



HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	COVID-19mRNAワクチン接種後に発症した三叉神経第III枝带状疱疹の1例
Author(s)	箭原, 元基; 格口, 涉; 桐越, 晶子 他
Citation	北海道歯学雑誌, 45, 56-62
Issue Date	2024-09-15
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/93105
Type	journal article
File Information	45_10.pdf



症例報告

COVID-19mRNAワクチン接種後に発症した 三叉神経第Ⅲ枝帯状疱疹の1例

箭原 元基^{1,2)} 格口 渉²⁾ 桐越 晶子^{1,2)}
中野晋太郎²⁾ 鄭 漢忠¹⁾ 大廣 洋一²⁾

抄 録：帯状疱疹 (HZ) は神経節に潜伏感染した水痘・帯状疱疹ウイルス (VZV) が再活性化することにより発症する。臨床症状は体の片側に生じる疼痛を伴う水疱性の発疹で、通常は2～4週間で完全に治癒する。2020年に世界保健機構から、新たに重症急性呼吸器症候群コロナウイルス2感染の流行が宣言された。この疾患は新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) と命名され、2020年から世界中でワクチン接種が開始されている。

近年、COVID-19パンデミック中に帯状疱疹患者の増加が報告され、その原因としてCOVID-19罹患後やCOVID-19ワクチン接種後に、帯状疱疹発症のリスクが高まることが考えられている。正確な機序は不明であるが、COVID-19やCOVID-19ワクチン接種がリンパ球減少やT細胞の機能障害を引き起こし、免疫機能が低下することにより、帯状疱疹が発症すると考えられている。

症例は81歳女性で、既往疾患に高血圧症があった。COVID-19 mRNAワクチン5回目接種4日後に右側三叉神経第Ⅲ枝領域に水疱が出現したため、当科を受診し帯状疱疹の診断となった。バラシクロビル塩酸塩錠を投与し、約1ヶ月半後に水疱は治癒したが帯状疱疹後疼痛が残存した。COVID-19 ワクチン接種後の帯状疱疹については、体幹における報告例は世界中で散見されるが、口腔顎顔面領域においての報告例は少ない。

今回われわれは、COVID-19 mRNAワクチン接種後に右側三叉神経第Ⅲ枝領域に生じた帯状疱疹の1例を経験したので、文献的考察を加えてその概要を報告する。

キーワード：帯状疱疹、帯状疱疹ウイルス、新型コロナウイルス感染症、mRNAワクチン接種、三叉神経第Ⅲ枝

緒 言

帯状疱疹は神経節に潜伏感染した水痘・帯状疱疹ウイルス (VZV) が再活性化することにより発症する。本邦における帯状疱疹の大規模疫学調査では、その平均発症率は4.69/千人年とされ¹⁾。50歳代から発症率が高くなり80歳までに約3人に1人が帯状疱疹を発症するといわれている²⁾。

2020年の新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) 流行後から帯状疱疹患者の増加が報告され^{3, 4)}、その原因としてCOVID-19罹患後^{5, 6)} やCOVID-19ワクチン接種後に帯状疱疹のリスクが増加することが報告されている⁷⁻⁹⁾。

今回われわれは、COVID-19 mRNAワクチン接種後に右側三叉神経第Ⅲ枝領域に生じた帯状疱疹の1例を経験したので、文献的考察を加えて、その概要を報告する。

症 例

患 者：81歳、女性。
初 診：20XX年12月8日。
主 訴：口腔内の接触痛。
既往歴：高血圧症。帯状疱疹ワクチン接種の既往なし。
内服歴：バルサルタン、アムロジピンベシル酸塩。
家族歴：特記事項なし。
現病歴：初診5日前に5回目のCOVID-19 mRNAワクチン (Pfizer社製、2価ワクチン：オミクロン株BA. 4-5) を接種した。初診4日前に頭痛を自覚し、初診3日前に頭痛は消失したが、右耳に自発痛を自覚した。近医耳鼻咽喉科を初診したが、確定診断に至らず経過観察となった。初診前日、口腔内に接触痛を伴う水疱が出現したため、翌日に当科を初診した。

