

# 造血細胞移植患者の 口腔内管理に関する指針

(第1版)

2022年11月

一般社団法人日本造血・免疫細胞療法学会  
Japanese Society for Transplantation and Cellular Therapy  
特定非営利活動法人日本がん口腔支持療法学会  
Japanese Association of Oral Supportive Care in Cancer



## 編者・執筆者

### 【編者】

森 毅彦 東京医科歯科大学医学部 血液内科 医師  
曾我賢彦 岡山大学病院 医療支援歯科治療部 歯科医師

### 【執筆者】

赤川順子 東京都健康長寿医療センター 血液内科 造血細胞移植コーディネーター 看護師  
熱田由子 日本造血細胞移植データセンター 医師  
池浦一裕 慶應義塾大学医学部 歯科・口腔外科学教室 歯科医師  
稲本賢弘 国立がん研究センター中央病院 造血幹細胞移植科 医師  
井上雅美 大阪母子医療センター 血液・腫瘍科 医師  
上野尚雄 国立がん研究センター中央病院 歯科 歯科医師  
内田ゆみ子 前 虎の門病院薬剤部 薬剤師  
大西淑美 兵庫県立尼崎総合医療センター 歯科口腔外科 歯科衛生士  
冲中敬二 国立がん研究センター東病院 感染症科、国立がん研究センター中央病院 造血幹細胞移植科（併任） 医師  
勝良剛詞 新潟大学医歯学総合病院 歯科放射線科 歯科医師  
庄野三友紀 岡山大学病院 臨床栄養部 管理栄養士  
杉浦裕子 岡山大学病院 歯科衛生士室 歯科衛生士  
曾我賢彦 岡山大学病院 医療支援歯科治療部 歯科医師  
園井教裕 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科附属医療教育センター 歯科医師  
高橋郁名代 岡山大学病院 看護部 造血細胞移植コーディネーター 看護師  
角田和之 慶應義塾大学医学部 歯科・口腔外科学教室 歯科医師  
長縄弥生 愛知県がんセンター 頭頸部外科部（歯科） 歯科衛生士  
塚越真由美 国際医療福祉大学病院 看護部 看護師  
土屋勇人 国立がん研究センター中央病院 栄養管理室 管理栄養士  
久野彰子 日本医科大学付属病院 口腔科 歯科医師  
光永幸代 神奈川県立がんセンター 歯科口腔外科 歯科医師  
室 美里 前 岡山大学病院 医療支援歯科治療部 歯科医師  
森 毅彦 東京医科歯科大学医学部 血液内科 医師  
森 有紀 虎の門病院 輸血部・造血細胞移植後長期フォローアップセンター 医師  
山崎知子 埼玉医科大学国際医療センター 頭頸部腫瘍科・耳鼻咽喉科 医師・歯科医師  
山西 整 大阪母子医療センター 口腔外科 歯科医師  
百合草健圭志 静岡県立静岡がんセンター 歯科口腔外科 歯科医師

# CONTENTS

<b>第 1 章</b>	<b>はじめに</b>	<b>1</b>
<b>第 2 章</b>	<b>推奨事項のオーバービュー</b>	<b>3</b>
1	チームとしての口腔管理—チーム医療	3
2	移植前処置開始前—口腔内の評価、歯科治療および指導など	3
3	前処置開始後～移植後急性期：好中球減少期	4
4	移植後早期：好中球回復～数カ月以内	5
5	移植後中後期：数カ月以降～	5
6	移植後晩期：数年以降	7
7	小児患者に特有な事項	7
<b>第 3 章</b>	<b>造血細胞移植：概論</b>	<b>8</b>
1	総論	8
2	ドナーおよび造血細胞の種類	9
1	血縁者間移植	9
2	非血縁者間骨髄・末梢血幹細胞移植（骨髄バンクドナーからの移植）	9
3	臍帯血移植	10
3	造血細胞採取	10
1	骨髄採取	10
2	末梢血幹細胞採取	10
3	臍帯血採取	10
4	前処置および前処置関連毒性	10
1	自家移植の前処置	10
2	同種移植の前処置	11
3	前処置関連毒性	11
5	移植後合併症とその対策	11
1	感染症	11
2	GVHD	11
3	その他の合併症	12
	1 生着不全…12／ 2 血栓性微小血管障害…12／ 3 類洞閉塞症候群…12	
6	造血細胞移植後の中後期・晩期の問題点	12
<b>第 4 章</b>	<b>造血細胞移植患者の口腔管理（総論）</b>	<b>14</b>
1	ヒトの免疫機構	16
2	治療に伴う免疫不全の特徴、時期ごとの感染症の特徴	16
3	造血細胞移植の時期ごとに配慮すべきこと	17
1	移植前	17
2	移植後急性期（好中球減少期）	17
3	移植後早期～中期	18
4	移植後期～晩期	18

4	定期的なフォローアップを行うために	18
<hr/>		
<b>第5章</b>	<b>チームとしての口腔の管理</b>	<b>20</b>
	チーム医療:各職種のかかわり方	
1	はじめに	20
2	推奨される事項と解説	20
<hr/>		
<b>第6章</b>	<b>移植前処置開始前</b>	<b>22</b>
	口腔内の評価、歯科治療および指導など	
1	はじめに	22
2	推奨される事項と解説	22
<hr/>		
<b>第7章</b>	<b>前処置開始後～移植後急性期：好中球減少期</b>	<b>29</b>
	口腔内の感染管理、口腔粘膜障害対策など	
1	はじめに	29
2	推奨される事項と解説	29
<hr/>		
<b>第8章</b>	<b>移植後早期：好中球回復～数カ月以内</b>	<b>42</b>
	感染症(細菌、カンジダ、ヘルペス、その他)、急性GVHDに伴う 粘膜病変、退院指導	
1	はじめに	42
2	推奨される事項と解説	42
<hr/>		
<b>第9章</b>	<b>移植後中後期：数カ月以降～</b>	<b>46</b>
	慢性GVHD・感染症(カンジダ、ヘルペスウイルス、その他)	
1	はじめに	46
2	推奨される事項と解説	46
	1 単純ヘルペスウイルス感染症	50
	2 水痘帯状疱疹ウイルス感染症	50
	3 口腔カンジダ症	50
<hr/>		
<b>第10章</b>	<b>移植後晩期：数年以降</b>	<b>56</b>
	遷延する慢性GVHD、免疫抑制薬を投与されている患者における 感染症(カンジダ、ヘルペスウイルス、その他)・二次がん	
1	はじめに	56
2	推奨される事項と解説	56
<hr/>		
<b>第11章</b>	<b>小児患者に特有な事項</b>	<b>59</b>
1	はじめに	59
2	推奨される事項と解説	59

## 多職種連携に関わる医療職の相互理解のために

1	歯科医師、歯科衛生士とのよりよい連携のために	61
1	1 口腔の解剖、歯科領域で頻用される歯の部位表記	61
2	2 造血細胞移植で問題となることが多い代表的な歯性感染症の病態、評価方法、治療	63
	1 歯周病…63 / 2 齦蝕、歯髄炎、および根尖性歯周炎…66 / 3 智歯周囲炎…67 / 4 歯性上顎洞炎…68	
2	2 口腔粘膜障害の病態	69
3	3 セルフケア能力のアセスメントシートの一例	71
4	4 歯磨剤について	71
	1 歯磨剤とは	71
	2 成分について	71
	3 造血細胞移植患者が使用する歯磨剤に求められること	72
	1 移植前から移植後急性期…72 / 2 移植後中後期以降…72	
	4 実際の製品例	72
5	5 歯ブラシについて	73
	1 歯ブラシとは	73
	2 素材（ブラシ部分）	73
	3 造血細胞移植患者が使う歯ブラシに求められること	74
	1 実際の製品例…75	
	4 補助ブラシについて	75
6	6 造血細胞移植急性期の口腔内観察表および口腔アセスメントシートの一例	76
7	7 CTCAE v3.0 による口腔粘膜障害の重症度評価の例	78
8	8 うがいについて	81
	1 ブクブクうがい（rinse）	81
	2 ガラガラうがい（gargle）	81
	3 含みうがい（soak）	82
9	9 慢性 GVHD の口腔症状の所見と重症度評価—NIH 改変 OMRS による判定例	83
10	10 管理栄養士とのよりよい連携のために—造血細胞移植チームにおける管理栄養士が考えていること	86
	1 適切な栄養管理の実際	86
	1 栄養アセスメント— Act…87 / 2 栄養プランニング— Plan…87 / 3 円滑な栄養療法を行うために…88	
	2 造血細胞移植期の食事について	88
	1 移植前処置開始後～移植後急性期：好中球減少期…88 / 2 移植後早期（好中球回復～数カ月以内）…89 /	
	3 移植後中後期（数カ月以降～）および、移植後晩期（数年以降）…90	
	3 造血細胞移植期の食事についての具体的な対応例	90
11	11 薬剤師とのよりよい連携のために—口腔粘膜障害および慢性 GVHD の口腔症状の発症を視野に造血細胞移植チームにおける薬剤師が考えていること	91
	1 はじめに	91
	2 造血細胞移植チームにおける薬剤師の役割	91
	3 造血細胞移植チームにおける薬剤師業務の実際	92
	1 入院時持参薬確認…92 / 2 移植後に起こり得る口腔粘膜障害と薬剤師による患者モニタリング…92 /	
	3 退院後の服薬に関する薬学的支援…94	

## はじめに

造血細胞移植において口腔合併症は頻発し、その合併症は口腔局所のみならず全身状態の悪化と密接に関連する。移植直後では口腔は口腔粘膜の広範かつ重篤なびらん（口腔粘膜障害）による痛みと感染症、口腔内感染巣に起因する全身的な感染症等が代表的である。さらに、同種移植の生着後では長期にわたり慢性GVHDの口腔症状が問題となりうる。また、口腔における二次がんの発症リスクも高くなる。造血細胞移植における口腔合併症の予防・マネジメントにおいて歯科医師、歯科衛生士は明確な役割をもつ一方、口腔内の管理は多職種連携チームのすべてのメンバーの関心事でなければならない。多職種連携チームのメンバーによりしっかりアセスメントがなされるとともに、患者は、どのように口腔衛生を維持し、いつどのように新たに発生する口腔有害事象について声をあげるべきなのかについて適切に教育されるべきである。そのうえで、患者に新たな口腔有害事象が発生していないか、定期的に多職種連携チームにより再評価されることが重要である。

日本造血・免疫細胞療法学会（前 日本造血細胞移植学会）では、以前から造血細胞移植患者の口腔内管理について議論が重ねられてきた。看護の領域を中心に、1990年代後半から学術集会で口腔内管理に関する発表が増え始め、2000年には造血細胞移植看護ネットワーク小委員会が「造血細胞移植患者の口腔粘膜障害に対するケアのガイドライン作成について」を発表している。その内容は100を超える文献を総覧し、在り方について論じたもので、約20年前にすでに造血細胞移植における口腔合併症対策の重要性が認識され、その在り方への議論がなされていたことの証左である。

一方、造血細胞移植医療の発展は目覚ましく、この20年間で飛躍的な進歩を遂げ、移植成績は格段に向上した。そして、強度減弱前処置による移植が広く行われるようになり、対象は高齢者に拡大している。この潮流の中、治療期間中だけでなく、長期生存者の疾患が根治した後の生活の質も考慮し、造血細胞移植医療の質の向上を図る重要性がさまざまな分野で取り上げられ、実践されている。

造血細胞移植患者への適切な口腔内の管理は国内のみならず国際的にも重要視されている。がん治療における支持療法の国際学会である、Multinational Association of Supportive Care in Cancer/International Society of Oral Oncology (MASCC/ISOO) は、造血細胞移植後の口腔内の管理についての在り方を国際的に示してきた中心的な学会である。MASCC/ISOO Clinical Practice Guidelines for the Management of Mucositis Secondary to Cancer Therapy（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）<sup>1)</sup> を提唱し、数年に一度改訂が行われているが、その内容においては造血細胞移植患者の口腔粘膜障害に対する内容が多く含まれている。また、European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) とも連携し、ポジションペーパー [Basic oral care for hematology-oncology patients and hematopoietic stem cell transplantation recipients: a position paper from the joint task force of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer/International Society of Oral Oncology (MASCC/ISOO) and the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT)] も発表している<sup>2)</sup>。これらは国際的な潮流を知るにあたってきわめて参考になる一方、その内容については残念ながら国において適応のない薬剤等について述べられているところも多く、そのままでは実践応用できない。

日本造血・免疫細胞療法学会は造血細胞移植の適応およびその標準的治療法／支持療法、施設としてのQualityを保つための基準などについて指針 (state of the art) を作成し、造血細胞移植の医療技術の向上と普及を図っている。1997年からガイドライン委員会を設置し、多くの造血細胞移植に関わるガイドライン

を策定してきた。このたび、わが国における実情に即した「造血細胞移植における口腔内管理の指針」を作成することとなった。作成にあたっては、MASCC/ISOOにおける口腔支持療法分野（ISOO）と強い連携関係にある日本がん口腔支持療法学会（Japanese Association of Supportive Care in Cancer: JAOSCC）と合同で作成することとした。造血細胞移植の口腔内管理についての指針は、血液疾患の本体治療を担う移植医と支持療法を行う医療専門職との強固な協働関係なくして作成できるものではないことを認識し、両学会の有識者により執筆され、内容は両学会の委員会等で検討、議論ならびに承認を経たものである。

造血細胞移植医療における口腔内管理は、口腔衛生管理などの重要性などあまりに基本的かつ広く一般的に行われてきた内容が大部分を占め、もはや倫理的にネガティブコントロール・非施行群を設定した臨床研究などの遂行は不可能である。そのため、ガイドラインに資する高いレベルのエビデンスが乏しい領域であり、実際の管理において、高いガイドラインレベルのエビデンスのみに依るのではなく、経験的あるいは実際の観点から推奨される内容も含む指針を策定することになる。そこで実際の有益性・実践可能性に鑑み、本指針では有識者による意見・議論も多分に含め、実臨床で多職種に役立つ指針を作成することを目指した。この背景から、エビデンスレベル、推奨度についての記載は混乱、誤解を避けるために具体的な記載は行っていない。また、造血細胞移植について留意すべき感染症管理など、すでに策定されているさまざまなガイドラインと関連する内容が多い。一方で本書を必要とする対象は血液内科医のみならず、歯科医師、歯科衛生士、看護師、薬剤師、管理栄養士をはじめとする多くの専門職にわたり、その専門性を念頭に、本書のみで造血細胞移植患者の口腔内の管理の特徴ならびに在り方もおおむね理解できるように配慮した。

（森 毅彦、曾我賢彦）

## 推奨事項のオーバービュー

### 1 | チームとしての口腔管理—チーム医療

- ・造血細胞移植が検討された場合、可能なかぎり早い時期から、移植後長期にわたって、医師、看護師、歯科医師、歯科衛生士、管理栄養士、薬剤師、理学療法士をはじめとする多職種連携を実践する。
- ・カルテ等の記載にあたって、共働する多職種に伝わりやすいよう記載方法に配慮する。
- ・患者の痛みは、信頼性、妥当性ともに検証され、共働する各職種が共有できる方法で評価する。

### 2 | 移植前処置開始前—口腔内の評価、歯科治療および指導など

- ・移植前に歯科医師が歯性感染巣の評価を行い、可能なかぎりその除去あるいは減少を目的とした治療を行う。
- ・進行した齲蝕を有し歯髄炎を起こし得る歯は、可能なかぎり移植前に抜髄処置（歯髄除去処置）を施行しておく。
- ・自家移植患者の歯科治療計画の策定にあたっては、高度な好中球減少が起こる一方で、その期間は7～10日程度にとどまることに留意する。
- ・同種移植患者の歯科治療計画の策定にあたっては、造血細胞ソースの種類による生着までの期間の違いと移植後のGVHDならびにそれに対する全身ステロイド投与による骨粗鬆症の予防・治療に用いられるビスフォスフォネート製剤やデノスマブ等の骨吸収抑制薬の投与の可能性も考慮する。
- ・菌血症を伴う歯科処置は、好中球数 1,000/ $\mu$ L 以上での実施を目安とし、移植医との密な連携下で行う。実施時の抗菌薬、G-CSFの必要性などについて、移植医と歯科医師とで事前に十分な協議をすることが望ましい。
- ・止血処置を要する歯科処置の施行は、血小板輸血を行わない場合、血小板数で 50,000 以上を目安とする。血小板数が 50,000/ $\mu$ L 未満の場合には移植医との密な連携下で処置前に血小板輸血を検討する。処置に際して、感染源の除去あるいは量的な減少によるベネフィットと出血および感染リスクを検討し、その必要性について、移植医と歯科医師が連絡をとって事前に協議することが望ましい。
- ・移植前の比較的白血球数が安定している時期に、食渣・歯垢を除去し、しかし歯肉などの周囲軟組織に創をつくらぬような丁寧なプラークコントロールを患者に対して指導し、セルフケアを習得させる。
- ・移植後の口腔粘膜障害予防を目的とした口腔内の局所因子の評価を行うとともに、可能な対策を講じる。
- ・造血細胞移植を受けることが決まったら、看護の一環としてできるだけ早い時期に口腔内の管理に関する患者教育・動機付けを開始する。
- ・看護の一環として、患者のセルフケア能力のアセスメントを行う。
- ・適切な栄養管理を行うことに資するため、管理栄養士に栄養アセスメントを依頼する。
- ・管理栄養士および共働する医療者は、移植前処置開始以降も口腔粘膜障害、下痢、腹痛、嘔気の有無や程度を考慮のうえ、可能であれば経口の経腸栄養を継続することが重要であることを患者に指導する。
- ・薬剤師を中心にして行う持参薬の内容確認や、併用注意・禁忌薬剤の有無、アレルギー・副作用歴、健康食品や市販薬の使用についての確認に各職種が協力する。

### 3 | 前処置開始後～移植後急性期：好中球減少期

#### 〈口腔内の感染管理、口腔粘膜障害対策など〉

- ・移植後急性期の口腔粘膜障害対策および感染対策として、多職種連携で口腔内のアセスメント、口腔衛生指導・管理および粘膜保護を行う。
- ・口腔軟組織の発赤、腫脹、圧痛など口腔内の炎症や感染症を疑う症状を患者が訴えた際、あるいはそういった所見が認められた際は歯科医師の診察を受けさせる。歯科医師は臨床所見が乏しくとも過小評価せず、専門的な立場からの評価を移植医にフィードバックする。
- ・移植前から引き続き、患者に、食渣、歯垢を除去し、しかし歯肉などの周囲軟組織に傷をつくらぬような丁寧なプラークコントロールを指導してセルフケアを励行させるとともに、患者の活動性が低下した際には看護師、歯科衛生士をはじめとする医療者が口腔衛生に関するケアを代償する。
- ・歯磨きの後はブラシの植毛部に食渣が残留していないことを確認し、流水下で十分に洗浄する。保管はブラシのヘッドを上にした状態で風通しのよい場所、または換気のよい場所で乾燥させる。歯ブラシキャップは、ブラシの乾燥を妨げ、細菌の増殖につながるため、使用しない。
- ・適切なプラークコントロールが行えていれば歯磨剤は不要だが、歯磨剤はデンタルプラークを除去する効果に加え、再付着や口臭を予防する効果などがある。使用する場合は口腔粘膜に刺激を与える研磨剤や発泡剤が含まれないものを選択する。また、湿潤剤が配合されたものを早期から使用することは口腔乾燥の予防にもつながる。
- ・義歯の使用は口腔粘膜障害の重症化につながることもあり、必要最小限にとどめる。市販の義歯安定剤の使用は感染管理と粘膜保護の観点から推奨しない。市販の義歯用ブラシを使用し清潔に保つ。市販の義歯洗浄剤の使用を検討する。義歯の樹脂の変質および変形を防ぐために、義歯を使用しないときは洗浄液または水中で保管する。
- ・口腔粘膜障害の臨床所見のグレーディング評価にあたっては、National Cancer Institute (NCI) – Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) ver.3 のグレーディングまたは WHO のグレーディングの使用を推奨する。
- ・口腔粘膜障害の発症および重症化についての一般的な傾向に基づき、予知性をもった口腔内の管理を行う。
- ・造血細胞移植の前処置および GVHD 予防に用いられるメトトレキサートの投与に基づく口腔粘膜障害の重症化の傾向を念頭におき、予知性をもった口腔内の管理を行う。
- ・造血細胞移植の前処置として、大量メルファラン投与（全身放射線照射の有無を問わない）を受ける患者に対し、口腔粘膜障害の予防のため、口腔冷却療法（クライオセラピー）を行う。
- ・生理食塩水、重炭酸ナトリウム液、市販の清潔で刺激がない洗口液あるいは滅菌水による洗口を行わせる。
- ・クロルヘキシジン洗口は推奨しない。
- ・歯科医師が口腔内感染症の制御等を目的として薬剤投与を必要と判断した際は、移植医および薬剤師に必ず連絡し、情報共有をしたうえで処方する。
- ・口腔を含めた真菌感染症対策として、抗真菌薬の予防投与を行うとともに、真菌感染症（口腔咽頭領域の真菌感染症の多くはカンジダ感染症である）を発症した場合はすみやかに治療を行う。
- ・殺細胞性抗腫瘍薬および全身放射線照射に関連する移植後急性期の口腔粘膜障害には、一般に難治性口内炎を効能効果として用いられる口腔用ステロイド外用薬を使用しない。
- ・殺細胞性抗腫瘍薬および全身放射線照射に関連する移植後急性期の口腔粘膜障害対策として、口腔粘膜の保護を徹底する。保護にあたってはワセリンや、がん治療に伴う口腔粘膜障害に特化した粘膜保護材を使用する。口腔乾燥がみられる場合は、アルコール等が含まれず刺激がなく、感染症を助長しない、唾液の代替となる口腔保湿液を使用する。
- ・口腔粘膜障害発症時は口腔内常在菌による感染症を念頭におくとともに、移植後急性期の口腔内は口腔常在菌叢が失われ、抗菌薬耐性の非常在菌が存在する可能性にも留意し、それによる感染症も念頭にお

く。院内感染対策として口腔内の管理にあたる医療者は標準予防策を徹底するとともに、患者の手指等からの水平伝播に留意し手指衛生を徹底させる。

- ・単純ヘルペスウイルス抗体陽性の同種移植患者では、再活性化予防のため、移植前から好中球生着または口内炎が軽快するまでアシクロビルまたはバラシクロビルによる予防を行うことを推奨する。水痘带状疱疹ウイルス抗体陽性の同種移植患者では、それ以降もアシクロビル長期予防投与を行うことを推奨する。
- ・単純ヘルペスウイルス感染症あるいは水痘带状疱疹ウイルス感染症の口腔粘膜症状（带状疱疹では神経領域に一致する皮膚症状も含む）を疑う病変が出現した場合、臨床診断で治療が開始されることが多いが、必要に応じ擦過検体を用いた蛍光抗体法による抗原検査を行う。
- ・口腔単純ヘルペスウイルス感染症の治療にあたっては、アシクロビル、ファムシクロビル、あるいはバラシクロビルを投与し、薬剤耐性単純ヘルペスウイルス感染症では保険適用外であるがホスカルネットの投与を検討する。
- ・限局性の带状疱疹感染症の治療にあたってはアシクロビル、ファムシクロビル、あるいはバラシクロビルを投与する。
- ・口腔内の疼痛に対し、WHO のがん疼痛マネジメントのガイドライン<sup>3)</sup>における鎮痛薬使用の4原則などにより各施設で決められている疼痛管理を実践する。
- ・口腔粘膜障害による疼痛に対する局所の対応として、リドカイン洗口液の使用を検討する。
- ・経腸栄養法における経口摂取が可能な場合は、管理栄養士が食の内容、形態および量の設定を行う。医療者は経口摂取が可能な口腔内に整えるよう努める。

## 4 移植後早期：好中球回復～数カ月以内

〈感染症（細菌、カンジダ、ヘルペス、その他）、急性 GVHD に伴う粘膜病変、退院指導〉

- ・移植医以外の専門職が急性 GVHD に随伴した口腔症状に遭遇した際は、移植医に情報提供するとともに、協働して局所の評価・治療・処置を行う。
- ・口腔軟組織の発赤、腫脹、圧痛など口腔内の感染症が否定できない症状を患者が訴えた際、あるいはそういった所見が認められた際は歯科医師の診察を受けさせる。歯科医師は臨床所見が乏しくとも過小評価せず、画像診断その他の必要な診査を行い、専門的な立場からの評価を移植医にフィードバックする。
- ・口腔カンジダ症の発症に注意するとともに、発症した際は侵襲性カンジダ症に進展しないよう、積極的に治療を行う。
- ・管理栄養士は感染管理上必要な要件を満たした食事の提案および提供を行う。移植に関わる医療者は管理栄養士の指導方針を理解し、経腸栄養法における経口摂取が可能な場合は、その推進に努める。
- ・口腔および歯の感染症のリスクを減らすために、患者とそのケアに関わる全員を対象として、退院前に良好な口腔および歯の衛生状態を維持することの重要性について指導を行う。
- ・退院後の食事について、感染症ならびに免疫抑制薬への影響に注意する必要があることに留意し、患者に関わるすべての医療者が一貫性をもって指導する。

## 5 移植後中後期：数カ月以降～

〈慢性 GVHD・感染症（カンジダ、ヘルペスウイルス、その他）〉

- ・もともと、あるいは移植前に施行した歯科治療によって咀嚼機能が障害されている場合、退院後、あるいは入院中でも全身状態が回復したら、すみやかに機能回復を目的とした歯科治療を実施する。
- ・移植前に歯性感染症に対する十分な治療が未実施である場合は、リスクとベネフィットを考慮のうえ、実施を検討する。移植前の菌血症を伴う歯科治療を行う参考基準に加え、血清 IgG 値および同種移植後では免疫抑制薬の投与状況による感染症のリスクも検討事項に加える必要がある。一般に移植後、期間

