様　式　C－１９、F－１９、Z－１９　（共通）

科学研究費助成事業　　研究成果報告書

平成 ２８ 年　 ６ 月 １０ 日現在

機関番号：１１３０１
研究種目：基盤研究(C)（一般）
研究期間：2013～2015
課題番号：２５４６３２３５

研究課題名（和文）軟組織創傷治癒過程を加味した頭頚部がんリハビリテーション診療ガイドラインの提言

研究課題名（英文）Proposal of the guideline for the treatment and rehabilitation of the neck and head cancer based on the healing processes of soft tissues

研究代表者
吉田　英子（Yoshida, Eiko）

東北大学・歯学研究科（研究院）・大学院非常勤講師

研究者番号：４０６４８４５８

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費）　　3,900,000円

研究成果の概要（和文）：頭頚部がん患者の顎口腔機能の回復の評価として、顎顔面領域の瘢痕治癒に関わる軟組織評価を加味した新しい組織評価法を研究した。手術創の治癒と口腔機能が関わる口腔内の計測値を集めて、リハビリテーション評価の指標とした。この評価法を用いて、頭頚部がん患者の経時的組織変化を計測し、術後の治癒過程における瘢痕収縮の実態や開口訓練などの機能的リハビリテーションを実施した時の計測値を比較検討し、各種生活機能評価値との関連を考察した。

研究成果の概要（英文）：To evaluate the recovery level of the craniofacial and oral functions after the treatment of the head and neck cancer, new estimation approach for healing of soft tissues, which had created by the surgical operation, had been studied. The index of oral functional rehabilitation was composed with the measurement values of oral functions and surgical wound healing. The patients who suffered the head and neck cancer were evaluated and compared the processes of oral functional recovery by using this evaluation method, with the observation of scar contraction and the oral functional rehabilitation, such as exercises of jaw opening.

研究分野：予防歯科学

キーワード：頭頚部がん　周術期口腔機能管理　リハビリテーション　軟組織

１．研究開始当初の背景
　日本での口腔がんの発生患者が年間約 7,800 人、咽頭がんの発生患者数が約 4,800 人であり、頭頸部がんの患者数は 1995 年と比較して 2 倍と急増している。口腔がんを含む頭頸部がんに対する外科的切除手術では、舌や下顎骨や上顎骨を含む患部切除が第一選択となる為、大きな器官・組織欠除が生じ、術後の開口障害や摂食・嚥下障害、構音障害等が問題となる。口腔は「話す、食べる、味わう」といった Quality of Life (QOL) の基本要素に直結する機能を担っているので、これらの口腔機能の低下は QOL の低下に直結する。
　頭頸部がん患者の現行の顎口腔機能回復の評価は幾つかの指標を用いて実施されているが、開口訓練開始時期や顎義歯を装着する時期と形態の決定にあたって、軟組織・硬組織の治癒過程の評価については、視診と経験則のみで判断されているのが現状であり、その客観的な指標や評価方法は無い。即ち、術後の顎顔面組織欠損には顎補綴を装着する事で機能回復を行っているものの、術後どの段階で顎補綴を装着する事が望ましいのか、また、咬合圧はどれ位かけても再建組織に問題がないのかなどの基準が曖昧であり、再建組織の皮膚や粘膜や筋肉の状態についての検証を行った実験もあまり無い。よって、現行の問題点は、頭頸部がん患者の術後リハビリテーションの方針決定は、形態評価（切除部位、移植部位）と、機能評価（開口度、咬合力、運動量）で行い、本来最も考慮しなければならない組織評価（瘢痕治癒過程の進行性変化）が数値化されていないことである。これを解決する技術として、硬組織や軟組織の張りやしなやかさを評価するハプティックセンサ等の開発が進み、再建組織の創傷治癒過程を数値化して評価する事が可能になると考えられる。
　東北大学病院では現在、耳鼻咽喉・頭頸部外科、形成外科、リハビリテーション科、補綴科、予防歯科の医科歯科５科により、頭頸部がん術後の摂食・嚥下障害に対する支援プログラムを部門・科を超えた連携チーム医療にて行っている。参加している業種は、医師、歯科医師、看護師、歯科衛生士、言語聴覚士、作業療法士であり、既にがん臨床の現場で、患者の術前術後のサポート体制が確立している。頭頸部がん患者は、術前に耳鼻咽喉・頭頸部外科から各科への紹介がなされ、術後入院中については、各科が連携をとりつつ、摂食・嚥下の機能回復訓練を行っている。予防歯科では術後の口腔機能の評価を行いつつ開口訓練を行っている。顎口腔機能再建治療部において術後に顎義歯を作成し、顎義歯による嚥下機能の回復の状態を、リハビリテーション科にて Videofluorography（VF、嚥下造影）、耳鼻咽喉・頭頸部外科にて Videoendoscopy(VE、嚥下内視鏡)を実施して評価を行っている。
　顎顔面領域にがん切除手術を施術された患者は、口腔機能障害を克服する為に顎義歯などの補綴物を用いた欠損補綴を行い、顎口腔機能と審美的問題の回復を計りつつ、機能障害を克服すべくリハビリを実施している。また、咽頭がんではその複雑な解剖学的問題点から、手術より化学放射線療法が第一選択となっているのが現状である。放射線照射中には頭頸部の皮膚や粘膜、結合組織、筋肉等の正常組織も損傷を受け、その後の治癒過程において障害部には瘢痕収縮が起こるため、術後の経過に伴って頭頸部の可動域の制限が進行し、結果として強固な開口障害を呈する事が多い。その結果として経口摂取や顎補綴を諦めなければならない場合もあり、がんの根治術を受けた患者の術後の QOL の大きな低下の原因となる。

