

- 7) 山中 玲子:食道がん手術における周術期
口腔機能管理の実際:第3回がん化学療法・周術期等の高度医療を支える口腔内
管理を具体的に考えるシンポジウム、
2014年7月27日、岡山。
- 8) 曾我 賢彦:地域医療を担い得る医療人育
成を目指した歯学教育の推進。NPO在宅
ケアを支える診療所・市民全国ネットワ
ーク 第20回全国の集い in 岡山 2014、
2014年9月15日、岡山。
- 9) 窪木 拓男:課題解決型高度医療人材養成
プログラム「健康長寿社会を担う歯科医
学教育改革-死生学や地域包括ケアモデ
ルを導入した医科歯科連携教育体制の構
築-」について。歯学教育改革コンソーシ
アム設立記念講演会・シンポジウム、
2014年9月26日、岡山。
- 10) 峠 亜也香、佐藤 公麿、藤井 友利江、
宮岡 満奈、向井 麻理子、児玉 由佳、
竹本 奈奈、曾我 賢彦、高柴 正悟:
慢性歯周炎に罹患した生体腎移植患者の
周術期口腔感染管理を病病連携で行った
症例。第57回秋季日本歯周病学会学術
大会,2014年10月19日、神戸。

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
該当なし
2. 実用新案登録
該当なし
3. その他

厚生労働科学研究費補助金（循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業）
「歯科介入型の新たな口腔管理法の開発及び介入効果の検証等に関する研究(24120701)」について
分担研究報告書

高齢者急性期病院における周術期口腔管理紹介患者における歯科介入の 必要性の検証に関する研究

研究分担者 角 保徳

国立長寿医療研究センター歯科口腔先進医療開発センター センター長

研究要旨

平成 24 年度診療報酬改定により、「周術期口腔機能管理」が保険導入された。「周術期口腔機能管理」の適応としては、「がん等」の全身麻酔下手術、化学療法、放射線治療を受ける患者とされている。本研究では、平成 24 年 4 月から平成 26 年 9 月までの期間に、ビスフォスフォネート製剤（ゾメタ[®]）及び抗 RANKL 抗体である分子標的薬デノスマブ（ランマーク[®]）投与（予定）患者の口腔管理を当科に紹介された 29 名を対象として、歯科治療の潜在ニーズについて調査した。その結果、29 名全ての紹介患者において何らかの歯科治療の必要性が認められた。

本研究成果より、抜歯後に顎骨壊死へと移行する可能性がある薬剤投与（予定）患者の専門的口腔衛生管理、歯科治療の必要性が示唆された。

A. 研究目的

平成 24 年度診療報酬改定により、平成 24 年 4 月から「周術期口腔機能管理」が保険導入された。「周術期口腔機能管理」は、医療連携により誤嚥性肺炎等の術後合併症の軽減やそれに伴う在院日数の短縮化を目的としており、対象をがん患者等に限定している。

本研究の目的は、医科より周術期の口腔管理を紹介された抜歯後に顎骨壊死へと移行する可能性がある薬剤投与（予定）患者において、歯科治療の潜在的ニーズの実態調査を行い、我々歯科医療専門職の実施する口腔管理（歯科介入）の必要性を評価することである。

B. 研究方法

1. 対象

平成 24 年 4 月より平成 26 年 9 月までの 2 年 6 ヶ月間に、ビスフォスフォネート製剤（ゾメタ[®]）及び抗 RANKL 抗体である分子標的薬デノスマブ（ランマーク[®]）投与（予定）患者の口腔管理を当センター歯科口腔外科に紹介された 29 名：平均年齢 72 歳（男性 18 名：平均年齢 75.1 歳、女性 11 名：平均年齢 67 歳）を対象とした。

2. 方法

本研究では、電子診療録より、調査項目を抽出し、プロトコールに記載し、後方視的に解析を行った。調査項目は全て、周術期口腔機能管理の初診および継続診療時に通常行う範囲のものである。初診時には、全患者に対

してパノラマ X 線検査を施行した。調査項目の内訳は、①紹介元診療科、原疾患、薬剤関連顎骨壊死の有無②現存歯数、口腔衛生状態、齲蝕・歯周病の有無、パノラマ X 線検査による根尖病巣の確認、義歯の状態等の口腔内所見、③これらの情報から歯科治療（齲蝕治療、歯周病治療、歯内治療、義歯治療等）の必要性について初診担当歯科医師が診断した内容および実際に行った歯科治療とした。

倫理面への配慮

本研究は国立長寿医療研究センターの倫理・利益相反委員会の承認を得た上でヘルシンキ宣言を遵守して実施した。得られた情報は患者個人を特定できる情報とは切り離し、匿名化されたデータのみを保管した。研究方法は、カルテ資料による調査研究のため、個別の同意書を作成せず、臨床研究に関する倫理指針の第 4. 1 (2)②イに該当するため、該当研究の実施についての情報公開を行うことにより、インフォームド・コンセントに代えるものとする。

C. 研究結果

1. 初診時紹介患者平均年齢、紹介元診療科、原疾患

平成 24 年 4 月より平成 26 年 9 月までの 2 年 6 ヶ月間に、ビスフォスフォネート製剤（ゾメタ[®]）及び抗 RANKL 抗体である分子標的薬 デノスマブ（ランマーク[®]）投与（予定）患者の周術期口腔管理を国立長寿医療研究センター歯科口腔外科に紹介された 29 名の初診時平均年齢は 72 歳（男性：75.1 歳、女性：67 歳）であり、男女別の内訳は男性 18 名、女性 11 名であった。（表 1）紹介元の診療科の内訳は、呼吸器科 9 名（31%）、血液内科 6 名（21%）、泌尿器科 5 名（17%）、外科 3 名（10%）、緩和ケア科 3 名（10%）、消化器科 2

名（7%）、整形 1 名（4%）であった。（図 1）また、原疾患による内訳をみると肺癌が 11 名と最も多く、多発性骨髄腫 6 名、前立腺癌 4 名、乳癌 2 名、直腸癌 2 名、胆嚢癌 1 名、食道癌 1 名、腎癌 1 名、悪性リンパ腫 1 名と続いた。（図 2）

	平成24年4月～平成26年9月 (2年6か月間)	
	紹介患者数	平均年齢
全体	29	72
男性	18	75.1
女性	11	67

表 1 初診時紹介患者平均年齢

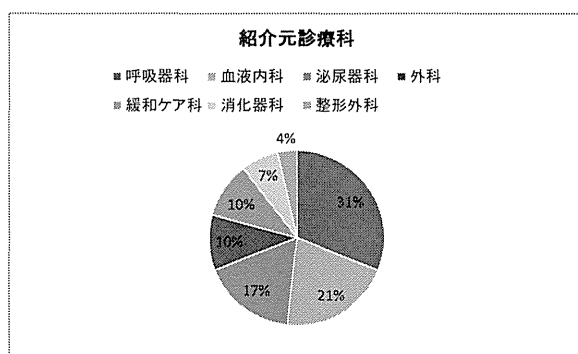


図 1 診療科ごとの周術期口腔管理の依頼数内訳

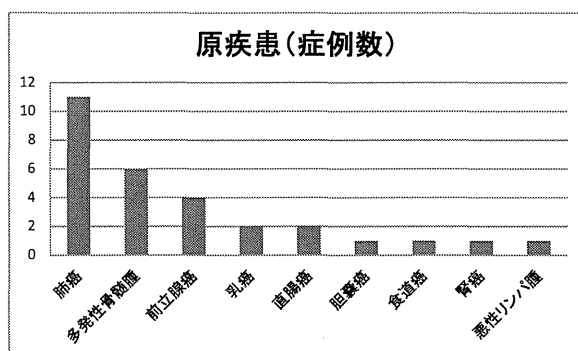


図 2 周術期口腔管理依頼患者の原疾患内訳

2. ゾメタ[®]及びランマーク[®]の投与（予定）患者の割合、ゾメタ[®]投与（予定）患者の原疾患、ランマーク[®]投与（予定）患者の原疾患

紹介患者 29 名のうち、ゾメタ[®]投与（予定）患者数は 16 名（55%）、ランマーク[®]投与（予

定)患者数は13名(45%)であった。(図3)
 また、ゾメタ[®]投与(予定)患者の原疾患の内訳は肺癌が6名と最も多く、多発性骨髄腫4名、前立腺癌3名、胆嚢癌1名、食道癌1名、悪性リンパ腫1名と続いた。(図4)ランマーク[®]投与(予定)患者の原疾患の内訳においても肺癌が5名と最も多く、多発性骨髄腫2名、乳癌2名、前立腺癌1名、直腸癌1名、腎癌1名と続いた。(図5)

