

# 鹿児島大学歯学部紀要

Annals of Kagoshima University Dental School

Volume 10

1990

—目 次—

ヒト肝細胞増殖因子 .....	新垣尚捷・弘野修	1
機能的にすぐれた総義歯の構成方法 .....	川畑直嗣	15
SIALOSCINTIGRAPHY with $^{99m}\text{Tc}$ PERTECHNETATE .....	Tsuyoshi SATO・Takenori NOIKURA	31

鹿 歯 紀

Ann. Kagoshima Dent.

# 鹿児島大学歯学部紀要投稿規定

1. 本誌は歯科医学の研究や教育に関して特定のテーマに基づき、総説あるいは啓蒙的・解説的な論文を主体に掲載する。本学部の教官は下記の規定に従い、誰でも投稿することが出来る。投稿論文の採否は、編集委員会で決定する。
  2. 本誌は年1回発行する。
  3. 論文の掲載は受理の順とする。ただし編集委員会より特に依頼した原稿については、別に委員会が定める。
  4. 掲載料は無料とし、別刷50部を贈呈する。
  5. 和文原稿はA4版(21\*29cm)の400字詰め原稿用紙を用いて書き、英文原稿は10ピッチ、ダブルスペースでタイプする。別にコピーを一部つける。
  6. 表紙(原稿第一枚目)には、1)表題、2)著者名、3)所属、4)欄外見出し(和文25字以内)、5)図表の数、6)原稿の枚数、7)別刷請求部数(朱書)、8)編集者への希望などを書く。
  7. 英文抄録( Abstract )をつけ、その表紙には、1) タイトル、2) 著者名、3) 所属、4) Key words (5 words 以内)、5) 抄録本文はA4版タイプ用紙で250語以内とする。
  8. 和文中の外国文字はタイプとし、和綴りにするときは片かなとする。イタリック指定をしたいところは、アンダーラインを引きその下にイタリックと書く。動物名などは原則として片かなを用いる。単位及び単位記号は、国際単位系による。
  9. 図表およびその説明は英文で書く。本文の欄外に赤字で図表を挿入すべき位置を指定する。
  10. 項目分けは、I, II……さらにA, B……さらに1, 2……さらにa, b……というように分ける。
  11. 文献表の作り方
    - 1) 本文中に文献を引用するときは文中の該当する箇所または著者名の右肩に引用の順に従って、番号を付ける。3人以上連名の場合は、“ら”または“et al.”を用いる。

例1 : 前田ら<sup>3)</sup>によれば……  
例2 : Hodgkin & Huxley<sup>1)</sup>によれば……
    - 2) 末尾文献表は引用の順に整理し、本文中の番号と照合する。著者名は、et al. と略さず全員を掲げる。
  - 3) 雑誌は著者名:表題, 雑誌名, 巻, 頁(始-終), 西暦年号の順に記す。

例1 : 3) 前田敏宏, 渡辺 武, 水野 介, 大友信也 : B型肝炎ウイルスに対するモノクローナル抗体, 細胞工学1, 39-42, 1982  
例2 : 1) Hodgkin, A. L. & Huxley, A. F.: The components of membrane conductance in the giant axon of *Loligo*. J. Physiol. ( Lond. ) 116, 473-496, 1952
  - 4) 単行本は著者名, 書名, 版数, 編者名, 章名, 引用頁, 発行所, その所在地の順に記す。論文集などの場合は雑誌に準じるが, 著者名: 章名, 書名, 版数, 編者名, 引用頁, 発行所, 所在地, 西暦年号の順に記す。

例1 : 金子章道: 視覚; 感覚と神経系(岩波講座現代生物化学8), 初版, 伊藤正男編, 38-57, 岩波書店, 東京, 1974  
例2 : McElligott, J. G.: Chap 13, Long-term spontaneous activity of individual cerebellar neurons in the awake and unrestrained cat. In; Brain Unit Activity during Behavior, 1st Ed., M. I. Phillips, Ed. 197-223, Charles C. Thomas, Springfield, 1973
  - 5) 孫引きの場合は原典とそれを引用した文献及びその引用頁を明らかにし, “より引用”と明記する。
  - 6) 雑誌名の省略名は雑誌により決めてあるものについてはそれに従い, 決めてないものについては日本自然科学雑誌総覧(1969, 日本医学図書館協会編, 学術出版会)またはIndex Medicusによる。これらにないものについては, 国際標準化機構の取り決めISO R4 (ドキュメンテーションハンドブック, 1967, 文部省, 大学学術局編, 東京電気大学出版局, 39-42頁参照)に従う。
12. その他  
集会などの内容紹介, 海外だより, ニュース, 討論, 意見, 書評, 随筆など歯科医学または歯科医学者に関係あるあらゆる投稿を歓迎する。全て図表, 写真などを含めて400字詰め原稿用紙5枚以内にとめる。但し, 採否は編集委員会が決定する。

## 編集委員

浦 郷 篤 史 小 片 丘 彦  
末 田 式 三 村 保  
(50音順)

# 劇症肝炎患者血漿中に見出された ヒト肝細胞増殖因子 (hHGF)

新垣尚捷, 弘野修一

鹿児島大学歯学部 口腔生化学講座

## Abstract

We found the existence of a hepatotropic factor in plasma or sera of patients with fulminant hepatic failure, and have recently purified a hepatocyte growth-promoting factor, human hepatocyte growth factor (hHGF) from the plasma obtained during the plasma exchange therapy of the patients. The hHGF level in plasma changed parallel with the coma grade of the patients, and it rapidly decreased to almost the normal level when the patient recovered from the disease. Thus, the plasma hHGF level seems to be the result of a self-defense mechanism and hHGF may be a physiological hepatotropic factor for human liver regeneration.

In this review, we summarized our recent papers on hHGF including purification and characterization of hHGF, amino acid sequence of hHGF deduced from its cDNA sequence and plasma levels of hHGF in patients with liver diseases determined by an enzyme-linked immunosorbent assay using polyclonal and monoclonal antibodies against hHGF. Because the amino acid sequence of hHGF has high homology to some serum proteins involved in blood coagulation and fibrinolysis such as plasminogen, we also discussed and predicted the secondary structure of hHGF from that of human plasminogen.

## Key words

Hepatocyte, Primary culture, Hepatocyte growth factor, DNA synthesis, Fulminant hepatic failure.

## I. はじめに

肝臓は、人体で最も多種多様な機能を有する代謝の心臓ともいうべき臓器であって、例えば大部分の血清タンパク質の合成と分泌、血糖調節のためのグリコーゲン合成分解と糖新生、尿素形成、胆汁の合成分泌、P-450や抱合による解毒など生体の恒常性維持に重要な役割を果たしている。さらにこれらの肝機能は、ホ

ルモン、神経、栄養素などにより複雑に調節されている。それゆえ、肝臓の機能をテーマとした基礎研究は生命科学全領域にわたって行われており、歯科医学領域においても例外ではない。

組織の石灰化、骨の再生、リモデリングの機構解明は、歯科医学研究領域の非常に興味ある重要な研究課題であり、現在は細胞生物学の手法を用いた研究が活

---

Human hepatocyte growth factor (hHGF) in plasma from patients with fulminant hepatic failure.

Naokatu Arakaki and Shuichi Hirono.

Department of Biochemistry, Kagoshima University Dental School, 1208-1 Usuki-cho, Kagoshima 890, JAPAN.

発に進められている。古くから、骨組織の形成と吸収が多くのタンパク質をはじめ、プロテオグリカンや低分子化合物によって幾重にも制御を受けていることが示されているが、最近ではI型コラーゲン以外の細胞外基質である非コラーゲン性タンパク質や各種の成長因子、サイトカインなどが骨の形成と吸収に重要な役割を果たしていることが次第に明らかにされてきた。こうして、phosphophoryn, amelogenin, osteopontin, osteocalcin, osteonectin, bone morphogenetic protein,  $\alpha_2$ -HS-glycoprotein (A2HSG) など多くの非コラーゲン性タンパク質が骨や歯などの石灰化組織から精製され、その構造と機能が明らかになりつつある。中でもA2HSGは肝臓で合成、分泌される血清糖タンパク質の1つであって、他の血清糖タンパク質に比べ300倍も高濃度で骨や象牙質に濃縮されていることから、石灰化過程に重要な役割を果たしていることが示唆されている<sup>1,2)</sup>。さらに、先天性骨形成不全症やある種の悪性腫瘍、Paget's diseaseなどの患者ではA2HSGの血中レベルが正常人に比べ高いこと、炎症時においては逆に低くなることが示されており、骨におけるA2HSGの直接的作用に加え、肝臓でのA2HSG発現に及ぼす因子の研究が石灰化過程を解明するうえでの重要な研究課題の1つとなって来た。本稿で述べるラット初代培養肝細胞を用いるin vitro実験系は、A2HSG発現調節機構を研究するうえでも有効な手段となり得ると考えられる。

このように、肝臓は多種多様な機能を有する最終分化細胞でありながら、肝再生現象でよく知られているごとく旺盛な再生能力を備えている。たとえば、ラットの肝臓を3/4切除すると、残存している肝臓は速やかに増殖をはじめ、1~2週間後にはほぼ元の大きさまで回復する。このような肝再生現象は古くから多くの研究者の関心を引きつけてきたが、約25年前にMooltonとBucher<sup>3)</sup>が体液交流(parabiosis)実験によって、肝再生が何らかの体液性因子によって行われること、そしてこの因子こそが肝再生因子の本体であることを示唆して以来、ますます多くの研究者が、この肝再生因子の実体を求めて努力を続けてきた<sup>4-6)</sup>。しかし、これらの研究はすべてイヌやラットなどの実験動物を用いて行われたものであって、ヒトの肝再生因子の報告は全くなく、1985年に、本講座と医学部第2内科学講座(主任:橋本修治教授)との共同研究により、広範囲な肝細胞壊死を伴う劇症肝炎患者血漿中に肝細胞増殖因子が出現することを報告したのが、ヒトの体液性肝再生因子に関する初めての報告である。その後

我々はこの肝再生因子の精製に成功し、ヒト肝細胞増殖因子(human hepatocyte growth factor, hHGF)と命名し、さらにその性状と生理的役割に関して研究を進めると共にhHGFのcDNAクローニング、およびhHGFの全一次構造を明らかにした。

本稿では、このヒト肝細胞増殖因子の構造と生理的役割を中心に紹介し、他の肝再生及び抑制因子については、最近の総説<sup>7,8)</sup>に譲ることにしたい。

## II. 初代培養肝細胞を用いた肝再生因子の検索

前述のように肝再生因子(hepatotrophic factor)と名付られた体液性因子の存在が示唆されて以来、多くの研究者がその実体を明らかにせんと努力したが、最近まで肝再生因子研究の画期的な進展はみられなかった。その原因の1つは肝再生因子の活性を高感度で、再現性よく、しかも定量的に測定できるin vitro実験系がなかったことによる。

Bissellら<sup>9)</sup>は1973年に初めてラット肝細胞の初代培養を報告したが、その後の多くの研究により、この初代培養肝細胞がin vivoに近い多くの肝特異機能を有していること、インスリンなどのホルモンに対する応答性を維持していることが示され、肝機能の生化学的研究に優れたin vitro実験系であることが明らかにされた。つづいて、Richmanら<sup>10)</sup>や中村ら<sup>11)</sup>によりこのラット初代培養肝細胞は、インスリンや上皮成長因子(EGF)の存在下でDNA合成活性が促進することが明らかにされた。それ以来、このラット初代培養肝細胞を用いて、肝再生因子の肝細胞増殖活性をin vitroで再現性よく高感度で測定できるようになり、いくつかのグループによって実験動物の血中や組織中に肝再生因子が存在することが報告されるようになった。すなわち、Russellら<sup>12)</sup>はラット血小板に、Michalopoulosら<sup>13)</sup>や中村ら<sup>14)</sup>は部分肝切除ラットの血清や血漿中に肝再生因子が存在することを1984年に報告した。さらに、最近では正常ラット脾臓やD-ガラクトサミン肝障害ラットの肝臓にも肝再生因子が存在することが明らかにされている<sup>15-17)</sup>。しかしながら、これらの肝再生因子の中でその後純粋な形にまで精製されたものは、中村ら<sup>18)</sup>のラット血小板由来肝細胞増殖因子と、以下に述べる劇症肝炎患者血漿中のヒト肝細胞増殖因子のみである。昨年、ウサギ血清由来の肝細胞増殖因子が精製され発表されたが、まだ全構造決定まで至っていない。

Ⅲ. 劇症肝炎患者血漿中のヒト肝細胞増殖因子 (hHGF)

A. hHGF の精製と性質

劇症肝炎は、広範な肝細胞壊死のために重篤な肝不全状態に陥り、種々の治療法の試みにもかかわらず、いまなお致死率が80%である予後不良の疾患である。この疾患の患者の救命には肝の再生が極めて重要な役割を果たしていると考えられるが、この過程を制御する因子についてはほとんど明らかになっていない。我々は医学部第2内科の肝臓グループとの共同研究により、ラット初代培養肝細胞に劇症肝炎患者血清を加えると肝細胞の増殖が強く促進されることを1985年に初めて見出し発表した<sup>19)</sup>。すなわち、Fig.1に示すように、患者血清は用量依存的にラット初代培養肝細胞のDNA合成活性を促進し、10%の添加では最適濃度のインスリン+上皮成長因子 (epidermal growth

factor, EGF) よりも高い値を示した。一方、健常人血清は10%の添加でもDNA合成活性の促進はわずかであった。

17人の劇症肝炎患者から得られた血清あるいは血漿中の増殖因子の活性を検討した結果、1例を除いた16例において健常人血清よりも高い活性が認められ、最も高い症例では100倍近いDNA合成の促進が認められた (Table 1)。このDNA合成の促進は、劇症肝炎の病因とは無関係であり薬剤性の劇症肝炎患者血漿でも認められた。

その後我々は、劇症肝炎患者の血漿交換治療の際に得られる患者血漿から、加熱 (56℃, 15分)、硫酸分画、アフィゲルブルー、ヘパリンセファロース、及びハイドロキシアパタイトカラムクロマトグラフィーの5つのステップによりこの因子を単離・精製することに成功し、ヒト肝細胞増殖因子 (human hepatocyte growth factor, hHGF) と名付けた<sup>20,21)</sup>。これはヒトの肝再生因子を単離した最初の報告である。

Fig.2にその精製法を、Table 2に精製表を示した。精製したhHGFをSDS-PAGEで解析すると、非還元条件下で分子量約79,000と86,000の位置に2本の濃いバンドが認められるが (Fig. 3)、その後の実験により、この2本のバンドとも肝細胞増殖促進活性を有

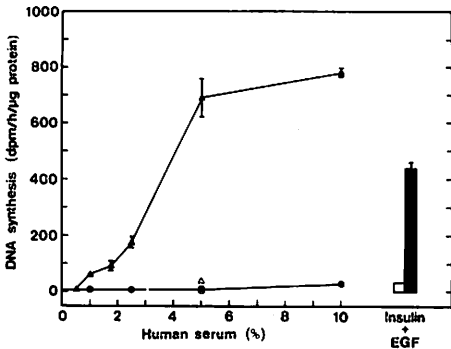


Fig. 1. Dose-response curve for stimulation of DNA synthesis in cultured rat hepatocytes by serum from a patient with fulminant hepatic failure<sup>19)</sup>. Adult rat hepatocytes were cultured in the presence of various concentrations of human serum, and DNA synthesis was determined. Values are means  $\pm$  SD for triplicate wells. Open and closed symbols represent values 1 day and 2 day, respectively, after the first addition of human serum or insulin plus EGF. ○, ● : normal human serum (mixtures of serum from normal subjects); △, ▲ : serum from a patient with fulminant hepatic failure; bars : insulin (0.1  $\mu$ M) plus EGF (100ng/ml).

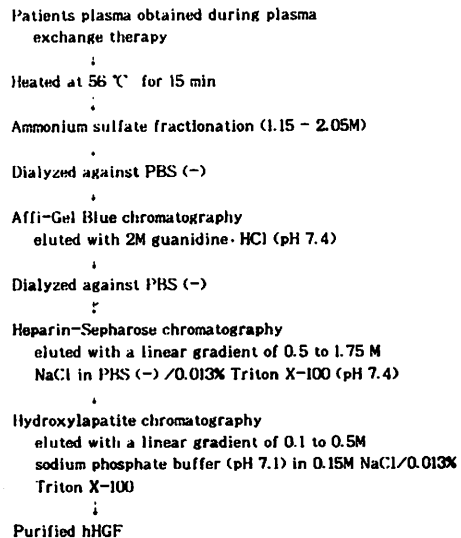


Fig. 2. Purification procedure of hHGF from plasma of patients with fulminant hepatic failure.

Table 1. Effects of sera or plasma from patients with fulminant hepatic failure and normal subjects on DNA synthesis in cultured adult rat hepatocytes.

Subject	Sex/Age	Etiology	Coma grade at sampling	Outcome	DNA synthesis (dpm/h/ $\mu$ g protein)
Normal	—	—	—	—	8.7 $\pm$ 1.4*
Fulminant hepatic failure					
1	F/33	HB	III	alive	27.6 $\pm$ 4.9
2	F/36	HB	I	alive	34.4 $\pm$ 6.0
3	F/32	Halothane	IV	dead	702.7 $\pm$ 142.9
4	F/60	HB	IV	dead	49.3 $\pm$ 6.1
5	M/39	HB	IV	dead	304.8 $\pm$ 12.3
6	M/65	Unknown	IV	dead	111.6 $\pm$ 18.1
7	F/51	NANB	I	dead	12.5 $\pm$ 0.3
8	F/27	HB	III	alive	84.8 $\pm$ 5.6
9	M/31	HB	IV	dead	117.4 $\pm$ 0.6
10	F/53	HB	III	dead	128.7 $\pm$ 20.5
11	M/50	HB	III	dead	205.2 $\pm$ 16.1
12	F/21	HA	III	alive	237.6 $\pm$ 90.3
13	M/62	NANB	IV	alive	44.9 $\pm$ 5.4
14	F/73	Drug	III	dead	158.0 $\pm$ 1.7
15	M/59	Drug	II	dead	161.7 $\pm$ 40.5
16	F/36	Drug	IV	alive	215.3 $\pm$ 3.0
17	F/67	NANB	I	dead	7.7 $\pm$ 1.1

Values are shown as means  $\pm$  SD for 3 assays.

\*Mean  $\pm$  SD for 11 subjects.

Table 2. Purification of hHGF from plasma of a patient with fulminant hepatic failure.

Step	Total protein (mg)	Total activity* (units $\times$ 10 <sup>-4</sup> )	Specific activity (units/mg)	Purification (- fold)	Yield (%)
Heated plasma	43,700	18.5	4.23	1	100
Ammonium sulfate	13,600	12.6	9.29	2.2	68.3
Affi-Gel Blue	602	11.1	185	44	60.2
Heparin-Sepharose	1.48	6.82	46,200	10,900	36.9
Hydroxylapatite	0.0426	6.15	1,450,000	342,000	33.3

A sample of 853 ml of patient's plasma obtained during plasma exchange therapy was used.

\*One unit of activity is defined as the quantity of hHGF required for 50% of the maximal response to mEGF in the assay system.

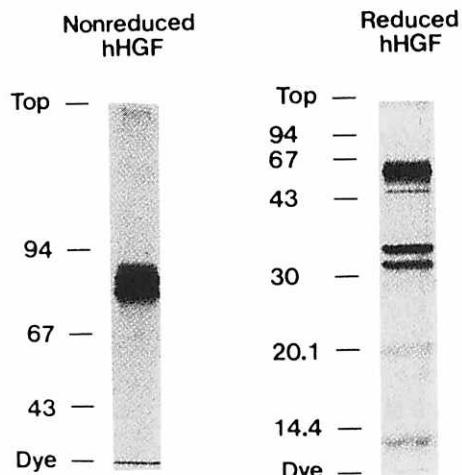


Fig. 3. SDS-PAGE of purified hHGF<sup>(21)</sup>. The purified hHGF preparations nonreduced (79 ng of protein) and reduced (70 ng of protein) were subjected to SDS-PAGE using 8% and 13.5% separating gels, respectively. Molecular size standards (in kilodaltons) are also indicated.

していることが明らかとなり、精製した hHGF は分子量が異なる multiple form を示すことがわかった。Multiple form を示す原因については明らかではないが、劇症肝炎患者血清中に存在する強いタンパク分解酵素によって、限定分解を受けたものと考えている。一方還元条件下では、hHGF は分子量56,000~65,000と31,500~34,500のメインバンドに分離することから (Fig. 3)、分子量約60,000の heavy chain と約33,000の light chain の2種類のサブユニットから成るヘテロダイマーであると考えられたが、このことは後の cDNA の解析により確認された。

hHGF の主な性質を Table 3 に要約した。hHGF は熱に不安定なタンパク質であり、80℃で10分間の熱処理で失活し、トリプシン消化やメルカプトエタノールによる還元によっても失活する。

hHGF は1ng/ml の低濃度でラット初代培養肝細胞の DNA 合成を促進し、5~10ng/ml の濃度で最大増殖促進活性を示す (Fig. 4)。また、Fig.5 に示すように、hHGF はこれまでに初代培養肝細胞の増殖を促進することが知られている transforming growth factor- $\alpha$  (TGF- $\alpha$ ) や EGF よりも一桁低い濃度で有効であった。従って hHGF は現在までのところ、最も低濃度で肝細胞の増殖を促進する因子である。さらに hHGF の効果は、インスリン及び EGF や TGF- $\alpha$  と相乗的あるいは相加的であった<sup>21)</sup>。このことは、hHGF が

Table 3. Characterization of hHGF

Molecular weight (SDS-PAGE)	72,000 - 96,000
Molecular weight of subunits	
heavy chain	56,000 - 65,000
light chain	31,500 - 34,500
N-terminal amino acid	
heavy chain	ND*
light chain	valine
Treatment	
heat (80°C, 10 min)	labile
acid (0.5N acetic acid, 4°C, 20 hr)	stable
trypsin (0.1 ng/ml, 37°C, 30 min)	loss of activity
reduction (2-mercaptoethanol)	loss of activity
Optimal dose (in vitro)	5-10 ng/ml

\*Not determined.

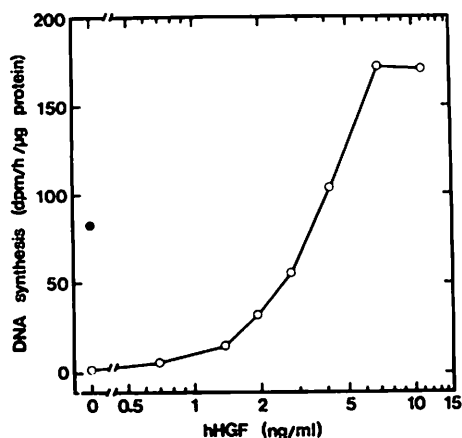


Fig. 4. Dose-response curve for stimulation of DNA synthesis in cultured rat hepatocytes by hHGF<sup>(21)</sup>. Various doses of the pooled active fractions of hHGF from a hydroxylapatite column were added to cultured hepatocytes, and DNA synthesis was determined (○). DNA synthesis in hepatocytes cultured in the basal medium with an optimal concentration of mouse EGF (25 ng/ml) are also shown (●). Values are means for duplicate wells.

