

平成 30 年度 厚生労働省・国立がん研究センター委託事業

全国共通がん医科歯科連携 講習会テキスト

第二版

国立研究開発法人 国立がん研究センター

がん医科歯科連携講習会テキストの改訂にあたって

国立研究開発法人 国立がん研究センター
がん対策情報センター長 若尾 文彦

わが国において、がんは国民の生命と健康にとって最も重要な問題の一つです。がんは不治の病ではなく、治癒が得られる病、あるいは長く共存できる病となっており、がん進行そのものによる心身の苦痛や、がん治療に伴う副作用・合併症や後遺障害（晚期合併症）に関連する苦痛を予防・軽減しようと努めるための支持医療（がんサポーターケア）・緩和医療は、今やがん治療に必須のものと認識されています。

がん患者には、治療中から終末期に至るまでの長い期間、治療によって引き起こされる口腔の苦痛症状、あるいは口腔を起因として生じる諸問題が起こることが知られており、このようながん患者に起こる「口腔の諸問題」には、歯科の介入が大きな支援になります。その支援としてのがん医科歯科連携、歯科による口腔の支持医療は、2012年の歯科診療報酬改定で周術期口腔機能管理が保険収載されて以来、がん診療連携拠点病院を中心にその認知は広がり、今や特別なことではなくなりつつある、と感じております。

国立がん研究センターは、がん患者に生じる医学的、社会的、精神的問題等を解決する組織です。がん患者への口腔機能管理におきましては、2010年より日本歯科医師会と共同し、「がん患者の口腔を守り、最後までお口から食事をとる事を支援する」ため、様々な地域医科歯科連携事業を推進して参りました。その取り組みの中で平成24年度に「全国共通がん医科歯科連携講習会テキスト（第一版）」を作成し、がん情報サービス医療関係者向けサイト

(https://ganjoho.jp/med_pro/)に掲載するとともに、本テキストを用いた講習会を受講した1万4千人を超えるがん診療連携登録歯科医の方々の名簿も掲載しております。

しかし、がん治療が日々進歩してゆき、新たな治療、新たな薬剤が使用されるようになり、またがん患者への口腔機能管理や歯科の支持療法・医科歯科連携の必要性や重要性が増しているなか、その変化に合わせて「がん医科歯科連携講習会テキスト」の内容をブラッシュアップする必要性が生じ、この度平成30年度厚生労働省委託事業として、がん医科歯科連携講習会テキストの改訂を実施いたしました。

がん医科歯科連携、周術期等口腔機能管理の具体的な考え方を、新しい知見とともに分かりやすく記載し、また、その内容については多くの関連学術団体や外部有識者の方々と協議を重ねた上で作成したものとなっております。歯科医師の先生方だけでなく、がん患者への口腔機能管理の実際を担う歯科衛生士の皆様にも、ぜひご活用いただきたいと思っております。

最後になりますが、平成28年12月9日、改正がん対策基本法が成立しました。この法律はこれからのがん医療や、がん患者を取り巻く社会の進むべきあり方を提示し、わが国の「がん対策」の法的な位置づけを明らかにしたものであります。本法の基本理念には、新たに「がんになっても自分らしく尊厳を持って安心して暮らせる地域共生社会の構築」が追加されました。

口腔の機能である「食べること」「話すこと」は、がん患者の療養生活のあらゆる場面で、その生活の質に大きく関わる重要な因子です。がんになっても安心して今まで通り地域の歯科医療機関でお口を見てもらうことができる、歯科が担うべき周術期口腔機能管理が「がん治療のため」だけでなく「がんになっても安心して暮らせる社会のため」になるには、地域の歯科医療機関の参画は欠かせないものと考えます。改訂された本テキストが、がん患者の療養生活の質の向上の一助になるだけでなく、そのような地域共生社会の構築に貢献できれば嬉しく存じます。

医科歯科連携推進専門家委員会 委員一覧

委員名	所属名	役職名
上野 尚雄	国立研究開発法人 国立がん研究センター中央病院 歯科	医長
太田 嘉英	東海大学 医学部外科学系口腔外科学領域	教授
大家 基嗣	慶應義塾大学病院	副病院長
雄西 智恵美	徳島大学大学院 医歯薬学研究部	教授
加藤 孝邦	東京慈恵医科大学 耳鼻咽喉科	客員教授
佐藤 保	日本歯科医師会	副会長
柴原 孝彦	東京歯科大学 口腔顎顔面外科学講座	主任教授
高野 利実	虎の門病院 臨床腫瘍科	部長
高野 直久	日本歯科医師会	常務理事
武井 典子	日本歯科衛生士会	会長
丹沢 秀樹	千葉大学大学院医学研究院 口腔科学講座	教授
山本 亮	佐久総合病院佐久医療センター 緩和ケア内科	部長
横田 美幸	がん研究会有明病院	副院長
吉村 亮一	東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科 腫瘍放射線治療学分野	教授
若尾 文彦	国立研究開発法人 国立がん研究センターがん対策情報センター	センター長

目次

はじめに	1
(1) がん医科歯科連携講習会テキストの改訂にあたって	1
国立研究開発法人 国立がん研究センターがん対策情報センター長 若尾文彦	
(2) 医科歯科連携推進専門家委員会 委員一覧	3
1. がん治療総論	9
(1) 日本のがん診療の現状の理解	
1) 多職種連携の意義	10
2) 日本のがん対策	11
・がん対策推進基本計画	
・がん診療連携拠点病院	
・がん対策情報センター	
(2) 日本のがんの疫学	
1) 日本のがんの状況	13
2) 日本のがんの罹患率と死亡率	15
3) 将来推計	18
(3) がんの予防	
1) がんとは	18
2) がんの要因	19
・ウイルス、細菌	
・喫煙	
・禁煙のメリット	
(4) がんの診断・治療	
1) がんの診断、ステージ	23
2) がんの治療	24
・がん治療の流れ	
・標準治療と治験	
3) がん遺伝子検査、ゲノム医療	27
(5) まとめ	29
2. がん手術と口腔健康管理	31
(1) 外科周術期における歯科介入の意義	
1) 外科周術期の口腔の状態	32
2) 外科周術期の誤嚥	33
3) 周術期の口腔健康管理の意義	35
(2) 呼吸器合併のリスク	
1) 術後肺炎	36
2) VAP（人工呼吸器関連肺炎）	38
(3) 挿管時トラブル	
1) 挿管時の歯科損傷トラブル	40

(4) 頭頸部における術後合併症	
1) 頭頸部がんの周術期口腔健康管理	42
(5) まとめ	45
3. がん薬物療法を受ける患者の口腔健康管理	47
(1) がん薬物療法総論	
1) がん薬物療法とは	48
2) 細胞障害性抗がん剤と分子標的薬剤	49
3) がん免疫療法	51
4) ホルモン療法	52
(2) がん薬物療法による口腔粘膜炎	
1) 口腔粘膜炎 概論	53
2) 口腔のアセスメントツール	56
3) 口腔粘膜炎の対策	58
4) 分子標的薬による口内炎	61
(3) 口腔粘膜炎以外の口腔有害事象と対処	
1) 口腔内の出血	62
2) ヘルペス性口内炎	64
3) カンジダ性口内炎	65
4) 味覚異常、味覚障害	66
5) 末梢神経障害、知覚過敏症の症状	67
6) 口腔乾燥症	67
7) まとめ	68
(4) がん薬物療法中の歯科治療の考え方	
1) がん薬物療法中の歯科治療の原則	68
2) 白血球数の変化を踏まえた歯科治療	70
3) 化学療法時の抜歯に関する指標	71
(5) がん薬物療法中の患者の歯科治療事例	
1) がん薬物療法中の抜歯	72
(6) 造血器腫瘍・造血幹細胞移植患者の口腔健康管理	
1) 造血器腫瘍と移植	75
2) 移植前の口腔健康管理	78
3) 造血幹細胞移植前の口腔健康管理	78
4) 造血幹細胞移植治療中の口腔健康管理	81
5) 移植片対宿主病 (GVHD)	83
6) まとめ	86
4. 頭頸部放射線療法、化学放射線療法の患者への口腔健康管理	87
(1) 総論	
1) 放射線療法とは	88
2) 頭頸部がん放射線・化学放射線療法とは	91

3) 治療における歯科の役割	94
(2) 放射線治療による口腔合併症(有害事象)と対処	
1) 急性障害	
1.口腔の急性障害とは	95
2.口腔粘膜炎	96
・ 歯科金属周囲の散乱線	97
・ スペース	99
3.口腔乾燥症	100
4.歯性感染症、カンジダ性口内炎	102
5.味覚異常	104
2) 晩期障害	
1.口腔の晩期障害とは	106
2.放射線性骨髄炎、骨壊死	107
・ 放射線治療前の抜歯基準	108
3.癒痕形成・軟組織壊死・開口障害	112
4.放射線性う蝕	113
5.まとめ	114
(3) 放射線治療後の歯科治療	
1) 歯周治療	115
2) 感染根管治療	116
3) う蝕充填処置	118
4) 補綴治療	119
5) インプラント治療	120
(4) 放射線治療後の嚥下障害	
1) 放射線治療後の嚥下障害	121
2) 間接訓練	122
3) 嚥下補助装置	123
4) まとめ	124
(5) 放射線治療後の患者の歯科治療事例	
1) 放射線治療後の抜歯	124
2) まとめ	126
5. 薬剤関連顎骨壊死 (MRONJ) の予防と治療	127
(1) がん治療での骨代謝修飾薬の役割	
1) がん治療での骨代謝修飾薬の役割	128
2) BP、デノスマブの作用機序	129
(2) BMAの副作用	
1) MRONJ	130
2) 診断基準、概念図	132
(3) MRONJに対する予防的対応	
1) 基本的対応	134

2) リスク因子	135
3) 薬物投与前の予防的な口腔健康管理	137
4) 薬物投与前の患者の歯科治療事例	139
5) 薬物投与中の侵襲的歯科治療	141
(4) MRONJの治療	
1) MRONJの発症率	143
2) 病期と症状	144
3) 治療	144
(5) まとめ	148
6. がん医療における緩和ケアと口腔健康管理	149
(1) 緩和ケア概論	
1) 緩和ケアとは	150
2) 緩和ケアの有効性	153
3) 緩和ケアをとりまく言葉	155
4) 基本的緩和ケア	156
5) 食に関する事例	163
6) まとめ	165
(2) 緩和ケア研修会(PEACE)について	
1) PEACE とは	165
(3) 療養中のがん患者の口腔の症状緩和と口腔健康管理	
1) 療養中のがん患者の口腔トラブル	167
2) 口腔乾燥	169
3) 口腔の感染症	175
4) 口腔カンジダ症	177
5) 口臭	184
6) 口腔内出血	186
7) まとめ	188
7. 参考資料	
(1) 口腔がんについて	
(2) 口腔がん検診について	
(3) 『がん治療における口腔支持療法のための口腔粘膜炎評価マニュアル』	
(4) 論文集『健康長寿社会に寄与する歯科医療・口腔保健のエビデンス2015』	
3. 口腔保健と生活習慣病、非感染性疾患	
3) がん—がん治療における口腔ケアの役割—	
(5) 論文集『健康長寿社会に寄与する歯科医療・口腔保健のエビデンス2015』	
9. 歯科医療の効果	
1) 口腔ケアが手術後の治療期間、状態に与える影響（多職種連携含む）	
—外科手術の周術期管理における口腔ケアの役割—	
(6) 国立がん研究センター がん情報サービス 医療関係者向けサイト 情報	

がん治療総論

- (1) 日本のがん診療の現状の理解
 - 1) 多職種連携の意義
 - 2) 日本のがん対策
 - ・がん対策推進基本計画
 - ・がん診療連携拠点病院
 - ・がん対策情報センター
- (2) 日本のがんの疫学
 - 1) 日本のがんの状況
 - 2) 日本のがんの罹患率と死亡率
 - 3) 将来推計
- (3) がんの予防
 - 1) がんとは
 - 2) がんの要因
 - ・ウイルス、細菌
 - ・喫煙
 - ・禁煙のメリット
- (4) がんの診断・治療
 - 1) がんの診断、ステージ
 - 2) がんの治療
 - ・がん治療の流れ
 - ・標準治療と治験
 - 3) がん遺伝子検査、ゲノム医療
- (5) まとめ

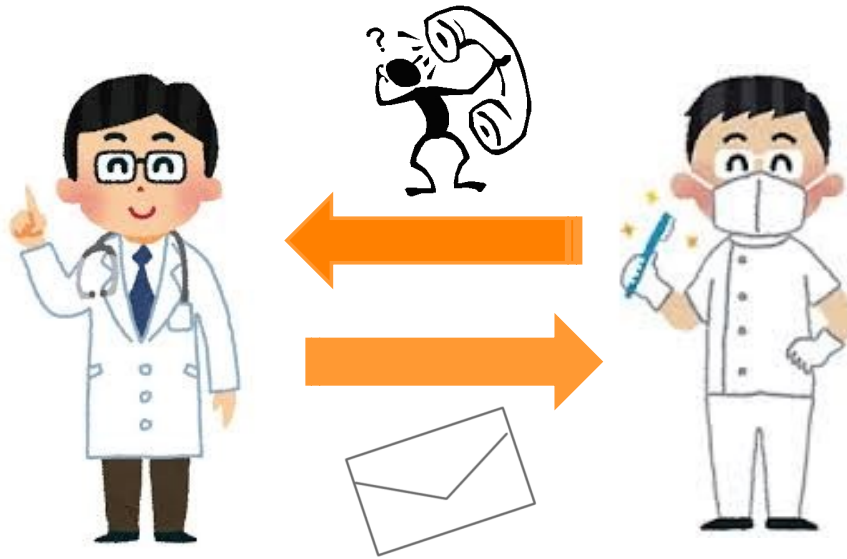
がん医科歯科連携の意義

- がん患者に起こる様々な苦痛に対する支援は、がん診療に付随するものではなく**今や必須のもの**
- 「食べること」「話すこと」は、がん患者の**療養生活を豊かにする**大きな柱。その支援としての**がん医科歯科連携**は、さらに重要性を増しつつある

がん治療を知ることで

- がん患者の病態（身体的、精神的）を理解できる
- がん患者の口腔に発症するトラブルの原因を理解できる
- がん患者を安心して診察できる

医師、多（他）職種との情報交換が重要



共通言語を持つことが要求されます

第3期がん対策推進基本計画（平成30年3月9日閣議決定）（概要）

第1 全体目標

「がん患者を含めた国民が、がんを知り、がんの克服を目指す。」

①科学的根拠に基づくがん予防・がん検診の充実 ②患者本位のがん医療の実現 ③尊厳を持って安心して暮らせる社会の構築

第2 分野別施策

1. がん予防	2. がん医療の充実	3. がんとの共生
(1)がんの1次予防 (2)がんの早期発見、がん検診 (2次予防)	(1)がんゲノム医療 (2)がんの手術療法、放射線療法、薬物療法、免疫療法 (3)チーム医療 (4)がんのリハビリテーション (5)支持療法 (6)希少がん、難治性がん (それぞれのがんの特性に応じた対策) (7)小児がん、AYA(※)世代のがん、高齢者のがん (※)Adolescent and Young Adult:思春期と若年成人 (8)病理診断 (9)がん登録 (10)医薬品・医療機器の早期開発・承認等に向けた取組	(1)がんと診断された時からの緩和ケア (2)相談支援、情報提供 (3)社会連携に基づくがん対策・がん患者支援 (4)がん患者等の就労を含めた社会的な問題 (5)ライフステージに応じたがん対策
4. これらを支える基盤の整備 (1)がん研究 (2)人材育成 (3)がん教育、普及啓発		

第3 がん対策を総合的かつ計画的に推進するために必要な事項

国は、拠点病院等と地域の関係者等との連携を図るため、がん医療における専門・認定看護師、歯科医師、歯科衛生士、薬剤師、社会福祉士等の役割を明確にした上で、多職種連携を推進する

<https://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-10900000-Kenkoukyoku/0000196974.pdf>

がん診療連携拠点病院の整備でも

地域がん診療連携拠点病院の指定要件について

1 診療体制

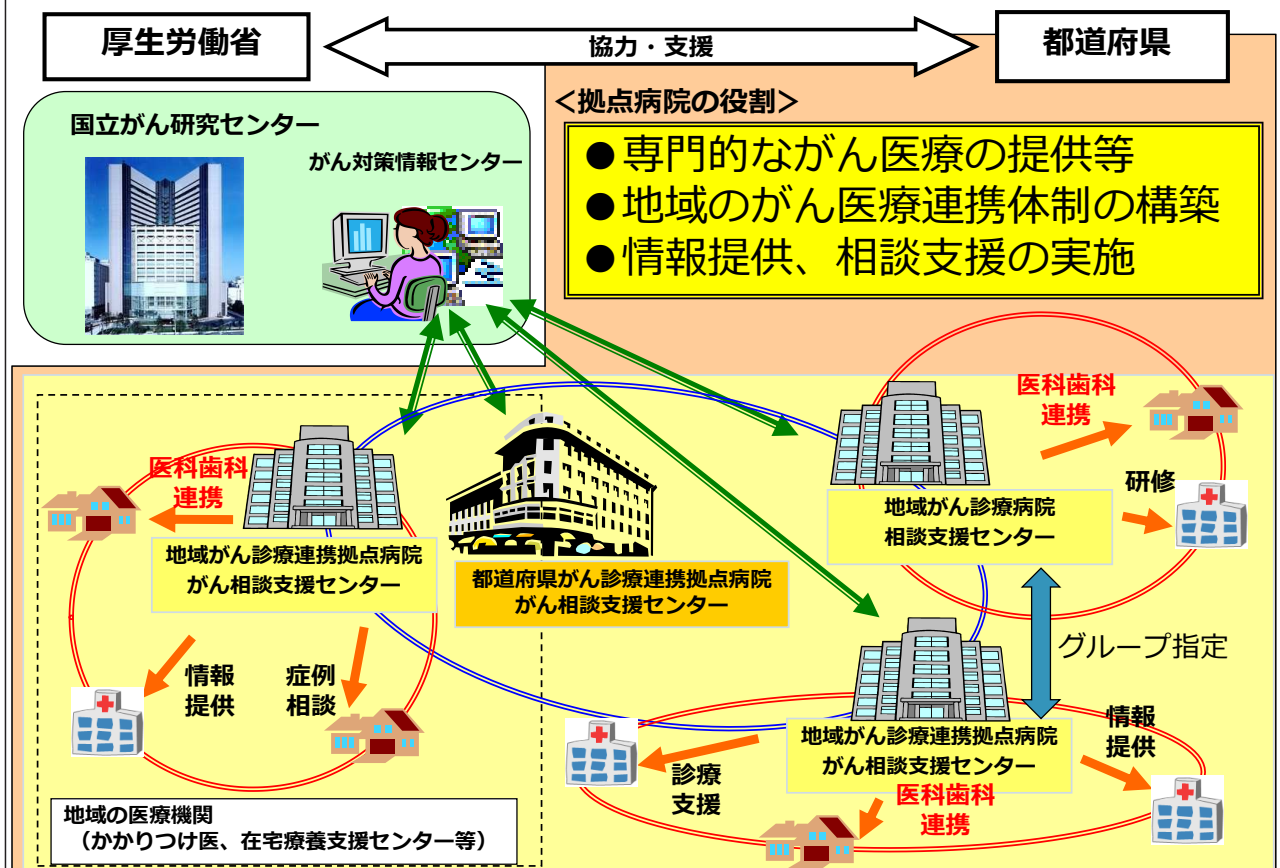
(1) 診療機能

⑥ 地域連携の推進体制

工 がん患者に対して、周術期の口腔健康管理や、治療中の副作用・合併症対策、口腔リハビリテーションなど、必要に応じて院内又は地域の歯科医師と連携することが望ましい。

がん診療連携拠点病院等の整備について。平成30年7月31日 健康局長通知

がん診療連携拠点病院 現在全国に437施設（H30年4月）



がん相談支援センター

- がん診療連携拠点病院等に設置（全国におよそ400カ所）
- 誰でも相談できる
 - その病院にかかっていなくても／医療従事者も
- がん対策情報センターで研修を受けた相談員（看護師、医療ソーシャルワーカーなど）が対応
- 相談内容
 - がんに関する一般的な情報の提供
 - 地域の医療機関・医療従事者に関する情報収集・提供
 - セカンドオピニオンの提示が可能な医師の紹介
 - がん患者の療養上の相談など



がん情報サービス

国立がん研究センター
がん情報サービス ganjoho.jp 一般の方向けサイト

がん情報サービスは
国立がん研究センター
が運営しています。

医療関係者向けサイトへ

がん登録・統計
がんの状況や、がん登録、がん対策について知ることができます。

病院を探す
がん診療連携拠点病院
小児がん拠点病院
緩和ケア病棟などを探せます。

患者必携
→ 患者さんの手記

がんと共に働く
まず一歩前へ。

小児がん情報サービス

がん情報サービス
サポートセンター
0570-02-3410

国立がん研究センター
がん対策情報センター

がん情報サービスに関する

https://ganjoho.jp

がん

ganjoho.jp/public/index.html

国立がん研究センター
がん情報サービス ganjoho.jp
一般の方向けサイト

それぞれの
がんの解説
診断から最後まで

診断・治療
検査や治療、
臨床試験について

生活・療養
食事や治療中のケア、
支援制度など

予防・検診
がんの原因や
予防について

資料室
冊子や資料、講演会の
記録など

がんの相談
情報を知りたい、
相談したい

おすすめページ

もしも、がんと
言われたら

ご家族、
まわりの方へ

がん情報サービス
サポートセンター
0570-02-3410

がんの
臨床試験を探す

地域のがん情報

音訳・点訳資料

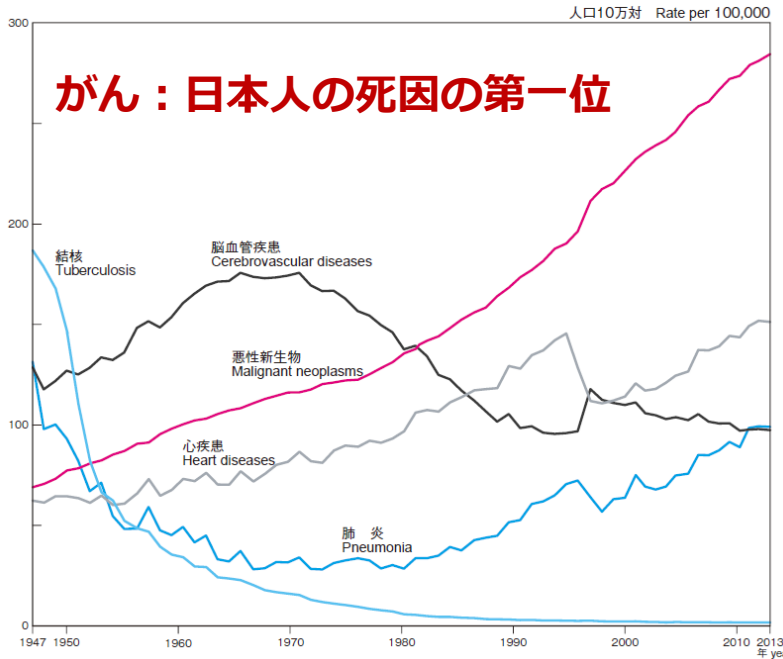
お知らせ

ピックアップ

- 患者さんとご家族の方へ：「免疫療法 まず、知っておきたいこと」「免疫療法 もっと詳しく知りたい方へ」
- たばこの及ぼす健康被害について：「たばこががん、まず、知っておきたいこと」「たばこががん、もっと詳しく知りたい方へ」

日本のがんの状況

がん：日本人の死因の第一位



全国がん登録に基づく
2016年罹患数
99.5万人

がんになる
確率

生涯では
62%



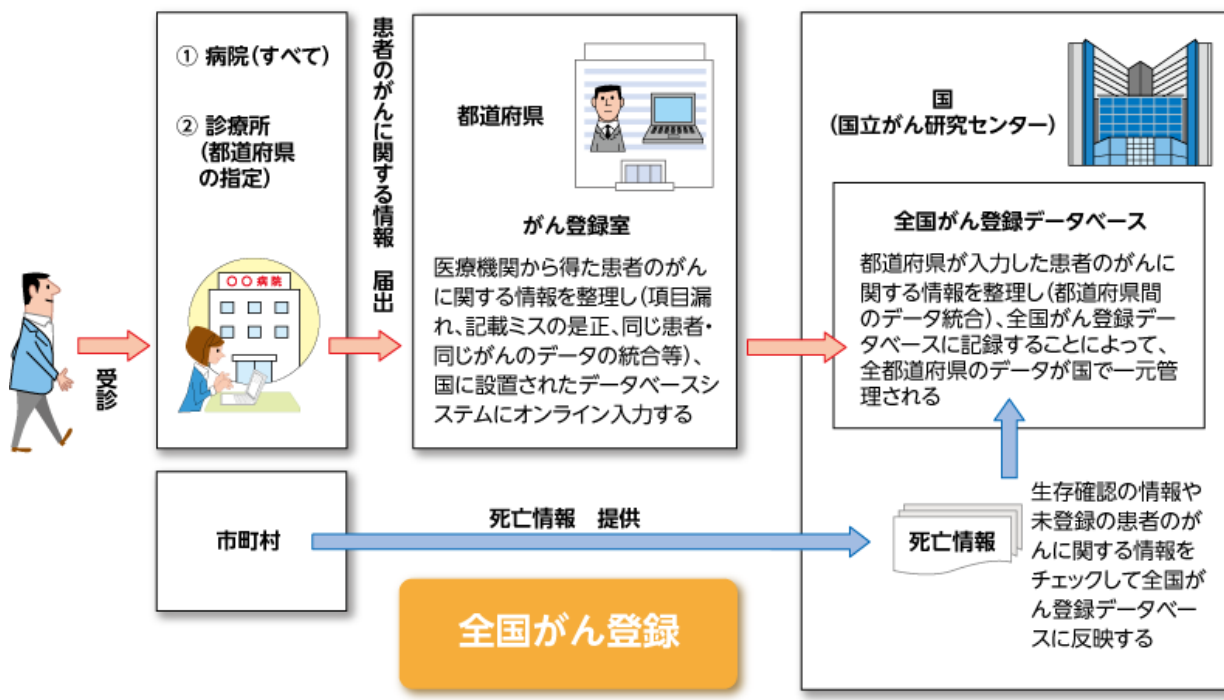
生涯では
47%



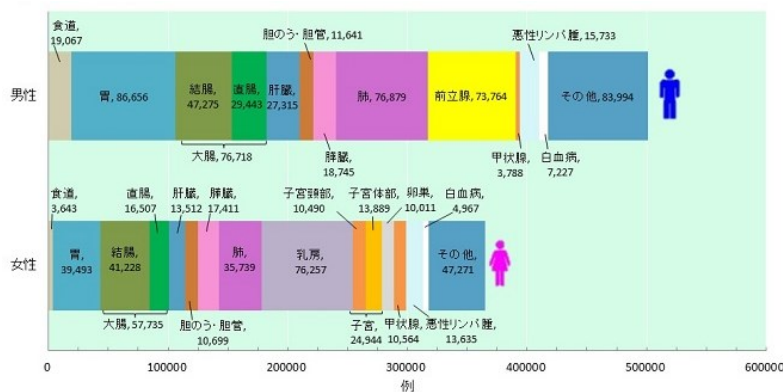
5年相対生存率 **62.1%** (男女計)
(男性59.1%、女性66.0%) 2006～2008年診断例

全国がん登録

2016年からがん登録等の推進に関する法律に基づく全国がん登録が開始され、より精度の高い罹患数の把握ができるようになりました。



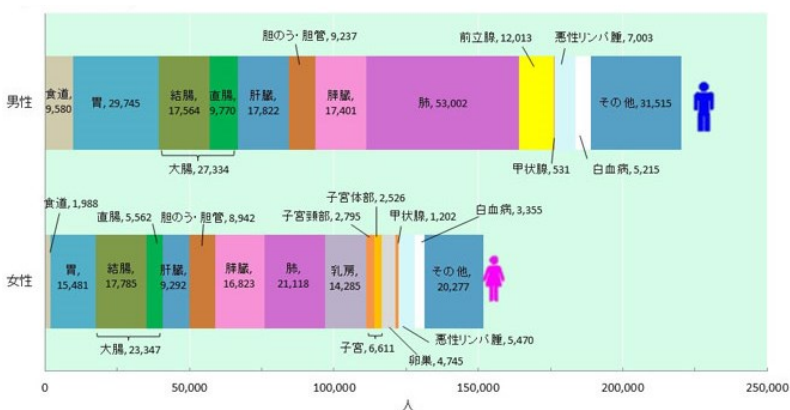
罹患が多いがん



胃 肺 大腸

乳房 大腸 胃

死亡が多いがん

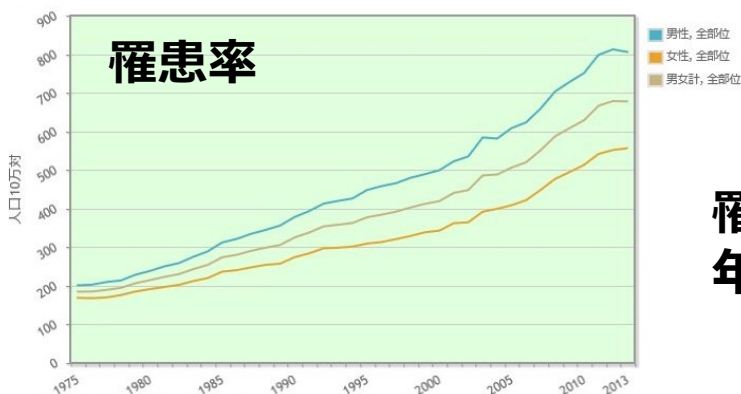


肺 胃 大腸

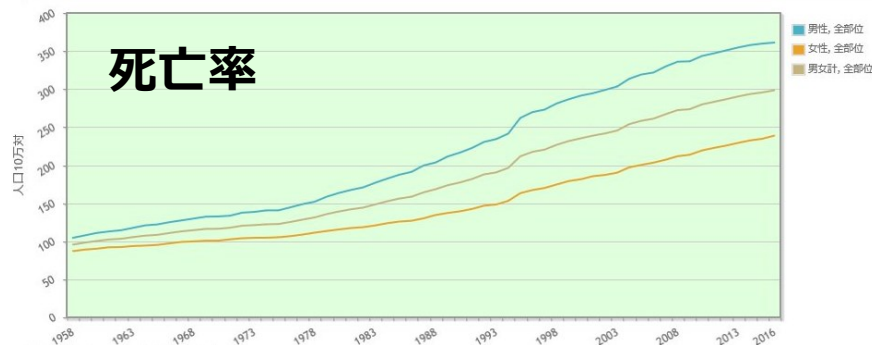
大腸 肺 膵

資料：国立がん研究センターがん対策情報センター「がん登録・統計」

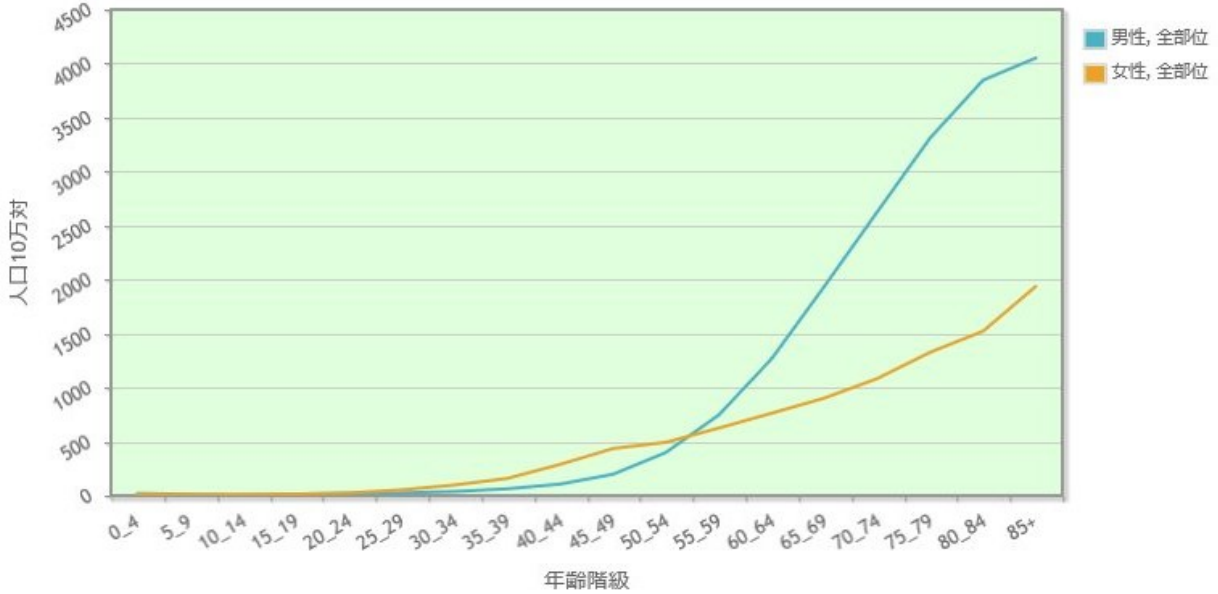
罹患率・死亡率の推移



罹患率・死亡率ともに
年々増加傾向にある

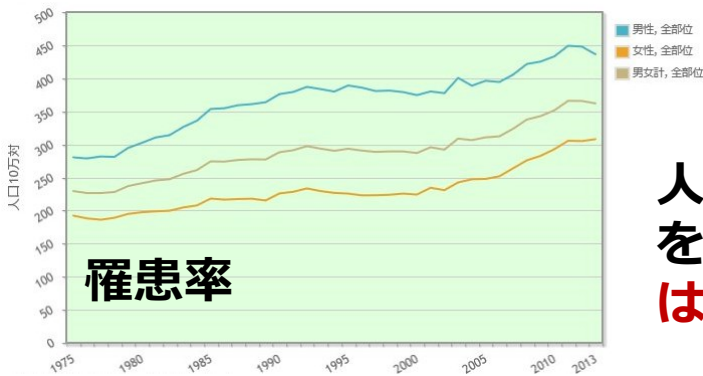


年齢階級別罹患率

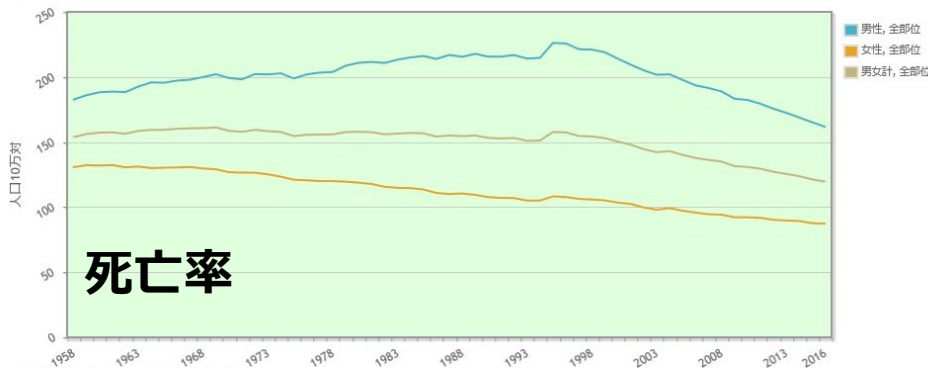


50代後半から罹患率が増加
乳がんは30代から、子宮頸癌は20代から増加するため、
20～50代前半までは女性の方が多い

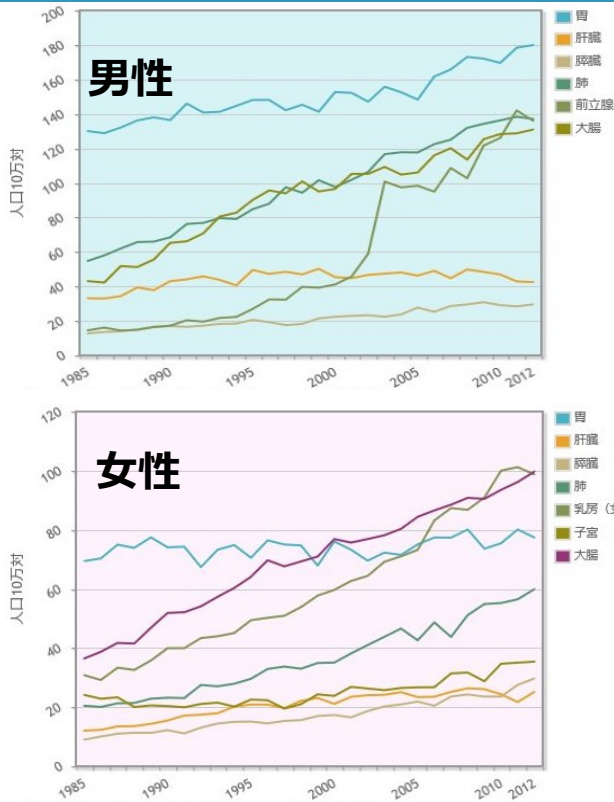
年齢調整罹患率・死亡率の推移



人口構成の高齢化の影響
を補正するとがん死亡率
は減少している



部位別年罹患率



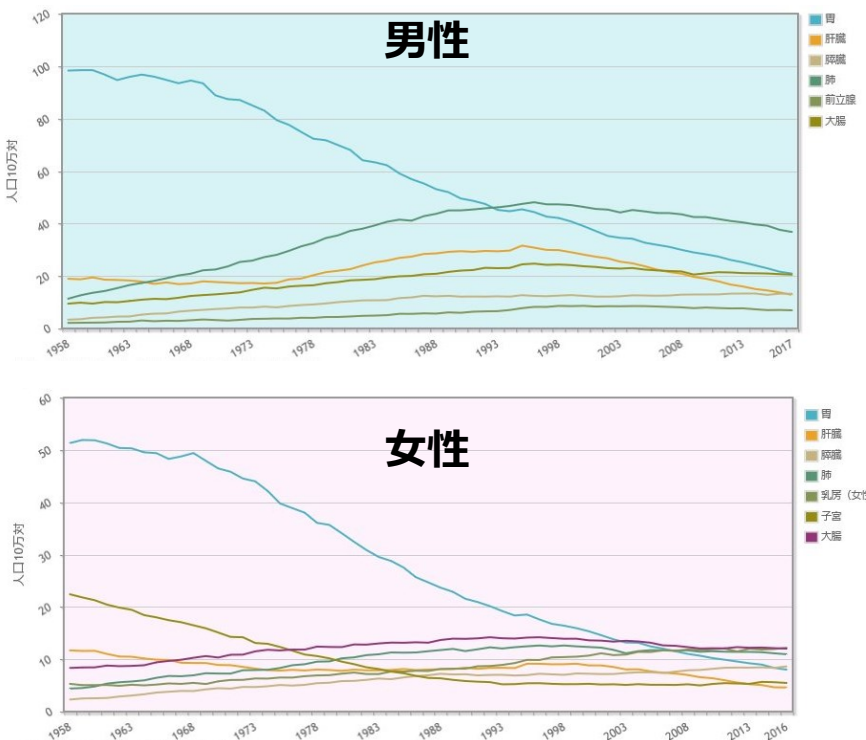
男性

- 年齢調整死亡率は、1985年以降増加傾向
- 前立腺の増加はPSA検査の普及による
- 肝臓は近年やや減少

女性

- 年齢調整死亡率は、1985年以降増加傾向
- 大腸、肺、乳房は増加
- 胃、肝臓は減少

部位別年死亡率



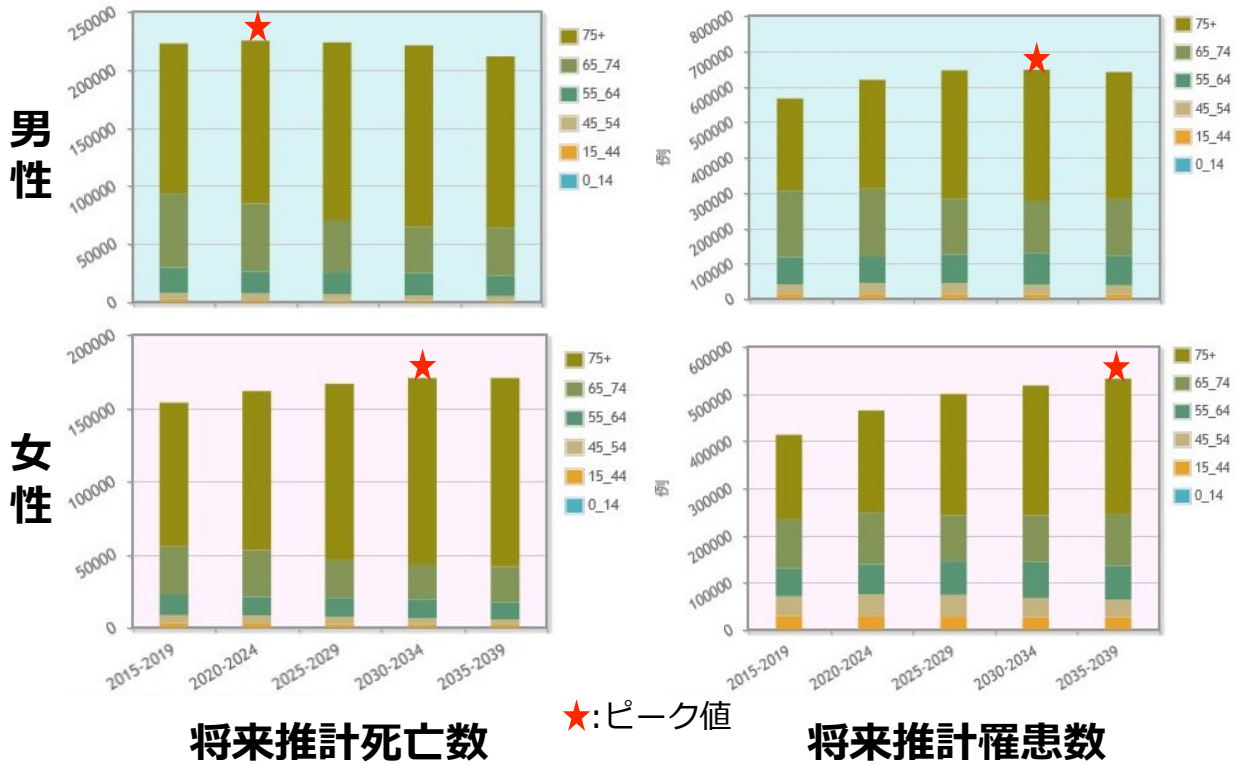
男性

- 年齢調整死亡率は、1990年代後半から減少傾向
- 膵臓が増加

女性

- 年齢調整死亡率は、1990年代後半から減少傾向
- 子宮が増加

将来推計



がんとは？

- 分裂時に発生する遺伝子の異常により発生した異常細胞が無秩序に増え続ける病気
 - 周りに進展（浸潤）
 - リンパ節、他臓器に進展（転移）

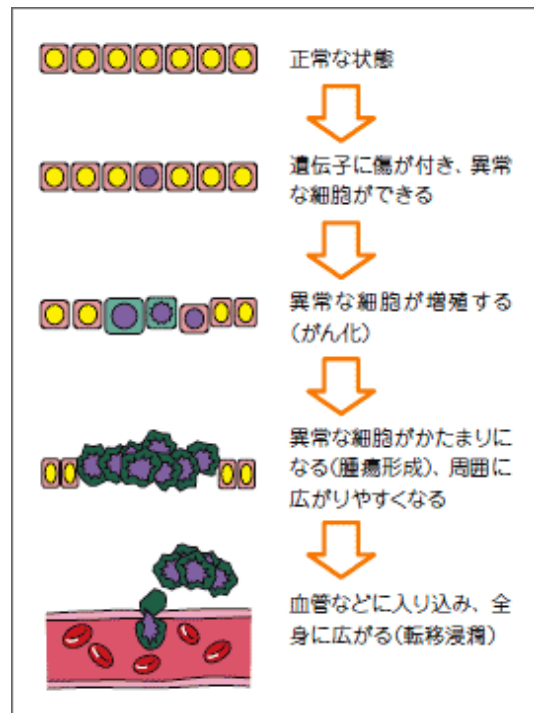
1つのがん細胞が1cmになる

10~20年

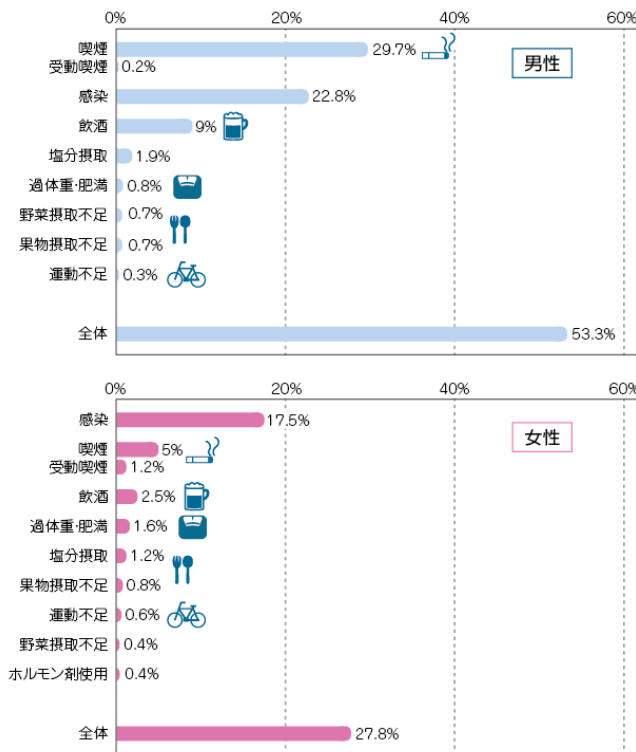


2cmになる

1~2年



日本人におけるがんの要因



予防・検診
がんの原因や
予防について

- ・ 喫煙
(受動喫煙含む)
 - ・ 感染
 - ・ 飲酒
 - ・ 過体重、肥満
 - ・ 食事の問題
 - ・ 運動不足
- など

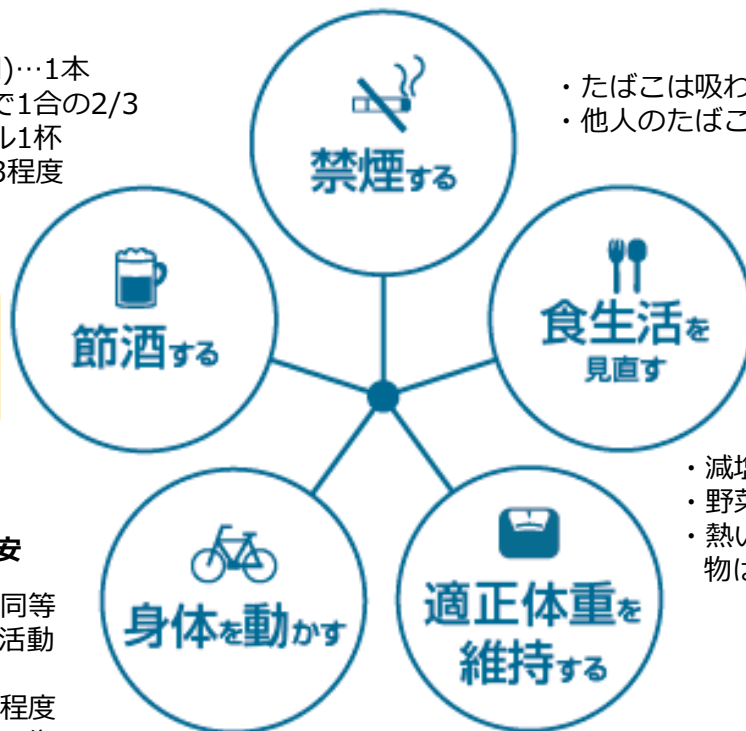
5つの健康習慣を実践することで がんになるリスクが低くなります

- ・ 日本酒…1合
- ・ ビール大瓶(633ml)…1本
- ・ 焼酎・泡盛…原液で1合の2/3
- ・ ウイスキー…ダブル1杯
- ・ ワイン…ボトル1/3程度

酒で顔が赤くなる
(アセトアルデヒド
が分解されにくい)
人は食道がんになり
やすい

推奨される 身体活動量の目安

- ・ 歩行またはそれと同等以上の強度の身体活動を1日60分
- ・ 息が弾み汗をかく程度の運動は1週間に60分程度

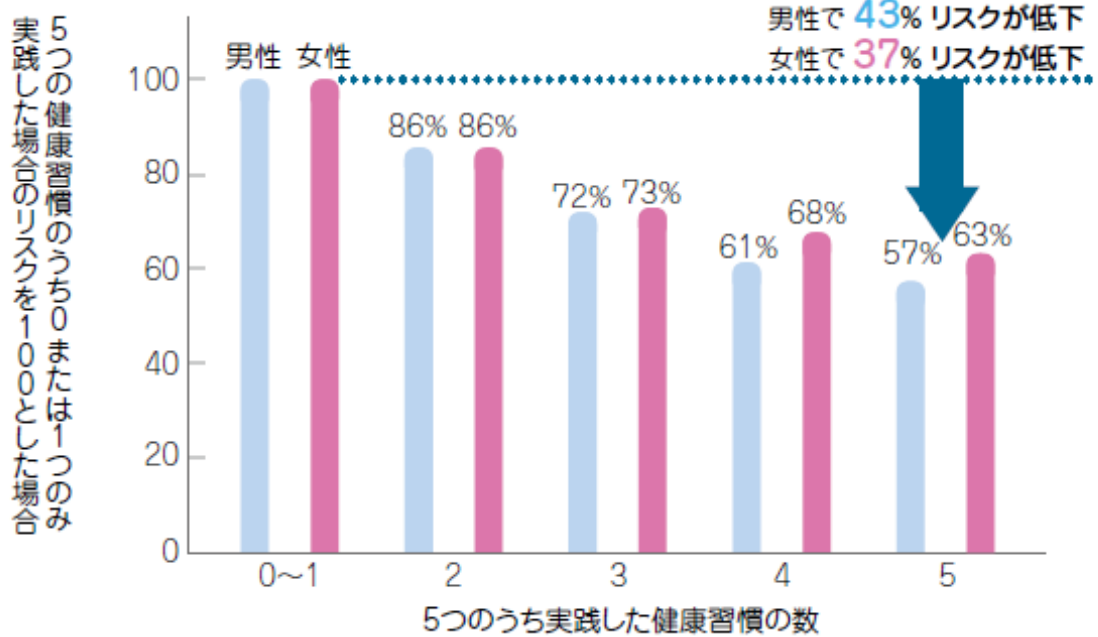


- ・ たばこは吸わない
- ・ 他人のたばこの煙を避ける

- ・ 減塩する
- ・ 野菜と果物をとる
- ・ 熱い飲み物や食べ物
物は覚ましてから

BMI値 = (体重kg) / (身長m)²
男性はBMI値21~27
女性はBMI値21~25

5つの健康習慣でがんのリスクが低減

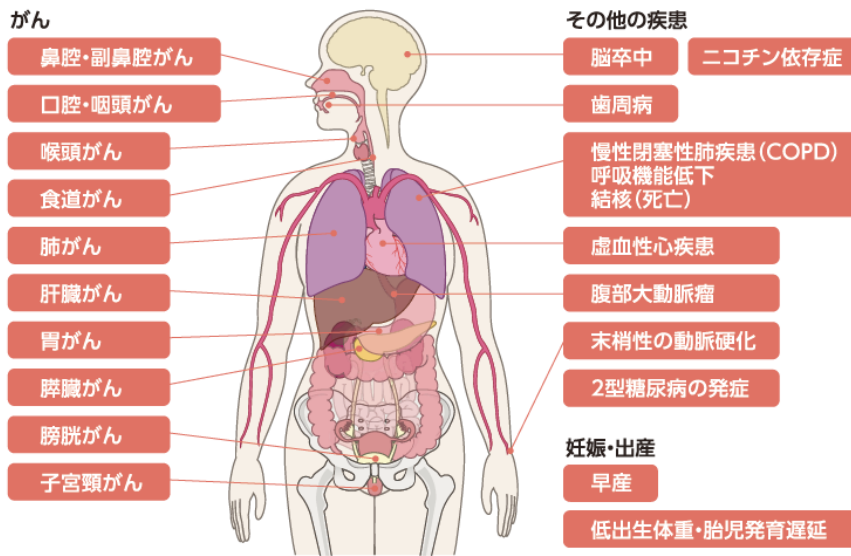


Sasazuki S. Prev Med, 2012

がんの発生に関係するウイルス・細菌

原因となるウイルス・細菌	がんの種類
ヘリコバクター・ピロリ (H.pylori)	胃がん
B型・C型肝炎ウイルス (HBV、HCV)	肝臓がん
ヒトパピローマウイルス (HPV)	子宮頸がん、陰茎がん、 外陰部がん、膣がん、肛門がん、 口腔がん、中咽頭がん
エプスタイン・バーウイルス (EBV)	上咽頭がん、バーキットリンパ腫、 ホジキンリンパ腫
ヒトT細胞白血病ウイルス1型 (HTLV-1)	成人T細胞白血病／リンパ腫

たばこを吸っている本人はこんな病気になりやすくなる（根拠十分：レベル1）



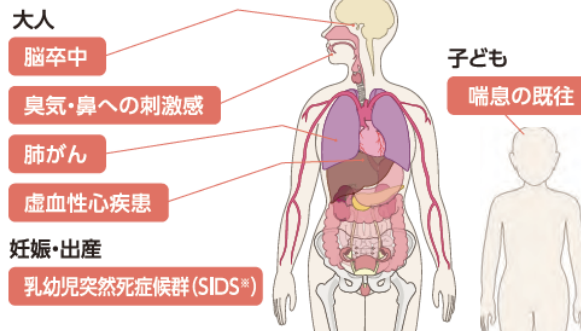
レベル1は「科学的証拠は、因果関係を推定するのに十分である」と判定された疾患です。レベル2は、「科学的証拠は、因果関係を示唆しているが十分ではない」ものです。がん患者が別のがんを発症する「二次がん罹患」と喫煙との関連はレベル1、がんの再発、治療効果低下との関連はレベル2と判定されています。



喫煙と健康 厚生労働省喫煙の健康影響に関する検討会報告書より
(平成28年8月)

受動喫煙でまわりの人はこんな危険が高くなる（根拠十分：レベル1）

受動喫煙が大人の健康に及ぼす影響では、肺がん、虚血性心疾患、脳卒中がレベル1と判定されています。また、たばこの煙による呼吸器の急性影響についてもレベル1です。鼻腔・副鼻腔がん、乳がん、慢性呼吸器症状、喘息などへの影響はレベル2と判定されています。



子どもの受動喫煙でレベル1と判定されているのは、乳幼児突然死症候群 (SIDS) と喘息の既往です。子どもの呼吸器症状や呼吸機能の低下、虫歯などについてはレベル2と判定されています。未成年者の喫煙は、がんや循環器疾患だけでなく全死因の死亡リスクを増加させます。

その他の受動喫煙による健康影響（因果関係を示唆：レベル2）

※妊婦の受動喫煙および小児の受動喫煙
いずれもレベル1

大人	鼻腔・副鼻腔がん 乳がん	慢性影響 ・慢性呼吸器症状 ・呼吸機能低下 ・喘息の発症・コントロール悪化 ・慢性閉塞性肺疾患 (COPD)	妊娠・出産 低出生体重・胎児発育遅延
	急性影響 ・急性呼吸器症状 (喘息患者・健常者) ・急性の呼吸機能低下 (喘息患者)		
子ども	喘息の重症化 喘息の発症* 呼吸機能低下	学童期の咳・痰・喘鳴・息切れ* 中耳疾患 う蝕 (虫歯)	

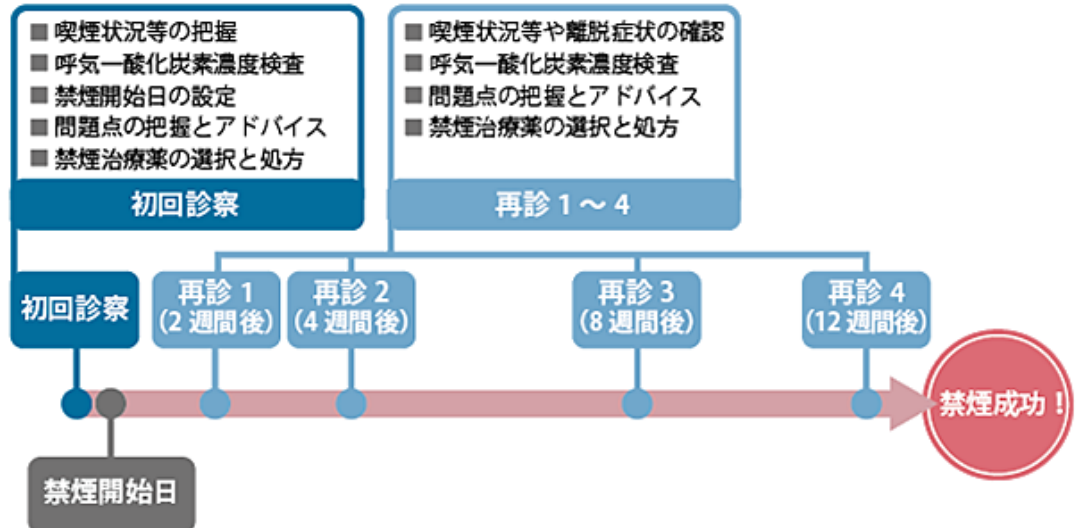
※親の喫煙との関連

喫煙と健康 厚生労働省喫煙の健康影響に関する検討会報告書より（平成28年8月）

禁煙の方法

～ひとりでやろうとせず専門医に相談～

- ・ まずは喫煙のリスクを理解することから始める
- ・ 禁煙外来など専門家とともに取り組むことも成功への近道
- ・ 医療保険で受診できる場合もあるし、禁煙補助薬を使った禁煙プログラムもある



日本循環器学会・日本肺癌学会・日本癌学会・日本呼吸器学会
「禁煙治療のための標準手順書第6版」（2014年）より作成

禁煙の健康上のメリット

禁煙してからの経過時間	健康上の好ましい変化
20分以内	心拍数と血圧が低下する
12時間	血中一酸化炭素値が低下し正常値になる
2～12週間	血液循環が改善し肺機能が高まる
1～9ヶ月	咳や息切れが減る
1年	冠動脈性心疾患のリスクが喫煙者の約半分に低下する
5年	禁煙後5～10年で脳卒中のリスクが非喫煙者と同じになる
10年	肺がんのリスクが喫煙者に比べて約半分に低下し、口腔、咽喉頭、食道、膀胱、頸部、膵臓がんのリスクも低下する
15年	冠動脈性心疾患のリスクが非喫煙者と同じになる

がん診療における診断


- 存在診断（病変があるか？）
- 質的診断（病変は良性か悪性か？）
- 量的診断（がんはどこまで広がっているか？）



がんの病期診断

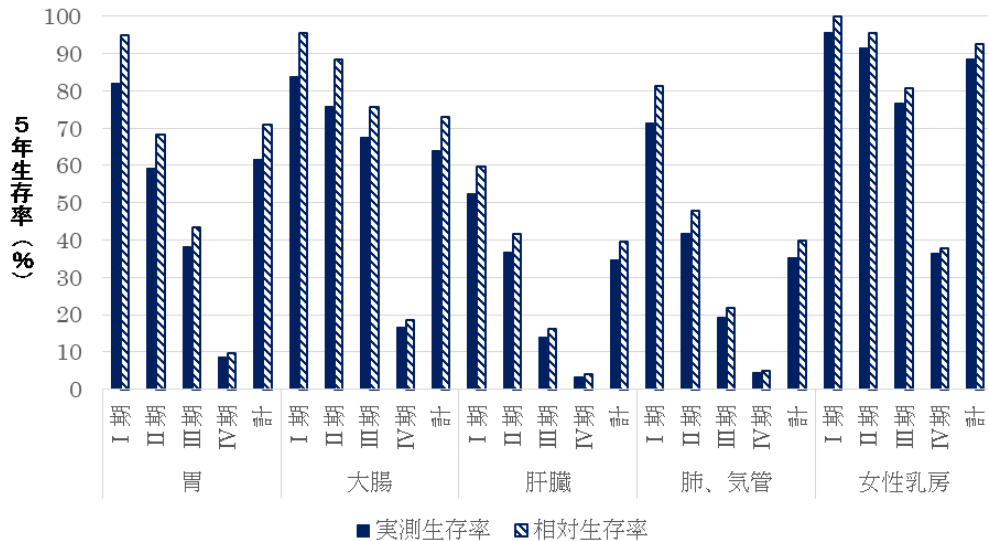
- がんの生物学的特性の評価

病期（ステージ）分類 TMN分類

- 腫瘍が
 - どの臓器のどの部位に発生しているか
 - 大きさ（T）、浸潤範囲はどうか
 - リンパ節転移（N）はどうか
 - 遠隔転移（M）はあるか
 - 客観的に記載（がん取り扱い規約）
- 
- 治療方針の決定（診療ガイドライン アルゴリズム）
 - 患者・家族への病状説明やインフォームドコンセント

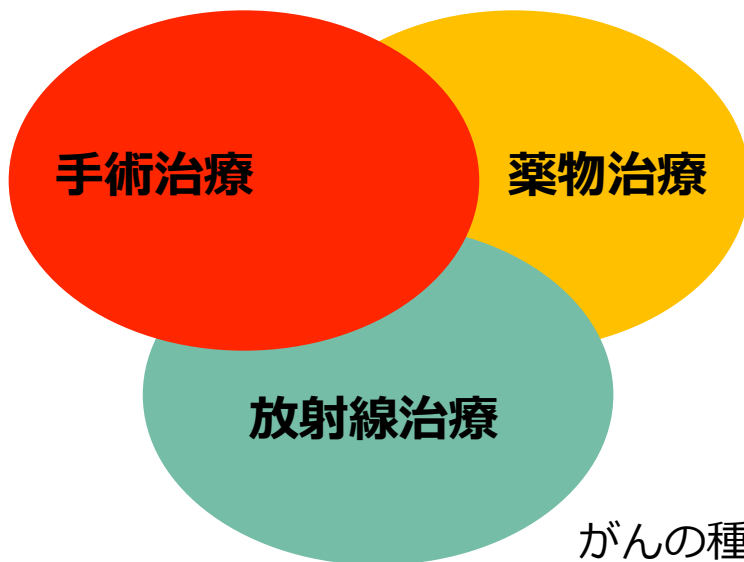
がんのステージと生存率

- ✓がんの種類によって生存率が異なる
- ✓病期が進むと生存率が下がる



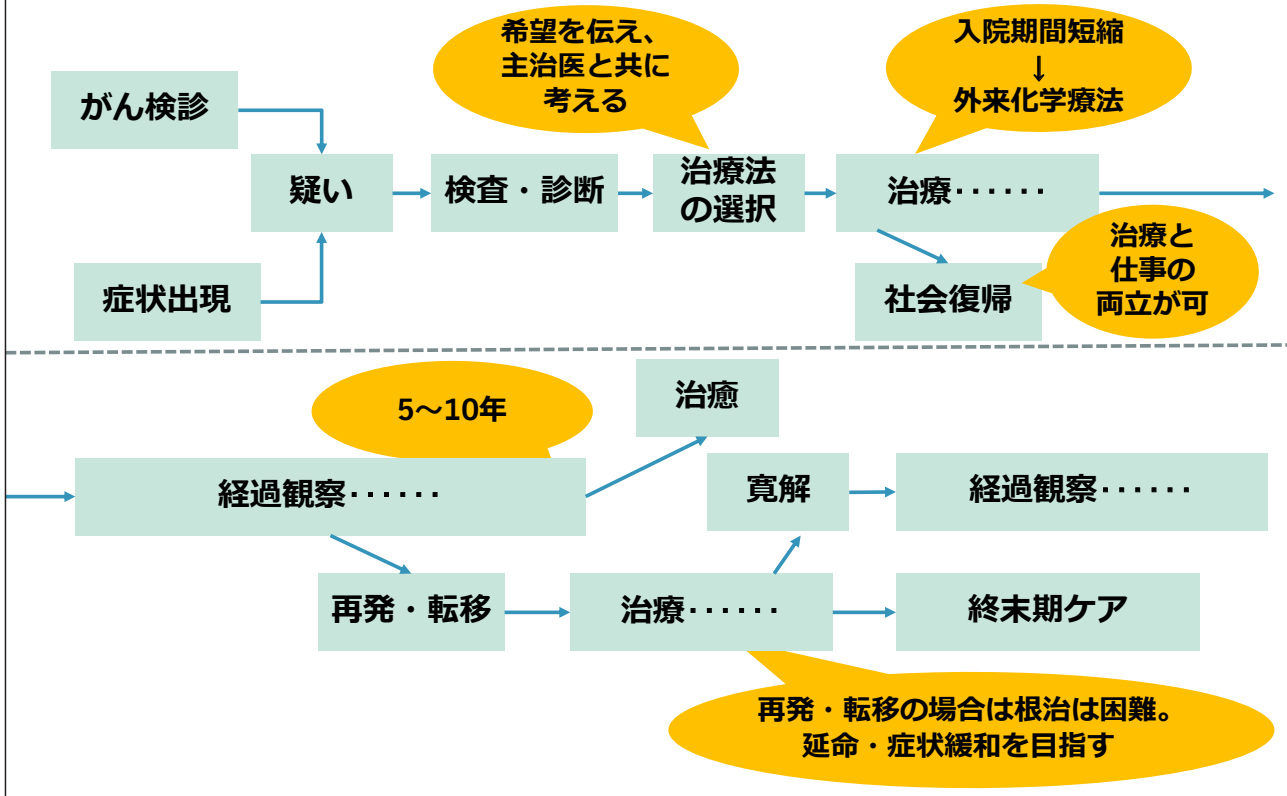
がん診療連携拠点病院等院内がん登録（2008-09年）

がんの3大治療法



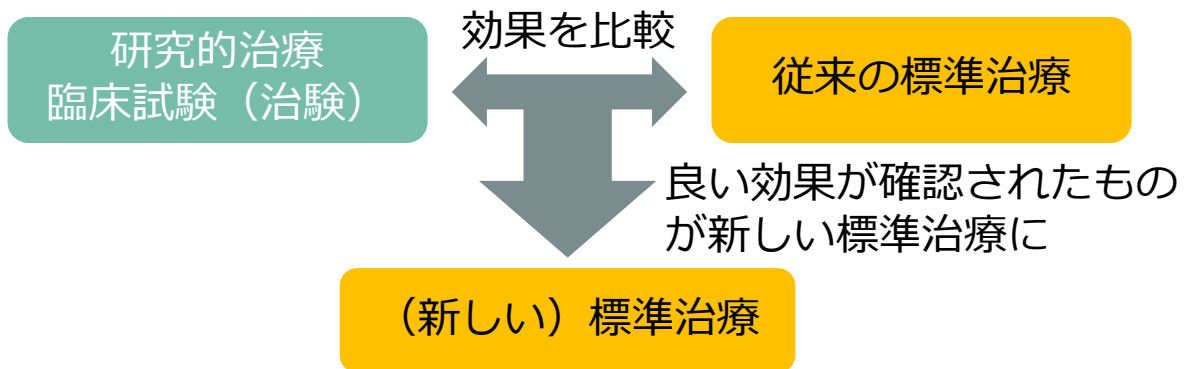
がんの種類と進行度に応じて、3つの治療法を単独や組み合わせて行われる集学的治療が、標準治療として各専門学会が作成する診療ガイドラインに定められている

