

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 8 月 1 日現在

機関番号：22501

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26463072

研究課題名(和文) がん関連口腔粘膜病変の臨床診断基準の作成

研究課題名(英文) Study on the criteria of diagnosis for oral potentially malignant disorders

研究代表者

酒巻 裕之 (Sakamaki, Hiroyuki)

千葉県立保健医療大学・健康科学部・教授

研究者番号：70312048

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,500,000円

研究成果の概要(和文)：がん関連口腔粘膜病変(OPMD)の臨床診断の精度向上を目標に、接触拡大粘膜鏡視検査による上皮乳頭内毛細血管ループ形態ならびに擦過細胞診による病変分類(C-C分類)について検討した。C-C分類と病理組織診断との間に有意な相関関係を認め、Pearsonの寄与率 $R^2 = 0.8177$ で、C-C分類はOPMDの臨床診断に有用であると考えられた。

研究成果の概要(英文)：To improve the clinical diagnosis of oral potentially malignant disorders, we investigated C-C Classification which considered the lesion classification by intrapapillary capillary loop form beneath oral mucosa by contact mucoscopy and exfoliative cytology. The C-C Classification correlated with pathological diagnosis ( $p < 0.0001$ ). The Pearson's coefficient of determination  $R^2$  was 0,8177. Therefore, it was suggested that C-C Classification was useful for the diagnosis of OPMD.

研究分野：外科系私学

キーワード：歯学 細胞・組織 病理学 癌 がん関連口腔粘膜病変 上皮乳頭内毛細血管ループ 擦過細胞診 液 状化検体細胞診

## 1. 研究開始当初の背景

本研究の全体構想は、がん関連口腔粘膜病変(潜在的がん関連病変、Oral potentially malignant disorders, 以下 OPMD と略す)(Oral Oncol, 45: 317-323, 2010)の臨床診断の精度向上である。OPMD は、口腔粘膜病変の中には口腔白板症ならびに紅板症、口腔扁平苔癬など、口腔がん発症に関わる病変である。清水は口腔扁平苔癬では、44.4%に口腔白板症や扁平上皮癌を病理組織診断されたと報告している(日口粘膜誌, 9: 17-25, 2003)。すなわち、これらの病変は通法の診断方法では診断困難な類似した臨床症状の口腔粘膜病変が存在していることを示す。そして特に鑑別診断を要する疾患に、上皮内癌や扁平上皮癌が含まれる。したがって、各口腔粘膜病変に対して臨床診断を確実に行うことが重要である。

口腔粘膜は皮膚と同様に肉眼観察できることから、皮膚科で用いるダーモスコピーと同じ原理を口腔粘膜病変に応用すると、口腔粘膜病変の臨床診断が確実にできるのではないかと考えたのが、本研究の発端である。われわれは口腔粘膜に症状を呈する病変に対して、ダーモスコピーの原理(Indian J Dermatol Venereol Leprol, 71: 300-303, 2005)を有し、複雑な解剖形態である口腔全体を網羅して拡大観察する接触拡大粘膜鏡を開発し、接触拡大粘膜鏡視検査(contact mucoscopy, CMUS)を行っている。CMUS は、非侵襲的に口腔粘膜の状態ならびに粘膜直下の構造、特に上皮乳頭内毛細血管ループ(IPCL)の形態について観察する検査法である(日大口腔科学, 36: 120-127, 2010、日口粘膜誌, 17: 7-16, 2011)。

口腔粘膜の拡大観察に関して、若野が正常の口唇と舌毛細血管の IPCL 形態について報告している(大阪大学歯学誌, 6: 263-281, 1961)。また colposcopy による口腔粘膜病変の毛細血管の所見や、狭帯域光観察(narrow band imaging, NBI)システムによる初期口腔がんの検出に関する報告がある(Oral Surg Oral Med Oral Pathol 67: 282-285, 1989、Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod, 90: 164-170, 2000、Int J Oral Maxillofac Surg, 39: 208-213, 2010)。食道内視鏡検査において Inoue らは「IPCL の変化からみた食道上皮の異型度の内視鏡診断」法を報告している。本分類は炎症性病変の IPCL では「拡張」「延長」の変化が認められ、上皮内癌の IPCL には、「拡張」「蛇行」「口径不同」「形状不均一」の4つの変化の要素があり、IPCL タイプは5型に分類されると報告している(Dig Endosc, 9: 164-170, 1997)。上皮異形成、上皮内癌では、IPCL の形態変化があると報告されている。

