は総会を始め夫々所属の委員会で審議や討議を連日実施してきた。

1. 「日本学術会議の在り方」に関する審議— 予てから日本学術会議では、その「日本学術会議の在り方に関する委員会」を発足させ、本年4月16日付けで数年間に亘って討議してきた16頁の「中間まとめ」を公表した。総合科学技術会議は、それを検討され、本年9月20日、さらに10月17日、「日本学術会議の在り方に関する専門調査会」による審議結果の案を纏め、私共の日本学術会議に対し、提示してきたところである。両者には夫々の言い分が目立つ。この間の審議の課程、経緯そして各学会に対する説明会を登録学会全部に実施することとした。第7部所属の564学会に対しては、平成14年10月29日(火)日本学術会議講堂において、学術会議役職各位、研連委員長出席のもとで、「日本学術会議の在り方」について、会長自ら説明を行った。

2. 日本の計画 (Japan Perspective) に関わる日本学術会議の対外報告の完成とその承認

日本学術会議では17期の活動が依拠すべき柱として提起した「俯瞰的視点」と「開いた学術」の2点をさらに展開し、その上で、学術会議の代表性の論議を踏まえ「日本の計画」の名の許に、わが国の当面の諸問題の解決、さらに今後の長期に亘る計画の立案に処するために、第18期に臨み、社会の様々な決定に際して、学術の立場から助言を行う「日本の計画」を立ち上げたわけである。この提言は1年有半の論議の成果を、敢えて現段階で世に問うこととした。

3. 日本学術会議の自己評価について (中間報告)

平成14年10月3日現在、日本学術会議の全委員会からのアンケートの回答は、活動目標に向かい成果が十分に上がった、成果を見出しつつ努力中との回答が、大部分であった。その他、研連委員会の開催回数と、シンポジウム開催回数、総会への報告回数、学会誌への投稿回数などが報告された。以上の詳細は、第69回日本歯科医学会評議員会で、資料配付の上で内田会員が説明を行ったものである。なお、歯学における3研究連絡委員会の合同会議を敷衍して、平成15年4月25日(金)日本学術会議大講堂に於て、歯学系学会連絡協議会が開催され、歯学の全ての学会が初めて横の連携を密にすることとなった。

## 国際歯科研究学会日本部会

奥田 克爾

(国際歯科研究学会日本部会会長)

国際歯科研究学会日本部会 (Japanese Association for Dental Research, JADR) は、歯学研究の総合学会である。2001年は、国際歯科医学会 (International Association for Dental Research, IADR) のホスト国として世界各国から5,000人を超える参加者のもと千葉幕張で学術大会を開催した。現在JADRは、2,000人を超える会員で、IADRでは米国についで会員数である。学会発表ならびにIADRの学術誌であるJournal of Dental Researchなどに研究論文を多く発表している。日本部会だけの学術雑誌はないが、年2回Newsletterを発行し、HPなどで新しい情報を会員に提供している。

第50回JADR学術大会は、東北大学大学院歯学研究科渡辺 誠教授を大会長として、2002年11月30日(土)および12月1日(日)、仙台市情報・プラザで開催した。第50回という節目でもあり記念式典を開催し、JADRの会長を歴任されるなどJADR発展に貢献された名誉会員を顕彰すると共に、JADRのさらなる発展を期待する内容豊富な講演をいただいた。

