

2. 自己免疫疾患や薬剤投与等による二次的な吸収変化:

RANTES値とTNF- α が高く、比較的高い年齢層に見られ、低い骨代謝回転型を示す

3. その他(関節円盤等の障害等に起因するもの):

RANTES が低い傾向にあり、顎関節痛や開口障害など自覚症状が強い。

の3型に現時点の知見で分類することができる。今後各方面からの論議を待ちたい。

また進行性下顎頭吸収(Progressive Condylar Resorption: PCR)という名称であるが、ICR(Idiopathic Condylar Resorption: 特発性下顎頭吸収)という用語を使う研究者も多く、現在我々の目の前にいる患者の下顎頭が現在進行形で吸収しているケースもあれば、あるいは過去において吸収されたが現在は吸収が止まっているケース、さらに今は無症状であるが、近い将来に下顎頭の吸収が始まってしまう例もあるはずである。原因が特定できない現在の状況では、後者のICR(特発性下顎頭吸収)の方が実態に即していると考えられる。

本研究で何種類か示された検査値のばらつきもさらに多くの症例を解析できるようになればいくつかのパターンに収束してくるかもしれない。

3. PCR患者の詳細な経過分析:

過去の報告と同様、下顎頭の吸収、変形を認める症例では、開咬を伴う下顎後退症が多かった。これらの顎態に対する治療計画の立案には、下顎頭の再吸収のリスクも考慮し、顎関節に対して負担の少ない治療法・術式を選択する必要がある。

結果の項に示した患者以外にも、スタビライゼーション型スプリントを用いた例では

患者の主訴にあたる症状の改善がほぼ全員にみられた。これは全歯牙を接触させることで特定の歯牙に咬合力が集中するのを防ぎ、咬合位の安定と顎関節のリラックスを図ることができるといわれている本スプリントの治療効果が顕著に現れたものと考えられる。また装着時に決定した咬合位は2年以上経ってもほとんど調整の必要がないことから考えるとこのスプリントの装着以降顎関節の新たな吸収変化は起きていない、つまり治療かどうかは不明であるが、少なくとも下顎頭吸収の進行が停止していることが強く示唆された。

経時的にRANTES値が測定できた2症例においては咬合の安定化や顎関節の違和感、疼痛の軽減ともにその値の低下が観察されている。

近年では新しいアプローチもなされており、歯科矯正用インプラントアンカーを用いることで、積極的に上顎臼歯部を圧下し、下顎の時計方向の回転による開咬の改善を図る治療も行われ、良好な結果を得ている。長期的な予後をみる必要があるが、現時点ではスタビライゼーション型スプリントの装着とともに、歯科矯正治療中の患者においては有効なオプションの一つと思われる。

1例のみから治療の有効性を声高に叫ぶことはできないが貴重な症例として記載されるべきであると思われた。

4. 血液からのDNA採取:

依然として検体数が少ないうえに、遺伝子検体の収集は行ったものの、遺伝子の解析に難色を示される例も少なくなく、解析を行うにはいたらなかった。

我々がモデル動物として考えている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出来ていない。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目的とした。

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、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-Δ32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-Δ32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した。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-1α、MIP-1β、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、メンデル型の遺伝子多型（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のタンパク分析と併せ、遺伝子採取のために、「研究用」

として採血、採尿をそれぞれ一回10ml行うよう説明した。

採取した血液や尿の検体の分析は検査会社に委託する。またDNAの抽出までは検査会社に委託するが、それ以降の解析は当センター研究所にて行い、情報は適切に管理した。

顎関節の異常やかみ合わせの異常を調べるための採血、さらには遺伝子検査という一見過剰反応とも思える一連の流れを説明できるように我々も努力しなければならない。

5,および 6.

CCR1KO マウス、および CCR5KO マウスの解析：

本稿は敢えて分ける必要がないと考えられたので、CCR1KO および CCR5KO マウスについて記す。

免疫系細胞の遊走を制御するケモカインが、マウスの生理的な骨代謝回転において、破骨細胞機能の調整のみならず骨芽細胞の分化成熟に対しても機能していることを、*in vitro* ならびに *in vivo* において証明することができた。ケモカイン受容体 CCR1 が骨代謝において重要な破骨細胞ならびに骨芽細胞の両細胞の分化に重要な機能を有することを明らかにした。また明解な解釈はこの先の研究を待たねばならないもののケモカイン受容体 CCR5 も骨代謝において重要な破骨細胞の機能低下に関係し、その数を減少させるだけでなく、軟骨の成熟過程に影響を及ぼしていることが示された。また軟骨内骨化の過程を障害することから、骨・軟骨減少症と皮質骨の肥厚化を起こしている可能性が示唆された。