擦過細胞診は、口腔粘膜病変に対して非侵襲的に容易に実施できる検査で、スクリーニング検査として Papanicolaou 染色にて病変の分類が行われる。また採取された細胞を保

存液に浸漬して液状化した細胞診検体を作成する液状化検体細胞診(liquid based cytology, LBC)が実施されるようになった。免疫細胞化学染色により細胞単位の抗原の発現状態を検討する方法が報告されている。しかし、口腔粘膜病変に関する免疫細胞化学に関する報告は少ない。

以上の研究背景から、OPMD に対して CMUS 所見と細胞診の結果を組み合わせた診断基準を作成することにより、非侵襲的により正確な臨床診断が可能になると考えられた。

## 2. 研究の目的

研究背景から本研究では、OPMD に対する臨床診断の正診率向上を目標とし、形態学的検査法(CMUS)と細胞の性状を調べる細胞診(Papanicolaou 染色、免疫細胞化学染色)の結果を組み合わせた分類を行い、OPMD の診断基準について検討することを目的とし、以下の検討を行った。

### (1) 従来法細胞診と LBC との比較検討

従来法細胞診と LBC)との関連について検討することを目的とし、病理組織学的に扁平上皮癌(Squamous cell carcinoma:SCC)と診断された症例において、口腔擦過細胞診の従来法と LBC(SurePath 法)における細胞量、SCC 的中率および細胞所見の検討を行った。

### (2) 免疫細胞化学染色による病変の検出能に関する検討

口腔粘膜病変に対する LBC において、OPMD に関する抗体を用いた免疫細胞化学染色による病変の検出能について検討した。

### (3) 口腔扁平苔癬における CMUS 所見、臨床病理的および病理組織学的検討

原因不明の炎症性疾患である口腔扁平苔癬の病変によっては上皮内癌や初期重層扁平上皮癌との鑑別が必要となる。そこで、口腔扁平苔癬の肉眼所見の変化に伴う病理組織学的裏付けについて検索をする目的で、口腔扁平苔癬の CMUS 所見、臨床病理的および病理組織学的所見との関連性について検討した。

### (4) CMUS の OPMD に対する診断に関する検討

口腔粘膜に症状を有する病変に対して CMUS が臨床診断に寄与した症例ならびに検出限界と考えられた症例について、病理組織診断を基準に検討した。

### (5) CMUS 所見と擦過細胞診結果による OPMD 病変分類に関する検討

OPMD に対する CMUS 所見と擦過細胞診結果を組み合わせた病変分類に関する診断精度について検討した。

### 3. 研究の方法

口腔粘膜病変に対して、CMUS と擦過細胞診 (Papanicolaou 染色、免疫細胞化学染色) の結果の組み合わせによる病変分類について、病理組織診断を基準として以下の方法で検討した。

#### (1) 擦過細胞診

従来法細胞診：サイトブラシ® (帝国臓器製薬株式会社) を用いて口腔粘膜を擦過して上皮細胞を採取し、スライドガラスに採取した細胞を塗抹し、95%-エチルアルコールに浸漬固定した。

液状化検体細胞診：従来型擦過細胞診で、スライドガラスに塗抹した後のブラシに付着している残余細胞を検体として、液状化検体細胞診の保存液に浸漬した。細胞保存液について、目的(1)では SurePath 法は、10ml スピッツに分注されたサイトリッチ™ レッド保存液 (日本ベクトン・デッキンソン株式会社) にブラシを浸漬し上下に攪拌後、30 分間静置した。目的(2)では TACAS™ (株式会社生物学研究所) に保存した。

#### 染色・検査法

従来法では、固定後に通法に従い Papanicolaou 染色を施し、鏡検した。

LBC では、細胞保存液浸漬後に、LBC 用 Papanicolaou 染色を施した。また免疫細胞化学染色による検討では、CK13、CK17、p53 抗体 (DAKO 社) の免疫細胞化学染色を通法に従い施行し、鏡検した。