２．研究の目的
　本研究では、頭頸部がん患者の現行の顎口腔機能の回復の評価として、顎顔面領域のしなやかさと張りといった瘢痕治癒に関わる軟組織評価を加味した新しい組織評価法を開発する。これは、手術創が関わる口腔内の計測値を集めて各年齢の標準値を決定し、同時に組織の可動範囲や筋力等の機能的計測を実施する事によって、形態・機能・組織の 3 つの評価を統合する指標となる。この評価法を用いて、頭頸部がん患者の施術範囲の経時的組織変化を計測し、術後の治癒過程における瘢痕収縮の実態や開口訓練などの機能的リハビリテーションを実施した時や顎補綴処置を実施した時の各種計測値を比較検討し、嚥下機能評価等との各種生活機能評価値との関連を明らかにすることを考えた。

３．研究の方法
　頭頸部がん患者について、軟組織の経時的変化を計測する事によって、術後の顎義歯の装着時期ならびに、口腔機能リハビリテーションの効果について評価した。
(1) 口腔内外の計測点の設定と測定基準値の取得：
　頭頸部がん患者のガン治療後の顎補綴を含むリハビリテーションにて、術後の瘢痕収縮や顎運動の制限の生じた場合に、その程度の評価を行うために、口腔内外に標準計測点を設定し、各年齢の健常者の測定値を集めて測定基準値を決定した。これらの各種計測値の被検者毎の相関を検索し、関連する計測点を絞り込んで代表計測点を決定し、同時に各計測点の可動域を記録した。
(2) 放射線照射治療時・がん切除根治術実施時の頬部瘢痕治癒の経過観察：
　耳鼻咽喉・頭頸部外科にて放射線療法予定の咽頭がんの患者に対して、放射線照射治療前後の口腔内外の軟組織の炎症発生と瘢痕治癒の過程を記録した。また、顎口腔外科領域のがん切除根治術を受ける患者に対しては、治療前後の口腔内外の軟組織の起炎症と

瘢痕治癒の過程を検証した。放射線療法の照射野と線量、外科的切除部位等の治療計画から群分けし、定期的な計測から計測値の変化と可動域、口腔機能の回復の変化を検討した。同また、照射後で実験に参加の患者は、術後からの経過時間と計測値を記録した。

４．研究成果

本研究では、軟組織の機械的性状・機能的評価との関連を検索し、術後の顎義歯の装着時期ならびに、口腔機能リハビリテーションの効果についての形態・機能・組織の統合する客観的評価法の提案を目指し、臨床の場から患者データを収集・解析した。

始めに頭頚部がん患者のガン治療後の顎補綴を含むリハビリテーションにて、術後の瘢痕収縮や顎運動の制限の生じた場合に、その程度の評価を行うために、全ての口腔粘膜の位置を図示することができる新しい口腔粘膜チャートを制作した。これまでは、口腔内組織を中心にしたチャートしかなく、口腔粘膜全域をカバーする口腔粘膜用の記録チャートは存在しなかった。本研究で制作した口腔粘膜チャートは、口腔前提の粘膜面や口底、口蓋の粘膜の各構造の全ての口腔軟膜の部位を直感的に指し示すことができた。

