15 - 23 がん治療による口腔内合併症の実態調査及びその予防法の確立に関する研究

主任研究者 静岡県立静岡がんセンター 大田洋二郎

研究成果の要旨

本年度は 3 つの研究で顕著な成果が認められた。 がん治療の口腔内合併症の実態調査 がん治療による口腔内合併症予防のための治療の方法の確立 食道がん放射線化学療法における口腔内細菌叢の研究、である。

造血幹細胞移植治療後の口腔内合併症の実態調査を実施し、移植の種類・前処置・免疫抑制剤は何であれ、患者が生着後の口腔内合併症の辛い症状に苛まれている実態を明らかにした。

について、進行口腔がん、咽頭がん再建手術の術後合併症に対する口腔ケア介入プログラムが、術後合併症の発生頻度を有意に低く押さえ、経口開始日数、在院日数の短縮に寄与することを明らかにした。

食道がんの放射線化学療法により発症した口内炎が、患者の行う通常の口腔ケアに加え歯科医による専門的な口腔ケアを施すと有意に減少することを観察した。

研究者名および所属施設

研究者名	所属施設及び職名	分担研究課題
大田洋二郎	静岡県立静岡がんセンター 歯科口腔外科 部長	がん治療による口腔内合併症の実態調査及びその予防法の確立に関する研究
植松 宏	東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科 教授	口腔ケアの効果予測
花田 信弘	国立保健医療科学院口腔保健部 部長	がん患者の口腔細菌の検出と分析
小松 久憲	北海道大学大学院歯学研究科 助教授	がん治療における根尖病巣内細菌の薬剤感受性の変化
田代 浩	国立がんセンター中央病院歯科 医員	がん治療（特に化学療法、放射線治療）による口腔内合併症の実態調査及びその予防法の確立に関する研究
荒木 光子	国立がんセンター中央病院造血幹細胞移植病棟 看護師長	造血幹細胞移植後の口腔内合併症の実態調査及びその予防法の検討
岩淵 博史	国立病院機構栃木病院歯科・歯科口腔外科・小児歯科 医長	がん治療に伴う口内痛の原因としての口腔乾燥症とカンジダ症に関する研究

総括研究報告

1. 研究目的

本研究の目的は、抗がん剤治療、放射線治療、そして手術、これらのがん治療に伴う口腔内合併症の実態を明らかにすること、また同時に口内炎、口腔乾燥、歯性感染症等の合併症、術後感染症を予防するための治療方法、症状緩和の方法を確立することである。

2. 研究成果

本年度の研究で明らかな成果の確認された3つの研究について報告する。

・大田洋二郎（主任研究者）

1. 目的

私達は、頭頸部がん手術患者で口腔、中咽頭そして下咽頭を手術切除する場合、術前から術後にわたる口腔ケア介入プログラムを実施し、可能な限り口腔内を清潔に保つ取り組みを開院以来、1年3ヶ月間継続してきた。その結果、再建手術を担当する形成外科医師が、別のがん専門病院施設でおこなった術後合併症率と当院の術後合併症率に明らかに差があることが実感できる状況を経験した。そこで私達は、口腔ケア介入プログラムが、頭頸部がん再建手術の術後合併症の発生のリスクを軽減するかどうか介入比較研究をおこなった。

2. 対象

一人の形成外科医師が関東地区のがん専門病院（以後A病院と記す）で1998年4月から2002年2月までにおこなった頭頸部がん再建手術35症例と2002年9月から2003年12月までに中部地区のがん専門病院（以後S病院と記す）で同様に頭頸部がん再建手術をおこなった56症例を調査対象とした。

3. 方法

S病院の口腔ケア介入方法

1) 手術前

患者は、手術3日前から前日までの間に、歯科口腔外科を受診する。我々は、まず口腔内診査、パノラマエックス線撮影を行なう。この後、歯科医師または歯科衛生士が口腔内歯石除去を施行後、歯ブラシを使った口腔清

掃方法の説明をおこなう。さらに手術に際し、一連の口腔ケア介入の流れを説明、患者に術前、術後の口腔ケアの重要性を説明する。無歯顎患者の場合も、スポンジブラシによる粘膜清掃方法について説明をおこなう。

