

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 10 日現在

機関番号：32622

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2010～2013

課題番号：22592142

研究課題名(和文)義歯装着患者の口腔粘膜炎予防・治療に関する研究

研究課題名(英文)Preliminary study on the onset and treatment of stomatitis in aged patients

研究代表者

向山 仁 (Mukohyama, Hitoshi)

昭和大学・歯学部・兼任講師

研究者番号：00242214

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,800,000円、(間接経費) 840,000円

研究成果の概要(和文)：口腔粘膜炎の発症をコントロールすることは食物摂取維持し、健康を維持するうえで非常に重要である。一方で、近年の栄養、衛生状態の改善より歯科外来症例では口腔粘膜炎は非常に少ない。強力ながん化学療法を行い定期的に口腔粘膜炎を発症する白血病、多発性骨髄腫などの血液疾患に対して化学療法を受けるガン症例における口腔粘膜炎の観察を行った。口腔粘膜炎は化学療法後2週後の白血球数が減少している時期に粘膜が損傷し、創部感染が生じて口腔粘膜炎が発症する症例が多く認められた。機械的損傷を防ぎ、免疫状態をよい状態に保つことが口腔粘膜炎予防にとって重要であることがあきらかとなった。

研究成果の概要(英文)：To control onset of stomatitis is important to main food intake and general condition of human body. The project is originally planned to examine stomatitis in outpatients of prosthodontic clinic though the number of cases of stomatitis is very limited. Thus the onset of stomatitis of inpatients who received chemotherapy at the hematology department was observed. Stomatitis is commonly observed 2 weeks after chemotherapy during the myelosuppression period. In this period, oral mucosa was damaged by chemotherapy, the food, teeth and some other stimuli. These stimuli led to infection of oral mucosa diagnosed as stomatitis. To reduce chemical and mechanical stress of oral mucosa and maintain immunity is clue to prevent stomatitis.

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：歯学、補綴理工系歯学

キーワード：口腔粘膜炎 化学療法 機械的刺激 骨髄抑制

### 1. 研究開始当初の背景

高齢者の口腔環境は加齢変化により脆弱となっている。そのため、口腔内の常在性細菌、真菌の感染によって、口腔粘膜炎（口内炎）が生じやすくなっている。口腔粘膜炎をいったん発症させてしまうと痛みや出血のため口腔の衛生管理が困難になり、口腔内の細菌真菌増殖がさらに増殖し、口腔粘膜炎の重症化を引き起こす。その結果、義歯装着困難、摂食困難となり、ますます、脱水、栄養状態不良が進行し、口腔粘膜炎も増悪する。口腔粘膜炎発症要因を検索し、その要因を減少させる手段をこうじめることは、口腔環境を良好に保つことになるばかりでなく、全身状態を良好に保つうえでも重要であると考えられる。

### 2. 研究の目的

われわれは唾液がもつ本来の抗菌能力に注目し、抗菌能力に関わる因子を口腔に補うことで口腔粘膜炎の発症、増悪を防ぐことをめざす研究を計画した。

すなわち唾液ではハイポチオシアン酸/ハイポチオシアン基(HOSCN/OSCN-)が生成し抗菌作用を生じると考えられているが、口腔粘膜炎発症時は、ハイポチオシアン酸/ハイポチオシアン基(HOSCN/OSCN-)は減少するとともに、唾液中のサイトカインが口腔粘膜炎の増悪因子となっていると考えられた。そこで、ハイポチオシアン酸/ハイポチオシアン基の定量および唾液中のサイトカイン測定を行うことを計画した。研究実施計画としては下記のようなものであった。

### 3. 研究の方法

#### 【被験者】

口腔粘膜炎患者としては東京医科歯科大学歯学部附属病院、横浜市立みなと赤十字病院血液内科を受診する口腔粘膜炎患者（義歯性）化学療法患者（化学療法時には重篤な口腔粘膜炎が定常的に発症するより、健