がん診療の流れ



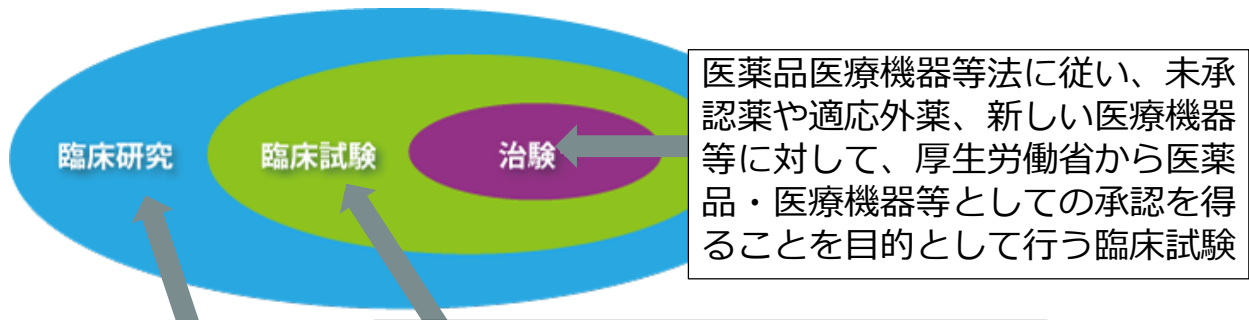
標準治療と最新治療

- 標準治療 ≠ ふつうの治療
- **標準治療 = 最善・最良の治療**
- 最新治療 ≠ 最善・最高の治療
 - 最新治療とは実験的・研究的治療のこと



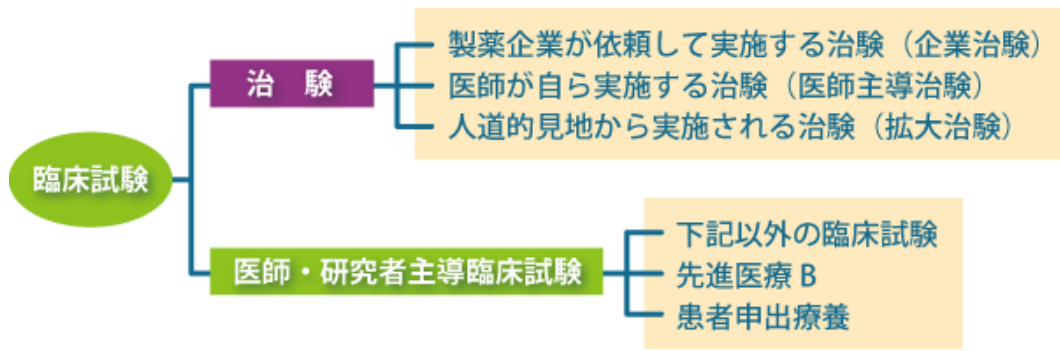
まずは標準治療を選択！

研究段階の医療（臨床試験、治験など）



人を対象に行われるすべての研究

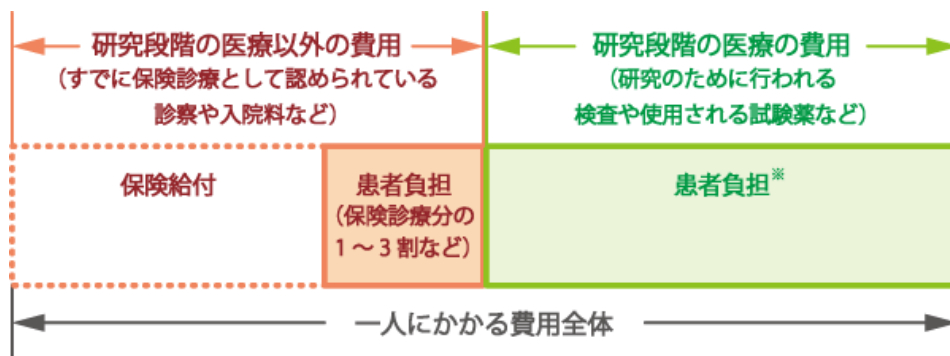
薬の投与、手術、放射線治療などにより、人体に対して変化を伴う介入研究



評価療養

保険外併用療養費制度で保険診療との併用が認められている

評価療養	企業治験 医師指導治験 拡大治験 先進医療	保険収載を前提に評価を行うもの
患者申出療養	患者申出療養	
選定療養	特別の療養環境（差額ベッドなど）	保険収載を前提としないもの



がん遺伝子検査

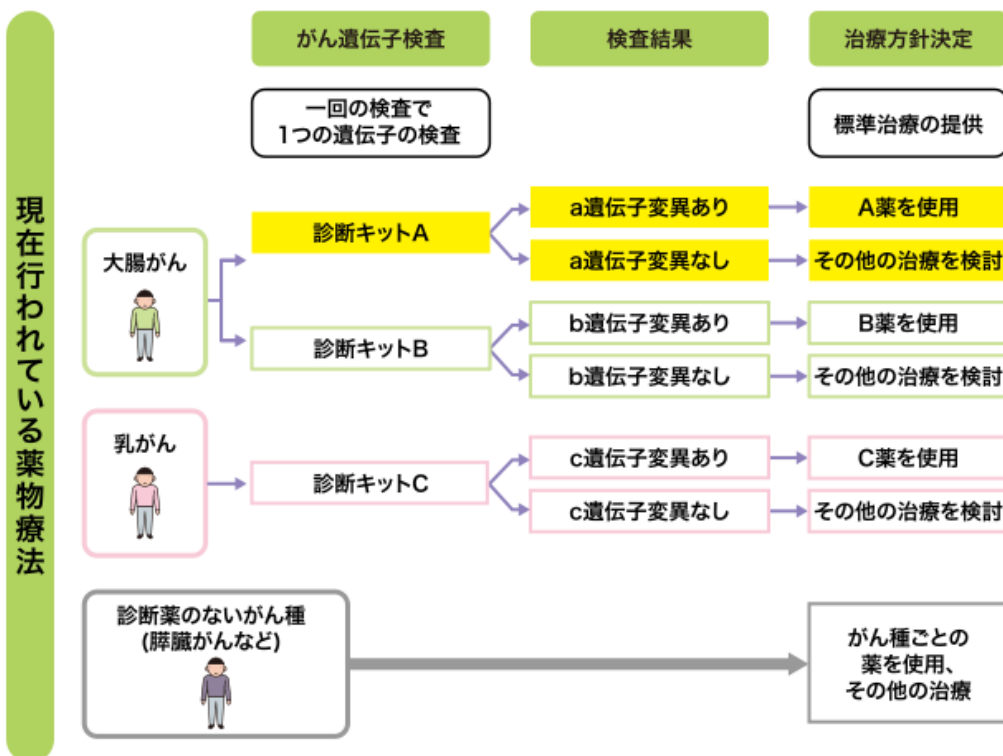
1. 個別化治療とがん遺伝子検査

- がんの医療では遺伝子情報に基づく個別化治療が始まっている
- がん遺伝子検査は、一部のがん（大腸がん、乳がんなど）の治療では標準治療として行われている

2. がん遺伝子検査の実際

- がん遺伝子検査は、「がんの診断」や「薬が効きそうか、副作用が出やすいかについての判断」などに役立つ

がん遺伝子検査



がんゲノム医療

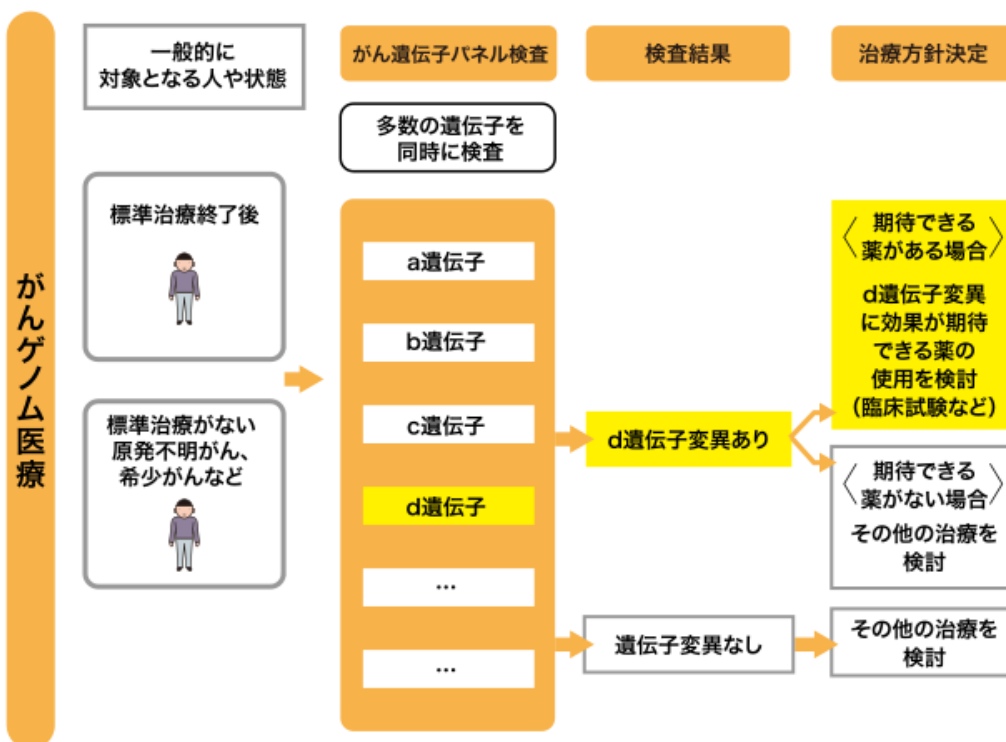
1. がんゲノム医療とは

- ゲノムとは、遺伝子をはじめとした遺伝情報の全体を意味する
- 遺伝子情報に基づくがんの個別化治療の1つ
- 標準治療がない、または終了しているなどの条件を満たす場合に行われる

2. がん遺伝子パネル検査

- 合う薬があるかどうかを調べる検査
- 誰でも受けられるわけではない
- 必ず治療法が見つかるわけではない
- 先進医療としてのがん遺伝子パネル検査は、「がんゲノム医療中核拠点病院」と「がんゲノム医療連携病院」などで行われる

がん遺伝子パネル検査（がんゲノム医療）



まとめ

- がん治療の基本的な考え方を理解することは医科と連携を図る上で必須である
 - がん患者の周術期の口腔健康管理や治療中の副作用・合併症対策、口腔リハビリテーションなどを円滑に実施できる
 - 患者の心に寄り添うことができ、安心感を与えることができる
- 信頼できる情報源として、がん情報サービスやがん診療連携拠点病院のがん相談支援センターを活用する

がん治療総論

がん外科手術

がん薬物療法

頭頸部放射線療法
化学放射線療法

薬剤関連顎骨壊死
(MRONJ)

緩和ケア

参考資料

がん手術と口腔健康管理

- (1) 外科周術期における歯科介入の意義
 - 1) 外科周術期の口腔の状態
 - 2) 外科周術期の誤嚥
 - 3) 周術期の口腔健康管理の意義
- (2) 呼吸器合併のリスク
 - 1) 術後肺炎
 - 2) VAP (人工呼吸器関連肺炎)
- (3) 挿管時トラブル
 - 1) 挿管時の歯科損傷トラブル
- (4) 頭頸部における術後合併症
 - 1) 頭頸部がんの周術期口腔健康管理
- (5) まとめ

外科周術期の合併症リスクは増加

手術内容の高度化

ハイリスク患者の増加

手術侵襲の増大
手術時間の長時間化

高齢化
既往疾患の増加

手術による合併症リスクの増加
合併症の予防が重要に

手術、周術期の口腔状態

- 絶飲食
- 気管挿管、経鼻胃管、バイトブロックなどの異物
- 開口固定
- 無意識状態（嚥下動作なし）
- 特に大手術や消化管手術ではこれらの状態が持続

→口腔内の汚染は不可避

日本麻酔科学会 絶飲食のガイドライン

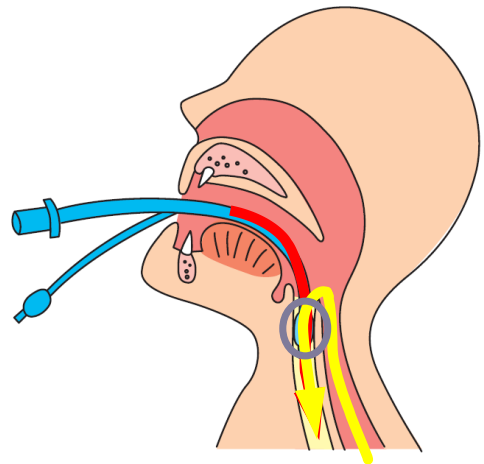
摂取物	絶飲時間
清澄水	2 時間
母乳	4 時間
人工乳・牛乳	6 時間

※清澄水（水・お茶・果肉を含まないジュース・ コーヒーなど）

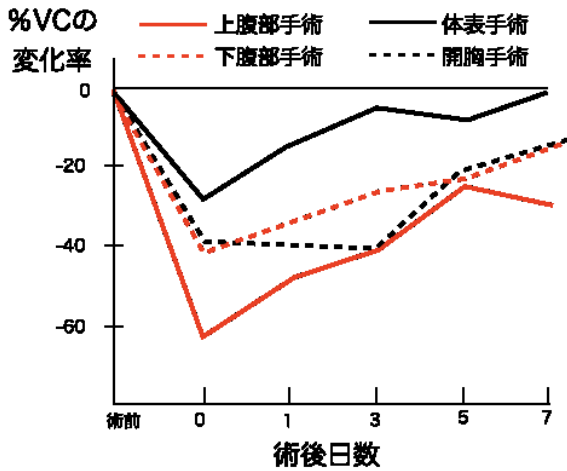
<http://www.anesth.or.jp/guide/pdf/kangae2.pdf>

手術に伴う誤嚥

- 気管挿管、全身麻酔時の流入
- 手術後の呼吸機能の低下
- 経鼻胃管挿入による咽頭知覚低下
- 創部痛による咳の低下
（胸部・腹部）
- 嚥下機能の低下
（口腔咽頭の手術後など）
- 意識状態、神経活動低下
（抜管直後や脳手術後など）

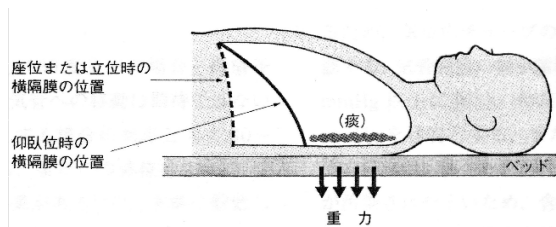


術後は一時的に呼吸機能が低下する



- 術後数日間は肺活量が低下 (特に上腹部手術で著明)

%VC (%肺活量) とは？
 年齢と身長から計算された予測正常値と、実際の肺活量を比較したもの



- 術後の安静臥床時の持続は胸郭や肺の自然な動きを抑制し、呼吸機能を下げる

参考：がんのリハビリテーション 辻 哲也 他

絶飲食でも誤嚥性肺炎は発症する

- 嚥下性肺炎、誤嚥性肺炎という名称から飲食物の嚥下時に気道流入の印象
 - 「むせ」て侵入
 - 経口摂取禁止で対処
 - 医療全体で安易に経管栄養



- 実際には aspiration pneumonia**
 - 安静時の口腔咽頭残渣の流入
 - 「むせ」ずにたれこみ

手術には口腔健康管理が必要

- 周術期には必ず口腔の衛生状態は悪化
- 周術期～術後に誤嚥は必発
- 口腔内の汚染や誤嚥がひどければ、誤嚥性肺炎を招来する

→**口腔衛生の保持が重要**

鎮静と全身麻酔

	最小鎮静 (不安除去)	中等度鎮静 (意識下鎮静)	深い鎮静	全身麻酔
反応性	呼びかけに正常に反応する	呼びかけ、接触刺激で合目的反応	繰り返し、有痛性刺激後、合目的反応	有痛性刺激で未覚醒
気道	影響されない	介入不要	介入が必要なことがある	しばしば介入必要
自発呼吸 (換気)	影響されない	適切	不適切なことがある	頻繁に不適切
心血管機能	影響されない	通常は維持	普通は維持	障害されることがある

深鎮静は全身麻酔に準ずる（特に呼吸器管理）

術後肺炎

- 発生頻度は1.5～6%
 - 7,457名の患者を対象として行った研究では非心臓術後の術後合併症として最も頻度が高くその発生頻度は3.0%（Khanら）
 - 対象患者や診断基準が異なる研究では術後肺炎の発生頻度は20%にもものぼる
- 術後肺炎が発生すると、ICU在室期間、入院期間および死亡率が上昇する

Shander A. Crit Care Med, 2011

肺炎予防プログラムの有用性

- 外科病棟に入院した3,319名の患者
- 病棟スタッフ・理学療法士による呼吸器リハビリ、クロルヘキシジンによる口腔健康管理、頭部挙上などのプログラムを指導し病棟で実施
- 病棟での肺炎発症頻度が0.78%から0.18%へと減少（ $p < 0.006$ ）
- 病棟での肺炎予防プログラムは肺炎発症率を1/4に減少させた

Wren SM. J Am Coll Surg, 2010

口腔健康管理による術後肺炎の予防

- 食道がん根治術を施行した86例を対象とした前向き調査
- 術後肺炎の発症は有意に減少
(32%→9%, $p=.013$)
- 気管切開の頻度も減少 (12%→0%)
- 食道がんにおいて、術前からの口腔健康管理の励行は術後肺炎の予防に効果がある可能性がある

Akutsu Y. Surgery, 2010

胸部食道がん周術期の支持医療介入効果

	県立静岡がんセンター (2002-2008年)	Kinugasaら (1981-1999年)
開胸開腹術総数	191例	118例
平均年齢	65歳	63歳
術後肺炎 (誤嚥性肺炎含む)	21例 (11.0%)	38例 (32.2%)
術後の呼吸不全	4例 (2.1%)	20例 (16.9%)

静岡がんセンターでの食道がんの術死は0%、
在院死は約0.5% (全国平均2~3%)

Kinugasa. J Surg Oncol, 2004

周術期の口腔健康管理の重要性

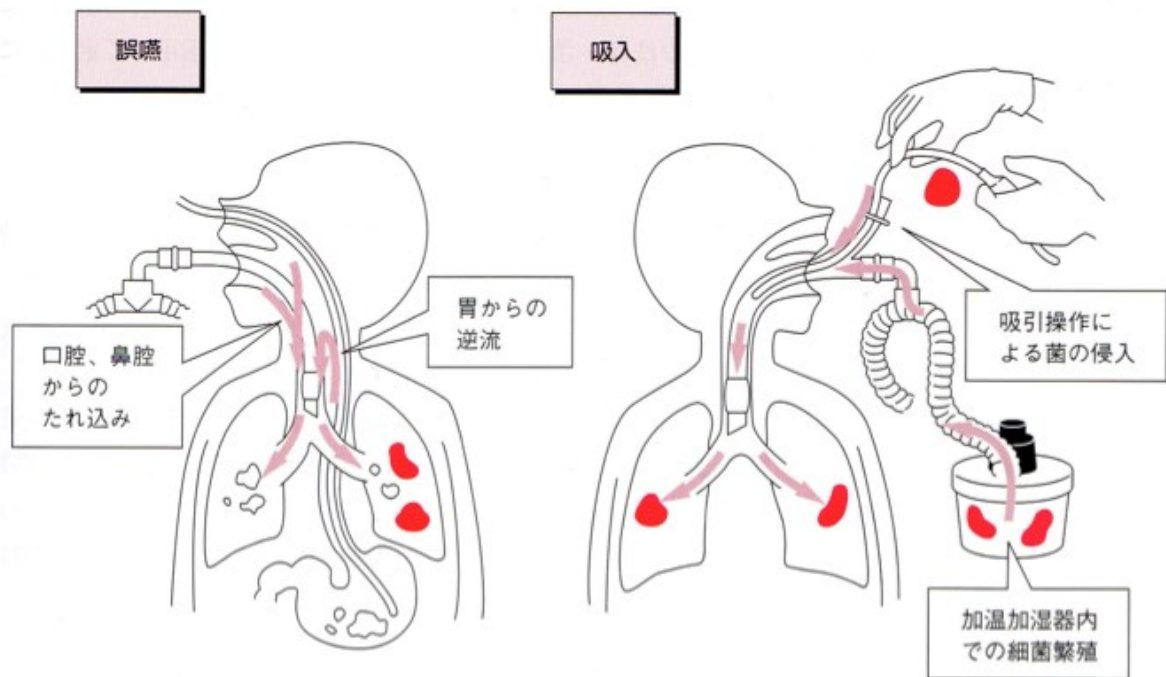
- 2012年5月～12月の509,179名のレセプトデータを用い、口腔健康管理施行群（81,632名）と非施行群（427,547名）とを比較

イベント	口腔管理なし	口腔管理あり	リスク差 (95%信頼区間)
術後肺炎発症率	3.76%	3.28%	-0.48 (-0.64 to -0.32)
術後30日以内の死亡	0.42%	0.30%	-0.12 (-0.17 to -0.07)

- 周術期の口腔健康管理は、がん外科手術を受ける患者の術後合併症を減少させる
- 特に食道がんでの効果が顕著

Ishimaru M. Br J Surg, 2018

VAP（人工呼吸器関連肺炎）



VAPの発症は圧倒的に「誤嚥性」の頻度が高い

VAPと誤嚥との関係

- 口腔内の微生物とVAPの起因菌との関係を見た8つの文献検索
- ICUの入室期間に比例して病原性の高い菌（GNB, S. Aureusなど）が検出される
- VAPの起因菌と口腔内常在菌の一致率（検出されたもの）は96/127例（76%）
- VAPの発症は圧倒的に「誤嚥」によるものが多い

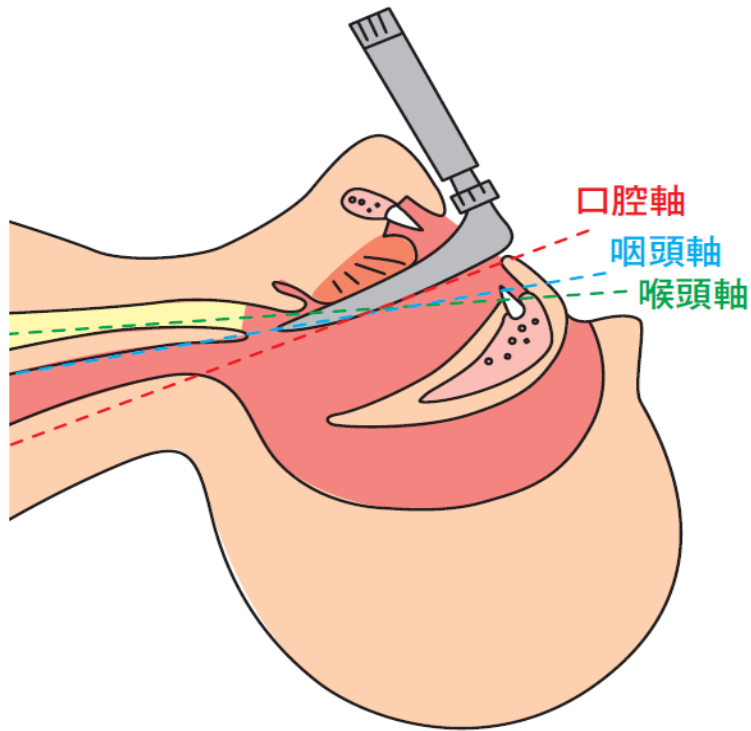
Brennan MT. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod, 2004

口腔健康管理の重要性

- ICUでの人工呼吸器装着患者を対象とした口腔健康管理介入群(1,252人)と非介入群(414人)の比較研究
- 口腔健康管理は口腔内におけるVAP原因菌を減少させた
- 実際にVAP発症率を減少(3.9% vs 10.4%)させ、発症時期を遅らせた
- 多変量解析による因子分析でも、口腔健康管理がVAP発症に影響する因子であった

Mori H. Intensive Care Med, 2006

気管挿管による 歯・口唇損傷



55歳女性
気管挿管の際に上顎前歯2本、下顎前歯1本を脱臼させてしまう



誤嚥などのトラブル予防のため、脱臼した上顎前歯の2本は抜歯
下顎前歯は位置を整復し、レジンで固定した

挿管時の歯科的なトラブル

- 発症頻度
 - 全身麻酔下手術60,000件の患者を対象とした後ろ向き調査では0.13%
 - 本邦における最近の歯の損傷に関する報告では、0.3%、0.36%
 - 欧米の報告では、後ろ向き調査で0.02~0.07%、Chenらによる前向き調査では12.1%
 - 施設によってかなりの差がある

麻酔処置に伴う歯の損傷は、医事紛争の1/3を占め、かつ麻酔科医に対する医療過誤の訴えの最も多い問題

久保田. 麻酔, 2010
上田. 麻酔, 2010
Yasny. Anesth Analg, 2009

歯の損傷のリスクマネジメント

- 歯科による術前の口腔内チェック・処置
 - 手術前に歯科を受診し、安全のために前処置を行うことが推奨される
 - 口内を清掃し、動揺のある歯はあらかじめ抜歯もしくは固定を行う
- マウスガードの作製
 - 歯の保護のためにマウスガードを作製することもある



上顎歯列を保護するシリコン性マウスガード

中橋一喜. 麻酔, 2003

口腔・中咽頭がん再建手術における口腔健康管理

舌がん T4aN2bM0
舌亜全摘、頸部郭清、腹直筋皮弁再建予定



口腔健康管理施行前



口腔健康管理施行後

写真：大田洋二郎 先生（県立静岡がんセンター）

口腔・中咽頭がん再建手術における 口腔健康管理

左上歯肉がん 再建術後

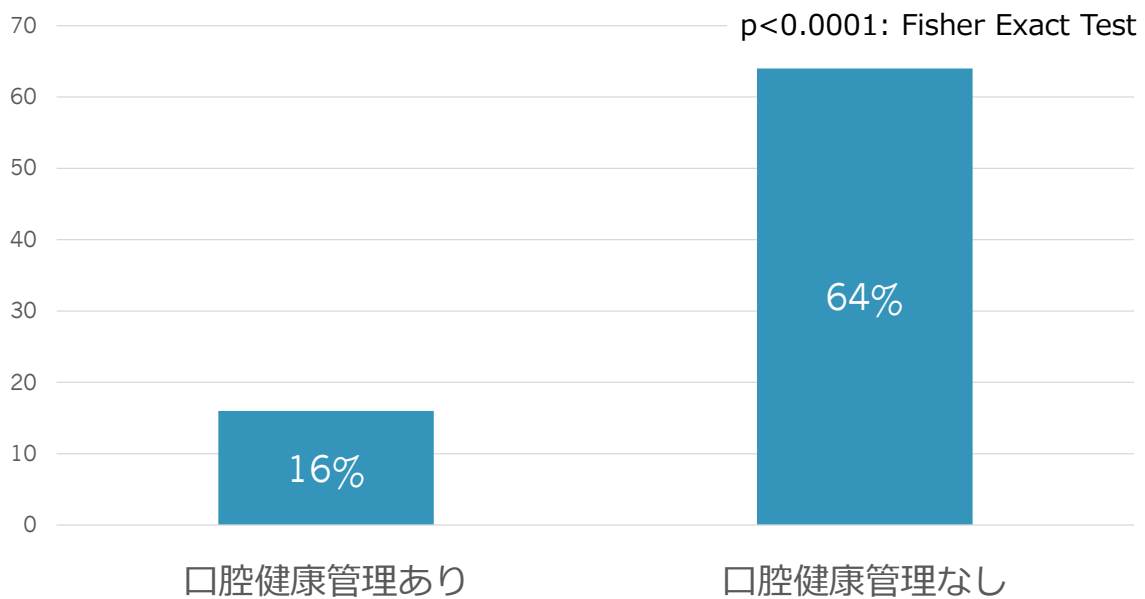


歯科スタッフの強み：**専門性**
重症例への対応

医科スタッフの強み：**継続性**
良好な状態の維持・管理

**医科歯科連携により双方のスキルを活かし
効果的な口腔健康管理を行うことが可能となる**

口腔健康管理による頭頸部再建手術の 術後合併症発症率（単変量解析）



口腔健康管理によって、術後合併症の発症率が有意に低下した

厚生労働省がん研究助成金 大田班

口腔健康管理による頭頸部再建手術の術後合併症発症率のlogistic分析最終モデル

	値	β	SE	Pr>ChiSq	オッズ比	オッズ比信頼区間
Intercept		-2.53	0.90	0.005	0.08	
術前既往(糖尿病)	なし	1.98	0.85	0.019	7.25	1.38-38.13
口腔健康管理の介入	あり	1.94	0.55	0.000	6.93	2.38-20.20
病名(部位)	口腔・中咽頭以外	1.05	0.58	0.070	2.86	0.92-8.87

口腔健康管理は、術後合併症の発症リスクを約1/7にする

厚生労働省がん研究助成金 大田班

周術期歯科介入の意義

- 術後の誤嚥性肺炎のリスク低減
- 気管挿管時のリスク軽減（歯の破折、脱落など）
- 術後の経口摂取再開の支援
- 口腔咽頭、食道手術における術後合併症（手術部位感染（SSI: Surgical Site Infection）、呼吸器合併症）のリスク低減の可能性

がん手術前の口腔健康管理

- がん手術前の歯科受診の意義を説明
- 口腔健康管理
- 縁上歯石の除去、機械的歯面清掃
- 動揺歯の処置
 - 暫間的な固定処置、抜歯、
歯列保護のマウスガードの作製
- う歯の応急処置
 - 感染歯質・鋭縁部除去、う窩の仮封処置
- 義歯の調整

がん治療総論

がん外科手術

がん薬物療法

頭頸部放射線療法
化学放射線療法

薬剤関連頭骨壊死
(MRONJ)

緩和ケア

参考資料

がん薬物療法を受ける患者の口腔健康管理

- (1) がん薬物療法総論
 - 1) がん薬物療法とは
 - 2) 細胞障害性抗がん剤と分子標的薬剤
 - 3) がん免疫療法
 - 4) ホルモン療法
- (2) がん薬物療法による口腔粘膜炎
 - 1) 口腔粘膜炎 概論
 - 2) 口腔のアセスメントツール
 - 3) 口腔粘膜炎の対策
 - 4) 分子標的薬による口内炎
- (3) 口腔粘膜炎以外の口腔有害事象と対処
 - 1) 口腔内の出血
 - 2) ヘルペス性口内炎
 - 3) カンジダ性口内炎
 - 4) 味覚異常、味覚障害
 - 5) 末梢神経障害、知覚過敏症の症状
 - 6) 口腔乾燥症
 - 7) まとめ
- (4) がん薬物療法中の歯科治療の考え方
 - 1) がん薬物療法中の歯科治療の原則
 - 2) 白血球数の変化を踏まえた歯科治療
 - 3) 化学療法時の抜歯に関する指標
- (5) がん薬物療法中の患者の歯科治療事例
 - 1) がん薬物療法中の抜歯
- (6) 造血器腫瘍・造血幹細胞移植患者の口腔健康管理
 - 1) 造血器腫瘍と移植
 - 2) 移植前の口腔健康管理
 - 3) 造血幹細胞移植前の口腔健康管理
 - 4) 造血幹細胞移植治療中の口腔健康管理
 - 5) 移植片対宿主病 (GVHD)
 - 6) まとめ

がん薬物療法の目的

- 1. 延命とQOL向上（ほとんどの固形がん）**
 - 生存期間の延長
 - 症状の緩和
- 2. 根治（血液腫瘍など）**
- 3. 術後薬物療法**
 - 根治手術後の遠隔再発予防
- 4. 術前薬物療法**
 - 遠隔再発予防と原発巣の縮小を図る
 - 手術前に行う

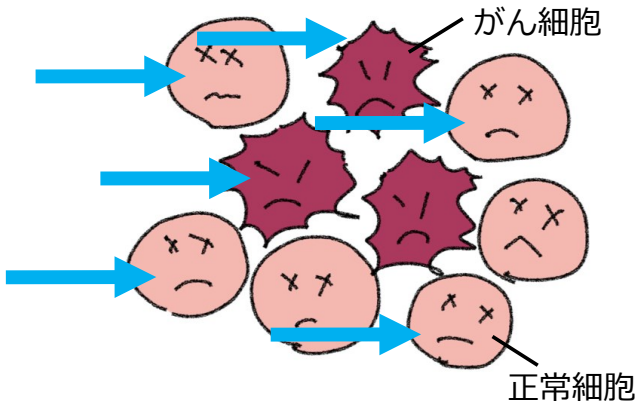
がん薬物療法の種類

- 1. 殺細胞性 抗がん剤**
 - 代謝拮抗剤
 - アルキル化剤
 - 抗がん抗生物質
 - 微小管作用薬
 - その他
- 2. 分子標的治療薬**
- 3. 免疫チェックポイント阻害薬**
- 4. ホルモン療法**

殺細胞性抗がん剤と分子標的治療薬

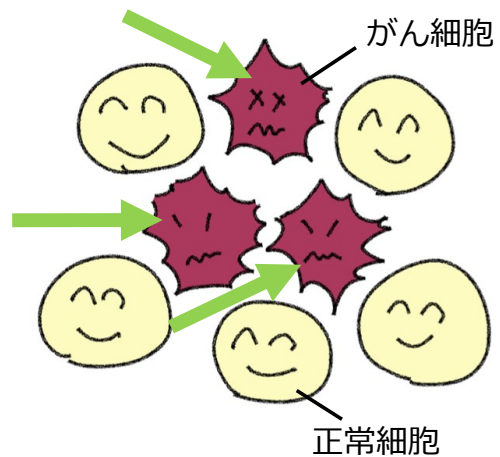
殺細胞性抗がん剤

いわゆる従来型の抗がん剤



新陳代謝の早い細胞に作用
→正常組織も影響を受けやすい

分子標的治療薬



がんの特異的な部位にのみ作用
→正常細胞は影響を受けにくい

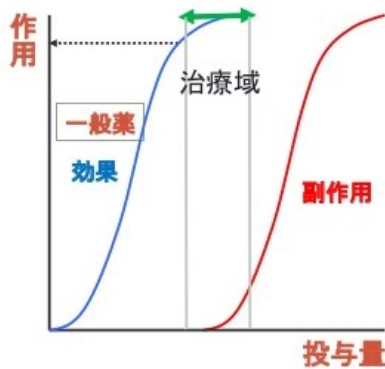
殺細胞性の抗がん剤の特徴

1. 細胞周期の早い細胞に作用

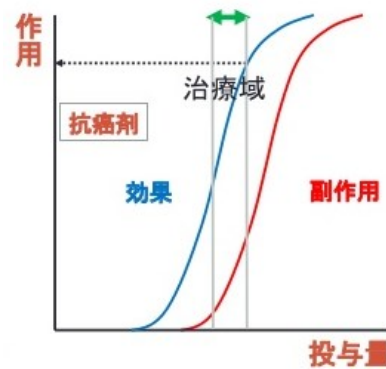
– 正常細胞も影響を受けるため有害事象が生じる

2. 治療域と毒性域が近接

– 治療効果を期待すると有害事象が生じる



一般薬



抗がん剤

殺細胞性抗がん剤の有害事象

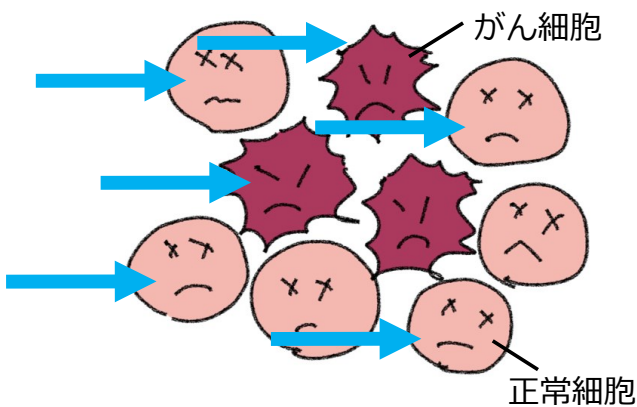
1. 悪心・嘔吐
2. 口内炎
3. 下痢
4. 骨髄毒性
5. 脱毛
6. 神経障害
7. 心・腎・肝毒性
8. その他

がん治療認定医教育セミナーテキスト第5版より

殺細胞性抗がん剤と分子標的治療薬

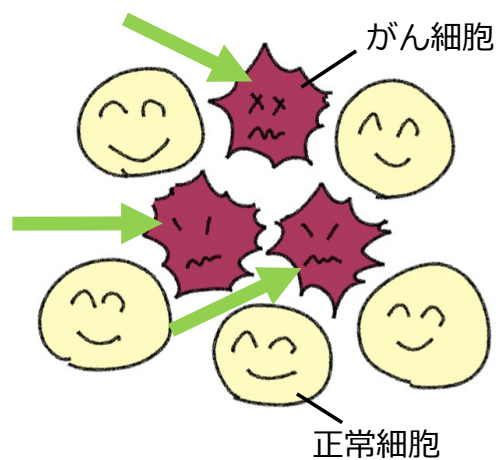
殺細胞性抗がん剤

いわゆる従来型の抗がん剤



新陳代謝の早い細胞に作用
→正常組織も影響を受けやすい

分子標的治療薬



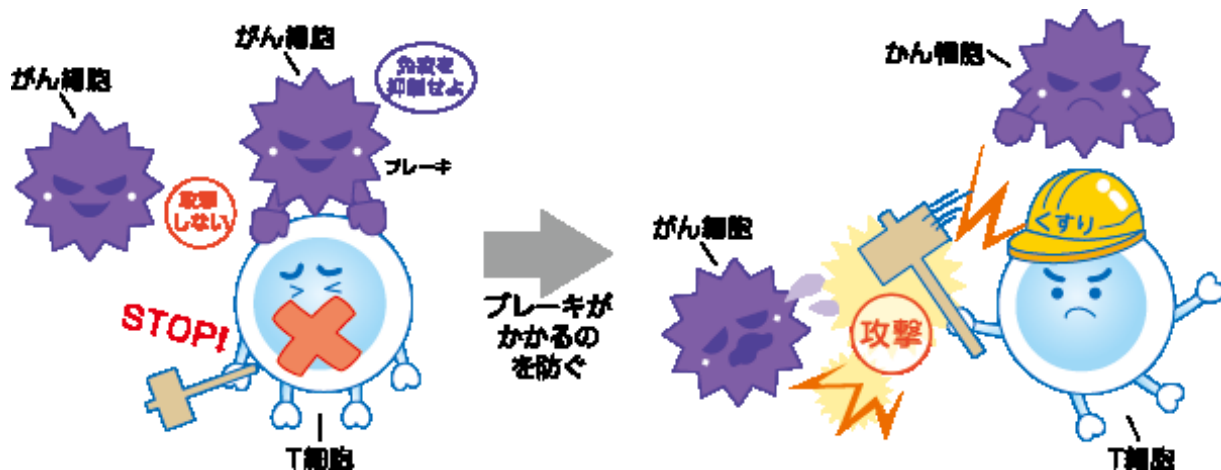
がんの特異的な部位にのみ作用
→正常細胞は影響を受けにくい

がん細胞と免疫細胞



国立がん研究センターがん情報サービスホームページより引用

がん免疫療法のメカニズム



国立がん研究センターがん情報サービスホームページより引用

免疫チェックポイント阻害薬 (2018年12月現在)

使用される薬の種類		保険診療として認められているがんの種類
PD-1阻害剤	ニボルマブ（オプジーボ）	悪性黒色腫 非小細胞肺癌 腎細胞がん ホジキンリンパ腫 頭頸部がん 腎がん 悪性胸膜中皮腫
	ペムブロリズマブ（キイトルーダ）	悪性黒色腫 非小細胞肺癌 ホジキンリンパ腫 尿路上皮がん
CTLA-4阻害剤	イピリムマブ（ヤーボイ）	悪性黒色腫
PD-L1阻害剤	デュルバルマブ（イミフィンジ）	非小細胞肺癌
	アテゾリズマブ（テセントリク）	非小細胞肺癌
	アベルマブ（バベンチオ）	メルケル細胞がん

ホルモン療法とは

- がん細胞の発育を促進する特定のホルモンを抑制することにより、（がん細胞を殺すのではなく）がんの発育を阻止してコントロールする方法。長期間行われることが多い
- ホルモン療法の種類
 - 薬物療法：特定のホルモンと反対の作用をするホルモンを投与
 - 手術療法：特定のホルモンを分泌している部分を手術で取り除く
- 治療の対象となる主ながん
 - 乳がん、子宮体がん、前立腺がん、甲状腺がん、腎がん等

殺細胞性抗がん剤S1による口腔粘膜炎 (Grade 3)

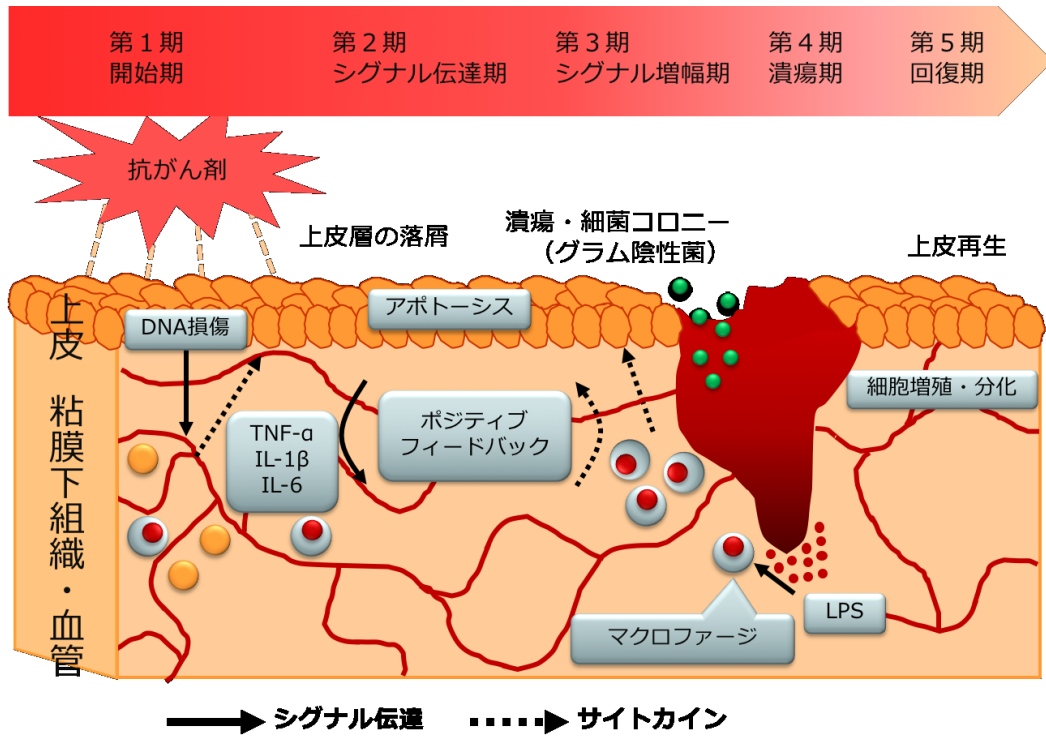


がん治療による口腔粘膜炎発症頻度

標準的な化学療法	5~15%
骨髄抑制の強い化学療法	50%
頭頸部放射線療法	50%
自家造血幹細胞移植	68%
骨髄破壊的同種造血幹細胞移植	98%
頭頸部化学放射線療法	97%

EOCC口腔ケアガイドンス 第1版日本語版:日本がんサポーターティブケア学会・口腔粘膜炎部会

殺細胞性抗がん剤による 口腔粘膜炎発症の機序



Sonis ST: Mucositis as biological process: 1195-2025, 2004. より引用改変

口腔粘膜炎の発症頻度が高い抗がん剤

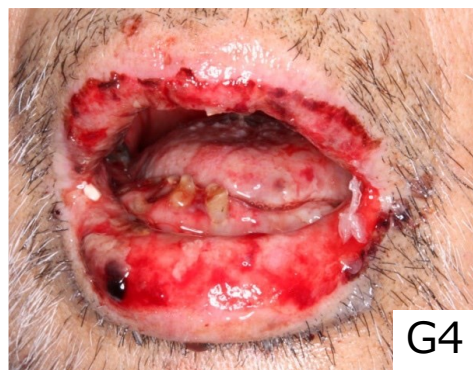
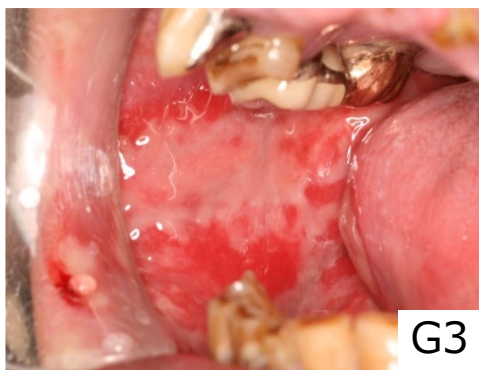
抗がん剤の種類	抗がん剤名（一般名）
抗がん性抗生物質	ブレオマイシン、ドキシソルビシン、ダウノルビシン、アクチノマイシン
トポイソメラーゼ阻害剤	イリノテカン、エトポシド
代謝拮抗剤	5-FU、メトトレキサート、S-1、カペシタビン、シタラビン、ゲムシタビン、ヒドロキシウレア
アルキル化剤	ブスルファン、メルファラン、シクロフォスファミド
プラチナ系	シスプラチン、カルボプラチン
タキサン系	パクリタキセル、ドセタキセル
分子標的薬	エベロリムス、テムシロリムス

Pilotte AP. Clin J Oncol Nurs, 2011
Oliveira MA. Oral Oncol, 2011

口腔粘膜炎の対処に関する問題点

- 口腔粘膜炎の標準治療は確立していない
- アフタ性口内炎と同様にステロイド含有軟膏の適応と考えられることが多い
 - **アフタとは全く異なった病態であり、ステロイド含有軟膏の適応とはならない**
- 口腔粘膜炎への対処は口腔各部位の解剖生理学的特徴を考慮し、病態把握を行い症例ごとに適切に対処する必要がある



















口腔粘膜炎のGrade (CTCAE ver.3)



NCI-CTCAE v3.0とv5.0の比較

重症度	v3.0（客観的）	v5.0（主観的）
Grade 1	粘膜の紅斑	症状がないまたは軽度 治療を要さない
Grade 2	斑状潰瘍または偽膜	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
Grade 3	融合した潰瘍または偽膜 わずかな外傷で出血	高度の疼痛 経口摂取に支障がある
Grade 4	組織の壊死 顕著な自然出血 生命を脅かす	生命を脅かす 救急処置を要する
Grade 5	死亡	死亡

Eilers Oral Assessment Guide (OAG)

項目	アセスメント の手段	診査方法	状態とスコア		
			1	2	3
声	・ 聴く	・ 患者と会話する	正常	低い／かすれている	会話が困難／痛みを伴う
嚥下	・ 観察	・ 嚥下をしてもらう 嚥頭反射テストのために舌圧子を舌の奥の方にやさしく当て押し下げる	正常な嚥下	嚥下時に痛みがある／嚥下が困難	嚥下ができない
口唇	・ 視診 ・ 触診	・ 組織を観察し、 触ってみる	 滑らかで、 ピンク色で、 潤いがある	 乾燥している／ ひび割れている	 潰瘍がある／ 出血している
舌	・ 視診 ・ 触診	・ 組織に触り、 状態を観察する	 ピンク色で、 潤いがあり、 乳頭が明瞭	 舌苔がある／ 乳頭が消失し テカリがある、 発赤を伴うこともある	 水疱がある／ ひび割れている
唾液	・ 舌圧子	・ 舌圧子を口腔内に入れ、 舌の中心部分と口腔底に 触れる	 水っぽく サラサラしている	 粘性がある／ ネバネバしている	 唾液が見られない (乾燥している)
粘膜	・ 視診	・ 組織の状態を観察する	 ピンク色で、 潤いがある	 発赤がある／ 被膜に覆われている (白みがかっている)、 潰瘍はない	 潰瘍があり、 出血を伴うこともある
歯肉	・ 視診 ・ 舌圧子	・ 舌圧子や綿棒の先端で やさしく組織を押し	 ピンク色で、 ステッピングがある (ひきしまっている)	 浮腫があり、 発赤を伴うこともある	 自然出血がある／ 押しと出血する
歯と 義歯	・ 視診	・ 歯の状態、または 義歯の接触部分を 観察する	 清潔で、残渣がない	 部分的に 歯垢や残渣がある (歯がある場合、歯間など)	 歯肉辺縁や 義歯接触部全体に 歯垢や残渣がある

Eilers Oral Assessment Guide (OAG)

- 口腔内状態の評価によく用いられる
- 8項目で構成され、それぞれ1～3点で評価し、点数を合計する
- 最も良好な8点～最も不良な24点までで評価される
- 信頼性、妥当性の評価はなされていない
- 職種、経験による差が見られる
- トレーニングにより信頼性が向上する

Aoki T. Support Care Cancer, 2018

PRO-CTCAE

患者自身の主観的評価を用いた有害事象評価

- 医療者によるアウトカム評価だけではなく患者自身による主観的評価、すなわちPatient-Reported Outcome (PRO)の重要性が認識されてきている
- PRO-CTCAEは、この考え方をがん臨床研究の有害事象評価に適応し、米国NCIの研究班（研究代表者：Ethan Basch）によって開発された
- PRO-CTCAEは、既存のCTCAEを活かしつつPROの要素を導入し、患者の自己評価に基づいて有害事象を測定できるシステムツールである

JCOGホームページ：http://www.jcog.jp/doctor/tool/PRO_CTCAE.htmlより引用

PRO-CTCAE

NCI- PRO-CTCAE™ ITEMS - JAPANESE

Item Library Version 1.0

がんの治療を受けている方は、しばしば異なる症状や薬の副作用を経験いたします。それぞれの質問事項について、過去7日間にそれぞれの症状を経験されたかどうか、また経験された方は、その症状がどの程度だったか、もっとも自分の症状に適していると思われる回答に ×印をつけてください。

1. PRO-CTCAE™ Symptom Term: Dry mouth				
口の中の乾き				
この7日間で、口の中の乾きは一番ひどい時でどの程度でしたか？				
<input type="radio"/> そういうことはなかった	<input type="radio"/> 軽度	<input type="radio"/> 中等度	<input type="radio"/> 高度	<input type="radio"/> 極めて高度

2. PRO-CTCAE™ Symptom Term: Difficulty swallowing				
食べ物が飲み込みにくい				
この7日間で、食べ物が飲み込みにくいことは一番ひどい時でどの程度でしたか？				
<input type="radio"/> そういうことはなかった	<input type="radio"/> 軽度	<input type="radio"/> 中等度	<input type="radio"/> 高度	<input type="radio"/> 極めて高度

3. PRO-CTCAE™ Symptom Term: Mouth/throat sores				
口の中や喉の痛み				
この7日間で、口の中や喉の痛みは一番ひどい時でどの程度でしたか？				
<input type="radio"/> そういうことはなかった	<input type="radio"/> 軽度	<input type="radio"/> 中等度	<input type="radio"/> 高度	<input type="radio"/> 極めて高度
この7日間に、口の中や喉の痛みはどの程度ふだんの生活の妨げになりましたか？				
<input type="radio"/> 全然妨げがなかった	<input type="radio"/> 軽度	<input type="radio"/> 中等度	<input type="radio"/> 高度	<input type="radio"/> 極めて高度

JCOGホームページよりダウンロードして使用可能

http://www.jcog.jp/doctor/tool/PRO_CTCAE.html

口腔粘膜炎対策としての 口腔健康管理の役割

- 口腔粘膜炎ができてしまうのは防ぎようがない

増悪因子を減少させる

増悪因子の減少と 感染症治療の基本的考え方

- **増悪因子**
 - 物理的因子 う歯、尖った歯など
 - 化学的要因 組織刺激が強い含嗽剤など
 - （微）生物学的要因

- **感染治療の方程式 host-parasite relationship**

$$\frac{\text{微生物の病原性} \times \text{数}}{\text{免疫力（局所的、全身的）}}$$

がん薬物療法施行時の口腔粘膜炎対策

- 治療開始前のセルフケアの確立が重要

- 目標
 1. 口腔内保清
 2. 口腔粘膜湿潤環境の維持
 3. 疼痛コントロール

口腔内の保湿

- 口腔粘膜炎の症状緩和、治癒促進には湿潤環境が重要である
- 含嗽剤は生理食塩水が組織への刺激・為害性が少なく、推奨される
- 重要な注意点
 - 口腔粘膜炎発症時には、ヨード製剤など組織への刺激・為害性のある含嗽剤は避ける
 - ステロイド製剤での含嗽にはエビデンスがない
 - ステロイド製剤での含嗽では口腔真菌症を継発する可能性がある

口腔粘膜炎の疼痛緩和

グレード1

口の中がざらざら
違和感
食事は問題なし

口腔内の保湿

うがい

口腔ケアの励行

口腔粘膜保護剤

エピシル口腔用液 など

表面麻酔薬の概要

リドカイン など

アセトアミノフェン

NSAIDs

専門的口腔ケア

オピオイド

グレード2

口の中がひりひり
飲み込むと痛い
食事はなんとか可能

グレード3

痛くて話せない
痛くて飲み込めない
食事できない

口腔粘膜炎に対する 口腔健康管理介入のエビデンス

- **望ましい介入として提言（Suggestion）**するもの（弱いエビデンスによって効果が支持されているもの）
 1. 研究班は、全年齢層の、あらゆるがん治療を受ける患者に対し、口腔粘膜障害の予防のため、口腔ケアを行うことを提言する（エビデンスレベル3）

MASCC/ISOO がん治療に伴う粘膜障害に対するエビデンスに基づいた臨床診療ガイドライン より

分子標的薬（m-TOR阻害薬） エベロリムスによる口内炎



* 患者自身が下唇を翻転しています

エベロリムスによる口内炎の病態

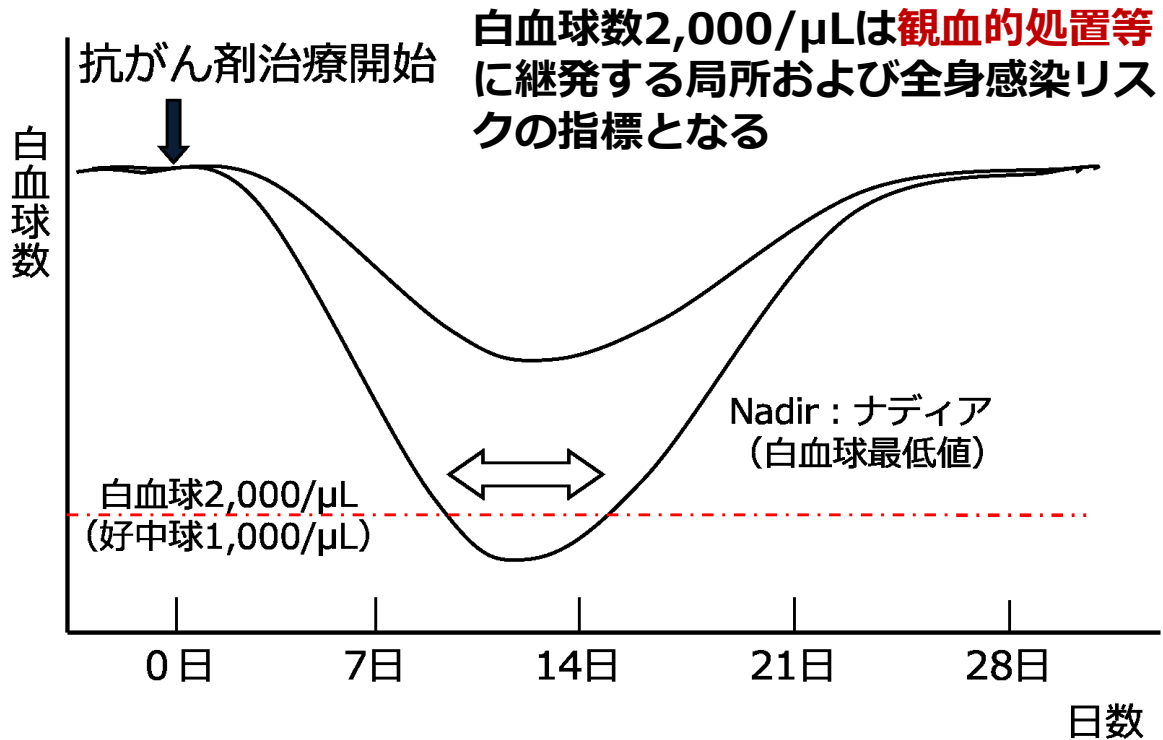
発症頻度	日本人患者の92.9%に発症（BOLERO2試験）
発症時期	77.5%は投与開始後2週以内 （1週以内42.3%）
臨床所見	表在性、境界明瞭、不整型 乳白色偽膜を伴う（いわゆるアフタ性）
重症度	軽症例が多い（89%の症例はGrade 1～2）
好発部位	口唇、舌（側縁）の非角化粘膜が多い （接触刺激の多い部位）
発生機序	不明

de Oliveira MA. Oral Oncol, 2011
Watters AL. Oral Oncol, 2011
Martins F. Oral Oncol, 2013

化学療法施行中に認められた歯肉出血



化学療法薬による白血球数の変化



歯肉出血

原因・機序

- 殺細胞性抗がん剤投与による高度の血小板減少（30,000/ μ L以下で出血のリスクが高まる）が主因
- 肝硬変を伴う肝細胞がん患者では、肝における血液凝固因子の産生低下および門脈圧亢進によって生じた脾腫による血球系（特に血小板）の減少が主因となる

病態

- 凝固能の低下に加え、局所的原因（歯周炎など）の存在による

対応

1. 止血の基本は圧迫
2. エピネフリン含有浸潤麻酔の局所注入は止血に効果的
3. 歯周炎などの局所的原因の管理のため、血小板減少が認められる場合においてもがん治療医と密接に連携しつつ口腔内の保清に努める

単純ヘルペス感染



単純ヘルペス感染 (口唇炎、口内炎、口峡炎)

● 原因・機序

- 単純ヘルペスウイルス1型 (HSV1) の感染。HSV1は一度感染をきたすと、細胞内に生涯にわたり潜在する。がん治療による全身状態の低下が症状顕在化の危険因子となる

● 臨床症状

- 発症時は孤立性の小水疱や数個の小水疱が結合した病態を認めるが、破綻によりびらんを形成する

● 対応

- 慢性再発性アフタと鑑別が必要。ステロイド含有軟膏の塗布は禁忌（増悪の危険性が高い）
- 治療の原則は全身状態の改善であり、局所的には口腔内保清として生理食塩水による含嗽や清拭を行う
- ヨードなどの細胞障害性消毒薬含有含嗽薬の使用は原則禁忌
- 抗ウイルス薬の内服投与、局所塗布が行われることがある

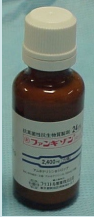
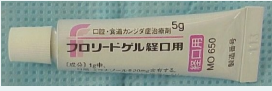


カンジダ症



カンジダ性口内炎

- **原因・機序**
 - がん治療に伴う全身状態低下、抗菌薬の投与などによる口腔内細菌叢の変化を主因とする日和見感染
 - *Candida albicans*による真菌症
- **臨床症状**
 - 多くは偽膜性で口腔粘膜表面に容易に剥離可能な白苔を形成
- **対応**
 - 菌数の減少を図る。生理食塩液浸漬綿球などを用いて可能な限り白苔を除去する
 - 義歯を使用している場合は洗浄を行う
 - 抗真菌薬による薬物療法を行う

口腔の表在性カンジダ症によく用いられる抗真菌薬

<p>アンホテリシンB (ファンギゾン)</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・最も強い抗真菌薬 ・耐性菌はほとんどなし ・ほぼすべての真菌をカバー ・アスペルギルスにも有効 ・腸管からはほとんど吸収されない 	<p>原液を10～20倍に希釈し、1日4回含嗽</p>	
<p>ミコナゾール (フロリード)</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・副作用少ない ・腸管吸収よく、全身への移行もよい 	<p>1日4回、大豆大を口腔内全体に塗布 塗布後1時間は飲食を控える</p>	
<p>ミコナゾール (オラビ)</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・グラム陽性球菌にも有効 ・アスペルギルスに無効 ・ノンアルビカンスの半数に耐性 	<p>1日1回、1錠を上顎歯槽粘膜（犬歯窩部）に付着させる</p>	
<p>イトコナゾール (イトリゾール)</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・血中半減期が長いため1日1回投与が可能 ・アスペルギルスにも有効 	<p>1日1回空腹時に20mLを口腔内に長く含んだ上で内服</p>	

味覚障害

・ 原因・機序

- 機序は明らかではないが、抗がん剤による味細胞の直接障害、5FUではキレート作用による血清亜鉛値の低下、タキサン系では末梢神経障害が関係している可能性

・ 対応

- 対症療法が主体

末梢神経障害 歯の知覚過敏様症状

- **原因・機序**
 - 抗がん剤による神経への直接的な障害
- **臨床症状**
 - 知覚過敏様の症状が多数歯にわたり生じることがある。抗がん剤、特にプラチナ系抗がん剤（シスプラチン、オキサリプラチンなど）の投与中あるいは投与後に好発
- **対応**
 - 機序が歯科的原因ではないため局所処置は不要
 - 病態および機序に関する十分な情報提供

口腔乾燥症

- **原因・機序**
 - 抗がん剤の細胞障害による唾液腺細胞の変性
- **臨床症状**
 - 唾液流出量の低下
- **対応**
 - 対症療法が主体
 - 含嗽や飲水の励行、保湿剤の使用を考慮
 - 化学放射線療法に伴う口腔乾燥にピロカルピン（サラジエン）の服用が有効なこともある

がん薬物療法における 口腔有害事象のまとめ

- 口腔のみを管理するのではなく、全身状態、心理状態、生命予後等も考慮した包括的な口腔健康管理が重要

がん薬物療法中の歯科治療の適応に関して 考慮すること

1. がんの状態

1. 予後
2. 薬物療法の目的
3. 全身状態
4. その他

2. 歯科治療

1. 口腔機能の評価
2. 観血・非観血
3. 侵襲の程度
4. その他

歯科治療の原則

- 化学療法中、患者の免疫系は著しく障害を受ける。抗菌薬や鎮痛剤の処方も含め、いかなる歯科治療も免疫抑制状態の患者に少なからず影響を引き起こすことがある
- **すべての歯科治療についてがん治療医と密接に連携する**

Oral Care of Cancer Patient : AMERICAN CANCER SOCIETYより引用

歯科治療の原則

- 予防的口腔健康管理と歯周病治療は、化学療法開始前または化学療法終了後に施せば、より安全に行うことができる
- 全身状態、血液（特に末梢血液）検査の評価を十分に行う

Oral Care of Cancer Patient : AMERICAN CANCER SOCIETYより引用

化学療法中の歯科治療を安全に行うために

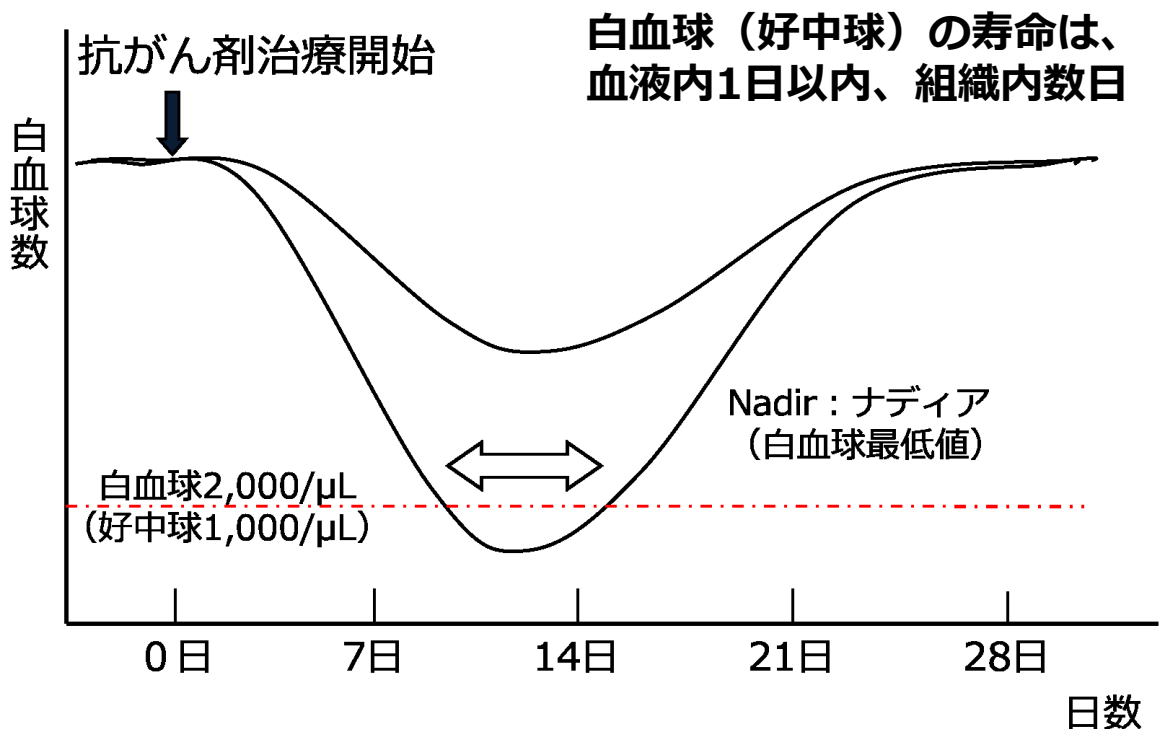
1. 口腔内軟組織を愛護的に扱う

2. 末梢血液所見の指標

- 白血球数2,000/ μ L以上（好中球1,000/ μ L以上）
- 血小板数4~5万/ μ L以上

Oral Care of Cancer Patient : AMERICAN CANCER SOCIETYより引用

化学療法薬による白血球数の変化



化学療法時の抜歯に関する指標

1. 歯周病

- ポケットの深さが6mm以上
- 過度の動揺歯
- プロービングで排膿を認める

2. (慢性) 根尖性歯周炎

3. 歯の破折

4. 保存的処置により炎症の急性化、局所および全身感染症の原因となるリスクが高い場合

Rankin KV. Oral Health in Cancer Therapy, 1999より引用改変

化学療法時の抜歯の際に考慮すること

- 最小限の手術侵襲で行う
- 抜歯時期は化学療法開始前7日前までを一つの指標とする
- 良好な創傷治癒を期待した創処置を行う
- 血小板数 $50,000/\mu\text{L}$ 以下では血小板輸血の可能性を考慮する
- 現在あるいは以後10日以内の白血球数が $2,000/\mu\text{L}$ (好中球 $1,000/\mu\text{L}$) 以下の低下が予測される例において、緊急性が高くない場合は抜歯を延期する

Rankin KV. Oral Health in Cancer Therapy, 1999より引用改変

がん薬物療法中の歯科治療の考え方 まとめ

- がん化学療法中の歯科治療は白血球数、血小板数の推移を把握することが重要
- 観血処置の適応には、白血球数2,000/ μ L（好中球1,000/ μ L）以上、血小板数4～5万/ μ L以上が一つの指標
- 非観血処置は原則的に白血球数、血小板数に関わらず適応可能だが、全身的に高度な有害事象が出現している時期は回避することが望ましい
- 特に観血処置に関しては、がん治療医と密接に連携を行い決定する必要がある

