

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 13 日現在

機関番号：11301

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26293440

研究課題名(和文)新しい口腔粘膜脈管系炎症評価法と粘膜マッピング法による口腔粘膜炎発症予防法の開発

研究課題名(英文)Development of new evaluation system of mucosal inflammation based upon vascular imaging and preventive method of oral mucositis with oral mucosa mapping system

研究代表者

小関 健由 (KOSEKI, Takeyoshi)

東北大学・歯学研究科(研究院)・教授

研究者番号：80291128

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 12,700,000円

研究成果の概要(和文)：口腔乾燥症で悩む高齢者や周術期口腔機能管理の必要な医科治療の患者の口腔粘膜の傷害を予防して口腔QOLの向上を目指すために、口腔粘膜傷害の予防法を構築した。新技術である狭帯域光観察法を用いて粘膜病変を明示化し、口腔内を詳細に位置決めする粘膜マッピング法を用いて、新しい口腔粘膜評価法を提案する。口腔粘膜炎回避のための予防策を考えて、最終的には総合的な口腔粘膜傷害の診療指針の策定を考えた。

研究成果の概要(英文)：To prevent the oral mucosal problem and to enhance the promotion of oral-related QOL, a preventive method of oral mucositis and mucosal injure was built for the elderly suffering xerostomia and for the patients who were undergoing perioperative medical treatments. The updated technology of visual examination of mucosa, so-called Narrow Band Imaging, was employed in this system to visualize the abnormality of oral mucosa. The oral mucosa mapping system which covered whole oral cavity was also developed. By using these two systems, new diagnostic method of oral mucosa was proposed to prevent oral mucositis. Finally, the comprehensive guideline of diagnosis and treatment of oral mucositis were discussed.

研究分野：予防歯科学

キーワード：口腔粘膜 血管 口腔粘膜炎 炎症 評価

1. 研究開始当初の背景

我々の研究チームは、口から高齢者の QOL を高めるために、高齢者の悩みである口腔乾燥症と誤嚥に焦点を絞り、その評価法から対応法までの研究を実施してきた。特に口腔乾燥症は、高齢者の半数以上が訴え、唾液分泌量減少による口腔環境の変化が著しく、様々な疾病に対して易罹患性となると共に、口腔内疼痛や違和感から日常生活に支障が出て、著しく QOL を低下させ、誤嚥性肺炎の誘発因子にもなっている。唾液の分泌量と性状に関しては、高齢者や口腔機能に問題があり誤嚥の危険性のある者でも唾液分泌量測定が可能な改良ワッテ法の開発、唾液物性である曳糸性評価の臨床応用などを実施し、唾液が関与する様々な口腔機能評価としては、粘膜状態を評価する口腔軟組織のしなやかさ(萎縮度合い)の指標に関する研究が現在進行中である。

一方で、口腔内状態は全身状態を反映するので、様々な疾病の症状が口腔内に現れる。その代表例が、がん治療時に副作用として頻発する口腔粘膜炎である。化学療法や放射線治療に伴って発症する口腔粘膜炎は、グレード3以上の口内炎ではモルヒネ等の麻薬性鎮痛・鎮静薬を投与し、改善がみられない場合は抗がん療法を中断しなければならぬため、抗がん治療中断の大きな原因となっている。申請者らは、病院歯科に於いて積極的に周術期の口腔機能管理の必要な患者を受け入れ、がん治療の支持療法を行っている。がん治療患者の術前・術中の口腔の管理と保清に精力的に取り組んで口腔ケアを実施すると、口腔粘膜炎を軽減化し予防できることが診療を通しての知見である。