が経過するほど感染症のリスクは減少するが、早い時期に歯科治療を行っておくことがベネフィットになることもある。移植医と歯科医師が連携して協議することが望ましい。

- ・クラリスロマイシンおよびエリスロマイシンは、免疫抑制薬として投与されるカルシニューリン阻害薬（タクロリムスやシクロスポリン）の血中濃度に影響することに注意する。アジスロマイシンはカルシニューリン阻害薬の血中濃度に影響する可能性があることに注意する。歯科医師が投与を検討する際は移植医、薬剤師と協議する。
- ・抜歯等の歯槽部外科処置を検討する場合は、ビスフォスフォネート製剤やデノスマブ等の骨吸収抑制薬の投与と免疫抑制薬の投与状況の他に、顎骨線量の確認を必ず行う。
- ・慢性 GVHD の口腔症状の診断は National Institutes of Health (NIH) consensus development project が 2005 年に提唱し、2014 年に改訂された診断基準<sup>4,5)</sup>を用いて診断する。
- ・慢性 GVHD の重症度分類は NIH consensus development project が 2005 年に提唱し、2014 年に改訂された基準<sup>4,5)</sup>を用いる。口腔がスコア化する対象臓器になっている。
- ・慢性 GVHD の治療効果判定基準は NIH consensus development project が 2014 年に提唱した基準<sup>6)</sup>を用いる。口腔が判定にあたっての診断的徴候の一つとなっている。評価指標は NIH 改変 Oral Mucosa Rating Scale (OMRS)<sup>6)</sup>を用いる。
- ・慢性 GVHD の口腔症状の増悪防止目的で、口腔衛生管理をしっかり行う。
- ・単純ヘルペスウイルス感染症、水痘帯状疱疹ウイルス感染症および口腔カンジダ症などの発症に注意し、発症した際は適切な薬物療法と口腔衛生管理を行う。
- ・慢性 GVHD の口腔症状に対して、口腔衛生管理をしっかり行っただけで局所のステロイド治療を積極的に行う。
- ・慢性 GVHD の口腔症状による疼痛に対する局所の対応として、リドカイン洗口液の使用を検討する。
- ・慢性 GVHD の口腔症状により口腔乾燥を呈する患者には、生理食塩水、含嗽薬、市販の刺激がない洗口液、あるいは水道水による洗口を行わせることを検討する。
- ・慢性 GVHD の口腔症状を発症している患者には、齶蝕および歯周疾患の発症および進行予防を目的として緊密な口腔内の評価を受けさせる。
- ・慢性 GVHD の口腔症状を呈している際は、口腔粘膜への刺激を最小限に抑える。
- ・慢性 GVHD の口腔症状による粘膜病変や口腔乾燥、味覚障害などが食事摂取量に影響している際は、栄養状態の評価、指導を管理栄養士に依頼する。
- ・移植医が骨粗鬆症に対する骨吸収抑制薬を投与する際は、骨吸収抑制薬関連顎骨壊死の発症リスクを考慮する。
- ・骨粗鬆症に対しビスフォスフォネート製剤を投与されている患者の歯槽部外科処置に際して、ビスフォスフォネート製剤の休薬の有効性は現時点で統一した見解が得られていない。これまでに発表されているさまざまな見解を基に、移植医と歯科医師が症例に応じて検討する。
- ・骨粗鬆症に対しデノスマブを投与されている患者の歯槽部外科処置に際して、デノスマブの休薬の有効性は現時点で統一した見解が得られていない。これまでに発表されているさまざまな見解を基に、移植医と歯科医師が症例に応じて検討する。
- ・歯槽部外科処置に際して、骨吸収抑制薬を休薬した場合の再開時期は、治療部位の十分な骨性治癒がみられる 2 カ月前後を目安とする。主疾患の病状により投与再開を早める必要がある場合には、術創部の上皮化がほぼ終了する 2 週間を待って術部に感染がないことを確認したうえで投与の再開を検討する。移植医と歯科医師が症例に応じて検討する必要がある。
- ・移植後の食事について相談を受けた場合は、感染症および免疫抑制薬への影響に注意し、移植後経過とともに緩和される制限を医療者間で把握したうえで対応する。
- ・退院後の服薬に関して、薬剤師をはじめとする多職種での薬学的支援体制を構築する。

## 6 移植後晩期：数年以降

〈遷延する慢性 GVHD、免疫抑制薬を投与されている患者における感染症（カンジダ、ヘルペスウイルス、その他）・二次がん〉

- ・遷延する慢性 GVHD の口腔症状に対して、「**5 移植後中後期：数カ月以降～**」に準じた対応を行う。
- ・免疫抑制薬を投与されている患者における口腔内感染症に対して、「**5 移植後中後期：数カ月以降～**」に準じた対応を行う。
- ・移植医が骨粗鬆症に対する骨吸収抑制薬を投与する際は、「**5 移植後中後期：数カ月以降～**」に準じた対応を行う。
- ・骨粗鬆症に対し骨吸収抑制薬を投与されている患者の歯槽部外科処置に際しての休薬は、「**5 移植後中後期：数カ月以降～**」に準じた対応を行う。
- ・歯槽部外科処置に際して、骨吸収抑制薬を休薬した場合の再開時期は、「**5 移植後中後期：数カ月以降～**」に準じた対応を行う。
- ・造血細胞移植後長期フォローアップ（long-term follow-up: LTFU）の一環として、口腔内の二次がん特に重点において継続的なスクリーニングを行う。臨床的な口腔評価ならびに口腔衛生状態の維持のための指導を6カ月、1年、以降年1回実施する。
- ・口腔白板症を呈した場合は口腔癌への移行に嚴重な注意を払う。

## 7 小児患者に特有な事項

- ・口腔内の管理について、本人に対する年齢に応じた説明とともに、親への説明も十分に行い、積極的な参加を推奨する。
- ・動揺を伴う交換期の乳歯について、移植前に抜歯の要否を検討する。
- ・移植が歯の発育、萌出に及ぼす影響を長期的に評価し、適切な口腔内の管理を行う。
- ・二次がんとして口腔扁平上皮癌の発症リスクが高いことに留意し、口腔粘膜について注意して長期的に評価し、適切な管理を行う。

## 造血細胞移植：概論

### 1 総論

造血細胞移植は通常の化学療法や放射線療法により治癒が困難と考えられる造血器腫瘍と再生不良性貧血などの造血不全症が主な適応となる。小児では先天性の免疫不全症などに対しても実施される。疾患ごとの詳細な適応は省くが、再発後および再発リスクの高い急性白血病と根治療法が他にない骨髄異形成症候群に対して広く行われている。

移植前に実施する大量化学療法は患者・疾患背景によって全身放射線照射を併用し、前処置（conditioning）と呼ぶ。より高い抗腫瘍効果を期待するための手段であり、通常の化学療法よりも dose intensity が高く、原疾患の治癒の確率は高まる。しかし、その一方でときに致命的となり得る重篤な副作用・合併症が発生する確率も高いため、厳格な管理が求められる。

造血細胞移植の目的の一つは前処置によって破壊された造血機能の回復である。そして同種造血細胞移植の場合にはもう一つの目的として生着したドナーの免疫担当細胞が起こす免疫反応による抗腫瘍効果〔白血病の場合には移植片対白血病（graft-versus-leukemia: GVL）効果と呼ぶ〕がある。

移植後早期は免疫不全による感染症、前処置や各種薬剤による臓器障害があり、同種造血細胞移植では移植片対宿主病（graft-versus-host disease: GVHD）が重症化した場合には死亡に至り、治療成績に大きく影響する。この移植前後の経過を図 3-1 に示す（非寛解期白血病症例を想定）。中後期以降も遷延する慢性 GVHD、二次がん、不妊などが生活の質（quality of life: QOL）を低下させることがあり、多臓器・多分野に及ぶ問題点を解決していく必要がある。そのため、その管理には入院中だけでなく、一生涯を通じて多職種による全面的なサポートが不可欠である。

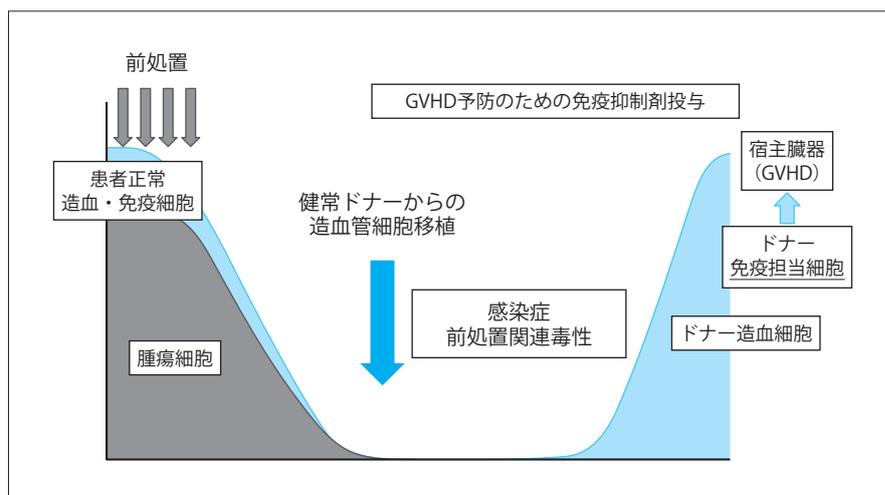


図 3-1 同種造血細胞移植の流れ

## 2 | ドナーおよび造血細胞の種類

造血細胞移植には、自身の細胞をあらかじめ保存しておき移植する自家移植と健常ドナーからの造血細胞を移植する同種移植がある（表 3-1）。その中で自家は骨髄と末梢血幹細胞があり、同種はそれに臍帯血が加わる。簡便性などから自家移植では現在ほとんどの場合、末梢血幹細胞が選択される。自家移植は主に多発性骨髄腫、悪性リンパ腫に対して行われており、前処置も全身放射線照射は含まないものが多いという特徴がある。以下に、主に同種移植に関する詳細を説明する。

表 3-1 造血細胞移植の種類

自家移植	末梢血幹細胞移植 骨髄移植（近年はまれ）
同種移植	末梢血幹細胞移植（血縁者・非血縁者） 骨髄移植（血縁者・非血縁者） 臍帯血移植（非血縁者）

### 1 血縁者間移植

同種移植におけるドナーとしてはヒト白血球抗原 (HLA) 適合血縁者（主に同胞:兄弟姉妹）が最優先される。HLA 適合同胞からの移植では、骨髄と比べて末梢血幹細胞移植では生着（好中球の回復）が早く得られるが、急性・慢性 GVHD が増加する。骨髄か末梢血幹細胞のどちらを選択するかは、患者側の要素としては原疾患の移植時病期、活動性のある感染症合併の有無、ドナー側の要素としてはドナーの希望や健康状態、施設の手術室の都合などから総合的に判断する。なお悪性腫瘍ではない再生不良性貧血では移植後の免疫反応による抗腫瘍効果が不要なため、GVHD が発症することを最大限に抑える必要があり、原則として骨髄が選択される。

HLA 不適合血縁者からの移植も患者の病状やその他のドナーの有無により選択される。HLA1 座不適合血縁者は HLA 適合同胞や HLA アリル（遺伝子型）一致非血縁者に比べると GVHD の増加などにより治療成績は低下するが、短期間での移植が実施可能であるため選択可能なドナーとなる。GVHD の予防効果を強化するために前処置に抗胸腺細胞グロブリン（anti-thymocyte globulin: ATG）\*を使用することが検討される〔\*異種である動物（ウサギやウマ）に対して T 細胞を多く含むヒトの胸腺で免疫して獲られる異種の抗体製剤〕。本剤を投与することで体内にある T 細胞を除去することができ、移植直前あるいは移植後に使用することでドナーの T 細胞を除去して GVHD の予防・治療効果が期待できる。HLA2 抗原以上の不一致（HLA 半合致）血縁者からの移植では十分量の ATG を使用する、あるいは移植後シクロホスファミド（PT-CY）を用いて GVHD に対する予防を行うことで実施可能となる（ハプロ移植）。

### 2 非血縁者間骨髄・末梢血幹細胞移植（骨髄バンクドナーからの移植）

HLA 適合同胞が得られない場合には日本骨髄バンクへ登録して、HLA がアリルレベル（遺伝子型）で一致しているドナーを検索する。これらの HLA が適合するドナーが得られない場合には HLA の一部が不一致の不適合ドナーを検索することになる。HLA 一致ドナーからの移植では骨髄、末梢血幹細胞の選択に関して、後者の件数がいまだ少ないため、わが国では十分な解析が行われていない。しかし、現時点ではその違いは HLA 一致同胞と同様な考え方によいと考えられる。ただし、HLA 不適合ドナーを選択した場合は重症 GVHD の出現に対する慎重な対応が求められる。わが国の骨髄バンクを介したコーディネートには登録から移植まで 4～6 カ月程度の時間を要するため、早期の移植が必要と考えられる場合には臍帯血や HLA 不一致血縁者からの移植を検討する必要がある。

### 3 臍帯血移植

HLA 適合同胞が得られない場合、骨髄バンクドナーとならび臍帯血が選択可能である。特に骨髄バンクドナーのコーディネート期間を病状から待てない場合、HLA 適合ドナーが見つからない場合など積極的に選択される。臍帯血は HLA の適合度が HLA-A、B、DR の 6 座中 2 座不一致まで許容して選択するため、骨髄バンクにて HLA 適合ドナーが見つからない場合にも選択可能になることが多い。

### 3 造血細胞採取

同種移植で骨髄採取、末梢幹細胞採取を実施する場合、健常者であるドナーを扱うため、安全性を確保するために最大限の注意を払う必要がある。ドナーに対して採取の流れ、安全性・合併症のことを十分に時間をかけて説明し、同意を取得する必要がある。中立な立場でドナーに寄り添った説明を心がけ、自由な意思での同意取得を行う。

#### 1 骨髄採取

骨髄採取では患者・ドナーの体重、ドナーのヘモグロビン値、血液型の一致・不一致などの情報からあらかじめ採取量が決定される。術前に必要な自己血貯血を行い、採取中に輸血される（自己血輸血）。気管内挿管管理された全身麻酔下で実施される。採取骨髄はヘパリンと混和することで凝血を防ぎ、また血液型不一致の場合には輸注前に血漿除去、赤血球除去あるいは両者の除去のいずれかを行う必要がある。

#### 2 末梢血幹細胞採取

自家移植の場合には化学療法後に顆粒球コロニー刺激因子（granulocyte-colony stimulating factor: G-CSF）を連日投与し、その回復期に採取される。最近では、G-CSF 単独あるいはプレリキサホル（骨髄から末梢血に造血幹細胞を動員する作用のある CXCR4 ケモカイン受容体拮抗薬）との併用により採取する方法が主流となっている。同種移植の場合にはドナーに G-CSF を連日投与（あるいは持続型 G-CSF 1 回投与）し、4～5 日目に採取される。持続血液分離装置を用いて採取（アフエレーシス）されるため、全身麻酔は必要ない。

#### 3 臍帯血採取

指定された病院にて、同意が得られている妊婦から出産時に臍帯より採取され、各臍帯血バンクに凍結保存される。凍結保存された臍帯血は移植用に選択されると、臍帯血バンクより移植施設へ搬送され、施設内にて移植まで保管され、移植直前に解凍され移植される。

### 4 前処置および前処置関連毒性

#### 1 自家移植の前処置

自家移植では同種移植とは違い拒絶反応がないため、前処置は抗腫瘍効果のみを期待するものである。つまり自家移植はあくまでも化学療法の延長にあり、骨髄毒性を回復させる目的で行われる。そのため、自家造血細胞移植併用大量化学療法と称される。自家移植の適応となる疾患の大部分が悪性リンパ腫と多発性骨髄腫であり、その前処置としては前者には欧米で広く用いられる BEAM 療法の BCNU をわが国で使用可能な MCNU（ラニムスチン）に変更した MEAM（ラニムスチン、エトポシド、シタラビン、メルファラン）や LEED（メルファラン、シクロホスファミド、エトポシド、デキサメタゾン）療法、後者には大量メルファラン療法が使用される。

## 2 同種移植の前処置

同種移植における前処置では抗腫瘍効果に加えて、患者の正常造血・免疫担当細胞を抑制して、患者免疫担当細胞が移植したドナー細胞を拒絶する反応を抑制する効果も求められる。特に再生不良性貧血では抗腫瘍効果は必要ないため、拒絶予防のための免疫抑制効果を強めた前処置が必要となる。

前処置は骨髄破壊の前処置 (myeloablative conditioning: MAC) と強度減弱前処置 (reduced-intensity conditioning: RIC) に分けることができる。MAC の代表的なものには大量シクロホスファミド (CY) に全身放射線照射 (total body irradiation: TBI) 10-12Gy を加えるもの (CY+TBI) と、ブスルファン (BU) を加えるもの (BU-CY) がある。最近では BU 4 日間にフルダラビンを併用するものも MAC として広く用いられている。RIC ではフルダラビンに各種薬剤 [メルファランや BU (2 日間)、CY など] が併用され、ときに低線量の TBI (2 - 4 Gy) が併用されることもある。GVHD 予防目的で ATG が併用されることもある〔[2 ドナーおよび造血細胞の種類](#) [1 血縁者間移植](#) 参照 (p.9)]。

## 3 前処置関連毒性

前処置に関連して発生する毒性を前処置関連毒性 (regimen-related toxicity: RRT) と呼ぶ。嘔気、口内炎・下痢などの粘膜毒性が多く、その他、肝障害、心毒性等がある (表 3-2)。特に粘膜毒性は高度かつ長期に及ぶため、その対応には専門的な知識と経験が求められる。なお造血細胞移植の前処置では血液毒性は必発であり、それは毒性としての評価対象とはしない。

表 3-2 主な前処置関連毒性

粘膜障害 (口内炎、下痢、腹痛)  
嘔気・嘔吐・食思不振  
肝障害 (類同閉塞症候群を含む)  
腎障害  
出血性膀胱炎  
心毒性  
肺毒性  
中枢神経毒性

## 5 移植後合併症とその対策

### 1 感染症

造血細胞移植後には、生理的バリアー (粘膜、皮膚など) の破綻、食細胞 (主に好中球) の減少、細胞性および液性免疫のすべてあるいは一部がさまざまな程度に障害され、複雑な免疫不全をきたす。そのため、細菌、真菌、ウイルス、原虫と多岐にわたる病原体が感染症の原因となり得る。免疫不全の起こる時期や程度は個々の症例によって、選択される移植前処置、幹細胞源、急性、および慢性 GVHD の発症の有無とそれに対する治療などによって大きく異なっている。

細菌、真菌、ヘルペスウイルス感染症の予防のための抗菌薬、抗真菌薬、アシクロビル製剤の予防投与は広く行われ、空気中を浮遊する真菌 (主にアスペルギルス) 対策のために high efficiency particulate air (HEPA) フィルターを装備した防護環境での治療が行われる。詳細は「造血細胞移植ガイドライン—造血細胞移植後の感染管理 (第 4 版)」を参照いただきたい。

### 2 GVHD

GVHD は同種造血細胞移植後にみられるドナーの免疫担当細胞 (主に T 細胞) が患者臓器を障害する免疫反応である。急性と慢性に分類される。急性および慢性 GVHD の標的となる臓器を表 3-3 に示す。

表 3-3 移植片対宿主病で障害される臓器

	障害される臓器
急性	皮膚、消化管*、肝臓
慢性	皮膚、消化管、肝臓 口腔、眼、爪、頭皮・毛、 生殖器、肺、筋・筋膜、関節、 造血・免疫、その他（心臓など）

\*急性 GVHD に伴い口腔粘膜病変を伴うことあり。

わが国ではカルシニューリン阻害剤（シクロスポリンまたはタクロリムス）にメトトレキサート (MTX) あるいはミコフェノール酸モフェチル (MMF) を併用する予防が最も一般的である。ATG は前述のように GVHD の予防に用いられるが、移植後のウイルス感染症、EBV 関連の移植後リンパ増殖性疾患の頻度が高まるため主に重症 GVHD 発症リスクの高い移植で使用される。また前述のように HLA 半合致ドナーからの移植（ハプロ移植）においては、移植後にシクロホスファミドを投与する (PTCY) による GVHD 予防法も広く行われている。

GVHD を発症した場合には皮膚や口腔などで限局性病変であれば局所療法も適応となるが、進行した場合には全身性のステロイド投与が行われる。ステロイドが無効であった場合には ATG、MMF、間葉系幹細胞 (テムセル<sup>®</sup>) などが試みられるが、その予後は不良である。

### 3 その他の合併症

#### 1 生着不全

生着不全は graft failure と呼ばれ、ドナーの造血幹細胞が生着\*しないという移植後の最も危険な病態である (\*生着の定義：一般的に移植後 3 日連続で好中球が  $500/\mu\text{L}$  を超えることを示し、その初日を生着日とする)。生着不全には免疫学的な拒絶反応によるものとドナー造血細胞の機能不全の二つがある。その予後は不良であり、多くの症例で再移植が必要となる。

#### 2 血栓性微小血管障害

Thrombotic microangiopathy (TMA) あるいは移植関連微小血管障害 (transplant-associated microangiopathy: TAM) と呼ばれる。血管内皮の障害により生じる血小板血栓が主病態と考えられており、その原因としてはカルシニューリン阻害剤や前処置で使用される化学療法や全身放射線照射、GVHD、感染症が挙げられている。兆候としては血管内溶血所見（進行性貧血、LDH 上昇、ハプトグロビン低下、破碎赤血球出現）と血小板減少がみられ、消化管障害・腎障害・中枢神経障害を伴うこともある。

#### 3 類洞閉塞症候群

Sinusoidal obstruction syndrome (SOS) のことであり、かつては肝中心静脈閉塞症 (veno-occlusive disease: VOD) と呼ばれていたこともあり、SOS/VOD と表記されることが多い。造血細胞移植の前処置の肝毒性の一つとして肝類洞の内皮障害・閉塞をきたすもので、黄疸、有痛性肝腫大、腹水・体重増加を特徴とする。長らく有効性の確立した治療薬はなかったが、デフィブロチド (defibrotide) がわが国でも使用可能となった。

### 6 造血細胞移植後の中後期・晩期の問題点

移植後急性期は合併症が重篤化しやすいため、入院加療が必要であるが、血球数および体力の回復とともに退院して、外来診療へと移行することが可能となる。しかし、移植後中後期あるいは晩期にもさまざまな合併症や問題が起こる可能性がある。遷延する慢性 GVHD およびそれに対して長期に投与する免疫抑制薬

による感染症などの合併症、二次がん、原疾患の再発などがある。これらの合併症が要因となり、生活の質が大きく低下し、ときには生命が脅かされることもある。これらの中後期・晩期の合併症のマネジメントを行うために、各施設にて long-term follow-up (LTFU) 診療体制が構築されてきている。

(森 毅彦)

## 造血細胞移植患者の口腔管理（総論）

造血細胞移植における感染対策ならびに有害事象対策においては口腔に関連する内容が非常に多く、適切な対応が移植医療の質の向上に果たす役割は大きい。MASCC/ISOO と European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) は共同で造血細胞移植患者の口腔内の管理についてポジションペーパーを公表しており<sup>2)</sup>、移植前後の一貫した口腔管理の概要について図4-1のようにまとめている。

口腔の管理にかかわる医療者は造血細胞移植治療の一連の流れ、各種副作用の好発時期などを理解し、積極的に対策を行う必要がある。

感染	疼痛管理	口腔機能管理	がん自体あるいはがん治療に伴う口腔有害事象への対応	生活の質（QOL）
<p><b>感染予防</b></p> <p>口腔内の評価</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 歯科医師への評価依頼</li> <li>● 菌性感染の量的減少と創を形成させる可能性のある菌や補綴物（冠や義歯）の調整に焦点をあてる</li> </ul> <p>口腔衛生管理</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 歯および舌を清潔に                     <ul style="list-style-type: none"> <li>- 軟毛の歯ブラシで</li> <li>- 傷をつくらず可能なフロスも</li> </ul> </li> <li>● うがいの励行</li> <li>● うがいができない場合は、滅菌カーゼなどで保証</li> </ul> <p>感染症予防</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 施設における口腔カンジダ症およびウイルス感染症予防対策プロトコルの実施</li> </ul>	<p><b>疼痛管理</b></p> <p>局所の創の形成防止</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 歯科医師への評価依頼</li> <li>● 局所の創形成の原因を少なくする</li> </ul> <p>痛みの評価</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 一貫性のある評価を（例：0～10段階の評価やWHOラダー）</li> </ul> <p>診断</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 痛みの原因について歯科医師に助言を求め</li> </ul> <p>歯・口腔由来の痛み</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 外科的手段によらない対応</li> </ul> <p>除痛</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 施設における疼痛管理プロトコルの実施：局所および全身的な鎮痛剤</li> </ul> <p>診断</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 痛みの原因について歯科医師に助言を求め</li> </ul>	<p><b>口腔機能管理</b></p> <p>咀嚼機能</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 咀嚼困難がないか患者に問診</li> <li>● 必要に応じて歯科医師を紹介</li> </ul> <p>発語：口腔乾燥対策</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 以下の利用                     <ul style="list-style-type: none"> <li>- シュガーフリーのガム／飴（酸性が強くないもの）</li> <li>- 口腔乾燥症に適した歯磨剤</li> <li>- 唾液代替剤は第一選択</li> <li>- 頻回のつかい</li> </ul> </li> </ul> <p>食事</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 嚥食の原因とならず、酸味が強くなく、糖をつくらない食事の推奨</li> </ul> <p>タイミンング</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 継続した歯科治療や予防対策で最良のタイミングについて移植医、歯科医師に助言を求め</li> </ul>	<p><b>がん自体あるいはがん治療に伴う口腔有害事象への対応</b></p> <p>口腔内の評価</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 専門の歯科医師への評価依頼</li> </ul> <p>気づき・発見</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 可能性のある所見・症状の気づき・発見</li> <li>● 対応について専門の歯科医師に助言を求め</li> </ul> <p>口腔乾燥症</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 以下の利用                     <ul style="list-style-type: none"> <li>- シュガーフリーのガム／飴（酸性が強くないもの）</li> <li>- 口腔乾燥症に適した歯磨剤</li> <li>- 唾液代替剤</li> <li>- 頻回のつかい</li> </ul> </li> </ul> <p>口腔に関する晚期障害についての意識付け</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 移植後晚期障害についての患者教育</li> </ul> <p>口腔乾燥症</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 以下の内容について意識付け                     <ul style="list-style-type: none"> <li>- 口腔衛生管理の励行</li> <li>- フッ化物の応用</li> <li>- 過剰なシヨ糖の摂取を避ける</li> </ul> </li> <li>● 以下の利用                     <ul style="list-style-type: none"> <li>- 唾液分泌促進剤</li> <li>- シュガーフリーのガム／飴（酸性が強くないもの）</li> <li>- 唾液代替剤</li> <li>- 頻回のつかい</li> </ul> </li> </ul> <p>開口障害</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 開口訓練の検討</li> <li>● 定期的な歯科受診の意識付け</li> <li>● 口腔衛生管理の励行</li> </ul> <p>慢性GVHD（口腔粘膜、唾液腺）</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 対応について専門の歯科医師に助言を求め</li> <li>● 定期的な歯科受診の意識付け（扁平上皮癌のリスクに対して）</li> </ul>	<p><b>生活の質（QOL）</b></p> <p>患者教育</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 移植にあたって起こり得る口腔有害事象についての情報提供</li> </ul> <p>味覚障害</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 可能な範囲での経口栄養摂取の継続</li> </ul> <p>口腔乾燥症</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 以下の利用                     <ul style="list-style-type: none"> <li>- シュガーフリーのガム／飴（酸性が強くないもの）</li> <li>- 口腔乾燥症に適した歯磨剤</li> <li>- 唾液代替剤</li> <li>- 頻回のつかい</li> </ul> </li> </ul> <p>口腔に関する晚期障害についての意識付け</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 移植後晚期障害についての患者教育</li> </ul> <p>口腔乾燥症</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 以下の内容について意識付け                     <ul style="list-style-type: none"> <li>- 口腔衛生管理の励行</li> <li>- フッ化物の応用</li> <li>- 過剰なシヨ糖の摂取を避ける</li> </ul> </li> <li>● 以下の利用                     <ul style="list-style-type: none"> <li>- 唾液分泌促進剤</li> <li>- シュガーフリーのガム／飴（酸性が強くないもの）</li> <li>- 唾液代替剤</li> <li>- 頻回のつかい</li> </ul> </li> </ul> <p>開口障害</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 開口訓練の検討</li> <li>● 定期的な歯科受診の意識付け</li> <li>● 口腔衛生管理の励行</li> </ul> <p>慢性GVHD（口腔粘膜、唾液腺）</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 対応について専門の歯科医師に助言を求め</li> <li>● 定期的な歯科受診の意識付け（扁平上皮癌のリスクに対して）</li> </ul>
<p><b>感染</b></p> <p>ウイルス感染症</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 抗ウイルス薬の予防投与の検討</li> </ul> <p>カンジダ感染症</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 局所または全身への抗真菌薬投与の検討</li> </ul> <p>菌性感染症</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 定期的な歯科受診の推奨</li> </ul> <p>口腔衛生</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 良好な口腔衛生と歯科疾患の予防のための患者教育</li> </ul>				