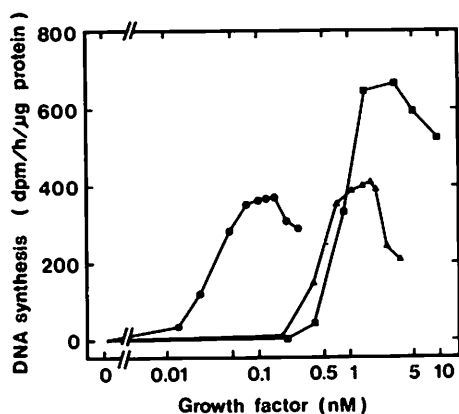


Fig. 5. Dose-response curve for stimulation of DNA synthesis in cultured rat hepatocytes by hHGF, human EGF and TGF- $\alpha$ . Various doses of hHGF (●), human EGF (▲) and TGF- $\alpha$  (■) were added to cultured hepatocytes, and DNA synthesis was determined.

インスリンやEGFの受容体とは異なるhHGFに特異的な受容体を介して肝細胞の増殖を促進しているものと思われる。

#### B. hHGFのcDNAクローニング<sup>22)</sup>

精製したhHGFをlysyl endopeptidaseにより消化し、逆相HPLCでfragmentを分離・精製した後、Table 4に示すような4種類のペプチドについてそのアミノ酸配列を決定した。次にペプチドNo 4のAsn·Met·Glu·Asp·Leu·HisとHis·Ile·Phe·Trp·Glu·Proの配列を基にして2種類のオリゴヌクレオチドプローブを作成し、ヒト胎盤cDNAライブラリーをスクリーニングした結果、約100万個のクローンから6個の陽性クローンが得られた。このうち0.9kBpのoverlapping sequenceを含む2個のクローン(それぞれ1.8kBpと1.7kBpのインサートを含む)について、その配列の中にプローブとして用いたペプチドNo. 4の配列、及びTable 4に示した全てのペプチドの配列を含むことを確認した後、hHGFのcDNA塩基配列を決定し、hHGFの全一次構造を決定した(Fig.6)。

Table 4. Amino acid sequences of hHGF-derived peptides<sup>(22)</sup>.

Peptide No.	Amino acid sequence
1	FLPERYPDK
2	EFGHEFDLYENK
3*	DYEAWLGIHDVHGRGDXX
4	NMEDLHRHIFWEPDASK

\* An amino acid not determined is denoted by X.



GGGCTCAGAGC

-90 CGACTGGCTCTTTTAGGCACTGACTCCGAACAGGATTCTTCCACCCAGGCATCTCCTCCAGAGGGATCCGCCAGCCCGTCCAGCAGCACC

1 ATGTGGGTGACCAAACCTCCTGCCAGCCCTGCTGCTGCAGCATGCTCCCTCCTGCTCCCCATGCCATCCCCTATGCAGAG

1 MetTrpValThrLysLeuLeuGlnHisValLeuLeuHisLeuLeuLeuProTyrLeuAlaIleProTyrLeu

91 GGACAAAGGAAAAGAATAACAATTTCATGAATCAAAAAATCAGCAAAGACTACCCTAATCAAATAGATCCAGCACTGAAGATAAAA

31 GlyGlnArgLysArgArgAnThrIleHisGluPheLysLysSerAlaLysThrThrLeuIleLysIleAspProAlaLeuLysIleLys

181 ACCAAAAAGTGAATACTGCAGACCAATGTGCTAATAGATGTACTAGGAATAAAGGACTTCCATTCACTTGCAGGCTTTTGTGTTTGTAT

61 ThrLysLysValAsnThrAlaAspGlnCysAlaAsnArgCysThrArgAsnLysGlyLeuProPheThrCysLysAlaPheValPheAsp

271 AAAGCAAGAAAACAATGCCTCTGGTTCGCCCTCAATAGCATGTCAAGTGGAGTGAAGAAAAGAAATTTGGCCATGAATTTGACCTCTATGAA

91 LysAlaArgLysGlnCysLeuTrpPheProPheAsnSerMetSerSerGlyValLysLysGluPheGlyHisGluPheAspLeuTyrGlu

361 AACAAAGACTACATTAGAAACTGCATCATTGGTAAAGGAGCGAGCTACAAGGGAACAGTATCTATCACTAAGAGTGGCATCAAATGTCAG

121 AspLysAspTyrIleArgAsnCysIleIleGlyLysGlyArgSerTyrLysGlyThrValSerIleThrLysSerGlyIleLysCysGln

451 CCCTGGAGTTCATGATACCACACGAACACAGCTTTTTCCTTCGAGCTATCGGGGTAAAGACCTACAGAAAACACTCGAAATCCT

151 ProTrpSerSerMetIleProHisGluHisSerPheLeuProSerSerTyrArgGlyLysAspLeuGlnLeuAsnTyrCysArgAsnPro

541 CGAGGGGAAGAAGGGGGACCTGGTGTTCACAAGCAATCCAGAGGTACGCTACGAAGTCTGTGACATTCTCAGTGTTCAGAAGTTGAA

181 ArgGlyGluGluGlyGlyProTrpCysPheThrSerAsnProGluValArgTyrGluValCysAspIleProGlnCysSerGluValGlu

631 TGCATGACCTGCAATGGGGAGAGTTATCGAGGTCTCATGGATCATACAGAATCAGGCAAGATTTGTCAGCGCTGGGATCATCAGACCA

211 CysMetThrCysAsnGlyLysSerTyrArgGlyLeuMetAspHisThrGluSerGlyLysIleCysGlnArgTrpAspHisGlnThrPro

721 CACCGGCACAAATCTTGCCTGAAAGATATCCCGACAAGGGCTTTGATGATAATTATTGCCGCAATCCCGATGGCCAGCCGAGGCCATGG

241 HisArgHisLysPheLeuProGluArgTyrProAspLysGlyPheAspAspAsnTyrCysArgAsnProAspGlyGlnProArgProTrp

811 TGCTATACTCTTGACCCCTCACCCCGCTGGGAGTACTGTGCAATAAAAACATGCGCTGACAATACTATGAATGACACTGATGTTCTCTT

271 CysTyrThrLysProHisArgTrpGluTyrCysAlaIleLysThrCysAlaIleLysThrCysArgAsnProAspAspAlaHisGlyPro

901 GAAACAACCTGAATGCATCCAAGGTCAAGGAGAAGGCTACAGGGCCTGTCAATACCATTGGAATGGAATTCATGTCAGCGTTGGGAT

301 GluThrThrGluCysIleGlnGlyGlnGlyGluGlyTyrArgGlyThrValAsnThrIleTrpAsnGlyIleProCysGlnArgTrpAsp

991 TCTCAGTATCCTCAGGAGCATGACATGACTCCTGAAAATTTCAAGTGAAGGACCTACGAGAAAATTAAGTCCGAAAATCCAGATGGGTCT

331 SerGlnTyrProHisGluHisAspMetThrProGluAsnPheLysCysLysAspLeuArgGluAsnTyrCysArgAsnProAspGlyPro

1081 GAATCACCTGGTGTTTTACCCTGATCCAAACATCCGAGTTGGCTACTGCTCCAAATTCCAAACCTGTGATATGTCACATGGACAAGAT

361 GluSerProTrpCysPheThrThrAspProAsnIleArgValGlyTyrCysSerGlnIleProAsnCysAspMetSerHisGlyGlnAsp

1171 TGTTATCGTGGGAATGGCAAAAATATATGGGCAACTTATCCAAAACAAGATCTGGACTAACATGTTCAATGTGGGACAAGAATGGAA

391 CysTyrArgGlyAsnGlyLysAsnTyrMetGlyAsnLeuSerGlnThrArgSerGlyLeuThrCysSerMetTrpAspLysAsnMetGlu

1261 GACTTACATCGTCATATCTTGGGAACAGATGCAAGTGAAGTGAAGTGAAGTACTGCCGAAAATCCAGATGATGCTCATGGACC

421 AspLysProValIleSerCysAlaLysThrLysGlnLeuArgValValAsnGlyIleProThrArgThrAsnIleGlyTrpMetValSer

1351 TGGTGTACACGGGAAATCCACTCATTCTTGGGATTATTGCCCTATTCTCGTTGTGAAGGTGATACCACACCTACAATAGTCAATTTA

451 TrpCysTyrThrGlyAsnProLeuIleProTrpAspTyrCysProIleSerArgCysGluGlyAspThrThrProThrIleValAsnLeu

1441 GACCATCCCGTAATATCTTGTGCCAAAACGAAACAATTCGGAGTTGTAATGGGATTC AACACGAAACAACATAGGATGGATGGTGTAGT

481 AspHisProValIleSerCysAlaLysThrLysGlnLeuArgValValAsnGlyIleProThrArgThrAsnIleGlyTrpMetValSer

1531 TTGAGATACAGAAATAAACATATCTCGGGAGGATCATTGATAAAGGAGAGTTGGGTTCTTACTGCACGACAGTGTTCCTTCTCGAGAC

511 LeuArgTyrArgAsnLysHisIleCysGlyGlySerLeuIleLysGluSerTrpValLeuThrAlaArgGlnCysPheProSerArgAsp

1621 TTGAAAGATTGAAAGTGGCTTGGAAATTCATGATGTCCACGGAAGAGGAGATGAGAAATGCAACAGGTTCTCAATGTTCCACGCTG

541 LeuLysAspTyrGluAlaTrpLeuGlyIleHisAspValHisGlyArgGlyLysCysLysGlnValLeuAsnValLeuAsnValGln

1711 GTATATGGCCCTGAAAGGATCAGATCTGGTTTTAATGAAGCTTGCCAGGCCTGCTGCTGGATGATTTTGTAGTACGATGATTTACCT

571 ValTyrGlyProGluGlySerAspLeuValLeuMetLysLeuAlaArgProAlaValLeuAspAspPheValSerThrIleAspLeuPro

1801 AATTATGGATGCACAATCCTGAAAAGACCAGTTGCAGTGTATGGTGGGGCTACACTGGATTGATCAACTATGATGGCCTATTACGA

601 AsnTyrGlyCysThrIleProGluLysThrSerCysSerValTyrGlyTrpGlyTyrThrGlyLeuIleAsnTyrAspGlyLeuLysArg

1891 GTGGCACATCTATATAATGGGAAATGAGAAATGCAGCCAGCATCATCGAGGGAAGGTGACTCTGAATGAGTCTGAAATATGTGCTGGG

631 ValAlaHisLeuTyrIleMetGlyAsnGluLysCysGlnHisHisArgGlyLysValThrLeuAsnGluSerGluIleCysAlaGly

1981 GCTGAAAAGATTGGATCAGGACCATGTGAGGGGGATTATGGTGGCCACTTGTTTGTGAGCAACATAAATGAGAATGGTCTTGGTGTG

661 AlaGluLysIleGlySerGlyProCysGluGlyAspTyrGlyGlyProLeuValCysGluGlnHisLysMetArgMetValLeuGlyVal

2071 ATGTTCCTGGTCTGGATGCTGCCATTCAAAATCGTCTGGTATTTTGTCCGAGTAGCATATATGCAAAATGGATACAAAAATTT

691 IleValProGlyArgGlyCysAlaIleProAsnArgProGlyIlePheValArgValAlaLysTrpIleHisLysTrpIleHisLysIle

2161 TTAACATATAAGGTACCACAGTCATAGCTGAAGTAAGTGTGTGTAAGCACCCCAATACAACCTGTCTTTTACATGAAGATTCAGAGA

721 LeuThrTyrLysValProGlnSer \*

2251 ATGTGGAATTTAAAATGTCACTTACAACAATCCTAAGACAACACTGGAGAGTCATGTTTGTGAAATTCATTAAATGTTTGGGGTGT

2341 TTTCTGTTGTTTGTGTCAGTGTATTTGTCAATGTGAAGTAAGTACATGAAGTGAATAACATATCTCCTCTGGAAGATC

2431 TTGAATGGATTAATAAACACACAGGTATATTTGCTGGATGATAA

Fig. 6. The cDNA sequence and the deduced amino acid sequence of hHGF<sup>(22)</sup>. Nucleotide residues are numbered in the 5' to 3' direction, beginning with the first residue of the ATG triplet coding for the putative initiation methionine. The predicted amino acid sequence of hHGF is shown below the nucleotide sequence. The amino acid residues are numbered from the initiation methionine. The termination codon is indicated by an asterisk. The cleavage site between the heavy chain and the light chain of hHGF is indicated by an arrow. Regions corresponding to the amino acid sequences of the peptides derived from purified hHGF are underlined. Potential N-glycosylation sites are indicated by white arrows.

### C. hHGF の一次構造とプロセッシング

Fig. 6 の結果から, hHGF は heavy chain (約464 残基) と light chain (234残基) を含む728アミノ酸残基からなる1本のプロ前駆体として合成されることが明らかになった。Heavy chain のN末端上流には, 他の分泌タンパク質の signal peptide に特徴的な疎水性アミノ酸に富む, 約30アミノ酸残基からなる signal peptide と思われる配列があり, おそらくプロセッシングの過程でプロテアーゼにより加水分解されるものと思われるが, hHGF の heavy chain のN末端アミノ酸配列がまだ明らかになっていないため, どの部位で切られるかについては不明である。hHGF の light chain については, そのN末端アミノ酸配列は Val · Val · Asn · Gly · Ile · Pro であることが別の実験か

ら確認されている。従って, hHGF の heavy chain と light chain は, 494番目と495番目の Arg · Val でつながって生合成された後, Arg · Val を切断するプロテアーゼによりプロセッシングを受けて, ヘテロダイマー構造を取るものと思われる。さらに, heavy chain と light chain にはそれぞれ2ヶ所の糖鎖結合部位 (Asn · X · Ser/Thr sequence) があることから, 糖が付加されて成熟型 hHGF が生成されることが考えられる (Fig.7)。また, Table 4 で示したペプチドNo. 1, 2, 4 は heavy chain に, No. 3 は light chain に存在することも確認された。

hHGF はホモロジー検索の結果, 驚いたことにプラスミノゲンやプロトロンビンといったいくつかの血液凝固系及び線溶系のタンパク質とアミノ酸レベルで

## Structure and Processing of hHGF

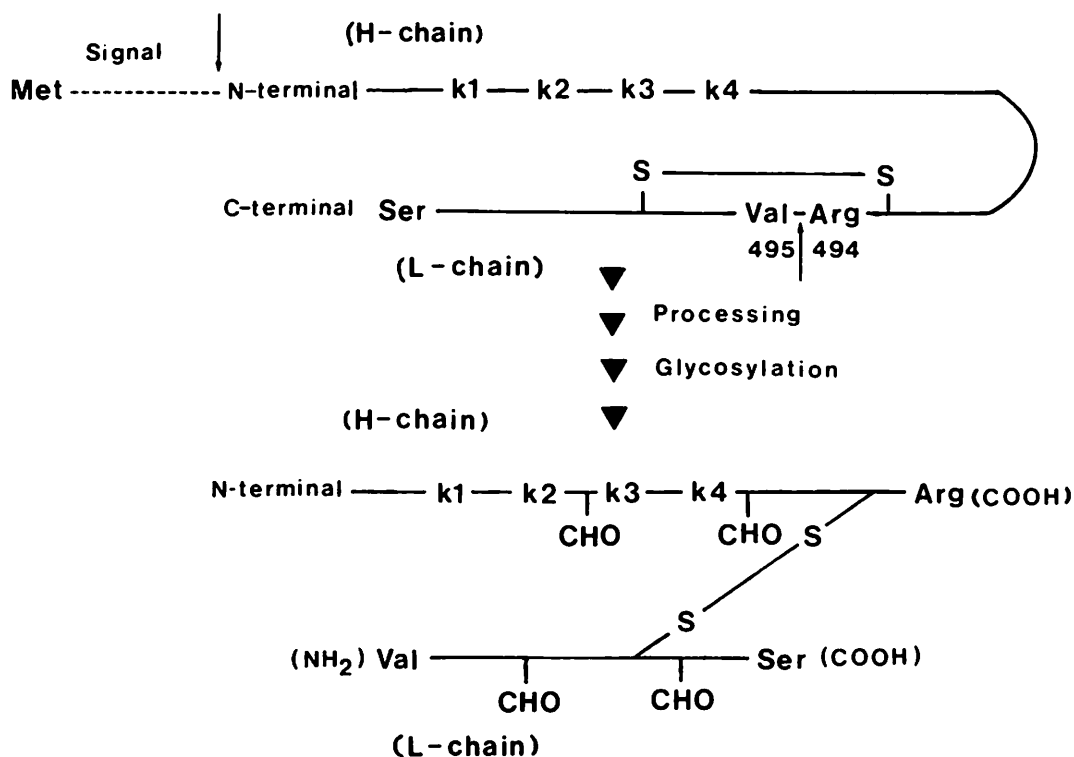


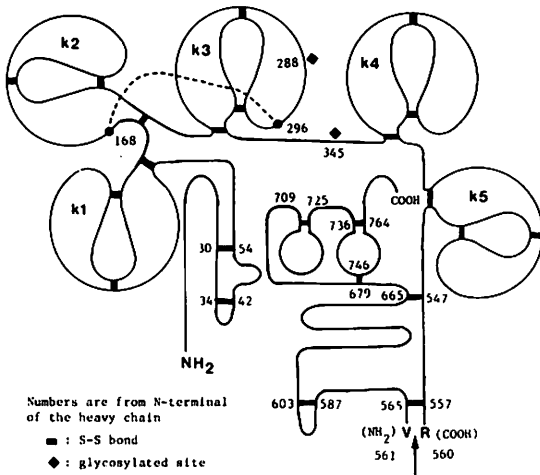
Fig. 7. Structure and processing of hHGF. S-S and CHO indicate the disulfide linkage and possible glycosylation sites, respectively. K1, K2, K3, K4, represent the kringle domain. Amino acid numbers are given from the structure in Fig. 6. The cleavage site between the signal peptide and the heavy chain (H-chain) is not definite.

Table 5. Some amino acid sequence-homologous proteins to hHGF\*

Proteins	Homology (%)
Plasminogen - human	32.8 - 46.7
Prothrombin precursor - human	19.7 - 48.8
"    - bovine	21.2 - 47.6
Coagulation Factor XI precursor - human	30.8
"    XII (Hageman factor)	
precursor - human	20.8 - 32.8
Protein C precursor - human	28.3
Tissue plasminogen activator	
precursor - human	25.1 - 30.7
Urokinase type plasminogen activator	
precursor - human	25.1 - 32.0

\*Based on NBRF data base.

Secondary Structure of Human Plasminogen



Proposed Structure of hHGF

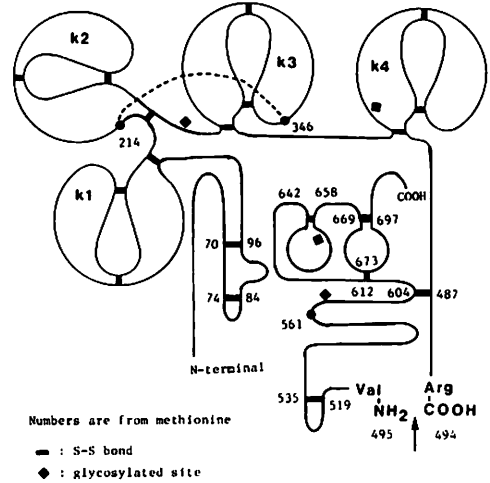


Fig. 8. Secondary structure of human plasminogen and hHGF. Secondary structure of hHGF (right) was predicted from that of human plasminogen (left). In hHGF, an interchain S-S is possibly formed between Cys<sup>487</sup> in the heavy chain and Cys<sup>604</sup> in the light chain.

高い相同性を有することが明らかになった (Table 5)。プラスミノゲンには、構造上の特徴として Fig.8 に示すような5個のクリンゲル構造が存在することが知られているが、興味あることに、hHGFのheavy chainにもクリンゲル構造をとるための必須なアミノ酸配列が4ヶ所存在することが明らかになっ

た。さらに、hHFGのlight chainはプラスミンのβ鎖と高い相同性を有するが、プラスミンのセリンプロテアーゼ活性中心であるβ42位のヒスチジンとβ180位のセリンは、hHGFのlight chainではそれぞれグルタミンとチロシンに置換されている。従って、hHGFにはプラスミンのようなプロテアーゼ作用はな

いと思われる。現在、hHGFの2次構造を図8のように考えているが、これはあくまでもプラスミノゲンの構造から予想したものであり、正確な構造決定はX線回析などによって確かめる必要がある。

hHGF cDNA クローニングの発表より少し遅れて、ラット血小板由来肝細胞増殖因子(HGF)のcDNAクローニングと全一次構造が決定された<sup>23)</sup>。これまでhHGFとラットのHGFは、生物学的活性及び化学的性質において非常に似かよった物質であることが示唆されていたが、cDNAクローニングの結果、両因子は構造の上でも高いホモロジーを有する(アミノ酸レベルで約90%)ことが明らかになった。また最近精製されたウサギ血清由来肝細胞増殖因子<sup>24)</sup>についても、未だ24個のN末端アミノ酸配列しか決定されていないが、hHGFやHGFと高いホモロジーを有することが明らかになっている。

#### IV. 肝疾患における血中hHGFレベルとその生理的意義

hHGFの生理的意義を明らかにするために、劇症肝炎患者血中のhHGFレベルとその臨床的背景について検討した。その結果、血中のhHGF活性は患者の年齢、性別あるいは病因などとは明確な関係はなく、

患者の昏睡度と密接に関連して変動することが明らかになった(Table 1及び6)<sup>25)</sup>。すなわち肝性昏睡の程度をTreyとDavidsonの分類に従って分けてhHGF活性を調べると、昏睡度が0~II度の患者血中では健常者の約4倍に、III度及びIV度の症例ではhHGF活性はそれぞれ約12倍及び24倍と昏睡度の進行とともに著明な上昇が認められた。そして興味あることは、回復期の患者血中hHGF活性は、ほとんど健常者のレベルにまで低下していたということである<sup>25)</sup>。

さらに、急性肝炎患者の血清hHGFレベルは健常者の約3倍に、慢性肝炎や肝硬変症では軽度であるがhHGFレベルは上昇していた<sup>26)</sup>。特に、急性肝炎では、 $\alpha$ -フェトプロテイン、GOT、GPTの一過性の上昇と平行して、血中hHGF活性の上昇が見られた(Fig.9)。従って、各種肝疾患では程度の差こそあれ肝細胞壊死とともに、肝再生が促進していると考えられる。以上の結果は、hHGFが生体防御反応の1つとして、肝細胞壊死の程度に応じて合成、分泌され、ヒトの肝再生に重要な役割を果たしていることを示唆するものと考えている。

これまでに述べてきた血中のhHGFレベルは、ラット初代培養肝細胞を用いたbioassayにより測定した結果である。このbioassay系は非常に優れた方法で

Table 6. Relationship between coma grade of patients with fulminant hepatic failure and stimulation of DNA synthesis in cultured rat hepatocytes by patient's sera or plasma<sup>(25)</sup>.

