

令和 2 年 9 月 15 日現在

機関番号：87701

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K09258

研究課題名(和文)造血幹細胞移植療法における口腔合併症に対する系統的口腔管理の構築

研究課題名(英文) Establishment of the systematic oral management for oral complications in the hematopoietic stem cells transplantation.

研究代表者

中村 康典 (Nakamura, Yasunori)

独立行政法人国立病院機構鹿児島医療センター(臨床研究部)・歯科口腔外科・部長

研究者番号：30315444

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：造血幹細胞移植療法における系統的な口腔管理を構築することを目的に口腔合併症と口腔衛生状態との関連を分析した。移植前から標準化した口腔内評価のもと歯石除去等の歯周病治療を基本とした口腔管理を実施し口腔衛生状態の改善を行った。移植後は適宜口腔内評価を行い、口腔内の状態に合わせた口腔管理を実施した。系統的な口腔管理の実施により、治療期間を通じて良好な口腔衛生状態の維持を可能とした。また、主な口腔合併症である口腔粘膜炎の重篤化も制御され、その持続期間も短縮された。以上の結果、歯科による専門的系統的口腔管理は良好な口腔衛生状態の維持および口腔合併症の制御に有用であると示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究は、造血幹細胞移植療法時における系統的口腔管理の構築により口腔粘膜炎などの口腔合併症を効果的に予防や軽減するものである。その結果、治療期間の苦痛を緩和しQOLを向上するとともに、本来の原疾患の円滑な治療を可能とし安全で効率的な医療管理に貢献するものである。また、他のがん治療の口腔管理にも応用可能であり、がん治療の支持療法としての口腔管理の確立に繋がり、今後の円滑ながん治療に大きく貢献できる。さらに、歯科疾患に関連する様々な全身疾患に対して口腔ケアを中心とした口腔管理により医科歯科連携した医療管理の推進に繋がる。

研究成果の概要(英文)：The study aimed to analyze a relation between oral complication and oral hygienic condition for developing systematic oral management in hematopoietic stem cell transplantation (HSCT). On the basis of the standardized oral assessment before HSCT, we attempted to improve oral hygienic condition by conducting oral management based on periodontal disease treatment such as dental scaling. After HSCT, we carried out oral assessment appropriately, then conducted oral management according to the oral condition. With the systematic oral management, it was possible to maintain a favorable oral hygienic condition throughout the treatment period. Furthermore, the severity of oral mucositis as a major oral complication was also controlled with the shortened duration. From the above-described results, it was suggested that the professional systematic oral management by dentistry can be useful for maintaining a favorable oral hygienic condition and controlling oral complication.

研究分野：口腔ケア

キーワード：口腔管理 口腔ケア 造血幹細胞移植 口腔合併症

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

がん治療において、その治療過程の中で様々な口腔合併症が発症する。がん治療を開始する前から歯科と連携し、口腔ケアを中心とした口腔管理により、口腔粘膜炎の発症頻度や重症度の軽減効果についての報告がなされ、がん治療においても支持療法としての口腔管理(口腔ケア)の重要性が認識されてきた。しかしながら、各種がん治療において口腔合併症の出現形態やその対応には違いがあり、各種がん治療に合わせた有効な口腔管理は未だ構築されていないのが現状である。特に造血幹細胞移植では移植前処置として化学療法や放射線全身照射やこれらの治療の組み合わせが行われ免疫抑制となり、重篤な口腔粘膜炎が頻繁に出現する。また、治療後も重篤な口腔粘膜炎の後遺症により口腔乾燥、味覚異常、舌痛症様症状などが残遺し治療患者のQOLは大きく損なわれる。そのため造血幹細胞移植ではその治療過程の各段階に応じた治療前からの系統的な口腔管理の構築が必要である。

### 2. 研究の目的

本研究では、造血幹細胞移植療法を施行される患者の口腔合併症と口腔衛生状態、口腔内環境との関連を分析し、造血幹細胞移植治療法の各段階における口腔ケアや口腔合併症に対する有効で系統的な口腔管理を構築することを目的とする。

