

がん薬物療法を受ける患者の口腔健康管理

- (1) がん薬物療法総論
 - 1) がん薬物療法とは
 - 2) 細胞障害性抗がん剤と分子標的薬剤
 - 3) がん免疫療法
 - 4) ホルモン療法
- (2) がん薬物療法による口腔粘膜炎
 - 1) 口腔粘膜炎 概論
 - 2) 口腔のアセスメントツール
 - 3) 口腔粘膜炎の対策
 - 4) 分子標的薬による口内炎
- (3) 口腔粘膜炎以外の口腔有害事象と対処
 - 1) 口腔内の出血
 - 2) ヘルペス性口内炎
 - 3) カンジダ性口内炎
 - 4) 味覚異常、味覚障害
 - 5) 末梢神経障害、知覚過敏症の症状
 - 6) 口腔乾燥症
 - 7) まとめ
- (4) がん薬物療法中の歯科治療の考え方
 - 1) がん薬物療法中の歯科治療の原則
 - 2) 白血球数の変化を踏まえた歯科治療
 - 3) 化学療法時の抜歯に関する指標
- (5) がん薬物療法中の患者の歯科治療事例
 - 1) がん薬物療法中の抜歯
- (6) 造血器腫瘍・造血幹細胞移植患者の口腔健康管理
 - 1) 造血器腫瘍と移植
 - 2) 移植前の口腔健康管理
 - 3) 造血幹細胞移植前の口腔健康管理
 - 4) 造血幹細胞移植治療中の口腔健康管理
 - 5) 移植片対宿主病 (GVHD)
 - 6) まとめ

がん薬物療法の目的

- 1. 延命とQOL向上（ほとんどの固形がん）**
 - 生存期間の延長
 - 症状の緩和
- 2. 根治（血液腫瘍など）**
- 3. 術後薬物療法**
 - 根治手術後の遠隔再発予防
- 4. 術前薬物療法**
 - 遠隔再発予防と原発巣の縮小を図る
 - 手術前に行う

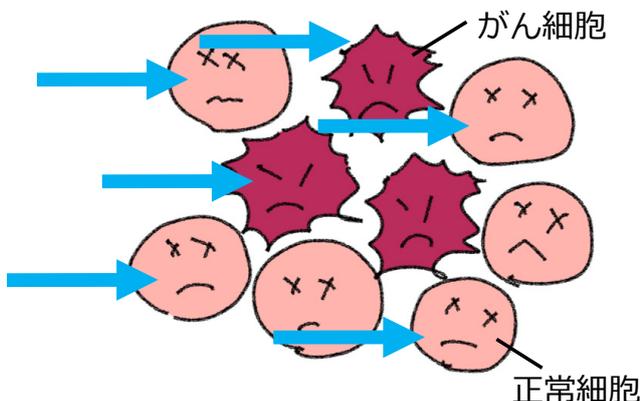
がん薬物療法の種類

- 1. 殺細胞性 抗がん剤**
 - 代謝拮抗剤
 - アルキル化剤
 - 抗がん抗生物質
 - 微小管作用薬
 - その他
- 2. 分子標的治療薬**
- 3. 免疫チェックポイント阻害薬**
- 4. ホルモン療法**

殺細胞性抗がん剤と分子標的治療薬

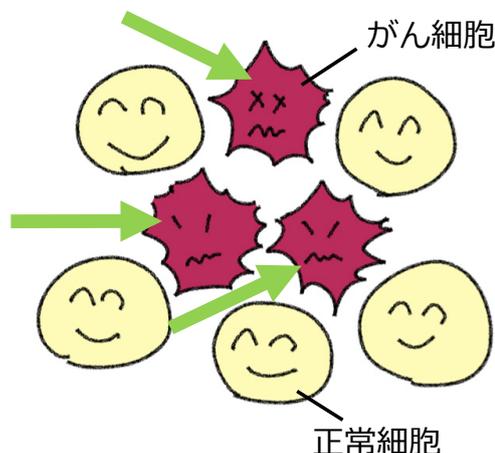
殺細胞性抗がん剤

いわゆる従来型の抗がん剤



新陳代謝の早い細胞に作用
→正常組織も影響を受けやすい

分子標的治療薬



がんの特異的な部位にのみ作用
→正常細胞は影響を受けにくい

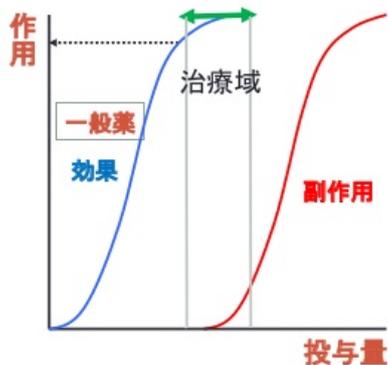
殺細胞性の抗がん剤の特徴

1. 細胞周期の早い細胞に作用

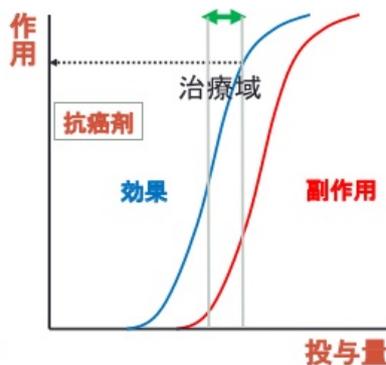
– 正常細胞も影響を受けるため有害事象が生じる

2. 治療域と毒性域が近接

– 治療効果を期待すると有害事象が生じる



一般薬



抗がん剤

殺細胞性抗がん剤の有害事象

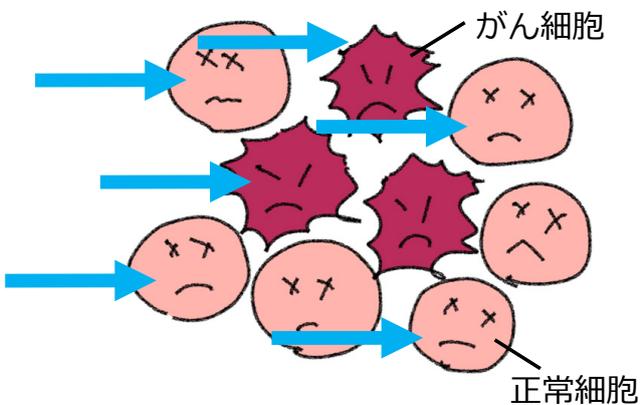
1. 悪心・嘔吐
2. 口内炎
3. 下痢
4. 骨髄毒性
5. 脱毛
6. 神経障害
7. 心・腎・肝毒性
8. その他

