

II. 分担研究報告書

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）分担研究報告書

進行性下顎頭吸収の診断基準策定とその治療に関する研究

(H22-難治-一般-157)

全国の医療機関に対する疾患の実態把握調査

血液、および尿検体からのマーカー検索

臨床研究班：

研究代表者：丸岡 豊 国立国際医療研究センター病院・歯科口腔外科・科長

分担研究者：三森 明夫 国立国際医療研究センター病院・膠原病科・科長、副病院長

分担研究者：桂川 陽三 国立国際医療研究センター病院・整形外科・第二整形外科医長

分担研究者：今井 英樹 ひたちなか総合病院・歯科口腔外科・部長

(国立国際医療研究センター・研究所・研究補助員)

分担研究者：大塚 亮 ファミリア歯科矯正・院長

(国立国際医療研究センター・研究所・研究補助員)

基礎研究班：

分担研究者：飯村 忠浩 東京医科歯科大学大学院・口腔病理学分野・特任准教授

生物統計・臨床データ管理班：

分担研究者：新保 卓郎 国立国際医療研究センター・研究所・国際臨床研究センター・

医療情報解析研究部・部長

分担研究者：山崎 力 東京大学大学院・臨床疫学システム・臨床疫学・特任教授

研究要旨

進行性下顎頭吸収(Progressive Condylar Resorption: PCR)は進行性の下顎頭の形態吸収変化とそれに伴う著明な同部の体積の減少と定義され、結果として咬合異常を呈する病態であるが、その発症原因は全く不明である。そのため臨床的に様々な問題を抱えつつ、長く「忘れ去られてきた概念」であった。昨年度、歯科口腔外科診療機関に行ったPCRの実態アンケート調査において、意外にもPCRという用語そのものの認知度が低く、さらにその診断基準さえ統一されていないという現状が明らかになった。

一方、本研究の契機となったケモカイン受容体CCR5遺伝子欠損(KO)マウス、ならびにCCR5とケモカインリガンドを共有するCCR1のKOマウスの骨代謝における影響をヒトにおいて再検討することも重要な課題である。CCR5はHIVの共受容体として機能しているが、CCR5拮抗薬がHIVの治療に実用化される際に、AIDS患者の骨折リスク増大などQOLに影響を与える可能性がある。我々は今年度の本研究にてPCR発症患者からの尿中・血中における骨代謝関連項目、並びにケモカインを測定し比較検討した。その結果、PCR患者においては血中RANTES濃度の上昇が病態を認識するバイオマーカーとして有力であるとの知見を得た。これはマウスのin vivoの結果と一致することから、この知見をベースに今後は患者数の把握と診断基準の策定に努め、さらに発展させることを目的とした。

我が国にも相応の患者が存在すると思われるが、医療機関を受診する例は非常に少ない。その理由としては、患者が不便を感じながらも病気として捉えていないケース、あるいは医療者側も「治療」に躊躇する例も少なくないと思われる。現在、引き続き国内の医療機関への協力を呼びかけているが、手術症例が多く、まさに「進行性」の症例の収集が容易な海外の医療研究機関と国際的研究組織の構築を行っている。

本研究の目標は、国内外の症例を集め一元的に解析する研究を進め、PCRという用語の改称も含めて、合理的な診断分類を提唱し、またそれぞれに対する治療法を提案し、かつ予見性を含めてひろく議論を求めることにある。すなわち、現状では複合概念であるPCRを

1. 低形成であるもの
2. 関節円盤等の障害に起因するもの
3. 自己免疫疾患やそれによる薬剤投与等による二次的な吸収変化

と再定義する私案を考えている。

昨年来より行ってきた国内歯科口腔外科医療機関へのアンケートは、回答率が低く、受付期間をたびたび延長してきたが、一応の区切りを迎えたため、その集計結果を報告する。

A:研究目的

進行性下顎頭吸収(PCR)は進行性の下顎頭の形態吸収変化とそれに伴う著明な同部の体積の減少と定義され、結果として咬合異常を呈する病態であるが、現在までその発症原因は全く明らかではないため臨床的に様々な問題を抱えている。

今回、歯科口腔外科診療機関に依頼した

PCRの実態把握アンケート調査においても、重要な疾患であるにもかかわらず、PCRそのものの認知度が低く、その診断基準が明確に規定されていないという現状が浮き彫りとなった。

一方、本研究の契機となったケモカイン受容体CCR5遺伝子欠損(KO)マウス、ならびにCCR5とケモカインリガンドを共有するCCR1のKOマウスにおける骨代謝異常とそ

れに付随するPCRに酷似した下顎頭吸収病変の再検討も重要な課題である。現在、HIVの共受容体としても機能するCCR5をHIV治療の標的とした薬剤が実用化されつつあるが、AIDS患者に骨代謝異常や骨折リスクなどのQOLに深刻な影響を与える可能性は未検討である。

我々は昨年度の本研究にて、PCR発症患者において発現上昇するRANTES等のケモカインが、PCR病態を判定する有力なバイオマーカーとなり得るとの知見を得て、ヒトPCR病態とケモカインとを関連づけた。

本研究の目標は、さらに国内外の症例を集め、解析する研究を進めることにより、PCRという用語の改称も含めて合理的な再定義を提唱し、またそれぞれに対する治療法を提案し、かつ予見性を含めて広く議論を求めることにある。

B:研究方法

1. PCR 実態調査：

全国の大学、病院を中心とした歯科口腔外科診療施設約 500 施設にアンケート依頼用紙を送付し、国立国際医療研究センター病院のサイトからアクセスし、インターネット上で回答を得る方式とした。アンケートの設問は、選択式のものを主とし、また最大 3 例まで記載してもらい、それ以上の症例数がある施設は追加のアンケートファイルを送付することとし、できるだけ回答者のための便宜を図った（別紙）。

2. 血液、および尿検体からのマーカー検索：

国立国際医療研究センター病院において、当科に来院し PCR と診断された患者からインフォームドコンセントを得たのち、血液お

よび尿の検体を採取した。PCR 患者の尿中 DPD、NTX、CTX など骨粗鬆症のバイオマーカー分子と、血中 TRACP、NTX、CTX、骨型アルカリフォスファターゼ、オステオカルシンなど典型的骨代謝マーカーを測定する。骨代謝マーカーについては、骨折リスクなど、骨粗鬆症において保険適応されている一般的な骨量減少・骨折リスクのカットオフ値と比較検討、また同じく血中のケモカイン基質である MIP-1 α 、MIP-1 β 、および RANTES の濃度についても測定した。これらの指標については検査標準値が規定されていないことから、健常人血清を採取し、この平均値と比較した。