事例 がん薬物療法中の患者の歯科治療

- 主訴：クラウンが脱離したので治療してほしい
- 疾患名：大腸がん（直腸がん術後再発）
治療経過は不明



＜左上4 クラウン脱離部＞
歯根はほとんど歯肉に被覆され、歯根の一部が口腔内に露出している
周囲粘膜の発赤や疼痛など急性の炎症症状はない

＜右下56残根＞
周囲歯肉に炎症症状なし
保存は不可能な状態

情報の共有が必須

- 大腸がん（直腸がん術後再発）とのことだが、診療情報提供書はなく治療経過は不明（現在薬物療法中？）
- 金属冠が脱離したので歯科を受診したいとがん主治医に相談したところ「かかりつけ歯科」の受診を勧められた



安全に歯科治療を行うためのがん治療に関する情報がない。歯科から担当医にがん治療概要を確認していく必要がある

がん主治医への問い合わせのコツ

- 医師側は歯科治療の詳細を説明されてもイメージがつかず、正確な返答がしづらい
- ➔ 歯科からポイントを絞って具体的に尋ねる

- 処置は**観血処置か非観血処置か**を必ず伝える
- 抗がん剤治療のスケジュールの確認
- 骨髄抑制の程度を把握しておく
 - 好中球が1,000/ μ Lを下回る時期があるか
 - 血小板は50,000/ μ Lを維持できるか
- 抗菌薬や鎮痛薬など**薬物服用の可否**についても確認しておく

実際の文章による問い合わせ例

〇〇先生 御机下

ご多忙の折、誠に恐れ入ります。患者さんは歯科治療を希望され、当院を初診されました。伺いましたところ、貴院にて非小細胞肺がんの診断のもと、外来通院の抗がん剤治療を受けておられるとのことでした。

口腔内を診察いたしましたところ、**抜本的な歯科処置（観血処置で抜歯の適応）が必要**と考えております。また、歯科消炎処置にあたり、**抗菌薬（サワシリン）、消炎鎮痛剤（ロキソニン）**の投与も検討しております。

安全に歯科治療を進めてゆくにあたり、現在行われている**抗がん剤治療の投与内容と投与スケジュール**をご教示いただけますでしょうか。

また現在のがん治療中、**骨髄抑制により好中球数が1,000/ μ Lまたは血小板数が5万/ μ L以下に低下する状況**が予想されますでしょうか？

その他今後の消炎治療、抜歯処置に際し、注意すべき点がありましたら、ご連絡いただけましたら幸いです。

〇〇〇〇 拝

がん主治医からの返信

がん疾患名 大腸がん（直腸癌術後再発、がん薬物療法中）

治療経過

20XX 4.15 直腸がん切除手術
 20XX 5.25～ カペシタビン（経口）投与8コース
 20XY 8.30 肝臓転移確認
 20XY 10.19 FOLFOX+BV（ベバシズマブ）開始
 20XY 8.22 FOLFOX+BV 18回目の外来投与

現在までの骨髄抑制の状況は、以下の通りです。

過去5回の白血球数の最低値 5,310/ μ L、血小板の最低値 22.3万/ μ L

最終の抗がん剤投与は、昨日の8月22日に実施いたしました。

次回は2週間後の9月5日に19回目の抗がん剤投与予定です。

9月3日頃になれば、血球は回復しており、抜歯は十分可能と考えます。

実際の経過

治療方針

- 3本の残根は保存不可能と判断
- 今後も化学療法は継続されるため、口腔内感染リスク管理の観点からも抜歯の方針とした



抜歯のスケジュール

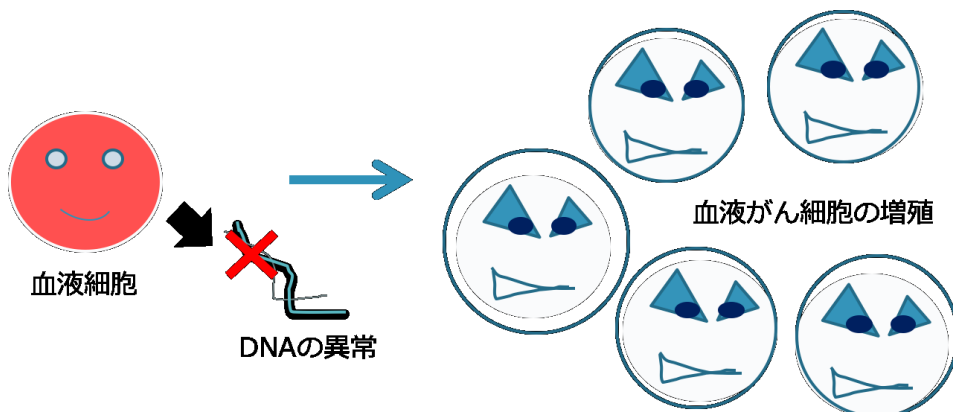
- 抜歯のタイミングは、血液状態が最も安定する次回のがん薬物投与予定日の2～3日前とした

がん主治医が行なった対応

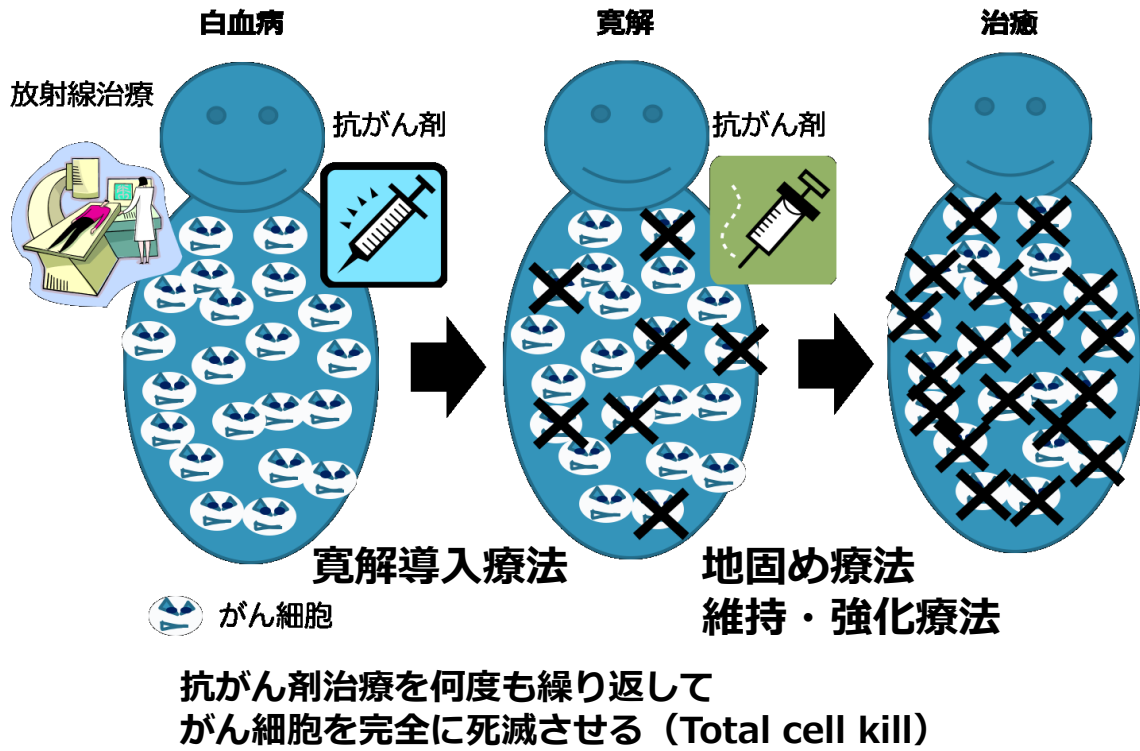
- 抜歯を行うにあたり、次の抗がん剤投与のスケジュールを1週間延期
- ベバシズマブは抜歯創部が上皮化するまで投与を中止（創治癒遅延のリスクがあるため）

造血器腫瘍（血液のがん）

- 血液（骨髄）細胞が腫瘍化して増殖する病気
- 血液（骨髄）細胞に遺伝子異常が起こり白血球やリンパ球の異常な増殖が起こる



急性白血病の治療

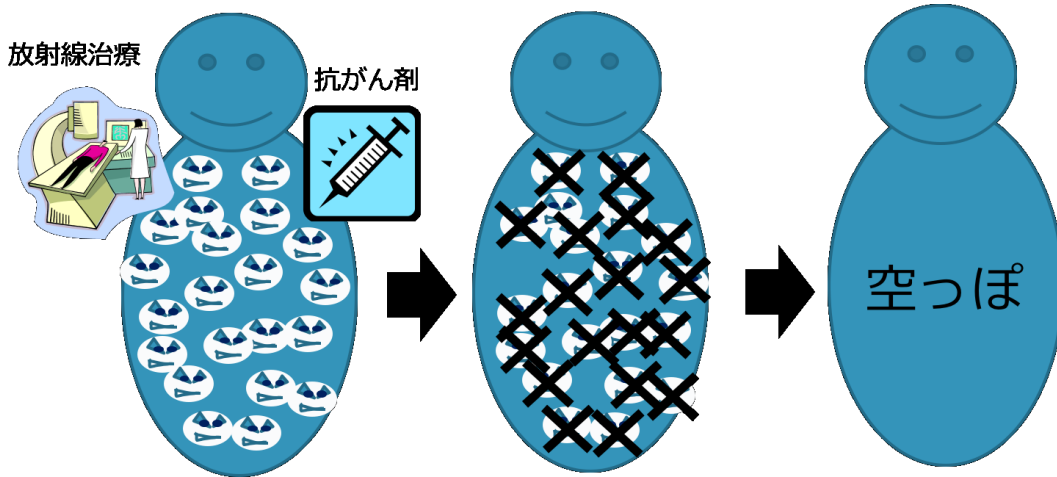


造血幹細胞移植とは

- 造血機能に異常をきたし、正常な血液細胞を作れなくなった患者（白血病や再生不良性貧血など）に、提供者（ドナー）から提供された正常な造血幹細胞（同種移植）や、凍結保存しておいた自分の造血幹細胞（自家移植）を静脈内に注入、移植して、造血機能の正常化を図る治療

前処置

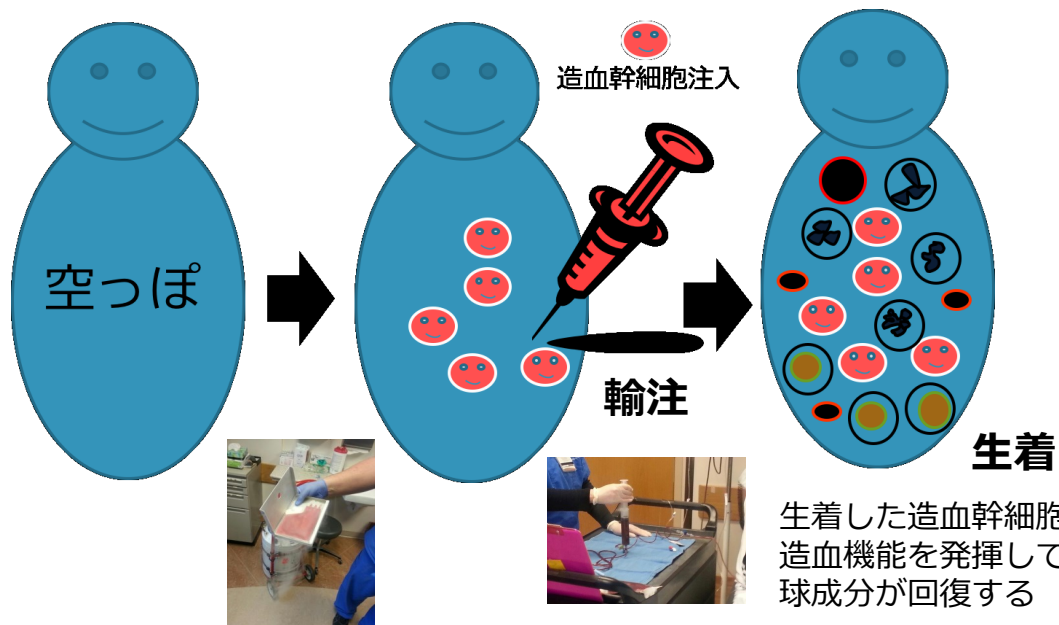
造血幹細胞移植の時にがん細胞を死滅させ、リンパ球の拒絶反応や腫瘍の再発を防ぐために、大量化学療法や全身に放射線照射をおこない骨髄を徹底的に破壊、空っぽにする



前処置：大量化学療法＋全身放射線照射

造血幹細胞の注入・生着

空っぽになった骨髄に造血幹細胞を移植すると、そこにドナー由来造血幹細胞が生着して、正常な造血機能が始まる



生着した造血幹細胞が造血機能を発揮して血球成分が回復する

造血幹細胞移植に伴う口腔有害事象

- 造血幹細胞移植治療に伴う口腔有害反応の出現は約80%と見積もられる
 - 前処置療法に伴う重症の口腔粘膜炎
 - 前処置療法後の免疫抑制状態の菌性感染症
 - 生着100日後頃に起こる口腔粘膜のGVHD（移植片対宿主病）

Sonis ST. Cancer, 2004

造血幹細胞移植治療前の口腔健康管理

- 移植治療中は感染症発症の有無が治療の成否に直接関係するため、口腔有害反応の発症を予想して予防的口腔健康管理介入を計画する
- 造血幹細胞移植患者に対する**口腔健康管理ガイドラインは存在しない**
- **前処置開始2週間前までにすべての口腔健康管理が終了していることが望ましい**
- 造血幹細胞移植治療を計画すると同時に歯科受診する体制を作るべき（病院側）

Thomas' Hematopoietic Cell Transplantation: Stem Cell Transplantation (2009)より引用

造血幹細胞移植治療前の口腔健康管理 う蝕処置・抜髄処置

- エナメル質に限局するう蝕は、治療優先度が低い
- う窩が歯髄に及ぶ歯を優先して治療する
- 抜髄処置では局所麻酔注射が必要であり、口腔内と歯髄腔が交通することから感染リスクが上昇すると考えられる
- 歯内療法ではラバーダム装着が推奨される

Hong CH. *Suppor Care Cancer*, 2010

造血幹細胞移植治療前の口腔健康管理 感染根管治療

- 歯髄が壊死している状態、もしくは根尖部に肉芽・嚢胞が存在する場合、感染根管処置を行う
- 浸出液の消失により水酸化カルシウム製剤による仮封を行うことが可能となる
- 自覚症状を呈さない根尖病巣を有する歯を多数認める場合は、そのすべてを予防的に抜歯する必要はなく、慎重な経過観察を行うべきである

Hong CH. *Suppor Care Cancer*, 2010
金村成智. 日本歯科保存学雑誌, 2006

造血幹細胞移植治療前の口腔健康管理 歯周病

- 歯周病は歯周ポケットが4.5mmまでの中等度症例においてはブラッシングや歯石の除去など、保存的治療による改善を目指す
- 歯周ポケットが6mm以上で動揺と排膿を認める場合は抜歯適応となる
- 半埋伏智歯は抜歯しておくことが望ましい
- （経験的に）過去に急性転化の既往のある部位は、移植後のNadir期に感染を起こすリスクが高いため注意を要する

Hong CH. *Suppor Care Cancer*, 2010

造血幹細胞移植患者の口腔粘膜炎



造血幹細胞移植治療中の口腔健康管理

- 前処置後は口腔粘膜炎対策が重要である
- 粘膜炎が全身感染症の重大なリスクになる
- 粘膜炎による疼痛のため経口摂取が困難になる
- 移植患者の粘膜炎の対処は病院内で行う

Keefe DM. Cancer, 2007

造血幹細胞移植治療中の口腔健康管理 口腔衛生指導

- 移植治療中の口腔内清潔保持は患者自身による**セルフケアが基本**となる
- ブラッシングを含む口腔衛生指導は移植治療開始前の歯科受診時に終了させておく

造血幹細胞移植治療中の口腔健康管理 ブラッシング

- **ブラッシングの適応**
 - （好中球数が減少する）Nadir期においても適切な方法で行うことにより粘膜損傷や出血を認めずに刷掃することが可能
- **ブラッシングの中止基準**
 - 血小板が20,000/ μ L以下で、歯肉からの自然出血を認める
 - 前処置後、重篤な口腔粘膜炎により歯ブラシを適切に使用することが不可能
 - 前処置による悪心嘔吐が強度で適切なブラッシングができない

Keefe DM. Cancer, 2007

造血幹細胞移植治療中の口腔健康管理 含嗽

- 重度の口腔粘膜炎によりブラッシングが不可能な際には含嗽の継続を指導する
- 造血細胞移植看護ネットワーク小委員会作成の口腔ケア基準（2001年）において、生理食塩液を用いた含嗽を推奨している
- 粘膜炎を認める際にはヨード含有などの細胞傷害性含嗽剤の使用は禁忌

Keefe DM. Cancer, 2007

造血幹細胞移植治療中の 口腔粘膜炎に対する疼痛対策

- 疼痛緩和のためのNSAIDsの投与は、抗血小板作用に基づく出血傾向を惹起させる可能性が指摘されており、やむを得ない場合はアセトアミノフェンの投与を検討
- 重症の口腔粘膜炎の疼痛管理には、オピオイド（モルヒネ、フェンタニルなど）の静脈内持続投与が行われることがある

Pillitteri LC, Bone Marrow Transplant, 1998

移植片対宿主病 (GVHD: Graft Versus Host Disease)

- 移植治療後に発症する自己免疫疾患に類似した病態
 - ドナー由来のリンパ球がレシピエントを非自己と認識して攻撃
- 皮膚、口腔、眼、肝臓、肺、消化管等に発症
- 重症の場合、全身的なステロイド投与、免疫抑制剤投与が行われる

森下剛久. 造血幹細胞移植学会誌, 2012

慢性GVHDによる口腔粘膜症状

- 口腔粘膜全体に扁平苔癬に類似したレース様白斑や水疱性病変が出現
- 粘膜上皮が剥離し、びらんを伴う潰瘍を形成した場合は疼痛や感染のリスクが高まる
- 他臓器において病的所見が乏しく、口腔粘膜のGVHD症状が限局的かつ高度な場合、ステロイド含有軟膏の塗布を行うこともある

森下剛久. 造血幹細胞移植学会誌, 2012

慢性GVHDの口腔内所見



扁平苔癬と類似した口腔所見を呈する

鑑別のポイント

- 扁平苔癬は両側頬粘膜に好発
- GVHDは口腔内全体に認められる

慢性GVHDによる口腔乾燥

- 口腔の慢性GVHDは唾液腺にも発症し、慢性唾液腺炎の症状を呈することがある
- 唾液分泌が抑制され、口腔乾燥が強く出現する場合がある

造血器腫瘍患者の口腔健康管理の考え方

1. 口腔健康管理の基本的な考え方は「がん薬物療法中の口腔健康管理」に準ずる
2. 急性期の口腔健康管理は院内完結型になる
3. 治療開始前にセルフケアを確立しておくことが特に重要である
4. 一次治療終了後もステロイドや免疫抑制剤の投与が継続されていることも多く、口腔感染の制御が重要である
5. 白血病やリンパ腫で造血幹細胞移植治療を受けた場合、GVHDや味覚異常、口腔乾燥に長期間悩まされることがある

まとめ

- 歯科治療の適応に関して最も重要なことは、がん患者の身体的、精神的状態である
- 口腔内所見のみにとらわれることなく、がん治療医（担当医）、メディカルスタッフ、家族とも密接に連携し、患者に寄り添い、支えていくことが最も重要である

頭頸部放射線療法、 化学放射線療法への患者への 口腔健康管理

(1) 総論

- 1) 放射線療法とは
- 2) 頭頸部がん放射線・化学放射線療法とは
- 3) 治療における歯科の役割

(2) 放射線治療による口腔合併症(有害事象)と対処

- 1) 急性障害
 1. 口腔の急性障害とは
 2. 口腔粘膜炎
 - ・ 歯科金属周囲の散乱線
 - ・ スペーサー
 3. 口腔乾燥症
 4. 菌性感染症、カンジダ性口内炎
 5. 味覚異常
- 2) 晩期障害
 1. 口腔の晩期障害とは
 2. 放射線性骨髄炎、骨壊死
 - ・ 放射線治療前の抜歯基準
 3. 癒痕形成・軟組織壊死・開口障害
 4. 放射線性う蝕
 5. まとめ

(3) 放射線治療後の歯科治療

- 1) 歯周治療
- 2) 感染根管治療
- 3) う蝕充填処置
- 4) 補綴治療
- 5) インプラント治療

(4) 放射線治療後の嚥下障害

- 1) 放射線治療後の嚥下障害
- 2) 間接訓練
- 3) 嚥下補助装置
- 4) まとめ

(5) 放射線治療後の患者の歯科治療事例

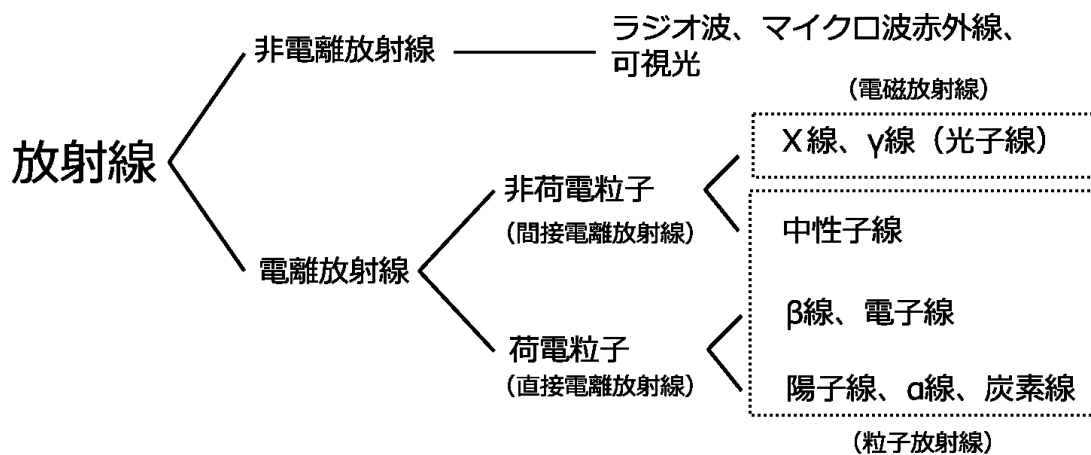
- 1) 放射線治療後の抜歯
- 2) まとめ

放射線療法とは

- 放射線があたった範囲の細胞のDNAが損傷し、死に至ることを利用した局所治療方法
- 一般にがん細胞は正常細胞より放射線に感受性が高く死滅しやすい性質をもつ

放射線の種類

放射線とは、空間や物質中を波のかたち（電磁波）や粒子（粒子線）でエネルギーを伝播するものの総称



「がん・放射線療法2017」より抜粋

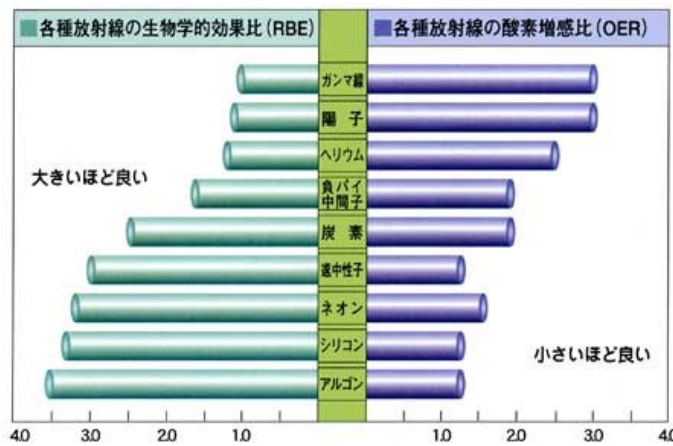
放射線の生物学的な性質

- **生物学的効果比**

標準放射線に対して得られる生物効果の比

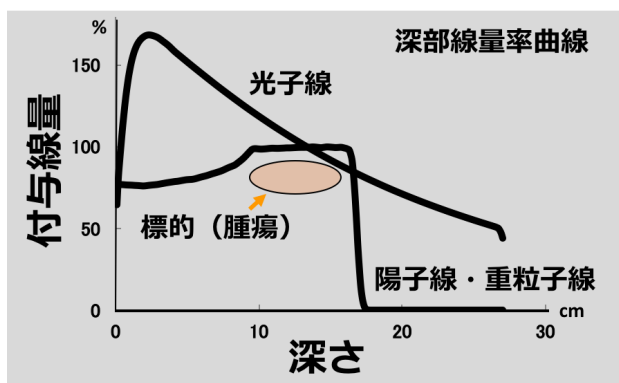
- **酸素増感比**

同じ生物学的効果を得るのに高酸素下で必要な放射線量に対する低酸素下での線量の比

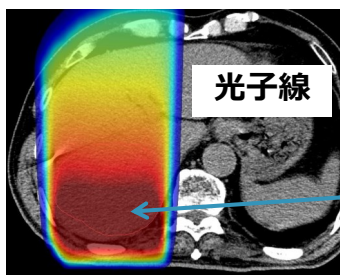


放射線の物理学的な性質

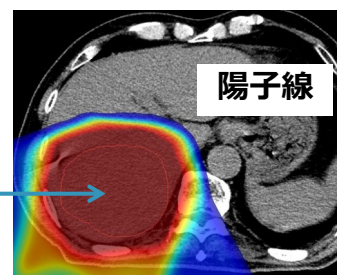
陽子線・重粒子線のブラッグピーク (Bragg-peak)



陽子線や重粒子線は「止まる」という性質を利用し副作用を減らすことができる



線量分布図



腫瘍部分

放射線治療方法：種類と適応 外部照射（X線、ガンマ線）

- **原体照射**：多方面から標的の形状に合わせて照射する方法
＜適応＞ 疾患限定なし
- **強度変調放射線治療**：照射野内の放射線の強度を変化（変調）させて照射を行う方法で照射範囲のみでなく放射線の量をがんの形状に合わせて治療することができる（トモセラピーやノバリスなどは本治療専用機）
＜適応＞ 限局している固形がん
- **定位放射線治療**：病巣に対し、多方面から小さい照射野で精度高く放射線を集中させる方法（ガンマナイフやサイバーナイフなどは本治療専用機）
＜適応＞ 頭頸部腫瘍（頭蓋内腫瘍を含む）、脳動静脈奇形、肺癌（原発性・転移性）、肝臓がん（原発性・転移性）、前立腺がん、脊髄動静脈奇形

放射線治療方法：種類と適応 外部照射（陽子線、重粒子線）

- **陽子線治療**：ブラッグピークという性質を利用して、がん局部だけを照射し、周囲の正常な細胞が傷つくことを抑える治療
＜適応＞ 限局している固形がんで、保険適応があるのは小児がん（限局性の固形悪性腫瘍）、限局性および局所進行性前立腺がん、頭頸部悪性腫瘍（口腔・咽喉頭の扁平上皮癌を除く）、切除非適応骨軟部腫瘍
- **重粒子線治療**：高い生物学的効果とブラッグピークという性質を利用してがん局部だけを照射する治療
＜適応＞ 限局している固形がん。保険適応があるのは限局性および局所進行性前立腺がん、頭頸部悪性腫瘍（口腔・咽喉頭の扁平上皮癌を除く）、切除非適応骨軟部腫瘍

放射線治療方法：種類と適応

内部照射

- **小線源治療**：高線量率線源を用いる場合にはRemote After Loading System（RALS）で行う
 - **腔内照射**：体腔内に器具を挿入し、その中に放射線の線源を通し、体の中から病巣に集中的に放射線を照射する方法

＜適応＞子宮がん、食道がん、気管・気管支がん、胆道がんなど
 - **組織内照射**：放射性同位元素（コバルト60、セシウム137、イリジウム192、金198など）を管、針、ワイヤー、粒状などの形状となった容器に密封して、がん組織やその周囲組織に直接挿入し、線量集中性高く治療する方法

＜適応＞口腔がん、前立腺がん、乳がんなど
- **内用療法**：非密封の放射性同位元素が経口薬や静脈注射によって病変に取り込まれ照射する方法

＜適応＞甲状腺疾患、B細胞性非ホジキンリンパ腫、骨転移など

頭頸部がん放射線・化学放射線療法

適応される症例

- 手術可能だが患者が組織温存を希望

→ **切除可能頭頸部がん**
- 切除できない進行がん
手術のデメリットが大きすぎる

→ **根治切除不能頭頸部がん**
- 再発のリスクが高い

→ **術後ハイリスク症例**

頭頸部がん放射線・化学放射線療法 長所と短所

・ 長所

- 根治～緩和まで対応
- 侵襲が小さく、高齢者やPSの悪い人にも可能
- 臓器温存が可能

・ 短所

- 治療期間が長い（根治照射なら6～7週間）
- 原則一度きりの治療
- 照射後の手術はトラブルの率が高い

頭頸部がん放射線・化学放射線療法 口腔への二次的影響

- ・ 粘膜炎
- ・ 味覚障害
- ・ 唾液分泌低下
- ・ 嚥下機能の低下
 - 局所の炎症、浮腫・疼痛による嚥下機能障害、嚥下反射の遅延
- ・ 組織壊死
- ・ 二次がん

頭頸部がん放射線・化学放射線療法 口腔への二次的影響

経口摂取量の減少、体重減少
脱水患者の苦痛増強など



QOLの低下
治療が完遂できない可能性

頭頸部がん放射線・化学放射線療法 その特徴

放射線治療開始後4±1週間目頃から
腫瘍の加速再増殖が起こる

腫瘍が2倍の大きさに増殖する時間

加速前	60 days
加速後	4 days

➡ 放射線治療後半での休止はリスクが高い
(予後に影響する)

Withers HR. *Acta Oncol*, 1988
Tarnawski R. *Int J Radat Oncol Bio Phys*, 2002
Schmidt-Ullrich RK. *Radiat Oncol Investig*, 1999

頭頸部がん放射線・化学放射線療法 歯科の役割

1. 治療中のQOLの維持

治療完遂のサポート

- 口腔内合併症のリスクを減らす
- 局所の症状緩和

2. 放射線性顎骨壊死の予防・リスク軽減

- 治療前からのリスク管理
- 治療終了後の長期的な歯科サポート

頭頸部がん放射線・化学放射線療法 治療が始まる前に

- 口腔健康管理の意義、重要性について説明
- 口腔内精査
- 機器を用いた専門的歯面清掃、歯石除去
- リスクのある歯の処置
- セルフケア指導

まとめ

- 頭頸部放射線治療は口腔内に様々な合併症を引き起こす
- 頭頸部放射線治療を完遂することは、がんの予後にも重要である
- 頭頸部放射線治療中の歯科の目的は、患者のQOLの維持と治療完遂のサポート

頭頸部放射線治療に伴う有害事象

- **ほとんどが照射部位に限局して起こる**

急性障害

- 治療期間中～治療終了後数ヶ月に発症
- 基本的には可逆性のものが多い
- 支持療法による症状緩和が重要

晩期障害

- 治療終了後数ヶ月以降に発症
- 非可逆性、治療に難渋するものが多い
- 極力障害を起こさない
予防・早期発見・即時治療が重要

頭頸部放射線治療に伴う急性障害

- 放射線性口腔粘膜炎
- 放射線性口腔乾燥症
- 口腔内感染症
- 味覚異常

頭頸部放射線治療に伴う急性障害 放射線性口腔粘膜炎

- 照射部位に一致して、ほぼ100%の割合で生じる
- 照射開始後20Gy前後で発症し、照射量が増えるにつれ増悪する
- 歯科金属冠周辺では散乱線のため増強することがある



上咽頭がん 放射線化学療法

頭頸部放射線治療に伴う急性障害 放射線性口腔粘膜炎

- 頭頸部がん患者の29～66%に重症（グレード3以上）の口腔粘膜炎の発症があり、発症頻度が高いのは
 - 口腔、中咽頭、上咽頭
 - 同時化学療法を受ける場合
 - トータル50Gy以上の照射線量
 - 非通常分割照射（過分割照射など）

Vera-Llonch M. Cancer, 2007

Elting LS. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2007

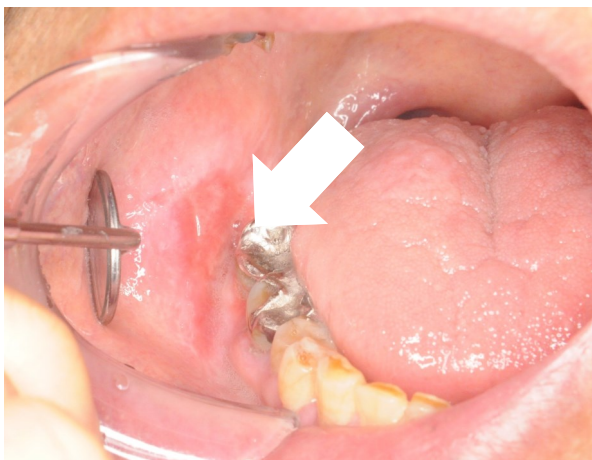
- 頭頸部放射線治療で口腔粘膜炎を発症すると体重が約5%減少、16%の患者が口腔粘膜炎のために入院し、11%の患者が治療を中断する

Elting LS. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2007

Trotti A. Radiother Oncol, 2003

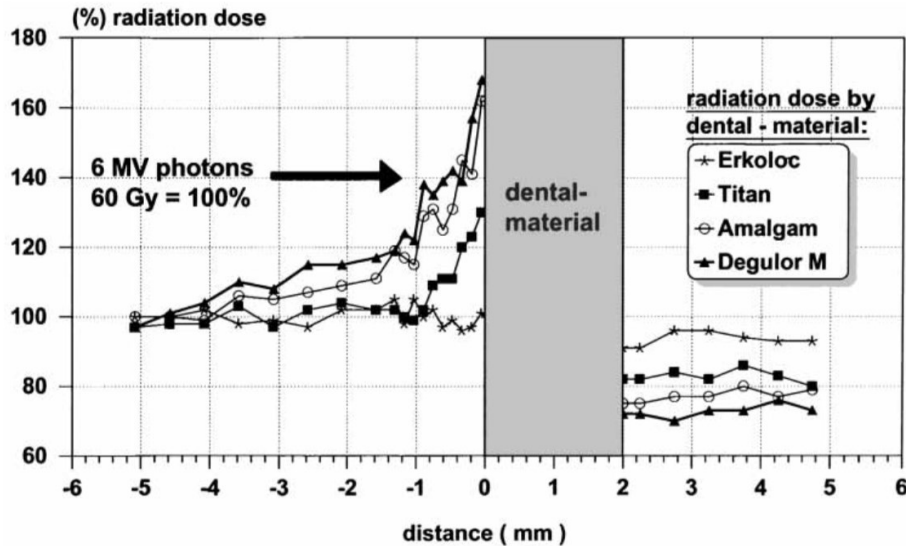
歯科金属の後方散乱線による粘膜炎

歯科金属冠に接触する部位の粘膜炎が増強



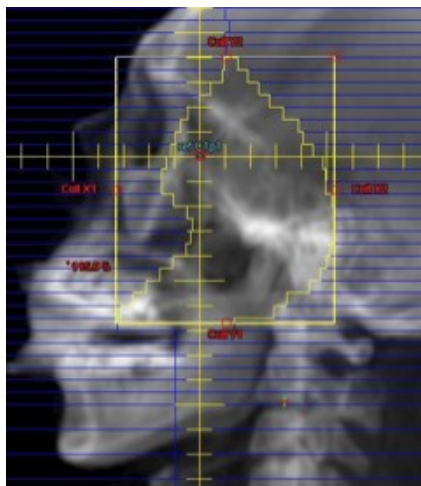
歯科金属の影響

- 歯科金属周囲では**後方散乱線**により最大**170%の線量増加**



Reitemeier B. J Prosthet Dent, 2002

スパーサーの作成



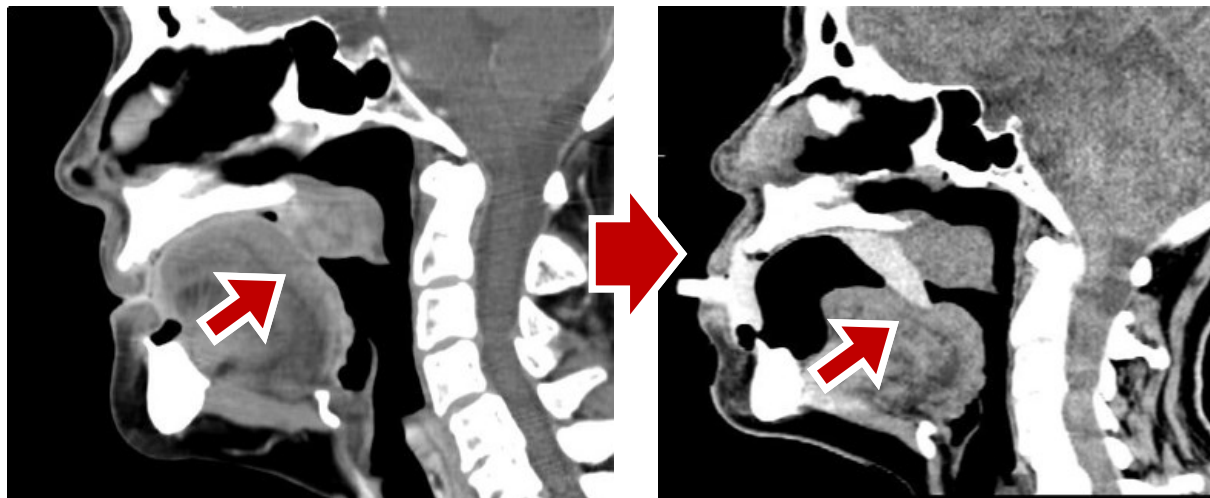
- 照射中の位置固定の確実化
- 周囲健全組織（舌、顎骨、歯牙周囲など）への余分な照射をできるだけ回避
- 歯科金属冠による散乱線から粘膜を保護（口内金属冠の除去を行う施設もある）



- 開口・舌の圧排で顎や舌の間に距離をとる
- 粘膜が金属に触れないよう被覆

Malouf J G. Cancer Detect Prev, 2003
Eisbruch A. Int Radiat Oncol Biol Phys, 1996
Noor Mail. Med Phys, 2013

スペーサーの作成

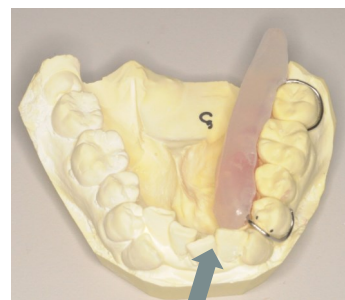
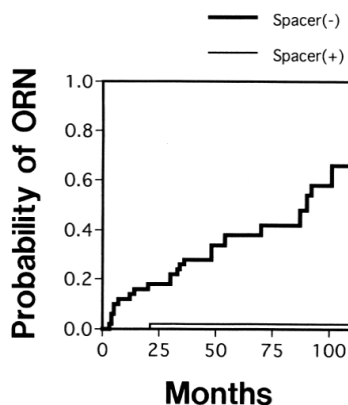


軟口蓋の腺様嚢胞がん（上下無歯顎）

- ・ 照射中の固定
- ・ 腫瘍と舌との距離を確保

写真提供：県立静岡がんセンター歯科口腔外科 百花草健圭志先生

スペーサーの使用により組織内照射での放射線性顎骨壊死発症は抑制できる



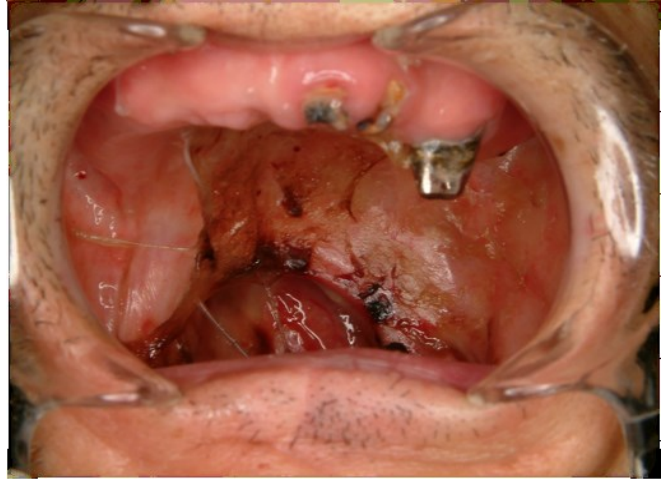
線源が埋め込まれる左舌と左下顎骨の間に10mm程度の距離をとるスペーサー

Absolute incidence of ORN (%)		Univariate analysis
Spacer(-)	Spacer(+)	p-Value (Log rank test)
28.9 (11/38)	0.0 (0/41)	0.0037

Miura M. *Int Radiat Oncol Biol Phys*, 1998

頭頸部放射線治療に伴う急性障害 放射線性口腔乾燥症

- 照射野に唾液腺が含まれる場合、永続的な唾液腺機能の低下を生じる
- 特に耳下腺が照射野に含まれると強い
- 様々な口腔内の二次的な有害事象を引き起こす



頭頸部放射線治療に伴う急性障害 放射線性口腔乾燥症

- 唾液腺の漿液性腺房は最も放射線感受性が高い
- 照射量に依存して症状は増悪する
- 25Gy以上の照射で腺内で非可逆的な変化が生じる

Henson B S. *Oral Oncol*, 1999

Eisbruch A. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1999

Hikutomi Y. *Japan society of radiological technology*, 2000

- 唾液の質的变化も生じる（pH、緩衝能、免疫能の低下）
- 細菌叢の大きな変化が起こる

唐澤久美子. *癌の臨床*, 1999

Almstahl A. *Oral Microbiol Immunol*, 2001

Brown LR. *J Dent Res*, 1978

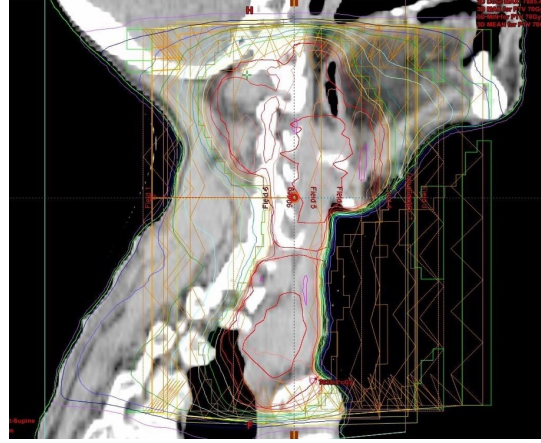
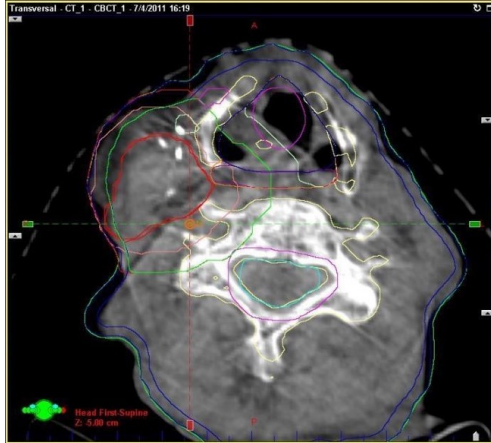
- 対応は唾液腺に放射線を当てないことが最も有効

Malouf J G. *Cancer Detect Prex*, 2003

Eisbruch A. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1996

口腔乾燥対策 IMRT（強度変調放射線治療）

- 複数のビームを組み合わせ、照射する放射線に強弱をつけることで腫瘍に放射線を集中させ周囲組織への余分な照射を極力減らす

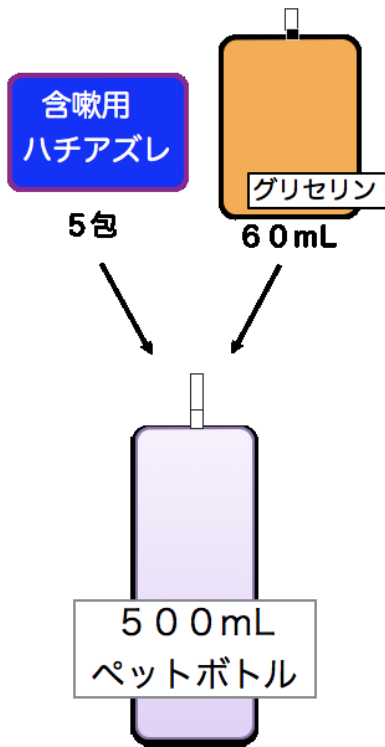


耳下腺への照射量を減らすことで、従来の照射方法より唾液分泌障害を軽減させることができる

乾燥への対処法 対症療法（保湿）が中心

- アルコールをベースとした洗口剤は避ける
- アルコールの摂取は避ける
- 保湿が中心
 - 頻繁な含嗽
 - 様々な保湿剤や人工唾液などの使用
- 砂糖を多く含む食品は避ける（う歯リスク）
 - 摂取しやすい食事を用意する
 - シュガーレスな食品を摂取する
- 副交感神経刺激薬
 - サラジェン® 5mg 1回1錠 1日3回

うがい薬 ハチアズレ+グリセリン



～うがい薬の作り方～

- ①空の500mLペットボトルを用意します
- ②ペットボトルの1/4～1/3位まで水道水を入れます
- ③ペットボトルの中にハチアズレ5包・グリセリン60mLを入れ、よく混ぜます
- ④およそ500mLとなるように③に水道水を加えて再度混ぜます

＜ うがい薬はこれで出来上がりです！ ＞
細菌の繁殖を避けるために、冷蔵庫に保管してください。作ったうがい薬は7日以内に使用し、残ったものは捨ててください

～うがい薬の使い方～

1日4回、毎食後・寝る前を目安に行いますが、症状により回数を増やしてもかまいません
1回10mLを口に含み、グチュグチュウがいを2分間

注意) この図では標準的なうがい薬の量を記載していますが
使う量には個人差がありますので、医師、歯科医師と相談してください

国立がんセンター中央病院 歯科

頭頸部放射線治療に伴う急性障害 口腔内の感染症

- ・ 栄養状態の低下に加え、口腔衛生状態の低下により感染リスクが上がる
- ・ 歯肉炎などの一般細菌による感染のみならず、カンジダやヘルペスなどの特異的な感染も増加する



放射線療法中 口腔カンジダ症

口腔カンジダ症

- 口腔乾燥、不衛生
- 白苔（白色偽膜）
- ヒリヒリとした痛み
- 味覚の異常
- Compromised host
- 口腔内常在菌である *Candida* の感染（内因性の日和見感染）
- 患者側の局所あるいは全身的防御機構の異常により感染が成立



口腔カンジダ症の治療

- 抗真菌薬が奏功することが多い
- 口腔健康管理が大切
 - 軽症例は口腔ケアだけで改善
 - 口腔乾燥に対する保湿ケアと義歯の管理が重要
 - カンジダの誘発因子を改善しないと再発する
- ステロイド軟膏を使用すると悪化する
 - 安易なステロイド軟膏の使用は控える

頭頸部放射線治療に伴う急性障害 味覚異常

- 味覚や嗅覚などの化学受容器の障害によるもの
- 一般的には可逆的な変化
- 口腔乾燥や不衛生が味覚異常の増悪因子
- 亜鉛の欠乏の関与が示唆されている



頭頸部放射線治療に伴う急性障害 味覚異常

- 頭頸部放射線治療患者63名のうち75.4%に味覚異常が認められた

Epstein JB. Head Neck, 1999

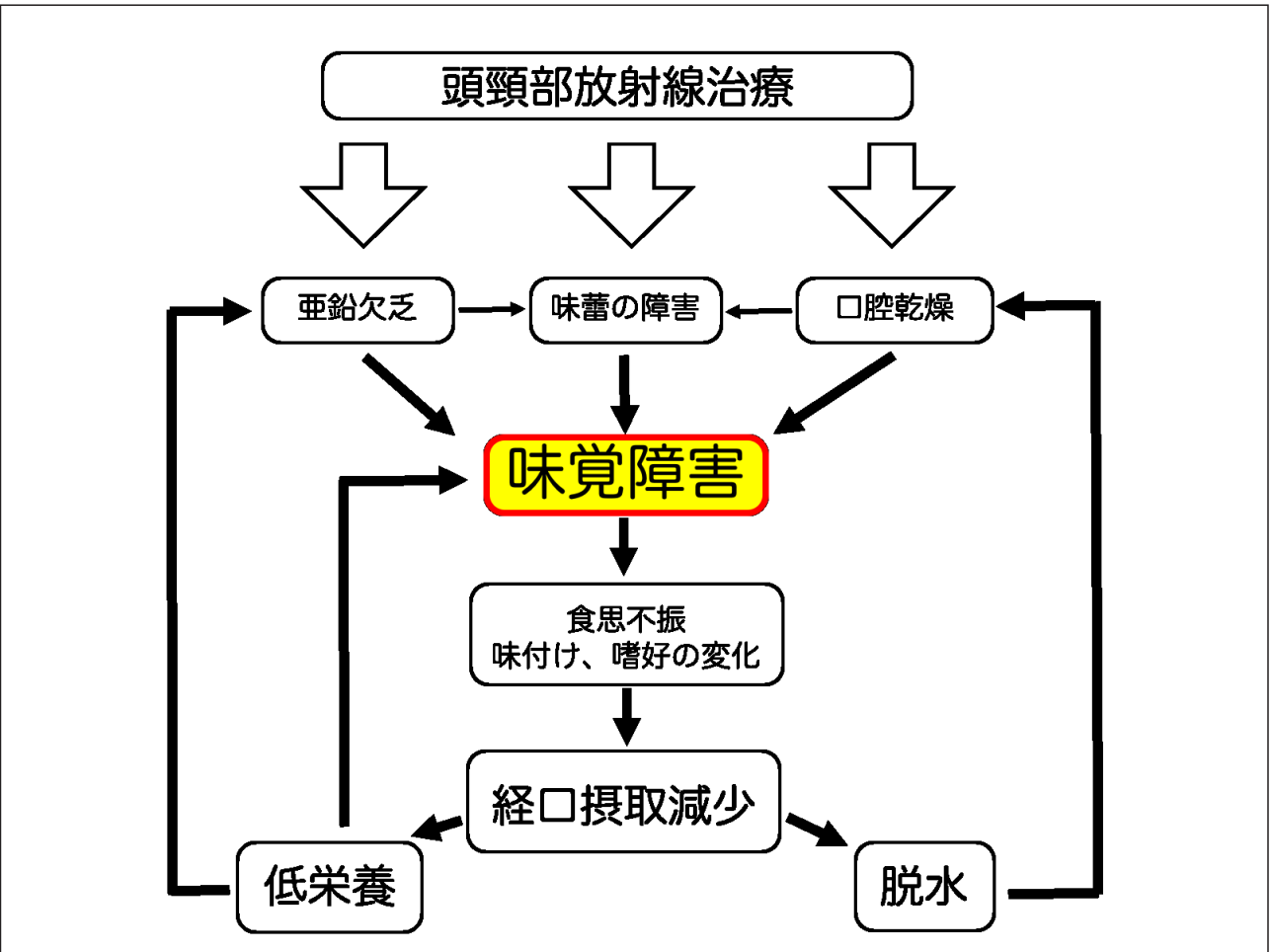
- 頭頸部放射線治療終了後55～88%に認められた
- **徐々に回復するが、部分的変化は1～2年持続した**
- **長期観察した患者の約1/3は味覚の不快感を訴える**

Maria G. Cancer Treatment Reviews, 2006

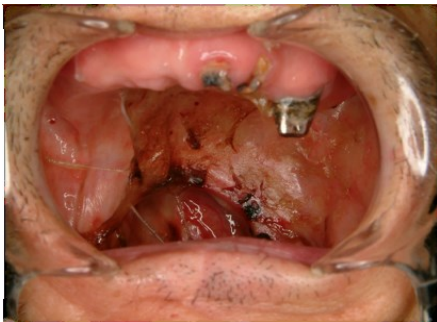
- 緩和ケア病棟のがん患者66名中（頭頸部がんや2カ月以内の治療既往のある患者は除く）86%が味覚・嗅覚異常を自覚していた

- **重度の味覚異常と低栄養は有意に関連していた**

Joanne L. J Pain and Symptom Manage, 2007



味覚障害と関連する口腔内環境



① 唾液分泌量



② 口腔内の衛生状態



③ 細菌叢（特にカンジダ）



④ 並存合併症・歯科疾患

放射線による味覚障害と亜鉛

- 血清亜鉛値の低下は味覚障害をきたし、亜鉛補充によりより早く味覚障害が改善する
- ガスチンと呼ばれる亜鉛依存性の成長促進蛋白が味蕾細胞の分化を刺激する（Henkinの仮説）
- がん患者は正常レベルの3倍も尿中や血中に亜鉛を排泄する
- 血清亜鉛値は必ずしも亜鉛の栄養状態を反映していない
- 放射線による味覚障害は予防的な亜鉛補充によって完全に防ぐことはできなかったが、亜鉛の予防投与は放射線治療後の味覚改善を早める可能性が示唆された
- 本邦での亜鉛の補充療法（ノベルジン®）
 - 低亜鉛血症への適応あり（処方には血清亜鉛値の測定が必要）
 - 60 μ g/dL未満：亜鉛欠乏症
 - 60～80 μ g/dL未満：潜在性亜鉛欠乏

頭頸部放射線治療に伴う晩期障害

- 放射線性骨髄炎、放射線性顎骨壊死
- 瘢痕形成、開口障害、軟組織壊死
- 放射線性う蝕

頭頸部放射線治療に伴う晩期障害 放射線性骨髄炎、放射線性顎骨壊死

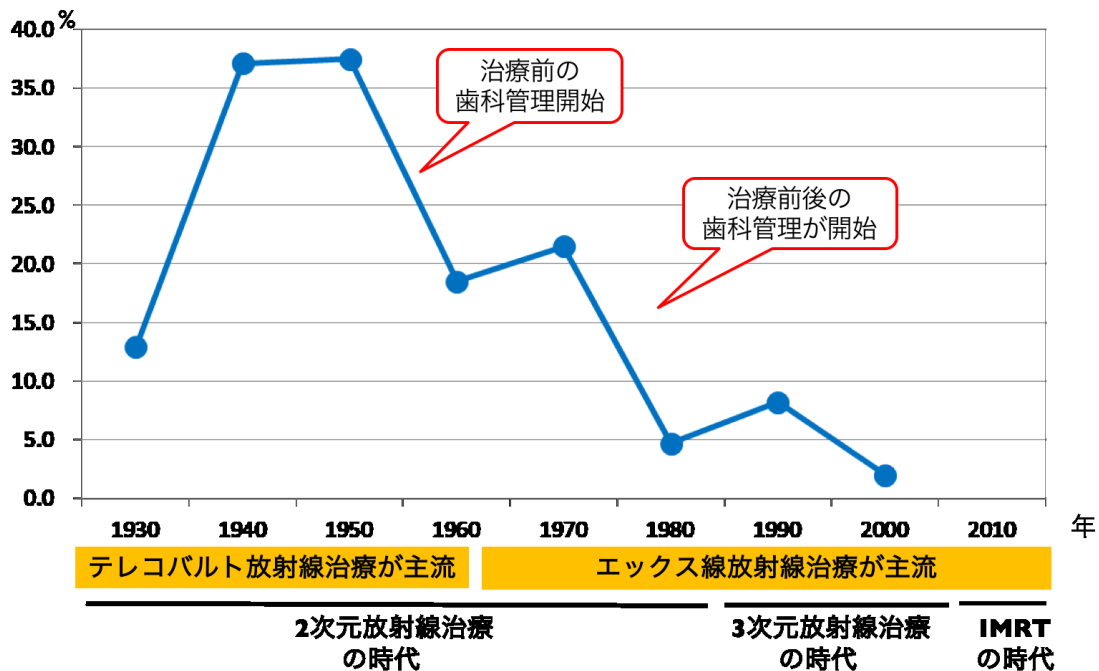
- 放射線治療後に二次的に生じる虚血と線維の増生が原因の壊死
- 放射線治療後何年経っても骨壊死の危険性は変わらない
- 骨壊死の最大誘発因子は照射野における抜歯処置



口腔がん 放射線療法後
抜歯部治癒不全からの骨露出

放射線性骨壊死（Osteoradionecrosis: ORN）のほとんどは放射線治療後の抜歯と歯周病の増悪を契機として発症する

予防的歯科介入の普及により 放射線性顎骨壊死（ORN）は大幅に減少



新潟大学 勝良剛詞先生のスライドより
Nabil S. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol, 2012を改変

放射線治療と抜歯

照射前の抜歯

- ORNの発生率は10%以下
- 大抵保存的な治療によって治癒

照射後の抜歯

- ORNの発生率は30%以上
- 保存的な治療による治癒が困難

可能であれば「放射線開始前」の抜歯を
しかし過剰な抜歯は推奨されない
(ORNのリスクを上げる)

Beumer, 1984
Marx, 1985

放射線治療前の抜歯基準

患者側の因子

1. 残存歯列の状況
2. 患者の理解度
3. 上顎か下顎か

治療側の因子

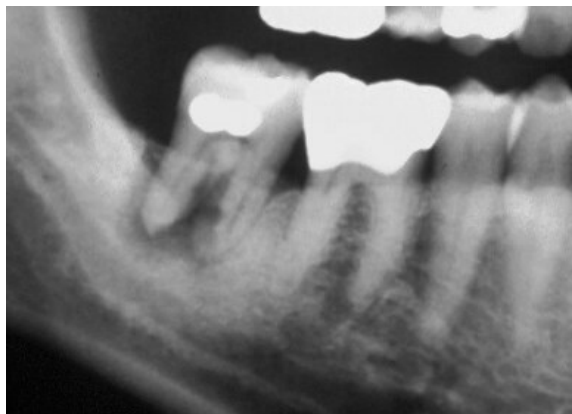
1. 治療の緊急性
2. 照射野
3. 骨への照射量
4. 予後

UCLA School of Dentistry Division of Radiation Oncology

患者側の因子

1. 残存歯列の状況

「予後不良」と考えられる歯は積極的な抜歯が推奨される



- 進行したカリエス
 - 歯冠が崩壊し、補綴が不可能
 - 半埋伏している
- 根尖性歯周病
 - 炎症所見の存在
- 歯槽骨の吸収
- 分岐部病変の存在
 - 6mm以上の深い歯周ポケット
 - 歯の著しい動揺
 - プロービング時の排膿

患者側の因子

2. 患者の歯科疾患に対する理解度

- 口腔健康管理の意義、重要性を理解し、実行できるか
- 患者が喫煙や飲酒などの悪習癖を止められるか
- 夜間に義歯を外しているか
- 口腔内に問題が生じた場合、すぐ対応に来てくれるか
- 骨壊死のリスクを理解しているか

患者側の因子

3. 上顎か下顎か



- 上顎は下顎と比較して血流が豊富である
- 上顎の歯はORNのリスクが少なく、発症しても保存的に治癒する
- 骨への照射が65Gy以上の下顎臼歯の抜歯は、ORN発生率が30～40%と高く非常に危険（上顎は2%以下）

下顎は上顎よりリスクが高い
上顎は照射後の抜歯が可能

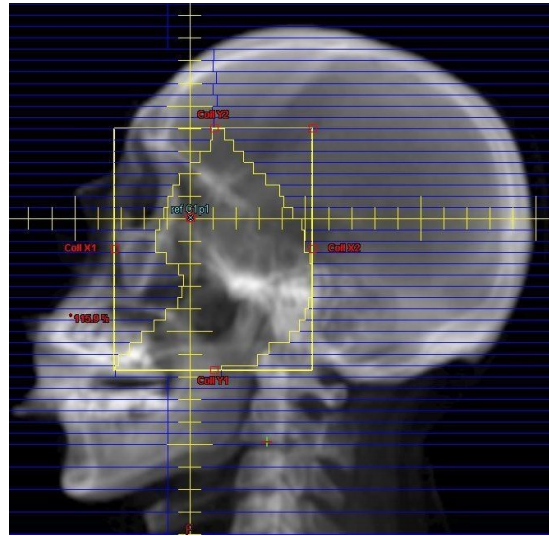
治療側の因子

1. 治療の緊急性



- 急速な増大を呈する腫瘍の患者や、術後追加照射の患者などは早急な治療を必要とし、このような患者では腫瘍の制御を最重要・優先事項とし、抜歯を行わないこともある
- **ただし、放射線治療科と歯科医師の両者とも将来の歯科的合併症のリスクを認識しておく必要がある**

治療側の因子 2. 照射野



照射野に含まれない部位の抜歯は
術後の抜歯でもリスクが少ない

治療側の因子 3. 骨への放射線量

55 Gy 未満 ORN低リスク群
55～65Gy未満 ORN中等度リスク群
65 Gy 以上 ORN高リスク群

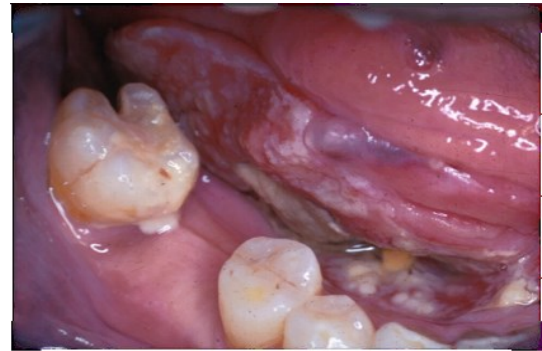
- 下顎骨への照射量が65Gy以上の場合、ORNのリスクは劇的に上昇する
- 化学療法の併用はさらにリスクを増大させる
- **あくまでもリスク分類であり、55Gy未満だと安全というわけではない**

治療側の因子 4. 予後



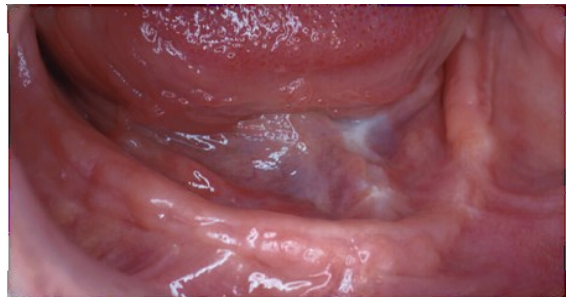
再発・切除不可能で緩和目的の放射線療法

- 治療の意図が緩和であるならば、疼痛管理と残存歯の維持が重要で、抜歯は鎮痛目的のみである
- 残存歯は患者に残された時間、機能を最大にするため保持する



頭頸部放射線治療に伴う晩期障害 癒痕形成、軟組織壊死、開口障害

- 口腔組織の虚血が主因
- 既存の歯周病があったところや義歯に圧迫された粘膜に生じる
- 軟組織壊死は放射線性骨壊死に先んじて起こる
- 開口障害は咬筋が照射野に含まれる場合でよく見られる
- 化学療法の併用は症状を悪化させる



**専門的な義歯のケア、歯周病の管理が重要
開口障害には早期からの開口訓練**

頭頸部放射線治療に伴う晩期障害 放射線性う蝕

- 唾液腺障害による口腔内の抗う蝕作用の低下（自浄作用、免疫作用、pH緩衝作用、再石灰化作用）により、短期間で急激に歯の脱灰が進む
- 照射野に含まれない歯にも及び、健常時はう蝕抵抗性であるはずの下顎前歯や平滑面、臼歯部の咬頭、咬合面から発生していく



**放射線治療を通して歯を喪失する割合のうち
97%はう蝕が原因**

Epstein JB. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod, 1996

放射線性う蝕への対応 フッ化物塗布が最も有効

- 放射線性う蝕予防のためにはカスタムトレーを用いた1%のフッ化ナトリウムを毎日5分間口腔内に適応することを推奨
簡便で受け入れやすく、フッ素濃度を高く維持（3倍）できる

Bocter R, 1986

- 再石灰化を促進する
- フッ化物は口内では24時間以内に喪失するため、毎日の適用が望ましい
- 毎日トレーでのフッ素の局所塗布を続ける
- 年に2~4回は専門家によるフッ化物塗布を行う



まとめ

- 頭頸部放射線治療による口腔内合併症には急性期のものと晩期のものがある
- 急性期の障害は、基本的には可逆性で、支持療法による症状緩和が重要
- 晩期の障害は非可逆性、治療に難渋するものが多く、極力障害を起こさないように予防・早期発見・即時治療が重要

頭頸部放射線治療後の歯科治療

- （抜歯）
- 歯周治療
- 感染根管治療
- う蝕充填処置
- 義歯
- インプラント治療

放射線治療後の抜歯

- **上顎**
 - （リスクはゼロではないものの）抜歯は許容される
- **下顎**
 - 骨への照射量が55Gy未満であれば、抜歯は許容される（リスクはゼロではない）
 - 骨への照射量が55Gy以上であれば、根管治療が推奨される（抜歯は可及的に避ける）

歯周治療

- **抜歯を避ける上でも、歯周治療は非常に重要な歯科治療であり、歯周病は可能な限り厳密に治療されるべきである**
 - 放射線治療後より、歯周における感染のリスクは増大している
 - 歯周治療で注意すべきはORNで、照射量が高くなるとその危険性は高くなる

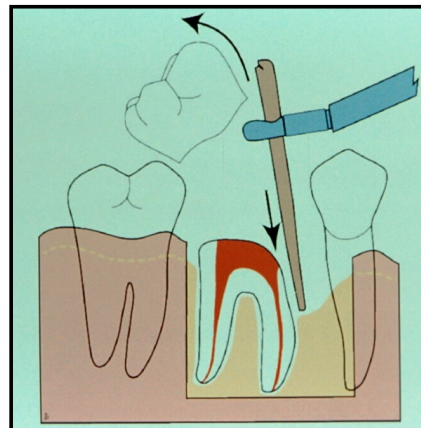
Epstein JB, *Head Neck*. 1992
 Epstein JB. *Oral Surg Med Oral Pathol*, 1998
 Marques MA. *J Periodontol*, 2004
 Peterson DE. *Curr Opin Oncol*, 1999
 Sonis ST. *Oncology*, 2002

感染根管治療

- **愛護的で適切な根管治療を行うならば、放射線治療後の根管治療については問題ない**
 - 感染根管治療を契機として発症した放射線性顎骨壊死の報告はない
 - 放射線治療後でも根管治療の効果は良好である（根尖病巣の治癒・安定）

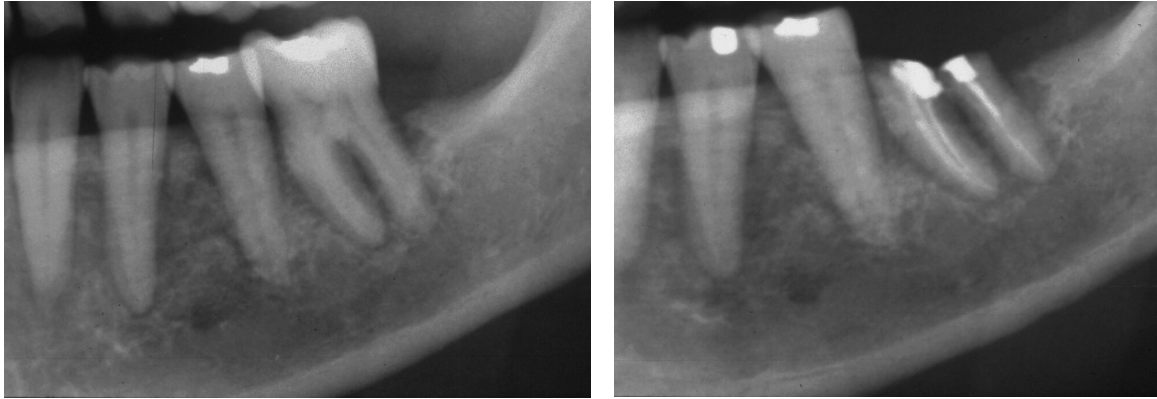
どのような時に感染根管治療を行うか？

- 根尖病変の治療として
- 歯冠部を除去するため
 - 歯周ポケットの軽減
 - 清掃効率の向上
- 骨壊死リスクの高い歯に対し抜歯の代わりに



感染根管治療の一例

- 重度歯周炎 歯槽骨の大きな吸収像あり
- 68Gyが照射された下顎臼歯



- 根管治療完了後、歯冠を削除し、分岐部を露出させた
 - 相対的な歯周ポケットを浅くする
 - 分岐部を露出させ、清掃効率を上げる
 - （数年かかるかもしれないが）歯根の欠片の自然排出を待つ

