連載総説

Bio-PIXE その理論と応用

第6章 歯学への応用 ——口腔粘膜疾患と歯科用重金属——[†]

石橋 修

岩手医科大学歯学部口腔外科学第二講座
020-8505 盛岡市中央通 1-3-27

Key Words: oral mucosal lesion, dental heavy metal, dental metal allergy, trace element, particle induced X-ray emission (PIXE)

1. はじめに

口腔粘膜疾患のなかには、歯科用重金属がその一原因と考えられている疾患がある^{1),2)}。これらの疾患には、局所でのアレルギー性接触皮膚（粘膜）炎として、口内炎、舌炎、歯肉炎などの形をとるものがある。また、接触部とは別の部位に発症する全身性接触皮膚（粘膜）炎には、扁平苔癬や掌蹠膿疱症などがある。アレルギー性接触皮膚炎は、原因物質（アレルゲン）と直接接触している部位に病変が認められるために容易に診断がつき、かつ対処ができる。しかし、全身性接触皮膚炎のアレルゲンは、食物、飲料水、金属補綴修復物など多岐にわたるものに含まれていると考えられる。また、その吸収経路は、経口的、経皮的、経鼻的など実に複雑であり、その原因解明には困難なことがある。

金属によるアレルギーは、即時型と遅延型をとることが知られている³⁾。しかし、歯科用重金属が原因と考えられている粘膜疾患のなか

には、本質的なことがほとんどわかっていない疾患も多い。

本稿では、歯科用重金属が原因と考えられている口腔粘膜疾患の病因論に加え、当講座で行っている口腔健康粘膜の含有元素の解析データを含め、疾患に対する最近の基礎的研究面を紹介しながら、口腔粘膜疾患と歯科用重金属の関係について述べてみたい。

2. 免疫についての基礎知識

アレルギーや自己免疫疾患は、われわれの体に備わっている免疫機構によって引き起こされるものであり、口腔粘膜疾患と歯科用重金属との関わりについて考えた場合、免疫についての理解が必要となる。そこで、免疫のしくみについて簡単に触れてみたい。

免疫とは、どのようなものを一言で説明するとすれば、生体が体の中の自分の組織や細胞（自己）と自分の組織でないもの（非自己）とを識別するための基本的な仕組みである。すなわち、外界から体の中に侵入してくるウイルス、細菌、金属元素などが非自己にあたる。この非自己が抗原と呼ばれるものであり、抗原に対応するものが抗体である。

抗原が体内に侵入した場合、まずはじめにマクロファージやランゲルハンス細胞がこれを非自己として認識し、その情報がリンパ球に伝達

[†] Bio-PIXE, Theory and Applications. Chapter 6. Application to the Dentistry — Oral Mucosal Lesions and Dental Heavy Metals—. Shu ISHIBASHI: Second Department of Oral and Maxillofacial Surgery, School of Dentistry, Iwate Medical University, 1-3-27 Chuodori, Morioka-shi, Iwate Pref. 020-8505, Japan.

されることにより感作が成立する。マクロファージは、抗原が体内に侵入すると、これを貪食する働きがある。また、この抗原をリンパ球に提示する作用も重要な役目である。さらに、リンパ球における細胞間相互作用にも関与しており、免疫反応の各段階できわめて重要な役割を演じている⁴⁾。

ランゲルハンス細胞は、抗原の貪食やリンパ球への伝達など、マクロファージに類似した働きを有している⁵⁾。

リンパ球は、大きくわけて B 細胞と T 細胞との 2 種類がある。B 細胞の表面には、最終的に分化した形質細胞が産生する免疫グロブリンと同様の抗原特異性を有する膜結合型の免疫グロブリンレセプターがあり、これが抗原を認識する。一方、T 細胞の表面にある T 細胞抗原レセプターは、抗原を提供している細胞（抗原提示細胞）の膜上にある抗原のみを認識するものであり、抗原が遊離した状態では T 細胞には結合できず、ここが T 細胞と B 細胞の大きな相違である^{4), 6)}。