図 4-1 移植前～後の一貫した口腔管理の概要<sup>2)</sup>

## 1 | ヒトの免疫機構

ヒトの免疫機構を表 4-1 にまとめる。ヒトの免疫は、これらが協働することで成立する。移植後の時期によって、どの機構が障害されるかにより、発症しやすい感染症の種類は異なる。

生理的バリア（物理的防御）として、皮膚、粘膜が代表的である。カテーテル挿入や、抗腫瘍薬の有害事象などで皮膚や粘膜が障害され、上皮の生体防御機構に破綻が生じると病原体が侵入する。生理的バリア（化学的防御）として、口腔では、唾液中に含まれるリゾチーム、ラクトフェリン、およびラクトペルオキシダーゼなどの抗菌作用を有する酵素が代表的である。加えて、健康な状態では、粘膜、皮膚に構成される常在細菌叢が生物学的バリアとして機能する。常在細菌が結合部位、栄養面で非常細菌の結合阻害をするとともに、抗菌性物質も産生する。一方で、易感染状態で生理的バリアが破綻すると、常在細菌による感染症が生じることがある。また、感染症予防や治療で抗菌薬などが投与されることにより、常在細菌叢は変化し、非常細菌や真菌による感染症が増加する。

自然免疫は、侵入してきた病原体などをいち早く感知し、排除する仕組みであり、免疫担当細胞のうち好中球、マクロファージ、そして樹状細胞といった食細胞が活躍する。また、リンパ球のうち、ナチュラルキラー（natural killer: NK）細胞も自然免疫で活躍し、ウイルスで感染した細胞や、突然変異により発生した異常な細胞、腫瘍細胞を認識して破壊する。

獲得免疫は液性免疫と細胞性免疫に大別される。液性免疫は、B 細胞と抗体が中心となる免疫反応である。抗原と結合した抗体は補体経路を活性化する。補体はオプソニン化、食細胞の炎症部位への誘導、溶菌、細胞障害などで生体防御に貢献する。細胞性免疫はヘルパー T 細胞やキラー T 細胞が活躍する免疫反応である。これらは樹状細胞から病原体の情報を得て活性化する。ヘルパー T 細胞は感染した部位のマクロファージを活性化させ、病原体の排除に関わる。キラー T 細胞は、病原体に感染した細胞ごと病原体を排除する。同種造血細胞移植後の患者は、GVHD の予防や治療目的で免疫抑制薬が投与されるが、免疫が低下して感染症を発症しやすくなる。

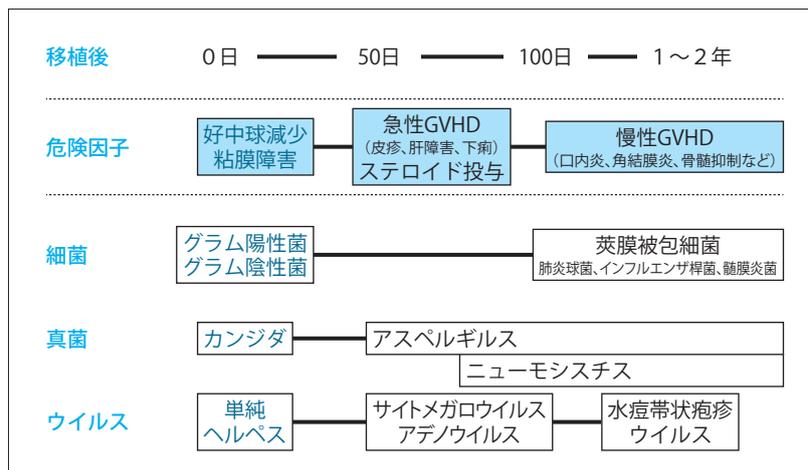
表 4-1 ヒトの免疫機構

生理的バリア（物理的・化学的防御）	皮膚、粘膜、抗菌性を有する酵素（リゾチーム等）	
生物学的バリア	常在細菌叢	
自然免疫	食細胞（好中球、マクロファージ、NK 細胞）	
獲得免疫	液性免疫	B 細胞、形質細胞、抗体、補体
	細胞性免疫	T 細胞、マクロファージ

## 2 | 治療に伴う免疫不全の特徴、時期ごとの感染症の特徴

移植前処置として、大量の抗腫瘍薬の投与や全身放射線照射が行われる。腫瘍細胞だけでなく正常造血細胞・免疫担当細胞も障害され、免疫が極度に低下することから、感染症のリスクが非常に高くなる。さらに、同種移植後の GVHD は口腔を含む消化管粘膜の宿主組織の障害をこすことがある。GVHD に対する免疫抑制療法により感染症のリスクは高くなる。

造血細胞移植後の時期によって好発する感染症は異なる。造血細胞移植後の時期別の危険因子と好発する感染症を図 4-2 に示す。口腔内が原因となる、あるいは口腔内に症状を呈する感染症は多く、これらを念頭において移植後患者の口腔内の管理を行う必要がある。

図4-2 造血細胞移植後の時期別の危険因子と好発する感染症<sup>7)</sup>

### 3 造血細胞移植の時期ごとに配慮すべきこと

#### 1 移植前

造血細胞移植に伴う易感染状態では、口腔粘膜障害などによる上皮の生体防御機構の破綻で局所から侵入した病原体が、重篤な全身性感染症を引き起こす可能性がある<sup>8)</sup>。また、デンタルプラークの付着および歯肉の炎症と、歯磨きによる菌血症との関連を調べたところ、システマティックレビューの手法では有意差がなかったが、メタアナリシスの手法では、デンタルプラークの付着量が多い、あるいは歯肉の炎症が強い場合、歯磨き後の菌血症の頻度が有意に増加していたとする報告がある<sup>9)</sup>。移植前の時点から、治療中の口腔内環境を良好な状態に維持することを目的としたセルフケアについての指導や、口腔衛生管理を患者に対して行うことは、口腔局所に起因する全身感染症を予防し得る。

移植前に歯性感染症を評価し、さらに歯性感染源の除去あるいは量的減少を目的とした治療を行う。移植後に問題となる歯性感染症では、辺縁性歯周炎（慢性歯周炎）、根尖性歯周炎（重度の齶蝕で歯根から顎骨への慢性感染をきたしているもの）、および智歯周囲炎が代表的である。病態の詳細については「第12章 参考資料」(p.63～69)に示す。厚生労働省の平成28年歯科疾患実態調査<sup>10)</sup>では、20歳以上の成人はどの年代においても30%程度が未治療の齶歯を有しており、6mm以上の歯周ポケットを保有する重度歯周病患者は、50歳以上で10%にのぼる。歯周病は、発熱性好中球減少症等の全身感染症との関連が示唆されている<sup>11,12)</sup>。造血細胞移植が予定されている患者に対して、移植前の時点で歯性感染症の評価を実施しておくことが推奨される。

口腔内感染症は移植前の治療が推奨されるが、造血細胞移植を要する患者は通常、比較的短期間で化学療法や前処置を開始する必要があることが多い。そのため、治療前の口腔スクリーニングにより歯性感染症が見つかった場合も、化学療法を開始する前に効果的な歯科治療を行うのに十分な時間がないことがある。一方、治療が不可能であったとしても評価により口腔内感染症の有無を知っておくことは造血細胞移植の感染管理上、有用な情報となる。

また、移植前から低栄養状態であると、入院期間が延長し、死亡率が増加する傾向にある<sup>13)</sup>。義歯の不適合など、口腔の機能的な問題で経口摂取に差し支えが生じている場合は、必要な歯科治療を可能な範囲で行っておくなど、機能的な観点からも口腔の管理を行っておくことが望ましい。

#### 2 移植後急性期（好中球減少期）

前処置による骨髄機能破壊のため、好中球が著明に低下（多くの患者でゼロとなる）する時期が2～3週

間ほど続き、発熱性好中球減少症が高頻度に生じる時期でもあるため注意を要する。また、単純ヘルペスウイルスの再活性化にも注意を要し、細やかな口腔管理を要する時期となる。

前処置の抗腫瘍薬、全身放射線照射によって、高度な粘膜障害が起こることで生理的バリアが破綻し、口腔や消化管粘膜から病原体が侵入しやすくなる。好中球数が低下する期間と、粘膜障害が起きる時期が重なることは多く、重篤な感染症を発症しやすい時期である。ある大規模な前向き研究では骨髄破壊的前処置を受けた移植患者の99%に口腔粘膜障害が生じ、67.4%はWHO粘膜障害スケールで最大グレード3および4の重症であった<sup>14)</sup>。一方、口腔衛生管理や口腔粘膜の保護等の適切な口腔内の管理で口腔粘膜障害の発症は減少し、重症化を避けられることが示されている<sup>15-19)</sup>。

### 3 移植後早期～中期

好中球回復後の移植後中期も引き続き易感染状態にある。患者自身による口腔衛生管理が励行される必要がある。病棟で患者に対応する看護師等の医療者は口腔内を評価し、その結果を多職種と情報共有する。また、評価した結果に基づき、必要な口腔衛生指導や粘膜保護を目的とした口腔内の保湿を行い、口腔粘膜障害に対応し、感染症の発症を予防する。さらに、患者自身によるセルフケアが困難な場合は医療者が患者をサポートする。

### 4 移植後期～晩期

移植後期は口腔内を含め、GVHD発症の有無をあらゆる医療者が評価し、疑わしい所見がある場合はただちに情報共有する。移植後早～中期と同様に徹底した口腔衛生管理と保湿を行う。

急性GVHDは移植後早期に皮膚、消化器、肝臓が標的になり、慢性GVHDは、移植からおおよそ3カ月以降に発症することが多く、多臓器（目、口腔、肺、筋肉、内分泌など）が標的となり得る。口腔に関しては、粘膜炎、粘膜萎縮、歯肉炎、疼痛、唾液分泌低下、さらにそれに伴う齶蝕なども生じる<sup>5)</sup>。慢性GVHDの口腔症状は患者のQOLに大きく影響するため、管理が重要である。慢性GVHDでは、治療として全身的なステロイド治療を要することがあり、合併する感染症のリスクは、ステロイドの投与量・期間に比例して上昇するため注意が必要である<sup>20)</sup>。慢性GVHDの評価については、日本造血・免疫細胞療法学会の「造血細胞移植ガイドライン—GVHD（第4版）」（2018年4月発行）に示されている<sup>21)</sup>。重症度分類はNIH consensus development projectが2005年に提唱し、2014年に改訂された基準<sup>4,5)</sup>を、治療効果判定基準はNIH consensus development projectが2014年に提唱した基準を用いる<sup>6)</sup>。これらに基づき、多職種で適切な評価ならびにそれに基づいた対応に努める。

移植前に施行した歯科治療で咀嚼機能が低下している場合、診療室での歯科受診が可能であれば、咀嚼機能回復を目的とした義歯作成等の歯科治療を行う。咬合機能の回復は栄養管理の観点からも重要である。移植前に未完了であった齶蝕や歯周病等の歯性感染症への治療が必要な場合も、移植医と歯科医師が連携して、歯科治療を進める必要がある。

さらに、造血細胞移植後長期フォローアップ（long-term follow-up: LTFU）の一環として、口腔内の二次がんの早期発見に重点をおいたフォローアップを行う。

## 4 定期的なフォローアップを行うために

造血細胞移植後は生涯にわたるLTFUが重要である。これは、移植後、長期にわたり、節目となる時期に定期受診を行うことで、移植後晩期合併症の予防や早期発見、治療を行うことが可能となる。移植後晩期の生命予後に関わる重篤な合併症には、感染症、慢性GVHD、肺合併症、二次がんなどが報告され、晩期の合併症は口腔をはじめとした多臓器、多診療領域にわたっている<sup>22)</sup>。

国際的にも、長期生存者の晩期合併症の管理が重要視されており、各国の移植学会が協力して晩期合併症のスクリーニングと予防ガイドラインが作成されている<sup>23)</sup>。わが国では2012年に「移植後患者指導管理料」

が保険収載され、以降、LTFU を行う施設が増えつつある<sup>24)</sup>。

日本造血・免疫細胞療法学会の「造血細胞移植ガイドライン—移植後長期フォローアップ」では、移植後6カ月、1年、以降毎年の歯科検診が推奨されている<sup>25)</sup>。口腔合併症のリスクが高い症例ではさらに頻回な評価が重要となる。

晩期死亡の原因として問題になるものに二次がんがあるが<sup>22,26)</sup>、日本人では、口腔癌、食道癌、大腸癌の順で頻度が高いとされている<sup>27)</sup>。口腔は造血細胞移植後の固形癌の好発部位であり、その多くは扁平上皮癌である。若年者、TBIによる放射線被曝、慢性GVHDの発症は口腔癌発症の危険因子である。定期的な歯科受診、口腔管理は口腔癌の早期発見にもつながるため推奨されている。

(山崎知子、園井教裕、百合草健圭志、曾我賢彦)

## チームとしての口腔の管理 チーム医療：各職種のかかわり方

### 1 はじめに

造血細胞移植患者の口腔の管理では、医師、歯科医師、歯科衛生士、看護師、薬剤師、管理栄養士といった多職種がさまざまな場面で関わる。おのおのが専門家として自身のもつ知識と経験を最大限に活用して、個々の患者に最適なタイミングで最良のケアを提供することが求められる。しかし、それぞれの専門家が独立して携わるのではなく、リアルタイムに情報共有することで密に連携して、専門家集団（チーム）としてその診療にあたることが求められる。

### 2 推奨される事項と解説

- ・造血細胞移植が検討された場合、可能なかぎり早い時期から、移植後長期にわたって、医師、看護師、歯科医師、歯科衛生士、管理栄養士、薬剤師、理学療法士をはじめとする多職種連携を実践する。

造血細胞移植を受ける患者に対する歯科治療は、原疾患の病状や治療上、内容的に、あるいは時間的に制約されることが多く<sup>28,29)</sup>、治療計画はこのことに留意して立案する必要がある。したがって、造血細胞移植が検討される場合には、可能なかぎり早い時期から歯科医師も関わり、患者の歯科治療ならびに口腔の管理についての検討が開始されるべきである。造血細胞移植前に抜歯や歯周病治療などの施行が必要なケースは多く、専門的な口腔衛生処置ならびに口腔衛生指導が必要である。これらの介入に必要な十分な時間を確保するため、歯科へのスクリーニングおよび治療の依頼は可能なかぎり早い時期に行われるべきである。

口腔衛生管理においては歯科衛生士の専門性が非常に有用である。また入院中の口腔の管理は看護の一環として行われる必要がある。セルフケアが可能かどうかのアセスメントにおいては、看護記録の情報共有とともに腕や手指の運動機能に関する理学療法士や作業療法士の評価の情報共有が有用である。薬剤投与に伴う有害事象や副作用対策にあたって薬剤師の専門性が有用である。

栄養摂取の管理にあたっては管理栄養士の専門性が有用である。患者個別の栄養サポートを実施すべきであり、栄養アセスメントと栄養学的介入は造血細胞移植を成功に導く重要な要素である<sup>30)</sup>。自家造血細胞移植で、多職種連携による栄養サポートで移植に関連する合併症が減り、入院期間の短縮につながり、患者のQOLを向上させ、さらには医療費削減が可能であるとする報告がある<sup>31)</sup>。また、低体重・栄養失調は移植後の転帰を悪化させる独立した危険因子であることが示されている<sup>32,34)</sup>。

適切に機能する多職種連携は移植患者のQOLや治療成績を向上させる。

- ・カルテ等の記載にあたって、共働する多職種に伝わりやすいよう記載方法に配慮する。

造血細胞移植を行う大部分の施設では、多職種の情報を共有することが場所を選ばずに可能な電子カルテが運用されており、移植患者の口腔の管理に必要な情報の共有にあたり有用である一方、共働する各職種で

専門性の高い略語や表現があり、相互理解を妨げることがある。各職種は、共働する他の職種が容易に理解できる記載を心がける必要がある。

- ・患者の痛みは、信頼性、妥当性ともに検証され、共働する各職種が共有できる方法で評価する。

患者の訴える痛みの程度は共働する各職種で共有する頻度が非常に高く、信頼性、妥当性ともに検証され、臨床の場で用いられている、Numerical Rating Scale (NRS)、Visual Analogue Scale (VAS)、Verbal Rating Scale (VRS) といった評価方法 (図 5-1) で行うことが望ましい。「自制内」などの記載は避けるべきである。

NRS は、痛みを 0 から 10 の 11 段階に分け、痛みが全くないのを 0、考えられるなかで最悪の痛みを 10 として、痛みの点数を問うものである。VAS は、100mm の線の左端を「痛みなし」、右端を「最悪の痛み」とした場合、患者の痛みの程度を表すところに印を付けてもらうものである。VRS は 3 段階から 5 段階の痛みの強さを表す言葉を数字の順に並べ (例：痛みなし、少し痛い、痛い、かなり痛い、耐えられないくらい痛い)、現在の痛みを表している言葉を選んでもらうことで痛みを評価するものである。Face Pain Scale (FPS) は、図 5-1 に示すように、現在の痛みが一番合う顔を選んでもらうことで痛みを評価するものであり、3 歳以上の小児の痛みの自己評価において有用性が報告されている。これらのうち一般的には NRS が推奨される<sup>35)</sup>。

なお、FPS は、痛み以外の気分を反映する可能性や、段階が少なく痛みを詳細に評価できない可能性が指摘されている<sup>36)</sup>。

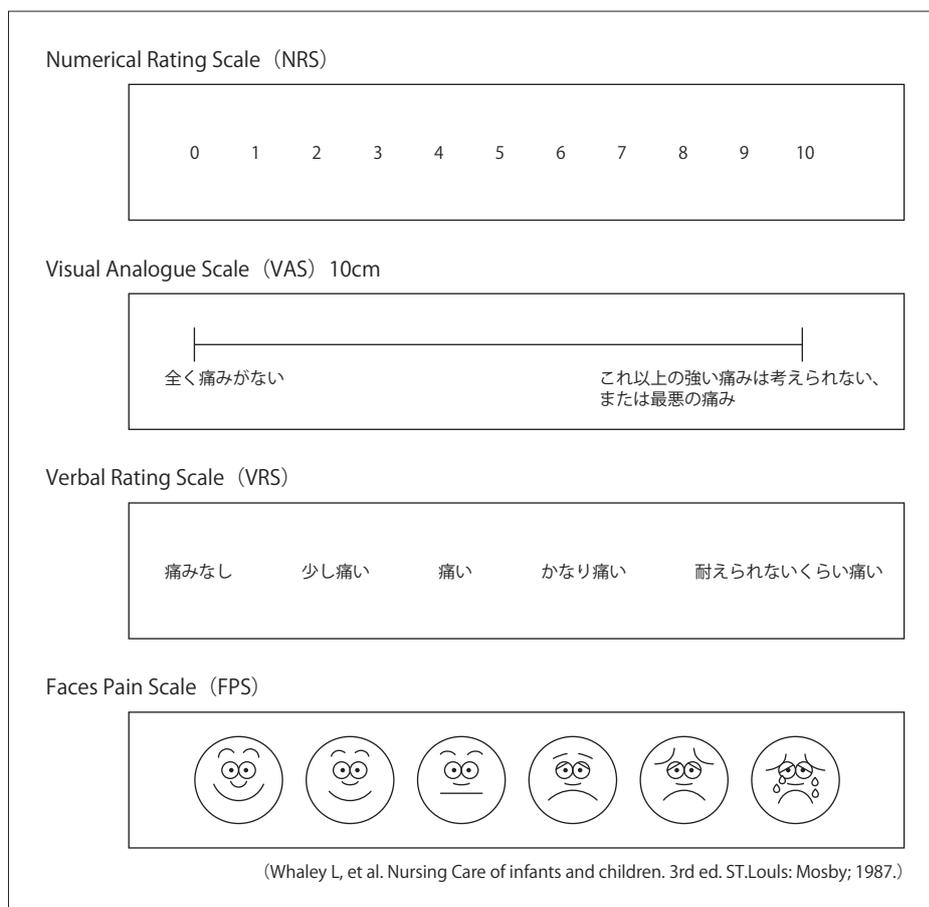


図 5-1 患者の痛みの評価方法<sup>35)</sup>

## 移植前処置開始前 口腔内の評価、歯科治療および指導など

### 1 はじめに

造血細胞移植前の口腔内の評価では、菌性感染巣の観点、ならびに移植後の口腔粘膜障害予防を目的とした口腔内の局所因子の評価が重要である。近年、強度減弱前処置による移植が一般的なものとなり、わが国における造血細胞移植の適応が高齢化している背景から、歯周病などの菌性感染症を有する移植患者が増えている。また、すでに比較的多くの歯を喪失し、義歯を使用している患者が造血細胞移植を受けることも多くなっている。不適切な義歯は口腔粘膜障害の増悪因子となる。このような背景から、菌性感染症の評価と移植後の口腔粘膜障害予防を目的とした口腔内の局所因子の評価の必要性が高くなっている。

### 2 推奨される事項と解説

- ・ 移植前に歯科医師が菌性感染巣の評価を行い、可能なかぎりその除去あるいは減少を目的とした治療を行う。

血液腫瘍に対する化学療法あるいは造血細胞移植施行前の患者への歯科治療の必要性を示す報告として、患者 1,000 人を対象とした際、歯科治療を受けていなかった群では 318 人が全身性感染症を発症した一方で、受けた群では 250 人と少なかったことを示した報告がある<sup>37)</sup>。また、1966 年から 2006 年の間で MEDLINE/PubMed に掲載された論文を対象とし判別分析を行った研究がある<sup>38)</sup>。分析に用いることができた報告<sup>37,39,40)</sup>は限られているが、造血細胞移植施行前の歯科治療は、患者 10,000 人のうち 18 人の死亡を防ぎ、全身性感染症が約 1/3 に減少したことが示されている<sup>38)</sup>。これらの結果より、たとえ無症状であったとしても、菌性感染症や口腔内感染症の有無を評価することは移植後の感染症を減らし、移植成績を向上させることが期待され、重要である。わが国の報告でも口腔内感染症と造血細胞移植後の敗血症の関連を示すものがある<sup>41,42)</sup>。口腔内感染症を診査および管理することで、口腔由来の感染症および発熱のリスクは低減することが報告されている<sup>12,43-47)</sup>。

口腔内感染巣で代表的なものとして、辺縁性歯周炎（慢性歯周炎）、根尖性歯周炎、智歯周囲炎がある。また、上顎臼歯部の重度の歯周病あるいは根尖性歯周炎は菌性上顎洞炎の原因となることがある。歯周病について、わが国において厚生労働省が 2016 年に実施した歯科疾患実態調査<sup>11)</sup>によれば、50 歳以上の一般人口において 4 mm 以上の歯周ポケットを有する者（これは歯周病に罹患している者とほぼ同義となる）の割合は国民のほぼ半数かそれを超えており、6 mm 以上の歯周ポケットを有する者（中等度～重度の歯周炎に罹患している）は約 1 割かそれを超える。造血細胞移植の適応が高齢患者にも広がる昨今の背景を考えると、歯周病を有することを疑って評価を行っておくべきである。

造血細胞移植にあたっては CT による全身的な感染巣の検索が通常なされるが、一般的に行われる CT 撮影のスライス幅（5 mm 以上）は菌性感染症を確認するにあたって広すぎる。また、冠などの金属によるアーチファクトで読影が困難であることが頻繁にある。そのため、歯科医師による専門的な診査により口腔内感染巣を検索し、評価していくことが必要である。歯科医師が日常の診察で頻用するエックス線検査は口腔内感

染巣の評価にあたってきわめて有用である。視診による口腔衛生状態ならびに歯肉等の軟組織所見の評価も重要であるが、好中球数が減少した患者においては発赤・腫脹等の炎症所見は修飾され、実際よりも軽く見えることが多い。移植医と連携のうえ、全身および血球数の状態が許せば、歯科医師による歯周組織検査を行い、歯周病の詳細な評価も行うべきである。

評価したにもかかわらず、移植前の歯科治療・処置が時間的にあるいは血球数の状態から制約されるケースがよくある。たとえば抜歯等の歯槽部外科処置を行う際は、ひとえに抜歯といってもその処置の侵襲はさまざまであるが、理想的には10～14週間程度の治癒期間を確保することが望ましく、American Society for Transplantation and Cellular Therapy (ASTCT) のガイドライン<sup>48)</sup>はこのことについてエキスパート・オピニオン（専門家の見解）<sup>49)</sup>に基づくものでありながら“Should always be offered”と最上位の推奨レベルを与えている。しかし、原疾患の病勢コントロール上、このような期間を設けることが困難あるいは不可能なケースはよくある。そのような場合、侵襲が少ないあるいは伴わない方法で感染源の量的な減少を図れるケースも往々にしてある。典型的な例として、たとえ重度の歯周病罹患歯に対して、感染源の完全な除去を目的とした抜歯処置が不可能であったとしても、口腔衛生管理を行うことで相応の感染源の量的な減少を行えることがある。また、移植期に感染症の徴候がみられた際、口腔内感染巣が由来か否かの判断にあたって、移植前に実施されていた口腔内の専門的な評価は有用となる。

造血細胞移植で問題となることが多い代表的な菌性感染症の病態、評価方法、治療の詳細については、「第12章 参考資料」(p.63～69)を参照。

- ・ 進行した齶蝕を有し歯髄炎を起こし得る歯は、可能なかぎり移植前に抜髄処置（歯髄除去処置）を施行しておく。

前処置から移植後、好中球が生着するまで、原則として患者は防護環境から出られず、歯科用切削器具がある診療室での歯科治療は不可能である。進行した齶蝕は歯髄の炎症（歯髄炎）を惹起し、激痛を引き起こすことがある。通常、このような病態では抜髄処置（歯髄除去処置）が適応となるが、防護環境ではこの処置の施行が不可能である。一般的な歯科治療では齶蝕除去後、歯髄炎が惹起されるか否かの経過観察を行い、可能であれば歯髄の保存を試みることも多くあるが、造血細胞移植を受ける患者が進行した齶蝕を有し、歯髄炎を呈する可能性がある歯には、可能なかぎり移植前に抜髄処置を施行しておく。

- ・ 自家移植患者の歯科治療計画の策定にあたっては、高度な好中球減少が起こる一方で、その期間は7～10日程度にとどまることに留意する。

自家移植では高度な易感染状態になるものの、好中球減少の期間は7～10日程度にとどまる。また生着不全やGVHDのリスクがない。しかし、免疫抑制薬の投与はないが、好中球生着後も、液性免疫や細胞性免疫はやや低下した状態が遷延する。菌性感染巣の除去および減少を目的とした歯科治療を移植前に施行しておくことは重要であるが、骨開削を伴う智歯抜歯等、高侵襲で移植日程にも影響を及ぼし得る歯科治療については、原疾患の状態を鑑み、抗菌薬や局所の洗浄等による感染巣のコントロールとどちらにベネフィットがあるか、移植医と十分に検討すべきである。

- ・同種移植患者の歯科治療計画の策定にあたっては、造血細胞ソースの種類による生着までの期間の違いと、移植後のGVHDならびにそれに対する全身ステロイド投与による骨粗鬆症の予防・治療に用いられるビスフォスフォネート製剤やデノスマブ等の骨吸収抑制薬の投与の可能性も考慮する。

造血細胞ソースとして臍帯血を用いた場合、骨髄や末梢血造血幹細胞の移植に比べ、移植から好中球生着までの期間が長く、感染症発症のリスクが高くなる傾向にある。したがって、移植前に口腔内感染巣の除去を計画するにあたって、造血細胞ソースも考慮して検討されるべきである。

なお、骨髄バンクドナー（非血縁者）からの移植の際にはドナーコーディネートの関係から、移植日程を変更することがきわめて難しく、歯科治療がこの移植日程に影響を及ぼすことがないように計画を立てるべきである。