#### (2) CMUS

硬性関節鏡 (新興光器社製膝関節用関節鏡、直径 4.9 mm、視向角 0° 直視鏡、視野角 75°) を用い、独自の粘膜観察用外套管 (外径 10 mm) (以上の装置を、接触拡大粘膜鏡とする) を使用した。外套管は、先端にコンタクトプレートをも有するものと有さないものの 2 種類作製している。前者は口腔粘膜に密着させた観察ならびに linkage fluid を介した観察に用い、後者はスコープによる粘膜面の非接触マクロ観察に用いた。光源装置はキセノン光源装置 (新興光器社製 CL-75X-II)、カメラは 3CCD デジタルカメラ (新興光器社製 SKD-1057 3CCD)、モニターはトリニトロン® カラービデオモニター (SONY 社製 PVM-9045Q) ならびに記録媒体は、デジタルビデオカセットレコーダー (SONY 社製 DSR-30) を用いた。

検査方法について、口腔粘膜の肉眼による観察の後に、接触拡大粘膜鏡を用いて病変の非接触拡大観察を行った。次いで、linkage fluid を介して乱反射光を除去し、接触拡大鏡視観察を行った。Linkage fluid として、キシロカイン®ゼリー (アストラゼネカ社) を用いた。

#### (3) 病理組織検査

生検や切除物から通法に従い、組織を薄切して、ヘマトキシリン・エオジン染色を施し、口腔病理医による病理組織診断を用いて検討した。

#### (4) OPMD に対する CMUS と細胞診の結果を組み合わせた分類に関する検討

以上の方法から得られた情報を集約して下記の検討を行った。

#### 従来法細胞診と液状化検体細胞診との比較検討

従来法及び LBC 用細胞診核 23 例を対象に、細胞量・角化表層異型細胞における細胞質光輝性・円形度・クロマチン不均等分布の数値化 (画像解析ソフト ImageJ1.48) 裁縫検査士による細胞所見 (背景・細胞集塊・細胞質・核) ならびに扁平上皮癌的中率の比較検討を行った。

#### 免疫細胞化学染色による病変の検出能に関する検討

口腔粘膜疾患に罹患し本研究協力に同意を得た患者で、細胞診と病理組織検査を施行した 12 症例を対象とした。方法(1)同様に従来法の擦過細胞診を実施した。従来型擦過細胞診で、スライドガラスに塗抹した後のブラシに付着している残余細胞を検体として、液状化検体細胞診の保存液 TACAS™ に保存し、LBC 用 Papanicolaou 染色、CK13、CK17、p53 の免疫細胞化学染色を通法に従い施行した。Papanicolaou 染色および免疫細胞化学染色による細胞診結果と病理組織診断から、免疫細胞価格染色の病変の検出能について検討した。

#### 口腔扁平苔癬における CMUS 所見、臨床病理的および病理組織学的検討

CMUS 施行後に生検にて口腔扁平苔癬と病理組織診断を得た男性 10 名、女性 32 名、計 42 例、平均年齢 64.5 歳 (男性 60.0 ± 11.3 歳、女性 66.0 ± 8.0 歳) を対象とした。病変の肉眼所見と CMUS 所見、病理組織所見とを比較検討した。

#### CMUS による OPMD にする診断に関する検討

CMUS と擦過細胞診結果から、病変分類に合致しなかった症例について検討した。CMUS 所見と擦過細胞診結果による OPMD 病変分類の検討における対象症例の中で、悪性腫瘍に分類されず、切除標本において SCC の病理診断を得た症例や、擦過細胞診において疑陽性の白色病変に対して CMUS を行い、毛細血管の形態異常から悪性病変を示唆し、切除生検にて SCC の病理組織診断を得た症例を経験した。当該症例について、CMUS 所見、細胞診所見および病理組織所見について検討した。

## CMUS 所見と擦過細胞診結果による OPMD 病変分類に関する検討

対象症例は、2005 年 10 月～2016 年 7 月までの間に OPMD、上皮内癌、悪性腫瘍と病理組織診断された症例で、CMUS、細胞診、病理組織検査が実施された 176 症例とした。また、健常ボランティア 59 名の正常口腔粘膜の所見を対照とした。