Subject	Coma grade <sup>a</sup> at sampling	No. of sampling	hHGF level <sup>b</sup> (dpm/hr/ $\mu$ g protein)
Normal		11	8.7 $\pm$ 0.4
Fulminant hepatic failure	0-II	12	34.7 $\pm$ 12.0
	III	8	108.2 $\pm$ 22.3 <sup>c</sup>
	IV	14	206.8 $\pm$ 48.1 <sup>d</sup>
	Recovery stage	5	19.8 $\pm$ 4.1 <sup>e</sup>

<sup>a</sup> Coma grade of patients was classified according to Trey and Davidson.

<sup>b</sup> Values are means  $\pm$  S. E. for number of patients studied.

<sup>c</sup>  $p < 0.001$  and  $p < 0.025$  vs. normal subjects and fulminant hepatic failure with Grade 0-II coma, respectively.

<sup>d</sup>  $p < 0.005$  and  $p < 0.001$  vs. normal subjects and fulminant hepatic failure with Grade 0-II coma, respectively.

<sup>e</sup>  $p < 0.005$ ,  $p < 0.025$  and  $p < 0.05$  vs. normal subjects and fulminant hepatic failure with Grade III coma and with Grade IV coma, respectively.

ある反面、結果が出るまでに時間がかかること（約4日）、そして血中に存在する他の肝再生促進因子や阻害因子などの影響を除くことができないという欠点がある。たとえば、前述のEGFやTGF- $\alpha$ は培養肝細胞のDNA合成を促進させること、またTGF- $\beta$ やインターロイキン-1 $\beta$ などはEGFやhHGFによって促進された肝細胞増殖を抑制することが明らかになっているが<sup>27,28)</sup>、bioassay系ではこれらの効果を除外して測定することは不可能である。従って、hHGFの生理的意義を正確に判断するためには、培養肝細胞を用いたbioassay系よりもさらに鋭敏で、特異性の高い測定系を確立する必要がある。

そこで我々は最近、hHGFに対するモノクローナル抗体及びポリクローナル抗体を用いて、固相法3ステップサンドイッチ法の酵素免疫抗体測定法(ELISA)を確立した<sup>29)</sup>。この方法により、上記のbioassay系の欠点をカバーし、さらに高感度で、し

かも短時間に患者血中hHGFレベルを定量出来るようになった。ELISAにより劇症肝炎患者血清のhHGFレベルを測定した結果がFig.10である。健常者血清のhHGFレベルの平均値は $0.24 \pm 0.12$  (SD) ng/ml、患者血清の平均値は $8.06 \pm 1.06$  (SD) ng/mlであり、健常者血清のそれとは明確な差が認められた。このELISA系を用いて、さらに多数の種々の肝疾患患者血中hHGFレベルの変動が測定できるようになれば、近いうちにhHGFの臨床的意義も明らかになってくると期待している。

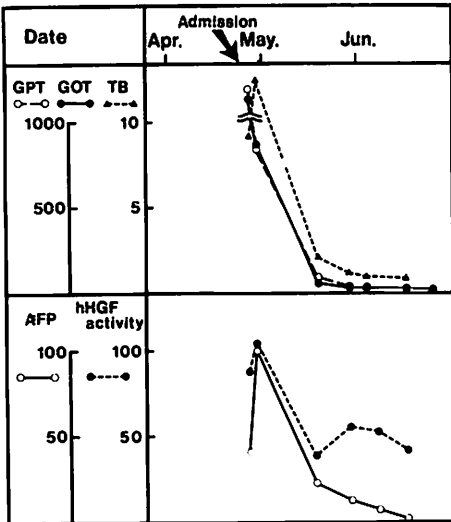


Fig. 9. Details of clinical course and changes in hHGF level in sera or plasma of a patient with acute hepatitis<sup>(26)</sup>. hHGF activities are expressed as in Fig. 1. Activities of serum alanine transaminase (GPT) and aspartate aminotransferase (GOT) are expressed as Karmen unit and contents of  $\alpha$ -fetoprotein (AFP) and total bilirubin (TB) in plasma are as ng/ml and mg/dl, respectively.

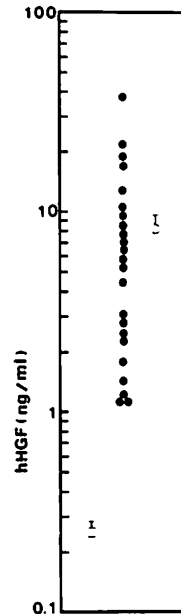


Fig. 10. Serum hHGF levels in patients with fulminant hepatic failure determined by ELISA<sup>(29)</sup>. Closed circle, open circle and open square indicate individual hHGF values of patients with fulminant hepatic failure, a mean value of hHGF for 23 patients with fulminant hepatic failure, and that for 30 normal subjects, respectively. Bar shows SE.

## V. おわりに

今後 hHGF に関して解明されねばならない問題点は以下のものである。

①hHGF 産生臓器の同定。現在, hHGF cDNA を用いて, *in situ* ハイブリダイゼーションの手法により hHGF mRNA の検出を行っているが, 未だ産生臓器の決定には至っていない。また Northern blot 法による解析も同時に進行しているがはっきりした結果は得られていないのが現状である。

②hHGF 遺伝子発現調節機構の解明。この問題は, 産生臓器が決まった後の研究課題であるが, 肝再生における hHGF の生理的役割を知るうえでも重要な問題である。

③hHGF 受容体の構造と機能の解明。hHGF の作用がどのような機構で細胞内に伝わり, そして核内まで伝わるのか, 非常に興味ある課題であるが, その機構を解明するためには, 受容体の構造の解明が必須である。

最近, DNA 組換えによる hHGF の発現にも成功し, hHGF の大量生産が可能になりつつある。hHGF が大量に得られるようになると, 上記の hHGF 受容体の解析を始め, 肝再生における hHGF の役割を明らかにする *in vivo* での実験も飛躍的に進むと思われる。また, 基礎研究だけでなく, 各種肝疾患の診断や予後の判定, さらに種々の肝疾患や肝癌切除手術, あるいは肝移植などの外科手術後の治療薬として, 臨床医学への応用も可能になるものと期待される。

## 謝 辞

本研究はすべて, 鹿児島大学医学部第2内科学講座肝臓グループとの共同研究であり, 特に1989年まで第2内科主任教授であった橋本修治先生(現名誉教授), 同第2内科坪内博仁博士には多大なる御助言, 御協力をいただきました。深く感謝申し上げます。また hHGF の精製は本講座の合田栄一前助教授(現岡山大学薬学部), hHGF cDNA クローニングは関西医科大学喜多村直実教授と三菱化成総合研究所, hHGF の ELISA の確立は大塚アッセイ研究所の研究スタッフの力に負うところが大きいことを付記し, 厚くお礼申し上げます。

本研究を遂行するにあたり, 本講座の研究スタッフ諸氏及び学生諸君の御助言と御協力をいただきました。記して感謝の意を表します。

## 文 献

- 1) Triffitt, J. T., Gebauer, U., Ashton, B. A., Owen, M.E. & Reynolds, J. J.: Origin of plasma  $\alpha_2$ HS-glycoprotein and its accumulation in bone. *Nature* 262: 226-227, 1976.
- 2) Ashton, B. A., Hohling, H. J. & Triffitt, J. T.: Plasma proteins present in human cortical bone: Enrichment of the  $\alpha_2$ HS-glycoprotein. *Calcif. Tissue Res.* 22: 27-33, 1976.
- 3) Moolton, F. L. & Bucher, N. L. R.: Regeneration of rat liver: Transfer of humoral agent by cross circulation. *Science* 158: 272-274, 1967.
- 4) Sakai, A.: Humoral factor triggering DNA synthesis after partial hepatectomy in the rat. *Nature* 228: 1186-1187, 1970.
- 5) Fisher, B., Szuch, P., Levine, M. & Fisher, E.R.: A portal blood factor as the humoral agent in liver regeneration. *Science* 171: 575-577, 1971.
- 6) Morley, C. G. D. & Kingdon, H. S.: The regulation of cell growth. I. Identification and partial characterization of a DNA synthesis stimulation factor from the serum of partially hepatectomized rats. *Biochim. Biophys. Acta* 308: 260-275, 1973.
- 7) Alison, M. R.: Regulation of hepatic growth. *Physiol. Rev.* 66: 499-541, 1986.
- 8) 坪内博仁, 合田栄一, 中山宏幸, 弘野修一, 高橋耕三, 崎山 修, 宮崎博臣, 大工原恭, 橋本修治, 肝細胞増殖因子と抑制因子. *肝胆膵* 17: 759-771, 1988.
- 9) Bissell, D. M., Hammaker, L. E. & Myer, U. A.: Parenchymal cells from adult rat liver in non-proliferating monolayer culture. *J. Cell Biol.* 59: 722-734, 1973.
- 10) Richman, R. A., Claus, T. H., Pilkis, J. & Friedman, D. L.: Hormonal stimulation of DNA synthesis in primary cultures of adult rat hepatocytes. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 73: 3589-3593, 1976.
- 11) Nakamura, T., Tomita, Y. & Ichihara, A.: Density-dependent growth control of adult rat hepatocytes in primary culture. *J. Biochem.* 94: 1029-1035, 1983.
- 12) Russell, W., McGowan, J. A. & Bucher, N. L.

- R.: Partial characterization of a hepatocyte growth factor from rat platelets. *J. Cell Physiol.* 119 : 183-192, 1984.
- 13) Michalopoulos, G., Houck, K. A. Dolan, M. L. & Luetkeke, N. C.: Control of hepatocyte replication by two serum factors. *Cancer Res.* 44 : 4414-4419, 1984.
- 14) Nakamura, T., Nawa, K. & Ichihara, A.: Partial purification and characterization of hepatocyte growth factor from serum of hepatectomized rats. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 122 : 1450-1459, 1984.
- 15) Suzuki, T., Koga, N., Imamura, T & Mitsui, Y.: A novel growth factor in rat spleen which promotes proliferation of hepatocytes in primary culture. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 153 : 1123-1128, 1988.
- 16) Francavilla, A., Dileo, A., Polemeno, L., Gavalier, J., Pellicci, R., Todo, S., Kam, I., Prelich, J., Makowka, L., & Starzl, T. E.: The effect of hepatic stimulatory substance, isolated from regenerating hepatic cytosol, and 50,000 and 300,000 subfractions in enhancing survival in experimental acute hepatic failure in rats treated with D-galactosamine. *Hepatology* 6 : 1346-1352, 1986.
- 17) Suemori, S., Eto, T., Yamada, T., Nakamura, T., Nakanishi, T. & Kajiyama, G.: Partial purification and characterization of hepatocyte proliferation factor from liver of rats treated with D-galactosamine. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 150 : 133-139, 1988.
- 18) Nakamura, T., Nawa, K., Ichihara, A., Kaise, N. & Nishino, T.: Purification and subunit structure of hepatocyte growth factor from rat platelets. *FEBS Lett.* 224 : 311-316, 1987.
- 19) Nakayama, H., Tsubouchi, H., Gohda, E., Koura, M., Nagahama, J., Yoshida, H., Daikuhara, Y. & Hashimoto, S.: Stimulation of DNA synthesis in adult rat hepatocytes in primary culture by sera from patients with fulminant hepatic failure. *Biomed. Res.* 6 : 231-237, 1985.
- 20) Gohda, E., Tsubouchi, H., Nakayama, H., Hirono, S., Takahashi, K., Koura, M., Hashimoto, S. & Daikuhara, Y.: Human hepatocyte growth factor in plasma from patients with fulminant hepatic failure. *Exp. Cell Res.* 166 : 139-150, 1986.
- 21) Gohda, E., Tsubouchi, H., Nakayama, H., Hirono, S., Sakiyama, O., Takahashi, K., Miyazaki, H., Hashimoto, S. & Daikuhara, Y.: Purification and partial characterization of hepatocyte growth factor from plasma of a patient with fulminant hepatic failure. *J. Clin. Invest.* 81 : 414-419, 1988.
- 22) Miyazawa, K., Tsubouchi, H., Naka, D., Takahashi, K., Okigaki, M., Arakaki, N., Nakayama, H., Hirono, S., Sakiyama, O., Takahashi, K., Gohda, E., Daikuhara, Y. & Kitamura, N.: Molecular cloning and sequence analysis of cDNA for human hepatocyte growth factor. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 163 : 967-973, 1989.
- 23) 中村敏一：肝細胞増殖因子 (HGF) の分子クローニング。 *実験医学* 8 : 62-67, 1990.
- 24) Zarnegar, R., Muga, S., Enghild, J. & Michalopoulos, G.: NH<sub>2</sub>-terminal amino acid sequence of rabbit hepatopietin A, a heparin-binding polypeptide growth factor for hepatocytes. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 163 : 1370-1376, 1989.
- 25) Tsubouchi, H., Hirono, S., Gohda, E., Nakayama, H., Takahashi, K., Sakiyama, O., Miyazaki, H., Sugihara, J., Tomita, E., Muto, Y., Daikuhara, Y., & Hashimoto, S.: Clinical significance of human hepatocyte growth factor in blood from patients with fulminant hepatic failure. *Hepatology* 9 : 875-881, 1989.
- 26) Tsubouchi, H., Hirono, S., Gohda, E., Nakayama, H., Takahashi, K., Sakiyama, O., Kimoto, M., Kawakami, S., Miyoshi, H., Kubozono, O., Kaharada, Y., Mizumoto, R., Arakaki, N., Daikuhara, Y. & Hashimoto, S.: Human hepatocyte growth factor in blood from patients with fulminant hepatic failure. I. Clinical aspects. *Dig. Dis. Sci.* 1990.(in press).
- 27) Nakamura, T., Tomita, Y., Hirai, R., Yamaoka, K., Kaji, K. & Ichihara, A.: Inhibitory effect of

- transforming growth factor  $\beta$  on DNA synthesis of adult rat hepatocytes in primary culture. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 133 : 1042-1050, 1985.
- 28) Nakamura, T., Arakaki, R. & Ichihara, A.: Interleukin - 1  $\beta$  is a potent growth inhibitor of adult rat hepatocytes in primary culture. *Exp. Cell Res.* 179 : 488-497, 1988.
- 29) Tsubouchi, H., Niitani, Y., Hirono, S., Nakayama, H., Gohda, E., Arakaki, N., Sakiyama, O., Takahashi, K., Kimoto, M., Kawakami, S., Setoguchi, M., Tachikawa, T., Shin, S., Arima, T. & Daikuhara, Y.: Levels of the human hepatocyte growth factor in serum of patients with various liver diseases determined by an enzyme-linked immunosorbent assay. *Hepatology* (submitted for publication).



# 機能的にすぐれた総義歯の構成方法

川 畑 直 嗣

鹿児島大学歯学部歯科補綴学第2講座

## Abstract

The recognition and understanding of mechanical, biologic, and physical factors are necessary to ensure optimal complete denture treatment. These factors are the determinants that promote the properties of retention, stability, and support in the finished prosthesis through their influence on the relationship between the dentures and the edentulous ridges and surrounding tissues.

Retention of complete denture is the resistance to displacement of the denture base away from the edentulous ridge. The most commonly listed factors of retention include adhesion, cohesion, interfacial surface tension, gravity, intimate tissue contact, peripheral (border) seal, atmospheric pressure, and neuromuscular control.

## Key words

complete denture, retention, adhesion, atmospheric pressure, mechanical force

## I. はじめに

一生自分の歯で食べようという運動が進められているが、高齢者には総義歯装着者が多いのが実状である。また、老年総義歯装着者の多くが、不適切な義歯の装着により、不満足な食生活を送っている<sup>1)</sup>。これらの患者には、歯槽骨の吸収による顎堤の萎縮が著明な症例が多い。したがって、総義歯の作製にあたっては、顎堤の保全と咀嚼などの機能回復の両方の観点が必要である。

適切な義歯は、維持、支持、安定の基本的な3要素を満たしている。義歯の維持とは、義歯の挿入方向とは逆方向の離脱に対して働く義歯の抵抗であり、義歯の安定とは、義歯床が水平方向の力に対して抵抗することであり、義歯の支持とは、咀嚼力の垂直分力や床下組織の方向に働く咬合力などの力に対応して働く抵抗である<sup>2-5)</sup>。これらの3要素はおのおの別々に考え

られるべきではなく、有機的に結び付け、お互いの効果を高めあうような義歯構成法を考えるべきである。本稿では、紙面の都合上、維持に重点を置いて考えてみたい。

## II. 総義歯の維持、安定

義歯を離脱させるように作用する力としては、上顎義歯の重さ、食物の粘着性、義歯床縁にかかる筋圧、食物介在時に生じる片側的な咬合力などがある<sup>3-5)</sup>。一方、総義歯の維持力に関連する因子は、主として解剖学的因子と物理的因子の2つに大別され、さらに、心理的維持因子、神経筋機構などがある<sup>3-5)</sup>。

解剖学的な維持因子としては、生体との関連では顎堤の形態、粘膜の性状、筋の付着と作用など、義歯との関連では義歯床(粘膜面、辺縁、研磨面)の適合性や形態が考えられる。また、物理的な維持因子として

は、唾液（接着力など）や大気圧と関連した物理現象の因子と、人工歯およびその排列位置や咬合関係などと関連した力学的な因子が考えられる。特に、力学的因子は義歯の安定性の問題であり、結果的に維持に関係する因子と考えられる。

ところで、総義歯の維持力については、ある一定の条件下で測定されたいくつかの報告があり、Kraft<sup>6)</sup>によれば平均700~1000 g、竹井<sup>7)</sup>によれば、0.45~1.86kgであった。また、Skinner et al.<sup>8)</sup>の報告では、条件によっては5.5kgの荷重をかけても離脱しないものがあつた。さらに、Avant<sup>9)</sup>によれば、維持力は、ポストダムの形態により異なり、Boucherの推奨する形態<sup>2)</sup>では平均2.3kg、Swenson型では平均3.2kgであった。また、今井<sup>10)</sup>の報告では、個人差が大きく、1~7kgであつた。

このように、維持力の大きさは、実験条件やポストダムなど辺縁封鎖の状態、口腔内の状態により異なるが、これらの結果は、それぞれの条件を改善することによって、より維持の良好な総義歯を得ることができると示している。

以下に、解剖学的な因子と物理学的な因子との関連で、維持、安定が良く機能的にすぐれた義歯の構成条件について考察する。

### Ⅲ. 解剖学的因子

解剖学的因子は印象採得との関係が大きい。なぜなら、義歯の作製にあたって印象採得が必要であり、無歯顎の印象採得では、義歯床下ならびに関連組織を構成している口腔組織を記録することになるためである。すなわち、咬合力の支持ならびに維持力発現にとって重要な領域と、筋が付着して可動性のある辺縁封鎖にとって重要な領域が、義歯の機能時の状態に再現されることが必要である。前者の領域では粘膜ならびにその下の骨の状態を、筋付着域では筋の動きを、それぞれ正確に把握することが重要である。

そのため、機能的にすぐれた総義歯の作製にあたっては、これら2つの領域の性状を熟知しておく必要がある。

#### A. 咬合力支持あるいは維持力発現域の特徴

この部分は義歯床粘膜面に相当し、咬合力を支持するとともに唾液の存在や気圧の変化の作用によって義歯を維持する領域である。

#### 1. 顎堤ならびに口蓋の形態

顎堤は骨によって形づくられている。一般に、歯槽骨の吸収が軽度で、丘陵状に高く突出している顎堤では、これに密着した義歯の維持は良いが、顎堤の吸収が著しく、義歯床粘膜面全体が平坦な場合、義歯の維持は不良になるといわれている<sup>3)</sup>。高い顎堤は、その斜面部の存在によって、全部床義歯に水平方向から加わる力に対しては有利であるが、垂直方向に加わる離脱力に対する抵抗は小さいと考えられる。

これに対し、萎縮が進み顎堤が低く平坦な場合、水平方向の力に対する抵抗は小さくなるが、垂直方向への義歯の離脱に抵抗する顎堤の水平面は広く、それだけ唾液による物理的維持力が大きくなるものと考えられる。したがって、通常困難な全部床義歯症例とみなされている歯槽骨の吸収が著しいものでも、義歯床の外形線や床縁形態などと人工歯ならびにその排列法を適正にすれば、顎堤の形態が有利な場合に劣らないくらいの維持力が得られるとする意見もある<sup>4)</sup>。

また、口蓋隆起や下顎隆起などの存在は、義歯の安定を損ったり、疼痛の原因となるため、一般的には義歯のこれらに相当する部位はリリーフされている。

#### 2. 顎粘膜の性状

顎粘膜は唾液を介して義歯床と接する部分である。義歯床下粘膜の支持能力は、上皮が十分に角化し、適度の厚さの粘膜下組織があつて、基底骨にしっかり付着している粘膜では大きい<sup>4)</sup>。また、粘膜の粘弾性的性状により、総義歯は咬合力や咀嚼力を受けることにより沈下し、粘膜は義歯床と歯槽骨との間で変形する。床沈下量に影響を及ぼす因子としては、顎粘膜の厚さや被圧縮性（被圧変位性）があげられ、それらには個人差や部位差のあることが指摘されている<sup>11,12)</sup> (Fig 1, 2)。宮下<sup>12)</sup>によれば、咬合力による義歯床の沈下量と床下粘膜の局所被圧変位量との間にはほぼ比例関係が認められた。また、岸<sup>13)</sup>によれば、単位面積あたりの荷重量を一定にした場合には、面積が約60m<sup>2</sup>以上になると面積が変化しても変位量はほとんど変化せず、加圧面の面積が約60m<sup>2</sup>以上でその荷重量が1.5kg/cm<sup>2</sup>のときの変位量は0.20mm前後になる。また、骨上の軟組織が加圧によって変形させられると、床下組織と義歯床粘膜面との適合性が変化する。また、顎粘膜の変位は、経時的变化としてとらえるべきことも指摘されている<sup>11,14)</sup>。Fig 3は、粘膜に荷重を加えてから、その荷重を除いたあとまでの粘膜の時間的变化を示したものである<sup>11)</sup>。咬合力や咀嚼力が開放され

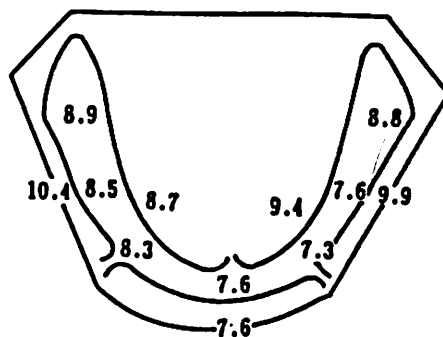
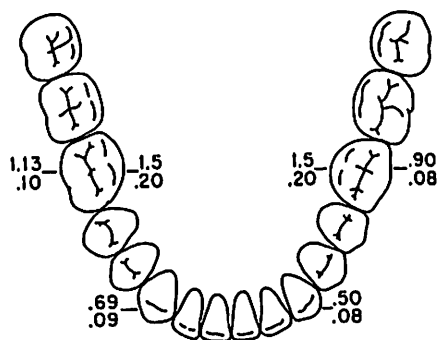
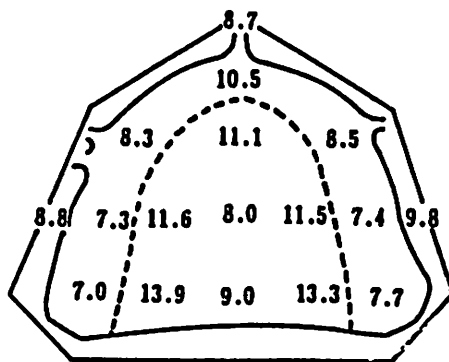
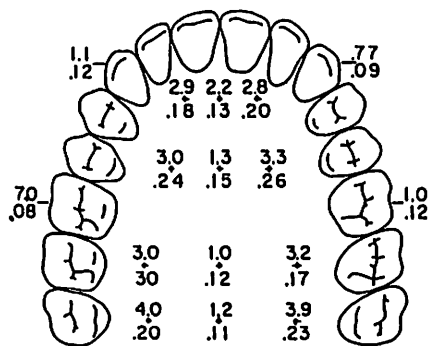


Fig. 1. Thickness of oral mucoperiosteum. Maxillary and mandibular soft tissue measurement in millimeters. (Mean and S.D.) (Modified from Kydd, W.L. and Daly, C.H., Int Dent J, 21: 430-441, 1971.)

