



免疫機構からとらえる 歯科臨床

齋藤 俊夫



さいとう としお

●千葉県船橋市開業（齋藤歯科医院）、船橋歯科医師会理事 ●歯学博士 ●日本歯科大学生命歯学部口腔外科学講座非常勤講師、東京歯科衛生専門学校非常勤講師 ●1978年日本歯科大学卒業、82年日本歯科大学大学院修了 ●1954年2月生まれ、千葉県出身 ●主研究テーマ：骨代謝、歯科関連パソコンソフト作成

要 約

口腔には多数の細菌が存在し、それに対応して免疫機構が存在する。さらに細菌だけでなく、生体の恒常性を保つために様々な外敵因子や変容した生体にも監視の目を光らせている。恒常性を保つ平衡状態が崩れていくと病気になったり、ひいては生命の終焉を迎えることになる。歯も生体の一部であることを認識し、生体が本来の恒常性を保てるような歯科臨床を考えていくことが大切である。

1. 細菌の世界

LED（発光ダイオード）を使い熱の発生量が少ないために、従来より長い間細菌を観察できる位相差顕微鏡が以前のものより安価に手に入るようになった。これで患者さんの口腔内から取り出した歯苔をみるとたくさんの細菌が動き回るのがみられ、いい動機づけになる。スタッフの手入れの行き届いた口腔内でも、細菌数は少なくなるがやはり細菌は存在する。

動き回る細菌をみているだけでも面白いが、臨床で使用している薬剤でこの細菌がどう変化するのか観察してみた。まずは取り出した歯苔に薬剤を投与あるいはレーザーを照射し、カバーガラスをかけて普通の薄層の状態を観察した。

過酸化水素水では気泡がたくさんできるが、そのすき間には追いやられ集まった細菌が多数動き回るのが観察できる（図1）。CC（フェノール+カンフル）もこれに似てカンフルにはじかれた水分の中で元氣よく

キーワード

水分活性／免疫／歯周病

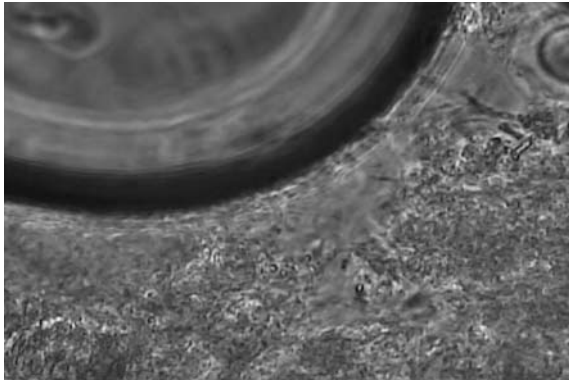


図1 歯苔に過酸化水素水をかけると気泡がたくさんでき細菌はそのすき間に追いやられるが、そこに追いやられた細菌が集まって多数動き回るのが観察できる。

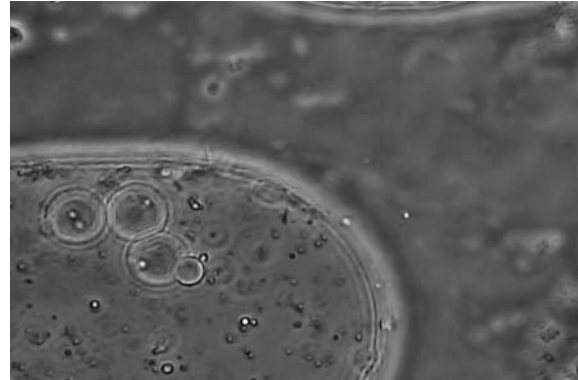


図2 CC (フェノール+カンフル) もこれに似てカンフルにはじかれた水分の中で元気よく動く姿を見ることができる。

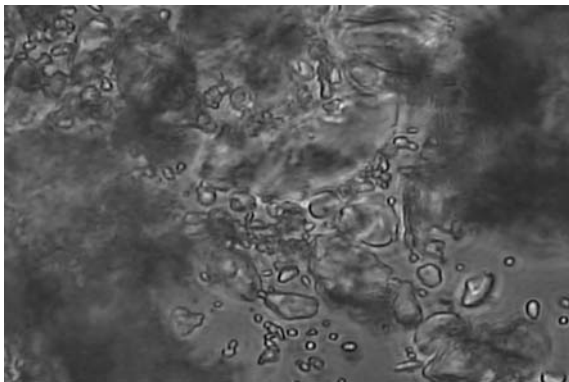


図3 歯苔にメトロニダゾール (フラジール) をいれても短時間では細菌の動きに変化はない。

動く姿をみることが出来る (図2)。抗トリコモナス剤のメトロニダゾール (フラジール) (図3) やセフェム系抗生物質のフロモックスでは、水分が乾燥してしまいうまく観察できなくなる4, 5分程度の時間ではほとんど細菌は死滅しない。次亜塩素酸ナトリウムのネオクリーナーも若干動きが弱まるように見えるものの動き回る細菌が多数観察される。ヨードチンキやクロールヘキシジンでは細菌の動きがかなり停止するが、動いている細菌も部分的にみられる。一方、70%消毒用アルコールやレーザー (Nd:YAG レーザー 60mJ 10 pps 0.6 W), ホルマリンを含有するFC (ホルマリン+クレゾール) では動く細菌がみられなくなった。