抜歯と感染根管治療 選択方法

- **感染根管治療が望ましい**
 - 55Gy以上の照射野にある下顎の歯
- **根管治療、抜歯とも適切な治療選択となる**
 - 55Gy以上の照射野にある上顎の歯
 - 55Gy未満の照射野にある歯
 - 照射野外にある歯

**照射単独の場合のガイドラインであり
化学療法が加わる場合は適用できない**

放射線治療後の感染根管治療

・ 問題点

- 開口障害
- 根管の狭小化
- 歯肉縁のカリエスによるラバーダム装着困難
- 咽頭反射の減弱によるファイルの誤嚥リスク

・ 推奨される治療内容

- 根管開放は避ける
- 水酸化カルシウムによる貼薬
- 根尖部分をあまり刺激しない
 - ・ 根尖よりアンダーで根管充填
 - ・ 側方加圧充填が望ましい

Timpawat S. J Dent Assoc Thai, 1990
Andrej M. Quintessence Int, 1995

う蝕充填処置

・ 審美性と機能を伴うシンプルな治療

- ・ う蝕が大きくても遊離工ナメルはできるだけ残す
- ・ 照射の影響により歯髄の回復が落ちているため、覆罩処置は推奨されない
- ・ ラバーダム・クランプで歯肉を損傷させないように留意する
- ・ レジンよりもグラスアイオノマーが望ましいとの報告もあり

補綴治療

- **口腔衛生状態が良好な時に限り推奨**
- マージン部の二次カリエスに注意
 - 可能であれば歯肉縁下マージン
- 圧排糸を用いる場合は、歯肉の上皮付着を破壊しないように留意する
- 医原性の外傷がORNを起こすことがあるので、周囲組織の損傷に留意

義歯

- **ほとんどの患者は放射線終了後、骨壊死を起こすことなく義歯を使用できる**
- **放射線治療の前からずっと義歯を使用している**
 - 骨壊死のリスクは少ない
- **放射線治療のために抜歯を行い、治療終了後にその部位に義歯を初めて作成する**
 - 骨壊死のリスクはある程度ある

義歯の刺激による二次的な放射線性骨壊死のほとんどは保存的な治療で治癒し、一般的には高圧酸素療法 (Hyperbolic Oxygen: HBO) は不要

Daley and Drane, 1972
Beumer, 1984

義歯作成の際に問題となる事項

- 口腔粘膜の状況
- 骨を被覆する表面の外形
(骨のアンダーカットの存在)
- 唾液分泌量
- 開口障害
- 瘢痕形成



放射線治療による口腔粘膜の変化

- 毛細血管の拡張と萎縮
- 瘢痕形成



インプラント治療

- インプラント治療の可否の論拠となる基準は確立されていないが、**放射線治療後のインプラントについては一般的に推奨されていない**
- 50Gy以上の照射を行った骨ではサバイバルレートが下がる
 - 高圧酸素療法などを補助的に用いて行うことを推奨している文献は散見される
 - 高圧酸素療法はosseointegrationを高めORNを減らす目的で行われる
 - 放射線治療後1年以内とそれ以上でもsurvival rateに有意差はない
 - インプラントのある顎骨への照射は長期的に見て問題が出てくると考えられる
- 一方で咬合再建やプロテーゼにはインプラントが有用である症例もある

Fischer DJ. Dent Clin North Am, 2008
Roumanas ED. Int Prosthodont, 2002
Shoen PJ. Cancer, 2001

Yerit KC. Clin Oral Implants Res, 2006
Granstrom G. J Oral maxillofac surg, 1999
Lasen PE. J Oral maxillofac surg, 1997

頭頸部化学放射線療法後の 誤嚥発症率が高い

- MBS (Modified Barium Swallow)による後ろ向き調査
- 頭頸部がん化学放射線療法を受けた患者
(Cisplatin 100mg/m², 5FU 1000mg/m² iv, RT 66~70.2Gy)
- **59% (37/63)に誤嚥が確認**
- **9.5% (6/63)が誤嚥性肺炎で死亡**
- **33% (21/63)に重篤な嚥下障害が残る**

Nam P. Radiotherapy and Oncology, 2006

頭頸部がん化学放射線療法後に起こる 嚥下障害

- 喉頭挙上不全と咽頭蠕動運動の低下により咽頭残留や喉頭侵入、誤嚥が起こる

Lazarus 2006, Pauloski 2006, Gogun 2006, Ku 2007

- 障害の機序

照射部位の血流障害による筋組織の線維化
照射後の浮腫



舌根部の運動性や知覚が低下、嚥下反射遅延
嚥下時の喉頭挙上運動や咽頭の収縮機能低下

間接訓練

- **喉頭挙上運動**を改善
 - 裏声発生法
 - メンデルゾーン法
 - 頭部挙上訓練
- **喉頭閉鎖**を強化
 - 息こらえ嚥下法

- **裏声発生法**

いわゆる金切り声になるまで、できるだけ高い声で発声する
最も高い声で発声できたところで数秒間発声を持続する
- **メンデルゾーン法**（アイスマッサージ後に行う）

唾液を飲み込む
飲み込む時にのど仏が持ち上がったら、のどに力を入れて
数秒間持ち上げたままにする
- **頭部挙上訓練**

仰向けで肩を床につけたまま、頭だけを足の指が
見えるまで挙上する
挙上持続時間や回数は個々の能力に合わせて実施する
- **息こらえ嚥下法**（アイスマッサージ後に行う）

鼻から息を吸い、息をこらえながら唾液を飲み込む
飲み込んだらすぐに咳払いをする

嚥下補助装置



スピーチエイド
鼻咽腔閉鎖不全の改善



舌接触補助床
口腔期の送り込み障害の改善

嚥下補助装置



嚥下補助装置なし

嚥下補助装置あり

中咽頭がん術後のVF

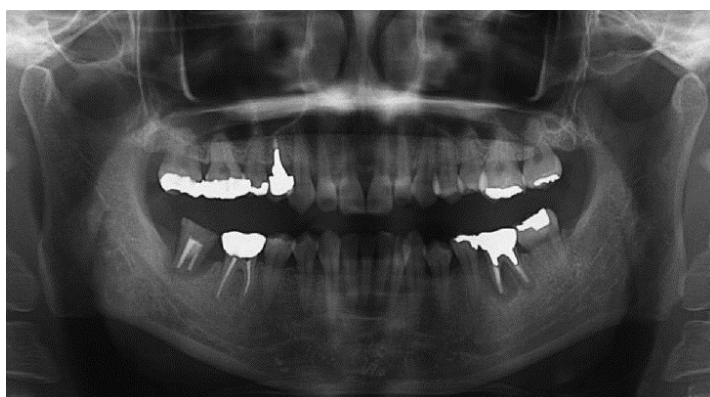
静岡がんセンターリハビリ科 神田亨先生より

嚥下障害

- 症状や経過は多様
- 経口摂取を進める際には、VF等で嚥下機能の評価を適宜行い、個々の症状と経過に合わせた訓練や指導を注意深く行う必要がある
- 頸部の筋組織の線維化が重度の場合などは通常の関節訓練や直接訓練を実施しても効果が得られない症例もある
- しかし、リハビリ的介入を行うことで楽しみ程度の経口摂取の可能性を探ることはQOLの向上に役立つ

頭頸部放射線治療後の患者の歯科治療事例

- 47歳女性、悪性リンパ腫（ホジキン病）
- 主訴：両側下顎臼歯部の歯肉が腫れて痛い
- 色々な歯科（近医歯科、大学病院の歯科など）を受診したがいずれも放射線照射の既往があるため顎骨壊死のリスクがあり抜歯はできないと治療を断られた
- 最近は同部の痛みと腫れが強く、日常生活にも支障がある



頭頸部放射線治療の患者が 歯科医院を受診した際に確認すべき項目

- 放射線が当たった範囲（照射野）
- 放射線が当たった量（照射量）
- 放射線治療を行った時期
- 原病の状態（治癒？担がん状態？）

放射線治療科へ確認

- 放射線が当たった範囲（照射野）
 - **オトガイ部、右頸部（I-V）**
 - **右臼歯部は照射野に含まれている**
- 放射線が当たった量（照射量）
 - **40Gy**
- 放射線治療を行った時期
 - **2003年12月から1ヶ月間**
- 原病の状態（治癒？担がん状態？）
 - **悪性リンパ腫（ホジキン病）**
 - **治療後5年が経過しているが再発なく良好**

歯科治療方針の決定

- 下顎臼歯部は骨壊死の好発部位
- 下顎臼歯部（特に右側）は照射野に含まれている
- しかし照射量が40Gyと比較的低線量であり、リスク基準では低リスク群



リスクはゼロではないが、抜歯周術期の適切な抗菌薬使用、愛護的な抜歯操作、抜歯創部の縫縮などに留意すれば、下顎臼歯部も十分に抜歯を行うことが可能と考える

まとめ

- 頭頸部放射線治療後の歯科治療は放射線性顎骨壊死の発症に留意する
- 骨壊死の最も大きなリスク因子は照射野内の抜歯である
- 骨壊死リスクを下げるために、定期的な歯科チェック・ケアが重要

薬剤関連顎骨壊死 (MRONJ)の予防と治療

- (1) がん治療での骨代謝修飾薬の役割
 - 1) がん治療での骨代謝修飾薬の役割
 - 2) BP、デノスマブの作用機序
- (2) BMAの副作用
 - 1) MRONJ
 - 2) 診断基準、概念図
- (3) MRONJに対する予防的対応
 - 1) 基本的対応
 - 2) リスク因子
 - 3) 薬物投与前の予防的な口腔健康管理
 - 4) 薬物投与前の患者の歯科治療事例
 - 5) 薬物投与中の侵襲的歯科治療
- (4) MRONJの治療
 - 1) MRONJの発症率
 - 2) 病期と症状
 - 3) 治療
- (5) まとめ

がん治療での骨代謝修飾薬¹⁾の役割

- 固形がん（乳がん・前立腺がん・肺がん・甲状腺がん・腎がんなど）の骨転移や多発性骨髄腫における骨関連事象²⁾の予防・軽減
- 高カルシウム血症³⁾に対する治療

1. 骨代謝修飾薬 (Bone Modifying Agents: BMA)
 - 破骨細胞の働きを抑制するなど、骨の修飾作用を有する薬
 - ビスホスホネート薬 (BP)
 - デノスマブ
2. 骨関連事象(Skeletal Related Events: SRE)
 - 骨転移による、痛みや病的骨折、脊髄の圧迫などの骨に関する合併症
3. 高カルシウム血症
 - がん患者の20-30%に発症、白血病や肺がんなどで多く、予後不良

骨関連事象

(skeletal –related event: SRE)

プラセボに対する効果（オッズ比）

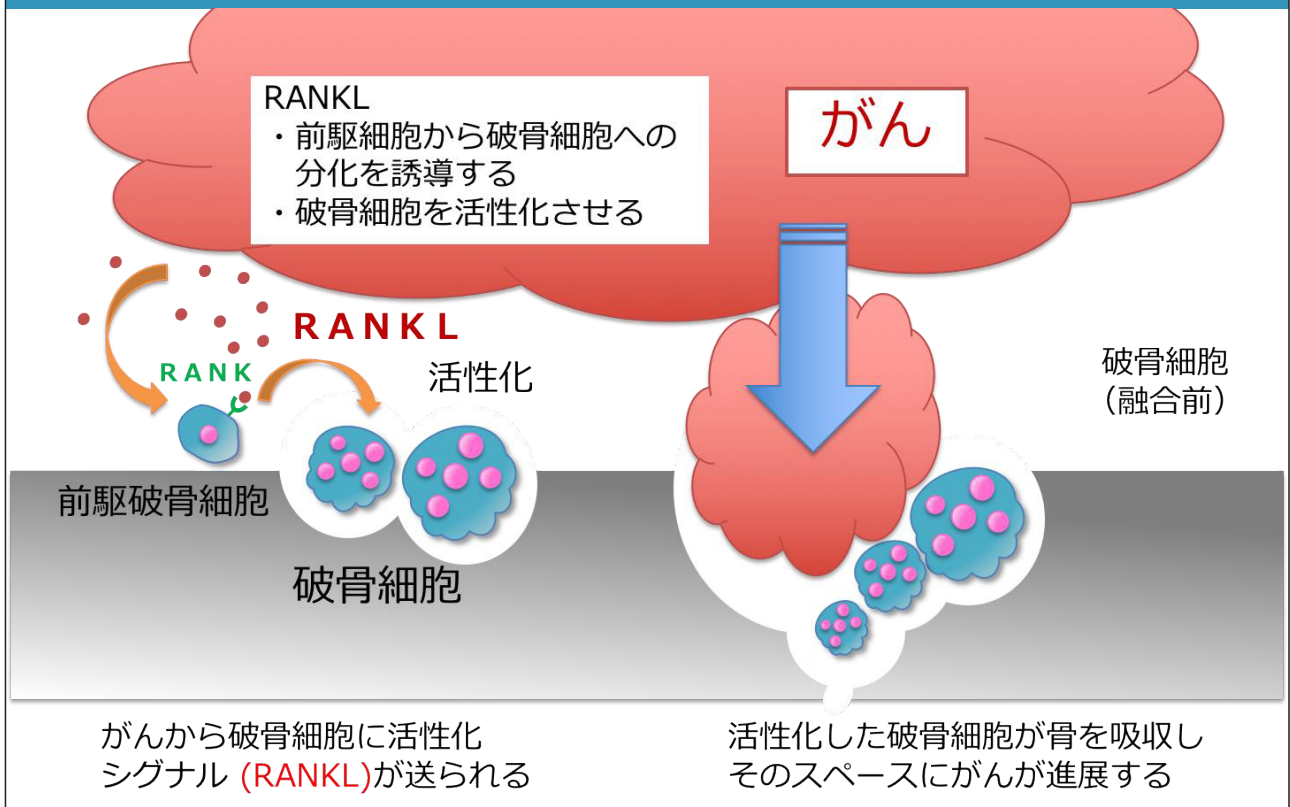
	パミドロネート	イバンドロネート	ゾレドロネート	デノスマブ
SREs	0.55	0.74	0.57	0.49
病的骨折	0.84	0.67	0.61	0.50

BMAは骨転移を有するがん患者に対し

- ➔
- **SREの発症頻度を減少、SREの発生を遅延**
 - **生活の質の維持・向上**

日本臨床腫瘍学会 骨転移ガイドライン

がんの骨転移・浸潤のメカニズム



がん治療総論

がん外科手術

がん薬物療法

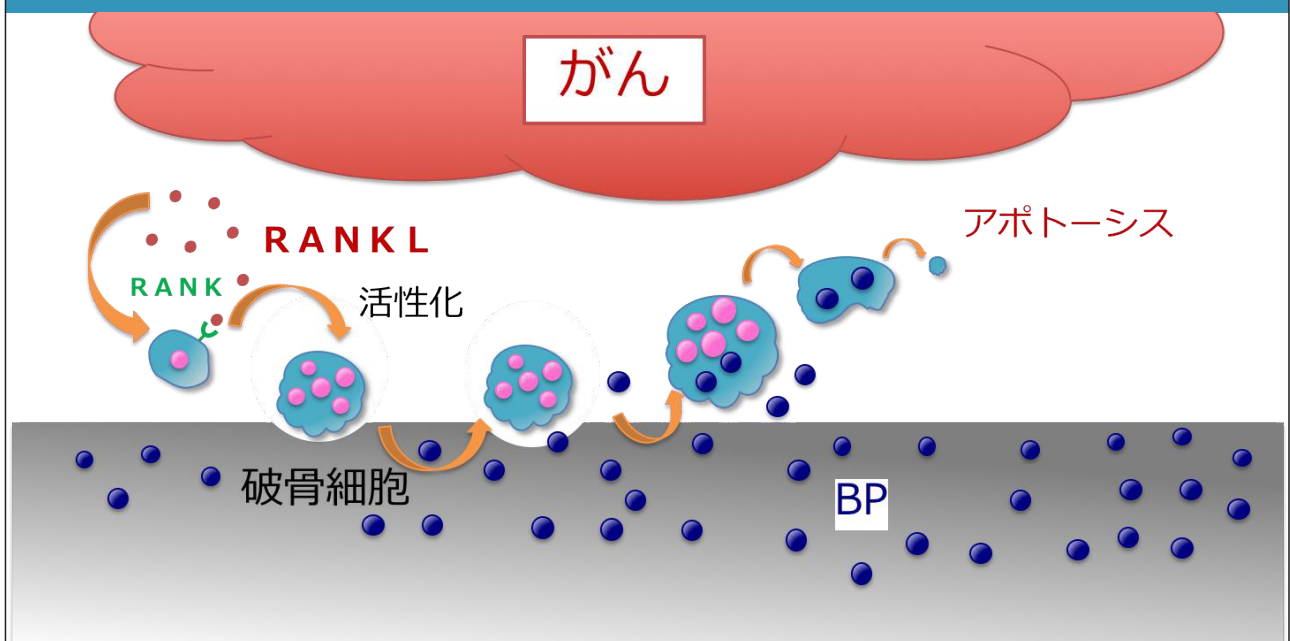
頭頸部放射線療法
化学放射線療法

薬剤関連顎骨壊死 (MRONJ)

緩和ケア

参考資料

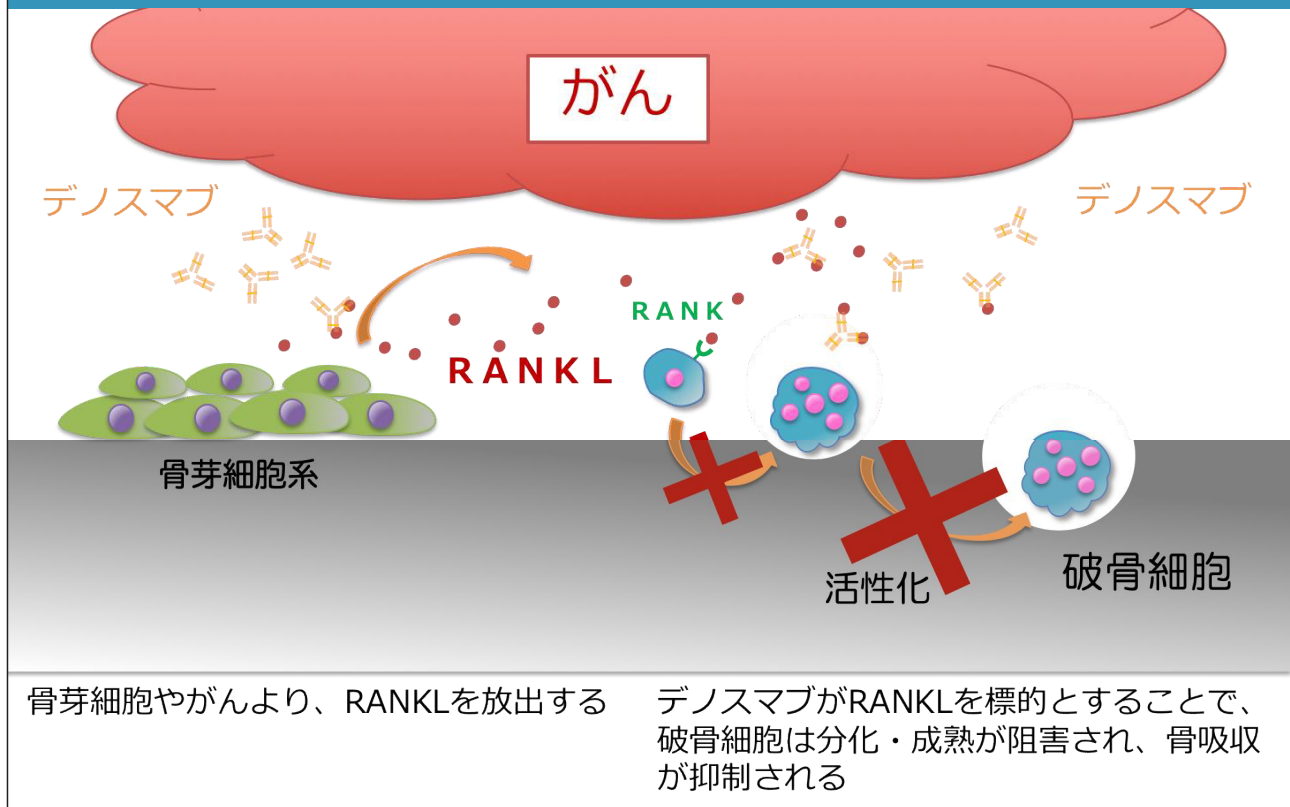
BPの作用



活性化した破骨細胞が骨を吸収する際に、骨内のBPを細胞内に取り込む

BPを吸収した破骨細胞はアポトーシスをおこし、骨吸収は起こらない
吸収窩が無い為、がん細胞も浸潤しない

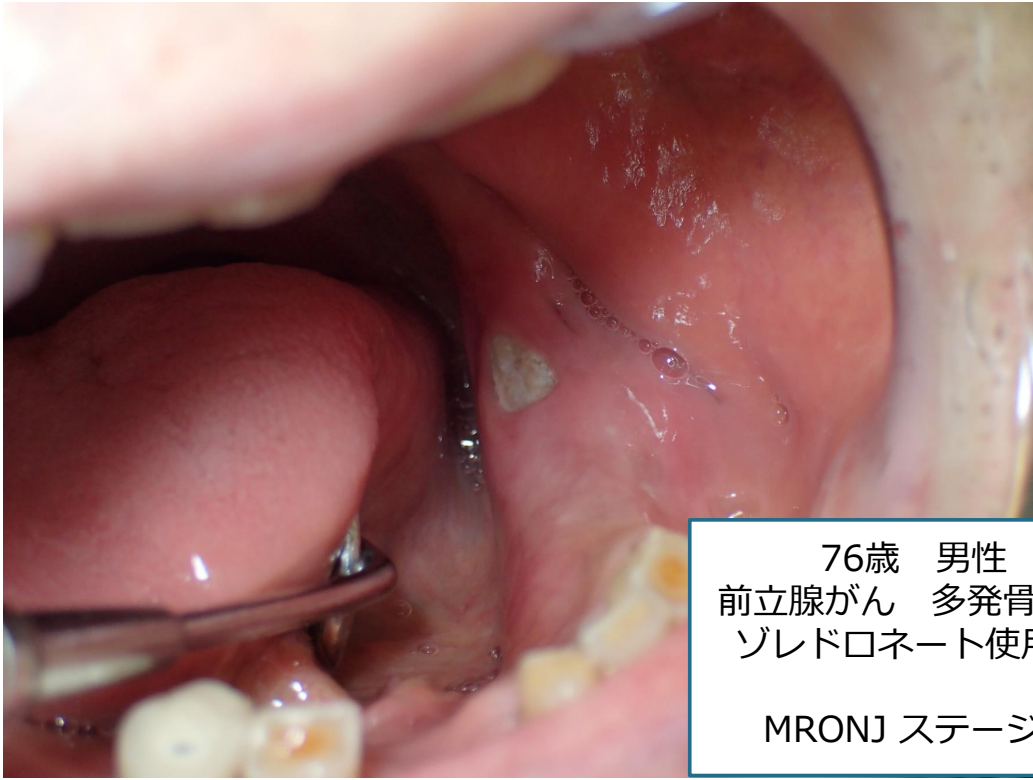
デノスマブの作用



BMAの副作用

- 急性腎不全
- うっ血性心不全
- 低カルシウム血症
- 間質性肺炎
- **薬剤関連顎骨壊死 (MRONJ)**
- 外耳道骨壊死
- 大腿骨の非典型性骨折

MRONJ ステージ1



MRONJ ステージ2



MRONJ ステージ3



72歳 女性
多発性骨髄腫
デノスマブ使用中
オトガイ部に及ぶ感染
MRONJ ステージ3

薬剤関連顎骨壊死の診断基準

- 薬剤関連顎骨壊死 (**M**edication-**R**elated **O**steon**e**crosis of the **J**aw: **MRONJ**)
- 以下の3項目の診断基準を満たした場合にMRONJと診断する

1. 現在あるいは過去に**骨吸収抑制薬**か**血管新生阻害薬**による治療歴がある
2. 顎骨への放射線照射歴がなく、骨病変が顎骨へのがんの転移でない
3. 医療従事者が指摘してから**8週間以上**持続して、口腔・顎・顔面領域に骨露出を認めるか、または**口腔内・外の瘻孔からプローブなどで触知される骨を8週間以上認める**

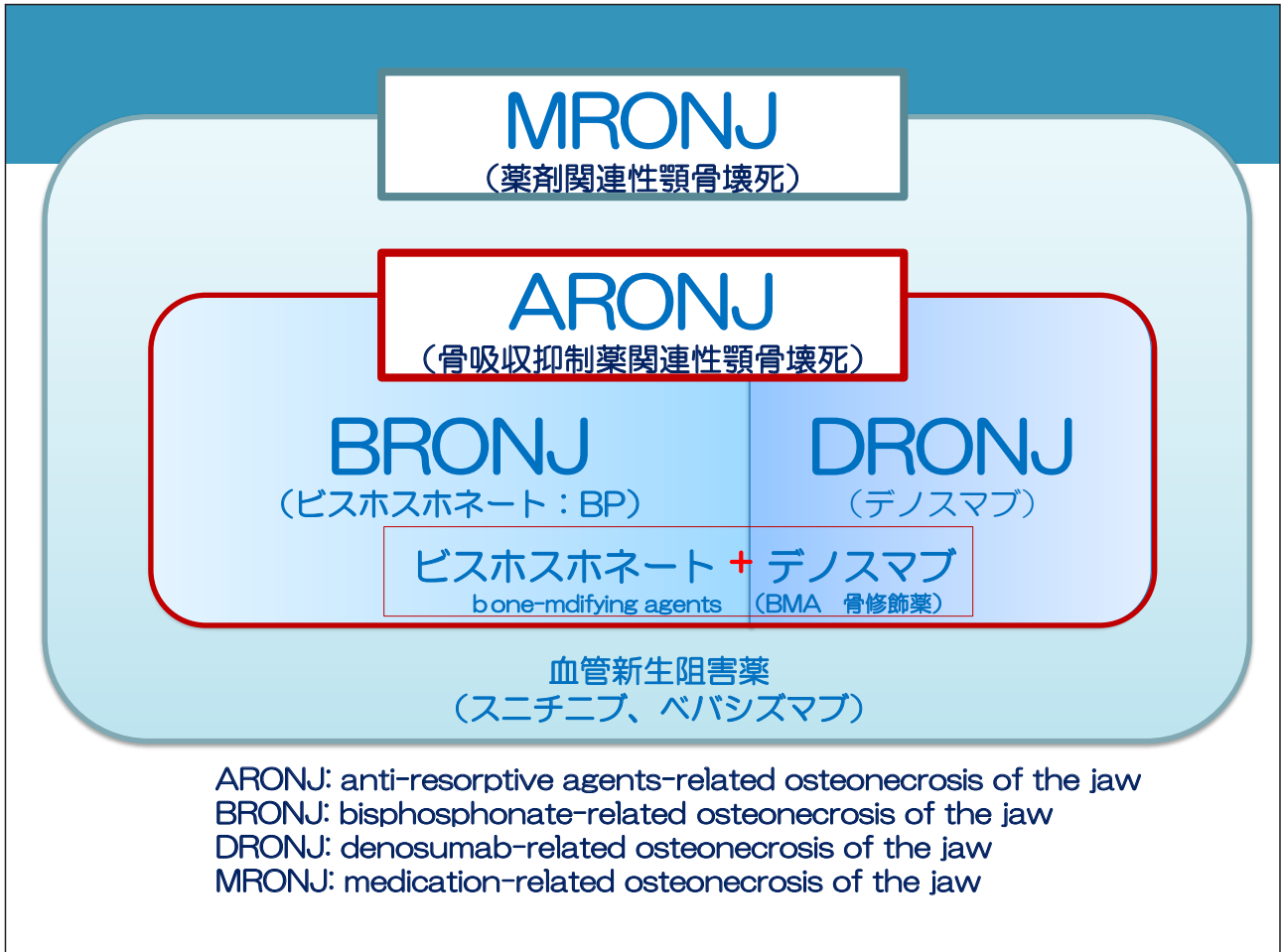
※ ただし、ステージ0には、この基準は適応されない

AAOMS（米国口腔顎顔面外科学会）のポジションペーパーより

国内のがん治療でのMRONJ原因薬

分類		一般名	製品名	投与方法
骨吸収抑制薬				
BP	第2世代	パミドロネート	アレディア	注射(4週 1回) 30-90mg
	第3世代	ゾレドロネート	ゾメタ	注射(3-4週1回)4mg
抗RANKL抗体		デノスマブ	ランマーク	皮下(4週1回)60mg
血管新生阻害薬				
チロシンキナーゼ阻害薬		スニチニブ	スーテント	経口(1日1回) 37.5-50mg
		ソラフェネブ	ネクサバル	経口 (1日2回)800mg
抗VEGF ヒトモノクローナル抗体		ベバシズマブ	アバスチン	点滴(2-3週1回)

✓ 同様の薬理作用をもつ同系統の薬剤においても潜在的リスク



MRONJの機転

- 骨代謝回転抑制作用
 - 正常な骨代謝回転が行われず、骨のリモデリングが阻害
- 免疫抑制作用
- 軟組織毒性
 - 上皮細胞のリモデリングおよび遊走抑制
- 血管新生抑制作用
 - 血管新生阻害、血管内皮細胞の増殖抑制作用で顎骨内の血管が消失

いずれも正確な病態生理は明らかではない
デノスマブでは、免疫抑制作用や軟組織毒性は明かではない

MRONJの基本的対応

1. リスクの可及的除去

- BMAや血管新生阻害薬開始前の歯科受診
- 口腔健康管理

2. MRONJの初期での発見・治療

- ステージが上昇すると治療に難渋

MRONJ発症のリスク因子

薬剤	種類	BP世代、抗RANKL抗体
	窒素の含有	窒素含有＞窒素非含有
	原因疾患	悪性腫瘍＞骨粗鬆症
	投与経路	注射＞経口
	投与量・投与期間	内服薬は4年以上
局所性	骨への侵襲的歯科治療	抜歯・歯科インプラント手術など
	不適合義歯、過大な咬合力	
	口腔衛生状態	炎症や感染
	好発部位	下顎＞上顎、骨隆起
全身性	がん	抗がん治療による免疫低下など
	糖尿病、関節リウマチ、骨軟化症、腎透析、貧血、骨Paget病など	
先天性	SNP	MMP-2、P450-2C遺伝子など
生活歴	喫煙、飲酒、肥満	
併用薬	抗がん薬、副腎皮質ステロイド薬	
	エリスロポエチン	
	血管新生阻害薬	ベバシズマブ、スニチニブなど

MRONJのリスク因子 局所性に起因

- 1. 抜歯など骨への侵襲を及ぼす外科処置**
 - 抜歯はMRONJ発症リスクを7倍に上昇させる
- 2. 不適合義歯、過大な咬合力**
 - 不適合義歯はMRONJ発症リスクを3倍に上昇させる
- 3. 口腔衛生状態の不良、感染や炎症巣の存在**
 - 歯周病、歯肉膿瘍の存在はMRONJ発症リスクを7倍に上昇させる
- 4. 好発部位**
 - MRONJ発症率は上顎：下顎=1:2、骨隆起や顎舌骨筋線の隆起

AAOMS（米国口腔顎顔面外科学会）、顎骨壊死検討委員会のポジションペーパーより

MRONJのリスク因子 薬剤に起因

1. 薬の効力比

- デノスマブ≧ゾレドロン酸>パミドロネート

2. 投与経路

3. 治療期間

- BP薬の場合には、使用期間が長いほど発生率は高い

AAOMS（米国口腔顎顔面外科学会）、顎骨壊死検討委員会のポジションペーパーより

MRONJのリスク因子 その他

1. 年齢

- MRONJ発生は10歳につき9%上昇

2. 併用薬

- 副腎皮質ステロイド薬や免疫抑制薬、化学療法の前歴

3. 糖尿病

4. ライフスタイル

- 喫煙・飲酒などの習慣

AAOMS（米国口腔顎顔面外科学会）、顎骨壊死検討委員会のポジションペーパーより

口腔衛生管理によるMRONJ予防

- 予防的歯科治療を受けた場合はMRONJ発生が33～50%まで低下



- 治療開始前からの歯科介入が重要
 - 治療開始前のスクリーニング
 - 適切な歯科治療の介入

投与前の歯科治療

- 医科主治医からの紹介
- 患者教育
 - MRONJの発症と予防
 - 口腔健康管理の重要性
- 口腔衛生管理
- 口腔状態の確認と感染源の除去、リスクの除去

投与前の歯科治療

・ 全顎的な口腔健康管理

- 義歯の適合確認
- う蝕治療・歯周治療、補綴処置
- リスク因子の除去（骨隆起、大きな分葉状）
- 口腔衛生指導（口腔衛生の重要性、MRONJについて）

・ 感染源の除去

- 保存不可や予後不良な歯の抜歯
- 口腔と交通する埋伏歯

➔投与は時間的猶予があれば**骨性治癒（2～3ヶ月）**、なければ**上皮化（14～21日）**後に開始

予防的な抜歯の基準

患者側の因子

1. 残存歯の状況

- 「予後不良」な歯は積極的に抜歯を検討

2. 患者の理解度

- 口腔健康管理の意識・重要性を理解し実行できるか
- 口腔内トラブル時、すぐ歯科を受診してくれるか

3. 問題となる歯の部位

- 上顎は下顎より骨壊死発症リスクが低い

治療側の因子

1. がん治療の緊急性

- 抜歯創部の治癒期間（2週間程度）を確保できるか
- 待てない場合は抜歯とせず保存的な歯科処置で対応

2. 予後

- 6ヶ月に満たない場合は骨壊死発症リスクは低いか

3. 骨壊死発症リスクの多寡

- BMA継続予定期間
- 年齢、原疾患、化学療法・ステロイドの既往など

（UCLAにおける「放射線性顎骨壊死」リスクのための治療前抜歯基準に準拠）

BMA開始前の患者の歯科治療事例

- 30歳代女性、乳がん再発
- 化学療法中（パクリタキセル／毎週）
- 骨転移が見つかりデノスマブ開始予定
- 開始前の口腔内精査・管理依頼



口腔内

- 清掃状態は概ね良好
- 右上7に歯根にまで達する大きなう蝕あり
- 両側下顎水平埋伏智歯あり（感染の既往なし）
- その他問題となるような歯性病巣なし

血液検査所見

白血球	5200/μL
好中球	60%
血小板	18万/μL
肝・腎機能に問題なし	

BMA開始前の患者の歯科治療事例 歯科診療上得ておくべき情報・注意すべき事項

- **今後のがん治療のスケジュール**
 - どのような治療が、いつ行われるか？
 - ✓現在の化学療法は継続
 - ✓BMAの開始はしばらく待てる
- **血球の状況と今後予想される推移**
 - ✓抗がん剤による軽度の血球減少あり
- **観血的歯科処置（抜歯）の可否について**
 - ✓抜歯が必要な場合は抗がん剤治療を延期して抜歯に備えるとのこと

BMA開始前の患者の歯科治療事例 歯科治療計画

- **セルフケア指導**
 - 両側下顎の半埋伏智歯
 - 感染の既往がないため、今回は抜歯とせず保存的管理で対応
 - ワンタフトブラシでの清掃を指導
- **BMA使用中の口腔に関する注意事項の説明**
 - 口腔内を清潔に保つこと
 - 定期的な歯科チェック・ケアの推奨
 - 口内に症状が出た場合、放置せずに相談すること
 - BMA開始後は、抜歯は原則禁止
- **歯科治療（右上7）**
 - 遠心の金属冠辺縁から歯肉縁下深くに達する大きなう蝕
 - 現在症状はないが、今後抜歯が不可避になる可能性があり、できればBMA開始前の抜歯が望ましい

BMA開始前の患者の歯科治療事例 がん主治医との連携

患者さんのご紹介ありがとうございました。口腔内拝診させていただきました。

口腔内のリスク因子として、右上7に歯肉縁下にまで至る大きなう蝕が認められました。

対応として以下の2つの方針を提供いたします。

1. 可能であれば、右上7はランマーク開始前に抜歯を推奨いたします。（抜歯後2週間程度の治癒期間を頂ければ、ランマークは開始いただけると考えます）
2. 抜歯が状況的に困難であれば、非観血的・保存的な歯科処置にて右上7は経過を見させていただきます

→ 治療方針について主治医と相談、患者の意向も考慮し、
右上7はBMA開始前に抜歯となった

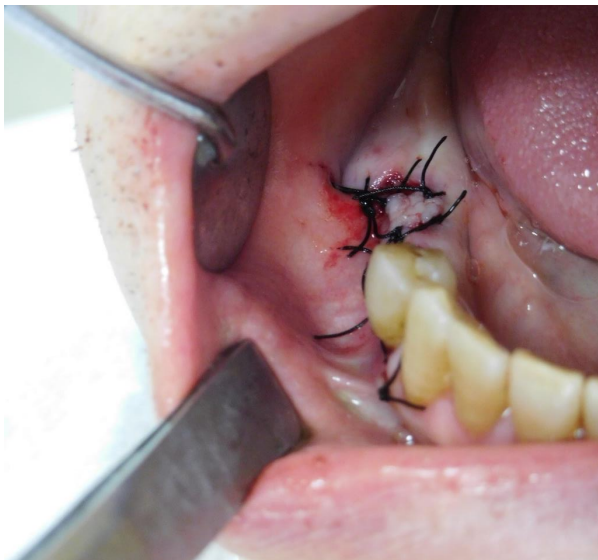
侵襲的歯科治療

- 抗がん治療は中止が困難であり、**継続下に侵襲的歯科治療を行う場合もある**
- BPが休薬できる場合は、可能であれば**2ヶ月以上**が望ましい
- 口腔健康管理の徹底

侵襲的歯科治療

- **抗菌薬の術前投与**（SSIの概念）
 - ペニシリン系、セフェム系が第一選択
- 炎症巣、骨の鋭縁は除去し、**完全閉鎖創**とする
 - 減張切開など併用する
 - 閉鎖創にするすることで抜歯窩の細菌は1/10に減少
- 術後抗菌薬は継続投与
- **BMAの再開**
 - 術後**2～3ヶ月前後（骨性癒着）**が望ましい
 - 困難な場合は少なくとも**術後14～21日後（上皮化）**に指示

完全閉鎖創の例



抜歯後の創傷治癒遅延

- 抜歯後治癒遅延があった場合、まず**4週間**は慎重に経過観察
- **骨露出が8週間以上続く**場合
- 骨露出を認めない場合でも、**オトガイ部の知覚異常**や**口腔内瘻孔**、**深い歯周ポケット**、**単純X線写真で軽度の骨溶解**を認めた場合



専門的治療を要する

✓ 特に**がんの骨転移**、**ステロイド併用**などの**リスク**患者は要注意

がん治療におけるMRONJの発生率

分類	一般名	発生頻度
骨吸収抑制剤		
BP	第2世代 パミドロネート	不明
	第3世代 ゾレドロネート	0.7-12.2%
抗RANKL抗体	デノスマブ	0.7-2.3%
血管新生阻害薬		
チロシンキナーゼ阻害薬	スニチニブ	不明
	ソラフェニブ	不明
抗VEGF ヒトモノクローナル抗体	ベバシズマブ	0.2%

MRONJの病期分類と症状

病期	症状
At risk category	顎骨の露出、壊死を認めないが、経口または経静脈的にBMAや血管新生阻害薬が投与されている
ステージ0	骨露出・骨壊死なし 深い歯周ポケット、歯の動揺、粘膜潰瘍、腫脹、膿瘍、開口障害、オトガイ部の知覚異常（Vincent症状）、歯原性ではない痛み 骨槽骨硬化、歯槽硬線の肥厚・硬化、抜歯窩残存
ステージ1	無症状で感染を伴わない骨露出・壊死または骨を触知できる瘻孔 骨槽骨硬化、歯槽硬線の肥厚・硬化、抜歯窩残存
ステージ2	感染を伴う骨露出・壊死または骨を触知できる瘻孔 骨露出部に疼痛、発赤や排膿 骨槽骨から顎骨に及ぶびまん性骨硬化／骨溶解の混合像、下顎骨の肥厚、骨膜反応、上顎洞炎、腐骨形成
ステージ3	ステージ2に加えて1つ以上の下記症状を伴う 骨槽骨を越えた骨露出・骨壊死（下顎下縁や下顎枝、上顎洞、頬骨）、病的骨折や口腔外瘻孔、鼻・上顎洞口腔瘻孔形成、周囲骨（頬骨、口蓋骨）・下顎下縁や上顎洞への骨硬化／骨溶解進展

MRONJの治療方針

1. MRONJの進展抑制
2. 疼痛、排膿、知覚異常などの症状緩和と感染制御によるQOLの維持
3. 定期的な患者教育および経過観察、口腔健康管理の徹底

AAOMS（米国口腔顎顔面外科学会）、顎骨壊死検討委員会のポジションペーパーより

MRONJの治療

病期	治療
At risk category	患者の評価を行う 患者教育
ステージ0	鎮痛薬や抗菌薬による全身管理
ステージ1	洗口薬の使用 瘻孔や歯周ポケットに対する洗浄 局所的抗菌薬の塗布・注入
ステージ2	上記に加え 鎮痛薬や抗菌薬による全身管理 難治例に対しては、複数の抗菌薬の併用、長期抗菌薬療法、連続 静注抗菌薬療法、腐骨除去、壊死骨搔爬、顎骨切除
ステージ3	上記に加え 腐骨除去、壊死骨搔爬、感染源となる骨露出／壊死骨内の歯の抜 歯、栄養補助剤や点滴による栄養管理、壊死骨が広範囲に及ぶ場 合、顎骨の辺縁切除や区域切除

※ 病期に関係なく、分離した腐骨片は非病変部の骨を露出させることなく除去
※ 露出壊死骨内の症状のある歯は、抜歯を検討する

MRONJの治療方針

ステージ0	ステージ1	ステージ2	ステージ3
-------	-------	-------	-------

保存療法

- ・ 局所洗浄
- ・ 抗菌薬

外科療法

- ・ 腐骨除去術
- ・ 周囲の搔爬
- ・ 顎骨切除術

抗菌薬投与について

・ 抗菌薬の選択

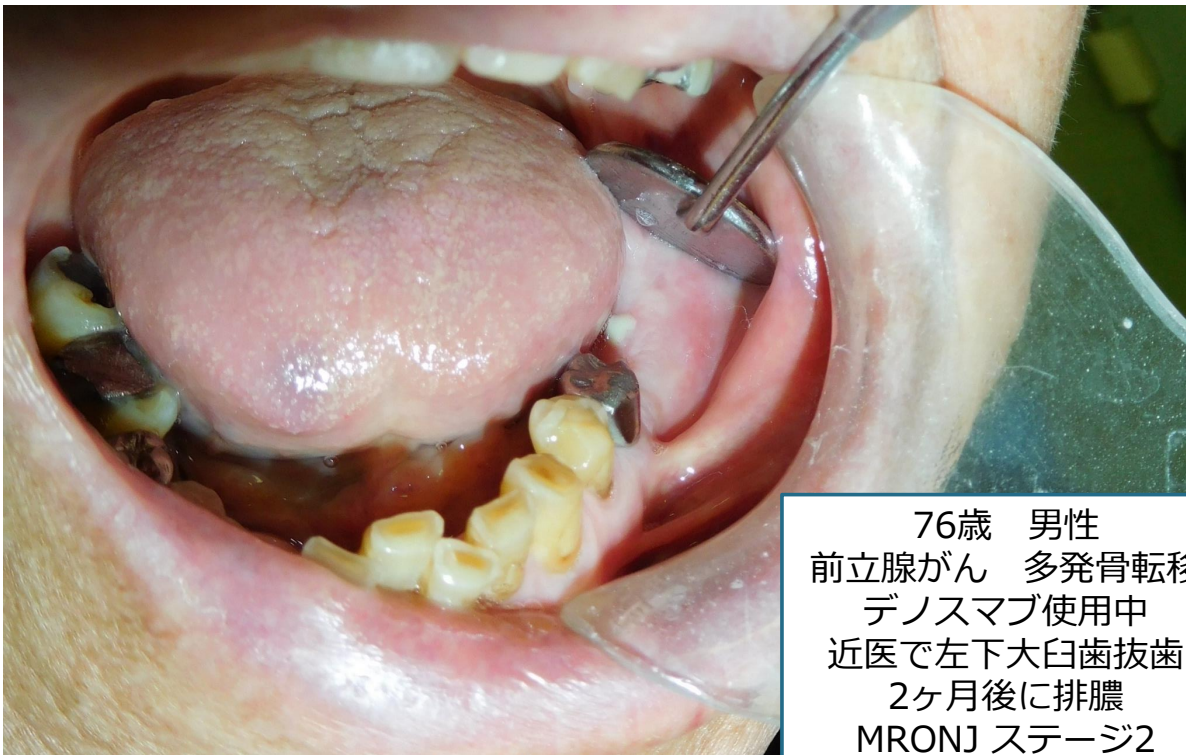
- 第一選択はペニシリンやセフェム系抗菌薬
- ペニシリンにアレルギーがある場合
 - ・ キノロン、メトロニダゾール、クリンダマイシン、ドキシサイクリン、エリスロマイシン

・ 治療期間

- 長期間と記載されているが、具体的な期間は不明

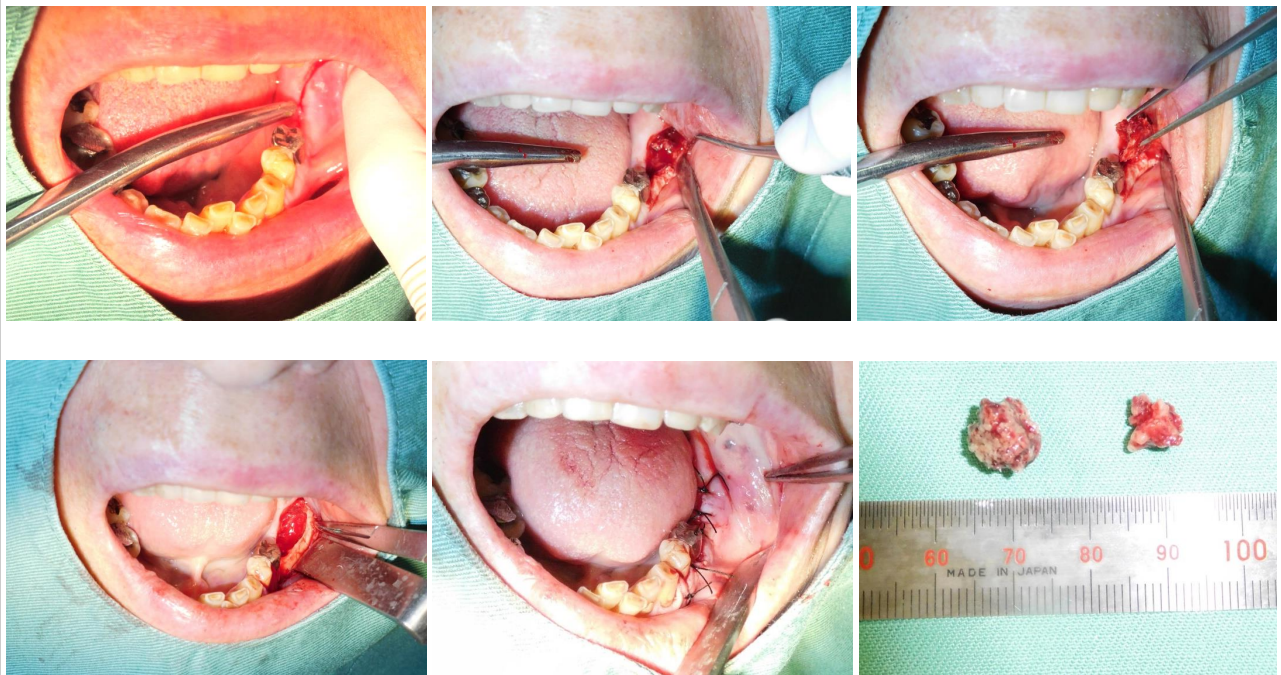
AAOMS（米国口腔顎顔面外科学会）、顎骨壊死検討委員会のポジションペーパーより

MRONJステージ2



76歳 男性
前立腺がん 多発骨転移
デノスマブ使用中
近医で左下大白歯抜歯
2ヶ月後に排膿
MRONJ ステージ2

MRONJの外科療法



がん治療総論

がん外科手術

がん薬物療法

頭頸部放射線療法
化学放射線療法

MRONJの治療

・ 医科主治医と十分な協議の上で治療計画を立案する

- がんの状態
- 全身状態
- 生命予後
- 口腔状態

AAOMS（米国口腔顎顔面外科学会）、顎骨壊死検討委員会のポジションペーパーより

薬剤関連顎骨壊死
(MRONJ)

緩和ケア

参考資料

まとめ

- BMAおよび血管神経障害薬使用前の口腔内チェック・口腔健康管理は必須
- 投与中・投与後は、口腔健康管理を定期的に行い、予防やMRONJの早期発見に努める。感染兆候があっても早期からの介入で、寛解や維持・向上につながる
- 患者の病態にあわせた歯科介入を

がん医療における 緩和ケアと口腔健康管理

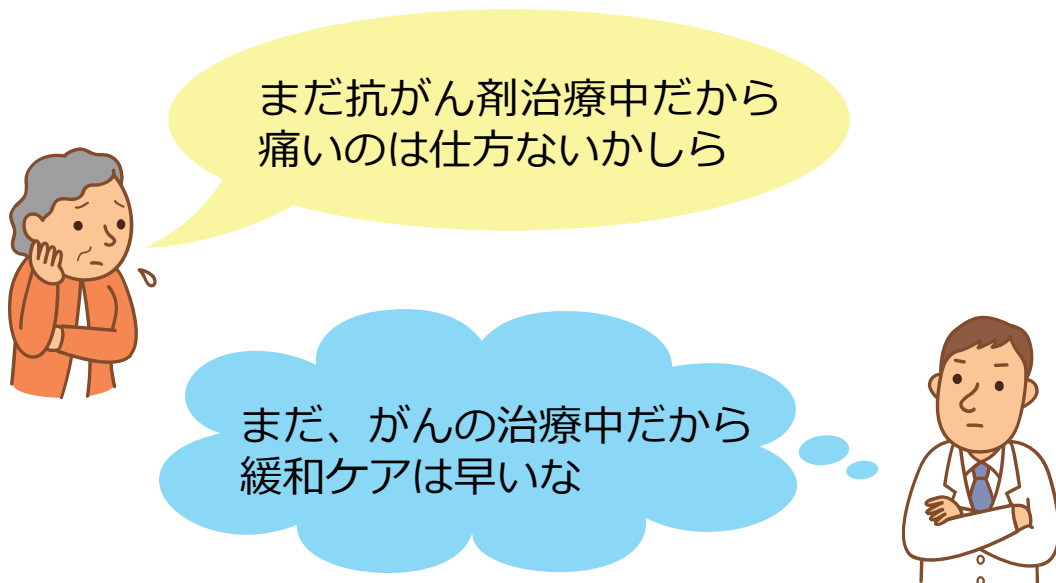
- (1) 緩和ケア概論
 - 1) 緩和ケアとは
 - 2) 緩和ケアの有効性
 - 3) 緩和ケアをとりまく言葉
 - 4) 基本的緩和ケア
 - 5) 食に関する事例
 - 6) まとめ
- (2) 緩和ケア研修会(PEACE)について
 - 1) PEACE とは
- (3) 療養中のがん患者の口腔の症状緩和と口腔健康管理
 - 1) 療養中のがん患者の口腔トラブル
 - 2) 口腔乾燥
 - 3) 口腔の感染症
 - 4) 口腔カンジダ症
 - 5) 口臭
 - 6) 口腔内出血
 - 7) まとめ

メッセージ

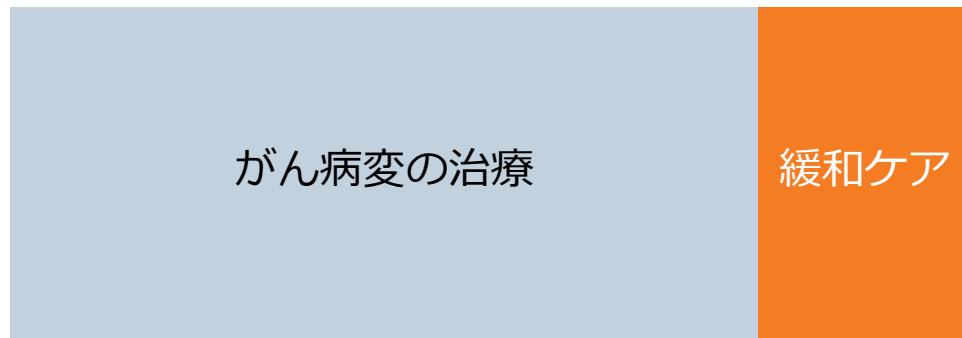
- 緩和ケアは「病気の時期」や「治療の場所」を問わず提供され、苦痛（つらさ）に焦点をあてるケアである
- 基本的な緩和ケアはすべての医療従事者が提供すべきケアである
- つらさとともに、病気に伴う患者さんの生活の変化や気がかりに対応することが重要である
- いつでも、どこでも、切れ目のない質の高い緩和ケアを受けられることが大切である

ある臨床場面

- 抗がん剤治療中の患者さん、最近痛みが強くなり、日常生活を送るのがつらくなっている



従来のがん医療のモデル



診断時

死亡

- 積極的ながん病変への治療が終了したのちに、緩和ケアに移行する

世界保健機関; 武田文和・訳. がんの痛みからの解放とパリアティブ・ケア
-がん患者の生命のよき支援のために-(1993)

緩和ケアの定義（WHO）

- 緩和ケアとは、生命を脅かす病に関連する問題に直面している患者とその家族のQOLを、痛みやその他の身体的・心理社会的・スピリチュアルな問題を早期に見出し的確に評価を行い対応することで、苦痛を予防し和らげることを通して向上させるアプローチである

緩和ケア関連団体会議による定訳

包括的がん医療モデル



診断時

死亡

- がん病変への治療と緩和ケアは別々に提供されるものではなく、有機的に連携し継続的に提供される

世界保健機関; 武田文和・訳. がんの痛みからの解放とパリアティブ・ケア
-がん患者の生命のよき支援のために-(1993)

緩和ケアの対象は？

- 生命を脅かす病に関連する問題に直面した患者と家族
 - 「痛み」だけが対象の症状ではない
 - 「がん」に限ったことではない
 - 「終末期」に限って提供されるケアでない

様々な場面で緩和ケアが必要



難治がんの診断など悪い知らせ



がん治療中に生じるつらい症状



経済的負担、家族の問題など



がんの進行、終末期のケア

これらすべての場面で、歯科医師として関与することができます

緩和ケアを適応すると

ORIGINAL ARTICLE

Early Palliative Care for Patients with Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer

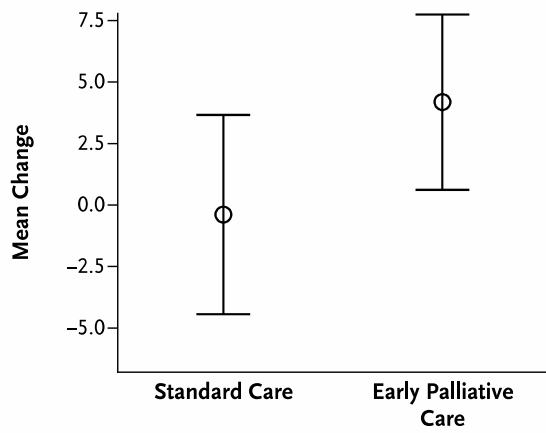
Jennifer S. Temel, M.D., Joseph A. Greer, Ph.D., Alona Muzikansky, M.A.,
Emily R. Gallagher, R.N., Sonal Admane, M.B., B.S., M.P.H.,
Vicki A. Jackson, M.D., M.P.H., Constance M. Dahlin, A.P.N.,
Craig D. Blinderman, M.D., Juliet Jacobsen, M.D., William F. Pirl, M.D., M.P.H.,
J. Andrew Billings, M.D., and Thomas J. Lynch, M.D.

- 転移のある非小細胞肺癌を対象とした試験
- Standard群 (n=74)
 - 従来通りの抗がん治療、主治医の判断で緩和ケア導入
- Early Palliative Care群 (n=77)
 - 診断後早期から緩和ケア専門医・看護師が介入

Temel J. N Engl J Med, 2010

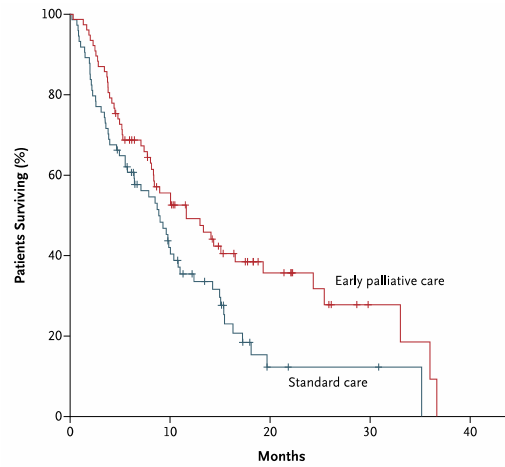
Primary Outcome

A FACT-L



早期緩和ケア群でQOLが有意に向上し、抑うつ症状を呈する患者が少なかった

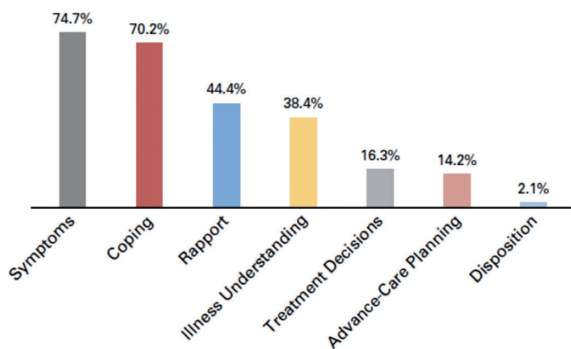
Secondary Outcome



積極的治療を受けた患者が少ないにもかかわらず生存期間の中央値も長かった

Temel J. N Engl J Med, 2010

どのような介入が有効か？



- 症状緩和（痛みと倦怠感が多い）
- コーピングの向上
- ラポールの形成促進
- 病状理解の促進
- 意思決定支援
- ACP

Temel J. J Clin Oncol, 2017

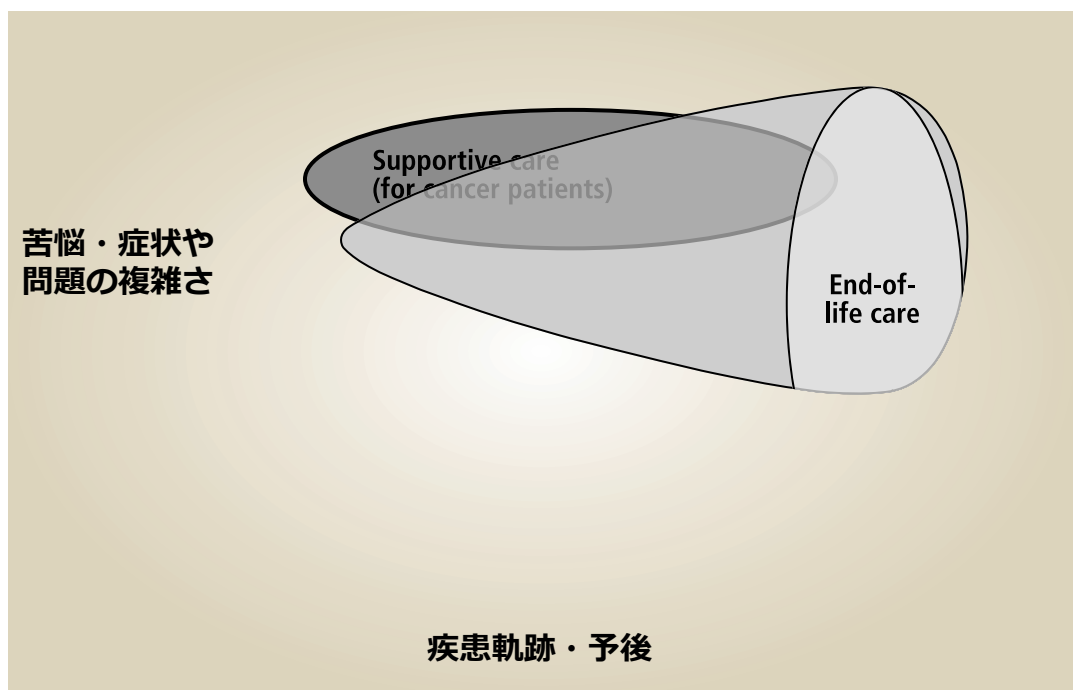
緩和ケアをとりまく言葉

- ターミナルケア Terminal Care
 - 1950年代に米国や英国で提唱され、人が死に向かってゆく過程を理解して医療のみでなく人間的な対応をすることを主張
- ホスピスケア Hospice Care
 - 1970年代から英国で始まったホスピスでの実線を踏まえて提唱され、死にゆく人への全人的アプローチの必要性を主張
- 緩和ケア Palliative Care
 - 1980年代カナダで提唱され、ホスピスケアの考え方を受け継ぎ、国や文化の違いを越えて苦痛に焦点をあて、積極的なケアを提供することを主張され、1989年、2002年にWHOがその概念を定式化

緩和ケアをとりまく言葉

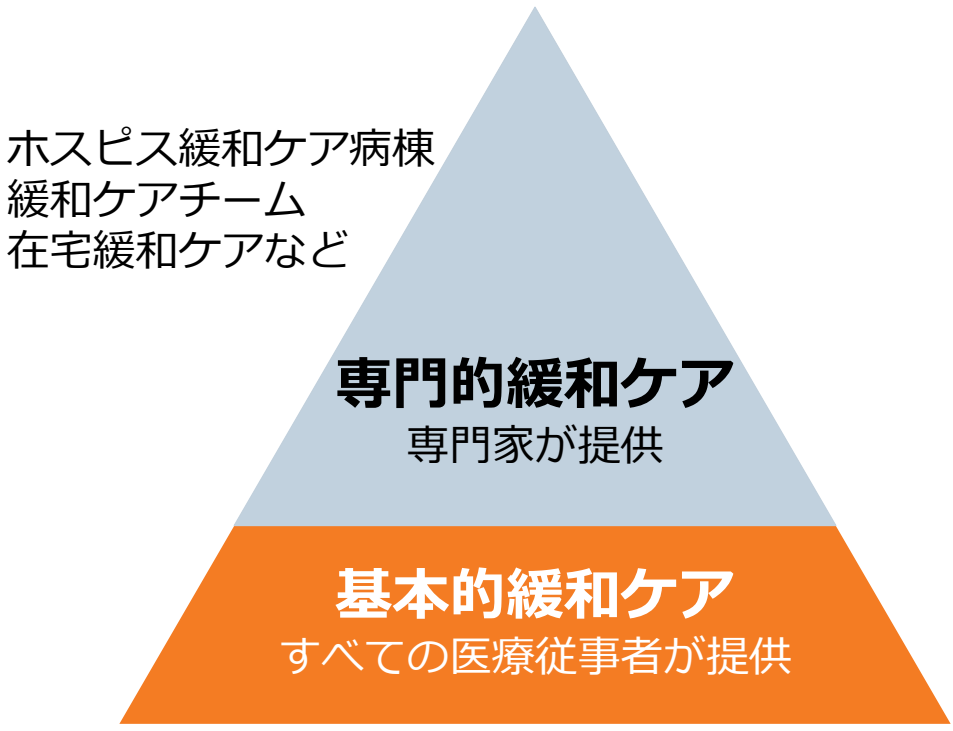
- サポートィブ・ケア Supportive Care
 - 1980年代にアメリカやヨーロッパでがん治療から発展した考え方でがん自体またはがん治療に伴う有害事象を予防し管理する治療のことを指す
- エンド・オブ・ライフ・ケア End of Life Care
 - 1990年代からアメリカやカナダで高齢者医療と緩和ケアを統合する考え方として提唱され、人生の終焉を迎える時期に関する支えや助けのあらゆる要素を指す

ことばが表す概念



EAPC White Paper, 2009

緩和ケアの提供体制



基本的緩和ケア

- 患者・家族が持つ苦痛（つらさ）に気づくこと
- つらさを評価（アセスメント）すること
- つらさに多職種で対処すること
- 自分で対処できない時には専門家に相談ができること
- 患者に死が訪れるまで、生きていることに意味を見出せるようなケアを行うこと

つらさに目を向ける

- 患者さんの持っている苦痛を捉えるためには患者さんに聞いてみなければならない



- 「閉じた質問」で問いかけると、どのような苦痛があるか評価できない

開かれた質問から始める

- まず「開かれた質問」（はい/いいえで答えることができず、受け手の自由な応答を促す質問）で心配していることを聞く

困っていることは
何ですか？

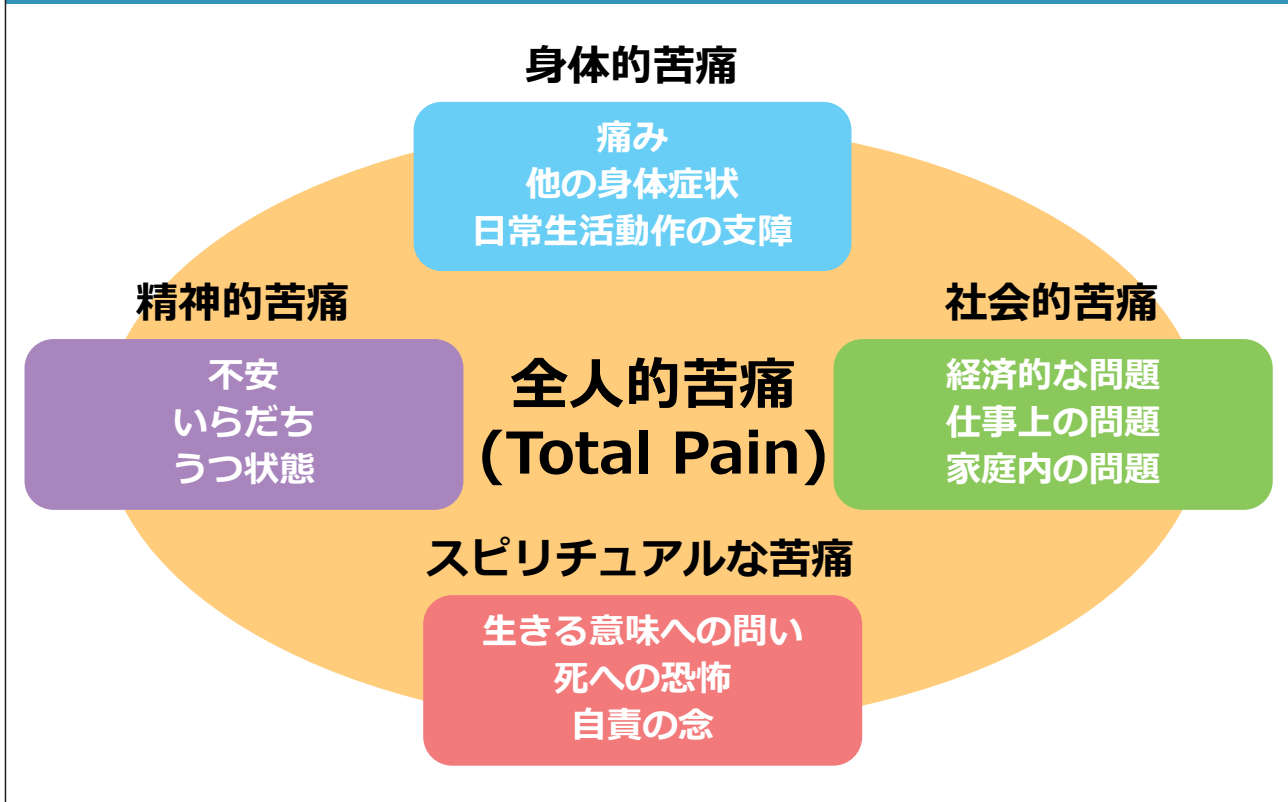


がん患者は様々な症状に悩まされる

- がん患者の70%は痛みを感じる
- 痛みだけでなく、複数の苦痛症状を体験
 - 倦怠感（32～90%）
 - 呼吸困難（10～70%）
 - 悪心・嘔吐（6～68%）
 - 食欲不振（30～92%）
 - 抑うつ（3～77%）
 - 不安（13～79%）

Grond S. J Pain Symptom Manage, 1994
Solano JP. J Pain Symptom Manage, 2006

全人的苦痛



患者さんの気がかりに気づくこと

- 気がかりは**病気に伴う症状だけに限ったことではない**
- 今後の見通しについて話し合うことは重要
- 特に、今後の生活に関して話し合うことは、治療と同様に非常に重要なことである

患者さんの気がり 治療の見通しに関すること

- 自分の病状がどのような経過をたどるのか知りたかった
- 小さい子どもがいたので、安心して治療できるか不安だった
- どのくらい休業すれば良いのか見当がつかず、先が不安だった



がんの社会学に関する合同研究班
がん体験者の悩みや負担等に関する実態調査報告書
<http://cancerqa.scchr.jp/sassi1.html>

患者さんの気がり 生活に関すること

- 退院したが、少し動いては横になっての生活で家事ができなかった
- 胃切除後で食が細くなり、食に対しての楽しみがないのに、食事を作らなければいけないのがしんどかった
- 仕事上飲酒の機会が多かったので、習慣を変えるのが大変だった



がんの社会学に関する合同研究班
がん体験者の悩みや負担等に関する実態調査報告書
<http://cancerqa.scchr.jp/sassi1.html>

患者さんの気がり 生き方に関すること

- 乳房切除により女性でなくなったような気持ちになった
- がんをどのように受け止めるかという葛藤が長く続いた
- これで一生が終わりなのかと、家のこと、生活のことを考えるだけで情けなく思えた



がんの社会学に関する合同研究班
がん体験者の悩みや負担等に関する実態調査報告書
<http://cancerqa.scchr.jp/sassi1.html>

様々な場面で緩和ケアが必要



難治がんの診断など悪い知らせ



がん治療中に生じるつらい症状



経済的負担、家族の問題など

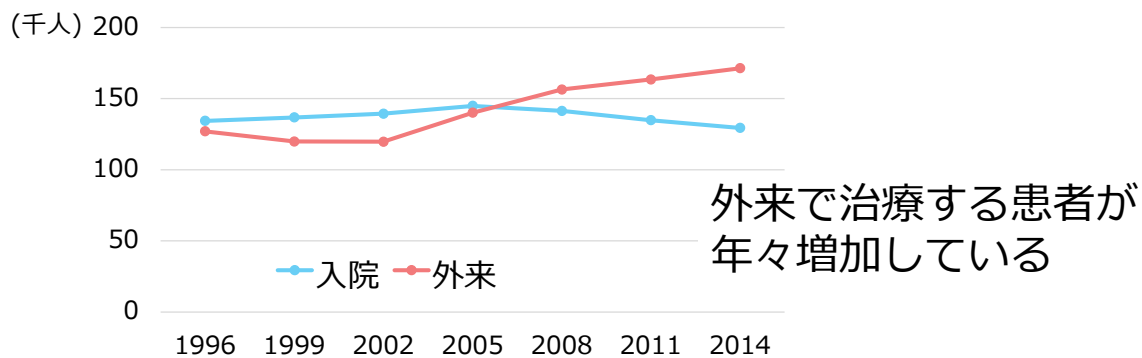


がんの進行、終末期のケア

これらすべての場面で、歯科医師として関わることができます

がん治療の場は入院から外来へ

- がん治療の場は入院から外来へ急速に移行している
- 緩和ケアを含む包括的ながん医療が、入院中に限らず行われる必要がある



厚生労働省 平成23年度患者調査

切れ目のない緩和ケアのために

- **基本的な緩和ケアは、がんを診療するすべての医療従事者が提供する**
- 病気の時期に関わらず、患者や家族の苦痛に焦点を当てて対応する
- 苦痛が取りきれず、症状緩和が困難な患者は専門的緩和ケアに紹介する
 - 緩和ケアチーム
 - 緩和ケア病棟の医師をはじめとするスタッフ
 - 在宅で専門的な緩和ケアを提供する診療所
 - がん看護・緩和ケアに関連する専門・認定看護師など

60歳代女性

- 1ヶ月前より心窩部痛と食欲不振を自覚
前医を受診し、精査の結果、膵臓がんStage IV
の診断
- 抗がん剤治療を検討する
- 身体的な痛みがあることに気づく
 - 心窩部痛を腫瘍に伴う内臓痛と判断し、オピオイドを
導入、痛みの程度を見ながら投与量の調整を行う
 - 心窩部痛に対して神経ブロックの適応がないか、ペイ
ン・クリニック医に相談する
 - 痛みのコントロールがつかない時には、緩和ケアチー
ムなどの専門家に相談する

60歳代女性

- 治癒することができない病に急に罹患したこと
に対する動揺や気持ちの落ち込みに気づく
- 妻として、母としての役割が揺らぐことに対す
るつらさがあることに気づく
 - 患者の思いを傾聴する
 - 多職種でアプローチし、必要に応じて専門家からのア
ドバイスをもらう
- できるだけ苦痛なく、これまで通りの生活がで
きるようなサポートを考える
 - 「食べること」に対するサポートも重要

60歳代女性

- その後病状が進行し、積極的抗がん治療が中止となる
- 経口摂取量が減少し、休んでいる時間が多くなる
- これからの時間をどこでどのように過ごして行きたいかを患者・家族とともに相談する
- 食事に対する考え方を話し合い、家族も一緒にできるケアを工夫する
- 最期の時まで尊厳が保たれるようなケアを続ける

終末期と食事

- 病状が進行してくると、病気そのもののために徐々に経口摂取量が低下してくる
- 「食べられないから病気が進む」わけではない
- 食べたい時に、食べたいものを、食べたいだけ食べる
- 脱水が苦痛の原因となることはほとんどなく、むしろ少し脱水傾向の方が楽に過ごせることが多い
 - 口渇感の改善には点滴は有効ではない
 - 口渇感には、口腔内を湿らせたり、氷でマッサージしたり、口腔健康管理を行うことなどが有効

まとめ

- 緩和ケアは「病気の時期」や「治療の場所」を問わず提供され、苦痛（つらさ）に焦点をあてるケアである
- 基本的な緩和ケアはすべての医療従事者が提供すべきケアである
- つらさとともに、病気に伴う患者さんの生活の変化や気付きに対応することが重要である
- いつでも、どこでも、切れ目のない質の高い緩和ケアを受けられることが大切である

2018年 緩和ケア研修会が
ePEACE **変わりました**

e-ラーニングを受けてから…

↓

集合研修へ!