本研究で新しく取り組む口腔粘膜脈管系炎症評価法には狭帯域光観察の技術を応用した。本システムは、血液中のヘモグロビンに吸収されやすい狭帯域化された2つの波長(390~445nm / 530~550nm)の光を照射することにより、粘膜表層の毛細血管、粘膜微細模様の強調表示を実現する新しい粘膜観察システム(オリンパス社)で、毛細血管の状態と細血管の位置情報を同時に得ることができ、それぞれ色分けされて明示される。本システムは、下咽頭、食道、大腸、胃などの粘膜の構造異常や早期がんの検出が可能として、大きな注目を浴びている。本システムは、我々の研究グループが「口腔内粘膜と歯肉の末梢循環診断システムの開発と客観的指標の基づく歯肉炎診断の提案」の研究にてフォトリソグラフィ結晶光学フィルタを用いて追求した脈管評価手法を異なった技術で実現化したものであった。狭帯域光観察の技術を応用した口腔粘膜脈管系炎症評価法と、前研究で提唱した粘膜マッピング法を取り入れることにより、これまでにない正確な口腔粘膜の評価が可能となると考えた。

2. 研究の目的

本研究では、口腔乾燥症で悩む高齢者や周術期口腔機能管理の必要な患者の口腔粘膜の傷害を予防して、本来の治療の達成と日々の QOL の向上を目指すために、口腔粘膜傷害の予防法を構築する。新技術を応用した狭帯域光観察は、口腔粘膜の血管を染め分け、粘膜病変を明示化し、これを活用する粘膜マッピング法と共に全く新しい口腔粘膜評価法を提案する。さらに、口腔粘膜潰瘍化発症のメカニズムの解明とそれの修飾因子の影響の検索、及び、口腔粘膜炎の潰瘍化回避のための予防策と治療技術の開発の研究を実施し、最終的に総合的な口腔粘膜傷害の診療指針の策定を行う。本研究を通して、口腔粘膜炎の潰瘍化のメカニズムが解明されて潰瘍化の回避が可能になると、多くのがん患者や口腔乾燥症で悩む高齢者にとって福音となるであろう。

がん療法中の口腔粘膜炎による潰瘍と高齢者の口腔乾燥症に由来する潰瘍の形成には、粘膜の萎縮や傷害などに伴う局所の防衛機能の低下と、口腔乾燥症に伴う口腔環境の変化の2つの大きな因子が関与している。即ち、日常生活を送るにあたって咀嚼時や義歯などによる運動時の機械的刺激は、健全な口腔粘膜と口腔内環境であれば擦過傷は生じないが、口腔粘膜の防御機能を低め、唾液の潤滑作用を低下させるような因子が強くなると、口腔粘膜に微細な擦過傷が形成される。粘膜の生体防御機構や唾液の保護作用が有効に作用する場合は、微細な擦過傷が発生しても顕在化せずに治癒するが、微細な擦過傷に対応できない場合は、潰瘍化して強い疼痛や不快感を発生する。本研究は、微細な擦過傷から潰瘍化へ進行するメカニズムの解明に焦点をあてて、その予防法を探る。

本研究では、口腔乾燥症で悩む高齢者や周術期口腔機能管理の必要な患者の口腔粘膜の傷害を予防して、本来の治療目標の達成と日々の QOL の向上を目指すために、狭帯域光観察の技術を用いた口腔粘膜脈管系炎症評価法を取り入れた口腔粘膜の傷害度の新しい評価法を構築する。即ち、狭帯域光観察の技術を用いた口腔粘膜脈管系炎症評価法による局所炎症評価法と、狭帯域光観察像からの粘膜マッピング法を考案して再現性のある口腔粘膜の位置座標を決め、総合口腔粘膜炎症評価法を創設する。さらに、口腔粘膜脈管系炎症評価法による口腔粘膜潰瘍化発症のメカニズムの解明とそれの修飾因子の影響の検索、総合口腔粘膜炎症評価法に基づく口腔粘膜炎の潰瘍化回避のための予防策の開発を行い、総合的な口腔粘膜傷害の診療指針の策定を行う研究を実施した。

3. 研究の方法

本研究は、研究結果を利用して次の研究がスタートする連続性のある研究であるので、同一研究機関の体制で効率よく研究を進められた。初めに(1)狭帯域光観察の技術を

用いた口腔粘膜脈管系炎症評価法の確立、(2)口腔粘膜の位置座標を決定する粘膜マッピング法の確立にて研究の基礎を打ち立て、(3)粘膜マッピング法と口腔粘膜脈管系炎症評価法による総合口腔粘膜炎症評価法の創設の準備を開始した。以降は、(3)総合口腔粘膜炎症評価法の創設を完了し、(4)口腔粘膜潰瘍化発症のメカニズムの探索や、(1)狭帯域光観察の技術を用いた口腔粘膜脈管系炎症評価法の確立の研究を進め、最終的に研究を総括して、(5)総合的な口腔粘膜傷害の診療指針の策定を行った。