そこで細菌が動かなくなった70%アルコール, レーザー, FCをカバーガラスをかけない歯苔の上に作用

させ、厚さのあるいわゆるバイオフィーム様の形で観察してみた。アルコールでは表層の細菌は死滅するが、深層の方では活発な細菌が多数みられた。レーザーでは深層まで水分が蒸散し、まるで空襲後の焼け野原のような状態になり細菌の痕跡も分からなくなる。照射時間は短くとも細菌にとっては強力なエネルギーの衝撃なのだろう。同じようにFCも瞬間的に深部まで細菌が消滅する。ホルマリンが病理組織や標本の固定に使われる意味がよく分かる。逆にその浸透性・為害性故に臨床での使用が難しくなったのだが (図4~図7, 表1)。

もちろんとった歯苔の細菌層によっても、薬剤の濃度や投与方法によっても結果は多少異なってくるだろう。ただ、こういった実験をしていると水で洗い流せば細菌は見えなくなるし、逆に水分が乾燥していく

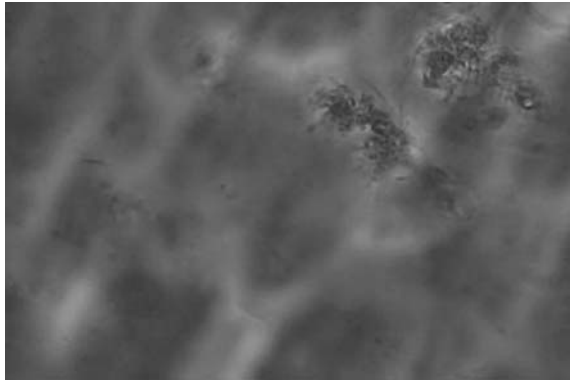


図4 70%消毒用アルコールを歯苔にかけ、カバーグラスを上におき観察すると細菌は観察できて、も全く動かなくなる。一方、カバーグラスをかけないで層状の歯苔の状態を観察すると、深層では細菌が動き回っているのが観察される。

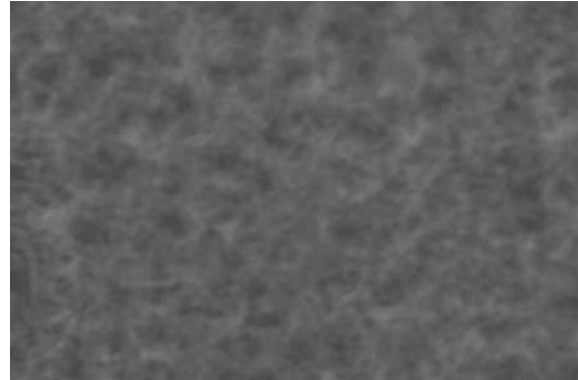


図5 FCを歯苔にかけると歯苔は変性し細菌もみられなくなる。カバーグラスをかけても、かけない層状の状態でも同じ結果だった。

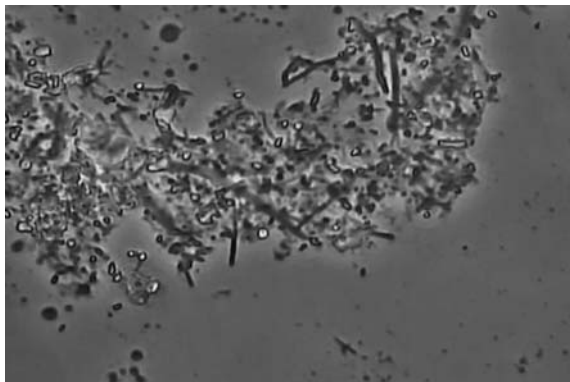


図6

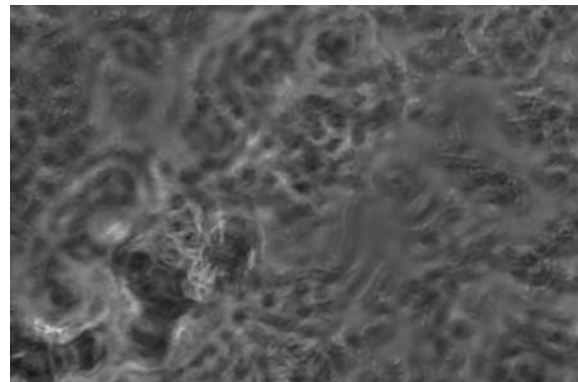


図7

図6, 図7 歯苔にレーザーを照射しカバーグラスをかけて観察すると黒化度と太さをました焼けたようなブランク、細菌が観察される。層状の歯苔にレーザーをあてると水分が蒸散し変性した歯苔が観察される。

表1 臨床で使用している薬剤による細菌の変化

ほとんど細菌に変化のないもの	過酸化水素水, カルボールカンファ, フラジール, フロモックス
少し動きが悪くなったもの	ネオクリーナー
ほとんど動かなくなったが動く細菌もみられるもの	ヨードチンキ, クロールヘキシジン
薄層では全く動かなくなったもの	アルコール, ホルムクレゾール, レーザー
歯苔の深層まで動かなくなったもの	ホルムクレゾール, レーザー

