

## 1) 誤嚥性肺炎の病態

### (1) 誤嚥性肺炎の概念

誤嚥性肺炎（嚥下性肺炎ともいう）という用語は古くから使われていますが、定義や診断基準については明確ではありません。この問題点を考慮して、わが国では嚥下性肺疾患研究会が発足し、そこで嚥下性肺疾患が分類・定義されました（図1）。これによると、嚥下性肺疾患として、人工呼吸器関連肺炎、メンデルソン症候群（Menderson syndrome）、誤嚥性肺炎（通常型）、びまん性嚥下性細気管支炎の4つの疾患を取り上げ、3つに分類しています。最も頻度の高い誤嚥性肺炎は、明らかな誤嚥（顕性誤嚥）の確認、または嚥下機能障害の存在と肺の炎症所見の確認によって診断されます。つまり、嚥下機能障害を確認した患者に発症する肺炎で、明らかな他の原因が考えられない場合は誤嚥性肺炎と考えてよいということです。したがって、一般的に肺炎患者をみた場合は嚥下機能障害の有無の評価が重要となります。

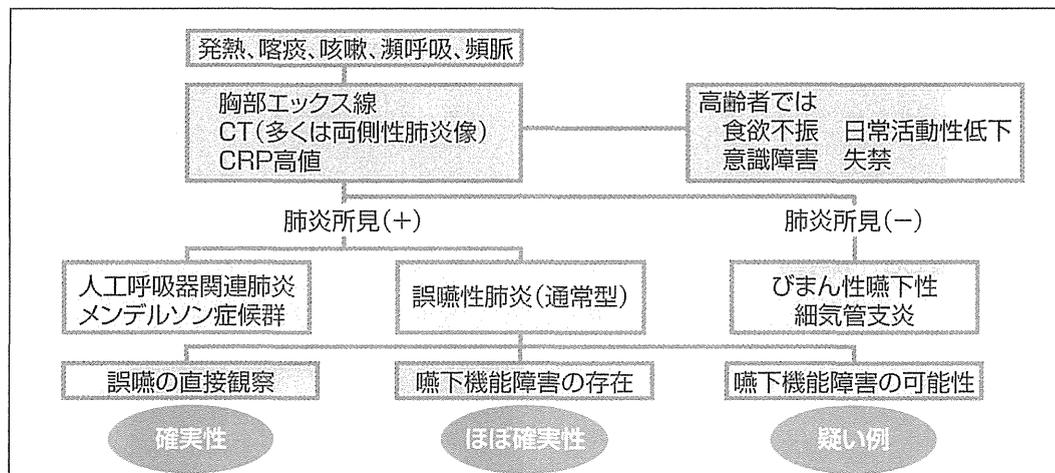


図1 誤嚥性肺炎診断フローチャート<sup>1)</sup>

### (2) 誤嚥と誤嚥性肺炎の関係

嚥下機能障害という病態では誤嚥を生じますが、誤嚥が生じることと肺炎が発症することとはイコールではありません。誤嚥には、食事や飲水でむせるような「顕性誤嚥」と、主に夜間に気づか(れ)ないうちに鼻腔、口腔、咽喉頭分泌物を誤嚥する「不顕性誤嚥」とがあります。通常の誤嚥性肺炎は、顕性誤嚥から発症することよりも、頻回に起こる不顕性誤嚥の結果として多く発症します（図2）。したがって、絶食措置や経鼻胃管、胃瘻

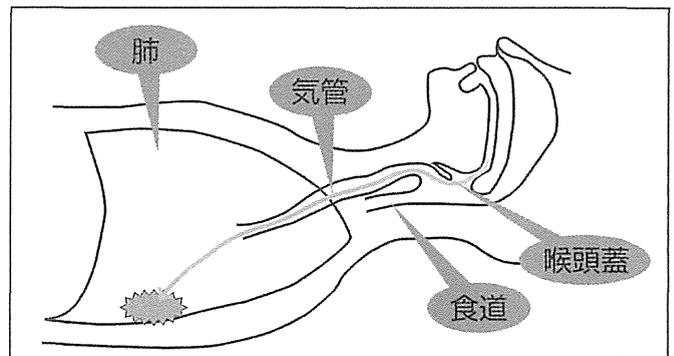


図2 不顕性誤嚥肺炎の経路

口腔内・鼻腔内の微生物を含んだ唾液が夜間に気付かれない間に誤嚥され、肺に吸い込まれることで肺炎を起こす。肺の背中側に肺炎が起こりやすい。

表1 誤嚥の危険因子

神経疾患	脳血管障害 パーキンソン病 痴呆症（脳血管性、アルツハイマー型）
寝たきり状態	
口腔・咽喉頭の異常	
胃食道疾患	食道憩室、食道運動障害（アカラシア、強皮症） 嚥下に影響しうる悪性腫瘍 胃-食道逆流（食道裂孔ヘルニア、胸やけ症状） 胃切除（全摘、亜全摘）
医原性	鎮静薬、睡眠薬 経管栄養
むせをしばしば自覚、または目撃	

留置も絶対的な誤嚥性肺炎の予防策とはなりません。

誤嚥性肺炎発症のリスクとなる状態・疾患を表1にまとめました。ここでは、主に嚥下機能に関係する因子が、脳神経疾患から器質的な異常まで幅広く含まれています。一方、患者の全身状態・防御能も無視できない因子ではありますが、これを客観的に評価することは困難です。これらを踏まえて、図3に誤嚥性肺炎発症のメカニズムを示しました。誤嚥性肺炎の発症の過程は、①鼻腔・口腔内の微生物が、②気道へ吸引・誤嚥され、③肺炎を引き起こすというものです。①の鼻腔・口腔内の微生物の種類や量に関しては、鼻腔・口腔内衛生状態の問題です。②の肺へ吸引・誤嚥される過程は嚥下反射（すなわち嚥下能）の障害や、口腔、咽喉頭、食道（逆流）、体位などの問題です。③の肺炎に至る過程では、局所や全身の防御能が重要であり、咳反射の障害や、全身免疫力の低下が問題となります。したがって、これらの過程が複雑に障害されることで誤嚥性肺炎が成立します。

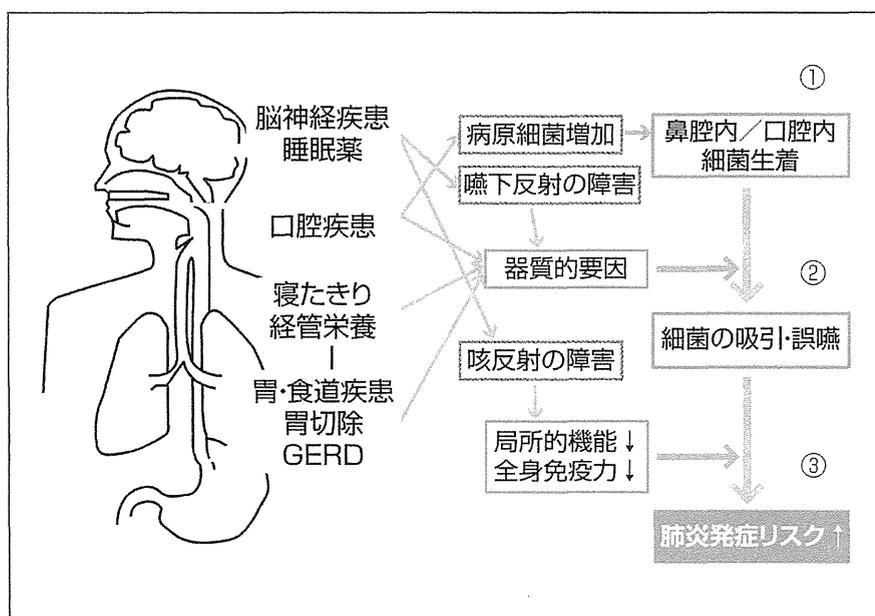


図3 誤嚥性肺炎発症のメカニズム

### (3) 嚥下機能評価方法

誤嚥性肺炎の診断には、嚥下機能の評価を行う必要があります。これには、反復唾液嚥下テスト、水飲みテスト、フードテストなどがあります。(p.31を参照)。嚥下機能の障害を診断するためには、これらの方法は有効ですが、座位で行うことが多く、肺炎の発症とは直接の関係が証明されていません。これに対し、仰臥位で行う嚥下機能検査として簡易嚥下誘発試験があります(図4)<sup>2)</sup>。この方法はベッドサイドで行えるため实际的であり、肺炎につながる嚥下障害を検出する点で、感度・特異度ともに優れています。