¹⁾ 〒080-0046 帯広市西16北1丁目
医療法人社団刀圭会協立病院 歯科口腔外科 (主任：箭原 元基 科長)

²⁾ 〒060-8648 札幌市北区北13条西7丁目
北海道大学大学院歯学研究院 口腔病態学分野 口腔顎顔面外科学教室 (主任：大廣 洋一 教授)

COVID-19mRNAワクチン接種後に発症した
三叉神経第Ⅲ枝帯状疱疹の1例

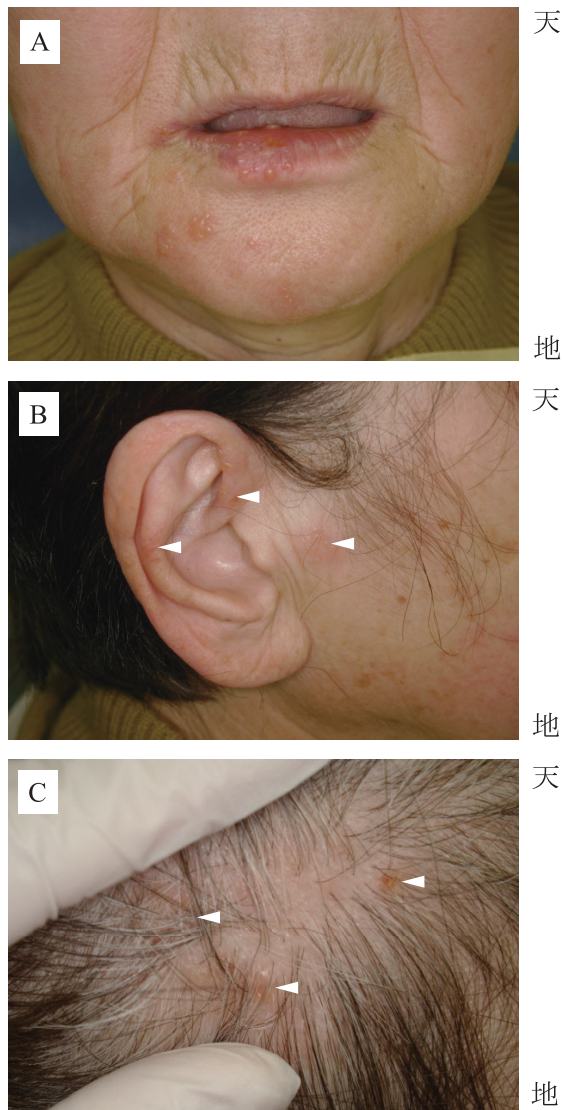


図1 初診時口腔外所見

周囲に発赤を伴う水疱を認めた。

A: 右側オトガイ部 B: 右側耳介・耳前部 C: 右側頭部



図2 初診時口腔内所見

右側下唇粘膜，右側口底，および右側舌下面に水疱を認めた。

現 症：

全身所見：身長156 cm，体重48 kg。発熱はなく，食事は摂取可能であった。パフォーマンスステータスはスコア1であった。

口腔外所見：右側オトガイ部皮膚（図1A），右側耳介・耳前部皮膚（図1B）および右側頭部皮膚（図1C）に水疱を認めた。

口腔内所見：右側下唇粘膜，右側口底，および右側舌下面に水疱を認めた（図2）。

血液検査所見：初診から7日後に実施した血液検査ではVZV抗体価（補体結合反応：CF）が64倍だった。

臨床診断：右側三叉神経第Ⅲ枝領域の帯状疱疹。

処置および経過（図3）：臨床所見より帯状疱疹を疑い，

初診時からバラシクロビル塩酸塩錠3000 mg/日×7日間を投与した。初診から7日後，右側オトガイ部，右側耳介・耳前部，および右側頭部皮膚の水疱は痂皮化し，右側下唇粘膜，右側口底，および右側舌下面の水疱は改善傾向にあった。初診から14日後，右側オトガイ部，右側耳周囲，および右側舌下面の自発痛が残存したため，アセトアミノフェン錠1800 mg/日を投与