頭頸部がん患者のガン治療後の顎補綴を含むリハビリテーションにて、術後の瘢痕収縮や顎運動の制限の生じた場合に、その程度の評価を行うために、この口腔粘膜チャート上に、口腔内外に患者に、開口障害がある患者でも可能な限り苦痛を与えずに測定でき、かつ計測機器の操作性を考えた標準計測点を設定した。標準計測点は、患者により設定できない部位が多様であるために、複数の位置決めが容易な点を設定した。基準としては、開口障害がある患者でも可能な限り苦痛を与えずに測定でき、かつ計測機器の操作性を考えた。多くの症性では、口腔前庭の咬合平面上にあり、口角から後方 25mm の頬粘膜上の標準計測点が活用されていた。この計測点は、頬粘膜の最も可動性の高い部位で有り、そのために口腔内の機能障害の影響を大きく反映される部位である。計測点は、頭頚部がんの発生部位が正中ではないので術後の左右対称性が低いので、計測は必ず左右対称に設定して行った。多くの症性では、口腔前庭の咬合平面上にあり、口角から後方 25mm の頬粘膜上の点が活用されていた。

頭頸部がんの術後リハビリテーションの評価には、形態的評価と嚥下能力等の機能的評価の診断基準が使用されている。しかしながら、実質欠損を伴う軟組織自体の瘢痕治癒といった生体の変化は、組織構成自体が大きく変化していくので、頭頚部がん患者を含む入院患者・外来患者の診療成績を、頭頚部がん患者を含む入院患者・外来患者の頭頚部・口腔内の口腔機能の回復の記録、開口度や口腔内乾燥度等の検査値、口腔内写真等を登録したデータベース登録で検証した。これらの患者の口腔機能リハビリテーションには、開口器（かいくん等）や機能訓練器（ぱたから等）等の機器を用いる。訓練中の機能検査や嚥下機能評価等のスコアの関連から、口腔機能影ハビリテーションに関しては、開口障害が生じやすいので早期から口腔機能リハビリテーションを開始することが望ましいと考えられた。また、開口訓練時の運動負荷等の手探りで実施されている運動負荷プログラムを、効果的で患者の負担の少ない複数パターンに設定すべきことが示唆された。これにより、がんサバイバーとして、より良い状態で早期の社会復帰を目指すための術後機能リハビリテーション法を構築する事が可能であると考えられた。

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　5　件）

① <u>Naoko Tanda</u>, Yasushi Hoshikawa, Naoko Ishida, Takuichi Sato, Nobuhiro Takahashi, <u>Ryoichi Hosokawa</u>, <u>Takeyoshi Koseki</u>、Oral malodorous gases and oral microbiota: From halitosis to carcinogenesis 、 Journal of Oral Biosciences、57, 2015, 175‐178. DOI: http://dx.doi.org/10.1016/j.job.2015.05.004（査読有）

② <u>Naoko Tanda</u>, Yoshinori Hinokio, Jumpei Washio, Nobuhiro Takahashi, <u>Takeyoshi Koseki</u>.、 Analysis of ketone bodies in exhaled breath and blood of ten healthy Japanese at OGTT using a portable gas chromatograph.、J. Breath Res. 8, 2014, 046008 (9pp) , doi: 10.1088/1752-7155/8/4/046008. （査読有）

③ Ayako Hasegawa, Takuichi Sato, Yasushi Hoshikawa, Naoko Ishida, <u>Naoko Tanda</u>, Yoshiaki Kawamura, Takashi Kondo and Nobuhiro Takahashi.、 Detection and identification of oral anaerobes in intraoperative bronchial fluids of patients with pulmonary carcinoma 、 Microbiol Immunol、 58, 2014, 375‐381. doi: 10. 1111/1348-0421.12157. （査読有）

④ Naoko Ishida, Takuichi Sato, Yasushi Hoshikawa, <u>Naoko Tanda</u>, Keiichi Sasaki, Takashi Kondo, Nobuhiro Takahashi 、 Microbiota profiling of bronchial fluids of elderly patients with pulmonary carcinoma 、 J Oral Biosci Published online: December 23, 2014. DOI: http://dx.doi.org/10.1016/j.job.2014.11.001（査読有）

⑤ <u>小関 健由</u>，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、16, 2014 ,1-8. （査読有）

〔学会発表〕（計　15　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、髙橋　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 MRONJ 患者の動向、第 5 回東北口腔衛生学会総会・学術大会、平成 27 年 11 月 14 日、岩手県歯科医師会館（盛岡市）

② N.Tanda, N.Ishida, N.Takahashi, T.Sato, Y.Hoshikawa, R.Hosokawa, T.Koseki、Malodorous Gases from Saliva of Perioperative Patients of Lung Resection、第 63 回国際歯科研究学会、平成 27 年 10 月 30・31 日、福岡国際会議場（福岡市）

③ Tsubasa Kato, Ryoichi Hosokawa, Toru Tamahara, Masaki Sugazaki, Hanako Suenaga, Yoko Sakuma, Naoko Tanda, Mizuho Ono, Mina Dodo, Emi Ito, Fumie Teshirogi, Takeyoshi Koseki、The effect of mutual relationship between medical and dental team in Tohoku University Hospital 、MASCC/ISOO 2015 Cancer Care Meeting、平成 27 年 6 月 25-27 日、Copenhagen (Danmark)