Fig. 2. Mean displacement of soft tissue loading in 70 patients (upper: 50, lower: 50). Load was 68g/mm<sup>2</sup>. Unit: 1/10 mm (From Miyashita, T., Shikwa Gakuho, 70: 38-68, 1970.)

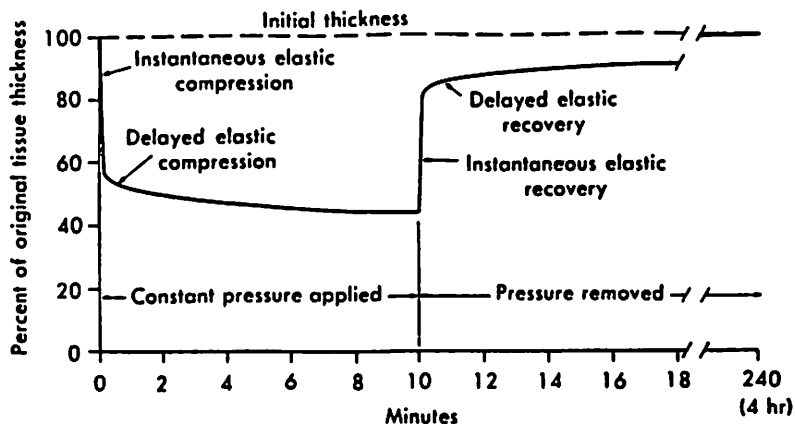


Fig. 3. Typical behavior of tissue under constant pressure loading up to 10 minutes. Typical behavior of pressure removal showing 90% recovery in 8 minutes. Total recovery requires 4 hours. (From Kydd, W.L. and Daly, C.H., Int Dent J, 21: 430-441, 1971.)

ると、床下粘膜はその粘弾性的性質によりもとの状態に復元しようとする。したがって、印象採得にあたって、印象材が硬化するまでの間に、印象材の流動性あるいは印象圧の変動にもなると、粘膜の変位が変動することにも注意すべきである<sup>15,16)</sup>。

以上に示したような粘膜の性状の結果、粘膜と義歯床との間では、床下に介在する唾液層ならびに空気層に変化を生じる。このため、唾液層の厚さや閉じ込められた空気の容積（ひいては気圧の大きさ）が変動する。これらは義歯の物理的因子として義歯の維持に関係する。

#### B. 筋あるいは小帯付着域の特徴

この部は義歯床辺縁部に相当し、筋の付着状態や筋の動きにあった義歯床辺縁形態を付与することによって辺縁封鎖をはかり、義歯の維持を向上させる領域である。義歯床粘膜面における接着や気圧などの物理現象に関わる維持因子を有効に利用するためには、床下への唾液や外気の侵入を防止する必要がある。たとえば、義歯床が傾斜して周辺部から唾液が流入しやすい条件になったり<sup>8,17)</sup>、義歯床を穿孔させ、義歯床下へ空気が入りやすくなると義歯床の維持は悪くなる<sup>18)</sup>。また、維持の悪い義歯においては床下介在唾液の移動量が大きいとの報告<sup>19)</sup>もある。

このように総義歯の維持を確実にするためには、床辺縁部が顎粘膜に為害作用を与えないで密着していることが必要である。通常、唇（頬）側ならびに舌側の床辺縁部の大きさや形態については、機能的な辺縁形成によって決定される。上顎総義歯では、歯肉唇（頬）移行部をコルベン状にし、口蓋後縁はポストダムで閉

鎖する。下顎総義歯では、歯肉唇（頬）移行部をコルベン状にして閉鎖し、両側の床後縁部を臼後隆起の柔軟な組織に軽く圧入し、さらに舌側では歯肉と口腔底の移行部を閉鎖するように義歯床辺縁を形成する<sup>3)</sup>。しかし、床辺縁を延長しすぎると、周辺の軟組織が離脱力として作用する。尾形<sup>20)</sup>や中澤<sup>21)</sup>は、それぞれ下顎義歯の頬側ならびに舌側の床辺縁に加わる力の大きさを計測し、その大きさには辺縁の設定位置や曲率半径が影響するが、嚥下運動や開口運動時には、床辺縁部に対して義歯を離脱させる方向に力が作用すると報告している。したがって、義歯の維持を損なわないように、辺縁の位置や形態を設定しなければならない。

一方、床辺縁部に加わる離脱方向の力を避けるため床翼部を短くしすぎると、維持はかえって悪くなる。この原因としては、床面積が減少することと、辺縁の形態が変化して周囲軟組織との間で十分な辺縁封鎖を行えないためと考えられる。Skinner et al.<sup>8)</sup>によれば、唇頬側のフレンジを削除することにより、見かけの面積の減少以上に維持力が減少し、また、佐々木<sup>22)</sup>の報告でも、唇頬側のフレンジを段階的に削除すると、維持力の減少傾向がみられた。

また、義歯床後縁部では、辺縁封鎖を行うことを目的として、粘膜との接触状態を緊密にするためのポストダムが設けられる。上顎義歯床に対するものが一般的であり、この場合、口蓋後縁封鎖とも呼ばれる。Watt et al.<sup>23)</sup>は、下顎義歯のポストダムについても言及している。

上顎のポストダムの設定にはいくつかの方法があり<sup>2-4,24)</sup>、作業模型に溝を掘る方法、印象面の後縁にワッ

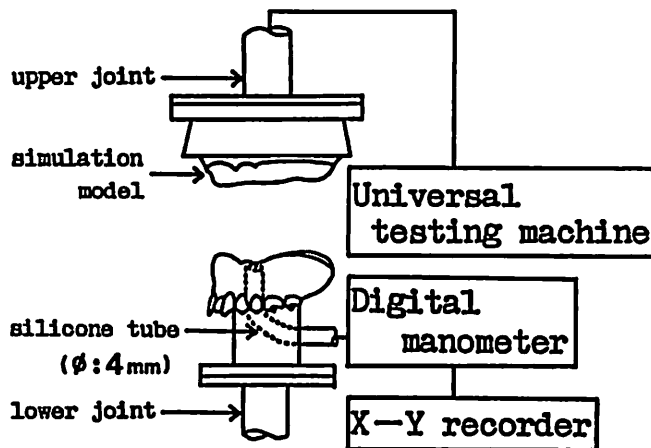


Fig. 4. Measuring methods of the atmospheric pressure under the denture base and the retentive force.

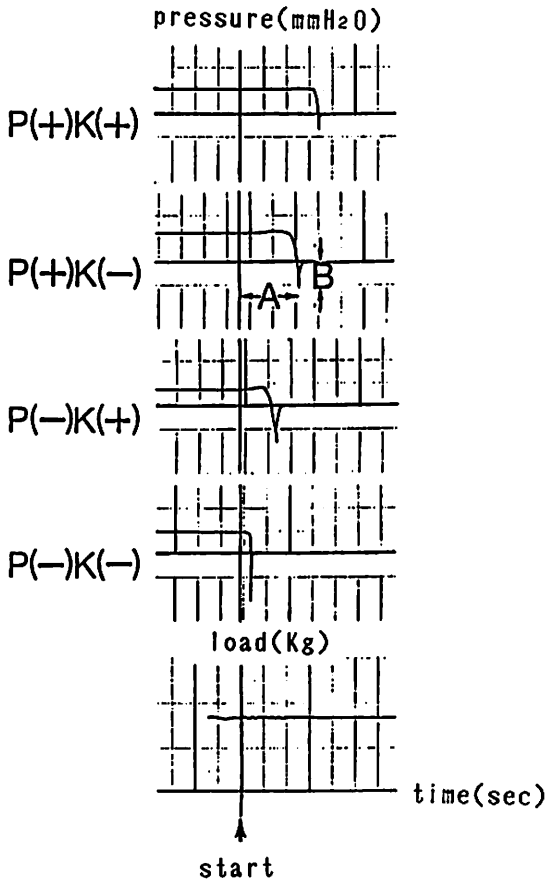


Fig. 5. Scale deflections recorded during in vitro test procedures with application of a seating force followed by a dislodging force (3kg) at buccal site (4mm away from the crest of the residual ridge) on complete maxillary denture. P (+): with posterior palatal seal, P (-): without posterior palatal seal, K (+): with peripheral seal, K (-): without peripheral seal, A: dislodging time, B: reduced atmospheric pressure.

クスを盛る方法、印象時に加圧することにより調整する方法、完成義歯に即時重合レジンを追加する方法などである。模型に溝を掘る場合、その深さは粘膜の厚さ<sup>11,25)</sup>(Fig 1)や被圧変位性<sup>12)</sup>(Fig 2)を参考にし、掘る量が決定されている。また、各種ポストダムの形態による効果について実験的な比較検討が行われている<sup>9,26,27)</sup>。これらの結果から判断すると、上顎総義歯の中央部や後方部にかげられた離脱力にたいしてはSwenson型のポストダムの効果が大きい。筆者らの

上顎総義歯の義歯床下の気圧の動態とポストダムならびにコルベン形態との関係についての研究<sup>28)</sup>において、Fig 4, Fig 5に示すように、これらの形態を義歯床辺縁に付与することによって、唾液層が破壊され義歯床下の気密性が破られるまでの時間(転覆時間)が延長したことから、ポストダムやコルベン形態が辺縁封鎖に有効であることが示された。

また、ポストダムの他に、粘膜との適合性や辺縁封鎖性をよくする目的で用いられるものとしてビーディングがあげられる。これは、主として上顎部分床義歯の口蓋側においてパラタルバー、パラタルストラップ、プレートなどの外形線に沿って、粘膜面に0.3~0.5mmの高まりを設定することである<sup>29)</sup>。Boucher<sup>2)</sup>は、上唇小帯のまわりの辺縁封鎖を完全にするために、浅いビーディングを義歯床内面に形成することもあると述べている。また、上顎顎堤の状態が良好な症例では、無口蓋義歯を作製することがあるが、辺縁封鎖のためにビーディングを行うことがある。この溝の深さは、通常1/2~1mmである。<sup>30)</sup>

一方、Watt et al.<sup>23)</sup>によると、下顎の臼後隆起、またはそれに相当する部分を横切るようにポストダムを設定することは、下顎総義歯の維持にかなり有効であるという。また、坪根ら<sup>3)</sup>は、ポストダムという言葉は使っていないが、下顎総義歯の両側の床後縁部を臼後隆起の柔軟な組織に軽く圧入することによって辺縁封鎖を行い、義歯の維持を増強することができると述べている。

### C. 筋平衡域の特徴

この部は床研磨面に相当し、頬側と舌側の筋力を平衡させることによって、義歯の維持をはかる領域である。佐藤<sup>31)</sup>は、頬および舌の運動時に下顎義歯の臼歯部の研磨面に発現する側方圧について検討し、研磨面の位置が特定の範囲から頬舌側にはずれる場合には、側方圧が増大すると報告している。このことは、筋圧形成時の筋圧の大きさならびにその方向について考慮しなければならないことを示している。

このような意味で、辺縁形成を術者が行わず、患者の機能時の筋圧を利用して床翼の形態を決定する方法がある。この方法では、辺縁形成材料の軟化温度ならびに軟化時間を一定にして辺縁形成が行われている。これらの操作を一定にすることにより、上顎では左右頬側の、下顎では頬舌側の筋圧のバランスを保ち、義歯の安定を得ることができる。その臨床術式がフレンジテクニク<sup>3~5,32~35)</sup>である。

## D. 印象採得

### 1. 義歯床粘膜面

機能時における粘膜の性状を再現することを目的とした動的印象法から作製された義歯では、機能時における義歯床の適合性はきわめて良好であり、義歯の維持も良好と考えらる。しかし、印象の条件や顎粘膜の被圧縮性によっては、機能時の粘膜の状態を再現することはかならずしも容易ではなく、このような場合、義歯床の適合性も悪くなり、したがって維持も悪くなると考えられる。

田中<sup>36)</sup>によると、遊離端欠損症例について、印象採得法の違いによる顎粘膜形態の比較を行った結果、被圧変位量の小さい硬い粘膜では印象圧の相違による顎粘膜の変位量の差が発現しにくく、逆に、被圧変位量の大きい顎粘膜では印象圧の相違による顎粘膜の変位量の差が発現しやすい。また、顎粘膜を想定してシミュレーション実験を行った潤米<sup>37)</sup>によると、トレーの圧接速度、保持圧およびストッパーの付与が顎粘膜面形態に影響を及ぼす。被圧縮性の高い顎粘膜としては、骨支持のないフラビーティッシュがあげられるが、これは加圧により容易に変位し、このような部分についてはできるだけ圧をかけずに印象採得を行い、形態的变化を生じさせない方法が推奨されている<sup>4)</sup>。印象時におけるフラビーティッシュの挙動に着目した筆者らのシミュレーション実験<sup>38,39)</sup>により、トレーの圧接方向、通路の付与、スパーサー量、印象材の種類が、印象によって得られた顎模型の形状に影響を与えることがわかった。

一方、切歯乳頭や、粘膜の薄い口蓋隆起や下顎隆起部などに対しては、過大な圧負担が生じないようにリリースが行われる。これは、機能時に粘膜の厚さの違いに由来する疼痛が生じないように、機能時の床沈下量を考慮して設定されるものである。

ところが、Skinner et al.<sup>8)</sup>、Skinner et al.<sup>27)</sup>の実験結果によると、リリースを行うことにより義歯の維持力が減少する。この原因は、この領域に空気が閉じ込められることやリリース域の液膜の厚さが増すためと考えられている。また、密閉容器のなかに義歯床と模型を置き、義歯床下に空気が閉じ込められた場合の維持に対する影響を調べた報告<sup>40)</sup>によると、容器内の気圧を減じると床下の空気は膨張して辺縁封鎖を破る。これは床下の空気の膨張により床と唾液との接着面積が減少するためと考えられる。また、筆者らの一連の研究でも<sup>28,41-43)</sup>、義歯を装着した安静時あるいは咬頭嵌合時には、床下の気圧が陽圧であることがわ

かっており、筆者らは、この陽圧は維持にとっては不利であると考えた。

### 2. 義歯床辺縁部

義歯床辺縁部の形態も印象採得の方法に左右される。その変動幅については、Woelfel<sup>44)</sup>や Watt et al.<sup>23)</sup>の実験的研究がある。Woelfel<sup>44)</sup>によれば、同一のトレーを用い、5種類の印象材で上下無歯顎の印象採得を行い、それから得た石膏模型の形態を比較した結果、辺縁部で石膏模型の形態の変動が大きく、最大1.3mmであった。Wattらによると、アルジネート印象材ならびに石膏印象材を使用して上顎無歯顎の印象を行い、この際、頬側辺縁部の辺縁形成を行ったトレーを使用すると、口腔前庭側の辺縁部の形態は一致した。

小帯部については、その機能時の運動域を印象面に再現し、小帯による離脱力が起こらないようにするが、術者が過剰に運動を行かせた場合や技工時のリリースなどの操作によっては、この部の辺縁封鎖が破れることがある。

### 3. 義歯床研磨面

頬(唇)側と舌側の筋力の平衡を得るにあたって、筋力の大きさすなわち機能運動の程度が問題となる。この点に関する藤原<sup>34)</sup>の下顎総義歯についての臨床的研究によれば、フレンジテクニックを利用し、大、中、小の3段階の機能運動を行かせた結果、中程度の運動によるフレンジ形成を行った場合に、もっとも義歯が安定していた。さらに、藤原ら<sup>35)</sup>によると、下顎総義歯のフレンジテクニックにより、患者自身の機能運動によって床研磨面を決定したとしても、義歯の維持、安定のうえでその斜面の形態と筋との関係とが義歯を離脱させるように作用するものであれば、維持、安定の方向に作用するような形態となるよう斜面を修正するべきである。

## E. その他

印象に石膏を注入して作製された模型の形態や、レジンの重合収縮が義歯床の適合性に影響を与える。コの字型金型模型を印象することにより得られた石膏模型の寸法精度について検討した報告<sup>45)</sup>によれば、模型は中心部に向かって凹形に変形し、模型材としては超硬石膏がすぐれている。また、義歯はレジンの重合収縮により変形するため、義歯床の歯槽頂部や口蓋部での浮き上がりが大きいとされている。このことは、義歯床の適合性が悪くなることにより床下の唾液の被膜

厚さが大きくなり、義歯の維持の観点からは不利であると考えられる。そのため、重合方法や材質についてもより良好な適合性の得られるものが開発、検討されてきた。

内田ら<sup>46)</sup>によると、加熱重合レジンを用いる場合、高温法よりは低温法による重合の方が口蓋中央部における浮き上がり量は少なく、さらにマイクロ波重合型のレジンでは一層少なくなる。羽生ら<sup>47)</sup>の報告によれば、油圧注入式レジンや流し込みレジンの床粘膜面上における寸法精度がほぼ等しく、加熱重合型レジンと比較して良好である。また、上新ら<sup>48)</sup>、迫田ら<sup>49)</sup>は、印象方法、模型材、重合方法を規格することによりきわめて適合の良い義歯床が得られると報告している。Polyzois<sup>50)</sup>は、上顎総義歯の重合時に、模型の口蓋後縁部にアンカー（レジンが入り込むための穴）を設けると、後縁部の浮き上がりが小さくなると報告している。

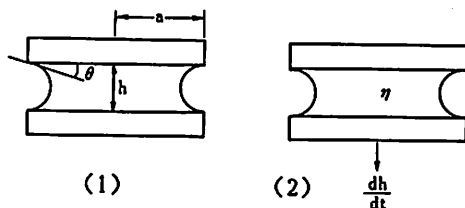
#### IV. 物理的因子

##### A. 物理現象

##### 1. 唾液の影響

義歯床と粘膜との間には常に唾液が介在し、維持力の発現に役立っている。その維持力の発現機構として、従来、接着力（Adhesion）、凝集力（Cohesion）、表面張力（Interfacial surface tension, Surface tension）、毛細管現象（Capillary attraction, Capillarity）などの物理現象が考えられている<sup>2-5, 51)</sup>。接着力とは、異種分子間で互いに物理的に引き合う力であり、唾液と粘膜および唾液と義歯床の間に生じる。凝集力とは、同種分子間で互いに物理的に引き合う力であり、唾液層中に生じる。表面張力とは、よく適合した2面間に介在する液体の薄層によって生じる張力とされている。毛細管現象とは、液体が固体に接している時に、固体に接する液面が凸湾したり凹湾したりする現象である。

IIDA<sup>51)</sup>は、義歯床と床下粘膜とを2枚の円板に想定し、唾液による維持力を static adhesive force と separating force (dynamic adhesive force) に分けて Fig 6 の式を導いている。この式から Static adhesive force には、床面積、唾液層の厚さ、唾液の表面張力、後退接触角が関与し、また、Separating force には、さらに唾液の粘度ならびに引っ張り速度が関与することがわかる。ただし、Separating force については、次の条件をみたとときに成り立つと述べている。1)



$$(1) \quad F_1 = \frac{2\pi a^2 \gamma \cos \theta}{h} \times 10^{-3} (\text{gw})$$

$$(2) \quad F_2 = \left( \frac{2\pi a^2 \gamma \cos \theta}{h} + \frac{3\eta \pi a^4}{2h^3} \cdot \frac{dh}{dt} \right) \times 10^{-3} (\text{gw})$$

Fig. 6. Retentive force.

- (1) Static adhesive force, (2) Separating force  
 a: radius of disk, h: thickness of liquid layer,  
 $\theta$ : receding contact angle,  $\gamma$ : surface tension  
 $\eta$ : viscosity of a liquid,  $dh/dt$ : rate of separation

(Modified from Iida, Y., Bull Tokyo Med Dent Univ, 22: 113-125, 1975.)

圧が液層全体で一定である、2) ニュートン流体である 3) 粘度が液層全体で一定である 4) 円板の表面あらかさは無視できるほど小さい。接触角とは、静止液体の自由表面が固体壁に接する場所で液面と固体面のなす角をいい、通常、液の内部にある角をとる。液体が固体をぬらす（付着力が大きい）場合には鋭角である<sup>52)</sup>。林<sup>4)</sup>は、static adhesive force を静的付着力、dynamic adhesive force を動的付着力と呼んでいる。

これらの式から全部床義歯の維持力を大きくするための方策として、①両界面の接触面積を大きくするため義歯床粘膜面の拡大をはかる、②両界面間の距離の近接をはかるため粘膜面の形を精密に印象する、③早期接触や粘着性食品などによる離脱力の発生を防止することがあげられる<sup>2-5)</sup>。

筆者らの行ったシミュレーション実験<sup>41)</sup>においても、義歯に対する圧接力が大きいほど、また唾液の粘度が大きいほど維持力は大きい結果を得た (Fig 7)。圧接力を大きくすると、人工唾液の被膜厚さが小さくなって接着力が増加し、その結果、維持力が増加したと考えられる。

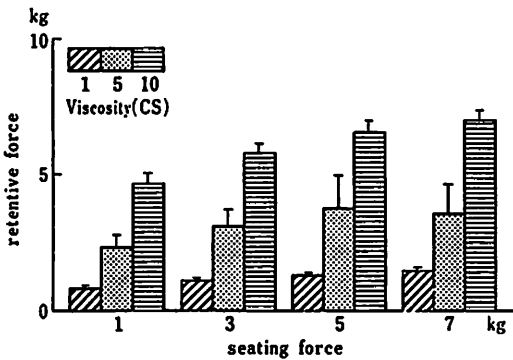


Fig. 7. Retentive forces of the dentures with postdam under the different conditions of seating forces and saliva viscosities.