しかし上述KOマウスの形態変化と患者の血中ケモカイン変動とを結びつける直接的な証拠はなく、患者で確認されたケモカイン変動は、疾患の原因かあるいは病態進行の結果に付随するものなのかの判別はできていない。

この問題点を解決するため本研究では、PCR・骨軟骨代謝異常患者のケモカイン変動を根拠に、ケモカイン分子群と当該疾患との関連性を、血中タンパクレベルに加え遺伝子レベルでも詳細に検討することを試みる。

前述のごとく、我々はケモカインが骨代謝において重要な機能を果たすことを初めて明らかにした。本研究はまだ緒に就いたばかりであるが、CCR5に関する異常が最も疾病状態に近いと考えている。すでにCCR5については、CCR5- Δ 32という遺伝子多型が知られているが、現在CCR5異常がどのような疾病に関係するのかは未解明である。よって本研究ではCCR5- Δ 32を含め患者・コントロール共に、公共のヒトゲノムシーケンスデータベースからの相違を検討することを目的とする。またCCR5とリガンドを共有するCCR1も骨・軟骨代謝に重要であることから、これらの当該リガンド（MIP-1 α 、MIP-1 β 、RANTESなど）も含め、それらの遺伝子配

列を解明することにより、本疾病が遺伝子疾患であるかどうかを判別できるであろう。該当する責任遺伝子を同定することによって、たとえば受容体・リガンドの阻害、あるいは亢進させる薬物治療等が実現できる可能性がある。

本研究では高血圧症の解析のように量的形質を見るものではなく、遺伝子の機能変化が予測される遺伝子多型（欠損、フレームシフト等）を想定した配列解析を計画している。PCR患者・コントロール共に年間約10名、サンプルサイズそれぞれ30名を最終目標として設定している。そのために、前述のいわゆる骨形成マーカー、骨吸収マーカー、ケモカイン受容体リガンド等のタンパク分析と併せ、遺伝子採取のための「研究用」として採血、採尿をそれぞれ一回10ml行うよう説明する。

（倫理面への配慮） ヘルシンキ宣言、および厚生労働省の臨床研究に関する倫理指針、疫学研究に関する倫理指針、厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針、ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針等の趣旨を尊重し、医学倫理に配慮している。

- ① 研究の対象とする個人の人権の擁護：
- ② 被験者に理解を求め同意を得る方法：
- ③ 研究によって生じる個人の不利益と医学上の利益または貢献度の予測：
- ④ 検体提供の任意性と撤回の自由及び対価、検体使用の制限：
- ⑤ 第三研究機関への試料の提供の可能性：

等について文書を用い説明し、インフォームドコンセントを得た。本研究は国立国際医療研究センター倫理委員会において承認済みである。

3. CCR1, CCR5 ノックアウトマウスの顎関節の微細構造解析：

ホルマリンにて固定後、顎関節周囲を切り出し、前頭断にてスライスし、アルシアンブルー、およびヘマトキシリン・エオジン染色を行い観察した。

4. チェコ・カレル大学所蔵近世チェコ人の頭蓋骨分析：

頭蓋骨の頭長幅指数において、白人は長頭型が多く、上顎前突の形態を取りやすいと言われている。かつPCRの報告はほとんどが欧米からなされている。

今回、チェコ共和国プラハ市のカレル大学医学部には16世紀以降の頭蓋骨標本が多数所蔵されていることがわかった。チェコ共和国は人種・民族の交雑が極めて少なく、中世以降におけるペストの大流行を生き延びた、前述のCCR5-Δ32という遺伝子多型をもつ人々が人口の一定数含まれているという。そこで同大学に所蔵されている16世紀以降の頭蓋骨の形態学的分析を行い、その特徴の有無を検索した。なおスペースと時間の関係で、写真を撮影し、その画像を分析するという方法で行った。

分析項目は頭長幅指数、下顎角の角度(Gonial angle)、condylar inclination（関節突起の傾斜角）、FMA(下顎下縁平面とフランクルト平面のなす角度)である。

頭長幅指数は、脳頭骨の最大幅、最大長を測定し、最大幅を最大長で割った数字に100を掛け、頭長幅指数を求めた。

下顎角の角度Gonial angleはPCRなどを起こす患者は基準値よりも大きいといわれており、歯牙の有無を問わず測定可能である。また前顔面高と後顔面高の差が大きいことも知られているが、歯牙の喪失がみられる検体もあることため、臼歯部の歯牙が残り、

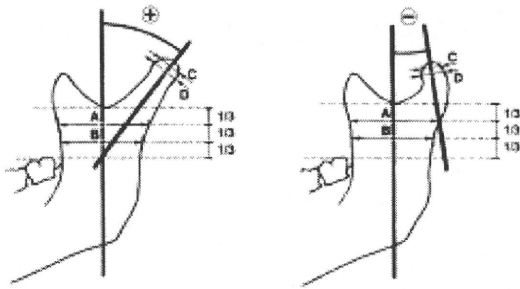


図1: condylar inclination の説明
(Hwang et al, Journal of Cranio-
Maxillofacial Surgery 32, 103-111, 2004.
より引用)

Condylar inclination (関節突起の傾斜角: 図1参照) より引用し、関節突起の「後方への傾斜度」を測定した。

咬合関係が保たれていると見なされた検体に関しては、下顎下縁平面とフラン克福ルト平面のなす角度、すなわち FMA の角度を測定した。

C: 研究結果

1. PCR 実態調査:

実態把握は、全国の歯科口腔外科診療施設 546 施設にアンケートを行い、最終的に 93 施設から回答を得、回収率は 17%であった。

各項目において未記入のものがそれぞれ若干数あるため、各調査項目の合計は必ずしも同数にならない。

男性 9 例、女性 91 例、そして資料が古く詳細が確認できない症例、担当医の転出等の理由で詳細が不明な症例、記録照合中の症例なども含め、性別不明の 64 例を加え、合計 164 症例が登録された。患者年齢分布は 20 代が最も多く、次いで 10 代、30 代となり、40 代では少ないが 50 代以上は再び増加する二相性の分布を示した (図 2)。