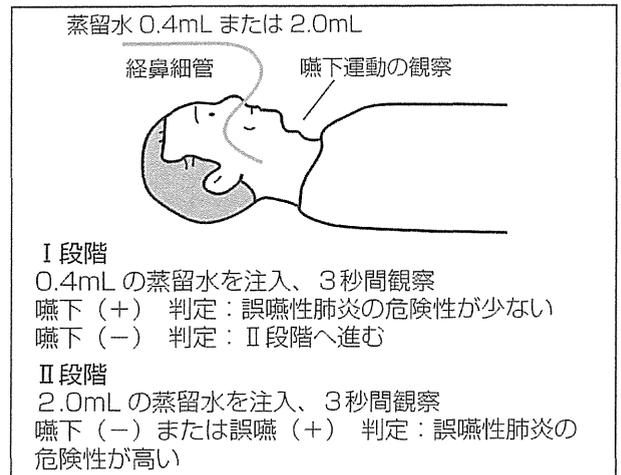


図4 簡易嚥下誘発試験<sup>2)</sup>

## 2) 誤嚥性肺炎における微生物と肺炎

### (1) 誤嚥性肺炎の起炎微生物

口腔内を比較的清潔にしている健常者の歯表面には、1本あたり1,000～10万の微生物が生息しています。一方、口腔内清掃不良者の歯表面には1本あたり1億～10億の微生物がいるとされます。また、プラーク1mm<sup>3</sup>あたり1億の微生物を含んでいます。細菌のうち、ほとんどは嫌気性菌であり、好気性菌はその1/10～1/100程度とされます。

細菌性肺炎においては、口腔を經由して喀出される喀痰の培養によって起炎微生物を検出することが一般的に行われています。しかし、口腔内には雑多な嫌気性菌が生息しており、口腔内の微生物が原因をなす誤嚥性肺炎の起炎微生物を、口腔を經由して採取された喀痰の培養から決定することは、肺炎とは関係のない口腔内微生物も混在して検出されるため、事実上不可能です。したがって、誤嚥性肺炎の起炎微生物を決定する方法としては、血液培養、尿中抗原検査、もしくは感染局所(肺)から直接得た検体(経皮的肺穿刺法、汚染防止機能付きブラシ; protected specimen brushing、気管支肺胞洗浄: bronchoalveolar lavage; BAL など)の培養、経気管吸引法(transtracheal aspiration)からの培養など、口腔を經由しない方法で採取された検体を用いる必要があります。しかし、特に日常生活動作(Activities of Daily Living; ADL)の悪い患者の肺炎では侵襲的な検査を積極的に行うことは少なく、誤嚥性肺炎の起炎菌の頻度を正確に調べた報告はほとんどありません。

療養施設発症の誤嚥性肺炎で人工呼吸管理となった重症例を検討した報告では<sup>3)</sup>、血液培養や常在菌汚染を防止した気管支肺胞洗浄法(protected BAL)の検体から同定された起炎微生物のなかでは、49%がグラム陰性好気性桿菌(大腸菌、クレブシエラ、セラチア、プロテウス菌など)、16%が嫌気性菌、12%が黄色ブドウ球菌であったとあります。ここでは、嫌

表2 誤嚥性肺炎の主な病原体（文献5より引用改変）

	菌種	検出例
グラム陰性菌	嫌気性桿菌	54
	うち <i>Prevotella melaninogenicus</i>	(23)
	うち <i>Fusobacterium nucleatum</i>	(18)
	緑膿菌	6
	大腸菌など腸内細菌	12
	<i>Veillonella</i> 菌種 ( <i>anaerobic cocci</i> )	4
	その他	9
	グラム陽性菌	口腔内嫌気性球菌 ( <i>Peptostreptococcus</i> , <i>Peptococcus</i> )
	微好気性球菌 ( <i>Streptococcus</i> )	9
	肺炎球菌	7
	黄色ブドウ球菌	8
	腸球菌	2
	化膿性レンサ球菌	1
	嫌気性桿菌	16

気性菌が出た患者と好気性菌が出た患者の間ではプラーク・インデックス<sup>4)</sup>に違いはみられず、ADLが悪い患者で嫌気性菌の関与が大きいと考えられます。嫌気性菌の検出は先に述べたとおり、困難を伴います。これに主眼をおいた研究では、ペプトストレプトコッカス (*Peptostreptococcus*)、プレボテラ (*Prevotella*)、フソバクテリウム (*Fusobacterium*) などが重要とされています (表2)<sup>5)</sup>。

## (2) 口腔内疾患と肺炎

### a. 発生機序

口腔内微生物が呼吸器感染症を引き起こす過程では、以下の機序が考えられます<sup>6)</sup>。

- ① 歯科的病原体の誤嚥が肺に感染する
- ② 唾液中の歯周病関連酵素が粘膜表面で呼吸器病原体の付着と生着を促し、それが誤嚥される
- ③ 歯周病関連酵素が唾液ペリクル (獲得被膜; pellicle) を破壊し、病原微生物が口腔粘膜から除去されるのを妨げる
- ④ 歯周病組織からのサイトカインが呼吸器上皮細胞を修飾し、呼吸器感染を促進する

### b. 衛生状態と細菌性肺炎の関係

以下に口腔内衛生状態と細菌性肺炎の関係を調べた多数の研究をまとめました。

- ・肺炎のリスクとされる状態は、「う蝕原性細菌や歯周病菌が歯垢 (プラーク) や唾液に存在する」「重度う蝕」「プラークの存在」「オーラルケアが自分で不可能」であった<sup>7,8)</sup>
- ・長期療養施設の有歯顎 (歯を有する) 患者では、無歯顎 (歯のない) 患者よりも誤嚥性肺炎を起こしやすかった
- ・口腔清掃は、有歯顎患者でも無歯顎患者でも長期療養施設入居者の肺炎を減少させた<sup>9)</sup>。