がん治療認定医教育セミナーテキスト第5版より

殺細胞性抗がん剤と分子標的治療薬

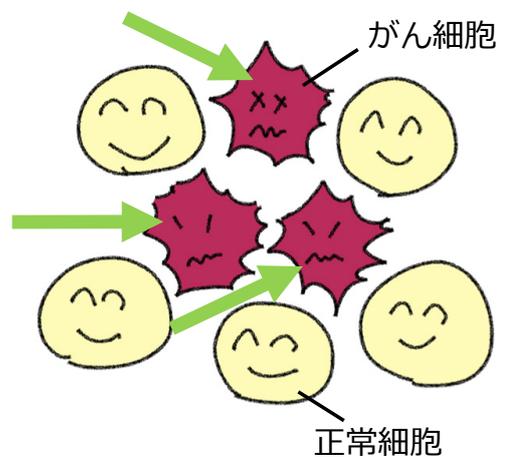
殺細胞性抗がん剤

いわゆる従来型の抗がん剤



新陳代謝の早い細胞に作用
→正常組織も影響を受けやすい

分子標的治療薬



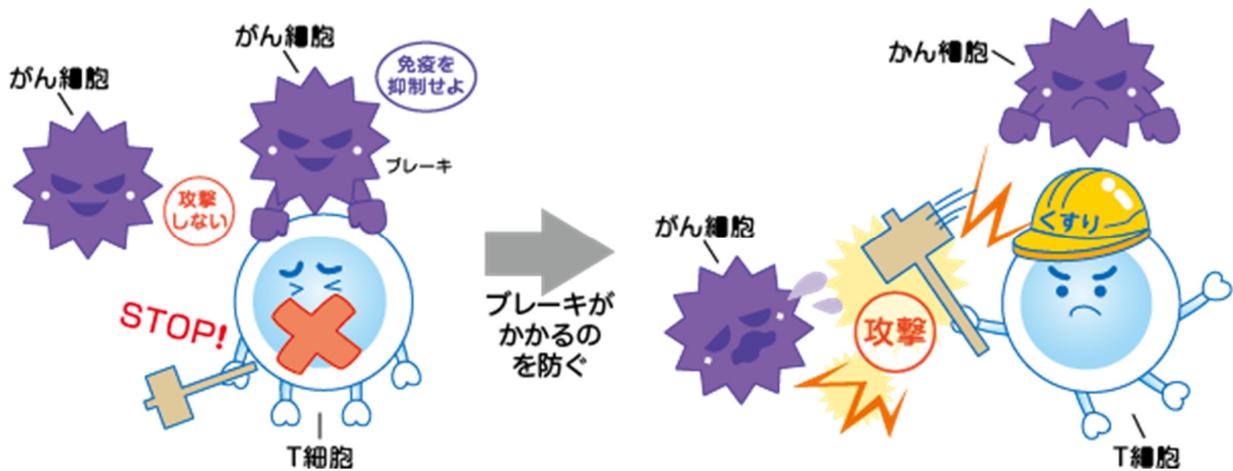
がんに特異的な部位にのみ作用
→正常細胞は影響を受けにくい

がん細胞と免疫細胞



国立がん研究センターがん情報サービスホームページより引用

がん免疫療法のメカニズム



国立がん研究センターがん情報サービスホームページより引用

免疫チェックポイント阻害薬 (2018年12月現在)

使用される薬の種類		保険診療として認められているがんの種類
SG 04 阻害剤	ニボルマブ（オプジーボ）	悪性黒色腫 非小細胞肺癌 腎細胞がん ホジキンリンパ腫 頭頸部がん 腎がん 悪性胸膜中皮腫
	ペムブロリズマブ（キイトルーダ）	悪性黒色腫 非小細胞肺癌 ホジキンリンパ腫 尿路上皮がん
FWOD 07 阻害剤	イピリムマブ（ヤーボイ）	悪性黒色腫
SG 004 阻害剤	デュルバルマブ（イミフィンジ）	非小細胞肺癌
	アテゾリズマブ（テセントリク）	非小細胞肺癌
	アベルマブ（バベンチオ）	メルケル細胞がん

ホルモン療法とは

- がん細胞の発育を促進する特定のホルモンを抑制することにより、（がん細胞を殺すのではなく）がんの発育を阻止してコントロールする方法。長期間行われることが多い
- ホルモン療法の種類
 - 薬物療法：特定のホルモンと反対の作用をするホルモンを投与
 - 手術療法：特定のホルモンを分泌している部分を手術で取り除く
- 治療の対象となる主ながん
 - 乳がん、子宮体がん、前立腺がん、甲状腺がん、腎がん等

殺細胞性抗がん剤S1による口腔粘膜炎 (Grade 3)

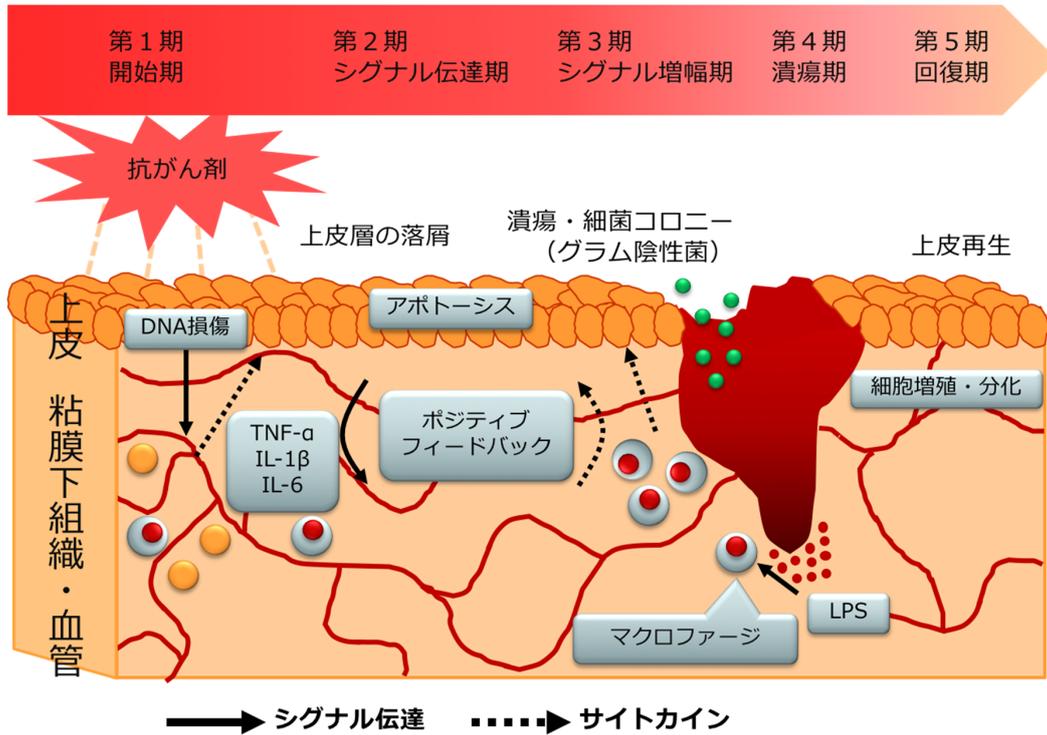


がん治療による口腔粘膜炎発症頻度

標準的な化学療法	8～48 (
骨髄抑制の強い化学療法	83 (
頭頸部放射線療法	83 (
自家造血幹細胞移植	9 ; (
骨髄破壊的同種造血幹細胞移植	< ; (
頭頸部化学放射線療法	< : (