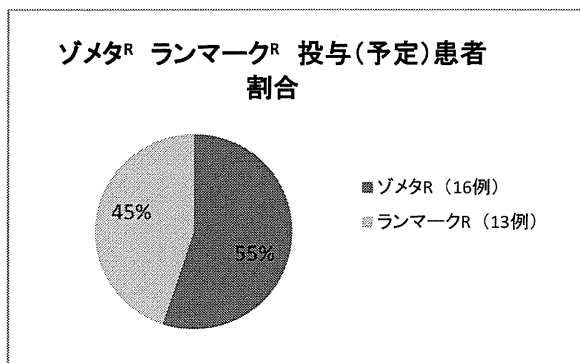


図3 ゾメタ[®]及びランマーク[®]の投与患者(予定)の割合

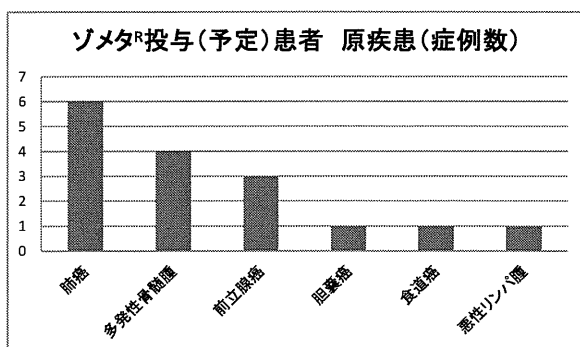


図4 ゾメタ[®]投与(予定)患者 原疾患内訳

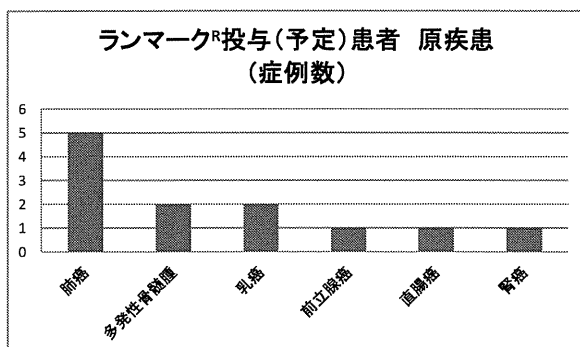


図5 ランマーク[®]投与(予定)患者 原疾患内訳

3. 周術期口腔機能管理依頼時期及び薬剤関連顎骨壊死罹患症例

周術期口腔機能管理を依頼された全29名中、23名はゾメタ[®]及びランマーク[®]投与前であり、6名は投与後であった。(図6)

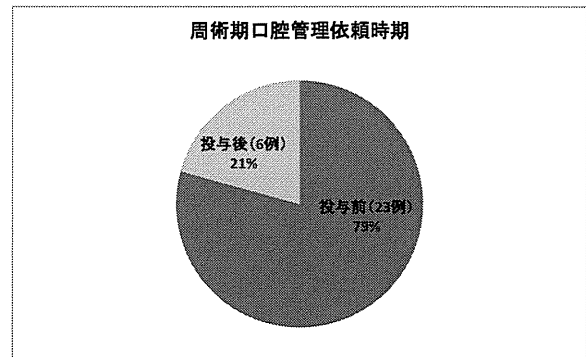


図6 周術期口腔機能管理 依頼時期

周術期口腔機能管理を依頼された全29名中、3名は初診時または口腔機能管理中にBRONJ(3名全てゾメタ[®]投与患者)と診断され、米国口腔顎顔面外科学会のガイドライン、BRONJに対するポジションペーパーに沿った治療を施行した。BRONJと診断された3名の依頼時期による内訳は、2名が投与後の依頼、1名が投与前の依頼で周術期口腔管理中にStage 1のBRONJと診断された。(図7、8)

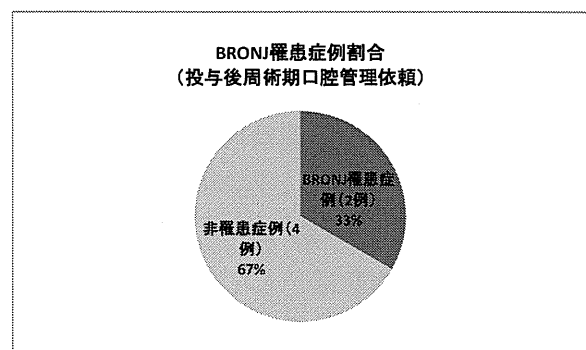


図7 BRONJ罹患症例割合(投与後周術期口腔管理依頼)

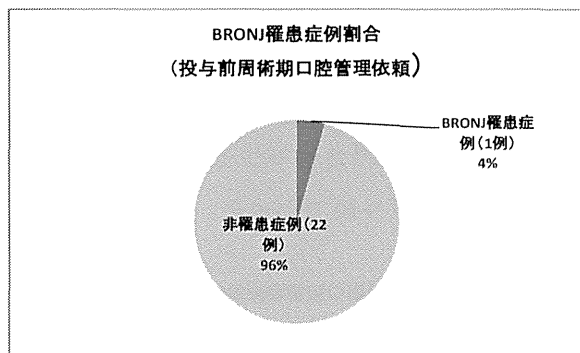


図8 BRONJ 罹患症例割合 (投与前周術期口腔管理依頼)

Stage 2と診断された2名のうち1名は手術室にて壊死骨の除去が施行された。その他2名は抗菌性洗口薬と抗菌薬を併用した治療が施行された。(図9)

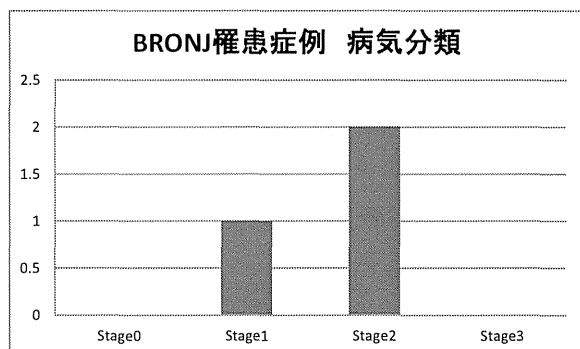


図9 BRONJ 罹患症例 病気分類

4. 周術期口腔管理依頼患者の口腔内の状態

① 口腔内の状態 (現存歯、処置済歯、齲蝕歯、根面齲蝕歯、歯周病罹患歯、根尖病巣保有歯) (一人平均歯数)

調査の対象とした29名中無歯顎者は2名であった。現存歯数は一人平均19.5歯、処置済歯数は一人平均8.7歯、齲蝕歯数は一人平均6.4歯であった。齲蝕歯の中では、根面齲蝕の病態を示すものが最も多く一人平均5.6歯であった。

