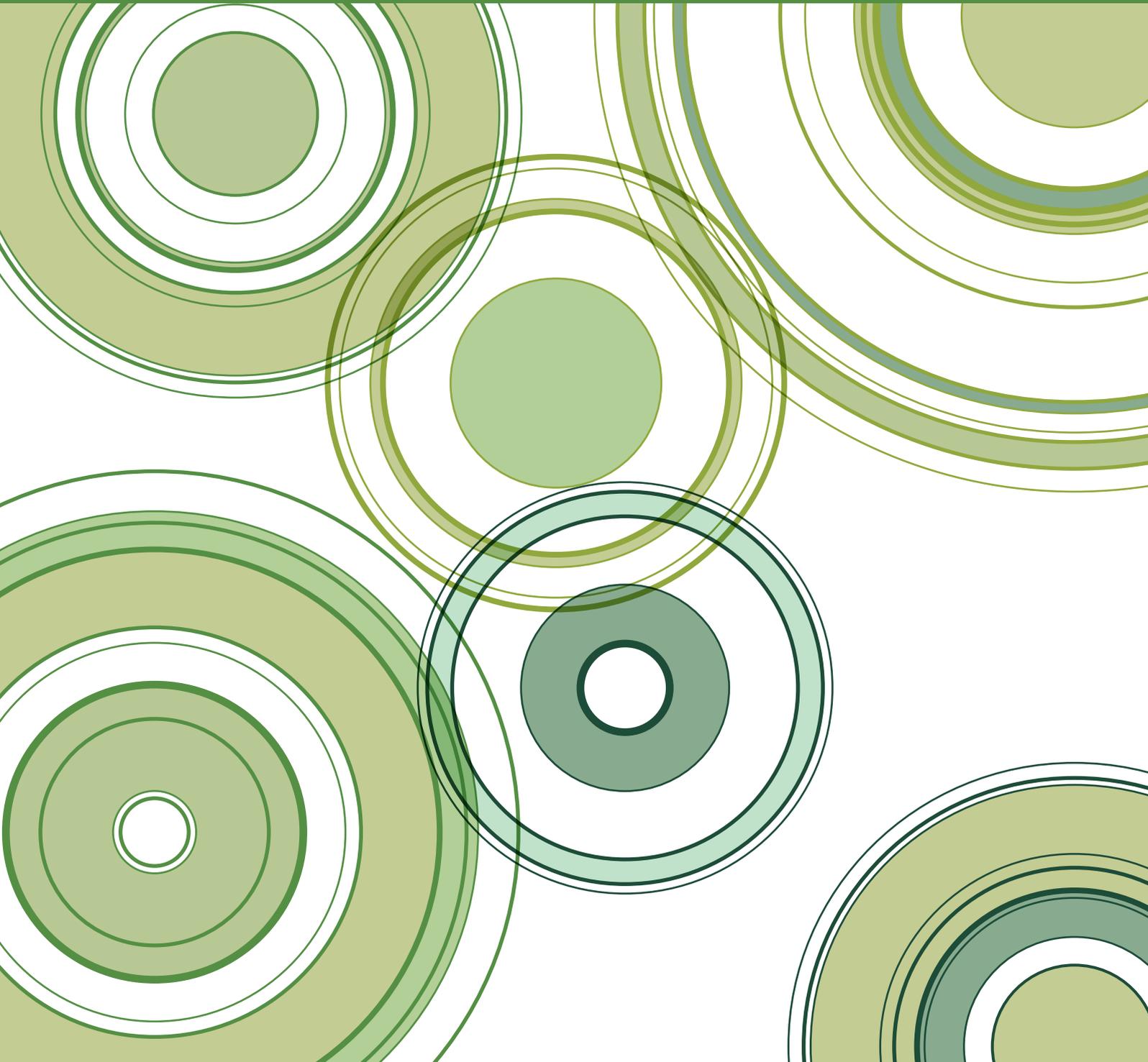


# 九州齒科學會雜誌

The Journal of The Kyushu Dental Society

**Vol.71 | No.1 | March 2017**

第71卷 第1号 平成29年3月 ONLINE ISSN : 1880-8719 PRINT ISSN : 0368-6833



九州齒科学会  
Kyushu Dental Society

九州齒会誌  
J Kyushu Dent Soc

## 複写をご希望の方へ

九州歯科学会は、本誌掲載著作物の複写に関する権利を一般社団法人学術著作権協会に委託しております。本誌に掲載された著作物の複写をご希望の方は、(社)学術著作権協会より許諾を受けて下さい。但し、企業等法人による社内利用目的の複写については、当該企業等法人が社団法人日本複写権センター（(社)学術著作権協会が社内利用目的複写に関する権利を再委託している団体）と包括複写許諾契約を締結している場合にあっては、その必要はございません（社外頒布目的の複写については、許諾が必要です）。

権利委託先 一般社団法人学術著作権協会  
〒107-0052 東京都港区赤坂9-6-41 乃木坂ビル3F  
FAX : 03-3475-5619 E-mail : info@jaacc.jp

複写以外の許諾（著作物の引用、転載、翻訳等）に関しては、(社)学術著作権協会に委託致しておりません。直接、九州歯科学会へお問い合わせください（奥付参照）。

## Reprographic Reproduction outside Japan

Making a copy of this publication

Please obtain permission from the following Reproduction Rights Organizations (RROs) to which the copyright holder has consigned the management of the copyright regarding reprographic reproduction.

Obtaining permission to quote, reproduce; translate, etc.

Please contact the copyright holder directly.

→Users in countries and regions where there is a local RRO under bilateral contract with Japan Academic Association for Copyright Clearance (JAACC)

Users in countries and regions of which RROs are listed on the following website are requested to contact the respective RROs directly to obtain permission.

Japan Academic Association for Copyright Clearance (JAACC)

Address 9-6-41 Akasaka, Minato-ku, Tokyo 107-0052 Japan

Website <http://www.jaacc.jp/>

E-mail : info@jaacc.jp Fax : +81-33475-5619

# 九州歯科学会雑誌

## 第71巻 第1号

(平成29年3月)

### 目 次

#### 原著

ヒト歯肉扁平上皮癌細胞株Ca9-22における超音波と  
ドキシソルピシン内包バブルリポソームの併用による  
致死活性効果

小野 聡・岩永賢二郎・高橋 理  
平林 文香・富永 和宏

1

#### 症例

口腔内同時多重性癌(舌粘表皮癌と下顎歯肉扁平上皮癌)の  
1例

山本 哲彰・山内 健介・野上晋之介  
小原 正寛・渡邊啓次朗・吉賀 大午  
河野 憲司・高橋 哲

10

歯槽骨吸収の原因特定に歯科用コーンビームCTが有効で  
あった一症例

岩谷 浩史・臼井 通彦・中島 啓介 15

The Journal  
of  
the Kyushu Dental Society

Vol. 71 No. 1

**Original Work**

Effect of ultrasound and encapsulated doxorubicin bubble liposomes on cytotoxicity in human gingival squamous cell carcinoma Ca9-22 cells

Satoshi Ono, Kenjiro Iwanaga, Fumika Hirabayashi, Tatsuji Nishihara, Kazuhiro Tominaga..... 1

**Case Report**

A case of synchronous multiple primary carcinomas of the tongue mucoepidermoid carcinoma and lower gingival squamous cell carcinoma in the oral cavity

Noriaki Yamamoto, Kensuke Yamauchi, Shinnosuke Nogami, Masahiro Ohara,  
Keijirou Watanabe, Daigo Yoshiga, Kenji Kawano, and Tetsu Takahashi ..... 10

A Case of Alveolar Bone Resorption Due to a Lateral Root Canal

Hiroshi Iwatani, Michihiko Usui, Keisuke Nakashima ..... 15

## Effect of ultrasound and encapsulated doxorubicin bubble liposomes on cytotoxicity in human gingival squamous cell carcinoma Ca9-22 cells

Satoshi Ono, Kenjiro Iwanaga, Osamu Takahashi,  
Fumika Hirabayashi, Kazuhiro Tominaga

Department of Science of Physical Functions, Division of Maxillofacial Surgery, Kyushu Dental University, Kitakyushu, Japan

Received 2017, 1, 9.

Accepted 2017, 2, 13.

### Abstract

We previously reported that ultrasound-mediated destruction of microbubbles might be an innovative non-invasive drug delivery system. The anticancer drug doxorubicin is a potent anticancer drug that is used for many types of malignancies ; however, the severe side effects associated with use of free doxorubicin has limited its clinical use. Although encapsulated doxorubicin liposomes (Doxil) strongly reduced the cardiotoxicity of doxorubicin, other side effects were reported and release of doxorubicin from tumors after accumulation is difficult. We prepared encapsulated doxorubicin bubble liposomes (EDBL) from Doxil with the aim of improving cytotoxicity of Doxil for drug delivery with ultrasound. Human gingival cell carcinoma Ca9-22 cells were exposed to ultrasound in the presence of Doxil or EDBL. Cell viability was determined by trypan blue staining and evaluated by WST-8 assay. Apoptosis was evaluated using flow cytometry and Hoechst dye 33342 staining. The combination of EDBL and ultrasound enhanced the cytotoxicity and apoptosis of Ca9-22 cells. Sonoporation is a potent method to deliver doxorubicin into Ca9-22 human oral cancer cells. Our *in vitro* results indicate that EDBL could be a useful tool to achieve efficient ultrasound-controlled doxorubicin delivery *in vivo*.

**Key words** : Squamous cell carcinoma / Sonoporation / Nanobubble / Drug delivery

### Introduction

The clinical usefulness of ultrasonication for diagnostic purposes in medicine has been demonstrated, and this method was recently proposed to provide promising physical stimuli to enhance the efficacy of therapeutic drugs and diagnostic agents *in vivo*<sup>1)</sup>. Recent results have

indicated that gene therapy or drug delivery with ultrasonication may be a new and safe treatment for oral squamous cell carcinoma<sup>2)</sup>. Ultrasonication techniques have been used *in vivo* and *in vitro* to load anti-proliferative agents into cells, as well as an efficient non-viral approach<sup>1, 3, 4)</sup>. Other groups have reported the efficiency of the sonoporation method for drug delivery therapy<sup>5)</sup>. Suzuki et al.

---

#Corresponding author : Kenjiro Iwanaga, DDS PhD  
2-6-1 Manazuru, Kokurakita-ku, Kitakyushu 803-8580, Japan  
Phone : +81-93-582-1131  
Fax : +81-93-581-4984  
E-mail : iwanaga@kyu-dent.ac.jp

demonstrated that ultrasound exposure and bubble liposome enabled efficient gene delivery into mouse tongue tissue<sup>6)</sup>.

Doxorubicin (DOX) is one of the most potent anticancer drugs and is used for the treatment of many kinds of malignancies. The anticancer activity of DOX has been attributed to its intercalation into nuclear and mitochondrial DNA<sup>7, 8)</sup>, the production of reactive oxygen species<sup>9)</sup> and the inhibition of topoisomerase II<sup>10)</sup>. Although its effectiveness is well known, the use of free DOX is limited because of severe side effects. In addition to targeting and damaging tumors, DOX also causes cardiotoxicity and nephrotoxicity<sup>11)</sup>. The efficacy of free DOX is also hampered by multidrug resistance, originating from P-glycoprotein and topoisomerase II resistance<sup>11)</sup>.

Because of the issues associated with free DOX treatment, treatment methods have been developed in which DOX is encapsulated inside liposomes. The liposomes contain polyethylene glycol chains at their surface to prevent recognition by the reticuloendothelial system, generating so-called stealth liposomes. This modification results in the passive accumulation of stealth liposomes in the tumor vasculature from enhanced permeability and retention<sup>12)</sup>. In 1995, the liposomal DOX formulation Doxil<sup>®</sup> was approved by the US Food and Drug Administration for the treatment of AIDS-related Kaposi's sarcoma and ovarian cancer. Koukourakis et al. demonstrated that radiolabeled liposomal doxorubicin were administered to patients with head and neck cancer, non small cell lung cancer, and they accumulated in the tumor locally, and almost not accumulated in myocardium. Moreover, a higher accumulation of radiolabeled liposomal doxorubicin was observed in head and neck carcinomas compared with non small cell lung carcinomas<sup>13)</sup>. Therefore, we used liposomal doxorubicin (Doxil) for drug delivery to the human gingival cell carcinoma Ca9-22 cell line in the present study. Although Doxil strongly reduced the cardiotoxicity of DOX in clinical trials, other side effects were reported. Several patients suffered

from mucositis and hand and foot syndrome because of the localization of the liposomes in skin capillaries<sup>11)</sup>. Therefore, many research groups have attempted to enhance the effect of DOX or reduce the dose of DOX by several combined methods, such as heat, irradiation, or other drugs. Ultrasound is another candidate approach for the enhancement of DOX effects.