学術大会では、Plenary lectureとして、ペンシルベニア大学のE. T. Lally教授によるThe Cellular Microbiology of *Actinobacillus actinomycetemcomitans* Leukotoxin、延世大学のJin Kim教授によるBiomarkers and Cancer Prevention in Oral Premalignant Lesionsの2題であった。シンポジウムは、2001年に急逝された九州大学古賀敏比古教授メモリアルとして「齲蝕細菌と歯周病細菌についての最近の知見」を開催した。西原達次教授がモデレーターを務め、6人のスピーカーで構成された内容は、崇高な考えのもと深さと先見性のある研究を推進された古賀教授を偲ぶにふさわしいものであった。他のシンポジウムは、山口 朗長崎大学教授がモデレーターで「歯科医療の将来—生物学的基盤に根ざした再生医療を目指して—」、熱田 充長崎大学教授がモデレーターで、「接着材料を用いた修復物と補綴装置の臨床成績」で、基礎的解析に裏付けられた臨床応用など最前線の内容が発表された。市民フォーラムは、大会長の渡辺 誠教授が司会をされ、4名のスピーカーによる「歯・口と全身機能」という題で開催された。参加者も多く、発表内容の歯・口からのヘルスプロモーションに多くの市民の感心の高さを知ることができた。一般演題は129題であり、2003年に開催されるIADR大会でのHatton Awardに選抜された5名のポスター発表や口頭発表がなされた。

研究の世界では、良度化と国際化がキーワードである。JADRは、日本歯科医学会との連携をさらに密かにして活発な活動をしていきたい。

## 日本歯科医学教育学会

須田 英明

(日本歯科医学教育学会常任理事)

本学会は昭和57年(1982年)8月に設立され、その後今日まで毎年1回、計21回の総会・学術大会を全国の歯科大学・歯学部の担当により開催してきた。創立21年目を迎え、会員数は1,149名(平成14年12月31日現在)を数え、学会における発表演題数や学術論文数も着実に増加しつつある。

本学会の重要性については既に日本歯科医学会より高く評価されており、平成6年度から今日まで、継続して年次補助金が交付されている。本学会の2002年度における主要な活動をここに要約して報告する。

1. 本学会は、4つの常置委員会(総務、経理、編集、機関会員)の他に、5つの特別委員会(教育国際化推進、卒前・卒後教育、国家試験・共用試験、教育能力開発、教育評価)を設置し、これらの委員会を中核として極めて特色ある活動を展開している。

2. 本学会は、平成10年4月より歯科大学・歯学部を単位とする機関会員の制度を設けた。2002年12月31日現在で27の国公立歯科大学・歯学部が加入しており、本学会の活動を大学単位で支援するという強力な組織を構成している。

3. 近年、歯科医学教育の進歩発展に対し、世界的に熱い視線が注がれている。歯科医学教育に関する国際組織の一つとして、1992年に創設された国際歯科医学教育

学会連盟(IFDEA)があるが、本学会は1995年より我が国の歯科大学長・歯学部長会議と合同の形でIFDEAに参加している。2002年3月8日には米国サン・ディエゴ市においてIFDEA理事会が開催され、日本からも代表者が参加した。IFDEAは今年で創立10周年を迎えたが、現在の機関会員数は11、企業会員数は8となっている。IFDEAは、国際歯科学研究学会(IADR)や国際歯科連盟(FDI)等の国際団体との連携を深めつつ、活発な活動を行っている。

4. 近年、教員教育の重要性が広く認識されるようになったが、本学会でもその具体的な実施について検討を重ね、2000年から歯科医学教育者ワークショップを開催している。2002年は、7月10日、11日の両日、第3回ワークショップを鶴見大学歯学部(横浜)において開催した。全国の歯科大学・歯学部から多数の教員代表者の参加があり、「カリキュラム・プランニング—歯科基礎医学と歯科臨床医学の接点—」をテーマとした研修活動が熱心に展開された。

5. 2002年度の総会・学術大会は、7月12日および13日の両日、鶴見大学会館(横浜)において鶴見大学歯学部の主催(大会長:柳沢慧二教授)で開催された。特別講演2題、シンポジウム2題、一般口演39題、およびポスター43題の発表があり、非常に盛況であった。次回の総会・学術大会は、2003年7月11日および12日の両日、長崎大学歯学部の担当により、医学部記念講堂およびボンベ会館(長崎市、熱田 充大会長)において開催の予定である。

