

がん治療における周術期口腔機能管理 の必要性と今後の課題

大阪赤十字病院 歯科口腔外科 大阪歯科大学附属病院 口腔外科第2科 渡辺 昌広 (大57)

<はじめに>

近年、周術期口腔機能管理という言葉をよく耳にする。一般的に周術期とは入院、手術、術後回復といった、患者の術中だけでなく前後の期間を含めた一連の期間のことを示すが、実際にはがんの化学療法や放射線療法など手術以外の治療も含まれた期間のことを意味する。

周術期の口腔管理の重要性に関しては以前から 言われていたが、平成24年度歯科診療報酬改定 で「周術期における口腔機能管理等、チーム医療 の推進」が重点課題とされて以降、飛躍的な広が りをみせた。

手術時に周術期口腔機能管理介入を行うことは、その後、継続して行われることが予測される化学療法や放射線療法の際に生じる有害事象のマネジメントに大きく貢献する。また、周術期の口腔機能管理が、術前後の誤嚥性肺炎の予防や化学療法、放射線療法中の口腔内に起因した感染の抑制に寄与することによって、在院日数の減少や患者負担の軽減、さらには社会保障費の削減にもつながると期待されている。

現在、全国の医療施設で周術期の口腔機能管理が行われているが、未だ統一された基準や方法はなく施設により様々である。

今回、われわれの医療施設である大阪赤十字病院歯科口腔外科で実際に行われている周術期口腔機能管理について紹介するとともに、特に重要な口腔粘膜炎のマネジメントを中心に説明する。

1. 周術期口腔機能管理の流れ

周術期における口腔機能管理はまず、治療を行

う主科の治療方針の決定から始まる。歯科への周術期口腔機能管理の依頼後、口腔管理計画を立案し(周術期口腔機能管理計画策定料算定)、手術を先行して行う症例は入院までに口腔機能管理や衛生管理を行う(周術期口腔機能管理料(I)手術前算定)。入院後、病院内に歯科を併設している場合は、手術前後に口腔衛生管理を中心に行い(周術期口腔機能管理料(II)手術前・後算定)、退院後、化学療法や放射線療法などの追加治療の有無を確認する。追加治療を行うのであれば有害事象に適時対応する(周術期口腔機能管理料(II)算定)。その後、予定されていた全ての治療が終了となれば、かかりつけ歯科医院へ継続的な口腔管理を依頼する(図1)。

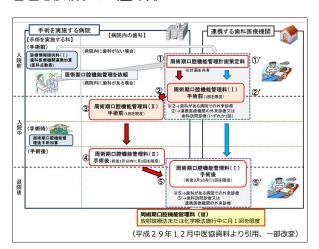


図1 周術期における口腔機能管理のイメージ (医科で手術をする場合)

2.がん治療に伴う有害事象

がん治療は主に手術(外科療法)、化学療法、 放射線療法に分けられ、それぞれの治療において 口腔領域にも様々な有害事象が生じる(図2、3)。 有害事象は時に治療の妨げや合併症の発現につな



図2 がん治療に伴う有害事象



図3 がん患者の口腔トラブル

がるため、周術期口腔機能管理は一般的な口腔ケアだけではなく、それぞれの有害事象に対する適切な診断および粘膜炎の治療などが重要となる。

口腔粘膜炎

化学療法は殺細胞性の抗がん剤と分子標的薬に大きく分類され、共通して口腔粘膜炎が生じる。口腔粘膜炎の発症率は通常の化学療法では5~15%、強い化学療法では50%、造血幹細胞移植時では68~98%、頭頸部癌の化学放射線療法時では97%と言われている1)。粘膜炎は口腔から直腸までのすべての消化管に生じるが、特に口腔では1.口腔粘膜上皮の基底細胞はターンオーバーが早い、2.多種多様な細菌叢の存在、3.歯牙や義歯、食事などの外的刺激を受けやすいため粘膜炎が高い頻度で生じる2)。

①口腔粘膜炎の経過:

化学療法に伴う口腔粘膜炎は開始後10日目頃から発症し、発症後2~3週間継続する。また、放射線療法に伴う口腔粘膜炎は開始後2週間目頃から発症し、発症後1~2か月間継続する。

口腔粘膜炎の経過は第1期:開始期、第2・3期:シグナル伝達・増幅期、第4期:潰瘍期、第5期:治癒期に分けられる³⁾(図4)。

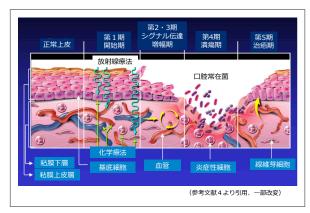


図4

第1期(開始期)