EOCC口腔ケアガイドンス 第1版日本語版:日本がんサポーターズケア学会・口腔粘膜炎部会

殺細胞性抗がん剤による 口腔粘膜炎発症の機序



Sonis ST: Mucositis as biological process: 1195-2025, 2004. より引用改変

口腔粘膜炎の発症頻度が高い抗がん剤

抗がん剤の種類	抗がん剤名（一般名）
抗がん性抗生物質	ブレオマイシン、ドキシソルビシン、 ダウノルビシン、アクチノマイシン
トポイソメラーゼ 阻害剤	イリノテカン、エトポシド
代謝拮抗剤	5-FU、メトトレキサート、S-1、カペシタビン、 シタラビン、ゲムシタビン、ヒドロキシウレア
アルキル化剤	ブスルファン、メルファラン、 シクロフォスファミド
プラチナ系	シスプラチン、カルボプラチン
タキサン系	パクリタキセル、ドセタキセル
分子標的薬	エベロリムス、テムシロリムス

Pilotte AP. Clin J Oncol Nurs, 2011
Oliveira MA. Oral Oncol, 2011

口腔粘膜炎の対処に関する問題点

- 口腔粘膜炎の標準治療は確立していない
- アフタ性口内炎と同様にステロイド含有軟膏の適応と考えられることが多い
 - **アフタとは全く異なった病態であり、ステロイド含有軟膏の適応とはならない**
- 口腔粘膜炎への対処は口腔各部位の解剖生理学的特徴を考慮し、病態把握を行い症例ごとに適切に対処する必要がある

口腔粘膜炎のGrade (CTCAE ver.3)



NCI-CTCAE v3.0とv5.0の比較

重症度	y6 13 (客観的)	y8 13 (主観的)
J udgh#4	粘膜の紅斑	症状がないまたは軽度治療を要さない
J udgh#5	斑状潰瘍または偽膜	中等度の疼痛 経口摂取に支障がない 食事の変更を要する
J udgh#6	融合した潰瘍または偽膜 わずかな外傷で出血	高度の疼痛 経口摂取に支障がある
J udgh#7	組織の壊死 顕著な自然出血 生命を脅かす	生命を脅かす 救急処置を要する
J udgh#8	死亡	死亡

Eilers Oral Assessment Guide (OAG)

項目	アセスメントの手段	診査方法	状態とスコア		
			1	2	3
声	・ 聴く	・ 患者と会話する	正常	低い/かすれている	会話が困難/痛みを伴う
嚥下	・ 観察	・ 嚥下をせよもう 喉頭反射テストのために舌圧子を舌の奥の方にやさしく当て押し下げる	正常な嚥下	嚥下時に痛みがある/嚥下が困難	嚥下ができない
口唇	・ 視診 ・ 触診	・ 組織を観察し、 触ってみる	 滑らかで、 ピンク色で、 潤いがある	 乾燥している/ ひび割れている	 潰瘍がある/ 出血している
舌	・ 視診 ・ 触診	・ 組織に触り、 状態を観察する	 ピンク色で、 潤いがあり、 乳頭が明瞭	 舌苔がある/ 乳頭が消失し テカリがある、 発赤を伴うこともある	 水疱がある/ ひび割れている
唾液	・ 舌圧子	・ 舌圧子を口腔内に入れ、 舌の中心部分と口腔底に 触れる	 水っぽく サラサラしている	 粘性がある/ ネバネバしている	 唾液が見られない (乾燥している)
粘膜	・ 視診	・ 組織の状態を観察する	 ピンク色で、 潤いがある	 発赤がある/ 被膜に覆われている (白みがかっている)、 潰瘍はない	 潰瘍があり、 出血を伴うこともある
歯肉	・ 視診 ・ 舌圧子	・ 舌圧子や綿棒の先端で やさしく組織を押し	 ピンク色で、 スティッピングがある (ひきしまっている)	 浮腫があり、 発赤を伴うこともある	 自然出血がある/ 押し出す
歯と義歯	・ 視診	・ 歯の状態、または 義歯の接触部分を 観察する	 清潔で、残渣がない	 部分的に 歯垢や残渣がある (歯がある場合、歯間など)	 歯肉辺縁や 義歯接触部全体に 歯垢や残渣がある

Eilers Oral Assessment Guide (OAG)

- 口腔内状態の評価によく用いられる
- 8項目で構成され、それぞれ1～3点で評価し、点数を合計する
- 最も良好な8点～最も不良な24点までで評価される
- 信頼性、妥当性の評価はなされていない
- 職種、経験による差が見られる
- トレーニングにより信頼性が向上する

Aoki T. Support Care Cancer, 2018

PRO-CTCAE

患者自身の主観的評価を用いた有害事象評価

- 医療者によるアウトカム評価だけではなく患者自身による主観的評価、すなわちPatient-Reported Outcome (PRO)の重要性が認識されてきている
- PRO-CTCAEは、この考え方をがん臨床研究の有害事象評価に適応し、米国NCIの研究班（研究代表者：Ethan Basch）によって開発された
- PRO-CTCAEは、既存のCTCAEを活かしつつPROの要素を導入し、患者の自己評価に基づいて有害事象を測定できるシステムツールである

JCOGホームページ：http://www.jcog.jp/doctor/tool/PRO_CTCAE.htmlより引用

PRO-CTCAE

NCI- PRO-CTCAE™ ITEMS - JAPANESE

Item Library Version 1.0

がんの治療を受けている方は、しばしば異なる症状や薬の副作用を経験いたします。それぞれの質問事項について、過去7日間にそれぞれの症状を経験されたかどうか、また経験された方は、その症状がどの程度だったか、もっとも自分の症状に適していると思われる回答に ×印をつけてください。

1. PRO-CTCAE™ Symptom Term: Dry mouth				
口の中の乾き				
この7日間で、口の中の乾きは一番ひどい時でどの程度でしたか？				
<input type="radio"/> そういうことはなかった	<input type="radio"/> 軽度	<input type="radio"/> 中等度	<input type="radio"/> 高度	<input type="radio"/> 極めて高度

2. PRO-CTCAE™ Symptom Term: Difficulty swallowing				
食べ物が飲み込みにくい				
この7日間で、食べ物が飲み込みにくいことは一番ひどい時でどの程度でしたか？				
<input type="radio"/> そういうことはなかった	<input type="radio"/> 軽度	<input type="radio"/> 中等度	<input type="radio"/> 高度	<input type="radio"/> 極めて高度

3. PRO-CTCAE™ Symptom Term: Mouth/throat sores				
口の中や喉の痛み				
この7日間で、口の中や喉の痛みは一番ひどい時でどの程度でしたか？				
<input type="radio"/> そういうことはなかった	<input type="radio"/> 軽度	<input type="radio"/> 中等度	<input type="radio"/> 高度	<input type="radio"/> 極めて高度
この7日間に、口の中や喉の痛みはどの程度ふだんの生活の妨げになりましたか？				
<input type="radio"/> 全く妨げがなかった	<input type="radio"/> 軽度	<input type="radio"/> 中等度	<input type="radio"/> 高度	<input type="radio"/> 極めて高度