入院後は、手術まで患者自分で歯科衛生士の指導に基づき、口腔内管理(セルフケア)を継続する。

2) 手術中

手術中は、手術開始時、綿棒にポピドンヨード剤を浸して口腔内清掃する。

3) 手術後（1-2POD）

手術後は、ICU病棟で、看護師の各勤務帯にあわせ、サクシオンチューブによる唾液除去、スポンジブラシを使った口腔清拭を1日少なくとも3回おこなう。

4) 病棟帰室後（2-7POD）

口腔、中咽頭がん、上顎がん術後の場合、口腔内に皮弁が露出しており、暴力的な清掃操作は避け、すべての口腔内処置は愛護的操作で行なう。生理食塩水を含ませたスポンジブラシを用い口腔粘膜をぬぐう。創部に貯留する唾液、偽膜、浸出液、痰等を丁寧に除去する。また下咽頭がん、頸部食道がん術後の場合は、創部が口腔内に露出しないので、直接的なケアは必要ない。患者自身に、歯ブラシ、含嗽を励行させ口腔内清潔に保つ。

4. 結果

・多変量解析

口腔ケアの有無による術後合併症の発生率の評価をlogistic分析で行い、次のlogisticモデルを構築した。この結果、口腔ケア介入をすることは、口腔ケアをしないことよりも、術後合併症が発生しない率が発生する率よりも（オズ）6.9倍も高いということが分かった。従って、口腔ケアをすることで、術後合併症のリスクを非常に小さく出来ることを認めた。また術前合併症として糖尿病がないことも、7.25倍術後合併症にならないオズが高いことが示され、この2つの因子が、術後合併症に最も重要な因子であるといえる。

また術後合併症の発生に重要とされる因子は、口腔ケアの有無（Waldの2検定のP値<0.001）、手術前合併症（糖尿病）の有無（Waldの2検定のP値<0.05）と弱い根拠であるが手術部位（病名分類が口腔、中咽頭がんであるか否かが有意）（Waldの2検定のP値<0.10）と考えられた。

口腔ケアの有無による経口開始日数の有意差の評価を一般化線型モデル (GLM) の分析で行なった結果、口腔ケアをすることは、口腔ケアをしないことよりも、経口開始日数が有意に少ないことを認めた (口腔ケアの有無の F 検定の P 値 < 0.001 と LSMEAN の口腔ケアの有無間の T 検定の P 値 < 0.0001)。

・術後合併症と経口開始日数の予測値

多変量解析で重要な因子と判明した、糖尿病の有無、口腔ケア介入の有無、そして、口腔・中咽頭がんであるか無いかの 3 つの因子を使った術後合併症予測値を示す。口腔・中咽頭がんの場合、手術前に糖尿病なしで、口腔ケア介入がないと、術後合併症の発症予測は 63%、これに口腔ケア介入をおこなえば 20%まで下がると予測できる。また糖尿病がある場合でも、口腔ケアがない場合は 93%の発症予測値が、64%まで下がる。

さらに経口開始日数予測では、口腔・中咽頭がんの場合、糖尿病なしで、口腔ケアがないと 17.4 日で経口開始するのに、介入すると 11.6 日と約 6 日間の短縮が認められる。さらに糖尿病があった場合では、67.6 日の経口開始予測日が 13.9 日の経口開始日に約 54 日短縮できる。

5. 考察

我々は、頭頸部がん再建手術に口腔ケア介入プログラムを導入し、術後合併症リスクを有意に低くすることができることを初めて明らかにした。これまでに頭頸部がん領域の再建治療における合併症のリスクについての報告は多数あるが、合併症のリスク因子としては、放射線治療、手術時間、血漿タンパク値、糖尿病、抗生剤の使用等が報告されてきているが、実際に臨床で予防的に合併症リスクを軽減させる実際的な手段は見いだされていない。

これまで頭頸部再建手術において、口腔内は、所詮無菌的な環境を得ることは困難であるとの考え方が主流で、口腔内を可能な限り清掃する意味はないと考えられてきた。しかし我々の研究は、手術前から手術後 1 週間から 10 日間の口腔ケアが合併症軽減にもっとも重要であることを示している。

また我々の研究は、頭頸部がんの術後合併症の減少ならびに経口開始日減少も明確にした。これは患者の術後 QOL を向上させるとともに、医療経済的な面から、大変有益であることは明白である。糖尿病がない口腔・中咽

頭がん再建手術は、口腔ケア介入のない場合より合併症のリスクを 63%から 20%へ減少させ、かつ経口開始日数を約 6 日減少させる。この研究は、医療経済的效果について、現時点では対費用効果の検討は行っていない。今後この研究結果をベースにした専門家による詳細な検討が必要であろう。

・花田信弘 (分担研究者)

1. 研究の目的:

食道がんの放射線化学療法に伴う有害事象の一つに口内炎があるが、口内炎の発症により患者の口腔内細菌が口内炎潰瘍から血流内に侵入して好中球減少症、敗血症等の全身感染を引き起こす可能性もあり、がん治療を受ける患者の負担要因のひとつである。そこで口内炎発症に対する口腔内清掃の予防効果の検証および口内炎発症と口腔内細菌叢の変化との関連性の検証を目的として、専門的口腔内清掃、口内炎診査および口腔内細菌、歯周病原性細菌、日和見細菌等の検出、算定を行った。