放射線や抗がん剤による細胞毒性で粘膜細胞内に活性酸素が発生し、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)

活性酸素が炎症サイトカインの放出を促し、細胞死を引き起こす。また、炎症性サイトカインによる組織障害が、さらなる炎症性サイトカインを誘導し障害は増幅される。このため粘膜炎はさらに増悪する。

第4期(潰瘍期)

これまでの障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。潰瘍表面には細菌性コロニーが形成され感染が生じる。同時に起こっている顆粒球減少により菌血症や敗血症のリスクが高まる(敗血症のリスクは約4倍に上昇すると言われている)。

第5期(治癒期)

上皮細胞の増殖・分化により粘膜上皮が再生する。

②好発部位:

化学療法に伴う口腔粘膜炎は可動粘膜(口唇裏面や舌下面、舌縁、頬粘膜、軟口蓋など)に発症しやすい。また、歯牙や義歯などの外傷性刺激を受ける部位が重症化しやすい(図5)。頭頸部への放射線療法では、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。

③粘膜障害の原因特定と口腔粘膜炎の重症度評価:

がん治療中の粘膜炎や潰瘍は必ずしも化学療法 および放射線療法の副作用とは限らない。義歯接 触などによる外的刺激やカンジダ菌、ヘルペスウ イルスに起因した粘膜炎の可能性もあるため原因



図5 口腔粘膜炎の好発部位

の正しい特定が重要である。また、口腔粘膜炎の 重症度を適切に評価することが、口腔粘膜炎の対 症療法の基本になる。

現在、口腔粘膜炎の重症度評価はNCI-CTCAE Ver. 3 あるいはVer. 4 に基づいて行われる(図6、 7)。



図6 口腔粘膜炎の重症度評価



図7 口腔粘膜炎の経過(Ver.3.0)

Ver. 4 は疼痛と経口摂取の可否で評価を行うため評価の誤差やばらつきを減少できるが、口腔内を診察しなくても評価できるため部位の同定や粘膜炎の正確な情報が不足する。そのため現在もVer. 3 を使用している施設が多い。

④対応方法:

口腔粘膜炎に対する基本は<u>①口腔内清潔保持、</u>②口腔内保湿、③疼痛コントロールである。口腔粘膜炎の症状がピークを迎える10~12日目頃は抗がん剤の骨髄抑制期(nadir期)と重なるため口腔常在菌に起因した感染に十分注意する必要がある(図8)。

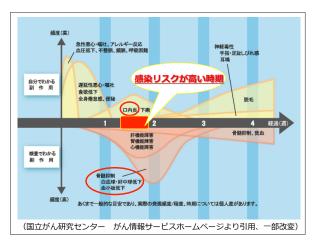


図8

また、がん治療中の栄養状態は粘膜炎の経過や 治療完遂率にも影響するため^{4、5)}、継続的な栄養 管理も重要である。

<口腔粘膜炎のGrade別の対応>

Grade 1

セルフケア、含嗽、保湿指導、初期の粘膜変化 (発赤、浮腫、蒼白化、白色化)の確認を行う。 Grade 2

セルフケアに加えて歯科衛生士による専門的口腔ケア介入を行う。局所表面麻酔薬(4%リドカイン)やNSAIDS(ジクロフェナクナトリウム)、アセトアミノフェン、粘膜保護剤(エピシル®)を適時使用し疼痛緩和に努める。真菌感染やウイルス感染に起因した疼痛が混在していることもあるので、適切に評価を行いGrade 3へ移行しないように対応することが重要になる。

Grade 3

オピオイドの使用を開始し疼痛緩和を徹底的に 行う。栄養状態の改善のために胃瘻や経鼻胃管、 中心静脈栄養を検討する。

Grade 4

Grade 3の対応に加えて必要時には主科の担当医と相談し化学療法や放射線療法の中止を検討する。

⑤使用薬剤および機器:

・歯ブラシ・歯磨剤

化学療法中は粘膜が脆弱なため軟毛もしくは超 軟毛のヘッドが小さい歯ブラシを使用する。必要 に応じてデンタルフロスや歯間ブラシを使用する が、誤った使用方法による粘膜の損傷に注意する。 また、歯磨剤は低刺激性のもの使用する。

・含嗽剤および保湿剤

大阪赤十字病院歯科口腔外科では粘膜炎が生じるまでは水道水での頻回の含嗽を指示する。粘膜炎発症後はアズレンスルホン酸ナトリウム(AZ含嗽)や生理食塩水を用いての含嗽を基本とし、疼痛の程度に応じて塩酸リドカインやジクロフェナクナトリウム、トランサミンを追加する。またポビドンヨードやクロルヘキシジンを使用した含嗽はアルコールを含有しており口腔常在菌叢を抑制するため粘膜炎発症予防や症状改善には有効でない^{6、7)} ため使用していない。