口腔にGVHDが出現している状態での歯科治療は非常に困難になる。また移植後はGVHDに対して全身性ステロイドが投与されることも多く、その場合には骨粗鬆症の予防・治療としてビスフォスフォネート製剤やデノスマブ等の骨吸収抑制薬が投与されることが多い。そのことが顎骨壊死の有害事象への配慮から、歯科治療に影響することもある。これらの理由から移植後の中・長期的な経過も見据えたうえで、可能であれば移植前に歯科治療を行っておくことが望ましい。

- ・菌血症を伴う歯科処置は、好中球数 1,000/ $\mu$ L 以上での実施を目安とし、移植医との密な連携下で行う。実施時の抗菌薬、G-CSF の必要性などについて、移植医と歯科医師とで事前に十分な協議をすることが望ましい。

口腔内感染源の除去あるいは量的な減少を目的とした処置は菌血症を起こすものが多くを占め、移植前の化学療法中から、骨髄抑制期を避けて、治療計画を立てる必要がある。菌血症を起こす歯科処置としては、抜歯が最もよく認識されている<sup>50)</sup>。また、出血を伴う口腔外科処置やインプラント治療、歯石の除去（スケーリング）なども菌血症を誘発する。さらに、感染根管治療（歯根内の壊死組織・感染を除去する処置）も菌血症を起こす処置の一つとして考えられている。したがって、相応の（自然）免疫機構が保たれている際に施行する必要がある。

一方、進行した齲蝕や外傷等の刺激による歯髄炎（歯髄組織が硬組織による閉鎖空間内で炎症反応を起こして腫脹し、急性では激しい痛みを呈したうえ、循環が損なわれ壊死し感染が起こりやすくなる）に対する抜髄処置（炎症歯髄の除去処置）は基本的に無菌的処置であり、菌血症を伴う処置ではない。ただ、臨床的には歯髄炎から根尖性歯周炎への移行段階にある病態を呈していることがあり、菌血症のリスクに留意する必要がある。非感染部位からの歯肉への局所麻酔や、出血を伴わない充填（詰める）や修復（被せる）処置で菌血症を生じるリスクは低い<sup>50)</sup>。デンタルエックス線撮影、歯科矯正処置も低リスクである。

菌血症を伴う処置は、経験的に好中球数が 1,000/ $\mu$ L あれば施行可能とされることが多い。米国国立がん研究所（National Cancer Institute: NCI）は PDQ Cancer Information Summaries の Oral Complications of Chemotherapy and Head/Neck Radiation (PDQ<sup>®</sup>): Health Professional Version<sup>51)</sup>（2002年に発刊され、本稿執筆時点で2016年に最新のアップデートがされている）で、2つの文献<sup>52,53)</sup>を引用して、抜歯処置や根尖性歯周炎の治療などの菌血症を伴う処置に対し、好中球数で 2,000/ $\mu$ L を超えていれば抗菌薬の予防投与は必要なく、1,000～2,000/ $\mu$ L の際はアメリカ心臓協会（American Heart Association: AHA）の予防的抗菌薬投与（低リスク）を参考として行う（しかし、AHAの最新のガイドライン<sup>54)</sup>では高リスク群のみに予防投与を推奨しており、矛盾がある）とともに、臨床的判断が重要であるとし、感染巣の存在が明らかであればより強力に抗菌薬が投与される必要があり、< 1,000/ $\mu$ L の際は、薬剤感受性に基じた適切な抗菌薬投与を推奨している。小児を対象として、好中球数 < 1,000/ $\mu$ L の際は侵襲的な歯科治療を延期すると

した見解<sup>55)</sup>がある。

処置施行時のみならず治癒に至るまでの期間の血球数の推移も考慮に入れて計画を立てる必要がある。歯科処置によって予想される侵襲の程度と創傷治癒経過を歯科医師は予測し得るが、移植医には難しい。しかし一方で、予想される血球数や免疫能の変化を移植医は予測し得るが、歯科医師がそれを把握することは困難である。強力ながん化学療法を受ける患者の歯科治療に関わった経験のある歯科医師は決して多くなく、常に移植医と歯科医師の間で密な連携を要する。

移植医と歯科医師が、移植までの日程や実施される移植方法などの情報を共有したうえで、実施可能な処置、抗菌薬の必要性、G-CSFの使用の是非などについて、協議することが望ましい。

- ・止血処置を要する歯科処置の施行は、血小板輸血を行わない場合、血小板数で50,000以上を目安とする。血小板数が50,000/ $\mu$ L未満の場合には移植医との密な連携下で処置前に血小板輸血を検討する。処置に際して、感染源の除去あるいは量的な減少によるベネフィットと出血および感染リスクを検討し、その必要性について、移植医と歯科医師が連絡をとって事前に協議することが望ましい。

NCIは<sup>51)</sup>、2つの文献<sup>52,53)</sup>を引用して、抜歯処置や侵襲を伴う口腔内の外科処置に対し、凝固系の検査数値は正常範囲内であり、血小板数は一次治癒まで維持される場合に、血小板数で60,000/ $\mu$ Lを超えていれば血小板輸血は必要なく、30,000～60,000/ $\mu$ Lの際は歯槽部外科処置（抜歯など）において、局所の止血処置を十分に行い、術前および術後24時間後の血小板輸血の必要性を考慮するとともに臨床経過に基づきさらなる血小板輸血を検討し、<30,000/ $\mu$ L以下の際は処置の1時間前に血小板輸血をするとともに血液検査で血小板数を確認し、一次治癒まで30,000～40,000/ $\mu$ L以上に維持し、場合によっては60,000/ $\mu$ Lを超える血小板数が必要になる場合があるとしている。

わが国においては、2005年に厚生労働省医薬食品局血液対策課が「血液製剤の使用指針」（改定版）<sup>56)</sup>を策定しており、血小板濃厚液の適正使用に関して、外科手術の術前状態を対象とし、「血小板数が50,000/ $\mu$ L未満では、手術の内容により、血小板濃厚液の準備または、術直前の血小板輸血の可否を判断する。待機的手術患者あるいは腰椎穿刺、硬膜外麻酔、経気管支生検、肝生検などの侵襲を伴う処置では、術前あるいは施行前の血小板数が50,000/ $\mu$ L以上あれば、通常は血小板輸血を必要とすることはない」とされている。

本指針では、わが国の輸血の基準等を考慮して、出血のリスクの高い歯科処置を実施する場合には血小板50,000/ $\mu$ Lを基準として、事前の血小板輸血を検討することとした。ただし、歯科処置後の出血と血小板数との明確な関連性は明らかとなっていない<sup>57)</sup>ため、血小板数にかかわらず、局所止血を確実に行うことが大切である。感染巣の状態および実施される歯科処置の内容を移植医と共有したうえで、血小板輸血の必要性について、事前に協議することが必要である。なお、血小板輸血は可能なかぎり処置の直前が望ましい。

- ・移植前の比較的血球数が安定している時期に、食渣・歯垢を除去し、しかし歯肉などの周囲軟組織に創をつくらぬような丁寧なプラークコントロールを患者に対して指導し、セルフケアを習得させる。

炎症を伴う歯肉はブラッシング時に出血するが、適切なプラークコントロールで清潔に保つことを継続するとその出血は少なくなる。これにより口腔内細菌量を減少させた状態で移植を迎えることになり、感染管理上きわめて重要である。粗暴なブラッシングは造血細胞移植後の血球減少期に創を形成し、かえって感染症のリスクが増すことにつながる。食渣・歯垢を除去し、しかし歯肉などの周囲軟組織に創をつくらぬような丁寧なプラークコントロールの指導、ならびに患者個人個人にあった歯ブラシの選択を歯科医師・歯科

衛生士主導にて移植前から行う。

造血細胞移植後の骨髄抑制による汎血球減少期にも基本的にプラークコントロールを自身で行えるように教育しておく必要がある。患者自身の感覚によらない医療者による術者ブラッシングは熟練を要し、かえって創の形成につながることもある。しかし患者の活動度が低下し、補助が必要となってしまった際には積極的に看護師や歯科衛生士ならびに歯科医師等の医療者が口腔内の術者ブラッシング・口腔衛生管理も行うべきである。一方で、漫然と継続せず、状態が改善すればセルフケアに移行する。

移植患者のブラッシング指導の一例を「第12章 参考資料」(p.64～65)に付す。

・移植後の口腔粘膜障害予防を目的とした口腔内の局所因子の評価を行うとともに、可能な対策を講じる。

大量化学療法や全身放射線照射による前処置を用いた造血細胞移植における口腔粘膜障害の発症率について、大規模な前向き研究にて骨髄破壊の前処置を受けた移植患者の99%に口腔粘膜障害が生じ、67.4%はWHO粘膜障害スケールで最大グレード3および4の重症であった<sup>14)</sup>。口腔衛生状態を良好に保つことは粘膜炎の発症および重症化を防ぐことにつながる<sup>15,18,58)</sup>。また、粘膜炎に影響する局所因子としては不適合な、あるいは鋭縁がある義歯や補綴物、修復物があり、口腔粘膜の創傷の原因や口腔粘膜障害の発症の引き金・重症化の原因とならないように適切に調整される必要がある<sup>2,59)</sup>。歯列不正は根本的な対応が難しいが、鋭縁はたとえ天然歯であっても研磨して丸めておくことが望ましい。歯列矯正器具でワイヤーやブラケット等の口腔粘膜の創傷の原因となるものは除去しておくべきである。

・造血細胞移植を受けることが決まったら、看護の一環としてできるだけ早い時期に口腔内の管理に関する患者教育・動機付けを開始する。

造血細胞移植を受けることが決まったら、歯科医師や歯科衛生士のみならず、看護の一環としても口腔内の管理に関する患者教育を開始する。患者が入院生活をイメージしながら、実感をもって受け止められることにつながる。移植前の患者は、移植関連死亡率等の厳しい現実を含むリスクをはじめとし、自身が行わなければならない日常生活上の感染予防行動、皮膚ケア、栄養、リハビリテーションなど多くの情報提供を短期間で受ける。気持ちに余裕のないなかで、これらのオリエンテーションは、それぞれの患者の関心の高さに比例して受容されやすく、口腔内の管理が最優先となるケースは少ない。しかし、日々のセルフケアが重要な口腔内の管理についてのオリエンテーションは、可能なかぎり早期に開始することが望ましい。正しいプラークコントロール技術を獲得し、易感染・易出血などのリスクの高い時期を可能なかぎり自己管理で乗り切れるようにしておくことが重要である。

患者教育の実施にあたっては、これまでの治療歴を把握し、患者が口腔内の管理に関する知識をどのくらいもっているかを踏まえた説明内容を検討する。特に他施設からの転院の場合には重要である。患者教育は移植のあらゆる経過中に口腔内の管理を継続するための動機付けの機会であるため、非常に重要である。看護師は口腔粘膜障害が重症化した時の苦痛や感染症の危険性を説明し、口腔内の管理の必要性を伝え、動機付けをはかる。歯科的介入前の段階で口腔内管理の重要性を伝えておくことで、患者の受け入れがスムーズになる。

さらに、口腔粘膜障害が発症した場合のケア方法や疼痛への対処方法なども伝えておく。説明の際は、患者の理解度に合わせるのももちろんのこと、造血細胞移植を控え、未知の治療に対する不安を抱いている患者の気持ちにも配慮する。

- ・看護の一環として、患者のセルフケア能力のアセスメントを行う。

口腔内の管理の継続においては患者の主体性が重要である。患者が治療中に口腔内の管理を継続できるために、患者自身のセルフケアに対する力を把握しておくことは重要である。患者のセルフケア能力をアセスメントし、セルフケアの障壁になることがあらかじめ把握できる場合には、介入しておく。また、これまでの口腔ケア習慣等についても情報収集し、歯科医師や歯科衛生士と情報共有できるようにしておく。口腔ケアは個々の生活習慣が大きく反映されており、それを変更することが容易でないケースもある。長年実施してきた口腔ケア習慣を変えることは難しいことが多いため、前処置開始までに口腔ケアの実施状況を確認し、評価しておく。セルフケア能力のアセスメントシートの一例を「第12章 参考資料」(p.71、表12-1および表12-2)に付す。

- ・適切な栄養管理を行うことに資するため、管理栄養士に栄養アセスメントを依頼する。

造血細胞移植患者において、ほとんどの患者は、比較的健全な栄養状態で治療を開始するが<sup>60-62)</sup>、移植後、急速に悪化することが多く<sup>34,63)</sup>、栄養障害に陥るリスクが高いため、移植前から移植全期間を通して、栄養スクリーニングと栄養アセスメントを行い、適切な栄養管理に努める必要がある<sup>64)</sup>。移植後の栄養状態の悪化は移植成績に負の影響を与える<sup>34,61)</sup>ため、移植前の栄養アセスメントは重要である。

栄養アセスメント、プランニングおよびモニタリングの実際は「第12章 参考資料」(p.86～88)を参照。

- ・管理栄養士および共働する医療者は、移植前処置開始以降も口腔粘膜障害、下痢、腹痛、嘔気の有無や程度を考慮のうえ、可能であれば経口の経腸栄養を継続することが重要であることを患者に指導する。

管理栄養士を中心とした栄養指導では、栄養摂取にあたって可能な限り消化管を活用するメリットをあらかじめ説明し、患者と一緒に栄養療法に取り組みよう努めることが大切である。また、必要栄養量をはじめ、特に、たんぱく質は前処置等による細胞障害後の組織修復の促進と除脂肪体重の崩壊を防ぐために必要量が基礎値よりも2倍に増加するため、たんぱく質の重要な役割の説明を行うことや、入院時よりたんぱく質を強化した病院食の提供、そして、移植後好中球減少症時期の食事においても適したたんぱく質の多い食品（市販品も含む：「第12章 参考資料」p.88～89参照）や、食品に添付されている栄養成分表示の見方などの情報提供を行い、患者のたんぱく質摂取に対する理解を深める必要がある。

- ・薬剤師を中心にして行う持参薬の内容確認や、併用注意・禁忌薬剤の有無、アレルギー・副作用歴、健康食品や市販薬の使用についての確認に各職種が協力する。

入院時は処方薬の有無にかかわらず、薬剤師が患者面談を行い、持参薬の内容確認のほか、アレルギー・副作用歴、健康食品や市販薬の使用についても確認を行う。持参薬確認の際には、移植に際して必要となる薬剤との相互作用を考慮し、必要に応じて薬剤の中止や変更を医師に提案する。この際、入院後、複数の薬剤が新たに開始となることや移植後早期の口腔粘膜障害発現時に服薬困難となる可能性を念頭におき、医師と協議のうえで必要最低限の服用剤数としておくことは、副作用・相互作用の未然回避に有用であるとともに、患者のアドヒアランス向上に寄与する。保健機能食品や機能性食品、サプリメントといった、健康食品

に関しては一律に継続の可否を決定することは困難だが、アガリクスなど真菌の成分を含有するようなものについては可能なかぎり早い段階で使用を中止する。また市販薬についても、入院中の服用の可否や移植に際して使用が予測される薬剤との成分の重複、相互作用、口腔粘膜障害発現時に服用できなくなる可能性についてあらかじめ医師と協議し、患者へも医師との協議内容を説明することは重要である。なお、このような情報は随時、医師や看護師へフィードバックし、情報の共有を図るようにする。

とりわけ保健機能食品や機能性食品、サプリメントといった健康食品の類は患者が申告の重要性を認識しておらず、口腔内の管理の際に偶然、それに携わる医療者が使用状況を知ることがある。薬剤師、移植医を中心とした医療スタッフで情報共有を行い、必要な対応がなされるように心がける。

## 前処置開始後～移植後急性期：好中球減少期 口腔内の感染管理、口腔粘膜障害対策など

### 1 | はじめに

前処置開始から、移植を経て生着に至るまでの移植後急性期は、好中球が高度に減少する。したがって感染管理上、口腔衛生管理がきわめて重要となる。また、口腔内には移植前処置関連の有害事象である口腔粘膜障害が高頻度に出現する。感染管理上ならびに疼痛管理上、口腔粘膜障害の発症ならびに重症化予防対策がきわめて重要となる。

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について、MASCC/ISOOが2014年に発表した「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」<sup>65)</sup>では、弱いエビデンスではあるが効果が支持され、望ましい介入とされていた。この根拠として、造血細胞移植を対象とした研究結果も含まれていた<sup>15-17,37,66-69)</sup>。しかし、MASCC/ISOOがガイドラインの改訂のために実施し、2019年に発表したシステムティックレビュー<sup>70)</sup>およびガイドラインの改訂版<sup>1)</sup>では、乳癌、急性白血病、および食道癌患者を対象としたランダム化比較試験(RCT)<sup>71-73)</sup>を含む新たな研究<sup>58,74-77)</sup>も対象として検討した結果、口腔粘膜障害対策としての専門的な口腔衛生管理についてエビデンスが不足していることを根拠として、ガイドラインに値しないとトーンダウンした。近年のガイドラインで高いエビデンスが付されるものはRCTが必須となっているが、移植患者の口腔衛生管理の必要性は感染管理上、疑う余地がない基本的なものであり、倫理的に非施行群を設ける研究がもはや不可能であるため、エビデンスレベルが高くないという背景がある。一方、専門家の補完意見として、口腔粘膜障害の予防対策としての専門的な口腔内の管理を支持する論拠は不十分であったが、局所および全身感染症に対する患者のリスクを減らすために行うことが望ましいとも述べられている。理論的には、口腔粘膜障害の重症化に、感染症やサイトカインの過剰な放出による炎症の増幅機構も関与していると考えられ<sup>78)</sup>、口腔衛生状態を良好に保つことは口腔粘膜障害の予防、ならびに悪化防止につながると考えられている。また、口腔カンジダ症の予防にも役立つ<sup>79)</sup>。

本指針では感染対策および粘膜障害対策の観点から、前処置開始後～移植後急性期の口腔内の管理を行うことを強く推奨する。

### 2 | 推奨される事項と解説

- ・移植後急性期の口腔粘膜障害対策および感染対策として、多職種連携で口腔内のアセスメント、口腔衛生指導・管理および粘膜保護を行う。

移植後急性期の口腔衛生管理には、主に、口腔粘膜障害の重症化予防、そして口腔粘膜障害を発症した際にそれを門戸とする感染症管理、ならびに歯周病等の菌性感染症の制御や口腔カンジダ症等の口腔真菌症の予防および管理の意味がある。

看護師は日常の看護の一環としてのアセスメントおよび指導・ケア等の役割を、歯科衛生士は専門的な口腔アセスメント・衛生処置および管理等の役割を、歯科医師は専門的な診査・診断および局所の治療の役割を、

そして移植医は各専門職からの情報から総合的な判断と全身管理を行うとともに、各専門職への的確な指示・依頼をする役割がある。病棟薬剤師や管理栄養士および理学療法士の情報も役立つことが多くあり、多職種連携で適切な口腔内の管理を行う必要がある。

とりわけ、移植後急性期の口腔粘膜障害の症状は日々（あるいは日内においても）変化する。したがって、看護の一環として毎日口腔内の観察を実施するとともに、関わる歯科医療者がいる場合はその内容について評価できる体制を整え、内容に関わる医療者で共有し、共通認識をもって患者に対応できるようにすることが望ましい。

口腔内観察表およびアセスメントシートの例を「第12章 参考資料 (p.76～77)」に付す。

- ・ 口腔軟組織の発赤、腫脹、圧痛など口腔内の炎症や感染症を疑う症状を患者が訴えた際、あるいはそういった所見が認められた際は歯科医師の診察を受けさせる。歯科医師は臨床所見に乏しくとも過小評価せず、専門的な立場からの評価を移植医にフィードバックする。

白血球数がきわめて低下している前処置開始後～移植後急性期の患者は、感染症に伴う炎症の所見が修飾され、実際よりも軽く見える結果、見過ごされてしまう可能性がある。口腔軟組織の発赤、腫脹、圧痛など口腔内の感染症を疑う症状の訴えが患者からあった場合、あるいは医療者が認めた際は、臨床所見に乏しかったとしても過小評価せず、歯科医師の診察を受けさせることを推奨する。歯科医師は、健康な患者とは異なり、炎症所見が修飾され、実際よりも軽く見える可能性に留意し、緻密な診査・検査により感染症の診断に努める必要がある。口腔内の感染症が重篤な全身の感染症に進展することがある。

- ・ 移植前から引き続き、患者に、食渣、歯垢を除去し、しかし歯肉などの周囲軟組織に傷をつくらぬような丁寧なプラークコントロールを指導してセルフケアを励行させるとともに、患者の活動性が低下した際には看護師、歯科衛生士をはじめとする医療者が口腔衛生に関するケアを代償する。

患者自身の感覚によらない医療者による術者磨きは大変熟練を要し、かえって創の形成につながることもある。基本的には患者が自身で自分の口腔衛生管理を行えるように移植前に指導を行っておき、それを実践させるべきである。バイオフィームであるデンタルプラークは洗口では除去できず、ブラッシング等で機械的に除去する必要がある。移植前に適切な口腔衛生指導や歯周処置を受けた患者では、歯肉の炎症が消退しており、血小板数が減少しても出血は起こりにくい。患者には出血をきたさない範囲で丁寧なプラークコントロールを励行させる。しかし、苦痛の強い身体症状で患者の活動度が低下した際には、積極的に看護師や歯科衛生士ならびに歯科医師等の医療者が口腔衛生に関するケアを代償する。漫然と継続せず、状態が改善すればセルフケアに移行する。造血細胞移植に関わる看護師はこれができるよう、歯科専門職による指導を受けておくことが望ましい<sup>※</sup>。

口腔粘膜障害による疼痛で口腔内の管理が困難な場合で、麻薬性鎮痛薬で持続静注により疼痛管理がなされている場合は、口腔内の管理の際に一時的に投与量を増やし、管理を実施することも選択肢である<sup>80,81)</sup>。

※バージニア・ヘンダーソン女史が「看護の基本となるもの」に記しているように、意識を失っている人の口腔を清潔に保つことは非常に技術を要し、よほど熟練した看護師でないとうまく安全に実行するのは難しいのであるが、実際のところ、患者の口腔内の状態は看護の質を最もよく表すものの一つである<sup>82)</sup>。

- ・ 歯磨きの後はブラシの植毛部に食渣が残留していないことを確認し、流水下で十分に洗浄する。保管はブラシのヘッドを上にした状態で風通しのよい場所、または換気のよい場所で乾燥させる。歯ブラシキャップは、ブラシの乾燥を妨げ、細菌の増殖につながるため、使用しない。

歯ブラシキャップの使用は緑膿菌 (*Pseudomonas aeruginosa*) の増殖につながるとの報告がある<sup>83)</sup>。緑膿菌対策としては乾燥させることが有用であり、歯ブラシキャップは使用せず、また使用した歯ブラシは流水下で十分に洗浄した後、次回使用するまでに一度植毛部が乾燥するようにする。歯ブラシは使い回されないため、交叉感染の危険はなく、流水下による十分な洗浄を行えばよい。

- ・ 適切なプラークコントロールが行えていれば歯磨剤は不要だが、歯磨剤はデンタルプラークを除去する効果に加え、再付着や口臭を予防する効果などがある。使用する場合は口腔粘膜に刺激を与える研磨剤や発泡剤が含まれないものを選択する。また、湿潤剤が配合されたものを早期から使用することは口腔乾燥の予防にもつながる。

本来、デンタルプラークの除去に歯磨剤は不要である。適切なプラークコントロールが行えていれば目的は達せられる。しかし、歯磨剤にはデンタルプラークの再付着や、口臭を予防する効果があり、また、プラークコントロールを行った後の爽快感を得る目的で患者本人が使用を希望する場合があると思われる。日常生活で歯磨剤を用いる習慣がある患者にその使用を中止させることは、患者のプラークコントロールのモチベーションを下げることにつながる可能性がある。使用する場合は、この時期の口腔粘膜の脆弱性に配慮し、研磨剤が入っておらず、発泡剤を含まないか低発泡で、刺激が少ない製品の使用を勧める。湿潤剤が配合されたものは口腔乾燥の予防につながる可能性がある。フッ化物含有の歯磨剤は齲蝕予防効果がある<sup>84)</sup>。

- ・ 義歯の使用は口腔粘膜障害の重症化につながることもあり、必要最小限にとどめる。市販の義歯安定剤の使用は感染管理と粘膜保護の観点から推奨しない。市販の義歯用ブラシを使用し清潔に保つ。市販の義歯洗浄剤の使用を検討する。義歯の樹脂の変質および変形を防ぐために、義歯を使用しないときは洗浄液または水中で保管する。

部分床義歯（いわゆる部分入れ歯）は、残存歯に維持安定を求めため鉤が付いており、また残存歯に合わせて複雑な形状をしていることが多く、口腔粘膜の創の原因となることがある。また、移植期に義歯床下粘膜の形状が微妙に変化することがあり、部分床義歯だけでなく総義歯も含め、このことによる不適合で義歯性潰瘍（いわゆる義歯のアタリ）を形成することがある。「前処置開始後～移植後急性期：好中球減少期」における義歯の使用は必要最小限にとどめる。患者によっては市販の粘着性が強い義歯安定剤を日常生活で使用している場合があるが、感染管理と粘膜保護の観点からその使用は推奨しない。また、感染対策上、市販の義歯用ブラシを使用し清潔に保つとともに、市販の義歯洗浄剤の使用を検討する。一般的な義歯洗浄剤であれば問題なく使用できる<sup>85)</sup>。義歯（アクリル製）の変質および変形を防ぐために、義歯を使用しないときは洗浄液または水中で保管する。

- ・ 口腔粘膜障害の臨床所見のグレーディング評価にあたっては National Cancer Institute (NCI) - Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) ver.3 のグレーディングまたは WHO のグレーディングの使用を推奨する。

米国 National Cancer Institute (NCI) の Cancer Therapy Evaluation Program (CTEP) が公表している Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) ががん治療に伴う有害事象のグレーディング評価で頻用されている。NCI-CTCAE には口腔粘膜障害の項目もあり、2006 年に公表された version 3.0<sup>86)</sup> では「診察所見」と「機能/症状」として表 7-1 のようにグレーディング基準が定められていた。

表 7-1 NCI-CTCAE v3.0 日本語訳 JCOG/JSCO 版－ 2007 年 3 月 8 日<sup>87)</sup>

有害事象	グレード				
	1	2	3	4	5
粘膜炎/ 口内炎 (診察所見)	粘膜の紅斑	斑状潰瘍または偽膜	融合した潰瘍または偽膜；わずかな外傷で出血	組織の壊死；顕著な自然出血；生命を脅かす	死亡
粘膜炎/ 口内炎 (機能/症状)	わずかな症状で摂食に影響なし	症状があるが、食べやすく加工した食事を摂取し嚥下する	症状があり、十分な栄養や水分の経口摂取ができない	生命を脅かす症状がある	死亡

しかし、2009 年に公表された version 4.0<sup>88)</sup> は、診察所見がなくなり、疼痛と経口摂取の可否（version 3.0 での「機能/症状」のみ）で評価するものとなった。機能/症状所見による粘膜炎の評価は患者の生活の質を表すにあたって重要である一方、造血細胞移植の前処置関連の口腔粘膜障害の評価にあたっては、実際の臨床で口腔内に粘膜炎がなくとも十分な栄養や水分の経口摂取ができない咽頭痛を呈する患者が存在し、このようなケースでは口腔粘膜障害がなくともグレードが 3 となってしまうことから実用性に欠けるものとなった。その後、2017 年に NCI-CTCAE version 5.0<sup>89)</sup> が公表され、これについても口腔粘膜障害の評価について機能/症状所見のみで行うものとなっている。それゆえ、NCI-CTCAE を用いて口腔粘膜障害の所見評価を行っていた医療施設では引き続き NCI-CTCAE version 3.0 の診察所見を使用していることが多い。口腔粘膜障害の臨床所見のグレーディング評価として NCI-CTCAE version 3.0 の使用は实际的であり推奨されるが、現在 version が 2 世代古いものになっており、臨床研究で論文を投稿した際はこれを理由に不利な評価を受ける可能性がある。グレーディングの実例について「第 12 章 参考資料」(p.78～81) に付す。