また、B 細胞は、粘膜上皮下の粘膜関連リンパ組織 (mucosa associated lymphoid tissue : MALT) にも散在し、外界から侵入してきた抗原に対して、IgA クラスの抗体を産生している。産生された IgA は、粘膜表面に分泌されることにより、抗原の侵入を局所で阻止するものであり、このような働きを局所免疫という^{7), 8)}。

生体には 2 兆個のリンパ球があると推定されており、これらが多くの抗原にそれぞれ対応することになる。すなわち、いかなる外来抗原に対しても対応できるだけのレセプターが形成されることにより、免疫応答が行われ、これらの反応が過度に生じた場合に組織傷害を引き起こした結果がアレルギーである^{4), 6)}。

アレルギーの呼び名は、1907年にオーストリアの小児科医である von Pirquet が、ギリシャ語の *allos* (変わった) と *ergon* (反応能力) とから *allergy* という新たな単語を提唱

し、以後世界中で用いられるようになった。

アレルギー反応は、基本的に免疫反応と何ら変わりなく、あくまでも抗原とそれに対応する特異的抗体、または感作リンパ球との特異的な反応であり、一度体内に侵入した抗原に再度触れると種々の免疫反応を起こし、顕著な異常（皮膚・粘膜の発赤、咳、涙、鼻汁など）を引き起こすものである。

現在、アレルギー反応の分類として広く受け入れられているものに Coombs-Gell-Storks の分類がある⁹⁾。この分類は、アレルギー反応を I から IV 型に分類したものであったが、近年、この分類に II 型アレルギーの亜型ともいえる V 型が加えられた。

I 型アレルギー：抗原が侵入後、抗原提示細胞により B 細胞に提示され、ヘルパー T 細胞の助けにより抗原特異的 IgE が産生される。局所的に産生された IgE は、局所の肥満細胞の Fcεレセプターに結合する。また、IgE は局所だけでなく血流中の好塩基球や他の組織の肥満細胞の Fcεレセプターにも結合し、アレルギー反応の誘発を可能にする¹⁰⁾。代表的な疾患は、気管支喘息、蕁麻疹、アレルギー性鼻炎などがあげられる。

II 型アレルギー：抗原と抗体および補体が細胞表面に結合した結果、その細胞が傷害を受けることにより生じる反応である¹⁰⁾。溶血性貧血などがこのような反応により生じる。

III 型アレルギー：各臓器に広く分布する抗原や血中の溶解性抗原に対する抗体が大量に産生されると、抗体抗原複合体が形成され、網内系がそれを十分処理できないときなどに起きる¹⁰⁾。血管炎、多発性遊走性関節炎、腎炎などが代表される。

IV 型アレルギー：I から III 型は、抗原と抗体との反応によるものであったが、IV 型は抗体との関与なしに抗原と T 細胞との反応により引き起こされるものであり、遅延型アレルギーともいわれている¹⁰⁾。

V 型アレルギー：抗体が組織に傷害を与える

ことなく細胞を刺激し、その細胞の機能を亢進させることにより発症するものであり、甲状腺機能亢進症などがあげられる¹¹⁾。

I型からV型アレルギーのなかで、われわれが臨床の場で遭遇するほとんどの疾患が遅延型アレルギーに該当するものであり、歯科用金属アレルギーとの関わりが強いものと考えられている。遅延型アレルギーは、分子量の小さい化学物質（ハプテン：分子量1000以下）が粘膜上皮の蛋白質と結合し、本来生体もっていない蛋白構造が生じることにより発生することがある。いわゆる、生体にあるはずのない化学物質が存在した場合、生体はこれを異物とみなし拒絶反応を引き起こすことによっている¹²⁾。