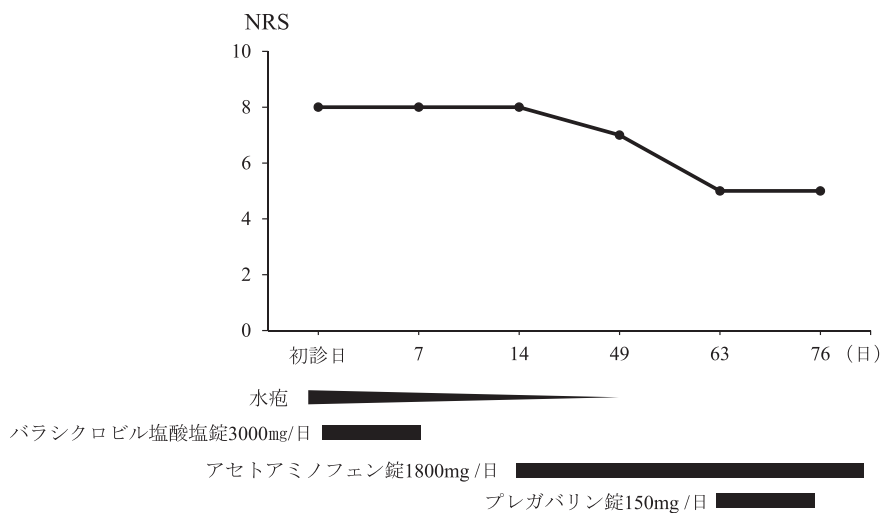


図3 治療経過

初診時からバラシクロビル塩酸塩錠を内服し，49日後に水疱の治癒を認めた。アセトアミノフェン錠やプレガバリン錠を使用した。尚，疼痛はNumerical Rating Scale (NRS) で評価した。