### 3. 研究の方法

#### 1) 対象

対象は、平成30年4月から令和1年9月の期間に造血幹細胞移植療法を受け研究に同意の得られた患者6名。

男性1例、女性5例、平均年齢：41.7歳(最低年齢22歳、最高年齢67歳)。原疾患、移植法および前処置の内訳は表に示す(表1)。

#### 2) 方法

造血幹細胞移植療法が決定した時点より対象患者に対して口腔管理を介入した。介入時から経時的に口腔衛生状態や口腔環境などの口腔内評価を行った。口腔内評価として、歯周基本検査とプラークコントロールレコード

(PCR)に加え、当院口腔ケア委員会で設定した口腔内評価票を用いて評価を行い、口腔内状況をスコア化した(図1)さらに、口腔粘膜湿潤度を口腔粘膜水分計ムーカスでの測定、細菌カウンタによる舌細菌検査を行った。

口腔合併症としては、口腔粘膜炎の発生状況と口腔粘膜炎の重症度をCTCAEver3で評価した。

口腔管理の実際は、造血幹細胞移植療法の治療前から歯科医師が上記口腔内状況の評価を行い、歯石除去などの歯周病治療に準じて口腔衛生管理を実施した。また、感染源の抜歯等の歯科治療を移植前に実施した

表1. Oncological diagnoses and treatment

Disease	
AML	1
ML	2
ATL	1
MDS	1
AA	1

AML : acute myeloblastic leukemia, ML : malignant lymphoma, ATL : adult T cell leukemia, MDS : myelodysplastic syndrome, AA : aplastic anemia

Type of transplantation	
allo-BMT	3
allo-PBSCT	2
auto-PBSCT	1

allo : allogeneic, auto : autologous  
BMT : bone marrow transplantation, PBSCT : peripheral blood stem cell transplantation

Pre-transplant conditioning agent	
Flu+BU	3
BU/CY	1
Flu+CY+ATG+TBI	1
LEED	1

Flu : fludarabine, BU : busulfan, CY : cyclophamide, ATG : antithymocyte globulin, TBI : total body irradiation,

#### ① 口腔衛生状態の概評(歯面、粘膜の汚れ)

- 0: 口腔衛生良好: 歯面に歯垢の付着なし、粘膜正常色  
1: おおむね良好: 歯垢付着が歯面の1/3以下、食渣なし、粘膜正常色  
2: 口腔衛生不良: 歯垢付着が歯面より1/3~1/2、下顎前歯舌側に歯石の付着、食渣軽度残留、粘膜に軽度白苔あり。  
3: 著しく不良: 歯肉の腫脹、歯垢歯面1/3以上、食渣多量、舌苔多量

#### ② 口臭スコア

- 0: 臭いなし  
1: 明らかに不快な臭いがある  
2: 明らかに不快な臭いがある  
3: 非常に強い不快な臭いがある

#### ③ 舌苔

- 0: 舌苔付着を認めない  
1: 舌背の1/3未満に認める  
2: 舌背の2/3未満に認める  
3: 舌背の2/3以上に認める

#### ④ 口腔乾燥スコア

- 0: (正常): 1~3の所見がない  
1: 唾液の粘液が亢進  
2: 唾液中に細かい唾液の泡がみられる  
3: 舌の上にほとんど唾液がみられず乾いている

図1. 口腔内評価項目

。入院時から、歯科医師による口腔管理を継続するとともに歯科医師の指導のもと看護師による口腔ケアを実施した。移植後からは、毎日歯科医師により口腔内評価を行い、口腔内の状況に合わせた歯科による専門的口腔管理と看護師による口腔ケアを実施した。また、移植前から歯の刺激による口腔粘膜炎症悪化予防、口腔粘膜保護を目的にマウスピース型口腔内装置を作製し、装着した。

#### 4) 分析方法

今回の口腔管理法による口腔衛生状態への効果

について、各治療段階における口腔内状況に對する各評価、検査項目について経時的推移を検討した。また、治療期間における口腔粘膜炎症の発生状況と重症度をについて、当院歯科口腔外科開設以前の調査と比較検討した。口腔内状況の危険因子を検討するために、口腔粘膜炎症症例の口腔内状況を分析した。

#### 4. 研究成果

##### 1) 口腔衛生状態の経時的推移

###### (1) 歯周基本検査とPCR

歯周基本検査では、介入初回時歯周ポケット4mm以上の平均歯数は3.5本、プロービングの出血（BOP）平均歯数は4.5本であったが、口腔管理介入後の前処置前には歯周ポケット4mm以上平均歯数は2.5本、BOP平均歯数は3.5本に有意に低下し、歯周病は軽快した。PCRにおいても、初回時は54.5%であったが、介入後には38.0%と有意に低下し、プラークコントロール、歯面清掃状態は改善した（表2）。

