依 頼 論 文　◆企画：誌上シンポジウム「全身疾患と口腔機能」

薬剤と口腔機能

柏崎晴彦

Medication and oral function

Haruhiko Kashiwazaki, DDS, PhD

抄　録
口腔に対して機能的・器質的な障害を生じる薬剤は，口腔機能低下をもたらす可能性がある．意識レベルや注意力を低下させる薬剤，唾液分泌低下を起こす薬剤，口腔運動機能を障害する薬剤，味覚障害を起こす薬剤，口腔粘膜障害を起こす薬剤に大別できる．対応としては，主治医と連携したうえで，薬剤の変更や減量が有効であるが，変更不可能な場合が多くある．原因薬剤への対応に加え，口腔環境の改善・維持をはかることが大切である．薬剤性味覚障害や抗悪性腫瘍薬による口腔粘膜炎については特異的な対応が必要である．処方されている薬の情報について正しく理解することが大切である．

キーワード
薬剤，口腔機能，機能的障害，器質的障害

ABSTRACT
Drugs that cause functional and structural disorder to the oral cavity may cause oral hypofunction. It can be divided roughly into the drugs which lower consciousness level and attention, the drugs which cause reduction of the saliva secretion, the drugs which cause motor function failure of the oral cavity, the drugs which cause the taste disorder, the drugs which causes the oral mucositis. For management of drug-induced oral hypofunction, change and reduction of the drug are effective in cooperation with the medical doctor, but there are many cases in which the change is impossible. In addition to the correspondence to the cause drug, it is important to improve and maintain the oral cavity environment. Specific management should be taken for drug-induced taste disorders and oral mucositis caused by anticancer agents. It is important to correctly understand the information of prescribed medicine.

Key words:
Medication, Oral function, Functional disorder, Structural disorder

Ⅰ．はじめに

フレイルや身体能力の低下に先立って，口腔機能の低下が生じていることが示唆されている[1]．さらに，フレイル，サルコペニア，要介護状態，死へと進行していくなかでも，口腔機能の低下が影響している可能性が示唆されている．一方，超高齢社会の進展に伴い高齢者に対する薬物療法の需要が高まり続けている．高齢者は，加齢に伴う生理的な変化によって，薬物の動態や反応性が一般成人とは異なり，薬剤による副作用のリスクが高まるため，ポリファーマシー（多剤併用）の改善が強く求められている．そのような高齢者に対する処方の指針として，日本老年医学会が「高齢者の安全な薬物療法ガイドライン 2015」を発出した．これは，特に高齢者に処方されやすい医薬品につい

九州大学大学院歯学研究院口腔顎顔面病態学講座高齢者歯科学・全身管理歯科学分野
Section of Geriatric Dentistry and Perioperative Medicine in Dentistry, Division of Maxillofacial Diagnostic and Surgical Sciences, Faculty of Dental Science, Kyushu University

表 1 意識レベルや注意力を低下させる代表的な薬剤（文献 3 より引用）

薬効分類等	一般名
抗不安薬・睡眠薬	ジアゼパム，トリアゾラム，ゾルピデム
抗うつ薬	
三環系抗うつ薬	イミプラミン，アミトリプチリン
選択的セロトニン再取り込み阻害薬（SSRI）	フルボキサミン，パロキセチン
抗精神病薬	
定型抗精神病薬	ハロペリドール，クロルプロマジン
非定型抗精神病薬	リスペリドン，オランザピン
抗てんかん薬	フェニトイン，バルプロ酸ナトリウム
第 1 世代抗ヒスタミン薬	クロルフェニラミン，ジフェンヒドラミン
中枢性筋弛緩薬	チザニジン，バクロフェン

表 2 唾液分泌低下（口腔乾燥）を起こす代表的な薬剤（文献 3 より引用）

薬効分類等	一般名
末梢性抗コリン薬	アトロピン，臭化ブチルスコポラミン，臭化オキシトロピウム
中枢性抗コリン薬	トリヘキシフェニジル
三環系抗うつ薬，定型抗精神病薬	イミプラミン，アミトリプチリン
第 1 世代抗ヒスタミン薬	クロルフェニラミン，ジフェンヒドラミン
利尿薬	フロセミド

