研 究 者：坪井　　文（所属：広島大学大学院医歯薬学総合研究科）

研究題目：免疫抑制下における 3DS を用いた口腔粘膜炎予防プログラムの開発と臨床成績の評価

目　的：

近年の造血幹細胞移植や化学療法の飛躍的な進歩により，免疫抑制患児数は年々増加している。一方で，化学療法や頭頚部を照射野に含めた放射線療法などは様々な口腔内合併症を惹起する。特に口腔粘膜障害は，疼痛により口腔清掃が困難になり，衛生状態の悪化をきたすことにより，症状が重篤化するケースが少なくない。我々はこれらの患児に対し，ドラッグリテーナーと抗菌薬を応用した口腔内除菌システム（Dental Drug Delivery System：3DS）を用いた口腔ケアの口腔内除菌効果について報告してきた。今回，口腔内除菌システムの臨床成績の評価を行った。

対　象：

対象は広島大学病院小児科にて治療を受けた 2 歳 4 か月～19 歳 2 か月（平均年齢 9 歳 11 か月）までの患児 35 名（男児 22 名 , 女児 13 名）とした。35 名の治療法の内訳は造血幹細胞移植を受けた患児が 25 名，化学療法を受けた患児が 10 名であった。

対象となった全患児に対して，PMTC と 3DS による口腔ケアプログラムを試みた。そのうち PMTC と 3DS の両方を行うことができた群を 3DS 群（14 名，男児 9 名，女児 5 名），低年齢による非協力や強い嘔吐感のためにドラッグリテーナーの口腔内での保持が困難であった患児には PMTC のみを行い，これを PMTC 群（21 名，男児 13 名，女児 8 名）とした。

さらに，口腔ケアプログラムを実施した患児のうち，唾液の採取が可能であった患児 13 名（男児 8 名 , 女児 5 名），7 歳 10 か月～19 歳 2 か月（平均年齢 11 歳 2 か月）について，口腔細菌数の変化を評価した。3DS および PMTC を受けた患児は 7 名，PMTC のみを受けた患児が 6 名であった。

方　法：

1）口腔ケアプログラム

3DS 群においては小児科での治療開始前に粘膜評価を行った後，PMTC により口腔内のバイオフィルムを可及的に除去した。ドラッグリテーナーを用いて 1% グルコン酸クロルヘキシジンジェルを 5 分間口腔内に保持する 3DS を PMTC 後の 7 日間，就寝前に行った。その後，免疫抑制療法を終えた PMTC 後 30 日目に再度粘膜評価を行った。PMTC 群は 3DS を行う過程が無いこと以外は 3DS 群と同一のプログラムで口腔ケアを行った。

2）口腔粘膜評価

免疫抑制療法を予定している患児 35 名の「頬粘膜」「歯肉」の 2 点の炎症状態を評価した。粘膜評価をするにあたり，NIH 作成の有害事象共通用語規準を改変し，頬粘膜と歯肉の評価基準

を作成した（表1，2)。歯肉粘膜障害の評価は前歯部歯肉を判定部位とし，最も高い基準内容を示すGradeを評価のスコアとした。これを用いて粘膜障害について3DS群とPMTC群，造血幹細胞移植群と化学療法群に分類し，Willcoxon signed-ranks testを用いて比較検討した。

3）口腔内細菌数評価

PMTC前，PMTC7日後，14日後，30日後に5分間無味ガムを咀嚼させて唾液を採取した。得られた唾液サンプルを生理食塩水にて適宜希釈したのち選択培地にて48時間培養し，好気性菌，嫌気性菌，ミュータンスレンサ球菌，カンジダの菌数（CFU/ml, CFU：Colony Forming Unit）を計測した。

結　果：

1）口腔粘膜障害への効果

頬粘膜においては，3DS群で口腔ケア前と口腔ケア後30日目との比較を行ったところ，口腔ケア前と比べ口腔ケア後で有意に粘膜障害が軽減した。しかしながらPMTC群では頬粘膜障害の改善は認められなかった（図1)。歯肉粘膜障害においても同様の傾向が認められた（図2)。