In this article, we aimed to improve the cytotoxicity of encapsulated doxorubicin liposomes (Doxil) by preparing encapsulated doxorubicin bubble liposomes (EDBL) for drug delivery with therapeutic ultrasound. We established an *in vitro* system for the delivery of DOX into the human gingival cell carcinoma Ca9-22 cell line.

## Materials and Methods

### I Cell line and reagents

The Ca9-22 human gingival squamous carcinoma cell line was maintained in RPMI 1640 Medium (GIBCO BRL, Grand Island, NY, USA) with 10% heat-inactivated fetal bovine serum, penicillin (100 U/mL), and streptomycin (100g/mL). Doxil was purchased from Janssen Pharmaceutical K.K. (Tokyo, Japan).

EDBL were prepared from Doxil and perfluoropropane gas (Takachiho Chemical Industrial Co. Ltd., Osaka, Japan). In brief, 5-mL sterilized vials containing 2ml of Doxil were filled with perfluoropropane gas, capped, and then pressured with 7.5mL of perfluoropropane gas. The vial was placed in a bath-type sonicator (42kHz, 100W) (BRANSONIC 2510J-DTH; Branson Ultrasonics Co., Danbury, CT, USA) for 2 min to form EDBL.

### II *In vitro* sonoporation

Intracellular delivery of DOX was performed by sonoporation with Doxil or EDBL. Cultured cells were trypsinized, washed twice in phosphate-buffered saline (PBS; pH 7.2), and resuspended at  $1.5 \times 10^6$  cells in 600  $\mu$ L of serum-free RPMI in a 48-well plate. Doxil or EDBL was added to the cell medium. Doxil was clinically administered intravenously at 20mg/m<sup>2</sup> and the maximum

concentration of Doxil was  $8.34 \pm 0.49 \mu\text{g/mL}$  according to the prescription information. Thus, the final concentrations of Doxil and EDBL in these experiments were  $10 \mu\text{g/mL}$ . After the mixed solution was added to the wells, the cells were exposed to sonoporation for 20s at room temperature using an ultrasonication transducer (Sonitron 2000 ; Rich Mar Inc., Inola, OK, USA) at 1MHz, with an output intensity of  $1.0\text{W/cm}^2$  and a 10% duty cycle for the delivery of DOX. For the latter, the head of the transducer was directly immersed into the cell suspension. The ultrasonication probe and well plate were firmly fixed to a stand to avoid dislocation during sonoporation exposure.

### III Detection of cell proliferation

Cell viability was determined by staining with trypan blue dye and evaluated using a colorimetric WST-8 assay. Ca9-22 cells were seeded in flat-bottomed 96-well plates at a concentration of  $5.0 \times 10^4$  cells/ml. After 24h,  $10 \mu\text{l}$  of WST-8 reagent (Dojindo, Kumamoto, Japan) was added to each well followed by incubation for 3h. Absorbance at 450nm was measured using a Multiskan JX microplate reader (Thermo Fisher Scientific, Rockford, IL, USA).

### IV Detection of apoptotic cells

Ca9-22 cells were suspended in a hypotonic solution (0.1% Triton X-100 ; 1mM Tris-HCl, pH 8.0, 3.4mM sodium citrate, 0.1mM EDTA), stained with  $5 \mu\text{g/mL}$  of propidium iodide (PI), and analyzed with a FACScalibur flow cytometer (EPICS XL ; Beckman Coulter, Fullerton, CA, USA). The percentage of sub-G1 phase was examined. For Annexin V/PI staining, the cells were washed with PBS and resuspended in binding buffer (10mM HEPES, 140mM NaCl, 2.5mM  $\text{CaCl}_2$ , pH 7.4). Fluorescein-conjugated Annexin V and PI solutions were added and mixed gently according to the manufacturer's instructions (Molecular Probe ; Invitrogen, Carlsbad, CA, USA). Cells were incubated at room temperature and then analyzed with an EPICS XL. To detect apoptotic nuclei, Ca9-22 cells were fixed with 1% glutaraldehyde for

1h and washed with PBS. The samples were stained with  $56 \mu\text{g/mL}$  of Hoechst dye 33342 (Ana Spec ; Fremont, CA, USA) and mounted on glass slides. Nuclei were visualized by fluorescence microscopy (BX51 ; OLYMPUS, Tokyo, Japan), with an excitation wavelength of 355nm and emission wavelength of 465nm.

### V Statistical analysis

All experiments were performed three times and the results are presented as the mean  $\pm$  standard deviation (S.D) and were analyzed by one-way analysis of variance (ANOVA) with a suitable post test.  $P < 0.05$  was considered significant.

## Results

### I Growth inhibition of Ca9-22 cells by sonoporation with EDBL

After sonoporation with EDBL or Doxil, Ca9-22 cells were washed with PBS and cultured in RPMI containing 10% fetal bovine serum for 4 days. Sonoporation treatment with EDBL strongly inhibited the growth of Ca9-22 cells (Fig. 1). In contrast, sonoporation with Doxil resulted in little growth inhibition of Ca9-22 cells. Cells exposed to sonoporation with EDBL had a viability of 8.4% compared with controls (Fig. 2). Most of these cells exposed to sonoporation with EDBL showed distended morphology and some cells floated up into the medium (Fig. 3).

### II Apoptosis in Ca9-22 cells after delivery of DOX *in vitro*

When Ca9-22 cells were treated with EDBL ( $10 \mu\text{g/mL}$ ) and ultrasound, the percentage of cells with hypodiploid DNA was 27.9% (Fig. 4). To investigate the nature of cell death following intracellular delivery of DOX using sonoporation, we analyzed the cells by Annexin V and PI staining. Flow cytometric analysis revealed that delivery of DOX by sonoporation with EDBL enhanced the surface expression of phosphatidylserine after culturing for 12h, as shown by an increase in Annexin V binding (Fig. 5). We also examined apoptotic nuclei in DOX-delivered Ca9-22 cells using Hoechst staining. As

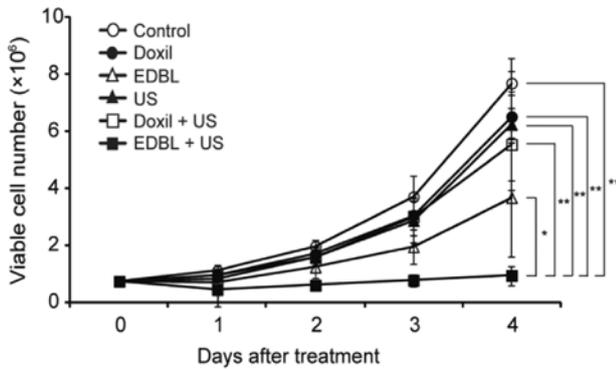


Fig. 1 *In vitro* delivery of DOX into Ca9-22 cells. DOX was delivered into Ca9-22 cells by sonoporation as described in Materials and Methods. The cells were cultured for the indicated number of days and viable cells were counted. Open circle, control; closed circle, Doxil alone (10  $\mu$ g/mL); open triangle, EDBL alone (10  $\mu$ g/mL); closed triangle, sonoporation alone (1MHz, 1.0W/cm<sup>2</sup>, 10% duty cycle, 20s); open square, Doxil and sonoporation; closed square, EDBL and sonoporation. Data are expressed as the means  $\pm$  s.d. of triplicate determinations. The experiment was performed three times and similar results were obtained from each experiment. \* $P$ <0.05 or \*\* $P$ <0.01, indicate statistically significant differences.

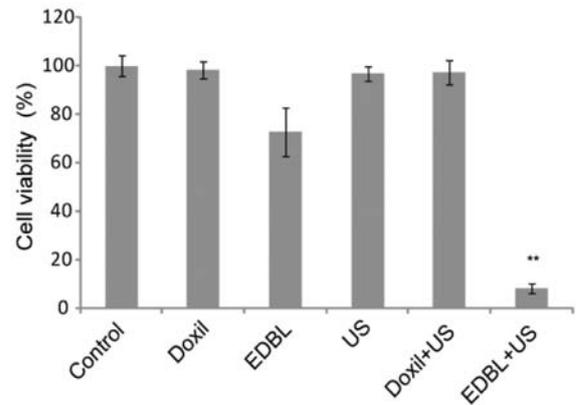


Fig. 2 DOX-delivered Ca9-22 cells were cultured for 24 h and cell viability was assessed using a WST-8 assay. Data are represented as mean values  $\pm$  s.d. (n=3). \*\* $P$ <0.01, compared with control.

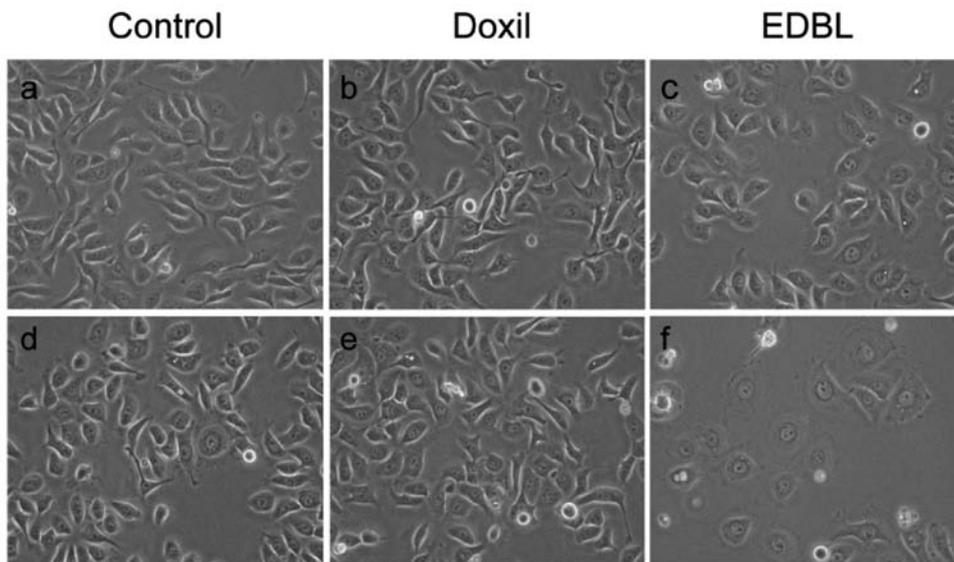


Fig. 3 DOX-delivered Ca9-22 cells were cultured for 48h and observed by phase contrast microscopy ( $\times 200$ ). (a) Control. (b) Doxil alone. (c) EDBL alone. (d) Sonoporation alone. (e) Doxil and sonoporation. (f) EDBL and sonoporation.

shown in Fig. 6, after delivery of DOX by sonoporation in the presence of EDBL, we observed apoptotic cells based on characteristic cell morphology, such as condensation and degradation of the nuclei. Taken together, these results indicate that intracellular delivery of DOX

by sonoporation *in vitro* causes apoptosis in Ca9-22 cells.

### Discussion

Systemic administration of anticancer drugs results in general toxicity. Thus, several local drug

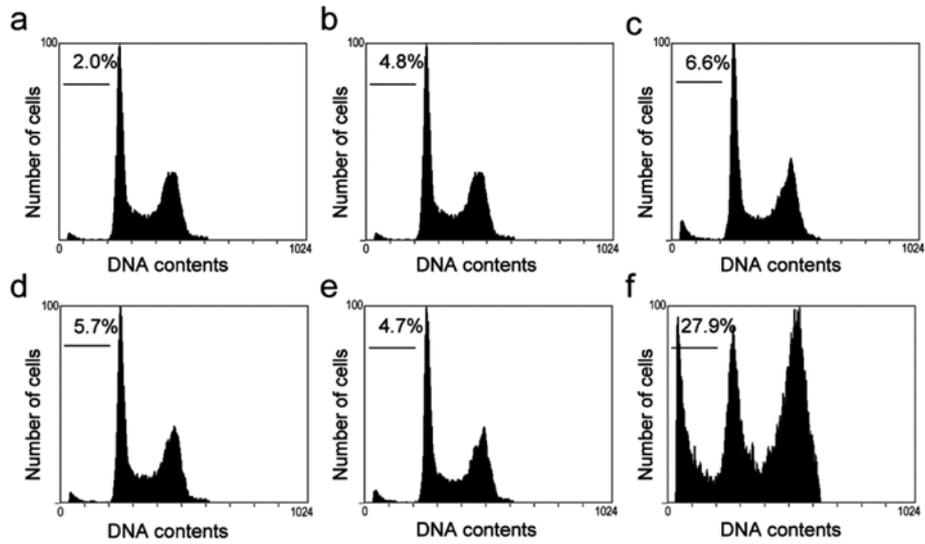


Fig. 4 Apoptosis in Ca9-22 cells after delivery of DOX *in vitro*. DOX-delivered Ca9-22 cells were cultured for 48h and analyzed using flow cytometry. The percentage of sub-G1 phase is indicated. (a) Control. (b) Doxil alone. (c) EDBL alone. (d) Sonoporation alone. (e) Doxil and sonoporation. (f) EDBL and sonoporation.