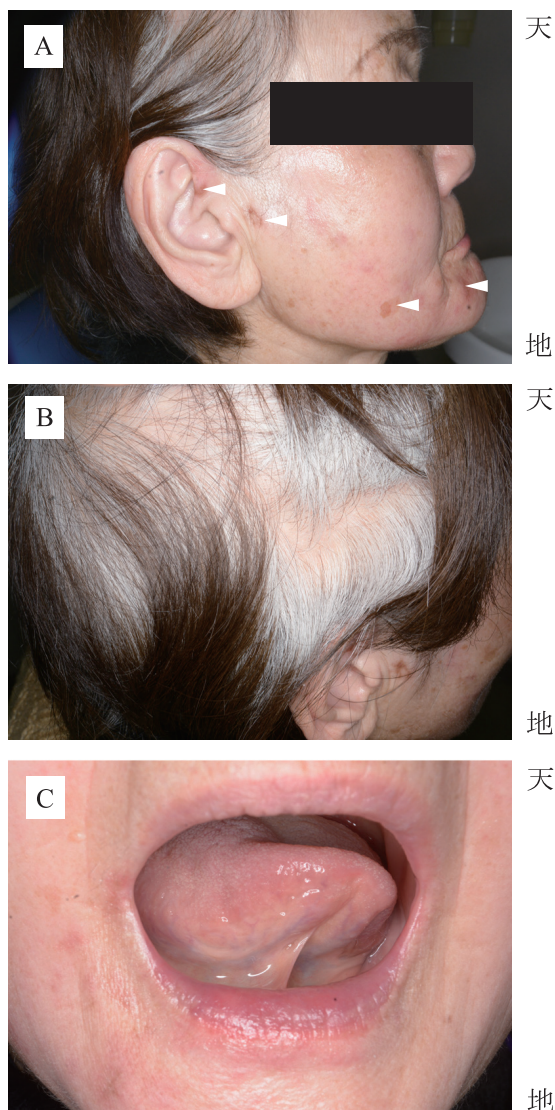


図4 初診49日後の所見

口腔内外の水疱は治癒したが、右側オトガイ部と右側耳介・耳前部皮膚には色素沈着が残存した。

- A: 右側オトガイ部と右側耳介・耳前部
B: 右側頭部
C: 口腔内

したが効果は乏しかった。初診から49日後、右側オトガイ部と右側耳介・耳前部皮膚の水疱は治癒し、褐色の色素沈着のみが残存した(図4A)。右側頭部と口腔内の水疱は治癒した(図4B, C)。右側オトガイ部、右側耳周囲、および右側舌下面に神経痛様疼痛を認めた。初診63日後、右側オトガイ部、右側耳周囲、および右側舌下面の疼痛は改善を認めたが神経痛様疼痛が残存していたため、带状疱疹後神経痛(PHN)と考え、当院内科でプレガバリン錠150 mg/日を投与したが、効果はなかった。初診76日後他院麻酔科での治療を勧めたが、希望しなかったため、当科を終了となった。

考 察

2020年3月のCOVID-19パンデミック後に带状疱疹患者の増加が報告され、ブラジルの報告では100万人あたりの带状疱疹患者数がパンデミック前では30.2人だったのに対し、パンデミック後は40.9人と35.4%の増加がみられた³⁾。またトルコの報告では、パンデミック後において、外来患者数に占める带状疱疹患者数の割合が2.3倍に増加したとの報告がある⁴⁾。その原因として、COVID-19感染後^{5,6)}やCOVID-19ワクチン接種後に带状疱疹のリスクが増加すると報告されている⁷⁻⁹⁾。

COVID-19感染後については、50歳以上でCOVID-19と診断された群では、診断されなかった群と比較して、带状疱疹の発症リスクが15%増加すること⁶⁾や、带状疱疹はCOVID-19に罹患後から1~2週間以内に最も多く発症していることが報告されている⁵⁾。その理由としては、COVID-19患者の大半がリンパ球減少を呈していること^{10,11)}、さらに健常対照と比較して、総リンパ球数、CD4+T細胞数、CD8+T細胞数、B細胞数、ナチュラルキラー細胞数が有意に少ないことや¹¹⁾、COVID-19はCD4+ヘルパーT細胞および制御性T細胞の機能を障害し、CD8+T細胞の過活性化を引き起こすことでVZV特異的T細胞免疫が機能不全に陥ること^{5,12-14)}が考えられている。

COVID-19ワクチン接種後については、マドリードにおける带状疱疹発症率は249.943例/10万人/年に対し、COVID-19 mRNAワクチン接種後の発症率は1995.3例/10万人/年と増加しており、COVID-19 mRNAワクチン接種が带状疱疹発症率増加に影響しているとされた⁷⁾。また接種後から発症までの期間については、COVID-19 mRNAワクチン接種後の带状疱疹発症リスクは未接種群と比較して、接種後42日間では1.4倍に増加すること⁸⁾、COVID-19ワクチン接種後60日間では1.8倍に増加することが報告されている⁹⁾。COVID-19ワクチン接種後の带状疱疹の発症は、ワクチンの稀な副作用である可能性や細胞性免疫の一時的な低下が関与している可能性が示唆されている^{8,9)}。さらにCOVID-19ワクチン接種後の免疫能については、一時的にリンパ球が減少すること¹⁵⁾や、ナイーブCD8+T細胞がスパイク蛋白質特異的なT細胞へ誘導されるため、一時的にVZVを制御できなくなることが推測されている^{16,17)}。以上からCOVID-19罹患後とCOVID-19ワクチン接種後の带状疱疹発症は免疫低下が関与していると考えられた。