これらのことから、口腔内で歯肉ポケットが一番清掃しづらいため、有歯顎患者ではより一層のケアが必要である

- ・ 10 カ所以上の歯周ポケットをもつ患者は、肺炎での死亡率が高かった<sup>10)</sup>
  - ・ 脳外科手術後の肺炎発症は、術前の歯周病スコアの高い患者でリスクが高かった<sup>11)</sup>
  - ・ 食道がん術前の患者で、プラークに病原性の高い微生物が含まれていると、術後に人工呼吸器関連肺炎 (ventilator-associated pneumonia ; VAP) を起こす可能性が高く、これらの微生物は VAP の喀痰から分離されたものと一致していた<sup>12)</sup>
  - ・ 食道がん術前に口腔清掃を徹底すると、術後肺炎の発生が減少した<sup>13)</sup>
- これらの研究は、術前の口腔内衛生状態の評価が重要であり、術前に肺炎の予防ができる可能性を示している。通常の歯科的疾患に関与する微生物以外に、口腔内に定着した呼吸器病原体も問題となる
- ・ ICU 入室患者ではプラーク・スコアが高く、プラークや口腔粘膜に呼吸器病原体 (MRSA、緑膿菌、その他のグラム陰性菌) が多くみられた。これらの定着は以前の抗菌薬治療と関連していた<sup>14)</sup>
  - ・ ICU 患者の VAP では、プラークから採取された細菌と、BAL から得られた肺炎の起炎菌との間で同一菌種がみられ、遺伝子型がほぼ同様であった<sup>15)</sup>
  - ・ 長期療養施設入所の患者では呼吸器病原体の生着率が高かった<sup>16)</sup>
  - ・ 長期療養施設患者のうちで、プラークや咽頭に病原微生物が多いほど、重急性の医療介助を要する場合が多かった<sup>6)</sup>
  - ・ 10 ~ 19 歯をもつ高齢者において、緑膿菌類と *C.albicans* が同時に存在することは、誤嚥性肺炎の指標となる<sup>6)</sup>
  - ・ 口腔内の衛生状態が悪い患者では、慢性呼吸器疾患 (COPD) を合併している可能性が高く<sup>17)</sup>、歯周病と COPD とは関連している可能性がある
  - ・ 介入方法の中心はブラッシングを主体とした機械的口腔清掃である。ブラッシングが推奨されるのは、感染源となりうるプラークのバイオフィルムを除去するためである
  - ・ 口腔内衛生状態の向上と定期的な専門的オーラルケアは、呼吸器疾患の発症や進展を抑え<sup>7)</sup>、長期療養施設での誤嚥性肺炎の発生を抑えたり、ICU での院内肺炎の発症を 40% 抑制したりした<sup>8)</sup>
  - ・ 機械的口腔清掃は、長期療養施設入所者の肺炎による死亡を約 10 人中 1 人減らす結果となった<sup>18)</sup>
  - ・ 長期療養施設入所者に毎食後ブラッシングを中心としたオーラルケアを行うと、発熱日数、肺炎の発症、肺炎による死亡が減少した<sup>19)</sup>。加えて、患者の ADL や認知機能も改善傾向にあった<sup>19)</sup>
  - ・ ブラッシングによるオーラルケアを毎食後 1 カ月間ホーム入居者に行ったところ、咳反射感受性が亢進した。このことは、口腔清掃によって生体防御の面からも肺炎の予防にもつながると考えられる<sup>20)</sup>

### 3) 実地臨床における肺炎とその予防

#### (1) 肺炎の分類

肺炎を分類する理由は、発生場所、基礎疾患、病態、重症度によって適切な治療方針が異なってくるためです。発生場所と病態を考慮した分類法として、表3のように市中肺炎、医療・介護関連肺炎、院内肺炎と3種類に分類する方法が一般的です。

市中肺炎 (community-acquired pneumonia ; CAP) は、病院や長期介護施設など以外 (すなわち一般家庭が多い) で発生した肺炎です。医療・介護関連肺炎 (nursing and healthcare-associated pneumonia ; NHCAP) は、表4に記載したような4つのカテゴリーからなる医療や介護を受けている患者の肺炎です。院内肺炎 (hospital-acquired pneumonia ; HAP) は病院内で発症した肺炎です。一方、病態を考慮した肺炎の名称の一つとして、誤嚥性肺炎があり、これはCAP、NHCAP、HAPのいずれでも起こりえます。また、人工呼吸器関連肺炎 (VAP) も病態を表した肺炎の名称であり、これはHAPの一部です。老人ホーム肺炎は、発症場所による分類ですが、NHCAPに含まれています。

#### (2) 医療・介護関連肺炎 (NHCAP)

2005年に米国で「医療関連肺炎」の概念が提唱されたこと<sup>22)</sup>、人口の高齢化、肺炎の病態の複雑化・多様化が考慮され、2011年に日本呼吸器学会から「医療・介護関連肺炎」の概念が発表されました(NHCAPガイドライン)<sup>21)</sup>。この定義は表3に示したとおりです。すなわち、病態としては表4のようなものが含まれるとされます。施設入所者の肺炎や、在宅介護患者の

表3 肺炎の分類

市中肺炎 (community-acquired pneumonia ; CAP) 一般家庭で発症したもの。NHCAPをのぞく
医療・介護関連肺炎 <sup>21)</sup> (nursing and healthcare-associated pneumonia ; NHCAP)
1. 長期療養型病床群もしくは介護施設に入所している (精神病床含む)
2. 90日以内に病院を退院した
3. 介護を必要とする高齢者、身障者 (PS3以上)
4. 通院にて継続的に血管内治療 (透析、抗菌薬、化学療法、免疫抑制薬等による治療) を受けている
院内肺炎 (hospital-acquired pneumonia ; HAP)
1. 病院入院後 48 時間以後に発症したもの
2. 人工呼吸器関連肺炎 (ventilator-associated pneumonia ; VAP) を含む

※誤嚥性肺炎は、上記の3つのどの肺炎にも含まれる

表4 NHCAPの主な発生機序<sup>21)</sup>

- |                                      |
|--------------------------------------|
| 1. 誤嚥性肺炎                             |
| 2. インフルエンザ後の二次性細菌性肺炎                 |
| 3. 透析などの血管内治療による耐性菌性肺炎 (MRSA肺炎など)    |
| 4. 免疫抑制薬や抗がん薬による治療中に発症した日和見感染症としての肺炎 |

肺炎が含まれており、現実的には、NHCAPは介護度が高い患者の誤嚥性肺炎が大部分であるといえます。介護を受ける患者の側から見ると、誤嚥は最も多い発熱の原因であり、肺炎は最も多い死亡原因です。これらの患者群における肺炎予防のための歯科口腔外科的治療やオーラルケア（口腔清掃および口腔機能訓練）の重要性は先に述べたとおりです。

### (3) 院内肺炎（HAP）

院内肺炎の起炎微生物は、MRSAや緑膿菌などの薬剤耐性菌が原因となることも多く、治療に難渋します。また、全身状態が悪かったり、免疫力が低下していたりすることも多く、そうした患者では治療効果が出にくかったり、肺炎による全身状態へのダメージが深刻であったりします。したがって、肺炎の3つの分類のうちで最も死亡率が高くなるため、予防が重要です。

HAPには、通常の病棟における院内肺炎と、ICUなどでのVAPとがあります。院内で肺炎を起こしやすい状況として、抗がん薬・免疫抑制剤治療中や放射線治療中、術後患者、挿管患者（術後を含む）、介護度が高い患者（リハビリ中入院患者）が挙げられます。抗がん薬・免疫抑制剤治療中や放射線治療中の患者では、図3の機序のなかで全身免疫力の低下が主な肺炎発症因子です。一方、術後患者、挿管患者、介護度が高い患者は、図3のなかで器質的要因が主な肺炎発症因子です。また、入院患者は疾患を抱えており、その治療が最優先されているため、特別な医療・看護上の管理がなければ一般的に口腔内清掃不良に陥りやすいです。これらの病態における、歯科口腔外科的治療やオーラルケア（口腔清掃および口腔機能訓練）の位置づけを図4に示しました。これらが院内肺炎の予防につながることは前述のとおりです。