CMUS 所見擦過細胞診結果による OPMD 病変分類（以下、「C-C 分類」とする）について、CMUS では、口腔粘膜表面の所見と IPCL 形態から分類し、細胞診結果から、口腔粘膜病変の分類案を表 1 に示す。

表 1 CMUS 所見と擦過細胞診結果による OPMD 病変分類案

Clinical finding	Type of CMUS	Cytology	Pathology	C-C Type
	Normal IPCL	Negative (Class I)	Normal	N
White striae, Erosion, Ulcer	Dilatation and Elongation of IPCL	Negative (Class I, II)	Inflammation	I
Keratotic lesion	No change on IPCL	Negative (Class II) (Dysplasia (-))	Hyperplasia	II
Keratotic lesion (white, red, red-and-white)	Minimal change on IPCL	Pseudopositive (Class III) (Dysplasia (+))	Hyperkeratosis	III
white, red, red-and-white lesion	Variety in IPCL shapes	Positive (Class IV, V)	Carcinoma <i>in situ</i> Malignant tumor	IV

病変の分類は、正常口腔粘膜、炎症性病変、上皮異形成を伴わない角化性病変、上皮異形成、上皮内癌を含む悪性病変に分類した。悪性病変は OPMD の鑑別診断であり、対象症例に含めて検討した。CMUS 所見と細胞診結果が不一致の症例は重度の方に分類した。病理組織診断を Gold standard とし、C-C 分類との相関について Pearson<sup>2</sup> 検定ならびに寄与率 (The coefficient of determination, R<sup>2</sup>) の算出を行い検討した。有意水準 p < 0.05 とした。

## 4. 研究成果

### (1) 従来法細胞診と液状化検体細胞診との比較検討

細胞量は SurePath 法が従来法と比較して細胞量に優位性が認められた。角化型表層系異型細胞の光輝性は従来法が、SCC 的中率は従来法 62.0%、SurePath 法 61.9%で両者に有意差は認められなかった。

### (2) 免疫細胞化学染色による病変の検出能に関する検討

口腔粘膜病変の表層角化が強く、細胞量が少ない場合でも、LBC を用いることにより、異型細胞を検出する可能性が高くなった。また、従来型細胞診の残余細胞検体で、Papanicolaou 染色とともに免疫細胞化学染色の追加染色ができた。免疫細胞化学染色の中でも、腫瘍性病変との鑑別に CK17 の有用性が示唆された。しかし、口腔の上皮性腫瘍性病変は表層分化を示すことが多く、細胞診における擦過の技術、LBC の併用などの工夫が必要であると考えられた。

### (3) 口腔扁平苔癬における CMUS 所見、臨床病理的および病理組織学的検討

口腔扁平苔癬の発生部位は、頬粘膜の病変を主体とする症例が最も多く、全体の 92.8%であった。その内訳は、頬粘膜に限局 71.7%、頬粘膜と歯肉 17.9%、頬粘膜と舌 7.6%、頬粘膜、歯肉、舌および口唇の 4 部位に生じた症例は 2.3%であった。さらに頬粘膜に生じた症例では、両側性 82.1%、片側性 18.0%であった。また、頬粘膜以外では下唇 1 例、舌縁 1 例、下唇と歯肉 1 例であった。臨床所見（計 47 部位）では、網状型 68.1%、びらん型 14.9%、2 種類以上の混在型 14.9%、白斑型 2.1%であった。肉眼的に色素沈着が認められた症例が 40.5%であった。CMUS 所見について、非接触拡大観察による病変の表面性状は、全例白色病変は中央が高く、両側に裾野が伸びるように低くなる白色線条 (Wickham's striae) の所見で、接触拡大観察では病変周囲の上皮乳頭内毛細血管ループは延長し、線条白斑から放射状に走行していた。病理組織検査で観察された所見の割合は、リンパ球の帯状浸潤 100.0%、メラニン沈着 35.7%、粘膜上皮の角化亢進 97.6%、上皮脚の鋸歯状伸展 57.1%、有棘層の肥厚 57.1%、有棘層の肥厚と萎縮の混在 33.3%、上皮層の萎縮 4.8%、液化変性 83.3%、Civatte Body の出現 26.2%、異角化 11.9%および上皮と上皮結合組織のセパレーション 2.4%であった。