その他、国際的に口腔粘膜障害のグレーディングとして用いられてきた評価尺度で、1979 年に WHO が公表したもの（表 7-2）がある<sup>90)</sup>。

表 7-2 WHO Grade

	グレード				
	0	1	2	3	4
口腔	変化なし	ヒリヒリする/ 紅斑	紅斑、潰瘍；固形物の摂取可能	潰瘍；流動食のみ摂取可能	経口栄養摂取不可

NCI-CTCAE version 3.0 の「診察所見」と「機能/症状」を組み合わせたような内容となっており、またグレードも WHO と NCI-CTCAE version 3.0 でそれほど差異がなく、使いやすい。国際誌に掲載される臨床研究論文でも WHO のグレーディングを用いたものは多く、国際的にも通用する。WHO のグレーディングの使用も推奨される。

- ・ 口腔粘膜障害の発症および重症化についての一般的な傾向に基づき、予知性をもった口腔内の管理を行う。

口腔粘膜障害は造血細胞移植に伴う主要な合併症の一つであり、特に骨髄破壊的前処置の患者に顕著となる<sup>91)</sup>。強度減弱前処置による移植後の口腔粘膜障害の頻度および重症度に関するデータは、わが国の患者を対象とした研究で骨髄破壊的前処置と比べた際に、その頻度と重症度に有意差はなかったとするもの<sup>92)</sup>と、強度減弱前処置では骨髄破壊的前処置に比べ有意にその頻度と重症度が低下したとするもの<sup>93)</sup>がある。あるシステマティックレビューでは、口腔粘膜障害の発症率について、骨髄破壊的前処置で73.2%、強度減弱前処置で86.5%であり強度減弱前処置のほうがむしろ高く、重度口腔粘膜障害（WHOまたはNCI-CTCAEグレードで2以上）の発症率は骨髄破壊的前処置で79.7%、強度減弱前処置で71.5%であり有意差をもって強度減弱前処置のほうが低かったが、いずれにせよ高い発症頻度であったと報告している<sup>94)</sup>。強度減弱前処置は使用する薬剤種・組み合わせが多彩であり、全身放射線照射も低線量であるが併用されることもあり、これまでの報告の結果から粘膜毒性は無視できないことを示している。わが国からの報告にある骨髄破壊的前処置を対象とした移植直前後の口腔粘膜障害の推移<sup>93)</sup>を図7-1に示す。

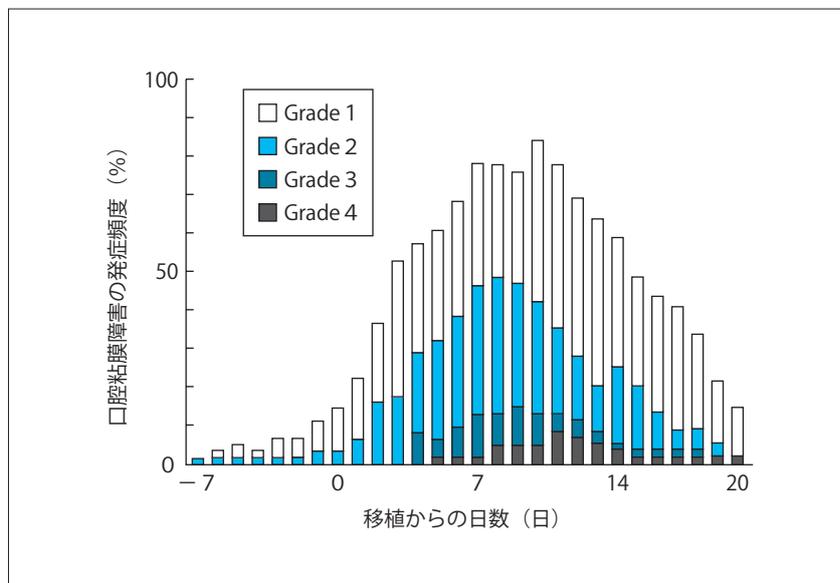


図7-1 骨髄破壊的前処置を用いた造血細胞移植における移植からの日数と口腔粘膜障害の発症頻度・重症度 (NCI-CTCAE ver.3.0・診察所見による評価) の推移<sup>93)</sup>

施設によって前処置の種類や選択等に違いがあり、口腔粘膜障害の経過や程度に多少差があると思われるが、骨髄破壊的前処置の約5～10日後に出現し始め、多くの患者で2～3週で回復し、おおむね図7-1のような経過を辿る。この推移を念頭におき、予知性をもったケアを行うことが推奨される。出現する数日前から重点的なケアを行い発症予防あるいは軽症化に努めることが推奨される。また、患者は口腔粘膜障害がピークに達する時期に身体症状の悪化もピークを迎えることが多く、口腔粘膜障害による疼痛がいつまで続くのかという不安およびストレスを感じる状況におかれる。一般的に口腔粘膜障害が軽快する時期を患者に伝え、予知性をもった接し方ができると患者の不安およびストレスは緩和される。

- ・造血細胞移植の前処置および GVHD 予防に用いられるメトトレキサートの投与に基づく口腔粘膜障害の重症化の傾向を念頭におき、予知性をもった口腔内の管理を行う。

移植前処置にはさまざまなものがある（詳細は日本造血・免疫細胞療法学会「造血細胞移植ガイドライン—移植前処置（第2版）」を参照）。高用量のメルファランや全身放射線照射を含む前処置が口腔粘膜障害の重症化に関連する<sup>14)</sup>ことが一般的に知られている。さらに、全身放射線照射のかわりにブスルファンを用いた前処置では、口腔粘膜障害の発症時期と回復時期が全身放射線照射を用いた前処置に比較して遅い傾向があると報告されている<sup>14)</sup>。また、前処置に大量エポトシド（VP-16）を使用すると重度口腔粘膜障害の発症率は対照群が78%であるのに対し95%と高くなり、口腔粘膜障害の期間は対照群が8日であるのに対し11.5日と延長したとする報告がある<sup>95)</sup>。口腔粘膜障害の重症化の傾向を念頭におき、予知性をもった予防対策の強化・口腔内の管理を行う。

Chaudhry らが2016年に発表したシステマティックレビュー<sup>94)</sup>では、口腔粘膜障害に焦点を当てたランダム化比較試験が限られること、そして評価方法がさまざまであることが理由でメタ解析が不可能であったとし、統合解析（pooled analysis）を行った結果が以下のとおりであったとしている。

- ・骨髄破壊的前処置を受けた患者で、Grade 2～4の口腔粘膜障害の発症頻度は、ブスルファン/シクロホスファミド群で70.5%、全身放射線照射/シクロホスファミド群で96.6%であり、両群の間に有意差があった。
- ・強度減弱前処置を受けた患者で、Grade 2～4の口腔粘膜障害の発症頻度は、フルダラビン/ブスルファン群で50.0%、フルダラビン/メルファラン群で66.7%であり、両群の間に有意差はなかった。

GVHD 予防に用いられるメトトレキサートの量と口腔粘膜障害の程度について、

- ・メトトレキサートによる GVHD 予防の原法（総投与量  $45\text{mg}/\text{m}^2$ ）では84.2%の患者に口腔粘膜障害が発生した。
- ・シクロスポリンとの併用下でメトトレキサートの総投与量が  $20\text{mg}/\text{m}^2$  から  $35\text{mg}/\text{m}^2$  の場合では82.4%の患者に口腔粘膜障害が発生し、原法（総投与量  $45\text{mg}/\text{m}^2$ ）と比較して有意差はなかった。
- ・GVHD 予防のためにメトトレキサートを使用しなかった場合、口腔粘膜障害を発症した患者は55.4%であり、メトトレキサートを使用した群と比較して有意に低かった。

- ・造血細胞移植の前処置として、大量メルファラン投与（全身放射線照射の有無を問わない）を受けると患者に対し、口腔粘膜障害の予防のため、口腔冷却療法（クライオセラピー）を行う。

口腔クライオセラピーは、氷片などを口に含み、冷却により口腔粘膜の血管を収縮させ、抗腫瘍薬投与時に血流中の薬物が口腔粘膜に及ぼす影響を少なくし、口腔粘膜障害を予防する方法である。この理論上、投与後の血中濃度が高い時間（半減期）が短い薬剤に対して適応となる。

MASCC/ISOO が2014年に発表した「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」<sup>65)</sup>で、「造血幹細胞移植の前処置として、大量メルファラン投与（全身放射線照射の有無を問わない）を受けると患者に対し、口腔粘膜障害の予防のため、口腔クライオセラピーを行う」ことについて、計10報の論文<sup>17,96-104)</sup>を根拠とし、Suggestion レベルとしている。最近、MASCC/ISOO は2019-2020改訂版<sup>1)</sup>の基となるシステマティックレビュー<sup>105)</sup>を発表し、2報の自家移植を対象としたRCT<sup>106,107)</sup>等を根拠として「自家造血幹細胞移植の前処置として、大量メルファラン投与を受けると患者に対し、口腔粘膜障害の予防のため、口腔クライオセラピーを推奨する」とRecommendation レベルに格上げした。同種移植への効果の記載が曖昧になったが、理論上、同種移植でも口腔粘膜障害の発症あるいは重症化予防の効果はあると思われる。

口腔クライオセラピーの研究報告における氷を口に含む時間の長さについて、メルファラン投与に合わせ

て60分程度から数時間とさまざまであるが、メルファラン投与30分前から投与後30分間口腔粘膜を冷却すれば、それ以上の長さで行った場合とほぼ同等の効果が得られるとする報告がある<sup>108)</sup>。

- ・生理食塩水、重炭酸ナトリウム液、市販の清潔で刺激がない洗口液あるいは滅菌水による洗口を行わせる。

MASCC/ISOOが2019-2020年に改訂した「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」の最新版では、システマティックレビュー<sup>70)</sup>を根拠に生理食塩水および重炭酸ナトリウム液の洗口について、データが限られ口腔粘膜障害の予防あるいは治療目的での施行についてガイドラインにはできないとする一方、専門家の見解としてこれらによる洗口が口腔衛生管理上有益であり、患者の口腔の不快感を軽減し得るとしている。2報のRCTが口腔粘膜障害の予防のための生理食塩水の使用を評価しており、頭頸部癌の放射線療法患者を対象に生理食塩水の洗口と過酸化水素水の洗口を比較したところ、生理食塩水の洗口のほうが口腔粘膜障害の重症度を低下させたとする報告<sup>109)</sup>、および造血細胞移植患者を対象とし、ポビドンヨード洗口と生理食塩水洗口を比較したところ、両方で違いはなかったとする報告<sup>110)</sup>がある。また、2件のRCTが口腔粘膜障害の予防のための重炭酸ナトリウム液洗口について評価を行っており、一方は血液腫瘍患者に対する化学療法で1%重炭酸ナトリウム液洗口と0.1%クロルヘキシジン液洗口を比較し、重炭酸ナトリウム液洗口のほうが口腔粘膜障害の重症化を抑制したと報告している<sup>111)</sup>。他方は頭頸部の放射線療法患者を対象に1.5%過酸化水素を含む重炭酸ナトリウム液洗口の効果を調べたもので、その効果はなかったとしている<sup>112)</sup>。

洗口が口腔粘膜障害に及ぼす影響についてのエビデンスは不足しているものの、移植後急性期の患者は口腔乾燥を呈するとする報告<sup>113)</sup>があり、刺激による苦痛がなく（むしろ楽になり）、かつ感染を助長しないものによる洗口は口腔衛生管理に貢献し得る。防護環境下では滅菌水が提供されるので、それによる洗口でも構わない。

- ・クロルヘキシジン洗口は推奨しない。

グルコン酸クロルヘキシジンは海外で洗口剤として広く応用されている。しかし、わが国においては高濃度での使用あるいは粘膜への使用によるアナフィラキシー反応が報告されており、とりわけ口腔内の使用については2004年に厚生労働省医薬食品局が発出した医薬品・医療用具等安全性情報No.197<sup>114)</sup>において、グルコン酸クロルヘキシジンを含有する製剤（口腔内適応を有する製剤）を対象に、「口の中に傷やひどいただれのある人」へ「使用しないこと」とされた。したがって、わが国では、粘膜障害対策として、あるいは粘膜障害の好発時期の口腔衛生管理としてクロルヘキシジン洗口を行わないことを推奨する。

- ・歯科医師が口腔内感染症の制御等を目的として薬剤投与を必要と判断した際は、移植医および薬剤師に必ず連絡し、情報共有をしたうえで処方する。

この時期の患者にはさまざまな薬剤が投与されており、薬物間相互作用に注意を払う必要がある。薬剤師は併用禁忌に該当する薬剤が使用されることのないよう細心の注意を払って日常業務に臨む必要がある。また、抗菌薬の投与等で同効薬や同じ抗菌スペクトラムを有する薬剤の重複投与になることがある。歯科医師が口腔内感染症の治療を目的として薬剤投与を必要と判断した際は、移植医および薬剤師に必ず連絡し、情報共有をしたうえで処方する。

- ・ 口腔を含めた真菌感染症対策として、抗真菌薬の予防投与を行うとともに、真菌感染症（口腔咽頭領域の真菌感染症の多くはカンジダ感染症である）を発症した場合はすみやかに治療を行う。

抗真菌薬の予防投与は、口腔・咽頭カンジダ症の頻度を劇的に減少させ、予後も改善させた<sup>115)</sup>。予防投与に関しては「造血細胞移植ガイドライン—真菌感染症の予防と治療」（日本造血・免疫細胞療法学会）<sup>116)</sup>を参照のこと。

口腔・咽頭領域の真菌感染症の多くはカンジダ感染症である。カンジダは口腔内常在菌であり、培養結果からの診断は困難なことが多い。粘膜萎縮、発赤、擦っても取りづらい白色偽膜、味覚異常、灼熱感、疼痛などの臨床症状とともにカンジダが培養にて検出された場合には、治療を開始する。その場合、治療後に改善が得られれば、診断の手がかりとなる。嚥下障害や胸痛を伴う場合には食道カンジダ症を疑う。

口腔・咽頭および食道カンジダ症は抗真菌薬の予防投与が広く行われるようになったことで、その発症頻度は非常に低い。しかし、耐性菌による発症や予防投与が終了した移植後中～晩期、特にGVHDを合併した場合には引き続き注意が必要である。造血細胞移植後の侵襲性真菌感染症の12カ月累積発症率は、自家移植では約1%程度に留まるのに対して、同種移植では6～8%前後に上る（これらのデータは口腔・咽頭領域に限らない侵襲性感染症のデータである）<sup>117)</sup>。その他の真菌感染症として、副鼻腔アスペルギルス感染症やムーコル感染症が口腔内に進展してくることなどもあり注意が必要である<sup>118)</sup>。

カンジダ感染症治療薬は表7-3のとおり。

表7-3 カンジダ感染症治療薬<sup>119,120)</sup>

<b>口腔咽頭カンジダ：治療期間通常7～14日</b>	
●	ミコナゾールゲル 1回2.5～5g 1日4回
●	クロトリマゾールトローチ（保険適用外）1回10mg 1日5回
—中等度から重症	
●	フルコナゾール 1回100～200mg/日
●	イトリゾール内用液 1回200mg/日
●	ポリコナゾール 1回200mg 1日2回
●	アムホテリシンBシロップ（適応は小児のみ）1回100mg 1日4回
—重篤な場合や治療反応不良時	
●	エキノキャンディン
○	ミカファンギン 1回100mg/日
○	カスポファンギン 1回70mg/日でローディング後1回50mg/日
●	アムホテリシンB 0.3mg/kg/日（リポソーマルアムホテリシンBも可）
<b>食道カンジダ：治療期間通常14～21日</b>	
●	フルコナゾール（経口）1回200～400mg/日
●	フルコナゾール（点滴）1回400mg/日
—重篤な場合や治療反応不良時	
●	エキノキャンディン
○	ミカファンギン 1回150mg/日
○	カスポファンギン 1回70mg/日でローディング後1回50mg/日
●	イトラコナゾール内用液 1回200mg/日
●	ポリコナゾール 1回200mg 1日2回
●	アムホテリシンB 1回0.3～0.7mg/kg 21日間（リポソーマルアムホテリシンBも可）

移植後急性期において、予防投与や全身的な治療は移植医によって行われる。歯科医師が行える治療は現実に局所治療薬によるものとなる。歯科医師および口腔内の管理に関わる医療スタッフが口腔カンジダ症の発症に遭遇した際は、すみやかに移植医に情報提供を行うとともに、歯科医師は移植医と協議のうえ、局所治療薬による治療を検討・開始する。また、口腔内の管理に関わる医療スタッフは口腔衛生管理を積極的に継続する。口腔カンジダ症の適応があり保険収載されている局所治療薬としてはミコナゾール製剤（口腔用軟膏、錠剤）がある。しかし、ミコナゾールは併用禁忌・併用注意とされる薬物間相互作用およびスペクトラムから使いにくい。一方、消化管におけるカンジダ異常増殖を適応とする非吸収性経口抗真菌薬であるアムホテリシンB（amphotericin B: AMB）製剤（錠剤、シロップ）は消化管粘膜から吸収されないため、ミ

コナゾールのような薬物間相互作用の心配がなく、腎障害などの副作用の心配もない。強力かつ最も幅広い抗真菌活性を示し、造血細胞移植後急性期の口腔カンジダ症（FLCZ 無効もしくは低感受性の non-albicans *Candida* を原因とするものも含めて）の治療に使いやすい。日本医真菌学会の「侵襲性カンジダ症の診断・治療ガイドライン」<sup>121)</sup>には、口腔咽頭カンジダ症の AMB 局所投与として、AMB シロップ 1～2 mL を 1 日 3～4 回経口投与（内服または含嗽）、内服投与の場合は数秒間口に含んだ後嚥下、含嗽の場合は蒸留水で 50～100 倍に希釈しての投与<sup>122)</sup>が示されている。ただ、AMB シロップの投与は小児の内服を除き、原則保険適用外である。

「造血細胞移植ガイドライン—真菌感染症の予防と治療」（日本造血・免疫細胞療法学会）<sup>116)</sup>において、「非吸収性経口抗真菌薬としての AMB は表在性感染症や局所のカンジダ感染症を減らす可能性があるが、侵襲性カンジダ症の予防効果は期待できないため、推奨されない」としているとおおり、全身的な真菌感染症対策として漫然と AMB で洗口、含嗽あるいは服用させることは推奨しない。一方、移植後急性期で口腔粘膜障害等の感染経路があり、FCZ 等の抗真菌薬の全身療法中に口腔カンジダ症を発症した場合、局所の治療として AMB による洗口および含嗽は選択肢になる。

- ・ 殺細胞性抗腫瘍薬および全身放射線照射に関連する移植後急性期の口腔粘膜障害には、一般に難治性口内炎を効能効果として用いられる口腔用ステロイド外用薬を使用しない。

移植における口腔粘膜障害は化学療法および放射線照射による細胞傷害性の潰瘍であり、一般の炎症性病変と異なる。好中球減少期における口腔用ステロイド軟膏の使用は口腔カンジダ症をはじめとする感染症のリスクを高めるため、使用しないことを推奨する。

- ・ 殺細胞性抗腫瘍薬および全身放射線照射に関連する移植後急性期の口腔粘膜障害対策として、口腔粘膜の保護を徹底する。保護にあたってはワセリンや、がん治療に伴う口腔粘膜障害に特化した粘膜保護材を使用する。口腔乾燥がみられる場合は、アルコール等が含まれず刺激がなく、感染症を助長しない、唾液の代替となる口腔保湿液を使用する。

口腔粘膜障害の好発時期は粘膜が脆弱になっており、重症化予防のため、あるいは粘膜炎を発症した際はその創の保護のため、口腔粘膜の保護を徹底して行う。保護にあたってはワセリン等、刺激がなく感染症を助長しないものを用いる。口唇周囲皮膚にはジメチルイソプロピルアズレン軟膏（アズノール<sup>®</sup>軟膏）も選択肢となる。2019年に、がん治療に伴う口腔粘膜障害に特化した粘膜保護材<sup>123,124)</sup>（本指針執筆時点においてエピシル<sup>®</sup>口腔用液のみ）が歯科領域で保険収載され、この使用も選択肢となる。移植後急性期の患者は唾液腺障害によるとみられる口腔乾燥を呈する<sup>113)</sup>ことがある。唾液の1日分泌量は1～1.5Lであり、粘膜保護の役割を果たしている。口腔乾燥がみられる場合は、アルコール等が含まれず刺激がなく感染症を助長しない、唾液の代替となる口腔保湿液を使用し、口腔粘膜の保護を図る。

- ・ 口腔粘膜障害発症時は口腔内常在菌による感染症を念頭におくとともに、移植後急性期の口腔内は口腔常在菌叢が失われ、抗菌薬耐性の非常在菌が存在する可能性にも留意し、それによる感染症も念頭におく。院内感染対策として口腔内の管理にあたる医療者は標準予防策を徹底するとともに、患者の手指等からの水平伝播に留意し手指衛生を徹底させる。

口腔粘膜障害はカンジダ以外にも口腔内常在菌による重症感染症の侵入路となり、特に Viridans

streptococcus は移植後の血流感染症の主要な起炎菌として知られる<sup>125,126)</sup>。ときに Viridans streptococcal shock syndrome のような致死経過をたどることもあり、注意が必要である<sup>127,128)</sup>。特にフルオロキノロン予防投与時には注意が必要で、フルオロキノロン耐性の Viridans streptococcus が検出されるリスクとなる<sup>129,130)</sup>。重度の口腔粘膜障害の際には嚥下障害から誤嚥のリスクも高くなる。この点においても口腔衛生を保つための管理が重要である。

また、移植後急性期の口腔内は抗菌薬の使用により口腔常在菌叢が失われ、薬剤耐性菌への菌交代現象が生じることがある<sup>42,131-134)</sup>ことに留意し、それら耐性菌による感染症も念頭におく。

口腔内の管理にあたる医療者および患者本人は標準予防策を励行し、手指衛生を徹底する必要がある。唾液等体液が飛散するリスクのある処置を行う場合は、医療者は手袋だけでなく、ガウンやマスク、フェイスシールドを装着する。とりわけ患者は比較的自身の口腔内を触れる機会が多いため、環境汚染や他の患者への水平伝播を防止する必要性を説明し、指導を徹底する。

- ・単純ヘルペスウイルス抗体陽性の同種移植患者では、再活性化予防のため、移植前から好中球生着または口内炎が軽快するまでアシクロビルまたはバラシクロビルによる予防を行うことを推奨する。水痘帯状疱疹ウイルス抗体陽性の同種移植患者では、それ以降もアシクロビル長期予防投与を行うことを推奨する。

近年、臍帯血移植、HLA 不適合移植の普及が急速に進んでおり、より長期にわたる免疫抑制状態の移植患者が増加している。造血細胞移植の適応となる患者において、一度単純ヘルペスウイルスや水痘帯状疱疹ウイルスの再活性化が起きてしまうと、生命をおびやかす感染症に発展するリスクもあり、その予防は治療以上に重要度が増している<sup>135)</sup>。この内容についての詳細は、「造血細胞移植ガイドライン—ウイルス感染症の予防と治療 ヘルペスウイルス感染 (HSV・VZV)」(日本造血・免疫細胞療法学会)<sup>135)</sup>に記載されている。移植後急性期において予防投与や全身的な治療は移植医によって行われる。口腔咽頭領域の代表的なウイルス感染症は単純ヘルペスウイルス感染症である。また、三叉神経領域に水痘帯状疱疹ウイルス感染症を発症することがある。

なお、単純ヘルペスウイルス抗体および水痘帯状疱疹ウイルス抗体陰性の場合には予防は不要とされるが、移植前の抗体価の信頼性(偽陰性の可能性)も念頭におき、全例投与することも選択肢である。

- ・単純ヘルペスウイルス感染症あるいは水痘帯状疱疹ウイルス感染症の口腔粘膜症状(帯状疱疹では神経領域に一致する皮膚症状も含む)を疑う病変が出現した場合、臨床診断で治療が開始されることが多いが、必要に応じ擦過検体を用いた蛍光抗体法による抗原検査を行う。

抗単純ヘルペスウイルス薬の予防投与で、単純ヘルペスウイルス感染症の頻度は劇的に減少し、予後も改善した<sup>136)</sup>が、依然として注意を払うべきウイルス感染症である。口唇や鼻唇溝、口腔内の水疱、潰瘍などが典型的ではあるが、前処置等に伴う口腔粘膜障害との区別が困難な場合も多い。ときに食道に至ることもあり<sup>137)</sup>、カンジダ症などを合併することもある。診断は潰瘍底を綿棒で拭いて行う抗原検査やウイルス培養(shell vial 検査など)・PCR 検査などで行う。生検検体を採取した場合も病理に加えて培養も検討する。ただし、培養やPCR 検査は保険未収載の検査である。ウイルス培養検査はアシクロビル耐性が疑われる場合などで推奨される。国内外から移植後患者から検出された単純ヘルペスウイルスの2~3割がアシクロビル耐性との報告があり<sup>138,139)</sup>、生着前やGVHD 治療としてステロイドを投与されている時期の発症が中心という報告もある<sup>140)</sup>。非典型的な経過をたどる口腔内潰瘍では抗原検査に加えて培養用検体の採取および薬剤耐性検査の実施も考慮する<sup>141)</sup>。

なお、アシクロビルまたはバラシクロビルの予防投与が行われている期間中、帯状疱疹ウイルス感染症を合併することはまれであるが、歯科医師、歯科衛生士等の口腔内の管理に携わる医療者はとりわけ三叉神経第2枝（上顎神経）および第3枝（下顎神経）支配領域に一致した粘膜・皮膚病変の発見者になり得る。また、第1枝〔眼神経第1枝（眼神経）〕に一致した感染症を呈した場合は眼球に病変が及ぶリスクもあるため、眼科への緊急コンサルトを考慮する必要がある。また、外耳道に病変がある場合も耳鼻科へのコンサルトが必要となる。臨床診断で治療が開始されることも多いが、確定診断には擦過検体を用いた抗原検出が有用である<sup>135)</sup>。

口腔咽頭領域のサイトメガロウイルス感染症は、再活性化のモニタリングとその結果により抗ウイルス剤を投与する pre-emptive 治療管理下や予防投与下ではほとんど見ることはないが<sup>142)</sup>、疑われる場合にはウイルス培養や生検検体での免疫染色などを考慮する<sup>143)</sup>。

- ・ 口腔単純ヘルペスウイルス感染症の治療にあたってはアシクロビル、ファムシクロビル、あるいはバラシクロビルを投与し、薬剤耐性単純ヘルペスウイルス感染症では保険適用外であるがホスカルネットの投与を検討する。