と、細菌の動きが悪くなったり、水分のあるところに偏在するようになる。さらに全く乾燥したガラス面では細菌を観察できなくなるという当たり前のことに気付く。細菌が繁殖し悪さをするには適度の水分と生体への接着が必要なのだ。

2. 水分活性

食物業界では食物の水分量を少なくして長期保存するために水分活性というものが調べられている。水分活性 (A_w) というのは細菌の生息に必要な食物に含まれる自由水の割合で、1950年代に W. J. Scott によって食品学分野に導入され、食品を入れた密閉容器内の水蒸気圧 (P) とその温度における純水の蒸気圧 (P_0) の比で定義される [$A_w = P/P_0$]。

微生物にはそれぞれ生育可能な水分活性範囲があり、一般細菌は水分活性0.90 A_w 以上で増殖し、生育に最適な水分活性は0.98 A_w 以上であるといわれ、低くなるにつれ、酵母、カビ・黄色ブドウ球菌、好塩性細菌、耐寒性カビと生育が限られていき、0.50~0.60 A_w 以下になるとすべての微生物の増殖ができなくなる。すなわち、この値により食物が保存できるか、カビが生えるか、腐敗するかが決まってくる。また、塩とか砂糖を混ぜると自由水の比率が下がるので細菌の生育が抑えられる¹⁾。

歯の治療でいうなら、う窩でも根管内でも細菌を殺すことよりも、その場所を無菌状態に保つことのほうが重要であり、そのためには接着力を弱める汚れや軟化牙質を除去し、樹脂包埋層を作ったり、しっかりした接着、緊密な根充による根管の閉鎖などにより歯の中に細菌を増殖させる可能性のある自由水が入らないようにすることが大事なことになる。

同時に生体には細菌に対する防御機能として免疫機構が備えられており、結局は生体の中あるいは生体に続く免疫機構の働かない場所に水たまりを作らないようにすることが細菌の繁殖を防ぐのに大切なことになる。一度治癒した病変でも、亀裂や象牙細管の露出などで免疫機構の働かない場所に水分が入れば細菌は侵入増殖し、その細菌が生体の免疫機構の働く防御区域に入ったとき、あるいは歯や生体の遺伝子の標識情報

が変化したとき免疫防衛軍がそれを異常と判断すればそれを攻撃し、痛みがでたり腫れたりの炎症が起こることになる。

3. 免疫機構の基礎

多くの生き物は個や自己を守るために他が入り込まないような防御機構を持っている。これを免疫機構と呼び、生き物によって機構の複雑さが異なるが、原則的には中に入れない、入ったものに対しては敵か味方を区別し、敵であれば喰べる、排除する、閉じ込めるなどの方法をとる。

最初の関門は微生物の生体内侵入を妨げることであり、体の表面は皮膚などの上皮で被われ、デスマゾーム結合というかなり強力な接着様式で結合していたり、汗や脂肪酸のような分泌物が抗菌的に働いたりその低 pH 環境も抗菌作用を果たしている。また体の内腔を覆う粘膜からの粘膜液、涙、唾液、尿などの洗浄効果や唾液中のリゾチームのような抗菌因子、消化管粘膜からのやわらかい作用の抗体である IgA、あるいは上皮そのものが次から次と作り変えられることや常在細菌叢により外からの細菌、異物等の侵入を防いでいる²⁾。

もしも傷ができ上皮が破れればそこから細菌は容易に侵入するようになり、免疫機構が働くようになる。同時に真っ先に上皮の修復が始まるが、もしも歯に穿孔部があるとそこには上皮が入り込めずいつまでも非上皮組織が露出し炎症の火種を残すことになる。上皮が入るよう歯を分割したり、穿孔部を湖から入り江状にして上皮の修復ができるようにしてあげることが必要になる。

体の中へ入った細菌に対しては、細菌特有の構造物を認識して好中球やマクロファージ・樹状細胞などの食細胞が活性化され攻撃する自然免疫系と、マクロファージ等の掲示板に提示される遺伝子の一部の名前をみて活性化される獲得(適応)免疫系が相互に連携しながら防御している。獲得免疫系では司令塔の役割の CD4⁺T 細胞が Th1 細胞や Th2 細胞に分化し、CD8⁺T 細胞や食細胞による細胞性免疫を高めたり、B 細胞を活性化させ抗体による液性免疫を誘導する。