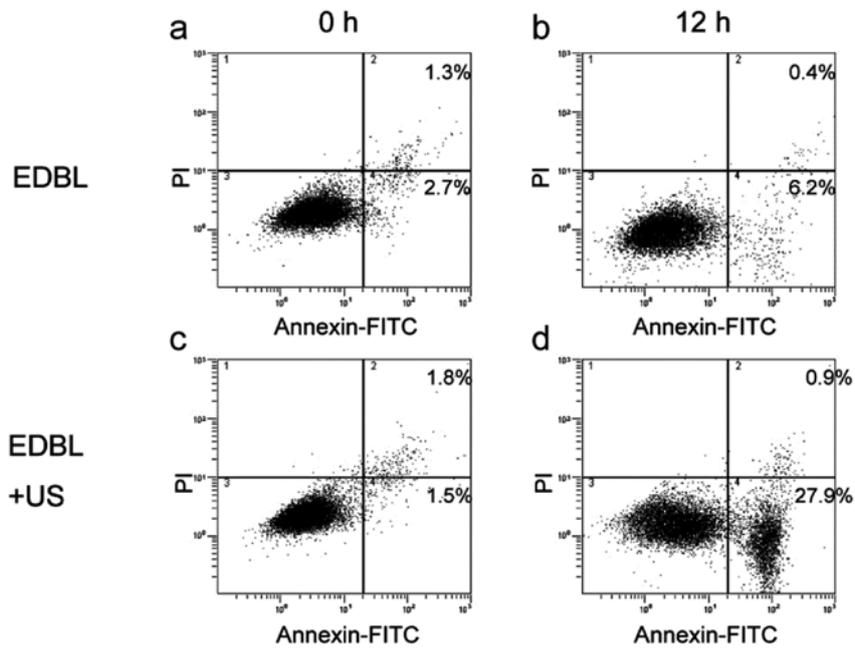
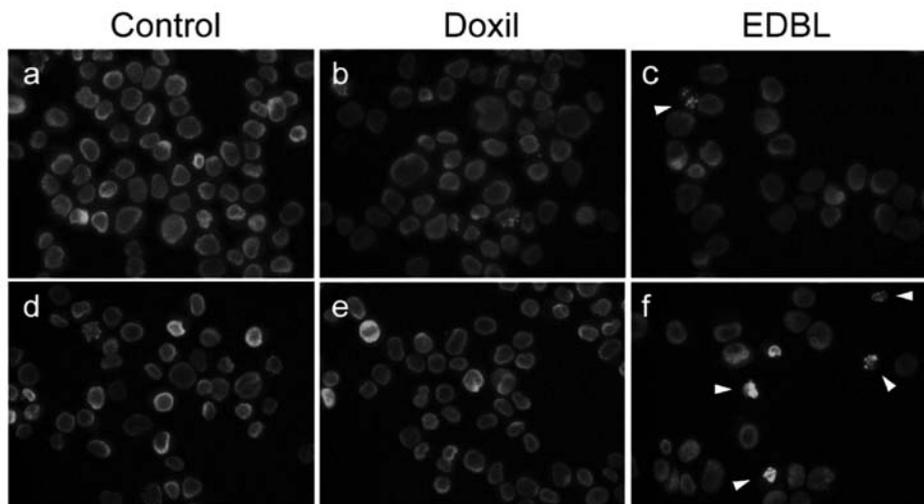


Fig. 5 DOX-delivered Ca9-22 cells were cultured for 12h, stained with Annexin V/PI and analyzed by flow cytometry. (a),(b) EDBL alone. (c),(d) EDBL and sonoporation.

delivery methods have been developed to avoid complications from toxicity to normal tissues. Among the anti-cancer drugs, DOX is one of the most potent and its anti-cancer effects are enhanced by ultrasound<sup>14,15</sup>. DOX is administrated via intravenous injection along with sonoporation<sup>16,17</sup>.

DOX induce DNA double strand breaks, resulting an apoptotic response. Apoptosis is the mechanism by which cells are physiologically eliminated. During apoptotic death, cells are carved up by caspases and packaged into apoptotic bodies as a mechanism to avoid immune activation. On the



**Fig. 6** DOX-delivered Ca9-22 cells were cultured for 48h and stained with Hoechst's dye 33342. Apoptotic cells exhibiting characteristic chromatin condensation were observed by fluorescence microscopy ( $\times 400$ ). Arrows indicate apoptotic nuclei. (a) Control. (b) Doxil alone. (c) EDBL alone. (d) Sonoporation alone. (e) Doxil and sonoporation. (f) EDBL and sonoporation.

other hand, necrotic cell death can trigger or potentiate inflammation. In chemotherapy, it is useful not to induce an inflammatory response in surrounding normal tissues. DOX affects the cell cycle of tumor cell directly by inhibiting DNA topoisomerase II. In the present study, the percentage of sub-G1 phase was examined. EDBL and ultrasound treatment led to an augmentation of the proportion of the cells in the sub-G1 phase. DOX induces cell death via apoptosis, resulting in characteristic DNA fragmentation, followed by cell shrinkage, membrane blebbing, and chromatin condensation<sup>18,19</sup>. These findings are consistent with the present results, in which condensation and degradation of nuclei were detected after delivery of EDBL by sonoporation, and few apoptotic cells were detected with Doxil or EDBL alone.

Several reports have described the use of ultrasound to improve drug release from nanoparticles and enhance cellular uptake<sup>20,21</sup>. Lentacker et al. coupled Doxil onto the lipid shell of gas-filled microbubbles (Definity<sup>®</sup>)<sup>22</sup>. In their study, DOX-liposome-loaded microbubbles exposed to ultrasound killed more tumor cells than DOX-liposomes *in vitro*. This result suggested that the mechanical disruption caused by ultrasound and

bubble collapse can induce a release of free DOX. Microbubble reagents such as Definity<sup>®</sup> (Amersham Health) and Optison<sup>®</sup> (Bristol-Meyers Squibb), which are generally used in ultrasound imaging, could be used as gene or drug delivery carriers together with ultrasound<sup>2,5,23</sup>. Although the mean diameters of Definity<sup>®</sup> and Optison<sup>®</sup> particles are approximately 1.1–3.3  $\mu\text{m}$  and 2–4.5  $\mu\text{m}$ , respectively, they contain bubbles of up to 20  $\mu\text{m}$  and 32  $\mu\text{m}$  in diameter. Therefore, Definity<sup>®</sup> and Optison<sup>®</sup> particles are too large to reach peripheral tissues<sup>24</sup>. Tsunoda et al. reported that some mice died immediately after the administration of Optison<sup>®</sup> intravenously even without sonication due to lethal embolisms in vital organs<sup>25</sup>. This issue has not been reported in humans, but there is a possibility that Optison<sup>®</sup> and Definity<sup>®</sup> particles cannot pass through capillary vessels. Conversely, the mean diameter of Doxil particles is approximately 100nm with bubbles of up to 1  $\mu\text{m}$  in diameter<sup>26</sup>. Therefore, we believe that clinical application of the EDBL described in our study may be more effective, as the EDBL are much smaller than the DOX-liposome-loaded microbubbles.

In the present study, we found that EDBL

treatment with ultrasound significantly killed more tumor cells compared with the control groups *in vitro*. At least two mechanisms could explain the uptake of DOX and the superior cell killing of EDBL and ultrasound. First, exposure of EDBL to low-intensity ultrasound results in release of free DOX that is more cytotoxic than the control groups. Second, the cellular entry of the released DOX is facilitated because of sonoporation of the cell membranes. The EDBL described in our study contain the ultrasound imaging gas, perfluoropropane. It is well known that sonoporation with gas-body-based contrast agents (microbubbles) induces cell membrane porosity and enhances the delivery of naked DNA or a drug into cells *in vitro* and *in vivo*<sup>2, 5, 23</sup>. These findings are consistent with our results that showed remarkable numbers of apoptotic cells after sonoporation in the presence of EDBL. During the application of ultrasound, the cavitating and imploding EDBL improved the plasma membrane permeability (i.e., formation of pores), which enhanced the amount of DOX uptake by tumor cells and subsequently induced the enhancement of tumor cell death.

Here we established an *in vitro* delivery system for EDBL into oral squamous cell carcinoma cells using sonoporation. Our results showed that gingival squamous cell carcinoma cells underwent apoptosis following delivery of DOX. Further research is necessary to validate our findings *in vivo* and ultimately to reduce the DOX dose required to achieve a high therapeutic ratio. Our results demonstrated that the EDBL in combination with ultrasound might be a new strategy to improve the efficiency and safety of conventional chemotherapy treatment.

#### Acknowledgments

This work was supported by a Grant-in-Aid for Scientific Research (Grant Number 25463096) from the Japan Society for the Promotion of Science.

We are grateful to Dr. Katsuro Tachibana (Department of Anatomy, School of Medicine, Fukuoka University), Dr. Kazuo Maruyama and Dr.

Ryo Suzuki (Department of Biopharmaceutics, School of Pharmaceutical Sciences, Teikyo University) for technical advice regarding the preparation of EDBL.

#### References

- 1) Tabata, Y.: Therapeutic Trials Based on Combination of Drug Delivery System and Ultrasound. In: 4<sup>th</sup> International Symposium on Therapeutic Ultrasound. (ed. by Ter Haar, GR., Rivens, I.). American Institute of Physics, New York, 2005, 77–80.
- 2) Iwanaga, K., Tominaga, K., Yamamoto, K., Habu, M., Maeda, H., Akifusa, S., Tsujisawa, T., Okinaga, T., Fukuda, J. and Nishihara, T.: Local delivery system of cytotoxic agents to tumors by focused sonoporation. *Cancer Gene Ther* 14: 354–363, 2007.
- 3) Miyoshi, N., Sostaric, J. Z., Riesz, P.: Correlation between sonochemistry of surfactants and human leukaemia cell killing by ultrasound and porphyrins. In: 4<sup>th</sup> International Symposium on Therapeutic Ultrasound. (ed. by Ter Haar, GR., Rivens, I.). American Institute of Physics, New York, 2005, 84–87.
- 4) Wu, J.: Delivery of DNA and Antibodies Into Cells Using Sonoporation and Electroporation. In: 4<sup>th</sup> International Symposium on Therapeutic Ultrasound. (ed. by Ter Haar, GR., Rivens, I.). American Institute of Physics, New York, 2005, 94–99.
- 5) Sakakima, Y., Hayashi, S., Yagi, Y., Hayakawa, A., Tachibana, K., Nakao, A.: Gene therapy for hepatocellular carcinoma using sonoporation enhanced by contrast agents. *Cancer Gene Ther*. 12: 884–889, 2005.
- 6) Suzuki, R., Namai, E., Oda, Y., Nishiie, N., Otake, S., Koshima, R., Hirata, K., Taira, Y., Utoguchi, N., Negishi, Y., Nakagawa, S., Maruyama, K.: Cancer gene therapy by IL-12 gene delivery using liposomal bubbles and tumoral ultrasound exposure. *J Control Release*. 142: 245–250, 2005.
- 7) Cutts, S., Parsons, P., Sturm, R., Philips, D.: Adriamycin-induced DNA adducts inhibits the DNA intercalations of transcription factors and RNA polymerase. *J Biol Chem*. 271: 5422–5429, 1996.
- 8) Ashiley, N., Poulton, J.: Mitochondrial DNA is a direct target of anti-cancer anthracycline drugs. *Biochem Biophys Res Commun*. 378: 450–455, 2009.
- 9) Begleiter, A., Leith, M.: Activity of quinine alkylating agents in quinine resistant cells. *Cancer Res*. 50: 2872–2876, 1990.
- 10) Swift, L., Rephaeli, A., Nudelman, A., Philips, D., Cutts, S.: Doxorubicin-DNA adducts induce a non-topoisomerase II-mediated form of cell death. *Cancer Res*. 66: 4863–4871, 2006.