移植後急性期において全身的な治療は移植医によって行われる。口腔単純ヘルペスウイルス感染症の治療について表 7-4 を推奨する。

表 7-4 単純ヘルペス感染症治療薬<sup>143-146)</sup>

<p><b>口腔単純ヘルペスウイルス感染症：治療期間通常 10 日程度（病変の改善まで）</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● アシクロビル 400mg、1日5回 経口</li> <li>● ファムシクロビル 500mg、1日3回 経口</li> <li>● バラシクロビル 1g、1日2回 経口</li> <li>● アシクロビル 5 mg/kg、1日3回 点滴</li> </ul> <p>— 重篤もしくは嚥下障害時</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● アシクロビル 5 mg/kg、1日3回 点滴</li> </ul> <p><b>食道単純ヘルペスウイルス感染症：治療期間通常 14～21 日</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● アシクロビル 400mg、1日5回 経口</li> <li>● ファムシクロビル 500mg、1日3回 経口</li> <li>● バラシクロビル 1g、1日3回 経口</li> <li>● アシクロビル 5 mg/kg、1日3回 点滴</li> </ul> <p><b>薬剤耐性単純ヘルペスウイルス感染症</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● ホスカルネット（保険適用外。適正な投与量、期間は不明。米国での添付文書では 40～60mg/kg を 8～12 時間ごと、点滴静注）</li> </ul>
--

なお、詳細は「造血細胞移植ガイドライン—ウイルス感染症の予防と治療—ヘルペスウイルス感染（HSV・VZV）」（日本造血・免疫細胞療法学会）<sup>135)</sup> に示されている。

- ・ 限局性の帯状疱疹感染症の治療にあたってはアシクロビル、ファムシクロビル、あるいはバラシクロビルを投与する。

移植後急性期において全身的な治療は移植医によって行われる。限局性の帯状疱疹感染症の治療について表 7-5 を推奨する。

表 7-5 限局性の帯状疱疹感染症治療薬<sup>146-148)</sup>

- アシクロビル 800mg、1日5回 経口 7～14日間
  - バラシクロビル 1g、1日3回 経口 7～14日間
  - ファミシクロビル 500mg、1日3回 10～14日間
  - アシクロビル 10mg/kg、1日3回 点滴 7～14日間
- 治療期間は、上記期間もしくは病変の痂皮化2日後のいずれか長い日数

なお、詳細は「造血細胞移植ガイドライン—ウイルス感染症の予防と治療 ヘルペスウイルス感染（HSV・VZV）」（日本造血・免疫細胞療法学会）<sup>135)</sup>に示されている。

- ・口腔内の疼痛に対し、WHO のがん疼痛マネジメントのガイドライン<sup>3)</sup>における鎮痛薬使用の4原則などにより各施設で決められている疼痛管理を実践する。

WHO が 2018 年に発表したがん疼痛マネジメントのガイドライン<sup>3)</sup>では、以下の7項目の原則が掲げられている。

1. 最適な疼痛コントロールの目標は、生活の質の維持に必要なレベルまで痛みを軽くすることである。
2. 全人的な評価によって治療が決められる必要がある。個人個人で痛みの感じ方と表現は異なることに留意する必要がある。
3. 患者、介護者、医療者、コミュニティ、そして社会の安全が保障されなければならない。
4. 疼痛マネジメントのプランには薬物療法が含まれ、心理・社会的およびスピリチュアルなケアが含まれる場合もある。
5. オピオイドを含む鎮痛薬は、入手可能で手頃な価格でなければならない。
6. 鎮痛薬は、経口的に (by mouth)、時刻を決めて規則正しく (by the clock)、患者ごとの個別の用量で (for the individual)、そのうえで細かい配慮を (with attention to detail) もって投与されるべきである。
7. がんの疼痛マネジメントはがん治療の一環として行われる必要がある。

※6. の内容は、鎮痛剤使用の4原則と呼ばれる。

2018年の改訂で鎮痛剤使用の5原則は4原則となり、それまでの「除痛ラダーにそって効力の順に (by the ladder)」の内容は、「患者ごとの個別の用量で (for the individual)」に組み込まれた。3段階の徐痛ラダーが注目されてきたが、本来は患者をよく見て決めていくべきであり、患者ごとに個別用量でということにもっと注力してほしいという背景がある。

口腔粘膜障害等の口腔内の疼痛に対し、このがん疼痛マネジメントの原則における鎮痛薬使用の4原則等に基づき、各移植施設において決められている疼痛管理を実践する。なお、口腔粘膜障害に対しては、経験的に次項に示すリドカイン洗口液による疼痛の緩和もよく用いられている。

なお、感染症を原因として発症する口腔内の疼痛もあることから、痛みの原因についての診断がしっかりとされることも重要である。

- ・口腔粘膜障害による疼痛に対する局所の対応として、リドカイン洗口液の使用を検討する。

リドカイン塩酸塩水和物（4%）などの歯科で頻用する局所麻酔薬を洗口液あるいは滅菌水・精製水に混和することで一時的な除痛が期待できる<sup>149)</sup>。経験的に、疼痛の程度にあわせて、500mLの洗口液あるいは滅菌水・精製水にリドカイン塩酸塩水和物（4%）5～15mLを混和させたものがよく用いられている。咽頭にまで浸透すると誤嚥リスクが生じるため、頭部を後屈させないように洗口させる。

- ・経腸栄養法における経口摂取が可能な場合は、管理栄養士が食の内容、形態および量の設定を行う。あらゆる医療者は経口摂取が可能な口腔内に整えるよう努める。

栄養療法には、経口・経腸的に投与する経腸栄養法と経静脈的に投与する静脈栄養法がある。

造血細胞移植では、好中球減少、血小板減少、誤嚥性肺炎、副鼻腔炎、下痢、イレウス、腹痛のリスク、胃内容排出の遅延や嘔吐のために、安全な経腸栄養を行うことが難しいと考えられていた<sup>150)</sup>。しかし、経腸栄養を静脈栄養と比較した場合に、全生存期間、好中球の生着、急性GVHD、発熱期間、抗真菌使用や中心静脈カテーテル交換、集中治療室管理の必要性などにおいてよりよい結果と関連することを示した報告がある<sup>151)</sup>。また、従来広く選択されていた静脈栄養は、高血糖、移植後合併症、および非再発死亡率の増加、菌血症の増加と関連することを示した報告もある<sup>152,153)</sup>。このような背景から、近年、静脈栄養と比較した際の経腸栄養の優位性が強調されるようになっている<sup>154)</sup>。個々の症例の状態に応じて経腸栄養、静脈栄養おのこのリスクとベネフィットを考慮し、適切な栄養療法を行う必要がある。

管理栄養士は、経腸栄養法における経口摂取の継続のため、感染管理上必要な要件を満たした食事を提供する。必要な要件については日本造血・免疫細胞療学会の「造血細胞移植ガイドライン—造血幹細胞移植後の感染管理（第4版）」に記載されている。患者が前処置関連毒性により嘔気を訴える場合、食事の匂いへの配慮を要する。また、患者は味覚異常も高い頻度で訴える。摂食が困難な際は食事提供量を減らし、患者の負担を軽減させる。

移植前に歯性感染源の除去あるいは量的な減少を目的とした歯科治療を受けた患者は、抜歯や冠の除去で咀嚼機能が損なわれていることがある。また、前処置関連毒性で口腔や腸管粘膜に障害をした場合には、管理栄養士は口内痛や咽頭痛の推移や、果汁飲料や水が飲めるかどうか、患者の発語、声量などから評価するとともに、他の移植に関わる専門職と連携し、患者の状態に応じた食形態の選択を行う必要がある。たとえば、ストローで吸う動作も粘膜障害の重症化につながることがあり、注意を要することがある。

## 移植後早期：好中球回復～数カ月以内 感染症（細菌、カンジダ、ヘルペス、その他）、 急性GVHDに伴う粘膜病変、退院指導

### 1 はじめに

同種移植ではこの時期に急性 GVHD の発症がみられることがある。口腔単独で症状が出ることはないが、他の GVHD 症状に随伴して口腔症状が出現した際は、「第 9 章 移植後中後期：数カ月以降～」の章中の慢性 GVHD の治療に準じ口腔局所への対応を行う。

好中球が回復した後も免疫抑制状態は続き、口腔感染症の管理を引き続き厳重に行う必要がある。感染症に伴う炎症の所見が修飾され、実際よりも軽く見える結果、見過ごされてしまう可能性があることに留意する必要がある。

免疫抑制薬の調整が進み、内服での管理が可能となり、経口栄養摂取が安定してできるようになると、退院が視野に入ってくる。退院後の自宅での生活を念頭においた指導が必要となる。

### 2 推奨される事項と解説

- ・ 移植医以外の専門職が急性 GVHD に随伴した口腔症状に遭遇した際は、移植医に情報提供するとともに、協働して局所の評価・治療・処置を行う。

口腔は急性 GVHD の標的臓器には含まれないが、ときに急性 GVHD に随伴して口腔病変が出現することがある。急性 GVHD を発症した患者のうち 35 ～ 60% は口腔の症状を呈するとの報告<sup>155)</sup> や、同種造血細胞移植後 0.8%<sup>156)</sup>、小児患者では 22%<sup>157)</sup> で急性 GVHD に伴い口腔症状が出現したとする報告がある。しかし一方で、急性 GVHD の発症時期には移植前処置における大量化学療法や全身放射線照射による口腔粘膜障害、ウイルスや細菌感染症による口腔内症状が好発するため、鑑別が難しいとの見解もある<sup>158,159)</sup>。

症状は口腔粘膜における疼痛を伴う広範囲で不規則な紅斑、潰瘍、偽膜形成であり、そのうち多くは造血細胞移植において生着後 100 日以内に発症する<sup>155,156)</sup>。急性 GVHD の症状のうち皮疹、黄疸、下痢と同時、もしくはそれらの症状の前後に出現しやすく、口腔単独で症状が出現することはない。

中等症以上の急性 GVHD を発症した際は、カルシニューリン阻害薬にステロイドを加えた全身的な治療を行う。治療抵抗例や重症例には抗ヒト胸腺細胞グロブリンや間葉系幹細胞の適応も検討する。急性 GVHD に随伴した口腔症状に対しては、全身的な治療に加え、慢性 GVHD の治療に準じ、口腔衛生管理と口腔用ステロイド外用薬による治療も検討する<sup>155,156)</sup>。

- ・ 口腔軟組織の発赤、腫脹、圧痛など口腔内の感染症が否定できない症状を患者が訴えた際、あるいはそういった所見が認められた際は歯科医師の診察を受けさせる。歯科医師は臨床所見に乏しくとも過小評価せず、画像診断その他の必要な診査を行い、専門的な立場からの評価を移植医にフィードバックする。

ステロイド投与中の患者は、感染症に伴う炎症の所見が修飾され、実際よりも軽く見える結果、見過ごされてしまう可能性がある。口腔軟組織の発赤、腫脹、圧痛など口腔内の感染症を疑う症状の訴えが患者からあった場合、あるいは医療者が認めた際は、臨床所見に乏しかったとしても過小評価せず、歯科医師の診察を受けさせることを推奨する。歯科医師は、免疫不全状態にない患者とは異なり、炎症所見が修飾され、実際よりも軽く見える可能性に留意し、緻密な診査・検査により感染症の診断に努める必要がある。

- ・口腔カンジダ症の発症に注意するとともに、発症した際は侵襲性カンジダ症に進展しないよう、積極的に治療を行う。

抗真菌薬の予防投与によって、口腔咽頭カンジダの頻度は劇的に減少した。しかし、口腔咽頭領域の真菌感染症の多くはカンジダ感染症であり、同種移植患者におけるカンジダ属の主な侵入門戸は、移植前処置などで損傷した口腔を含む消化管粘膜と中心静脈カテーテル刺入部である。好中球減少下での粘膜・皮膚バリアの破綻を契機として、移植後早期にカンジダ血症や侵襲性カンジダ症を発症することがある<sup>160)</sup>。フルコナゾール (fluconazole: FLCZ) の予防投与の導入以降、侵襲性カンジダ症は減少傾向であるが<sup>117,161,162)</sup>、依然としてカンジダ属は造血細胞移植後の侵襲性真菌感染症において主な病原真菌の一つである。*Candida albicans* が最も多く検出されてきたが、FLCZ の予防投与が普及したためか、FLCZ 耐性もしくは低感受性の non-albicans *Candida* (*C. krusei*, *C. glabrata*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis* など) の頻度が高くなってきている<sup>163)</sup>。

消化管におけるカンジダ異常増殖を適応とする非吸収性経口抗真菌薬であるアムホテリシン B (amphotericin B: AMB) 製剤 (錠剤、シロップ) は、消化管粘膜から吸収されないため、ミコナゾールのような薬物間相互作用の心配がなく、腎障害などの副作用の心配もない。また、強力かつ最も幅広い抗真菌活性を示し、造血細胞移植後急性期の口腔カンジダ症 (FLCZ 無効もしくは低感受性の non-albicans *Candida* を原因とするものも含めて) の治療に使いやすい。日本医真菌学会の「侵襲性カンジダ症の診断・治療ガイドライン」<sup>121)</sup> には、口腔咽頭カンジダ症の AMB 局所投与として、AMB シロップ 1 回 1～2 mL、1 日 3～4 回経口投与 (内服または含嗽)、内服投与の場合は数秒間口に含んだ後、嚥下、含嗽の場合は蒸留水で 50～100 倍に希釈しての投与<sup>122)</sup> が示されている。ただ、AMB シロップの投与は小児の内服を除き、原則保険適用外である。

治療の詳細については第 7 章 (p.36～37) に記載のとおり。

- ・管理栄養士は感染管理上必要な要件を満たした食事の提案および提供を行う。移植に関わる医療者は管理栄養士の指導方針を理解し、経腸栄養法における経口摂取が可能な場合は、その推進に努める。

管理栄養士は、「第 7 章 前処置開始後～移植後急性期：好中球減少期」に引き続き、経腸栄養法における経口摂取の推進を目的に、感染管理上必要な要件 (「造血細胞移植ガイドライン—造血細胞移植後の感染管理 (第 4 版)」日本造血・免疫細胞療法学会) を満たした食事を提供する。また、嘔気、味覚異常とともに、移植前処置毒性の残存や GVHD で唾液腺が障害され口腔乾燥をきたすことがある。水分が多く、刺激が少なく、しかし味がしっかりしているものを患者は好むことが多い。

患者は経口摂取が思うようにできない状態に不安を覚えることがあり、改善する過程をイメージできるよう、情報提供することも重要である。

- ・ 口腔および歯の感染症のリスクを減らすために、患者とそのケアに関わる全員を対象として、退院前に良好な口腔および歯の衛生状態を維持することの重要性について指導を行う。

患者の生活圏は退院後院外に移行する。好中球などのいわゆる自然免疫は回復した状態になっていくが、細胞性免疫、液性免疫は不十分であり、とりわけ同種移植患者の多くは免疫抑制薬を投与されているため、感染症のリスクが依然として高い。特にステロイド投与中は細胞性免疫、液性免疫の回復遅延に加え、好中球の機能低下も伴う。患者の中には、ステロイド性骨粗鬆症に対してビスフォスフォネート製剤やデノスマブなどの骨吸収抑制薬の投与を受けている場合も多く、歯性感染症やそれに対する抜歯等の歯槽部外科処置は薬剤関連顎骨壊死を惹起するリスクがある。薬剤関連顎骨壊死は不適合な義歯などにより形成された創も発症の原因となることがある。引き続き、適切な口腔内の管理が必要である。また、同種移植患者においては、慢性 GVHD の口腔症状が大きな問題になることがある（詳細については第9章に記載されている）。口腔および歯の感染症のリスクを減らすため、患者とそのケアに関わる全員に、退院前に良好な口腔および歯の衛生状態を維持することの重要性について指導を行う。

- ・ 退院後の食事について、感染症ならびに免疫抑制薬との相互作用に注意する必要があることに留意し、患者に関わるすべての医療者が一貫性をもって指導する。

口腔に関わる医療者は食事について相談を受ける機会が多い。退院時には以下のような指導を行う。患者に関わるすべての医療者が一貫性をもって対応する。

〈感染管理上の注意点<sup>164)</sup>〉

- ・ 調理前には必ずせっけんで丁寧に手を洗う
- ・ 調理器具は衛生的に管理されたものを使用する
- ・ 調理済み食品は、2時間以上常温保管されたものは食べない
- ・ 賞味期限、消費期限内のものとし、適正に保管された食品を選択する
- ・ 外食や調理済み食品を選択する際には、調理製造過程と保管状態の安全性が確認できるものを選択する
- ・ サルモネラ、カンピロバクター、病原性大腸菌、腸炎ブドウ球菌、ノロウイルス等の食品汚染の可能性があるため、肉類・魚介類・卵の生食は禁止
- ・ カマンベールやブルーチーズ等カビの生えているチーズは、真菌の摂取や吸入による感染症の可能性もあるため避ける
- ・ 味噌は加熱調理して食べる
- ・ 豆腐は、殺菌表示のあるもの、または、充填豆腐とする
- ・ 生の木の実・ドライフルーツは水分を含んでいるため、真菌の発生や食品汚染の可能性があるので避ける
- ・ 漬物・梅干は調理工程の衛生管理が確認できない場合は避ける
- ・ 缶・ペットボトル・ブリックパック等に入った飲み物は、包装に破損のない賞味期限内のものを選ぶ。開封後はコップ等にうつして飲み、容器に直接口を付けない。開封後は冷蔵保存し24時間過ぎたら破棄する
- ・ 水道水は、完全に殺菌されたものではないため1分以上沸騰させてから飲用とする
- ・ 缶詰・レトルト食品は、容器の破損・形態・膨張していないものを選ぶ
- ・ アイスクリューム・シャーベット・ゼリー・プリンは、個別密封させているものを選ぶ。一度溶けたものは避ける

〈免疫抑制薬との相互作用の観点からの注意点〉

- ・ グレープフルーツなど、フラノクマリン類を含み薬物代謝酵素 CYP3A4 を阻害するものは避ける（シクロスポリンやタクロリムスなどカルシニューリン阻害薬の血中濃度が上昇する）

## 移植後中後期：数カ月以降～ 慢性GVHD・感染症 (カンジダ、ヘルペスウイルス、その他)

### 1 | はじめに

この時期は好中球などのいわゆる自然免疫は回復しており、患者は退院して、生活圏は院外に移行していることが多いものの、細胞性免疫、液性免疫は不十分であり、とりわけ同種移植患者の多くは免疫抑制薬を投与されているため、感染症のリスクが依然として高い。特にステロイド投与中は細胞性免疫、液性免疫の回復遅延に加え、好中球の機能低下も伴う。それにより炎症の所見が修飾され、実際よりも軽く見えることから、口腔内をはじめ感染症の診断が困難なことがある。また、長期間のステロイド投与を受けている患者の中には、ステロイド性骨粗鬆症に対してビスフォスフォネート製剤やデノスマブなどの骨吸収抑制薬の投与を受けている場合も多く、歯性感染症やそれに対する抜歯等の歯槽部外科処置ならびに不適切な義歯による創などで薬剤関連顎骨壊死という重篤な合併症を惹起するリスクがある。引き続き適切な口腔内の管理が必要である。

同種移植患者においては、慢性 GVHD の口腔症状が大きな問題になることがある。慢性 GVHD の口腔病変は、大半は移植 3 カ月から 1 年半の間に発症する<sup>155,165)</sup>。日本人における解析では、慢性 GVHD を生じる患者においてその頻度は幹細胞種類によっても異なり、骨髄移植、末梢血移植後では 44 ～ 56%であったが、臍帯血移植後では 28%であったことが示されている<sup>166)</sup>。他臓器病変の合併がなく口腔にのみ症状が現れることもある。口腔慢性 GVHD の代表的な病態は扁平苔癬様の粘膜の炎症所見であり、白斑周囲や内部に発赤やびらんを伴うレース状の白色病変が頬粘膜や舌、口唇粘膜に好発する。疼痛や口腔乾燥感、味覚障害などの自覚症状により、慢性 GVHD の口腔病変は経口摂取に支障をきたす。口腔の慢性 GVHD はそれ自体が経口摂取や会話を妨げる苦痛症状であるだけでなく、口腔の感染症リスクを増悪させる重要な因子であり、疼痛の緩和や感染制御が重要となる。

### 2 | 推奨される事項と解説

- ・ もともと、あるいは移植前に施行した歯科治療によって咀嚼機能が障害されている場合、退院後、あるいは入院中でも全身状態が回復したら、すみやかに機能回復を目的とした歯科治療を実施する。

移植前の歯科治療が可能な期間は限られることが多い。造血細胞移植に際しては口腔内感染源の除去が最たる目的となることが多く、もともと咀嚼機能が欠損歯等で障害されていたとしても、歯性感染症への治療が優先される結果、未治療で移植に臨まざるを得ない場合がある。また、歯性感染源の除去や量的な減少を目的とした抜歯や感染根管治療は歯の喪失あるいは歯冠部の除去を伴い、咀嚼機能が損なわれた状態で移植に臨まざるを得ない場合が多くある。

移植後、経口摂取が可能となってきた際に咀嚼機能は重要であり、また機能回復を目的とした歯科治療〔冠や義歯作製のために歯冠部の形を整える処置（形成）や型取り（印象採得）ならびに冠や義歯の装着〕は処置に伴う感染症のリスクがまずないことから、退院のめどがつく、あるいはそれを想定した準備が開始される時期であれば実施可能である。咀嚼機能の低下が経口摂取に障害を及ぼしている場合は、機能回復を目的とした歯科治療を実施する。

- ・移植前に歯性感染症に対する十分な治療が未実施である場合は、リスクとベネフィットを考慮のうえ、実施を検討する。移植前の菌血症を伴う歯科治療を行う参考基準に加え、血清IgG値および同種移植後では免疫抑制薬の投与状況による感染症のリスクも検討事項に加える必要がある。一般に移植後、期間が経過するほど感染症のリスクは減少するが、この時期に歯科治療を行っておくことがベネフィットになることもある。移植医と歯科医師が連携して協議することが望ましい。

移植前の菌血症を伴う歯科治療を行うにあたっての参考基準は第6章に記載されている。移植後は好中球数、血清IgG値、そして同種移植後ではさらにステロイドや免疫抑制薬の投与状況による感染症発症リスクも検討事項に加える必要がある。一般的にIgG値が400mg/dL以下に低下すると感染症が多くなると報告されており、造血細胞移植患者においてもこの基準に基づき、感染症発症のリスクと免疫グロブリン製剤の予防投与の必要性が検討される<sup>48)</sup>。同種移植後でGVHDに対してプレドニゾンなどのステロイドが全身性に投与された場合には好中球機能が低下する。

CDCのガイドラインに示されているように、通性グラム陰性桿菌や表皮ブドウ球菌を中心とした細菌感染症のリスクが高いのは生着前期および生着後期（移植後～day100）であるが、移植後後期、day100以降において問題となることが多いのは肺炎球菌などの有莢膜性細菌である。これは有莢膜性細菌に重要な役割を果たす液性免疫の持続的な低下によると考えられている。

一般に移植後期間が経過するほど感染症のリスクは減少するので、同種移植後における抜歯等の歯槽部外科処置は侵襲が高く菌血症を伴うため、可能であれば十分な血球数および免疫能の回復を待って施行することが望ましい。特にステロイドの投与量、投与期間に比例して感染症のリスクは増加し、ステロイドの累積使用量と感染症発症リスクは比例するとされている。

- ・クラリスロマイシンおよびエリスロマイシンは免疫抑制薬として投与されるカルシニューリン阻害薬（タクロリムスやシクロスポリン）の血中濃度に影響することに注意する。アジスロマイシンはカルシニューリン阻害薬の血中濃度に影響する可能性があることに注意する。歯科医師が投与を検討する際は移植医、薬剤師と協議する。

クラリスロマイシン（クラリス<sup>®</sup>、クラリシッド<sup>®</sup>）およびエリスロマイシン（エリスロシン<sup>®</sup>）は、免疫抑制薬として投与されるカルシニューリン阻害薬（タクロリムスやシクロスポリン）の血中濃度に影響する。クラリスロマイシンは、歯科医師から歯性感染症の制御を目的として処方されることが比較的多い薬剤である。クラリスロマイシンやエリスロマイシンはともに薬物代謝酵素CYP3A4の阻害作用を有する薬剤であるため、CYP3A4で代謝されるタクロリムスやシクロスポリンの血中濃度を大きく上昇させる原因となる。アジスロマイシン（ジスロマック<sup>®</sup>）は胆汁、消化管分泌を介して未変化体としてほとんど糞中へ排泄され、代謝に関与する酵素については確認されていないものの、シクロスポリンの血中濃度上昇をきたしたとの報告がある。このようにマクロライド系抗菌薬を使用する際には、カルシニューリン阻害薬の血中濃度や腎機能の変動に注意が必要である。なお、ペニシリン系、セフェム系、カルバペネム系、キノロン系抗菌薬については、上記のような懸念なく使用可能と考えられる。

- ・ 抜歯等の歯槽部外科処置を検討する場合は、ビスフォスフォネート製剤やデノスマブ等の骨吸収抑制薬の投与と免疫抑制薬の投与状況のほかに、顎骨線量の確認を必ず行う。

同種移植の前処置として、2～12Gyの全身放射線照射、再生不良性貧血に対して全リンパ節照射が行われることがあり、いずれも顎骨が照射野に含まれる。放射線治療後の顎骨の骨壊死の発生率は顎骨の平均線量に依存性が高く<sup>167)</sup>、線量以外のリスク因子として抜歯等の歯槽部外科処置が知られている<sup>168)</sup>。全身放射線照射や全リンパ節照射後の抜歯による顎骨壊死や顎骨骨髓炎の報告はなく、同種移植後の抜歯は一般的に行われている<sup>169)</sup>が、動物モデルで同じ顎骨線量でも局所放射線照射と全身放射線照射では全身放射線照射後の抜歯の治癒が遅れることが報告されている<sup>170)</sup>。また、顎骨の再発や転移に対する救済照射、ビスフォスフォネート製剤やデノスマブ等の骨吸収抑制薬や免疫抑制薬の投与により、抜歯等の歯槽部外科処置に伴う顎骨の骨壊死のリスク因子をもつ患者が少なからずいることから、移植医と歯科医師が連絡をとって線量の確認、併用薬の内容、抜歯の可否について事前に協議することが望ましい。

- ・ 慢性GVHDの口腔症状の診断はNIH consensus development projectが2005年に提唱し、2014年に改訂された診断基準<sup>4,5)</sup>を用いて診断する。

詳細については日本造血・免疫細胞療学会の「造血細胞移植ガイドライン—GVHD（第4版）」（2017年9月改訂）に示されている。急性GVHDでは認められない臨床症状を、他の検査所見や他の臓器病変がなくとも慢性GVHDと診断できる特徴的な徴候（diagnostic clinical signs：診断的徴候）と、比較的特徴的ではあるが、他の疾患と鑑別するためには検査所見や他の臓器病変の存在を必要とする徴候（distinctive manifestation：特徴的徴候）とに分類する。慢性GVHDの診断には少なくとも一つの診断的徴候が存在すること、あるいは病理検査などで裏付けられた少なくとも一つの特徴的徴候が存在し、他の疾患が除外されることが必要である。

口腔の慢性GVHDの臨床徴候は表9-1のとおり。

表9-1 慢性GVHDの臨床徴候（口腔）<sup>5)</sup>

診断的徴候	特徴的徴候	他の徴候	共通徴候
扁平苔癬様変化	口腔乾燥症、粘膜萎縮、粘液嚢腫、偽膜形成、潰瘍形成	（記載なし）	歯肉炎、口内炎、発赤、疼痛

診断的徴候：その所見単独で慢性GVHDと診断できるもの

特徴的徴候：慢性GVHDに特徴的であるが臨床所見だけでは診断価値がなく、組織学的、画像所見などにより証明され、他疾患が否定される場合に診断できるもの

他の徴候：慢性GVHDと確定診断できた場合、慢性GVHDの一症状として取り上げることができるもの

共通徴候：急性GVHD、慢性GVHDどちらでもみられるもの

口腔病変は粘膜の扁平苔癬様変化が唯一の診断的徴候である。2005年の基準で診断的徴候とされていた白板症は二次がん（扁平上皮癌）の可能性があるため削除された。また、皮膚硬化による開口障害も「口腔」の項から削除された。感染症（単純ヘルペス、パピローマウイルス、真菌）、局所ステロイドによる病変とも鑑別を要する。