さらに、歯周ポケットが4mm以上ある歯をスケーリング・ルートプレーニングを必要とする歯周病罹患歯と定義し調査したところ一人平均6.8歯となり、根尖に透過像を有する

歯は一人平均1.1歯保有していた。(図10)

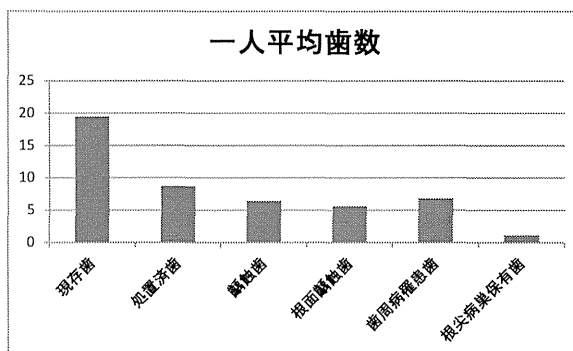


図10 口腔内の状態① (現存歯、処置済歯、齲蝕歯、根面齲蝕歯、歯周病罹患歯、根尖病巣保有歯) (一人平均歯数)

② 口腔衛生状態

口腔内の衛生状態については、無歯顎者を除く全患者に歯垢付着が認められ、さらに88% (20名) に歯石沈着を認めた。食渣停滞を認めた患者は13% (4名) おり、歯科医療専門職によりブラッシング指導の必要性が示唆された。(図11)

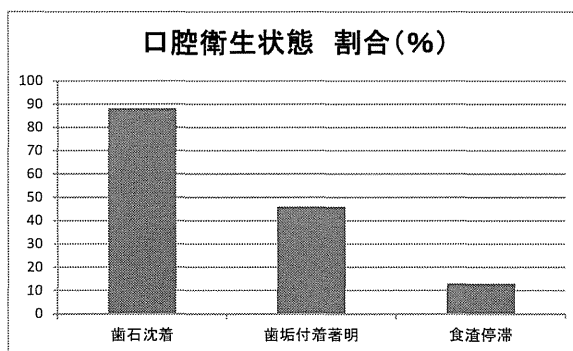


図11 口腔衛生状態 割合

③ 義歯の状態

義歯使用者13名 (総義歯2例、部分床義歯11例) のうち、77% (10例) に義歯の不適合を認めた。(図12)

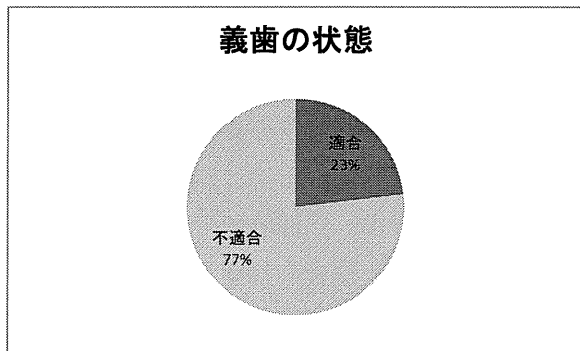


図 12 義歯の状態

5. 歯科治療が必要と診断された症例数（歯数、義歯床数）、要治療歯一人平均歯数及び実際に施行された口腔衛生管理、歯科治療の割合

130本の齲蝕歯において齲蝕治療が必要と診断された。歯周疾患の目安となる4mm以上の歯周ポケットを有する歯は236本であった。

また、根尖部に透過像を認める歯(31本)のうち10本において歯内治療が必要と診断され、43本の歯が歯根破折、重度歯周炎、根尖性歯周炎のうちの何れかの理由により抜歯適応と診断された。義歯使用者13名のうち、77%にあたる10名において義歯不適合を認め、義歯の調整あるいは新製が必要と診断された。(図13) 要治療歯の一人平均歯数は、齲蝕歯数5本、歯周病罹患歯数8.7本、根尖病巣保有歯数0.4本、抜歯適応歯数1.6本であった。(図14)

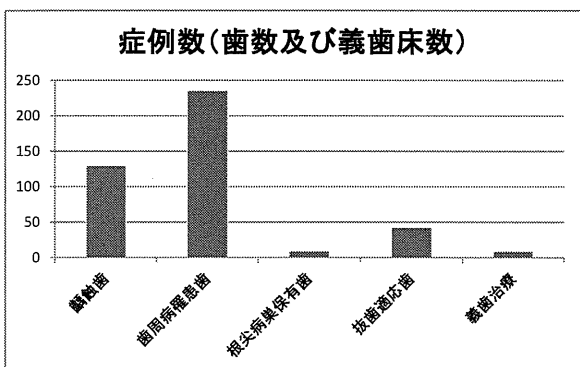


図 13 歯科治療が必要と診断された症例数(歯数及び義歯床数)

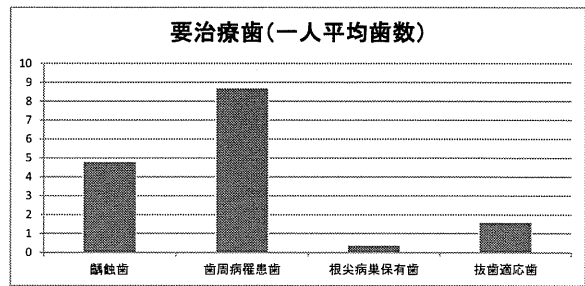


図 14 要治療歯(一人平均歯数)

説明後に同意が得られたため実施した口腔衛生管理処置及び歯科治療について、治療を受けた症例数の割合を図7に示す。口腔衛生管理処置(100%)及び抜歯治療(93%)に関しては、90%以上の症例が治療を受け入れたが、歯科治療に関しては、義歯治療70%(7/10)、歯内治療50%(5/10)、齲蝕処置39.2%(51/130)の順に治療を受けた割合は少なかった。(図15)

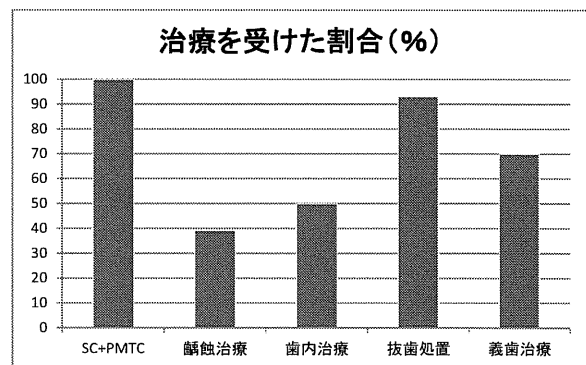


図 15 国立長寿医療研究センター歯科口腔外科にて施行した口腔衛生管理及び歯科治療(歯科治療が必要と診断された症例数に対する実際に治療が施行された症例数の割合)

D. 考察

平成24年度の歯科診療報酬改定において、「周術期口腔機能管理」が新たに保険導入された。平成24年度の診療報酬改定は、2025年における超高齢社会のあるべき医療の姿を見据えつつ、「社会保障・税一体改革成案」に

沿って行われた。歯科の重点課題としては、チーム医療の推進、在宅歯科医療の充実の2点が挙げられている¹⁾。「周術期口腔機能管理」は、重点課題におけるチーム医療の推進を具体化したものであり、医科歯科連携に基づいて歯科病名がない患者に実施するという点や、疾患の治癒ではなく合併症の予防を目的とする点で、今までになかった新しい形の歯科医療といえる。