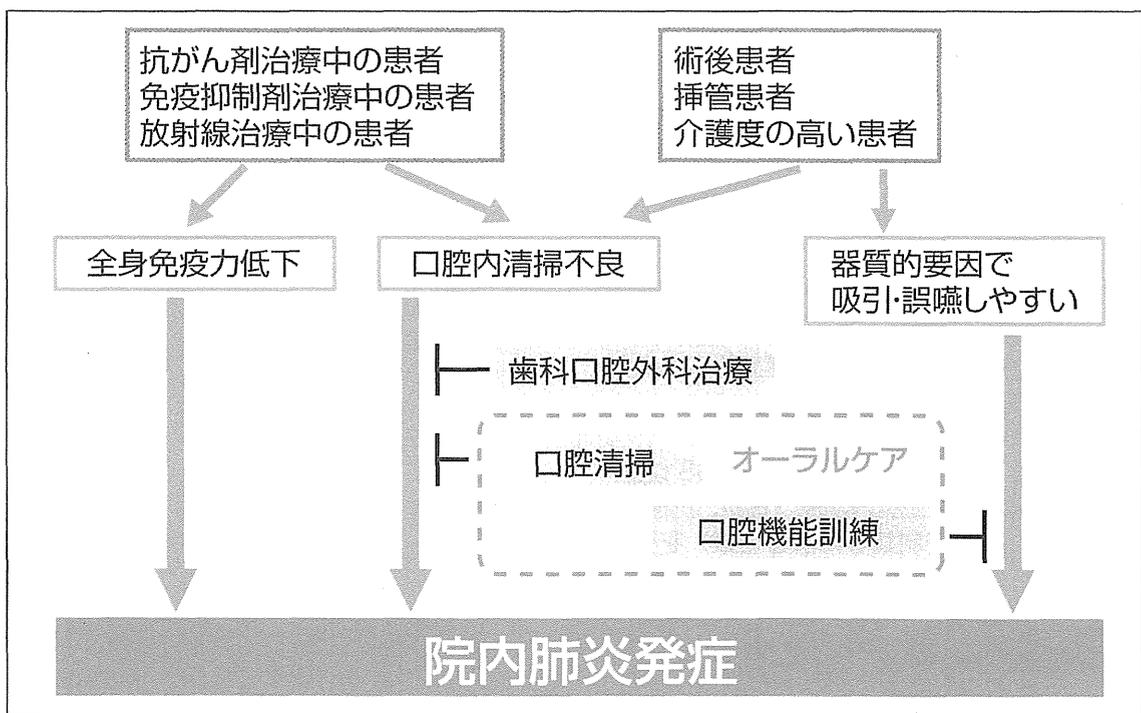


図4 院内肺炎とオーラルケアの役割

VAPは、人工呼吸器装着中に発生する肺炎です。特に気管内挿管下では、気道への唾液流入に対する生理的防御機構が破綻している状態です。人工呼吸の日数が長いほど、その患者がVAPを発症する確率は増加します<sup>23)</sup>。早期発症（ICU入室一週間以内）よりも晚期発症（ICU入室一週間以後）のほうが、MRSAや緑膿菌が原因菌となる可能性が上がります<sup>24)</sup>。VAPのみならず、一般的な院内肺炎の起炎菌においても、入院早期発症よりも晚期発症（入院15日以後）のほうが耐性菌の可能性が上昇します<sup>25)</sup>。挿管人工呼吸中にブラッシングを含めた口腔清掃を受けると、それを行わない患者と比較してVAPの発生率が低くなりました<sup>26,27)</sup>。これらは、入院後、特に挿管人工呼吸治療中の口腔清掃の重要性を示していますが、口腔清掃だけではなく、頻回の口腔・声門下吸引などのケアと併せて行うことが重要です。

#### （4）誤嚥性肺炎の予防

以上、概説しましたように、誤嚥性肺炎は多段階の障害で生じます。したがって、口腔内を清潔にするだけでも、また、嚥下機能を改善させるだけでも、誤嚥性肺炎の予防には不十分といえます。

##### a. 非挿管患者の肺炎予防

表5に非挿管患者の誤嚥性肺炎の予防策をまとめました。

##### ①脳血管障害の予防

脳血管障害（微小なものも含む）が誤嚥性肺炎の最大要因と考えられるため、高血圧症や糖尿病などの生活習慣病のコントロールが重要です。すでに脳血管障害が存在する場合は、障害の進展を防止する必要があります。

##### ②オーラルケア、歯科口腔外科的介入

食後の歯磨き、うがいにより、口腔内を清潔に保ちます。自力で不可能な場合は、介護・看護によるケアが必要です。また、歯周病・う蝕についての歯科口腔外科的介入も重要です。嚥下機能訓練、発声訓練は嚥下機能回復に有用です。

##### ③体位

胃一食道逆流を防止するために、半座位の時間を長く保ちます。胃内圧の上昇を避け、特に食後すぐには仰臥位にならないようにします。就寝時にもできるだけ頭位を高く保ちます。

##### ④経管栄養・胃瘻栄養

自力での食事摂取が不能な場合や、嚥下障害が強く誤嚥を反復する場合は適応となります。経鼻経管栄養は嚥下経路にチューブを置くため、唾液の嚥下反射を妨げ、気道への流入を助長します。液の注入には時間をかけ、胃内圧の上昇を避けます。

表5 非挿管患者の誤嚥性肺炎の予防策

##### 顕性誤嚥対策と治療

- ・摂食嚥下リハビリテーション、嚥下訓練、嚥下筋群の強化（発声練習）、経鼻胃管留置からの嚥下訓練
- ・食事介助、食事内容物の検討（とろみ付加など）
- ・咽頭の持続吸引、口腔清掃、歯科的介入
- ・栄養ルートの検討（胃瘻）、経鼻胃管長期留置の回避
- ・胃食道逆流対策（薬物、食後の半座位）、腸管蠕動の改善

##### 不顕性誤嚥対策と治療

- ・就寝時頭位挙上、日中の座位保持
- ・口腔内細菌叢の改善
- ・口腔内保清、歯科的介入
- ・ACE阻害薬（カプトリル、レニベースなど）、シロスタゾール（プレタール）（嚥下反射改善）
- ・意識レベル維持
- ・嚥下反射抑制物質（鎮静薬、睡眠薬）の見直し

## ⑤薬物療法

アンギオテンシン変換酵素（ACE）阻害薬は咳反射を亢進させるため、誤嚥性肺炎の予防に役立ちます。

## b. 挿管下人工呼吸患者の肺炎予防

表6に挿管人工呼吸患者の肺炎予防策をまとめました。

### ①手指衛生、手袋、ガウン

MRSAなどの菌は、主に接触によって感染します。接触予防策をとり、医療スタッフを介しての患者間伝播を防ぐことは、院内感染対策上重要です。

### ②体位

セミファーラー位（30～45° 上体挙上）が望ましい。

### ③胃内容量の調整

腹部膨満を避け、腸管運動を抑制する薬を避けます。経管栄養の場合は、できればチューブ先端をトライツ靭帯より肛側へ留置したほうがよいでしょう。

### ④気管挿管

経鼻挿管は副鼻腔炎の発症頻度が上がり、肺炎の原因となるので、原則として経口挿管とします。チューブは声門下（カフ上）吸引ができるポートつきチューブがよい。吸引は連続的でも間欠的でも問題ありません。吸引を効果的なものにするために、チューブのカフ圧は25～30cmH<sub>2</sub>Oを維持することが求められています。

なお、不必要な挿管は行わず、また、挿管の長期化を避けましょう。非侵襲的陽圧人工呼吸はVAPの発症頻度を減らすことができます。鎮静薬、筋弛緩薬の過剰投与も避けましょう。

### ⑤気管切開

喉頭機能が正常であれば、挿管下人工呼吸よりもVAPの発症頻度を減らすことが期待されます。実際に、早期の気管切開はVAPを減らしたという報告がありますが、結論は得られていません。

### ⑥人工呼吸器と回路の管理

回路は滅菌済みのものを使用し、目に見える汚染があれば交換しますが、同じ患者に用いるかぎり、定期的な交換は必要ありません。また、人工呼吸器を使用のたびに滅菌消毒する必要はありません。

### ⑦吸引カテーテル

気道内吸引用のカテーテルには、閉鎖式吸引カテーテルと開放式使い捨て吸引カテーテルとがあります。VAPの発症率に有意な差はありませんが、コスト面と呼吸管理の観点から、閉鎖式が推奨されます。