JCOGホームページよりダウンロードして使用可能

http://www.jcog.jp/doctor/tool/PRO_CTCAE.html

口腔粘膜炎対策としての 口腔健康管理の役割

- 口腔粘膜炎ができてしまうのは防ぎようがない

増悪因子を減少させる

増悪因子の減少と 感染症治療の基本的考え方

- **増悪因子**
 - 物理的因子 う歯、尖った歯など
 - 化学的要因 組織刺激が強い含嗽剤など
 - （微）生物学的要因

- **感染治療の方程式** host-parasite relationship

$$\frac{\text{微生物の病原性} \times \text{数}}{\text{免疫力（局所的、全身的）}}$$

がん薬物療法施行時の口腔粘膜炎対策

- 治療開始前のセルフケアの確立が重要

- 目標
 1. 口腔内保清
 2. 口腔粘膜湿潤環境の維持
 3. 疼痛コントロール

口腔内の保湿

- 口腔粘膜炎の症状緩和、治癒促進には湿潤環境が重要である
- 含嗽剤は生理食塩水が組織への刺激・為害性が少なく、推奨される
- 重要な注意点
 - 口腔粘膜炎発症時には、ヨード製剤など組織への刺激・為害性のある含嗽剤は避ける
 - ステロイド製剤での含嗽にはエビデンスがない
 - ステロイド製剤での含嗽では口腔真菌症を継発する可能性がある

口腔粘膜炎の疼痛緩和

グレード1

口の中がざらざら
違和感
食事は問題なし

口腔内の保湿

うがい

口腔ケアの励行

口腔粘膜保護剤

エピシル口腔用液 など

表面麻酔薬の概要

リドカイン など

アセトアミノフェン

NSAIDs

専門的口腔ケア

オピオイド

グレード2

口の中がひりひり
飲み込むと痛い
食事はなんとか可能

グレード3

痛くて話せない
痛くて飲み込めない
食事できない

口腔粘膜炎に対する 口腔健康管理介入のエビデンス

- **望ましい介入として提言（Suggestion）**するもの（弱いエビデンスによって効果が支持されているもの）
 1. 研究班は、全年齢層の、あらゆるがん治療を受ける患者に対し、口腔粘膜障害の予防のため、口腔ケアを行うことを提言する（エビデンスレベル3）

MASCC/ISOO がん治療に伴う粘膜障害に対するエビデンスに基づいた臨床診療ガイドライン より

分子標的薬（m-TOR阻害薬） エベロリムスによる口内炎



* 患者自身が下唇を翻転しています

エベロリムスによる口内炎の病態

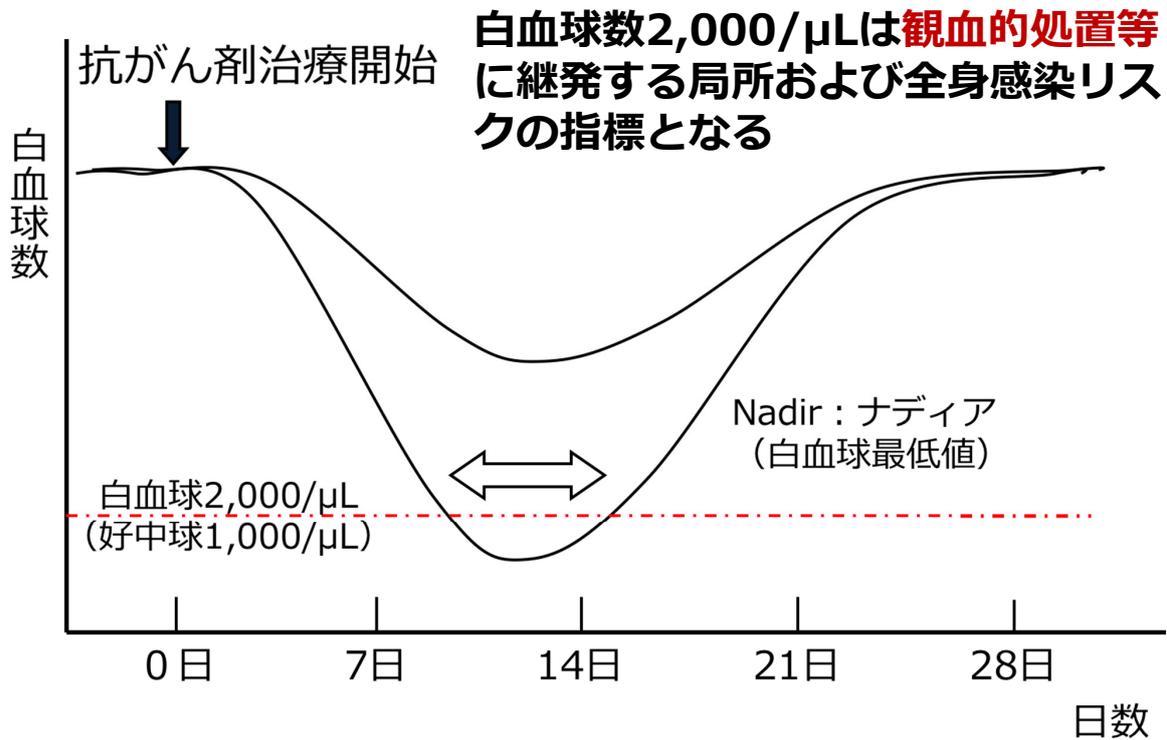
発症頻度	日本人患者の<51< (に発症 (EROHUR 5試験)
発症時期	: : 18 (は投与開始後5週以内 (4週以内7516 ()
臨床所見	表在性、境界明瞭、不整型 乳白色偽膜を伴う (いわゆるアフタ性)
重症度	軽症例が多い (; < (の症例はJudgh#4 ~5)
好発部位	口唇、舌 (側縁) の非角化粘膜が多い (接触刺激の多い部位)
発生機序	不明

de Oliveira MA. Oral Oncol, 2011
Watters AL. Oral Oncol, 2011
Martins F. Oral Oncol, 2013

化学療法施行中に認められた歯肉出血



化学療法薬による白血球数の変化



歯肉出血

・ 原因・機序

- 殺細胞性抗がん剤投与による高度の血小板減少（30,000/ μ L以下で出血のリスクが高まる）が主因
- 肝硬変を伴う肝細胞がん患者では、肝における血液凝固因子の産生低下および門脈圧亢進によって生じた脾腫による血球系（特に血小板）の減少が主因となる

・ 病態

- 凝固能の低下に加え、局所的原因（歯周炎など）の存在による

・ 対応

1. 止血の基本は圧迫
2. エピネフリン含有浸潤麻酔の局所注入は止血に効果的
3. 歯周炎などの局所的原因の管理のため、血小板減少が認められる場合においてもがん治療医と密接に連携しつつ口腔内の保清に努める

単純ヘルペス感染



単純ヘルペス感染 (口唇炎、口内炎、口峡炎)

● 原因・機序

- 単純ヘルペスウイルス1型 (HSV1) の感染。HSV1は一度感染をきたすと、細胞内に生涯にわたり潜在する。がん治療による全身状態の低下が症状顕在化の危険因子となる

● 臨床症状

- 発症時は孤立性の小水疱や数個の小水疱が結合した病態を認めるが、破綻によりびらんを形成する

● 対応

- 慢性再発性アフタと鑑別が必要。ステロイド含有軟膏の塗布は禁忌（増悪の危険性が高い）
- 治療の原則は全身状態の改善であり、局所的には口腔内保清として生理食塩水による含嗽や清拭を行う
- ヨードなどの細胞障害性消毒薬含有含嗽薬の使用は原則禁忌
- 抗ウイルス薬の内服投与、局所塗布が行われることがある