て，専門医の意見や論文などをもとに推奨される医薬品と，中止を考慮すべき医薬品の使用方法をまとめたもので，推奨や中止の根拠，代替薬の例などが記載されている．

平成 30 年度診療報酬改定において，高齢者の口腔機能低下にかかわる口腔機能管理加算が保険収載され，歯科診療所における口腔機能低下への対応が評価されることになったが，薬物療法との関連については提示されていない．そこで本稿では薬剤と口腔機能との関連性を概説し，その対応について検討する．

II．口腔機能低下の原因となる薬剤

口腔に対して機能的・器質的な障害を生じる次の薬剤は，口腔機能低下をもたらす可能性がある[2,3]．

1．意識レベルや注意力を低下させる薬剤（表 1）

眠気や注意力低下などにより，食事の時にしっかり覚醒していない場合は，食物の送り込みや飲み込が不十分で口腔内に残存しやすくなり，誤嚥にもつながる場合がある．脳機能を抑制する薬剤，特に，抗精神病薬や抗不安薬，抗うつ薬（特に三環系抗うつ薬）は，覚醒レベルの低下を招き，注意力･集中力が低下する．抗ヒスタミン薬は，総合感冒薬にも配合されていることが多く注意が必要である．脳血管障害や整形外科領域で用いられる中枢性筋弛緩薬の多くも，眠気が生じやすい．

2．唾液分泌低下を起こす薬剤（表 2）

唾液の分泌が減ると，食塊形成が困難になり，むせやすくなり，口腔機能・嚥下機能を低下させる．また味物質を味蕾に運搬しづらくなることから味覚が低下し，食を楽しむことが困難になる．義歯を使用している場合，特に上顎義歯は唾液による吸着が減少し，義歯に不具合が生じることがある．抗コリン作用，すなわちアセチルコリンのムスカリン受容体遮断作用を持つ薬剤は唾液分泌を抑制する．消化管などの鎮痙薬，胃酸分泌抑制薬，気管支拡張薬などに用いられる末梢性抗コリン薬や，Parkinson 病に対する中枢性抗コリン薬などが代表的薬剤である．また，古典的な三環系抗うつ薬，定型抗精神病薬，第一世代の抗ヒスタミン薬は抗コリン作用を持つため口渇を生じやすい．SSRI（選択的セロトニン再取り込み阻害薬），非定型抗精神病薬，第二世代抗ヒスタミン薬には抗コリン作用はほとんどない．利尿薬は脱水により口腔乾燥を生じることがある．

表3 口腔運動機能を障害する代表的な薬剤（文献3より引用）

薬効分類等	一般名
1）錐体外路症状	
定型抗精神病薬	ハロペリドール，クロルプロマジン
制吐薬	メトクロピラミド，ドンペリドン
消化性潰瘍治療薬	スルピリド，クレボプリド
2）筋力低下	
骨格筋弛緩薬	ダントロレン，チザニジン，バクロフェン
抗不安薬・睡眠薬	ジアゼパム，トリアゾラム，ゾルピデム

表4 味覚障害の原因別診断基準（文献4より引用）

原因	診断基準
特発性	血清亜鉛値を含め諸検査が正常で，味覚障害の原因を特定できないもの
薬剤性	添付文書に記載があり，かつ味覚障害との因果関係が濃厚なもの
心身性	心理テストを参考に，発症や経過中に心理社会的因子が明らかに関与しているもの
全身疾患	現在，原疾患のコントロール状況が不良なもの
亜鉛欠乏性	血清亜鉛値が70 μg/dl未満で，他に味覚障害の原因・誘因が明らかでないもの
嗅覚障害	味覚・嗅覚検査で味覚と嗅覚の同時障害と，味覚は正常で嗅覚のみ障害の風味障害
感冒後	感冒罹患後に味覚障害を自覚しているもの，嗅覚障害があれば除外
医原性	中耳手術や扁桃手術後に発症したもの
口腔疾患	口腔カンジダ症，口腔乾燥症，舌炎，舌苔などにより，味蕾の変性や味物質の味細胞への運搬が障害されているもの