#### a. 唾液の粘度について

唾液の粘度は、凝集力として義歯の維持に反映されると考えられるが、粘度と義歯床の維持に関していくつかの報告がある。Östlund<sup>53)</sup>は、投薬により口蓋腺からのムチン分泌を増減し、上顎総義歯の維持力が平均で約3倍に増加したと報告している。Bláhová et al.<sup>54)</sup>は、義歯の変位が起こる初期段階においては、周辺の唾液腺から唾液が補充され床下の量が増加することにより義歯床の変位が生じ、唾液の粘度は直接の維持の源ではないが、その変位の初期段階において重要な因子となると述べている。山田ら<sup>55)</sup>は、50~70歳代の総義歯装着者の混合唾液について、ずり速度 $150.45\text{sec}^{-1}$ における見かけ粘度は $1.8\sim 9.2\text{CP}$ であり、 $1\text{CP}$ 、 $5\text{CP}$ および $10\text{CP}$ の3種の粘度の人工唾液を使用した模型実験では、粘度は維持力に影響を与えたと述べている。また、長尾ら<sup>56)</sup>によると、ヒト混合唾液を使った模型実験の結果、粘度が高くなるほど維持力は大きくなった。

佐々木<sup>23)</sup>は、義歯接着剤の使用により義歯の維持力が増強するが、これは介在唾液の粘度が上昇し、Cohesionが強まったためと考えている。

#### b. 唾液の介在量

川添ら<sup>57)</sup>の口蓋腺唾液誘発実験によれば、唾液量が多すぎても維持力は低下し、ある一定量(至適介在唾液量)のときに最大の維持力を示した。少なすぎる場合には、唾液が義歯床全面にいきわたらず、唾液の介在による維持が少ないと考えられる。逆に多すぎる場合、口蓋腺から分泌される粘稠性唾液が蓄積され、その自重により生じた水圧のほうが接着力により大き

くなり、義歯床を定位置から離脱させるように働くことも考えられる<sup>2)</sup>。

また川添ら<sup>19)</sup>は、7名の総義歯装着被験者において、通常の床翼で維持が良好な状態と、床縁を小さくした維持の不良な状態の2種類の義歯の維持について、床下介在唾液の移動量で評価した。その結果によれば、義歯の維持力は床下介在唾液の移動がもっとも少ないときに最大の値を示し、介在唾液量は、維持の良い義歯において少なく、維持の悪い義歯において多かった。

#### 2. 大気圧について

総義歯の維持と大気圧との関係については、関係があるとするもの、ないとするもの、および総義歯を離脱させるような力が作用したときのみ陰圧が生じ、維持に役立つとするものがある。

関係があるとするものは、義歯が粘膜に圧接されることにより、義歯床下の空気が追い出されて義歯床下に陰圧を生じるとする説である。我が国では、総義歯の維持力は唾液の粘着力ならびに大気圧によるものと考え<sup>3,58,59)</sup>が代表的である。これに対し、陰圧が総義歯の維持に対する第一義的な要素ではないという考え<sup>60)</sup>もある。これらは、いずれもある大きさの圧接力によって義歯を装着しただけの静的な状態におけるものと考えられる。

一方、総義歯を離脱させるような力が作用したときのみ陰圧が生じ、維持に役立つとする意見としては、Boucherら<sup>2)</sup>、Watt et al.<sup>23)</sup>、Körber<sup>61)</sup>の考えがある。Boucherら<sup>2)</sup>やWatt et al.<sup>23)</sup>は、義歯の離脱時に陰圧が生じて離脱力に抵抗すると考えている。これは義歯を離脱させる何らかの作用が働いたときの動的な状態における関係と考えられる。しかし、気圧が義歯とどのように関わっているのかその関係が、唾液と維持力との関係ほど明確にされていない。これに対し、Körber<sup>61)</sup>は、完全に閉鎖された空間が拡張することにより陰圧が生じ、これによる吸着が維持の第一義的な要素であると考えており、唾液の粘着力を維持要素とは考えていない。

さて、大気圧と維持力との関係についての実験的研究としては、Tyson<sup>40)</sup>、Snyder et al.<sup>62)</sup>、Stamoulis<sup>63)</sup>の報告がある。Snyder et al.<sup>62)</sup>によれば、部屋の気圧を変化させて口腔内で維持力を測定した結果、気圧が70%減少すると維持力は50%減少した。これに対し、Stamoulis<sup>63)</sup>によると、顎模型に装着した義歯では、大気圧は維持力にほとんど関係がなかった。Tyson<sup>40)</sup>



は、床下に閉じ込められた空気は、それが膨張すると辺縁封鎖を破るので、義歯装着時には口蓋を水でぬらし、空気を閉じ込めないようにすべきであるとしている。また、竹井<sup>7)</sup>は、臨床例において片側に咬合力をかけることにより、反対側の臼歯部床下に陰圧の発生することを確認しているが、この陰圧の発生と義歯の維持との関わりについては言及していない。

このように、床下の気圧と維持との関係については見解が一致していない。これらの点を明かにするために、筆者らの教室では、上顎総義歯床下の気圧の動態についての一連の研究<sup>28,41~43)</sup>において、各種条件下で義歯の装着から離脱に至るまでの義歯床下の気圧の動態をデジタルマンノメーターにより計測し、義歯の構成方法について検討している。

竹迫<sup>41)</sup>は、維持力すなわち唾液の粘着力や気圧に影響すると考えられる要素として、唾液の粘度、義歯の圧接力、ポストダムによる辺縁封鎖の3つを取り上げ、これらとの関係で気圧の動態を捉え、気圧と維持力との関係を知るためのシミュレーション実験を行った(Fig 4)。この結果、義歯を装着することによって義歯床下には陽圧が生じ、圧接力の増大とともに陽圧は増大し、所定の圧接力に達しても義歯床下の圧は陰圧を示すことなく、義歯を粘膜から引き離し始めると急激に義歯床下の圧は低下し、あるところで陰圧に転じ、陰圧が最大に達した直後に義歯が離脱して大気圧にもどることを見いだした。また、義歯床下に発生する気圧は、圧接時には陽圧を示すため静的な維持力

にはかえってマイナスの因子となるが、義歯を離脱させるような力が作用した場合には陰圧が生じ、これは唾液層が破壊されないかぎり、義歯を引き戻そうとする力として役立つと考えている。また唾液の粘度は、高い方が維持力は増し、気密性もよくなる結果を得たことから、圧接力は維持力の点からは大きい方がいいが、逆に、大きな圧接力が作用したのち離脱力が作用すると、人工唾液の層が薄くなりすぎまた周囲から唾液の流入もないため床下の気密性を保つことのできる時間は短くなる、すなわち気密性は破壊されやすいと考えている。

さらに布井<sup>28)</sup>は、ポストダムやコルペン形態が辺縁封鎖性の向上に役立つことも実証した。すなわち、Fig 5に示すように、これらを付与することにより、前歯部荷重や臼歯部片側荷重をかけたときの転覆時間は延長した。

小島<sup>43)</sup>は、上顎総義歯装着者について、同様の装置を使って義歯床下の気圧の動態を計測した。その結果、装着直後の安静時においては、床下の気圧が陽圧であるが、少し開口することによって床下の陽圧は小さくなり、さらに大きく開口することによりさらに気圧は小さくなり、引続き義歯を離脱させるべく力を加えた場合、大きな陰圧が発現したのち、義歯床の離脱により大気圧となった(Fig 8)。これは、シミュレーション実験と同様の結果であったが、発現した陰圧はシミュレーション実験より大きかった。これは、人工粘膜と顎粘膜の粘弾性的性質のちがいが、義歯圧接時

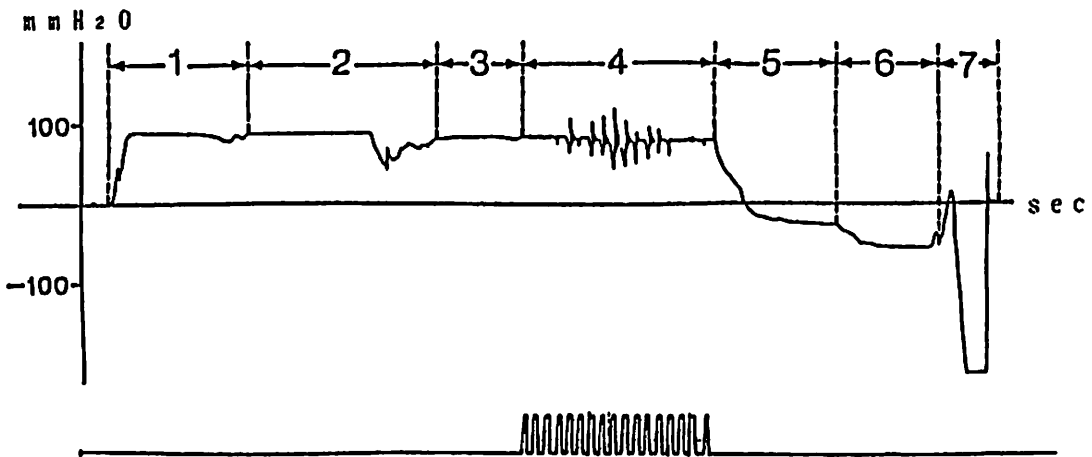


Fig. 8. Scale deflections recorded during in vivo test procedures with application of several forces. 1: seating force, 2: biting force (strong), 3: biting force (weak), 4: tapping, 5: opening mouth (narrow), 6: opening mouth (wide), 7: dislodging force. Atmospheric pressure operates as a retentive force when dislodging force is applied to denture (see 7).

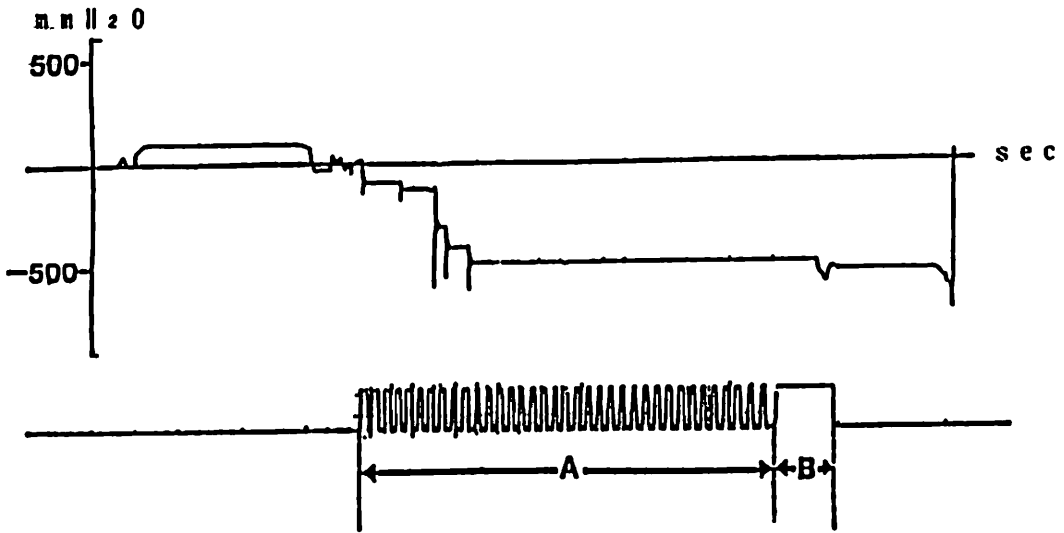


Fig. 9. Scale deflections recorded during in vivo test procedures with mastication. A: during mastication, B: during swallowing.

の両者の摩擦係数のちがいによる適合性の差異，さらに人工唾液と天然唾液の性状の違いや，離脱時に床周辺部から唾液が補充されるかどうかなどの影響が考えられる。また，彼らは，義歯の適合の良好な場合，タッピング時には気圧は陽圧の範囲で反復的な変動を示し，食物を咀嚼させた場合，咀嚼がすすむにつれて床下の気圧が咀嚼力の作用による微小変化を伴いながら低くなる様子を観察している (Fig 9)。これらの実験から，床下の気圧は義歯装着直後の安静時においては陽圧を示すが，義歯を離脱させるような外力が加えられたときには陰圧を生じ，これが復元力として作用する可能性のあることが示唆された。

陰圧の発生を義歯の維持に応用する装置としては，suction cup<sup>3,64)</sup>，吸着装置<sup>3,60)</sup>，総義歯用アタッチメントの1種であるバキューム・マチック<sup>65-67)</sup>などがあるが，前記2者については粘膜の増殖や炎症が生じやすいとされている。また上顎に吸着盤を使用し，口蓋骨の欠損を生じた症例が報告されている<sup>68)</sup>。バキューム・マチックについては，吸着効果があるとされている<sup>65-67)</sup>。

#### B. 力学的因子

咬合力は，人工歯排列が適切であれば義歯を粘膜に圧接し，維持力を向上させる因子として作用するが，人工歯排列が悪く，テコ・バランスがとれていない場合，平衡側から義歯を回転離脱させる因子として作用

する。

一般には，顎堤に対する臼歯部人工歯の排列位置を定める歯槽頂間線法則が重視されてきた。これは，片側的な咬合力が加わった場合，義歯を転覆させるような力が発生すると考えられ，それを防止するためである。しかし，上下の対向関係によっては，歯槽頂間線上に人工歯を排列したとしても転覆力が発生することがある<sup>69)</sup>。また，義歯の維持，安定を得るためには，人工歯を，水平的には頬や舌の力の均衡がとれ(ニュートラルゾーン<sup>40)</sup>)かつ力学的に義歯の転覆が生じないような咀嚼圧耐面上の位置に排列することであり，垂直的には舌背に対する人工歯咬合面の位置は咀嚼が円滑に行われるような位置にあり，空口時の偏心位咬合における両側性平衡咬合および食物介在時の片側性咬合平衡が得られていることが重要である<sup>70)</sup>。

早期接触のある場合や，食片が左右いずれかの臼歯部人工歯の咬合面間に介在した場合，顎堤に対する人工歯の排列位置によっては咬合力が義歯を傾斜させる力，すなわち転覆力として作用する。Barbenel<sup>17)</sup>によると，2枚の円板を傾斜させて相対した場合，その間にはくさび型の被膜が生じ，この部分で被膜の接触を保つために介在する液の流入が大量に必要となる断面が生じ，この部分の被膜の破壊は小さな力で十分となる (Fig 10)。このことは，床を傾かせるような力を辺縁にかけて義歯床の維持を測定した場合，中央部で牽引するよりも義歯ははずれやすいという実験結

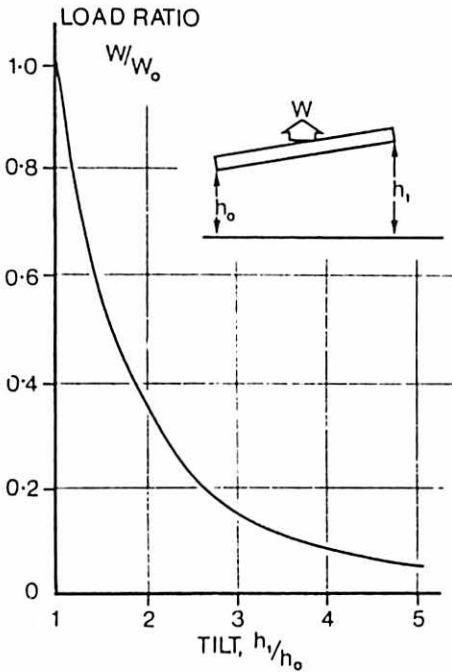


Fig. 10. Variation of supported load with tilting. The load ratio is the load supported by the tilted plate divided by the load supported by parallel plates with film thickness  $h_0$ . (From Barbenel J.C.J Prosthet Dent, 26: 592-300, 1971.)

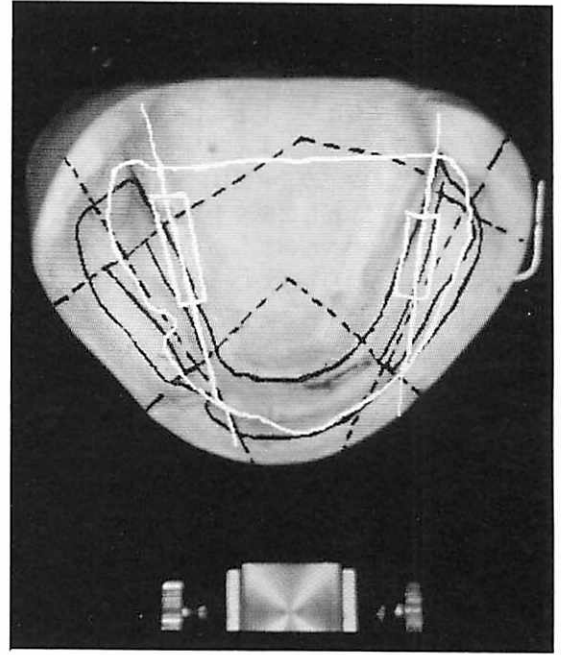


Fig. 11. The image of the lines drawn on upper cast is superimposed over the image of the lower cast.

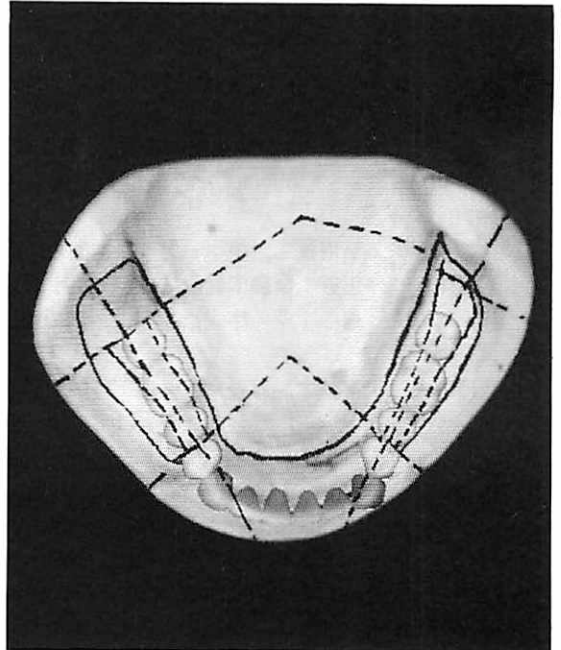


Fig. 12. The image of the lower artificial teeth is superimposed over the image of the lower cast.

果と一致する。竹迫ら<sup>42)</sup>の上顎総義歯床下の気圧の動態を指標とした研究によれば、歯槽頂に対する頬舌的人工歯の排列位置を想定した荷重点が、歯槽頂から頬側へはずれるほど義歯が転覆する（唾液層が破壊される）までの時間が短かった。

このような転覆力の発現を防ぐためには、臼歯部的人工歯排列を行う場合、まず上下顎堤の対向関係を調べる必要がある。上下顎堤の対向関係や人工歯排列位置を調べる方法としてはいくつかの報告<sup>69,71-76)</sup>がある。通常、術者の視覚に頼る方法が多いが、キールを作製して判断する方法<sup>69,71,72)</sup>、規格写真を利用する方法<sup>73,74)</sup>や、姿取りゲージを利用する方法<sup>75)</sup>、画像処理装置を利用する方法<sup>76)</sup>などがある。Fig 11, Fig 12 は筆者らが臨床例に対して行った画像処理装置による確認方法であり、これらの関係を簡便かつ正確に判定することができる。

## V. おわりに

無歯顎患者における機能的にすぐれた総義歯について、先人たちの研究成果ならびに筆者らの教室で行ってきた実験結果にもとづき、主として義歯の維持、安定の観点から考えてみた。本文でも述べたように、義歯の維持、支持、安定の3要素は、それぞれ相互に関連しているため、これらに影響する諸因子を明確に分けてしまうことはできない。しかしながら、各要素に影響する諸因子の関わりかたについて整理し、それぞれの問題点を明かにすることによって、それらの位置づけを明確にすることができる。特に、大気圧と総義歯の維持のかかりについて、教科書的にも相反した2つの考えを、筆者らの一連の研究により整理することができたものと考えている。

最後に、鹿児島大学歯学部歯科補綴学第2講座の長岡英一教授をはじめ、共同で研究をすすめてきました教室員諸氏の御助言ならびに御協力に感謝いたします。

## 参 考 文 献

- 1) 長岡英一, 斉藤福一郎, 西 恭宏, 河野 弘, 川畑直嗣, 福満和子: 老年無歯顎者の食生活と義歯のあり方, 老年歯科医学誌, 2:40-54, 1988.
- 2) Hickey, J. C. and Zarb, G. A. :BOUCHER'S Prosthodontics treatment for edentulous patients, 8th ed., 117-230, 404-415, C. V. Mosby, London, 1980.
- 3) 坪根政治, 豊田静夫: 総義歯臨床形態学, 第1版, 4-7, 11-13, 38-53, 68-71, 医歯薬出版, 東京, 1978.
- 4) 林 都志夫, 平沼謙二, 根本一男, 松本直之, 山縣健佑, 長尾正憲: 全部床義歯補綴学 第1版, 林 都志夫 編, 1章 序説, 1-54, 医歯薬出版, 東京, 1982.
- 5) 豊田静夫, 松本直之, 森谷良彦 編: 標準補綴学 総論 コンプリートデンチャー, 1版, 68-86, 105-121, 181-189, 医学書院, 東京, 1989.
- 6) Kraft, E. Über eine experimentelle Prüfung der Lagestabilität totalen Unterkieferersatzes nach unterschiedlichen Abformverfahren, Dtsch. Zahnärztl. Z. 20 (1965) 629; Kőrber, K. 著, 田端恒雄, 河野正司, 福島俊士共訳: ケルバーの補綴学 第2巻, 328, クインテッセンス出版, 東京, 1984.より引用
- 7) 竹井正章: 有床義歯の設計および人工歯排列に関する維持力発現機構の研究, 歯科学報, 69: 721-751, 1969.
- 8) Skinner, E. W., Campbell, R. L. and Chung, P.: A clinical study of the forces required to dislodge maxillary denture bases of various designs, J Am Dent Assoc, 47: 671-680, 1953.
- 9) Avant, W. E.: A comparison of the retention of complete denture bases having different types of posterior palatal seal, J Prosthet Dent, 29:484-493, 1973.
- 10) 今井守夫: 上顎全部床義歯の動揺に関する研究 第2報 機能時の義歯の動揺と関連する因子の分析, 補綴誌, 32: 936-946, 1988.
- 11) Kydd, W. L. and Daly, C. H.: THE THICKNESS MEASUREMENT OF MASTICATORY MUCOSA IN VIVO, Int. Dent. J., 21: 430-441, 1971.
- 12) 宮下恒太: 顎粘膜の局所被圧変位度と咬合力による義歯床の沈下度とに関する研究, 歯科学報, 70: 38-68, 1970.
- 13) 岸 正孝: 歯槽堤粘膜の被圧変位に関する加圧面の面積と変位量との関係についての実験的研究, 歯科学報, 72: 1043-1071, 1972.
- 14) 田中資郎: 口蓋粘膜のクリープに関する研究, 補綴誌, 16: 358-379, 1973.
- 15) 今村真悟: 印象採得時における弾性体の圧縮に関する基礎的研究, 阪大歯学誌, 12: 111-125, 1967.
- 16) 平井泰征: 有床義歯における印象時の粘膜の被圧状態が印象形態に及ぼす影響に関する研究, 歯科学報, 71: 1835-1869, 1971.
- 17) Barbenel, J. C.: Physical retention of complete denture, J Prosthet Dent, 26: 592-600, 1971.
- 18) Jacobson, T. E. and Krol, A.J.: A contemporary review of the factors involved in complete denture retention, stability, and support. Part I: Retention, J Prosthet Dent, 49: 5-15, 1983.
- 19) 川添和幸, 浜田泰三, 山田早苗: 義歯の維持に関する研究 第4報 Tapping Movement時における床下介在唾液量の変化について, 補綴誌, 20: 286-290, 1976.
- 20) 尾形和彦: 筋圧形成時の条件が下顎義歯床側傾辺縁部に及ぼす影響について, 阪大歯学誌, 26: 1-21, 1981.
- 21) 中澤 潤: 下顎義歯舌側床縁における口腔底の