- 11) Patil, R. R., Guhagarker, S. A., Devarajan, P. V. : Engineered nanocarriers of doxorubicin: a current update. *Crit Rev Ther Drug Carrier Syst.* 25:1-61, 2008.
- 12) Maeda, H., Wu, J., Sawa, T., Matsumura, Y., Hori, K. : Tumor vascular permeability and the EPR effect in macromolecular therapeutics: a review. *J Control Release.* 65:271-284, 2000.
- 13) Koukourakis, MI., Koukouraki, S., Giatromanolaki, A., Archimanditis, SC., Skarlatos, J., Beroukas, K., Bizakis, JG., Retailis, G., Karkavitsas, N., Helidonis, ES. : Liposomal doxorubicin and conventionally fractionated radiotherapy in the treatment of locally advanced non-small-cell lung cancer and head and neck cancer. *J Clin Oncol.* 11:3512-3521, 1999.
- 14) Yoshida, T., Kondo, T., Ogawa, R., Feril, LB. JR., Zhao, QL., Watanabe, A., Tsukuda, K. : Combination of doxorubicin and low-intensity ultrasound causes a synergistic enhancement in cell killing and an additive enhancement in apoptosis induction in human lymphoma U937 cells. *Cancer Chemother Pharmacol.* 61:559-567, 2008.
- 15) Hassan, MA., Furusawa, Y., Minemura, M., Rapoport, N., Sugiyama, T., Kondo, T. : Ultrasound-induced new cellular mechanism involved in drug resistance. *PLoS One.* 7: e48291, 2012.
- 16) Mizuno, Y., Iwata, H., Takagi, H., Yoshikawa, S., Umeda, Y., Matsuno, Y., Mori, Y., Takemura, H. : Sonoporation with doxorubicin enhances suppression of intimal hyperplasia in a vein graft model. *J Surg Res.* 124:312-317, 2005.
- 17) Nelson, JL., Roeder, BL., Carmen, JC., Roloff, F., Pitt, WG. : Ultrasonically activated chemotherapeutic drug delivery in a rat model. *Cancer Res.* 62:7280-7283, 2002.
- 18) Cummings, J., Smyth, JF. : DNA topoisomerase I and II as targets for rational design of new anticancer drugs. *Ann Oncol.* 4:533-543, 1993.
- 19) Da Silva, CP., De Oliveira, CR., Da Conceição, M., De Lima, P. : Apoptosis as a mechanism of cell death induced by different chemotherapeutic drugs in human leukemic T-lymphocytes. *Biochem Pharmacol.* 51:1331-1340, 1996.
- 20) Gao, Z., Kennedy, AM., Christensen, DA., Rapoport, NY. : Drug-loaded nano/microbubbles for combining ultrasonography and targeted chemotherapy. *Ultrasonics.* 48:260-270, 2008.
- 21) Tartis, MS., Mccallan, J., Lum, AF., Labell, R., Stieger, SM., Matsunaga, T., Ferrara, KW. : Therapeutic effects of paclitaxel-containing ultrasound contrast agents. *Ultrasound Med Biol.* 32:1771-1780, 2006.
- 22) Lentacker, I., Geers, B., Demeester, J., De Smedt, SC., Sanders, NN. : Design and evaluation of doxorubicin-containing microbubbles for ultrasound-triggered doxorubicin delivery: cytotoxicity and mechanisms involved. *Mol Ther.* 18:101-108, 2010.
- 23) Taniyama, Y., Tachibana, K., Hiraoka, K., Aoki, M., Yamamoto, S., Matsumoto, K., Nakamura, T., Ogihara, T., Kaneda, Y., Morishita, R. : Development of safe and efficient novel nonviral gene transfer using ultrasound: enhancement of transfection efficiency of naked plasmid DNA in skeletal muscle. *Gene Ther.* 9:372-380, 2002.
- 24) Suzuki, R., Takizawa, T., Negishi, Y., Hagsiawa, K., Tanaka, K., Sawamura, K., Utoguchi, N., Nishioka, T., Maruyama, K. : Gene delivery by combination of novel liposomal bubbles with perfluoropropane and ultrasound. *J Control Release.* 117:130-136, 2007.
- 25) Tsunoda, S., Mazda, O., Oda, Y., Iida, Y., Akabane, S., Kishida, T., Shin-ya, M., Asada, H., Gojo, S., Imanishi, J., Matsubara, H., Yoshikawa, T. : Sonoporation using microbubble BR14 promotes pDNA/siRNA transduction to murine heart. *Biochem Biophys Res Commun.* 336:118-127, 2005.
- 26) Suzuki, R., Takizawa, T., Negishi, Y., Utoguchi, N., Sawamura, K., Tanaka, K., Namai, E., Oda, Y., Matsumura, Y., Maruyama, K. : Tumor specific ultrasound enhanced gene transfer in vivo with novel liposomal bubbles. *J Control Release.* 125:137-144, 2008.

# ヒト歯肉扁平上皮癌細胞株Ca9-22における超音波とドキシルビシン内包バブルリポソームの併用による致死活性効果

小野 聡・岩永 賢二郎・高橋 理  
平林 文香・冨永 和宏

九州歯科大学 生体機能学講座 顎顔面外科学分野

## 抄 録

近年、癌治療における薬剤の有効性を高める方法として、ナノスケールの運搬体を利用して病巣に選択的に薬剤を送達することを目的とするターゲティング型DDS (Drug Delivery System) が注目を集めている。これまで、医療用に用いられる程度の出力の超音波とナノバブルを併用することにより、様々な細胞や臓器へ薬剤や遺伝子を導入してきた。臨床ではすでにDoxorubicin (DOX) 含有リポソーム製剤(ドキシル<sup>®</sup>)がステルスリポソーム (Polyethyleneglycol : PEG修飾リポソーム)として、カポジ肉腫や卵巣癌などの治療に使われている。今回、ドキシルから新規ナノバブル (Encapsulated Doxorubicin Bubble Liposomes ; EDBL) を作製し、ヒト歯肉扁平上皮癌細胞株Ca9-22に対して、EDBLと超音波の併用による致死活性効果について検討した。

EDBLと超音波を用いてDOXをCa9-22に導入した。致死活性効果はWST-8 assay, フローサイトメーターを用いて評価した。超音波照射96時間後では、コントロール群に対し、EDBLと超音波を併用群では有意な細胞数の減少を認めた。またWST-8 assayでもコントロール群に対し、有意な致死活性効果の増強を認めた。超音波照射48時間後では、Controlと比較し、EDBLと超音波を併用群のみ細胞質が膨張し、形態的变化を認めた。また、subG1の著明な増加とAnnexin-V/PI細胞数の増加を認めた。さらに、EDBLと超音波併用群で細胞核の断片化を認め、細胞死がアポトーシスによるものと考えられた。In vitroの実験系にて、EDBLをCa9-22 cellへ超音波導入したところ、低い濃度で強い致死活性効果の増強が認められた。さらにその細胞死はアポトーシスであることが明らかとなった。これらのことから、口腔癌に対する抗癌剤内包ナノバブルと超音波を併用したドラッグデリバリーシステムの可能性が示唆された。

**キーワード：**扁平上皮癌／ソノポレーション／ナノバブル／ドラッグデリバリー

## 口腔内同時多重性癌(舌粘表皮癌と下顎歯肉扁平上皮癌)の1例

山本 哲彰<sup>1</sup>・山内 健介<sup>2</sup>・野上 晋之介<sup>2</sup>  
小原 正寛<sup>1</sup>・渡邊 啓次朗<sup>1</sup>・吉賀 大午<sup>3</sup>  
河野 憲司<sup>1</sup>・高橋 哲<sup>2</sup>

<sup>1</sup>大分大学医学部歯科口腔外科学講座

<sup>2</sup>東北大学大学院歯学研究科口腔病態外科学講座顎顔面・口腔外科学分野

<sup>3</sup>九州歯科大学学生体機能学講座顎顔面外科学分野

平成28年11月26日受付

平成29年2月13日受理

A case of synchronous multiple primary carcinomas of the tongue mucoepidermoid carcinoma and lower gingival squamous cell carcinoma in the oral cavity

Noriaki Yamamoto<sup>1</sup>, Kensuke Yamauchi<sup>2</sup>, Shinnosuke Nogami<sup>2</sup>, Masahiro Ohara<sup>1</sup>,  
Keijirou Watanabe<sup>1</sup>, Daigo Yoshiga<sup>3</sup>, Kenji Kawano<sup>1</sup>, and Tetsu Takahashi<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Dentistry and Oral Maxillofacial Surgery, Faculty of Medicine, Oita University, Oita, Japan.

<sup>2</sup>Division of Oral and Maxillofacial Surgery, Department of Oral Medicine and Surgery, Tohoku University Graduate School of Dentistry, Sendai, Japan.

<sup>3</sup>Division of Oral Medicine, Department of Science of Physical Functions, Kyushu Dental University, Kitakyushu, Japan.

E-mail : n-yamamoto@oita-u.ac.jp

### Abstract

We report a case of synchronous multiple primary carcinomas of the tongue mucoepidermoid carcinoma and lower gingival squamous cell carcinoma of a 60-years-old woman. She was referred to our department with the chief complaint of a mass in the underside of tongue, which had persisted for 1 year. The mass had clear border and mobility and we found white lesion on the left lower gingiva. Pathological examination of a biopsy specimen revealed mucoepidermoid carcinoma in tongue and well differentiated squamous cell carcinoma in lower gingiva. Tumor resection was performed under general anesthesia. The patient has been well and free from the disease for 5 years.

**Key words** : synchronous multiple primary carcinoma / mucoepidermoid carcinoma / squamous cell carcinoma

### 抄 録

今回われわれは舌粘表皮癌と下顎歯肉扁平上皮癌が同時多重性にみられた1例を経験したので報告する。患者は60歳の女性。約1年前より舌下部の腫瘍形成を認めるも放置していた。その後、腫瘍が徐々に増大してきたため精

査を希望し当科を受診した。舌下面に境界明瞭、可動性の腫瘤を認め、また、左側下顎歯肉に白斑形成を認めた。生検の結果、舌下面は粘表皮癌、歯肉は扁平上皮癌の診断を得たため、全身麻酔下に腫瘍切除術を施行した。現在術後5年経過するが、再発・転移を認めず経過良好である。

**キーワード：**同時多重性／粘表皮癌／扁平上皮癌

### 緒 言

口腔癌において多発癌、重複癌の報告はしばしば認められるが、同一口腔内に、同時期に組織型の異なる癌を併発することは極めて稀である。今回われわれは舌粘表皮癌と下顎歯肉扁平上皮癌が同時多重性にみられた1例を経験したのでその概要を報告する。

### 症 例

**患者：**60歳、女性。

**初診：**2010年1月。

**主訴：**舌下部腫瘤の精査。

**既往歴：**高血圧症、糖尿病、脂肪肝、喘息。

**家族歴：**特記事項なし。

**現病歴：**約1年前よりより舌下部の腫瘤形成を認めるも放置していた。その後、腫瘤が徐々に増大してきたため精査を希望し当科を受診した。

**現症：**

**全身所見：**体格は中等度で栄養状態は良好であった。

**口腔外所見：**顔貌は左右対称で、両側顎下に小豆大の可動性有り、圧痛無しリンパ節を触知した。

**口腔内所見：**舌下面正中部から左側にかけて14×7 mm大の可動性有り、弾性軟の腫瘤を認めた。また、左側下顎第一、第二小白歯部舌側歯肉に12×5 mm表面粗造な白色病変を認めた(写真1 A, B)。

**喫煙歴：**無し。

**飲酒歴：**ビール500ml/日、焼酎100ml/日、40年間、Sake

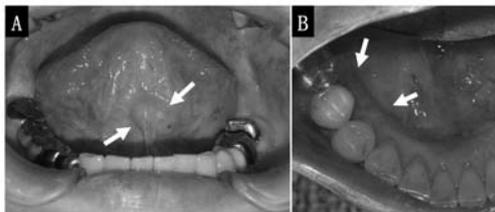


写真1 A, B 口腔内写真

舌下面正中部から左側にかけて腫瘤を認め(A)、左側第一、第二小白歯部舌側歯肉に白斑形成を認める(B；ミラー像)。

Index：61.8。

**パノラマX線所見：**顎骨の異常な吸収は認めなかった。

**CT所見：**顎骨の異常な吸収および舌下面の腫瘤は検出されなかった。腫大したリンパ節は認められなかった。

**MRI所見：**舌下面正中部に10×8 mm大のT1WIにて低信号、T2WIにて高信号を示す腫瘤を認めた。顎骨に異常所見は認めなかった(写真2)。

**エコー所見：**舌下面に内部均一でhypoechoicな腫瘤が認められた、頸部リンパ節については腫大したリンパ節は認めなかった(写真3)。

**上部消化管内視鏡検査所見：**異常所見なし。

**FDG-PET CT所見：**舌下面正中部にSUV max 4.32の異常集積を認めたが歯肉には異常集積は認めず、頸部リンパ節転移および遠隔転移を疑わせる異常集積は認めなかった(写真4)。

**臨床診断：**口腔多重性腫瘍。

**病理組織学的所見：**生検標本において、舌下面は胞巣状、索状の浸潤増殖を示す腫瘍細胞を認め、一部に腺腔様構造物を認めた。腺腔様構造物内にはムチカルミン陽性の粘液貯留を認めた。病理組織学的に低分化型粘表皮癌と診断された(写真5 A, B, C)。