###### (2) 口腔内状況の評価

口腔内評価票による評価スコア

口腔内評価スコアでは、口腔衛生概評スコアと舌苔スコアは初回時平均1.5が、口腔管理介入後の前処置前にはスコア平均1に改善し移植前後を通じてスコアは低値で維持した。口腔乾燥スコアでは、初回時スコア平均1、介入後もスコア平均1であったが、移植2週後にスコア平均1.5に一過性に高くなった。口臭スコアでは、初回時スコア平均1から介入後の前処置前にはスコア平均0.5に低下し、移植直後

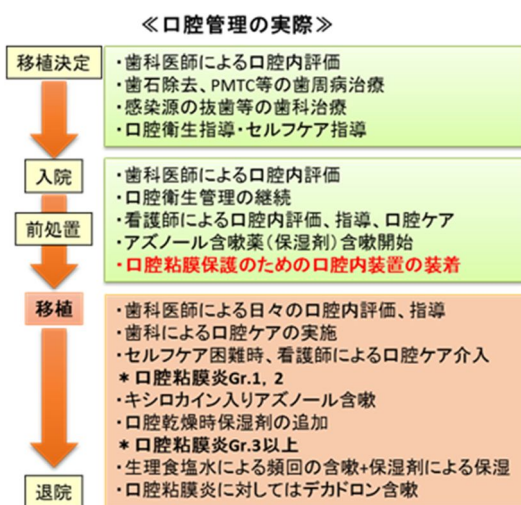


図2. 口腔管理

表2. 歯周基本検査とPCR

	初回時	前処置前
歯周ポケット4mm以上歯数	3.5	2.5 *
BOP歯数	4.5	2 *
PCR(%)	54.5	38.0 *

Wilcoxonの符号順位検定 \* : p < 0.05

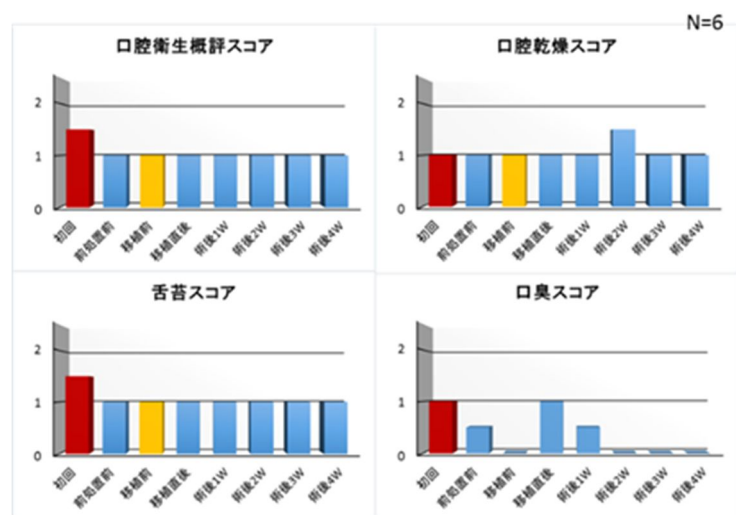


図3. 口腔内評価スコア

に一過性にスコア平均1にあがったが、他は0.5以下で推移した（図3）。

#### 口腔粘膜湿潤度と舌細菌検査

ムーカスによる口腔粘膜湿潤度では、初回から移植前までは平均25.8から26.9点の中等度乾燥で、移植後には平均25点以下の高度乾燥となったが、移植後2週後から回復し移植4週後には28.2点のやや乾燥の状態であった（図4）。

細菌カウンタによる舌細菌検査では、初回時は細菌数がやや多いレベル4であったが、介入後に正常域のレベル3に低下した。移植直後に細菌数が多いレベル5まで高くなったが、術後1週後からはレベル3の正常域に低下し、その後も維持された（図5）。