### ⑧口腔清掃、歯科的介入

表6 挿管下人工呼吸患者の肺炎予防

手指衛生、手袋、ガウン
セミファーラー位（30～45° 上体挙上）
胃内容量の調整
気管内挿管の方法
挿管期間の短縮、経鼻よりも経口挿管、声門下吸引ポートつきチューブ、鎮静薬・筋弛緩薬の過剰投与を避ける
気管切開
口腔内保清、歯科的介入

人工呼吸が必要な患者では、概して広域抗菌薬が投与されることが多く、口腔内常在菌叢が乱れ、薬剤耐性菌が定着しやすくなります。人工呼吸管理中は、口腔内常在菌が気管内チューブのカフ脇から吸引されて肺炎を起こします。このため、口腔内清浄は肺炎の予防に最も重要な介入の一つであるといえます。また、口唇や口腔粘膜の保湿に注意し、粘膜組織を保護することも大切です。

## 1) 化学療法前に行うべきこと

化学療法は、殺細胞性抗悪性腫瘍薬や分子標的薬を用いてがん治療を行う方法です。全身治療である化学療法では、抗がん薬が全身に影響を及ぼすため、口腔の有害事象は全身の有害事象の一症状として発症します。

化学療法における口腔機能管理では、口腔内の治療はもちろんのこと、口腔を清潔に保ち、口腔機能（摂食のための捕食機能、咀嚼機能、嚥下機能など）を保つように管理していくことが重要です。化学療法の副作用である口腔粘膜炎が出現し、唾液分泌が減少すると、口腔内の疼痛や味覚低下が起こり、食事摂取ができなくなり、咀嚼機能が低下します。また、咽頭部に粘膜炎が出現すると、疼痛などにより嚥下がしにくくなります。さらに、抗がん薬自体での味覚異常が出現したとき、悪心のコントロールが不十分なとき、強い倦怠感が続くときなどは、食事摂取しにくくなります。これにより摂食機能が衰えるなど、口腔機能の低下をきたすことがあります。

口腔内を清潔に保つための口腔清掃については、患者が知識不足であれば、不十分となります。また、化学療法の副作用による倦怠感や、口腔粘膜炎などによる口腔内の疼痛が強いときには、患者本人による十分な口腔清掃を行うことができない可能性もあります。

そのため、化学療法が行われる前に患者の口腔機能をアセスメントし（⑩周術期口腔機能管理計画書、「術前の口腔機能管理のポイント」p.54 参照）、患者に口腔機能についての介入や必要な知識を教育しておくことが重要になるのです。

## 2) 化学療法前の口腔機能管理の必要性

化学療法による口腔内の有害事象は、多くの複雑な因子が複合して起こります。特に口腔粘膜炎は、化学療法を受ける患者の約 30～40% に出現します<sup>1)</sup>。健康なときであれば傷ついた粘膜は速やかに再生しますが、抗がん薬はその機能を阻害してしまいます。口腔粘膜炎は疼痛と食事の摂取困難によって患者の QOL を低下させるだけでなく、管理が不十分な場合は二次感染を引き起こし、重篤になると化学療法の治療そのものが延期や中止になることもあります。

化学療法前より効果的なオーラルケアを実施することで、口腔内の有害事象である粘膜障害を最小にし、感染を防ぐことが可能です。

### (1) 化学療法・放射線療法による口腔粘膜炎の発生機序<sup>2)</sup>

口腔粘膜炎は単に放射線や抗がん薬による直接的なダメージだけでなく、炎症性サイトカインの増幅に起因する組織障害や潰瘍表面の細菌コロニー形成による口腔内細菌叢の破綻が関与しています。その結果、グラム陰性桿菌が増加し、その内毒素（エンドトキシン）がさらなる潰瘍増悪を引き起こすという複雑な過程で重症化していきます。そのため、患者の自覚症状（訴

え) や口腔内の所見は医療者間において共通の理解にしておく必要があり、その際には有害事象共通用語規準 (CTCAE、次ページ表1) を用いてグレードで評価を行うことが有効です。

### a. 口腔粘膜炎のメカニズム (5段階、図1)

#### 第1相：開始期

放射線療法や化学療法により活性酸素が発生し、直接的にDNAを損傷するため、細胞の増殖抑制や細胞死が起こる。

#### 第2・3相：シグナル伝達・増幅期

活性酸素は上皮層や粘膜下層にも作用し、炎症性サイトカインを放出することにより、細胞死が起こる。炎症性サイトカイン自体がさらなる炎症性サイトカインを誘導するポジティブフィードバックにより、さらに炎症が進行する (一次性口内炎、図2)。

#### 第4相：潰瘍期

上皮層は欠損し (潰瘍形成)、潰瘍表面に細菌コロニーが形成される。口内細菌叢の変化によりグラム陰性桿菌が増加し、その内毒素は潰瘍をさらに悪化させる。(二次性口内炎、図3)。