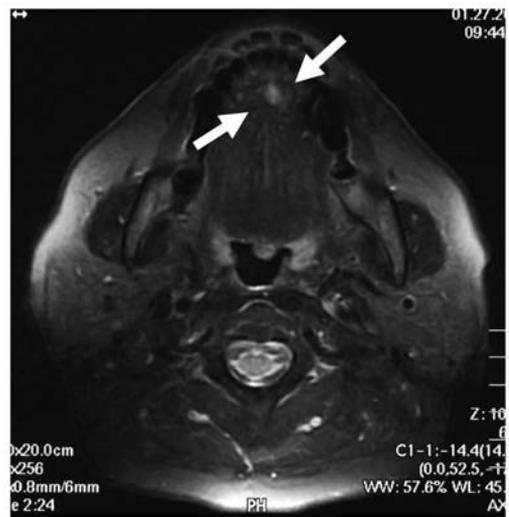


写真2 MRI写真

舌下面正中部にT2WIにて高信号を示す腫瘤を認める。



写真3 US写真  
舌下面に内部均一でhypoechoicな腫瘍が認められた。



写真4 FDG-PET CT写真  
舌下面正中部にSUV max 4.32の異常集積を認めた。歯肉には異常集積は認めない。

下顎歯肉は有棘層の肥厚と上皮突起の不規則な下方伸張を示していた。病理組織学的に高分化型扁平上皮癌と診断された(写真6)。

**処置および経過:** 舌部分切除術, 左側下顎骨辺縁切除術, 左側肩甲舌骨筋上頸部郭清術, 遊離前腕皮弁再建術を施行した。切除標本上で腫瘍の連続性は認められず舌粘表皮癌と下顎歯肉扁平上皮癌が同時多重性に発生したものと考えられた(写真7)。現在術後5年経過するが, 舌, 下顎歯肉ともに腫瘍の再発, 転移は認めておらず, 経過

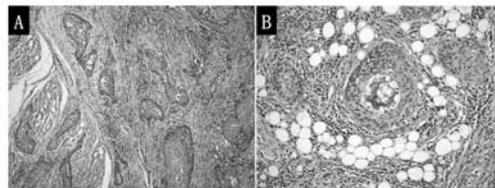


写真5 A, B 舌生検H-E染色像(×40, ×200)  
胞巣状, 索状の浸潤増殖を示す腫瘍細胞を認め, 一部に腺腔様構造物を認める。

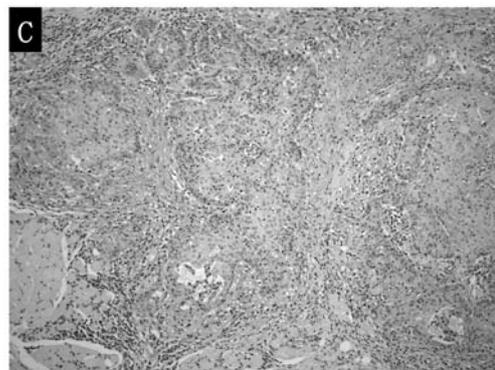


写真5 C 舌生検ムチカルミン染色像(×40)  
腺腔様構造物内にムチカルミン陽性の粘液貯留を認める。

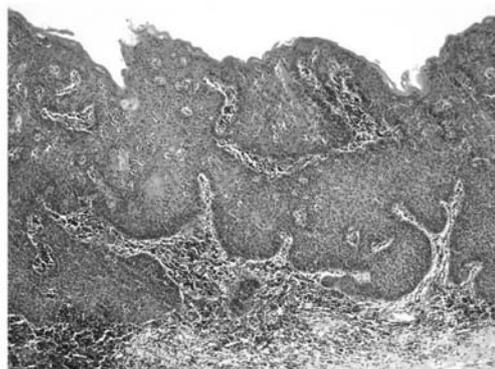


写真6 歯肉生検H-E染色像(×40)  
有棘層の肥厚と上皮突起の不規則な下方伸張を示す。

良好である。

### 考 察

近年口腔の多発癌や多重癌は増加しつつあり, 特に上部消化管悪性腫瘍との多重癌が多く, 発生頻度は11~16%とされており, 近年急激な増加を認めている<sup>1~5)</sup>。

多重癌は1889年にBillroth<sup>6)</sup>によって初めて報告され, その後Warrenら<sup>7)</sup>によって診断基準が提唱されて

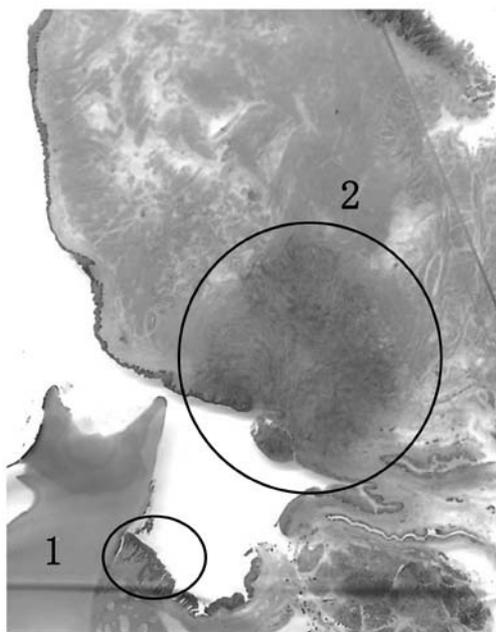


写真7 切除標本実体顕微鏡像  
腫瘍の衝突は認めていない(1；下顎歯肉  
扁平上皮癌，2；舌粘表皮癌)。

おり、①各腫瘍が一定の悪性像を有すること。②各腫瘍はお互いに離れて存在すること。③一方の腫瘍が他方の転移でないことを証明すること。と定義された。しかし、同一臓器でも組織型が異なる場合は多重癌、組織型が同一の場合は多発癌として取り扱う場合があり、明確に診断基準が統一されていないため、近年IARCによる多重癌の定義<sup>8)</sup>が作成され使用されている。

自験例においては舌粘表皮癌と歯肉扁平上皮癌の病理診断を得ており、また、病理組織像においても腫瘍の連続性は認めておらず、Warrenの診断基準において多重癌にあてはまり、またIARCの定義においても多重癌との診断であった。

口腔癌における多重癌の割合は他部位に生じる割合が1.53～7.5%とされているのと比較して明らかに高頻度であり、好発部位とされている<sup>1～5, 9～12)</sup>。その発生因子として、Slangther<sup>13)</sup>やGluckman<sup>14)</sup>が提唱した、頭頸部領域、食道、胃、肺に癌を発生させるcarcinogenは共通であり、閾値を超えた部分もしくは感受性に高い部分から癌が発生するというfield carcinogenesis, field cancerizationの概念が支持されている。口腔領域の癌では、特に上部消化管に多重癌が発生することが多いと報告されている<sup>5, 12, 15～17)</sup>。

発生の同時性、異時性の判定にはShapshayら<sup>18)</sup>の基準が用いられており、一次癌発症から6か月以内に二次

癌が発見された場合には同時性、それ以降は異時性とされており、自験例では同時に発見されたことから、同時性多重癌と診断された。

同時性多重癌は稀とされており、口腔癌における異時性多重癌は5.9～14.5%であるのに対し、同時性は0.3～3.9%と報告されている<sup>1～5, 19)</sup>。

多重癌の発生要因として、喫煙歴、飲酒歴、家族歴などが挙げられる。田中ら<sup>1)</sup>はBrinkman Index:700以上、Sake Index:100以上の口腔領域の癌患者において、field carcinogenesisとして軟口蓋、口底、食道に多重癌を発生する割合が有意に高いと報告している。

本症例では特記すべき家族歴は無く、喫煙歴も無いものの、Sake Indexは61.8とやや高かった。また、問診により飲酒によるフラッシング反応の有無を確認したところ、顔面紅潮を起こすフラッシャーであることが確認され、アセトアルデヒド脱水素酵素(aldehyde dehydrogenase:以下ALDH)の主要酵素であるaldehyde dehydrogenase-2(以下ALDH2)のヘテロ欠損者であると推測された。

アルコールはアルコール脱水素酵素により発癌性のあるアセトアルデヒドに酸化され、さらにALDHにより酢酸へと代謝される。高濃度のアセトアルデヒドは、変異原性を示すcarcinogenであり、長時間曝露されると重複癌を発症すると考えられている<sup>20～23)</sup>。

本症例における粘表皮癌の発生は唾液腺由来と考えられ、口腔扁平上皮癌が多中心性に遺伝子変異をきたした口腔粘膜から発症というfield cancerizationの概念とは直接結びつかないと考えられた。

多重癌の病理組織型としては扁平上皮癌が最も多く、また、組み合わせでも扁平上皮癌同士の重複が約半数を占めると報告されている<sup>1～5, 24, 25)</sup>。本邦における口腔領域同士における多重癌の報告でも、ほぼすべての症例において扁平上皮癌同士もしくはその亜種である疣贅癌、紡錘細胞癌の報告のみであり<sup>1～5, 19, 26, 27)</sup>、自験例の様な粘表皮癌と扁平上皮癌の組み合わせは報告されていない。

他部位においても粘表皮癌と扁平上皮癌の組み合わせは食道に発生した20例が報告されているのみであるが<sup>28)</sup>、19例は衝突して発生しており、自験例の様に近接して発生したものは1例のみであり、非常に稀である。

低分化型粘表皮癌は口腔粘膜由来あるいは転移性の扁平上皮癌との鑑別が必要であるが、ムチカルミン陽性の粘液細胞を認めたため粘表皮癌との診断を得ている。また発生部位から、舌の小唾液腺由来と考えられた。

一般に同時性多重癌の治療に際しては部位、進行度、転移の有無、年齢、全身状態など様々な因子を考慮して行われるが、本症例の場合は頸部リンパ節転移、遠隔転移は認めず、年齢も60歳と若くPS-0で全身状態も良好であったこと、またそれぞれ原発巣はT1であり、安全域を設定すると一塊として切除が可能であったため、手術を選択した。

また、食道に粘表皮癌と扁平上皮癌が同時多発した症例の予後は悪く、5年生存率は1例のみとなっている<sup>28)</sup>。唾液腺由来とは生物学的性状が異なっていると考えられるが、今後も厳重に経過観察を行う必要がある。

### 結 語

今回舌粘表皮癌と下顎歯肉扁平上皮癌が同時多重性にみられた稀な1例を経験したので報告した。

### 引用文献

- 1) 田中 彰: 顎口腔領域における多重癌の臨床的研究. 日口外誌 43: 596-609, 1997.
- 2) 内田育宏, 小宮善昭, 他: 口腔癌の重複発生に関する臨床的検討. 日口外誌 44: 292-302, 1998.
- 3) 伊藤 聡, 畑 毅, 他: 顎口腔領域悪性腫瘍における多重癌の臨床的検討. 日口外誌 47: 787-79, 2001.
- 4) 千葉哲彦, 岩本昌士, 他: 根治的手術をし得た同時性重複癌(進展舌癌と食道癌)の1例. 歯科学報 109: 192-200, 2009.
- 5) 今田慎也, 平尾素宏, 他: 食道癌に胃癌・下咽頭癌を合併した3重複癌の1例. 日外科学会誌 35: 571-575, 2010.
- 6) Billroth, T., Winiwarter, A.: Die allgemeine chirurgische Pathologie und Therapie in fünfzig Vorlesungen: ein Handbuch für Studierende und Aerzte, 14. Aufl. Berlin, Germany, G Reimer, 1889, p98.
- 7) Warren, S., Gates, O.: Multiple primary malignant tumors; a survey of the literature and a statistical study. Am J Cancer 16: 1358-1414, 1932.
- 8) 小林友美子, 渡辺 昌: Multiple Cancer Syndrome(多重癌). 泉 勝, 末舛恵一, 他編集: 癌の臨床 別冊 癌診断・治療マニュアル. 第1版. 篠原出版, 東京. 704-711, 1989.
- 9) クリニカルPET編集委員会 編集主幹 伊藤正敏: 臨床医のためのクリニカルPET—病期・病態診断のためのガイドブック—. 先端医療技術研究所, 東京, 2007.
- 10) Stokkel, MP., Moons, KG., et al.: <sup>18</sup>F-Fluorodeoxyglucose dual-head positron emission tomography as a procedure for detecting simultaneous primary tumors in cases of head and neck cancer. Cancer 86: 2370-2377, 1999.
- 11) 山本哲彰, 山内健介, 他: 口腔悪性腫瘍診断における<sup>18</sup>F-FDG-PET/CTの有用性に関する検討. 九州歯会誌 66: 104-109, 2012.
- 12) 岩井俊憲, 柴崎麻衣子, 他: 口腔癌患者の上部消化管領域における同時性重複癌のスクリーニング—上部消化管内視鏡検査と<sup>18</sup>F-FDG-PET/CTの比較—. 口腔腫瘍 26: 31-36, 2014.
- 13) Slaughter, D P., Southwick, H. W., et al.: "Field-cancerization" in oral stratified squamous epithelium; clinical implications of multicentric origin. Cancer 6: 963-968, 1953.
- 14) Gluckman, J. L., Crissman, J. D., et al.: Multicentric squamous-cell carcinoma of upper aerodigestive tract. Head Neck Surgery 3: 90-96, 1980.
- 15) Horiuchi, M., Makuuchi, H., et al.: Survival benefit of screening early esophageal carcinoma in head and neck cancer patients. Dig Endosc 10: 110-115, 1998.
- 16) 阿子英次, 山下好人, 他. 頭頸部癌患者に対する上部消化管内視鏡スクリーニングと食道重複癌の臨床的検討. 日消外学会誌 38: 1645-1651, 2005.
- 17) 田中慎亮, 赤澤 登, 他: 上部消化管内視鏡検査(GIF)にて重複癌を認めた口腔癌症例についての検討. 口腔腫瘍 24: 43-48, 2012.
- 18) Shapshay, S. M., Hong, W. K., et al.: Simultaneous carcinomas of the esophagus and upper aerodigestive tract. Otolaryngol Head Neck Surgery 88: 373-377, 1980.
- 19) Yamamoto, N., Okubo, T., et al.: Clinical study of multiple primary and double cancers including oral squamous cell carcinoma. J Oral Maxillofac Surg Med Pathol 24: 189-194, 2012.
- 20) 佐藤信敏, 北見啓之: アルコールと発癌. 医学のあゆみ 171: 1126-1129, 1994.
- 21) 津金昌一郎: アルコールと発癌. Current Therapy 13: 1611-1615, 1995.
- 22) 横山 顕, 大森 泰, 他: アルコールの発癌性. 日本臨床 55: 629-634, 1997.
- 23) 石井裕正: アルコール依存患者における発癌. —ALDH 2 遺伝子多型との関係—. 医学のあゆみ 171: 1126-1129, 1998.
- 24) 伊藤哲思, 川崎徳仁, 他: 同一肺野内同時性三重多発肺癌の1例. 胸部外科 65: 832-835, 2012.
- 25) 上田祐二: 他臓器重複癌を有する食道癌の外科治療. 公立南丹病院 14: 7-19, 2012.
- 26) 伏見一章, 権葉正史, 他: 口腔多発癌症例の臨床的観察. 千葉医誌 84: 137-141, 2008.
- 27) 本田博之, 松澤壽章, 他: 扁平上皮癌に連続して発生した舌紡錘細胞癌の1例. 日口外誌 56: 441-445, 2010.
- 28) 本島悌司, 鍋谷欣市, 他: 多発性粘表皮癌と扁平上皮癌が衝突してみられた食道癌の1例. 杏林医会誌 16: 407-414, 1985.