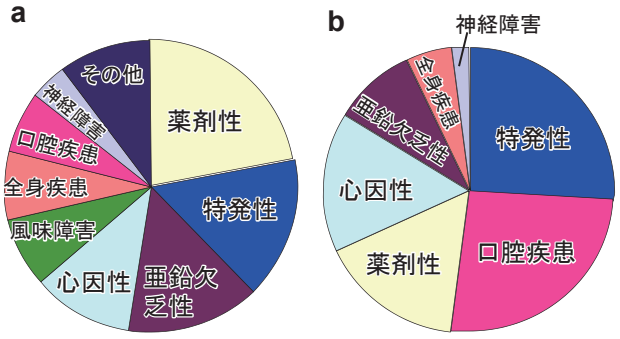

図1 味覚障害の原因別頻度

a: 日本大学耳鼻咽喉科のデータ（1981-1987，参考文献4より改変），b: 北海道大学口腔内科のデータ（2007-2008，参考文献4より改変）

3. 口腔運動機能を障害する薬剤（表3）

1）錐体外路症状

脳内の線条体のドパミンD_2受容体遮断により，パーキンソン症状（振戦，筋固縮，無動）やさまざまな不随意運動（ジスキネジア）からなる錐体外路症状が生じる．ジスキネジアとは，自分では止められない動き（不随意運動）の総称で，手足だけではなく口にも症状があらわれることもある（オーラスジスキネジア）．咀嚼や嚥下に関する筋の強剛や無動，舌なめずり，舌を突き出す，口をもごもごと動かすなどの不随意運動により，口腔運動機能が障害される．食物の取り込み，咀嚼・嚥下の一連の運動は，複雑な筋肉の動きと反射の連続によって行われている．口唇や頬，舌，頸部などの筋肉の動きに影響があることで，口腔運動機能が低下する．

定型抗精神病薬は強いD_2受容体遮断を持つため，錐体外路症状の出現頻度が高い．一方，非定型抗精神病薬では錐体外路症状は少ない．同じくドパミン受容体遮断を持つメトクロピラミドなどの制吐薬やスルピリドなどの消化性潰瘍治療薬でも錐体外路症状を生じることがある．

2）筋力低下

筋弛緩作用のある薬剤は，咀嚼に関わる骨格筋の筋力を低下させ，口腔運動機能を障害する．中枢性筋弛緩薬のほか，抗不安薬，睡眠薬，抗コリン薬，カルシウム拮抗薬などを高用量服用した場合やとりわけ高齢者において筋弛緩作用や筋収縮力低下が現れることがある．

4. 味覚障害を起こす薬剤

味覚障害の原因は，特発性，薬剤性，心身性，全身疾患，亜鉛欠乏性，嗅覚障害，感冒後，医原性，口腔疾患など多岐にわたる[4]（表4）．耳鼻科からの報告[4]（図1）では，このうち，特発性，薬剤性，心身性，

亜鉛欠乏性が多いと報告されている．一方，山崎らが，歯科外来での原因別頻度を調査[5]したところ，特発性，口腔疾患，心身性の3つで全体の約80%を占めていることを報告した．また，口腔疾患の80%以上はカンジダ症と口腔乾燥症であった．味覚障害は生活習慣病の一種であるとの認識を持ち，心理社会的要因の関与を念頭に置く必要がある．1人暮らしの高齢者を例にとると，筋力が弱まると外出が億劫になり買い物にも行かなくなる．すると食生活のバランスが低下し，人と接する機会は減少し，家に引きこもるようになる．終日，誰とも話さず，鬱状態になり，食事は味気なくなり食欲は低下し食事量も減り，ますます体力や筋力は低下する．また，口腔機能も低下し多種薬剤を服用していると，唾液分泌や味覚は一層低下する．このような悪循環のなかでは，容易に食事がおいしくないと感じるようになる．

薬剤性味覚障害は高齢者に多く，複数の薬剤を服用していることが多く，また発症までの時間や症状もまちまちで，初期の症状を捉えることは困難なことが多い．初期症状を含め，1）味（甘，塩，酸，苦）が感じにくい，2）食事が美味しくない，3）食べ物の好みが変わった，4）金属味や渋味など嫌な味がする，5）味のしないところがある，6）口が渇くなどの多様な症状を訴える．

5．味覚障害発症機序

味覚の生理的観点から，三つの味覚障害発症機序が考えられる[6]．

①味物質の運搬：まず，味物質を含む食物が唾液と混じり合い溶液となって，味蕾の先端の味孔に味覚受容体があり，ここで味物質が受容体と反応する．この段階は唾液が必須である．唾液分泌低下は唾液の自浄作用，抗菌･殺菌作用や保護作用も低下をきたすので，味孔内への細菌や食物残渣の侵入がおこり，味物質の味覚受容器への拡散を阻害する．唾液分泌を低下させる薬剤には，降圧薬，抗ヒスタミン薬，抗てんかん薬，抗パーキンソン病薬，精神安定薬などが挙げられる．

