

令和元年5月17日現在

機関番号：30110

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K11515

研究課題名(和文) 唾液腺内視鏡下唾石溶解療法の開発に関する基礎的研究-唾石溶解剤の解析

研究課題名(英文) Basic study on development of the sialendoscopic dissolution therapy for sialolith: Analysis of the solubilizers

研究代表者

中山 英二 (NAKAYAMA, EIJI)

北海道医療大学・歯学部・教授

研究者番号：60172467

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：唾液腺内視鏡下唾石摘出術を低侵襲化する有効な手段として、唾石溶解療法を考案し、そのための基礎実験を行なった。唾石溶解剤として食品にも添加されているクエン酸を採用した。この溶解液を使用し、すでにホルミウム・ヤグレーザーによって細片化した唾石を用いて唾石溶解実験を行った。それにより唾石溶解効果を確認したところ、この方法で唾石が溶解されることが明らかになった。しかし、研究材料に用いた唾石は乾燥状態の試料であり、生体内では、唾石表面が食物残渣や細菌塊(biofilm)で覆われており、生体内でカルシウム溶解剤を有効に作用させるには、さらに表面を覆うタンパク質を除去する必要があると考えられた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

我々の唾液腺内視鏡下唾石摘出術の特色は、切開を一切必要としない唾石摘出を行う点である。いままで唾液腺内視鏡下唾石摘出術の低侵襲化を目指した研究を行ってきた。すでに唾石破碎・把持併用療法の実用的な方法を確立できた。このような低侵襲性システムは世界的にみても他には存在しない。今回はさらに本法の低侵襲化を目指した。我々が独自に考案した唾液腺内視鏡下唾石溶解療法は、実用化されれば世界で最も低侵襲的唾石治療法になる。この研究の成果により、従来は口底部切開や全身麻酔により唾石摘出を受けていた患者の負担は軽減し、真に非侵襲的で非観血的な唾石摘出が安全に実施できるようになると期待される。

研究成果の概要(英文)：We devised a sialolith dissolution therapy as a valid method to reduce the damage of salivary gland in sialendoscopic sialolithectomy. To establish this method, we performed a fundamental experiment, in which we adopted citric acid(CA) as a calcium solvent. CA is considered to be safety, because CA is a food additive. We examined the efficacy of CA for the dissolution of the sialoliths that had already fragmented by a Ho:YAG laser. As a result, CA effectively dissolved the fragmented sialoliths. However, the sialoliths used in this study were dried, and the condition of them is greatly different from that of in vivo sialoliths. It means that the surface of in vivo sialoliths are covered with food debris and biofilm, and hence, CA is hard to act effectively as a calcium solvent for in vivo sialoliths. As the result, we concluded that we need to remove the protein which covered the surface of the sialoliths to cause the sufficient effect of calcium solubilizer for sialoliths in vivo.

研究分野：歯科放射線学

キーワード：唾石 唾液腺内視鏡 唾石破碎術 唾石溶解療法 溶解剤

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

内視鏡を利用して唾石を摘出する試みが国外で報告されたが、従来の方法では唾液腺管に内視鏡を挿入するために切開が必要であった(文献1)。そこで唾液腺管を切開することなく非観血的に挿入できる世界最小の微細径内視鏡を開発し、内視鏡観察下に最小限の侵襲で顎下腺唾石の摘出に成功した(文献2)。さらに既製の basket 鉗子を利用できる改良型唾液腺内視鏡も開発し、形状記憶合金を応用した専用の basket 鉗子も試作した(平成14-15年度科学研究費助成研究)(文献3)。しかし、このシステムでは大きな唾石や唾液腺管壁に癒着した唾石の摘出が困難であった。そこで、体内電気水圧破壊装置を応用した内視鏡下唾石破碎術の研究を行った。その結果、外径 1.40mm を有する微細径内視鏡下唾石破壊システムを開発し、内視鏡観察下に一切の外科侵襲を加えることなく顎下腺唾石の破碎、摘出に成功した(平成16-17年度科学研究費助成研究)(文献4)。この研究を通して、このシステムが実用的であることが確認されたが、体内電気水圧破壊装置では破碎できない唾石もあり、ホルミウム・ヤグレーザーによる唾液腺内視鏡下唾石破碎術の研究を行った(平成19-20年度科学研究費助成を受けた研究)。結果として、レーザーを応用することで唾石を破碎できることが確認されたが、大きな唾石の場合にはレーザーによる破碎の場合もレーザー単独で細片化すると発熱が無視できないほど発生し、低温火傷の可能性があることが明らかとなった。そこで、唾石を自然排泄されるまで細片化せずに、ある程度の大きさにまで破碎術を行い、その後 basket 鉗子で把持摘出する併用療法を行えば、熱刺激を低減でき、より低侵襲な方法になると我々は考え、さらに研究を行った(平成23-25年度科学研究費助成研究)。この研究により、併用療法に必要な発熱量は、破碎単独の場合の発熱量の 1/2~2/3 に低減できるが、唾石の細片化の程度にかなりのばらつきがあり、確実に自然排泄される大きさに破片をすべて細片化するにはやはり大きな発熱量を要することが判明した。