保湿剤はジェルタイプ、液タイプを口腔内の状態に合わせて使い分ける (図9)。

基本の含嗽剤					
アズレンスルホンNa (AZ含嗽)	<u>創傷治癒促進作用、消炎作用</u> および重曹による <u>中和作用</u> がある。				
生理食塩水	等張液のため低刺激である。				
AZ含嗽+グリセリン	グリセリンにより保湿効果がある。				
口内炎による疼痛が強い場合					
塩酸リドカイン +AZ含嗽	基本は入院中の使用に限定する。 知覚麻痺による咬傷、誤嚥のリスクに注意が必要がある。				
ジクロフェナクNa +トランサミン+AZ含嗽	ジクロフェナクNaは水に溶けやすく、含嗽として局所に作用するため内服と比較し低用量で鎮痛効果が得られる。				
保湿剤					
ジェル	コンクールマウスジェル(ウエルテック) リフレケアH(イーエヌ大塚製薬)				
液	バトラージェルスプレー、マウスコンディショナー(サンス ター)、コンクールマウスリンス(ウエルテック)				

図9 含嗽剤・保湿剤(大阪赤十字病院にて使用)

・粘膜保護剤(エピシル®)

2018年度より保険適用となったエピシル®口腔用液は化学療法や放射線療法に伴う口内炎で生じる口腔内疼痛の管理及び緩和を物理的作用により行う医療機器である。口腔内の水分を吸収してゲル状の保護膜を形成し、化学療法や放射線療法による口内炎の痛みを軽減する。違和感がほとんどなく味覚にもほぼ影響を与えない。使用5分後から効果を発揮し、8時間効果が持続する。

・半夏瀉心湯

構成する7つの生薬に抗酸化作用、抗炎症作用、 抗菌作用および鎮痛作用⁸⁾があることが基礎研究より明らかになっている。口腔粘膜炎に対して は内服だけではなく含嗽においても効果があると されている。

• 亜鉛

MASCC/ISOOのガイドラインでは放射線療法または化学放射線療法を受ける口腔がん患者に対し口腔粘膜障害予防のために亜鉛サプリメント

の経口全身投与の有効性を提言している9)。

・低出力レーザー

MASCC/ISOOのガイドラインでは大量化学療法を併用する造血幹細胞移植(全身放射線照射の有無を問わない)を受ける患者に推奨されている。また、化学療法を併用しない頭頸部放射線療法を受ける患者に対し提唱している。

3.大阪赤十字病院における 周術期口腔機能管理

大阪赤十字病院歯科口腔外科では2016年10月 より図10に示すようなシステムで周術期口腔機 能管理を行っている。



図10 大阪赤十字病院における周術期口腔管理

2016年10月から2019年3月まで入院下で 手術のみ施行した男性761例、女性815例、計 1576例の患者に対して周術期口腔機能管理介入 を行った(図11)。年齢は20歳から95歳にわた



図11 男女比

り、平均値は67.4歳であった(図12)。手術部位は下部消化管、乳房、胃の順に多く、それらで約7割を占めた(図13)。周術期口腔機能管理中に当科で行った治療は歯牙固定が一番多く、義歯調整、C処置、抜歯の順であった。また、全体の

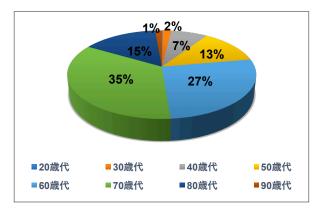


図12 年齢

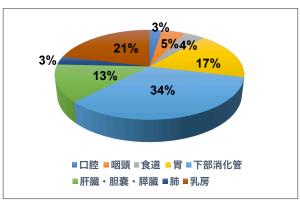


図13 手術部位

67%の患者がかかりつけ歯科を定期的に受診していた。

□腔機能管理の影響について2014年4月から2016年9月までの間に悪性腫瘍手術を受けた2380例と比較した。結果、在院日数、術後在院日数および術後合併症発症率(合併症: Clavien - Dindo分類Grade I (CD 2) 以上) で有意差は認めなかったが、口腔機能管理介入によって減少していた(図14)。また、周術期口腔機能管

		介入後		
在院日数(日)		18.2		
術後在院日数(日)	15.8		14.5	
合併症(人)	あり	なし	あり	なし
	352	2028	221	1355

図14

理介入を行った症例において、非喫煙者は喫煙者 (一生涯で喫煙の既往がある患者は全て喫煙者に 分類)に比べ術後の合併症発症率が有意に低く(図 15)、定期的にかかりつけ歯科を受診していた者 は受診していなかった者と比較して、術後の合併 症発症率が有意に低かった(図16)。