本邦におけるCOVID-19ワクチン接種後の带状疱疹発症に関連する報告例(表1)^{16,18-20)}を検討すると、平均年齢は69.8歳、男女比は1:2.6で女性に多く、全例COVID-19 mRNAワクチン接種後であった。報告例の50%が初回投与後に、25%が2回接種後に、6.2%が3回接種後に、18.7%が4回接種後に発症していたが、4回目接種後の割合が増加

COVID-19mRNAワクチン接種後に発症した
三叉神経第Ⅲ枝帯状疱疹の1例

No	性別	年齢	発症部位	ワクチンの種類	ワクチンの接種回数	投与後発症日数	PHNの有無	既往疾患	文献
1	女	80	C4	mRNA	初回	2	無	高血圧症	16)
2	女	81	V1	mRNA	初回	17	有	アルツハイマー型認知症、パーキンソン病	16)
3	女	72	T8-10	mRNA	初回	16	有	高血圧症	16)
4	女	76	S1	mRNA	初回	18	有	高血圧症	16)
5	男	82	V3-C2	mRNA	初回	5	有	高血圧症、結核、直腸癌	16)
6	女	80	V1	mRNA	初回	16	無	高血圧症、高脂血症、心房細動	16)
7	女	72	T2	mRNA	初回	14	無	高血圧症	16)
8	女	84	V1	mRNA	初回	2	無	悪性中皮腫	16)
9	男	70	T1	mRNA	初回	12	無	高血圧症、糖尿病、高尿酸血症	16)
10	男	73	T2	mRNA	初回	8	有	心房細動	16)
11	女	62	T5	mRNA	初回	7	無	高血圧症	16)
12	男	68	T11	mRNA	初回	1	無	高血圧症、高尿酸血症	16)
13	女	87	T4	mRNA	初回	2	無	アルツハイマー型認知症、大動脈弁狭窄症	16)
14	女	88	L2	mRNA	2回目	7	無	脳梗塞、間質性肺炎	16)
15	男	22	Th4	mRNA	初回	26	無	なし	18)
16	女	19	Th8	mRNA	2回目	4	無	なし	18)
17	女	90	Th10	mRNA	初回	6	無	高血圧症	18)
18	女	83	C5	mRNA	2回目	8	無	高血圧症、高脂血症	18)
19	女	80	Th10	mRNA	初回	4	無	関節リウマチ	18)
20	女	84	Th4	mRNA	2回目	3	無	高血圧症、高脂血症、右下葉肺癌	18)
21	女	73	C6	mRNA	2回目	8	無	腎癌、脳・肺転移、パセドウ病	18)
22	男	81	Th7-8	mRNA	2回目	11	無	高血圧症、肺非結核性抗酸菌症、慢性閉塞性肺疾患	18)
23	女	75	V2	mRNA	2回目	11	無	高血圧症	19)
24	女	77	V2	mRNA	2回目	38	無	高血圧症、慢性腎不全	19)
25	女	34	V1	mRNA	3回目	19	無	なし	20)
26	女	17	V3	mRNA	3回目	12	無	なし	20)
27	男	72	V1	mRNA	4回目	19	無	糖尿病、帯状疱疹	20)
28	女	96	S2-3	mRNA	4回目	11	無	高血圧症、糖尿病	20)
29	男	77	C5	mRNA	4回目	18	有	高血圧症、前立腺癌、帯状疱疹	20)
30	女	84	C5	mRNA	4回目	29	有	大腸癌、肝嚢胞、胃癌	20)
31	女	65	T7-8	mRNA	4回目	14	無	乳癌	20)
32	男	84	L1-2	mRNA	4回目	20	無	前立腺肥大、左足 Bowen 病	20)
33	女	81	V3	mRNA	5回目	4	有	高血圧症	自験例