小グループ討議 講義 ロールプレイ

PEACE 緩和ケア

(<https://peace.study.jp/pcontents/top/1/index.html>)

【e-ラーニング受講に関するお問い合わせ】
厚生労働省委託 がん等における新たな緩和ケア研修等事業 e-learning 管理担当
特定非営利活動法人 日本緩和医療学会 (e-peace@jspm.ne.jp) まで **JSPM**

- がん対策基本法に基づき、基本的な緩和ケアについて学ぶことができる研修会が全国各地で開催されている
- **がん診療に携わる全ての医療従事者が対象**で、受講すれば歯科医師や歯科診療に携わる医療従事者にも修了証書が発行される
- e-learningのみの受講も可能で、症状緩和の方法などを、具体的に繰り返し学ぶことができる
- 詳しくは

PEACE 緩和ケア

e-learningで学べる内容

緩和ケア概論

全人的苦痛と包括的アセスメント

がん疼痛

呼吸困難

消化器症状

気持ちのつらさ

せん妄

コミュニケーション

療養場所の選択と地域連携

ACP、看取りのケア、家族・遺族ケア

がん以外の疾患に対する緩和ケア

倦怠感

不眠

緩和的放射線治療・神経ブロックによる症状緩和

社会的苦痛に対する緩和ケア

詳しくは

PEACE 緩和ケア

検索

療養中のがん患者にも 口腔のトラブルはよく見られる

- 口腔乾燥
- 口腔粘膜炎
- 口腔カンジダ症
- 歯性感染症
- 味覚障害
- 口臭
- 口内不衛生・舌苔
- 義歯の不具合・う歯
- 口腔内出血
- 顎骨壊死

上記のような口腔のトラブルが複合的に発生する

参考 : *Symptom Management in Advanced Cancer* :Robert Twycross

終末期がん患者の口腔トラブル

- 70名のがんターミナル患者の口腔内評価

口腔乾燥（日中）	97%
口腔乾燥（夜間）	84%
会話困難	66%
経口摂取困難	51%
口腔内の痛み	31%

口腔トラブルの発生頻度は非常に高い

M. P. Sweeney. *Oral Oncology*, 1998

口腔トラブルの発生頻度

	対象患者 (症例数)	口腔の症状					
		乾燥	不快感	味覚異常	咀嚼困難	嚥下困難	会話困難
Gordon	ホスピス 入院患者 (n=31)	62%	55%	31%	52%		59%
Aldred	ホスピス 入院患者 (n=20)	58%	42%	26%		37%	
Jobbins	ホスピス 入院患者 (n=197)	77%	33%	37%		35%	
Oneschuk	終末期がん患者 (n=99)	88%	16%				
Davis	入院・在宅 ホスピス患者 (n=120)	78%	46%	44%	23%	23%	31%
Tranmer	入院がん患者 (n=66)	82%		50%		24%	

Davis AN. Oral Complication of Cancer and its Management, 2010

口腔トラブルの問題

- **身体的苦痛**
 - 乾燥、口内痛
 - 感染症の惹起
 - 内服困難 → 症状緩和 ↓
- **精神的苦痛**
 - 味覚異常：経口摂取量 ↓
 - 食べるという楽しみ ↓
- **社会的苦痛**
 - 口臭、疼痛：会話 ↓
 - 抑うつ、疎外感 ↑

口腔内の問題にとどまらない



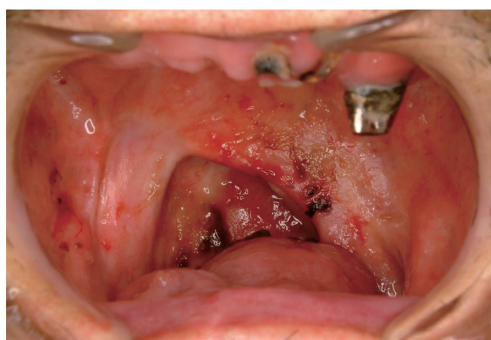
がん患者のQOLを
明らかに低下させている

療養中のがん患者の口腔の特徴

- 様々な口腔トラブルが生じやすく**重症化しやすい**
 - 全身状態の悪化＋セルフケア困難な状況
- 口腔トラブルへの対応が**後手に回りやすい**
 - 医療者も患者も、口腔以外の苦痛症状に注意やケアが集まりやすい
- **歯科受診の機会を得にくい**
 - 全身状態や療養場所の問題で、歯科から縁遠くなっている

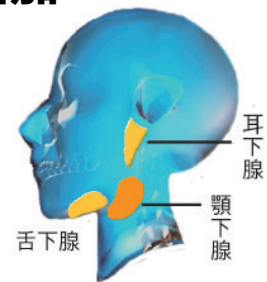
口腔内乾燥

- **終末期患者に最も多く見られる口腔トラブル**



緩和領域における口腔乾燥の原因

- **唾液分泌刺激低下**
 - 禁食・摂食障害のため分泌を促す刺激が低下
 - 加齢変化による分泌低下
 - 放射線治療・化学療法による唾液分泌障害
 - 各種薬剤の副作用（抗不安薬、睡眠薬など）
- **終末期患者のDry sideの維持管理**
- **努力呼吸に伴う口呼吸、開口状態の増加**
- **マスク、カニューラによる酸素投与**
- **室内・季節など環境による乾燥**
- **ストレス**



がん患者における口腔乾燥

- 進行がん患者178人に「がん患者のつらさ」評価では、疲労感（89%）、痛み（83%）、**口腔乾燥（78%）**、息切れ（70%）が最も多く認められた自覚症状

Susan C. ONF, 2002

- 進行がん患者の88%は**中等度以上の口内乾燥を自覚**
- 緩和ケアプログラム開始の時点で、30～40%のがん患者は**口内乾燥を苦痛に感じている**
- 終末期がん患者の**ほとんどは口渇感を自覚**

Oneschuk D. Support Care Cancer, 2000
Ventafridda V. Annals of Oncology, 1990

口腔乾燥によって起こる問題

- 乾燥は口腔内に様々な悪影響を与える

- 自浄作用低下
- 咀嚼・嚥下障害
- 口腔の違和感・疼痛
- 義歯の適合悪化
- 味覚障害



感染リスク↑

経口摂取↓

終末期の「口が痛い」「食べられない」には、
なんらかの形で**口腔乾燥**が絡んでいる

口腔乾燥を放置すると



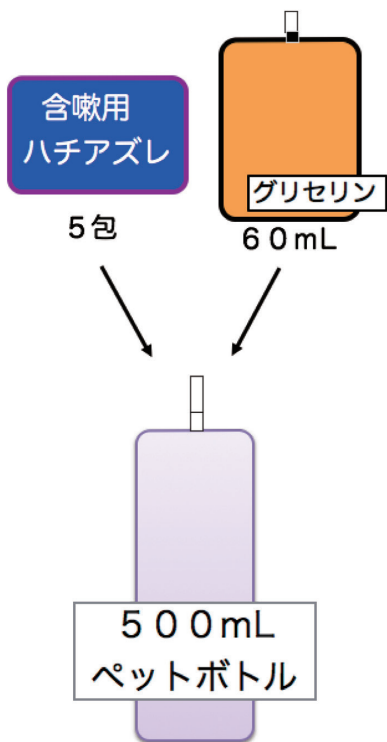
乾燥した汚れが固着

よく用いられる保湿剤各種



実際に色々と試してもらい、使用感の良い、症状が緩和される保湿剤を選んでいただく

うがい薬 ハチアズレ+グリセリン



～うがい薬の作り方～

- ① 空の500mLペットボトルを用意します
- ② ペットボトルの1/4～1/3位まで水道水を入れます
- ③ ペットボトルの中にハチアズレ5包・グリセリン60mLを入れ、よく混ぜます
- ④ およそ500mLとなるように③に水道水を加えて再度混ぜます

＜ うがい薬はこれで出来上がりです！ ＞

細菌の繁殖を避けるために、冷蔵庫に保管してください。作ったうがい薬は7日以内に使用し、残ったものは捨ててください

～うがい薬の使い方～

1日4回、毎食後・寝る前を目安に行いますが、症状により回数を増やしてもかまいません
1回10mLを口に含み、グチュグチュうがいを2分間

注意) この図では標準的なうがい薬の量を記載していますが、使う量には個人差がありますので、医師、歯科医師と相談してください

国立がんセンター中央病院 歯科

口腔乾燥対策 咀嚼運動



- 噛むことによって唾液の分泌が促進され、口腔乾燥の予防、口臭予防につながる
- シュガーレス ガムなどを噛むのも効果的

口腔乾燥対策 唾液腺マッサージ

耳下腺マッサージ

指を頬にあて、上の奥歯のあたりを後ろから前へ回すようにマッサージします。



顎下腺マッサージ

親指をあごの骨の内側のやわらかい部分にあて、耳の下からあごの下まで押すようにマッサージします。



舌下腺マッサージ

両手の親指をそろえ、あごの真下から舌をつき上げるように、ゆっくりグーッと押すようにマッサージします。



国立がん研究センター中央病院 移植オリエンテーション資料より

口腔乾燥対策 蒸散予防も重要



常に開口状態のため
口の水分が蒸散しやすい



大きめのマスク（緩めのゴム）
口の水分の蒸散防止

✓ ポジショニング

- ・ 頸部が後屈していると開口しやすくなる → 枕で調節

✓ 顎関節

- ・ まれに顎関節の脱臼にて口が閉じない場合もある

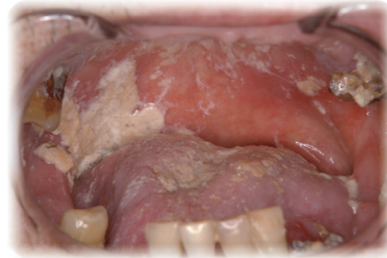
口腔乾燥

- ・ **終末期口腔トラブルで最も頻度が高い**
 - がん患者の多くは口腔乾燥に**苦痛**を感じている
- ・ **口腔内に様々な影響を与える**
- ・ **対処方法は対症療法が主体**
 - いくつかのオプションを準備する
 - 一番好まれる方法を継続していく

**適切な保湿は症状を緩和し
口腔有害事象を予防する**

口腔の感染症

- 口腔内の不衛生
 - セルフケアの低下
 - 口腔乾燥
- 全身状態の低下
- 誤嚥性肺炎やFNなど、全身感染症に波及することも



FN (febrile neutropenia): 発熱性好中球減少症

終末期の「口が痛い」「食べられない」には、なんらかの形で**感染**が絡んでいる



菌性感染症は全身感染症の源となる

- 目的
 - がん患者の発熱の原因を明らかにすること
- 方法
 - 発熱したがん患者477名
 - 前向きの評価
- 結果
 - 発熱の原因
 - 感染症 67%
 - 非感染性 23%
 - 未知の発熱 10%
 - FNの原因部位は口腔咽頭（ORL）が最も高い（21.3%）

Status Site of Infection	Neutropenic		Non-neutropenic		Total	
	Episodes	%	Episodes	%	Episodes	%
ORL	17	21.3%	6	2.5%	23	7.2%
Respiratory	12	15.0%	80	33.5%	92	28.8%
Gastro-intestinal	6	7.5%	16	6.7%	22	6.9%
Urinary tract	6	7.5%	35	14.6%	41	12.9%
Neurological	2	2.5%	2	0.8%	4	1.3%
Soft tissues	5	6.3%	31	13.0%	36	11.3%
Septic shock	5	6.3%	8	3.3%	13	4.1%
Primary bacteraemia	15	18.8%	20	8.4%	35	11.0%
Secondary bacteraemia	11	13.8%	39	16.3%	50	15.7%
Other	1	12.5%	2	0.8%	3	0.9%
Total	80	100%	239	100%	319	100%

E Toussaint. Support Care Cancer, 2006

事例 終末期の口腔粘膜炎



- 79歳男性
- 骨髄異形成症候群
- 汎血球減少あり
- 口唇を中心に多数の潰瘍形成
- 下口唇は浮腫状に腫脹
- 針で刺すような激的な痛み
- 食事もとれず口内は汚染

感染が背景にある

がん患者の口腔粘膜炎

1. がん治療（放射線や抗がん剤の影響）によるもの
2. 全身状態の低下や免疫能の低下によるもの
– **カンジダ性口内炎・ヘルペス口内炎など、感染が関与するものがほとんど**

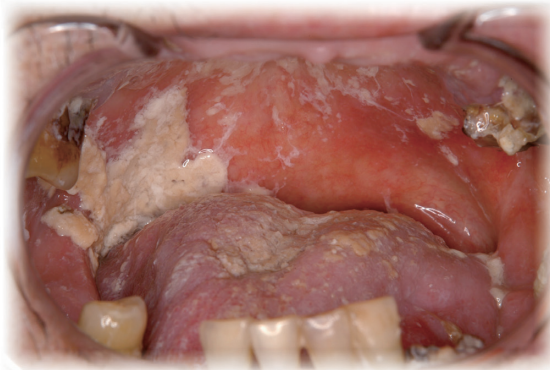
終末期の粘膜炎の多くが感染性

口腔カンジダ症

- 終末期患者に多くみられる口腔トラブル

- **Candida**属

- 口腔内常在菌として健康人の20～50%が保持
- 入院患者では50～75%に増加



- **Candida**感染症は主に内因性感染

- 局所／全身の防御機構の異常により感染が成立
- 疾患を起こすのは *C. albicans*が最多

がん患者は口腔カンジダ症のリスクが高い

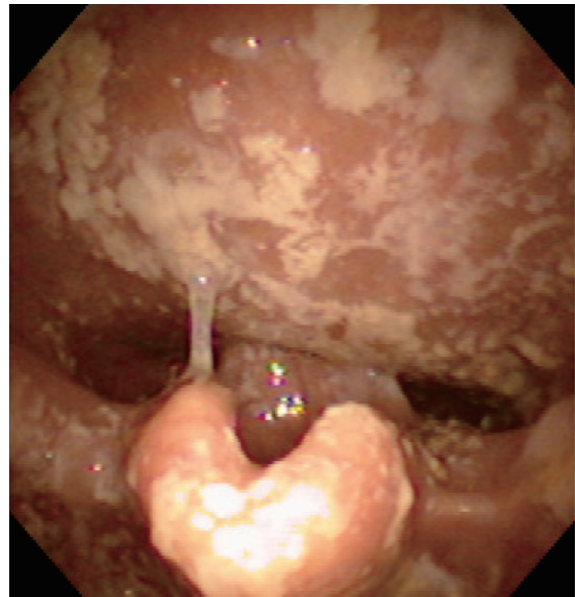
- がん患者は、口腔カンジダ症の発症リスク因子を多く保有する

局所的問題	全身的問題
<ul style="list-style-type: none"> ● 口腔乾燥 ● 口腔内の不衛生 ● 不適合義歯、義歯の清掃不良 ● 粘膜のびらん、潰瘍 ● ステロイド軟膏の外用 	<ul style="list-style-type: none"> ● 広域抗菌薬の長期投与など濃厚な治療歴 ● 免疫抑制（免疫抑制剤、ステロイド、抗がん剤） ● 加齢や栄養状態の不良 ● 入院、喫煙などの悪習癖

- がん化学療法中の症状を伴う口腔カンジダ症の有病率は38%

Lalla RV. Support Care Cancer, 2010

全身状態の悪化とともに発症することも

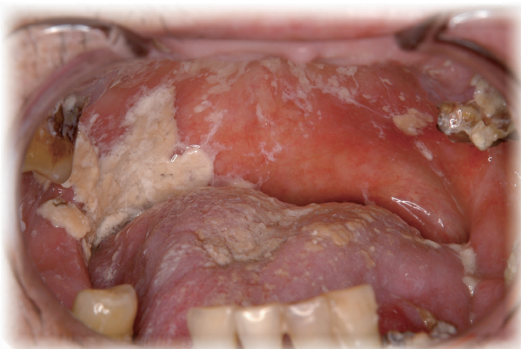
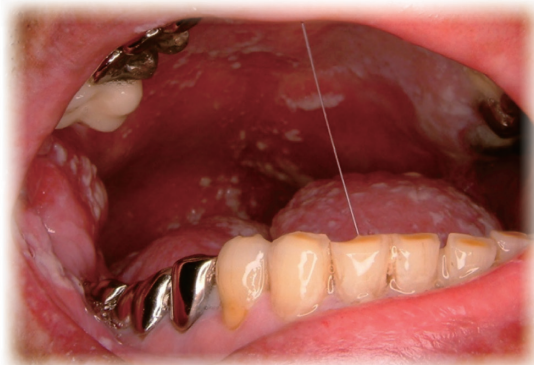


全身状態の悪化とともに発症した
中咽頭・食道まで広がる口腔咽頭カンジダ症の重症例

偽膜性カンジダ症 (Pseudomembranous candidiasis)

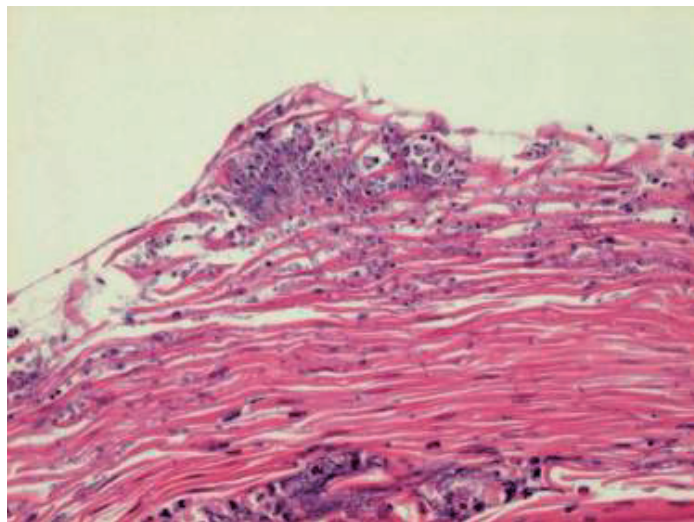
最も典型的な病態

- ・ 白いカッテージチーズ様の病変
- ・ めぐい取れるが痛い、出血する
- ・ ピリピリ・チクチクした自発痛



偽膜は無理に剥がすと痛い

- *Candida*の菌糸は上皮内に侵入している



口腔粘膜上皮の角質層にカンジダの仮性菌糸が侵入、増殖

紅斑性（萎縮性）カンジダ症 (Erythematous candidiasis)

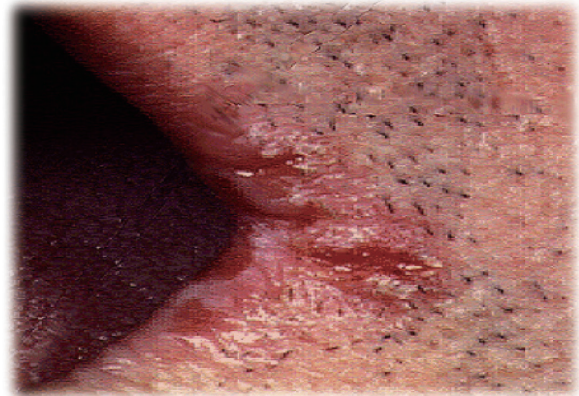
- 舌や口蓋粘膜が発赤
- 粘膜は平滑化、乳頭が萎縮
- 疼痛はあることもないことも
- 義歯性口内炎、舌痛症



しばしば診断に苦慮

両側・難治性の口角炎

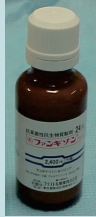
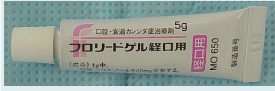


- 難治性で繰り返す、両側性の口内炎は、カンジダ感染の可能性あり



口腔カンジダ症の鑑別

全身状態	<ul style="list-style-type: none"> Compromised host（高齢、易感染状態）
口腔内の状態	<ul style="list-style-type: none"> 乾燥が強い 口腔内の衛生状態不良 白色の偽膜（見られないものもある） 粘膜の発赤、舌粘膜の平滑化（乳頭の萎縮） 両側の口角炎（難治性）
疼痛	<ul style="list-style-type: none"> ヒリヒリとした痛み じっとしていても痛く、一日中持続する 食事で痛みが増強（特に熱いもの、刺激物） 1カ所ではなく、全体的に痛い
味覚異常	<ul style="list-style-type: none"> 食事と関係なく苦く、渋みを感じる 発酵したような甘い臭い

口腔の表在性カンジダ症によく用いられる抗真菌薬

アンホテリシンB (ファンギゾン)	<ul style="list-style-type: none"> 最も強い抗真菌薬 耐性菌はほとんどなし ほぼすべての真菌をカバー アスペルギルスにも有効 腸管からはほとんど吸収されない 	原液を10～20倍に希釈し、1日4回含嗽	
ミコナゾール (フロリード)	<ul style="list-style-type: none"> 副作用少ない 腸管吸収よく、全身への移行もよい 	1日4回、大豆大を口腔内全体に塗布 塗布後1時間は飲食を控える	
ミコナゾール (オラビ)	<ul style="list-style-type: none"> グラム陽性球菌にも有効 アスペルギルスに無効 ノンアルビカンスの半数に耐性 	1日1回、1錠を上顎歯槽粘膜（犬歯窩部）に付着させる	
イトラコナゾール (イトリゾール)	<ul style="list-style-type: none"> 血中半減期が長いいため1日1回投与が可能 アスペルギルスにも有効 	1日1回空腹時に20mLを口腔内に長く含んだ上で内服	

抗真菌薬で注意すべき薬物の増強作用

- ミコナゾールやイトラコナゾールは肝代謝酵素であるCYP3A、CYP2C9の強力な阻害剤
- 肝臓で代謝される薬物の作用を増強させる相互作用がある
- 併用に注意が必要な薬剤
 - ワルファリン
 - オキシコドン
 - トリアゾラム
 - シンバスタチン
 - ピモジド
 - アゼルニジピン

オキシコドンへの薬物相互作用

	Cmax	AUG	T1/2
ポリコナゾール (ブイフェンド)	1.7倍	3.6倍	2倍
イトラコナゾール (イトリゾール)	1.4倍	2.4倍	1.4倍

Hagelberg (2009), Saari (2010)

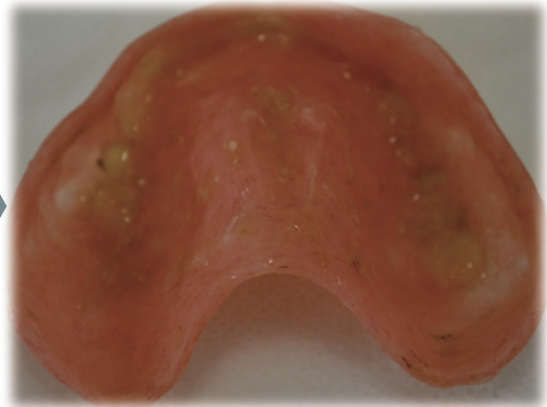
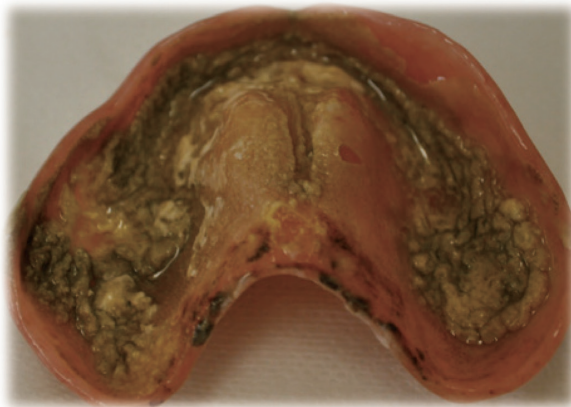
不潔な義歯はカンジダの温床



義歯性口内炎
義歯の形態に沿った粘膜の発赤



クロモアガー寒天培地



不衛生な義歯と
カンジダ感染



義歯ケアの3STEP

STEP 1

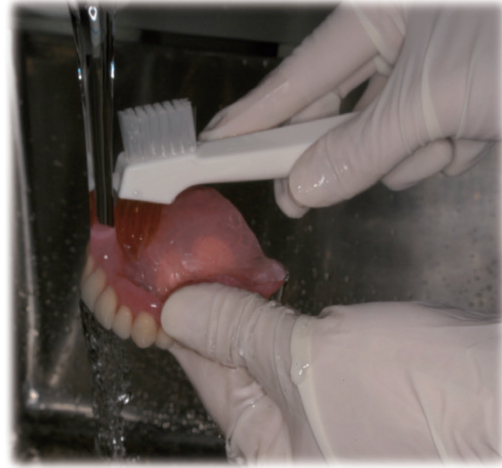
流水下で義歯用ブラシを使い、しっかりと汚れを落とす（粘膜側は食渣・細菌ともに停滞しやすい）

STEP 2

化学的洗浄（義歯洗浄剤など）で微生物を洗浄・殺菌（ブラシだけでは義歯の細菌は除去しきれない）

STEP 3

再度義歯用ブラシで清掃を行い、取り残した微生物を徹底除去



Takei N. J Jpn Gerodont, 2003

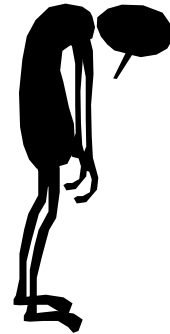
カンジダ性口内炎

- がん終末期の患者は口腔カンジダ症のハイリスク群（発症頻度30～50%）
- 抗真菌剤が奏功することが多い
- 口腔健康管理が重要
 - 軽症例は口腔衛生管理だけで改善
 - 口内の誘発因子を改善しないと再発する
 - 保湿と義歯の管理が重要

終末期がん患者の口臭

- **生理的口臭の増悪**
 - 口腔乾燥、清掃不良
 - 開口状態での努力性呼吸
 - 下顎呼吸
- **全身状態からくる口臭**
 - 肝臓疾患のアミン臭
 - 腎臓疾患のアンモニア臭
- **壊死臭、感染臭**
 - 口腔がんの終末期
 - 多臓器がんの口腔内転移

「病室に臭いがこもり、一緒に過ごせない。どうにかならないのか？」という訴えが時々ある



患者だけでなく
家族もつらい

終末期 頭頸部がん患者の口臭



- **部屋中（病棟中）に充満する壊死臭**
 - 自宅では自室に引きこもっていたとのこと
- **本人の希望**
 - 「なんとか自分でうがいがしたい」
 - 「ちょっとでいいから飲み物が飲みたい」

口臭への対処方法

- **口腔衛生管理**
 - 保湿剤や洗口剤で粘膜を保湿、痂皮を湿潤させ清掃
 - 口腔内の汚れ（痰、痂皮）の物理的除去で確実に改善する舌苔は口臭の発生源であることが多い
- **補助的に口臭予防剤を使用する**
 - 一日3～4回、揮発性硫化物をキレート化する口臭予防剤を使用
- **抗菌薬の使用**
 - 口腔内の壊死組織による腐敗臭には、クリンダマイシンやメトロニダゾールといった嫌気性菌をターゲットとした抗菌薬を使用することもある

終末期がん患者の口腔内出血



- **口腔内出血が致命的となることは稀**
- **口腔内出血の部位**
 - 清掃不良による炎症部
 - 粘膜炎などの潰瘍部
- **口腔内出血の理由**
 - 血小板の異常が大半
 - DIC
- **口腔乾燥により大量の痂皮が口内に固着する**

事例 口腔内の持続する出血

- 72歳女性 急性骨髄性白血病
- 姑息的化学療法は終了、現在DIC傾向
- 歯科依頼理由：口腔内の出血が止まらない



事例 口腔内の持続する出血

- 全身状態を考慮した口腔衛生管理を開始
- 介入により歯肉の発赤・腫脹、出血は徐々に改善



初診時

初回 口腔衛生処置後

数日後

口腔内出血

- **多くは清掃不良に起因する歯肉出血**
- **痂皮は出血させない範囲で愛護的に除去**
 - 10～20倍希釈のオキシドール水
 - 潰瘍部はスポンジブラシでこすらない
- **止血**
 - 基本は圧迫止血（ボスミンガーゼ）
 - 局所止血剤の使用（サージセルなど）
 - NSAIDsによる血小板への作用に留意（アセトアミノフェン等への変更）

終末期がん患者の口腔健康管理

- **予防が大切。問題は早期に見つけ、すぐに対応**
 - 口腔の問題が後手に回らないように
 - お口の状態にも気を配る
 - 早めに歯科コンサルトしてもらえるような体制作り
 - 患者さんへ「お口に変化はありませんか？」などの開かれた質問を時々することも重要
- **歯科の連携で質の高いケアを提供**

口腔健康管理で気をつけていること

・ 苦痛を与えない

- あくまでもケアであり、キュアではない
- 鎮痛には最大限の配慮を
- 時間をかけすぎず、回数をかけてケア

・ 負担をかけない

- 口腔衛生管理は家族や介護者のサポートが必要
- 患者本人や家族の負担にならないよう、口腔健康管理の計画は現実的な内容と回数で

参考資料

- (1) 口腔がんについて
- (2) 口腔がん検診について
- (3) 『がん治療における口腔支持療法のための口腔粘膜炎評価マニュアル』
- (4) 論文集『健康長寿社会に寄与する歯科医療・口腔保健のエビデンス2015』
 3. 口腔保健と生活習慣病、非感染性疾患
 - 3) がん—がん治療における口腔ケアの役割—
- (5) 論文集『健康長寿社会に寄与する歯科医療・口腔保健のエビデンス2015』
 9. 歯科医療の効果
 - 1) 口腔ケアが手術後の治癒期間、状態に与える影響（多職種連携含む）
—外科手術の周術期管理における口腔ケアの役割—
- (6) 国立がん研究センター がん情報サービス 医療関係者向けサイト 情報

口腔がんとは

- 口腔癌
 - 口腔粘膜から発生した扁平上皮癌
 - 口腔がんのうち80%以上を占める
- 唾液腺癌
 - 大唾液腺
 - 小唾液腺
- 肉腫
- 悪性リンパ腫
- 転移性癌
- その他

* 「がん」は悪性腫瘍全般を、「癌」は上皮性悪性腫瘍を指す

口腔（扁平上皮）癌とは

- 発症数：6,900人（2005年）
 - 全がんの1～2%を占める
 - 1975年は2,100名だったが、2015年は7,800人と予想されている
 - 全頭頸部がんの40%を占める
- 男女比：3:2で男性に多い
- 好発年齢：60歳代より増加（人口比）
- 好発部位：①舌、②上下歯肉

日本口腔腫瘍学会、日本口腔外科学会編：科学的根拠に基づく口腔癌診療ガイドライン2013年度版より

口腔癌（扁平上皮癌）の危険因子

- 口腔癌の原因は不明
- 危険因子

喫煙	
飲酒	アセトアルデヒド（アルコールの代謝産物）
慢性刺激（機械的）	傾斜歯、う歯、不良充填物、不適合義歯
慢性刺激（化学的）	炎症性サイトカイン
ウイルス感染	ヒトパピローマウイルスの関与が指摘

日本口腔腫瘍学会、日本口腔外科学会編：科学的根拠に基づく口腔癌診療ガイドライン2013年度版より



NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®)

Head and Neck Cancers

Version 2.2018 — June 20, 2018

標準治療

- 科学的根拠のある最良で最善の治療
- 適応症例に対しては第一選択として患者に勧めることが推奨される

口腔癌一次症例に対する標準治療

1. 早期癌

- 外科療法
- 放射線治療

2. 進行癌

- 外科療法→術後化学放射線治療
 - ・ 放射線66Gy+シスプラチン100mg×3回
- 薬剤（分子標的薬）併用放射線療法
 - ・ 放射線66Gy+セツキシマブ

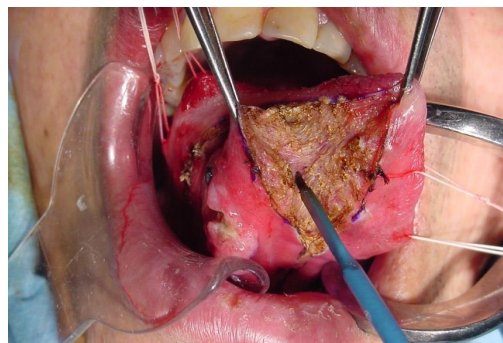
・ 治療のオプション

- 導入化学療法

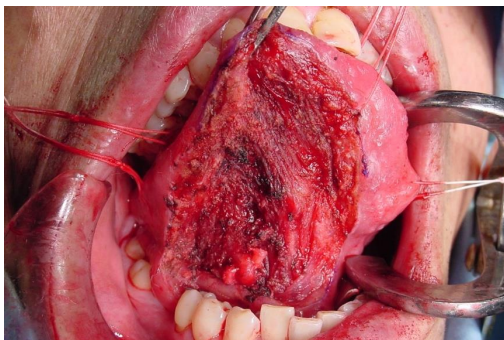
舌部分切除術



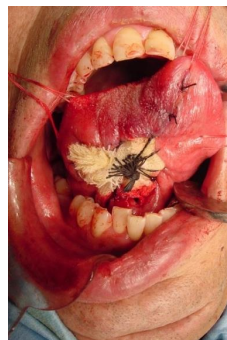
粘膜マージンの設定



舌筋層を切離



切除終了時



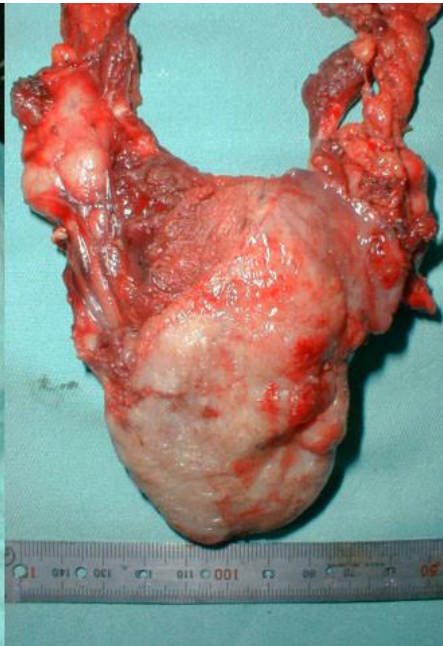
創部をガーゼ縫着にて保護

東海大学医学部附属病院
歯科口腔外科症例

Pull-through法による舌亜全摘術 （両側頸部郭清術を伴う）



両側機能的頸部郭清術と
舌の一塊切除



切除標本

東海大学医学部附属病院歯科口腔外科症例

がん治療総論

がん外科手術

がん薬物療法

頭頸部放射線療法
化学放射線療法

薬剤関連顎骨壊死
(MRONJ)

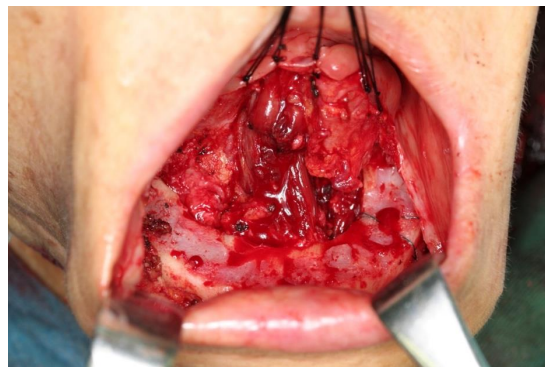
緩和ケア

参考資料

下顎骨辺縁切除術



下顎前歯部に発生した扁平上皮癌



口腔内アプローチによる辺縁切除終了時



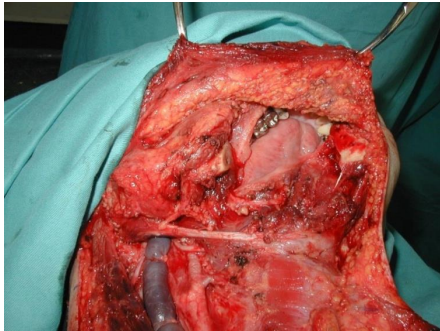
切除標本

東海大学医学部附属病院
歯科口腔外科症例

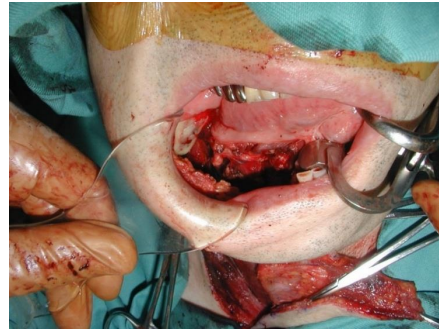
Pull-through法による下顎骨区域切除術 (両側頸部郭清術を伴う)



右下顎歯肉癌の術前口腔内所見



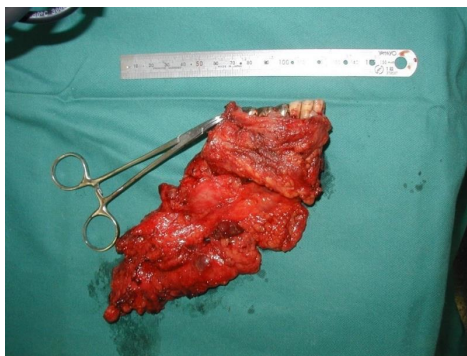
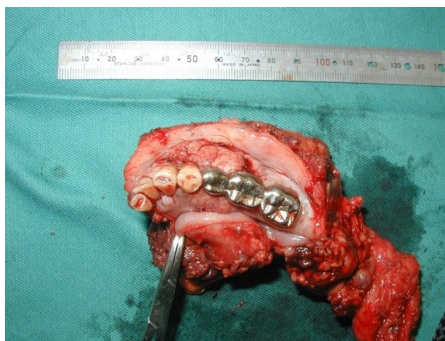
切除終了時（頸部からの所見）



切除終了時（口腔内所見）

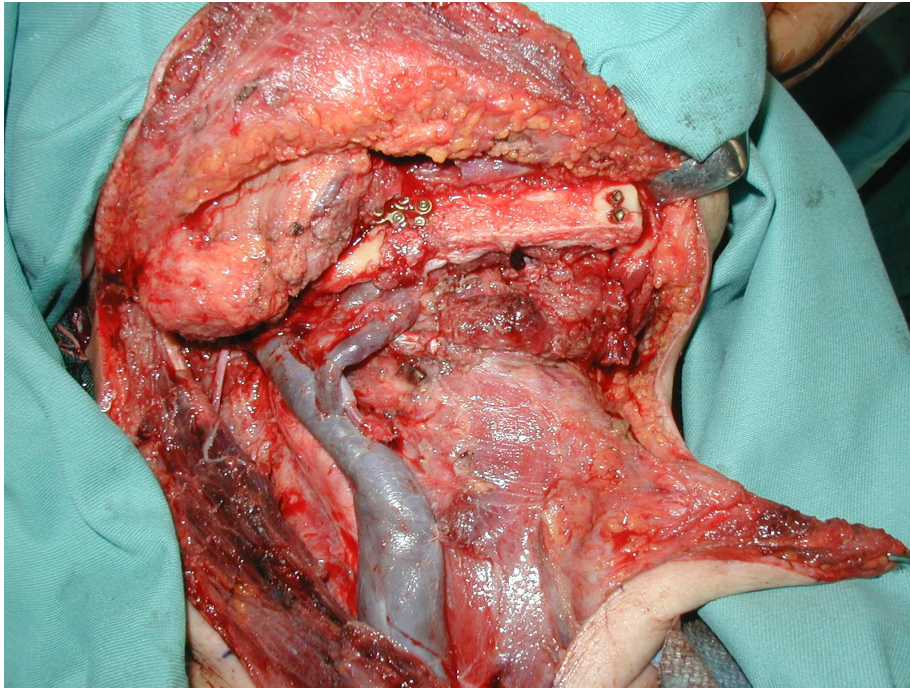
東海大学医学部附属病院歯科口腔外科症例

切除標本（頸部郭清組織と一塊）



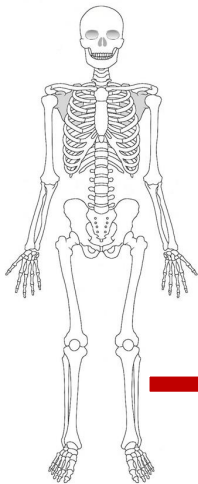
東海大学医学部附属病院歯科口腔外科症例

下顎骨区域切除後腓骨遊離皮弁による 下顎骨再建



東海大学医学部附属病院歯科口腔外科症例

腓骨移植



東海大学医学部附属病院歯科口腔外科症例

がん治療総論

がん外科手術

がん薬物療法

頭頸部放射線療法
化学放射線療法

薬剤関連顎骨壊死
(MRONJ)

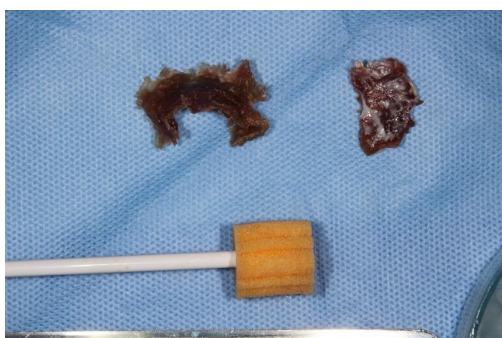
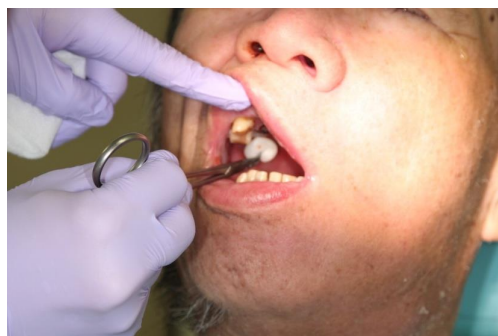
緩和ケア

参考資料

口腔癌の術前口腔健康管理

- 口腔癌（特に進行癌）の特徴
 1. 易出血性
 2. 疼痛
 3. 壊死
 4. 開口障害
- これらに注意しながら、腫瘍への接触を避け、他のがんにおける治療開始前と同様に、積極的に口腔健康管理処置を行う

局所進展および切除不能癌の 口腔健康管理



1. 腫瘍を直接擦過すると容易に出血する
2. 生理食塩液により十分に湿潤させる
3. 開口障害や意識障害の患者では、綿球を鉗子で保持し口腔内に落とさないようにする必要がある

北海道がんセンター口腔腫瘍外科上田倫弘先生提供

腫瘍への接触により出血した場合の対応

- 腫瘍に機械的刺激を与えない
- 縫合は行うべきではない
 1. 乾ガーゼや10万倍エピネフリンガーゼにて軽度の圧迫
 2. 酸化セルロースにて出血点を被覆

口腔癌治療で使用頻度の高い抗がん剤

- 細胞障害性抗がん剤
 - プラチナ製剤
 - シスプラチン（ブリプラチン®、ランダ®）
 - カルボプラチン（カルボプラチン®）
 - タキソイド系
 - ドセタキセル（タキソテール®、ワンタキソテール®）
 - パクリタキセル（タキソール®）
 - 代謝拮抗剤
 - 5FU（5FU®）
 - S1（TS1®、各種ジェネリック）
- 分子標的治療薬
 - セツキシマブ（アービタックス®）
- 免疫療法薬
 - ニボルマブ（オプジーボ®）

シスプラチン投与患者における口腔機能管理 シスプラチンの主な有害事象と対応

- 腎障害
 - 水分摂取（水、スポーツドリンク等）を指導
 - 「いつもより多めに」程度
- 悪心・嘔吐
 - 急性（投与後24時間以内）
 - 遅延性（投与後24時間以降）
 - 制吐剤の服用確認
 - 飲水量の確認（尿量の確認）
 - 食事指導：食べたい時に食べたいものを

*主治医と密接に連携することが重要

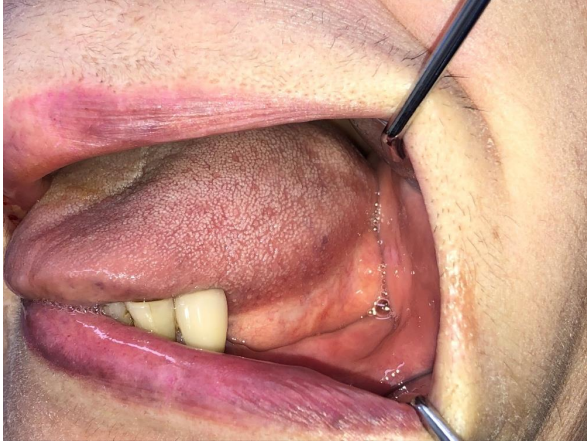
口腔がん術後患者の診察のポイント 切除による欠損、障害部位を把握する

表情筋	頬筋、口輪筋、Modiolus
顔面神経	下顎縁枝、頬筋枝
下顎骨	欠損部位、連続性、関節頭の有無、 残存歯とその植立状態
上顎骨 口蓋	欠損部位、上顎洞との交通、鼻腔底との交通 残存歯とその植立状態
舌	切除範囲、可動域
粘膜	変形、癒痕化、拘縮 知覚（残存粘膜に知覚があるとは限らない）

舌癌術後患者における口腔機能管理

舌部分切除術後の状態

1. 患側舌尖部の知覚が消失（低下）している場合がある
2. 無歯顎症例では筋圧中立帯が変化（消失）している



左舌縁の部分切除後



変形と瘢痕拘縮による突出時の舌の変位

東海大学医学部附属病院歯科口腔外科症例

皮弁による再建手術の特徴と 口腔機能管理

- 知覚がない
 - 汚染に気づきにくい ➔ **機械的清掃**
- 動きは再建できない
 - 自浄作用の低下 ➔ **機械的清掃**
- 術後の期間や栄養状態により容積（形態）が変化する
 - 口腔内の形態変化、誤嚥 ➔ **摂食訓練**
- 発毛する場合がある
 - 不快感、汚染 ➔ **脱毛**

舌亜全摘出術後腹直筋遊離皮弁にて再建



皮弁に発毛している

東海大学医学部附属病院歯科口腔外科症例

各論 咬合、咀嚼機能回復 上顎歯肉癌切除後の顎義歯



左上顎歯肉癌にて切除後
鼻腔、上顎洞への交通を認める



顎義歯による口腔鼻副鼻腔瘻の閉鎖



顎義歯

東海大学医学部附属八王子病院歯科口腔外科症例

がん治療総論

がん外科手術

がん薬物療法

頭頸部放射線療法
化学放射線療法

薬剤関連顎骨壊死
(MRONJ)

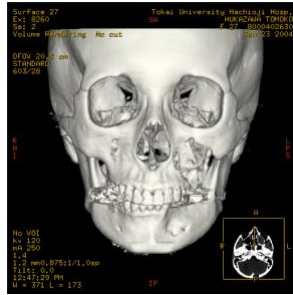
緩和ケア

参考資料

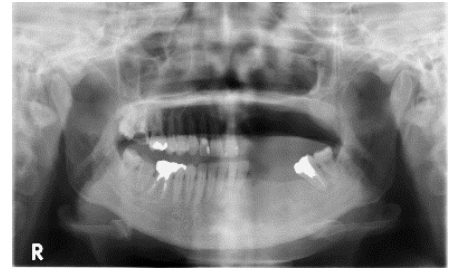
上顎歯肉癌部分切除術咬合再建 (頬骨インプラントの応用)



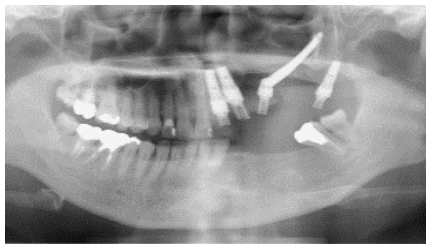
切除後の口腔内所見



切除後の3DCT所見



切除後のパノラマX線所見



インプラント埋込後の
パノラマX線所見



補綴終了後の
パノラマX線所見



補綴終了後の口腔内所見

東海大学医学部附属八王子病院歯科口腔外科症例

下顎骨辺縁切除後の補綴、機能回復

1. 残存歯がある場合は鉤歯として用いることができる
2. 粘膜負担は得難いことが多い
3. 吸着による維持は困難

内歯顎の場合はインプラントの応用を考慮する



下顎前歯部辺縁切除後の状態



下臼歯を鉤歯にして局部義歯装着

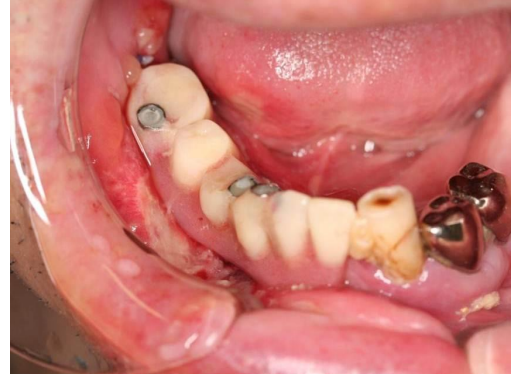
東海大学医学部附属八王子病院歯科口腔外科症例

下顎骨辺縁切除後の補綴、機能回復 インプラントを応用して咬合再建

1. 残存歯がある場合は鉤歯として用いることができる
2. 粘膜負担は得難いことが多い
3. 吸着による維持は困難
無歯顎の場合はインプラントの応用を考慮する



移植した腓骨にインプラント埋込



補綴処置終了後の口腔内所見

東海大学医学部附属八王子病院歯科口腔外科症例

各論 摂食・嚥下機能回復 嚥下障害のスクリーニング検査法

- **反復唾液嚥下テスト (repetitive saliva swallowing test: RSST)**
 - 空嚥下を反復させ、嚥下反射の随意的な惹起能力を評価するスクリーニング法
高齢者では30秒間に3回以上の反復が正常の目安
- **改訂水飲み試験 (modified water swallowing test: MWST)**
 - 3mLの冷水を口底部に入れて嚥下させ、嚥下反射誘発の有無、むせ、呼吸の変化を評価し、嚥下障害の程度を判定する
評点が4点以上の時は最大2回繰り返し（合計3試行）最も低い点を評点とし、この時後述する頸部聴診を併用すると「息のつかえ」のような極めて軽度のむせや呼吸の変化を評価できる
 - 評点は1～5点（5点が最も良好）
- **頸部聴診法 (cervical auscultation)**
 - 嚥下音および随意呼気音または自発呼吸音を聴取して、主に咽頭相における嚥下障害を判定する方法

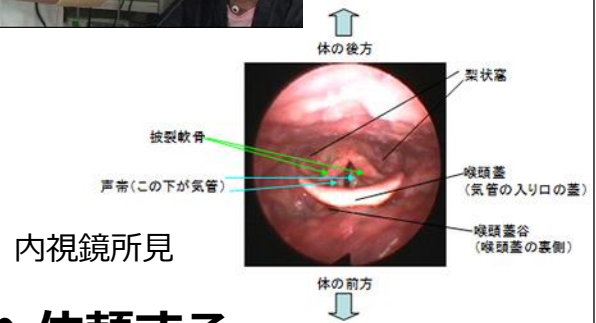
（専門的）摂食嚥下機能評価

VF: 嚥下造影検査



上顎切除後、顎義歯装着により
摂食嚥下状態の改善を確認

VE: 嚥下内視鏡検査



内視鏡所見

必要に応じて専門医へ依頼する

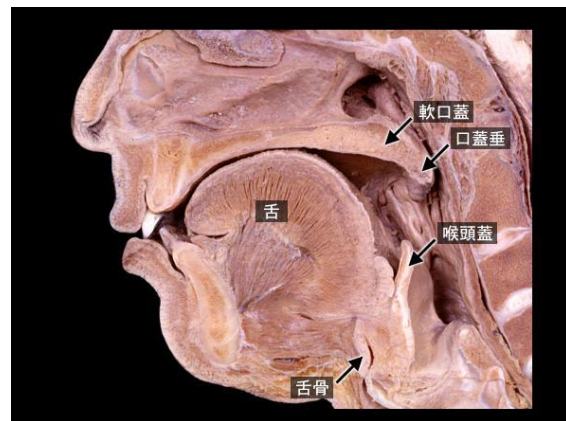
昭和大学歯科病院口腔リハビリテーション科高橋浩二先生提供

嚥下口腔相の改善

1. 咬合の改善（中心咬合位の確保）

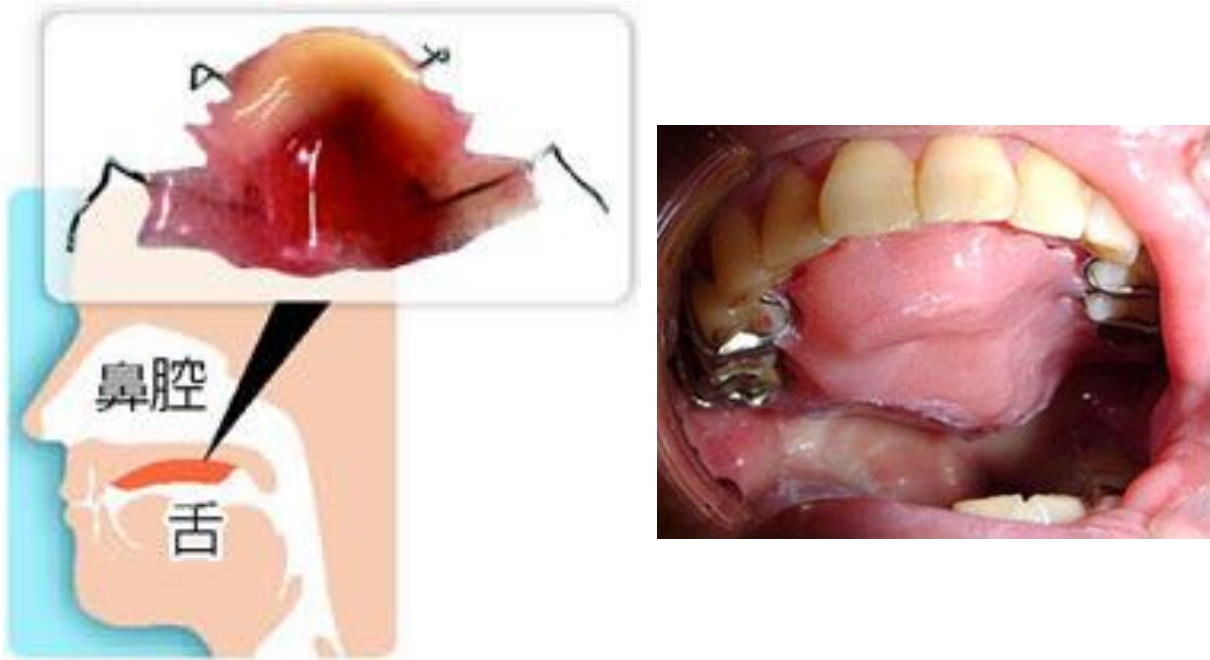
- 舌骨上筋群は喉頭挙上筋である
- 喉頭挙上を円滑に行うためには下顎骨の固定が重要
- 中心咬合位は摂食嚥下のスターティングポイント

- 口唇閉鎖の改善
- 舌運動の改善



井出吉信：摂食・嚥下のメカニズム 解剖・生理編

舌接触補助床 (PAP: palatal augmentation prosthesis)



昭和大学歯科病院口腔リハビリテーション科 高橋浩二先生 提供

再発、異時性多発癌の早期発見

- 口腔機能管理中に再発や異時性多発癌の兆候が疑われた場合は速やかに主治医と連携をとる

1. 再発

1) 原発巣再発

断端部に多い

腫瘍形成、出血、色調の変化（口腔潜在性悪性疾患）痛みなど

2) 頸部リンパ節転移

頸部リンパ節の無痛性腫脹

2. 口腔多発癌（異時性）

口腔癌の既往のある患者は口腔の他部位に新たな癌が出現する
多発がんのハイリスク患者である
多発癌の多くは多段階発癌である

口腔潜在的悪性疾患（前癌病変）

前癌病変とは正常なものに比べ明らかに癌が発生しやすい形態的な変化を伴う組織とされ、臨床的には下記が挙げられる

- ① 白板症
- ② 紅板症

口腔白板症の定義

口腔粘膜の角化によって生じる、こすっても剥離しない白色の病変

「他のいかなる疾患として特徴づけられない著明な白色の口腔粘膜の病変」とされている

* 臨床所見を示すだけの症状名であることに注意

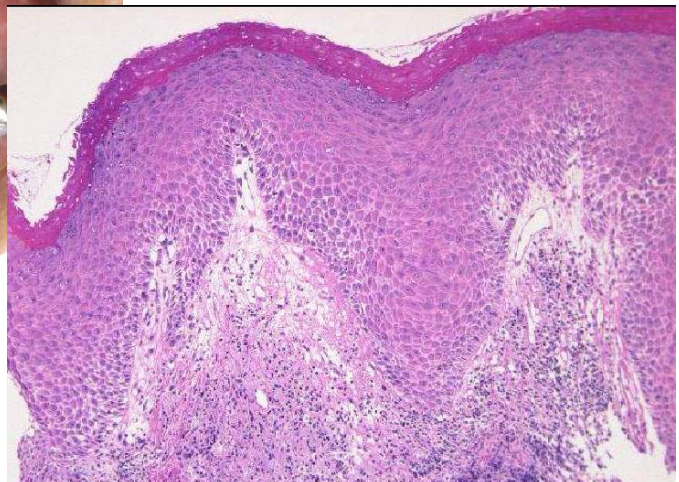
日本口腔腫瘍学会、日本口腔外科学会編：科学的根拠に基づく口腔癌診療ガイドライン2013年度版より

白板症

hyperkeratosis, parakeratosis

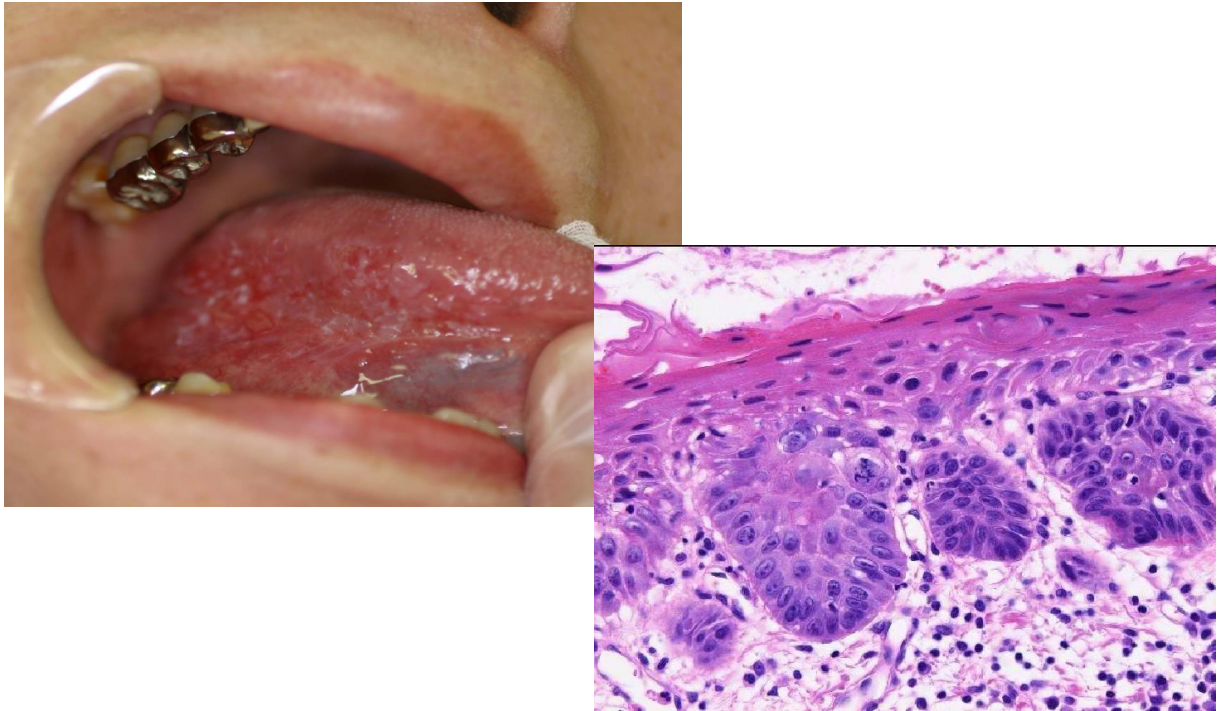


5～15%前後悪性化すると言われ、前癌病変と考えられている



東海大学医学部附属病院歯科口腔外科症例

紅板症 erythroplakia



東海大学医学部附属病院歯科口腔外科症例

口腔癌の予防・リスクマネジメント

1. 生活習慣の指導

- ・ 禁煙、過度の飲酒を避ける

2. 口腔内環境の整備

1) 機械的刺激の除去

- ・ 傾斜歯、う歯、不良充填物、不適合義歯の調整

2) 炎症性刺激の管理

- ・ 歯周病管理

3. 定期的な歯科受診の勧奨

- ・ 定期的な歯科受診は口腔癌のリスクを低下

McGeown M. Oral Health Prev Dent, 2017

まとめ

- 口腔癌（扁平上皮癌）の標準治療は手術療法が主体
- 口腔がん患者には、総合的な口腔機能管理が必要不可欠
- 口腔がんの口腔機能管理には障害部位の把握が重要

がん治療総論

がん外科手術

がん薬物療法

頭頸部放射線療法
化学放射線療法

薬剤関連顎骨壊死
(MRONJ)