### トピックス

#### インプラントの咬合

歯科インプラントは近年ますます増加しつつあり、欠損補綴法の一つとして重要な役割を担うようになってきた。以前は顎骨の幅や高さなどにより適応症の制約もあったが、最近ではサイナスリフトを始めとする骨延長術や骨補填材、骨再生材の併用といった手法まで採られるようになり、適用範囲も広がりつつある。ただ普及に伴って失敗例も増加しつつあり、訴訟問題にまで発展することも珍しくない。インプラント体と周囲組織との関係については、古くから多くの研究が行われてきたが、最近ではまずオッセオインテグレーションを獲得するとの考え方が主流になっていて、ほぼ材料に関する研究は行き着いた感がある。

しかしながら欠損補綴の目的は、機能と審美性を回復することにあり、インプラントも例外ではない。した

がってインプラント体を顎骨に植立ただけでは何の意味もなく、上部構造を装着し機能を営ませることができて初めて目的を達することになる。ところが肝心の上部構造を製作する場合、特に臼歯部においてどのような咬合を与えるべきかといった問題に関しては、まだEBMに基づいた統一見解は得られていないのが現状である。天然歯は顎骨との間に歯根膜を有しており、神経筋反射機構も働くのに対して、インプラント体周囲にはそれがないため、機能圧が顎骨に直接伝達される。従って天然歯列より精密な咬合関係を付与する必要があるという考え方もあり、インプラントの咬合はどうあるべきかを確立することが今後の課題であろう。

(嶋倉道郎)



## 平成15年度スチューデント・クリニシャン・プログラム (SCP)

### — 日本代表選抜大会 参加者募集案内 —

スチューデント・クリニシャン・プログラム (SCP) は、1959年米国歯科医師会 (ADA) が設立100周年を迎えるにあたり、デンツプライ社に歯科学生による研究の実践発表という記念企画の後援を依頼したことに始まり、昨年は世界24ヵ国の各国歯科医師会主催により開催されています。特に、40年の歴史を誇る米国をはじめとし、世界の歯科界の発展を担う研究者・教育者・開業医を多く輩出しています。

日本では1995年にスタートし、全国歯科大学29校のうち初年度4校から2002年度20校と参加校が年々増加しています。発表方法は英語によるテーブルクリニックという形式で行われます。SCPの参加者は、学校代表としての名誉と研究活動を行う充実感を味わいながら、自己研鑽意欲を向上させ、全国並びに国際レベルでの歯科学生との交流を深めることができます。

日本代表選抜大会の優勝者は、本年10月23～26日に第144回米国歯科医師会 (ADA) 主催の SCP 大会 (サンフランシスコ) に招待され、日本代表として発表するチャンスを得ます。特に、ADA 会長主催晩餐会では約1,000名の出席者の中からスポットライトを浴びて個別に紹介される名誉が与えられます。また、第2位・第3位の入賞者にも賞金が授与されます。

#### 平成15年度 SCP 応募方法

学校代表選抜方法については各大学の教務課／学生課にお問い合わせください。

大学より日本歯科医師会宛参加登録受付締切日：平成15年5月9日 (金)

開催日：8月27日 (水)

場 所：新歯科医師会館 大会議室

発表形式：英語によるテーブルクリニック  
(卓上でのプレゼンテーション)

#### その他 SCP に関する問い合わせ先

各大学教務課／学生課

スチューデント・クリニシャン・

プログラム (SCP) デンツプライ事務局

TEL：03-3836-9924

日本歯科医師会事業部生涯研修課 SCP 担当

TEL：03-3262-9213



## 平成15年度日本歯科医学会 所属専門分科会総会一覧

(平成15年3月現在)