。

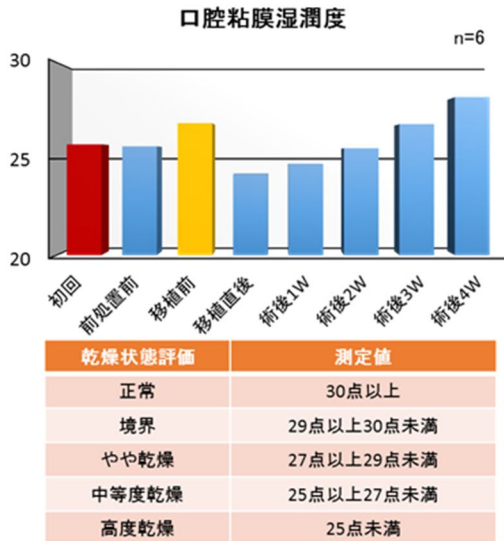


図4. 口腔粘膜湿潤度

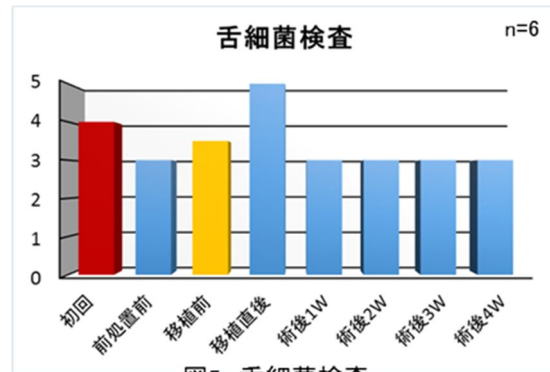


図5. 舌細菌検査

## 2) 口腔粘膜炎の発生状況と重症度最大時持続期間

### (1) 口腔粘膜炎の発生状況

口腔粘膜炎の発生状況では、当科開設前の調査では全例Grade3以上であったが、本研究ではGrade3は33.3%で、Grade2以下が66.7%で口腔管理により口腔粘膜炎の重症度は低く抑えられた（図6）。

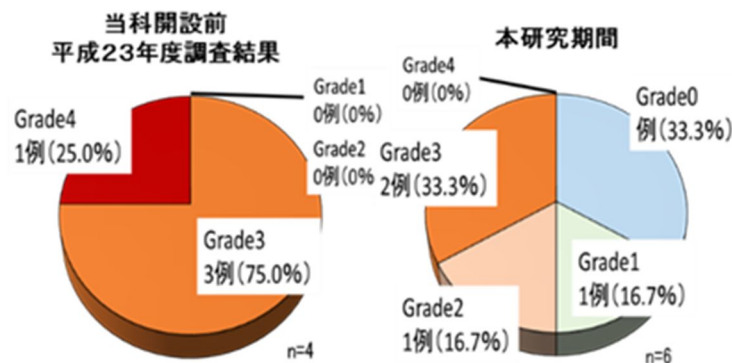


図6. 口腔粘膜炎の発生状況

### (2) 口腔粘膜炎重症度最大時持続期間

口腔粘膜炎の重症度最大時の持続期間は、当科開設前では14.8日であったのに比し、本研究では5.8日と有意に低下し、口腔管理により口腔粘膜炎による患者の苦痛期間が短縮された（図7）。

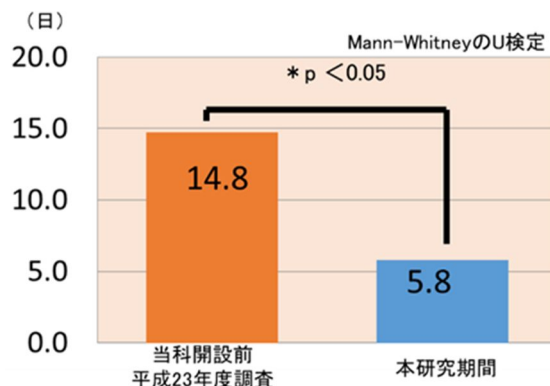


図7. 口腔粘膜炎重症度最大時持続期間

### 3) 口腔粘膜炎症例の口腔内状況

口腔粘膜炎症Grade3以上の重症例の検討では、Gr.3症例2では前処置前の歯周ポケット4mm以上歯数が3本、BOP歯数は2本であった。また、Gr.3症例2では46.0%でGr.2以下症例の平均値38.0%より高値を示し、歯周環境は若干不良であった。しかしながら、Gr.3症例1では、歯周ポケット4mm以上歯数、BOP歯数は0本で、PCRも6.0%とGr.2以下症例の平均値より低値を示した。また