緩和ケア

参考資料

■ 参考資料 口腔がん検診について

口腔癌検診

1. 口腔癌検診の必要性

現在、日本に於ける口腔癌罹患患者数は年間約 7800 人（2015 年推計値）と全がんの 1～2%程度であるといわれており、高齢化社会の進行とともに発生頻度、発生数とも増加している。口腔癌は可視部位に発生するにも関わらず、早期癌では特有な自覚症状に乏しく、進行癌が 40%以上を占めるという報告も多い。早期癌においては 5 年生存率も 90%程度で、治療後の機能形態も良好である。口腔には食べる、話す、味わう、そして見た目と人間の尊厳や楽しみの根源にかかわるとても大切な機能と構造が集中しているが、進行癌ではこれらの機能が著しく損なわれ、5 年生存率も 50%以下となる。そのため口腔癌は早期発見、早期治療が極めて重要な悪性腫瘍の一つである。これらは医療経済的にも大きな効果が期待される。

2. 歯科医師会が口腔癌検診を行う意義

口腔癌の社会的認知度は低く、また口腔癌が懸念される場合においてもどこを受診して良いのかわからない、という声がしばしば聞かれる。これが可視部位にもかかわらず進行癌が多いことの大きな理由であると考えられる。口腔癌および前癌病変の多くは口腔の専門医である歯科医師が発見している。そのため口腔癌を啓発し社会的認知度を高め、検診によって早期発見を行い、地域住民への健康増進に対して今まで以上に大きな社会貢献を行うことは口腔の専門家である歯科医師の責務である。しかし口腔癌はその発生率の低さから歯科医師にとっても日常的に扱う疾患とは言い難い。そこで診断力、検診能力の向上を図ることが必要であり、各実施主体（主に郡市区歯科医師会）では検診マニュアル、研修会などによって口腔癌および口腔軟組織疾患に対する研修システムの充実が図られている。これらを基盤として口腔癌検診が全国的に盛んに行われるようになってきた。集団検診の受診者に対する貢献として 1. 口腔癌、前癌病変 2. その他の口腔軟組織疾患 3. 口腔に症状を発現する全身疾患など早期発見や指導が挙げられる。また集団検診時には複数の歯科医師が協働して検診を行うため医療連携のモデルとなる。また検診前後には症例検討会が行われることが多く、カンサーボードの如く実臨床を通じた教育効果も期待される。さらに口腔癌をより深く理解することにより全身のがんに対する造詣も深まり、がん医科歯科連携、がん患者の口腔機能管理の発展に関しても相乗的な教育効果が期待される。

3. 一般歯科検診と口腔癌検診の違い

がんはどこにできても全身病である。そのため口腔癌検診では全身的な背景、生活習慣などに対する十分な問診が必要である。身体診察に関しては口腔内のみではなく、少なくとも頸部リンパ節、顔面の視診触診が行われることから一般歯

科検診と比較してより多くの検診時間を要する。また集団検診においては日本口腔外科学会専門医との二重チェックを行っている歯科医師会もある。口腔癌検診は希望者が多く、多くの支部にて募集人数を応募者が上回っている。一般歯科検診と同時に行うとさらに対象人数を絞り込む必要性が生じる。また検診前後にカンファレンスがもたれる例も多く、通常の歯科検診に組み込むことは時間的にも物理的にも困難である。

実例1. 神奈川県歯科医師会＋日本口腔外科学会神奈川県支部共同事業

検診方式：集団検診（地域歯科医師会が主催、一部個別検診へ移行）

検診資格：口腔がん検診協力医講習会（講師：日本口腔外科学会神奈川県支部）

受講により認定

集団検診の実際

- 1) プレレクチャー
- 2) 検診（ダブルチェック方式）
 - 一次診査：口腔がん検診協力医による顔面、頸部、口腔内診査
 - 二次診査：日本口腔外科学会認定口腔外科専門医による診査
- 3) 症例検討、ポストレクチャー

検診実績：口腔癌 9 例／7199 例（発見率 0.13%、2010～2018 年）

実例2：港区芝歯科医師会、港区麻布赤坂歯科医師会

方式：各歯科医院における個別検診（＋集団検診 1 回／年）

検診結果集計

日本大学歯学部 医療人間科学 尾崎哲則教授に一元管理を委託

港区がん検診は医科・歯科ともに全て無料として実施

【検診登録医制度】

- ・年次更新制で登録医条件を満たす条項が有る。
- ・新規登録は規定の研修の修了により登録医として認める。
- ・集団検診への参加

【研修会】

- ・基礎編→臨床編→総集編を年 3～4 回開催、他に年度末に症例検討を兼ねた登録医説明会を開催。
- ・講師は一大学教育機関に偏らず、病理医、大学病院、総合病院口腔外科医、頭頸部医師を全国より招聘。
- ・口腔がん関連にとどまらず全身的医学知識についても研修する。

検診実績：口腔癌 14 例／803 例（発見率 1.74% 2008～2017 年集団検診のみ
（個別検診実績は現在集計中）

※研修会は自由参加形式として他歯科医師会会員、大学病院、病院口腔外科医、頭頸部外科医、行政も招聘して意見交換の機会としている

* 口腔癌検診は主に口腔粘膜由来の口腔扁平上皮癌を対象とするものがほとんどであることから、悪性腫瘍全般をあらわす“がん”ではなく“癌”として表記した。

■ 『がん治療における口腔支持療法のための 口腔粘膜炎評価マニュアル』

Oral Supportive Care for Cancer Committee



がん治療における口腔支持療法のための

口腔粘膜炎 評価マニュアル

がん専門病院 歯科 編

がん治療総論

がん外科手術

がん薬物療法

頭頸部放射線療法
化学放射線療法

薬剤関連顎骨壊死
(MRONJ)

緩和ケア

参考資料

はじめに

がん治療に伴って起きる口腔有害事象の中でも、口腔粘膜炎はもっとも頻度が高い有害事象の一つです。口腔粘膜炎は、その痛みで患者さんを苦しめるだけでなく、経口摂取を障害し、全身感染症の契機となるため、患者さんの全身状態を悪化させることがあります。全身状態の悪化が、がん治療の円滑な進行を妨げ、治療の休薬・中断を要することになれば、予後へ悪影響はさけられません。

口腔粘膜炎への対処法として、残念ながら発症を完全に抑える予防法や、画期的な治療法は未だ存在しません。しかし、適切な口腔管理を行うことで、感染の制御や疼痛緩和が期待でき、口腔粘膜炎の重症度の軽減や発症期間短縮の手助けをすることは可能です。質の高い口腔管理を行うためには、適切な口腔内のアセスメントが重要になります。口腔管理提供者が口腔内の状態を正しく診察・評価することができなければ、患者さんに適切な口腔管理を提供することはできません。

このマニュアルは、がん研究開発費 23-A-30「支持療法の開発と標準化のための研究」(久保田班)で作成された『口腔粘膜炎 評価 教育プログラム』をもとに、がん専門病院に在籍しがん患者さんの口腔管理を専門におこなっている歯科医師らで、実臨床で使いやすいように再度検討を行いました。がん支持療法の臨床の現場で、適切な口腔内の観察方法・評価法を実践し、正しく口腔粘膜炎の重症度を判定することで、適切な口腔管理の提供に反映できるように、ちょっとした観察のコツや要点などをまとめ作成しました。

がん患者さんの治療に従事する皆様にとって、日々の臨床に少しでも役に立つ手引き書となれば幸甚です。

2015年9月 OSC³ 著者一同

目次

口腔粘膜の特徴	4
口腔部位による粘膜構造の差	6
口腔内観察部位 (12 部位)	8
口唇	10
頬粘膜	11
舌	12
口腔底	14
硬口蓋	15
軟口蓋	16
粘膜炎の発症機序	17
口腔粘膜炎の好発部位 (抗がん剤)	18
口腔粘膜炎の好発部位 (放射線)	19

目次

CTCAE について	20
グレーディングの考え方	21
口腔粘膜炎のグレーディング	22
CTCAE v3.0	23
口腔粘膜炎 Gr.1	24
口腔粘膜炎 Gr.2	25
口腔粘膜炎 Gr.3	26
口腔粘膜炎 Gr.4	27
抗がん剤 一覧	28
口腔ケア薬剤 一覧	31
参考文献	33
謝辞	35

口腔粘膜の特徴

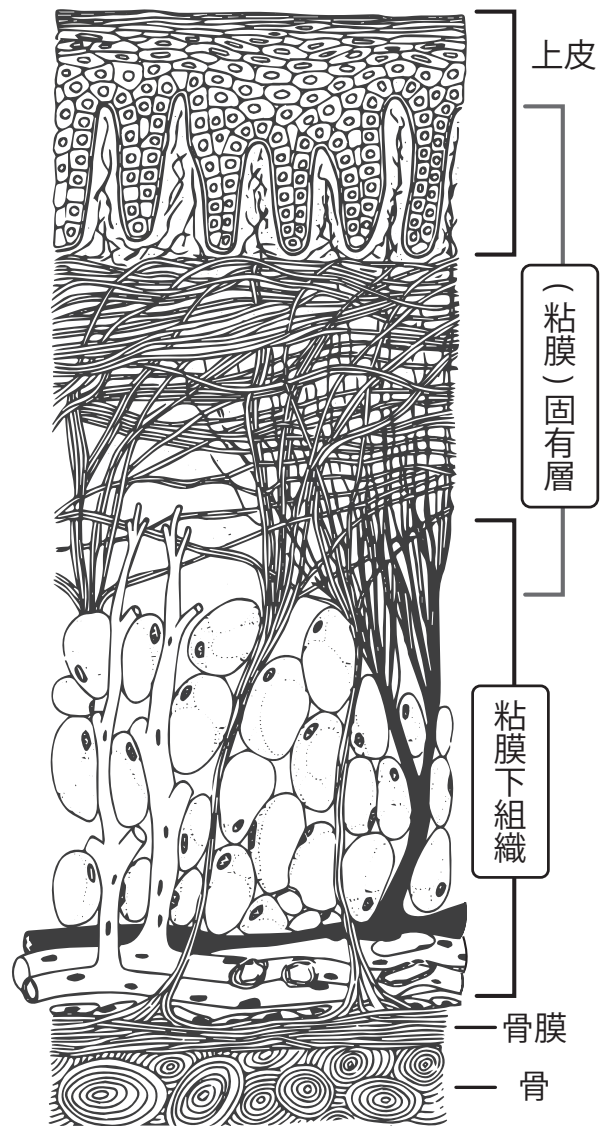
■ 口腔粘膜

口腔は小さな領域だが、その中でも部位によって組織構造が異なる。その差異はそれぞれの部位の機能を反映していると考えられ、このことを念頭において観察すると口腔粘膜炎を理解するのに役立つ。

口腔粘膜は口唇で皮膚に、咽頭で消化管粘膜に連続し、基本的に上皮とその下層にある結合組織からなる。口腔粘膜の代表的な機能は、**保護**（咀嚼時の機械的刺激を受ける、口腔常在菌の深部組織への侵入を防ぐ）、**感覚**（味覚や温・触・痛覚を受容し、咀嚼や嚥下運動を制御する）、**分泌**（小唾液腺による唾液分泌）である。

■ 口腔粘膜の組織構成

口腔粘膜は重層扁平上皮で被覆され、腸管粘膜のような吸収作用をもたない。口腔粘膜上皮は部位によって角化、非角化の違いがあり、その厚みも異なる（機械的刺激を受けやすい部位は厚くなる）。上皮と粘膜固有層の境界には基底膜が存在するが、固有層とその下層の粘膜下組織との境界は不明瞭なことが多く、歯肉や硬口蓋では口腔粘膜は粘膜下組織を介在せずに下層の骨（骨膜）と接している。粘膜固有層は上皮直下の乳頭層と



『Ten Cate 口腔組織学』より

図1 口腔粘膜の主な組織構成

その下層の網状層からなり、細胞（線維芽細胞など）、血管、神経、線維（コラーゲン線維、弾性線維）が分布する。

口腔粘膜の特徴

■ 口腔粘膜のターンオーバー

上皮内のすべての細胞が置き換わるのに要する時間は、「ターンオーバー（上皮の交換時間）」として知られ、1個の細胞が分裂し、上皮層全層を通過するために要する時間から導き出される。

測定方法の違いより上皮の細胞増殖率の値には大きな差があるが、一般的に上皮のターンオーバーは、**皮膚**で52-75日、**腸管**で4-14日、**歯肉**で41-57日、**頬**で25日である。上皮の角化様式の違いによって細胞の交換率が異なり、非角化上皮である頬粘膜は、角化上皮である歯肉よりも短時間で交換される。

■ 口腔粘膜の構造の差異

上皮の種類、上皮と結合組織の境界、固有層の組織などについては、口腔粘膜の部位によって構造の差異が認められ、3つの主要な型に区別される。

被覆粘膜 lining mucosa

（口腔粘膜全体の約60%）

口唇、頬、軟口蓋、口腔底、舌下面

非角化重層扁平上皮で、咽頭の上皮と類似する。固有層はやや厚く、粘膜伸展しやすく軟らかい組織である（**可動粘膜**）。口唇・頬粘膜の固有層には小唾液腺がある。粘膜下組織はとくに口腔底では厚く、その下層との結合はゆるい。

咀嚼粘膜 masticatory mucosa

（口腔粘膜全体の約25%）

歯肉、顎堤、硬口蓋

角化重層扁平上皮で、他の領域の上皮より厚い。固有層も厚く、線維が密に分布する。乳頭層は長く上皮に陥入し、上皮と固有層の嵌合を強固にする。伸展性に乏しく、摩擦などの機械的刺激に抵抗性を示すことができる構造である（**非可動粘膜**）。粘膜下組織はごく少ないか存在しないが、硬口蓋の一部には腺組織や脂肪組織がある。

特殊粘膜 specialized mucosa

（口腔粘膜全体の約15%）

舌背（舌上面の前方2/3）

角化重層扁平上皮で厚く、舌乳頭が存在する。舌乳頭は以下の4種類あるが、その一部分は非角化上皮で被覆される。

糸状乳頭：厚い角化上皮 舌の前方全体

茸状乳頭：非角化上皮 糸状乳頭のあいだに散見 味蕾がある

葉状乳頭：舌の後方外側縁 味蕾あり

有郭乳頭：分界溝に隣接 上面は角化上皮 側面は非角化上皮 味蕾が存在 小唾液腺の導管が開口

味覚の感覚器である**味蕾**は、舌乳頭以外に軟口蓋上皮、咽頭上皮など他の口腔粘膜にも存在する。

口腔部位による粘膜構造の差

粘膜	
部位	被覆上皮
被覆粘膜	
軟口蓋	薄い (150 μ m). 非角化重層扁平上皮; 味蕾存在
舌の下面	薄い. 非角化重層扁平上皮
口腔底	非常に薄い (100 μ m). 非角化重層扁平上皮
歯槽粘膜	薄い. 非角化重層扁平上皮
口唇と頬の粘膜	非常に厚い (500 μ m). 非角化重層扁平上皮
口唇; 唇紅	薄い. 正角化重層扁平上皮
口唇; 中間帯	薄い. 錯角化重層扁平上皮
咀嚼粘膜	
歯肉	厚い (250 μ m). 正あるいは錯角化した重層扁平上皮; しばしば表面にスティッピングが見られる
硬口蓋	厚い. 正角化 (しばしば部位によって錯角化) した重層扁平上皮が口蓋ヒダに移行してつながっている
特殊粘膜	
舌背	厚い. 角化した重層扁平上皮が3種類の舌乳頭を形成. いくつかは味蕾をもつ

表1 口腔部位による粘膜構造の差

口腔部位による粘膜構造の差

粘膜	
固有層	粘膜下層
多くの低い乳頭をもち厚い；弾性線維が弾性板を形成。血管網がよく発達し、高度の脈管に富む	多くの小唾液腺を含むばらばらな組織
多くの低い乳頭と小数の弾性線維を含む薄い層；少しの小唾液腺；乳頭下層には毛細血管網があり、網状層には比較的血管が少ない	薄く不規則で、脂肪と小血管を含む；粘膜は舌筋の周囲の組織に結合
低い乳頭；少しの弾性線維；短い毛細血管ループの吻合をもつ発達した血管	脂肪や小唾液腺を含む疎線維性結合組織
低い乳頭；少量の弾性線維を含む；表面近くの毛細血管ループは骨膜表面を走行する血管により供給される	疎線維性結合組織を歯槽突起の骨膜に付着される太い弾性線維を含む；小唾液腺
細く高い乳頭；少量の弾性線維とコラーゲン細線維を含む密線維性結合組織；吻合する毛細血管ループを乳頭へ送り込む豊富な血管	コラーゲン細線維と弾性線維による下層の筋に固く付着している粘膜；脂肪、小唾液腺、小数の脂腺をもつ密線維性結合組織
多くの細い乳頭；乳頭層で毛細血管ループが表面に接近	粘膜は下層の筋と強く結合；少数の脂腺が唇紅にある。小唾液腺と脂肪が中間帯にある
高い不規則な乳頭；弾性線維とコラーゲン細線維が結合組織に見られる	
高い細い乳頭やコラーゲン細線維に富んだ密線維性結合組織；血管の発達は悪いが吻合の発達した毛細血管ループがある	不明瞭。粘膜はコラーゲン細線維に富み、セメント質や歯槽突起の骨膜“粘膜性骨膜”に強く付着
高い乳頭；とくにヒダの部分でコラーゲン細線維の発達した厚い密線維性結合組織；短い毛細血管ループがあり、血管が適度に発達	コラーゲン細線維の発達した密線維性結合組織が粘膜を骨膜“粘膜性骨膜”に結びつける；外側の神経、血管束の走行する領域では脂肪、小唾液腺が結合組織に含まれている
高い乳頭；小唾液腺；とくに味蕾周囲に豊富な神経支配；乳頭層に毛細血管網、深層に大きな血管	不明瞭。粘膜は舌筋を取り囲んだ結合組織に付着

口腔内観察部位 (12 部位)

■ 診察時の口腔内観察部位

口腔内を代表する 12 の亜部位に分類し、同部の観察を行い、口腔粘膜炎の評価に使用する。



1. 上唇内側



2. 下口唇内側



3. 右頬粘膜



4. 左頬粘膜



5. 歯肉 (正面)



6. 舌背

図 2 口腔内観察部位 (12 部位)

8

口腔内観察部位 (12 部位)

がん患者さんの口腔内を診察するとき、ただ漫然と「見る」だけでは、評価につながらない。口腔内を「見る」のではなく「診る」ためのポイントとコツを、次項から各部位ごとにまとめた。



7. 舌右側面



8. 舌左側面



9. 舌下面



10. 口腔底



11. 硬口蓋



12. 軟口蓋

口唇

■ 口唇の特徴

外部では皮膚、内部では口腔粘膜が表面を覆う。皮膚から口腔粘膜への移行部を赤唇部とよぶ。口唇の内面には、上唇、下唇とも正中に小帯（上唇小帯、下唇小帯）という粘膜ヒダがあり、口唇と歯肉をつなぎとめている。

上・下歯列弓と頬・口唇の内面との間にできた領域を、**口腔前庭**とよぶ。

粘膜炎の好発部位（特に、下唇）である。他にもカンジダ、ヘルペスなどの感染症や乾燥による粘膜変化が起こりやすい。

■ 観察のポイント

症状は、口腔粘膜部位（裏側）に起こりやすいため、必ず口唇をめくり、裏側もよく観察する。患者さん自身にめくってもらってもよい。

強い乾燥があると赤唇部や口角部が荒れてしまい、開口時に割れて出血しやすい。観察前にワセリンやアズノール軟膏などで保湿することで、口唇を保護できる。

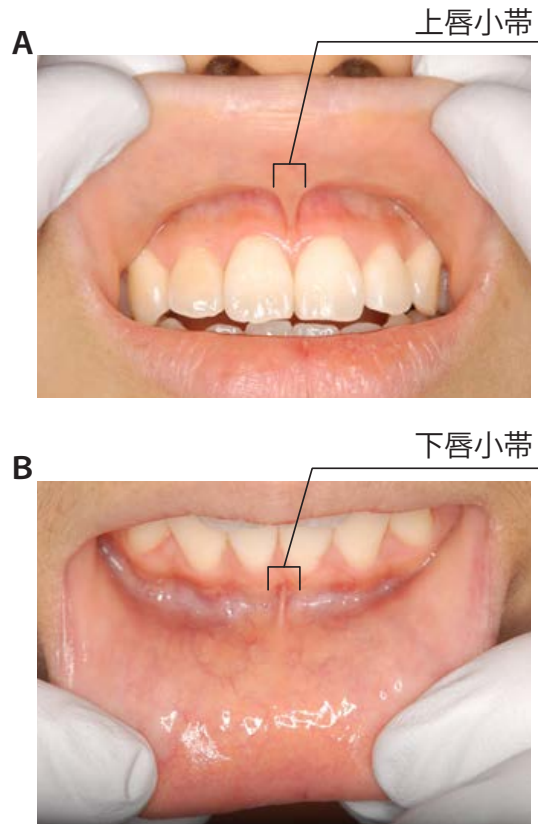


図3 口唇 A：上唇 B：下唇



図4 下唇の口腔粘膜炎

頬粘膜

■ 頬粘膜の特徴

頬は、口腔の側壁を構成し、口に入れた食物がこぼれ落ちないようにする覆いとしての役割と、舌と協調して食塊を上下の歯の間にあつめて咀嚼を助ける機能がある。非角化粘膜に覆われており、頬粘膜も粘膜炎の好発部位である。口唇と同様に**頬小帯**という粘膜ヒダがあり、頬と歯肉をつなぎとめている。

上顎第二大臼歯の歯冠の高さの位置に、低い乳頭状の高まり（**耳下腺乳頭**）がある。これは、耳下腺の導管開口部で、耳下腺部を圧迫すると唾液の流出が観察でき、治療中の口腔乾燥（唾液分泌障害）の程度の指標となる。

■ 観察のポイント

口を大きく開けさせ、側面からのぞき込むと観察しやすい。補助器具（デンタルミラー・木べら）や手指で口角を大きく伸展させると、歯列近傍の口腔前庭部まで確認できる。

頬粘膜は臼歯による圧迫を生じやすい部位であり、歯圧痕や咬傷が起こりやすい。歯牙との接触は粘膜炎の増悪因子となり、治癒遅延の原因となるため、注意する。

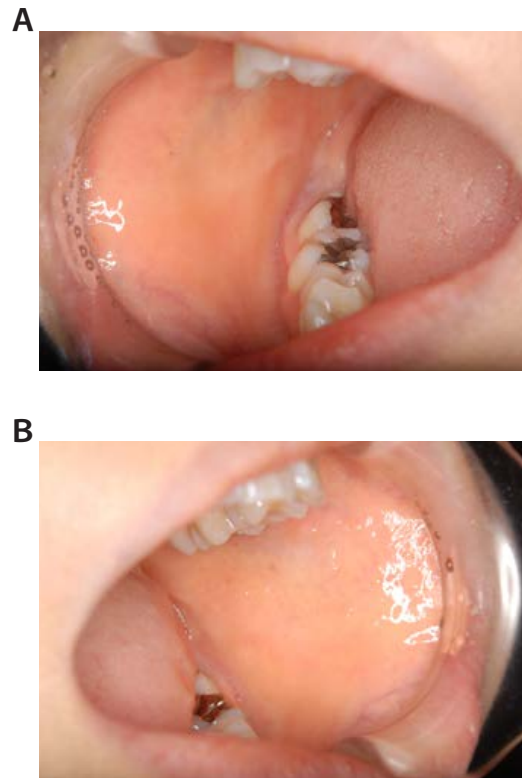


図5 頬粘膜 A：右 B：左



図6 頬粘膜のヘルペス性口内炎

カンジダ・ヘルペスなどの感染症を見つけやすい部位でもある。

舌

■舌の特徴

口腔底と咽頭口部前壁の両方に属する筋性の構造物である。舌の前方部分 2/3(口腔部)は、舌尖・舌背・舌縁・舌下面の亜部位に分かれる。舌の後方部分 1/3(咽頭部)との境界は、V字形をした分界溝で分けられる。部位により大きく特徴が異なる。

舌背

舌背の粘膜は特殊粘膜とよばれ、他のどの部位の口腔粘膜とも異なる。機能的には咀嚼粘膜であり、角化上皮で覆われ、適度な厚みと硬さがあるが、粘膜の伸展性と種々の舌乳頭を持ち、**味蕾**が存在し感覚器の役割ももつ。

舌縁 - 舌下面

表面は非角化上皮で覆われ、柔らかで可動性に富む。後方舌縁にはヒダ状の**葉状乳頭**が存在し、味蕾をもつ。舌の下面には舌乳頭はなく、多数の粘膜ヒダが存在し、口腔底から舌下面にのびるものを**舌小帯**とよぶ。

角化上皮と非角化上皮

舌背部は、全体を厚い角化上皮からなる糸状乳頭で覆われ、咀嚼時の摩擦面として働く。非角化上皮で覆われた舌縁や舌下面は、口腔粘膜炎による潰瘍形成の好発部位である。

*白線：角化粘膜 - 非角化粘膜 境界

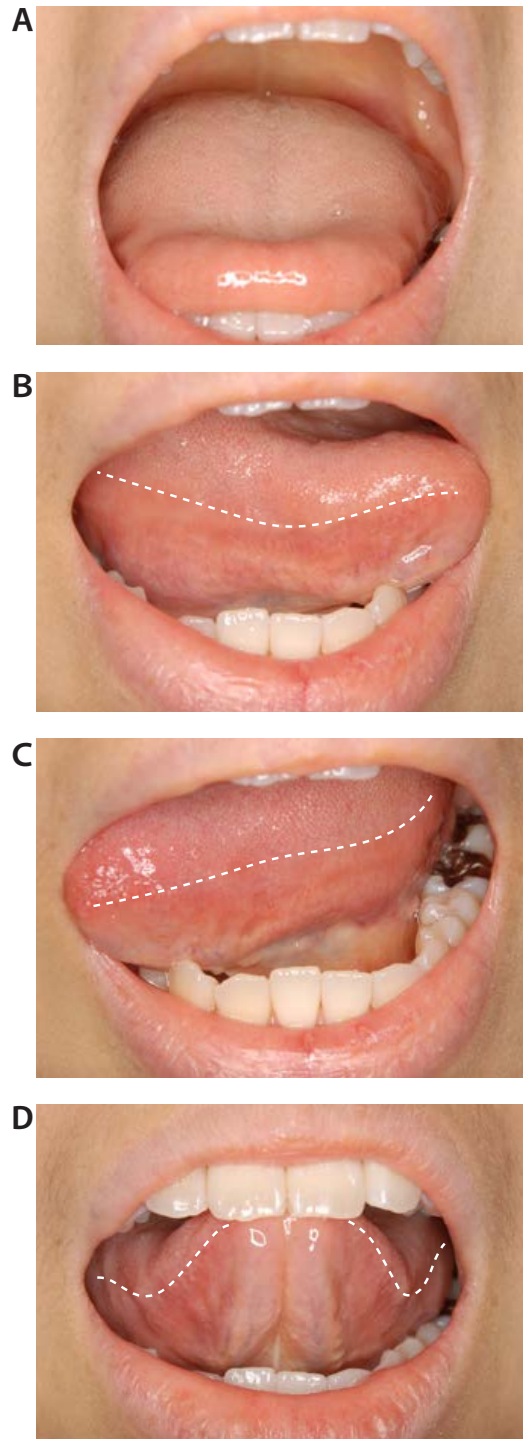


図7 A：舌背 B：舌右縁
C：舌左縁 D：舌下面

舌

■ 観察のポイント

通常の開口では、舌背部しか観察できないため、舌を前方に突出させたり、左右に動かすことで、舌尖・舌縁を観察する。舌縁後方を観察するためには、舌前方部をガーゼ等もちいて把持し、反対側へ牽引する。舌下面は、舌尖で上顎前歯や口蓋前方を触るように指示するとよくみえる。



舌苔

舌背に付着する白黄色から褐色の柔軟偽膜様の苔状の付着物で、剥離した角化上皮、白血球、微生物、唾液成分、食物残渣およびその色素などの混合物である。通常は病原性をもたない。

毛状舌

糸状乳頭がケラチンの蓄積により伸張し、舌背に毛が生えたようになった状態。

黒色になると黒毛舌とよばれ、抗生剤の使用時におこりやすいと言われる。

図8 A: 舌側縁奥 B: 舌苔
C: 毛状舌(黒毛舌)

口腔底

■ 口腔底の特徴

口腔底は、下顎体によって囲まれるU字状の間隙で、左右の顎舌骨筋が隔膜状に張り、上方に下顎骨と舌骨を結ぶオトガイ舌筋が張り、その上の空間を舌が占めている。

固有口腔の底部には、左右の舌下腺と顎下腺口腔部と腺管がある。顎下腺管は前方の舌小帯のつけ根の左右にあり、舌下小丘をつくる。

舌下腺の上縁は、舌下ヒダという粘膜ヒダに覆われている。舌下ヒダは、口腔底の後外側面から始まり、前方の舌下小丘まで続く。舌下ヒダの稜上に多数の小導管が開口している。

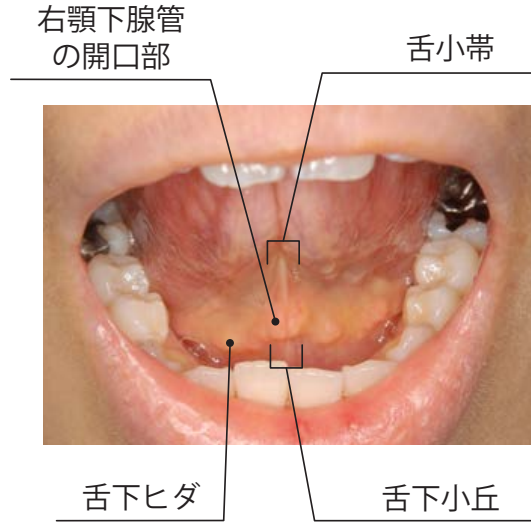


図9 口腔底

■ 観察のポイント

临床上は、舌下面と同時に観察する。舌尖部を挙上させると観察しやすい。また、デンタルミラーや木べらで舌を圧排することで、観察が容易となる。

唾液が貯留する部位であるため、口腔底が乾燥した場合は、重度の口腔乾燥症と判定できる。

口腔底から舌下面にかけては舌深静脈があり、加齢にともない静脈瘤が目立つようになり、腫瘤様にみられることがある。



図10 口腔底の潰瘍

硬口蓋

■硬口蓋の特徴

硬口蓋は、口腔と鼻腔を隔てる骨板からなり、上下の面はそれぞれ粘膜で覆われている。

上面は気道粘膜で覆われ、鼻腔底をつくる。下面は分厚く硬い口腔粘膜が強固に密着し、口腔上壁の大半をつくる。

硬口蓋の粘膜には多数の**横口蓋ヒダ**がみられ、正中には**口蓋縫線**という粘膜の隆起をみとめる。その前端は、**切歯乳頭**という小隆起を形成し、骨部分では切歯管が開口している。

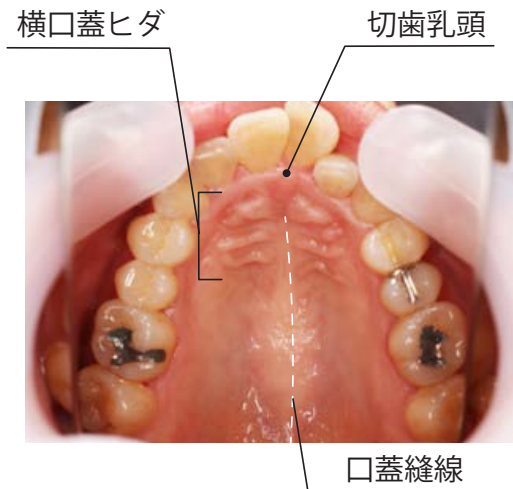


図 11 硬口蓋

■観察のポイント

通常の観察姿勢では、目視は困難である。大開口させ、下方からのぞきこむように観察する。ペンライトなどの光源は必須である。デンタルミラーのような専用器具があると観察が容易となる。

鼻腔底と表裏一体であるため、鼻腔癌・上顎がんの放射線治療時には、口腔粘膜炎の発症に留意する。



図 12 口蓋隆起

口蓋正中部に大きな隆起を認めることがあるが、これは骨の隆起で**口蓋隆起**とよばれ、30%程度の頻度で見られる。食物などで外的刺激による外傷を受けやすく、放射線治療時に潰瘍形成を生じやすい。

軟口蓋

■ 軟口蓋の特徴

硬口蓋につづき、口蓋の後方 1/3 を占める。骨の支持はなく、粘膜の被覆上皮は薄い。

軟口蓋は、4つの筋（口蓋帆張筋、口蓋帆挙筋、口蓋舌筋、口蓋咽頭筋）によりつくられ、後端正中には**口蓋垂**という涙滴様の筋性突起が垂れ下がる。口蓋垂周囲の可動部分を**口蓋帆**とよぶ。口蓋帆が下降することにより口峽部を閉鎖し、挙上することにより咽頭鼻部と咽頭口部を分離する。左右の口蓋咽頭筋を覆うアーチ状の粘膜ヒダが**口蓋咽頭弓**で、その前方外側寄りに**口蓋舌弓**がある。両アーチの間に**口蓋扁桃**がある。

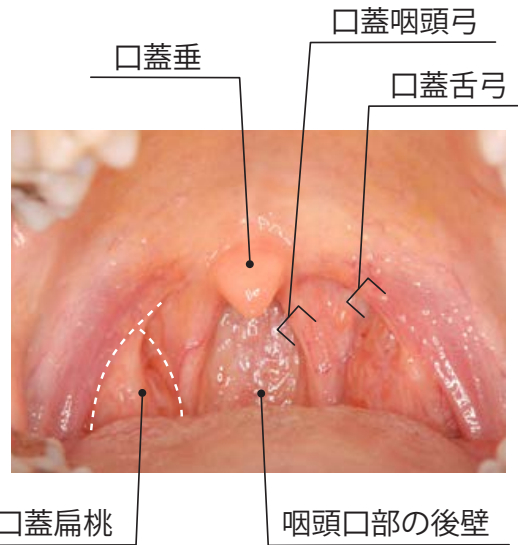


図 13 軟口蓋

■ 観察のポイント

通常の開口時は、軟口蓋の観察はできない。光源を併用し、「アー」と発声を促すことで、口蓋帆が挙上、舌根部が沈下し、軟口蓋の観察が可能となる。

頭頸部癌の放射線治療における**全頸部照射**では、咽頭後リンパ節（ルビエールリンパ節）を照射範囲内に設定するため、ほとんどの場合で軟口蓋は照射野に含まれ、頭頸部領域放射線治療時の粘膜炎の好発部位となる。

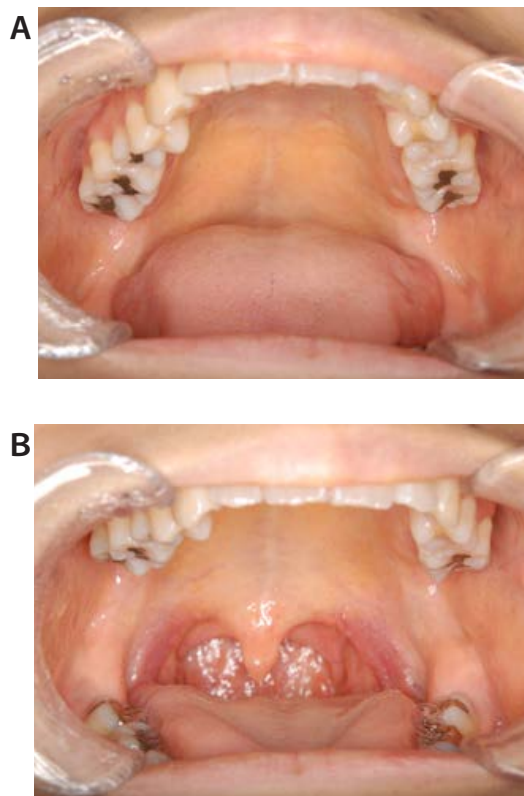
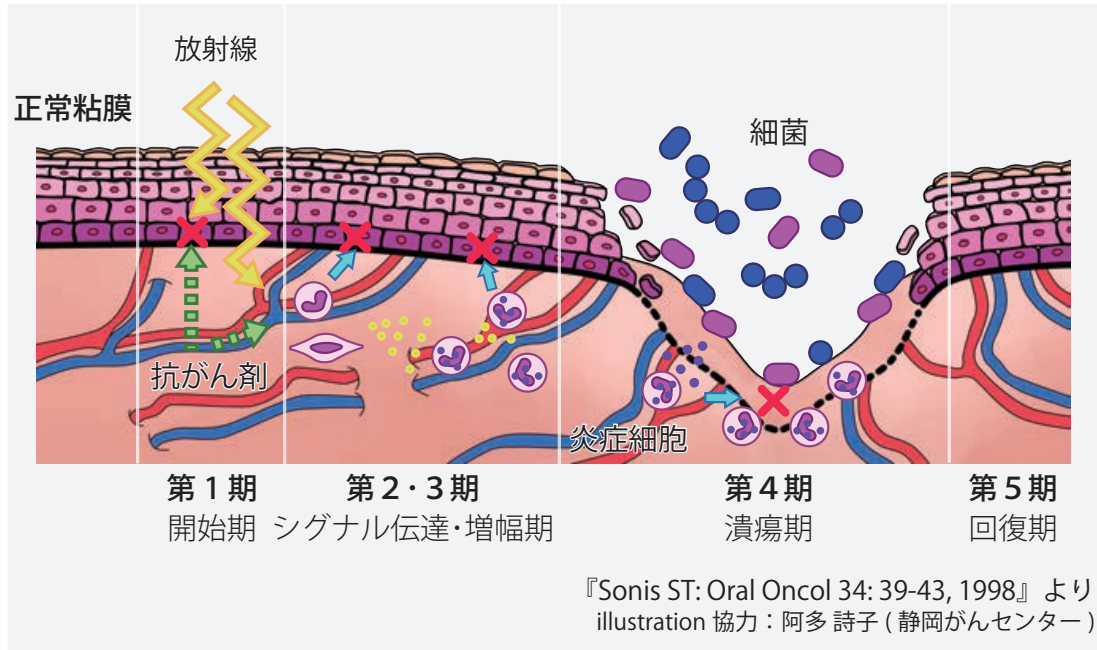


図 14 口を開いて軟口蓋を観察
A：安静時 B：発声時

口腔粘膜炎の発症機序



口腔粘膜炎の病態は、5段階に分類される。

第1期 開始期

放射線や抗がん剤による細胞毒性にて粘膜細胞内に**活性酸素（ROS）**が発生し、細胞のDNAを損傷することで細胞死を引き起こす。

第2・3期 シグナル伝達・増幅期

上記と同時に、ROSにより血管内皮細胞、線維芽細胞、マクロファージ、上皮細胞が活性化し、**炎症性サイトカイン**（TNF- α 、IL-1 β 、IL-6など）を放出し、細胞のアポトーシスを引き起こす。炎症性サイトカインによる組織傷害が、さらなる炎症性サイトカインの放出を誘導し、傷害はさらに**増幅**される。このため粘膜炎はさらに増悪する。

第4期 潰瘍期

これまでの傷害により粘膜表面では上皮層が破壊され、潰瘍を形成する。潰瘍表面には細菌コロニーが形成され、感染が成立する。グラム陰性桿菌の**内毒素（LPS）**は潰瘍増悪の原因となる。同時におこっている顆粒球減少により菌血症や敗血症のリスクは高まる。

第5期 回復期

上皮細胞の増殖・分化により、**粘膜上皮が再生**する。

図15 口腔粘膜炎の発症機序

口腔粘膜炎の好発部位

■ 抗がん剤治療

抗がん剤に伴う口腔粘膜炎は**可動粘膜***に発症しやすい。

*可動粘膜：口腔粘膜で軟らかく動く部分。舌下面、舌縁、頬粘膜、軟口蓋など

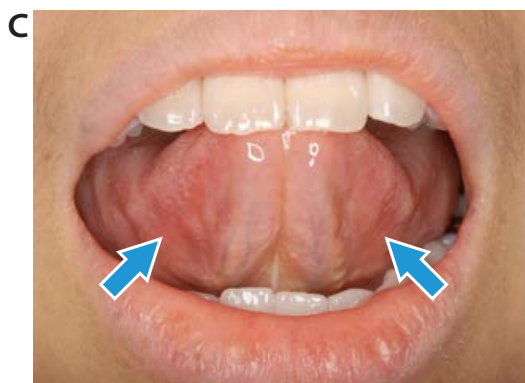
歯牙がある場合、**外傷性刺激**を受ける部位が重症化しやすい。

頭頸部への放射線治療では、可動性のない**角化粘膜****も含めて**放射線照射野に一致**して発症する。

**角化粘膜：舌背、歯肉、硬口蓋など



口唇の裏



舌下面 / 舌縁



頬粘膜

図 16 抗がん剤による好発部位 A：口唇 B：頬粘膜 C：舌下面

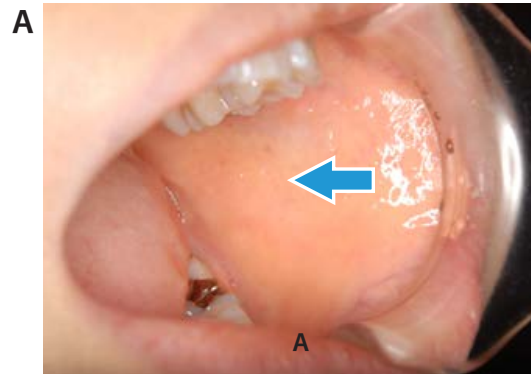
口腔粘膜炎の好発部位

■放射線治療

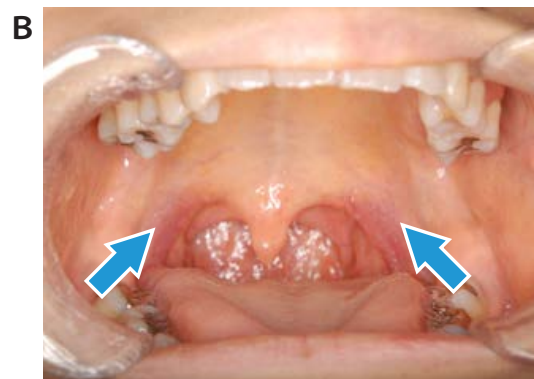
放射線治療は局所治療であるため、照射野に一致して口腔粘膜炎が発症する。

一般的に口腔内では奥の方が照射野に含まれるため、**頬粘膜奥**や**軟口蓋**に粘膜炎が発症しやすい。

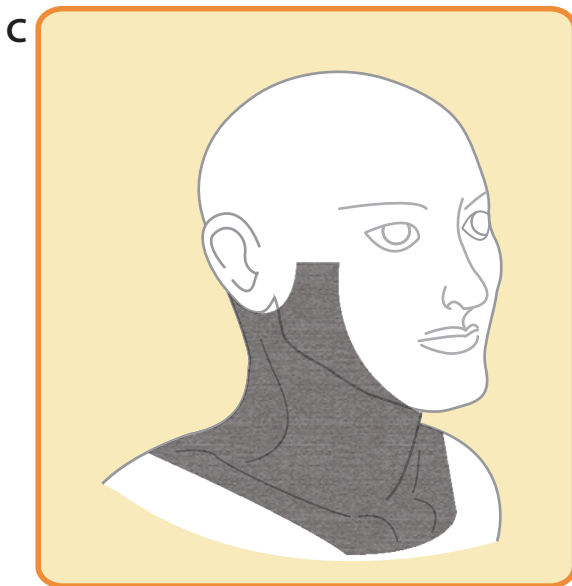
*口腔がんの場合は前方も照射野に含まれるため、同部位にも口腔粘膜炎が発症しやすい。



頬粘膜（やや奥）



軟口蓋（口蓋垂周囲）



一般的な全頸部照射野

図 17 放射線治療による好発部位

A：頬粘膜奥 B：軟口蓋 C：一般的な全頸部照射の照射範囲

CTCAE について

■ NCI Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)

NCI-CTCAE：有害事象共通用語規準は、がんの新しい治療法や治療モダリティ、補助療法の評価を容易にし、すべてのがん領域や治療モダリティ間での有害事象 (AE) の記録や報告を標準化するために開発された記述的用語集である。各 AE について重症度スケール (Grade) が示されている。

有害事象 (AE : Adverse Events)

「治療や処置に際して見られるあらゆる好ましくない徴候、症状、疾患（臨床検査値の異常も含む）であり、治療や処置との因果関係は問わない」と定義される。有害事象は必ずしも治療的介入によって引き起こされるものだけではない。

有害反応 (AR : Adverse Reaction)

治療や処置に際して見られる好ましくない反応であり、治療や処置との因果関係があるもの。

薬物有害反応 (ADR : Adverse Drug Reaction)

治療や検査に通常用いられる用量で起こる好ましくない反応であり、薬物との因果関係があるもの。一般的にもちいられる「薬の副作用」と同義である。

■ Grade（重症度スケール）

Grade	Gr.1	Gr.2	Gr.3	Gr.4	Gr.5
重症度	軽症	中等症	重症	重篤	有害事象による死亡
治療介入	治療なし	非侵襲治療	侵襲的治療	集中治療 緊急治療	—
	経過観察	外来対応	入院対応	ICU対応	
原疾患の治療	変更なし	治療変更なし / 支持療法による症状緩和	治療の減量・変更を検討	治療の中止	—

図 18 CTCAE の基本 Grade 定義

口腔粘膜炎のグレーディングの考え方

■ 口腔粘膜炎のフローチャート

Grade は有害事象の重症度に応じて、0~5 の6段階にわかれる。

口腔粘膜炎の項目にも、重症度を反映した所見が記載されている。簡略化すると右図のようなフローチャートとなる。

しかし、口腔粘膜炎の判定には判断に難渋する場面も多いため、今回は副規準を各重症度（医学的に何がなされるべきか）にあわせて定義し、Grading の補助となるよう考慮した。

■ Nearest Match の原則

「観察された有害事象が複数の Grade の定義に該当するような場合には、総合的に判断してもっとも近い Grade に分類する」

例えば、照射線量 30Gy は潰瘍形成の時期で、診察時に Gr.1 なのか Gr.2 なのか判断に苦慮する。どちらが正解 / 不正解という問題ではないが、この場合は今後さらに症状が増悪してくることが予想される。この時点で一つ高い Grade 判定をすることで、早い段階からより効果的な治療的介入が可能となる。何がなされるべきかの医学的判断に基づいて Grading されたい。

口腔粘膜炎の評価

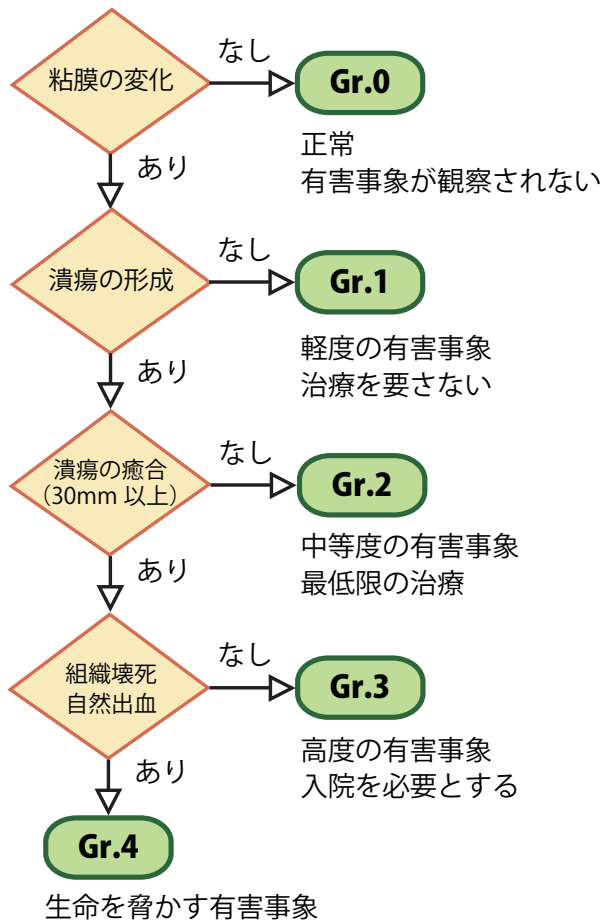


図 19 CTCAE v3.0 による
口腔粘膜炎の重症度評価

口腔粘膜炎のグレーディング

■ 口腔粘膜炎の重症度スケール

がん治療に従事する医療者にとって、口腔内をしっかりと観察し、漏れなく患者の自覚症状を聞き取ることは重要なスキルである。口腔粘膜炎の重症度を正しく評価することが、適切な対症療法の基本となる。

CTCAE v3.0 では、口腔粘膜炎の重症度評価を、第三者の観察による客観的診察所見と、患者さんの自覚症状を反映する機能所見の2つの評価軸で行う。診察所見は、医療者による評価の誤差が大きく、一定の評価をするためには習熟が必要となる。

現在、平成21年に改訂されたCTCAE v4.0が最新版となる。疼痛と経口摂取の可否（v3.0での機能/症状のみ）で評価するため、評価の誤差・バラツキの減少が期待されるが、部位の同定ができない。口腔ケアなどの口腔支持療法時は情報不足となるため、本マニュアルではv3.0で評価する。

■ 口腔粘膜炎 CTCAE v3.0 の副規準

CTCAE v3.0の各Grの診察所見のみでは判断が難しいため、口腔粘膜炎の状態をさらに明確に評価できるように、OSC³で独自に各Grごとの診察所見により詳細な副規準を規定した。

口腔粘膜炎のグレーディング

有害事象共通用語規準v3.0日本語訳 JCOG/JSCO版 - 2004年10月27日						
Common Terminology Criteria for Adverse Events v3.0 (CTCAE v3.0)						
有害事象	Short Name	Grade				
		1	2	3	4	5
粘膜炎/ 口内炎 (診察所見)	Mucositis (clinical exam)	粘膜の紅斑	斑状潰瘍ま たは偽膜	融合した潰 瘍または偽 膜; わずかな 外傷で出血	組織の壊死; 顕著な自然 出血; 生命を 脅かす	死亡
粘膜炎/ 口内炎 (機能/症状)	Mucositis (functional/ symptomatic)	わずかな症 状で摂食に 影響なし	症状がある が、食べやす く加工した 食事を摂取 し嚥下する	症状があり、 十分な栄養 や水分の経 口摂取がで きない	生命を脅か す症状があ る	死亡

図 20 CTCAE v3.0 による口腔粘膜炎の重症度評価

Grade 1 粘膜の紅斑

- 粘膜の発赤、浮腫様変化 ただし、びらん・潰瘍の形成を伴わない

Grade 2 斑状潰瘍または偽膜

- 斑状で限局的、1 個の大きさは 30mm 未満
- 限局的とは複数の亜部位をまたがない範囲
- 複数の亜部位にそれぞれ潰瘍があっても、各部分ごとに散発する場合は Gr.2 とする

Grade 3 癒合した潰瘍・偽膜 / わずかな外傷で出血

- 30mm 以上の広範囲に拡がるもの
- 複数の亜部位にまたがり拡がるもの（硬口蓋～軟口蓋、舌の左側～右側まで、等）

Grade 4 組織壊死 / 顕著な自然出血

- 口腔内全体に拡がる潰瘍・偽膜
- 潰瘍面からの持続した出血
- 広範囲にみとめるコアグラ様痂皮（表面乾燥等による痂皮の剥がれに伴う出血は除外）

図 21 CTCAE v3.0 による口腔粘膜炎の副規準

Grade 1

■ Grade 1 の特徴

発赤や粘膜の蒼白化・白色化、浮腫様変化など、粘膜に何らかの変化が起こってり始めているが、まだびらん・潰瘍の形成までは生じていない状態。

口腔内はわずかな症状（少ししみる、違和感がある）がある程度で痛みなどはなく、経口摂取には影響が出ていない。

しかし、この粘膜の初期変化を見逃さないことが、以後の対応が後手に回らないためにとっても重要である。

■ Grade 1 への対応

口腔内の清潔保持

- セルフケア指導
- ブラッシングの励行

口腔内保湿

- 含嗽の励行

Grade 1 粘膜の紅斑

粘膜の発赤、浮腫様変化
ただし、びらん・潰瘍の形成を伴わない



Gr.1 左軟口蓋部の発赤



Gr.1 舌の浮腫様変化



Gr.1 口蓋全体の発赤

図 22 Grade 1 の口腔粘膜炎

Grade 2

■ Grade 2 の特徴

上皮のひ薄化・剥落が生じた結果、粘膜上皮が欠損し、粘膜固有層が露出した状態。

口腔内には痛みがあり、経口摂取にも支障が出始めているが、食事形態の工夫などで、なんとか食することができる。

この段階では、適切な口腔管理によって疼痛を緩和し、感染が起これないように制御する。口腔粘膜炎を重症化 (Gr.2 → Gr.3) させないことが重要である。

■ Grade 2 への対応

口腔内の清潔保持の継続

口腔内の状態に合わせたセルフケア方法の指導

医療者による口腔ケアの介入

口腔内保湿

軟膏・含嗽、保湿剤の励行

疼痛緩和

経口鎮痛薬の使用

- ・アセトアミノフェン
- ・NSAIDs
- ・短時間作用型オピオイド

局所麻酔薬の使用

- ・含嗽薬
- ・軟膏

Grade 2 斑状潰瘍または偽膜

- 斑状で限局的、1 個の大きさは 30mm 未満
- 限局的とは複数の亜部位をまたがない範囲
- 複数の亜部位にそれぞれ潰瘍があっても、各部分ごとに散発する場合は Gr.2 とする



Gr.2 左軟口蓋部の潰瘍



Gr.2 右頬粘膜に潰瘍



Gr.2 口蓋と左頬粘膜に潰瘍

図 23 Grade 2 の口腔粘膜炎

Grade 3

■ Grade 3 の特徴

口腔粘膜炎がさらに進行し、潰瘍が広い範囲に拡大した状態。わずかな刺激で容易に出血する。接触痛や嚥下時痛が強いため、経口摂取がほぼ困難となる。

疼痛緩和に注力し、敗血症などの全身感染が起こらないように局所制御を継続する。

■ Grade 3 への対応

口腔内の清潔保持の継続

医療者による口腔ケアの介入
含嗽の励行

疼痛緩和の徹底

鎮痛薬

- ・ アセトアミノフェン
 - ・ NSAIDs
 - ・ 長時間作用型オピオイド
 - ・ レスキュードーズの併用
- 局所麻酔薬の使用

栄養管理

PEG(胃瘻) や経鼻胃管の使用

Grade 3

癒合した潰瘍・偽膜 わずかな外傷で出血

- 30mm 以上の広範囲に拡がるもの
- 複数の亜部位にまたがり拡がるもの
- 範囲が大きく、複数亜部位にわたる潰瘍の場合、嚥下障害や強い疼痛と関連する



Gr.3 口蓋部の潰瘍



Gr.3 口蓋垂周囲に潰瘍・偽膜



Gr.3 左頬粘膜に潰瘍・潰瘍

図 24 Grade 3 の口腔粘膜炎

Grade 4

■ Grade 4 の特徴

口腔粘膜炎が悪化、範囲拡大して重症化し、組織壊死、顕著な自然出血を来し、生命を脅かす状態。

抗がん治療は中止し、有害事象に対して積極的な治療を行うことが求められる。

■ Grade 4 への対応

抗がん治療の中止

有害事象への積極的な治療

口腔内の清潔保持の継続

医療者による口腔ケアの介入
敗血症（全身感染症）の予防

疼痛緩和

オピオイド持続静注の使用

栄養管理

PEG（胃瘻）や経鼻胃管の使用
中心静脈栄養の使用

Grade 4 組織壊死
顕著な自然出血

- 口腔内全体に広がる潰瘍・偽膜
- 潰瘍面からの持続する出血
- 広範囲にみとめるコアグラ様痂皮
(表面乾燥等による痂皮の剥がれに伴う出血は除外)



Gr.4 口蓋全体に広がる偽膜



Gr.4 広範囲に広がる出血

図 25 Grade 4 の口腔粘膜炎

抗がん剤 一覧

■ 殺細胞性抗がん剤

細胞が分裂して増殖する過程に作用することで抗がん作用を発揮する薬剤。以下に、口腔粘膜炎の発症頻度の高い薬剤をまとめた。

抗がん剤の種類	作用機序
トポイソメラーゼ阻害薬	トポイソメラーゼを阻害することで、DNAの複製過程を阻害し、細胞分裂を停止させる
白金化合物	DNAの複製・転写を阻害し、がん細胞をアポトーシスへ導く
代謝拮抗薬	DNA及びRNA合成に必要な酵素を阻害する
微小管阻害薬	細胞分裂に重要な働きをする微小管に作用し、細胞の分裂を阻害する
アルキル化薬	核酸をアルキル化することでDNAの働きを阻害し、増殖中の細胞を傷害する
抗がん性抗生物質	微生物によって産生された細胞発育の阻害物質で、核酸の機能および合成に障害をもたらす

表2 殺細胞性抗がん剤の種類と作用機序

一般名	商品名	対象となるがん
抗がん性抗生物質		
ブレオマイシン	ブレオ	皮膚がん、頭頸部がん、肺がん、悪性リンパ腫、食道がん、など
ダウノルビシン	ダウノマイシン	急性白血病
ドキシソルビシン	アドリアシン	悪性リンパ腫、消化器がん、骨肉腫、膀胱腫瘍、乳がん、など
リポソーマルドキシソルビシン	ドキシル	卵巣がん、など
エピルビシン	ファルモルビシン	急性白血病、悪性リンパ腫、乳がん、卵巣がん、胃がん、など
イダルビシン	イダマイシン	急性骨髄性白血病
アクチノマイシンD	コスメゲン	ウイルス腫瘍、絨毛上脾腫

表3 殺細胞性抗がん剤 一覧1

抗がん剤 一覧

一般名	商品名	対象となるがん
トポイソメラーゼ阻害剤		
エトポシド	ベプシド、ラストット	小細胞肺がん、悪性リンパ腫、急性白血病、睾丸腫瘍、など
イリノテカン	イリノテカン カンプト トポテシン	小細胞肺がん、非小細胞肺がん、子宮頸がん、卵巣がん、胃がん、大腸がん、悪性リンパ腫、など
代謝拮抗薬		
フルオロウラシル	5-FU、ルナポン	胃がん、大腸がん、乳がん、など
テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム	TS-1	胃がん、大腸がん、頭頸部がん、非小細胞肺がん、膵がん、など
テガフル・ウラシル	UFT	頭頸部がん、胃がん、大腸がん、肝がん、膵がん、肺がん、など
トリフルリジン・チピラシル	ロンサーフ	大腸がん
メトトレキサート	メトトレキサート	肉腫、悪性リンパ腫、など
カペシタビン	ゼローダ	乳がん、胃がん、大腸がん、など
シタラビン	キロサイド	急性白血病、悪性リンパ腫、など
ゲムシタビン	ジェムザール	膵がん、非小細胞肺がん、乳がん、尿路上皮がん、卵巣がん、など
ヒドロキシカルバミド	ハイドレア	慢性骨髄性白血病、真性多血症
アルキル化薬		
メルファラン	アルケラン	白血病、多発性骨髄腫、悪性リンパ腫、小児固形腫瘍、など
ブスルファン	ブスルフェクス マブリン散	慢性骨髄性白血病、真性多血症
シクロホスファミド	エンドキサン	多発性骨髄腫、悪性リンパ腫、肺がん、乳がん、急性白血病、子宮頸がん、子宮体がん、など
白金化合物		
シスプラチン	シスプラチン、ランダ ブリプラチン、プラトシン	肺がん、消化器がん、婦人科がん、泌尿器系のがん、など

表4 殺細胞性抗がん剤 一覧2

がん治療総論

がん外科手術

がん薬物療法

頭頸部放射線療法
化学放射線療法

薬剤関連顎骨壊死
(MRONJ)

緩和ケア

参考資料

抗がん剤 一覧

一般名	商品名	対象となるがん
微小管阻害薬		
パクリタキセル	タキソール パクリタキセル	非小細胞肺癌、乳がん、胃がん 卵巣がん、子宮体がん、など
パクリタキセル (アルブミン懸濁型)	アブラキサン	乳がん、胃がん、膵がん、 非小細胞肺癌
ドセタキセル	タキソテール ワンタキソテール ドセタキセル	非小細胞肺癌、子宮体がん、 卵巣がん、乳がん、前立腺がん、 頭頸部がん、食道がん、など
エリブリン	ハラヴェン	乳がん

表 5 殺細胞性抗がん剤 一覧 3

■ 分子標的型抗がん剤

がん細胞に存在する特殊な物質のみを標的として、特異的に作用することで、抗がん作用を発揮する薬剤。口内炎を発症するものをまとめた。

一般名	商品名	対象となるがん
分子標的薬		
アフアチニブ	ジオトリフ	非小細胞肺癌
アキシチニブ	インライタ	腎細胞がん
エベロリムス	アフィニトール	乳がん、腎細胞がん、など
テムシロリムス	トーリセル	腎細胞がん
ラパチニブ	タイケルブ	乳がん
トラスツズマブ	ハーセプチン	乳がん、胃がん
セツキシマブ	アービタックス	大腸癌がん、頭頸部がん
パニツムマブ	ベクティビックス	大腸がん
ゲムツズマブオゾガマイシン	マイロターゲット	急性骨髄性白血病
スニチニブ	スーテント	GIST、腎細胞がん、など

表 6 分子標的型抗がん剤 一覧

口腔ケア薬剤

生理食塩水	NaCl 4.5g 水500mL	NaCl 4.5g を 水500mL に溶かす	含嗽水	口腔ケア 介入が困 難な程の 重症口内 炎、 口腔乾燥	1日5回～8回、頭頸部領域の放射線化学療法、造血幹細胞移植時の重症口内炎に使う。口内炎で疼痛が強い場合も、粘膜の刺激が少なく含嗽できる。
ハチアズレ	ハチアズレ5包/日	1回2gを 水もしくは微温 湯100mL に溶かす (2%重曹水)	含嗽水	手術周術 期の口腔 ケア、咽 頭炎、扁 桃炎、 口内炎	1日5回～8回、一般的な軽度の口内炎、粘膜炎に使う 粘膜保護、創部治癒促進作用があるが、消毒作用はない。
オキシドール	オキシドール3%標準	口腔内局所消毒 時は2～3倍希釈 洗口時は10倍か ら20倍希釈	含嗽水	口腔粘膜 消毒、口 内炎洗口、 舌苔	1日5回～8回もしくは口腔内清掃処置時に、口腔粘膜出血、口腔乾燥による痂皮付着、舌苔の付着時の口腔清掃または洗口に使う。痂皮除去時の剥離を容易にする。
アイスボール	水	氷皿に水を入 れ冷凍庫で氷玉 つくる	氷玉	放射線ま たは化学 療法によ る口腔粘 膜炎	1日5回～8回氷玉を使って、口腔内をクーリング。 口腔内で、1回に3個から5個をゆっくり口腔内で溶かし飲み込む。 注意 ハチアズレを氷らすと苦いので、ハチアズレは入れない
食塩水・キシロカイン	NaCl 9g 水1000mL ※4%キシロカイン +5mL、 +10mL、 +15mL	食塩水に対して キシロカインを 添加	含嗽水	放射線ま たは化学 療法によ る口腔粘 膜炎、咽 頭炎、食 道炎	放射線性口内炎、化学療法による口内炎の疼痛、咽頭炎による嚥下痛に使う。食事の口内痛は毎食前（直前）に含嗽する。（これは、グリセリンの味が嫌いな患者に使用するとよい） 1回20mLを口腔内に含みゆっくり口腔内でクチュクチュ含嗽2分間。
ハチアズレ・グリセリン	ハチアズレ5包 グリセリン60mL 水500mL	ハチアズレ5包 とグリセリン 60mLを 水500mLに溶 かす	含嗽水	口腔内乾 燥症、放 射線治療 による唾 液分泌減 少時の口 腔乾燥	1日5～8回 口腔乾燥があり、かつ口内炎、咽頭炎発症時に使用する。グリセリンの味が少し甘い。疼痛ある時は、キシロカイン入りの含嗽に変更したり、併用する。
ハチアズレ・グリセリン・キシロカイン	ハチアズレ5包 グリセリン60mL 水500mL ※4%キシロカイン +5mL、 +10mL、 +15mL	上の含嗽水に対 してキシロカイ ンを添加	含嗽水	口腔内乾 燥症、放 射線治療 による唾 液分泌減 少時の口 腔乾燥	放射線性口内炎、化学療法による口内炎の疼痛、咽頭炎による嚥下痛に使う。食事の口内痛は毎食前（直前）に含嗽する。 1回20mLをクチュクチュ含嗽2分間

表7 口腔ケア薬剤 一覧1

口腔ケア薬剤

アルロイドG	アルロイドG 10mL-20mL / 1回	消化性潰瘍治 療薬	内用液	食道がん、喉頭が ん、下咽頭の放射 線治療の咽頭粘膜 炎	放射線性口内炎、化学療法による咽頭炎による嚥下痛がある場合 粘膜保護作用、止血作用をもつ。食前使用で咽頭痛緩和できる場合もある。
アズノール・キシロカイン軟膏	アズノール軟 膏 5 g キシロカイン ゼリー1mL	キシロカイン ゼリー1本 30mLとアズ ノール軟膏 150gを混合 する	軟膏	口唇部、頬粘膜部 の放射線、化学療 法時の粘膜炎	口唇など口腔粘膜炎に直接塗布する。持続時間は10分から15分と短い。口内炎が限局し、局所的に使用したい場合に有効。
サラジェン	15mg/3回 (1錠5mg)	口腔乾燥症状 改善薬	錠剤	頭頸部の放射線治 療に伴う口腔乾燥 症状の改善	1回5mgを1日3回、食後に経口投与する。投与後1時間ぐらいで唾液分泌促進される。6~7割の患者に口腔内乾燥症状の軽減ある。有害事象は発汗がある。
ハイザック	舌表面にスプ レーで噴霧も しくは溶液を 舌表面に綿球 で塗布	口臭予防剤	口腔内噴 霧または 塗布	舌苔が多く口臭が 強い場合または終 末期の口呼吸によ る口臭	舌の表面につく細菌が分解してできる揮発性硫化水素を亜鉛により分解する。口腔内に腫瘍が増大し、組織壊死によるにおいが強い場合もそれなり効果がある。1日3回ぐらいの使用で口臭コントロール可能。
ペプチザル	チューブより 適量	市販口腔粘膜 ゲル状保湿剤	口腔粘膜 塗布	頭頸部がん放射線 治療後または大量 化学療法後の口腔 乾燥、ターミナル 期の口腔乾燥症状	口腔内乾燥が強い場合、保湿時間がもっとも長く数時間もつ。放射線による口腔乾燥に効果的。キシリトールの甘みがある。
サンスター バトラーSG 保湿ジェルス プレー	スプレーより 適量を直接口 腔内に噴霧	口腔乾燥症状 の緩和	口腔内噴 霧または 塗布	頭頸部がん放射線 治療後または大量 化学療法後の口腔 乾燥、ターミナル 期の口腔乾燥症状	口腔乾燥が強いときに使用。ジェルと違い、スポンジや指につけて塗布する手間がいない。保湿成分はトクナールという保湿成分。保湿時間は約30分から1時間ほど。

表 8 口腔ケア薬剤 一覧 2

参考文献

頭頸部がん化学放射線療法をサポートする口腔ケアと嚥下リハビリテーション

浅井昌大、全田貞幹、大田洋二郎、田原信. 株式会社オーラルケア, 2009.

