

## 論文内容の要旨

口腔扁平苔癬罹患粘膜組織に含まれる微量元素の PIXE 分析  
(岩手医科大学歯学雑誌 第 42 巻、第 1 号、33 頁～44 頁 平成 29 年 6 月)

いいじま しん  
飯島 伸

### I. 研究目的

口腔扁平苔癬 (oral lichen planus:OLP) は口腔外科臨床で遭遇する機会が多い粘膜疾患である。外科系疾患の治療は原因を除去することが重要である。しかし、OLP は原因が明確でないため、対処療法が中心となることが多い。われわれは、これまでに挙げられている OLP の病因のうち、関与が有力とされている金属アレルギーに注目した。アレルギーの発症には、生体が直接的に抗原としての金属を取り込み、タンパク質と結合する過程が必要と考えられる。そこで、OLP に罹患した粘膜組織の含有元素を粒子励起 X 線分光法 (PIXE 法) を用いて分析した。そしてこの結果を、これまでにわれわれが報告した健常者口腔粘膜組織の分析結果と比較検討を行うことで、OLP の原因金属を検索することを目的とした。

### II. 研究方法

1. 平成 21 年 1 月から平成 24 年 12 月までの 4 年間で岩手医科大学歯科医療センター口腔外科を受診し、臨床診断が OLP の患者 60 例に研究主旨の説明と同意を得て生検を行った。この 60 例のうち、病理組織学的に OLP と診断された 44 例を対象とした (OLP 群)。生検時の組織の半分を病理組織学的検査に用い、残りの半分を元素分析に使用した。さらに患者 25 名から血清と唾液の採取を行った。比較対照は、これまでに当科で報告した健常口腔粘膜組織 100 例のデータで、これを健常者群とした。
2. 採取した病変部粘膜を硝酸灰化法で液状化した後に乾燥試料とし、PIXE 法のターゲットを作製した。採取した唾液、血清は、試料に直接内部標準を加え、自然乾燥を行った後、測定用のターゲットとした。
3. 作製したターゲットを PIXE 法で分析し、粘膜、血清、唾液に含有される微量元素を検出した。検出した微量元素の検出率、含有量について健常口腔粘膜組織から検出された微量元素と比較し、検討を行った。

### III. 研究成績

1. 病変部粘膜から検出された微量元素は、必須元素である Si, Cu, V, Cr, Mn, Fe, Co, Ni, Zn, Se, Mo, Sn の 12 種類で、超微量元素は Ge, As, Br, Rb, Pd の 5 種類であった。また、汚染元素 (非必須元素) は Al, Ti, Ga, Sr, Zr, Nb, Ag, Sb, Au, Hg, Pb, Y の 12 種類が検出された。これは、健常者群の口腔粘膜組織から検出されたものと同様であった。
2. 各元素の検出率、含有量の比較検討では、本来生体には存在しないはずの汚染元素が、OLP 群の口腔粘膜組織は健常者群の口腔粘膜組織に比べて検出率自体は低かったが含有量では多い傾向を示した。特に Al は健常者群での検出率が 100%であるのに対し、OLP 群では 68.2%と有意に低かった

が、含有量では2倍以上の値を示した。

3. 同一個体から採取した血清、口腔粘膜組織、唾液から検出された元素の種類は三者とも同じものであった。検出された元素のうち、Brを除くすべての元素の含有量は血清、唾液と比較して口腔粘膜に多く含有されていた。種々の元素は口腔粘膜組織に移行し蓄積されている可能性が考えられた。
4. 口腔粘膜組織からの検出率が高い元素と比較すると、血清と唾液の比較では必須元素に一定の傾向は示さなかったが、汚染元素は血清より唾液での検出率が高い傾向を示した。

#### IV. 考察及び結論

1. 今回検出された元素については健常者群、OLP群の両群の口腔粘膜組織、血清、唾液のすべてから検出されることが本研究で判明した。そして各含有元素の含有量は口腔組織が高いことから、粘膜組織に移行し蓄積されている可能性が考えられた。
2. OLP群の粘膜組織は、健常者群の粘膜組織に比べて汚染元素の検出率は低いながらも含有量は多い傾向を示していた。したがって、口腔粘膜組織に高濃度に蓄積された汚染元素は、OLPの病因になるとことが考えられた。口腔粘膜組織で汚染元素が検出率が低いのは、びらんや潰瘍を形成して粘膜上皮が脱落することにより、体外への汚染元素の排泄にも関与している可能性も考えられた。
3. 血清と唾液の比較では必須元素に一定の傾向は示さなかったが、汚染元素は血清より唾液での検出率が高い傾向を示した。汚染元素は食物や飲料水などの外部から取り込まれる可能性と、汚染元素を含んだ上皮の脱落によって唾液中に溶け込んでいる可能性などが考えられた。
4. この汚染元素が蓄積する経路や排泄する経路についての解明にまでは至らなかったが、OLPの病因には何らかの汚染元素の関与する可能性があると思われた。