- 庄, 補綴誌, 30: 135-154, 1986.
- 22) 佐々木 元: 総義歯の床形態が咀嚼機能に及ぼす影響に関する研究, 補綴誌, 22: 844-864, 1978.
- 23) Watt, D. M., MacGregar, A. 共著; 小林義典, 田中 武, 鳥居建吾 共訳: コンプリートデンチャーの設計, 4-43, 72-89, 医歯薬出版, 東京, 1979.
- 24) 林 都志夫編: 最新全部床義歯アトラス, 85-94, 医歯薬出版, 東京, 1975.
- 25) Turck, D.: A HISTOLOGIC COMPARISON OF THE EDENTULOUS DENTURE AND NON-DENTURE BEARING TISSUES, J Prosthet Dent, 15: 419-434, 1965.
- 26) 大場彬照: Post dam の形態について, 補綴誌, 4: 112~114, 1960.
- 27) Skinner, E. W. and Chung, P.: THE EFFECT OF SURFACE CONTACT IN THE RETENTION OF A DENTURE, J Prosthet Dent, 1: 229-235, 1951.
- 28) 布井隆行, 竹迫 清, 小島博文, 迫田敏文, 川畑直嗣, 長岡英一: 上顎総義歯の床下における気圧の動態に関する研究 — 辺縁封鎖の効果について —, 補綴誌, 80回日本補綴歯科学会学術大会論文集, 71, 1988.
- 29) 歯科医学編集委員会編: 歯科医学大事典, 5: 2099, 医歯薬出版, 東京, 1988.
- 30) Levin, B. 著 瀧健次郎, 稲葉俊介共訳: 総義歯の臨床 — Question & Answer —, 書林, 東京, 1978.
- 31) 佐藤健司: 下顎有床義歯における臼歯部の Polished surface の条件が筋圧による側方力の発現様相に及ぼす影響に関する実験的研究, 歯科学報, 75: 1746-1796, 1975.
- 32) Lott, F. and Levin, B.: FLANGE TECHNIQUE: AN ANATOMIC AND PHYSIOLOGIC APPROACH TO INCREASED RETENTION, FUNCTION, COMFORT, AND APPEARANCE OF DENTURES, J Prosthet Dent, 16: 394-413, 1966.
- 33) 豊田静夫: 総義歯臨床アトラス — Flange Technique を中心として —, GC 臨床シリーズ, No.61: 46-61, 1982.
- 34) 藤原 顕: 下顎総義歯の歯肉部形態とその安定性との相互関係に関する研究, 補綴誌, 14: 135-145, 1970.
- 35) 藤原 顕, 平川光彦, 河合庄治郎: Flange technique による下顎総義歯の経過観察およびその注意点, 歯界展望, 43: 569-573, 1974.
- 36) 田中 淳: 印象圧の相違が顎粘膜形態および咬合力に及ぼす影響に関する研究 — 下顎片側性遊離端義歯について —, 補綴誌, 26: 455-471, 1982.
- 37) 潤米宏仁: 印象採得法の基礎的検討 第3報 トレーの圧接速度および保持圧について, 補綴誌, 30: 370-386, 1986.
- 38) 廣安敬之, 竹迫 清, 浜野 徹, 浜田直光, 川畑直嗣, 長岡英一: Flabby tissue の性状に関する基礎的研究 — 印象採得について —, 補綴誌, 30: 474, 1986.
- 39) 西 恭宏, 迫田敏文, 是枝美行, 廣安敬之, 濱野徹, 川畑直嗣, 長岡英一: Flabby tissue の性状に関する基礎的研究 — チオコールラバーによる印象採得について —, 補綴誌, 32: 1424, 1988.
- 40) Tyson, K. W.: Physical factors in retention of complete upper dentures, J Prosthet Dent, 18: 90-97, 1967.
- 41) 竹迫 清, 布井隆行, 是枝美行, 廣安敬之, 濱野徹, 川畑直嗣, 長岡英一: 上顎総義歯の床下における気圧の動態 第1報 維持力との関係, 補綴誌, 33: 251-263, 1989.
- 42) 竹迫 清, 布井隆行, 是枝美行, 西 恭宏, 川畑直嗣, 長岡英一: 上顎総義歯の床下における気圧の動態に関する研究 — 臼歯部人工歯の頬舌的排列位置との関係 —, 補綴誌, 31: 1250-1251, 1987.
- 43) 小島博文, 竹迫 清, 布井隆行, 岩田浩志, 湯本光一郎, 是枝美行, 川畑直嗣, 長岡英一: 上顎総義歯の床下における気圧の動態に関する研究 上顎総義歯装着者での実測, 補綴誌, 34: 230, 1990.
- 44) Woelfel, J. B.: CONTOUR VARIATIONS IN IMPRESSIONS OF ONE EDENTULOUS PATIENT, J Prosthet Dent, 12: 229-254, 1962.
- 45) 藤城鉄英: 顎模型の寸法精度に関する研究, 18: 382-402, 1975.
- 46) 内田欣臣, 岡本史江, 尾形和彦, 佐藤隆志: マイクロ波重合型義歯床用レジンの寸法精度, 補綴誌, 33: 114-118, 1989.
- 47) 羽生哲也, 稲永昭彦, 武内哲二, 澤村直明, 川口稔, 宮崎光治, 堀部 隆: 床用レジンの重合変形について 第1報 上顎総義歯粘膜面部の三次元

- 的検討, 補綴誌, 29: 310-318, 1985.
- 48) 上新和彦, 西 恭宏, 迫田敏文, 大嶋信太郎, 塚原敏彦: 適合性の良い床用レジンの重合方法, DE, 89: 34-39, 1989.
  - 49) 迫田敏文, 西 恭宏, 浜野 徹, 廣安敬之, 上新和彦, 大嶋信太郎, 塚原敏彦: 適合性の良い床用レジンの重合方法, 第2報 作業用模型の寸法, 歯科材料・器械, 8: 167-168, 1989.
  - 50) Polyzois, G. L.: Improving the adaptation of denture bases by anchorage to the casts: a comparative study, Quintessence Int, 21: 185-190, 1990.
  - 51) IIDA, Y: PHYSICAL FACTORS IN DENTURE RETENTION, Bull. Tokyo Med. Dent. Univ., 22:113-125, 1975.
  - 52) 玉虫文一, 富山小太郎, 小谷正雄, 安藤鋭郎, 高橋秀俊, 久保亮五, 長倉三郎, 井上 敏 綱: 理化学辞典, 727, 第3版増補版, 岩波書店, 東京, 1981.
  - 53) Östlund, S. G.: Saliva and denture retention, J Prosthet Dent. 10: 658-663, 1960.
  - 54) Bláhová, Z. and Neuman, M.: Physical factors in retention of complete dentures, J Prosthet Dent, 25:230-235, 1971.
  - 55) 山田博明, 和泉憲一, 谷津 悟, 湯浅 智, 向井隆朗, 田島玲子, 坪田健嗣, 山本克之, 森谷良彦: 唾液の粘性に関する基礎的検討 —維持との関連性について—, 補綴誌, 29: 1183-1193, 1985.
  - 56) 長尾正憲, 飯田洋子, 川沼やす子, 辻 喜之, 林哲堂: 唾液と義歯床の維持に関する研究 —唾液の粘度と離脱力について—, 補綴誌, 26: 81-84, 1982.
  - 57) 川添和幸, 浜田泰三, 山田早苗: 義歯の維持に関する研究 第3報 床下介在唾液量の変化と離脱力について, 補綴誌, 19: 289-293, 1975.
  - 58) 矢崎正方: 総義歯学, 78-86, 而至化学工業, 東京, 1967.
  - 59) 中沢 勇: 全部床義歯学, 222-227, 永末書店, 京都, 1968.
  - 60) 沖野節三: 総義歯学 理論編, 129-146, 150-158, 医歯薬出版, 東京, 1972.
  - 61) Körber, K. 著, 田端恒雄, 河野正司, 福島俊士共訳: ケルバーの補綴学 第2巻, クインテッセンス出版, 東京, 1984.
  - 62) Snyder, F. C., Kimball, H. D., Bunch, W. B. and Jacksonville, F.: Effect of reduced atmospheric pressure upon retention of dentures, J Am Dent Assoc, 32: 445-450, 1945.
  - 63) Stamoulis, S.: Physical factors affecting the retention of complete dentures, J Prosthet Dent, 12: 857-864, 1962.
  - 64) Jermyn, A. C.: Multiple suction cup dentures, J Prosthet Dent, 18: 316-325, 1967.
  - 65) 三島 隆, 岩谷典生, 中村文美, 伊藤弘昭, 川添 晃, 川野襄二: 総義歯用アタッチメント Vacuum Matic の臨床効果について, 補綴誌, 24: 123-124, 1980.
  - 66) 芝 輝彦, 三浦顔剛, 中廣哲也, 鈴木博高, 吉田二良, 山縣健佑, 青島 仁, 目黒盛輝, 鈴木美津子: 全部床義歯のアタッチメント バキューム・マチックの構造および特徴とその臨床応用 (上), 日本歯科評論, 442: 101-110, 1979.
  - 67) 芝 輝彦, 真山優子, 渋谷 忍, 吉田二良, 田中収, 山縣健佑, 青島 仁, 目黒盛輝, 鈴木美津子: 全部床義歯のアタッチメント バキューム・マチックの構造および特徴とその臨床応用 (下), 日本歯科評論 443: 45-54, 1979.
  - 68) 平安亮造, 保田和雄, 能美昭夫, 岡田周造, 丸山剛郎, 明石貴雄, 青江耕二: 空室が施された義歯による口蓋穿孔の一症例, 補綴誌, 11: 221-226, 1967.
  - 69) 加藤武彦, 佐藤隆志, 松本直之, 山本為之: 人工歯排列の常識を再考する, 歯界展望, 72: 1021-1059, 1988.
  - 70) 長岡英一: 天然と人工歯, 鹿歯紀, 4: 12-26, 1984.
  - 71) 山本為之: 総義歯臼歯部人工歯の配列について (その1), 補綴臨床, 5: 131-136, 1972.
  - 72) 山本為之: 総義歯臼歯部人工歯の配列について (その2), 補綴臨床, 5: 395-400, 1972.
  - 73) 平井敏博, 積田正和, 金田 冽, 園部やす子, 下山和弘, 小林賢一, 長尾正憲, 林 都志夫: 全部床義歯の上顎前歯と切歯乳頭との位置的関係について, 補綴誌, 25: 587-591, 1981.
  - 74) 平井敏博, 積田正和, 金田 冽, 下山和弘, 小林賢一, 長尾正憲, 林 都志夫: 全部床義歯における下顎臼歯人工歯の頬舌的排列位置について, 補綴誌, 25: 227-230, 1981.
  - 75) 山本孝文, 清水克悦, 濱田直光, 長岡英一: 無歯部顎堤に対する臼歯部人工歯の排列位置の確認方

法について，補綴誌，28: 599-607, 1984.

- 76) 川畑直嗣，綾部夏樹，鎌下祐次，齊藤福一郎，河野 弘，濱野 徹，長岡英一：画像処理装置による人工歯排列位置の確認方法について，補綴誌，投稿中.





# SIALOSCINTIGRAPHY with $^{99m}\text{Tc}$ PERTECHNETATE

By

Tsuyoshi SATO and Takenori NOIKURA

Dept. of Dental Radiology, Kagoshima University,  
Dental school, Kagoshima Japan.

## ABSTRACT

In recent year, the technique of nuclear medicine with  $^{99m}\text{Tc}$  pertechnetate is widely accepted for the evaluation of salivary gland function because of its less invasion. This technique has two types of examinations; 1) static sialoscintigraphy and 2) sequential sialoscintigraphy. The static sialoscintigraphy shows the morphology of the glandular parenchym, and furthermore the sequential sialoscintigraphy, from which we obtain informations as the time activity curve, provides the salivary gland informations of uptake, accumulation and excretion of  $^{99m}\text{Tc}$  pertechnetate for us. These functional informations are necessary and useful to determine exact diagnosis of salivary diseases.

## INTRODUCTION

The investigation of the functional condition of the salivary gland is of great importance to determine the exact diagnosis because most of salivary gland diseases are usually associated with a functional disturbance. Clinical evaluation of the patients with salivary gland diseases are usually performed by the radiographic examination with or without the use of contrast materials and other clinical examinatioes. This radiographic examination offers some informations but is limited to the morphological informations, for example, salivary calculus and certain forms of inflammatory and tumorous disease. Therefore this method does not fill the need of the functional informations.

In 1962 Harper first reported the accumulation of  $^{99m}\text{Tc}$  pertechnetate in the salivary gland.<sup>1)</sup> Since then this technique of nuclear medi-

cine with  $^{99m}\text{Tc}$  pertechnetate is widely employed for the evaluation of salivary gland function because of its less invasion.<sup>2-10)</sup> This imaging technique with  $^{99m}\text{Tc}$  pertechnetate provides a lot of informations about uptake, accumulation and excretion of  $^{99m}\text{Tc}$  pertechnetate in the salivary gland. These informations are useful in detecting salivary gland diseases and in determining the appropriate therapeutic management of patients. In this article sialoscintigraphy, especially sequential sialoscintigraphy, with  $^{99m}\text{Tc}$  pertechnetate was performed in some kinds of salivary gland diseases. The author attempted to describe the normal pattern of sialoscintigraphic findings and the characteristic view of functional disturbance in comparison with the normal manifestation.

1) THE PROCEDURE OF SIALOSCINTIGRA-  
PHY WITH 99m-Tc PERTECHNETATE

99m-Tc pertechnetate was administered in-

travenously in a dose of  $3.7 \times 10^8$  Bq (10 mCi)  
The sialoscintigraphy was carried out using the  
Gamma View scintillation camera (HITACHI Co.)

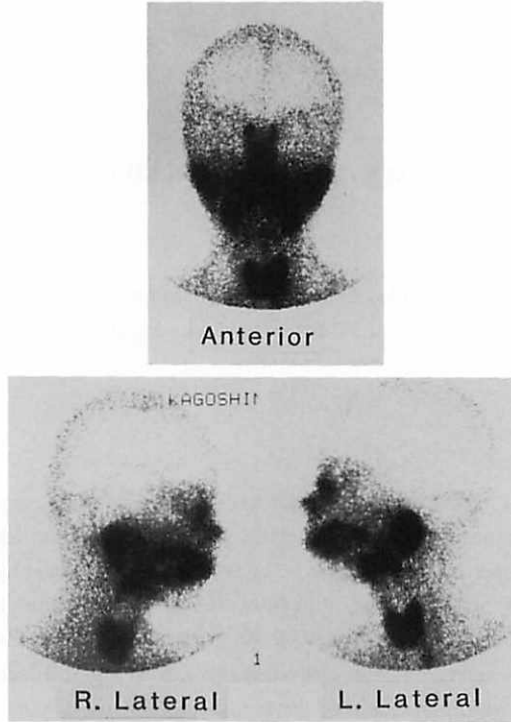


Fig. 1 Staic Images of Sialoscintigraphy

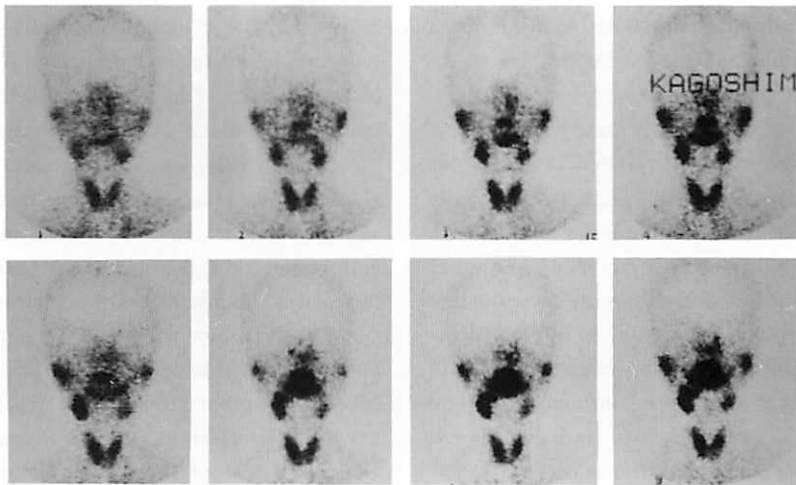


Fig. 2 Sequential Sialoscintigraphy

Each frame data was obtained by consecutive twenty-second scintiscan.

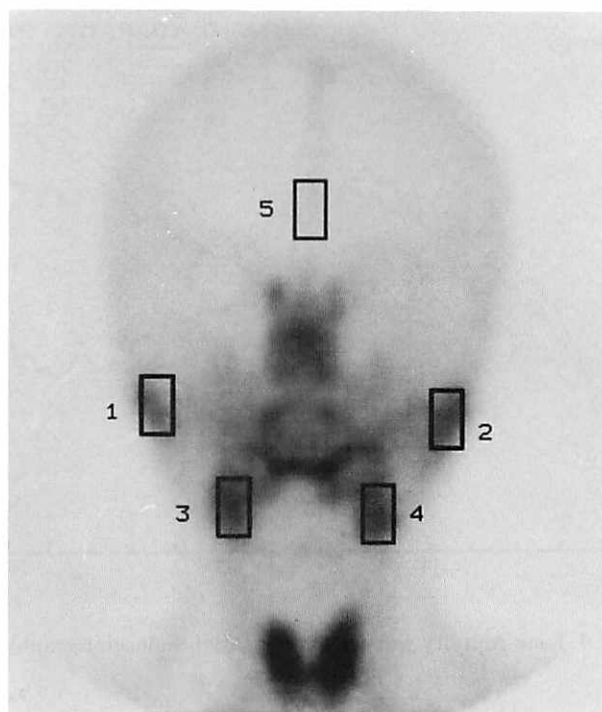


Fig. 3 ROIs of Salivary Glands of Sequential Sialoscintigraphy

- (1): Right Parotid Gland
- (2): Left Parotid Gland
- (3): Right Submandibular Gland
- (4): Left Submandibular Gland
- (5): Background as control

with a low-energy high-resolution parallel-hole collimator. Two types of sialoscintigraphies were performed. One was a static sialoscintigraphy and the other was a sequential sialoscintigraphy (dynamic sialoscintigraphy). The static sialoscintigraphy of salivary glands, which showed the uniform distribution of radioactivity in normal salivary glands, described the decrease and the lack of radioactivity, and the mottled distribution of radioactivity (space-occupying lesion) in diseases (figure 1). The sequential sialoscintigraphy was performed in the

anterior view. The patient was placed on a bed in a supine position under the scintillation camera, with the head slightly extended. Immediately after injection of  $^{99m}\text{Tc}$  pertechnetate, consecutive twenty-second scintiscans were made up to fifty minutes. A twenty-second scintiscan was recorded as one frame data, and one hundred and fifty frames were obtained (figure 2). On each frame, four regions of interest (ROI) covered bilateral parotid glands and submandibular glands were employed to recognize visually the patterns of the

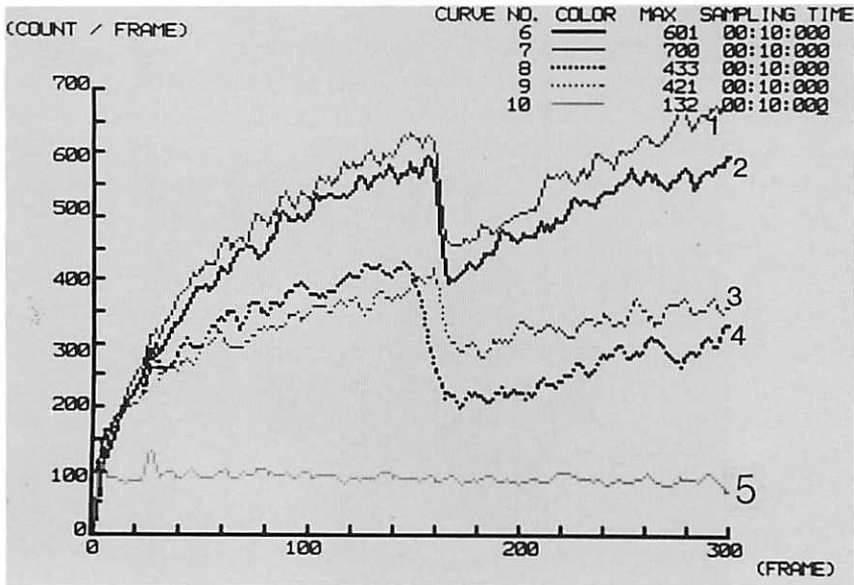


Fig. 4 Time Activity Curves of Sequential Sialoscintigraphy

(1),(2) : Parotid Glands

(3),(4) : Submandibular Glands

(5) : Background

uptake, accumulation and excretion of  $^{99m}\text{Tc}$  pertechnetate by the salivary glands. Another one ROI in the frontal area was added as a control of background count of radioactivity (figure 3). ROI numbers of 1 and 2 covered the bilateral parotid glands and numbers of 3 and 4 covered submandibular glands. Number of 5 covered the area of control. The stimulation agent (ascorbic acid) was regularly used to accelerate the functions of secretion and excretion. A stimulation provided a rapid way of investigating the secretory function of glandular parenchym and the patency of the major excretory duct without forfeiting any information. When a stimulation was used, a small amount of solution of ascorbic acid was dropped on the surface of the tongue at thirty minutes after intravenously injection of  $^{99m}\text{Tc}$  pertechnetate. The data of radioactive accumulation in the area of each ROI was collected as digital data by the

image analyzer and these digital data were used to obtain "Time Activity Curves" of sequential sialoscintigraphy (dynamic sialoscintigraphy) for selected five interested regions over the major salivary glands and the area of control (figure 4). The ordinate is the radioactive count per frame and the abscissa is the frame number that is time. These curves indicate the uptake, accumulation and excretion of  $^{99m}\text{Tc}$  pertechnetate by salivary glands as a function of time elapsed.