②味覚受容器への影響：味蕾の機能低下や異常によるもので，舌苔，舌炎，放射線障害，薬剤の副作用，内分泌疾患，肝・腎障害などが関連している．鉄欠乏性貧血による平滑舌，ビタミンB_{12}欠乏によるHunter舌炎にみられる味覚障害はこれに含まれる．また，味覚障害の発症機序に，副腎皮質ステロイド，金属などの微量元素などの関与が示唆され，なかでも，必須微量元素の一つである亜鉛との関連性がよく検討されている．

③神経伝達異常：味蕾から中枢への味覚伝達の異常で，ウイルス感染，悪性腫瘍，頭部外傷，外科手術，脳梗塞などが関連している．また，歯科での下顎孔伝達麻酔による障害なども含まれる．このなかで薬剤性味覚障害は，①と②が圧倒的に多く，③は少ない．その発現機序は，薬剤が体内の亜鉛とキレート結合し，これに続発する亜鉛欠乏による味細胞のターンオーバーへの影響などが原因として指摘されている．味覚障害をおこす可能性のある薬剤は200種類以上とされ，単に添付文書に味覚異常の記載がある薬剤の服用で薬剤性と判断すると，高齢者のほとんどは薬剤性味覚障害を呈することになる．したがって，味覚異常の症状が服用の開始や増量から出現し，服用の中止により症状の改善がみられて，初めて両者の因果関係が証明できる．しかし，高齢者は多くの薬剤を服用しており実際にこのことを証明できるのは限られた症例になる．

苦味が起こる頻度が高い内服薬剤に，睡眠導入剤のゾピクロン（アモバン™），エスゾピクロン（ルネスタ™），抗アレルギー薬の塩酸アゼラスチン（アゼプチン™）などがある．味覚障害を引き起こす可能性の高い薬剤として，添付文書に口腔内苦味感が記されている薬剤は多品目あり，催眠鎮静薬，精神神経用薬および循環器官用薬が多い．また，ピロリ菌の除菌療法に用いられているプロトンポンプ阻害薬と2種の抗菌薬によって6%に味覚障害がおこるとされる．味覚障害をおこす薬剤は多品目あり，口腔内苦味感が記されている薬剤と同様に循環器官用薬，催眠鎮静薬，精神神経用薬が多い．また，あまり知られていない薬剤に目薬がある．目薬は目頭から鼻涙管を伝わり下鼻道，咽頭，口腔に伝わる．そこで目薬の成分が苦みを呈する場合，口内の苦味として繰り返し感じることで食欲不振に陥る高齢者もいる．ムチン産生促進作用のあるドライアイ治療薬であるレバミピド点眼液（ムコスタ™点眼薬）は15.7%に口内の苦味の副作用が報告されている．また，抗菌薬が配合された目薬でも起こりやすい．

6．口腔粘膜障害を起こす薬剤（表5）

副作用として口腔粘膜障害を生じる薬剤は，粘膜の炎症による疼痛で口腔機能障害をもたらすことがある．抗悪性腫瘍薬の多くで口腔粘膜炎を生じ，化学療法中の摂食障害に苦慮することも多い．特に口腔粘膜炎を起こしやすい薬剤を表に示す（表6）．抗悪性腫瘍薬では口腔乾燥，味覚障害，悪心・嘔気による摂食障害を生じることもある．非ステロイド系抗炎症薬，

表 5 粘膜障害を起こす代表的な薬剤（文献 3 より引用）

薬効分類等	一般名
抗悪性腫瘍薬	5FU, シクロフォスファミド
非ステロイド系抗炎症薬	インドメタシン，イブプロフェン
抗菌薬	ドキシサイクリン
骨粗鬆症治療薬	アレンドロン酸ナトリウム

表 6 口腔粘膜炎を起こしやすい抗悪性腫瘍薬（文献 8 より引用）

①抗がん性抗生物質：ブレオマイシン，ドキソルビシン，ダウノルビシン，アクチノマイシン
②植物アルカロイド：イリノテカン，エトポシド
③代謝拮抗薬：5FU, メトトレキサート，S-1, カペシタビン，シタラビン，ゲムシタビン，ヒドロキシウレア
④アルキル化薬：ブスルファン，メルファラン，シクロフォスファミド
⑤プラチナ系：シスプラチン，カルボプラチン
⑥タキサン系：パクリタキセル，ドセタキセル
⑦分子標的薬：エベロリムス，テムシロリムス