- ・ 慢性GVHDの重症度分類はNIH consensus development projectが2005年に提唱し、2014年に改訂された基準<sup>4,5)</sup>を用いる。口腔がスコア化する対象臓器になっている。

詳細については日本造血・免疫細胞療法学会の「造血細胞移植ガイドライン—GVHD（第4版）」（2017年9月改訂）に示されている。PSや各臓器の症状をスコア化し、これを基に、重症度が軽症、中等症、重症に分類する。軽症は軽度の病変（スコア1）が1～2臓器に局限する場合、中等症は、①中等度の病変（スコア2）、②軽度の病変（スコア1）が3臓器以上、③軽度（スコア1）の肺病変と定義された。重症はスコア3以上の病変（肺の場合はスコア2）が存在する場合とされた。口腔は、スコア化する対象臓器の一つとなっており、表9-2の内容を評価する。この評価が慢性GVHDの重症度の判定につながる。

表9-2 慢性GVHDの臓器別スコア記載フォーム（口腔）<sup>5)</sup>

	スコア0	スコア1	スコア2	スコア3
扁平苔癬様変化の有無 <input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> GVHD以外の理由では完全に説明できない異常（内容）	無症状	軽症、経口摂取に影響なし	中等症、経口摂取が軽度障害される	高度障害、経口摂取が高度に障害される

- 慢性GVHDの治療効果判定基準はNIH consensus development projectが2014年に提唱した基準<sup>6)</sup>を用いる。口腔が判定にあたっての診断的徴候の一つとなっている。評価指標はNIH改変 Oral Mucosa Rating Scale (OMRS)<sup>6)</sup>を用いる。

日本造血・免疫細胞療法学会の「造血細胞移植ガイドライン—GVHD（第4版）」（2017年9月改訂）にも示されているが、慢性GVHDの治療効果判定基準はNIH consensus development projectが2014年に提唱した基準<sup>6)</sup>を用いる。口腔は、評価にあたっての診断的徴候の一つとなっており、表9-3の基準で評価する。この評価が慢性GVHDの治療効果の判定につながる。評価指標はNIH改変OMRS（表9-4）<sup>6)</sup>を用いる。

表9-3 治療効果判定基準（口腔）

診断的徴候	CR（完全奏功）	PR（部分奏功）	Progression（悪化）
口腔	NIH改変OMRS 0への改善	NIH改変OMRSが2ポイント以上の減少	NIH改変OMRSが2ポイント以上の増加

Unchanged（不変）：CR、PR、Progressionのいずれにも入らない場合

表9-4 NIH改変OMRS

紅斑	なし	0	軽度～中等度の紅斑（<25%）	1	中等度（>25%）あるいは重症の紅斑（<25～50%）	2	重度の紅斑（≥25%）	3
扁平苔癬	なし	0	扁平苔癬様変化（<25%）	1	扁平苔癬様変化（25～50%）	2	扁平苔癬様変化（≥50%）	3
潰瘍	なし	0			<20%に拡がる潰瘍	3	重症の潰瘍（≥20%）	6
合計スコア								

- 慢性GVHDの口腔症状の増悪防止目的で、口腔衛生管理をしっかり行う。

慢性GVHDの口腔症状は、口内痛で適切な口腔衛生管理が行えず、さらにステロイド服用中で口腔カンジダ症を併発し増悪していることがある。唾液腺障害による口腔乾燥症を併発し粘膜炎が悪化しているケースもある。口腔カンジダ症や口腔乾燥症といった増悪因子を取り除き、口腔衛生管理を励行する。

- ・単純ヘルペスウイルス感染症、水痘帯状疱疹ウイルス感染症および口腔カンジダ症などの発症に注意し、発症した際は適切な薬物療法と口腔衛生管理を行う。

## 1 単純ヘルペスウイルス感染症

発症時は、2～3個寄り添う小水疱を形成するが、すぐに破疱し、浅い潰瘍を作る。持続性の刺すような強い疼痛が特徴的である。

移植後は液性免疫低下から抗体価による診断は適切でない。確定診断のために水疱・潰瘍底からの採取した検体による抗原検査は有用であるが、典型的な所見から診断される。口腔単純ヘルペスウイルス感染症の薬物療法は第7章の表7-4のとおりである。歯科医療者が発見した場合は移植医へすみやかに情報提供を行う。

## 2 水痘帯状疱疹ウイルス感染症

好中球生着後から数年間は水痘帯状疱疹ウイルスの再活性化が問題となるため、宿主の状態に応じた予防策が重要視される。水痘帯状疱疹ウイルス抗体陽性の同種移植患者では、好中球生着以降もアシクロビル長期予防投与を行うことにより、予防期間中の水痘帯状疱疹ウイルス感染症の発症をほぼ抑制できる<sup>171)</sup>が、アシクロビル予防投与を中止するタイミングについて十分なエビデンスは確立されておらず、すべての免疫抑制薬中止まで継続することが多い。アシクロビルまたはバラシクロビルの予防投与が行われている期間中、水痘帯状疱疹ウイルス感染症を合併することはまれであるが、歯科医師、歯科衛生士等の口腔内の管理に携わる医療者はとりわけ三叉神経第2枝（上顎神経）および第3枝（下顎神経）支配領域に一致した口腔粘膜や皮膚の小水疱病変の発見者になり得る。また、第1枝（眼神経）に一致した感染症を呈した場合は眼球に病変が及びリスクもあるため、眼科への緊急コンサルトを考慮する必要がある。また、外耳道に病変がある場合も耳鼻科へのコンサルトが必要となる。臨床診断で治療が開始されることも多いが、確定診断には擦過検体を用いた蛍光抗体法による抗原検査が有用である<sup>135)</sup>。水痘帯状疱疹ウイルス感染症の薬物療法は第7章の表7-5を推奨する。歯科医療者が発見した場合は移植医へすみやかに情報提供を行う。

## 3 口腔カンジダ症

慢性GVHDの諸症状に対して全身的なステロイド療法を施行されることが多い時期であり、口腔カンジダ症を発症することがある。肺に閉塞性細気管支炎（bronchiolitis obliterans: BO）を発症し、吸入ステロイドを使用する場合は、口腔カンジダ症の発症リスクが高くなる。口腔カンジダ症を発症した際の対応は、「第7章 前処置開始後～移植後急性期：好中球減少期」と同様であり、その記載を参照してほしい。フルコナゾール等を投与するとともに、すでにフルコナゾールを予防で投与している場合に発症した場合にはフルコナゾール耐性カンジダを想定する。

消化管におけるカンジダ異常増殖を適応とする非吸収性経口抗真菌薬であるアムホテリシンB（amphotericin B: AMB）製剤（錠剤、シロップ）は消化管粘膜から吸収されないため、ミコナゾールのような薬物間相互作用の心配がなく、腎障害などの副作用の心配もない。強力かつ最も幅広い抗真菌活性を示し、造血細胞移植後急性期の口腔カンジダ症（FLCZ無効もしくは低感受性の non-albicans Candida を原因とするものも含めて）の治療に使いやすい。日本医真菌学会の「侵襲性カンジダ症の診断・治療ガイドライン」<sup>121)</sup>には、口腔咽頭カンジダ症のAMB局所投与として、AMBシロップ1～2mLを1日3～4回経口投与（内服または含嗽）、内服投与の場合は数秒間口に含んだ後嚥下、含嗽の場合は蒸留水で50～100倍に希釈しての投与<sup>122)</sup>が示されている。ただ、AMBシロップの投与は小児の内服を除き、原則保険適用外である。

- ・慢性 GVHD の口腔症状に対して、口腔衛生管理をしっかり行ったうえで局所のステロイド治療を積極的に行う。

日本造血・免疫細胞療法学会のガイドラインでは、慢性 GVHD が 1～2 臓器に局限し、かつ機能障害をきたしていない場合は原則として局所療法を選択することとなっている<sup>21)</sup>。全身性ステロイドは易感染性、骨粗鬆症、耐糖能異常などの有害事象、GVL 効果の減弱などへの配慮が必要であり、口腔に局限した慢性 GVHD 症状であれば、局所投与で対応することが望ましい。

口腔衛生管理を行いながら、口腔用ステロイド製剤〔strong クラス：beclometasone dipropionate 噴霧式口内炎治療剤（サルコート<sup>®</sup>カプセル外用 50 $\mu$ g）、medium クラス：dexamethasone 軟膏 0.1% 口腔用（アフタゾロン<sup>®</sup>口腔用軟膏 0.1% など）、triamcinolone acetonide 軟膏 0.1% 口腔用（オルテクサー<sup>®</sup>口腔用軟膏 0.1%）〕で局所の治療を積極的に行う。

タクロリムス外用剤については、現在のところ GVHD に対して効能または効果を有するものがない。

- ・慢性 GVHD の口腔症状による疼痛に対する局所の対応として、リドカイン洗口液の使用を検討する。

口腔粘膜障害による疼痛に対する局所の対応同様、リドカイン塩酸塩水和物（4%）などの歯科で頻用する局所麻酔薬を洗口液あるいは滅菌水・精製水に混和することで一時的な除痛が期待できる<sup>149)</sup>。経験的に、疼痛の程度にあわせて、500mL の洗口液あるいは滅菌水・精製水にリドカイン塩酸塩水和物（4%）5～15mL を混和させたものがよく用いられている。咽頭にまで浸透すると誤嚥リスクが生じるため、頭部を後屈させないように洗口させる。

- ・慢性 GVHD の口腔症状により口腔乾燥を呈する患者には、生理食塩水、含嗽薬、市販の刺激がない洗口液、あるいは水道水による洗口を行わせることを検討する。

慢性 GVHD の唾液腺症状により口腔乾燥を呈し、これにより口腔内の自浄性が低下したり、粘膜炎が悪化したりすることがある。このような際には生理食塩水、含嗽薬、市販の刺激がない洗口液、あるいは水道水による洗口による口腔乾燥対策の励行を患者に勧める。

保険収載されている人工唾液としてサリベート<sup>®</sup>エアゾールがあるが、効能・効果は、「シェーグレン症候群による口腔乾燥症」および「頭頸部の放射線照射による唾液腺障害に基づく口腔乾燥症」である。保険収載されている口腔乾燥症状改善薬として、エボザック<sup>®</sup>（セビメリン塩酸塩）やサラジェン<sup>®</sup>（ピロカルピン塩酸塩）があるが、エボザック<sup>®</sup>（セビメリン塩酸塩）の効能・効果は「シェーグレン症候群患者の口腔乾燥症状の改善」であり、サラジェン<sup>®</sup>の効能・効果は「シェーグレン症候群患者の口腔乾燥症状の改善」と「頭頸部の放射線治療に伴う口腔乾燥症状の改善」である。

- ・慢性 GVHD の口腔症状を発症している患者には、齶蝕および歯周疾患の発症および進行予防を目的として緊密な口腔内の評価を受けさせる。

慢性 GVHD の口腔症状を有する患者は、痛みで口腔内を清潔にすることが困難であったり、唾液には抗齶蝕作用があるため唾液腺障害による口腔乾燥で齶蝕感受性（むし歯のなりやすさ）が高くなったりすることが多く、頻繁に口腔内の評価を受けるべきである。齶蝕（むし歯）、歯肉炎、および歯周病の悪化による

感染性続発症を避けるために、口腔内は適切に管理されなければならない。定期的な歯科受診によるブラッシング、含嗽による口腔乾燥症の管理、フッ化物の使用についての指導を受けることは、慢性 GVHD の口腔症状を呈する患者に対する口腔管理の基本である。

齶蝕予防を目的としたフッ化物の局所応用で最も高頻度で使用されるものはフッ化物配合歯磨剤である。薬用歯みがき類製造販売承認基準により、フッ化物イオン濃度は 1,500ppm 以下に定められており、1,450ppm 程度までのもの（子ども用としては 950ppm 程度までのもの）が販売されている。歯科医師や歯科衛生士は、フッ化物イオン濃度として 9,000ppm の比較的高濃度なフッ化物溶液やゲル（ジェル）を歯面に塗布するフッ化物歯面塗布を行える。一定濃度のフッ化ナトリウム溶液（5～10mL）を用いて、1 分間ブクブクうがいを行うフッ化物洗口法もある。家庭で使用される場合、歯科医院で購入できる洗口剤（同 250ppm）や薬局で購入できる OTC フッ化物洗口剤（同 225ppm）を用いて毎日行う。

・慢性 GVHD の口腔症状を呈している際は、口腔粘膜への刺激を最小限に抑える。

慢性 GVHD の口腔症状を呈している期間は、食事による誘発痛があるため、熱い食べ物、柑橘類など酸性の刺激のある食品、香辛料など風味の強い食品を避け、せんべいや揚げ物など表面の硬い、カリカリしたものは注意して摂取する必要がある。口腔内のセルフケアに際しても、歯磨剤や洗口液は移植前から移植後急性期の内容に立ち返り、刺激を最小限に抑える。適合の悪い義歯や、鋭縁部がある適合不良の補綴物なども粘膜への刺激となるため、積極的に調整する。慢性 GVHD の口腔症状の増悪防止で粘膜保護は重要だが、化学療法や放射線療法による口腔粘膜障害に保険適用となる口腔粘膜保護材<sup>123,124)</sup>（本指針執筆時点でエピシル<sup>®</sup> 口腔用液のみ）はあるものの、慢性 GVHD の口腔症状に保険適用となるものは現在のところない。

・慢性 GVHD の口腔症状による粘膜病変や口腔乾燥、味覚障害などが食事摂取量に影響している際は、栄養状態の評価、指導を管理栄養士に依頼する。

慢性 GVHD の口腔症状による経口摂取の減少は、低栄養状態の引き金となる<sup>172)</sup>。また、慢性 GVHD の治療を受けている患者には、高血糖、高血圧、脂質異常症、腎機能障害、および骨粗鬆症のリスクが高い<sup>173)</sup>。管理栄養士と連携し、定期的なモニタリングにより栄養状態へのリスクが高い患者を早期に発見し、身体状況、患者背景に合った適切な栄養管理を行う。

・移植医が骨粗鬆症に対する骨吸収抑制薬を投与する際は、骨吸収抑制薬関連顎骨壊死の発症リスクを考慮する。

移植後の患者はステロイドによる副作用による骨粗鬆症をしばしば発症する。ビスフォスフォネート製剤やデノスマブ等の骨吸収抑制薬の投与にあたっては、骨吸収抑制薬関連顎骨壊死の副作用を念頭におき、投与段階あるいは近い将来、抜歯等の歯槽部外科処置を要する歯科疾患がないか評価を行っておくことが望ましい。投与前に歯槽部外科処置の施行が可能であれば、投与に先立って歯科治療を行っておくことが望ましい。しかし、術侵襲、血球数の状況、および免疫抑制薬の投与状況によっては施行が難しい状況もあり得る。その際は骨折予防と顎骨壊死発症のリスクとベネフィットを十分に考慮したうえで投与を検討する。代替薬としてビタミン D 製剤の投与も選択肢となる。

骨折予防と顎骨壊死発症のリスクとベネフィットを検討するにあたって、骨吸収抑制薬関連顎骨壊死の発症頻度は参考となる。日本における顎骨壊死の管理は、日本骨代謝学会、日本骨粗鬆症学会、日本歯科放射

線学会、日本歯周病学会、日本口腔外科学会、および日本臨床口腔病理学会からなる顎骨壊死検討委員会が作成した、「骨吸収抑制薬関連顎骨壊死の病態と管理：顎骨壊死検討委員会ポジションペーパー 2016」<sup>174)</sup> (本稿作成時点における最新版) を参照されることが多い。このポジションペーパーは顎骨壊死国際タスクフォースの見解<sup>175)</sup> に準じて骨吸収抑制薬関連顎骨壊死の発症頻度を紹介しており、それによれば、経口、静注を問わず窒素含有ビスフォスフォネート治療を受けている骨粗鬆症患者における顎骨壊死発生率は0.001～0.01%であり、一般人口集団に見られる顎骨壊死発生頻度0.001%とほぼ同様か、ごくわずかに高いと推定されている。デノスマブ治療を受けている骨粗鬆症患者の患者10万人年当たりの顎骨壊死発生率は0～30.2人とされている。

このポジションペーパーでは、骨吸収抑制薬関連顎骨壊死のリスク因子として、エビデンスに基づいて確定されたものではないが、これまでの報告例数や、従来の臨床経験を考慮し、副腎皮質ステロイドを挙げている。免疫抑制薬を投与されている同種移植後患者では顎骨壊死の発症リスクが上昇するものと思われるが、はっきりとしたデータは現在のところない。

なお、顎骨壊死の発症リスクとなる歯科治療は、骨への侵襲的歯科治療（抜歯、インプラント埋入、根尖、あるいは歯周外科手術など）なので、たとえば歯の硬組織内にとどまり骨への感染を伴わない齶蝕治療（充填や小さな冠にとどまる修復など）などは顎骨壊死のリスクとならない。

・骨粗鬆症に対しビスフォスフォネート製剤を投与されている患者の歯槽部外科処置に際して、ビスフォスフォネート製剤の休薬の有効性は現時点で統一した見解が得られていない。これまでに発表されているさまざまな見解を基に、移植医と歯科医師が症例に応じて検討する。

骨吸収抑制薬の治療を受けている患者に対して歯科治療を行う際に、骨吸収抑制薬投与をそのまま継続するか、あるいは休薬するかについてはさまざまな議論がある。「骨吸収抑制薬関連顎骨壊死の病態と管理：顎骨壊死検討委員会ポジションペーパー 2016」<sup>174)</sup> によれば、

- ①骨吸収抑制薬の休薬が顎骨壊死発生を予防するか否かは不明である。
- ②骨に長期間残留するビスフォスフォネートの物理化学的性質<sup>176)</sup> から推測すると、短期間のビスフォスフォネート休薬がビスフォスフォネート製剤関連顎骨壊死発生予防に効果を示すか否かは不明である。
- ③日本骨粗鬆症学会が行った調査結果では、骨粗鬆症患者においてビスフォスフォネートを予防的に休薬しても顎骨壊死発生の減少は認められていない<sup>177,178)</sup>。
- ④ビスフォスフォネートの休薬により、骨粗鬆症患者での症状悪化、骨密度低下および骨折の発生が増加する<sup>177,179)</sup>。
- ⑤発生頻度に基づいた場合に、ビスフォスフォネート製剤関連顎骨壊死発生のリスクよりも骨折予防のベネフィット（有益な効果）が勝っている<sup>180)</sup>。
- ⑥ビスフォスフォネート製剤関連顎骨壊死発生は感染が引き金となっており、歯科治療前に感染予防を十分に行えばビスフォスフォネート製剤関連顎骨壊死発生は減少するとの結果が示されている<sup>181)</sup>。この報告で注目されるのは、口腔の他の部位に以前にビスフォスフォネート製剤関連顎骨壊死が発生したことがあり、顎骨壊死発生のリスクがきわめて高いがん患者においても、感染を予防すれば新たなビスフォスフォネート製剤関連顎骨壊死は発生しなかったという結果である。したがって、ビスフォスフォネート製剤関連顎骨壊死発生予防には感染予防がきわめて効果的、重要であることが示唆される。
- ⑦米国歯科医師会は、骨粗鬆症患者における骨吸収抑制薬関連顎骨壊死の発生頻度は最大に見積もっても0.1%程度であり、骨吸収抑制薬治療による骨折予防のベネフィット（有益な効果）は、骨吸収抑制薬関連顎骨壊死発生のリスクを上回っており、また骨吸収抑制薬の休薬は骨吸収抑制薬関連顎骨壊死発生リスクを減少させる可能性は少なく、むしろ骨折リスクを高め負の効果をもたらすとの見解を示している<sup>182)</sup>。

これらの背景を Evidence-based Medicine の観点に基づいて論理的に判断すると、侵襲的歯科治療前のビスフォスフォネート休薬を積極的に支持する根拠に欠けるとしている。

一方で、同ポジションペーパーには、以下の内容についても記されている。American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons (AAOMS)<sup>183,184)</sup> およびその他のいくつかのグループは<sup>185,186)</sup>、骨粗鬆症患者においてビスフォスフォネート治療が4年以上にわたる場合にはビスフォスフォネート製剤関連顎骨壊死の発生率が増加するとのデータを示している。これらの報告はいずれも後ろ向き研究の結果であり、症例数も少ないため慎重に解釈されなければならないが、AAOMSは骨吸収抑制薬投与を4年以上受けている場合、あるいは顎骨壊死のリスク因子を有する骨粗鬆症患者に侵襲的歯科治療を行う場合には、骨折リスクを含めた全身状態が許容すれば2カ月前後の骨吸収抑制薬の休薬について主治医と協議、検討することを提唱している<sup>183)</sup>。日本口腔外科学会はAAOMSの提唱に賛同しており、さらにInternational Association of Oral and Maxillofacial Surgeons (IAOMS)もAAOMSの提唱を支持している。

以上から、「骨吸収抑制薬関連顎骨壊死の病態と管理：顎骨壊死検討委員会ポジションペーパー 2016」<sup>174)</sup>においては、侵襲的歯科治療前の休薬の可否に関しては統一した見解は得られていないと結論付けられている。

なお、「骨吸収抑制薬関連顎骨壊死の病態と管理：顎骨壊死検討委員会ポジションペーパー 2016」<sup>174)</sup>が引用したAAOMSの見解・提唱は「American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on medication-related osteonecrosis of the jaw-2014 update」<sup>183)</sup>であり、本指針の上梓直前にAAOMSは2022 update<sup>187)</sup>を発表した。しかし、依然として休薬の要否については結論が得られていない。

一般的な統一見解がないゆえに、移植後患者の特徴を踏まえた見解は現在のところなく、これまでに発表されているさまざまな見解を基に、移植医と歯科医師が症例に応じて検討する必要がある。

・骨粗鬆症に対しデノスマブを投与されている患者の歯槽部外科処置に際して、デノスマブの休薬の有効性は現時点で統一した見解が得られていない。これまでに発表されているさまざまな見解を基に、移植医と歯科医師が症例に応じて検討する。

「骨吸収抑制薬関連顎骨壊死の病態と管理：顎骨壊死検討委員会ポジションペーパー 2016」<sup>174)</sup>によれば、デノスマブ関連顎骨壊死の発生頻度はビスフォスフォネート関連顎骨壊死の発生頻度とほぼ同程度<sup>188)</sup>とされ、歯科治療に関してはビスフォスフォネートの場合と同様に、治療前の徹底した感染予防処置を行ったうえで休薬は行わずに、できるだけ保存的に、やむを得ない場合は侵襲的歯科治療を進めるとされている。骨粗鬆症患者に対するデノスマブの投与は6カ月ごとに1回であり、デノスマブの血中半減期が約1カ月であることなどを加味して、歯科治療の時期や内容を検討することは可能であろうとも記載されている。

本指針の上梓直前にAAOMSが発表した「American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on medication-related osteonecrosis of the jaw-2022 update」<sup>187)</sup>では、いくつかの研究<sup>189-191)</sup>で、デノスマブの休薬後に骨吸収が進行し、結果として椎体骨折のリスクは増すことが示されていること、その休薬にあたっては、リスクを最小限にするため、タイミングと期間を最適化する必要があること、そして、具体的に、予定下の歯槽部外科処置は、デノスマブの最終投与後、破骨細胞の抑制が減弱する3～4カ月後に行い、術後6～8週後に投与を再開することが示され、このことが休薬期間を最小にする一方で骨の治癒に望ましい環境を維持する旨が記載された。今後、わが国においても議論が深まる可能性がある。デノスマブの作用は作用機序から可逆性と目され、この点がビスフォスフォネート製剤と大きく異なる。免疫抑制薬の投与等、移植後患者の特徴を踏まえて、移植医と歯科医師が症例に応じて検討する必要がある。

- ・ 歯槽部外科処置に際して、骨吸収抑制薬を休薬した場合の再開時期は、治療部位の十分な骨性治癒が見られる2カ月前後を目安とする。主疾患の病状により投与再開を早める必要がある場合には、術創部の上皮化がほぼ終了する2週間を待って術部に感染がないことを確認したうえで投与の再開を検討する。移植医と歯科医師が症例に応じて検討する必要がある。

「骨吸収抑制薬関連顎骨壊死の病態と管理：顎骨壊死検討委員会ポジションペーパー 2016」<sup>174)</sup>によれば、「侵襲的歯科治療後に休薬した場合、骨吸収抑制薬再開は基本的には侵襲的歯科治療部位の十分な骨性治癒がみられる2カ月前後が望ましい。しかしながら主疾患の病状により投与再開を早める必要がある場合には、術創部の上皮化がほぼ終了する2週間を待って術部に感染がないことを確認したうえで投与を再開する」とされている。

本指針の上梓直前に AAOMS が発表した「American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on medication-related osteonecrosis of the jaw-2022 update」<sup>187)</sup>で、デノスマブに関しては、術後6～8週後に投与を再開することが示され、このことが、休薬期間を最小にする一方で骨の治癒に望ましい環境を維持すると記載された。

これらのことを目安として、移植後患者の特徴を踏まえ、移植医と歯科医師が症例に応じて検討する必要がある。

- ・ 移植後の食事について相談を受けた場合は、感染症および免疫抑制薬への影響に注意し、移植後経過とともに緩和される制限を医療者間で把握したうえで対応する。

口腔に関わる医療者は食事について相談を受ける機会が多い。移植後の経過とともに制限は緩和されているが、その状態を把握したうえで対応する。

退院時点での食事に関する制限については、「第8章 移植後早期：好中球回復～数カ月以内」を参照。

- ・ 退院後の服薬に関して、薬剤師をはじめとする多職種での薬学的支援体制を構築する。

移植患者は退院後も免疫抑制薬や感染症予防薬をはじめ、多くの4～5薬剤の服用を継続する必要がある。そのうえ、退院後は入院中とは異なる生活となるため、飲み忘れが多くなったり、入院中と同様の服薬タイミングの確保が困難になったりするケースも少なからず存在する。外来通院に移行後も、主治医外来あるいは移植後支援外来と連携し、薬剤師が支援を継続することは重要である。そのためには入院中から退院後を想定して、慢性GVHDの口腔症状あるいは何らかの理由により円滑な服薬が困難となることも想定しておく必要がある。施設間の多少の違いはあるとしても、外来通院の状況下においても入院中と変わりなく患者が自身のことを医療スタッフに相談できるよう、薬剤師を含む多職種が連携した診療体制を構築しておく必要がある。

## 移植後晩期：数年以降

### 遷延する慢性GVHD、免疫抑制薬を投与されている患者における感染症(カンジダ、ヘルペスウイルス、その他)・二次がん

#### 1 | はじめに

移植後晩期の口腔では遷延する慢性 GVHD の症状や、免疫抑制薬を投与されている患者においては感染症が問題となることがある。さらに、口腔の二次がんの発症に厳重な注意を払う必要がある。患者の QOL を維持するために、経過観察と必要な対応を継続的に行う必要がある。

適時に最良の対応を行うためには、多職種（医師、看護師、歯科医師、歯科衛生士、薬剤師、管理栄養士、理学療法士など）の連携が重要である。職種間の良好なコミュニケーションと連携により、途切れのない適時のサポートを行う必要がある。多職種の介入は、移植後さまざまな困難に直面する患者の心理面へのサポートとしても有効である。