3. 歯科治療に用いられる主な金属補綴修復物

口腔粘膜疾患の原因としては、歯科用重金属が関与する症例は数多く報告されている^{13)–15)}。これらの疾患の原因金属元素をみるとHg, Cu, Au, Sn, Pt, Mn, Zn, Ni, Pd, Co, Cr, Cdなど多くの元素が関与している。そこで、一般的に口腔内にはどのような歯科用合金が使われ、また、どのような形の金属補綴修復物（図1）が装着されているかを以下に紹介する。

3.1 全部鋳造冠（クラウン）

齲蝕（虫歯）により歯の崩壊が著しい場合には、歯の全体を金属で覆うものである。金属組成は、製品により多少異なるが、Au：12%、Pd：20%、Ag：46%、Cu：20%、その他：2%の金属が用いられている。また、前歯部では、唇側に歯と同色の色調を加えた金属冠を用いる。

3.2 内側性修復物（インレー）

歯の一部が齲蝕により部分的に欠損した場合には、その一部を金属で修復するものである。金属組成は、全部鋳造冠と同様のものを用いる。

3.3 アマルガム充填

3.2と類似した歯の欠損に対して、インレーと異なる材料を用いて治療するものである。金属組成は、Ag：40%以上、Sn：32%以下、Cu：30%以下、Zn：2%以下、Hg：3%以下である。

3.4 クラスプ

義歯（入れ歯）についている針金状の部分である。クラスプには、鋳造物と既製のクラスプ線がある。前者は、クラウンと同じ組成である。後者の金属組成は、製品により多少異なるが、Co：46%、Cr：20%、Ni：22%、Mo：3%以上、W：3%以上、その他：6%以下である。

3.5 歯科矯正用ワイヤー

矯正治療において歯を移動する際に用いるワイヤーである。ワイヤーの種類は、Ni・Ti系（Ni：約55%、Ti：約45%）、Co・Cr系（Cr：約20%、Mn：約2%、Fe：約15%、Co：約40%、Ni：約15%、Mo：約7%）などがある。

以上のように、口腔内にはそれぞれの治療目的、強度、審美性、機能面などから種々の合金が用いられている。

4. 歯科用重金属が原因と考えられる疾患

日常みられる金属アレルギーの原因には、ネックレス（図2）、指輪（図3）、イヤープラス（図4）、遊び場の砂などの金属イオンによる皮膚炎がある。口腔領域においては、金属補綴修復物などが原因と考えられるアレルギー疾患には、口腔扁平苔癬、舌炎、舌痛症、口唇炎、クインケ浮腫などがある。また、これらによる全身性皮膚炎には、皮膚扁平苔癬（図5）、掌跖膿疱症（図6）などがある。今回は、口腔領域を中心に疾患とその特徴とを以下に述べてい。

4.1 口腔扁平苔癬（図7）

扁平苔癬は、皮膚および口腔粘膜の炎症性角

化症であるが、皮膚と口腔粘膜の臨床症状や経過は、まったくといってよいほど異なっている。しかし、病理組織学的所見はよく一致することから同一の病変と考えられている。

原因の詳細は明らかでないが、最近の研究では細胞性免疫機序の関与が推測されている。また、その他にも金属アレルギー、細菌またはウイルス感染、肝炎（特にC型肝炎）なども関与しているといわれている^{2),16),17)}。

症状の多くは、両側口腔粘膜に網状、斑状、丘状の型をとるとともに白色線の特徴とし、粘膜は萎縮性でびらんを伴うことがあり“しみる”などの自覚症状を訴える。

4・2 舌炎(図8)、舌痛症

舌炎の多くは、舌乳頭の萎縮による舌の平坦化に加え、発赤や腫脹がみられ灼熱感や疼痛(舌痛症)を伴う疾患である。

原因としては、加齢に伴う変化、ビタミンや微量元素の欠乏、細菌などがあげられる。また、歯科用金属によるアレルギーやガルバニー電流(口腔内に2種類以上の金属が存在した場合電位差が生じ、ときに金属の腐食が起こる)においてもこれらの症状がみられることがある^{18),19)}。