常者は病院スタッフからリクルートする。研究について、十分説明して、同意を得られた被験者に対して研究の参加を依頼する。

【術前診査】事前に口腔内の衛生状態（ブラークコントロールスコア）および歯周病（ポケットの深さ、プロービング時の出血）などの歯科疾患の状態について検査する。

【健常者および口腔粘膜炎患者さんでの唾液の採取および採血】唾液は10分間安静にして口腔内にたまった全唾液を採取する。また、定期的に採血を行う。

【口腔粘膜炎の評価】唾液の採取時期に対応して被験者の口腔粘膜炎のグレード分類をおこなう。グレード分類はNCI-CTC分類により評価する。

【唾液評価】採取した検体から peroxidase, SCN<sup>-</sup>, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, HOSCN/OSCN<sup>-</sup>濃度を測定する。さらに酸化ストレスや炎症の状況により唾液中への分泌量が変化すると予想される分子生物学的マーカー5種（8-OHdG, IL-1, IL-6, IL-8, TNF<sup>-</sup>）の産生量を測定する。

#### 【血液の生化学的評価】

分子生物学的マーカー5種（8-OHdG, IL-1, IL-6, IL-8, TNF<sup>-</sup>）の産生量および腸管絨毛の吸収力を示すとされる酵素 DOA 活性を測定する。

以上の測定から健常者、口腔粘膜炎患者および化学療法患者の peroxidase, SCN<sup>-</sup>, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, HOSCN/OSCN<sup>-</sup>濃度変化また酸化ストレスマーカーおよび炎症サイトカインの推移について調べる。また、口腔粘膜炎のスコアと上記の測定項目の関連性について明らかにする。

これらの結果より高齢者、ガン患者における口腔粘膜炎発症メカニズムを明らかにして、口腔粘膜炎治療に結びつける。

### 4. 研究成果

近年の栄養状況の改善、口腔衛生状態の

改善から外来の義歯装着症例では口腔粘膜炎症例をあまり観察することができず、口腔粘膜炎症例に対して、安定して研究に対応できる状態で確保することはできなかつた。一方でガン治療における化学療法時には口腔粘膜炎は大きな問題となっている。強力ながん化学療法を行い、定時的に口腔粘膜炎を発症する白血病、多発性骨髄腫などの血液疾患に対して血液内科で化学療法をうけるガン症例における口腔粘膜炎の観察、唾液成分の測定を試みた。

口腔粘膜炎発症時には唾液分泌量の減少や粘度の上昇がおこっており、唾液のサイトカイン測定を行うまでにフィルターを使用して唾液のろ過を行うが、十分量の唾液検体の採集ができず、サイトカインを計測できるだけの検体量の採集ができなかつた。

最近の知見として口腔粘膜炎の発症や修復にはグルタミンの吸収に関連があるとされているが、グルタミンの吸収には小腸の絨毛上皮が関連しており、小腸絨毛上皮中のジアミンオキシダーゼ(DAO)活性は血中のDAO活性と関連があり、がん治療患者で化学療法を行っている患者のDAO活性を測定することで、口腔粘膜炎とグルタミンの関連性について検討する研究を計画した。DAO活性は研究施工時点では臨床検査項目ではなく、研究検査として施工されているものであり、臨床症例において、検体として取り扱うことは困難であり、安定した結果を得ることができなかつた。

口腔粘膜炎の口腔状況を検索するために  
1) 血液内科でのがん化学療法患者  
2) がん終末期症例の口腔状況  
について観察を行った。

1) 十分な症例が獲得できた血液内科にて化学療法を行う症例における口腔粘膜炎の発症状況の調査を行った。

対象となる症例はみなと赤十字病院血液

内科にて入院時化学療法をうける患者さんである。白血病、多発性骨髄腫などの血液疾患に対して化学療法をうけ、定時的に発症する口腔粘膜炎の観察を行った。

口腔粘膜炎は化学療法後2週後の白血球数が減少している時期に活性酸素によるDNA損傷による細胞死による上皮欠損、食物や歯などによる機械的刺激により粘膜が損傷し、上皮欠損部や粘膜損傷部に創部感染が生じて口腔粘膜炎が発症する症例が多く認められた。さらに口腔粘膜炎と同時にカンジダ菌が検出される場合が多いことから、免疫能低下時における口腔粘膜炎の症状進展に関してカンジダ菌かかわる可能性も示唆された。