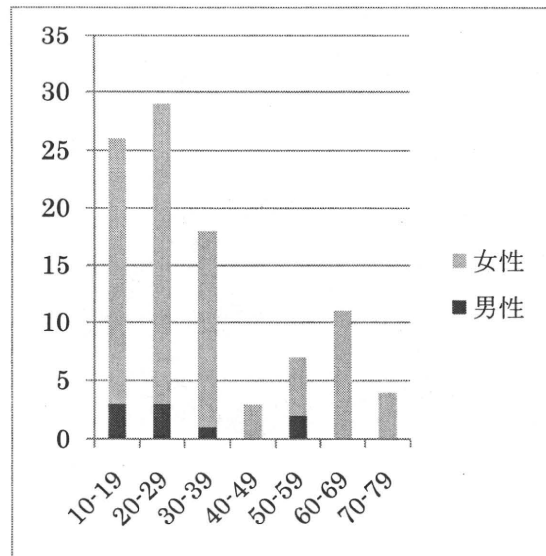


図2: PCR の報告件数
縦軸は報告例数、横軸は年齢をあらわす

また、50 代以降では 21 症例中 12 例が関節リウマチ等の自己免疫疾患に罹患しており、ステロイドを服用していた (図 3)。

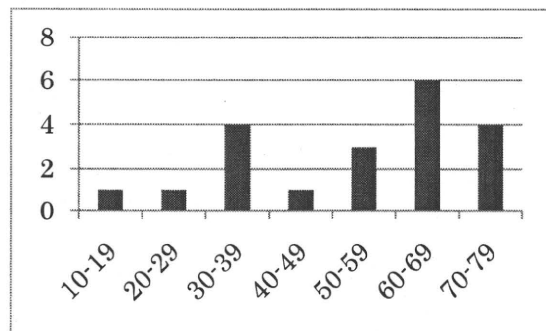


図3: ステロイド使用者
縦軸は人数、横軸は年齢をあらわす

医療機関受診時の主訴を図 4 に示す。

咬合の違和感・不調和を主訴に受診した患者は 70 例 (63%) と最も多く、ついで顎関節の疼痛が 23 例 (21%)、開咬、すなわち前

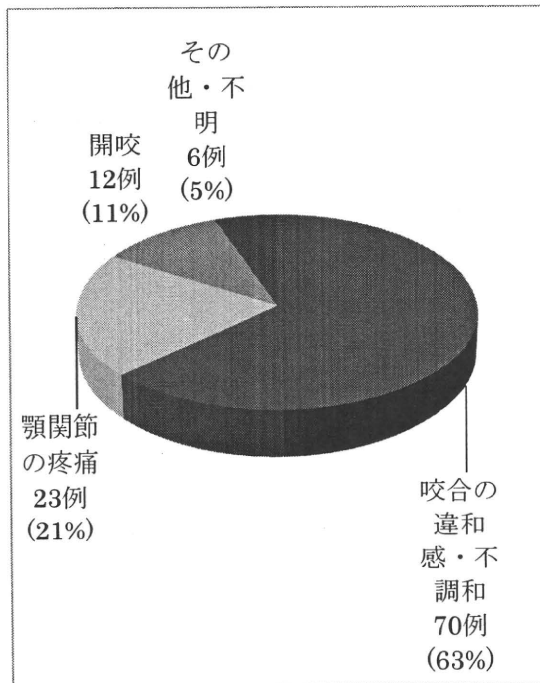


図 4: 医療機関受診時の主訴

歯が咬めないとするものが 12 例 (11%)、その他 (審美障害や顎関節の違和感)、あるいは不明の患者が 6 例 (5%) であった。

次に罹患側であるが、図 5 に示す。

両側が 78 例 (48%) と最も多く、次いで左側が 13 例 (8%)、右側 7 例 (4%) である。前述のごとく資料が古すぎたりして記録に残っていないという不明例が 67 例 (41%) であった。

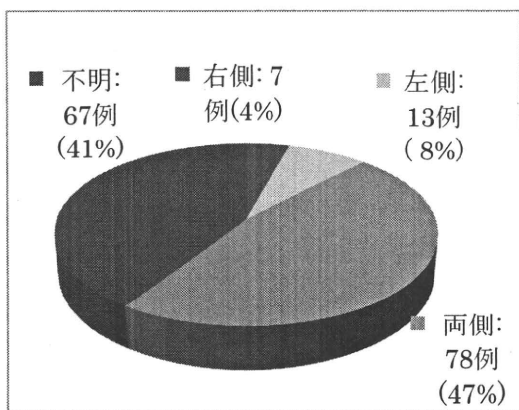


図 5: 罹患側

それに対する医療者側の初診時診断を図 6 に示す。

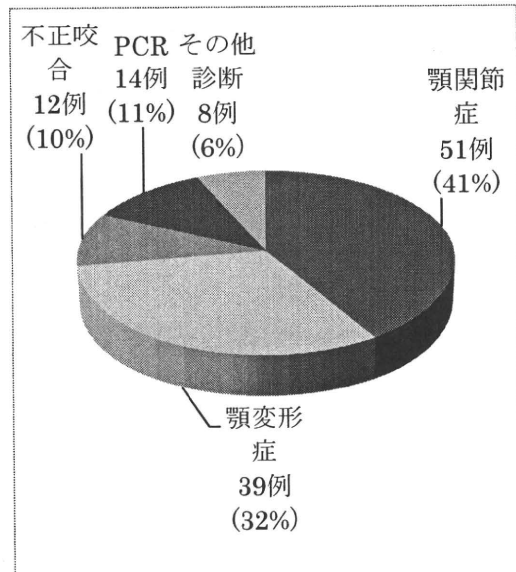


図 6: 初診時診断

顎関節症としたものが 51 例 (44%)、ついで顎変形症 39 例 (33%)、不正咬合 12 例 (10%)、PCR14 例 (11%)、感染症やびまん性硬化性骨髄炎などの「その他の診断」が 8 例 (7%) であった。

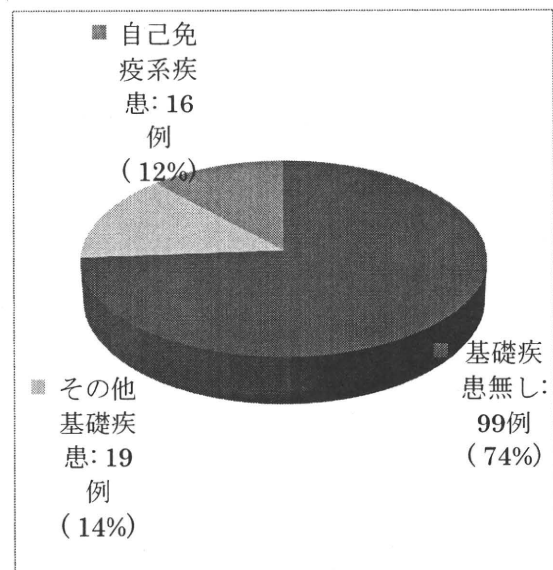


図 7: 患者の合併疾患

患者がもつ他の疾患を調べたものが図 7 である。基礎疾患なしが 99 例 (74%)、自己免疫疾患が 16 例 (12%)、そして中咽頭がん、うつ病、進行性筋ジストロフィー等その他の疾患が 19 例 (14%) であった。