### (4) CMUS と OPMD に対する診断に関する検討

CMUS と擦過細胞診結果から、病変分類に合致しなかった症例について検討した。

症例：右側上顎大臼歯口蓋側歯肉縁に潰瘍状病変は表面粗造で、白色病変と、隣接する紅色の陥凹病変を認めた。擦過細胞診にて陰性、CMUS にて病変周囲粘膜の毛細血管形態に異常は認められなかった。生検にて上皮異形成の診断を得たことから、病変周囲に約 2 mm の切除域を設定し、骨膜を含めた切除術を施行した。術後に扁平上皮癌の病理組織診断を得た。

症例：右側舌下面に 4×3cm の一部表面粗造の白色病変を認め、擦過細胞診で陰性、CMUS にて病変は角化著明、病変直下の毛細血管は観察不可能であった。切除術後の病理組織検査で疣贅状癌であった。

症例：左側舌縁部の直径約 5 mm 大の隆起状の白色病変は、擦過細胞診で疑陽性、CMUS にて舌側傾斜した左側下顎第二大臼歯の歯冠が病変に接触するのを観察し、毛細血管の拡張と走行の不整を認めた。病変の一部はトルイジンブルーで染色された。以上より悪性化を示唆し、5mm の切除域を設定した切除生検術を施行した。その結果、扁平上皮癌の病理組織診断であった。

以上の症例から、CMUS では、肥厚した口

腔粘膜や、角化亢進を認める病変直下の毛細血管の観察が困難であり、非接触拡大観察で病変表面の性状が不均一の症例では、積極的に病理組織検査による鑑別診断が必要であると示唆された。擦過細胞診と CMUS を組み合わせた検査結果により、表在癌や早期癌で適切な判断ができ、治療法の検討にも寄与できる可能性が示唆された。

(5) CMUS 所見と擦過細胞診結果による OPMD 病変分類に関する検討

OPMD 病変 176 症例と健常ボランティア 59 名の正常口腔粘膜の所見を C-C 分類した。病理組織診断を Gold standard とし、C-C 分類との相関について Pearson<sup>2</sup> 検定ならびに寄与率 (R<sup>2</sup>) の算出を行った。結果を表 2 に示す。

表 2 C-C 分類における各検査の相関関係

Examination	Pearson p	R <sup>2</sup>
Cytology	< 0.0001	0.7007
CMUS	< 0.0001	0.8372
<b>C-C Classification</b>	<b>&lt; 0.0001</b>	<b>0.8177</b>

Gold standard: Pathology

C-C 分類による正診率は、90.2 %であった。Pearson<sup>2</sup> 検定で有意差を認め、寄与率 (R<sup>2</sup>) は 0.8177 であったことから、本分類は有用性があると考えられた。

Yang らは、口腔粘膜病変に対する狭帯域光内視鏡検査、すなわち NBI 内視鏡検査において、寄与率は NBI で R<sup>2</sup> = 0.78、通常光内視鏡検査で R<sup>2</sup> = 0.32 と報告している (Head Neck, 34: 1015-1022, 2012)。CMUS は通常光による内視鏡検査である。本結果は yang らの NBI の寄与率と同様であった。これは CMUS がダーモスコピーと同じ原理より、口腔粘膜下の構造の観察精度が NBI に匹敵していると考えられた。

C-C 分類では、CMUS で粘膜表面と IPCL の形態変化を把握し、細胞診で粘膜表面細胞の性状について検討している。C-C 分類では炎症性病変、粘膜上皮過形成、上皮異形成、悪性病変の臨床診断に有用である可能性が考えられた。

本研究では、LBC による免疫細胞化学染色の所見も含めた OPMD の病変分類を目標に持っていた。しかし OPMD の罹患率は高くないことから、研究期間途中で十分な症例の蓄積ができないことが考えられた。そこで、公開研究として、後ろ向き研究を追加して C-C 分類について検討した。その結果、CMUS そのものが正診率の高い検査法であることが考えられた。NBI や CMUS において、口腔粘膜病変の表面と口腔粘膜直下の IPCL 等の形態について詳細に検査することが、OPMD の臨床診断の精度向上に寄与する

可能性が考えられた。

今後、CK 17 を中心とした OPMD 関連抗体による免疫細胞化学染色による検討を継続して、より精度の高い OPMD 臨床診断基準に関する研究を継続する所存である。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