表1 本邦におけるCOVID-19ワクチン接種後の帯状疱疹症例

に転じた理由については、本邦における4または5回目接種後の報告例が少なく不明であった。接種後から発症までの平均期間は12.1日だったが、接種3回目以降については、接種後平均17.75日で発症しており、1,2回目より長い傾向がみられた。PHNへの移行率は21.8%の症例で認めた。2020年以前の本邦における帯状疱疹の報告では、帯状疱疹の発症数は50代から急激に増加し、60代でピークをむかえ、発症率は同様に50代から急激に増加し、女性70代・男性80代でピークをむかえた¹⁾。男女比は1:1.27で²¹⁾、PHNへの移行率は14.4%とされているが²²⁾、本邦におけるCOVID-19ワクチン接種後の帯状疱疹症例は、発症年齢は同様の傾向を示したが、男女比は女性の比率が高く、PHN移行率も高くなっていた。

Hataら²³⁾は、高血圧症罹患患者は健常者より帯状疱疹の発症リスクが高いことを報告している。本邦におけるCOVID-19ワクチン接種後の帯状疱疹発症に関連する報告

例(表1)^{16, 18-20)}でも、33例中18例で既往疾患に高血圧症を認めた。

本症例は81歳女性で、既往疾患に高血圧症を認めた。COVID-19 mRNAワクチン5回目接種後4日後に、三叉神経第Ⅲ枝領域に発症したが、本邦におけるCOVID-19ワクチン接種後の帯状疱疹報告例の平均年齢より11歳高く、接種後から発症までの日数は、同報告例の範囲内であった。また水疱の治癒は、治癒経過の記載のあったIwanagaらの報告¹⁹⁾の1週後に比べ、本症例は約1ヶ月半後と治癒が遅延していた。これはIwanagaらの報告に記載のあった2症例はともに70代で本症例より若く、帯状疱疹の発症が口蓋粘膜だけに限局していたため軽症例であることが考えられた。しかしながら、帯状疱疹の発症とCOVID-19ワクチン接種との関係はないとする報告もあり^{24, 25)}、COVID-19ワクチンが帯状疱疹発症にどの程度影響があったかは、今後の症例の積み重ねが必要である。

結 後

今回われわれは、COVID-19 mRNAワクチン接種後に右側三叉神経第Ⅲ枝領域に発症した帯状疱疹の1例を経験したので、文献的考察を加えて報告した。

利 益 相 反

本論文に関して、開示すべき利益相反状態はない。

参 考 文 献

- 1) 外山 望：帯状疱疹大規模疫学調査「宮崎スタディ (1997-2017)」アップデート. IASR 39:139-141, 2018.
- 2) Shiraki K, Toyama N, Daikoku T, Yajima M: Herpes Zoster and Recurrent Herpes Zoster. Open Forum Infect Dis 4:1-9, 2017.
- 3) Maia CMF, Marques NP, Lucena EHG, Rezende LF, Martelli DRB, Martelli-Junior H: Increased number of Herpes Zoster cases in Brazil related to the COVID-19 pandemic. Int J Infect Dis 104:732-733, 2021.
- 4) Kartal SP, Çelik G, Sendur N, Aytakin S, Serdaroglu S, Dogaan B, Yazici AC, Cicek D, Borlu M, Kacar NG, Ozden MG, Bayramgurler D, Dogramaci AC, Balci DD, Saricaoglu H, Serdar ZA, Donmez L, Alpsoy E: Multicenter study evaluating the impact of COVID-19 outbreak on dermatology outpatients in Turkey. Dermatologic Ther 33:e14485, 2020.
- 5) Domingo JD, Parikh R, Bhavsar AB, Cisneros E, McCormick N, Lecrenier N: Can COVID-19 Increase the Risk of Herpes Zoster? A Narrative Review. Dermatol Ther 11:1119-1126, 2021.
- 6) Bhavsar A, Lonnet G, Wang C, Chatzikonstantinidou K, Parikh R, Brabant Y, Servotte N, Shi M, Widenmaier R, Aris E: Increased Risk of Herpes Zoster in Adults ≥50 Years Old Diagnosed With COVID-19 in the United States. Open Forum Infect Dis. 9:ofac118, 2022.
- 7) Jimenez PR, Chicharro P, Cabrera LM, Segui M, Caballero AM, Velasco ML, Perez JS: Varicella-zoster virus reactivation after SARS-CoV-2 BNT162b2 mRNA vaccination: Report of 5 cases. JAAD CASE REP 12:58-59, 2021.
- 8) Barda N, Dagan N, Shlomo YB, Kepten E, Waxman J, Ohana R, Hernan MA, Lipsitch M, Kohane I, Netzer D, Reris BY, Balicer RD: Safety of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine in a Nationwide Setting. N