最後にそのような患者に施行された治療法を図 8 に示す。

顎関節症に準ずる治療を行ったのは 29 例 (26%)、顎矯正手術を行ったものが 26 例 (24%)、歯科矯正のみが 24 例 (22%)、スクリューを固定減とする顎間牽引、歯科補綴学的治療、下顎頭の切除などのその他の治療が 14 例 (13%)、特に治療を行わなかったものが 17 例 (15%) であった。

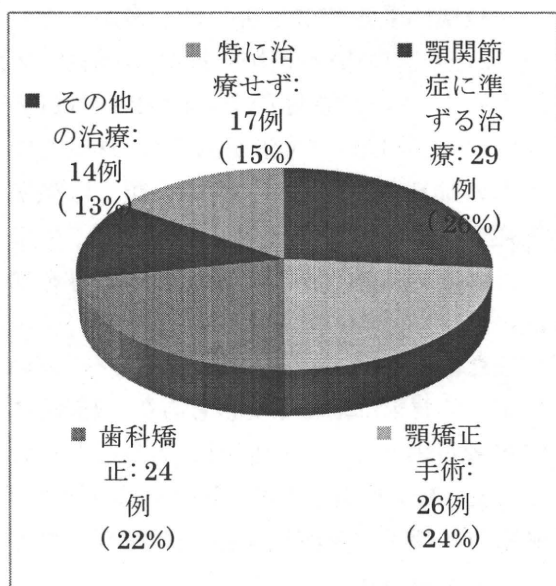


図 8 : 治療法

2. マーカー検索 :

診断基準に関しては、少数患者からの血液検体を解析した結果、骨粗鬆症を示唆する NTX や DPD が高値の傾向を示し、またケモカインの一種である RANTES が基準値から大幅に変動していた。

本年度は検体数が少なく、遺伝子検体の収集は行ったものの、解析は費用対効果を考えて行わなかった。

3. 顎関節の微細構造解析 :

モデルマウスにおける骨組織・関節の微細構造の解析をさらに進めることを試みたが、マウスの顎関節は小さい上、適切な標本作製を行うことが非常に困難であり、新しいデータを出すことは難しい状況であった。

4. チェコ・カレル大学所蔵近世チェコ人の頭蓋骨分析 :

カレル大学医学部所蔵の頭蓋骨標本の 64 検体の写真からの分析を行った。なお各項目の測定には適さない検体もあり、各項目の調査数は必ずしも同じにはならなかった。

頭長幅指数では測定できた 51 検体のうち、超短頭型が 9 検体、過短頭型が 22 検体、短頭型が 13 検体、中頭型が 5 検体、長頭型が 1 検体、過長頭型はなく、超長頭型は 1 検体であった。

Condylar inclination は、下顎頭矢状後方傾斜角と意識され、2004 年に Hwang らによって提唱されたものであり、概ね下顎枝に対する下顎頭の矢状方向かつ後方への角度を示す指標であると考えてよい。顎矯正術後に PCR を起こした群の平均は $25^{\circ} \pm 7^{\circ}$ であったという。

本調査では、平均値は 26.9° であり、標準偏差は 16.6° であった。

また、下顎角は平均値が 117.4° 、標準偏差は 7.5° であった。

FMA は 15.4° で、標準偏差は 9.2° であった。

D: 考察

我々の研究における臨床的な最終到達目標は、採血および採尿という簡便な手段のみ

で PCR の有無や発症の可能性を客観的に診断することができる指標を確立すること、ならびに概念が漠然として歯科医師でも認知度が低い PCR の診断を確定させ、広く難病として周知を図ることの 2 点である。

PCR 実態調査について：

実態把握は、全国の歯科口腔外科診療施設にアンケートを実施した。しかし有効回収率は 17% にすぎず、20% にも満たなかった。アンケートの項目や回答方法等を可能な限り簡便化したにもかかわらず、このように低い回収率になったのは、いくつかの原因が考えられる。

これは、下顎頭に変形をきたす疾患として変形性顎関節症、特発性下顎頭吸収、突発性下顎頭融解症等様々な名称や定義が混在していることである。それぞれの定義は錯綜しており、たとえば特発性下顎頭吸収は明らかに違う疾患であると思われる場合もあり、そのように診断されている場合は本研究のアンケートにおける症例数は 0 となる。

本疾患は患者自身が無自覚のことも多く、X 線写真を行わないと発見されにくいという点もある。また咬合の不調和を主訴として、口腔外科よりも矯正歯科を受診する患者も少なくないことが考えられる。

このように歯科医の中でも診断基準がまちまちであり、認識度が決して高くないことが原因であろう。

しかし、そこから得られた情報は極めて有用であった。男性 9 例、女性 91 例、そして性別不明の 64 例の合計 164 症例が登録されたが、従来からの、海外での文献においていわれていた女性患者が多いという説を我が国においても裏付けるものであり、単純計算で最低でも 1000 余名の患者の存在が示唆された。

患者年齢分布は二相性の分布を示した。若

年例は合併疾患もなく特発的であるのに対し、50 代以降は自己免疫疾患などの併発例が多くステロイド等薬剤の長期服用例も目立つ。つまり本研究により、従来 PCR として漠然と解釈されていた病態が 2 種類に大別される可能性が示唆された。

この結果に関してはなぜ 40 代から 50 代の患者が少ないのか考える必要があろう。前述のごとく、この年代は仕事や家庭等様々なことで多忙な年代であり、よほど困らないと医療機関を受診しない年代であるとも考えられる。この「二相性の分布」が本当にそうなのかは現状では確かめるべくもないが、諸外国等のデータが蓄積され、発表されるのを待とうと思う。

医療機関受診時の主訴で最も多かったのは、咬合の違和感・不調和であり、70 例 (63%) を占めた。ついで顎関節の疼痛が 23 例 (21%) と続いた。顎関節に変形がみられ、疼痛を伴うものは日本顎関節症学会の分類では顎関節症 IV 型に分類されることになる。このような診断の複雑さがこの疾患の難しさを端的に表している。

また前歯が出ている、出っ歯である、という審美的要求に基づく受診もあり、機能的には患者が困っていない側面もあることがわかった。若干重複するが、下顎後退のための睡眠時無呼吸、感染症、前歯で咬めないなどの訴えもあった。