4・3 口唇炎(図9)

外界からの接触源が作用して生ずる口唇の炎症である。

原因は、口唇に直接接触する口紅をはじめとする種々の化粧品、金属製の笛、歯科用材料、飲料水の缶などがある。また、手などを介して口唇に接触するマニキュア、白髪染、ハンドクリーム、整毛剤など、実にさまざまなものがある²⁰⁾。

症状は、一般的に原因物質の接触後まもなく発赤、腫脹を呈する。やがて小水疱が出現し鱗屑、痂皮が生じ原因が除かれると治癒する²⁰⁾。

4・4 クインケ浮腫(図10)

粘膜下層における急性、一過性かつ限局性の浮腫をクインケ浮腫という。

原因は、アレルギー性または突発性のものと きわめてまれな遺伝性血管神経性浮腫とがある。

症状は、皮膚または粘膜の異常感が先行し、突然に口唇が腫脹し硬く隆起するが紅潮はみられない。腫脹は、数日後痕跡なく消退する。本疾患の予後はよいが、遺伝性血管神経性浮腫は不定間隔に再発を繰り返し、喉頭浮腫も加わりまれに窒息死する場合もある^{21),22)}。

5. アレルギー疾患における原因金属元素の同定法

金属アレルギーの同定法としては、patch test(図11, 12)が最も多く用いられており、これによりアレルゲンとしての金属元素を特定し、原因となっている金属の排除が行われる。しかし、patch testの感作陽性率は、健常者が3.1%、アレルギー性皮膚炎疾患の疑いのある有病者が8.4%との報告はあるが、歯科用重金属に限定されるアレルギー疾患の頻度はまれである¹⁴⁾。

日常生活においては、われわれの身のまわりに多くの金属製品が存在している。また、口腔内には、これらに加え金属補綴修復物などが存在している。これらの修復物のなかでアレルゲンとなる金属が含まれているかを正確に特定するためには、それぞれの修復物を個々に測定する必要がある。しかし、多くの修復物の装着がある場合には、そのすべてを除去し測定することには難しいものがある。

アレルギー性接触皮膚炎は、T細胞が感作することにより引き起こされる代表的な遅延型過敏反応である。接触皮膚炎の多くは、ハプテンの経皮的な暴露により生ずるが、このハプテンが表皮細胞上の自己由来ペプチドと結合した後、抗原提示細胞(antigenpresenting cell: APC)に捕捉されるものか、APC上のペプチ

ドに直接結合するかについては意見の一致をみていない^{10),12),13)}。しかし、いずれにおいても病巣部には、ハプテンとしての金属元素が存在するものと推測される。そこで、われわれは病巣部から直接に試料を採取し、その含有する種々の元素についての分析を試みた。

これまでに当教室では、医療用小型サイクロトロンを用いてコントロールとしての健常者口腔粘膜、舌、骨、唾液、血清などの元素分析を行ってきた。これら各検体から検出した元素は、必須元素 (essential element) と汚染元素 (contaminated element) に分類される。必須元素は、その含有量により多量元素 (bulk element) と微量元素 (trace element) に分けられる。さらに多量元素は、O, C, H, N の主要元素 (major element) と Ca, P, S などの準主要元素 (submajor element) に分類される。また、通常はきわめて少量しか存在しないが、近年測定方法の進歩により必須性が指摘されている元素を超微量元素 (ultratrace element) と呼ぶようになった。これら以外の必須性が確認されていない元素は汚染元素として分類されている^{23),24)}。

本稿では、健常者口腔粘膜から検出された必須元素の準主要元素、微量元素、超微量元素と汚染元素について、その分析方法と分析結果を紹介する。

5・1 粒子励起X線分光法 (Particle Induced X-Ray Emission : PIXE)