2）口腔内細菌数の変化

3DS群ではミュータンスレンサ球菌のCFUはPMTC術前（Log_{10} = 6.7）と比べ，術後14日（Log_{10} = 3.0）で有意（P < 0.01）に減少した。また，嫌気性菌においてもCFUはPMTC術前（Log_{10} = 9.0）と比べ，術後14日（Log_{10} = 5.4）で有意（P < 0.05）に減少した。好気性菌で

表1　頬粘膜の評価基準

Grade 0	著変なし
Grade 1	粘膜の菲薄化
Grade 2	粘膜の紅斑
Grade 3	斑状潰瘍または偽膜
Grade 4	癒合した潰瘍または偽膜 わずかな外傷で出血
Grade 5	組織の壊死，顕著な出血

表2　歯肉の評価基準

Grade 0	正常歯肉
Grade 1	辺縁歯肉の菲薄化
Grade 2	粘膜の紅斑
Grade 3	軽度の歯肉炎
Grade 4	中等度の歯肉炎
Grade 5	歯周炎または高度の歯肉炎，自然出血

歯肉粘膜障害の評価は前歯部歯肉を判定部位とし，最も高い基準内容を示すGradeを評価のスコアとする

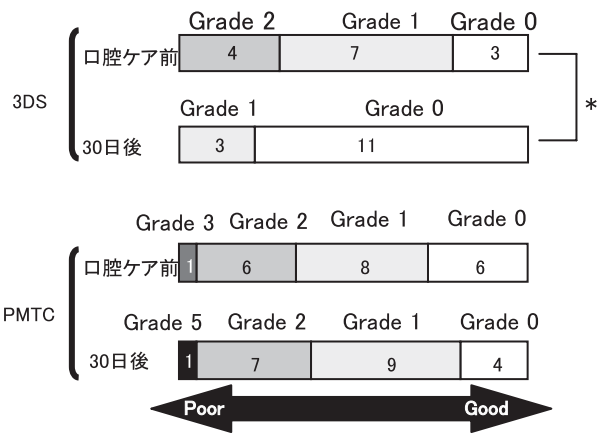


図1　頬粘膜炎の推移
Willcoxon signed-ranks test, *：P < 0.05

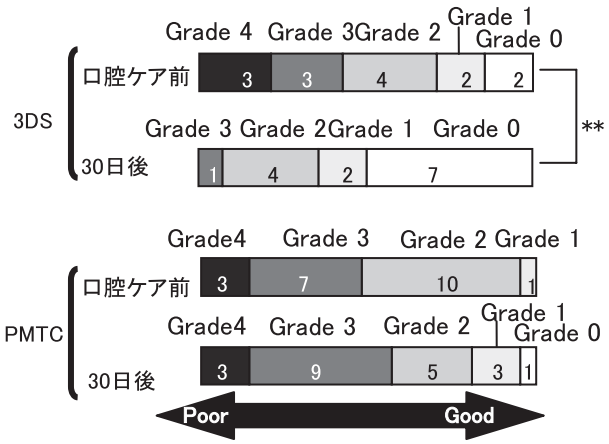


図2　歯肉粘膜障害の推移
Willcoxon signed-ranks test, **：P < 0.01

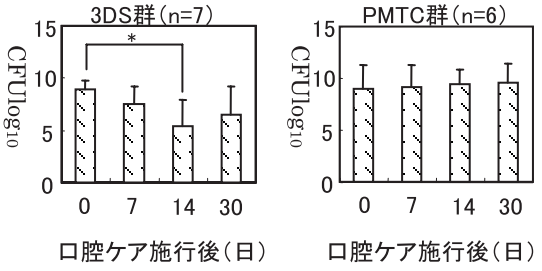


図3　嫌気的総菌数の経時的変化

$p < 0.05$　Tukey-Kramer test　*：Bars：S.D.