すなわちケモカインは破骨細胞ならびに骨芽細胞において生理的な骨代謝回転を維持する調節因子、すなわち骨代謝においてそ

の存在が予見されていた「骨カップリング因子」のひとつとして機能していることを解明したことは、骨代謝回転を理解する上で重要な発見である。

前述の通り、これまで骨代謝疾患領域では、M-CSF あるいは RANK-RANKL 欠損系のように大理石病様を呈する動物モデルや、卵巣摘出などの手段で人為的に骨粗鬆症を起こさせるなど骨粗鬆症モデルとなる動物モデルは存在するが、低形成モデル、あるいはヒト PCR 類似の開咬など本疾患と類似の兆候を示すような適当な病態モデル動物はこれまで存在しなかった。今後、咬合異常を生じる病態の分子生物学的な理解を進める上で、これらマウスを上述の疾患のモデル動物として提唱することが可能であるという学術的意義は非常に大きい。

CCR1KO、および CCR5KO マウスの解析によって得られた生化学的な情報は、今後 PCR 患者の疾患発症要因を検討しその原因を追求する上で、また今後新たな治療方針を決定する上でも非常に有力な情報を提供することになり、極めて意義が大きい。もし PCR 病態をあらかじめこれら生化学的指標にて事前に解析することが可能となれば、不要な外科手術を避けることができ、患者負担の軽減のみならず、ひいては医療経済の負担を減じるという社会的な意義ももたらすことが可能となる。

本研究により、少なくともマウスにおいては、上記に示すように CCR1, CCR5 などケモカインが生理的骨代謝に機能を有することが判明した。しかしマウスなど齧歯動物とヒトでは、ケモカイン受容体の遺伝子には対応関係が認められるものの、ケモカインリガンドの遺伝子構成に大きな違いがあることが知られている。したがってこの情報をもとにヒトにおける骨担当ケモカインの探索を実施し、本疾患におけるケモカインの関与などの病態解明への

糸口を探りたい。

また、マウス病態と本疾患病態とは、形態学的な類似性こそ確認されているものの、生化学的・分子生物学的な関連性については検討途上である。マウスモデルによる解析とヒト疾患との比較検討により、今後これら関係を明らかにすることは非常に重要であろう。

7. CCR1, CCR5KO マウスの顎関節の微細構造解析：

ヒト顎関節の関節頭は線維軟骨で覆われており、CCR1KO、および CCR5KO 双方において同部に異常を認めることから、本症の発症のメカニズムの解明にモデル動物として提唱することが可能であると思われた。

分担研究において、炎症性の骨代謝異常を呈する GVHD マウスモデルを解析し、活性化 CD4 T 細胞が骨芽細胞の分化過程を極めて早い段階で抑制することで、骨形成が抑制されることが明らかになった。まだケース数が少ないため多くのことはいえないが、TNF- α が高値を示していた例もあることから、本症の発症原因には炎症の影響も排除できないと考えられる。

8. 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±4.42°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±3.43°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。

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根拠のない推論が外れたことは確かであった。

9. データベースに基づく関節リウマチ適正治療の調査：

標準的抗リウマチ薬、MTX の長期継続率が 50%と低いことは、従来報告と一致した。一方、集計報告の少ない生物製剤についても、Kaplan-Meier 継続率は 2.7 年で 50%程度との結果が得られた。薬剤による差が乏しいことも新たな知見であった。

RA 治療薬の現状が不十分であることを示している。治療副作用としての感染症については、RA における PCP の危険性が知られたこと、非結核性抗酸菌症の危険が少ないことの 2 つが、新規知見であった。

E. 結論：

本研究の目標は、さらに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、その発症のメカニズムの解明と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った。

発症原因は全く不明である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」であった本症に対し、本研究班が歯科口腔外科診療機関に行った我が国初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。

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マウスの骨軟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った。その結果、マクロファージの遊走能を規定する免疫系分子であるCC型ケモカイン受容体ケモカインならびにケモカイン受容体系が破骨細胞のみならず骨芽細胞の機能調整にも機能し、骨・軟骨代謝に積極的に関与することが初めて明らかとなった。結論として、少なくともマウスのレベルに関してはケモカインが骨代謝など生理的代謝活動においても機能を有することが示され、PCR発症にも深く関与している可能性が高いという知見が得られた。

その基礎研究の上に、我々は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てきたが、同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の結果と一致する画期的な発見であったが、サンプル解析数の増加に伴って、本症発症のメカニズムの中のいくつかの過程を反映していると考えるのが適切であると思われた。