| 専門分科会名     | 総会(学会)                | 開催期間・場所                                      | 責任者                               | 連絡先・電話   |
|------------|-----------------------|--|-----------------------------------|--|
| 歯科基礎医学会    | 第45回<br>学術大会・総会       | 9月18日(木)・19日(金)<br>ホテルメトロポリタン盛岡<br>(岩手県)     | 岩手医科大学歯学部<br>名和橙黄雄教授              | 岩手医科大学歯学部口腔解剖学Ⅱ<br>019-651-5111                          |
| 日本歯科保存学会   | 2003年春季学会<br>(118回)   | 6月5日(木)・6日(金)<br>森のホール21(千葉県)                | 日本大学松戸歯学部<br>池見宅司教授               | 日本大学松戸歯学部歯科保存学Ⅰ<br>047-360-9357                          |
|            | 2003年秋季学会<br>(119回)   | 11月6日(木)・7日(金)<br>長良川国際会議場(岐阜県)              | 朝日大学歯学部<br>関根一郎教授                 | 朝日大学歯学部歯科保存学<br>058-329-1447                             |
| 日本補綴歯科学会   | 第109回<br>学術大会         | 5月9日(金)・10日(土)<br>品川さゆりあん(東京都)               | 日本大学歯学部<br>石上友彦教授                 | 日本大学歯学部局部義歯歯学<br>03-3219-8144                            |
|            | 第110回<br>学術大会         | 10月24日(金)・25日(土)<br>長野県民文化会館(長野県)            | 松本歯科大学<br>甘利光治教授                  | 松本歯科大学歯科補綴学Ⅱ<br>0263-52-3100                             |
| 日本口腔外科学会   | 第48回総会                | 10月23日(木)・24日(金)<br>富山国際会議場(富山県)             | 富山医科薬科大学医学部<br>古田 勲教授             | 富山医科薬科大学医学部歯科口腔<br>外科学 076-434-7383                      |
| 日本矯正歯科学会   | 第62回大会                | 10月8日(水)～10日(金)<br>朱鷺メッセ(新潟県)                | 新潟大学大学院医歯学総合<br>研究科<br>花田晃治教授     | 赤坂第一ビル(株)インターグループ<br>内第62回日本矯正歯科学会大会事<br>務局 03-3479-6002 |
| 日本口腔衛生学会   | 第52回総会                | 9月25日(木)～27日(土)<br>北九州国際会議場(福岡県)             | 九州歯科大学<br>竹原直道教授                  | 九州歯科大学予防歯科学<br>093-582-1311                              |
| 日本歯科理工学会   | 第41回<br>学術講演会<br>(春季) | 4月18日(金)・19日(土)<br>学術総合センター(東京都)             | 東京医科歯科大学学生体材<br>料工学研究所<br>浜中人士教授  | 東京医科歯科大学学生体材料工学研<br>究所金属材料 03-5280-8007                  |
|            | 第42回<br>学術講演会<br>(秋季) | 9月19日(金)・20日(土)<br>盛岡市民文化ホール(岩手県)            | 岩手医科大学歯学部<br>荒木吉馬教授               | 岩手医科大学歯学部歯科理工学<br>019-651-5111                           |
| 日本歯科放射線学会  | 第44回<br>学術大会・総会       | 10月2日(木)～4日(土)<br>北海道大学学術交流会館(北海道)           | 北海道大学大学院歯学研<br>究科<br>中村太保教授       | 北海道大学大学院歯学研究科口腔<br>病態学講座歯科放射線学<br>011-706-4295           |
| 日本小児歯科学会   | 第41回大会・総会             | 5月29日(木)・30日(金)<br>朱鷺メッセ(新潟県)                | 日本歯科大学新潟歯学部<br>下岡正八教授             | 日本歯科大学新潟歯学部小児歯科学<br>Fax 025-265-5819                     |
| 日本歯周病学会    | 第46回<br>春季学術大会        | 4月25日(金)・26日(土)<br>日本都市センター会館(東京都)           | 日本大学歯学部<br>伊藤公一教授                 | 日本大学歯学部保存学教室歯周病<br>03-3219-8107                          |
|            | 第46回<br>秋季学術大会        | 10月17日(金)・18日(土)<br>新潟国際コンベンションセンター<br>(新潟県) | 新潟大学歯学部<br>吉江弘正教授                 | 新潟大学歯学部歯周診断・再建学<br>分野<br>025-227-2871                    |
| 日本歯科麻酔学会   | 第31回総会                | 9月20日(土)・21日(日)<br>倉敷芸文館(岡山県)                | 岡山大学大学院医歯学総合<br>研究科<br>嶋田昌彦教授     | 岡山大学大学院医歯学総合研究科<br>歯科麻酔学分野<br>086-235-6721               |
| 日本歯科医史学会   | 第31回<br>総会・学術大会       | 10月18日(土)<br>日本学会館(東京都)                      | 日本歯科医史学会理事<br>戸出一郎先生              | 日本大学松戸歯学部麻酔学<br>047-360-9438                             |
| 日本歯科医療管理学会 | 第44回学術大会              | 6月21日(土)・22日(日)<br>愛知学院大学歯学部楠元学舎<br>(愛知県)    | 愛知学院大学歯学部<br>中垣晴男教授               | 愛知学院大学歯学部口腔衛生学<br>052-751-2561                           |
| 日本歯科薬物療法学会 | 第23回<br>総会・学術大会       | 平成16年<br>2月27日(金)・28日(土)<br>学術総合センター(東京都)    | 東京医科歯科大学大学院<br>医歯学総合研究科<br>天笠光雄教授 | 東京医科歯科大学大学院医歯学総<br>合研究科顎顔面外科学分野<br>03-5803-5499          |
| 日本障害者歯科学会  | 第20回<br>総会・学術大会       | 10月18日(土)・19日(日)<br>文京シビックホール(東京都)           | (社)東京都歯科医師会<br>貝塚雅信会長             | (社)東京都歯科医師会<br>03-3262-1146<br>Fax 03-3262-4199          |
| 日本老年歯科医学会  | 第14回学術大会              | 6月18日(水)～20日(金)<br>名古屋国際会議場(愛知県)             | 愛知学院大学歯学部<br>川口豊造教授               | 愛知学院大学歯学部歯科補綴学第二<br>052-759-2154                         |