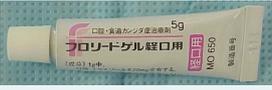
カンジダ症



カンジダ性口内炎

- **原因・機序**
 - がん治療に伴う全身状態低下、抗菌薬の投与などによる口腔内細菌叢の変化を主因とする日和見感染
 - *Candida albicans*による真菌症
- **臨床症状**
 - 多くは偽膜性で口腔粘膜表面に容易に剥離可能な白苔を形成
- **対応**
 - 菌数の減少を図る。生理食塩液浸漬綿球などを用いて可能な限り白苔を除去する
 - 義歯を使用している場合は洗浄を行う
 - 抗真菌薬による薬物療法を行う

口腔の表在性カンジダ症によく用いられる抗真菌薬

<p>アンホテリシン[®] (ファンギゾン)</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・最も強い抗真菌薬 ・耐性菌はほとんどなし ・ほぼすべての真菌をカバー ・アスペルギルスにも有効 ・腸管からはほとんど吸収されない 	<p>原液を43～53倍に希釈し、4日7回含嗽</p>	
<p>ミコナゾール (フロリード)</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・副作用少ない ・腸管吸収よく、全身への移行もよい 	<p>4日7回、大豆大を口腔内全体に塗布 塗布後4時間は飲食を控える</p>	
<p>ミコナゾール (オラビ)</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・グラム陽性球菌にも有効 ・アスペルギルスに無効 ・ノンアルビカンスの半数に耐性 	<p>4日4回、4錠を上顎歯槽粘膜（犬歯窩部）に付着させる</p>	
<p>イトコナゾール (イトリゾール)</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・血中半減期が長いいため4日4回投与が可能 ・アスペルギルスにも有効 	<p>4日4回空腹時に53p Oを口腔内に長く含んだ上で内服</p>	

味覚障害

・ 原因・機序

- 機序は明らかではないが、抗がん剤による味細胞の直接障害、5FUではキレート作用による血清亜鉛値の低下、タキサン系では末梢神経障害が関係している可能性

・ 対応

- 対症療法が主体

末梢神経障害 歯の知覚過敏様症状

- **原因・機序**
 - 抗がん剤による神経への直接的な障害
- **臨床症状**
 - 知覚過敏様の症状が多数歯にわたり生じることがある。抗がん剤、特にプラチナ系抗がん剤（シスプラチン、オキサリプラチンなど）の投与中あるいは投与後に好発
- **対応**
 - 機序が歯科的原因ではないため局所処置は不要
 - 病態および機序に関する十分な情報提供

口腔乾燥症

- **原因・機序**
 - 抗がん剤の細胞障害による唾液腺細胞の変性
- **臨床症状**
 - 唾液流出量の低下
- **対応**
 - 対症療法が主体
 - 含嗽や飲水の励行、保湿剤の使用を考慮
 - 化学放射線療法に伴う口腔乾燥にピロカルピン（サラジエン）の服用が有効なこともある

がん薬物療法における 口腔有害事象のまとめ

- 口腔のみを管理するのではなく、全身状態、心理状態、生命予後等も考慮した包括的な口腔健康管理が重要

がん薬物療法中の歯科治療の適応に関して 考慮すること

1. がんの状態

1. 予後
2. 薬物療法の目的
3. 全身状態
4. その他

2. 歯科治療

1. 口腔機能の評価
2. 観血・非観血
3. 侵襲の程度
4. その他

歯科治療の原則

- 化学療法中、患者の免疫系は著しく障害を受ける。抗菌薬や鎮痛剤の処方も含め、いかなる歯科治療も免疫抑制状態の患者に少なからず影響を引き起こすことがある
- **すべての歯科治療についてがん治療医と密接に連携する**

Oral Care of Cancer Patient : AMERICAN CANCER SOCIETYより引用

歯科治療の原則

- 予防的口腔健康管理と歯周病治療は、化学療法開始前または化学療法終了後に施せば、より安全に行うことができる
- 全身状態、血液（特に末梢血液）検査の評価を十分に行う