化学放射線治療を行う頭頸部がん患者を対象とするクリニカルパスを用いた疼痛管理法有効性／安全性評価試験

加藤健吾ら. 頭頸部癌 37(1):153-157, 2011.

Multicenter phase II study of an opioid-based pain control program for head and neck cancer patients receiving chemoradiotherapy

Zenda S, Matsuura K et al. Radiother Oncol. 101(3):410-414, 2011.

有害事象共通用語規準 v3.0 日本語訳 JCOG/JSCO 版 - 2007年3月8日 Common Terminology Criteria for Adverse Events v3.0 (CTCAE) - August 9, 2006.

「CTCAE v3.0 日本語訳 JCOG/JSCO 版」解説と指針 v1.0

有害事象共通用語規準 v4.0 日本語訳 JCOG 版 - 2015年3月10日
Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.0
Published: May 28, 2009 (v4.03: Jun. 14, 2010)

抗がん剤治療と口腔粘膜炎・口腔乾燥

学びの広場シリーズ からだ編. 静岡県立静岡がんセンター, 2014.

参考文献

「口腔粘膜炎 評価 教育プログラム」

がん研究開発費 23-A-30「支持療法の開発と標準化のための研究」久保田班、2012

全国共通がん医科歯科連携講習会テキスト 第一版

平成 24 年度 厚生労働省・国立がん研究センター委託事業 国立がん研究センターがん対策情報センター編、2013

「在宅療養中のがん患者さんを支える口腔ケア実践マニュアル」

がん研究開発費 23-A-29「がん患者の緩和療法の開発と多施設共同研究システムの構築に関する研究」的場班、2014

Ten Cate 口腔組織学 原著第 6 版

Antonio Nanci、川崎堅三ら。医歯薬出版、2006

グレイ解剖学 原著第 1 版

Richard L. Drake、塩田浩平ら。エルゼビア・ジャパン、2007

参考になるウェブサイト

がん情報サービス (ganjoho.jp)

<http://ganjoho.jp>

National Cancer Institute at the National Institutes of Health

<http://www.cancer.gov/>

がん情報サイト PDQ® 日本語版 (Cancer Information Japan)

<http://cancerinfo.tri-kobe.org>

サバイバーシップ ～がんと向き合って～ (Survivor SHIP.jp)

<http://survivorship.jp/>

謝辞

本マニュアルは、公益財団法人 大和証券ヘルス財団 平成26年度（第41回）調査研究助成「がん専門病院歯科で行う周術期口腔ケア方法の標準化に向けた調査および検討」（研究代表者：がん研究会有明病院 歯科部 部長 富塚 健）の助成を受け、作成されたものです。

このマニュアルを、故 大田洋二郎先生にささげます。

われわれ OSC³ 一同は、大田先生の「口からがん患者さんの療養生活を支えたい」という思いに共感し、その薫陶を受け、同じ思いで歯科という立場から、がん患者さんの支持療法に従事してきました。このマニュアルが、われわれと同じような思いを抱き、口腔粘膜炎に苦しむがん患者さんの口腔をサポートする医療従事者の方々の一助となれば幸いです。

がん患者さんへの口腔支持療法、がん診療医科歯科連携の先駆者として多大な功績を残された大田洋二郎先生に、この場をお借りして心から感謝の意を表します。

■ 著者

Oral Supportive Care for Cancer Committee (OSC³) Members

(五十音順)

上野 尚雄 (国立がん研究センター中央病院)

臼淵 公敏 (宮城県立がんセンター)

小西 哲仁 (国立がん研究センター東病院)

高橋 直樹 (千葉県がんセンター)

富塚 健 (がん研究会有明病院)

八岡 和歌子 (国立がん研究センター中央病院)

百花草 健圭志 (静岡県立静岡がんセンター)

このマニュアルに関するご質問は、下記にお願いいたします

■ 連絡先

OSC³ 事務局 上野 尚雄

国立がん研究センター中央病院 歯科 内

〒104-0045 東京都中央区築地 5-1-1

TEL 03-3541-2511(代表)

がん治療における口腔支持療法のための

OSC³ 口腔粘膜炎評価マニュアル

2015年9月5日 初版 発行

著 者 Oral Supportive Care for Cancer Committee

発 行 者 富塚 健

発 行 所 公益財団法人がん研究会有明病院 歯科

〒135-8550 東京都江東区有明 3-8-31

TEL 03-3570-0291(代表)

印刷・製本 松本印刷株式会社

Oral Supportive Care for Cancer Committee（OSC³）は、
がん専門病院内でがん治療時の有害事象に対応する「がん
支持療法」に従事する歯科医師を中心としたグループです。

がん専門病院 歯科（五十音順）

がん研究会 有明病院

国立がん研究センター 中央病院

国立がん研究センター 東病院

静岡県立静岡がんセンター

宮城県立がんセンター

がん治療総論

がん外科手術

がん薬物療法

頭頸部放射線療法
化学放射線療法

薬剤関連顎骨壊死
(MRONJ)

緩和ケア

参考資料

■ 論文集

『健康長寿社会に寄与する歯科医療・ 口腔保健のエビデンス2015』

3. 口腔保健と生活習慣病、非感染性疾患

3) がん—がん治療における口腔ケアの役割—

3. 口腔保健と生活習慣病, 非感染性疾患 (NCDs, 非伝染性疾患)

3) がん

—がん治療における口腔ケアの役割—

上野 尚雄¹, 百合草 健圭志²

1: 国立がん研究センター中央病院 2: 静岡県立静岡がんセンター

【抄録】

がん治療中には口腔に起因する様々な有害事象が高頻度で生じ、患者の苦痛を増やすだけでなく、がん治療そのものにも悪影響を与える。がん患者の口腔の健康状態は、口腔合併症の発生率・重症度に関連しており、がん治療開始前からの効果的な口腔衛生管理は、口腔合併症のリスク軽減に寄与し、円滑ながん治療を行うための重要な支援となる。

【緒言】

1981年以降がんは日本人の死因の第1位を占める疾患であるが、治療の進歩、新規薬剤の開発によって、早期発見・治療により治癒が望める、あるいは長く共存できる疾患となりつつある。最近のがん治療は強力にかつ徹底的に行われるため、付随して起こる副作用や合併症の問題も深刻になってきており、がん治療の副作用対策は治療の成功のために欠かせないものとなっている。これらの副作用、合併症を緩和・軽減することが、苦痛を軽減し、がん治療の療養生活の質を高めるだけでなく、がんの治療予後にも良好な影響を及ぼすことが報告されており、円滑な治療をサポートするがん治療中の栄養管理、感染制御、疼痛緩和といった「支持療法」ががん医療の現場で重要視されてきている。

がん治療中には口腔に関連する副作用が出現する¹。その頻度は高く、抗がん剤治療を受ける患者の約40%、造血幹細胞移植を受ける患者の80%、口腔周辺に放射線治療を受ける患者にはほぼ全例において口腔に何らかのトラブルが発生すると報告されている^{2,3}。口腔合併症は経口摂取の問題の直結し、また誤嚥性肺炎をはじめとした様々な感染の源になることで全身状態を悪化させ、時にはがん治療の完遂を妨げて治療の予後にまで悪影響を与える。

がん治療に付随して生じる口腔合併症の発症頻度やその重症度は口腔内細菌による影響が少なくないとされており⁴、口腔内の衛生状態を良好な状態に維持し、口腔の機能を健全に保つよう支持、管理する「口腔機能管理（口腔ケア）」が、がん支持療法としての一翼を担っている⁵⁻⁷。

本稿ではがん治療と口腔の関係、特に治療に付随して生じる口腔合併症についてと、その対策としての口腔機能管理の意義についてレビューする。

【目的】

がん治療の副作用として生じる口腔合併症の内容や頻度、がん治療に及ぼす悪影響について、またその対策として歯科が口腔機能管理を行うことについての文献検索を行い、この検索から得られた情報を整理することを目的とする。

【方法】

インターネット（Pubmed）を利用した検索によって文献の渉猟を行った。文献の検索期間は2014年1月～2014年3月とした。また検索から得られない文献を収集するためにハンドサーチも実施した。文献の公表年度には制約は設けなかった。得られた情報の中からガイドライン、メタ解析、システマティックレビュー、ランダム化比較試験などエビデンスレベルが高い文献を中心に内容を整理した。

【結果】

1. がん治療に伴い発症する口腔合併症の頻度とリスク

1) 骨髄抑制期の歯性感染症

殆どの抗がん剤レジメンはその程度は異なるものの骨髄抑制の有害事象があり、がん治療中に免疫が低下した易感染状態となる時期を迎える。う蝕の存在、無

処置の歯性感染病巣や歯周病は、潜在的な感染リスクであり、このような慢性化した歯性感染症が骨髓抑制期に急性化し、特に全身感染症に進行して死亡も含めた治療予後に重大な影響を及ぼす可能性があると考えられている^{8,9}。

- ・造血幹細胞移植患者を予定する48人の口腔内を診察したところ、29%に歯周炎、60%に歯肉炎が認められた。治療中の好中球減少期に、患者の96%で発熱を認め、そのうち29%は血中から菌が同定された。コアグラウゼ陰性ブドウ球菌が最も多く検出された。口腔粘膜炎は患者の89.6%に影響を及ぼし、歯肉炎または歯周炎の患者は粘膜炎の頻度が高かった¹⁰。
- ・血液がん患者46人に起こった78回の熱性発作を調査したところ、92%は急性感染症によるもので、残り8%で感染の確定診断はつかなかった。口腔内の急性感染症は発熱患者の78%に見られ、14%では口腔内が熱源と考えられ、26%で口腔内が熱源の可能性があると考えられた¹¹。
- ・非リンパ性白血病の患者38人の治療中の全身感染症を精査したところ、12人(38%)は口腔に感染源と考えられる感染病巣をもち、その12人のうちの7人(58%)は口腔以外に熱源が見当たらなかった(歯周組織36%;口腔粘膜18%;歯牙5%以下;肺18%;皮膚9%;咽頭,耳介,不明5%以下)。口腔内の感染巣(特に歯周病)は白血病患者の全身合併症に関与すると思われた¹²。
- ・化学療法を受ける悪性リンパ腫の患者56人の患者の調査では、化学療法(5.2カ月の持続時間を意味する)の間、26人の患者(46%)が38回の熱性発作を経験した。42%の患者は、口腔以外の感染源は全く検出できなかった。重度の歯性感染症が、熱性発作の患者に多く見られた(P=0.02)。中等度～重度の歯肉炎は58%の患者に観察された¹³。
- ・免疫不全の血液がん患者46人の78回の熱性発作を調査したところ、敗血性を発症した患者のうち、10.5%は口腔内が熱源であり、31.6%は口腔内に熱源の可能性のある病巣があった。歯性感染症の予防管理が、全身感染症、死亡率の減少に寄与する可能性が示唆された¹⁴。

骨髓抑制期の全身感染症の起因菌を同定し、実際に口腔内細菌である割合が高いことを示すレビューも報

告されている¹⁵。

- ・骨髓移植を予定している181人の患者に治療開始前の歯科スクリーニングを行ったところ、53人の患者(29%)は治療を必要とする歯の慢性感染病巣があり、10人(6%)は歯性感染症のために移植が延期された。好中球減少期の敗血症は59人に認められ、そのうち24人(41%)は起因菌が口の微生物であると同定された¹⁶。
- ・骨髓破壊的同種造血幹細胞移植を行った患者61人の調査では、好中球減少期の菌血症は31人に生じ、そのうちの19人(61%)は口腔内常在菌であるビリダンス連鎖球菌が起因菌として同定された¹⁷。

また、口腔内に起因する感染は一般細菌だけでなく、カンジダ(真菌)やヘルペス(ウイルス)などによるリスクが上がるということが報告されている。

- ・すべてのがん治療における臨床症状のある口腔真菌感染症の有病率は、治療前7.5%、治療中39.1%、終了後32.6%であり、真菌の経口保有率は、治療前48.2%、治療中の72.2%及び治療後70.1%だった。頭頸部放射線治療と化学療法は、それぞれ独立して口腔真菌感染症リスクの有意な増加と関連しており、がん治療中は口腔真菌感染症の危険性が高くなることが示された¹⁸。
- ・化学療法や放射線治療を受けるがん患者で口腔カンジダ症の罹患率を調査したところ、カンジダ感染の全体での罹患率は9.6%(95%信頼区間(8.4%～11.0%))で、化学放射線療法の患者では22.0%であった¹⁹。
- ・血液悪性腫瘍に対して抗がん剤治療中の患者で、好中球減少期の口腔潰瘍からのヘルペスウイルスの検出率は33.8%であった。血液悪性腫瘍の治療を受けた好中球減少症患者は、ウイルス感染の危険性が高いと考えられた²⁰。
- ・頭頸部がん放射線治療中の患者の単純ヘルペスウイルス1型の発症率を調べたところ、29.1%でウイルスが分離された²¹。

2) 口腔粘膜炎

口腔粘膜炎は、がん薬物療法による非血液毒性の中でも発症頻度が高く、がんの種類や抗がん剤の内容によってその発症頻度や重症度の差はあるものの、殆どの抗がん剤で発症が認められ²²⁻²⁵。また放射線治療で

II 課題別エビデンス 項目別レビュー

は口腔が照射野に含まれた場合に口腔粘膜炎は必発であり、またその程度も薬物療法による粘膜炎と比較してより重症化、遷延する傾向がある。口腔粘膜炎は疼痛により患者を苦しめるだけでなく、重症化すると経口摂取を妨げて低栄養や脱水を来し、また潰瘍部の二次感染から敗血症などの全身感染症の原因となるなど²⁶、局所の問題にとどまらず、がん治療そのものにも悪影響を及ぼして生命予後を左右し、また医療経済的な負担も大きい²⁷⁻²⁹。

- ・移植患者 429 人の調査では、口腔粘膜炎は 425 人 (99%) の患者に発現し、289 人 (67.4%) は重症 (グレード 3, 4) の口腔粘膜炎であった。多変量解析では、口腔粘膜炎の唯一の独立危険因子は前処置レジメンの違い ($P < 0.00005$) であった³⁰。
- ・血液がん患者 281 人の後ろ向き調査では、患者の 76% はグレード 2 以上の粘膜炎を経験した。口腔粘膜炎のグレードは、完全静脈栄養 (TPN) の日数、鎮痛剤の量、発熱日数、重大な感染の発症率、入院期間と有意に関連した³¹。
- ・高用量メルファランによる移植前処置を受けた多発性骨髄腫の患者 115 人の後ろ向き研究では、患者の 48% はグレード 2 以上の粘膜炎を経験し、粘膜炎のグレードは、TPN の日数、鎮痛剤の量、入院期間と有意に関連した ($p < 0.05$)³²。
- ・口腔粘膜炎の重症度は、発熱 ($P < 0.1$)、重篤な感染症 ($P < 0.1$)、TPN 日数 ($P < 0.001$)、オピオイドの使用 ($P < 0.001$)、入院期間 ($P < 0.1$)、入院費用 ($P < 0.1$)、死亡率 ($P < 0.001$) と相関した²⁷。
- ・頭頸部放射線治療において口腔粘膜炎は患者の 91% で生じ、66% はグレード 3, 4 であった。口腔粘膜炎の有無は疼痛 (54% 対 6% : $p < 0.001$)、5% 以上の体重減少 (60% 対 17% : $p < 0.001$) と有意に相関し、粘膜炎の重症度に従い 1,700 ドル～6,000 ドルの追加費用が必要とされた³³。
- ・頭頸部放射線治療による口腔粘膜炎の平均発生率は 80% で、粘膜炎による入院は 16%、患者の 11% は粘膜炎を理由に治療を中断していた³⁴。
- ・頭頸部がん放射線治療患者の 29～66% に重症 (グレード 3 以上) の口腔粘膜炎の発症を認めた³⁵。

3) 薬剤に関連する顎骨壊死 (Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw : MRONJ)

がんの骨転移がある患者の骨折予防、症状緩和に使用されるビスフォスフォネート製剤や抗ランクル抗体といった骨修飾薬や、血管新生抑制作用を持つ分子標的薬の長期使用により、MRONJ の発症が報告されている。ビスフォスフォネート製剤による骨壊死は、薬剤の累積使用量に比例して発症リスクが上がり、単回～少数回投与 (高カルシウム血症への投与など) の場合はリスクは低いが、継続使用が 6 カ月を超えたあたりから発症頻度が上がり、最終的には 1～2% 程度と報告されている。抗ランクル抗体による発症頻度はビスフォスフォネート製剤と同等かやや高い。骨壊死が進行すると疼痛などで患者 QOL を著しく下げられるだけでなく、治療抵抗性のため対応に難渋することが多く、臨床上の大きな問題となっている。

- ・ビスフォスフォネート製剤使用の既往がある 80 人を対象とした前向き研究では、22 人 (28%) がビスフォスフォネート関連顎骨壊死 (Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw: BRONJ) を発症した。発症部位は下顎骨が 13 人 (59%) と最も多く、上顎骨は 6 人 (27%)、両顎に発症したのが 3 人 (14%) であった。BRONJ の原因は抜歯後が 17 人 (77%) と最も多かった ($P < 0.001$) が、原因不明で発症した症例も 5 人 (23%) 認められた³⁶。
- ・がん患者における BRONJ の有病率は 13.3% と高い可能性がある³⁷。
- ・BRONJ の発症頻度に関するシステマティックレビューでは、発症頻度は研究全体で 6.1%、追跡調査が報告されている研究で 13.3%、追跡調査が報告されていない研究で 0.7%、疫学研究で 1.2% であった³⁸。
- ・乳がん骨転移患者のデマスマブ (抗ランクル抗体) による顎骨壊死の発症頻度は、ビスフォスフォネート製剤とほぼ同等であった (デノスマブ : 2.0%、ゾレドロン酸 : 1.4% ; $P = 0.39$)³⁹。
- ・ゾレドロン酸の投与を受けた多発性骨髄腫の患者 300 人の調査の結果、BRONJ は 14 人の患者 (4.7%) に発症した⁴⁰。

2. 頭頸部がん放射線治療後の晩期障害

1) 放射線性顎骨壊死 (Osteoradionecrosis of the jaw: ORN)

放射線照射野内の顎骨は、抜歯などの外科的侵襲や歯牙由来の感染、不適合義歯による粘膜損傷などを原因として容易にORNを発症する。下顎臼歯部が好発部位である。これは照射により顎骨内の血管がダメージを受け血流が減少、組織の低酸素化から修復治癒の遅延を起こすためと言われている。特に不用意な抜歯を契機としてORNを発症することが多く、重篤になると皮膚瘻形成、病的骨折などを生じ、外科的な切除を要することもある⁴¹。

- ・頭頸部がん患者におけるORNの有病率に関するシステマティックレビューでは、ORNの加重有病率は、従来の放射線治療で7.4%、強度変調放射線治療（IMRT）で5.1%、化学放射線療法で6.8%、組織内照射療法で5.3%であった⁴²。
- ・照射野の抜歯後のORNの総発生率は7%で、放射線量が60 Gyを超える患者に対する放射線照射野の下顎臼歯の抜歯が最もリスクが高かった⁴³。
- ・頭頸部放射線治療を受けた830人を対象とした後ろ向き研究では、ORNの発症率は8.2%で、男性に多く下顎の臼歯部に好発した。50%は抜歯を契機に発症していた。ORNの40%は手術や抗生物質の投薬を用いて完全に治癒していた⁴⁴。
- ・ORNの患者80人を調査したところ、半数以上が抜歯を契機に発症していた。しかし1/3は前触れなく発症していた。74%は放射線治療後3年以内に発症した（しかし抜歯に起因するものは時期に関係がなかった）。殆どが初発時は無症状であった⁴⁵。
- ・ORNを発症した104人の調査では、好発部位は下顎骨99例（95.2%）、上顎骨5例（4.8%）であった。93例（89.4%）は抜歯により誘発され、11例（10.6%）は自然発生した。保存的な治療によって34例（32.6%）は完全に治癒し、44例（42.3%）は症状が安定、慢性化した。26例（25.1%）は進行が止まらず重篤化した⁴⁶。

2) 放射線性う蝕

放射線治療後の口腔内は、唾液分泌の低下や口腔細菌叢の質的变化などの治療による影響で、う蝕誘発性が上がっており、歯の喪失リスクが高い⁴⁷。

- ・放射線治療を通して歯を喪失する割合は、97%はう蝕が原因であった⁴⁸。
- ・放射線治療の開始前から終了後の口腔内の状態に対する後ろ向き研究では、放射線治療開始前の患者の

57.9%に歯科的な問題があり（歯周病41.0%、根尖病巣21.2%、う蝕12.0%、カンジダ7.2%、未萌出歯5.8%、口腔乾燥9.1%）、治療開始前の患者の50.2%が抜歯を必要とした。放射線治療中、口腔粘膜炎は61.7%、カンジダ感染は45.8%、口腔乾燥は62.6%に見られた。放射線治療後、口腔粘膜炎の遷延は19.2%、カンジダ症は21.1%で確認された。放射線性う蝕は11.0%の患者に生じ、ORNは5.5%であった⁴⁹。

- ・935人の頭頸部放射線治療を受けた患者の口腔の予防に努めたが、4%に放射線性う蝕、1%に骨壊死が発症した⁵⁰。

3. がん治療に伴う口腔内合併症の対策としての口腔機能管理の意義について

がん治療に付随して生じる口腔合併症の発症頻度や程度には口腔内の細菌の存在が少なからず影響している⁵¹。そのため対応として口腔内の衛生状態を良好な状態に維持し、口腔機能を健全に保つよう支持、管理することが有効である^{52,53}。

菌性感染症に対する口腔管理は予想される骨髄抑制の程度や期間を考慮した上で、がん治療の開始前に状況が許す範囲で口腔内の感染病巣の有無の精査・加療を行うこと、骨髄抑制期中はブラッシングを中心とした口腔清掃で感染リスクを制御することが推奨されている。特に歯周病はがん治療中に急性感染症を引き起こすリスクが高く、治療開始前に評価、管理しなければならない。これら口腔管理ががん治療中の全身合併症の予防に効果的である可能性が示されている⁵⁴⁻⁵⁶。

口腔粘膜炎の口腔管理については、粘膜炎の発症を完全に抑える予防法や治療法はなく⁵⁷、疼痛などの症状を緩和し、二次感染のリスクを下げて治癒を促す対症療法が中心となる⁵⁸⁻⁶⁵。がん治療中は唾液分泌が障害され口腔内は乾燥し、嘔気や倦怠感で適切な口腔管理が困難な状態が重なり、口腔内の衛生状態を良好に維持することが難しい。しかし状況に合わせた適切な口腔衛生指導を行い、口腔内を清潔で保湿された状態に維持するよう努めることで粘膜炎の症状緩和や重症化の抑制、病期期間の短縮などが期待できる⁶⁶⁻⁶⁹。

- ・血液がんの化学療法中の患者30人を調査したところ、口腔粘膜炎は21.9%に発症し、うち4.1%はグレード3、4であった。重症（グレード4）の好中球減少が口腔粘膜炎のリスク因子であった（P <

II 課題別エビデンス 項目別レビュー

0.001)。基本的な口腔ケアの施行は口腔粘膜炎の発症を遅らせる可能性が示唆された⁷⁰。

- ・造血幹細胞移植を受けた97人の患者調査では、治療開始前の口腔健康因子（清掃状態、慢性歯性感染病巣）が口腔粘膜炎の発生と重症度の予測因子である可能性が示唆された⁷¹。
- ・化学療法時の口腔ケア介入により、歯肉出血及びプラーク指数の値がほぼすべての患者で大幅に減少した。口腔粘膜炎の発生率は非介入群で66%であったが介入群で20%であった。口腔ケアは化学療法による口腔粘膜炎の発生率を下げる可能性がある⁷²。
- ・化学療法を行う小児がん患者の口腔粘膜炎に対する予防的口腔ケアのプロトコルの有効性を明らかにするための前向き比較研究では、口腔ケアプロトコルにより潰瘍を伴う粘膜炎の発生率が38%減少した。口腔粘膜炎の重症度(P=0.000002)と関連疼痛(p=0.0001)も介入により大幅に減少した⁷³。
- ・造血幹細胞移植患者への口腔ケアの指導後、口腔粘膜炎の発生が明らかに減少した。多重ロジスティック分析では、前処置レジメンの内容と口腔ケアが口腔粘膜炎発症の独立した危険因子であった⁷⁴。
- ・造血幹細胞移植患者の87%に口腔粘膜炎が発症した。粘膜炎の重症度は、欠如歯数(p<0.016)、DMFS指数(p<0.038)によって影響された。治療開始前の口腔内の状態は、粘膜炎の重症度に影響する可能性が示唆された⁷⁵。

口腔ケア介入の有無による粘膜炎の発症率を比較した before-after の研究では、口腔ケア介入群で潰瘍を伴う口腔粘膜炎の発症が有意に減少した。口腔を清潔で保湿された環境に維持するケアによって、造血幹細胞移植患者の口腔粘膜炎を軽減することができる可能性が示唆された⁷⁶。

- ・化学療法予定の乳がん患者26人を対象とした口腔セルフケア群と予防的専門的口腔ケア群の2群のランダム化比較試験の結果では、セルフケア群と比較して、予防的専門的口腔ケア群では、OAGスコア(口腔有害事象のスコア)が有意に低かった。乳がん化学療法中の患者に対する予防的専門的口腔ケア介入は、口腔粘膜炎のリスクを減少させる可能性が示唆された⁷⁷。

4. 放射線性骨壊死、放射線性う蝕の対策

ORNのリスクは照射後何年経過しても変わらない

ため、予防的な対応が重要である。照射野内の予後不良な歯は、治療開始2週間前までに抜歯などの適切な処置を行う必要がある。また治療終了後も安易な外科処置はさけ、歯科治療を受けるときは放射線治療医の許可なく抜歯が行われないよう、患者指導をする。照射野内の抜歯はORNの強いリスク因子である。放射線治療後の口腔内はう蝕誘発性が高いため、抜歯を可及的に回避するためにも継続した歯科口腔管理が重要である⁷⁸⁻⁸¹。

- ・頭頸部がん放射線治療後の患者における歯の喪失リスクについての後ろ向き調査では、フッ化物による予防的措置が強化された結果、1993年：19.2% → 2005年：7.8%と、歯の喪失リスクの減少が見られた⁸²。
- ・ORNのリスク因子検索の後ろ向き研究では、放射線療法後の口腔内の健康状態が、ORNの発症と関係していた⁸³。

5. 薬剤関連顎骨壊死(MRONJ)は口腔ケアによってリスクが軽減する

MRONJの発症機序は未だ明らかではないが、口腔内衛生状態の不良、歯性感染病巣の存在、不適合義歯の使用、骨修飾薬使用中の抜歯処置が発症の強いリスク因子であることが報告されている。治療開始前に口腔内のリスク因子をできるだけ減らしておくこと、また治療中も継続して口腔内を良好な状態に管理することなどの予防的な対応によってMRONJの発症リスクを抑えることが可能であると報告されており⁸⁴⁻⁸⁶、諸外国、本邦でのがん診療ガイドラインにおいても当該薬の使用開始前に歯科を受診し、口腔内スクリーニング並びに適切な口腔管理を行うことが推奨されている^{87,88}。

- ・ビスフォスフォネート製剤を長期間使用した患者1621例を対象にBRONJのリスク要因を検討するための後ろ向き縦断的コホート試験では、BRONJの発生率は0.94%~18.6%であった。多変量解析によるBRONJの発生に関連する独立した予測因子は、抜歯の経験、義歯の使用であった。歯周炎治療、歯根管治療はBRONJのリスクを増加させなかった⁸⁹。
- ・ビスフォスフォネート投与開始前に歯の予防措置を実施し、BRONJの発症リスクを調査した。BRONJは2.9%で観察された。予防プログラムに

より BRONJ の発症は 3.2% から 1.3% まで減少した。ゾレドロン酸を使用した患者に限定すると、予防的歯科介入は BRONJ 発症リスクの減少に有意に貢献した (7.8% → 1.7% : P=0.016) ⁹⁰。

- ・ゾレドロン酸の治療を受けた多発性骨髄腫の患者 128 人を対象として口腔ケアの介入、非介入の 2 群に分け BRONJ の発症リスクを調査した研究では、BRONJ は 16 人 (12.5%) に発症したが、非介入群 : 8 例 (26.3%)、口腔ケア介入群 : 2 例 (6.7%) (P=0.002) と、口腔ケア介入によって発症リスクが有意に減少した。また口腔ケア介入群の患者には、ステージ 3 の BRONJ は認められなかった ⁹¹。

MRONJ は治癒不能な病態ではなく、早期であれば保存的な加療により治癒、症状緩和、病状進行の抑制が可能であると考えられている。粘膜が破綻し腐骨が露出する MRONJ の前駆症状とも言える「ステージ 0」という病態が提唱されており ⁹²、この段階で治療を開始することでより良好な予後を望める可能性があるため、早期発見のための定期的な歯科でのスクリーニングが重要である。

- ・MRONJ の発生率・リスク因子の調査では、5,723 人の患者のうち 89 人 (1.6%) に MRONJ が発症した。そのうちの 61.8% は発症に抜歯が関連していた。95% 以上が MRONJ に対して保存的な治療を受け、36% は治癒していた (治癒率 : ゾレドロン酸 : 29.7%, デノスマブ : 40.4%) ⁹³。
- ・ビスフォスフォネート製剤を使用した 4,019 人の患者の後ろ向き調査では、1,338 人中 16 人の乳がん患者の 16 人 (1.2%) と、548 人の多発性骨髄腫患者のうち 13 人 (2.4%) で BRONJ の発症が認められた。乳がん患者の BRONJ のリスク因子の検索 (多変量コックス比例危険回帰分析) では、ゾレドロン酸 (HR = 15.01, 95%CI : 2.41-93.48 : p = 0.0037), 抜歯 (HR = 53.19, 95%CI : 18.20-155.46 : p < 0.0001), 多発性骨髄腫患者の BRONJ のリスク因子の検索では抜歯 (HR = 9.78, 95%CI : 3.07-31.14 : p = 0.0001), 骨粗鬆症 (HR = 6.11, 95%CI : 1.56-23.98 : p = 0.0095) であった。口腔内の健康状態と抜歯既往が BRONJ の有意な危険因子であった。BRONJ 患者の 23% は保存療法で治癒することができた ⁹⁴。

- ・BRONJ の患者 97 人の追跡調査では、60 人 (62%) は治癒していた。12 人 (12%) は治癒後に BRONJ の再発を認め、25 人 (26%) は治癒を認めなかった ⁹⁵。

【考察】

口腔ケアを行うことで、がん治療による口腔合併症を完全に予防できる訳ではない。しかしがん患者の口腔の健康状態は、口腔合併症の発生率・重症度に関連しており、効果的な口腔衛生管理は、口腔合併症のリスクの軽減に寄与すると期待できる。特に菌性感染症は、がん治療開始前の事前の歯科チェック、応急処置そして治療中のブラッシングを中心としたケアでその発症リスクを軽減することが可能であり、骨髄抑制が予想される治療における感染制御に有用である。特に骨髄抑制期の口腔粘膜炎は全身感染症の強いリスク因子となるため、口腔ケアによる感染管理は重要である ²⁶。

頭頸部放射線治療後の口腔晩期障害で最も重篤なものである ORN は、予防的な歯科介入 (治療開始前の予防的な抜歯、治療終了後の定期的な歯科管理など) により、以前と比較しその発症頻度は抑制されている ⁹⁶。しかし未だ一定の頻度で発症し、患者の生活の質を脅かしている。発症の最も大きなトリガーが照射野内の抜歯処置であることから、如何に口腔内を健全に保ち抜歯を回避するかが予防の要であり、口腔管理の責任は重い。

MRONJ は骨露出の見られない早期 (ステージ 0) での対応が望ましい。ステージ 0 の初期症状として口腔内の疼痛、瘻孔形成、排膿といった感染症状の遷延や、下口唇を含むおとがい部の知覚異常 (Vincent 症状) が報告されており ^{97,98}、このような所見を歯科で見逃さないこと、定期的な口腔内のスクリーニングやケアの介入が重要と思われる。

がん治療における口腔管理の目的は口腔合併症をゼロにしようとするのではなく、その頻度と重症度を可及的に抑えることで、がん治療が安全、円滑に、予定通りに進むよう支援することである。がん治療中の感染リスクを管理し、経口摂取を支援し栄養管理の一助となり、疼痛を緩和して療養生活を苦痛が少ないものになるよう援助する、このような「がん支持療法」は、がん治療の完遂率を上げ、ひいては治療予後に貢献することができる ⁹⁹。がん治療における口腔ケアのエビデンスは、いまだ十分ではない部分も多々あるが、それを踏まえた上でも、口腔内を清潔にし、口腔機能を

II 課題別エビデンス 項目別レビュー

表1：がん文献まとめ1

著者	報告年	形式	概要	文献番号
Brennan, Elting, Spijkervet	2010	システマティックレビュー	がん治療に伴う口腔合併症について、その頻度と治療への影響、対策に関するシステマティックレビュー	1
Campos, Campos, Aarestrup, Aarestrup	2014	システマティックレビュー	がん治療に伴う口腔粘膜炎について、原因についてや歯科医師への治療戦略など	2
Peterson	2006	レビュー	口腔粘膜炎に関して、現時点でエビデンスのある治療戦略について	3
Peterson	1990	レビュー	化学療法中の骨髄抑制期の菌性感染症リスクについて	4
Raber-Durlacher, Barasch, Peterson, Lalla, Schubert, Fibbe	2004	レビュー	化学療法中の口腔合併症のリスクと対策について	5
Sonis, Woods, White	1990	レビュー	化学療法中の口腔合併症のリスク対策には、治療開始前の歯科チェックが重要である。	6
Epstein, Stevenson-Moore	2001	システマティックレビュー	化学療法や頭頸部放射線治療中は、歯周病の急性化ががん治療の妨げとなることが多い。治療開始前の歯科チェックが重要である。	7
Raber-Durlacher, Epstein, Raber, van Dissel, van Winkelhoff, Guioot, van der Velden	2002	レビュー	歯周炎は好中球減少がん患者における全身感染症の熱源となる。治療開始前の患者の歯周状態の評価は、潜在的感染症リスクの診断と管理に不可欠である。	9
Lalla, Latortue, Hong, Ariyawardana, D'Amato-Palumbo, Fischer, Martof, Nicolatou-Galitis, Patton, Elting, Spijkervet, Brennan, Fungal Infections Section, Oral Care Study Group, Multinational Association of Supportive Care in Cancer (MASCC)/International Society of Oral Oncology (ISOO).	2010	システマティックレビュー	がん治療中に臨床的に有意な口腔真菌感染症の危険性が高くなる。全体的ながん治療中の口腔真菌感染症の有病率は、治療前7.5%、治療中39.1%、終了後32.6%で、真菌の経口保菌率は、治療前48.2%、治療中72.2%、及び治療後70.1%であった。頭頸部放射線療法と化学療法は、それぞれ独立して、口腔真菌感染症のリスクの有意な増加と関連していた。	18
Elad, Zadik, Hewson, Hovan, Correa, Logan, Elting, Spijkervet, Brennan, Viral Infections Section, Oral Care Study Group, Multinational Association of Supportive Care in Cancer (MASCC)/International Society of Oral Oncology (ISOO).	2010	システマティックレビュー	好中球減少時期の口腔単純ヘルペス(HSV)感染の発症率は、頭頸部放射線治療中の患者で49.8%と高頻度で、見られた。口腔に潰瘍形成がある場合、HSV感染率は更に高くなった。	20
Rosenthal	2007	レビュー	頭頸部放射線治療を受けた殆どの患者は粘膜炎を発生し、重度の粘膜炎は治療の中断やスケジュールの変更を必要とし、治療の予後に伴う問題となる。	22
Rubenstein, Peterson, Schubert, Keefe, McGuire, Epstein, Elting, Fox, Cooksley, Sonis, Mucositis Study Section of the Multinational Association for Supportive Care in Cancer, International Society for Oral Oncology.	2004	ガイドライン	口腔粘膜炎は、がん治療中に高頻度で生じる有害事象である。口腔粘膜炎の予防、評価、治療に関する医学的根拠に基づき臨床診療ガイドラインを提示する。	23

表1の続き

著者	報告年	形式	概要	文献番号
Eilers, Million	2011	レビュー	頻度・重症度の差はあるが、ほぼすべてのがん疾患で口腔粘膜炎の発症がある。粘膜炎の管理の鍵となる看護計画のエビデンスをまとめた報告。	25
Murphy	2007	レビュー	がん治療に伴う口腔粘膜炎はがん治療の有効性を侵食し、生活の質の低下に繋がる。粘膜炎の発生率及び重症度を予防・低減するための対策は、医療経済的にも必要とされる。	28
Trotti, Bellm, Epstein, Frame, Fuchs, Gwede, Komaroff, Nalysnyk, Zilberberg	2003	システマティックレビュー	頭頸部放射線治療による口腔粘膜炎の発症率は80%で、34%は重度（グレード3～4）であった。患者の11%は粘膜炎によって治療の中断を余儀なくされていた。	34
Eltng, Keefe, Sonis, Garden, Spijkervet, Barasch, Tishler, Canty, Kudrimoti, Vera-Llonch	2008	システマティックレビュー	頭頸部放射線治療による口腔粘膜炎の発症率は80%で、34%は重度（グレード3～4）であった。患者の11%は粘膜炎によって治療の中断を余儀なくされていた。	35
Nallich	2012	レビュー	がん患者におけるビスフオスフォネート関連骨壊死の有病率は13.3%であった。	37
Migliorati, Woo, Hewson, Barasch, Elting, Spijkervet, Brennan. Bisphosphonate Osteonecrosis Section, Oral Care Study Group, Multinational Association of Supportive Care in Cancer (MASCC)/International Society of Oral Oncology (ISOO).	2010	システマティックレビュー	ビスフオスフォネートによる骨壊死の発症頻度は、研究全体で6.1%（平均値）、追跡調査が報告されている研究13.3%、追跡調査が報告されていない研究で0.7%、疫学研究で1.2%であった。	38
Peterson, Doerr, Hovan, Pinto, Saunders, Elting, Spijkervet, Brennan	2010	システマティックレビュー	放射線骨壊死の発症頻度は、従来型RTで7.4%、IMRTで5.2%、RTとCTで6.8%。小線源治療で5.3%であった。	42
Nabil, Samman	2011	システマティックレビュー	放射線治療後の抜歯によって起こった放射線骨壊死の発生率は7%であった。予防的抗菌薬投与を行った抜歯では骨壊死発症頻度は6%。予防的な高圧酸素療法を併用した抜歯では発生率は4%であった。放射線量60Gyを超える照射野中の下顎の抜歯が、骨壊死発症リスクが最も高かった。	43
Nabil, Samman	2012	システマティックレビュー	放射線治療後の顎骨壊死の発生リスクは2%であった。近年では骨壊死発症リスクは減少傾向にある。	96
Koga, Salvajoli, Alves	2008	レビュー	放射線性顎骨壊死の管理のために、放射線治療の前に口腔評価を受け、予後不良の抜歯を行うておくことが必要である。照射後に抜歯が不可避となった場合は細心の注意が必要である。	41

II 課題別エビデンス 項目別レビュー

著者	報告年	形式	概要	文献番号
Epstein, van der Meij, Lunn, Stevenson-Moore	1996	レビュー	頭頸部放射線治療に関連して歯を喪失するのは、97%は歯が原因であった。	48
Kielbassa, Hinkelbein, Hellwig, Meyer-Lückel	2006	レビュー	放射線性う蝕は永続的なリスクであり、顎骨壊死の誘因となりうる。歯科予防管理が重要である。	47
Epstein, Schubert	1999	レビュー	良好な口腔衛生は、口腔粘膜炎の重症度を減少させ、菌血症の危険性を軽減する。現在の推奨される口腔管理は、良好な口腔衛生を維持し、生理食塩水または重炭酸塩リンスによる頻繁な含嗽を行い、疼痛に対して局所麻酔薬や鎮痛薬を使用することである。凍結療法は、いくつかのケースでは潜在的な補助的なアプローチである。	51
Larson, Miaskowski, MacPhail, Dodd, Greenspan, Dibble, Paul, Ignoffo	1998	レビュー	患者の直接の監督のない家庭で行う、粘膜炎を管理するセルフケアを患者に提供するPRO-SELF口腔ケアプログラムは、化学療法による口腔粘膜炎の発生率を低下させる可能性がある。	52
Gürkan, Özcan, Karakuş Ö, Zincircioğlu, Arat, Soydan, Topcuoglu, Gürman, Bostancı	2013	レビュー	移植前の歯周初期治療を行うことにより、歯周炎の程度は著明に改善した (P<0.001)。14人 (48.3%) はGVHDを発症せず、17人 (58.6%) は口腔粘膜炎を発症しなかった。BOP (+) の範囲と、口腔粘膜炎の発症に相関が見られた (r=0.518, P<0.05)。歯周衛生管理によって歯肉炎の改善と共に、口腔粘膜炎の頻度と重症度の減少が認められた。	53
Gabriel, Shea, Olajida, Serody, Comeau	2003	レビュー	骨髄移植の患者において、口腔粘膜炎の重症度と病凶期間を減少させることは、死亡率と医療費の軽減に大きな影響を持つ。	54
Shih, Miaskowski, Dodd, StottsA, MacPhail	2002	システマティックレビュー	口腔粘膜炎は、放射線治療を受ける頭頸部がん患者で最も一般的な合併症である。いくつかの戦術と製品が調査されているが、現在まで検証される治療法は完全に満足いく結果には至っていない。 デンタルケア、がん治療開始前の標準化された口腔衛生プロトコルの開始は、口腔粘膜炎のために最も効果的なアプローチである。粘膜炎を治療する最も効果的な処置は、刺激の少ないマウスウォッシュ（例えば食塩水または重炭酸ナトリウム）による頻繁なうがいであった。	55

表1の続き

表1の続き

著者	報告年	形式	概要	文献番号
Epstein, Klasser	2006	システムティック レビユー	口腔粘膜炎は、特に骨髄抑制患者において、局所的及び全身的感染のリスクを増大させる。重度の口腔粘膜炎は原疾患治療に影響を与える可能性がある。粘膜炎のケアは基本的に緩和目的であり、適切な口腔衛生、非刺激性の食事と口腔ケア製品、マウスリンデス、局所麻酔及び全身オピオイド鎮痛薬の使用などである。ケラチノサイト成長因子が2004年にFDA（パプリフェルミン、アムジェン）の承認を得て、幹細胞移植患者における口腔粘膜炎の予防における新たな一歩を表している。	56
Stokman, Spijkervet, Boezen, Schouten, Roodenburg, de Vries	2006	システムティック レビユー	口腔粘膜炎は、特に骨髄抑制患者において、局所的及び全身的感染のリスクを増大させる。重度の口腔粘膜炎は原疾患治療に影響を与える可能性がある。粘膜炎のケアは基本的に緩和目的であり、適切な口腔衛生、非刺激性の食事と口腔ケア製品、マウスリンデス、局所麻酔及び全身オピオイド鎮痛薬の使用などである。ケラチノサイト成長因子が2004年にFDA（パプリフェルミン、アムジェン）の承認を得て、幹細胞移植患者における口腔粘膜炎の予防における新たな一歩を表している。	57
McGuire, Fulton, Park, Brown, Correa, Eilers, Elad, Gibson, Oberle-Edwards, Bowen, Lalla: Mucositis Study Group of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer/International Society of Oral Oncology (MASCC/ISOO).	2013	ガイドライン	化学療法、頭頸部放射線療法による口腔粘膜炎を予防、治療するための根拠に基づく診療ガイドライン	58
McGuire, Correa, Johnson, Wienandts	2006	ガイドライン	化学療法、頭頸部放射線療法による口腔粘膜炎を予防、治療するための根拠に基づく診療ガイドライン	59
Bensinger, Schubert, Ang, Brizel, Brown, Eilers, Elting, Mittal, Schattner, Spielberger, Treister, Trotti AM 3rd.	2008	ガイドライン	NCCNによる口腔粘膜炎の治療戦略について	60
Keefe, Schubert, Elting, Somis, Epstein, Raber-Durlacher, Migliorati, McGuire, Hutchins, Peterson, Mucositis Study Section of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer and the International Society for Oral Oncology.	2007	ガイドライン	2007年米国がん学会による口腔粘膜炎のガイドライン	61

II 課題別エビデンス 項目別レビュー

著者	報告年	形式	概要	文献番号
Eliad, Bowen, Zadik, Lalla, Mucositis Study Group of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer/International Society of Oral Oncology (MASCC/ISOO).	2013	ガイドライン	MASCC/ISOO)による口腔粘膜炎のガイドライン。	62
Worthington Clarkon, Bryan, Furness, Glennly, Littlewood, McCabe, Meyer, Khalid	2011	システマティックレビュー	コクランデータベースによる口腔粘膜炎に関するシステマティックレビュー。	63
Jensen, Peterson	2014	レビュー	口腔粘膜炎の予防と治療のための科学的根拠に基づく診療指針のレビュー。	64
Alvarino-Martín, Sarrion-Pérez	2014	システマティックレビュー	化学療法に関連した口腔粘膜炎の予防・治療に関する文献レビュー。	65
McGuire, Rubenstein, Peterson	2004	ガイドライン	看護師が実行すべき粘膜炎を管理するための根拠に基づいた診療ガイドラインについて。	67
Scully, Epstein, Sonis	2004	レビュー	粘膜炎のケアは基本的に緩和目的であり、適切な口腔衛生、マウスリンス、局所麻酔及び全身オピオイド鎮痛薬の使用などである。	68
Harris, Eilers, Harriman, Cashavelly, Maxwell	2008	レビュー	粘膜炎の管理について経験的な証拠に関するレビュー。	69
Chung, Sung	2006	レビュー	頭頸部がん化学放射線治療における歯科管理の重要性。内容についてのレビュー。	78
Wahl	2006	レビュー	放射線性顎骨壊死の予防には定期的な口腔ケアが重要である。放射線治療後の抜歯は高圧酸素療法や抗菌薬の併用が推奨される。	79
McCaul	2012	レビュー	頭頸部放射線治療には歯科チームと連携し継続した口腔ケアを行うことが重要である。	80
Moore, Burke, Fenlon, Banerjee	2012	レビュー	一般開業歯科医は頭頸部放射線治療における口腔管理で重要な役割を果たす。	81
Otto, Hafner, Grötz	2009	レビュー	薬剤による顎骨壊死では、骨露出前に見られる初期症状として下口唇を含むおとがい部の知覚異常 (Vincent症状) が多い。	97
Yarom, Fedele, Lazarovici, Eliad	2010	レビュー	薬剤による顎骨壊死では、骨露出前に疼痛、瘻孔形成、排膿、おとがい部の知覚異常といった初期症状が45%に認められた。	98
Khosla, Burr, Cauley, Dempster, Ebeling, Felsenberg, Gagel, Gilsanz, Guise, Koka, McCauley, McGowan, McKeel, Mohla, Pendrys, Raisz, Ruggiero, Shafer, Shum, Silverman, Van Poznak, Watts, Woo, Shane E:American Society for Bone and Mineral Research.	2007	ガイドライン	顎骨壊死に関するタスクフォースの調査結果と推奨の報告。	84
Fehm, Felsenberg, Krimmel, Solomayer, Wallwiener, Hadjii	2009	レビュー	ビスフォスフォネート製剤投与を受けている乳がん患者で、顎骨壊死の予防に関する推奨をまとめた。	86

表1の続き

がん治療総論

がん外科手術

がん薬物療法

化学放射線療法
頭頸部放射線療法

(CROSS) 薬剤関連顎骨壊死

緩和ケア

参考文献

表1の続き

著者	報告年	形式	概要	文献番号
Grewal, Fayans	2008	レビュー	ビスフォスフォネートの薬理学的特性, 病理学的メカニズム; 口腔病変の臨床像などを通してFDAより提示された, ビスフォスフォネート治療を受けた患者の口腔管理のための報告.	87
Van Poznak, Temin, Yee, Janjan, Barlow, Biermann, Bosserman, Geoghegan, Hillner, Theriault, Zuckerman, Von Roenn, American Society of Clinical Oncology.	2011	ガイドライン	ASCOの提示するガイドライン (乳がん骨転移). 骨修飾薬の投与を予定しているすべての患者は, 予防的な歯の検査と治療を受け, その後も継続した口腔管理によりより良好な口腔環境を維持することが強く推奨される.	88

II 課題別エビデンス 項目別レビュー

表 2：がん文献まとめ 2

著者	報告年	対象	方法	概要	文献番号
Peterson, Minah, Overholser, Suzuki, DePaola, Stansbury, Williams, Schimpff	1987	骨髄抑制を起こす化学療法を受けた患者24人	前向きコホート研究	化学療法中、好中球減少性発熱を起こした患者起因菌の精査によって、口腔、特に歯周病が急性感染発熱の熱源となる可能性が高いことが示唆された。	8
Fernandes, Torres, Garnica, de Souza Gonçalves, Junior, de Vasconcellos, Cavalcanti, Maiolino, de Barros Torres	2014	造血幹細胞移植を受ける患者48人	前向きコホート研究	好中球減少性発熱は96%の患者に発症した。口腔粘膜炎は89.6%に認められた。	10
Bergmann	1989	化学療法中の好中球減少性発熱患者46人	前向きコホート研究	好中球減少性発熱患者の78%に菌性感染の急性化が認められた。そのうちの14～26%は、菌性感染が発熱の原因である可能性が示唆された。	11
Peterson, Overholser	1981	急性非リンパ球性白血病の患者38人	前向きコホート研究	患者のうち22人が治療中に感染症を発症し、そのうち12人が口腔に感染源があった。歯周病が感染源としての頻度が最も高かった。	12
Laine, Lindqvist, Pyrhönen, Strand-Pettinen, Teerenhovi, Meurman	1992	悪性リンパ腫の患者56人	前向きコホート研究	化学療法中、26人の患者（46%）が38回の発熱を経験した。発熱中、重度の菌性感染が頻繁に認められた（P=0.02）。中等度～重度の歯肉炎は22人（58%）の患者に観察された。42%の患者には、口腔以外の感染源が見つけられなかった。	13
Bergmann	1988	免疫抑制状態の血液がん患者46人	前向きコホート研究	46人の患者で78回の発熱が認められ、19例は敗血症に至った。微生物学的検索により、口腔が熱源と診断された敗血症は10.5%、口腔が熱源の可能性があるとされたのは31.6%であった。	14
Kennedy, Morrison, Kaufmann, Jackson MS, Bagg, Gibson, Gemmell, Michie	2000	多菌性菌血症を繰り返した骨髄移植後の15歳の小児	症例報告	口腔粘膜及び中心静脈ラインは、免疫不全患者におけるコアグララーゼ陰性ブドウ球菌の菌血症の感染源として考慮されるべきである。	15
Heimdahl, Mattsson, Dahllöf, Lönnquist, Ringdén	1989	骨髄移植を予定している患者181人	前向きコホート研究	53人（29%）は、骨髄移植前に処置が必要な慢性菌性肺炎が認められた。10人（6%）は、菌性感染症のため、骨髄移植の開始が遅延された。59人は好中球減少時期に敗血症を発症し、そのうち24人（41%）は口の微生物（アルファ連鎖球菌）が起因菌であった。	16
Graber, de Almeida, Atkinson, Javaheri, Fukuda, Gill, Barrett, Bennett	2001	骨髄移植を行った患者61人	コホート研究	移植後の好中球減少期間中の菌血症の患者31人のうち19人（61%）は、口腔内常在菌であるピリダンス連鎖球菌が起因菌であった。19人のうち7人は同じ血液培養で複数のピリダンス連鎖球菌が検出された。	17

表2の続き

著者	報告年	対象	方法	概要	文献番号
Gligorov, Bastit, Gervais, Henni, Kahila, Lepille, Luporsi, Sasso, Varette, Azria; Candidoscope Study Group.	2011	化学療法（±放射線治療）を受けた患者2,042人	後ろ向き研究		19
Nicolatou-Galitis, Athanasiadou, Kouloulas, Sotiropoulou-Lontou, Dardoufas, Polychronopoulou, Goni, Kyprianou, Kolitsi, Skarleas, Pissakas, Papanikolaou, Kouvaris	2006	頭頸部がん放射線治療を受ける患者60人	前向き研究		21
Eltling, Cooksley, Chambers, Cantor, Manzullo, Rubenstein	2003	骨髄抑制を起こす化学療法を受けた患者599人	後ろ向き調査		26
Wardley, Jayson, Swindell, Morgenstern, Chang, Bloor, Fraser, Scarffe	2000	造血幹細胞移植を受けた患者420人	前向きコホート研究		30
Vera-Llonch, Oster, Ford, Lu, Sonis	2007	造血幹細胞移植を受けた患者420人	前向きコホート研究		31
Vera-Llonch, Oster, Ford, Lu, Sonis	2007	造血幹細胞移植前に、大量メルファラン療法を受けた患者115人	後ろ向き研究		32
Sonis, Oster, Fuchs, Bellm, Bradford, Edelsberg, Hayden, Eilers, Epstein, LeVeque, Miller, Peterson, Schubert, Spijkervet, Horowitz	2001	造血幹細胞移植を行う患者92人	多施設前向き研究		27
Eltling, Cooksley, Chambers, Garden	2007	頭頸部放射線治療を受けた患者204人	後ろ向きコホート研究		33
Vera-Llonch, Oster, Hagiwara, Sonis	2006	頭頸部放射線治療を受けた患者450人	後ろ向きコホート研究		29

II 課題別エビデンス 項目別レビュー

表2の続き

著者	報告年	対象	方法	概要	文献番号
Boonyapakorn, Schirmer, Reichart, Sturm, Massenkeil	2008	ビスフォスフォネート製剤の投与を受けている患者80人	前向きコホート研究	22人(28%)の患者が顎骨壊死を発生した。部位は上顎6人(27%)、下顎13人(59%)、両側3人(14%)と下顎が多かった。5人(23%)は誘因無く自然発生し、17人(77%)は拔牙などの外科処置をトリガーに発症していた(P<0.001)。	36
Stopeck, Lipton, Body, Steger, Tonkin, de Boer, Lichinitser, Fujiwara, Yardley, Viniegra, Fan, Jiang, Dansey, Jun, Braun	2010	ゾメタかゾノスマップが偽薬の投与を無作為割付された患者1,026人	RCT	両薬剤で顎骨壊死の発症が認められた。ゾノスマップ: 2.0%, ゾレドロン酸1.4%, P = 0.39)。	39
Berenson, Yellin, Crowley, Makary, Gravenor, Yang, Upadhyaya, Flinn, Staszewski, Tiffany, Sanani, Farber, Morganstein, Bolejack, Nassir, Hilger, Sefaradi, Shamouelian, Swift	2011	ゾレドロン酸を投与された多発性骨髄腫の患者300人	後ろ向き研究	14人(4.7%)の患者で顎骨壊死が発症した。	40
Reuther, Schuster, Mende, Kübler	2003	頭頸部放射線治療を受けた患者830人	後ろ向き調査	放射線性顎骨壊死の発生リスクは8.2%で、男性・下顎臼歯部に好発した。50%の症例で、拔牙が発症の原因であった。放射線骨壊死患者の40%は、手術や抗生物質投与によって治癒が得られていた。	44
Thorn, Hansen, Specht, Bastholt	2000	放射線性顎骨壊死を発生した患者80人	後ろ向き調査	半数以上が拔牙を契機に発症していた。しかし1/3は前触れなく発症した。74%は3年以内に発症(しかし拔牙など傷に起因するものは時期に関係なかった)。ほぼ前例照射野内で、殆どが初発は無症状態であった。	45
Curi, Dib	1997	放射線性顎骨壊死を発生した患者104人	後ろ向き調査	発症部位は上顎(5例, 4.8%), 下顎(99例, 95.2%)。93例(89.4%)は拔牙など外科侵襲が誘因であった。11例(10.6%)は誘因なく発症した。保存的治療の後、44例(42.3%)は治癒を得、34例(32.6%)は安定した慢性の経過をたどった。26例(25.1%)は、急性及び進行性の経過をとった。	46
Jham, Reis, Miranda, Lopes, Carvalho, Scheper, Freire	2008	頭頸部放射線治療を受けた患者207人	後ろ向き調査	RT中、粘膜炎は80人(61.7%)、カンジダ感染は60人(45.8%)、口腔乾燥は82人(62.6%)に認められた。RT後、粘膜炎が21人(19.2%)、カンジダ感染は23人(21.1%)、口腔乾燥は58人(53.2%)に報告された。放射線性う蝕は12人(11.0%)、顎骨壊死は6人(5.5%)に認められた。	49

表2の続き

著者	報告年	対象	方法	概要	文献番号
Horiot, Schraub, Bone, Bain, Ramadier, Chaplain, Nabid, Thevenot, Bransfield	1983	頭頸部放射線治療を受けた患者935人	RCT	放射線治療終了後にフッ化物塗布を中心とした定期的な歯科予防管理に努めた。4%にランパントカリエス、1%に骨壊死が発症した。フッ化物塗布は照射後のう蝕予防に最も効果的であると思われた。	50
Martinez, Pereira, Chacim, Mesquita, Sousa, Martins, Azevedo, Mariz	2014	大量化学療法を行う血液がん患者30人	前向き調査研究	21.9% (n=16) に粘膜炎を認め、そのうち4.1%は重度(グレート3~4)であった。好中球減少は粘膜炎のリスクを増加させた (p<0.001)。予防的口腔管理を行っていない患者は粘膜炎のリスクが高かった (p<0.05)。	70
Coracin, Santos, Gallotini, Saboya, Musqueira, Barban, Chamone Dde, Dulley, Nunes	2013	造血幹細胞移植を受ける患者97人	前向き調査研究	口腔内環境(菌垢の付着具合と菌周病の程度)は、粘膜炎の重症度の予測因子になる可能性が示唆された。	71
Lugliè, Mura, Mura, Angius, Soru, Farris	2002	化学療法を受ける患者30人	前向きコホート研究	口腔ケア介入によって出血及びプラーク指数がほぼすべての患者で大幅に減少した。口腔粘膜炎の発生率は、対照群で66%、口腔ケア処置群で20%であった。専門的口腔衛生管理とクロルヘキシジンの使用は化学療法に伴う口腔粘膜炎の発生率を減らす可能性がある。	72
Cheng, Molassiotis, Chang, Wai, Cheung	2001	6~17歳の小児がん患者42人	前向き比較研究	歯磨き、0.2%クロルヘキシジン口内洗浄及び0.9%生理食塩水による含嗽の口腔ケアプロトコルによる介入を行った。介入により潰瘍性粘膜炎の発生率は38%減少し、口腔粘膜炎の重症度 (P = 0.000002) と疼痛 (p = 0.0001) も減少した。	73
Ohbayashi, Imataki, Ohnishi, Iwasaki, Ogawa, Inagaki, Shigeta, Ohue, Tasaka, Kitanaka, Kubota, Tanaka, Ishida, Miyake	2008	造血幹細胞移植患者96人	Before・After研究	口腔ケア介入後、口腔粘膜炎の発生が明らかに減少した。多重ロジスティック分析では、前処置と口腔ケアが口腔粘膜炎発症の独立した危険因子であった。凍結療法は口腔粘膜炎を予防するのに十分な効力を発揮しなかった。	74
Hernández-Fernández, Oñate-Sánchez, Cabrerizo-Merino, de Arriba-de la Fuente, Heras-Fernando, Vicente-García	2012	造血幹細胞移植患者72人	前向き調査研究	患者の87%に粘膜炎が認められた。粘膜炎の重症度は欠如指数 (p<0.016), DMFS Index (分散分析 p<0.038) に影響された。	75
Soga, Sugiura, Takahashi, Nishimoto, Maeda, Tanimoto, Takashiba	2010	造血幹細胞移植患者53人	Before・After研究	2003年~2004年の口腔ケアをルーチンに行わなかった群、2005年~2006年の口腔ケアをルーチンに行った群の粘膜炎の発症率を比較した。口腔ケア介入により、潰瘍を伴う口腔粘膜炎の発症が有意に減少した。	76

がん治療総論

がん外科手術

がん薬物療法

化学放射線療法
頭頸部放射線療法

薬剤関連顎骨壊死
(MRONJ)

緩和ケア

参考文献

II 課題別エビデンス 項目別レビュー

表2の続き

著者	報告年	対象	方法	概要	文献番号
Wuketich, Hienz, Marosi	2012	化学療法を受けるがん患者298人	Before・After研究	18人(6%)に口腔粘膜炎が認められた。グレード3~4の重度の口内炎は1%であった。喫煙患者(p<0.05)、12カ月以上歯科チェックを受けていない患者(p<0.01)で有意に発症頻度が高かった。歯垢の付着、歯周炎の状態のインデックスは、口腔粘膜炎発症群で有意に高かった(p<0.01)。	66
Sennhenn-Kirchner, Freund, Grundmann, Martin, Borg-von Zeppelin, Christiansen, Wolff, Jacobs	2009	頭頸部がん放射線治療を受けた患者73人	Before・After研究	放射線治療前後の頭頸部がん患者の口腔管理について1984~1993年のグループと1998~2005年のグループを比較した。放射線治療前の歯科チェック(65%→97.2%)、フッ化物の応用(0%→100%)、崩壊した歯数(19.2%→7.8%)	82
Katsura, Sasai, Sato, Saito, Hoshina, Hayashi	2008	頭頸部がん放射線治療を受けた患者39人	後ろ向き研究	6人に顎骨壊死が発症した。放射線療法後の口腔の健康状態(歯周ポケットの程度、プラーク、歯槽骨の吸収状態)は顎骨壊死の発症と相関した。	83
Vahtisevanos, Kyrgidis, Verrou, Katodritou, Triaridis, Andreadis, Boukovinas, Koloutsos, Teleioudis, Kitikidou, Paraskevopoulos, Zervas, Antoniadis	2009	BP製剤を長期間使用した患者1,621例	後ろ向きコホート研究	薬剤による顎骨壊死の粗発生率は、多発性骨髄腫8.5%、乳がん3.1%、前立腺がん4.9%であった。多変量解析(ロジスティック回帰分析)による顎骨壊死の発生に関連する独立する予測因子は抜歯の経験、義歯使用であり、歯周炎治療、歯根管治療は顎骨壊死のリスクを増加させなかった。	89
Ripamonti, Mamiezzo, Campa, Fagnoni, Brunelli, Saibene, Bareggi, Ascani, Cislaghi	2009	BP製剤を使用した患者966例	後ろ向きコホート研究	薬剤による顎骨壊死は28人(2.9%)で観察された。治療開始前からの歯科口腔管理の介入により、顎骨壊死の発症は3.2%から1.3%まで軽減した。特にソレドロン酸の投与を受けた患者では、口腔ケア介入により骨壊死発症リスクは有意に低下した(7.8%→1.7%;P=0.016), IR:0.30(95%の信頼区間0.03-1.26)。	90
Dimopoulos, Kastritis, Bamia, Melakopoulos, Gika, Roussou, Migkou, Eleftherakis-Papaiakovou, Christoulas, Terpos, Bamias	2009	ゾレドロン酸を受けた多発性骨髄腫の患者128人	多施設前向き介入研究	顎骨壊死の発症率:口腔ケア介入群:6.7%,非介入群26.3%(P=0.002)。介入群の患者は、ステーション3の顎骨壊死を認めなかった。薬剤による顎骨壊死は事前の歯科予防措置の実施によって軽減される。	91

がん治療総論

がん外科手術

がん薬物療法

頭頸部放射線療法
化学放射線療法

薬剤関連顎骨壊死
(CRON)(MRON)

緩和ケア

参考文献

II 課題別エビデンス 項目別レビュー

保つことの重要性は否定されるものではない。しかし口腔ケア介入の具体的な内容や頻度などは報告により様々であり、今後は統一された対応、コンセンサスの獲得、ガイドラインの作成が必要と考えられた。

【結論】

がん治療に付随して生じる口腔有害事象は、円滑ながん治療を妨げ、時に患者の生命予後にも影響する。がん治療開始前からの適切な口腔衛生管理は、口腔有害事象の発症リスクの軽減や、その重症度の軽減に有用である。

【利益相反】

本論文には利益相反に相当する事項はない。

【引用文献】

- Brennan MT, Elting LS, Spijkervet FK. Systematic reviews of oral complications from cancer therapies, Oral Care Study Group, MASCC/ISOO: methodology and quality of the literature. *Support Care Cancer* 2010 Aug; 18(8): 979-984.
- Campos MI, Campos CN, Aarestrup FM, Aarestrup BJ. Oral mucositis in cancer treatment: Natural history, prevention and treatment. *Mol Clin Oncol* 2014 May; 2(3): 337-340.
- Peterson DE. New strategies for management of oral mucositis in cancer patients. *J Support Oncol* 2006 Feb; 4(2 Suppl 1): 9-13.
- Peterson DE. Pretreatment strategies for infection prevention in chemotherapy patients. *NCI Monogr* 1990; (9): 61-71.
- Raber-Durlacher JE, Barasch A, Peterson DE, Lalla RV, Schubert MM, Fibbe WE. Oral complications and management considerations in patients treated with high-dose chemotherapy. *Support Cancer Ther* 2004 Jul; 1(4): 219-29.
- Sonis ST, Woods PD, White BA. Oral complications of cancer therapies. Pretreatment oral assessment. *NCI Monogr* 1990; (9): 29-32.
- Epstein JB, Stevenson-Moore P. Periodontal disease and periodontal management in patients with cancer. *Oral Oncol* 2001 Dec; 37(8): 613-619.
- Peterson DE, Minah GE, Overholser CD, Suzuki JB, DePaola LG, Stansbury DM, Williams LT, Schimpff SC. Microbiology of acute periodontal infection in myelosuppressed cancer patients. *J Clin Oncol* 1987 Sep; 5(9): 1461-1468.
- Raber-Durlacher JE, Epstein JB, Raber J, van Dissel JT, van Winkelhoff AJ, Guiot HF, van der Velden U. Periodontal infection in cancer patients treated with high-dose chemotherapy. *Support Care Cancer* 2002 Sep; 10(6): 466-473.
- Fernandes LL, Torres SR, Garnica M, de Souza Gonçalves L, Junior AS, de Vasconcellos AC, Cavalcanti W, Maiolino A, de Barros Torres MC. Oral status of patients submitted to autologous hematopoietic stem cell transplantation. *Support Care Cancer* 2014 Jan; 22(1): 15-21.
- Bergmann OJ. Oral infections and fever in immunocompromised patients with haematologic malignancies. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1989 Mar; 8(3): 207-213.
- Peterson DE, Overholser CD. Increased morbidity associated with oral infection in patients with acute nonlymphocytic leukemia. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1981 Apr; 51(4): 390-393.
- Laine PO, Lindqvist JC, Pyrhönen SO, Strand-Pettinen IM, Teerenhovi LM, Meurman JH. Oral infection as a reason for febrile episodes in lymphoma patients receiving cytostatic drugs. *Eur J Cancer B Oral Oncol* 1992 Oct; 28B(2): 103-107.
- Bergmann OJ. Oral infections and septicemia in immunocompromised patients with hematologic malignancies. *J Clin Microbiol* 1988 Oct; 26(10): 2105-2109.
- Kennedy HF, Morrison D, Kaufmann ME,