PIXE 法は、小型サイクロトロンから 2.9 MeV の陽子ビームを試料に照射し、発生した特性X線を Si(Li) detector からなる two detector system により検出後、マルチチャンネルアナライザによりスペクトルに変換し各元素を検出するものである。また、本法は、標準液を加えることにより、少量の試料から同時に多種類の元素の定性、定量をすることができ、かつその精度と信頼度は従来の分析方法と比較して格段に高く生体試料の分析には最適な方法で

ある^{25),26)}。

5・2 試料作製

測定前処理として、組織採取後付着している血液の除去と細胞の浸透圧を一定に保つために、生理食塩水中で攪拌、洗浄を行う。次に、ホットプレートを用いて乾燥試料の作製を行う²⁵⁾。

硝酸灰化法²⁷⁾：専用のテフロン容器を用い、乾燥試料 5mg, 硝酸 200 μ l, 内部標準元素として原子吸光分析用の 1000 ppm インジウム (In) 標準液 (和光純薬工業 (株)) 5 μ l を加え、Micro-wave Oven 200 W にて 2 分間加熱を行う。その後、1 分間自然冷却を行い、さらに 2 分間加熱することにより液体試料の作製を行う。この液体試料をクリーンベンチ内で厚さ 4 μ m のポリプロピレンフィルム (東レ (株)) に 5 μ l を滴下し、自然乾燥後測定用のターゲットとする。

定量には、パーソナルコンピュータ (Spectrum-Analysis Program for PIXE : SAPIX) を用いて行っている²⁸⁾。

5・3 測定結果

ヒトの健常頬粘膜 62 組織から準主要元素、微量元素、超微量元素の計 24 種類の必須元素と汚染元素の 11 種類が検出された。しかし、揮発性元素 (volatile element) の Cl と Br に関しては、試料作製時に硝酸灰化法を用いているため、検出数と検出率のみの記載とした。

準主要元素の Na, Mg, P, S, Cl, K, Ca の 7 元素は、ほぼ全試料から検出され、検出量においても準主要元素以外の元素より高濃度に検出された²⁵⁾ (表 1)。

微量元素は、Si, V, Cr, Mn, Fe, Co, Ni, Cu, Zn, Se, Mo, Sn の 12 元素が検出された。そのなかでも Si, Mn, Fe, Co, Zn は、90% 以上の試料から検出された。検出量では、Si, Fe, Zn がそれぞれ 50 μ g/g 以上と高濃度であった。次いで Cu, Sn, Ni の順で濃度が高い結果であった。それ以外の微量元素は 10 μ g/g 以下と低濃度で

あった²⁵⁾(表1)。

超微量元素は、Ge, As, Br, Rb, Pd の5元素が検出された。BrとRbは90%以上の試料から検出されたが、それ以外の元素は35%以下と低い検出率であった。検出量は、いずれも5 $\mu\text{g/g}$ 以下と低濃度であった²⁵⁾(表1)。

汚染元素は、Al, Ti, Ga, Sr, Zr, Nb, Ag, Sb, Au, Hg, Pb の11元素が検出された。なかでもAlとPbは全試料から検出され、次いでTi, Sr

の順に高頻度に検出された。しかし、それ以外の7元素の検出率はいずれも20%以下と低い検出率であった。検出量は、Alが $84.8 \pm 77.7 \mu\text{g/g}$ と高濃度であったが、その他の汚染元素は、10 $\mu\text{g/g}$ 以下と低濃度であった²⁵⁾(表1)。

また、最近では先に述べた粘膜疾患のうち、口腔扁平苔癬などの元素分析もあわせて行っている。口腔扁平苔癬患者の病巣部口腔粘膜(疾患群)と健常者の口腔粘膜(健常群)との含有