罹患側は両側が 78 例 (48%) であり、左側 13 例 (8%)、右側 7 例 (4%) であった。左側の方が多いが、おそらくこれは考慮しなくてよいと考える。この結果から、PCR は両側性に発生すると考えてよく、局所的な要因ではなく、やはり全身的な因子からの影響を受けていることが示唆された。

これらの患者が医療機関を受診した際の初診時診断の中で最も多いのは、顎関節症 51 例 (44%) であった。顎関節症と診断されるには、「関節雑音」「顎関節や咀嚼筋の疼

痛」「開口障害、または顎運動異常」などの中のいずれかの主症状があったはずであり、実際、「変形性顎関節症」の診断がついていたのが3例含まれていた。これらの顎関節症の症状がPCRの関連症状として発症しうることをこのアンケート結果から我々は知らなければならない。この事実はアンケートにおいて無回答、もしくは症例なしとの結果を寄せた医療施設にもPCR患者が存在していた可能性を示唆している。

顎変形症の初診時診断を受けた症例は39例(33%)と続いた。これはPCR患者が概して、いわゆるAngle分類の2級で、かつ前歯部開咬を示すことからの診断であろう。アンケート結果では「咬めない」「歯列不正」を訴えた患者の多くがこの診断になっており、続く不正咬合12例(10%)と関連すると思われる。この二つの診断を合計すると、51例(44%)と、顎関節症との診断と同数になる。すなわち、何らかの顎関節異常と顎形態の不調和を含む咬合異常を示すことが明らかになった。また初診時からPCRの診断がついたものが14例存在している。当センター受診例7例含まれてはいるが、それでも、原因不明の下顎頭吸収という診断も含め、7例のPCRの診断がなされていることは特筆に値する。その他、びまん性硬化性下顎骨骨髓炎や感染症の初診時診断を受けたが、おそらく併発していたPCRが後ほど発見されたと思われる例も寄せられていた。

合併している基礎疾患の調査項目では、基礎疾患がない者99例(74%)であった。自己免疫疾患は16例(12%)含まれており、2例を除き、ステロイドの内服がなされていた。ちなみにステロイド不使用のうち1例はリウマトレックスを服用中であり、ステロイドの使用既往があるものと考えられた。その他の基礎疾患は19例(14%)であり、その内訳は、中咽頭癌、うつ病、下肢静脈瘤、骨粗鬆症、呼吸器疾患、C型肝炎、進行性筋ジ

ストロフィー、高脂血症、腎排泄系疾患、アトピー性皮膚炎、アレルギー性鼻炎などが記載されていた。また疾患ではないが、習慣的頹杖や睡眠態癖、猫背、口呼吸などのいわゆる悪習癖を指摘されている例も3例にみられた。

本症に関する治療では、最も多かったのは顎関節症の治療に準ずる治療29例(26%)であった。すなわち機能訓練やスプリント治療などがおもに行われたと思われる。スプリント使用などによる咬合の安定はPCRの治療、もしくは進行停止に一定の効果があると言われており、ほぼこの原則に沿った治療と言える。これに準ずる治療として、補綴治療、スプリント装着、顎間固定用スクリューを用いた牽引、ゴム牽引など、特記事項として挙げてある回答もみられた。

ついで顎矯正手術26例(24%)、歯科矯正治療24例(22例)が続いている。もともと咬合異常やその違和感などを主訴とし、また顎変形症の手術的治療を主目的に受診する患者が多いことから、最終的な目的に至る手段そのものを治療の手段として用いていることがわかる。その他には顎関節炎の診断において下顎頭の離断を行ったとする回答も得られた。

本アンケートにおいて得られたことは多くの示唆を含む。

顎関節症などとの区別が明確に付けられないことが多く、この疾患概念の曖昧さ、さらにわが国独特といわれる顎関節症の概念、つまり具体的には変形性顎関節症の診断にも議論を投げかけ得る。また多くの医療機関で、咬合の違和感等のため顎関節症や顎変形症と診断されるも、本症に対し系統的な診断や治療が示されていないため、各医療機関がとり得る「最善の治療」がなされているということがわかった。

しかし、アンケートに回答していない医療機関の中には、単なる顎関節症や顎変形症、

不正咬合などと診断し、結果として不適切な治療がなされている国民がいることは想像に難くない。

今後、まずは PCR という病態があることを広く認知されるよう周知を図る必要があると思われた。

血液・尿検体を用いたマーカー検索

今年度には検体数が極めて少なく、新たなデータは少ない。

診断基準に関しては、少数患者からの血液検体を解析した結果、骨粗鬆症を示唆する値を示し、またケモカインの一種である RANTES が基準値から大幅に変動する等、本病態を特徴づける検査値を見出し、PCR の病態を判定する有力なバイオマーカーとなり得る。若年例では骨形成・骨吸収の両指標とも高値を呈する高回転型を示すが、50 代以降の患者は双方ともに低い、いわゆる低回転型を呈す。これら疫学調査において得られた二相性の分布を骨形成・骨吸収マーカーの解析によりほぼ再現し得た。このきわめて客観的な所見は PCR のプロファイリングを行う上で重要な成果といえる。また、ケモカイン遺伝子 KO マウスにおいて確認されていた顎関節異常と、ヒト PCR との病態を関連付けることができる可能性があるデータが得られたことの意義は非常に大きい。

顎関節の微細構造解析：

モデルマウスにおける骨組織・関節の微細構造の解析をさらに進めることを試みたが、マウスの顎関節は小さい上、適切な標本作製を行うことが非常に困難であることがわかった。

チェコ・カレル大学所蔵近世チェコ人の頭蓋骨分析：

カレル大学医学部所蔵の頭蓋骨標本の 64 検体の写真からの分析を行った。

頭長幅指数とは、最大脳頭蓋幅径を最大脳頭蓋長で除して、その値に 100 を乗じて得た頭蓋長幅示数である。この数の値によって頭蓋を大きくは、長頭、中頭、短頭の 3 型に分類することができるが、それらはさらに過長頭（頭長幅指数 64.9 以下）、超長頭（同 65～69.9 以下）、長頭（同 70～74.9 以下）、中頭（同 75～79.9 以下）、短頭（同 80～84.9 以下）、過短頭（同 85～89.9 以下）、超短頭（同 90 以上）、の 7 型に細分することができる。