〈追 悼〉

## 総山先生のご逝去を悼む



総山孝雄東京医科歯科大学名誉教授が、本年1月17日、心不全のため86歳の生涯を閉じられました。謹んで哀悼の意を表します。

総山先生は、「まさに日本にFusayamaあり」といわれるまでに、日本の保存修復学を世界のリーダー的存在にまで発展させた、偉大な研究者であり、教育者であるといっても過言ではありません。

先生は、昭和13年、東京医科歯科大学の前身である東京高等歯科医学校を卒業、そして副手となり、同21年に東洋女子歯科医学専門学校講師、翌年教授に就任、同25年、東京医科歯科大学講師となり、助教授を経て同35年教授、その後同57年に退官され、名誉教授の称号を授与されました。同年より63年までは昭和大学客員教授をもつとめられました。

この間総山先生は、保存修復学の研究に尽力され、幾多の重要な研究業績をあげ、世界の歯学を先導する立場に立つにいたり、今世紀の初め以来続いてきた齲蝕治療法を抜本的に一新する革命的治療法を確立されました。その成果により、昭和57年には国際歯学研究会（IADR）からウィルマースーダー賞、同59年には国際歯科アカデミーより1984年度世界最優秀研究者賞、1997年には歯科医学会のノーベル賞とされる「米国歯科医師会金メダル優秀歯学研究賞」を受賞されました。FDIでは常任理事・副会長として活躍されました。国内においては昭和58年に紫綬褒章を授けられ、同62年には歯科界から初めて日本学士院会員に選任されました。本会では副会長の重責をつとめておられます。さらには文部省、厚生省の様々な委員会の委員長、委員として貢献されてきました。

主な研究業績は以下のようなものです。

1. アルジネート間接法を開発、実用的な精密鑄造修復法を確立。米国歯科医師会雑誌には戦後初めて、日本人として論文が掲載される。その後米国留学中に精密鑄造法を完成し、さらに寒天アルジネート連合印象間接法を整備完成。

2. 歯質接着性レジン材料を開発し、同時にエナメル質および象牙質をリン酸でエッチングする「トータルエッチング法」を開発導入し、接着性レジン修復法を世界に先駆けて確立。