表1 ヒト健常者頬粘膜からの検出元素

元素分類	元素名	濃 度 (Mean $\pm$ SD)	検出数	検出率 (%)
準主要元素 (mg/g)	Na	14.9 $\pm$ 9.05	62	100
	Mg	0.20 $\pm$ 0.12	61	98.4
	P	3.61 $\pm$ 1.68	62	100
	S	4.92 $\pm$ 1.97	62	100
	Cl *		62	100
	K	2.78 $\pm$ 1.83	62	100
	Ca	0.42 $\pm$ 0.31	62	100
微量元素 ($\mu\text{g/g}$)	Si	139 $\pm$ 155	59	95.2
	V	2.53 $\pm$ 1.09	12	19.4
	Cr	6.40 $\pm$ 8.13	53	85.5
	Mn	1.86 $\pm$ 1.16	56	90.3
	Fe	116 $\pm$ 74.8	59	95.2
	Co	2.16 $\pm$ 2.94	37	59.7
	Ni	10.8 $\pm$ 25.3	55	88.7
	Cu	18.7 $\pm$ 25.7	62	100
	Zn	67.6 $\pm$ 32.2	62	100
	Se	1.43 $\pm$ 1.70	48	77.4
	Mo	3.99 $\pm$ 6.77	17	27.4
	Sn	13.7 $\pm$ 7.78	14	22.6
超微量元素 ($\mu\text{g/g}$)	Ge	0.22 $\pm$ 0.07	3	4.8
	As	0.67 $\pm$ 0.58	21	33.9
	Br *		58	93.6
	Rb	4.96 $\pm$ 3.69	60	96.8
	Pd	3.07 $\pm$ 0.67	7	11.3
汚染元素 ($\mu\text{g/g}$)	Al	84.8 $\pm$ 77.7	62	100
	Ti	6.40 $\pm$ 4.50	51	82.3
	Ga	0.50	1	1.6
	Sr	0.95 $\pm$ 0.51	28	45.2
	Zr	0.71 $\pm$ 0.34	8	12.9
	Nb	0.82 $\pm$ 0.71	9	14.5
	Ag	5.56 $\pm$ 3.39	11	17.7
	Sb	5.99 $\pm$ 5.44	4	6.5
	Au	2.79 $\pm$ 1.93	11	17.7
	Hg	1.10 $\pm$ 0.68	9	14.5
	Pb	7.32 $\pm$ 8.36	62	100

試料総数: 62

*: volatile element のため検出数と検出率のみを記載。

図 1 口腔内に装着されている金属補綴修復物

図 2 ネックレスによる金属アレルギー

図 3 指輪による金属アレルギー（左手第三指掌側）

図 4 イヤーピアスによる金属アレルギー（右側耳垂）

図 5 皮膚扁平苔癬（両側下肢）

図 6 掌蹠膿疱症（右側手掌）

図 7 口腔扁平苔癬 (左側頬粘膜)

図 8 舌 炎

図 9 口唇炎 (上唇)

図 10 クインケ浮腫 (下唇)

図 11 patch test に用いる試薬

図 12 patch test の判定結果 (背部)

量の比較では、疾患群の方が健常群より各元素において全体的に高い傾向にあった。なかでも歯科用合金の元素であるPdは、疾患群において有意に高い値を示した¹⁵⁾。

6. 金属アレルギーとその予防

金属アレルギーは、一度発症すると長年にわたり生じるものであり、症例によっては一生続く場合もある。齦蝕は、現代人にとって最も多い疾患であり、成人（日本人）の約95%が罹患している²⁹⁾。すなわち、ほとんどの成人の口腔内には、何らかの歯科用合金が装着されていることになる。これらが金属アレルギーの原因であることは、ごくまれにしか起こらないことである。しかし、金属が口腔内に装着されている以上、そこに感染や傷などが存在する場合は免疫細胞が集まっており、原理上感作は起こりやすく、また誰にでも発症する可能性がある。