## 2) ANALYSIS OF SIALOSCINTIGRAPHY OF NORMAL PATTERN

Thirty-five patients with inflammation, Sjögren's syndrome, tumor and others underwent this sialoscintigraphic examination with  $^{99m}\text{Tc}$  pertechnetate. They were referred to Kagoshima University Dental Hospital from 1985 to 1989. From them salivary glands of intact were selected and

Tab. 1 Subjects for Analysis of Sialoscintigraphy

	Parotid Gland		Submandibular Gland	
	Right	Left	Right	Left
Disorder	3	5	15	16
Intact	32	30	20	19

(number of glands)

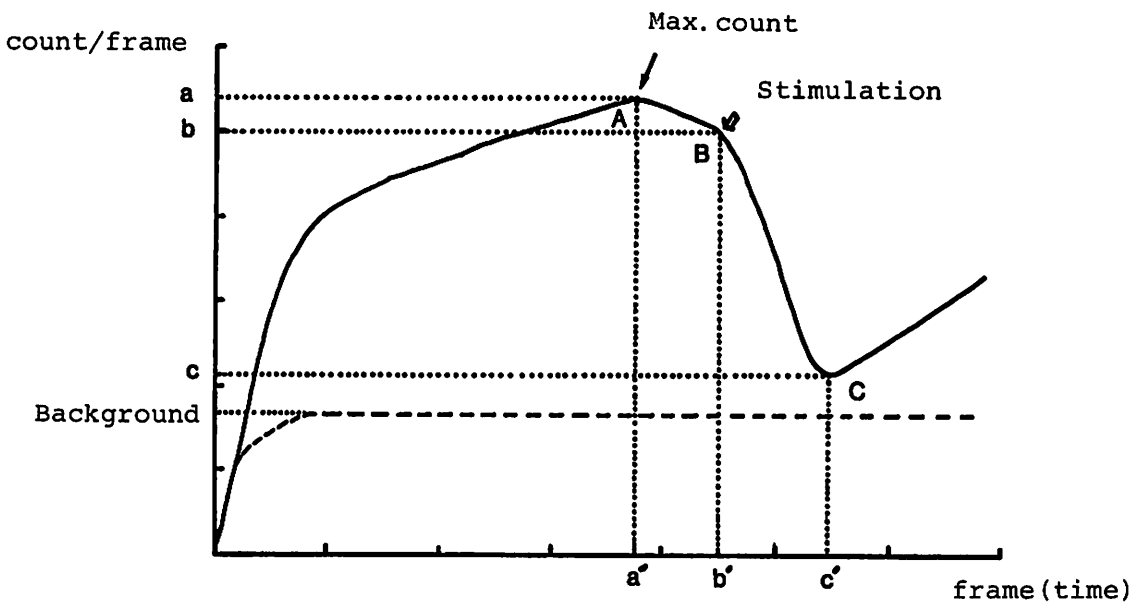


Fig. 5 Analysis of Time Activity Curve

1. Maximum uptake time --- (a')

2. Excretion rate after stimulation

--- (l-c/b)

3. Reaction time --- (c' - b')

4. Ratio of salivary radioactive count to background radioactive count

--- (a/background)

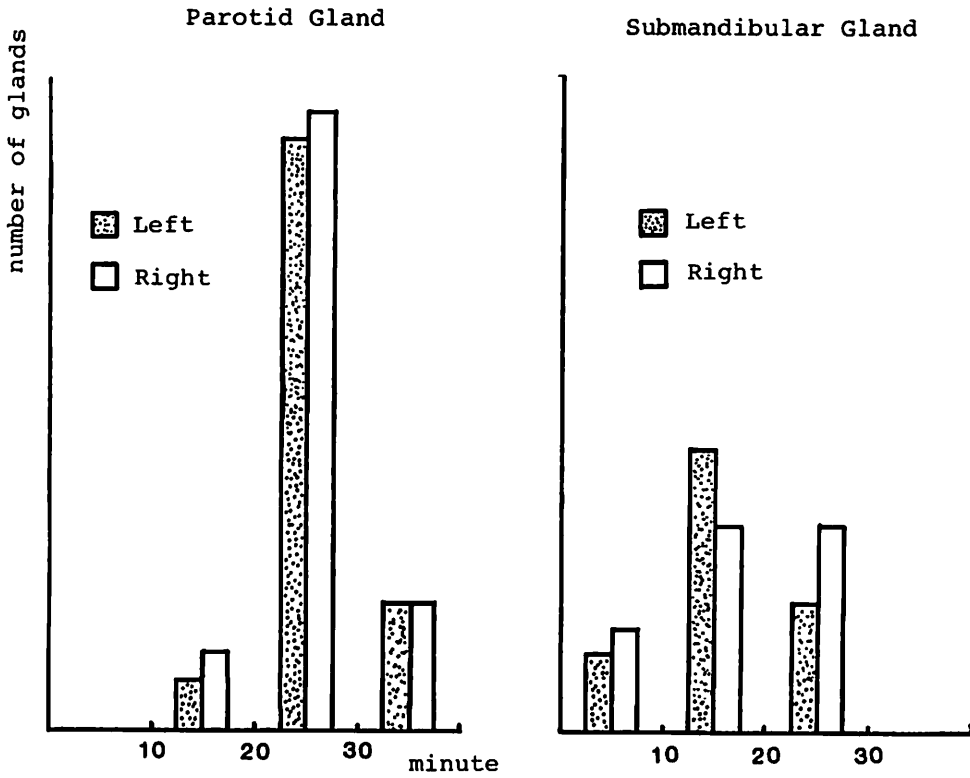


Fig. 6 Maximum Uptake Time

Tab. 2 Maximum Uptake Time

	Parotid Gland		Submandibular Gland	
	Right	Left	Right	Left
Average	25.5	25.9	22.7	20.8
	25.7		21.7	

(minute)

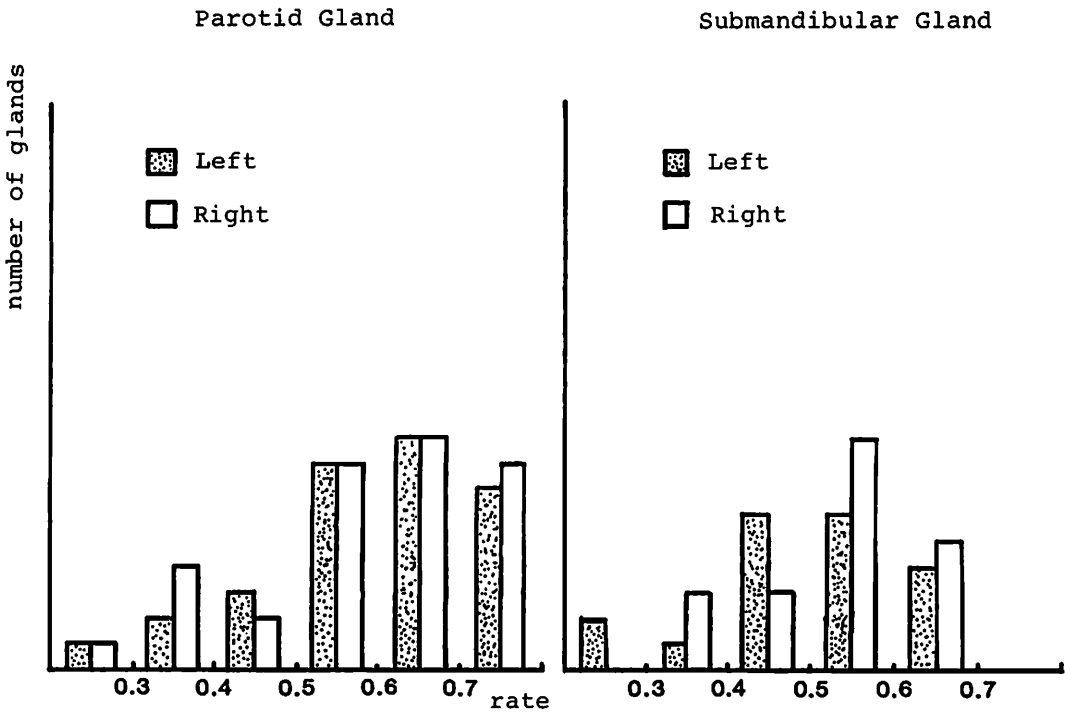


Fig. 7 Excretion Rate after Stimulation

Tab. 3 Excretion Rate after Stimulation

	Parotid Gland		Submandibular Gland	
	Right	Left	Right	Left
Average	0.58	0.60	0.53	0.52
	0.59		0.53	

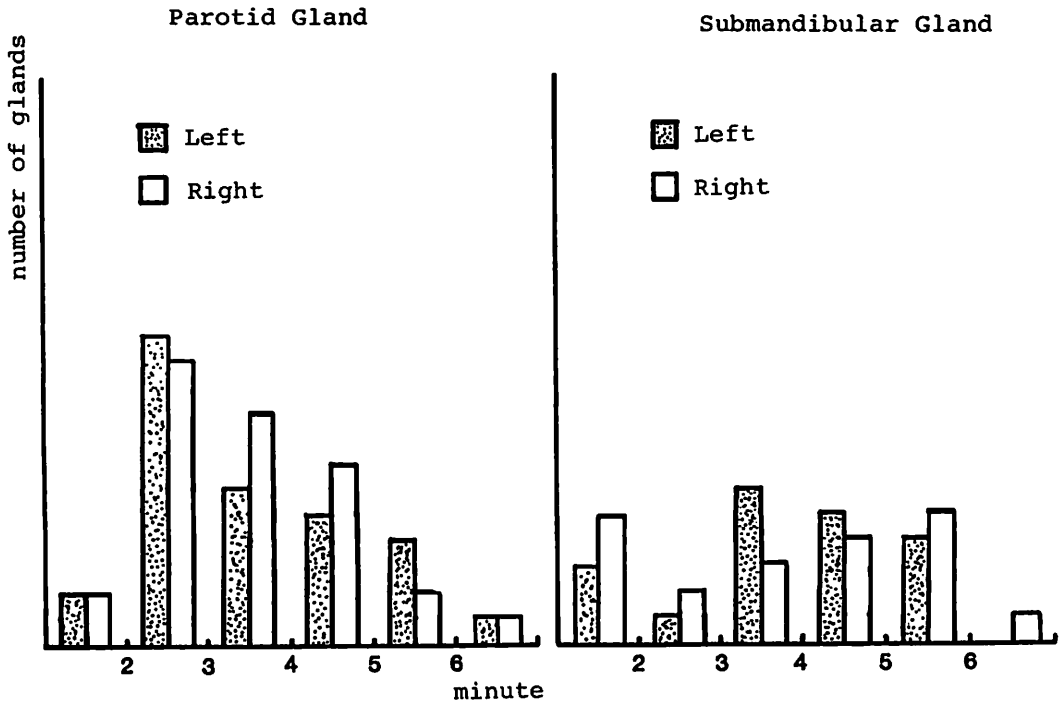


Fig. 8 Reaction time

Tab. 4 Reaction time

	Parotid Gland		Submandibular Gland	
	Right	Left	Right	Left
Average	3.53	3.54	3.70	3.64
	3.53		3.67	

(minute)



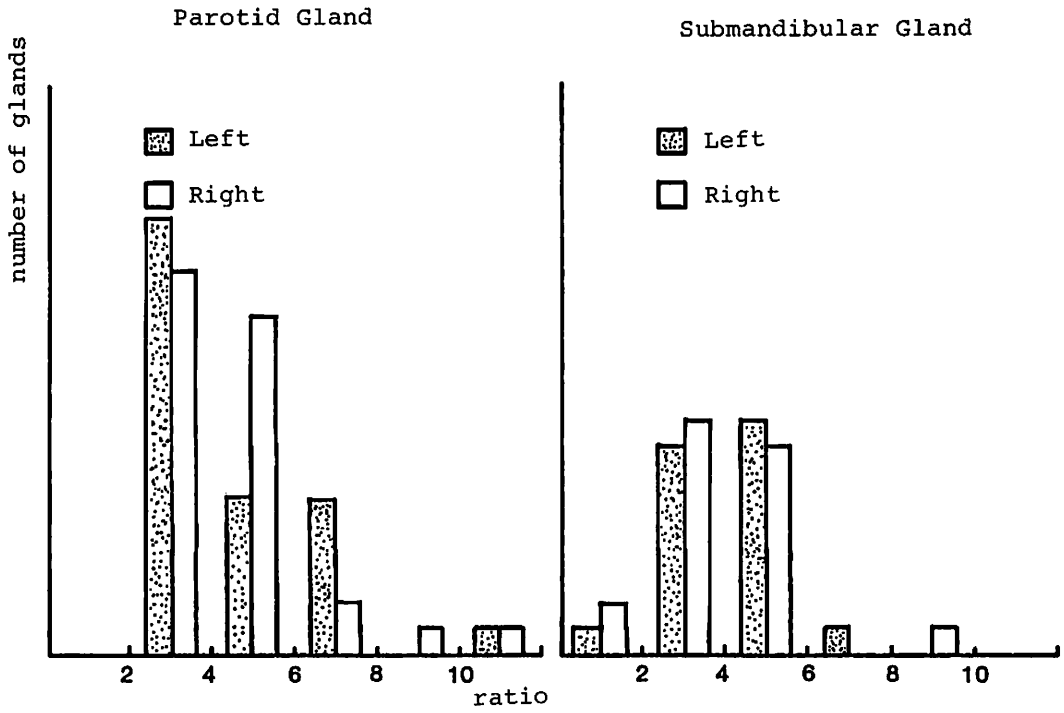


Fig. 9 Ratio of Salivary Radioactive Count to Background Radioactive Count

Tab. 5 Ratio of Salivary Radioactive Count to Background Radioactive Count

	Parotid Gland		Submandibular Gland	
	Right	Left	Right	Left
Average	4.37	4.60	3.88	3.92
	4.48		3.90	

examined to obtain normal pattern of time activity curve and normal static images (table 1). These subjects consisted of thirty-two right, thirty left parotid glands, and twenty right, nineteen left submandibular glands.

The analysis of time activity curves was made by determining parameters as follows; 1) maximum uptake time, 2) excretion rate after stimulation with ascorbic acid, 3) reaction time to stimulation and 4) ratio of salivary radioactive count to background radioactive count (figure 5). The normal pattern of time activity curves of parotid glands and submandibular glands were made by use of the data of intact salivary glands from patients in this investigation.

The results of investigation were as follows. Incidence for maximum uptake time of intact parotid glands and submandibular glands were shown in figure 6. Most of parotid glands reached max-

imum count within twenty or thirty minutes. On the other hand, the maximum uptake time of submandibular glands varied and distributed widely from ten to thirty minutes. There was a slight difference between parotid glands and submandibular glands. Table 2 showed the average of maximum uptake time of parotid glands and submandibular glands respectively. The average of maximum uptake time was about 25.7 minutes in parotid glands and 21.7 minutes in submandibular glands. The submandibular glands reached the maximum radioactive count faster than the parotid glands. The incidence for excretion rate after stimulation, reaction time to stimulation and ratio of salivary radioactive count to background radioactive count were shown in figures 7, 8 and 9 respectively. The average of them were shown in tables 3, 4 and 5. The average of excretion rate were 0.59 in parotid glands and 0.53 in submandibular glands.

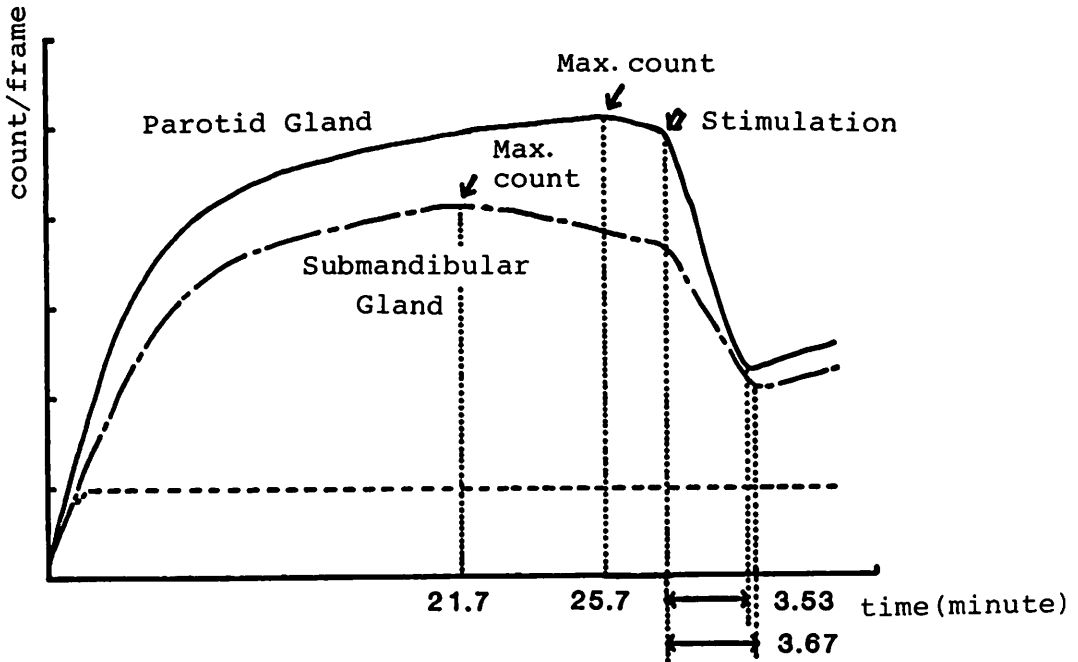


Fig. 10 Time Activity Curve of Normal Pattern

of reaction time were 3.53 minutes in parotid glands and 3.67 minutes in submandibular glands, and of the ratio of salivary radioactive count to background radioactive count were 4.48 in parotid glands and 3.90 in submandibular glands. Both of parotid glands and submandibular glands showed mostly a similar tendency, but the parotid glands were slightly dominant concerning these parameters except for maximum uptake time in comparison with the submandibular glands. On the basis of these results, normal pattern of time activity curves of parotid glands and submandibular glands shown in figure 10 were obtained. The parotid glands and submandibular glands showed a similar pattern of time activity curve essentially. Time activity curves showed a rapid ascent immediately after intravenously injection of  $^{99m}\text{Tc}$  pertechnetate and subsequently showed a gentle rising slope. This phase of rapid ascent showed that the active uptake of  $^{99m}\text{Tc}$  pertechnetate in salivary glands was more predominant than the excretion. The curves continuing to rise gradually

reached the maximum count within 20 or 30 minutes and subsequently described descent. When the stimulation with ascorbic acid was done, the curves fall down head over heels promptly and subsequently reached near the background level within a few minutes, and then showed reuptake. There was no obvious difference between parotid glands and submandibular glands except for maximum uptake time and ratio of salivary radioactive count to background radioactive count. The author determined this pattern of time activity curves shown in figure 10 as normal.

### 3) CASES

Figures 11 and 12 showed a 57 year-old male with inflammation of the right submandibular salivary gland (case 1). This patient was referred to our hospital with a chief complaint of swelling and spontaneous pain in that region and diagnosed as sialolithiasis by radiographic examination. He had an operation for removal of calculus and did not present any symptom after that. But three

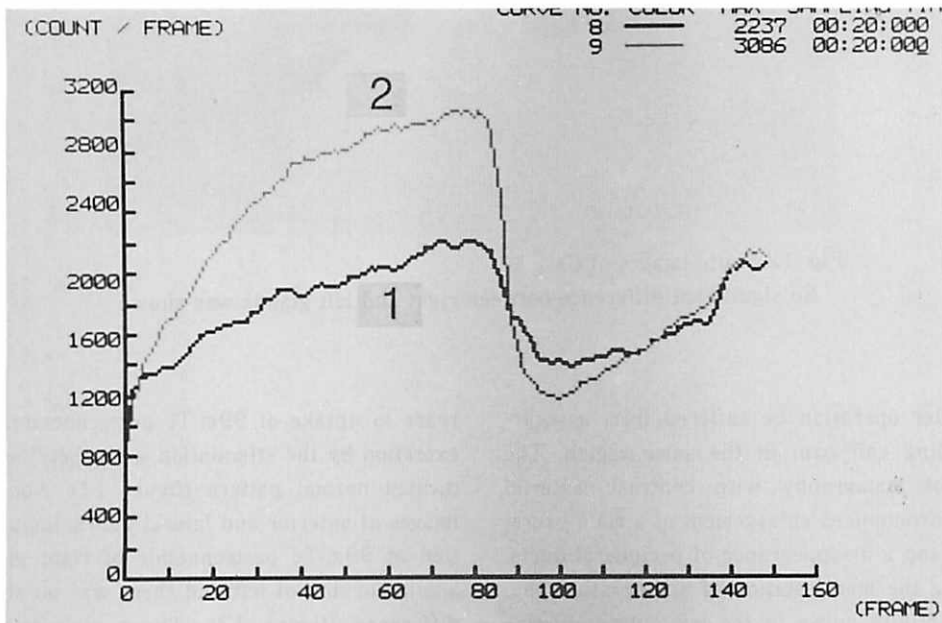


Fig. 11 Time Activity Curve of Submandibular Glands of Case 1. (1): Right, (2): Left  
A remarkable decrease in uptake of  $^{99m}\text{Tc}$  pertechnetate of right gland was shown.

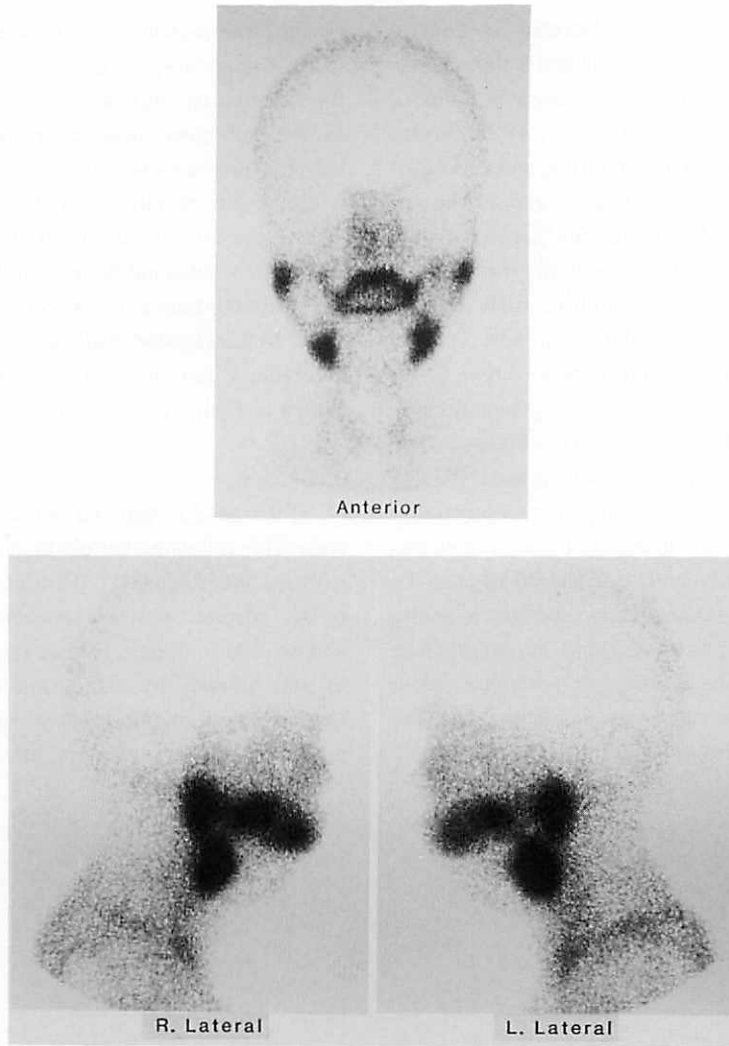


Fig. 12 Static Images of Case 1

No significant difference between right and left glands was shown.

months after operation he suffered from a recurrent swelling and pain in the same region. The findings of sialography with contrast material showed a pronounced enlargement of a main excretory duct and a disappearance of peripheral ducts. Concerning the manifestation of sialoscintigraphy, the time activity curve in the left submandibular gland showed normal pattern which was stated previously. On the other hand, the pattern of right submandibular gland showed a remarkable dec-

rease in uptake of  $^{99m}\text{Tc}$  pertechnetate. But the excretion by the stimulation with ascorbic acid indicated normal pattern (figure 11). About static images of anterior and lateral views, the accumulation of  $^{99m}\text{Tc}$  pertechnetate of right gland was similar to that of left and there was no significant difference (figure 12). These sialoscintigraphic findings indicated the slightly decreased function of uptake and accumulation of right submandibular salivary gland.