- Engl J Med 16:1078-1090, 2021.
- 9) Hertel M, Heiland M, Nahles S, Laffert MV, Mura C, Bourne PE, Preissner R, Preissner S: Real-world evidence from over one million COVID-19 vaccinations is consistent with reactivation of the varicella-zoster virus. JEADV 36:1342-1348, 2022.
- 10) Terpos E, Ntanas-Stathopoulos I, Elalamy I, Kastritis E, Sergentanis TN, Politou M, Pasltopoulou T, Gerotziafas G, Dimopoulos MA: Hematological findings and complications of COVID-19. Am J Hematol 95:834-847, 2020.
- 11) Wang F, Nie J, Wang H, Zhao Q, Xiong Y, Deng L, Song S, Ma Z, Mo P, Zhang Y: Characteristics of peripheral lymphocyte subset alteration in COVID-19 pneumonia. J Infect Dis 221:1762-1769, 2020.
- 12) Zheng HY, Zhang M, Yang CX, Zhang N, Wang XC, Yang XP, Dong XQ, Zheng YT: Elevated exhaustion levels and reduced functional diversity of T cells in peripheral blood may predict severe progression in COVID-19 patients. Cell Mol Immunol 17:541-543, 2020.
- 13) Gershon AA, Gershon MD, Breuer J, Levin MJ, Oaklander AL, Griffiths PD: Advances in the understanding of the pathogenesis and epidemiology of herpes zoster. J Clin Virol 48:S2-7, 2010.
- 14) Wang B, Guo S, Yao Y, Li Y: Dermatologists may need to pay more attention to herpes zoster during the pandemic of COVID-19. Infect Dis 52:917-918, 2020.
- 15) Mulligan MJ, Lyke KE, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lockhart S, Neuzil K, Raabe V, Bailey R, Swanson KA, Li P, Koury K, Kalina W, Cooper D, Fontes-Garfias C, Shi PY, Tureci O, Tompkins KR, Walsh EE, Frenck R, Falsey AR, Dormitzer PR, Gruber WC, Sahin U, Jansen KU: Phase I/II study of COVID-19 RNA vaccine BNT162b1 in adults. Nature 586:589-593, 2020.
- 16) Ibuchi Y, Tamayose F, Katayama H, Saeki H, Osada SI: Varicella zoster virus reactivation after coronavirus disease 2019 vaccination in Japanese patients: A series of 14 cases. J Dermatol 49:e151-e153, 2022.
- 17) Psychogiou M, Samarkos M, Mikos N, Hatzakis A: Reactivation of Varicella Zoster Virus after Vaccination for SARS-CoV-2. Vaccines (Basel) 9:572, 2021.
- 18) 今井俊輔, 志水陽介, 吉田憲司, 石河 晃: COVID-19 ワクチン接種後に帯状疱疹を発症した8例. 日皮会誌 132:487-490, 2022.