歯科治療に用いられる材料は、生体にとって無為害性で、安定性が高く、強度があり、操作性のよいものが望ましく、また、これらについて多くの研究や検討が行われてきた。しかし、口腔内は唾液、肉肉滲出液、口腔内細菌による酸産出、食渣、ガルバニー電流、温度変化、咬耗など金属の腐食にとって過酷な条件下にある。そこで、腐食を防ぐためには一般的にどのようなことに注意すべきかを以下に記す。

口腔内（唾液）は、本来弱アルカリ性である。しかし、口腔清掃が不良な場合には、齦蝕や歯周炎の存在から、口腔内細菌による酸が産生され、口腔内に装着されている金属の腐食を起こす条件が大きくなる。そこで、これらを防ぐためには毎食後のブラッシング（歯磨き）はもちろんのこと、ポンティック（橋義歯の人工歯）の基底面や義歯床（入れ歯の粘膜接触部）の清掃が大切である。

口腔外では、普段皮膚に直接触れることの多いアクセサリによる皮膚炎が生じている。なかでも最近では、イヤープラスによるNi、Coの金属アレルギーの頻度が高くなっている。その

ため、一度感作された金属に対しては、歯科治療においても支障をきたす可能性が指摘されており^{9),30)}、金属製アクセサリの装用には注意を要したい。しかし、われわれの周りには、これら以外にも多くの金属製品が存在しており、その暴露経路は多岐にわたるものと考えられ、現代での生活環境では、今後増える可能性のある疾患の一つであると思われる。

7. おわりに

口腔粘膜疾患と歯科用重金属について、金属元素が原因と考えられている疾患とその発症機序について概説した。しかし、抗原の同定や疾患の発症機序には、明らかとされていないことも多く、さらなる解明が望まれる。

謝 辞

本研究の一部は、(株)日本アイソトープ協会仁科記念サイクロトロンセンター（NMCC）の施設を利用して行った。特に研究の遂行に当たり、世良耕一郎助教授（本学サイクロトロンセンター）ならびに二ツ川章二部長（NMCC）に感謝の意を表します。

本研究の一部は、平成11、12年度文部省科学研究費（課題番号11877354）と（課題番号11672003）および平成11年度文部省私立大学ハイテク・リサーチ・センター整備事業補助金によるものである。

文 献

- 1) Lundstro, I. M. C.: Allergy and corrosion of dental materials in patients with oral lichen planus, *Int. J. Oral Surg.*, **13**, 16-24 (1984)
- 2) 伊東大典, 南雲正男: 口腔扁平苔癬—基礎的研究の進歩—, *日口粘膜誌*, **1**, 1-16 (1995)
- 3) 谷奥喜平, 三浦 修, 野口義圀, 篠野 倫 編集: 遅発型アレルギーと即時型アレルギーとの関係, “皮膚と免疫・アレルギー—その基礎から臨床まで—”, pp. 16-29 (1974)
- 4) 藤林孝司: マクロファージ, “歯科口腔領域のやさしい免疫のはなし”, pp. 16-18, 書林, 東京 (1983)