これら化学療法治療に対する口腔粘膜炎対策としては口腔内の感染巣を減らして、感染に抵抗性のある口腔にすること、ついで痛みに対しては局所麻酔剤入り含嗽剤を使用することで栄養摂取をすすめ、さらに細菌検査を積極的に行い、カンジダ陽性症例に対しては抗真菌薬の使用が有効であった。

2) 終末期がん患者は数々の口腔の問題にみまわれる。緩和ケア入棟時に口腔の経時的評価を希望する患者に対しては歯科医が口腔内の診察を行い、さらに、週に1回に患者の口腔汚染状況を評価した。口腔内の汚染状況として、口蓋咽頭部の汚れ、口腔の乾燥状態、口臭、舌の汚れ、舌苔、歯牙の汚染状況について目視で調べた。男18名女9名、計27名の患者が参加した。研究参加時の平均年齢は73±13歳、平均在院日数は36日であった。その結果口腔状態評価では口蓋咽頭部の汚れ、乾燥、口臭、舌の汚れ、歯の汚れに関する各スコアのなかで口腔乾燥が予後1週で有意に上昇した。

#### 結論

これらの研究より粘膜損傷を防ぎ、感染

に抵抗性のある口腔をつくり、痛みに対しては鎮痛剤入り含嗽剤の使用により口からの栄養補給を保ち、必要に応じて抗真菌剤を使用しながら、免疫状態をよい状態に保つことが口腔粘膜炎予防にとって重要であることが示唆された。さらにはがん終末期では口腔汚染が進むことがあきらかになり、これに対応する口腔管理の必要性も示唆された。

#### 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 0 件)

〔学会発表〕(計 5 件)

向山 仁 がん終末期医療における歯科介入：緩和ケア病棟看護師への歯科治療に関するアンケート調査 第 121 回日本補綴歯科学会 平成 24 年 5 月 26 日 神奈川県文化センター

向山 仁 櫻井仁亨 黒田俊也 藤井由貴 磯崎 淳 小笠原利枝 曾我智恵子 角藤厚美 瀬戸弘美 緩和ケア病棟看護師への口腔ケアに関するアンケート調査 第 17 回緩和医療学会 平成 24 年 6 月 23 日 神戸

向山 仁 小野寺敬子「潤い成分を含む洗口液」および「保湿性ジェル状食品」を使用した口腔ケア 第 17 回・第 18 回共催 日本摂食・嚥下リハビリテーション学会学術大会、平成 24 年 8 月 31 日 北海道 札幌

大坪千智、向山 仁 長田俊一 平石喜一郎 竹中健人 輿水恵子 北岡容子 大川李絵 佐瀬裕子 森田幸一 北野まり子 鈴木美由紀 西村奈緒 熊澤尚美、呼吸器ケア病棟における口腔ケア 歯科と連携した口腔ケア 第 28 回日本静脈経腸栄養学会、金沢、2013 年 2 月 21 日 金沢

H Mukohyama, K Isobe, M Ikuta, H Seto, J Sakurai, : Dental care as supportive therapy for palliative care patients, 91th International Association for Dental Research, Seattle Washington , March 21, 2013.

〔図書〕(計 1 件)

入院患者の 口腔・咽頭ケアポケットマニュアル , 2013 年 9 月 発行 ,

ISBN978-4-263-21430-5, 道脇幸博 監修・編集 / 向山仁 編. 医歯薬出版

〔産業財産権〕  
出願状況 (計 0 件)

名称 :  
発明者 :  
権利者 :  
種類 :  
番号 :  
出願年月日 :  
国内外の別 :

取得状況 (計 0 件)

名称 :  
発明者 :  
権利者 :  
種類 :  
番号 :  
取得年月日 :  
国内外の別 :

〔その他〕  
ホームページ 有りません。

#### 6. 研究組織

(1) 研究代表者  
向山 仁 (Mukohyama, Hitoshi)  
昭和大学歯学部、兼任講師  
研究者番号 : 00242214

(2) 研究分担者  
なし

(3) 連携研究者  
なし