#### 第5相：治癒期

細胞の増殖・分化により、新しい粘膜が再生され、正常な口腔細菌叢が定着する。

#### その他

抗がん薬によるアレルギーで口腔粘膜炎が出現することがある (図4)。

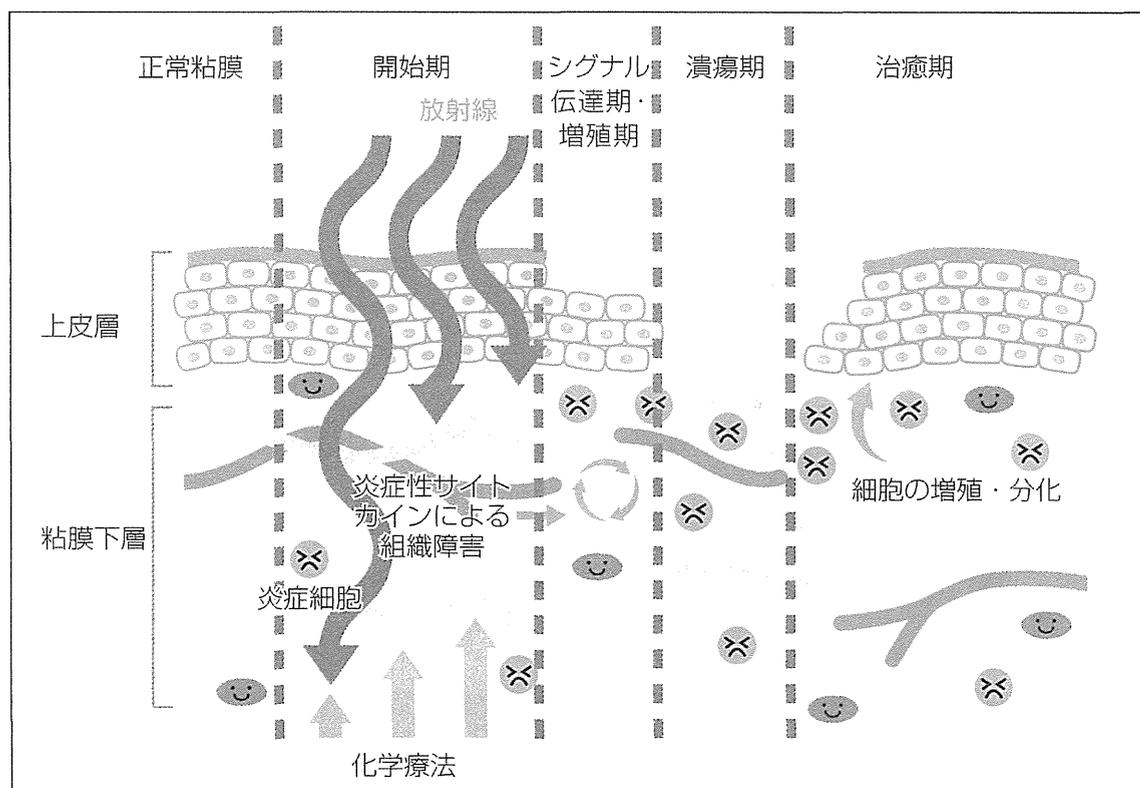


図1 口腔粘膜炎のメカニズム

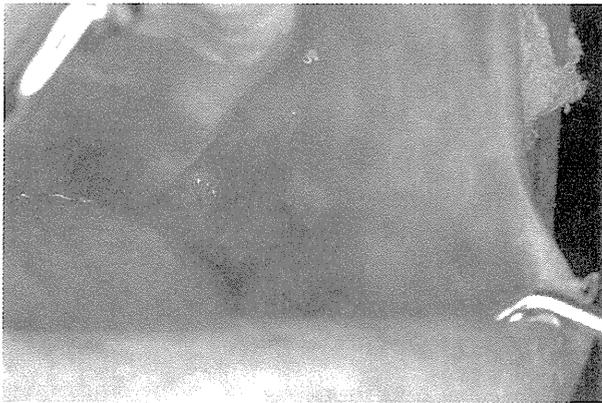
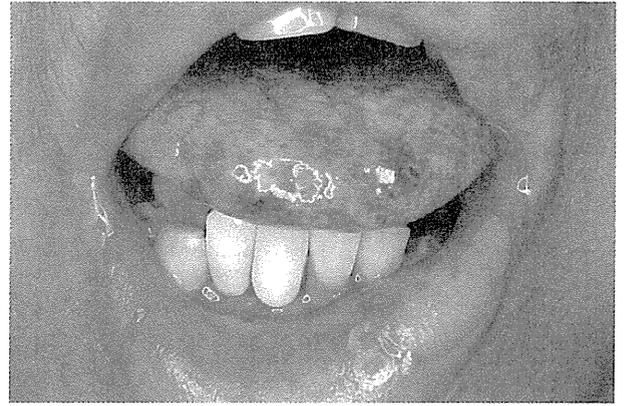
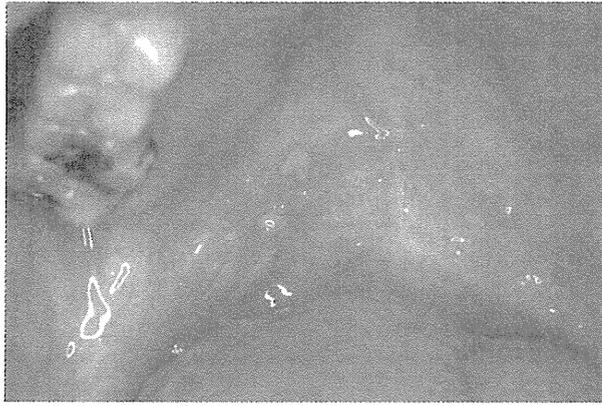
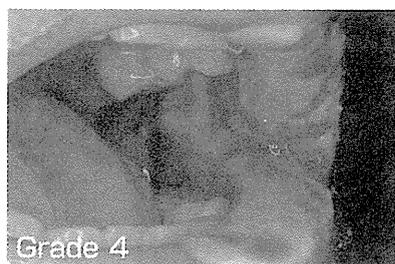
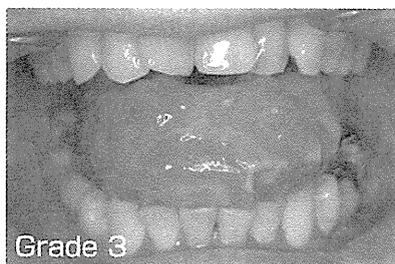


図2 (左上) 一次性口内炎  
 図3 (右上) 二次性口内炎  
 図4 (左下) アレルギー反応による口腔粘膜炎

表1 口腔粘膜炎のグレード分類 (CTCAE ver4.0)

下の写真は各グレードの口腔内の状況。

Grade	症状など
1	症状がない、または軽度の症状がある；治療を要さない
2	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
3	高度の疼痛；経口摂取に支障がある
4	生命を脅かす；緊急処置を要する
5	死亡



### 3) 口腔粘膜炎のリスクファクター

#### (1) 口腔粘膜炎を起こしやすい抗がん薬

DNA 合成過程を傷害する抗がん薬は口腔粘膜傷害作用が最も強いですが、薬剤の種類だけで口腔粘膜炎のリスクが予測できるわけではありません。

口腔粘膜炎を起こしやすい抗がん薬を表2に示します<sup>3)</sup>。

表2 口腔粘膜炎を起こしやすい抗がん薬

抗がん薬の種類	抗がん薬名 (商品名)
抗がん性抗生物質	ブレオマイシン (ブレオ <sup>®</sup> )、ダウノルビシン (ダウノマイシン <sup>®</sup> )、ドキソルビシン (アドリアシン <sup>®</sup> )、アクチノマイシンD (コスメゲン <sup>®</sup> )
植物性アルカロイド	イリノテカン (カンプト <sup>®</sup> ・トポテシン <sup>®</sup> )、エトポシド (ベプシド <sup>®</sup> ・ラステッド <sup>®</sup> )
代謝拮抗薬	5-フルオロウラシル (5FU <sup>®</sup> )、メトトレキサート (メソトレキセート <sup>®</sup> )、テガフルーギメラシル・オテラシル (ティーエスワン <sup>®</sup> )、カペシタビン (ゼローダ <sup>®</sup> )、シタラビン (キロサイド <sup>®</sup> )
アルキル化薬	メルファラン (アルケラン <sup>®</sup> )、シクロホスファミド (エンドキサン <sup>®</sup> )
プラチナ系	シスプラチン (ランダ <sup>®</sup> 、ブリプラチン <sup>®</sup> など)
タキサン系	パクリタキセル (タキソール <sup>®</sup> )、ドセタキセル (タキソテール <sup>®</sup> )
mTOR 阻害薬	エベロリムス (アフィニトール <sup>®</sup> )、テムシロリムス (トーリセル <sup>®</sup> )

#### (2) 粘膜を変性させる薬剤や治療

化学療法と併用で、表3の治療や薬剤を使用していると、口腔粘膜炎の発症リスクが高くなります。そのほかにも表4に示すような患者の状態によってもリスクが高くなることにも注意が必要です<sup>4)</sup>。

表3 粘膜を変性させる薬剤や治療

治療・薬剤名	粘膜変性の状態
酸素療法	粘膜面の乾燥
抗コリン薬	唾液分泌の減少
フェニトイン	歯肉の過形成
ステロイド薬	真菌の異常増殖
全身放射線照射や頭頸部領域への放射線療法	放射線治療 (p.64) 参照

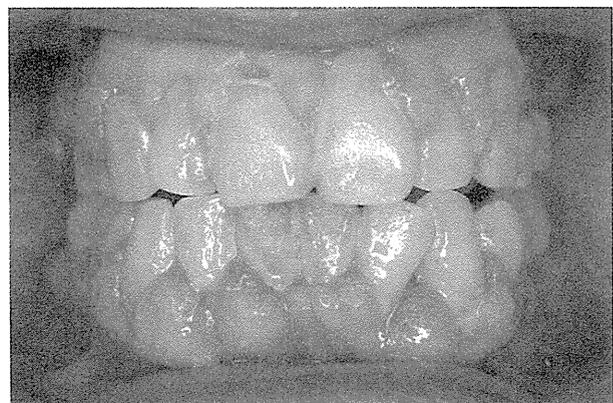


図5 歯肉の過形成

表4 その他のリスクファクター

患者の状況	口腔内の状態
歯科疾患や口腔内の不衛生	易感染性
義歯不適合	不適合な義歯は粘膜を刺激し、粘膜の被覆結合性を傷害する
高齢者	唾液分泌の減少、粘膜再生回転の低下、歯周炎の増加
小児	未熟な免疫反応、細胞増殖が活発であること、造血器腫瘍の有病率が高い
飲酒や喫煙歴	アルコールと煙草は粘膜に炎症性刺激を与える
栄養不良	粘膜の治癒が遅れる、精製糖を多く含む食品によってう蝕となる
刺激性の強い食品の摂取	粘膜が充血し傷害を受ける
脱水	粘膜の被覆結合が変性する
頭頸部がん	手術後に放射線療法を受ける頭頸部がん患者は、特にリスクが高い
白血病、リンパ腫、造血幹細胞移植	口腔粘膜炎を生じる可能性の高い薬剤が用いられ、同時に好中球減少が遷延するため、リスクが高まる。また二次的な日和見感染に罹患しやすくなる
肝障害や腎障害	抗がん薬の代謝や排泄が適切に行われない
粘膜を傷害しやすいさまざまな治療	傷害部位からの二次感染