Figures 13 and 14 showed a 73 year-old female with a chief complaint of xerostomia (case 2). This patient did not have swelling and pain. She did not undergo sialographic examination but she was suspected as Sjögren's syndrome by other clinical findings. Time activity curves showed abnormal patterns except for that of right parotid gland (figure 13, curve No.1). The left parotid gland (curve No.2) demonstrated the marked decrease in accumulation of 99m-Tc pertechnetate which was fallen down about half in count of right normal parotid gland. Besides the function of excretion was severely disturbed. Both of submandibular glands (curve No. 3 and 4) revealed a decrease in uptake, and showed remarkable lower in func-

tion of excretion. About static images there was no significant change (figure 14). These time activity curves of sialoscintigraphy well explained the clinical feature of xerostomia. The author determined this case 2 as Sjögren's syndrome of stage 2 of Alarcón-Segovia according to sialoscintigraphic manifestations.

Figures 15, 16 and 17 showed a 57 year-old male with a chief complaint of tumor formation in the left parotid gland which was as large as hen's egg and elastic hard (case 3). The sialograph with contrast material showed an enlargement of main excretory duct and a displacement of peripheral ducts. This was a typical finding so-called as "ball in hand" (figure 15). The static images of sialos-

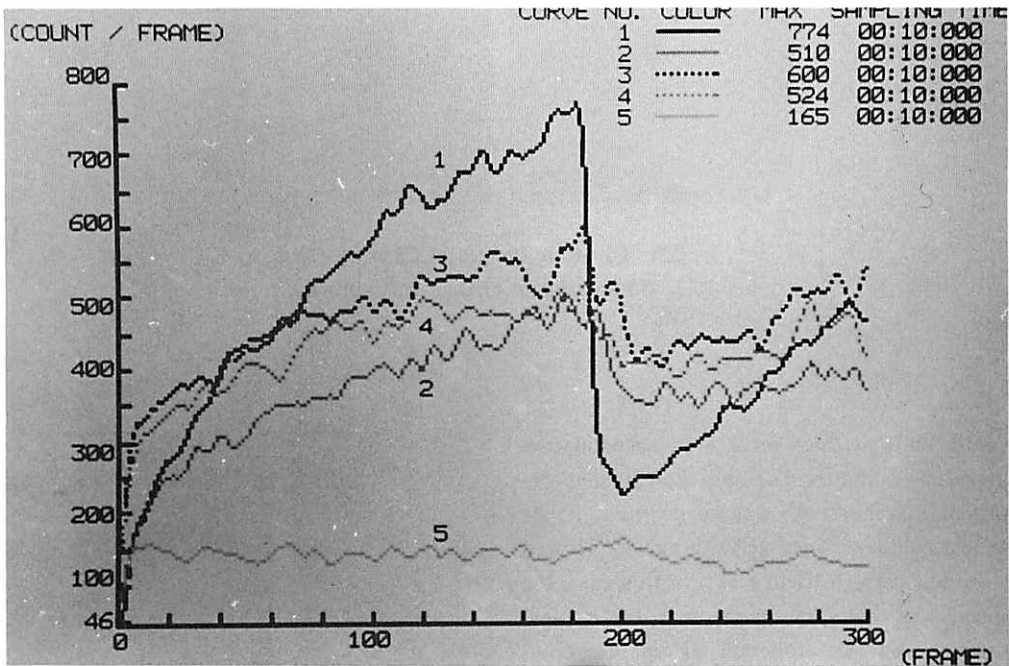


Fig. 13 Time Activity Curves of Case 2

- (1): Right Parotid Gland
- (2): Left Parotid Gland
- (3): Right Submandibular Gland
- (4): Left Submandibular Gland
- (5): Background as control

The curves showed abnormal patterns except for right parotid gland and a typical lower in function of excretion.

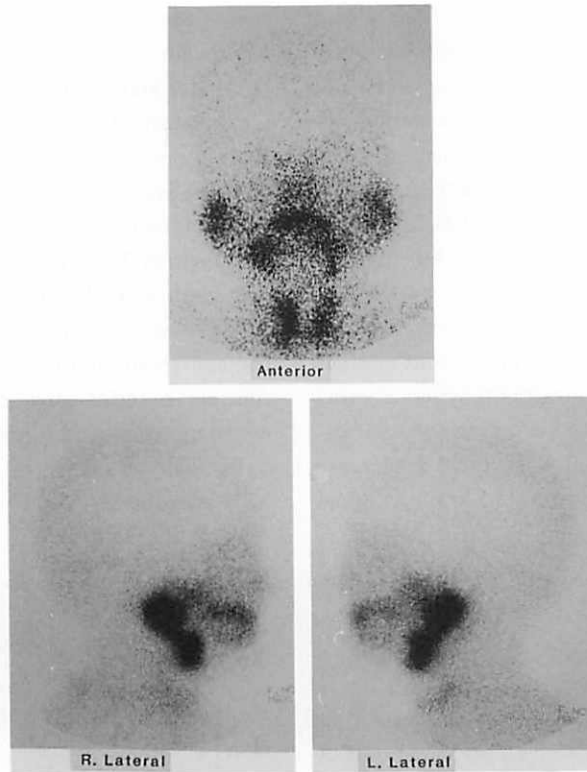


Fig. 14 Static Images of Case 2  
No significant change was shown.

cintigraphy showed the decrease in accumulation (left lateral view, figure 16) and typical displacement of glandular parenchyma (anterior view, figure 16). On the contrary, time activity curves showed mostly normal pattern (figure 17). In this case, the displacement of salivary gland was the typical manifestation, but the function of uptake, accumulation and excretion of  $^{99m}\text{Tc}$  pertechnetate were not severely disturbed. The histopathological diagnosis of this case 3 was adenoid cystic carcinoma in pleomorphic adenoma.

Figures 18 and 19 showed a 67 year-old female with a chief complaint of tumor formation in the inferior part of the left parotid gland which was elastic hard and a size of baby's fist (case 4). Figure 18 taken immediately before and after a

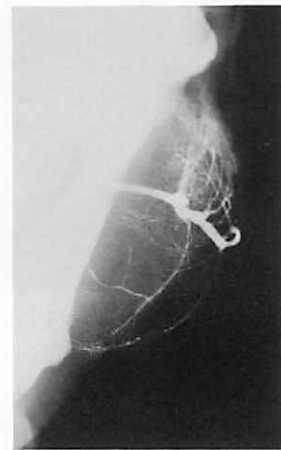


Fig. 15 Sialography of Left Parotid Gland of Case 3  
An enlargement of main excretory duct and a displacement of peripheral duct were shown (so-called as "ball in hand").

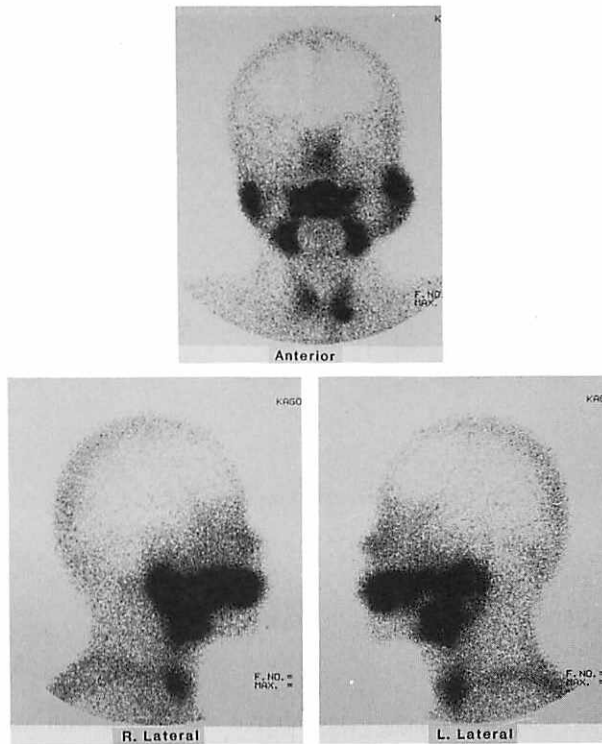


Fig. 16 Static Images of Case 3

A decrease in accumulation and a displacement of left parotid glandular parenchym were shown.

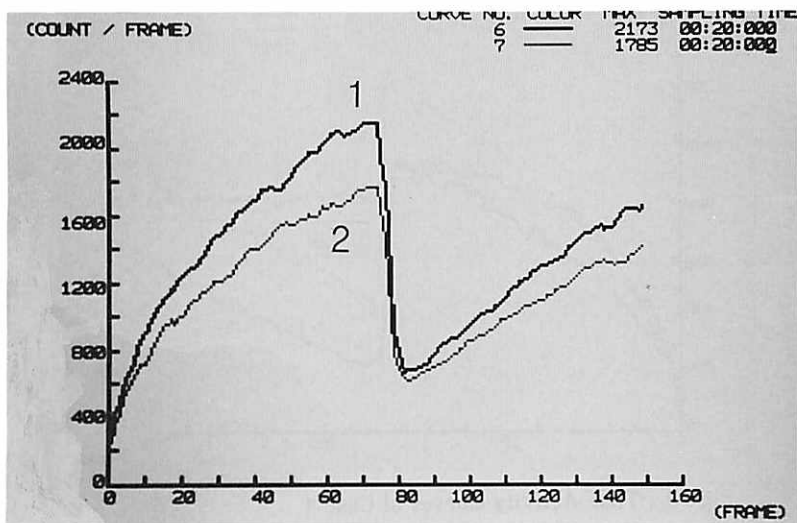


Fig. 17 Time Activity Curves of Case 3

(1): Right Parotid Gland

(2): Left Parotid Gland

No significant difference between right and left parotid glands was shown.

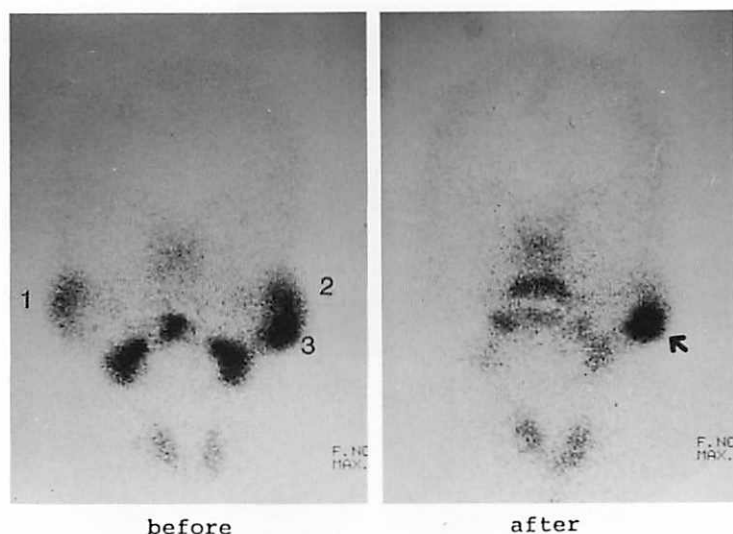


Fig. 18 Static Images of Case 4

- (1): Right Parotid Gland
- (2): Left Parotid Gland
- (3): Region of Tumor

These scintigraphs taken immediately before and after a stimulation with ascorbic acid showed a prompt excretion from all salivary glands. On the contrary, a significant retention in the region of tumor was shown (↑).

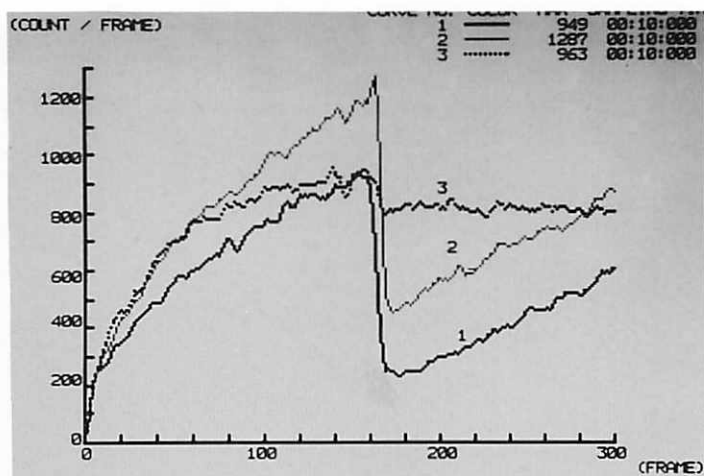


Fig.19 Time Activity Curves of Case 4

- (1): Right Parotid Gland
- (2): Left Parotid Gland
- (3): Region of Tumor

The curve of tumor showed no reaction to stimulation (No.3)



stimulation with ascorbic acid revealed that there was a remarkable increase in accumulation of  $^{99m}\text{Tc}$  pertechnetate in the tumor lesion (before) and a prompt excretion of  $^{99m}\text{Tc}$  pertechnetate from all salivary glands by stimulation (after). However on the contrary, there was a significant retention of  $^{99m}\text{Tc}$  pertechnetate in the region of tumor (after, figure 18). Figure 19 showed time activity curves and the curve of tumor region (curve No.3) revealed no reaction to stimulation. This sialoscintigraphic manifestations suggested the identification of Warthin's tumor.

## DISCUSSION

Radiological examination of salivary glands may be desirable for two reasons; 1) to study the morphology of the gland and any space-occupying lesions, and 2) to evaluate the salivary function of the glands. Sialography with contrast material is useful primarily for the study of morphology of a main excretory duct and peripheral ducts. While the technique of nuclear medicine is utilized for evaluation of the morphology of the glandular parenchym and the salivary function of glands. Especially concerning the salivary function, the sialoscintigraphy of nuclear technique is more predominant than the sialography.<sup>11-15)</sup> As a agent of nuclear scanning for the salivary glands, iodine was used in 1950's<sup>16)</sup> but in recent years  $^{99m}\text{Tc}$  pertechnetate has displaced iodine.<sup>2)</sup> The distribution of iodine and  $^{99m}\text{Tc}$  pertechnetate in salivary glands were qualitatively similar.<sup>5)</sup>  $^{99m}\text{Tc}$  pertechnetate is well suitable for human scanning because it has a gamma radiation (140 keV, 87.9%), short physical half-life of six hours and lack of beta radiation.<sup>17)</sup> These excellent properties permit the introduction of large amounts of radioactivity to improve scintigraphic reliability while minimizing radiation exposure of the patient. About the sialoscintigraphy, we selected four parameters from the time activity curve with reference to previous report.<sup>18)</sup> The parameters of maximum uptake time and ratio of salivary radioactive count to background radioactive count exhibit the func-

tion of active uptake and accumulation, and excretion rate and reaction time showed the function of secretion and excretion. The initial sharp ascent of time activity curve was the phase of active uptake of  $^{99m}\text{Tc}$  pertechnetate by glandular parenchym and this phase mostly depend on arterial blood supply.<sup>9)</sup> Subsequently the curve gradually raise to the maximum count and this phase indicate that the uptake rate was generally similar to the secretion rate of saliva. The difference of curve pattern between parotid glands and submandibular glands resulted from the fact that the flow rate of submandibular glands is two to three times greater than that of parotid glands,<sup>9)</sup> and partly depend on the glandular volume. The reaction time and excretion rate reflect the function of glandular secretion and ductal excretion. In our normal series, there was an interindividual variability of time activity curve and a broad normal extent.<sup>13)</sup> But the time activity curves of both parotid glands and submandibular glands are generally similar each other. Besides the symmetry between right and left glands generally observed. So it is possible to make an interindividual comparison between right and left glandular function in unilateral disease.<sup>9)</sup> Kessler and others concluded that serous glands accumulate  $^{99m}\text{Tc}$  pertechnetate faster than either mixed glands or mucous glands.<sup>19)</sup> However in our normal series, the submandibular gland reached the maximum count earlier than the parotid gland. So our investigation suggests that the time activity curve are reflected not by the histological type of glands but by the flow rate. The static images, which reflect the function of accumulation of  $^{99m}\text{Tc}$  pertechnetate in glandular parenchym, provided a visual information and were useful for unilateral diseases (shown in case 1 and case 3), but mostly powerless in slight and bilateral diseases (shown in case 2). The accumulation in time activity curve were interpreted as a data of proportion to background radioactive count, so this data had an objectivity. In our clinical series, the decrease in accumulation of  $^{99m}\text{Tc}$  pertechnetate was shown in most of salivary diseases except for Warthin's tumor and the decrease in excretion

was shown in Sjögren's syndrome.<sup>20-24)</sup> These manifestations were characteristic in the functional disturbance. However it was not able to differentiate accurately the diseases by sialoscintigraphy only except for Warthin's tumor.<sup>25,26)</sup>

In conclusion, sialoscintigraphy with 99m-Tc pertechnetate provided to us the informations of the glandular function, the ductal function and morphology of glandular parenchym without any invasion.<sup>27)</sup> These informations permitted us to dermine the salivry gland diseases under considering the functions as well as clinical features.

## REFERENCES

- 1) Harper, P.V., Andros, G., Lathrop, K.A., Siemens, W. and Weiss, L.: Metabolism of Technetium- 99m (Abstr). Radiation Res. 16: 593, 1962.
- 2) Alexander, W.D., Harden, R.McG., Mason, D.K., Shimmins, J. and Kostalas, H.: Comparison of the concentrating ability of the human salivary gland for bromine, iodine and technetium. Archs Oral Biol. 11:1205-1207, 1966.
- 3) Gates, G.A. and Work, W.P.: Radioisotope scanning of the salivary glands. Laryngoscope 77:861-875, 1967.
- 4) Grünberg, H. and Börner, W.: Multicentric sialoangiectasis: Investigated by scintigraphy. J. Laryngol. Otol. 82:871-881, 1968.
- 5) Grove, A.S. and Chiro, G.D.: Salivary gland scanning with technetium 99m-Tc pertechnetate. Am. J. Roentgenol. 102:109-116, 1968.
- 6) Stebner, F.C., Eyler, W.R., DuSault, L.A., Block, M.A., Kelly, A.P. and Nichols, R.: 99m-Tc pertechnetate scanning of salivary glands. Radiology 90:583-585, 1968.
- 7) Razzak, M.A. and Sodee, D.B.: Radioisotope photoscanning of the salivary glands. Am. J. Gastroenterol. 49:503-505, 1968.
- 8) Abramson, A.L., Levy, L.M. and Attie, J.N.: Salivary gland scintiscanning with technetium 99m-Tc pertechnetate. Laryngoscope 79:1105-1117, 1969.
- 9) Van den Akker, H.H.P. and Sokle, E.B.: Sequential scintigraphy of the salivary glands with special reference to the oral activity. Int. J. Oral Surg. 3:321-325, 1974.
- 10) Higashi, T., Fujimura, T., Aoyama, W., and Akamatsu, E.: Gamma camera images of salivary gland using 99m Tc. O.S., O.M. & O.P.: 40:804-810, 1975.
- 11) Schall, G.L., Anderson, L.G., Buchignani, J.S. and Wolf, R.O.: Investigation of major salivary duct obstruction by sequential salivary scintigraphy. report of 3 cases. Am. J. Roentgenol. 113:655-659, 1971.
- 12) Malatchov, C. and Krumov, N.: Diagnostic potentialities of scintillation scanning of the salivary glands using 99m-Tc pertechnetate. Dento-Maxillo-Facial Radiol. 1:38-42, 1972.
- 13) Schall, G.L., Anderson, L.G., and Griffith, J.M.: Quantification of parotid gland uptake of pertechnetate using a gamma scintillation camera and a "region-of-interest" system. Am. J. Roentgenol. 115:689-697, 1972.
- 14) Kraaijenhagen, H.A., Heydendal, G.A.K. and Van Der Ent, G.M.: Salivary gland scintigraphy. Int. J. Oral Surg. 3:326-329, 1974.
- 15) Schmitt, G., Lehmann, G., Strötges, M.W., Wehmer, W., Reinecke, V., Teske, H. J. and Röttinger, E.M.: The diagnostic value of sialography and scintigraphy in salivary gland disease. Brit. J. Radiol. 49:326-P29, 1976.
- 16) Cohen, B. and Myant, N.B.: Concentration of salivary iodine: A comparative study. J. Physiol. 145:595-610, 1975.
- 17) Sato, T., Morita, Y., Kawano, K., Suenaga, S., Tomomura, A. and Noikura, T.: Clinical evaluation of lymphoscintigraphy of the head and neck. Oral Radiol. 5:1-9, 1989.
- 18) Tsuji, H., Furudate, M. and Irie, G.: Effects of Radiotherapy on salivary gland as measured by 99m-Tc Nippon Acta. Radiol. 40:485-493, 1980 (in Japanese).
- 19) Kessler, L., Schmidt, W. and Otto, H.J.: Die Kamera-Szintigraphie der Kopfspeicheldrüsen mit Technetium 99m-pertechnetate. Arch. Klin. Exp. Ohren-, Nasen-, Kehlkopf-Heilkd. 193:329-336, 1969.

- 20) Häusler, R.J., N'Gvyen, V.T. and Ritschard, J.: Differential diagnosis of xerostomia by quantitative salivary gland scintigraphy. *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.* 86:333-341,1977.
- 21) Schall,G.L., Anderson,L.G., Wolf,R.O., Herdt, J.R., Tarpley, Jr,T.M., Cummings,N.A., Zeiger,L.S. and Talal,N.: Xerostomia in Sjögren's syndrome : Evaluation by sequential salivary scintigraphy. *JAMA* 216:2109-2116.1971.
- 22) Matteson,S.R., Gutler,L.S. and Herman,P.A. : Warthin's tumor.Report of a case and survey of 205 salivary neoplasms. *Oral Surg.* 41:129-134,1976.
- 23) Asai,K., Higashi,T., Iguchi,M. and Mori,Y.: Identification of Warthin's tumor with 99mTc. Report of a case. *Oral Surg.* 54:601-601,1982.
- 24) Ausband, J.R., Kittrell,B.J. and Cowan,R.J.: Radioisotope scanning for parotid oncocyoma. *Arch. Otolaryng.* 93:628-629,1971.
- 25) McGuirt,W.F. and McGabe,B.F.: Limitation of parotid scan. *Ann Otol* 86:247-250,1977.
- 26) Stephen,K.W., Robertson,J.W.K. and Harden,R.McG.: Quantitative aspects of pertechnetate concentration in human parotid and submandibular salivary glands. *Brit. J. Radiol.* 49:1028-1032,1976.
- 27) Van den Akker,H.P. and Busemann-SoKole,E.: Absolute indications for salivary gland scintigraphy with 99mTc-pertechnetate. *Oral Surg.* 60:440-447,1985.



## 編集後記

鹿児島大学歯学部紀要の第10巻を発行することができた。10年という節目を迎えることができたことを感謝し、ともに喜びたい。

本紀要は、原則的には総説に限られている。わが国の各大学・学部では、それぞれが学会誌を刊行し、研究成果を世に問い、社会に貢献している。しかし、本学部ではローカルの陥り易い学会誌の刊行を、その必要性が高まるときまで待つという発想から、総説による社会的貢献を志向した。今日までのところ、予期した以上の意義があったと思われる。したがって、各位の今後一層の努力により、本紀要がさらなる成長を続けることを期待してやまない。

今回は、短期間に原稿を書き上げていただくという、執筆者に対してはきわめて失礼であり、また苛酷な依頼であった。それにもかかわらず、執筆各氏は締切り当日にみごとな原稿を提出された。編集委員一同、ここに改めて謝辞を申し上げる次第である。

平成 2 年 3 月 15 日 印刷

平成 2 年 3 月 26 日 発行

発行所

鹿児島大学歯学部 代表 仙波輝彦

鹿児島市宇宿町1208-1

印刷所

斯文堂株式会社

鹿児島市南栄3丁目1番地