抗菌薬（テトラサイクリン系など），ビスホスホネート製剤などでも，粘膜に対する局所障害作用により口腔機能障害を生じることが知られている．

Ⅲ．薬剤による口腔機能低下の対応

1．薬剤の変更や減量の検討

他の疾患の治療薬による口腔機能低下があると考えられる場合には，主治医と相談のうえ，副作用の少ない薬剤への変更や薬剤量の減量を考慮する．全身疾患の病状や主治医の治療方針などによって，変更不可能な場合が多くある．

2．口腔ケア，口腔機能訓練

口腔機能低下の各症状は，相互に影響を及ぼしているため，原因薬剤への対応に加え，口腔ケアや唾液分泌を促すようなリハビリテーションや唾液腺マッサージなどで口腔環境の維持をはかることが大切である．

3．薬剤性味覚障害の対応

味覚障害と薬剤との関連を明らかにする．薬剤の副作用欄に味覚障害が明記されている場合や，主訴や既往歴から原因薬剤の可能性が高い場合はその薬剤の休薬を検討する．早期に休薬することで症状の改善，回復に至ることが多い．原疾患治療のため，休薬が困難な場合は薬剤を変更する．休薬や薬剤の変更によっても，症状の回復が見られない場合は口腔外科や耳鼻咽喉科など味覚検査可能な専門医を紹介する．味覚異常は人の感覚による判断であるため症状の経緯がわかりにくい．また，急激な改善も期待しにくい．このことから，治療当初から改善には時間がかかることを説明しておく必要がある．さらに原因となる薬剤を投与される原疾患の重要性から原因薬剤が中止できない場合もあることを十分に説明しておかねばならない．対応をまとめると以下の通りである[7]．

1）原因薬剤の中止・減量

2）亜鉛剤の補給（味蕾の再生促進を期待して補給）

処方例）ポラプレジンク（プロマック™）150 mg/日

3）口腔乾燥の治療（唾液流出の促進，口腔の湿潤を保ち，唾液分泌を促進）

処方例）人工唾液

処方例）麦門冬湯 9.0 g/ 日

4）口腔清掃と歯科治療（含嗽，口腔衛生改善，歯科治療にて口腔環境を整備）

薬物性味覚障害の治療法としては，上記 1），2）の治療法の重要度が高い．必要に応じて 3），4）を行う．さらに鉄剤，ビタミン剤，漢方薬なども有効なことがある．なお，原疾患に注意しながら治療を行う．

4．抗悪性腫瘍薬による口腔粘膜炎の対応

1）病態と好発部位

口腔合併症は，標準的な化学療法の約 40% に発症すると試算されており，そのうち最も頻度が高く重大なものは口腔粘膜炎である．化学療法開始 7 ～ 12 日で潰瘍を伴う口腔粘膜炎が発症する．発症後 1 週間から 10 日ほどで基底細胞が再生して上皮化が進み，口腔粘膜炎は治癒する．下記の発症メカニズムが考えられている[7]．

①直接的な作用による発症（一次性の口腔粘膜炎）

表 7「有害事象共通用語規準 v4.0 日本語訳 JCOG 版」（CTCAE v4.0-JCOG）

評価方法	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
CTCAE v4.0	症状がない，または軽度の症状がある；治療を要さない	中等度の疼痛；経口摂取に支障がない；食事の変更を要する	高度の疼痛；経口摂取に支障がある	生命を脅かす；緊急処置を要する	死亡

抗がん剤の直接作用により口腔粘膜や唾液中にフリーラジカルが産生され，口腔粘膜に酸化的ストレスを与えることにより発症する．

②口腔感染による間接的な発症（二次性の口腔粘膜炎）

骨髄抑制や免疫力の低下により易感染状態となり，口腔常在菌による感染を合併し，口腔粘膜炎が重症化する．

好発部位の観察：口唇の裏面，頬粘膜，舌側縁部から舌下部など柔らかい可動粘膜に発症しやすいので，これらの領域を重点的に観察する．また不良な義歯や歯などの刺激がないか確認する．