## 歯槽骨吸収の原因特定に歯科用コーンビームCTが有効であった一症例

岩谷 浩史<sup>1</sup>・臼井 通彦<sup>2</sup>・中島 啓介<sup>2</sup>

<sup>1</sup>いわたに歯科小児歯科

<sup>2</sup>九州歯科大学 口腔機能学講座 歯周病学分野

平成29年3月14日受付

平成29年5月23日受理

### A Case of Alveolar Bone Resorption Due to a Lateral Root Canal

Hiroshi Iwatani<sup>1</sup>, Michihiko Usui<sup>2</sup>, Keisuke Nakashima<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Iwatani dental clinic

<sup>2</sup>Division of Periodontology, Department of Oral Functions, Faculty of Dentistry, Kyushu Dental University

#### Abstract

Fifty-three years old female visited a dental clinic with a chief complain of uncomfortable feeling during mastication at left molars in mandibular. The lower left first premolar reacted to a vertical percussion test and was diagnosed as not vital by electric pulp test. Diffuse radiolucent lesion was observed on a X-ray image at distal to the dental root. Moreover, a large lateral root canal was revealed to extend from half of the root to the lesion with dental cone-beam CT. Root canal treatment was performed as usual with application of calcium hydroxide in root canal. Root canals were finally filled with gutta-percha points and a sealer after 3-month follow-up. The diffuse radiolucent lesion was not observed on X-ray image one year after the root canal filling with good prognosis. Definite diagnosis with dental cone-beam CT is very important as there are a number of reasons for bone resorption lateral to a dental root.

**Key words** : lateral root canal, lateral radiolucent lesion, dental cone-beam CT

---

責任者への連絡先：中島啓介

〒803-8580 福岡県北九州市小倉北区真鶴2-6-1

九州歯科大学 歯学科 口腔機能学講座 歯周病学分野

Tel : 093-582-1131 (内線2031)

Fax : 093-582-1003

Keisuke Nakashima

Division of Periodontology, Department of Oral Functions, Faculty of Dentistry, Kyushu Dental University

2-6-1, Manazuru, Kokura-kita, Kitakyushu Fukuoka 803-8580, Japan

E-mail : nakashimak@kyu-dent.ac.jp

## 抄 録

53歳の女性が、咬合時の左下臼歯部違和感を主訴として歯科医院に来院した。垂直打診により下顎左側第一小白歯は違和感を訴え、電気歯髄診断により失活歯と診断された。デンタルエックス線写真では同歯の歯根遠心部にびまん性の骨吸収像が認められた。さらに、歯科用コーンビームCTにより、主根管の歯根長1/2辺りから遠心の骨吸収像へ伸びる太い側枝の存在が明らかとなった。通法に従い感染根管治療を行い、根管内に水酸化カルシウム製剤を注入した。3ヶ月経過後、ガッタパーチャポイントと根管充填用シーラーで根管充填を行った。根管充填1年後では初診時に認められた骨吸収像は認められず、予後良好と判断された。歯根側方に認められる骨吸収像の原因は複数考えられるため、適切な治療を行うためにも歯科用コーンビームCTを活用して確定診断を行うことが重要であると考えられた。

**キーワード：**根管側枝，側方透過像病変，歯科用コーンビームCT

## はじめに

デンタルエックス線写真上で、根尖周囲に異常が認められず歯根の側方に骨吸収像が認められることがある。そのような骨吸収像の原因としては、歯根亀裂・破折、セメント質剥離、根管側枝、人工的穿孔、根分岐部病変等が考えられる。しかし、デンタルエックス線写真は対象となる部位を二次元に展開するため、写真からの情報だけではその原因を明らかにすることは容易ではない。

国内で1990年代から開発が始まった歯科用コーンビームCTでは、医用CTと比較し低被曝で高画質の画像取得が可能となっている。今回、歯科用コーンビームCTによって下顎第一小白歯の歯根遠心側に認められた骨吸収の原因を明らかにし感染根管治療により良好な予後が得られたため、その治療経過について報告する。

## 症 例

**患者：**53歳の女性

**主訴：**噛むと左下の歯が響く。

**全身的既往歴：**過去に貧血、喘息が認められたことはあったが、現在は特に問題は無い。

**現病歴：**数週間前から食事中に下顎左側第一小白歯に違和感があったが、腫れや痛みがなかったため放置していた。最近になって、噛むと歯が響くようになったため、いわたに歯科小児歯科を受診した。

**現症：**下顎左側臼歯部に対して打診を行ったところ、第一小白歯のみに違和感を認めた。歯の動揺は認められなかった。下顎左側第一小白歯にはう蝕や充填物は認められなかったが、歯冠は両隣接歯に比べやや暗い色調を呈していた(図1A, 1B, 1C)。また、歯周組織検査では歯周ポケットはすべて3mm以下で動揺は認められな

かった。同部位の歯肉に発赤・腫脹は認められなかったが、遠心部歯肉では圧痛が認められた。電気歯髄診断および温度診では反応が認められなかった。

**エックス線所見：**デンタルエックス線写真では、下顎第一小白歯の歯根遠心部から第二小白歯の歯根近心部にかけてびまん性の骨吸収像が認められた(図2)。下顎第一小白歯遠心部では歯根長の約1/2で歯根膜腔が消失していたが、第二小白歯近心部の歯根膜腔に異常は認められなかった。また、下顎第一小白歯の辺縁部および根尖部に骨吸収像は認められなかった。

第一小白歯の根尖部に骨吸収像が観察されず遠心部に存在する原因を明らかにするために、歯科用コーンビームCT(ファインキューブ<sup>®</sup>, ヨシダ製作所)による撮影を行った。その結果、主根管の歯根長1/2辺りから遠心の骨吸収像へ伸びる太い側枝の存在が明らかとなった(図3)。

**診断：**慢性根尖性歯周炎(根管中央付近に根管側枝が存在)

**治療方針：**感染根管治療，コンポジットレジン修復

## 治療経過

初診時には問診および口腔内写真撮影を行った。その後、各種検査(歯周ポケット検査、動揺度検査、電気歯髄診断、デンタルエックス線写真撮影、歯科用コーンビームCT撮影)を行った。検査結果から、慢性根尖性歯周炎(根管中央付近に根管側枝が存在)と診断した。

髄腔開拓を行ったところ、根管内からの排膿は認められなかった。24mmの作業長まで30号のKファイルとHファイルで根管拡大を行い、5%次亜塩素酸ナトリウム溶液(ネオクリナー「セキネ」, ネオ製薬工業)およびルーティ根管洗浄用チップ(ヨシダ)を使って根管洗浄を

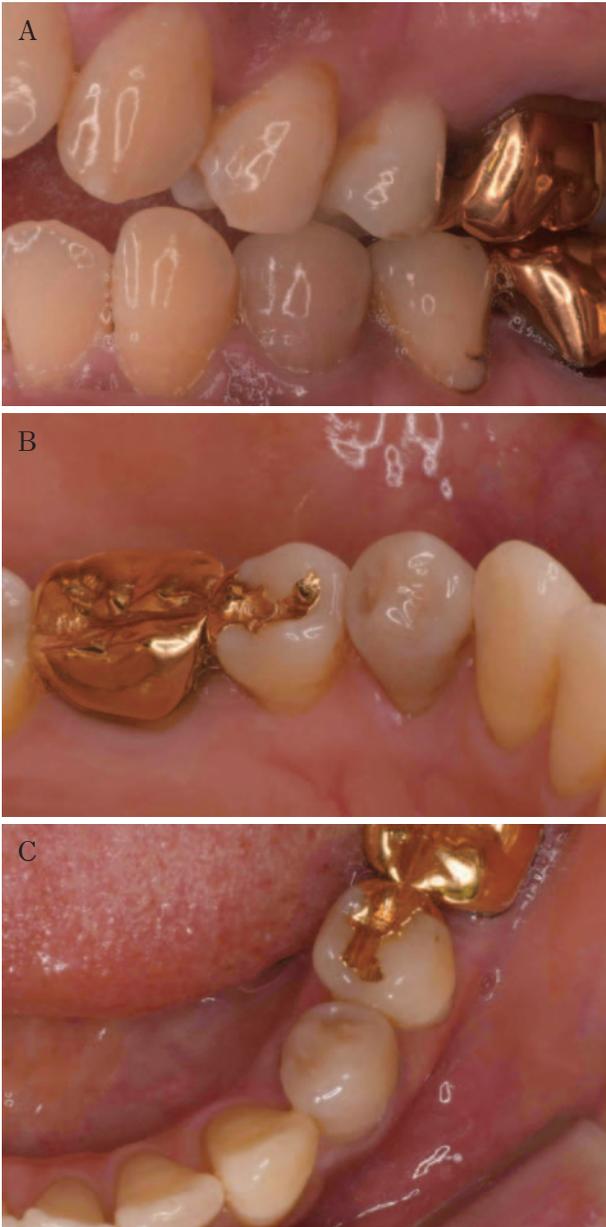


図1 初診時の口腔内写真  
下顎左側第一小白歯の歯冠は両隣接歯に比べやや暗い色調を呈している。



図2 初診時のデンタルエックス線写真  
第一小白歯の歯根遠心部から第二小白歯の歯根近心部にかけて、びまん性の骨吸収像が認められる。

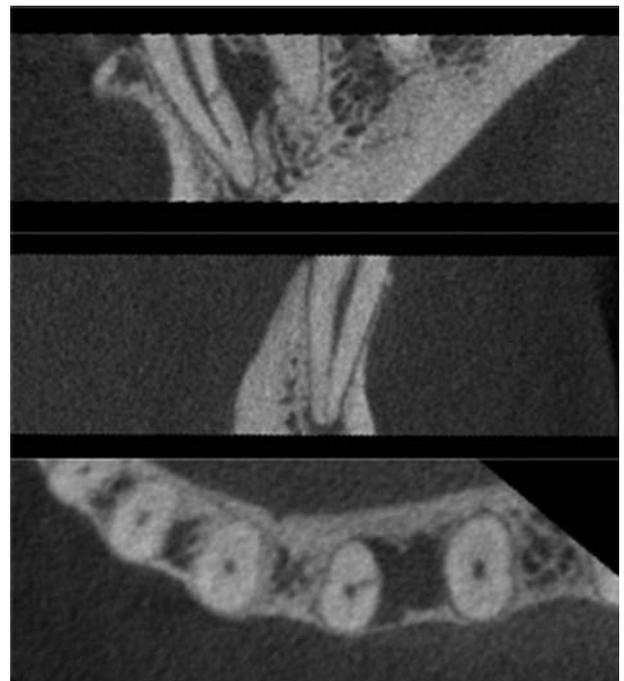


図3 初診時の歯科用コーンビームCT写真  
第一小白歯の主根管の歯根長1/2辺りから遠心の骨吸収部へ繋がる側枝が認められる。

行った。洗浄後、歯科用ホルモクレゾール(クリアエフシー、アグサジャパン)を貼薬し綿栓を根管内に挿入し、水硬性セメント(キャビトン<sup>®</sup>、ジーシー)で仮封した。