### 論文審査の結果の要旨

#### 論文審査担当者

主査 教授 山田 浩之（口腔顎顔面再建学講座 口腔外科学分野）  
副査 教授 千葉 俊美（口腔医学講座 関連医学分野）  
副査 教授 岸 光男（口腔医学講座 予防歯科学分野）

口腔扁平苔癬（oral lichen planus:OLP）は原因が明確でないため、対処療法が中心となることが多い。本研究ではこれまでに挙げられているOLPの病因のうち、関与が有力とされている金属アレルギーに注目し、OLPの原因金属を検索することを目的とした。臨床診断が病理組織学的にOLPと診断された44例を対象とし（OLP群）、生検時の組織の半分を病理組織学的検査に用い、残りの半分をPIXE法による元素分析に使用した。さらに患者25名から血清と唾液の採取を行った。比較対照は、これまでに報告した健常口腔粘膜組織100例のデータで、これを健常者群とした。

その結果、病変部粘膜から検出された微量元素は、必須元素であるSi, Cu, V, Cr, Mn, Fe, Co, Ni, Zn, Se, Mo, Snの12種類で、超微量元素はGe, As, Br, Rb, Pdの5種類であった。また、汚染元素（非必須元素）はAl, Ti, Ga, Sr, Zr, Nb, Ag, Sb, Au, Hg, Pb, Yの12種類が検出された。これは、健常者群の口腔粘膜組織から検出されたものと同様であった。OLP群の口腔粘膜組織の汚染元素は、健常者群の組織に比べて検出率は低かったが含有量では多い傾向を示した。血清と唾液の比較では必須元素に一定の傾向は示さなかったが、汚染元素は血清より唾液での検出率が高い傾向を示した。以上の結果より、口腔粘膜組織に高濃度に蓄積された汚染元素は、OLPの病因になる可能性が示唆された。口腔

粘膜組織で汚染元素の検出率が低いのは、びらんや潰瘍を形成して粘膜上皮が脱落することにより、汚染元素が体外へ排泄される可能性を考えた。また、汚染元素は食物や飲料水などにより外部から取り込まれ、汚染元素を含んだ上皮の脱落によって唾液中に溶け込んでいる可能性も考えられた。

汚染元素が蓄積する経路や排泄する経路についての解明にまでは至らなかったが、OLP の病因には何らかの汚染元素の関与する可能性が示されたことは臨床的な意義が大きく、さらに研究を継続することで原因金属を解明しうるものと思われた。

OLP の病態と微量元素に関する質問を行い、適切な回答を得られ、今後の病態解明に通じる可能性を示唆するものであった。本論文の概要を図表を用いて適切に説明し、それぞれの結果について考察を述べ理解度の深さと研究の充実さを伺わせた。学位審査の合格基準を満たしていると判断する。

### 試験・試問結果の要旨

はじめにスライドを用いて、本論文の概要が説明された。説明は簡潔で分かりやすく、研究について十分な知識を有し、実験の方法、結果をよく理解していることが伺われた。

続いて、主査、副査から研究の目的、方法、結果の解釈・考察などについて質問が行われたが、いずれの質問に対しても的確な回答が得られた。また、今後の研究計画に関する展望は、OLP の病態解明に通じる可能性を示唆するものであった。以上より、学位審査の合格基準を満たしていると判断した。

### 参考論文

- |                                                                         |                                   |          |
|-------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|----------|
| 1. 岩手医科大学附属病院救急外来における小児<br>口腔外科外傷の臨床統計的検討<br>(飯島 伸 他5名と共著)              | 日本外傷歯学会雑誌<br>第4巻1号<br>65頁～69頁     | 平成20年12月 |
| 2. 咽頭弁形成術後患者に対し経口挿管にて顎変<br>形症手術を行った1例<br>(飯島 伸 他6名と共著)                  | 日本口蓋裂学会雑誌<br>第35巻3号<br>250頁～253頁  | 平成22年10月 |
| 3. Tongue-lip adhesion を行った Robin sequence<br>の長期経過観察例<br>(飯島 伸 他5名と共著) | 岩手医科大学歯学雑誌<br>第37巻3号<br>121頁～126頁 | 平成24年7月  |