「周術期口腔機能管理」の適応として、「がん等」の全身麻酔下手術、化学療法、放射線治療を受ける患者とされている。がん患者等の周術期においては、口腔内環境と関連した様々な合併症のリスクが存在する。特に、術後肺炎は人工呼吸器関連肺炎や嚥下障害による誤嚥性肺炎など、発症頻度が高い合併症の1つであり、これらの肺炎には口腔内細菌が強く関与しているとされている²⁾ また、がん細胞に対する化学療法や、頭頸部に対する放射線治療においては、口腔粘膜炎や口腔乾燥が有害事象として高率に発症することが報告されている³⁾。

さらに、化学療法ではがん細胞に直接作用する薬剤に加えて、「多発性骨髄腫による骨病変及び固形癌骨転移による病変」への適応として、ビスフォスフォネート製剤（以下 BP 製剤）及び抗 RANKL 抗体である分子標的薬デノスマブ（以下デノスマブ）が使用される。骨病変は、骨内に侵入したがん細胞が骨芽細胞等の RANKL 抗体の発現を促し、それにより破骨細胞による骨吸収が亢進し、骨吸収により生じた増殖因子等ががん細胞のさらなる増殖を促すという悪循環により進行する。BP 製剤は直接破骨細胞に作用することで、デノスマブは破骨細胞を活性化させる RANKL 抗体を阻害することで、この悪循環を断ち切り骨病変の進展を抑制する⁴⁾。一方、2003 年に Marx⁵⁾ が BP 製剤投与患者の難治性顎骨壊死が生じることを報告して以来、同薬剤に関連した

顎骨壊死が副作用として多数報告されている。BP 製剤による口腔内における有害事象の初期症状としては、歯肉腫脹などの歯周組織の変化、原因が不明瞭な歯肉感染、治癒傾向が認められない口腔粘膜潰瘍、膿瘍または瘻孔形成、義歯性潰瘍、周囲軟組織の炎症を伴った骨露出、下唇・顎骨の知覚異常などが報告されている^{6,7)}。また、デノスマブにおいても有害事象の一つとして、BP 製剤と同頻度で顎骨壊死が発生することが示唆されている^{8,9)}。米国臨床腫瘍学会（ASCO）のガイドラインにおいては、作用機序は異なるものの、BP 製剤およびデノスマブを破骨細胞抑制剤と位置づけており¹⁰⁾、顎骨壊死の発生は両薬剤に共通する破骨細胞の骨吸収抑制作用が関与していると推測される。このような薬剤関連性顎骨壊死に対しての治療法はいまだ確立しておらず、罹患した場合は患者の QOL を著しく低下させることとなる。

米国口腔顎顔面外科学会は顎骨壊死の危険因子として副腎皮質ステロイド剤の投与、糖尿病、喫煙、飲酒、口腔内の不衛生、抗癌剤の投与を挙げている¹¹⁾。また、わが国における BP 製剤関連顎骨壊死に対するポジションペーパー（改訂追補 2012 年版）では、顎骨壊死の発生頻度を高める危険因子のひとつに、局所的ファクターとして、骨への侵襲的歯科治療（抜歯、歯科インプラント埋入、根尖外科手術、歯周外科など）、口腔衛生状態の不良、歯周病や歯周膿瘍などの炎症疾患の既往を挙げており、周術期における口腔管理の重要性を示唆している¹²⁾。米国臨床腫瘍学会（ASCO）のガイドラインにおいては、BP 製剤、デノスマブを含めた破骨細胞抑制剤の使用前には、歯科検診と予防的歯科治療を受けることを推奨しており、良好な口腔衛生の維持と可能な限り侵襲的歯科治療を避けることが薬剤関連性顎骨壊死の予防に重要であることを強調している¹⁰⁾。

がん等の化学療法も含めた「周術期口腔機能管理」が保険診療報酬に導入されて約3年が経過したが、「周術期口腔機能管理」に関する総論的な報告は散見するものの、歯科介入の必要性について検証した報告は少ない。そこで、本研究では、BP 製剤（ゾメタ[®]）及びデノスマブ（ランマーク[®]）を投与（予定）がん患者の周術期口腔管理依頼を当科に紹介された29名を対象として、歯科治療（齶蝕治療、歯周病治療、歯内治療、義歯治療等）の必要性及び口腔衛生状態について調査を実施した。

BP 製剤（ゾメタ[®]）及びデノスマブ（ランマーク[®]）の各紹介患者数は、BP 製剤（ゾメタ[®]）投与（予定）患者が16名（55%）、デノスマブ（ランマーク[®]）投与（予定）患者が13名（45%）とほぼ同数であり、同じ適応を有するこれらの薬剤の選択において国立長寿医療研究センターでは大きな差はない事が示唆された。また、薬剤別の原疾患の内訳をみると、BP 製剤（ゾメタ[®]）投与（予定）患者では肺癌が6名と最も多く、多発性骨髄腫4名、前立腺癌3名と続いた。デノスマブ（ランマーク[®]）投与（予定）患者においても肺癌が5名と最も多い結果となっており、多発性骨髄腫2名、乳癌2名と続いた。全紹介患者数が29名と少ないが、特定の原疾患に対して選択的にBP 製剤（ゾメタ[®]）もしくはデノスマブ（ランマーク[®]）が使用されているという傾向はないことが示唆された。

周術期口腔管理を依頼された時期は29名中、23名がBP 製剤（ゾメタ[®]）及びデノスマブ（ランマーク[®]）の投与前であり、6名が投与後であった。また、投与前に依頼された23名中1名（4%）は周術期口腔管理中にStage 1の顎骨壊死と診断され、抗菌性洗口剤の使用及び、局所的な抗菌薬の塗布・注入が施行された。投与後に依頼された6名中2名（33%）は初診時にStage 2の顎骨壊死と診

断され、1名は抗菌性洗口剤と抗菌薬の併用、1名は手術室にて壊死骨の除去が施行された。顎骨壊死のStage分類及び治療については、ポジションペーパーに沿って実施された¹²⁾。症例数は少ないが、顎骨壊死の罹患率において、投与前は4%、投与後は33%と投与後に依頼された患者群で顎骨壊死の罹患率が高い傾向を示しており、顎骨壊死を引き起こす可能性がある薬剤においては投与前に歯科受診の必要性があることが示唆された。

初診時の口腔内の衛生状態については、無歯顎者を除く全患者に歯垢付着が認められ、さらに88%（20名）に歯石沈着を認めた。食渣停滞を認めた患者は13%おり、歯科医療専門職によるブラッシング指導の必要性が示唆され、29名全紹介患者において、歯科医師・歯科衛生士による専門的な口腔衛生処置が実施された。

初診時に治療が必要と診断された一人平均齶蝕歯数は5本、一人平均歯周病罹患歯数は8.7本となり、紹介患者全てにおいて、口腔衛生管理処置のみならず歯科治療の必要性が明示された。また、初診時に抜歯適応歯と診断された歯は一人平均1.6本であった。前述したように、顎骨壊死の発生頻度を高める要因として抜歯等の侵襲的歯科治療が挙げられており、薬剤投与前の歯科介入による口腔内精査の実施は極めて重要だといえる。また、抜歯が必要と診断された症例のうち、実際に治療が行われた割合は93%（40/43）と高い治療実施率を示しており、歯科初診時の顎骨壊死のリスクに対する説明を多くの紹介患者が受け入れた結果だと思われる。

義歯使用者13名のうち、77%にあたる10名において義歯不適合を認め、義歯の調整あるいは新製が必要と診断された。義歯不適合によって顎骨壊死発症のリスクが高まるという明確なエビデンスはないが、BP 製剤の短期間の経口投与にて侵襲的歯科治療を行ってい