(1)狭帯域光観察の技術を用いた口腔粘膜脈管系炎症評価法の確立

狭帯域光観察の技術を口腔粘膜に応用した研究はほとんど無い。我々が行った予備実験では、多くの部位で血管の観察が可能であった。本実験段階では、口腔前庭部の頬粘膜・口唇粘膜・歯槽粘膜、口腔底部、舌背・舌下面、硬口蓋・軟口蓋、歯肉の各部位に対して狭帯域光観察写真と可視光観察写真(規格化撮影のための色調ガイドを同時撮影)を実施し、各写真の血管観察状態を数値化して評価し、口腔粘膜全域の観察が可能であるかを確認する。同時に、各部位の撮影位置とアングルを決定する。

さらに、口腔内に炎症がある被験者を選択し、被験部位に関しては、歯肉の毛細血管像の狭帯域光観察による撮影を歯肉縁にて実施し、毛細血管ループの形状と太さ、単位面先当たりの本数等を探索した。歯肉の炎症を評価する指標として、歯肉の発赤を評価するための規格化写真撮影法と唾液の潜血試験と浮遊細菌数の算定、規格化プロービング時の擦過時の出血、歯垢量の評価を実施した。

(2)口腔粘膜の位置座標を決定する粘膜マッピング法の確立

狭帯域光観察像では細血管が緑の像で観察される。その細血管の位置を元に、粘膜上で再現性ある位置決めができるかを検証する。位置決めしやすい形状に加工し粘膜へ付着させたマーカーを粘膜上に設置し、様々な方向の粘膜の可動範囲まで粘膜を牽引して細血管との位置関係を確認し、可動領域での粘膜マッピング法が有効であるかを検証した。

(3)粘膜マッピング法と口腔粘膜脈管系炎症評価法による総合口腔粘膜炎症評価法の創設

研究開始直後から、生理的・病理的な口腔粘膜の狭帯域光観察像を積極的に収集する。特に臨床の現場に於いては、口腔内の粘膜病変や有害事象が生じた粘膜等の様々な病態を呈した粘膜病変が散見されるが、これらの症例の狭帯域光観察像を規格化撮影して症例データベースに登録した。これらは総合口腔粘膜炎症評価法の創設の際に詳細を検討した。

(4)口腔粘膜潰瘍化発症のメカニズムの解明

口腔粘膜炎の発症・潰瘍化する過程に特徴的

な所見が明らかになるので、これを基に口腔粘膜潰瘍化メカニズムの解明の基礎研究を行った。

口腔粘膜炎の臨床的経過のモデルから、炎症は発症から治癒まで炎症期・上皮反応期・潰瘍期・治癒期の各ステップがある。刺激から炎症が発生し、潰瘍化するまでには炎症のケミカルメディエーターや炎症性サイトカインが大きく関与するので、これらを統合して解析を行った。

(5)総合的な口腔粘膜傷害の診療指針の策定

口腔粘膜脈管系炎症評価法と粘膜マッピング法を組み合わせた総合口腔粘膜炎症評価法にて口腔粘膜炎の増悪に関する臨床及び基礎実験を総括して、総合的な口腔粘膜傷害に対する診療指針を企画・制作した。