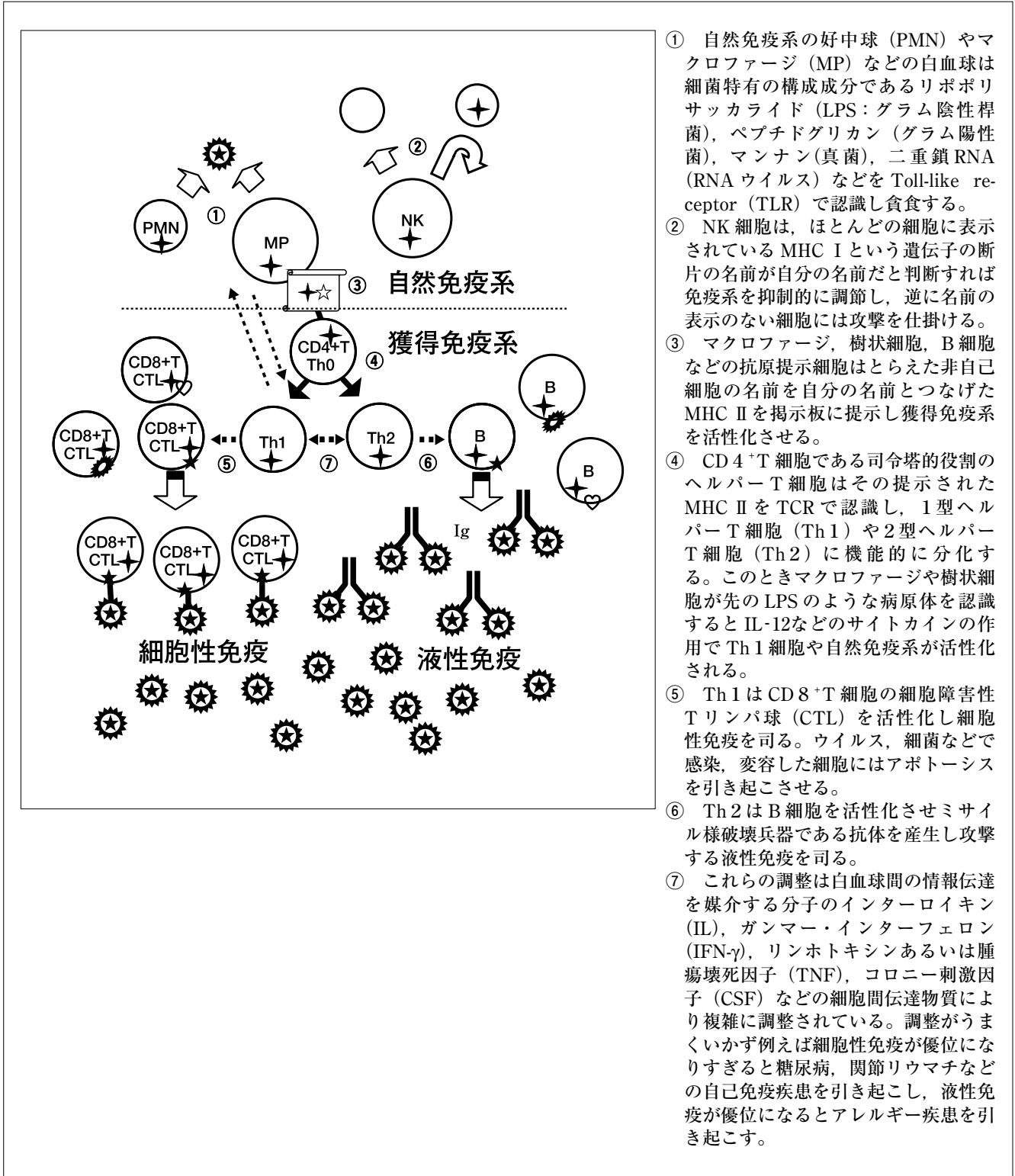


図8 免疫機構

また、名前の発現があると免疫反応を抑制的に調節したり、名前の発現の低下した細胞を攻撃するNK細胞、糖脂質抗原を認識するNTK細胞もある。

それらの免疫細胞は白血球間の情報伝達を媒介する分子のインターロイキン (IL)、ガンマー・インターフェロン (IFN- γ)、リンホトキシンあるいは腫瘍壊死因子 (TNF)、コロニー刺激因子 (CSF) などの細胞間伝達物質で調整されるが、その機能は決して単調なものではなく、連鎖的に反応するもの、抑制的に働くもの、同時に働く全く違った作用が出るものもあったり、また免疫系以外の様々な場所からも作り出されたり、影響を及ぼしたりと、かなり複雑なネットワークを形成し動いている^{3,4)}。

さらに骨組織では、もともとマクロファージや樹状細胞と同じ細胞起源である破骨細胞がT細胞由来で活性化され、IL-1やTNF- α 、IL-6は破骨細胞性の骨吸収を促進したり、INF- γ 、IL-4、Th1を分化する作用のあるIL-12やIL-18は破骨細胞分化を抑制したりと、免疫系は骨代謝にも影響を及ぼす。Choiらは、免疫系と骨代謝をつなぐ分野の研究を骨免疫学という言葉で位置づけた^{5,6)}。最近破骨細胞分化を抑制するビスフォスフォネート剤による顎骨壊死が報告されているが、破骨細胞が骨免疫の要の細胞故なのだろう。