ない義歯使用者に顎骨壊死が生じた報告があり¹³⁾、義歯使用者においては定期的な歯科受診による適合状態の良い義歯の管理が重要だと示唆される。今回義歯治療を実際に受けた割合は70%であったが、抜歯等の侵襲的な歯科治療だけでなく不適合な義歯も顎骨壊死を引き起こす要因となる可能性について患者に説明し、今後義歯治療を受ける割合をさらに上げていく必要があると考える。

本研究結果より、29名全紹介患者に専門的口腔衛生管理のみならず、何らかの歯科治療の必要性が明らかとなり、歯科治療の潜在ニーズが明示された。顎骨壊死へと移行する可能性がある薬剤投与(予定)患者においては、可及的に薬剤投与前の口腔内精査が重要であることが示唆され、周術期における歯科介入の必要性が示唆された。

E. 結論

本研究では、抜歯後に顎骨壊死へと移行する可能性がある薬剤投与(予定)患者の29名全例において専門的口腔ケア、歯科処置の必要性が認められた。高齢者急性期病院において、歯科医療専門職の実施する口腔管理の必要性が示唆された。

参考文献

- 1) 骨子における「重点課題」及び「四つの視点」関連項目(歯科診療報酬関係) 中医協 総-2-3 平成24年2月1日
- 2) Fields, LB. : Oral care intervention to reduce incidence of ventilator-associated pneumonia in the neurologic intensive care unit, *J. Neurosci. Nurs.*, 40:291~298, 2008.
- 3) Saadeh, CE. : Chemotherapy- and radiotherapy-induced oral mucositis: review of preventive strategies and treatment, *Pharmacotherapy*, 25:540~554, 2005.
- 4) Baron R, Ferrari S, Russell RG : Denosumab and bisphosphonates ; different mechanisms of action and effects. *Bone* 48:677-692, 2011.
- 5) Marx, R. E. : Pamidronate (Aredia) and Zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws : a growing epidemic, *J. Oral Maxillofac. Surg.*, 61:1115~1117, 2003.
- 6) Yoneda T, Hagino H et al. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: Position paper from the Allied Task Force Committee of Japanese Society for Bone and Mineral Research, Japan Osteoporosis Society, Japanese Society of Periodontology, Japanese Society for Oral and Maxillofacial Radiology, and Japanese Society of Oral and Maxillofacial Surgeons. *J Bone Miner Metab* 2010; 28:365-383.
- 7) 浦出雅裕, 田中徳昭他. ビスフォスフォネート投与と関連性があると考えられた顎骨骨髄炎ならびに顎骨壊死30症例に関する追跡調査 ~2年後の現状について~. *日口外誌* 2009; 55:553-561.
- 8) Stopeck AT, Lipton A et al. Denosumab compared with zoledronic acid for the treatment of bone metastases in patients with advanced breast cancer: a randomized, double-blind study. *J Clin Oncol* 2010;28(35):5132-5139.
- 9) Saad F, Brown JE et al. Incidence, risk factors, and outcomes of osteonecrosis of the jaw: integrated analysis from three blinded active-controlled phase III trials in cancer patients

with bone metastases. Ann Oncol 2012;
23: 1341-1347.

2014 ; 86 : 444-449.

- 10) Van Poznak CH, Temin S, Yee GC et al :
American Society of Clinical
Oncology ; American Society of Clinical
Oncology executive summary of the
clinical practice guideline update on
the role of bone-modifying agents in
metastatic breast cancer. J Clin
Oncol 29 : 1221—1227, 2011.

2. 学会発表

- 11) Advisory task force on
Bisphosphonate-Related Osteonecrosis
of the Jaws: American Association of
Oral and Maxillofacial Surgeons
Position Paper on
Bisphosphonate-Related Osteonecrosis
of the Jaws. J Oral Maxillfac Surg
2007;65:369—376

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
2. 実用新案登録
3. その他

- 12) 米田俊之, 萩野 浩ほか. ビスフォス
フォネート関連顎骨壊死に対する
ポジションペーパー (改定追補 2012 年
版): ビスフォスフォネート関連顎骨壊死
検討委員会 2012.

- 13) Takagi Y, Sumi Y, Harada A.
Osteonecrosis associated with
short-term oral administration of
bisphosphonate. J Prosthet Dent 2009;
101(5): 289-292.

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 角 保徳、平識善大、藤田恵未：要介護
高齢者の命を支える口腔ケア。耳鼻咽喉
科・頭頸部外科。

歯科介入型の新たな口腔管理法の開発及び介入効果の検証等に関する研究 ～無菌室で造血幹細胞移植を受ける患者の口腔機能管理に関する研究～

研究分担者 岸本裕充 兵庫医科大学歯科口腔外科学 主任教授

研究要旨

造血幹細胞移植では、移植前処置によって様々な口腔のトラブルが生じることが知られている。これを予防・軽減することは、治療効果および患者のQOLを向上させるために極めて重要である。前処置開始までの限られた期間に口腔管理を徹底し、無菌室での管理中には当院で作成した口腔アセスメント表 COACH を使用して担当看護師が評価を継続することで、前処置開始から生着までの期間における口腔のトラブルは、口腔粘膜炎 3% (35 件中 1 件) のみに抑えることができた。

口腔粘膜炎を予防できた理由の 1 つに、急性 GVHD の予防に全身投与したステロイド薬の効果が考えられ、一般には副作用としてカンジダ性口内炎や菌性感染症の急性化を生じやすいが、徹底的な口腔管理によってステロイド薬を安全に使用できた。

A. 研究目的

白血病などに対する造血幹細胞移植では、移植前処置によって、抗がん剤・放射線全身照射による口腔粘膜炎、カンジダ性・ウイルス性の口内炎、菌性感染症の急性化などの様々な口腔のトラブルが生じることが知られている。口腔のトラブルから敗血症を生じるリスクもあることから、移植による治療効果および患者のQOLを向上させるために、これらの口腔のトラブルを予防・軽減することは、極めて重要である。

移植を受ける患者では、白血病などの原疾患、抗がん剤による治療の影響で、易感染性、易出血性であることが多く、その口腔管理は容易でない。前処置開始までの限られた期間に、当科で感染源となり得る病巣の歯科治療や専門的歯面清掃、口腔衛生指導などの口腔管理を徹底し、無菌室での管理中には当院で

作成した口腔アセスメント表 COAC (Clinical Oral Assessment Chart ; 図) を使用して担当看護師が評価することで、いかに口腔のトラブルを予防できるかを後ろ向きに調査した。



問題なし
現状のケア方法を継続



要注意
改善がなければ専門職への
アセスメントの依頼を検討



治療、積極的な
専門的介入が必要

開口	ケア時に容易に開口する	開口には応じないが 徒手的に2横指程度開口可	くいしばりや顎関節の拘縮のため 開口量が1横指以下	
口臭	なし	口腔に近づくと口臭を感じる	室内に口臭由来の臭いを感じる	
流涎	なし	嚥下反射の低下を疑うが、流涎なし	あり	
口腔乾燥度・ 唾液	(グローブをつけた)手指での 粘膜の触診で抵抗なく滑る 唾液あり	摩擦抵抗が少し増すが 粘膜にくっつきそうにはならない 唾液が少なく、ネバネバ	明らかに抵抗が増し 粘膜にくっつきそうになる 唾液が少なく、カラカラ	
歯・義歯	きれいで歯垢・食物残渣なし 動揺する歯がない	部分的に歯垢や食物残渣がある 動揺歯があるがケアの妨げに ならない程度	歯垢や歯石が多量に付着 抜けそうな歯がある	
粘膜	ピンク・潤いがある		自然出血・潰瘍・カンジダ 気道分泌物・剥離上皮・凝血塊などが 目立ち、強固に付着	
	舌	糸状乳頭がある		乾燥・発赤など色調の変化 糸状乳頭の延長(舌苔)、消失(平滑舌)
	口唇	平滑(亀裂なし)		亀裂あり、口角炎
	歯肉	引き締まっている(スティッピング)		腫脹、ブラッシング時に出血