〔雑誌論文〕(計 1 件)

(1) 久山佳代、二谷悦子、浮ヶ谷匡恭、松本敬、森川美雪、末光正昌、斉藤隆明、宇都宮忠彦、酒巻裕之、大村光浩、口腔扁平上皮癌擦過細胞診による細胞量、細胞所見および正診性に関する従来法と液状化検体細胞診 (SurePaath 法) の比較検討、日本臨床細胞学会雑誌、査読有、2017 (印刷中)

〔学会発表〕(計 7 件)

末光 正昌、山本 泰、酒巻 裕之、小宮正道、近藤 壽郎、久山 佳代、口腔粘膜擦過細胞診：殊に舌縁部擦過細胞診における深層扁平上皮細胞について、第 71 回日本口腔科学会学術集会、平成 29 年 4 月 28 日、愛媛県・松山市

酒巻 裕之、河島 睦、久山 佳代、末光正昌、福本 雅彦、金子 潤、麻賀 多美代、近藤 壽郎、免疫細胞化学染色による口腔粘膜病変の検出に関する検討、第 71 回日本口腔科学会学術集会、平成 29 年 4 月 27 日、愛媛県・松山市

河島 睦、酒巻 裕之、久山 佳代、金子潤、麻賀 多美代、末光 正昌、長谷川 一弘、福本 雅彦、伊藤 耕、近藤 壽郎、接触拡大粘膜鏡視検査により扁平上皮癌を疑った舌白色病変の 1 例、第 61 回日本口腔外科学会総会・学術大会、平成 28 年 11 月 26 日、千葉県・千葉市

酒巻 裕之、河島 睦、久山 佳代、金子潤、麻賀 多美代、末光 正昌、福本 雅彦、伊藤 耕、近藤 壽郎、がん関連口腔粘膜病変に対する接触拡大粘膜鏡視検査と細胞診による分類に関する検討、第 61 回日本口腔外科学会総会・学術大会、平成 28 年 11 月 26 日、千葉県・千葉市

久山 佳代、松本 敬、浮ヶ谷 匡恭、二谷 悦子、森川 美雪、末光 正昌、斉藤 隆明、山本 泰、酒巻 裕之、口腔細胞診に関する技術～採取器具別および LBC 法と従来法の差異の検討～、第 55 回日本臨床細胞学会秋期大会、平成 28 年 11 月 19 日、大分県・別府市

長谷川 一弘、酒巻 裕之、河島 睦、伊藤 耕、末光 正昌、樋口 真弘、金子 潤、麻賀 多美代、深津 晶、福本 雅彦、近藤 壽郎、久山 佳代、口腔扁平苔癬の接触拡大鏡視検査所見、臨床病理的および病理組織学的検討、第 26 回日本口腔内科学会・第 29 回日本口腔診断学会合同学術大会、平成 28 年 9

月 24 日、岡山県・岡山市

河島 睦，酒巻 裕之，久山 佳代，金子  
潤，麻賀 多美代，末光 正昌，長谷川 一  
弘，福本 雅彦，近藤 壽郎、接触拡大粘膜  
鏡視検査による診断が困難であった症例に  
関する検討、第 26 回日本口腔内科学会・第  
29 回日本口腔診断学会合同学術大会、平成  
28 年 9 月 23 日、岡山県・岡山市

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

取得状況(計 0 件)

〔その他〕

特記事項なし

## 6. 研究組織

### (1)研究代表者

酒巻 裕之 (SAKAMAKI, Hiroyuki)  
千葉県立保健医療大学・健康科学部歯科衛  
生学科・教授  
研究者番号：70312048

### (2)研究分担者

久山 佳代 (KUYAMA, Kayo)  
日本大学・松戸歯学部口腔病理学講座・教  
授  
研究者番号：00234526

福本 雅彦 (FUKUMOTO, Masahiko)  
日本大学・松戸歯学部歯科臨床検査医学講  
座・教授  
研究者番号：50175569

### (3)連携研究者

( )

研究者番号：

### (4)研究協力者

河島 睦 (KAWASHIMA, Mutsumi)  
日本大学・松戸歯学部顎顔面外科学講  
座・助教