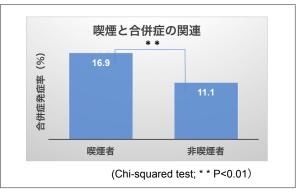


図15

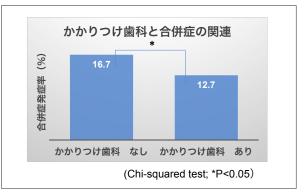


図16

<終わりに>

近年、がん治療の発展は目覚ましく、手術手技の進歩に加え、抗がん剤や分子標的薬、そして免疫チェックポイント阻害薬の使用など多岐にわたる。生命予後も大幅に改善しているが、それに伴い有害事象も以前に比べより複雑で重篤なものとなっている。特に、周術期管理の中で、食事や会話に関連する口腔の支持療法の重要性が高まっている。がん治療において周術期に専門的口腔管理介入を行うことで、効果的な治療がより安全に行われるだけでなく、治療中の患者の苦痛を軽減することでQOLを維持することに大きく貢献する。

周術期口腔機能管理の現状は2017年中医協報告によると、かかりつけ歯科医院がある患者は全体の約66%であるが、院内もしくは院外の歯科医師に周術期口腔機能管理に関する情報提供を行っている施設は約30%と極めて低い。また、2015年中医協報告によると医学部附属病院で医科歯科連携部門を設置しているのは約31%であり、治療医と口腔管理を行う歯科医師との連携不足が周術期の口腔機能悪化の原因と考えられている。

当院では定期的にかかりつけ歯科を受診してい

る患者の割合は全国平均とほぼ同程度であったが、術後合併症を予防するためには治療が決定されてからの口腔機能管理介入では不十分であり、 定期的に歯科医院を受診することの重要性が再認識された。また、喫煙歴が術後の回復に大きく関係すると考えられ、引き続き禁煙について啓蒙する必要があると思われた。

2016年に新たに診断されたがん患者は約99万例であり、2014年の約86万例と比較し年々増加傾向にある¹⁰⁾。今後、症例数はさらに増加し、また、化学療法や放射線療法などの周術期が長期間になることが予測される。周術期の患者に十分な口腔機能管理を提供するためには病院歯科だけで行うのではなく、地域の歯科医院との連携構築が今後の課題である。

がん治療において口腔内の有害事象に対し適切に対応し、患者の栄養状態を良好に保つことは、治療を滞りなく施行することにつながるとともに、さらには生存期間の向上に貢献すると考える。そのためにも、医科・歯科連携のみならず、薬剤師や栄養士など多職種の医療スタッフ間の連携の取れたチーム医療の推進が必要である。

稿を終えるにあたり、大阪歯科大学同窓会報に 発表の機会を与えていただきました関係の先生方 に心より感謝申し上げます。

参考文献 -

- 1)EOCC(The European Oral Care in Cancer Group) □腔ケアガイダンス 第1版日本語版.日本語版監訳:日本が んサポーティブケア学会•粘膜炎部会.
- 2)Al-Dasooqi, et al. Emerging evidence on the pat hobiology of mucositis.Support Care Cancer 21: 3233–3241,2013.
- 3)Sonis ST. A Biological Approach to Mucositis. J Su pport Oncol 2:21–36,2004.
- 4) Valentini V, et al. Nutritional counselling and oral nutritional supplements in head and neck cancer patients undergoing chemoradiotherapy. J Hum Nutr Diet 25:201–208,2012.
- 5)Paccagnella A, et al.Early nutritional intervention improves treatment tolerance and outcomes in head and neck cancer patients undergoing concurrent chemoradiotherapy. Support Care Cancer 18:837–845,2010.
- 6)Scully C, et al. Oral mucositis. Oral Dis 12(3):229 –241,2006.
- 7)Rubenstein EB, et al. Clinical practice guidelines f or the prevention and treatment of cancer therapy –induced oral and gastrointestinal mucositis. Can cer 100(9 Suppl):2026–2046,2004.
- 8) Kono T, et al . Multitargeted Effects of Hangesha shinto for Treatment of Chemotherapy–Induced Oral Mucositis on Inducible Prostaglandin E2 Production in Human Oral Keratinocytes. Integr Cancer Ther 13(5):435–445,2014.
- 9) Ertekin MV,et al. Zinc sulfate in the prevention of ra diation–induced oropharyngeal mucositis: a pros pective, placebo–controlled, randomized study. Int J Radiat Oncol Biol Phys 58:167–174,2004.
- 10)国立がん研究センター がん情報サービス ホームページ記載データ