図. 口腔アセスメント表 COAC (Clinical Oral Assessment Chart)

B. 研究方法

兵庫医科大学病院血液内科では、他施設での治療無効例に対して骨髄非破壊的前処置による HLA 半合致移植 (ハプロ移植) を行う場合が多く、基本的な前処置のレジメンは、FLU/Ara-C/LPAM (または BUS)/ATG ± TBI (全身放射線照射) 3 ~ 4 Gy で、急性 GVHD の予防に mPSL/TAC を併用している。

平成 25 年 4 月から平成 26 年 3 月まで当院血液内科でハプロミニ移植を受け、当科で前処置開始前から口腔管理を行った 32 名、35 件を対象とし、前処置開始から生着まで期間における口腔のトラブルの発症の有無について、患者の診療録・看護記録・歯科衛生士業務記録を参照し、後ろ向きに調査した。

(倫理面への配慮)

当院血液内科における HLA 半合致造血幹細胞移植は、厚生労働省の研究班でプロトコルを策定し、当院が中心となって臨床試験中である。本研究は、当科が平成 25 年度に口腔管理を行ったハプロミニ移植患者の診療録などに記載された口腔の症状を後ろ向きに集計したものであり、患者に対する不利益や危険性は一切ない。また個人情報の漏洩がないよう厳重に配慮して調査を実施した。

C. 研究結果

口腔のトラブルに起因する移植の延期や中止はなかった。看護師は COACH を使用して毎日口腔を評価し、異常の早期発見に努め、その求めに応じ歯科医師・歯科衛生士が無菌室に往診していた。35 件中口腔粘膜障害を 1 件（3%）認めたのみで、他に菌性感染症の急性化、カンジダ性口内炎などの感染性合併症はなかった。

唯一口腔粘膜炎を生じた患者は、他院で骨髄移植に白血病が再発し、当院で 1 回目は TBI を含むハプロミニ移植で、その時には口腔のトラブルを認めなかった。しかし、再々発のため TBI を含まないレジメンで 2 回目のハプロミニ移植を受けたところ、グレード 3 に達する口腔粘膜障害を生じ、経口摂取が不能となった。この患者は食道や肛門からの出血もあり、低栄養で口腔粘膜障害が遷延した。

D. 考察

当院でのハプロ移植は、GVL 効果を期待した先進的な治療法であるが、GVHD、感染症などの合併症も多い。急性 GVHD が高度に出現するため、早期からステロイド薬 mPSL の全身投与を行う。

今回の調査においては、口腔粘膜障害がわずか 3% と、ミニ移植であることを考慮してもきわめて低かった（ミニ移植でも 30% を超えるのが一般的）。また、口腔粘膜障害の経過から、抗がん剤の副作用による口腔粘膜炎とは異なるものであると思われた。

発症機序を考えると、いくら口腔清掃を徹底しても、抗がん剤や放射線全身照射による口腔粘膜炎の発症自体を抑えることは困難であり、口腔清掃は発症した口腔粘膜炎が 2 次感染を生じるリスクを低減できると考えられている。当院でのハプロミニ移植において、口腔粘膜炎の発症が非常に少ない要因として、

当院独自の前処置段階からの mPSL の積極的な使用が考えられる。一般に、mPSL を使用すれば、菌性感染症の急性化やカンジダ性口内炎などの感染性合併症を誘発するリスクは高まるが、当科での的確な口腔管理によってこれらを予防でき、ステロイド薬を安全に使用できたものと推察している。

本年度の研究成果である口腔粘膜炎の予防は、通常の抗がん剤による化学療法への応用も期待でき、きわめて意義深いと思われた。

E. 結論

造血幹細胞移植における前処置開始までの限られた期間に、当科で口腔管理を徹底し、無菌室では COACH を使用して担当看護師が評価することで、口腔のトラブルを予防できた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表 (書籍)

- 1) 岸本 裕充：急性期から慢性期への連携・健康寿命の延伸をめざした口腔機能への気づきと支援 ライフステージごとの機能を守り育てる（向井 美恵，井上 美津子，安井 利一，眞木 吉信，深井 稔博，植田 耕一郎 編），医歯薬出版，東京，2014 年，191-194
- 2) 長谷川 陽子，岸本 裕充：口腔のアセスメントについて教えてください．徹底ガイド 口腔ケア Q&A 第 2 版 一すべての医療従事者・介護者のために一（吉田 和子 編），総合医学社，東京，2014 年，150-152

- 3) 藤原 正識, 岸本 裕充: 口腔ケアに関連する保険診療について教えてください。徹底ガイド 口腔ケア Q&A 第2版 — すべての医療従事者・介護者のために— (吉田和市 編), 総合医学社, 東京, 2014年, 198-200

(雑誌)

- 1) 岸本 裕充: 手術後合併症を低減するための周術期のオーラルマネジメント. 歯科薬物療法 2014 ; 33 (3) : 143-148
- 2) 岸本 裕充, 吉川 恭平: 人工呼吸に付随する管理 口腔ケア. 救急・集中治療 2014 ; 26 (9-10) : 1314-1319
- 3) 藤原 正識, 森寺 邦康, 岸本 裕充: 開業医も医科歯科連携の一員! 「周術期口腔機能管理」に歯科衛生士は不可欠!. 歯科衛生士 2014 ; 38 (8) : 94-103
- 4) 首藤 敦史, 岸本 裕充: 薬剤誘発性顎骨骨髓炎の注意点と対処法. Medicina 2014 ; 51 (8) : 1556-1561
- 5) 岸本 裕充: がん医療における口腔ケア・オーラルマネジメント. New Diet Therapy 2014 ; 30 (1) : 27-29
- 6) 岸本 裕充: 口腔のケア ケアの要は「歯垢の除去」だけでなく「汚染物の回収」. Intensivist 2014 ; 6 (2) : 171-179
- 7) 木崎 久美子, 岸本 裕充, 木村 政義, 富加見 教男, 西 信一: 呼吸サポートチーム対象患者における口腔症状の年次推移. 人工呼吸 2014 ; 31 (1) : 60-64
- 8) 高岡 一樹, 岸本 裕充: 高齢者のインプラント治療に必要な術前審査について. 65歳以上の患者へのインプラント治療・管理ガイド —要介護になっても対応できるために. 日本歯科評論別冊 2014 : 23-36.
- 9) 野口 一馬, 岸本 裕充: 高齢者のインプラント治療前に知っておきたい, 咀嚼障害につながる疾患 がん. 65歳以上の患

者へのインプラント治療・管理ガイド —要介護になっても対応できるために. 日本歯科評論別冊 2014 : 66-72.