3. 齲蝕象牙質を本質的に第一層（外層）と第二層（内層）の2層に分類。臨床的な識別法として、齲蝕検知液を開発。これにより齲蝕の無痛的除去が可能となり、接着性レジンを用いることで、齲蝕治療法はきわめて簡便化され、世界の保存修復術を一新。この業績についてFDIの会長を務めたバウム教授が、「今世紀（20世紀）ははじめ以来保存修復術について世界を支配してきたブラック博士のメカニカルアプローチを、新しいバイオロジカルアプローチで置き換えた、革命的進歩である」と絶賛。

4. 保存修復実習用マネキンと人工歯列咬合模型を開発整備。

以上のような偉大な数々の業績は、現在の日本の歯科医学隆盛の礎となっているといっても過言ではありません。先生の築かれてきたものをさらに発展させてゆくために、先生に薫陶を受けた私たちが一層の努力を続けることで先生のご恩に報いたいと存じます。先生の偉大なる業績とお人柄を偲び、ここに心よりご冥福をお祈り申し上げます。

合 掌

（東京医科歯科大学大学院う蝕制御学分野 田上順次）

### 〈故 総山孝雄先生略歴〉

|          |                |          |                            |
|----------|----------------|----------|----------------------------|
| 昭和25年 5月 | 東京医科歯科大学講師     | 昭和49年 4月 | 日本歯科医学会副会長                 |
| 昭和28年11月 | 東京医科歯科大学助教授    | 昭和49年    | アジア太平洋歯科連盟（APDF）副会長        |
| 昭和35年 4月 | 東京医科歯科大学教授     | 昭和52年    | 国際歯科連盟（FDI）副会長             |
| 昭和35年10月 | 日本歯科医学会評議員     | 昭和53年 4月 | 日本歯科医学会理事                  |
| 昭和44年 3月 | 文部科学省学術審議会専門委員 | 昭和53年 4月 | 日本歯科医師会国際渉外委員会委員長          |
| 昭和45年11月 | 厚生労働省歯科医師試験委員長 | 昭和55年 4月 | 第71回 FDI 大会組織委員会副委員長・学術部会長 |
| 昭和46年 4月 | 日本歯科保存学会会長     |          |                            |

## 〈エディターズコラム〉

2002年度は6月にアジアで初めてとなるサッカーのワールドカップが日韓両国で開催され、日本も決勝トーナメントに進出する活躍を見せて、列島を熱狂の渦に巻き込みました。また秋には小柴昌俊さんが物理学賞、田中耕一さんが化学賞と、これも日本で初めてとなる、ノーベル賞二人同時受賞という明るい話題が駆け巡ったのは記憶に新しいところです。

その一方で我が国の景気は回復の兆しを見せないまま年が明け、経済界では金融危機が叫ばれています。歯科界を眺めてみても、保険財政上の問題から診療内容の包括化や本人3割負担の導入など、痛みを伴う話ばかり聞こえてきます。構造改革の波は否応なく医療の分野にも押し寄せてきていますので、これに対処していくためには今一度原点に立ち返り、患者が望む歯科医療とは何かを見つめ直すことが重要なのではないのでしょうか。

本号のトレンド欄では、3回シリーズで企画した新しい時代の歯科医学の締めくくりとして、「新世紀の歯科薬剤・材料」というテーマを取り上げました。近年急速な進歩を遂げている歯科用の薬剤と材料について、各分野の第一人者の先生方からわかり易く解説していただきましたので、最新の情報を日常の臨床に役立てていただきたいと思います。

リサーチ欄では、平成13年度の日本歯科医学会委託研究課題および総合的研究推進費課題の研究をまとめていただきました。この課題は例年臨牀的に重要な研究テーマが採択されていますので、臨床家にとっても興味ある論文ではないかと考えられます。