10日後に仮封を外したところ、綿栓に腐敗臭は認められなかった。24mmの作業長まで35号のKファイルとHファイルで根管拡大を行い、5%次亜塩素酸ナトリウム溶液およびルーティ根管洗浄用チップを使って根管洗浄を行った。洗浄後、根管内に水酸化カルシウム製剤(ピ

タペックス<sup>®</sup>、ネオ製薬工業)を注入してキャビトン<sup>®</sup>で仮封した。仮封後に撮影したデンタルエックス線写真では、主根管と共に、根管側枝と思われる部分にも水酸化カルシウム製剤が注入されていることが明らかになった(図4)。また、初診時のデンタルエックス線写真と比較して、歯根遠心部の骨吸収像がわずかに改善していた。

2ヶ月後、歯が響くという自覚症状および歯肉の圧痛が消失したため、根管内から水酸化カルシウム製剤を除

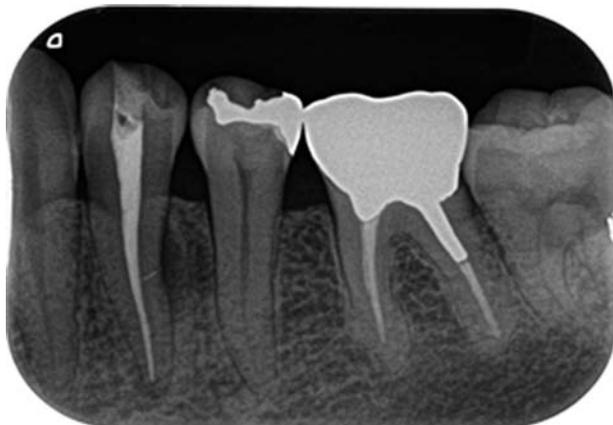


図4 ビタベックス®注入後のデンタルエックス線写真  
主根管と側枝と思われる部分にビタベックス®が注入されている。

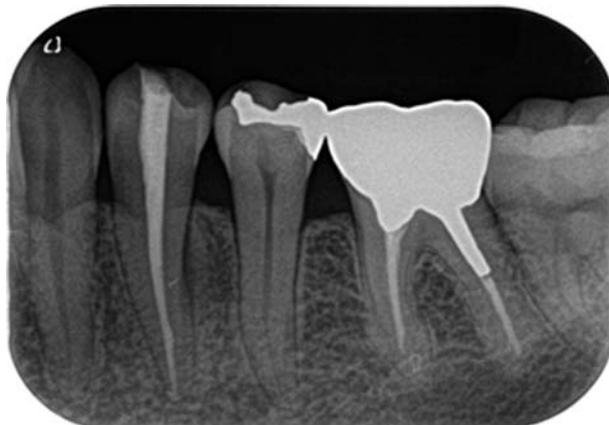


図6 根管充填後一週のデンタルエックス線写真  
根管充填後の経過が良好であったため、口内法でファイバーコアを併用してコンポジットレジン充填を行った。



図5 根管充填直後のデンタルエックス線写真  
側枝のビタベックスはやや吸収されており、骨吸収像には改善が認められる。



図7 根管充填後一年のデンタルエックス線写真  
遠心部の骨吸収像は消失しており、正常な歯根膜腔・歯槽硬線が認められる。

去して5%次亜塩素酸ナトリウム溶液およびルーティ根管洗浄用チップを使って根管洗浄を行った。その後、ガッタパーチャポイントと根管充填用シーラー（チャンネルシーラー®、日本歯科薬品）を使って、側方加圧根管充填を行った。根管充填後に撮影したデンタルエックス線写真では、図4に認められた側枝の水酸化カルシウム製剤の遠心端がやや吸収されており、遠心部の骨吸収像はさらに改善していた(図5)。

1週間後、根管充填後の経過が良好であったため、口内法でファイバーコア(インテグラファイバーポスト、白水貿易)を併用してコンポジットレジン充填(MIローフロー、ジーシー)を行った(図6)。

根管充填1年後の経過を観察するために、デンタルエックス線写真撮影(図7)、歯科用コーンビームCT撮

影(図8)を行った。その結果、初診時に認められた第一小臼歯遠心部の骨吸収像は完全に消失し、歯根膜腔も正常に戻った。

### 考 察

根管内の細菌、細菌の代謝産物、壊死・壊疽した歯髓組織などが原因となって根尖性歯周炎は発症し、デンタルエックス線写真上では根尖を中心として球状の透過像として観察されることが多い。根管は主根管と副根管に分類され、副根管には髓管、根管側枝、根尖分岐等が含まれる。根管側枝は主として根尖側1/3に多く存在するが、細菌等が側枝内へ侵入した場合には歯根外への開口部を中心として球状あるいは半球状に形成される。このような場合、側枝内部は存在する部位と方向によっては

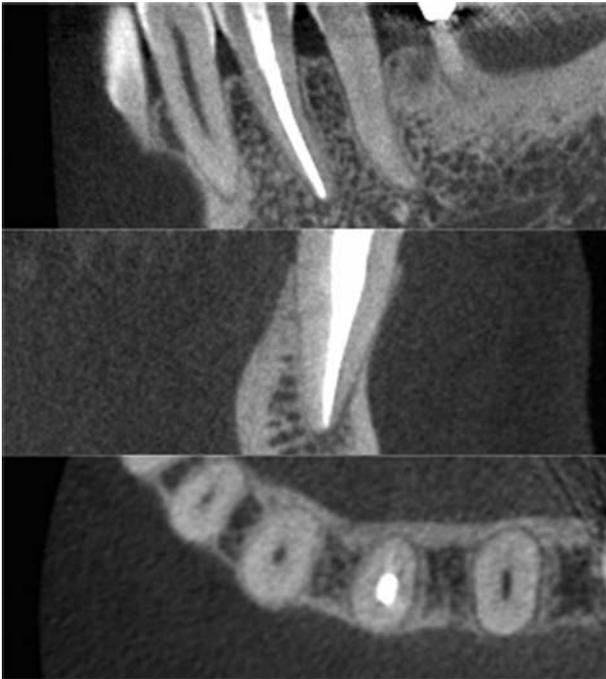


図8 根管充填後一年の歯科用コーンビームCT写真  
三次元的にも骨吸収像は完全に消失し、経過良好である。

機械的操作により清掃することが困難なため予後不良となることが少なくない。

本症例の初診時に撮影したデンタルエックス線写真上では、根尖周囲ではなく遠心面の歯根長1/2を中心とした位置に半球状の骨吸収像が観察され側枝の存在が疑われた。しかし、その時点では歯根破折あるいはセメント質剥離等の可能性も否定できなかったため、歯科用コーンビームCT撮影を行った。その結果、歯根長1/2の位置から遠心部に伸びる側枝の存在とその開口部を中心とした骨吸収像をはっきりと確認でき、慢性根尖性歯周炎という確定診断を得ることができた。

根管治療当初から根管からの排膿は認められず、若干の腐敗臭が認められるのみであった。根管拡大は、最終補綴後の歯根強度を考慮し35号までに留めた。今回の根管洗浄では、可及的に側枝内部まで洗浄液が届くように、5%次亜塩素酸ナトリウム溶液を根管内に満たしルーティ根管洗浄用チップを作業長マイナス1mmの深さまで挿入し根管壁に接触させないように振動させて洗浄を行った。現在、根管洗浄には超音波振動装置を併用することが多いが、本症例では西原<sup>1)</sup>の研究結果からルーティのような可聴域振動装置を併用した。

側枝内部の根管拡大や機械的洗浄は不可能であるため、気化して根管側枝や象牙細管などの細部にまで浸透し殺菌効果が期待できるホルモクレゾール(FC)を根管

貼薬剤として使用した。殺菌作用を有するのはホルマリリンであるが、クレゾールとエタノールの配合により界面張力が低下してより浸透しやすくなる結果、感染根管中の歯髓分解物に含まれる脂肪滴の細菌まで消毒すると報告されている<sup>2,3)</sup>。最近の研究結果からはFCは強い殺菌作用を有する反面、組織為害作用を有するため積極的な使用を避けるべきであるとされている<sup>4,5)</sup>。現在の歯内治療では根管形成・洗浄による操作が主流であるため、根管貼薬剤には補助的効果を期待するのみである。しかし、本症例のように主根管に対して太い側枝がほぼ直角に存在している場合は根管形成器具を到達させることは不可能である。よって、側枝内部を可及的に消毒するため本症例では極少量を短期間、使用した。FCの使用後は腐敗臭がなくなったため、ビタペックス<sup>®</sup>を根管内に注入した。ビタペックス<sup>®</sup>には水酸化カルシウムの他にヨードホルムが配合されている。ヨードホルムはそれ自体には殺菌作用はないが、組織液に触れるとヨウ素を徐々に遊離し緩やかな殺菌作用を有する<sup>6~8)</sup>。ビタペックス<sup>®</sup>の不適切な使用による偶発症<sup>9)</sup>が多数報告されているが、適正使用すれば本症例のように良好な予後が得られると考える。

本症例では、ビタペックス<sup>®</sup>の注入から2ヶ月後には歯の打診痛や歯肉の圧痛は消失し、デンタルエックス線写真においても骨吸収像に改善が見られた。よって、ガッタパーチャポイントと根管充填用シーラーを使って側方加圧根管充填を行った。渡辺らは23歳女性の歯根近心部に病巣が認められた上顎右側犬歯に対して感染根管治療を行い良好な予後を報告している<sup>10)</sup>。その中でも、本報告と同様に根管内にヨードホルムを貼薬後2週間で根管充填を行っている。残念ながら、この報告のデンタルエックス線写真上では明らかな側枝の存在は確認できていない。根管充填時には根管内は無菌であることが理想的であるが、根管内を無菌状態にすることやそれを確認することは困難である。よって、より緊密な根管充填を行い側枝や象牙細管内の取り除けなかった細菌を不活性化させることで、根尖性歯周炎の再発を防止することが望まれる。さらに、支台築造を行う際にもコロナルリーケージが生じないように防湿を行い根管口が口腔内に露出しないよう努めた。当初はファイバーコアによる支台築造後に歯冠修復物によって色調を回復する予定であったが、歯質を削合して欲しくないという強い患者の希望からコンポジットレジン充填による修復処置へと変更した。

根管充填後1年間、無症状で良好に経過したため、デ

ンタルエックス線写真撮影，歯科用コーンビームCT撮影を行った(図7および図8)。初診時に認められた骨吸収像は全く認められず，患歯の歯根膜腔も正常な状態に回復していた。本症例では術式や材料こそ特別なものを使用したわけではないが，診断時に歯科用コーンビームCTにより確定診断を得ることが出来たこと，日々行う基本的な手技を丁寧かつ確実に行ったことが良好な予後に繋がったのではないかと考える。今後もより良い経過をたどることができるよう，咬合の管理を含めた全體的なメンテナンスを継続中である。

#### 参考文献

- 1) 西原英志：可聴域振動を応用した根管洗浄効果に関する研究，日歯保誌，31(2)，626-635，1988.
- 2) 竹中栄子，黒木賀代子，大住伴子：Formocresol(FC)の経日変化に関する研究(11) 起炎性の変化，九州歯会誌，35(1)，39-45，1981.
- 3) 永澤 恒，河野義明：根管消毒剤ホルモクレゾールについて，デンタルダイヤモンド，8月号，36-37，1985.
- 4) 石井 宏：世界基準の臨床歯内療法，医歯薬出版，東京，2015，96-103.
- 5) 林 宏行：エンドに強くなる本，クインテッセンス出版，東京，2011，34-36，171-172，179-181.
- 6) 中島俊明，坂本真喜，生長久み，岡本 莫：水酸化カルシウム系根管充填材“ビタベックス”の臨床使用成績について，日歯保誌，23(1)，194-208，1980.
- 7) 渋谷俊之，堀正樹，横石武美，平井義人，古賀克隆，大曾根正史，高橋一祐，石川達也：エックス線規格撮影を併用したビタベックスによる根管充填の臨床経過について，歯科学報，82(2)，327-333，1982.
- 8) 石川達也，弓井敏郎，平井義人，寺本信三，浅井康宏：同時積層根管充填とは—VitapexとデンタリスKEZを感染根管治療後に用いた場合—，日本歯科評論，479，41-49，1982.
- 9) 河野 哲，松原 誠，大橋たみえ，奥野公巳郎，吉田隆一：根尖孔外への根管治療薬(Vitapex<sup>®</sup>)の溢出により生じた下唇麻痺症例，岐歯学雑誌，41，191-197，2015.
- 10) 渡辺孝章：根管側枝治療の一症例，鶴見大学紀要，51(3)，109-112，2014.