4. 研究成果

(1)狭帯域光観察の技術を用いた口腔粘膜脈管系炎症評価法の確立

口腔粘膜は、咀嚼粘膜、被覆粘膜(裏装粘膜)及び、特殊粘膜に分類される。咀嚼粘膜は、歯肉や硬口蓋上の粘膜で、咀嚼時の食物の擦過による機械的刺激に耐えられる様に直下の骨にしっかりと結合している場合が多く、可動性は低く、表面は類角化して不透明でコーラルピンクの色調を持つ。一方、被覆粘膜は、頬や軟口蓋、口底、口唇等の粘膜で、しなやかで可動性があり、表面は角化していないので、咀嚼粘膜に比べて機械的刺激で傷つきやすいが薄いので毛細血管等の内部構造が観察しやすい。特殊粘膜は、舌背と舌縁にあり、味覚を感じる味蕾と種々の乳頭が存在する特殊な構造になっている。狭帯域光観察の技術を口腔粘膜に応用した場合は、多くの口腔粘膜で毛細血管、および細血管の観察が可能であった。しかしながら、主に類角化が更新している咀嚼粘膜と一部の被覆粘膜では、類角化の亢進と細血管の解剖学的な不在から、口腔粘膜マッピングに用いる指標が少ない部位が少なからずある事が示された。特に抗がん治療等で口腔粘膜炎が発生する部位が、可動性が高いので類角化が更新している部位が多く、頬粘膜等では緻密な座標を得ることは難しいが、中程度の精度で座標を特定することは可能であることが判明した。

(2)口腔粘膜の位置座標を決定する粘膜マッピング法の確立

狭帯域光観察像での細血管の観察像を基に、口腔粘膜に座標を決めるための全ての口腔粘膜をカバーする口腔粘膜マップを制作した。これは、粘膜上で再現性ある位置決めができる様に、口腔粘膜を展開図状に広げて表現し、様々な方向の粘膜の可動範囲まで粘膜を牽引して細血管との位置関係を確認しできる地図となった。

(3)粘膜マッピング法と口腔粘膜脈管系炎症評価法による総合口腔粘膜炎症評価法の

創設

研究開始直後から、可能な限り様々な生理的・病理的な口腔粘膜の狭帯域光観察像を収集した。特に臨床の現場に於いては、口腔内の粘膜病変や有害事象が生じた粘膜等の様々な病態を呈した粘膜病変が散見されるが、これらの症例の狭帯域光観察像を規格化撮影して症例データベースに登録した。これらは総合口腔粘膜炎症評価法の創設の際に詳細を検討した。

(4) 口腔粘膜潰瘍化発症のメカニズムの解明

口腔粘膜炎の発症・潰瘍化する過程に特徴的な所見を検索した。口腔粘膜炎の刺激から炎症が発生し、潰瘍化するまでには炎症のマーカーを追跡したが、発赤等の炎症マーカー以外は、口腔粘膜炎の発症に相関するマーカーを検出する事ができなかったが、これらを統合して口腔粘膜潰瘍化発症のメカニズムの解析を行った。

(5) 総合的な口腔粘膜傷害の診療指針の策定

口腔粘膜脈管系炎症評価法と粘膜マッピング法を組み合わせた、総合的な口腔粘膜傷害に対する診療指針案を制作した。これは、研究者間で共有して評価を受けて臨床に即した完成した指針へと完成させていく。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

〔雑誌論文〕(計 4 件)

(1) 佐藤 由記子, 小関 健由、看護学生の口腔の健康に関する実態調査、日本看護学会論文集：看護教育、日本看護協会出版会、査読有、47号、2017年、43-46、1347-8265

(2) 杉山 美幸, 玉原 亨, 百々 美奈, 加藤 翼, 渡辺 俊吾, 伊藤 恵美, 土谷 昌広, 坪井 明人, 小関 健由、東日本大震災を経験した歯科医師の感想と提言について、感性福祉研究所年報、東北福祉大学感性福祉研究所、査読有、17号、2016年、261-269、1344-9966

(3) 細川 亮一, 玉原 亨, 小関 健由、周術期口腔機能管理における歯科の役割、Japanese Journal of Maxillo Facial Implants, 日本顎顔面インプラント学会、査読有、15巻2号、2016年、71-76、1347-894

(4) 小関 健由, 玉原 亨, 百々 美奈, 加藤 翼、口の健康と認知に関する歯科からの話題 健康の基は食べることと話すこと、口の健康から全身の健康へ、認知神経科学、認知神経科学会、査読有、16巻1号、2014年、1-8 DOI : 10.11253/ninchishinkeikagaku.16.1

〔学会発表〕(計 14 件)