- Jackson MS, Bagg J, Gibson BE, Gemmell CG, Michie JR. Origins of Staphylococcus epidermidis and Streptococcus oralis causing bacteraemia in a bone marrow transplant patient. *J Med Microbiol* 2000 Apr; 49(4): 367-370.
16. Heimdahl A, Mattsson T, Dahllöf G, Lönnquist B, Ringdén O. The oral cavity as a port of entry for early infections in patients treated with bone marrow transplantation. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1989 Dec; 68(6): 711-716.
 17. Graber CJ, de Almeida KN, Atkinson JC, Javaheri D, Fukuda CD, Gill VJ, Barrett AJ, Bennett JE. Dental health and viridans streptococcal bacteremia in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients. *Bone Marrow Transplant* 2001 Mar; 27(5): 537-542.
 18. Lalla RV, Latortue MC, Hong CH, Ariyawardana A, D'Amato-Palumbo S, Fischer DJ, Martof A, Nicolatou-Galitis O, Patton LL, Elting LS, Spijkervet FK, Brennan MT. Fungal Infections Section, Oral Care Study Group, Multinational Association of Supportive Care in Cancer (MASCC)/International Society of Oral Oncology (ISOO). A systematic review of oral fungal infections in patients receiving cancer therapy. *Support Care Cancer* 2010 Aug; 18(8): 985-992.
 19. Gligorov J, Bastit L, Gervais H, Henni M, Kahila W, Lepille D, Luporsi E, Sasso G, Varette C, Azria D. Candidoscope Study Group. Prevalence and treatment management of oropharyngeal candidiasis in cancer patients: results of the French CANDIDOSCOPE study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011 Jun; 80(2): 532-539.
 20. Elad S, Zadik Y, Hewson I, Hovan A, Correa ME, Logan R, Elting LS, Spijkervet FK, Brennan MT. Viral Infections Section, Oral Care Study Group, Multinational Association of Supportive Care in Cancer (MASCC)/International Society of Oral Oncology (ISOO). A systematic review of viral infections associated with oral involvement in cancer patients: a spotlight on Herpesviridae. *Support Care Cancer* 2010 Aug; 18(8): 993-1006.
 21. Nicolatou-Galitis O, Athanassiadou P, Kouloulis V, Sotiropoulou-Lontou A, Dardoufas K, Polychronopoulou A, Gonidi M, Kyprianou K, Kolitsi G, Skarleas C, Pissakas G, Papanikolaou IS, Kouvaris J. Herpes simplex virus-1 (HSV-1) infection in radiation-induced oral mucositis. *Support Care Cancer* 2006 Jul; 14(7): 753-762.
 22. Rosenthal DI. Consequences of mucositis-induced treatment breaks and dose reductions on head and neck cancer treatment outcomes. *J Support Oncol* 2007 Oct; 5(9 Suppl 4): 23-31.
 23. Rubenstein EB, Peterson DE, Schubert M, Keefe D, McGuire D, Epstein J, Elting LS, Fox PC, Cooksley C, Sonis ST. Mucositis Study Section of the Multinational Association for Supportive Care in Cancer; International Society for Oral Oncology. Clinical practice guidelines for the prevention and treatment of cancer therapy-induced oral and gastrointestinal mucositis. *Cancer* 2004 May; 100(9 Suppl): 2026-2046.
 24. Jones JA, Avritscher EB, Cooksley CD, Michelet M, Bekele BN, Elting LS. Epidemiology of treatment-associated mucosal injury after treatment with newer regimens for lymphoma, breast, lung, or colorectal cancer. *Support Care Cancer* 2006 Jun; 14(6): 505-515.
 25. Eilers J, Million R. Clinical update: prevention and management of oral mucositis in patients with cancer. *Semin Oncol Nurs* 2011 Nov; 27(4): e1-16.
 26. Elting LS, Cooksley C, Chambers M, Cantor SB, Manzullo E, Rubenstein EB. The burdens

II 課題別エビデンス 項目別レビュー

- of cancer therapy. Clinical and economic outcomes of chemotherapy-induced mucositis. *Cancer* 2003 Oct; 98(7): 1531-1539.
27. Sonis ST, Oster G, Fuchs H, Bellm L, Bradford WZ, Edelsberg J, Hayden V, Eilers J, Epstein JB, LeVeque FG, Miller C, Peterson DE, Schubert MM, Spijkervet FK, Horowitz M. Oral mucositis and the clinical and economic outcomes of hematopoietic stem-cell transplantation. *J Clin Oncol* 2001 Apr; 19(8): 2201-2205.
28. Murphy BA. Clinical and economic consequences of mucositis induced by chemotherapy and/or radiation therapy. *J Support Oncol* 2007 Oct; 5(9 Suppl 4): 13-21.
29. Vera-Llonch M, Oster G, Hagiwara M, Sonis S. Oral mucositis in patients undergoing radiation treatment for head and neck carcinoma. *Cancer* 2006 Jan; 106(2): 329-336.
30. Wardley AM1, Jayson GC, Swindell R, Morgenstern GR, Chang J, Bloor R, Fraser CJ, Scarffe JH. Prospective evaluation of oral mucositis in patients receiving myeloablative conditioning regimens and haemopoietic progenitor rescue. *Br J Haematol* 2000 Aug; 110(2): 292-299.
31. Vera-Llonch M, Oster G, Ford CM, Lu J, Sonis S. Oral mucositis and outcomes of allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation in patients with hematologic malignancies. *Support Care Cancer* 2007 May; 15(5): 491-496.
32. Vera-Llonch M, Oster G, Ford CM, Lu J, Sonis S. Oral mucositis and outcomes of autologous hematopoietic stem-cell transplantation following high-dose melphalan conditioning for multiple myeloma. *J Support Oncol* 2007 May; 5(5): 231-235.
33. Elting LS, Cooksley CD, Chambers MS, Garden AS. Risk, outcomes, and costs of radiation-induced oral mucositis among patients with head-and-neck malignancies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007 Jul; 68(4): 1110-1120.
34. Trotti A, Bellm LA, Epstein JB, Frame D, Fuchs HJ, Gwede CK, Komaroff E, Nalysnyk L, Zilberberg MD. Mucositis incidence, severity and associated outcomes in patients with head and neck cancer receiving radiotherapy with or without chemotherapy: a systematic literature review. *Radiother Oncol* 2003 Mar; 66(3): 253-262.
35. Elting LS, Keefe DM, Sonis ST, Garden AS, Spijkervet FK, Barasch A, Tishler RB, Canty TP, Kudrimoti MK, Vera-Llonch M. Burden of Illness Head and Neck Writing Committee. Patient-reported measurements of oral mucositis in head and neck cancer patients treated with radiotherapy with or without chemotherapy: demonstration of increased frequency, severity, resistance to palliation, and impact on quality of life. *Cancer* 2008 Nov; 113(10): 2704-2713.
36. Boonyapakorn T, Schirmer I, Reichart PA, Sturm I, Massenkeil G. Bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaws: prospective study of 80 patients with multiple myeloma and other malignancies. *Oral Oncol* 2008 Sep; 44(9): 857-869.
37. Nalliah R. Prevalence of bisphosphonate-related osteonecrosis in patients with cancer could be as high as 13.3 percent. *J Am Dent Assoc* 2012 Feb; 143(2): 170-171.
38. Migliorati CA, Woo SB, Hewson I, Barasch A, Elting LS, Spijkervet FK, Brennan MT. Bisphosphonate Osteonecrosis Section, Oral Care Study Group, Multinational Association of Supportive Care in Cancer (MASCC)/International Society of Oral Oncology (ISOO). A systematic review of bisphosphonate osteonecrosis (BON) in cancer. *Support Care Cancer* 2010 Aug; 18(8): 1099-1106.
39. Stopeck AT, Lipton A, Body JJ, Steger

- GG, Tonkin K, de Boer RH, Lichinitser M, Fujiwara Y, Yardley DA, Viniegra M, Fan M, Jiang Q, Dansey R, Jun S, Braun A. 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 Dec; 28(35): 5132-5139.
40. Berenson JR, Yellin O, Crowley J, Makary A, Gravenor DS, Yang HH, Upadhyaya GH, Flinn IW, Staszewski H, Tiffany NM, Sanani S, Farber CM, Morganstein N, Bolejack V, Nassir Y, Hilger JD, Sefaradi A, Shamouelian A, Swift RA. Prognostic factors and jaw and renal complications among multiple myeloma patients treated with zoledronic acid. *Am J Hematol* 2011 Jan; 86(1): 25-30.
41. Koga DH, Salvajoli JV, Alves FA. Dental extractions and radiotherapy in head and neck oncology: review of the literature. *Oral Dis* 2008 Jan; 14(1): 40-44.
42. Peterson DE, Doerr W, Hovan A, Pinto A, Saunders D, Elting LS, Spijkervet FK, Brennan MT. Osteoradionecrosis in cancer patients: the evidence base for treatment-dependent frequency, current management strategies, and future studies. *Support Care Cancer* 2010 Aug; 18(8): 1089-1098.
43. Nabil S, Samman N. Incidence and prevention of osteoradionecrosis after dental extraction in irradiated patients: a systematic review. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2011 Mar; 40(3): 229-243.
44. Reuther T, Schuster T, Mende U, Kübler A. Osteoradionecrosis of the jaws as a side effect of radiotherapy of head and neck tumour patients--a report of a thirty year retrospective review. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2003 Jun; 32(3): 289-295.
45. Thorn JJ, Hansen HS, Specht L, Bastholt L. Osteoradionecrosis of the jaws: clinical characteristics and relation to the field of irradiation. *J Oral Maxillofac Surg* 2000 Oct; 58(10): 1088-93; discussion 1093-1095.
46. Curi MM, Dib LL. Osteoradionecrosis of the jaws: a retrospective study of the background factors and treatment in 104 cases. *J Oral Maxillofac Surg* 1997 Jun; 55(6): 540-4; discussion 545-546.
47. Kielbassa AM, Hinkelbein W, Hellwig E, Meyer-Lückel H. Radiation-related damage to dentition. *Lancet Oncol* 2006 Apr; 7(4): 326-335.
48. Epstein JB, van der Meij EH, Lunn R, Stevenson-Moore P. Effects of compliance with fluoride gel application on caries and caries risk in patients after radiation therapy for head and neck cancer. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1996 Sep; 82(3): 268-275.
49. Jham BC, Reis PM, Miranda EL, Lopes RC, Carvalho AL, Scheper MA, Freire AR. Oral health status of 207 head and neck cancer patients before, during and after radiotherapy. *Clin Oral Investig* 2008 Mar; 12(1): 19-24.
50. Horiot JC, Schraub S, Bone MC, Bain Y, Ramadier J, Chaplain G, Nabid N, Thevenot B, Bransfield D. Dental preservation in patients irradiated for head and neck tumours: A 10-year experience with topical fluoride and a randomized trial between two fluoridation methods. *Radiother Oncol* 1983 Aug; 1(1): 77-82.
51. Epstein JB, Schubert MM. Oral mucositis in myelosuppressive cancer therapy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1999 Sep; 88(3): 273-276.
52. Larson PJ, Miaskowski C, MacPhail L, Dodd MJ, Greenspan D, Dibble SL, Paul SM, Ignoffo R. The PRO-SELF Mouth Aware program: an effective approach for reducing chemotherapy-induced mucositis. *Cancer Nurs* 1998 Aug; 21(4): 263-268.
53. Gürgan CA, Özcan M, Karakuş Ö, Zincircioğlu G, Arat M, Soydan E, Topcuoglu

II 課題別エビデンス 項目別レビュー

- P, Gürman G, Bostancı HS. Periodontal status and post-transplantation complications following intensive periodontal treatment in patients underwent allogenic hematopoietic stem cell transplantation conditioned with myeloablative regimen. *Int J Dent Hyg* 2013 May; 11(2): 84-90.
54. Gabriel DA, Shea T, Olajida O, Serody JS, Comeau T. The effect of oral mucositis on morbidity and mortality in bone marrow transplant. *Semin Oncol* 2003 Dec; 30(6 Suppl 18): 76-83.
55. Shih A, Miaskowski C, Dodd MJ, Stotts NA, MacPhail L. A research review of the current treatments for radiation-induced oral mucositis in patients with head and neck cancer. *Oncol Nurs Forum* 2002 Aug; 29(7): 1063-1080.
56. Epstein JB, Klasser GD. Emerging approaches for prophylaxis and management of oropharyngeal mucositis in cancer therapy. *Expert Opin Emerg Drugs* 2006 May; 11(2): 353-373.
57. Stokman MA, Spijkervet FK, Boezen HM, Schouten JP, Roodenburg JL, de Vries EG. Preventive intervention possibilities in radiotherapy- and chemotherapy-induced oral mucositis: results of meta-analyses. *J Dent Res* 2006 Aug; 85(8): 690-700.
58. McGuire DB, Fulton JS, Park J, Brown CG, Correa ME, Eilers J, Elad S, Gibson F, Oberle-Edwards LK, Bowen J, Lalla RV. Mucositis Study Group of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer/International Society of Oral Oncology (MASCC/ISOO). Systematic review of basic oral care for the management of oral mucositis in cancer patients. *Support Care Cancer* 2013 Nov; 21(11): 3165-3177.
59. McGuire DB, Correa ME, Johnson J, Wienandts P. The role of basic oral care and good clinical practice principles in the management of oral mucositis. *Support Care Cancer* 2006 Jun; 14(6): 541-547.
60. Bensinger W, Schubert M, Ang KK, Brizel D, Brown E, Eilers JG, Elting L, Mittal BB, Schattner MA, Spielberger R, Treister NS, Trotti AM 3rd. NCCN Task Force Report. prevention and management of mucositis in cancer care. *J Natl Compr Canc Netw* 2008 Jan; 6 Suppl 1: S1-21; quiz S22-24.
61. Keefe DM, Schubert MM, Elting LS, Sonis ST, Epstein JB, Raber-Durlacher JE, Migliorati CA, McGuire DB, Hutchins RD, Peterson DE. Mucositis Study Section of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer and the International Society for Oral Oncology. Updated clinical practice guidelines for the prevention and treatment of mucositis. *Cancer* 2007 Mar; 109(5): 820-831.
62. Elad S, Bowen J, Zadik Y, Lalla RV. Mucositis Study Group of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer/International Society of Oral Oncology (MASCC/ISOO). Development of the MASCC/ISOO Clinical Practice Guidelines for Mucositis: considerations underlying the process. *Support Care Cancer* 2013 Jan; 21(1): 309-312.
63. Worthington HV, Clarkson JE, Bryan G, Furness S, Glenny AM, Littlewood A, McCabe MG, Meyer S, Khalid T. Interventions for preventing oral mucositis for patients with cancer receiving treatment. *Cochrane Database Syst Rev* 2011 Apr 13; (4).
64. Jensen SB, Peterson DE. Oral mucosal injury caused by cancer therapies: current management and new frontiers in research. *J Oral Pathol Med* 2014 Feb; 43(2): 81-90.
65. Alvariño-Martín C, Sarrión-Pérez MG. Prevention and treatment of oral mucositis in patients receiving chemotherapy. *J Clin Exp Dent* 2014 Feb; 6(1): e74-e80.
66. Wuketich S, Hienz SA, Marosi C. Prevalence of clinically relevant oral mucositis in outpatients receiving myelosuppressive

- chemotherapy for solid tumors. *Support Care Cancer* 2012 Jan; 20(1): 175-183.
67. McGuire DB, Rubenstein EB, Peterson DE. Evidence-based guidelines for managing mucositis. *Semin Oncol Nurs* 2004 Feb; 20(1): 59-66.
68. Scully C, Epstein J, Sonis S. Oral mucositis: a challenging complication of radiotherapy, chemotherapy, and radiochemotherapy. Part 2: diagnosis and management of mucositis. *Head Neck* 2004 Jan; 26(1): 77-84.
69. Harris DJ, Eilers J, Harriman A, Cashavelly BJ, Maxwell C. Putting evidence into practice: evidence-based interventions for the management of oral mucositis. *Clin J Oncol Nurs* 2008 Feb; 12(1): 141-152.
70. Martinez JM, Pereira D, Chacim S, Mesquita E, Sousa I, Martins A, Azevedo T, Mariz JM. Mucositis care in acute leukemia and non-Hodgkin lymphoma patients undergoing high-dose chemotherapy. *Support Care Cancer* 2014 Sep; 22(9): 2563-2569.
71. Coracin FL, Santos PS, Gallottini MH, Saboya R, Musqueira PT, Barban A, Chamone Dde A, Dulley FL, Nunes FD. Oral health as a predictive factor for oral mucositis. *Clinics (Sao Paulo)* 2013 Jun; 68(6): 792-796.
72. Lugliè PF, Mura G, Mura A, Angius A, Soru G, Farris A. Prevention of periodontopathy and oral mucositis during antineoplastic chemotherapy. Clinical study. [Article in Italian] *Minerva Stomatol* 2002 Jun; 51(6): 231-239.
73. Cheng KK, Molassiotis A, Chang AM, Wai WC, Cheung SS. Evaluation of an oral care protocol intervention in the prevention of chemotherapy-induced oral mucositis in paediatric cancer patients *Eur J Cancer* 2001 Nov; 37(16): 2056-2063.
74. Ohbayashi Y, Imataki O, Ohnishi H, Iwasaki A, Ogawa T, Inagaki N, Shigeta H, Ohue Y, Tasaka T, Kitanaka A, Kubota Y, Tanaka T, Ishida T, Miyake M. Multivariate analysis of factors influencing oral mucositis in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Ann Hematol* 2008 Oct; 87(10): 837-845.
75. Hernández-Fernández A, Oñate-Sánchez RE, Cabrerizo-Merino MC, de Arriba-de la-Fuente F, Heras-Fernando I, Vicente-García V. Influence of oral health on mucositis in patients undergoing hematopoietic progenitor cell transplantation (HPCT). *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2012 Jan; 17(1): e94-e101.
76. Soga Y, Sugiura Y, Takahashi K, Nishimoto H, Maeda Y, Tanimoto M, Takashiba S. Progress of oral care and reduction of oral mucositis--a pilot study in a hematopoietic stem cell transplantation ward. *Support Care Cancer* 2010 Feb; 19(2): 303-307.
77. Saito H, Watanabe Y, Sato K, Ikawa H, Yoshida Y, Katakura A, Takayama S, Sato M. Effects of professional oral health care on reducing the risk of chemotherapy-induced oral mucositis. *Support Care Cancer* 2014 Nov; 22(11): 2935-2940.
78. Chung EM, Sung EC. Dental management of chemoradiation patients. *J Calif Dent Assoc* 2006 Sep; 34(9): 735-742.
79. Wahl MJ. Osteoradionecrosis prevention myths. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006 Mar; 64(3): 661-669.
80. McCaul LK. Oral and dental management for head and neck cancer patients treated by chemotherapy and radiotherapy. *Dent Update* 2012 Mar; 39(2): 135-138, 140.
81. Moore S, Burke MC, Fenlon MR, Banerjee A. The role of the general dental practitioner in managing the oral care of head and neck oncology patients. *Dent Update* 2012 Dec; 39(10): 694-696, 698-700, 702.
82. Sennhenn-Kirchner S, Freund F, Grundmann S, Martin A, Borg-von Zepelin M, Christiansen H, Wolff HA, Jacobs HG. Dental therapy before and after radiotherapy--an evaluation on patients with head and neck malignancies. *Clin Oral Investig* 2009 Jun; 13(2): 157-164.

II 課題別エビデンス 項目別レビュー

83. Katsura K, Sasai K, Sato K, Saito M, Hoshina H, Hayashi T. Relationship between oral health status and development of osteoradionecrosis of the mandible: a retrospective longitudinal study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2008 Jun; 105(6): 731-738.
84. Khosla S, Burr D, Cauley J, Dempster DW, Ebeling PR, Felsenberg D, Gagel RF, Gilsanz V, Guise T, Koka S, McCauley LK, McGowan J, McKee MD, Mohla S, Pendrys DG, Raisz LG, Ruggiero SL, Shafer DM, Shum L, Silverman SL, Van Poznak CH, Watts N, Woo SB, Shane E. American Society for Bone and Mineral Research. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research. *J Bone Miner Res* 2007 Oct; 22(10): 1479-1491.
85. Walter C, Al-Nawas B, du Bois A, Buch L, Harter P, Grötz KA. Incidence of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws in breast cancer patients. *Cancer* 2009 Apr; 115(8): 1631-1637.
86. Fehm T, Felsenberg D, Krimmel M, Solomayer E, Wallwiener D, Hadji P. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw in breast cancer patients: recommendations for prevention and treatment. *Breast* 2009 Aug; 18(4): 213-217.
87. Grewal VS, Fayans EP. Bisphosphonate-associated osteonecrosis: a clinician's reference to patient management. *Today's FDA* 2008 Aug; 20(8): 38-41, 43-46.
88. Van Poznak CH, Temin S, Yee GC, Janjan NA, Barlow WE, Biermann JS, Bosserman LD, Geoghegan C, Hillner BE, Theriault RL, Zuckerman DS, Von Roenn JH. 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* 2011 Mar; 29(9): 1221-1227.
89. Vahtsevanos K, Kyrgidis A, Verrou E, Katodritou E, Triaridis S, Andreadis CG, Boukovinas I, Koloutsos GE, Teleioudis Z, Kitikidou K, Paraskevopoulos P, Zervas K, Antoniadis K. Longitudinal cohort study of risk factors in cancer patients of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *J Clin Oncol* 2009 Nov; 27(32): 5356-5362.
90. Ripamonti CI, Maniezzo M, Campa T, Fagnoni E, Brunelli C, Saibene G, Bareggi C, Ascani L, Cislighi E. Decreased occurrence of osteonecrosis of the jaw after implementation of dental preventive measures in solid tumour patients with bone metastases treated with bisphosphonates. The experience of the National Cancer Institute of Milan. *Ann Oncol* 2009 Jan; 20(1): 137-145.
91. Dimopoulos MA, Kastritis E, Bamia C, Melakopoulos I, Gika D, Roussou M, Migkou M, Eleftherakis-Papaiakovou E, Christoulas D, Terpos E, Bamias A. Reduction of osteonecrosis of the jaw (ONJ) after implementation of preventive measures in patients with multiple myeloma treated with zoledronic acid. *Ann Oncol* 2009 Jan; 20(1): 117-120.
92. Mawardi H, Treister N, Richardson P, Anderson K, Munshi N, Faiella RA, Woo SB. Sinus tracts--an early sign of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws? *J Oral Maxillofac Surg* 2009 Mar; 67(3): 593-601.
93. Saad F, Brown JE, Van Poznak C, Ibrahim T, Stemmer SM, Stopeck AT, Diel IJ, Takahashi S, Shore N, Henry DH, Barrios CH, Facon T, Senecal F, Fizazi K, Zhou L, Daniels A, Carrière P, Dansey R. 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 May; 23(5): 1341-1347.

94. Hoff AO, Toth BB, Altundag K, Johnson MM, Warneke CL, Hu M, Nooka A, Sayegh G, Guarneri V, Desrouleaux K, Cui J, Adamus A, Gagel RF, Hortobagyi GN. Frequency and risk factors associated with osteonecrosis of the jaw in cancer patients treated with intravenous bisphosphonates. *J Bone Miner Res* 2008 Jun; 23(6): 826-836.
95. Badros A, Terpos E, Katodritou E, Goloubeva O, Kastritis E, Verrou E, Zervas K, Baer MR, Meiller T, Dimopoulos MA. Natural history of osteonecrosis of the jaw in patients with multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2008 Dec; 26(36): 5904-5909.
96. Nabil S, Samman N. Risk factors for osteoradionecrosis after head and neck radiation: a systematic review. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2012 Jan; 113(1): 54-69.
97. Otto S, Hafner S, Grötz KA. The role of inferior alveolar nerve involvement in bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *J Oral Maxillofac Surg* 2009 Mar; 67(3): 589-592.
98. Yarom N, Fedele S, Lazarovici TS, Elad S. Is exposure of the jawbone mandatory for establishing the diagnosis of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw? *J Oral Maxillofac Surg* 2010 Mar; 68(3): 705.
99. Zenda S, Matsuura K, Tachibana H, Homma A, Kirita T, Monden N, Iwae S, Ota Y, Akimoto T, Otsuru H, Tahara M, Kato K, Asai M. Multicenter phase II study of an opioid-based pain control program for head and neck cancer patients receiving chemoradiotherapy. *Radiother Oncol* 2011 Dec; 101(3): 410-414.

がん治療総論

がん外科手術

がん薬物療法

頭頸部放射線療法
化学放射線療法

薬剤関連顎骨壊死
(MRONJ)

緩和ケア

参考資料

■ 論文集
『健康長寿社会に寄与する歯科医療・
口腔保健のエビデンス2015』

9. 歯科医療の効果

- 1) 口腔ケアが手術後の治癒期間、
状態に与える影響（多職種連携含む）
—外科手術の周術期管理における口腔ケアの役割—

9. 歯科医療の効果

1) 口腔ケアが手術後の治癒期間、状態に与える影響（多職種連携含む）

—外科手術の周術期管理における口腔ケアの役割—

上野 尚雄¹ 百花草 健圭志²

1：国立がん研究センター中央病院 2：静岡県立静岡がんセンター

【抄録】

外科手術の周術期の合併症を抑制することは、治療予後の改善のみならず医療経済的にも重要な意味を持つ。術後合併症には、口腔内の環境（衛生状態、歯科疾患など）に関連して生じるものもあり、周術期に口腔管理を行うことで、肺炎など感染性合併症のリスクを軽減し、また手術後の経口摂取再開を支援して、手術後の回復の一助とすることが期待できる。

【緒言】

手術は身体に大きな侵襲を加える治療である。質の高い医療を提供するためには、出来る限り術後合併症をおさえ、なるべく早期の回復を目指すことが求められる。そのためには主治医である外科の医師だけでなく、あらゆる職種がチームとなって患者を支え、手術に取り組むアプローチが必要である。その中で術後合併症のリスクを減らし、早期の退院を可能とするために、歯科医師、歯科衛生士といった歯科医療従事者が行う周術期の歯科支持療法、口腔ケアの意義が注目されている¹。

外科手術の周術期は口腔内の衛生状態が悪化しやすく、全身状態の低下とも相まって、容易に口腔内の感染を惹起することがあり、手術前は症状がなかったう歯や歯肉炎が急性化し、疼痛のために経口摂取を妨げたり、あるいは手術後の絶食期間中に歯槽部歯肉が痩せたり、歯周病が悪化して歯が動揺するようになることで、義歯の装着ができなくなるなどの問題が生じることがある²。これらは経口摂取の再開を妨げ、ひいては手術後の全身状態の回復にも影響することが考えられる。このようなトラブルを予防するために、可能であれば手術前に歯科を受診し、口腔衛生状態の改善、不適合義歯の調整、う歯の仮封などの歯科応急処置を行っておくことが推奨されている。

また周術期に口腔管理を行うことで、口腔内細菌が引き起こす感染性の合併症のリスクを軽減することができるというエビデンスが構築されつつある。

本稿では外科手術の周術期と口腔の関係、口腔機能管理を行うことで手術後の経過に良好な影響を及ぼす可能性についてレビューする。

【目的】

外科手術の周術期と口腔の関係、口腔機能管理を行うことで手術後の経過に良好な影響を及ぼす可能性、歯科が周術期に口腔機能管理を行う意義についての文献検索を行い、この検索から得られた情報を整理することを目的とする。

【方法】

インターネット（Pubmed）を利用した検索によって文献の渉猟を行った。文献の検索期間は2014年1月～2014年3月とした。検索から得られない文献を収集するためにハンドサーチも実施した。文献の公表年度には制約は設けなかった。得られた情報の中からその内容を整理した。

【結果】

1. 手術を予定している患者の口腔内の状態

外科手術を予定している患者の多くは、口腔内にう蝕や歯周病といった歯性感染病巣を潜在的に有している可能性がある。加えて、入院環境におかれた患者の口腔内の環境は悪化しやすい事が報告されている。

Terezakisらは、口腔内の状態（プラークの蓄積、歯肉の炎症、粘膜の状態）は入院中に悪化の傾向を示すこと、また口腔内環境の悪化は院内感染症リスクと関係し患者の療養生活の質を低下させると報告し、特にこの傾向は気管挿管が施行された患者において顕著

であったとしている³。また Sjögren らは、5つの文献をレビューし、入院中の口腔内はう蝕、プラーク蓄積、歯茎の炎症、粘膜炎の有意な増加が見られた事を報告している⁴。実際の口腔内細菌の調査でも、Robert らは歯垢のコロニー数はICU滞在日数に比例して増加していたと報告している⁵。

2. 全身麻酔気管挿管に伴う歯の損傷リスク

侵襲の大きい手術は気管挿管による気道確保を行い全身麻酔下に行われる。気管挿管時のトラブルとして起こる歯の脱落、亜脱臼、金属冠の脱離、歯槽骨骨折、口腔粘膜の損傷などの外傷は、外科手術の周術期の一般的な合併症の一つである⁶。

その発症頻度は、施設によってかなりの差はあるが、Warner ら⁷は全身麻酔 4,537 例に 1 人、Newland ら⁸は 2,073 例に 1 人と報告しており、決して高い頻度ではないものの、術中の破折片の誤嚥・誤飲のリスクだけでなく、歯牙鋭縁部がカフを破る原因となったり、手術後の経口摂取再開を妨げる一因ともなる。歯の損傷は起こってしまうと完全な回復は難しく、咀嚼障害、審美性の低下を来とし、治療に要する経済的負担も大きい。麻酔医に対して起される医療訴訟の多くを占めている現実もあり、決して軽視できない合併症である⁹。

損傷のリスク因子の検索によると、挿管手技の熟達度はあまりリスク因子とはならず¹⁰、最も関連するのは歯の状態の不良で、予定された気管挿管より、緊急時の気管挿管の際に起こり易いと言われている¹¹。Newland ら⁸は挿管時に状態が悪い歯は、健全な歯と比べて 20 倍の歯の損傷リスクがあると、Werner ら⁷は 50 倍と報告している。損傷トラブルの部位としては上顎前歯部が最も多く、Givol らの報告¹¹では歯の損傷の 86%、Vogel ら¹²は 75% 以上が上顎前歯であったとしている。

挿管時の歯の損傷に対するリスクマネジメントで最も有効なのは、挿管、抜管時だけでなくバイトブロック固定時など口腔内操作の際には愛護的操作を心がける事、全身麻酔手術の前に歯科を受診し、口腔内の診察を受け、歯の動揺、孤立歯、萌出位置がチューブ操作の邪魔になりそうな歯（歯並びの不良：特に上顎前歯部が前方に突出しているような状態）を事前に把握し、応急処置（動揺歯の固定処置や事前の抜歯）を受けることとされている¹²。歯列保護のためのマウスピースの作成も、挿管の邪魔にならないようであれば有効で

あり推奨されている。

3. 心臓血管手術における口腔ケア

心臓血管手術を受けた患者は、感染性心内膜炎や慢性感染病巣の急性化、肺炎など感染症のリスクが高くなることが知られている。う蝕の存在、無処置の歯性感染病巣や歯周病は、潜在的な感染リスクであり、感染が心臓血管手術の直後に起きることは死亡も含めた治療予後に重大な影響を及ぼす可能性がある。そのため状況が許す範囲で手術前に口腔内の感染病巣の有無の精査・加療を行うことが推奨されている¹³⁻¹⁵。また心臓血管術後の患者に対する歯科治療は感染性心内膜炎のリスクを伴うため¹⁶、このことから事前の歯科処置が推奨される。論文からは、手術前からの専門的口腔ケアにより、心臓手術後の感染症（感染性心内膜炎や肺炎）を減らす可能性が示唆されている。DeRiso らによる報告では、心臓バイパス手術を受ける患者 352 人を対象とした RCT による調査によって、0.12% グルコン酸クロルヘキシジン（CHX）による口腔ケアによって院内肺炎の予防効果があったとされている（院内感染発症頻度が 65% 減少：24/180 対 8/173; $p < 0.01$ ）¹⁷。また Bergan らは心臓手術患者の手術前の口腔ケアプロトコルの実施により、術後肺炎の発症率が有意に減少したとしている¹⁸。現在の肺炎の CDC ガイドラインには、心臓手術を受ける成人患者に対して、周術期間中（0.12%）のグルコン酸クロルヘキシジン液を用いた口腔ケアを推奨することが記載されている¹⁹。

4. 臓器移植手術に関連する口腔ケア

心臓、肝臓、腎臓などの臓器移植手術を受けた患者は、急性拒絶反応の抑制を目的として免疫抑制剤を使用するため、様々な感染症を発症するリスクが高い。臓器移植手術後の最も大きな問題は感染による合併症であり、術後早期の死亡の原因で最も多いのは敗血症であると報告されている^{20,21}。これらのリスクを軽減するために、手術前に口腔内の感染リスク因子をスクリーニングし、口腔ケアを受けておくことの意義が報告されている²²。

Zwiech ら²³は、腎臓同種移植を行った患者で、口腔内の健康状態は急性拒絶反応や感染といった移植後早期の合併症の発症リスクと相関していた事を報告している。

また Somacarrera ら²⁴は、心、肝、腎の臓器移植手術患者 530 人の調査を行い、周術期の歯科介入が

II 課題別エビデンス 項目別レビュー

合併症リスク軽減に有効であると結論付けている。

臓器移植後の易感染状態の患者の感染管理の一助として、周術期の歯科管理や口腔衛生指導、教育が重要である²⁵⁻²⁷。

5. 術後肺炎と口腔ケア

全身麻酔手術後は、呼吸機能の一時的な低下や、患者の不動化による下側（荷重側）肺障害（dependent lung disease; DLD）、無気肺などが起こりやすくなることに加え、術前からの絶飲食、気管挿管や経鼻胃管、バイトブロックなどの異物の留置など、口腔内の細菌が増加し、かつ気道内に侵入しやすくなる状態が持続するため、肺炎などの呼吸器合併症の発症リスクが高くなる^{28,29}。このような術後肺炎のリスクを軽減するために、術前から口腔ケアを行う意義が報告されている。

Bagyi ら²⁸は、脳手術術後の肺炎と、歯周病、口腔内細菌との関連を調査し、歯周病が重度な群で有意に肺炎が発症し（歯周病の部位の多さ： $p = 0.031$ 、歯周病の重症度： $p = 0.002$ ）、歯周病スコアが高い群は低い群の3.5倍の高率で肺炎が生じた（ $p < 0.0001$ ）と報告している。

また Weren ら²⁹は一般外科病棟患者3,319人を対象とした術後肺炎予防プログラム（口腔ケア、呼吸器リハビリ、早期離床、頭部挙上など）を実施した結果、病棟での肺炎発症頻度0.78%から0.18へと有意に減少した（ $p < 0.006$ ）と、術後肺炎予防のための術前口腔ケア介入の有用性を示している。

特に食道がんの手術は、気管、心臓、肺、大動脈や内頸動静脈、反回神経など重要臓器に囲まれた位置の手術のため、がん手術の中でも侵襲の大きな非常にリスクの高い手術であり、周術期の合併症が起こる可能性、特に術後肺炎（誤嚥性肺炎など）や無気肺など呼吸器に関する合併症が多い。これら食道がん外科手術の周術期の呼吸器合併症リスク軽減に口腔ケアが有用であるとの報告がある。

Akutsu らは胸部の食道がんの食道切除術を受けた39人の患者の口腔内細菌と術後肺炎を起した際の起因菌の調査を行い、口腔内細菌（プラーク中の細菌）が食道がんの術後肺炎の起因菌である割合が高いこと³⁰、また実際に胸部食道がん患者86人を対象に口腔ケア介入の意義を調査し、口腔ケア介入により術後肺炎は32%から9%（ $P=0.013$ ）まで著しく減少し、特に気管切開を必要とする術後肺炎の頻度は介入で12%か

ら0%まで減少した³¹と報告し、ブラッシングを中心とした口腔ケアの介入は簡便であり食道がん患者で術後肺炎を予防する可能性があるとしている。

6. 頭頸部がん手術における口腔ケア

頭頸部がんの手術は、口腔という不潔な部位が、手術という徹底した清潔操作を必要とする部位に含まれるため、手術後の感染リスクが高い手術として認識されている。Hirakawa ら³²は頭頸部がん患者227人の後ろ向き調査にて、手術部位感染症は32.1%に発症し、特に再建手術で有意に高いとし、Girod ら³³は頭頸部外科的手技を受けた159人の患者の調査で術後合併症の発症率は63%、そのうち創部の感染症で22%、他の感染症は22%、非感染性合併症は51%、全体的な術中死亡率は1.2%（2人の患者）とし、再建手術は有意なリスク因子（ $p \leq 0.05$ ）であると報告している。Karakida ら³⁴の報告では血管柄付遊離皮弁再建を行う口腔がん手術の創部感染の発症頻度は40.6%、Lee ら³⁵は18.4%、Lotofiri ら³⁶は38.8%（いずれも再建手術は有意な影響因子）であった。このように再建手術における手術創部の細菌感染などの局所合併症の発症率は他の部位の手術に比べて非常に高いことが報告されている。また、手術後の摂食・嚥下機能障害は患者のQOLを著しく下げるだけでなく、誤嚥性肺炎の惹起など致死的なリスクとなりうる。このような頭頸部がん手術における術後合併症には口腔内細菌が強く関与しており、術前からの口腔管理がリスク軽減に有用である。

大田³⁷は、頭頸部進行がん手術患者の術前からの口腔ケア施行群56人と口腔ケア非施行群35人の術後合併症についての介入比較研究において、術後合併症の発生率は、口腔ケア施行群において9/56例（16.1%）・非施行群において21/33例（63.6%）と発生率に有意な差を認め、同様に経口開始日数は、口腔ケア施行群において平均10.6（日）、中央値9（日）・口腔ケア非施行群において平均40.2（日）、中央値16（日）と有意な差を認めたと報告している。多変量解析による分析でも、口腔ケア介入は術後合併症の発症のリスクを1/7に下げる独立した影響因子であった。口腔ケア介入により合併症が減り患者の術後QOLが向上することと、在院日数の短縮に直結するため、医療経済的な面から有益となることが期待された。また佐藤ら³⁸は口腔ケア介入の有効性を知るために手術を行った口腔扁平上皮がん患者66人を調査

9. 1) 口腔ケアが手術後の治癒期間、状態に与える影響(多職種連携含む)

し、手術後の創部感染は口腔ケア群では3人(9%)、対照群では11人(33%)で観察され(p < 0.025)、この差は多重ロジスティック回帰分析でも創部感染の独立危険因子であった(p = 0.04; オッズ比:6.0)とし、周術期の口腔管理は口腔がん患者で手術後の手術後創部感染の危険性を減らす可能性を報告した。

【考察】

今までの医療においては、一般的に外科手術の周術期の患者の口腔内状態は、手術にあたっての大きな懸念事項とは認識されず、心臓血管外科や臓器移植手術、口腔内の手術など、一部の手術にのみその必要性が認められていた。しかし最近では手術内容の高度化に伴い、手術侵襲の増大や長時間化が進み、患者も高齢者や既往疾患の増加などハイリスク患者が対象となることが

増えてきている。このようなハイリスク患者に対しては、手術後合併症の発症リスク(特に誤嚥性肺炎などの感染性合併症)の軽減、手術後の早期回復の一助として、周術期の口腔管理には大きな意義があると考えられる。また手術後の感染性合併症の発症リスクが高い手術である頭頸部領域の手術においては、手術前の口腔ケア介入が周術期の感染リスクを軽減する重要な方法であると考えられた。

全身麻酔時の気管挿管に伴う歯の損傷は、麻酔科医の対応だけでは回避できない場合があり、手術前に動揺歯の一時的な固定処置や抜歯などの歯科処置の施行、また歯列保護のプロテクターを作成するなどの事前の歯科管理が有用である。

このような外科手術の周術期における口腔ケア介入の問題点としては、1) 周術期に口腔ケアを行うには

表 1: レビューの概要

著者	報告年	形式	概要	文献番号
Yasny, Herlich	2012	レビュー	手術の前に急性菌性感染症を治療することは、周術期の感染制御に有用である	1
Yasny, Silvy	2010	レビュー	高齢者の口腔内の特徴から、手術前に口腔感染症の治療を行っておくことの重要性を示すレビュー	2
Terezakis, Needleman, Kumar, Moles, Agudo	2011	5つの文献によるシステマティックレビュー	入院は口腔内の状態を悪化させ、院内感染症のリスクを増加させ、QOLを低下させる。特に気管挿管された患者においてその傾向は顕著である。	3
Sjögren	2011	5つの文献によるシステマティックレビュー	入院環境は口腔内の状態の悪化と関連している。	4
Robert, Doré, Grollier	1999	レビュー	歯垢のコロニー数は、ICUの滞在日数に比例して増加する。	5
Chidylo, Zukaitis	1990	レビュー	全身麻酔前の歯科管理は重要であり、特に歯列保護のマウスピースは有用である。	9
Yasny, White	2009	レビュー	無処置の菌原性感染巣は心臓手術に有害な影響を認める。時間と資源が許すならば、患者は手術前に歯科の検査を受けることを推奨する。このような事前管理は、手術結果に重要な改善を与えることが可能である。	13
Yasny	2010	レビュー	無処置の菌原性感染巣は心臓手術に有害な影響を認める。時間と資源が許すならば、患者は手術前に歯科の検査を受けることを推奨する。このような事前管理は、手術結果に重要な改善を与えることが可能である。	14
Wilson, Taubert, Gewitz, Lockhart, Baddour, Levison, Bolger, Cabell, Takahashi, Baltimore, Newburger, Strom, Tani, Gerber, Bonow, Pallasch, Shulman, Rowley, Burns, Ferrieri, Gardner, Goff, Durack, American Heart Association	2008	システマティックレビュー	感染性心内膜炎の予防のために米国心臓協会(AHA)が推薦する報告集	16
Ofelia Larry Richard, Carolyn Rana	2003	ガイドライン	CDCによる肺炎予防のガイドライン	19
Guggenheimer, Eghtesad, Stock	2003	レビュー	臓器移植患者の治療のための歯科チェック、ケアのガイドラインと推奨の根拠について	21
Sakurai, Drinkwater, Sutherland, Fleischmann, Hage, Yonemura	1995	レビュー	臓器移植の数は劇的に増加しているが、生活の質がかなり損なわれる治療である。臓器移植前後の患者の歯科治療に関する注意を理解することが重要である。	22
Shetty, Gilbert	2008	レビュー	心臓移植患者は、専門デンタルケアを必要とする。心臓移植患者のための口腔ケアの正当性をレビューする。	25
Glassman, Wong, Gish	1993	レビュー	肝臓移植患者のための口腔ケアの重要性についてのレビュー。	26
Wakefield, Thronson, Brock	1995	レビュー	肝臓移植患者のための口腔ケアの重要性についてのレビュー。	27

II 課題別エビデンス 項目別レビュー

表 2：レビューの概要 2

著者	報告年	対象	方法	概要	文献番号
Gaudio, Barbieri, Feltracco, Tiano, Galligioni, Uberti, Ori, Avato	2011	全身麻酔時の歯の損傷によって訴訟となった235例	後ろ向き研究	訴訟ファイルの後ろ向き調査では、全身麻酔患者への事前の歯科介入は、保険料、訴訟費用を減らすことができる。	6
Warner, Benefeld, Warner, Schroeder, Maxson	1999	全身麻酔を受けた598,904人	後ろ向き調査	気管内挿管時、歯の損傷を生じたのは132例。歯の損傷は上顎前歯が最も多く、リスク因子は歯の状態の悪さと、挿管困難症例であった。	7
Newland, Ellis, Peters, Simonson, Durham, Ullrich, Tinker	2007	全身麻酔を受けた161,687人	Case-control study	気管内挿管時、歯の損傷を生じたのは78例。歯の損傷のリスク因子は 歯の状態の悪さと、挿管困難症例であった。	8
Givol, Gershtansky, Halamish-Shani, Taicher, Perel, Segal	2004	1992～1999年の間に作成された40の病院の医療保険の調査票	後ろ向き調査研究	全身麻酔時の歯の損傷事件は203例の報告があった。損傷を受けた歯の86%は上顎前歯であった。	11
Fukuda, Sugimoto, Yamashita, Toyooka, Tanaka	2011	32人の麻酔医と32人の医学生	比較研究	気管内挿管の初心者と熟練者として、歯の損傷リスクの差をマネキンを用いて調査した。特に緊急の気管内挿管で初心者は歯への応力が高かったが、いずれも歯を損傷させるに足りる力ではなかった。歯の損傷リスクは、術者の熟練度より、患者の歯の状態が主要な因子と考えられた。	10
Vogel, Stübinger, Kaufmann, Krastl, Filippi	2009	全身麻酔を受けた115,151人の患者	後ろ向き研究	130人の患者で、気管内挿管時の歯の損傷があった。上顎前歯の損傷が最も多かった。マウスガードはあまり有効とは思えず、事前の歯科チェックが重要と思われる。	12
Hayes, Fasules	2001	心臓血管手術を受ける小児患者209人	前向きコホート研究	小児患者209人の患者のうちの175人（84%）で歯科疾患が認められた。71人（34%）は侵襲的な歯科治療を受け、24人（12%）は心臓手術が延期された。	15
DeRiso, Ladowski, Dillon, Justice, Peterson	1996	冠動脈バイパス術を受ける患者353人	RCT	0.12%のグルコン酸クロールヘキシジン（CHX）含嗽液による口腔ケア群とコントロール群にランダム化された。院内感染率は口腔ケア群で65%減少した（24/180対8/173; p<0.01）。CHX含嗽液を用いた口腔ケア介入は、心臓外科手術を受ける患者の呼吸器感染率と抗生物質の全身投与の使用率を減少させた。	17
Bergan, Tura, Lamas	2014	心臓血管手術を受ける患者226人	前向き介入研究	グルコン酸クロールヘキシジンを併用した手術前からの口腔ケアの介入は、術後肺炎の発症率を有意に減少させた。	18
Barbero, Garzino Demo, Milanesio, Ottobrelli	1996	80人の肝移植患者	コホート研究	移植後に用いられる免疫抑制剤による感染のリスクは重要な問題である。手術前の歯科チェックでは、患者の45%に慢性歯肉炎があり、根尖病巣は20%、う歯は67%で観察された。85%は歯科衛生が不良であった。肝移植にあたってのデンタルチェックは、合併症の予防や患者の生活の質の改善に必要である。	20
Zwiech, Bruzda-Zwiech	2013	91人の腎臓移植レシピエント	コホート研究	口腔衛生インデックス（OHI-S）とTreatment Needs（CPITN）のCommunity Periodontal Indexは移植後合併症の発生と関連していた。口腔の健康は腎臓同種移植レシピエントで急性拒絶反応と入院の危険性を増す可能性がある。	23
Somacarrera, Lucas, Cuervas-Mons, Hernández	1996	各46人の心臓移植、肝臓移植を予定している患者	コホート調査	口腔衛生トレーニングと動機づけプログラムは、口腔衛生改善に効果的であった。歯科予防処置は、手術後の合併症リスク軽減に有効であった。すべての移植患者が歯科医によってモニターされるべきであると考えられた。	24
Bágyi, Haczkú, Márton, Szabó, Gáspár, András, Varga, Tóth, Klekner	2009	脳外科手術を受けた患者23人	前向きコホート研究	手術前から口腔内の調査と経時的な細菌培養を行った。歯周病の重症度は術後肺炎の発症率に有意に関連した（p = 0.002）。	28
Wren, Martin, Yoon, Bech	2010	対象：外科病棟に入院した患者3,319人	前向きコホート研究	手術前に実施する術後肺炎予防プログラム（呼吸器リハビリ+口腔ケア）は、術後肺炎の発症頻度を1/4に減少させた。	29
Akutsu, Matsubara, Okazumi, Shimada, Shuto, Shiratori, Ochiai	2008	手術を予定している胸部食道がん患者39人	前向きコホート研究	手術前に歯科チェック、口腔細菌培養を行った。術後肺炎は、14人（35.9%）に認められた。手術前の歯垢中の細菌は、胸部食道がん患者の術後肺炎の危険因子であった。	30
Akutsu, Matsubara, Shuto, Shiratori, Uesato, Miyazawa, Hoshino, Murakami, Usui, Kano, Miyauchi	2010	対象：手術を予定している胸部食道がん患者39人	前向きコホート研究	手術前に歯科チェック、口腔細菌培養を行った。術後肺炎は、14人（35.9%）に認められた。手術前の歯垢中の細菌は、胸部食道がん患者の術後肺炎の危険因子であった。	31

9. 1) 口腔ケアが手術後の治癒期間, 状態に与える影響(多職種連携含む)

表 2 の続き

著者	報告年	対象	方法	概要	文献番号
Hirakawa, Hasegawa, Hanai, Ozawa, Hyodo, Suzuki	2013	がんセンターで手術を行った頭頸部がん患者 277人	後ろ向き調査	手術部位感染症は92例 (32.1%) で観察された。手術部位感染症に対する独立危険因子は多重ロジスティック回帰分析にて再建手術 (p = 0.04; オッズ比1.77), そして, 化学放射線療法 (p = 0.01; オッズ比1.93) であった。手術部位感染症患者の5年の全体的な生存率には差がなかった。	32
Girod, McCulloch, Tsue, Weymuller	1995	ワシントン大学で手術を行った頭頸部がん患者 159人	後ろ向き調査	63%に術後合併症が認められた。全体的な術中死亡率は, 1.2% (2人) であった。術前放射線療法治療は, 傷感染率 (p = 0.05) の増加と相関した。	33
Karakida, Aoki, Ota, Yamazaki, Otsuru, Takahashi, Sakamoto, Miyasaka	2010	東海大学で手術を行った頭頸部がん患者276人	後ろ向き調査	術後創感染の発症率は, 40.6% (112/276) であった。SSIの発生は, 口腔がん手術であることと, ASA (麻酔科医によるインデックス) の得点と有意に相関した。	34
Lee, Kim, Nam, Choi, Choi, Roh	2011	手術を行った頭頸部がん患者697人	後ろ向き調査	術後創感染率は, 128人 (18.4%) であった。多変量解析による術後創感染の独立危険因子は, 口腔がん手術であること, 術前放射線療法, 気管切開の有無などであった。	35
Lotfi, Cavalcanti Rde, Costa e Silva, Latorre Mdo, Ribeiro Kde, Carvalho, Kowalski	2008	手術を予定する頭頸部がん患者258人	後ろ向き調査	術後創感染率は, 38.8%であった。ロジスティック回帰による最終的なモデルは, SSIのために以下の独立予測因子は, タバコの既往 (オッズ比 [OR] = 2.96), 転移リンパ節 (OR = 2.05) の存在, フラップ再建 (OR = 2.20) と48時間を超える予防的抗菌薬投与 (OR=1.89) であった。	36
大田洋二郎	2004	再建手術を予定する頭頸部がん患者91人	前向きコホート研究	術後創部感染: 口腔ケア介入群で有意に低かった。多重ロジスティック回帰分析では口腔ケア介入 (オッズ比: 6.93,95%CI 2.38-20.20), 糖尿病の既往 (オッズ比: 7.25,95%CI 1.38-38.13) が, 術後創部感染の独立因子であった。手術前の口腔ケア介入は, 術後合併症の発症リスクを減少させる可能性が示唆された。	37
Sato, Goto, Harahashi, Murata, Hata, Yamazaki, Satoh, Notani, Kitagawa	2011	手術を予定する頭頸部がん患者66人	前向きコホート研究	術後創部感染: 口腔ケア介入群で有意に低かった (p < 0.025)。多重ロジスティック回帰分析では組織移植 (p = 0.01; オッズ比, 24.5), そして, 口腔衛生管理の不足 (p = 0.04; オッズ比, 6.0) が, 術後創部感染の独立危険因子であった。	38

時間的・人的な制約があり, 医療機関ごとの様々な事情によりスムーズかつ効果的な口腔ケアが実施されづらい, 2) エビデンスをもとにした口腔ケアが確立されておらず, 手技や内容が統一されていない, などの点が挙げられる。今後は, 周術期の口腔ケアの有用性に関しての更なるエビデンスの構築, そして EBM に基づいた一定の水準の口腔ケアがすべての医療施設で実施されるよう, 外科手術の周術期の口腔管理についての具体的なプロトコルの統一(コンセンサスの確保)が必要である。

【結論】

外科手術の周術期に口腔ケアを行うことによって, 1) 術後肺炎のリスク軽減, 2) 気管挿管時のリスク軽減 (歯牙の破折, 脱落など), 3) 心臓血管手術における感染リスクの軽減, 4) 臓器移植手術における感染リスクの軽減, 5) 口腔咽頭, 食道手術における

術後合併症(呼吸器合併症, 創部感染)のリスク軽減が期待できる。

【利益相反】

本論文には利益相反に相当する事項はない。

【引用文献】

1. Yasny JS, Herlich A. Perioperative dental evaluation. Mt Sinai J Med 2012 Jan-Feb; 79(1): 34-45.
2. Yasny JS, Silvay G. Geriatric patients: oral health and the operating room. J Am Geriatr Soc 2010 Jul; 58(7): 1382-1385.
3. Terezakis E, Needleman I, Kumar N, Moles D, Agudo E. The impact of hospitalization on oral health: a systematic review. J Clin Periodontol 2011 Jul; 38(7): 628-636.

II 課題別エビデンス 項目別レビュー

4. Sjögren P. Hospitalisation associated with a deterioration in oral health. *Evid Based Dent* 2011; 12(2): 48.
5. Robert R, Doré P, Grollier G. Dental plaque and nosocomial infection: anaerobes can also be involved. *Crit Care Med* 1999 Jan; 27(1): 225-226.
6. Gaudio RM, Barbieri S, Feltracco P, Tiano L, Galligioni H, Uberti M, Ori C, Avato FM. Traumatic dental injuries during anaesthesia. Part II: medico-legal evaluation and liability. *Dent Traumatol* 2011 Feb; 27(1): 40-45.
7. Warner ME, Benenfeld SM, Warner MA, Schroeder DR, Maxson PM. Perianesthetic dental injuries: frequency, outcomes, and risk factors. *Anesthesiology* 1999 May; 90(5): 1302-1305.
8. Newland MC, Ellis SJ, Peters KR, Simonson JA, Durham TM, Ullrich FA, Tinker JH. Dental injury associated with anesthesia: a report of 161, 687 anesthetics given over 14 years. *J Clin Anesth* 2007 Aug; 19(5): 339-345.
9. Chidylo SA, Zukaitis JA. Dental examinations prior to elective surgery under anesthesia. *N Y State Dent J* 1990 Nov; 56(9): 69-70.
10. Fukuda T, Sugimoto Y, Yamashita S, Toyooka H, Tanaka M. Forces applied to the maxillary incisors during tracheal intubation and dental injury risks of intubation by beginners: a manikin study. *Acta Anaesthesiol Taiwan* 2011 Mar; 49(1): 12-15.
11. Givol N, Gershtansky Y, Halamish-Shani T, Taicher S, Perel A, Segal E. Perianesthetic dental injuries: analysis of incident reports. *J Clin Anesth* 2004 May; 16(3): 173-176.
12. Vogel J, Stübinger S, Kaufmann M, Krastl G, Filippi A. Dental injuries resulting from tracheal intubation--a retrospective study. *Dent Traumatol* 2009 Feb; 25(1): 73-77.
13. Yasny JS, White J. Dental considerations for cardiac surgery. *Card Surg* 2009 Jan-Feb; 24(1): 64-68.
14. Yasny J. The importance of oral health for cardiothoracic and vascular patients. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth* 2010 Mar; 14(1): 38-40.
15. Hayes PA, Fasules J. Dental screening of pediatric cardiac surgical patients. *ASDC J Dent Child* 2001 Jul-Aug; 68(4): 255-8, 228-229.
16. Wilson W, Taubert KA, Gewitz M, Lockhart PB, Baddour LM, Levison M, Bolger A, Cabell CH, Takahashi M, Baltimore RS, Newburger JW, Strom BL, Tani LY, Gerber M, Bonow RO, Pallasch T, Shulman ST, Rowley AH, Burns JC, Ferrieri P, Gardner T, Goff D, Durack DT; American Heart Association. Prevention of infective endocarditis: guidelines from the American Heart Association: a guideline from the American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis and Kawasaki Disease Committee, Council on Cardiovascular Disease in the Young, and the Council on Clinical Cardiology, Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia, and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group. *J Am Dent Assoc* 2008 Jan; 139 Suppl: 3S-24S.
17. DeRiso AJ, Ladowski JS, Dillon TA, Justice JW, Peterson AC. Chlorhexidine gluconate 0.12% oral rinse reduces the incidence of total nosocomial respiratory infection and nonprophylactic systemic antibiotic use in patients undergoing heart surgery. *Chest* 1996 Jun; 109(6): 1556-1561.
18. Bergan EH, Tura BR, Lamas CC. Impact of improvement in preoperative oral health on nosocomial pneumonia in a group of cardiac surgery patients: a single arm prospective intervention study. *Intensive Care Med* 2014 Jan; 40(1): 23-31.
19. Ofelia C, Larry J, Richard B, Carolyn B, Rana H. GUIDELINES FOR PREVENTING HEALTH-CARE-ASSOCIATED PNEUMONIA, 2003. Recommendations of CDC and the Healthcare Infection Control

9. 1) 口腔ケアが手術後の治癒期間, 状態に与える影響(多職種連携含む)

- Practices Advisory Committee
20. Barbero P, Garzino Demo MG, Milanesio M, Ottobrelli A. The dental assessment of the patient waiting for a liver transplant. *Minerva Stomatol* 1996 Oct; 45(10): 431-439.[Article in Italian]
 21. Guggenheimer J, Eghtesad B, Stock DJ. Dental management of the (solid) organ transplant patient. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2003 Apr; 95(4): 383-389.
 22. Sakurai K, Drinkwater D, Sutherland DE, Fleischmann J, Hage A, Yonemura C. Dental treatment considerations for the pre- and post-organ transplant patient. *J Calif Dent Assoc* 1995 Nov; 23(11): 61-66, 68.
 23. Zwiach R, Bruzda-Zwiach A. Does oral health contribute to post-transplant complications in kidney allograft recipients? *Acta Odontol Scand* 2013 May-Jul; 71(3-4): 756-763.
 24. Somacarrera ML, Lucas M, Cuervas-Mons V, Hernández G. Oral care planning and handling of immunosuppressed heart, liver, and kidney transplant patients. *Spec Care Dentist* 1996 Nov-Dec; 16(6): 242-246.
 25. Shetty K, Gilbert K. Dental considerations in the management of the cardiac transplant patient. *Gen Dent* 2008 Nov-Dec; 56(7): 727-732.
 26. Glassman P, Wong C, Gish R. A review of liver transplantation for the dentist and guidelines for dental management. *Spec Care Dentist* 1993 Mar-Apr; 13(2): 74-80.
 27. Wakefield CW, Thronson RR, Brock T. Liver transplantation: dentistry is an essential part of the team. *J Tenn Dent Assoc* 1995 Jul; 75(3): 9-16.
 28. Bágyi K, Haczku A, Márton I, Szabó J, Gáspár A, András M, Varga I, Tóth J, Klekner A. Role of pathogenic oral flora in postoperative pneumonia following brain surgery. *BMC Infect Dis* 2009 Jun; 9: 104.
 29. Wren SM, Martin M, Yoon JK, Bech F. Postoperative pneumonia-prevention program for the inpatient surgical ward. *J Am Coll Surg* 2010 Apr; 210(4): 491-495.
 30. Akutsu Y, Matsubara H, Okazumi S, Shimada H, Shuto K, Shiratori T, Ochiai T. Impact of preoperative dental plaque culture for predicting postoperative pneumonia in esophageal cancer patients *Dig Surg* 2008; 25(2): 93-97.
 31. Akutsu Y, Matsubara H, Shuto K, Shiratori T, Uesato M, Miyazawa Y, Hoshino I, Murakami K, Usui A, Kano M, Miyauchi H. Pre-operative dental brushing can reduce the risk of postoperative pneumonia in esophageal cancer patients. *Surgery* 2010 Apr; 147(4): 497-502.
 32. Hirakawa H, Hasegawa Y, Hanai N, Ozawa T, Hyodo I, Suzuki M. Surgical site infection in clean-contaminated head and neck cancer surgery: risk factors and prognosis. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2013 Mar; 270(3): 1115-1123.
 33. Girod DA, McCulloch TM, Tsue TT, Weymuller EA Jr. Risk factors for complications in clean-contaminated head and neck surgical procedures. *Head Neck* 1995 Jan-Feb; 17(1): 7-13.
 34. Karakida K, Aoki T, Ota Y, Yamazaki H, Otsuru M, Takahashi M, Sakamoto H, Miyasaka M. Analysis of risk factors for surgical-site infections in 276 oral cancer surgeries with microvascular free-flap reconstructions at a single university hospital. *J Infect Chemother* 2010 Oct; 16(5): 334-339.
 35. Lee DH, Kim SY, Nam SY, Choi SH, Choi JW, Roh JL. Risk factors of surgical site infection in patients undergoing major oncological surgery for head and neck cancer. *Oral Oncol* 2011 Jun; 47(6): 528-31.
 36. Lotfi CJ, Cavalcanti Rde C, Costa e Silva AM, Latorre Mdo R, Ribeiro Kde C, Carvalho AL, Kowalski LP. Risk factors for surgical-site infections in head and neck cancer surgery.

II 課題別エビデンス 項目別レビュー

Otolaryngol Head Neck Surg 2008 Jan;
138(1): 74-80.

37. 大田洋二郎. がん患者における口腔内合併症の実態調査と予防方法の確立に関する研究. 厚生労働省がん研究助成金による研究報告集. 2004
38. Sato J, Goto J, Harahashi A, Murata T, Hata H, Yamazaki Y, Satoh A, Notani K, Kitagawa Y. Oral health care reduces the risk of postoperative surgical site infection in inpatients with oral squamous cell carcinoma. Support Care Cancer 2011 Mar; 19(3): 409-416.

- 参考資料
国立がん研究センター がん情報サービス
医療関係者向けサイト 情報

がん情報サービスとは？

「がん情報サービス」とは、国立研究開発法人国立がん研究センターがん対策情報センターが運営する、インターネット・冊子・書籍などを通して方法を提供するサービス

－ 情報提供の目的

- ・ がんに対する信頼の置ける情報をわかりやすく提供することにより、国内に居住する人々が、適切かつ効果的に活用できるようにすること

－ 情報提供の方法

- ・ 統計情報、各種がんの情報、療養情報、医療機関の情報、がんに対する地域・組織的な対策についての情報と行った、さまざまながんに関する情報を収集・分析・整理し、信頼性などを評価した上で情報提供

国立がん研究センター
がん情報サービス **ganjoho.jp** がん医科歯科連携に関する情報も提供

https://ganjoho.jp/med_pro/index.html

The screenshot shows the homepage of the National Cancer Center's Cancer Information Service (ganjoho.jp). The top navigation bar includes '診療支援' (Clinical Support), '研修・セミナー' (Courses/Seminars), and '多地点テレビカンファレンス' (Multi-site Teleconferences). A red box highlights '診療支援' and a red arrow points to it. Below this is a 'ピックアップコンテンツ' (Pick-up Contents) section with links to 'がん情報サービスレファレンスリスト', 'がんの臨床試験を探す', and '病理診断コンサルテーション'. The 'お知らせ' (News) section lists recent updates from November 2018. On the right, there are sections for 'がん登録・統計', '病院を探す', and '小児がん情報サービス'. At the bottom, there is a search bar and a footer with 'たばこ政策情報' and 'がん情報サービスに関するご意見募集'.

https://ganjoho.jp/med_pro/index.html

国立がん研究センター
がん情報サービス ganjoho.jp 医療関係者向けサイト

HOME > 診療支援

診療支援

がん診療に関連したさまざまな情報を掲載しています。がん情報サービスレファレンスリストには、科学的根拠に基づいた診療ガイドラインなどの情報を掲載しています。

- ガイドライン、診療に関わる情報
- 病理・画像診断
- 放射線治療
- 緩和ケア
- 歯科診療
- 研究段階の医療
- 都道府県単位の医療の質の向上
- 災害時関連情報

■ ガイドライン、診療に関わる情報

- ガイドラインとは 更新・確認日：2017年07月07日
- がん情報サービスレファレンスリスト 更新・確認日：2018年05月03日
- クリニカルパス（乳がん、手術リハビリテーション、血液・リンパ） 更新・確認日：2017年

■ 緩和ケア

- 緩和ケアスクリーニングに関する 更新・確認日：2016年05月02日
- 医療用麻薬適正使用ガイダンス 更新・確認日：2017年05月18日

■ 歯科診療

- 在宅療養中のがん患者さんを支える口腔ケア実践マニュアル 更新・確認日：2015年02月10日
- 全国共通がん医科歯科連携講習会テキスト 更新・確認日：2014年05月08日
- がん診療連携登録歯科医名簿 更新・確認日：2018年11月08日

国立がん研究センター
がん情報サービス ganjoho.jp 医療関係者向けサイト

HOME > 診療支援 > 歯科診療 > がん診療連携登録歯科医名簿

がん診療連携登録歯科医名簿

更新・確認日：2018年11月08日 [履歴]

がん診療連携登録歯科医とは、厚生労働省の委託を受けて日本歯科医師会が主催する「全国共通がん医科歯科連携講習会」を受講し、がん患者さんへのお口のケアや歯科治療についての知識を習得した歯科医師のことです。名簿をご覧になりたい都道府県名をクリックしてください。

※ 詳細については、各都道府県歯科医師会にお問い合わせください。問い合わせ先は各名簿内に記載しております。

がん治療総論

がん外科手術

がん薬物療法

頭頸部放射線療法
化学放射線療法

薬剤関連顎骨壊死
(MRONJ)

緩和ケア

参考資料

平成30年度 厚生労働省・国立がん研究センター委託事業 全国共通がん医科歯科連携講習会テキスト（第二版）

<発行> 平成31年3月

国立研究開発法人 国立がん研究センター がん対策情報センター 若尾 文彦
国立研究開発法人 国立がん研究センター 中央病院 歯科 上野 尚雄

<協力>

公益社団法人 日本歯科医師会