これらの意味するところのものは難しいが、人種間もしくは歴史上の変化を表すことは確かであるので、分析の項目に加えた。

測定できた 51 検体のうち、超短頭型が 9 検体、過短頭型が 22 検体、短頭型が 13 検体、中頭型が 5 検体、長頭型が 1 検体、過長頭型はなく、超長頭型は 1 検体であり、ほとんどは短頭型を示した。

我々は当初、白人の頭蓋骨を分析すれば、それはほとんどが長頭型であり、中には PCR を想起させる検体が発見されるだろうと思っていた。それは、われわれ黄色人種は短頭型で骨格的に下顎前突が多いといわれているが、白人は長頭型で上顎前突が多いことから、PCR になりやすいという認識を持っていたが、分析の結果ではほとんどが短頭型のものであったのは極めて意外な結果であった。

個体差を無視した、やや乱暴な議論になるが、白色人種ではドイツ人によくみられる長頭型の群と、ラテン系白人にみられる短頭型の群がいるが、近世以降のチェコ人は後者の群に属することが明らかになった。

Condylar inclination は、2004 年に Hwang らによって提唱されたものであり、概ね下顎枝に対する下顎頭の矢状方向かつ

後方への角度を示す指標であると考えてよい。すなわち大きいほど PCR の患者が多かったという事実が記載されている。

分析結果では、平均値は 26.9° であり、標準偏差は 16.6° であった。このデータだけみると、顎矯正術後に PCR を起こしやすいとされている角度である。しかし、検体の下顎頭には、変形や皮質骨の菲薄化、びらんを疑わせる所見は観察されなかった。

また歯牙が残存し、咬合を確認できた検体においては著しい咬合関係の異常は観察されなかった。

下顎角の角度、すなわち Gonial Angle は平均値が 117.4° 、標準偏差は 7.5° であった。日本人の平均値が $117 \pm 4.42^\circ$ ほどといわれており、ほぼ同じ結果を示した。Gonial Angle が大きな個体でも、同じく下顎頭の形態学的異常は認められなかった。

また FMA は 15.4° で、標準偏差は 9.2° であった。日本人の平均値の $20.57 \pm 3.43^\circ$ よりも小さな値を示している。すなわち開咬の傾向はないと短絡的に結論できるかもしれない。

その当時の食習慣や平均寿命など現代とは大きく異なっていることであろう。また当時の医療状況から考え、たとえ PCR の患者がいたとしても摂食能力が落ちることから、健康な成人になっていたのかどうかということも考えねばならない。ひとつだけはっきりわかったことは、白人であれば長頭型であるので、上顎前突が多く、その中には前歯部開咬で、PCR を疑わせる検体があるかもしれないという期待が見事に外れたことだけであった。

E: 結論

本研究に基づき我々がわが国で初めて実施した実態調査においては回収率こそ低か

ったものの、さまざまな事実が明らかとなった。

- ① 本症の患者では自覚症状の乏しい場合も少なくない。
- ② 咬合の不調和を主訴として口腔外科ではなく矯正歯科を受診することがある。
- ③ 従来の、PCR は女性に多いという説がわが国でも裏付けられた。
- ④ 合併疾患もなく特発的である若年例と自己免疫疾患などの併発例が多く 50 代以降の患者との二相性の分布を示した。
- ⑤ 顎関節に異常よりも咬合の不調和を主訴として医療機関を受診する患者が多い。
- ⑥ 罹患側は両側が多く、局所的な要因より全身的な影響が示唆された。
- ⑦ 医療者側からの初診時診断は顎関節症が最も多く、本症と顎関節症との診断の難しさを示した。
- ⑧ 治療法は顎関節症に準ずる治療が多かった。多くの医療機関でその対処に苦慮しており本症に対し系統的な診断や治療がなされていない可能性が示唆された。
- ⑨ 単なる顎関節症・顎変形症と診断され、結果として不適切な治療がなされている国民がいることは想像に難くない。

などである。

血液検体を解析した結果、骨粗鬆症を示唆する値を示し、またケモカインの一種である RANTES が基準値から大幅に変動する等、本病態を特徴づける検査値を見出したが、今年度はそれをさらに検証することはできなかった。しかし、今年度は収集検体数が少なく、費用対効果を考え、遺伝子検索は行わなかったが、すでに準備が整っていることから、新たな検体数を増やしてから遺伝子検索を行うつもりである。

本研究の結果より、PCR という疾患概念に関する様々な事項が明らかになった。現状では複合概念である PCR など下顎頭吸収性疾患全般の合理的な診断分類を提唱するための疫学的、臨床的ならびに基礎・分子生物学的な判断材料を提供し、下顎頭吸収性疾患の診断基準策定への検証基盤を整備することができたと考える。

我々が考える、

1. 低形成であるもの
2. 関節円盤等の障害に起因するもの
3. 自己免疫疾患やそれによる薬剤投与等による二次的な吸収変化

という視点から、顎関節症との区別や、場合によっては再構成などを考えなければならぬ場合もあるかもしれない。

F: 健康危機情報

特になし。

G: 研究発表

論文発表

Hoshino A, Iimura T, Ueha S, Hanada S, Maruoka Y, Mayahara M, Suzuki K, Imai T, Ito M, Manome Y, Yasuhara M, Kirino T, Yamaguchi A, Matsuhsima K, Yamamoto K.

Deficiency of chemokine receptor CCR1 causes osteopenia due to impaired functions of osteoclasts and osteoblasts.

J Biol Chem. (2010)

Effect of recombinant human fibroblast growth factor-2 on bone formation in rabbit mandibular distraction models

using beta-tricalcium phosphate.

Higuchi, Y., Kabasawa, Y., Sato, M., Kikuchi, T., Aoki, K., Ohya, K., Maruoka, Y., Omura, K.

Congenital Anomalies 50: 95-104, 2010.

Muto G, Takahashi Y, Yamashita H, Mimori A. A patient with intravascular lymphoma presenting with cerebral infarction and a high serum MPO-ANCA level. *Mod Rheumatol* 2010 Oct 8 [Epub ahead of print]

Kobayashi M, Takahashi Y, Yamashita H, Kaneko H, Mimori A. Benefit and a possible risk of tocilizumab therapy for adult-onset Still's disease accompanied by macrophage-activation syndrome. *Mod Rheumatol.* 2010

Okudaira N, Iijima K, Koyama T, Minemoto Y, Kano S, Mimori A, Ishizaka Y. Induction of long interspersed nucleotide element-1 (L1) retrotransposition by 6-formylindolo [3,2-b] carbazole (FICZ), a tryptophan photoproduct. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2010,107: 18487-92.