すなわち、現状では複合概念であるPCRを臨床所見と検査所見とを併せると

1. 低形成であるもの
2. 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
3. その他（関節円盤等の障害等に起因するもの）

と分類するのが適切と考えられた。

の3型に現時点の知見で分類することができる。これらはそれぞれが独立しているのではなく、「移行型」や「併存型」などが存在している可能性もある。今後各方面からの論議を待ちたい。

また進行性下顎頭吸収(Progressive Condylar Resorption: PCR)という名称であるが、ICR(Idiopathic Condylar Resorption: 特発性下顎頭吸収)という用語を使う研究者も多く、現在我々の目の前にいる患者の下顎頭が現在進行形で吸収しているケースもあれば、あるいは過去において吸収されたが現在は吸収が止まっているケース、さらに今は無症状であるが、近い将来に下顎頭の吸収が始まってしまう例もあるはずである。原因が特定できない現在の状況では、後者のICR(特発性下顎頭吸収)の方が実態に即していると考ええる。

本研究で何種類か示された検査値のばらつきもさらに多くの症例を解析できるよう

になればいくつかのパターンに収束してくるかもしれない。

本研究において我が国初の全国アンケートが行われたが、その回答率は非常に低く、本症に対する考え方の難しさも浮き彫りになった。

我々の自験例でも「進行性」かどうか明確に診断できない例もあり、また他施設においてもそのことで診断をつけあぐねている疑わしい症例もあることが予想されるため、従来の診断とは別のカテゴリーを設定する必要があるかもしれない。

そのため、諸外国での報告に鑑み我々は敢えて「進行性」という文字を外し、特発性下顎頭吸収(Idiopathic Condylar Resorption: ICR)の名称をここに提案するが、今後さらにその検証を行う必要があると考える。

本研究は、ケモカインと骨軟骨代謝という新たなカテゴリーを導入することに成功した。今後症例数を積み重ね、検証を続けていきたい。

F: 健康危機情報

特になし。

G: 研究発表:

別紙参照

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 : なし

論文発表 :

Iimura T, Nakane A, Sugiyama M, Sato H, Makino Y, Watanabe T, Takagi Y, Numano R, Yamaguchi A.

A fluorescence spotlight on the clockwork development and metabolism of bone.

J Bone Miner Metab. 2011 Jul 16.

[Epub ahead of print]

Cao L, Moriishi T, Miyazaki T, Iimura T, Hamagaki M, Nakane A, Tamamura Y, Komori T, Yamaguchi A.

Comparative morphology of the osteocyte lacunocanalicular

system in various vertebrates. J Bone Miner Metab. 2011

Nov;29(6):662-70. Epub

2011 Apr 19.

Yamashita T., Inoue H., Okumura K., Kodama I., Aizawa Y., Atarashi H., Ohe T., Ohtsu H., Kato T., Kamakura S., Kumagai K., Kurachi Y., Koretsune Y., Saikawa T., Sakurai M., Sato T., Sugi K., Nakaya H., Hirai M., Hirayama A., Fukatani M., Mitamura H., Yamazaki T., Watanabe E., and Ogawa S., on behalf of the J-RHYTHM II Investigators:

Randomized trial of angiotensin II-receptor blocker vs. dihydropyridine calcium channel blocker in the treatment of paroxysmal atrial fibrillation with hypertension (J-RHYTHM II Study).

Europace 13:473-479,2011

Yamamoto K., Ozaki H., Takayasu K., Akehi N., Fukui S., Sakai A., Kodama M.,

Shimonagata T., Kobayashi K., Ota M., Horiguchi Y., Ebisuno S., Yamazaki T., Ohtsu H., Hori M.:

The Effect of losartan and amlodipine on left ventricular diastolic function and atherosclerosis in Japanese patients with mild-to-moderate hypertension J-ELAN study.

Hypertens Res 34(3):325-330,2011

Yamazaki T., Kishimoto J., Ito C., Noda M., Odawara M., Terauchi Y., Shiba T., Kitazato H., Iwamoto Y., Akanuma Y., Kadowaki T.,

for the J-PREDICT study investigators: Japan prevention trial of diabetes by pitavastatin in patients with impaired glucose tolerance (the J-PREDICT study): rationale, study design, and clinical characteristics of 1269 patients.

Diabetol Int 2(3):134-140,2011

Kohro T., Yamazaki T., Izumi T., Daida H., Kurabayashi M., Miyauchi K., Tojo T., Nagai R., on behalf of the JCAD II Investigators:

Intensively lowering both low-density lipoprotein cholesterol and blood pressure does not reduce cardiovascular risk in Japanese coronary artery disease patients.