また、免疫系は外界からの侵入者だけを攻撃するだけでなく、自己の全一性を保つために年齢や外部環境等で変容した自己に対しても監視し調節する役目もしている。加齢では10歳代を最高にして最初に自己を決定する胸腺は小さくなり、さらに40歳代を境にしてCD8⁺T細胞やNK細胞も急激に低下する。これにより胸腺で教育されるT細胞系の免疫機構は低下し、免疫判断力や攻撃力が弱くなり、また、名前のないものを攻撃したり、自己を攻撃しないように免疫系を抑制してきたNK細胞が減少することなどで、外からの侵入者や癌細胞に対しては甘く、変容していく自己に対しては厳しいという生体にとっては非常に困難な状況になっていく⁴⁾。老化の本質はこの悪循環にあると考えられる。

そんな複雑な免疫機構のどこかの間違いによって、自己を攻撃してしまう橋本病、重症筋無力症、天疱瘡、糖尿病、関節リウマチ、シェーグレン症候群、

ベーチェット病など様々な病気もある⁴⁾。

また、MRSAの原因菌であり、人の皮膚・粘膜に常在する*Staphylococcus aureus* (黄色ブドウ球菌)は菌体表層に莢膜というよろいがあったり、補体を間違えて付着させてしまうタンパク質で生体の攻撃を免れたり、宿主細胞に付着しやすくするタンパク質を持ち生体にくっついたり、様々な毒素や酵素を出して生体を攻撃したり、あるいは直接T細胞を活性化し一挙に伝達物質を放出させることで高熱、低血圧、多臓器不全などの毒素性ショック症候群を引き起こさせるスーパー抗原活性を示す毒素をだすなど、様々な武器を使うことで体の防衛機構に対抗している³⁾。こういった細菌の種類や菌種によっても、また生体のリンパ球や食細胞の異常による免疫不全などによっても病態はかなり変わってくる (図8)。

4. 免疫機構からとらえる歯科臨床

宇宙からみた地球の青さには驚くばかりだ。私たちはその地球の食物と空気と水を借りながら、地球からみればほんのわずかの時間を、生命からすればかなりの長い時間を遺伝子という形で体内に刻み進化してきた。すべての生物は地球からの借り物で作られているから、自己と他が分からなくなならないよう、また時の変容で今いるものともういらなくなったものを区別するために免疫系は発達してきたのだろう。結果、私たちの体は自己を保ちながら、かつその時々の変容や外界からの影響を取り入れ変化しながら終始作りかえられている。生命とは動的平衡にある流れである⁷⁾。

その原料となる口から入れられた食物は、咀嚼で小さくされ、それにふさわしい酵素が出され、そのものもつ名前が分からないような状態にまで分解され、自己を守るための免疫機構から見逃されるような形で体内へ吸収される。その際に、味蕾や腸には毒物と判断すれば瞬時に吐き出したり下痢として外へ排出させる機構もある⁸⁾。体内では自己の遺伝子情報に基づきながら、また外界からの刺激や組織の変容を捉えながら、自己の名前を刻んだ細胞からなる組織が作られていく。

その中で口腔が一番外界の近くにあり、名前ののはっ

きりした食物と最初に接し、それを咀嚼し細かくするために歯は歯肉から突出して存在している。免疫の関所である扁桃の手前であり、水分、温度等細菌の繁殖しやすい場所であり、そこに歯が突出して存在することは危険極まりないことだが、裏返してみれば硬い歯を使った咀嚼がそれほど重要であることの証なのだろう。

◆炎症との戦いーそのプロセス

歯を覆うエナメル質は外胚葉系の上皮の一種として捉えられ、口腔内の唾液や抗菌物質で表面は洗浄され保護されているが、*Streptococcus mutans* のように糊のような物質を産生し漁礁のように細菌を歯の表面に付着生育させれば、細菌から出てきた酸によりエナメル質は崩壊させられていく。エナメル質がなくなれば象牙質歯髄複合体とも呼ばれた部位に細菌は侵入していき、細菌の侵入を教えるかのように疼痛を発するようになる。

やがて歯髄が死んで血流がなくなった根管は適当な自由水があれば絶好の細菌のすみかとなる。そこから根尖部や歯の周囲組織の生体内に、根管や象牙細管をとおり細菌が侵入すれば、生体はそれに対して免疫による防御機構を活性化させ、細菌と戦いを始めるようになる。根尖部では炎症が激しいときには血管に富んだ肉芽組織で周囲を囲むようになり、急性症状が消退し慢性炎症が長引けばマラッセの上皮残遺から再生された上皮が汚れた歯根部分を被い嚢胞を形成することになる⁹⁻¹¹⁾。さらに炎症が継続して起こった場合には、その周囲に防御のため骨が緻密になったことを示すエックス線不透過像がみられるようになる。

一方、歯胚の外胚葉組織からエナメル質は作られ、同じく外胚葉性の上皮を破って剥けるように歯は萌出する。エナメル質と軟組織の接合部は上皮付着と呼ばれ、上皮と硬組織の結合のためヘミデスモゾーム結合という特異的な結合となっており、他の上皮にみられる強固な結合と比較すると侵襲に対して抵抗力が弱い¹²⁾。メンテナンスが良ければ、唾液の抗菌物質や洗浄作用、IgA などの最低限の免疫機能で感染は抑えられるが、プラークがたまり細菌が増えれば、細胞性免疫が活性化され、伝達物質により、発赤、腫脹、発熱、機能障害、疼痛などの病理学的炎症の徴候がみら