そこで、この破碎法と把持法の併用療法をさらに低侵襲化する有効な手段として、唾石溶解療法を開発し、それを破碎法と把持法の併用療法に追加して実施するとさらに低侵襲化が可能になるのではないかとこの着想に至った。とくに我々の方法の最大の利点は唾液腺内視鏡観察下で溶解剤を唾石近傍だけに高濃度に配置することにより、溶解剤の効果を最大限に高めることが可能である点である。

2. 研究の目的

本研究の目的は、非侵襲的唾液腺内視鏡下唾石溶解療法を確立するための基礎的研究として、唾石に適する溶解剤を選択し、唾石溶解作用を確認することである。

3. 研究の方法

(1) 唾石の収集

過去の研究から本研究の研究期間内に唾石を収集した。唾石発生部位はすべて顎下腺管内であった。収集した唾石は、プラスチック容器に保存し、自然乾燥させた。

(2) 唾石の破碎

収集した唾石を、ホルミウム・ヤグレーザーVersaPulseSelect30(日本ルミナス社製)と外径 272 μm を有する光ファイバーSlimLine 200 μm (日本ルミナス社製)を使用して、唾石 9 検体にレーザーを照射し唾石を破碎した(図1)。レーザー照射は、pulse 周波数を 5Hz とし、エネルギーを 0.5 J/pulse から 2.0J/pulse までに変化させて行なった。破碎は唾石の短径が 2.0 mm 以下に全ての破片が小さくなるまでレーザー照射した。

(3) 唾石の溶解

破碎した唾石の溶解実験を行なった。溶解剤は最終的に過去の報告(文献5)を参考にし、食品にも添加されているクエン酸を採用した。シャーレに 4%クエン酸水溶液を 10 ml 入れてその中に破碎した唾石を浸漬した。浸漬開始後から実体顕微鏡(レイマー社製)に CCD カメラ(レイマー社製)を装着し、動画観察下に唾石が溶解する様子を経時的に観察した。

4. 研究成果

4%クエン酸水溶液に浸漬された唾石は浸漬直後から表面に発泡を生じ、徐々に溶解された(図2)が、表面は多孔性を示しながら溶解するのではなく、徐々に均等に層状に溶解されていった。また体積が短時間で縮小はせず、表面だけがわずかに溶解する状態を示した(図3)。ただし、12時間以上の長時間の浸漬により、唾石は完全に溶解され、消滅した。以上より、以下のことが考察された。

(1) 唾石の溶解は 4%クエン酸水溶液により達成されたが、至適濃度や至適温度、至適時間などを明らかにする必要があるが今後の課題として残った。

- (2) 唾石溶解剤として 4%クエン酸と他の溶解剤を組み合わせた時の溶解性を検討する余地あり、今後の課題と考えられた。
- (3) 生体内の唾石は表面が食物残渣や細菌塊 (biofilm) で覆われており、生体内でカルシウム溶解剤を有効に作用させるには、さらに表面を覆うタンパク質を除去する必要があると考えられた。
- (4) 唾液腺内視鏡下唾石溶解療法は、世界初の試みであり、国内外的に非常に斬新な研究といえる。上述の問題点があるものの、今後の研究で改善されれば、臨床的実用化も可能と考えられ、学術的価値が極めて高いと考えられる。

<引用文献>

Zenk J, et al: Sialendoscopy in the Diagnosis and Treatment of Sialolithiasis A Study on More Than 1000 Patients. *Otolaryngology- Head and Neck Surgery* 29: 858-863, 2012