Circ J 75:2062-2070,2011

Suzuki T., Yamazaki T., Ogawa S., Nagai R., Yamashita T., and the J-RHYTHM II Investigators:

Echocardiographic predictors of frequency of paroxysmal atrial fibrillation (AF) and its progression to persistent AF in hypertensive patients

with paroxysmal AF: Results from the Japanese rhythm management trial II (J-RHYTHM II) for atrial fibrillation study.

Heart Rhythm

published on line 03 August,2011

丸岡 豊

第 35 回日本骨髄腫研究会 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
日本骨髄腫研究会誌 1(1): 36-41, 2011.

興梶貴英、山崎力 :

日本の疫学研究の最新話題 5.JCAD－日
本人の二次予防患者の実態－
Lipid 22(1):45-51,2011

山崎力 :

サブグループ分析の真の目的とは.
日本醫事新報 4529:91-93,2011

山崎力 :

臨床疫学 ロシグリタゾンの心血管リスク.
日本醫事新報 4530:95-96,2011

山崎力 :

脂質異常症 UPDATE～最 Evidence を考
察する～
室医会報(平成 20・21 年度) 14:75-77,2011

山崎力 :

特集レニン-アンジオテンシン系阻害薬の
新しい話題 ACE 阻害薬.
Angiol Front 10(1):19-23,2011

山崎力 :

脂質異常症 ACCORD Lipid.
心・腎血管疾患クリニカル・トリアル
Annual Overview 2011 36-37,2011

山崎力 :

脂質異常症 Alpha Omega. 心・腎血管疾
患クリニカル・トリアル Annual
Overview 2011 38-39,2011

山崎力 :

Late-Breaking Clinical Trials III:
Late-Breaking Clinical Trials III AHA
Highlights 2010 18-20,2011

山崎力 :

JUPITER 試験から打ち切り症例について
考える.
日本醫事新報 4547:90-93,2011

山崎力 :

積極的脂質低下療法の現状と今後の展望.
大津市医師会誌 34:20-22,2011

小出大介、山崎力 :

臨床試験登録の国際状況 Publication
Bias に対する取り組みはどこまで進んだ
か.
心不全 ON-SITE 4:18-19,2011

山崎力、桑島巖、村川祐二、内山真一郎、後
藤信哉 :

J-CLEAR シンポジウム Xa 阻害薬の登場
と Ablation 普及で脳卒中は激減するか?
Ther Res 32(8):987-1004,2011

水野由子、相澤健一、山崎力、鈴木亨 :

冠動脈疾患(上)－診断と治療の進歩－人
間ドック・健診の結果と対応－東京大学検
診部における循環器疾患/動脈硬化性疾患
の取り組み－
日本臨床 69(7):638-644,2011

山崎力 :

各種ガイドライン（慢性心不全、急性心筋梗塞、心筋梗塞二次予防、高血圧）
ファーマナビゲーターβ 遮断薬編 メディカルビュー社 118-128,2011

山崎力：

大規模臨床試験の結果を実地臨床に活かすためのABC.

Heart View 15(12):12-15,2011

学会発表：

Yutaka Maruoka

Study on osteo-/chondropenia caused by impaired chemokine receptors and for progressive condylar resorption. Theme: TMJ problem in treatment of dentofacial deformities.

International Symposium II, The 21st Annual Meeting and the 30th Anniversary International Symposium of the Japanese Society for Jaw Deformities, June 16th, 2011, Tokyo, Japan

Yutaka MARUOKA, Fumihide KANAYA, Akiyoshi HOSHINO, Tadahiro IIMURA, Hideki IMAI, Ryo OHTSUKA, Satoshi UEHA, Hiroki FUJIOKA, Yozo KATSTURAGAWA, Takuro SHIMBO, Akio MIMORI, Tsutomu YAMAZAKI, Yoshinobu MANOME, Keiji MORIYAMA, Ken OMURA, Kohji MATSUSHIMA, Kenji YAMAMOTO

Study of the relations between Progressive/Idiopathic Condylar Resorption and impaired bone/cartilage metabolism associated with chemokine receptor disorder

The 20th International Conference on Oral and Maxillofacial Surgery (ICOMS 2011), November 1-4th, Santiago, Chile.

Yumiko NAKAGAWA, Fumihide KANAYA, Akiko TSUNO, Yutaka MARUOKA, Yoshimi KIKUCHI, Shinichi OKA

Exodontia Related Complications at a Japanese Hospital with a Major HIV/AIDS Treatment Center

The 20th International Conference on Oral and Maxillofacial Surgery (ICOMS 2011), November 1-4th, Santiago, Chile.