、口腔内評価スコア、口腔粘膜湿潤度、舌細菌検査においても口腔粘膜炎症の重症例における口腔内状況の明らかな危険因子は抽出されなかった(表3)。

#### 結語

造血幹細胞移植療法患者に対して治療開始前より系統的口腔管理により口腔衛生状態の改善し、良好な口腔内環境を維持することが可能となった。また、口腔粘膜炎症の発症、重症度も軽減し、その最大時持続期間も抑制することが可能となり、系統的口腔管理の一定の有効性を認めることができた。しかしながら、対象症例が少なく、口腔内状況と口腔粘膜炎症との関連や危険因子の抽出については、明確にすることはできなかった。対象症例数を増加し更なる分析が必要であり、今後も研究は継続してその解析を進める。

表3. 歯周基本検査とPCR

		初回	前処置前
歯周ポケット 4mm以上歯数	Gr.3症例1	1.0	0.0
	Gr.3症例2	4.0	3.0
	Gr.2以下 中央値	5.0	2.5
BOP歯数	Gr.3症例1	2.0	0.0
	Gr.3症例2	3.0	2.0
	Gr.2以下 中央値	7.0	2.5
PCR	Gr.3症例1	30.0	6.0
	Gr.3症例2	59.0	46.0
	Gr.2以下 中央値	57.5	38.0

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 2件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 田中荘子、中村康典、西 恭宏、下松孝太、中村典史	4. 巻 13(1)
2. 論文標題 鹿児島医療センターにおける心臓弁膜症手術患者の周術期口腔機能管理の現状	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 日本口腔ケア学会雑誌	6. 最初と最後の頁 21-27
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 中村康典、田中荘子、村上杏理、江口洋子、西 恭宏	4. 巻 12
2. 論文標題 鹿児島医療センターにおける医科歯科連携の現状	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 日本口腔ケア学会雑誌	6. 最初と最後の頁 37-42
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 中村康典	4. 巻 37
2. 論文標題 病院での口腔ケアの実際	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Modern Physician	6. 最初と最後の頁 991-994
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計4件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 川崎順子、原ノ園亜矢、吉満琴美、池田智子、福元京子、田中荘子、西 恭宏、中村康典
2. 発表標題 看護師新人研修における口腔ケア研修導入の効果 - 研修後アンケートによる検討 -
3. 学会等名 第15回日本口腔ケア学会総会・学術大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 新屋 俊明, 西 恭宏, 中村 康典, 村上 格, 原田 佳枝, 鎌下 祐次, 西村 正宏
2. 発表標題 舌苔付着の主観評価と舌背細菌数の関係
3. 学会等名 第29回一般社団法人日本老年歯科医学会総会・学術大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 東 美希, 中村康典, 東 未歩, 平山美里, 江口洋子, 田中莊子, 養田尚美
2. 発表標題 造血幹細胞移植療法における口腔合併症に対する看護師による口腔ケア.
3. 学会等名 第71回国立病院総合医学会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 中村康典
2. 発表標題 小児がん治療にも必要ながん化学療法における口腔管理の実際
3. 学会等名 第28回西日本臨床小児口腔外科学会
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究 分担 者	西 恭宏  (Nishi Yasuhiro)  (10189251)	鹿児島大学・医歯学域歯学系・准教授   (17701)	

## 6. 研究組織（つづき）

	氏名 (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	江口 洋子 (Eguchi Yoko)  (10752066)	独立行政法人国立病院機構鹿児島医療センター（臨床研究部）・放射線科・その他  (87701)	
研究分担者	吉村 卓也 (Yoshimura Takuya)  (30726758)	鹿児島大学・附属病院・医員  (17701)	
研究分担者	花田 修一 (Hanada Syuichi)  (60180915)	独立行政法人国立病院機構鹿児島医療センター（臨床研究部）・内科・医師  (87701)	
研究分担者	花田 信弘 (Hanada Nobuhiro)  (70180916)	鶴見大学・歯学部・教授  (32710)	
研究分担者	魚住 公治 (Uozumi Kimihiro)  (90253864)	独立行政法人国立病院機構鹿児島医療センター（臨床研究部）・内科・副院長・部長  (87701)	
研究分担者	田中 荘子 (Tanaka Syoko)  (90789223)	独立行政法人国立病院機構鹿児島医療センター（臨床研究部）・歯科口腔外科・医師  (87701)	