Testempassi E, Kubota K, Ito K, Morooka M, Ito K, Masuda-Miyata Y, Yamashita H, Itoh K, Mimori A, Kuriki H. Constrictive tuberculous pericarditis diagnosed using 18F-fluorodeoxy- glucose positron emission tomography: a report of two cases. *Ann Nucl Med.* 24(5):421-425, 2010

Takahashi Y, Haga S, Ishizaka Y, Mimori A. Autoantibodies to angiotensin

converting enzyme 2 in patients with connective tissue diseases. *Arthritis Res Ther.* 2010 12 (3) :R85.

Myouzen K, Kochi Y, Shimane K, Fujio K, Okamura T, Okada Y, Suzuki A, Atsumi T, Ito S, Takada K, Mimori A, Ikegawa S, Yamada R, Nakamura Y, Yamamoto K. Regulatory polymorphisms in EGR2 are associated with susceptibility to systemic lupus erythematosus. *Hum Mol Genet.* 2010, 1; 19 (11) : 2313-20.

Ito K, Kubota K, Morooka M, Hasuo K, Kuroki H, Mimori A. Clinical impact of 18F-FDG PET/CT on the management and diagnosis of infectious spondylitis. *Nucl Med Commun.* 31(8):691-698, 2010

Iimura T, Sugiyama M, Makino Y, Nakane A, Watanabe T and Yamaguchi A. Illumination of vertebrate development by fluorescence live imaging *Cytometry Research* (2011 in press)

Iimura T, Himeno A, Nakane A, Yamaguchi A. Hox genes, a molecular constraint for the development and evolution of the vertebrate body plan. *Journal of Oral Biosciences* 52(2):155-63 (2010)

Kayamori K, Sakamoto K, Nakashima T, Takayanagi T, Morita K, Omura K, Nguyen ST, Miki Y, Iimura T, Himeno A, Akashi T, Yamada-Okabe H, Ogata E, Yamaguchi A. Roles of IL-6 and PTHrP in osteoclast

formation associated with oral cancers: The significance of IL-6 synthesized by stromal cells in response to cancer cells. *Am J Pathol.*;176(2):968-80 (2010)

Higuchi Y, Kabasawa Y, Sato M, Kikuchi T, Aoki K, Ohya K, Maruoka Y, Omura K. Effect of recombinant human fibroblast growth factor-2 on bone formation in rabbit mandibular distraction models using beta-tricalcium phosphate. *Congenit Anom (Kyoto).* 2010 Jun;50(2):95-104. Epub 2010 Feb 11.

上田 洋、高橋裕子、山下裕之、金子礼志、三森明夫：ループス腎炎に対する免疫抑制治療中に発症し、ボセンタンが有効であったSLE肺動脈性高血圧症の一例 日臨免会誌 2010 (印刷中)

高橋裕子、越智久さこ、柳井敦、山下裕之、伊藤健司、三森明夫：10年間持続した活動性が Tocilizumab 治療で寛解した成人発症 Still 病の 1 例. 日内会誌 99(1): 130-132, 2010

飯村忠浩、中根綾子、姫野彰子、杉山真由、山口朗
骨の形態的解析法の進歩:骨の in vivo 蛍光イメージングの現状と展望
日本骨形態計測学会雑誌 2010 (印刷中)

総説 :

丸岡 豊
第 35 回日本骨髓腫研究会 特別演題 コメディカルセッション「がん患者さんの口腔ケア」歯科口腔外科の立場から 日本骨髓腫研究会誌 1(1): 36-41, 2011.

三森明夫 関節リウマチ Clinical Neuroscience 28(2): 181-183, 2010

高橋裕子、三森明夫 ウェジナー肉芽腫の画像 リウマチ科 44(2):199-203, 2010

上田洋、三森明夫: 診断力をみがく、イメージトレーニング 内科 106(4):731-735, 2010.

三森明夫 膠原病における薬物療法の Up to Date Nephrology Frontier 9(3):262-265, 2010

三森明夫 ループス腎炎、腎組織と発症時期による治療方針、リウマチ科 44(3):259-265, 2010

三森明夫 多発性筋炎・皮膚筋炎 診断と治療 98(10): 1627-1631, 2010

田中良哉、針谷正祥、三森明夫、越智小枝、岸本みつ将: (座談会) 関節炎の鑑別 日内会誌 99(10):2503-2520, 2010

学会発表

Association between Serum Bone-specific Alkaline Phosphatase Activity and Biochemical Markers, Dietary Nutrients, and Functional Polymorphism of the Tissue-nonspecific Alkaline Phosphatase Gene in Healthy Young Adults
N.Sogabe, R.Maruyama, M. Haraikawa, Y. Maruoka, T. Hosoi, M. Goseki-Sone.
ASBMR 2010 Annual Meeting, Toronto, Canada. October 15-19, 2010.

Evaluation of the antimicrobial photodynamic therapy using high power LED against periodontal pathogens *in vitro*.

Akiko Tsuno, Makoto Umeda, Isao Ishikawa, Yutaka Maruoka, Yoshihide Okagami, Yuichi Izumi

The 50th Anniversary and International Congress of Scientific Meeting
Seoul, Korea, November 27(Sat)-28(Sun), 2010

A Case of Squamous Cell Carcinoma of the Tongue with HIV Infected Patient.

Tayama, M., Tagami, T., Ide, S., Ohashi, G., Ishizuki, N., Kurosa, M., Kurokawa, H., Maruoka, Y. PD2003

9th Asian Congress on Oral and Maxillofacial Surgery. Kuala Lumpur, Malaysia, 25-28 November, 2010.

丸岡 豊、今井英樹、小村健. ケモカイン受容体異常に起因する骨軟骨代謝異常と進行性下顎頭吸収に関する研究. 第 55 回 日本口腔外科学会総会 (千葉市) 2010.

丸岡 豊、大草日斗美、今井裕三
顎矯正手術後に腸内細菌科細菌による敗血症を合併した 1 例. 第 20 回日本顎変形症学会総会 (札幌市), 2010.

酒井 憲一郎、黒川 仁、保 聖子、大橋 豪、大草日斗美、田上 正、丸岡 豊.

交通事故後に顎関節に発症した外傷性化骨性筋炎の 1 例. 第 55 回 日本口腔外科学会総会 (千葉市) 2010.

森 祐介、田山道太、寺谷由香里、黒佐通代、丸岡 豊. 基底細胞母斑症候群患者に発症した菌原性線維腫の 1 例.

第 190 回 日本口腔外科学会関東地方会 (川越市)

2010.