Oral Care of Cancer Patient : AMERICAN CANCER SOCIETYより引用

化学療法中の歯科治療を安全に行うために

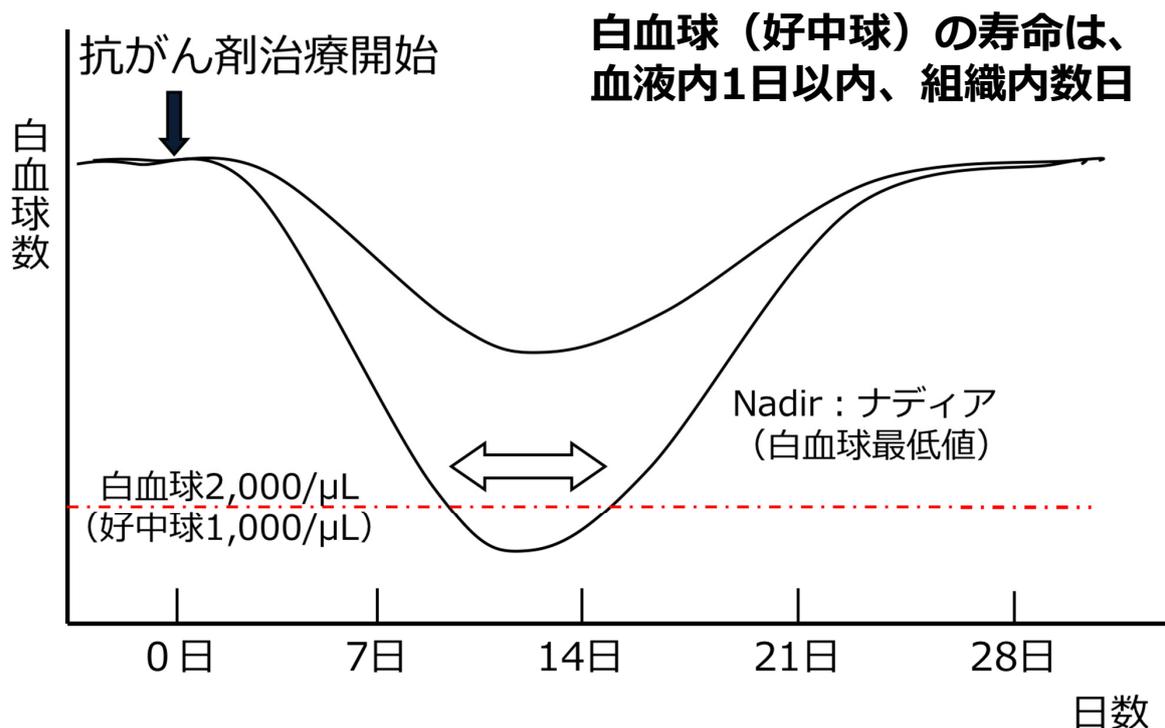
1. 口腔内軟組織を愛護的に扱う

2. 末梢血液所見の指標

- 白血球数2,000/ μ L以上（好中球1,000/ μ L以上）
- 血小板数4～5万/ μ L以上

Oral Care of Cancer Patient : AMERICAN CANCER SOCIETYより引用

化学療法薬による白血球数の変化



化学療法時の抜歯に関する指標

1. 歯周病

- ポケットの深さが6mm以上
- 過度の動揺歯
- プロービングで排膿を認める

2. (慢性) 根尖性歯周炎

3. 歯の破折

4. 保存的処置により炎症の急性化、局所および全身感染症の原因となるリスクが高い場合

Rankin KV. Oral Health in Cancer Therapy, 1999より引用改変

化学療法時の抜歯の際に考慮すること

- 最小限の手術侵襲で行う
- 抜歯時期は化学療法開始前7日前までを一つの指標とする
- 良好な創傷治癒を期待した創処置を行う
- 血小板数 $50,000/\mu\text{L}$ 以下では血小板輸血の可能性を考慮する
- 現在あるいは以後10日以内の白血球数が $2,000/\mu\text{L}$ (好中球 $1,000/\mu\text{L}$) 以下の低下が予測される例において、緊急性が高くない場合は抜歯を延期する

Rankin KV. Oral Health in Cancer Therapy, 1999より引用改変

がん薬物療法中の歯科治療の考え方 まとめ

- がん化学療法中の歯科治療は白血球数、血小板数の推移を把握することが重要
- 観血処置の適応には、白血球数2,000/ μ L（好中球1,000/ μ L）以上、血小板数4～5万/ μ L以上が一つの指標
- 非観血処置は原則的に白血球数、血小板数に関わらず適応可能だが、全身的に高度な有害事象が出現している時期は回避することが望ましい
- 特に観血処置に関しては、がん治療医と密接に連携を行い決定する必要がある

事例 がん薬物療法中の患者の歯科治療

- 主訴：クラウンが脱離したので治療してほしい
- 疾患名：大腸がん（直腸がん術後再発）
治療経過は不明



<左上4 クラウン脱離部>
歯根はほとんど歯肉に被覆され、歯根の一部が口腔内に露出している
周囲粘膜の発赤や疼痛など急性の炎症症状はない

<右下56残根>
周囲歯肉に炎症症状なし
保存は不可能な状態

情報の共有が必須

- 大腸がん（直腸がん術後再発）とのことだが、診療情報提供書はなく治療経過は不明（現在薬物療法中？）
- 金属冠が脱離したので歯科を受診したいとがん主治医に相談したところ「かかりつけ歯科」の受診を勧められた



安全に歯科治療を行うためのがん治療に関する情報がない。歯科から担当医にがん治療概要を確認していく必要がある

がん主治医への問い合わせのコツ

- 医師側は歯科治療の詳細を説明されてもイメージがつかず、正確な返答がしづらい
- ➔ 歯科からポイントを絞って具体的に尋ねる

- 処置は**観血処置か非観血処置か**を必ず伝える
- 抗がん剤治療のスケジュールの確認
- 骨髄抑制の程度を把握しておく
 - 好中球が $1,000/\mu\text{L}$ を下回る時期があるか
 - 血小板は $50,000/\mu\text{L}$ を維持できるか
- 抗菌薬や鎮痛薬など**薬物服用の可否**についても確認しておく

実際の文章による問い合わせ例

〇〇先生 御机下

ご多忙の折、誠に恐れ入ります。患者さんは歯科治療を希望され、当院を初診されました。伺いましたところ、貴院にて非小細胞肺がんの診断のもと、外来通院の抗がん剤治療を受けておられるとのことでした。

口腔内を診察いたしましたところ、**抜本的な歯科処置（観血処置で抜歯の適応）が必要**と考えております。また、歯科消炎処置にあたり、**抗菌薬（サワシリン）、消炎鎮痛剤（ロキソニン）**の投与も検討しております。

安全に歯科治療を進めてゆくにあたり、現在行われている**抗がん剤治療の投与内容と投与スケジュール**をご教示いただけますでしょうか。

また現在のがん治療中、**骨髄抑制により好中球数が1,000/ μ Lまたは血小板数が5万/ μ L以下に低下する状況**が予想されますでしょうか？

その他今後の消炎治療、抜歯処置に際し、注意すべき点がありましたら、ご連絡いただけましたら幸いです。

〇〇〇〇 拝

がん主治医からの返信

がん疾患名 大腸がん（直腸癌術後再発、がん薬物療法中）

治療経過

- 20XX 4.15 直腸がん切除手術
- 20XX 5.25～ カペシタビン（経口）投与8コース
- 20XY 8.30 肝臓転移確認
- 20XY 10.19 FOLFOX+BV（ベバシズマブ）開始
- 20XY 8.22 FOLFOX+BV 18回目の外来投与

現在までの骨髄抑制の状況は、以下の通りです。

過去5回の白血球数の最低値 5,310/ μ L、血小板の最低値 22.3万/ μ L

最終の抗がん剤投与は、昨日の8月22日に実施いたしました。

次回は2週間後の9月5日に19回目の抗がん剤投与予定です。

9月3日頃になれば、血球は回復しており、抜歯は十分可能と考えます。

実際の経過

治療方針

- 3本の残根は保存不可能と判断
- 今後も化学療法は継続されるため、口腔内感染リスク管理の観点からも抜歯の方針とした



抜歯のスケジュール

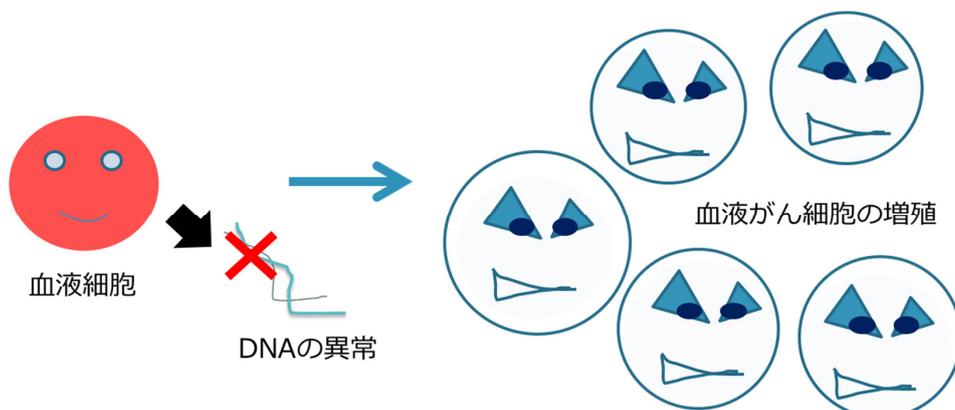
- 抜歯のタイミングは、血液状態が最も安定する次回のがん薬物投与予定日の2～3日前とした