④ Emi Ito, Ryoichi Hosokawa, Keiko Sato, Chie Sarudate, Naomi Tamura, Toshimiti Nakaho, Takeyoshi Koseki、Oral care in palliative care center reduces salivary amylase activity、MASCC/ISOO 2015 Cancer Care Meeting、平成 27 年 6 月 25-27 日、Copenhagen (Danmark)

⑤ 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学術集会、平成 27 年 5 月 27 日～29 日、つくば国際会議場（つくば市）

⑥ 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 4 回東北口腔衛生学会学術集会、平成 26 年 11 月 15 日、福島県歯科医師会館（福島市）

⑦ 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 奈緒子 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 8 回日本歯科衛生学会学術集会、平成 26 年 9 月 14-15 日、大宮ソニックシティ（大宮市）

⑧ Ryoichi Hosokawa, Toru Tamahara, Emi Ito, Naoko Tanda, Wakana Iijima, Mina Dodo, Tsubasa Kato, Takeyoshi Koseki 、HANGESHASHINTO, a Kampo medication, inhibit the development of radiotherapy induced oral mucositis head and neck cancer patients、MASCC Cancer Care Meeting、平成 26 年 6 月 26-28 日、Miami (USA)

⑨ Eiko Yoshida, Ryoichi Hosokawa, Mina Dodo, Hanako Suenaga, Masaki Sugazaki, Tusbasa Kato, Toru Tamahara, Mizuho Ono, Emi Ito, Sachiko Yamazaki, Takeyoshi Koseki、Mouth opening training device for trismus after surgery of head and neck cancer、MASCC Cancer Care Meeting、平成 26 年 6 月 26-28 日、Miami (USA)

⑩ 加藤 翼，細川 亮一，玉原 亨，吉田 英子，丹田 奈緒子，菅崎 将樹，末永 華子，百々 美奈，小野 瑞穂，伊藤 恵美，小関 健由、東北大学病院におけるがん支持療法としての口腔機能管理の取り組み、第 63 回日本口腔衛生学会学術集会、平成 26 年 5 月 29-31 日、熊本市民会館（熊本市）

⑪ 小野 瑞穂，玉原 亨，百々 美奈，加藤 翼，福井 玲子，原 美里，山崎 佐千子，鈴木 寿子，細川 亮一，丹田 奈緒子，吉田 英子，末永 華子，飯嶋 若菜，伊藤 恵美，小関 健由、東北大学病院におけるがん治療と歯科処置、第 3 回東北口腔衛生学会学術集会、平成 25 年 11 月 30 日、宮城県歯科医師会館（仙台市）

⑫ 吉田 志麻，細川 亮一，伊藤 恵美，小関 健由、歯科衛生士と看護師が効果的に協働するための研修カリキュラムの提案、第 18 回日本緩和医療学会学術大会、平成 25 年 6 月 21-22 日、パシフィコ横浜（横浜市）

⑬ 吉田 英子，玉原 亨，細川 亮一，丹田 奈緒子，小島 健，福井 玲子，佐藤 由美子，高橋 美里，小野 ゆかり，伊藤 恵美，小関 健由、東北大学病院における周術期口腔機能管理、第 62 回日本口腔衛生学会学術集会、平成 25 年 5 月 15-17 日、キッセイ分化センター（松本市）

⑭ 吉田 志麻，玉原 亨，細川 亮一，丹田 奈緒子，吉田 英子，伊藤 恵美，小関 健由、歯科衛生士と看護師の協働の推進に関する質問紙調査、第 62 回日本口腔衛生学会学術集会、平成 25 年 5 月 15-17 日、キッセイ分化センター（松本市）

⑮ 吉田 英子，玉原 亨，細川 亮一，丹田 奈緒子，伊藤 恵美，佐藤 由美子，小関 健由、東北大学病院における口腔ケアの現状と症例、第 62 回日本口腔衛生学会学術集会、平成 25 年 5 月 15-17 日、キッセイ分化センター（松本市）

〔図書〕（計　0　件）

〔産業財産権〕

○出願状況（計　0　件）

○取得状況（計　0　件）

６．研究組織
(1)研究代表者
吉田　英子（YOSHIDA, Eiko）
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：４０６４８４５８

(2)研究分担者
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

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

小山　重人（KOYAMA, Shigeto）
東北大学・大学病院・准教授
研究者番号：１０２２５０８９

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

伊藤　恵美（ITO, Emi）
東北大学・大学院歯学研究科・技術専門職員
研究者番号：８０５９６８１７