(1) 加藤 翼, 細川 亮一, 丹田 奈緒子, 末

永 華子, 菅崎 将樹, 佐久間 陽子, 飯嶋 若菜, 玉原 亨, 百々 美奈, 福井 玲子, 山崎 佐千子, 笠原 千秋, 伊藤 恵美, 高橋 久美子, 手代木 史枝, 馬目 麻衣, 小関 健由、東北大学病院予防歯科におけるBRONJ患者の動向、第4回東北口腔衛生学会、2016年11月19日、山形県歯科医師会館(山形市)

(2) 杉山 美幸, 百々 美奈, 加藤 翼, 玉原 亨, 飯嶋 若菜, 末永 華子, 菅崎 将樹, 佐久間 陽子, 丹田 奈緒子, 伊藤 恵美, 高橋 久美子, 坪井 明人, 土谷 昌広, 細川 亮一, 小関 健由、東日本大震災前後の歯科医師の社会活動の取り組みについて、第4回東北口腔衛生学会、2016年11月19日、山形県歯科医師会館(山形市)

(3) 百々 美奈, 北村 大志, 太田 奈緒, 三枝 大輔, 勝岡 史城, 千葉 初音, 岡江 寛明, 有馬 隆博, 小関 健由, 本橋 ほづみ、2-ヒドロキシングタル酸の精子形成・胎児発生における生理的役割の検討、第89回日本生化学会大会、2016年9月25-27日、仙台国際センター(仙台市)

(4) 細川 亮一, 玉原 亨, 丹田 奈緒子, 佐久間 陽子, 飯嶋 若菜, 百々 美奈, 渡辺 俊介, 伊藤 恵美, 小関 健由、頭頸部がんに対する化学放射線療法に伴う口腔粘膜炎に対する半夏瀉心湯の基礎研究と臨床的効果、第33回和漢医薬学会学術大会、2016年8月27-28日、星薬科大学キャンパス(東京)

(5) 歯周診療手技・技術の記録・評価システムの教育への応用について

小関 健由, 眞木 吉信, 木下 淳博, 品田 佳世子, 合場 千佳子, 伊藤 恵美, 吉田 志麻

第5回日本歯科衛生教育学会、2015年11月28~29日、神奈川歯科大学(横須賀市)

(6) 加藤 翼, 細川 亮一, 丹田 奈緒子, 末永 華子, 菅崎 将樹, 佐久間 陽子, 飯嶋 若菜, 菊池 瑞穂, 吉田 英子, 玉原 亨, 百々 美奈, 山崎 佐千子, 原 美里, 笠原 千秋, 福井 玲子, 伊藤 恵美, 高橋 久美子, 手代木 史枝, 小関 健由、東北大学病院予防歯科におけるがん患者の周術期口腔支援、第69回東北地区歯科医学会、2015年11月5日、宮城県歯科医師会館(仙台市)

(7) 小山 重人, 白石 成, 埴 総司, 細川 亮一, 小関 健由, 伊藤 恵美, 石河 理紗, 松井 裕之, 水戸 武彦, 貴田岡 亜希, 佐々木 啓一, 相田 潤, 小坂 健, 及川 祐司, 小高 晃、宮城県立精神医療センター入院患者における歯科保健指導方法の確立に向けた基礎調査、第69回東北地区歯科医学会、2015年11月5日、宮城県歯科医師会館(仙台市)

(8) 手代木 史枝, 伊藤 恵美, 戸田 康子, 高橋 久美子, 菅崎 将樹, 佐久間 陽子, 玉原 亨, 百々 美奈, 加藤 翼, 末永 華子, 丹田 奈緒子, 細川 亮一, 小関 健由、東日本大震災被災地の震災後の学校歯科保健の動向について、第64回日本口腔衛生学会総

会学術集会、2015年5月27～29日、つくば国際会議場（つくば市）

(9) 細川 亮一、伊藤 恵美、手代木 史枝、丹田 奈緒子、菅崎 将樹、末永 華子、百々美奈、佐久間 陽子、加藤 翼、玉原 亨、小関 健由、東北大学病院における緩和医療に関する学生ならびに歯科医師に対する意識調査、第64回日本口腔衛生学会総会学術集会、2015年5月27～29日、つくば国際会議場（つくば市）