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 初秋の候、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不明であることからわれわれ臨床医のあいだでも認知度は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、独立した疾患として懐疑的な見方もあります。このため、とくに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。可能ならば、下記に示すサイトにアクセスしていただき、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13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 PHS: 5358

FAX：03-3207-1038

e-mail: ymaruoka@imcj.hosp.go.jp

この調査では、進行性下顎頭吸収(Progressive Condylar Resorption : PCR)の症例数などの実態把握を主たる目的としています。該当する症例がなくとも、質問1のみは必ずご回答ください。

それでは、以下の設問にお答えください。

質問1： 進行性下顎頭吸収 (PCR)、もしくは PCR を疑わせる所見が得られた患者を診察したことがある。

はい いいえ

質問2： 質問1で「はい」を選択された先生へ

そのような症例を過去に何例診察されましたか？

1例 2例 3例以上

質問3： 質問2で「3例以上」を選択された先生へ

具体的な症例数を教えてください () 例

質問4： ここでは、その症例についてお伺いします。

まず、症例1についてお伺いします。それはどのような患者さんでしたか？

性別： 男 女

年齢層： 0～9歳 10～19歳 20～29歳 30～39歳 40～49歳
 50～59歳 60～69歳 70～79歳 80歳以上

主訴、または臨床症状： 咬合の違和感・不調和 顎関節の疼痛
 なし その他

初診時診断： 顎関節症 顎変形症 その他

罹患側： 右 左 両側

行った治療： とくに治療せず 顎関節症に準ずる治療 顎矯正手術
 その他

基礎疾患： なし 不明
 あり

- ・ 骨粗鬆症
- ・ 呼吸器系疾患
- ・ 自己免疫系疾患

- ・ 内分泌系疾患
- ・ 循環器系疾患
- ・ 腎・排泄系疾患
- ・ 消化器系疾患
- ・ 血液系疾患
- ・ がん
- ・ その他

薬剤の服用について

なし 不明

あり

- ・ ステロイド
- ・ ビスフォスフォネート
- ・ その他

症例2についてお伺いします。それはどのような患者さんでしたか？

性別： 男 女

年齢層： 0～9歳 10～19歳 20～29歳 30～39歳 40～49歳
50～59歳 60～69歳 70～79歳 80歳以上

主訴、または臨床症状： 咬合の違和感・不調和 顎関節の疼痛
なし その他

初診時診断： 顎関節症 顎変形症 その他

罹患側： 右 左 両側

行った治療： とくに治療せず 顎関節症に準ずる治療 顎矯正手術
その他

基礎疾患： なし 不明
あり

- ・ 骨粗鬆症
- ・ 呼吸器系疾患
- ・ 自己免疫系疾患
- ・ 内分泌系疾患
- ・ 循環器系疾患
- ・ 腎・排泄系疾患
- ・ 消化器系疾患
- ・ 血液系疾患

- ・ がん
- ・ その他

薬剤の服用について

なし 不明

あり

- ・ ステロイド
- ・ ビスフォスフォネート
- ・ その他

症例3についてお伺いします。それはどのような患者さんでしたか？

性別： 男 女

年齢層： 0～9歳 10～19歳 20～29歳 30～39歳 40～49歳

50～59歳 60～69歳 70～79歳 80歳以上

主訴、または臨床症状： 咬合の違和感・不調和 顎関節の疼痛

なし その他

初診時診断： 顎関節症 顎変形症 その他

罹患側： 右 左 両側

行った治療： とくに治療せず 顎関節症に準ずる治療 顎矯正手術

その他

基礎疾患： なし 不明

あり

- ・ 骨粗鬆症
- ・ 呼吸器系疾患
- ・ 自己免疫系疾患
- ・ 内分泌系疾患
- ・ 循環器系疾患
- ・ 腎・排泄系疾患
- ・ 消化器系疾患
- ・ 血液系疾患
- ・ がん
- ・ その他

薬剤の服用について

なし 不明

あり

- ・ ステロイド

- ・ ビスフォスフォネート
- ・ その他

もし可能であれば、症例 4 以降もご記入ください。

(選択すれば、症例 4 以降も同じように記入ができるようにする)

アンケートは以上です。ご協力ありがとうございました。

最後に、

記入者の所属医療機関：()

記入者名：

記入者の連絡用メールアドレス：

※具体的な症例に関して、今後個別に連絡を差し上げることがあります。

アンケートの回答法

この度はアンケートにご協力いただきましてありがとうございます。ご多忙中誠に恐縮ですが、11月末日までにご回答いただけるいと幸いです。

手順

1. まずはわれわれのウェブページにアクセスしていただく必要があります。

(1) 直接入力いただく場合:

<http://www.imcj.go.jp/sogoannai/sikakouku/index.html> と入力ください。

(2) もしくは「国立国際医療センター」→「戸山病院のご案内」→「各診療科案内」→

→「歯科・口腔外科」でも下記(図1)のページを開くことができます(例はマッキントッシュで示しています)。

図1

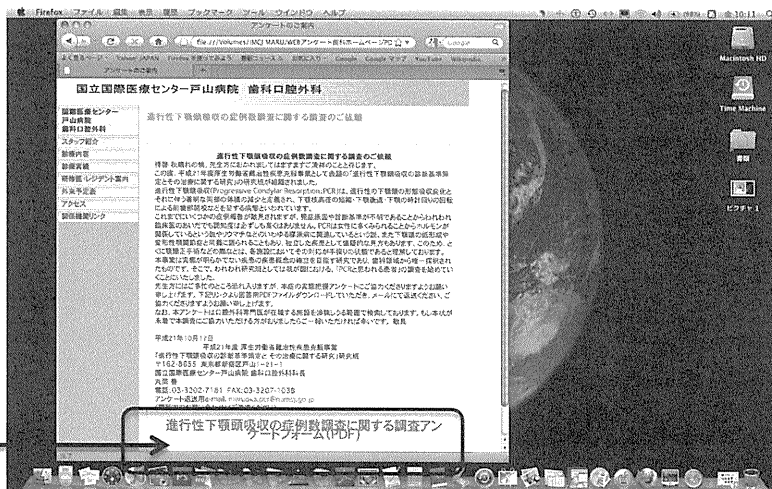
ここをクリックしてください



2. 図1に示した「進行性下顎頭吸収の症例数に関する調査の御依頼」をクリックしてください。

図2

ここをクリックしてください



3. 図2に示した「進行性下顎頭吸収の症例数に関する調査アンケートフォーム(PDF)」をクリックしてください。

4. ブラウザやOSによって表示画面が異なりますが、図3にお示したファイルをダウンロードしてください。



図3

5. ダウンロードされたPDFファイルを開くと図4のような画面が現れます。ほとんどがラジオボタンで済むように簡略化してあります。3例までしか入りませんので、4例以上登録可能な先生は、下記に示すデータ送信用のメールアドレスにご連絡をお願いいたします。

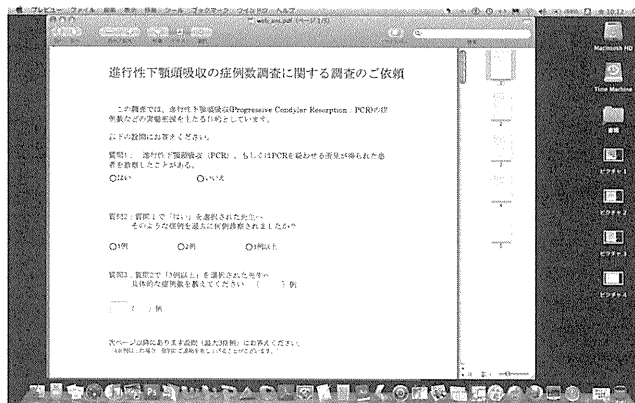


図4

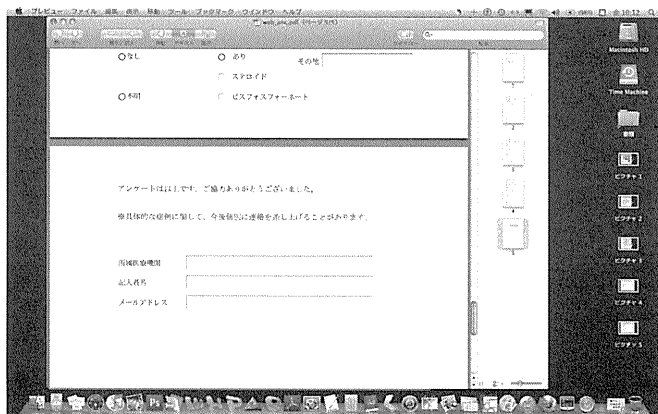


図5

6. これでアンケートは終了です。つぎに「テキストとして保存」してください。

図2にもお示しましたが、その保存したファイルを添付して maruoka.pcr@ri.imci.go.jp にお送りください。3例以上登録して下さる先生は、同じく maruoka.pcr@ri.imci.go.jp にご連絡をお願いいたします。症例数に応じたファイルをご送付致します。

ありがとうございました

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）総合分担研究報告書

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

平成22・23年度総合研究報告書

(H22-難治一般-157)