プロシーディングス欄は、平成14年度に日本歯科医学会主催で実施された学術講演会の事後抄録集です。テーマは今医学領域で最も注目されているといってもよい再生医学です。講演を聴かれた先生も多いかと思いますが、抄録で内容を再確認し理解を深めて下さい。フォーラム欄は平成14年度「歯科医学を中心とした総合的な研究を推進する集い」の事後抄録です。

ソサエティー欄には、日本歯科医学会の分科会である各専門学会の、平成14年度における活動報告を掲載してあります。日頃は馴染みの薄い先生が多いかもしれませんが、各学会とも地域医療の向上を目指し、開業医との連携ということを重要な活動項目の一つとしていますので、今どんなことが研究テーマになっているのかなど、多少なりとも興味を持っていただければ幸いです。

日本歯科医学会誌は発行部数が多く、対象とする読者も広範囲にわたるため、どのような内容が望まれているのか、編集委員だけではなかなか判断し切れない面もあります。そこで会員の意見を組み上げて企画にも反映させることを目的として、本号からアンケート調査を行うことになりました。日本歯科医学会誌を会員にとってより役立つ雑誌としていくために、是非とも多くのご意見をお寄せ下さい。

現編集委員会の仕事は本号が最後となり、次期編集委員会に引き継ぐこととなりますが、時間的な制約がある中で、本誌の編集、発行のために努力していただいた日本歯科医学会事務局および一世出版の皆様方に深謝致します。

(嶋倉道郎 記)

## 編集委員会委員 (Editorial Board)

委員長 (Chief) ; 須田英明 (Hideaki SUDA)

副委員長 (Sub-Chief) ; 相山誉夫 (Shigeo AIYAMA)

委員 (Editors) ; 奥田克爾 (Katsuji OKUDA), 渋谷 鋳 (Koh SHIBUTANI), 嶋倉道郎 (Michio SHIMAKURA)

担当常任理事 (Standing Director) ; 小野瀬英雄 (Hideo ONOSE)

担当理事 (Director) ; 高津茂樹 (Shigeki TAKATSU)

### 複写される方へ

本誌に掲載された著作物を複写したい方は、(社)日本複写権センターと包括複写許諾契約を締結されている企業の従業員以外は、図書館や著作権者から複写権等の行使の委託を受けている次の団体から許諾を受けて下さい。著作物の転載・翻訳のような複写以外の許諾は、直接本会へご連絡下さい。

〒107-0052 東京都港区赤坂9-6-41 乃木坂ビル 学術著作権協会  
TEL: 03-3475-5618 FAX: 03-3475-5619 E-mail: naka-atsu@muj.biglobe.ne.jp

アメリカ合衆国における複写については、次に連絡して下さい。

Copyright Clearance Center, Inc.  
222 Rosewood Drive, Danvers, MA 01923 USA  
Phone: (978) 750-8400 FAX: (978) 750-4744

#### Notice about photocopying

In order to photocopy any work from this publication, you or your organization must obtain permission from the following organization which has been delegated for copyright for clearance by the copyright owner of this publication.

Except in the USA

Japan Academic Association for Copyright Clearance (JAACC)  
6-41 Akasaka 9-chome, Minato-ku, Tokyo 107-0052, Japan  
TEL: 81-3-3475-5618 FAX: 81-3-3475-5619 E-mail: naka-atsu@mju.biglobe.ne.jp

In the USA

Copyright Clearance Center, Inc.  
222 Rosewood Drive, Danvers, MA 01923 USA  
Phone: (978) 750-8400 FAX: (978) 750-4744

■日本歯科医学会ホームページ <http://www.jda.or.jp/jp/sikaigak.htm>

日本歯科医学会誌 (Vol. 22・2003年)

平成15年3月10日印刷  
平成15年3月31日発行 (年1回発行) (非売品)

〒102-0073  
編集発行 東京都千代田区九段北4-1-20  
日本歯科医師会内  
日本歯科医学会  
電話 03(3262)9214  
〒161-8558  
印刷所 東京都新宿区下落合2-6-22  
一世印刷株式会社