(10) 戸田 康子、玉原 亨、伊藤 恵美、高橋 久美子、手代木 史枝、菅崎 将樹、佐久間 陽子、百々美奈、加藤 翼、末永 華子、丹田 奈緒子、細川 亮一、小関 健由、1歳6ヵ月児の母親の育児時の歯科保健意識の変化とう蝕発生との関連、第64回日本口腔衛生学会総会学術集会、2015年5月27～29日、つくば国際会議場（つくば市）

(11) 原 美里、笠原 千秋、山崎 佐千子、福井 玲子、山田 桂子、手代木 史枝、高橋 久美子、伊藤 恵美、細川 亮一、丹田 奈緒子、末永 華子、菅崎 将樹、佐久間 陽子、飯島 若菜、菊池 瑞穂、玉原 亨、百々美奈、加藤 翼、小関 健由、開口障害と多発性う蝕と放射線性顎骨壊死の重篤な晩期有害事象、第3回東北口腔衛生学、2014年11月15日、福島県歯科医師会館（福島市）

(12) 吉田 英子、細川 亮一、丹田 奈緒子、末永 華子、菅崎 将樹、佐久間 陽子、飯島 若菜、菊池 瑞穂、玉原 亨、百々美奈、加藤 翼、山崎 佐千子、原 美里、笠原 千秋、福井 玲子、伊藤 恵美、高橋 久美子、手代木 史枝、小関 健由、頭頸部癌に対する開口訓練の効果の検証、第67回東北地区歯科医学会、2014年10月18日、青森県歯科医師会（弘前市）

(13) 伊藤 恵美、山田 沙智子、由浪 有希子、高橋 久美子、小関 健由、糖尿病啓発イベントの参加者からみえる糖尿病と歯周病の意識・行動調査、第9回日本歯科衛生学会、2014年5月29～31日、大宮ソニックホール（大宮市）

(14) 山崎 佐千子、伊藤 恵美、福井 玲子、原 美里、笠原 千秋、細川 亮一、玉原 了、吉田 英子、丹田 菜緒子、菅崎 将樹、末永 華子、百々美奈、加藤 翼、菊池 瑞穂、小関 健由、東北大学病院におけるがん支持療法としての取り組み、第9回日本歯科衛生学会、2014年5月29～31日、大宮ソニックホール（大宮市）

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

取得状況(計 0 件)

〔その他〕

6. 研究組織

(1) 研究代表者

小関 健由 (KOSEKI, TAKEYOSHI)
東北大学・大学院歯学研究科・教授
研究者番号：80291128

(2) 研究分担者

丹田 奈緒子 (TANDA, NAOKO)
東北大学・病院・助教
研究者番号：00422121

末永 華子 (SUENAGA, HANAKA)
東北大学・大学院歯学研究科・助教
研究者番号：00508939

細川 亮一 (HOSOKAWA, RYOICHI)
東北大学・大学院歯学研究科・臨床准教授
研究者番号：40547254

飯島 若菜 (IIJIMA, MAKANA)
東北大学・病院・医員
研究者番号：50725207

高橋 信博 (TAKAHASHI, NOBUHIRO)
東北大学・大学院歯学研究科・教授
研究者番号：60183858

鈴木 治 (SUZUKI, OSAMU)
東北大学・大学院歯学研究科・教授
研究者番号：60374948

伊藤 恵美 (ITO, EMI)
仙台青葉学園短期大学・歯科衛生学科・准教授
研究者番号：80596817

佐久間 陽子 (SAKUMA, YOKO)
東北大学・大学院歯学研究科・助教
研究者番号：90735531

小関 一絵 (KOSEKI, ICHIE)
東北大学・大学院歯学研究科・大学院非常勤講師
研究者番号：40400262

菅崎 将樹 (SUGASAKI, NAOKI)
東北大学・大学院歯学研究科・助教
研究者番号：50444013
(平成27年度まで)

(3) 連携研究者

なし

(4) 研究協力者

なし