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の発症機序に関する研究

分担研究者：小村 健・東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科顎口腔外科学分野・教授

研究要旨

進行性下顎頭吸収（Progressive Condylar Resorption: PCR）の発症原因の解明のため、PCRを呈した患者を対象として、血液及び尿検体を用いて骨代謝マーカーとケモカインレセプター CCR1, CCR5 の異常との関連を検討した。

A: 研究目的

今回の研究は PCR 患者、または PCR を発症する可能性が高い下顎後退症もしくは上顎前突症の患者において、骨代謝マーカーとケモカインレセプター CCR1, CCR5 の異常との関連について検討することを目的とした。

B: 研究方法

年齢、性別、顔貌所見、口腔内所見（残存歯の数、部位、形状、治療状況、咬合状態の評価など）、顎関節の所見（開口閉口時の切歯路、関節雑音の有無、疼痛の有無など）、オルソパントモ X 線写真などを評価した。また現在治療中の病気や使用薬、既往歴などを聴取した。必要に応じて口腔内の印象採得、MRI 撮像、CT 撮影などを行った。

また患者から血液と尿を採取した。採血量、採尿量は、それぞれ 10ml とした。（倫理面への配慮）

研究参加について患者の同意を取り、また、患者は自由意志において研究への協力中止を申し出ることができるようにした。採取した

血液あるいは尿は匿名化し、速やかに廃棄した。レントゲン等の資料もすべて匿名化し口腔外科にて管理した。データは PC にて管理されるが個人が特定される情報は含まれないよう十分に配慮した。

C: 研究結果

本研究期間に3症例について検討した。

症例1：患者は12歳頃から開口時顎関節のクリックおよび前歯部開咬を自覚し、平成18年10月当科初診となった。初診時年齢16歳の女性、口腔内所見では前歯部の開咬（Overbite:-4mm, Overjet:2mm）と上顎歯列の叢生が認められ、パノラマ X 線写真では両側下顎頭の形態変化が認められた。右側顎関節に関節雑音が消失する顎位を認めない関節雑音を触知した。開口量48mmで、両側顎関節に疼痛は認められず、関節雑音の消失顎位も認められなかった。PCRを伴う開咬症および右側顎関節症と診断し、顎関節症の治療としては開口練習を指示した。咬合不全の改善に関しては、本学矯正歯科に治療を依頼した。

しかしながら患者の都合により、受診中断となった。平成 19 年 10 月患者は開咬の増悪傾向を自覚したため、再診となった。前歯部開咬の進行 (Overbite:-6mm, Overjet:0mm) を認めた。開口量は 48mm、右側関節雑音は変化なく、疼痛は認められなかったが、患者は右側顎関節部に擦れるような違和感を自覚していた。パノラマ X 線写真では右側下顎頭の形態変化の進行を認めた。MRI では関節円板の復位を伴わない前方転移を認め、顎関節後部軟組織に若干の炎症所見を認めた、骨シンチグラフィでは右側下顎頭への集積の増強を認めた。治療としては開口練習を行いながら、矯正歯科医と相談し、クリブ付きの上顎拡大床を用いて開咬症および叢生の改善を図ることとした。平成 22 年 2 月本研究への同意が得られたため、採血および尿検査を施行した。現在は矯正治療を継続しながら、顎関節症の経過観察を行っている。

症例 2 : 患者は 36 歳頃に右側顎関節部に咬合時痛を自覚し、某歯科にてスプリント療法にて症状改善。しかし、42 歳時に前歯部開咬を自覚し、45 歳頃より開咬の増悪を自覚、某歯科大学病院受診し、精査を薦められ平成 23 年 1 月当科初診となった。初診時年齢 48 歳、女性。口腔内所見では前歯部の開咬 (Overbite:-4mm, Overjet:3mm) を認め、パノラマ X 線写真では両側下顎頭の形態変化が認められた。開口量は 46mm で、両側顎関節に疼痛および雑音は認められなかった。PCR を伴う開咬症と診断した。MRI では顎 MRI では関節円板の復位を伴わない前方転移を認め、顎関節後部軟組織に若干の炎症所見を認めた。骨シンチグラフィでは全身および顎関節部に集積は認められなかった。治療方針としては開口練習を行いながら、矯正歯科医と相談