れるようになる。また、腫脹した歯肉により相対的な歯肉溝が深くなる。

さらに、コラゲナーゼなどの酵素により、歯根膜線維であるシャーピー線維が破壊されれば、線維の入っていた穴が多孔性になってセメント質に細菌や汚れが付着しやすくなる。本来歯は生体の一部であるが、細菌の付着や汚れで表面の名前が自己でなくなれば生体はそれを攻撃するために血管に富んだ肉芽組織や結合組織が病巣を取り囲むようになり、炎症が慢性化し長引けば被包するように上皮が下がり、汚い部分と生体との境を作るようになる。この被膜である上皮の内と外では薬剤も麻酔も浸透しにくくなる。

また、周囲の骨は生体の防御反応の一環として戦争地帯から生体を守るように歯槽骨が溶かされ消失する。歯周疾患の場合、ポケット内には常に細菌が見出されるが結合組織内への侵入は重篤な歯周疾患の場合に特に見出される以外はまれで、これも上皮の基底板がバリアーとなっているとともに免疫機構が重要な役目を果たしている¹²⁾。

歯周病というと歯肉の病気だと思われがちだが、歯のないところに歯周病は起こらず、あくまで原因は歯の方にあり、歯肉の方は体の防御反応として炎症症状を起こしているに過ぎない。歯周囲の細菌や汚れなどの原因を除去せず、せっかく生体が防御反応として作った被膜を取り除けば、細菌は容易に体内に侵入できるようになる。

炎症の戦いの結果の死骸が膿となる。ちなみに膿漏とは膿が粘膜表面から絶えず分泌される膿の出方をいい、膿瘍は膿瘍膜に囲まれて限局した部分に膿が溜まること、蜂窩織炎とは疎性結合組織内に瀰漫性に拡がった化膿性炎、蓄膿症とは漿膜や粘膜で被われた体腔内に膿の貯留したものをいう¹³⁾。

◆免疫学的にみた感染症

感染には病原菌が皮膚や粘膜に付着し体内に侵入、増殖することが必要であり、組織に付着し、免疫機構を逃れ、組織を破壊する酵素や毒素をもっているなどの細菌の存在が厄介なものになる。