COVID-19mRNAワクチン接種後に発症した
三叉神経第Ⅲ枝帯状疱疹の1例

- 19) Iwanaga J, Fukuoka H, Fukuoka N, Yutori H, Ibaragi S, Tubbs RS : A narrative review and clinical anatomy of herpes zoster infection following COVID-19. Clin Anat 35 : 45-51, 2021.
- 20) 長田真一 : COVID-19ワクチン接種後に発症した帯状疱疹の臨床的特徴. 皮膚診療 45 : 72-75, 2023.
- 21) 倉本 賢 : 帯状疱疹の兵庫県内における30年間の動向把握から見てきたもの. IASR 39 : 138-149, 2018.
- 22) 浅田秀夫 : 小豆島での帯状疱疹の疫学調査. IASR 34 : 300-301, 2013.
- 23) Hata A, Kuniyoshi M, Ohkusa Y : Risk of Herpes zoster in patients with underlying diseases: a retrospective hospital-based cohort study. Infection 39 : 537-544, 2011.
- 24) Akpandak I, Miller DC, Sun Y, Arnold BF, Kelly JD, Acharya NR : Assessment of Herpes Zoster Risk Among Recipients of COVID-19 Vaccine. JAMA Netw Open 5 : e2242240, 2022.
- 25) Shasha D, Bareket R, Sikron FH, Gertel O, Tsamir J, Dvir D, Mossinson D, Heymann AD, Zacay G : Real-world safety data for the Pfizer BNT162b2 SARS-CoV-2 vaccine : historical cohort study. Clin Microbiol Infect 28 : 130-134, 2022.

CASE REPORT

Herpes zoster in the third division of the trigeminal nerve after COVID-19 vaccination: a case report

Motoki YAHARA^{1,2)}, Wataru KAKUGUCHI²⁾, Shoko KIRIKOSHI^{1,2)}
Shintaro NAKANO²⁾, Kanchu TEI¹⁾ and Yoichi OHIRO²⁾

ABSTRACT : Herpes zoster (HZ) is caused by reactivation of latent varicella zoster virus. The clinical symptom is a painful rash that develops on one side of the body. The rash is characterized by blisters and fully clears up within 2 to 4 weeks.

The new severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection was declared a pandemic by the World Health Organization in 2020. The disease, known as coronavirus disease 2019 (COVID-19), led to the initiation of COVID-19 vaccinations in the same year.

Recently, there has been an increase in HZ cases during the COVID-19 pandemic. Some reports suggest that COVID-19 infection or vaccination may be associated with the development of HZ. The mechanism by which COVID-19 or the COVID-19 vaccine induces HZ is still unclear. However, it has been hypothesized that COVID-19 infection or vaccination may cause lymphopenia and T-cell dysfunction, leading to immunodeficiency.

An 81-year-old woman visited our department because of blisters on the right side of the third division of the trigeminal nerve. Her medical history included hypertension. The symptoms had appeared 4 days after receiving the fifth dose of the COVID-19 mRNA vaccine. The patient was diagnosed with HZ. Valacyclovir hydrochloride was administered, and the blisters disappeared after 1.5 months.

Many cases of COVID-19 vaccine-related HZ on the trunk have been reported. However, COVID-19 vaccine-related HZ in the oral and maxillofacial region is rare. We report a case of HZ in the right area of the third division of the trigeminal nerve after COVID-19 mRNA vaccination.

Key Words : herpes zoster, varicella zoster virus, COVID-19, mRNA vaccination, third division of the trigeminal nerve

¹⁾ Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Kyoritsu Hospital, Medical Corporation Toukeikai, Nishi 16 Kita 1, Obihiro 080-0046, Japan (Chief: Dr. Motoki YAHARA)

²⁾ Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Division of Oral Pathobiological Science, Graduate School of Dental Medicine, Hokkaido University Faculty of Dental Medicine, Kita 13 Nishi 7, Kita-ku, Sapporo 060-8586, Japan (Chief: Prof. Yoichi OHIRO)