2. 研究方法

本研究のプロトコールは静岡県立静岡がんセンターの倫理委員会の許可を得、全ての患者は研究者から本研究に関してインフォームド・コンセントを受け承諾を得た。対象者全員を歯科初診時に担当歯科医が口腔内審査および問診を行い、その後、がん治療前超音波スケーラーを用いた歯石除去と口腔内清掃指導を実施した。コントロール群 (非ケア群) は口腔内清掃指導時に歯ブラシを手渡し、朝・昼・晩毎食後口腔ケアを行うよう指導、その後の入院中の口腔ケアは各患者のセルフケアに一任した。口腔ケア介入群 (ケア群) は口腔内清掃指導時に歯ブラシのほかイソジンガーグル、歯間ブラシ、義歯洗浄剤を手渡し、これらの用具を使用して朝・昼・晩毎食後口腔ケアを行うよう指導した。また、入院時は患者本人による口腔内清掃に加え、週に 3 回 (月・水・金曜日) 夕食後就寝前 19:00 ~ 20:00 の間に同一の歯科医師によって、歯科外来にて口腔内清掃が行われた。口腔内清掃は、歯牙・舌、口腔粘膜、義歯それぞれの清掃をイソジンガーグル注水下吸引装置付歯ブラシ (E-Brush)、およびイソジンガーグル含嗽にて行った。

3. 研究結果

両群間で、患者の特性、治療内容、義歯などの口腔内状況に関して有意差は見当たらなかった。口内炎の発症

率は、ケア群が非ケア群と比較して有意に減少していた（ケア群：20名中4名発症、発症率20%非ケア群：20名中11名発症、発症率55%、 $p=0.048$ ）。

本結果で示された口内炎発症率減少と口腔内清掃介入の関連性を明らかにするため、口腔内常在菌叢の変動を比較した。常在菌叢の指標として総レンサ球菌数の測定を行い、口腔内常在菌の変動の指標として日和見感染性細菌群の測定を行った。総レンサ球菌数と日和見菌の出現傾向を検討するため、非ケア介入群にて、日和見菌出現群と非出現群に分類し、各群の総レンサ球菌数変動の分析を行った。その結果、日和見菌出現群の総レンサ球菌数は非出現群よりも治療が進むに従って有意に減少傾向であった（SC後 VS 治療中、 $p=0.019$ ）。また、MS菌は口腔内バイオフィーム形成に深く関与して口腔常在菌叢形成に関わることから、初診時におけるMS菌低値群（ $< 5000\text{CFU}$ ）と高値群（ $> 5000\text{CFU}$ ）に分け、総レンサ球菌群の変動を非ケア群とケア群において検討を行った。その結果、非ケア群のMS菌低値群においてSC後から退院直前まで、有意な減少傾向が認められた（初診時 VS 治療中、 $p=0.034$ ）。ケア群においても、MS菌低値群のSC後から退院直前まで減少傾向が認められたが有意ではなかった。またMS菌高値群は、非ケア群およびケア群ともに減少傾向は認められず、むしろケア群において増加傾向であった。

4. 考察

今回、がん患者への放射線化学療法により発症した口内炎が患者の行う通常の口腔ケアに加え歯科医による専門的な口腔ケアを施すと有意に減少することを観察した。本研究において放射線化学療法後、専門的な口腔ケアを行わないと日和見菌出現群において口腔常在細菌叢を示す総レンサ球菌数が有意に減少してしまうことから、全身状態の悪化と口腔常在細菌叢の変動および日和見菌出現に何らかの関係があり、口内炎の発症につながっていた可能性が考えられる。専門的な口腔ケアでは、通常の口腔ケアと異なり吸引装置付き歯ブラシを用いてブラッシングの際の汚物や細菌を徹底的に吸引除去し殺菌効果をもつ薬剤溶液を使用して歯表面残留細菌も殺菌していることから、口腔常在菌以外の菌は排除され易いと考えられる。今回の結果も口腔ケア群において、MS菌低値および高値群ともに、非ケア群よりも総レンサ球菌の減少傾向が抑えられていた。これは併行して日和見菌の出現傾向を抑えることにつながっていると考えられる。

・ 荒木光子（分担研究者）

1. 研究の背景と目的

口腔内合併症は、移植後長期的に高頻度に出現する問題のひとつであり、セルフケアを中心とした予防的介入が必要である。退院後は、治療及び予防も患者が主体的に行うことが重要であるため、患者教育の果たす役割は大きい。