し、矯正治療による開咬症の改善を検討中である。平成 23 年 2 月本研究への同意が得られたため、採血および尿検査を施行した。

症例 3 : 患者は 28 歳頃から開口時顎関節のクリックおよび前歯部開咬を自覚し、矯正治療を開始、30 歳で両側下顎枝矢状分割術による下顎前方移動 (3.5mm) およびオトガイ形成術を施行した。32 歳頃より左側顎関節部の咬合痛を自覚したためスプリント療法を開始。症状に改善と認めないため 33 歳、平成 19 年 11 月当科初診となった。両側顎関節にクレピタス音、左側下顎頭後部に咬合痛、運動痛を認め、最大開口域 40mm、Overjet : 2mm、overbite : 0mm であった。パノラマ X 線写真では両側下顎頭の形態変化 (狭小化) が認められた。両側顎関節症 IV 型および PCR 診断し、骨シンチグラフィでは左側下顎頭への集積の増強を認めた。治療としてはスタビリゼーション型スプリントの夜間使用を指示し、平成 20 年に左側上顎関節腔洗浄療法施行。しかしながら開咬が進行したため、平成 22 年矯正用ミニスクリュー (Dual-Top®) を用いた顎間ゴム牽引を開始した。平成 23 年 3 月スクリューを除去し、現在も経過観察行なっている。採血および尿検査への同意が得られなかったため行っていない。

D: 考察

症例 1, 2 は検査時には臨床的に PCR の進行は止まっていたと考えられるが、今後、症状が再発する可能性も考えられるため、経過観察を行ってゆくことが重要と考える。症例 3 は、当科初診時左側顎関節に骨シンチグラフィでの集積があり、PCR が進行していることが推察されたため、下顎頭への負荷軽減の目的にスタビリゼーション型スプリントを使用した。徐々に前歯部開咬を認め、下顎頭

の吸収を抑制することは困難であった。今後
も嚴重な経過観察が必要と考えている。下顎
前方移動術には、長期経過後に PCR による後
戻りが生じる可能性があり、長期的に予後を
追う必要性と PCR の予防を勘案した手術を計
画することが重要と考えられた。

E: 結論

現在のところ PCR の病態解明に繋がる明確
な結果は出ていないが、長期にわたる経過観
察が重要であると考えられる。

F: 健康危機情報

なし。

G: 研究発表

1. 論文発表

なし。

2. 学会発表

1 : 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・
学術大会, 千葉, 2010 年 10 月 17 日.

2 : 高原楠旻、樺沢勇司、佐藤昌、菊池
剛、佐藤百合子、小村 健 : 顎矯正手術
後に生じた進行性下顎頭吸収の 1 例. 第
21 回日本顎変形症学会総会・学術大会,
東京, 2011 年 6 月 18 日.

3. その他の業績

なし。

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

なし。

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）総合分担研究報告書
（平成 22・23 年度）

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）

東京医科歯科大学歯学部附属病院顎顔面矯正学分野を受診した下顎頭変形を認めた不正咬合患者に関する臨床統計学的検討と下顎頭吸収を伴う不正咬合に対する対応

分担研究者：森山啓司 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科顎顔面顎部機能再建学系顎顔面機能修復学講座顎顔面矯正学分野 教授

研究協力者：川元龍夫 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科顎顔面顎部機能再建学系顎顔面機能修復学講座顎顔面矯正学分野 講師

研究協力者：茂木和久 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科顎顔面顎部機能再建学系顎顔面機能修復学講座顎顔面矯正学分野 専攻生

研究要旨

進行性下顎頭吸収を疑う、または過去の既往を有する患者が矯正歯科を受診する機会は少なくない。当分野を受診し下顎頭変形を認めた患者について臨床統計学的検討を行った。さらに、下顎頭吸収を伴う不正咬合患者が来院した際の矯正歯科外来での対応について整理し、実際の治療例から矯正歯科学的アプローチにおける問題点を抽出した。

A:研究目的

進行性下顎頭吸収を疑う、または過去の既往を有する患者が矯正歯科外来を受診する機会は少なくない。矯正科における進行性下顎頭吸収の診断基準策定のため、まず当分野を受診し下顎頭変形を認めた患者について臨床統計学的検討を行った。

さらに進行性下顎頭吸収の病因論については正確に解明されておらず、病名の定義や治療法に関する具体的なコンセンサスについても確立されていないのが現状である。そこで顎関節に問題を有する

患者に対する当分野での対応を整理するとともに実際の治療例を検討することで、矯正歯科学的アプローチにおける問題点を抽出することを目的とした。

B:研究方法

2007年4月から2011年2月までに東京医科歯科大学歯学部附属病院矯正歯科外来（顎顔面矯正学分野）を受診した829名（男性279名、女性550名）のうち、矯正診断時に下顎頭変形を認めた61名について、パノラマX線写真、CT等を用いて下顎頭の平坦化、短小化、骨棘の有