2）対処法

口腔粘膜炎に対する根治的な治療はないが，下記のような対症療法により症状緩和に努める[8]．

（1）グレード別口腔粘膜炎対処法

有害事象共通用語規準 v4.0 日本語訳 JCOG 版（表 7）のグレードに応じた対応を行う．

①グレード 1（軽い粘膜炎：口腔や咽頭の違和感）→含嗽

水，生理食塩水，アズレンスルホン酸ナトリウム含嗽液等で 1 日 5〜6 回以上含嗽

②グレード 2（やや強い粘膜炎：痛みあるが食事できる）→含嗽＋軟膏塗布

①に以下の薬剤を適宜追加：

・限局した粘膜炎→副腎皮質ステロイドの軟膏や貼付剤（デキサルチン ™，ワプロン ™ 等）

・広範囲の粘膜炎→副腎皮質ステロイドの噴霧剤（サルコートカプセル ™ 等）

③グレード 3（強い粘膜炎：痛くて食事できない）→含嗽＋軟膏塗布＋鎮痛薬

②に加え，下記の方法により経口摂取支援を行う（オピオイド鎮痛薬も適宜使用）．

・食事 30 分前　NSAIDs またはアセトアミノフェン内服

・食事直前　局所麻酔薬入りの含嗽液で含嗽（ハチアズレ™ 5 包，グリセリン™ 60 ml，4% キシロカイン™ 5 ml または 10 ml を 500 ml の水で溶解）

（2）口腔ケアによる重症化予防

①口腔内の清潔保持

口腔の不衛生によって口腔粘膜炎は重症化していくため，刺激を抑えた器具や薬剤を使用した口腔清掃を継続する．

②口腔内の保湿

化学療法による直接・間接障害として唾液腺機能障害が生じやすいため，持続的な口腔乾燥に対するケアが必要となる．唾液腺機能低下に対しては，前もって唾液腺マッサージや舌運動により唾液分泌を促しておき，患者自身の唾液による湿潤化を習慣化するよう指導する．唾液分泌低下時には，人工唾液や湿潤剤で対応する．保湿・粘膜保護を目的として含嗽を 5 〜 6 回／日以上行うことを習慣化し，予防を心がける．

③疼痛コントロール

化学療法による口腔粘膜炎は，侵害受容性疼痛（末梢性の物理的な圧迫・進展刺激および化学的な炎症性刺激により，痛覚繊維の侵害受容器が刺激されて発生する疼痛）である．したがって，局所麻酔薬の局所塗布に加え，NSAIDs またはアセトアミノフェン内服による鎮痛とオピオイド鎮痛薬による中枢性鎮痛をうまく併用することが疼痛コントロールのコツである．ただし，プラチナ系薬剤（シスプラチン）を含むレジメンでは，腎機能障害のリスクが増大するので，原則 NSAIDs は使用しない．

Ⅳ．まとめ

服薬の開始から口腔機能障害が出現するまでの期間は，多くの場合 1 週間以内といわれている．このことから薬の追加や種類・量の変更などがあった場合，1 週間以内は口腔機能障害の発現に注意し，食事や服薬時に変わった様子がある場合は早めに処方を受けた医療機関に相談することが大切である．薬の副作用として発現する口腔機能障害は，早期に気づき対処することで回復が期待できる．どのような薬であっても，処方されている薬の情報について正しく理解することが大切である．

文　献

1）渡邊　裕．歯科診療所における口腔機能低下への対応と今後の展開について–神奈川県「口腔ケアによる健康寿命延伸事業」–．老年歯学 2020；34：457–467．
2）Stoshus B, Allescher H-D. Dysphagia 1993; 8: 154–159.
3）才藤栄一ほか．摂食・嚥下リハビリテーション第2版．医歯薬出版；2009．
4）山崎　裕．味覚障害の診断と治療．the Quintessence 2016；35：387–395．
5）山崎　裕ほか．北海道大学病院口腔内科における味覚異常患者210例の臨床的検討．口科誌 2013;62:247–253．
6）重篤副作用疾患別対応マニュアル　薬物性味覚障害　平成23年3月　厚生労働省．
7）Sonis ST. Oral Oncology 2009; 45: 1015–1020.
8）柏崎晴彦.【消化器】口内炎〜口腔ケアとクライオセラピーで重症化を防ぐ！〜「消化器がん化学療法 副作用マネジメント プロのコツ」（編集：小松嘉人）．東京：メジカルビュー社；2014，210–215．

著者連絡先：柏崎　晴彦
〒812-8582　福岡市東区馬出3-1-1　九州大学大学院歯学研究院口腔顎顔面病態学講座高齢者歯科学・全身管理歯科学分野
Tel & Fax: 092-642-6484
E-mail: kashi@dent.kyushu-u.ac.jp