しかし、退院後患者の口腔内合併症の実態は把握できていないため、移植後の口腔内合併症の症状と生活に関する実態を調査することを目的に本調査を行った。

2. 調査概要

研究者が作成した記述式質問紙による、自己記入式質問紙調査の郵送法とし、個人情報を出さないこと、研究への参加はいつでも拒否できることを明記し、同意を得た人のみ対象とする倫理的配慮を行った。内容は、国立がんセンター倫理審査委員会の審査を受けた。

調査対象：2002年1月～2004年4月30日に同種移植を行った患者118名（男性54名、女性45名）年齢8歳～70歳（中央値48歳）有効回答数99名（84.6%）主な病名AML26名、悪性リンパ腫25名、MDS23名、その他30名。

分析方法：量的データは基本統計量計算、移植治療生着後の口腔内合併症の事象と発生時期・治療ケアについて分析する。質的データは内容をカテゴリーにより共通するものをまとめた。

3. 結果

1) 移植の種類・前処置の種類・移植中の免疫抑制剤と口腔内症状の有無との関連性

移植の種類と口腔内症状の有無について、口腔内症状が「ある」と回答したのは、PBSCTの53名中48名、JMDPのBMT21名中19名。同様に、前処置の種類の違いにおいても、フルダラピン+ブスルファン42名中35名、ブスルファン+サイクロフォスファミド18名中15名だった。移植中に使用した免疫抑制剤の種類の違いにおいても、シクロスポリン88名中79名、MTX21名中20名に口腔内症状があると答えており、移植の種類・前処置の種類・移植中の免疫抑制剤によって生着後に生じる口腔内症状に差は見られなかった。

2)辛かった時の口腔内症状の程度

「問題なし、不快感がない」と回答したのは、歯肉 27.3%、舌 19.3%、唾液 14.8%、味覚 13.6%、口唇 10.2%、食事摂取 9.1%と低く、口腔内に苦痛と不快感が生じていることがわかった。

3)口腔内症状が一番辛かった時期

2003年1月～6月(今から2年半前)に移植をした人が回答した、症状が一番辛かった時期は、生着～移植後3ヶ月 22.2%、移植後3ヶ月～半年 27.8%、移植後半年～1年 27.8%、移植後1年～1年半 11.1%、移植後1年半～2年 11.1%だった。2年前、1年半前、1年前、半年前の群でも同様の結果が得られ、口腔内症状が辛い時期は移植後いつでもあり得ると言う結果であった。

4)食べられない食品、痛みと味覚障害に対する食事の工夫の仕方

食事摂取に関しては、81%の人が苦痛を感じていた。食べられない食品としては、香辛料や柑橘類の他に、主食である米や穀類、蛋白源の魚・肉類が挙げられた。痛みを感じる食品は多種類で個人差が大きいことがわかった。

食事の工夫、調理、味付けの仕方の具体例については51項目の回答が得られた。「工夫の仕様がないのでそのまま食べた」「ただ回復するまで待った」「我慢した」という意見もあったが、「常に食べやすいものを意識し、日記に書き留めた」「口の中に食べ物を入れ、どこの部分に味覚があるのかを探した」など、諦めずに何か自分自身にあった食事法を探そうと努力している記述があった。

4.まとめ

今回の調査結果から、移植の種類・前処置・免疫抑制剤は何であれ、患者が生着後の口腔内合併症の辛い症状に苛まれている実態を改めて知ることとなった。そしてまた、その苦痛が、われわれの予測していた以上の長期に亘るという現実がわかった。

今後、継続的に行う口腔内のチェックやケア指導体制の強化、食事に関する症状対策について患者自身と家族に細かな情報提供をすることが必要だと考える。

以上のごとく、平成16年度研究では、3人の研究者の実績を報告する。

3.倫理面への配慮

本研究でおこなわれた調査では、患者のプライバシーは守秘されており、また研究デザインにおいては、患者の不利益が生じることのないように十分配慮された。

研究成果の刊行発表

外国語論文

Ota Y., Ebihara S., Oral care intervention reduces the risk of post-surgical complications of Head and Neck Cancer (in submit)

Nomura Y., Hanada N., A survey on the risk factors for the prevalence of dental caries among preschool children in Japan: Pediatric Dental Journal 14:79-85, 2004.

Senpuku H., Hanada N., Relationship between volatile sulphide compounds concentration and oral bacteria species detection in the elderly: Int Dent J. 54:149-53, 2004.

日本語論文

大田洋二郎, 医療の周辺から 口腔ケアとがん治療: 歯医者さんの待合室, クインテッセンス出版, Vol.7 No.5 50-59, 2004.

木股敬裕, 田代浩, 国立がんセンターにおけるチーム医療の現状, 頭頸部がん, 30(3) 401-406, 2004.