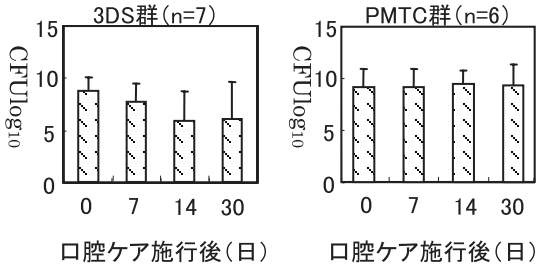


図4　好気的総菌数の経時的変化

$p < 0.05$　Tukey-Kramer test　*：Bars：S.D.

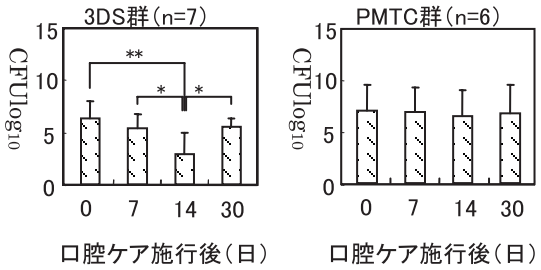


図5　ミュータンスレンサ球菌数の経時的変化

$p < 0.05$　Tukey-Kramer test　*：Bars：S.D.

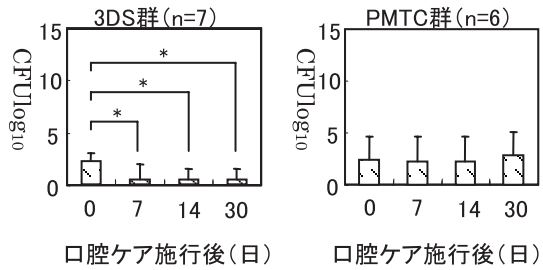


図6　カンジダ菌数の経時的変化

$p < 0.05$　Tukey-Kramer test　*：Bars：S.D.

は有意差はでなかったものの PMTC 術前（Log_{10} = 8.6）と比べ，術後 14 日（Log_{10} = 5.7）で減少傾向を示した。また，カンジダでは PMTC 術前（Log_{10} = 2.1）と比べ，術後 7 日（Log_{10} = 0.5）で有意（$P < 0.05$）に CFU が減少し，14 日後（Log_{10} = 0.4），30 日後（Log_{10} = 0.4）と長期に渡って低値を維持した。

一方，PMTC 群ではミュータンスレンサ球菌で CFU は PMTC 術前（Log_{10} = 7.5）と術後（Log_{10} = 7.0～7.4）でほとんど変化は認められなかった。同様に，嫌気性菌においても PMTC 術前（Log_{10} = 9.0）と術後（Log_{10} = 9.2～9.6），好気生菌においても PMTC 術前（Log_{10} = 9.2）と術後（Log_{10} = 9.2～9.5），カンジダにおいても PMTC 術前（Log_{10} = 2.2）と術後（Log_{10} = 2.1～2.7）と，ほとんど変化は認められなかった（図 3～6）。

考　察：

骨髄移植を受けるすべての患児にとって，移植後の口腔粘膜の不快症状は大きな問題である。それらは患児の QOL を低下させるのみならず，口腔からの感染により全身状態を悪化させる可能性もある。今回，これらの患児に対して移植前から 3DS を応用した口腔ケアプログラムを適用したところ , 口腔内の細菌数を減少させ，それを維持することができた。また口腔粘膜の状態にも改善が見られたことから，3DS が患児の全身状態と QOL の向上に寄与できる可能性が示された。しかしながら放射線療法および移植後の嘔吐感からドラッグリテーナーを使用できない期間もあり，今後の課題も残されている。

成果発表：

学会発表：

免疫抑制児の口腔環境と歯科的対応：坪井　文，鈴木淳司，吉村　剛，海原康孝，中岡美由紀，

角本法子，大谷聡子，大原　紫，松浦和則，香西克之：第 48 回日本小児歯科学会大会（名古屋），2010.

Chemotherapy and radiation against neuroblastoma inhibit forming of permanent teeth：Aya Tsuboi, Junji Suzuki, and Katsuyuki Kozai：第 3 回バイオデンティスト育成プログラム国際ワークショップ（広島），2010.