## 4) 化学療法前の歯科治療の必要性

### (1) 骨髄抑制時のう蝕の危険性

重度のう蝕（図6）や歯周炎の治療が完治していない状態、つまり感染した病巣をもったまま免疫抑制や骨髄抑制の強い化学療法を受けると、歯や周囲組織に感染が広がります。骨髄抑制期に感染が一気に広がり、菌血症から敗血症に移行することもあります。それを予防するため、化学療法前に歯科を受診し、感染巣のスクリーニングを実施して治療を終了させておくことが必要となります<sup>5)</sup>。

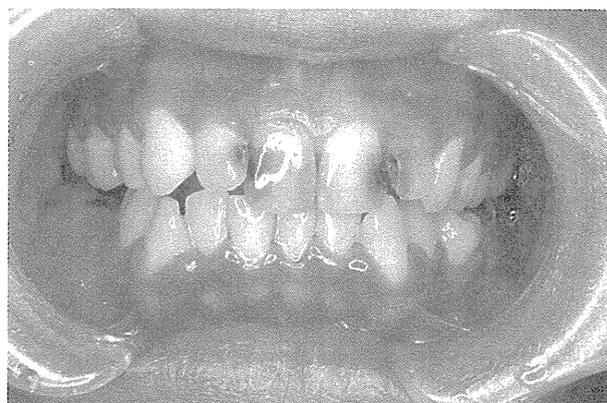


図6 う蝕

### (2) ビスフォスフォネート製剤・抗 RANKL 抗体薬使用時の顎骨骨髄炎のリスク回避

乳がん、肺がんなどの固形がんの骨転移や、多発性骨髄腫の治療に使われるゾメタ<sup>®</sup>、アレディア<sup>®</sup>などのビスフォスフォネート製剤（以下、BP 製剤）は、抗がん薬ではありませんが、がん治療には必須の薬剤です。しかし、BP 製剤による治療を受けている患者に顎骨骨髄炎・骨露出が現れることがあります。報告された症例の多くは、抜歯などの顎骨に対する侵襲的な

歯科処置や局所感染に関連して発現したものです。

BP 製剤の投与開始前に口腔内の管理状態を確認し、必要に応じて、①患者に対し適切な歯科検診を行い、侵襲的な歯科処置をできるかぎり済ませておくこと、②投与中・投与後に侵襲的な歯科処置が必要になった場合には、BP 製剤の投与を受けていることや既往があることを必ず施術する歯科医師に伝え、十分な対処の後に歯科処置を受けるよう指導することが求められます。

また、口腔内を清潔に保つこと、定期的な歯科検診を受けることを患者に説明し、異常が認められた場合には、ただちに歯科口腔外科を受診するように指導することが重要です<sup>6)</sup>。

なお、BP 製剤同様、デノスマブ（ランマーク<sup>®</sup>）などの抗 RANKL 抗体薬を含むほかの BMA（Bone-Modifying Agents）<sup>7)</sup>でも顎骨骨髄炎・骨露出が起こりやすくなるため、注意が必要です（図7）。



図7 BP 製剤による顎骨壊死

### (3) ベバシズマブ使用時の抜歯などの危険性<sup>8,9)</sup>

ベバシズマブ（アバスチン<sup>®</sup>）は分子標的治療薬の一つで、ヒト血管内皮成長因子に対するヒト化モノクローナル抗体です。

がん組織は、正常細胞と同じように栄養を摂取して成長します。成長のためには多くの栄養や酸素が必要であるため、自身で新しい血管を作ります。この過程を血管新生と言います。ベバシズマブはこの血管新生を阻害し、腫瘍組織での血管新生を抑制することで、腫瘍増殖を阻害します。現在、ベバシズマブは①治癒切除不可能な進行・



図8 出血傾向のある口腔内

再発の結腸・直腸がん、②扁平上皮がんを除く切除不可能な進行・再発の非小細胞肺癌、③手術不可能または再発性乳がんに適応が承認されています。

特徴的な副作用として、出血症状（19.0%）があり、歯肉出血（1.3%）も現れることがあります。また、創傷治癒に影響を及ぼす可能性があり、創傷治癒遅延による創傷開（0.5%）および術後出血（0.4%）などの合併症が現れることがあります（図8）。

こうしたことから、ベバシズマブ使用中に抜歯などの歯科処置を行うことで、創傷からの出血の継続や、創傷治癒遅延を起こす場合があります。そのため、ベバシズマブの投与が予定されている患者には、使用前に歯科を受診させ、侵襲的（外科的）歯科治療を済ませておきましょう。特に、保存不可能な歯がある場合には、抜歯を完了してから治療を開始しましょう。

## 5) 術前の口腔機能管理のポイント

術前に上記のリスクファクターなどに関する情報収集を十分に行います。歯科受診では⑧周術期口腔機能管理計画書（資料編⑧）で、現在の口腔管理についてのアセスメントがなされ、また患者へのオーラルケアについての指導が行われます。日々のオーラルケアにかかわる看護職などが歯科スタッフと連携して、患者へのケア方法を理解し、実践につなげることが重要です。また、患者のセルフケア能力についてもアセスメントを行い、ケアが効果的に継続できているのかを評価していく必要があります。

口腔機能管理には、患者自身が関心をもち積極的に参加することが不可欠です。化学療法による口腔粘膜炎のメカニズム、予防やケア方法を十分に説明し、患者が主体的に取り組めるように支援することが重要です。そのため、化学療法前に患者に説明を行っておくことが必要であり、㉑化学療法・放射線治療患者への説明用パンフレット（資料編㉑）などを用いて患者自身の理解を深めることが、セルフケア能力の向上につながると考えられます。

## 6) 化学療法中の口腔機能管理の必要性

適切なオーラルケアで予防を行っても、口腔粘膜炎などの有害事象が出現する場合があります。口腔粘膜炎が発症したときは、それ以上悪化させないための粘膜保護と二次感染予防、症状緩和のためのケアが重要です。適切なケアで症状緩和を行い、治療過程を促進するように支援しましょう。

### (1) 口腔粘膜炎の予防：口腔内の冷却（クライオセラピー）<sup>10)</sup>

口腔内の冷却（クライオセラピー）は、化学療法開始の約5分前から30分間（投与後5～6分後まで）水を口に含む方法です。口腔粘膜を冷やし血管収縮させることにより、口腔粘膜に到達する抗がん薬の量を下げ、炎症誘導性のサイトカインや炎症細胞浸潤の発生を抑制し、粘膜潰瘍形成期を遅らせることを目的としています。そのため、口腔内悪性腫瘍の治療の際には決して使用してはいけません。

一般的に用いられているのは普通の氷ですが、目的は冷却なので、かき氷やシャーベットの類でも構いません。飲み込むときにおいしいもののほうが患者にとって負担になりやすいでしょう。フルオロウラシル以外の抗がん薬についてはエビデンスがありませんが、短時間投与なら応用してみるのもよいでしょう。しかし、化学療法投与前からむかつきのある患者には嘔吐を誘発させる可能性もあるため、口腔粘膜炎になりやすい患者には状態をみながら、本人と相談して勧めるようにしましょう。