編集委員

委員長	中島啓介
委員	瀬田祐司
委員	吉野賢一
委員	諸富孝彦
委員	田中達朗

平成29年3月25日発行

発行所 九州歯科学会  
〒803-8580 北九州市小倉北区真鶴2-6-1

九州歯科大学内

TEL・FAX 093-571-9555

E-mail: info@kyu-dent-soc.com

URL: <http://kyu-dent-soc.com/>

郵便振替口座 01700-5-32794

発行者 鱒見進一

編集 M's クリエイト

北九州市門司区社ノ木1-3-17

TEL 093-381-1762



パラジウムインレー



金合金インレー



オールセラミックインレー

複数の補綴物の  
メリット・デメリットを  
比較説明できます。



スタンダード  
メタルボンドポーセレン



レジン前装冠



カラーレス  
メタルボンドポーセレン



オールセラミッククラウン

デンタル プロポーザル システム  
**Victory**   
学ぶ、使う、結果が出る

患者さんへの正しい情報提供は  
自由診療へとつながります。

患者さんのデンタル IQ が向上し、  
質の高い治療への理解が高まります。

■標準価格 ¥299,000

■商品構成

スキルアップビデオ

提案型カウンセリングのノウハウをマスター

治療提案書作成ソフト

患者さんにお渡しする説明資料を作成

説明用模型

治療方法をビジュアル的に比較説明



(写真：説明用模型)

●仕様および外観は、製品改良のため、予告なく変更することがありますので、予めご了承ください。●価格は、2009年4月21日現在のものです。消費税は含まれておりません。

●ご使用に際しましては、取扱説明書を必ずお読みください。



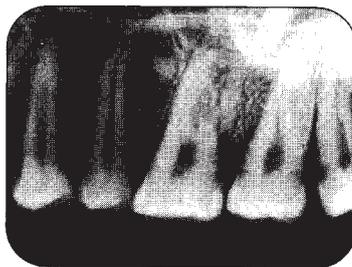
西日本営業所 / 〒604-0847 京都市中京区烏丸通二条下ル秋野々町513  
京都第一生命泉屋ビル8F TEL075-257-7255  
東日本営業所 / 〒110-0016 東京都台東区台東4-14-8 TEL03-3836-3691

プロモーションビデオを配布中! まずはご請求ください。

# Hotela 歯科用口内法X線フィルム

## 特長

- 高感度 (ISO Speed D)
- 高コントラスト
- 迅速定着性
- 各種・各サイズ品揃え
- 鉛ナンバー付き



Dex 現像(2分)

曝射 0.25秒

FFD 20cm

60kVp 10mA

## インスタントフィルム

- 裏面含鉛ビニール
- インスタント現像、自現機汎用タイプ

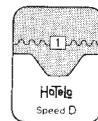
- DIF (標準)
- DIC (小児)
- DIK (咬合)
- DIM (前歯)
- DICK (小児咬合)



## ブラックフィルム

- 鉛箔、黒紙入り
- 自現機、暗室等現像用
- コンパクトタイプ (標準・小児)

- B S/B W (標準)
- BCS/BCW (小児)
- BKS/BKW (咬合)



S:1枚包 W:2枚包



株式会社 阪神技術研究所

本社 〒662-0927 西宮市久保町4-18 ☎0798(33)6321代  
東京支社 〒111-0054 東京都台東区鳥越1-32-5 ☎03(3866)0106代  
九州支社 〒815-0082 福岡市南区大楠1-26-26 ☎092(522)1616代

カタログを準備  
しています。

# Spacy Articulator (Semi-Adjustable) Wing

スペイシー咬合器(半調節)ウイング

THE BEST PARTNER OF DENTISTS

**YDM**  
CORPORATION

SINCE 1948

With the utmost care, and the most advanced manufacturing technology, our innovative products are designed and produced!

よりよい品質と  
新たな信頼を求めて



- 開閉レバーにより、上顎弓の取外しが簡単です。
- 下顎フレームの後方スペースが広いので、作業がしやすくなっています。
- 上顎弓を開口した際、咬合器が後方へ転倒しづらい設計です。
- 咬合器を逆さにしても、上顎弓の3か所の突起により安定して置けます。
- 名前・番号などが記入できるプレートがついています。

**【仕様】**

上下顎フレーム間距離 100mm  
 ポンウィル三角の一边 110mm  
 矢状頬路傾斜角 0~60° (5° 刻み)  
 側方頬路角(ベネット角) 0~30° (5° 刻み)  
 バルクウィル角 20°  
 切歯路角 前方...10°・15°・20° 側方...0°・15°・20°

標準価格 ¥80,300

医療機器届出番号 11B1X1000668D005



株式会社YDM

〒114-0014 東京都北区田端6-5-20  
 TEL03-3828-3161 FAX03-3827-8991  
<http://www.ydm.co.jp/>



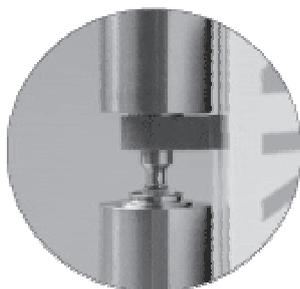
Technical Solutions Company

ISHIKAWA IRON WORKS

曳糸性・牽糸性・凝固性測定装置

NEVA METER

株式会社 石川鉄工所



# GENESiO IN / SETiO EX

internal implant / external implant



ジーシー インプラントシステム「Re(アール・イー)」は、ジェネシオ(インターナルタイプ)、セティオ(エクスターナルタイプ)の2つのシステムで構成されています。



straight taper

## GC IMPLANT Re

アール・イー  
internal implant external implant  
GENESiO IN SETiO EX

ジェネシオフィクスチャー(インターナルタイプ): ストレート14種(φ3.8=5種/φ4.4=5種/φ5=4種)、テーパ=10種(φ3.8=5種/φ4.4=5種)、各カバースクリュー付1本¥25,000  
セティオフィクスチャー(エクスターナルタイプ): ストレート20種(φ3.8=7種/φ4.4=7種/φ5=6種)、テーパ=10種(φ3.8=5種/φ4.4=5種)各カバースクリュー付1本¥25,000

株式会社 ジーシー

高度管理医療機器 20500BZZ00868000 ジーシー インプラント / 高度管理医療機器 21400BZZ00102000 ジーシー スクリューインプラント Re / 高度管理医療機器 21400BZZ00068000 ジーシー インプラント Re

DIC(デンタルインフォメーションセンター) お客様窓口 ☎.0120-416480 受付時間 9:00a.m.~5:00p.m.(土曜日、日曜日、祭日を除く) www.gcdental.co.jp/  
東京都文京区本郷3-2-14 〒113-0033 \*アフターサービスについては、最寄りの営業所へお願いします。  
支店 ●東京(03)3813-5751 ●大阪(06)4790-7333 営業所 ●北海道(011)729-2130 ●東北(022)283-1751 ●名古屋(052)757-5722 ●九州(092)441-1286

\*写真は印刷の都合上、実際の色と異なって見えることがあります。\*製品の仕様および外観は、改良のためお断りなく変更することがあります。\*掲載の価格は、2008年12月現在の希望医院価格です(消費税は含まれておりません)。

## Veracia SA



# Veracia SA

【ベラシア SA】

健保適用品 硬質レジン歯



ベラシア SA アンテリア  
1組...¥780 1箱16組...¥12,480  
管理医療機器  
医療機器認証番号 220AKBZX00078000



ベラシア SA ポステリア  
1組...¥1,040 1箱12組...¥12,480  
管理医療機器  
医療機器認証番号 220AKBZX00079000

平均値咬合器「ハンディ咬合器IIA型」を使用して排列したベラシアSA(咬合未調整)  
\*写真は偏心運動をさせているところです。

排列するだけで  
バランスドオクルージョンが  
得られます。

2009年11月現在の標準医院価格(消費税抜き)です。



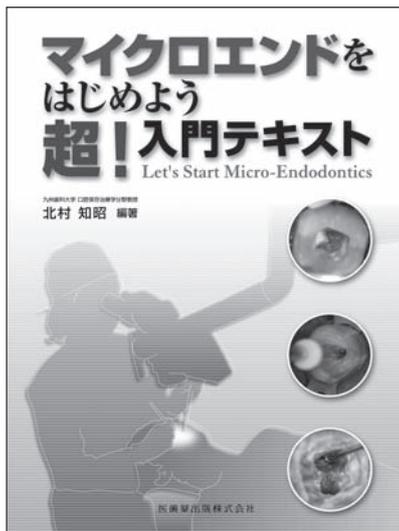
世界の歯科医療に貢献する

株式会社 松風

●本社:〒605-0983京都市東山区福福上高松町11・TEL(075)561-1112(代)

http://www.shofu.co.jp

●支社:東京(03)3832-4366 ●営業所:札幌(011)232-1114/仙台(022)713-9301/名古屋(052)709-7688/大阪(06)6330-4182/福岡(092)472-7595



# マイクロエンドをはじめよう 超! 入門テキスト

北村知昭 編著

マイクロスコープは、もはや「特別」じゃない!  
「特別な道具」ではなく「便利な道具」であるマイクロスコープを臨床に  
取り入れる際の絶好の手引き書

- ◆本書では、マイクロエンド初心者がつまづいてしまいそうな点にフォーカスをあて、マイクロエンドのトレーニングをするうえで押さえておきたいポイントやコツを写真や図を多用してビジュアルに解説。
- ◆歯内治療をマイクロエンドに移行することで日々の臨床レベルが上がることを実感してください。

■A4判変型/72頁/カラー ■定価:(本体4,000円+税) ISBN978-4-263-44388-0

## 非歯原性疼痛へのアプローチ

“原因のわからない” 痛みに悩む患者さんが来院したら

北村知昭・柿木保明・椎葉俊司 編著

“歯の痛みが消えません” という患者さんが来院した時にこの一冊!

非歯原性疼痛への対処を示した実践ハンドブック

■B5判/124頁/2色刷 ■定価:(本体4,000円+税) ISBN978-4-263-44351-4



**IPB** 医歯薬出版株式会社

〒113-8612 東京都文京区本駒込1-7-10  
TEL.03-5395-7630 FAX.03-5395-7633

<http://www.ishiyaku.co.jp/>

# もっとやさしく、よりシンプルに。

チェアユニットの新基軸。

それは、機能はそのままに、可能なまで削ぎ落とされたカタチ。

Create a new standard series.

よりやさしく、より身近な存在になる。



凛とした存在感で、空間を創造する、これからのスタンダードユニット

## CRANESSE

クラネス

### チェア

「もっと優しく」を追求した  
「心地よい安心感」



チェアのもっとも低い位置が40cm<sup>※1</sup>で、段差もなく乗り降りが楽にできます。さらにもっとも高い位置が80cmですので、外科処置などに適しています。カンターチェアは、包み込まれるような新型ポケット形状で優しくお迎えします。

※1 カンター・ステップなしの場合。  
チェアタイプで最低位は40~49cmと異なります。

### ユニット&アーム

洗練されたフォルムが生み出す  
「すっきり快適なスペース」



チェアの下台をなくしたことにより、術者の足元がすっきりし、診療しやすくなっています。しかも、テーブルアームは、先生方の診療スタイルやお好みに合わせて4タイプからお選びいただけます。

### テーブル

高機能なのにシンプルに感じる  
「機能美」



テーブルのハンドルを左右両側に設置することで、どんなポジションからもテーブルを操作しやすくなりました。しかも、操作パネルを最小限にしていますので、シンプルで使いやすいデザインになりました。

### 無影灯

標準装備された明確な  
「あかり」



新開発された「クラネスライトLED(非接触センサースイッチ方式)」を標準装備しています。クラネスライトLEDが、先生方の診療を明るくサポートします。

詳しくはクラネスウェブサイトをご覧ください。  
<http://www.cranesse.com>

◎販売名:クラネス ◎一般的名称:歯科用ユニット

◎認証番号:224AKBZX00124000(管理医療機器 特管 設置) ●製造販売元:株式会社吉田製作所

●発売元:  株式会社 **ヨダ** 〒110-8507 東京都台東区上野7-6-9 TEL.03-3845-2941(診療機器部)

*Happy Smiles &*

*Heartful Communication*

健康な歯から、  
素敵な笑顔が生まれます