がん主治医が行なった対応

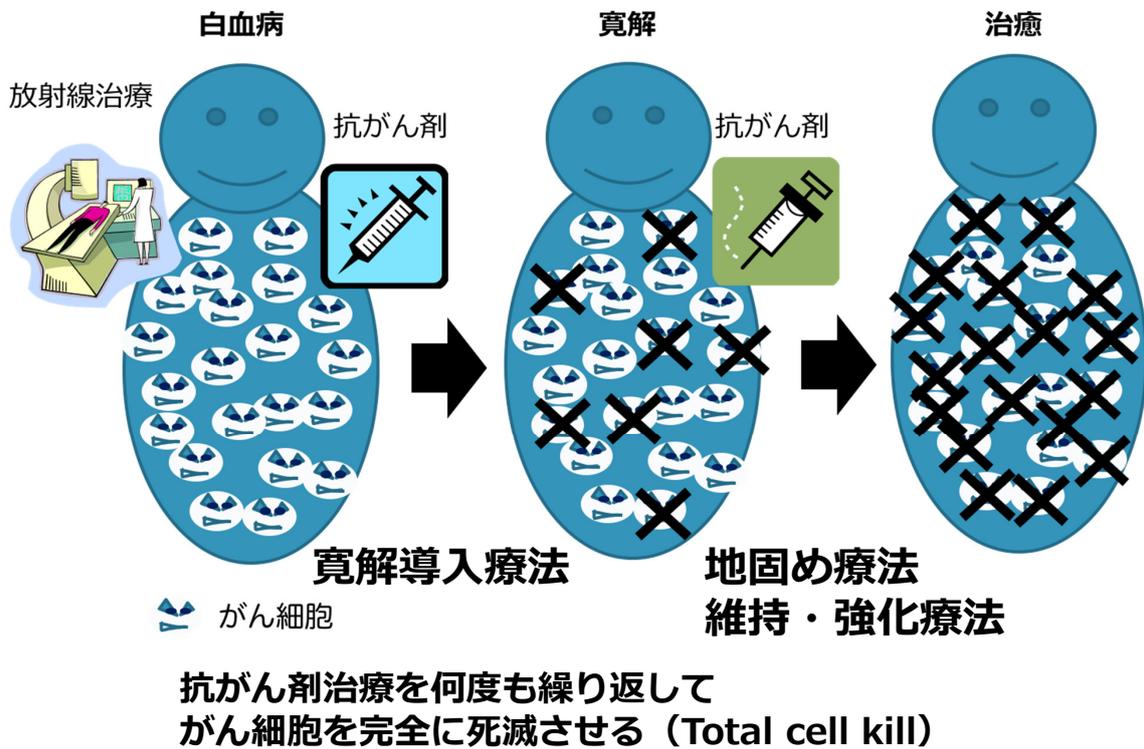
- 抜歯を行うにあたり、次の抗がん剤投与のスケジュールを1週間延期
- ベバシズマブは抜歯創部が上皮化するまで投与を中止（創治癒遅延のリスクがあるため）

造血器腫瘍（血液のがん）

- 血液（骨髄）細胞が腫瘍化して増殖する病気
- 血液（骨髄）細胞に遺伝子異常が起こり白血球やリンパ球の異常な増殖が起こる



急性白血病の治療

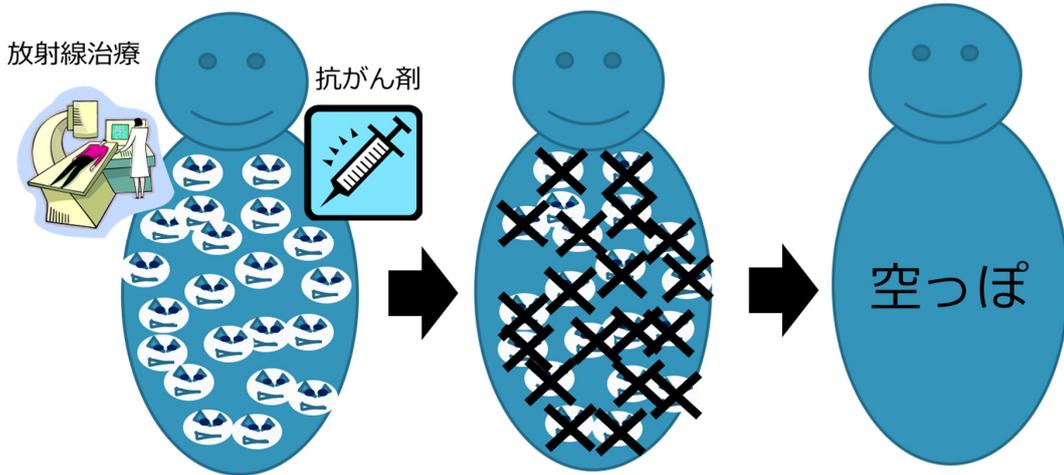


造血幹細胞移植とは

- 造血機能に異常をきたし、正常な血液細胞を作れなくなった患者（白血病や再生不良性貧血など）に、提供者（ドナー）から提供された正常な造血幹細胞（同種移植）や、凍結保存しておいた自分の造血幹細胞（自家移植）を静脈内に注入、移植して、造血機能の正常化を図る治療

前処置

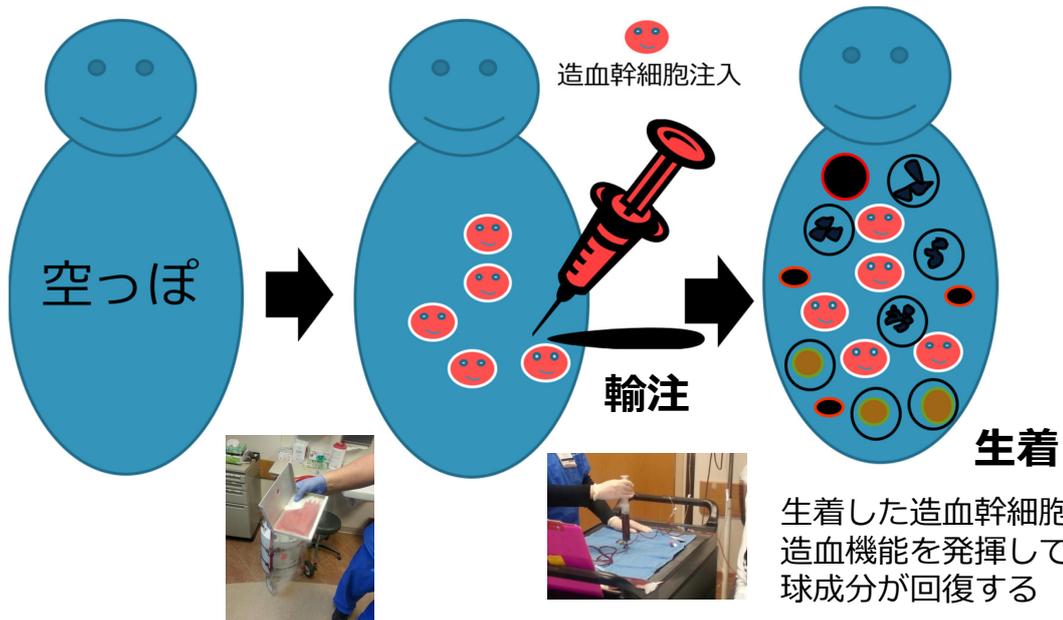
造血幹細胞移植の時にがん細胞を死滅させ、リンパ球の拒絶反応や腫瘍の再発を防ぐために、大量化学療法や全身に放射線照射をおこない骨髄を徹底的に破壊、空っぽにする