歯周病はいくつかの口腔細菌種による複合感染症であるが、その中で病原性の強い原因菌として

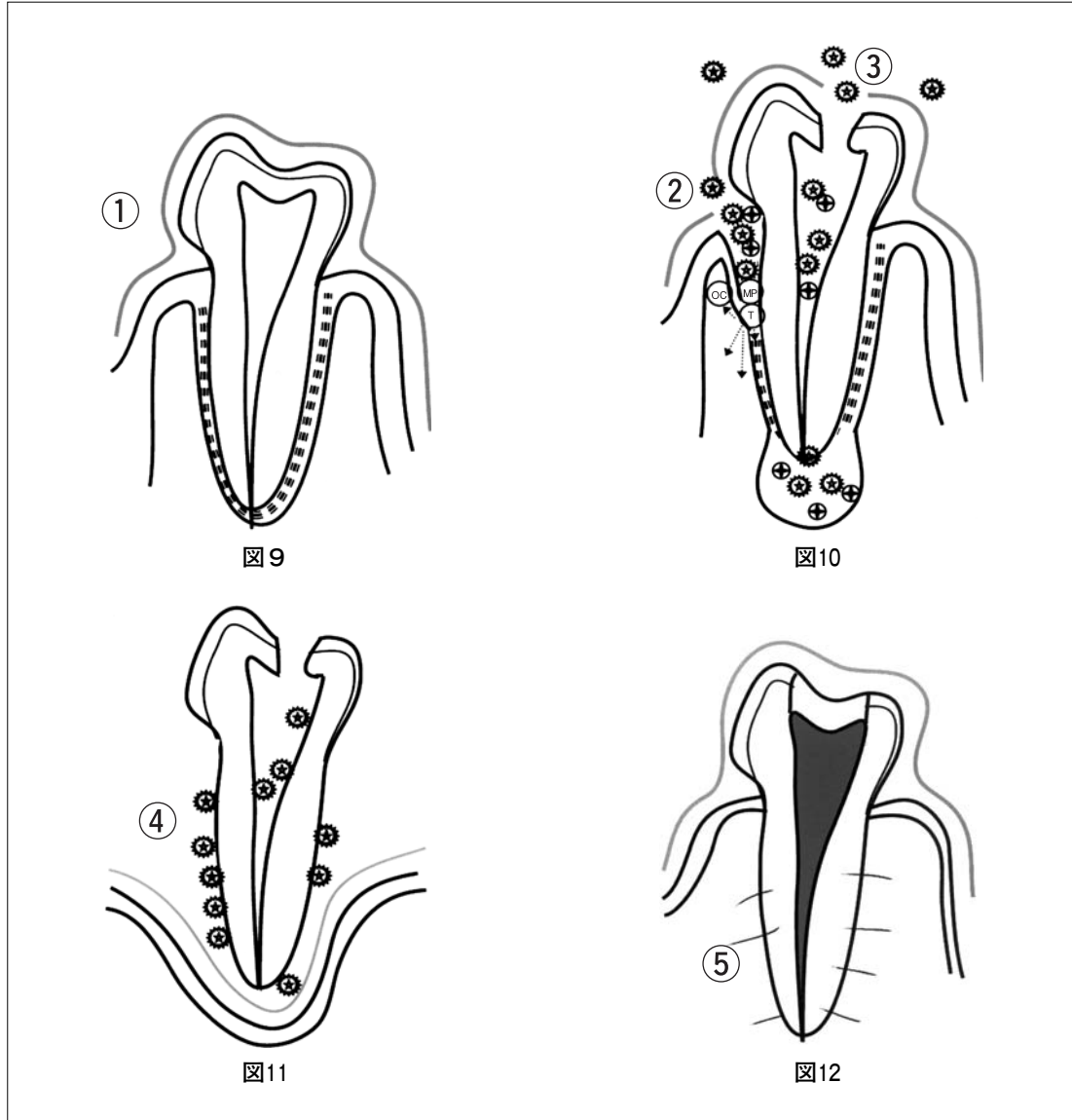


図9～図12 ① 口腔は上皮，エナメル質，唾液，抗菌物質，IgA 抗体，常在細菌網などが壁を作っている。

- ② *Porphyromonas gingivalis* のような細菌により上皮の弱い部分が破壊されると生体内には多数の細菌が入り込み，生体はそれを免疫機構で防御することになる。周囲の骨は溶かされ上皮が侵入し何とか敵の侵入を押さえ込もうとする。
- ③ エナメル質が細菌の出す酸などで溶かされるとやはり細菌の侵入が始まる。神経血管網に富んだ歯髄で防御しきれなくなると歯髄は失活し，根尖孔から細菌がでてくるようになると生体はそれを攻撃し肉芽腫を形成したりマラッセの上皮残遺から上皮が再生され嚢胞を形成し防御する。
- ④ 最終的には歯は異物として上皮で取り囲むように排除されるか，⑤癒着し，神経血管網が再形成され吸収されたり，生体の監視下に置かれることになる。

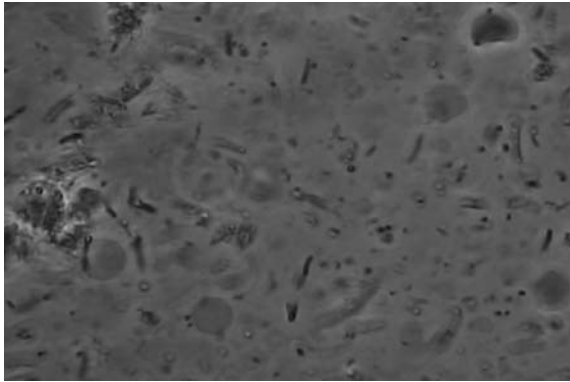


図13 感染根管内の膿汁と血液の混在した内容液。多数の細菌と迎え撃つ白血球，赤血球が観察される。失活菌といえど生体の一部である。



図14



図15

図14, 図15 歯根破折し長く放置した歯の周りには歯を取り囲むように被膜がみられる。

Porphyromonas gingivalis があげられている。この菌は感染根管¹⁴や口腔感染症からも検出されており¹⁵，その菌体表層に発現させた線毛を介して特定の唾液タンパク質成分に吸着し口腔内への感染を果たしたり，莢膜を持ち免疫機構を回避したり，さらに歯周組織を構成する細胞内に侵入し免疫系からの攻撃を回避し細胞内増殖を果たしている可能性が示され，特に強いII型線毛細胞の障害性発揮にはメンブランチラフィックの関与が推測されている¹⁶。要は生体の中に入り込み生体の免疫機構を錯乱させ，炎症を継続的に引き起こす原因となる細菌といえる。

さらに生体の免疫機構に何らかの不全や異常があれば予後はもっと悪くなる。先天的な免疫不全症の原因遺伝子が明らかにされてきており，歯科においても歯周炎に対する症例報告がされている¹⁷。

以上から歯周病のような感染症の病態は免疫学的に考えれば，炎症を引き起こす非自己組織や物質の存

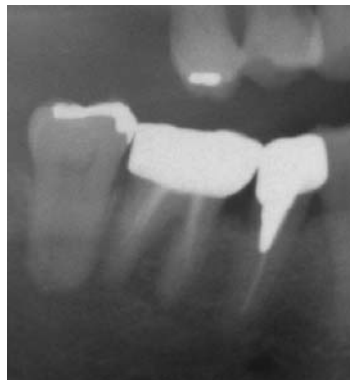


図16



図17

図16, 図17 失活した歯は変色し明らかに生活菌とは様相が異なってくる。どこまで生体は自己と判断しどこから非自己として判断するようになるのか。エックス線像では歯根膜腔の透過像はみられず，骨と歯が癒着し，周囲から血管神経網が入り込んでいるのだろう，知覚があることも多い。

在，生体の免疫機構をかいくぐる細菌の存在，迎え撃つ生体の免疫機構の異常の3種類の組み合わせによる。したがって治療としては ①炎症を引き起こす原因の除去と炎症症状の改善，②炎症を長引かす原因となる細菌の除去，③免疫に影響を及ぼす先天的，加齢などによる免疫不全や，過剰攻撃をする免疫異常への対応が大事になる（図9～図17）。