- 5) 井上昌幸, 中山秀夫編集: 皮膚の免疫応答, “歯科と金属アレルギー”, pp. 168-180, デンタルダイヤモンド社, 東京 (1999)
- 6) 井上昌幸, 中山秀夫編集: 抗原と抗体, “歯科と金属アレルギー”, pp. 139-143, デンタルダイヤモンド社, 東京 (1999)
- 7) 矢田純一著: 抗体についての基礎知識, “医系免疫学”, pp. 14-38, 中外医学社, 東京 (1995)
- 8) 矢田純一: 粘膜関連リンパ組織, 日本醫事新報, 3812, 54 (1998)
- 9) 中山秀夫, 禾 紀子, 鈴木明宏, 堀内 聡: アレルギーと歯の金属, 日本歯科医師会雑誌, 40, 893-903 (1987)
- 10) 井上昌幸, 中山秀夫編集: 組織傷害, “歯科と金属アレルギー”, pp. 159-167, デンタルダイヤモンド社, 東京 (1999)
- 11) 矢田純一著: アレルギー, “医系免疫学”, pp. 295-324, 中外医学社, 東京 (1995)
- 12) 谷奥喜平, 三浦 修, 野口義男, 篠野 倫編集: 金属アレルギー, “皮膚と免疫・アレルギー—その基礎から臨床まで—”, 金原出版, 東京, pp. 355-369 (1974)
- 13) 鈴木克彦: 歯科における金属アレルギーパッチテストと修復物元素分析の結果一, 日歯保誌, 36, 1722-1731 (1993)
- 14) 安藤智博, 安藤順子: 歯科用金属アレルギー, 歯界展望, 88, 907-914 (1996)
- 15) 中村正明, 藤井弘之, 中村誠司, 奥野 攻, 高田雄京, 杉山芳樹, 大島 浩: 歯科臨床とアレルギー, 日歯医学会誌, 18, 64-74 (1999)
- 16) Toto, P. D. and Nadimi, H. T.: An immunohistochemical study of oral lichen planus, *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.*, 63, 60-67 (1987)
- 17) Farthing, P. M. and Crucicly, A. T.: Expression of MHC Class II antigens (HLA DR, DP and DQ) by keratinocytes in oral lichen planus, *J. Oral Pathol. Med.*, 18, 305-309 (1989)
- 18) 中瀬 実, 田中礼子, 野村城二, 川原田裕子, 西井宏世, 田川俊郎: 舌痛症の臨床統計的検討, 口科誌, 45, 311-315 (1996)
- 19) 井上昌幸, 中山秀夫編集: 口腔内の起電力と金属の溶出, “歯科と金属アレルギー”, pp. 28-37, デンタルダイヤモンド社, 東京 (1999)
- 20) 西山茂夫著: 口唇炎および口角炎, “口腔粘膜疾患アトラス”, pp. 53-67, 文光堂, 東京 (1998)
- 21) 児玉順三: 遺伝性血管神経性浮腫の病態と治療, 治療, 67, 53-57 (1985)
- 22) 江幡重人, 藤井善隆, 小島泰史, 田中弘彦: 顎下部の頸部血管神経性浮腫 (クインケ浮腫) により術後気道閉塞を生じた 1 症例, 麻酔, 43, 764-766 (1994)
- 23) 和田 攻著: 金属と人, “金属とヒト—エコトキシコロジーと臨床—”, pp. 9-19, 朝倉書店, 東京 (1992)
- 24) 和田 攻, 柳沢裕之: 微量元素の種類とその生理的役割, 日本臨牀, 1, 5-11 (1996)
- 25) 石橋 修: 粒子励起 X 線分光法 (PIXE 法) による口腔健康粘膜の元素分析, 日口粘膜誌, 4, 91-100 (1998)
- 26) Sera, K., Yanagisawa, T., Tsunoda, H., Futatsugawa, S., Hatakeyama, S., Suzuki, S. and Orihara, H.: The Takizawa PIXE facility combined with a baby cyclotron for positron nuclear medicine, *Int. J. PIXE*, 2, 47-55 (1992)
- 27) Futatsugawa, S., Hatakeyama, S., Saitou, S. and Sera, K.: Present status of NMCC and sample preparation method for bio-samples, *ibid.*, 3, 319-328 (1993)
- 28) Sera, K. and Futatsugawa, S.: Personal computer aided data handling and analysis for PIXE, *Nucl. Instr. Meth. Phys. Res.*, B109/110, 99-104 (1996)
- 29) 厚生省健康政策局歯科保健課調べ: 歯科疾患実態調査の概況要旨 (1999)
- 30) 井上昌幸, 中山秀夫編集: 金属アレルギーの予防, “歯科と金属アレルギー”, pp. 128-135, デンタルダイヤモンド社, 東京 (1999)