Nakayama E, et al. Interventional Sialendoscopy: A New Procedure for Noninvasive Insertion and a Minimally Invasive Sialithectomy *J Oral Maxillofac Surg* 61: 1223-1236, 2003

中山英二、他 内視鏡下唾石摘出術のための Sialendoscopy の開発とそれを使用した 1 例 *口腔科学会雑誌* 53: 81-86, 2004

Nakayama E, et al. A Newly developed interventional sialendoscope for a completely non-surgical sialolithectomy using intracorporeal electrohydraulic lithotripsy *J Oral Maxillofac Surg* 65:1402-1405, 2007

中島博志 食品・医薬品製造におけるシュウ酸カルシウムスケール除去について *腐食センターニュース* 65: 11-27, 2013

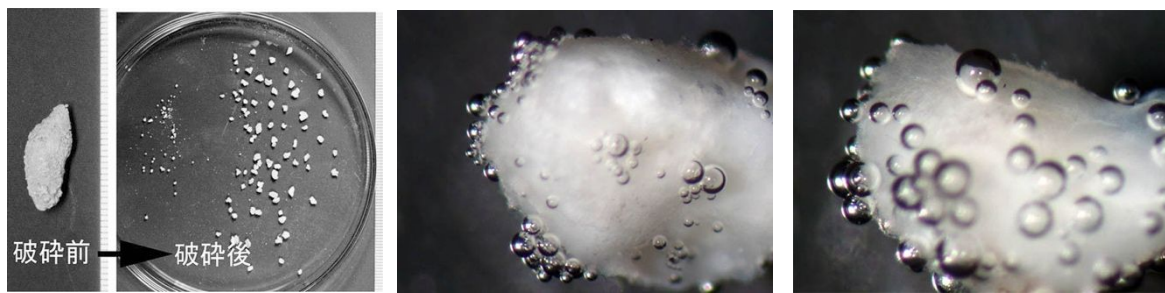


図 1: 破碎された唾石

図 2: 唾石溶解開始時

図 3: 唾石溶解開始 45 分後

5. 主な発表論文等

[雑誌論文](計 4 件)

Adhikari BR, Nishimura M, Takimoto K, Harada F, Onishi A, Hiraki D, Paudel D, Neopane P, Utsunomiya M, Morikawa T, Yoshida K, Sato J, Shakya M, Nakayama E, Nagayasu H, Abiko Y. Adenomatous ductal proliferation/hyperplasia in the parotid gland associated without any other pathological lesions; a report and survey of the literatures. *Medical Molecular Morphology* In press, 2018. DOI:10.1007/s00795-018-0192-0. 査読あり

Hayashi T, Arai Y, Chikui T, Hayashi-Sakai S, Honda K, Indo H, Kawai T, Kobayashi K, Murakami S, Nagasawa M, Naitoh M, Nakayama E, Nikkuni Y, Nishiyama H, Shoji N, Suenaga S, Tanaka R. Clinical Guidelines for Dental Cone-beam Computed Tomography *Oral Radiology*, 34(2),89-104, 2018, DOI:10.1007/s11282-018-0314-3 査読あり

中條貴俊、宮本一央、瀧本紘佑、Bhoj Raj Adhikari、森川哲郎、原田文也、宇津宮雅史、吉田 光、佐藤 惇、西村学子、北所弘行、中山英二、永易 裕樹、安彦善裕 下顎臼歯部に発生したエナメル上皮線維歯牙腫の 1 例 *北海道医療大学歯学雑誌* 36(1): 39-43, 2017, <http://id.nii.ac.jp/1145/00064500/> 査読あり

Kimura Y, Tomihara K, Tachinami H, Imaue S, Nakamori K, Fujiwara K, Suzuki K, Yasuda T, Miwa, S, Nakayama E, Noguchi M. Conventional osteosarcoma of the mandible successfully treated with radical surgery and adjuvant chemotherapy after responding

poorly to neoadjuvant chemotherapy: A case report Journal of Medical Case Reports, 11: 210-215, 2017, DOI: 10.1186/s13256-017-1386-0 査読あり

〔学会発表〕(計 7件)

中山英二、佐野友昭、杉浦一考、田代真康、大西 綾、瀧本紘佑、西村学子、永易裕樹、安彦善裕 上顎骨内に発生した粘表皮癌の一例 日本歯科放射線学会第 227 回関東地方会・第 38 回北日本地方会・第 25 回合同地方会 東京 2018