- 10) 岸本 裕充, 門井 謙典: 周術期口腔機能管理で術後肺炎を防ぐ! ~「細菌カウンタ」と「デンタルアイ」の活用~. Dental Friends Vol.12 : 4-6, 2014年

2. 学会発表

- 1) 岸本 裕充: インプラント治療における医療安全管理: 高齢者に対する薬剤の投与を中心に. 日口腔インプラント誌 2014 ; 27 (4) : (印刷中)
- 2) 岸本 裕充: 口腔ケア・オーラルマネジメントによるバイオフィルム対策. 日本外科感染症学会雑誌 2014 ; 11 (6) : 649-658

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

糖尿病性足病変による下肢切断患者の口腔内状態

研究分担者 吉田 光由 広島市立リハビリテーション病院

研究要旨

広島市立リハビリテーション病院に2008年の開設から今日までに入院した下肢切断患者の口腔内状態を比較することで、糖尿病による下肢切断患者の口腔健康状態について調べることとした。糖尿病により下肢切断された者が14名（男性10名、女性4名、平均年齢 62.1 ± 9.8 歳）、閉塞性動脈硬化症による者が10名（男性6名、女性4名、平均年齢 69.9 ± 12.9 歳）、事故による者が9名（男性6名、女性3名、平均年齢 54.1 ± 26.9 歳）であった。それぞれの残存歯数は 16.6 ± 7.7 本、 11.1 ± 11.1 本、 18.9 ± 12.3 本であり、ばらつきが多く3群間に有意な差は認められなかった。また、6mm以上のポケットを有する者の割合も各群に有意差は認められず、糖尿病が口腔内状態に及ぼす影響は明確にはできなかった。

A. 研究目的

下肢切断の原因は大きくわけて外傷性と血行障害性とあり、過去には労働事故や交通事故などに伴う外傷性の切断が多かったが、近年は糖尿病や動脈硬化といった疾患による血行障害性もが増加している。糖尿病足病変に関する国際ワーキンググループ（International Working Group on Diabetes Foot、IWGDF）の報告¹⁾によると、下肢切断患者の70%が糖尿病性足病変によるものとされている。糖尿病患者の2.2~5.9%が毎年糖尿病性足病変を発症し^{2, 3)}、糖尿病性足病変を患った患者の7~20%の患者が下肢切断を受けている⁴⁾。糖尿病性足病変の原因は、神経障害や末梢血流障害と感染であるが、そのリスクは糖尿病の罹患期間や高血糖のコントロール不良により高まるとされている^{5, 6)}。一方で、糖尿病患者では歯周病も高頻度に見られ、血糖コントロールの不良により重症化することも言われている^{7, 8)}。従って、これ

ら糖尿病による下肢切断患者の口腔内状態は、それ以外の理由で下肢切断を受けた者よりも損なわれている可能性がある。

これら下肢切断を受けた患者の多くは、義足作製ならびに歩行のリハビリテーション目的に回復期リハビリテーション病院に転院してくる。そこで、広島市立リハビリテーション病院に2008年の開設から今日までに入院した下肢切断患者の口腔内状態を比較することで、糖尿病による下肢切断患者の口腔健康状態について調べることとした。

B. 研究方法

広島市立リハビリテーション病院に2008年の開設から今日までに入院した下肢切断患者を糖尿病により切断を受けたDM群、閉塞性動脈硬化症により切断を受けたASO群、事故により切断された事故群の3群に分け、彼らの入院時の口腔内状態を残存歯数ならびに6

mm以上のポケットのある歯の有無で比較した。統計学的検討は、3群間の比較を χ^2 検定もしくは一元配置分散分析ならびにGames-Howellの検定を用いて行った。また、年齢と残存歯数の関係を相関分析により明らかにした。有意水準は95%とした。

本研究は、広島市立リハビリテーション病院倫理委員会の承認を得て実施した。

C. 研究結果

下肢切断された3群の患者情報を表1～3に示す。糖尿病により下肢切断されたDM群が14名（男性10名、女性4名、平均年齢62.1

±9.8歳）、閉塞性動脈硬化症によるASO群が10名（男性6名、女性4名、平均年齢69.9±12.9歳）、事故群が9名（男性6名、女性3名、平均年齢54.1±26.9歳）、であり、3群間の男女比、平均年齢に有意な差は認められなかった。また、6mm以上のポケットを有する者の割合も各群に有意差は認められなかった。

残存歯数はDM群が16.6±7.7本、ASO群が11.1±11.1本、事故群が18.9±12.3本であり、3群間に有意な差は認められなかった(図1)。一方、対象者全体でみると年齢と残存歯数には有意な相関があった(図2)。

表1. DM群の患者一覧

番号	年齢	性別	部位	HbA1c	インスリン	残存歯数 (要抜歯)	ポケット	義歯
1	58	男	右大腿	8.3	使用	20	なし	不要
2	55	男	右下腿	8.6	使用	21	有	不要
3	68	女	左下腿	6.7	使用	23	なし	不要
4	56	女	右下腿	10.1	使用	15 (9)	有	新製
5	56	男	左下腿	6.5	使用	20	なし	不要
6	53	男	右下腿	6.6	使用	20	有	新製
7	52	男	左下腿	6.1	使用	18	なし	不要
8	76	女	右下腿	8	使用	24	有	不要
9	58	男	両下肢	5.9	使用	12 (12)	有	新製
10	70	男	左下腿	8.2	使用	0	なし	使用中
11	58	女	右下腿	7.3	使用	24	有	新製
12	83	男	右下腿	5.4	なし	11	なし	使用中
13	72	男	右下腿	7.2	なし	22	なし	不要
14	55	男	左下腿	7	使用	2	なし	なし

表 2. ASO 群の患者一覧

番号	年齢	性別	部位	残存歯数 (要抜歯)	ポケット	義歯
1	63	男	両下肢	6 (6)	有	新製
2	64	男	両下肢	5	なし	使用中
3	78	女	両下肢	0	なし	使用中
4	82	女	左大腿	0	なし	新製
5	54	男	右大腿	9	有	使用中
6	80	男	右下腿	2	なし	使用中
7	47	女	左大腿	28	なし	不要
8	87	男	右大腿	10	なし	使用中
9	75	男	右大腿	24	なし	不要
10	69	女	右大腿	27	なし	不要

表 3. 事故群の患者一覧

番号	年齢	性別	部位	残存歯数 (要抜歯)	ポケット	義歯
1	81	女	右下腿	9	有	再製
2	23	男	右大腿	28	なし	不要
3	71	男	左大腿	0	なし	使用中
4	84	女	右下腿	0	なし	新製
5	18	男	左下腿	28	なし	不要
6	73	男	右大腿	24	なし	不要
7	32	男	左大腿	28	なし	不要
8	72	男	右股関節	25 (2)	有	新製
9	33	女	左股関節	28	なし	不要

図 1. 3 群間の残存歯数の比較 (3 群間の残存歯数に有意差は認められなかった)

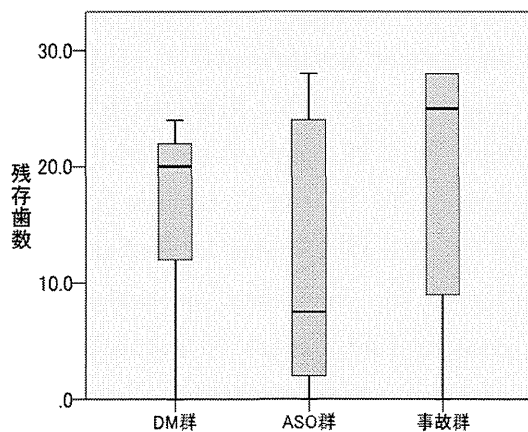
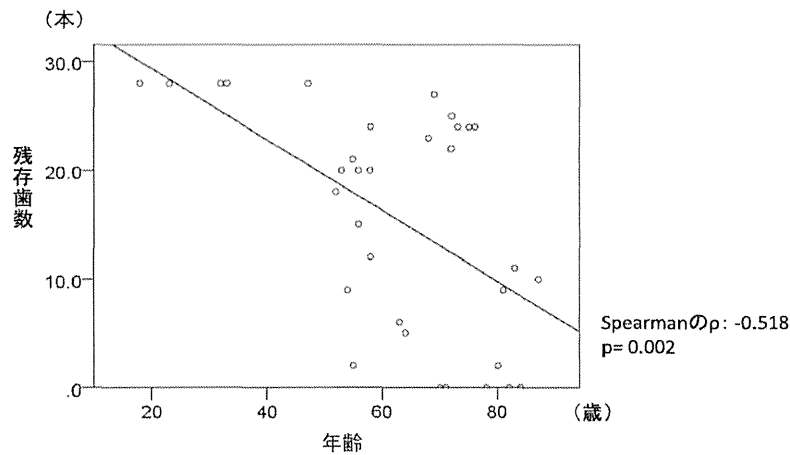


