

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

大田班における2年間の研究実績は以下の通りである。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、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。

進行頭頸部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し、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。放射線治療と化学療法中の患者においては、歯科疾患が悪化し、歯科治療を受ける患者が多くなることが明らかになった。

これらの研究結果から、がん患者の口腔合併症に対する実態が少しずつ解明されてきたと言える。今後さらに、口腔合併症対策に、歯科と医科の連携による研究が進めば、患者QOLを大きく向上させる可能性がある。

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
長倉祥一	国立熊本病院血液内科 医師	黄連解毒湯による口内炎予防に関する研究
兵藤伊久夫	愛知県がんセンター頭頸部外科 医長	口腔がん患者の術後感染に関する検討
上村俊介	山口県立中央病院歯科口腔外科 診療部長	がん化学療法及び放射線療法に合併する口腔病変の発生頻度と術前清掃指導の予防効果に関する研究
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

平成 15 年、16 年の 2 年間の研究で成果の得られた研究について報告する。

・大田洋二郎（主任研究者）

1) 背景

一人の形成外科医師が、連続して 2 つがん専門病院に勤務し、再建手術をおこなった進行頭頸部悪性腫瘍患者の術後合併症発生率に、大きな差があることが臨床的に推測できる程の状況を経験した。この 2 つの病院の大きな違いは、一方の病院で、歯科医師が中心になり手術前から術後までの口腔ケア介入プログラムを患者全員におこなっていることであった。

2) 目的

口腔ケア介入プログラムが、頭頸部悪性腫瘍の術後合併症の発生率軽減に寄与しているかを検討する。

3) 計画・設定・患者

私たちは、日本の関東地区のがん専門病院（A 病院）とがん専門病院（S 病院）で、頭頸部がん再建手術の術後合併症についての介入比較研究をおこなった。1 人の形成外科医が 1998 年 4 月から 2002 年 2 月までに、A 病院で 35 人、続いて口腔ケア介入プログラムを導入している S 病院に移り 2002 年 9 月から 2003 年 12 月まで 56 人、合計 91 人に頭頸部再建手術を施行した。私たちは、データ収集に関し、患者チャート、手術記録を参照し、これを基に統計学的分析をおこなった。

4) 主要評価項目

口腔ケア介入プログラムのある病院とない病院における術後合併症率、経口開始日の比較統計、そして術後合併症に影響を与える因子の分析

5) 結果

口腔ケア介入のある S 病院が、口腔ケア介入のない A 病院より、術後合併症発生率（16.1%vs63.6%:p<0.0001, 2 検定）、経口開始日数（10.6 日 vs40.2 日:p<0.0001, Wilcoxon 順位和検定）、在院日数（25.6 日 vs72.4 日:p<0.0001, Wilcoxon 順位和検定）といずれの評価項目で有意に少なかった。術後合併症発生率をロジスティック回帰分析すると、口腔ケア介入は、介入しない場合と比較して合併症発生率が OR:(オッズ比) 6.93 CI 2.38-20.20 であった。経口開始日数、在院日数の一般化線型モデルの分析でも、口腔ケア介入は両方ともに有意な差(F 検定 P<0.0001)を認めた。

また、術後合併症に重要な因子は、口腔ケアの有無(Wald 2 検定 p<0.001)術前合併症(糖尿病)の有無(Wald 2 検定 p<0.001)少し弱い根拠であるが口腔、中咽頭がんであるか、ないか(Wald 2 検定 p<0.10)の 3 因子と考えられた。

6) 結論

口腔ケア介入プログラムを頭頸部進行がん患者の再建手術に導入すると、術後合併症のリスクを軽減できる。

・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

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、これらの器具を使用して朝・昼・晩毎食後口腔ケアを行うよう指導した。

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%、 $p=0.048$ ）。

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、 $p=0.019$ ）。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った可能性が考えられる。

・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。

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、JMDF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。「工夫の仕様が無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ふ現実がわかった。

・田代 浩（分担研究者）

今回は化学療法及び口腔が照射野に含まれる患者を任意に抽出したのではなく、歯科外来を受診された患者2,112名のがん治療方法による内訳と、そのうち化学療法、口腔が照射野に含まれる放射線治療を受けた患者の主訴や実際にどのような歯科処置が行われたかについて調査した。

行われた歯科処置や主訴には、齶蝕処置、炎症に対する処置、義歯に関する処置、口腔ケア、その他として歯の違和感や知覚過敏、齶蝕や炎症以外の歯や歯肉の痛み、舌の痛み、歯の挺出、歯肉の退縮、唾液が出ない、下顎骨の骨折、神経麻痺、交合不全、骨隆起等が気になる、開口訓練、転倒による歯や義歯の損傷や検査中の顎関節脱臼等々であった。

齶蝕処置は虫歯の治療が多く、放射線治療後の齶蝕症では唾液分泌能が著しく低下するためほぼ全額にわたる齶蝕処置が必要になった例も見られた。

炎症に関しては、歯槽膿漏症や根端性歯周組織炎の治療、放射線治療後の骨髄炎の処置等であり、これら口腔内の炎症が重篤な結果を招いた場合もあり、化学療法の延期となった場合もあった。また口内炎により以後食事摂取を拒んだ場合もあった。

義歯に関しては、義歯の修理調整が多く、がん治療中に義歯をはずしていたために義歯が口腔内に入らなくなった。治療による吐き気で義歯も一緒に吐いてしまったための義歯紛失による食事摂取困難等であった。

口腔ケアに関しては手術前の患者の口腔ケアがもっとも多かったが、化学療法患者の口腔ケアの処置数も多かった。化学療法患者においては不適切なブラッシングが口腔内に傷を作り口内炎となってしまった場合もあった。

またがん治療による体調不良のため、齶蝕や歯槽膿漏ではないものの、歯の違和感や痛み等を訴えられる場合もあったが、その反面、がん治療中の歯科治療では、歯科治療ではがん治療と違いシビアな説明等は無いため、がん治療中の患者の気分転換になった場合もあった。

以上より、特に化学療法、放射線治療中の患者の歯科処置に関しては、かかりつけの歯科医院で歯科治療と定期的に必要な歯科メンテナンスを受けていれば、がん治療に関して起こった多くの口腔内のトラブルは防げたように思われる。常日頃より歯の健康に気をつけて、日ごろの口腔ケアの重要性と意義を十分に理解できるプログラムの確立の必要があると思われた。

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。