國松淳和、増井良則、津田尚法、岩瀬敬佑、柳井秀勝、本田和弘、金子礼志、吉澤篤人、板岡慶憲、三島修一、三森明夫：当センターにおける精神疾患患者の身体合併症。日本内科学会総会、東京、4月、2010

高橋裕子、三森明夫：当科における膠原病肺高血圧症の集計 友に肺高血圧を考える会、東京、4月、2010

高橋裕子、日本リウマチ学会総会、神戸、4月、2010

高橋裕子、日本リウマチ学会総会、神戸、4月、2010

山下裕之、日本リウマチ学会総会、神戸、4月、2010

武藤剛、日本リウマチ学会総会、神戸、4月、2010

松木祐子、日本リウマチ学会総会、神戸、4月、2010

小林昌史、日本リウマチ学会総会、神戸、4月、2010

上田洋、日本リウマチ学会総会、神戸、4月、2010

吉田裕志、日本リウマチ学会総会、神戸、4月、2010

三森明夫、日本リウマチ学会総会、神戸、4月、2010

三森明夫、日本リウマチ学会総会、神戸、4月、2010

金子礼志、日本リウマチ学会総会、神戸、4月、2010

國松淳和、日本リウマチ学会総会、神戸、4月、2010

石井、日本リウマチ学会総会、神戸、4月、2010

土屋遥香、高橋裕子、：強皮症の皮膚硬

化に対しステロイド・エンドキサンパルス・二重膜濾過療法が有効であった一例 日本リウマチ学会関東支部会、大宮、12月、2010

吉田祐志、高橋裕子：methotrexate, etanercept 使用中に腹腔内リンパ節腫脹で発症したリンパ増殖性疾患の一例 日本リウマチ学会関東支部会、大宮、12月、2010

飯村忠浩

第52回歯科基礎医学会 2010年9月20-22日 タワーホール船堀

「骨組織の細胞機能イメージング法による新規の機能解析」

飯村忠浩

第4回北海道大学若手研究者交流会 2010年7月30日 北海道大学学术交流館

「Hox 遺伝子群と分節時計による脊椎動物の発生基盤」

飯村忠浩

第28回日本骨代謝学会 シンポジウム10 2010年7月21-23日 京王プラザホテル

「蛍光イメージングと計測による細胞機能の探索」

飯村忠浩

第20回日本サイトメトリー学会学術集会 2010年6月26-27日 東京慈恵会医科大学

「発生の蛍光ライブイメージング」

飯村忠浩

第20回日本顎変形症学会総会 0年6月15-16日 札幌プリンスホテル・国際館パミール

「発生遺伝学から脊椎骨異形成症の責任遺

伝子の同定へのプロセス」

Yoshida APLAR July Hongkong, July, 2010

Yamashita ACR, Atlanta, November, 2010

Takahashi ACR, Atlanta, November, 2010

その他の業績 なし

書籍等

三森明夫：疲労、全身倦怠感（金澤一郎、永井良三、編）今日の診断指針 第6版、医学書院、東京、p15-16, 2010

三森明夫 関節リウマチの関節外症状、(宮坂信之編) 関節リウマチ第2版・日本臨床、日本臨床社、東京、215-217, 2010

三森明夫 ガイドライン/治療の手引き (竹内勤編) 全身性エリテマトーデス、新しい診断と治療のABC、免疫6、最新医学社、東京、p229-235、2010

三森明夫 関節穿刺と関節液検査、(三森常世編) リウマチ膠原病クリニカルスタンダード、文光堂、東京、p47-50, 2010

三森明夫 Weber-Cristian 病、(高久史磨ほか編) 家庭医学大全科 法研、東京、p2689-2690, 2010

三森明夫 結節性紅斑をきたすリウマチ性疾患 (日本リウマチ財団・日本リウマチ学会編) リウマチ病学テキスト、診断と治療社、東京、p432-435、2010

三森明夫：末梢循環不全、(厚労省研究班編) 混合性結合組織病の治療ガイドライン 2010 (印刷中)

H:知的所有権の出願・取得状況 (予定を含む)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

丸岡 豊

日本口腔外科学会総会優秀口演賞
第55回 日本口腔外科学会総会 (千葉市)
2010.10.16-18.

進行性下顎頭吸収の症例数調査に関する調査のご依頼

拝啓 秋晴れの候、先生方におかれましてはますますご清祥のことと存じます。

この度、平成21年度厚生労働省難治性疾患克服事業として表題の「進行性下顎頭吸収の診断基準策定とその治療に関する研究」の研究班が組織されました。

進行性下顎頭吸収(Progressive Condylar Resorption : PCR)は、進行性の下顎頭の形態吸収変化とそれに伴う著明な同部の体積の減少と定義され、下顎枝高径の短縮・下顎後退・下顎の時計回りの回転による前歯部開咬などを呈する病態といわれています。

これまでにいくつかの症例報告が散見されますが、発症原因や診断基準が様々に論じられており、われわれ臨床医のあいだでも関心、認知度とも必ずしも高くはありません。PCRは女性に多くみられることからホルモンが関係しているという説やリウマチなどのいわゆる膠原病に関連しているという説、また下顎頭の低形成や変形性顎関節症と同義に語られることもあり、また前の学会では突発性顎関節融解症としての認識も提起されるなど、独立した疾患として懐疑的な見方もあります。しかし、顎矯正手術などの際などは、各施設においてその対応が手探りの状態にならざるを得ない状況であると理解しております。

本事業は実態が明らかでない疾患の疾患概念の確立を目指す研究であり、歯科領域から唯一採択されたものです。そこで、われわれ研究班としては我が国における、「PCRと思われる患者」の調査を始めていくことにいたしました。

先生方にはご多忙のところ恐れ入りますが、本症の実態把握にご協力くださりますようお願い申し上げます。別紙に示すサイトにアクセスしていただき、メールでのアンケートにご協力くださりますよう、お願い申し上げます。

なお、本アンケートは口腔外科専門医が在職する施設を渉猟しうる範囲で検索しております。もし本状が未着で本調査にご協力いただける方がおりましたらご一報いただければ幸いです。

敬具

平成21年10月17日

平成21年度 厚生労働省難治性疾患克服事業

「進行性下顎頭吸収の診断基準策定とその治療に関する研究」研究班

〒162-8655 東京都新宿区戸山1-2 1-1

国立国際医療センター戸山病院 歯科口腔外科科長

丸岡 豊

電話：03-3202-7181 FAX：03-3207-1038

アンケート用 e-mail: maruoka.pcr@ri.imcj.go.jp

(電話でのお問い合わせはご遠慮ください)