### (2) 粘膜保護と二次感染予防

壊死組織や膿汁などを除去し、循環を促進するためにも、可能なかぎり化学療法前と同様にブラッシングなどの口腔内清掃を行きましょう。また、口腔の乾燥を防ぐために、こまめな含嗽あるいは水分摂取を促すことも必要です。血小板が減少している、出血傾向がある、口腔粘

膜炎が重篤化しているときには、さらに軟らかい粘膜ブラシなどを用いましょう。症状悪化時には、オーラルケアを再度アセスメントするためにも、歯科スタッフへ相談し、連携をとることが重要です。

### (3) 口腔粘膜炎の疼痛管理

口腔粘膜炎で最もつらい症状の一つである疼痛をいかにコントロールするかで、患者のQOLは大きく変わります。特に、造血幹細胞移植で行う前治療の大量化学療法、全身放射線照射の骨髄抑制期には、重篤な口腔粘膜炎が発症します。症状が悪化し、疼痛が出現したときには、局所的に鎮痛薬を使用するほか、麻薬による持続点滴での疼痛コントロールを図っていくことになります。

口腔粘膜炎に対する予防・治療・疼痛時の使用薬に関しては表5を、保湿剤についてはp.79表1を参照してください。

表5 口腔粘膜炎の予防・治療・疼痛時に使われる薬剤<sup>11-14)</sup> (次ページへ続く)

薬剤	作用	適用	使用法・注意点
ポビドンヨード(イソジン <sup>®</sup> など)	口腔内の殺菌作用を有する。	感染予防、口腔内の消毒のために使用する。	適量を口腔内全体に行き渡らせるように含嗽を行う。 頻回使用は、ヨードの細胞障害性による口内炎自体の治癒遅延の可能性があるので、適度に使用することを説明する必要がある。
アズレンスルホン酸ナトリウム(ハチアズレ <sup>®</sup> 、アズノール <sup>®</sup> など)	抗炎症作用を有する。	咽頭炎、口内炎、口腔創傷の治療に用いる。	適量を口腔内に含み含嗽する。
アロプリノール(ザイロリック <sup>®</sup> など)含嗽液*	口腔粘膜の細胞内に発生する活性酸素を中和する。	口内炎を起こしやすい薬剤を用いた化学療法中、化学療法後に口内炎の予防および改善の目的で使用する。	適量を30秒～1分程度口腔内に含んだ後、飲み込まずに吐き出す。 含嗽後30分は飲食を避ける。 口腔がん患者に対しては、抗がん薬や放射線の効果を減弱させる可能性があるため、使用しない。
カモスタットメシル酸塩(フオイパン <sup>®</sup> など)含嗽液*			
メシル酸ガベキサート(エフオーワイ <sup>®</sup> など)含嗽液*			
ポラプレジック(プロマック <sup>®</sup> など)ーアルギン酸ナトリウム(アルロイドG <sup>®</sup> など)*			適量を口に含み含嗽した後、飲み込む。 注意点については同上。
トリアムシロロンアセトニド軟膏/貼付剤(ケナログ <sup>®</sup> 、アフタッチ <sup>®</sup> など)	抗炎症作用を有する。	局所的に口内炎ができている場合に用いる。	1日1～数回、適量を患部に塗布または貼付する。 使用後はしばらく飲食を避ける。 口腔内に感染を伴う場合、慎重に使用する必要がある。
デキサメタゾン軟膏(アフタゾン <sup>®</sup> など)			

表5 口腔粘膜炎の予防・治療・疼痛時に使われる薬剤<sup>11-14)</sup> (続き)

薬剤	作用	適用	使用法・注意点
アスピリン・重曹・トランキサム酸(トランサミン <sup>®</sup> など) 含嗽液*	抗炎症作用、鎮痛作用を有する。	口内炎による疼痛が強い場合に使用する。	使用前に振とうし、2～5分程度口腔内に含んだ後、飲み込まずに吐き出す。アスピリンの代わりにジクロフェナク(ボルタレン <sup>®</sup> など) が用いられることもある。
塩酸リドカインビスカス/ゼリー(キシロカイン <sup>®</sup> など)	局所麻酔作用を有する。		患部に塗布する。嚥下機能の低下に注意する必要がある。
塩酸リドカイン(キシロカイン <sup>®</sup> など)・アズレンスルホン酸ナトリウム(ハチアズレ <sup>®</sup> 、アズノール <sup>®</sup> など) 含嗽液			使用前に振とうし、2～5分程度口腔内に含んだ後、飲み込まずに吐き出す。疼痛の程度により、リドカインの量を調節する。嚥下機能の低下に注意する必要がある。
アセトアミノフェン、NSAIDs、非麻薬性鎮痛薬、麻薬性鎮痛薬	鎮痛作用を有する。	口内炎による疼痛が強い場合に使用する。	疼痛の程度に応じて、WHOのガイドラインに従って使用する。NSAIDsによる出血傾向の助長および腎機能障害などに注意する必要がある。オピオイド使用時には、副作用対策として緩下剤、制吐剤の併用を行う。
抗真菌剤(ミコナゾール、イトラコナゾール、アムホテリシンBなど)	抗真菌作用	カンジダ性口内炎の治療に用いる。	ミコナゾール(フロリードゲル <sup>®</sup> )、イトラコナゾール(イトリゾール <sup>®</sup> など)、アムホテリシンB(ファンギゾンシロップ <sup>®</sup> など)などを用いる。
抗ウイルス薬(ビダラビン、アシクロビル、バラシクロビルなど)	抗ウイルス作用	ウイルス性口内炎の治療に用いる。	局所投与の場合はビダラビン(アラセナA <sup>®</sup> など)、アシクロビル(ゾビラックス <sup>®</sup> など)外用、全身投与の場合はアシクロビル(ゾビラックス <sup>®</sup> など)、バラシクロビル(バルトレックス <sup>®</sup> )などを用いる。
ロイコボリンカルシウム注射剤*(ロイコボリン注 <sup>®</sup> )	抗葉酸代謝拮抗作用によりメトトレキサートの毒性を軽減する。	メトトレキサートによる口腔粘膜炎予防の目的で用いる。	適量を口腔内に含み含嗽した後、飲み込む。

\* 保険適応外使用

#### (4) 味覚障害

味覚障害は、患者にとって口腔粘膜炎の次につらい症状であると考えられています。発症は比較的早く、抗がん薬投与2、3日目から現れます。舌の味蕾細胞（幹細胞）が障害を受けて味覚が喪失する味覚喪失と、ある特定の味が感じなくなったり、逆に強く感じたりする味覚異常があります。低栄養状態や味覚神経の電氣的シグナルの異常が関与しているのではないかとされていますが、詳しいメカニズムはわかっていません。味覚異常は血液中の亜鉛濃度低下でも起こりますが、臨床で血中の亜鉛濃度を計測しても低下を確認できない場合もあります。

対処方法としては対症療法が主体となります。食事の工夫（表6）を紹介したり<sup>15)</sup>、当院では入院中に「化学療法を受ける患者の食事選択システム」（図9）を導入しています。

表6 味覚障害がある場合の食事の工夫

---

<味を感じない場合>
・全体的に味を濃くしてみる
<塩味・しょう油味を苦く感じる場合、金属味を感じる場合>
・塩、しょう油を控えてみる
・食前にレモン水で味覚を刺激する
・だしの風味を利用する
・味噌ドレッシングなどを利用してみる
・無糖の硬いあめをなめる
<食べ物が苦く感じる場合>
・甘みを強めにしてみる
・キャラメルなど甘いものを含む
<甘みを強く感じる場合>
・しょう油味、塩味を強くしてみる
・砂糖、みりんなど甘みのある調味料を控えてみる
・酸味のある食品を利用してみる

---