中山英二、佐野友昭、杉浦一考、田代真康 日本の歯学部における医用画像のフィルムレス化の状況-2012 年と 2017 年の比較 日本歯科放射線学会第 22 回臨床画像大会 盛岡 2017

中山英二、佐野友昭、草野 薫、松沢史宏、西村学子、杉浦一考、田代真康、安彦善裕、永易裕樹 前歯部まで波及した術後性上顎嚢胞における内部性状の画像所見 日本歯科放射線学会第 225 回関東地方会・第 37 回北日本地方会・第 25 回合同地方会 新潟 2017

中山英二 超音波検査入門 NPO 法人 日本歯科放射線学会教育研修会「第 19 回 実技研修会・超音波診断法」 東京 2016

中山英二、杉浦一考、佐野友昭、淀川慎太郎、永易裕樹、西村学子、田代真康、安彦善裕、柴田考典 上顎洞に発生した organized hematoma の 1 例 日本歯科放射線学会第 21 回臨床画像大会 東京 2016

中山英二、杉浦一考、佐野友昭、佐藤 惇、安彦善裕、田代真康、永易裕樹、柴田考典 上顎骨に発生した巨細胞腫の一例 日本歯科放射線学会第 223 回関東地方会・第 36 回北日本地方会・第 24 回合同地方会 札幌 2016

中山英二、草野 薫、大西 隆、佐野友昭、杉浦一考、田代真康、永易裕樹、柴田考典 管状構造物を伴った両側下顎埋伏智歯の 1 例 日本歯科放射線学会第 57 回学術大会 大阪 2016

〔図書〕(計 6件)

中山英二 (分担執筆) 医学情報社、中山英二、森本泰宏 編集、口腔・歯・顎・顔面ポケット画像解剖 東京、2019 (p48, p51-55, p57-65)

内山 健志、中山英二 (分担執筆) 学建書院 近藤壽郎、坂下英明、片倉 朗 編集、内山健志、大関 悟 監修 カラーアトラス サクシント口腔外科学 第 4 版、東京、2019、(p262-263)

中山英二 (分担執筆) 医歯薬出版、口腔の悪性腫瘍 3) 非上皮性悪性腫瘍, 4) 転移性腫瘍 岡野友宏、小林 馨、有地榮一郎 編集、歯科放射線学第 6 版 東京、2018、p355-364

中山英二 (分担執筆) 医歯薬出版、interventional radiology と内視鏡 岡野友宏、小林 馨、有地榮一郎 編集、歯科放射線学第 6 版 医歯薬出版、東京、2018、p216-208

中山英二 (分担執筆)、クインテッセンス出版、一般社団法人 日本顎関節学会 編集、日本顎関節学会学術用語集 東京、2017 (p82-83, 87, 88, 90)

中山英二 (分担執筆) 永末書店、金田 隆、久山佳代 編集、Case Based Review 画像診断に強くなる 顎口腔領域の疾患 京都、2017 (p90-91, 224-231)

〔産業財産権〕

出願状況 (計 0 件)

取得状況 (計 0 件)

6 . 研究組織

(1)研究分担者

研究分担者氏名：遠藤 一彦

ローマ字氏名：(ENDO, kazuhiko)

所属研究機関名：北海道医療大学

部局名：歯学部

職名：教授

研究者番号 (8 桁): 70168821

研究分担者氏名：佐野 友昭

ローマ字氏名：(SAN0, tomoaki)

所属研究機関名：北海道医療大学

部局名：歯学部

職名：講師

研究者番号 (8 桁): 20244866

研究分担者氏名：杉浦 一考

ローマ字氏名：(SUGIURA, kazutaka)

所属研究機関名：北海道医療大学

部局名：歯学部

職名：助教

研究者番号 (8 桁): 90529398

研究分担者氏名：永易 裕樹

ローマ字氏名：(NAGAYASU, hiroki)

所属研究機関名：北海道医療大学

部局名：歯学部

職名：教授

研究者番号 (8 桁): 90265075

研究分担者氏名：田代 真康

ローマ字氏名：(TASIRO, masayasu)

所属研究機関名：北海道医療大学

部局名：歯学部

職名：助手

研究者番号 (8 桁): 20758338

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。