前処置：大量化学療法＋全身放射線照射

造血幹細胞の注入・生着

空っぽになった骨髄に造血幹細胞を移植すると、そこにドナー由来造血幹細胞が生着して、正常な造血機能が始まる



生着した造血幹細胞が造血機能を発揮して血球成分が回復する

造血幹細胞移植に伴う口腔有害事象

- 造血幹細胞移植治療に伴う口腔有害反応の出現は約80%と見積もられる
 - 前処置療法に伴う重症の口腔粘膜炎
 - 前処置療法後の免疫抑制状態の菌性感染症
 - 生着100日後頃に起こる口腔粘膜のGVHD（移植片対宿主病）

Sonis ST. Cancer, 2004

造血幹細胞移植治療前の口腔健康管理

- 移植治療中は感染症発症の有無が治療の成否に直接関係するため、口腔有害反応の発症を予想して予防的口腔健康管理介入を計画する
- 造血幹細胞移植患者に対する**口腔健康管理ガイドラインは存在しない**
- **前処置開始2週間前までにすべての口腔健康管理が終了していることが望ましい**
- 造血幹細胞移植治療を計画すると同時に歯科受診する体制を作るべき（病院側）

Thomas' Hematopoietic Cell Transplantation: Stem Cell Transplantation (2009)より引用

造血幹細胞移植治療前の口腔健康管理 う蝕処置・抜髄処置

- エナメル質に限局するう蝕は、治療優先度が低い
- う窩が歯髄に及ぶ歯を優先して治療する
- 抜髄処置では局所麻酔注射が必要であり、口腔内と歯髄腔が交通することから感染リスクが上昇すると考えられる
- 歯内療法ではラバーダム装着が推奨される

Hong CH. *Suppor Care Cancer*, 2010

造血幹細胞移植治療前の口腔健康管理 感染根管治療

- 歯髄が壊死している状態、もしくは根尖部に肉芽・嚢胞が存在する場合、感染根管処置を行う
- 浸出液の消失により水酸化カルシウム製剤による仮封を行うことが可能となる
- 自覚症状を呈さない根尖病巣を有する歯を多数認める場合は、そのすべてを予防的に抜歯する必要はなく、慎重な経過観察を行うべきである

Hong CH. *Suppor Care Cancer*, 2010
金村成智. 日本歯科保存学雑誌, 2006

造血幹細胞移植治療前の口腔健康管理 歯周病

- 歯周病は歯周ポケットが4.5mmまでの中等度症例においてはブラッシングや歯石の除去など、保存的治療による改善を目指す
- 歯周ポケットが6mm以上で動揺と排膿を認める場合は抜歯適応となる
- 半埋伏智歯は抜歯しておくことが望ましい
- （経験的に）過去に急性転化の既往のある部位は、移植後のNadir期に感染を起こすリスクが高いため注意を要する

Hong CH. *Support Care Cancer*, 2010

造血幹細胞移植患者の口腔粘膜炎



造血幹細胞移植治療中の口腔健康管理

- 前処置後は口腔粘膜炎対策が重要である
- 粘膜炎が全身感染症の重大なリスクになる
- 粘膜炎による疼痛のため経口摂取が困難になる
- 移植患者の粘膜炎の対処は病院内で行う

Keefe DM. Cancer, 2007

造血幹細胞移植治療中の口腔健康管理 口腔衛生指導

- 移植治療中の口腔内清潔保持は患者自身による**セルフケアが基本**となる
- ブラッシングを含む口腔衛生指導は移植治療開始前の歯科受診時に終了させておく

造血幹細胞移植治療中の口腔健康管理 ブラッシング

- **ブラッシングの適応**
 - （好中球数が減少する）Nadir期においても適切な方法で行うことにより粘膜損傷や出血を認めずに刷掃することが可能
- **ブラッシングの中止基準**
 - 血小板が20,000/ μ L以下で、歯肉からの自然出血を認める
 - 前処置後、重篤な口腔粘膜炎により歯ブラシを適切に使用することが不可能
 - 前処置による悪心嘔吐が強度で適切なブラッシングができない

Keefe DM. Cancer, 2007

造血幹細胞移植治療中の口腔健康管理 含嗽

- 重度の口腔粘膜炎によりブラッシングが不可能な際には含嗽の継続を指導する
- 造血細胞移植看護ネットワーク小委員会作成の口腔ケア基準（2001年）において、生理食塩液を用いた含嗽を推奨している
- 粘膜炎を認める際にはヨード含有などの細胞傷害性含嗽剤の使用は禁忌

Keefe DM. Cancer, 2007

造血幹細胞移植治療中の 口腔粘膜炎に対する疼痛対策

- 疼痛緩和のためのNSAIDsの投与は、抗血小板作用に基づく出血傾向を惹起させる可能性が指摘されており、やむを得ない場合はアセトアミノフェンの投与を検討
- 重症の口腔粘膜炎の疼痛管理には、オピオイド（モルヒネ、フェンタニルなど）の静脈内持続投与が行われることがある

Pillitteri LC, Bone Marrow Transplant, 1998

移植片対宿主病 (GVHD: Graft Versus Host Disease)

- 移植治療後に発症する自己免疫疾患に類似した病態
 - ドナー由来のリンパ球がレシピエントを非自己と認識して攻撃
- 皮膚、口腔、眼、肝臓、肺、消化管等に発症
- 重症の場合、全身的なステロイド投与、免疫抑制剤投与が行われる

森下剛久. 造血幹細胞移植学会誌, 2012

慢性GVHDによる口腔粘膜症状

- 口腔粘膜全体に扁平苔癬に類似したレース様白斑や水疱性病変が出現
- 粘膜上皮が剥離し、びらんを伴う潰瘍を形成した場合は疼痛や感染のリスクが高まる
- 他臓器において病的所見が乏しく、口腔粘膜のGVHD症状が限局的かつ高度な場合、ステロイド含有軟膏の塗布を行うこともある

森下剛久. 造血幹細胞移植学会誌, 2012

慢性GVHDの口腔内所見



扁平苔癬と類似した口腔所見を呈する

鑑別のポイント

- 扁平苔癬は両側頬粘膜に好発
- GVHDは口腔内全体に認められる

慢性GVHDによる口腔乾燥

- 口腔の慢性GVHDは唾液腺にも発症し、慢性唾液腺炎の症状を呈することがある
- 唾液分泌が抑制され、口腔乾燥が強く出現する場合がある

造血器腫瘍患者の口腔健康管理の考え方

1. 口腔健康管理の基本的な考え方は「がん薬物療法中の口腔健康管理」に準ずる
2. 急性期の口腔健康管理は院内完結型になる
3. 治療開始前にセルフケアを確立しておくことが特に重要である
4. 一次治療終了後もステロイドや免疫抑制剤の投与が継続されていることも多く、口腔感染の制御が重要である
5. 白血病やリンパ腫で造血幹細胞移植治療を受けた場合、GVHDや味覚異常、口腔乾燥に長期間悩まされることがある

まとめ

- 歯科治療の適応に関して最も重要なことは、がん患者の身体的、精神的状態である
- 口腔内所見のみにとらわれることなく、がん治療医（担当医）、メディカルスタッフ、家族とも密接に連携し、患者に寄り添い、支えていくことが最も重要である