図2. すべての対象者における残存歯数と年齢との関係



D. 考察

本研究において糖尿病で下肢切断された患者の口腔健康状態がそれ以外の患者と比べて劣悪である結果を見出すことはできず、糖尿病が口腔の健康に及ぼす影響について明確にすることはできなかった。

中高年が歯を喪失する一番の理由は歯周病であり⁹⁾、残存歯数は歯周病の重症度をみる一つの指標ともいえる。糖尿病患者は健常者と比較して歯周病の有病率が高く、より重症化していることが多いとされている^{10,11)}。とりわけ、血糖コントロールが不良なものほど歯周病の重症度が高く、より進行するリスクが高い^{7, 8)}。下肢切断患者には血糖コントロールの不良な者が多く、実際、本研究においても糖尿病により下肢切断を受けた14名中11名のHbA1c値が6.5%以上と血糖コントロールが不良であった。このことから、糖尿病により下肢切断を受けた患者の口腔内は、歯周病が重度であり、残存歯数が少なくなっている可能性が考えられた。しかしながら実際は、DM群、ASO群ならびに事故群の残存歯数に有意な差は認められなかった。さらに、歯周病の判定の一つである6mm以上のポケットのある歯を持つ患者数にも差はなかった。これら3群間の平均年齢にも有意差はなかったものの、年齢と残存歯数との間には有意な相

関があり、生活習慣や口腔衛生管理の影響が加齢とともに出現した結果が残存歯数に表れているのではないかと推測された。

E. 結論

本研究では、下肢切断という特殊な障害のある患者を対象とした研究であったため、十分な対象者を得ることは難しかったものの、糖尿病に起因した下肢切断患者の口腔健康状態が有意に悪いという結果を見出すことはできなかった。

参考文献

- 1) Bakker K, Schaper NC; International Working Group on Diabetic Foot Editorial Board. The development of global consensus guidelines on the management and prevention of the diabetic foot 2011. *Diabetes Metab Res Rev.* 2012;28 Suppl 1:116-118.
- 2) Ramsey SD, Newton K, Blough D, McCulloch DK, Sandhu N, Reiber GE, Wagner EH. Incidence, outcomes, and cost of foot ulcers in patients with diabetes. *Diabetes Care.*

- 1999;22:382-387.
- 3) Abbott CA, Carrington AL, Ashe H, Bath S, Every LC, Griffiths J, Hann AW, Hussein A, Jackson N, Johnson KE, Ryder CH, Torkington R, Van Ross ER, Whalley AM, Widdows P, Williamson S, Boulton AJ; North-West Diabetes Foot Care Study. The North-West Diabetes Foot Care Study: incidence of, and risk factors for, new diabetic foot ulceration in a community-based patient cohort. *Diabet Med.* 2002;19:377-384.
 - 4) Frykberg RG, Zgonis T, Armstrong DG, Driver VR, Giurini JM, Kravitz SR, Landsman AS, Lavery LA, Moore JC, Schuberth JM, Wukich DK, Andersen C, Vanore JV; American College of Foot and Ankle Surgeons. Diabetic foot disorders. A clinical practice guideline (2006 revision). *J Foot Ankle Surg.* 2006;45:S1-66.
 - 5) Lehto S, Rönnemaa T, Pyörälä K, Laakso M. Risk factors predicting lower extremity amputations in patients with NIDDM. *Diabetes Care.* 1996;19:607-612.
 - 6) Adler AI, Erqou S, Lima TA, Robinson AH. Association between glycated haemoglobin and the risk of lower extremity amputation in patients with diabetes mellitus—review and meta-analysis. *Diabetologia.* 2010;53:840-849.
 - 7) Seppälä B, Seppälä M, Ainamo J. A longitudinal study on insulin-dependent diabetes mellitus and periodontal disease. *J Clin Periodontol.* 1993;20:161-165.
 - 8) Tervonen T1, Karjalainen K. Periodontal disease related to diabetic status. A pilot study of the response to periodontal therapy in type 1 diabetes. *J Clin Periodontol.* 1997;24:505-510.
 - 9) Aida J, Ando Y, Akhter R, Aoyama H, Masui M, Morita M. Reasons for permanent tooth extractions in Japan. *J Epidemiol.* 2006 16:214-9.
 - 10) Soskolne WA, Klinger A. The relationship between periodontal diseases and diabetes: an overview. *Ann Periodontol.* 2001;6:91-98.
 - 11) Demmer RT, Jacobs DR Jr, Desvarieux M. Periodontal disease and incident type 2 diabetes: results from the First National Health and Nutrition Examination Survey and its epidemiologic follow-up study. *Diabetes Care.* 2008;31:1373-1379.

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表
2. 学会発表

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
2. 実用新案登録
3. その他

緩和ケアチームへの歯科参加による紹介患者数の変化についての検討

研究分担者 大野 友久 聖隷三方原病院歯科 部長

研究要旨

口腔内環境が悪化しやすい終末期がん患者においては、歯科の適切な介入が必要である。歯科介入が必要な患者を適切に見つけ出すためにはチーム医療に歯科が参加し、医師、看護師に対しその存在感を発揮することが有効と考えられる。そこで今回、2年間の緩和ケアチーム介入患者において、緩和ケアチームに歯科が参加することで、歯科への紹介患者数が増加するかどうかを調査したところ、緩和ケアチーム歯科参加前：81名（56.6%）、緩和ケアチーム歯科参加後：93名（66.0%）となり、有意差はないものの約10%の患者数増加が認められた。チーム医療に歯科が参加することは、歯科介入の必要な患者が適切に見つけだされることに繋がる可能性が示唆された。

A. 研究目的

がん患者の口腔内環境は悪化しやすい。がん治療期の患者については周術期口腔機能管理が導入され、現在全国的な広がりを見せている。しかし、終末期がん患者においても同様に口腔内環境は悪化しやすい。口腔乾燥が著明に悪化することが知られており、保湿などの口腔ケアでの対応が必要であるが、それ以外にも義歯不適合や抜歯などの歯科治療も必要である。しかし、終末期に関しては歯科の介入が全国的に普及しているとは言い難い状況である。がん患者の口腔機能管理は、がん治療期だけでなくがん終末期においても必要であり、がん罹患した患者は、程度の差はあるにしろ歯科による口腔機能管理が常に必要であると考えられる。そこで、がん患者の口腔機能を十分管理するためには、歯科対応を要する患者を適切に見つけ出すことが重要と考えられる。今回、歯科が緩和ケアチームに参加し、医師、看護師に対し歯科の存

在感を発揮することが、歯科対応を要する患者を適切に見つけ出すことに有効と考え、緩和ケアチーム参加前後での歯科へのがん患者紹介数の変化を調査した。

B. 研究方法

後方視的研究。20XX年6月～20XX+2年5月の2年間における聖隷三方原病院緩和ケアチーム介入患者を対象とした。除外基準としては入院時に採取される「患者情報の研究目的使用に関する包括的な同意」に不同意の患者、とした。

診療録およびデータベースからデータを抽出し検討した。緩和ケアチームへの歯科の参加は20XX+1年6月からであり、それより前（20XX年6月～20XX年5月）の期間を緩和ケアチーム歯科参加前（以下、歯科参加前）とし、それより後（20XX+1年6月～20XX+2年5月）を緩和ケアチーム歯科参加後（以下、