今回、歯周病のガイドラインにサポートティブペリオドンタルセラピーが新しく取り入れられ、保険にも安定期治療が入った。病状の安定を維持するためにブラークコントロール、スケーリング、ルートプレーニング、咬合器調整などの外傷性因子の是正・除去、さらには他の歯周治療や歯科治療、全身状況を把握した歯周病管理が必要としている。口腔には常に細菌がいて、歯が存在することで細菌が侵入、感染しやすい場所からして口腔ケアとともに臨床に取り入れていく必要がある。

5. 生体の恒常性の中で

私たちの体は様々な代謝を行いながら恒常性を保っている。消化器系では食物にあわせた蠕動運動や酵素が出され、また酵素に最適な pH が調整される。そのエネルギー源となる ATP は細胞の中のミトコンドリアで作られ、それに必要な血糖はホルモンで調整されている。また同時に効率のいい ATP 産生をする好気性代謝に必要な酸素は呼吸器系を通じて外界から取り入れられ、循環器系で個々の細胞に運ばれ、交感神経や副交感神経の自律神経系がこれらの機構を調節している。

さらに筋肉を動かすスイッチ役のカルシウムイオンは骨に保管され、摂取量や必要量に応じ血中濃度は厳密に調整されているが、ストレス等で足りなくなると骨が溶かされ、逆に過剰になったカルシウムは血管壁に蓄積されることになり、カルシウムの足りない人ほど血管壁にカルシウムの沈着がみられるカルシウムパラドックスという現象も引き起こす。

消化器系、呼吸器系、神経系、免疫系、循環器系、内分泌系など様々なシステムが複雑に絡み調節、代謝をしながら、生体の恒常性が保たれている。その平衡状態を戻りにくくするストレス、不可逆的になってしまうショック。また、外からの微生物、熱、力、紫外線、放射線など物理機械的刺激、酸、薬剤等の化学的刺激等、様々な刺激に対する体の防御反応を炎症というのが、原因となるそれらの因子を可及的に取り除き生体の恒常性維持を助けることは、口腔だけでなく生体の健康にとって重要なことである。歯は決して生体と

別物ではない。咬合器につけた石膏模型からだけではなく、動ある生命から歯科臨床を考えていくことが大切である。

謝 辞

本論文に種々ご教示いただきました東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科生体支持組織学系専攻生体硬組織再生学講座硬組織病態生化学分野 柳下正樹教授に深く感謝申し上げます。

参考文献

- 1) Troller, J. A., Christian, J. H. B.: 食品と水分活性. 平田 孝, 林 徹 訳, 学会出版センター, 2001.
- 2) ロアット, ロブソン, デルヴィス: メディカル免疫学 1. 小野江和則, 上出利光監訳, 西村書店, 2006.
- 3) 谷口 克, 谷口維紹編: 生体防御 免疫と感染症. 1~11, 133~145, 168~171, 191~203, 共立出版社, 2004.
- 4) 多田富雄: 免疫の意味論. 45~47, 78~93, 118~128, 184~186, 青土社, 1993.
- 5) Arron, J. R., Choi, Y.: Bone versus immune system. *Nature*, 408: 535~536, 2000.
- 6) Theill, L. E., Boyle, W. J., Penninger, J. M. RANK-L and RANK: T cells, bone loss, and mammalian evolution. *Annu. Rev. Immunol.*, 20: 795~823, 2002.
- 7) 福岡伸一: 生物と無生物のあいだ. 講談社現代新書1891, 講談社, 2007.
- 8) 藤田恒夫: 腸は考える. 岩波新書191, 岩波書店, 1991.
- 9) 今井良雄: 歯根尖病巣の研究. *口腔外科学会雑誌*, 6(1): 63~82, 1960.
- 10) 山村武夫監修, 田中陽一: 治療の病理 ペリオ・エンドの臨床のために. 90~192, 医歯薬出版, 1988.
- 11) 井上 孝, 松坂賢一, 村上 聡, 小池吉彦: 歯根尖周組織の病態とその治療の基礎を考える. *歯界展望*, 100(5): 973~977, 2002.
- 12) 雨宮 璋: 歯周組織の構造と機能. *歯医学誌*, 12: 108~112, 1993.
- 13) 高橋庄二郎, 園山 昇, 河合 幹, 高井 宏: 標準口腔外科学. 84, 医学書院, 1985.
- 14) 荒木孝二, 須田英明: 歯内療法における最近の根管貼薬. *日本歯科医師会雑誌*, 49(2): 4~12, 1996.
- 15) 金川昭啓, 上村俊介: 膿瘍を形成した歯性感染症の細菌学的検討. *日本口腔外科学会雑誌*, 44(2): 33~39, 1998.
- 16) 天野敦雄, 津田香代子, 吉森 保: 歯周病感染とメンブレントラフィック. *実験医学*, 24(14): 2110~2115, 2006.
- 17) 和泉雄一ほか: パピオン・ルフェーブル症候群, 低フォスファターゼ症 歯周炎に関する代謝酵素の遺伝子診断. *歯界展望*, 102(3): 541~546, 2003.