#### 2 | 推奨される事項と解説

- ・ 遷延する慢性 GVHD の口腔症状に対して、「第 9 章 移植後中後期：数カ月以降～」に準じた対応を行う。

(解説についても「第 9 章 移植後中後期：数カ月以降～」の記載内容を参照のこと)

- ・ 免疫抑制薬を投与されている患者における口腔内感染症に対して、「第 9 章 移植後中後期：数カ月以降～」に準じた対応を行う。

(解説についても「第 9 章 移植後中後期：数カ月以降～」の記載内容を参照のこと)

- ・ 移植医が骨粗鬆症に対する骨吸収抑制薬を投与する際は、「第 9 章 移植後中後期：数カ月以降～」に準じた対応を行う。

(解説についても「第 9 章 移植後中後期：数カ月以降～」の記載内容を参照のこと)

- ・ 骨粗鬆症に対し骨吸収抑制薬を投与されている患者の歯槽部外科処置に際しての休薬は、「第 9 章 移植後中後期：数カ月以降～」に準じた対応を行う。

(解説についても「第 9 章 移植後中後期：数カ月以降～」の記載内容を参照のこと)

- ・ 歯槽部外科処置に際して、骨吸収抑制薬を休業した場合の再開時期は、「第 9 章 移植後中後期：数カ月以降～」に準じた対応を行う。

(解説についても「第 9 章 移植後中後期：数カ月以降～」の記載内容を参照のこと)

- ・ 造血細胞移植後長期フォローアップ (long-term follow-up: LTFU) の一環として、口腔内の二次がん特に重点をおいて継続的なスクリーニングを行う。臨床的な口腔評価ならびに口腔衛生状態の維持のための指導を移植後 6 カ月、1 年、以降年 1 回実施する。

造血細胞移植後の LTFU の重要性が近年一層、強調されている。LTFU は、長期にわたり移植後の節目となる時期に検査や診査を行うことにより、移植後晩期合併症の予防や早期発見・治療介入を行う役割を担う。日本造血・免疫細胞療法学会のガイドラインでは移植後 6 カ月、1 年、それ以降は年 1 回の歯科検査が推奨され、慢性 GVHD 患者では口腔の二次がん特に重点をおいてフォローアップすることとされている (表 10-1)<sup>25)</sup>。日本人患者を対象とした調査結果では二次がん特に口腔癌の罹患リスクが一般人口に比べて高く、標準頻度比は 15.7 であった<sup>27)</sup>。

表 10-1 移植後後期・晩期に推奨される口腔のスクリーニング項目 (文献<sup>25)</sup>より引用抜粋)

推奨
<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 全患者に対して、口腔歯科衛生状態の保持についての指導が重要である。喫煙や清涼飲料水の日常的摂取などの高リスク習慣の有無の確認と生活指導を行う。</li> <li>・ 臨床的な口腔評価を 6 カ月、1 年、以降年 1 回実施すべきである。</li> <li>・ 口腔合併症のリスクの高い患者 (慢性 GVHD、全身放射線照射後など) では、さらに頻回の評価が必要である。</li> <li>・ 口腔 GVHD またはファンコニ貧血の二次がん高リスク患者は、より頻繁な専門医による診察を検討する。</li> <li>・ 小児では歯の発達に対する適切な歯科評価およびエックス線診断評価を行う。</li> </ul>

- ・ 口腔白板症を呈した場合は口腔癌への移行に嚴重な注意を払う。

WHO (1972) によれば、口腔白板症は、「臨床的にも病理組織学的にも他の疾患に分類されない白斑あるいは白色苔で、組織所見で上皮異形成の有無を問わない」とされる。臨床的には、ガーゼで白斑部を拭いても消失しない白斑が存在した際に疑う。頬粘膜、舌、口蓋、歯肉に好発する。2017 年改訂の WHO 頭頸部腫瘍分類 (第 4 版) で、口腔前癌病変と口腔前癌状態の概念が統合されて、口腔潜在的悪性疾患 (oral potentially malignant disorders) と改称され、白板症はその一つとして含まれている。

日本口腔腫瘍学会と日本口腔外科学会が策定した「口腔癌診療ガイドライン」<sup>192)</sup>によれば、口腔白板症は以下のように解説されている。口腔白板症の中には悪性化するものがあることや、白板症と診断されるものなかにすでに癌化しているものがあることから、白板症は口腔癌の代表的な前癌病変とされている。白板症の定義が明確でないこと以外にも、人種、喫煙などの生活習慣、治療、観察 (病悩) 期間などにより口腔白板症の癌化率は異なるが、海外では 0.13 ~ 17.5%<sup>193,194)</sup>、わが国では 3.1 ~ 16.3%と報告されている<sup>195-197)</sup>。観察期間が長期になるにしたがい癌化率は高くなり、5 年累積癌化率は 1.2 ~ 14.5%、10 年累積癌化率は 2.4 ~ 29.0%と報告されている<sup>197,198)</sup>。癌化には性、年齢、臨床型、部位、発症様式、上皮性異形成の有無が影響する。女性の白板症は癌化しやすく、また、50 歳以上では癌化しやすい。疣贅型、結節型、潰瘍型、および紅斑混在型のいわゆる非均一型白板症や、可動粘膜、特に舌、頬粘膜、口底に発生するもの、多中心性あるいは多発性のもの、および病理組織学的に上皮性異形成を有する病変が癌化をきたしやすいと考えら

れている<sup>199,200)</sup>。また、上皮性異形成が高いほど癌化までの期間は短いとされている<sup>198)</sup>。

口腔白板症のうち、増殖性白板症は、緩徐に増殖する一方、浸潤性が高く、悪性化し口腔扁平上皮癌への移行率が高い。多巣性の所見がしばしばみられるのが特徴であり、小結節型や疣型の所見を有さないものも含まれる<sup>201)</sup>。いくつかの治療について有効性が報告されているが、治療後に繰り返し再発する典型的な病変に対して確固とした有効性は示されておらず、悪性化の頻度を低下させていない<sup>202)</sup>。

同種移植後に口腔のGVHDが持続する症例では、慢性炎症をベースに口腔白板症が多発することがしばしばみられる。口腔白板症を呈した場合は口腔癌への移行に嚴重な注意を払いつつ定期的な経過観察を行い、症状の変化に伴い生検を含めた必要な検査を実施する必要がある。

## 小児患者に特有な事項

### 1 | はじめに

成人は完成された個体であり、小児は成長途上にある未完成な個体である。すなわち、小児に対しては、移植が成長に及ぼす影響を把握し対処する必要がある。移植成績の向上とともに多くの患者で長期生存が期待できるようになった一方で、全身放射線照射や大量化学療法で構成される前処置、慢性移植片対宿主病（GVHD）による影響から小児期に移植を受けた長期生存者は口腔内を含むさまざまな問題も抱える。特に乳幼児期に移植を受けた場合、その影響は大きい。移植後、長い人生を歩む小児期移植経験者には、移植前から移植後長期フォローアップまで、チーム医療による口腔管理が求められる。

### 2 | 推奨される事項と解説

- ・ 口腔内の管理について、本人に対する年齢に応じた説明とともに、親への説明も十分に行い、積極的な参加を推奨する。

小児においては、本人に対する年齢に応じた説明が必須であるとともに、親に対する説明も十分に行う必要がある。移植およびその合併症について十分に理解し、前向きな気持ちで治療に臨むことが重要である。その過程で動機付けは患者、保護者の両者に行うが、特に発病直後などは心身ともに余裕がない場合もあり、指導時に負担を強くないよう配慮する。患者、保護者によるケアが難しい場合は、まず医療者によるケアを導入する。一方、前処置以後での有害事象を考慮し、本人と家族が口腔内の衛生状態を良好に保つための適切な方法を十分に理解し実践できるようにしておくことも重要である。乳幼児の移植後急性期においては保護者が無力感に苛まれることが多いが、場合によっては保護者が目標をもって口腔内の管理に関わることが、保護者自身の無力感という心の痛みを癒すことにつながり、さらには患児の口腔内の良好な維持につながることもある。

- ・ 動揺を伴う交換期の乳歯について、移植前に抜歯の要否を検討する。

小児造血細胞移植患者の骨髄抑制期における交換期の乳歯の脱落は、止血困難をきたすことがあるとともに形成された創が感染症のリスクとなるため回避すべきである。Yamagataら<sup>203)</sup>は、小児造血細胞移植患者 19 名を対象とし、数週間以内に脱落の可能性がある乳歯を移植前に抜歯する一方、動揺が軽度であった乳歯は経過観察とすることを盛り込んだ小児造血移植前歯科治療プロトコルを実施した結果、全患者で歯性感染症の問題なく移植が実施可能であったことを報告している。この報告におけるプロトコルは齶蝕や歯肉炎の管理も含む包括的なものであり、交換期の乳歯抜歯の基準に直接エビデンスを与えるものではないが、方針としては合理的である。一方、抜歯後に創傷治癒不全が起こると造血細胞移植の日程やその後の転帰に影響を及ぼす可能性があり、症例に応じて慎重な検討が必要である。移植が検討された時点からなるべく早期に移植医と歯科医師が連携し、移植前の抜歯の要否を検討する必要がある。また、同種移植では生着後も

慢性 GVHD の口腔症状や免疫抑制状態により抜歯の施行が困難となることがあるので、長期的な視点から移植前の抜歯の要否を検討すべきである。

・移植が歯の発育、萌出に及ぼす影響を長期的に評価し、適切な口腔内の管理を行う。

永久歯萌出前に移植を受けた場合、歯への影響は深刻である。永久歯の無形成・形成不全（矮小歯）が低年齢ほど高頻度に見られており、移植を受けた小児の 50%以上で何らかの歯の異常が認められたとする報告がある<sup>204)</sup>。血液腫瘍に対して乳児期から幼児期に化学療法を行うことによって、永久歯の先天欠如や矮小歯、歯根の低形成、エナメル質の低形成を生じることが知られている<sup>205)</sup>。シクロホスファミドなどによる歯の発育抑制が関連していると考えられている<sup>206)</sup>。また、4 Gy 程度の低線量放射線による歯の発育抑制（歯根短縮）の報告もある<sup>205)</sup>。

ヒトの歯は乳歯と永久歯の二生歯性であるが、いずれも萌出するまでの間、歯槽骨の中での長期の発育期間を要する。乳歯は 2 種の乳切歯（乳中切歯、乳側切歯）、乳犬歯、および 2 種の乳臼歯（第一、第二乳臼歯）が上下左右で計 20 本存在し、永久歯は 2 種の前歯（中切歯、側切歯）、犬歯、2 種の小白歯（第一、第二小白歯）、および 3 種の大臼歯（第一から第三大臼歯）で計 32 本存在する。歯の発育初期に何らかの異常があると、歯数の異常や癒合歯や矮小歯などといった歯の形態異常を呈しやすく、エナメル質の着色や形成不全などの歯の形成異常は、それ以後の発育時期である硬組織の形成期（石灰化期）に問題が生じた場合に起こりやすい。萌出後の歯牙は化学療法の直接的な影響を受けることはあまりないが、顎骨内で発育中の歯牙は化学療法による影響を受けやすい。したがって、造血細胞移植において投与した薬物が歯牙に及ぼす影響を理解するには、未萌出歯牙の顎骨内での発育時期を考えることが必要となる。永久歯の石灰化開始時期と萌出時期を表 11-1 に示す。

表 11-1 永久歯の石灰化開始時期、萌出時期（文献<sup>207)</sup> から引用）

永久歯	石灰化開始時期		萌出時期			
	上顎	下顎	上顎		下顎	
			男	女	男	女
中切歯	生後 3～4 か月		8.3 歳	7.4 歳	7.3 歳	6.7 歳
側切歯	生後 10～12 か月	生後 3～4 か月	9.1 歳	8.1 歳	8.1 歳	7.3 歳
犬歯	生後 4～5 か月		11.0 歳	9.4 歳	10.9 歳	9.2 歳
第一小白歯	1.5～1.75 歳	1.75～2 歳	11.1 歳	9.7 歳	11.2 歳	9.9 歳
第二小白歯	2.2～2.5 歳	2.25～2.5 歳	11.6 歳	10.6 歳	11.9 歳	10.6 歳
第一大臼歯	出生時		7.8 歳	7.2 歳	7.8 歳	7.2 歳
第二大臼歯	2.5～3 歳		12.4 歳	11.8 歳	12.5 歳	11.8 歳

小児移植患者がよりよい QOL で成長し、生活できるようにするためには、歯の発育、萌出について長期的にフォローアップされ、適切な口腔内の管理を受けられるための緊密な医科歯科連携が必要である。

・二次がんとして口腔扁平上皮癌の発症リスクが高いことに留意し、口腔粘膜について注意して長期的に評価し、適切な管理を行う。

前章に記載されているとおり、造血細胞移植後長期フォローアップでは二次がんの発症に注意する必要がある。特に口腔と食道では移植後 5 年から 10 年後に発症リスクが著明に増大するという報告<sup>208)</sup>があり注意を要する。小児での発症例もあり、自然発生ではほとんどみられない舌背部にも舌癌が発症することがある。造血細胞移植後長期フォローアップ治療後も長期間合併症とともに生きていく必要がある小児で特に気をつけるべき合併症である。

## 参考資料

### 多職種連携に関わる医療職の相互理解のために

#### 1 歯科医師、歯科衛生士とのよりよい連携のために

##### 1 口腔の解剖、歯科領域で頻用される歯の部位表記

近年、造血細胞移植を行う大部分の施設では、多職種の情報を共有することが場所を選ばずに可能な電子カルテで運用されており、移植患者の口腔の管理に必要な情報の共有は比較的行きやすくなっている一方、口腔内の部位を共有するにあたっての地図・地名となる解剖の知識が共有されていないことが専門職間の相互理解を妨げている。口腔の解剖、そして歯科領域で頻用される歯の部位表記を図 12-1 および図 12-2 に示す。

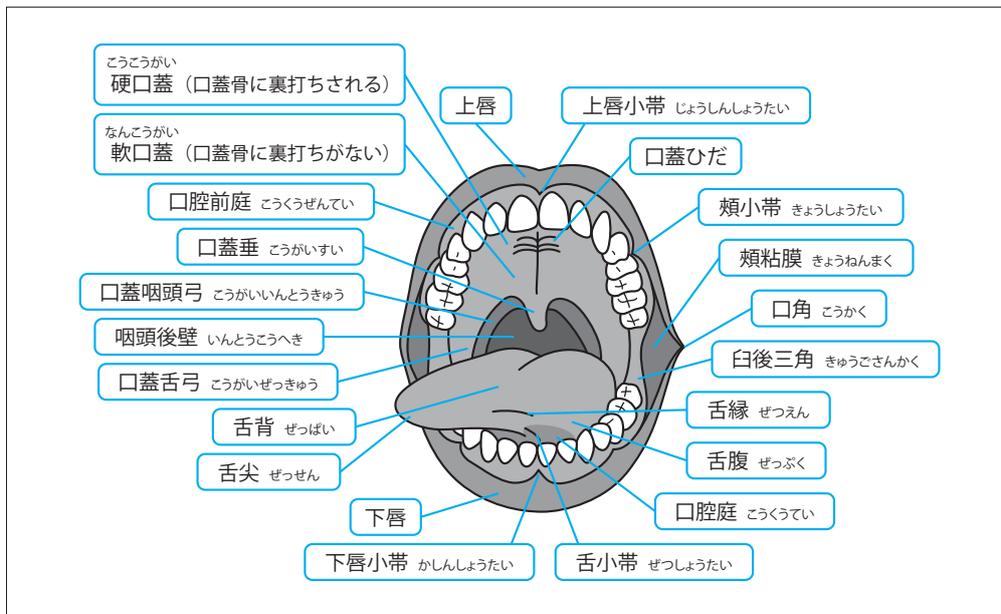


図 12-1 口腔の解剖

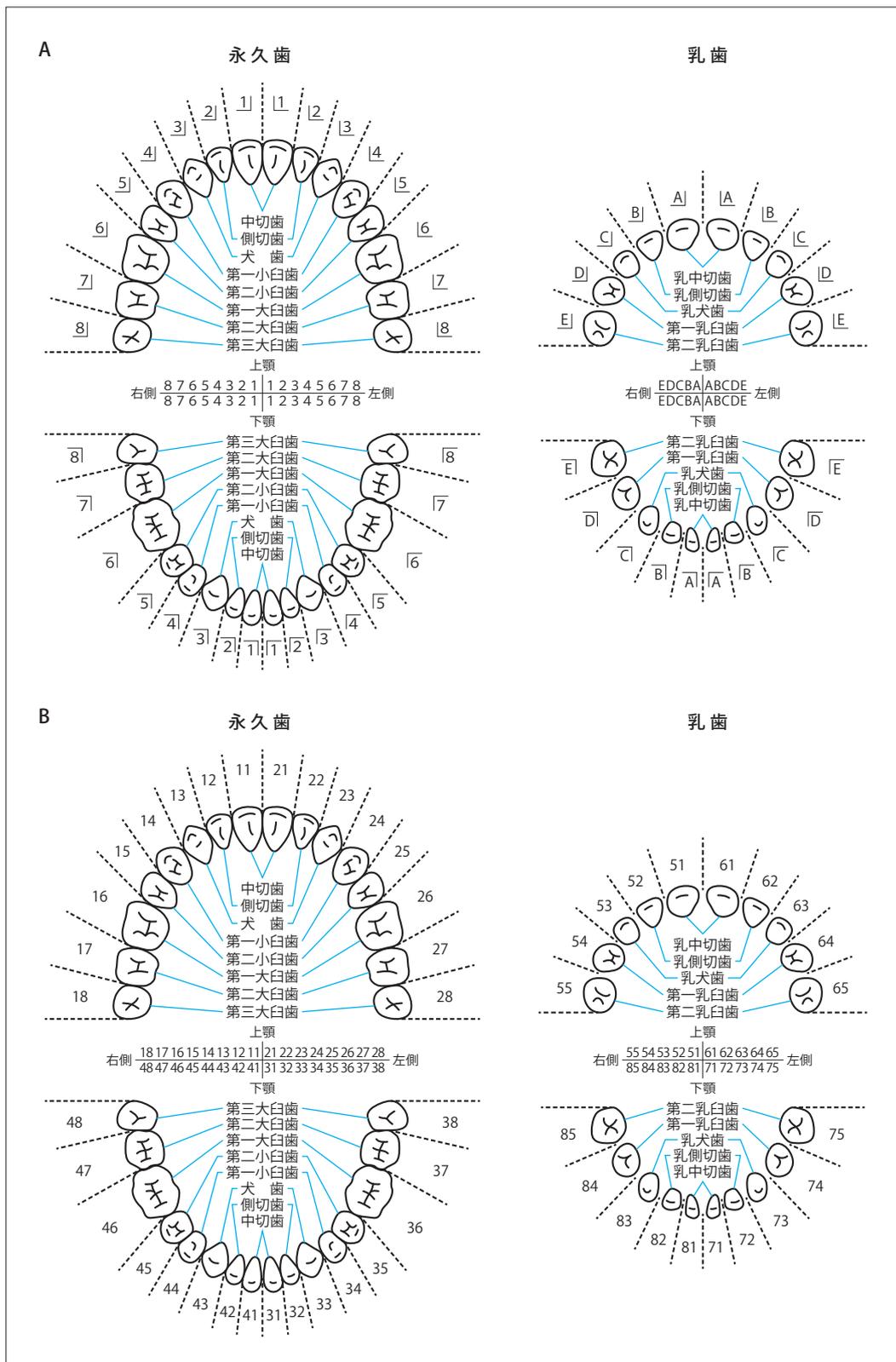


図 12-2 歯の部位表記

A：日本で一般的な部位表記方式（Zsigmondy-Palmer 方式<sup>209,210)</sup>。上下左右を区別するための縦線と横線に一桁の数字を組み合わせて歯の部位を表す。

B：電子カルテの普及で最近用いられることが多くなってきた FDI 方式<sup>211)</sup>。口腔の上下左右に 1 から 4 の数字（乳歯では 5 から 8）を振って一桁目とし、二桁目には歯の位置を正中から順に数えた数字をおいて、個々の歯を表している。

（曾我賢彦）

## 2 造血細胞移植で問題となることが多い代表的な歯性感染症の病態、評価方法、治療

### 1 歯周病

#### ①病態

歯周病はプラーク（歯垢）中の歯周病原性細菌によって引き起こされる感染性炎症性疾患である。歯周病は、歯肉のみに炎症がある歯肉炎と、歯の周りの歯根膜や歯槽骨にまで炎症が波及している歯周炎とに大別される。

一般的に歯肉に炎症が起ると、歯肉は赤く、腫れた状態となる。さらに炎症が拡大すると、歯肉と歯根との附着部分が破壊され、歯周ポケットが形成される。また、歯を支えている歯槽骨が吸収されるため、歯周病が進行すると歯がぐらつくようになる。ただし、歯肉に腫れがない場合でも、歯周ポケットは深く、歯周病が進行している場合もあるので注意が必要である（図12-3）。

歯周ポケット内は歯磨きだけでは清掃することが困難であり、細菌が増殖しやすく、細菌とその代謝産物などは歯肉の毛細血管にまで入り込むとされている。一般的な歯周炎では、歯周ポケット内から *Porphyromonas gingivalis*、*Tannerella forsythia*、*Treponema denticola* などの嫌気性菌が検出されることが多い。

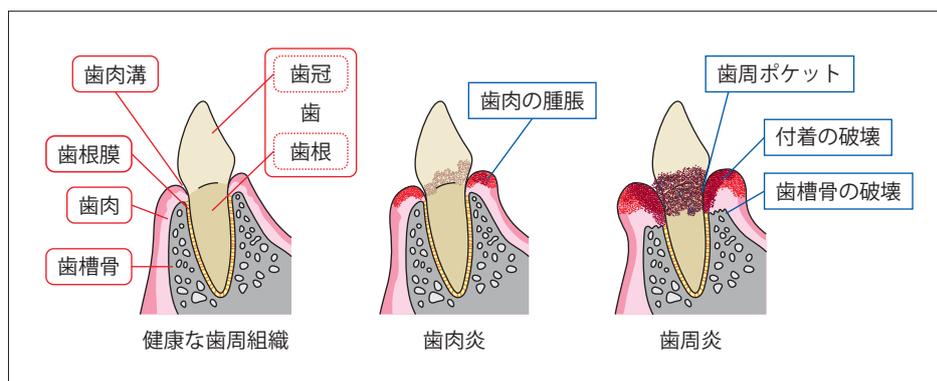


図12-3 歯周組織の状態

#### ②評価

歯周病の重症度は、歯周ポケットの深さ測定、出血の有無、動揺度の測定、エックス線写真検査などで評価を行う。歯周ポケットの深さの測定は菌血症を起こしやすいため、極端に好中球数が減少しているときや血小板数が少ないときは施行しない。〔日本歯周病学会は、2018年、医科歯科連携をより推進するため、歯周炎の炎症評価指数として Periodontal Inflamed Surface Area (PISA) を導入した<sup>212)</sup>。これは歯周ポケット内の炎症のある粘膜面積を算出し評価するもので、今後造血細胞移植患者の歯周炎指標として使用されていく可能性がある。〕

#### ③治療

##### a. 口腔清掃指導、プラークの除去

歯周病治療の基本は、歯周病の原因であるプラークや歯石を除去することである。プラークはバイオフィームであり、薬液だけで除去することはできず、歯ブラシ等で除去することが必要である（図12-4）。プラークを除去することは歯周病の予防になるとともに、治療においても重要<sup>213)</sup>である。患者がどの程度セルフケアが可能であるかを確認しながら、造血細胞移植前のなるべく早い時期から適切な口腔清掃指導を行う必要がある。

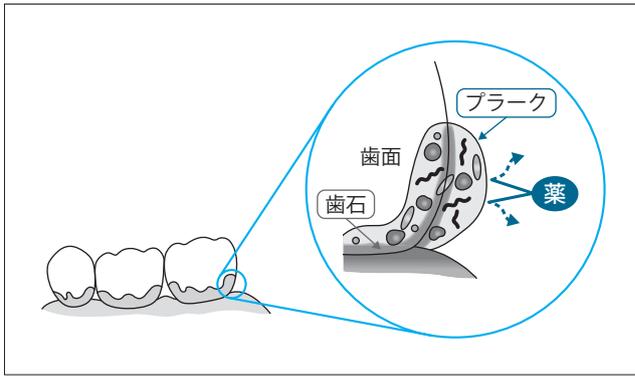


図 12-4 バイオフィルムを形成し薬液で除去できないプラーク  
 プラークはバイオフィルムを形成しており薬液が浸透しにくく、ブラシで除去することが基本である。

歯周病で歯肉に炎症がある状態では、適切に歯ブラシを行っても出血しやすいが、プラークが除去された状態が継続すると歯肉の炎症は改善し、出血は少なくなる。できれば歯間ブラシやフロスなども活用するとより効果的である。患者による歯ブラシは汎血球減少期においても原則継続できるが、口腔粘膜障害が重度な場合や、患者の活動度が低下して自身で歯ブラシが困難な場合には、看護師や歯科衛生士、歯科医師などが患者に代わって、注意深く口腔衛生管理を行う必要がある。磨き残しの多い部位とブラッシング方法の基本を図 12-5 および図 12-6 に示す。

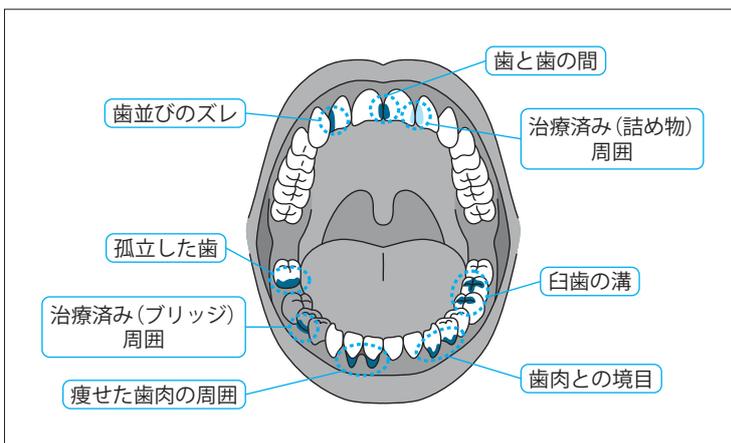


図 12-5 磨き残しの多い部位

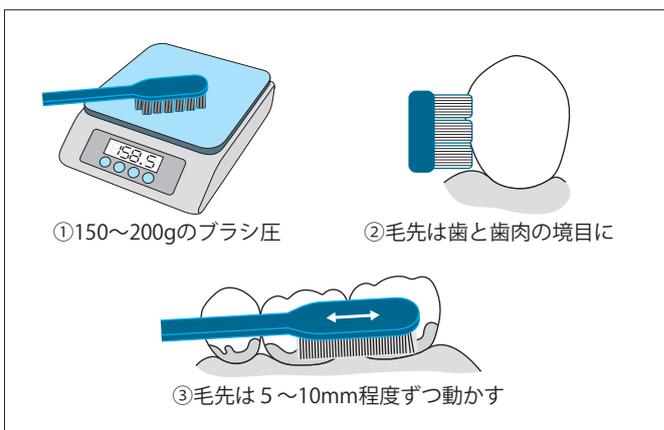


図 12-6 歯磨きの基本

汎血球減少期には、食渣、歯垢を除去し、歯肉などの周囲軟組織に傷をつくらないう、とりわけ丁寧なブラッシングを行う必要がある。この条件が満たされるのであればどのような方法でも構わないが、そのブラッシングの一例を図 12-7 に示す。

比較的やわらかい歯ブラシをゆっくり小さく操作し、毛先のしなりでブラッシングを行う。

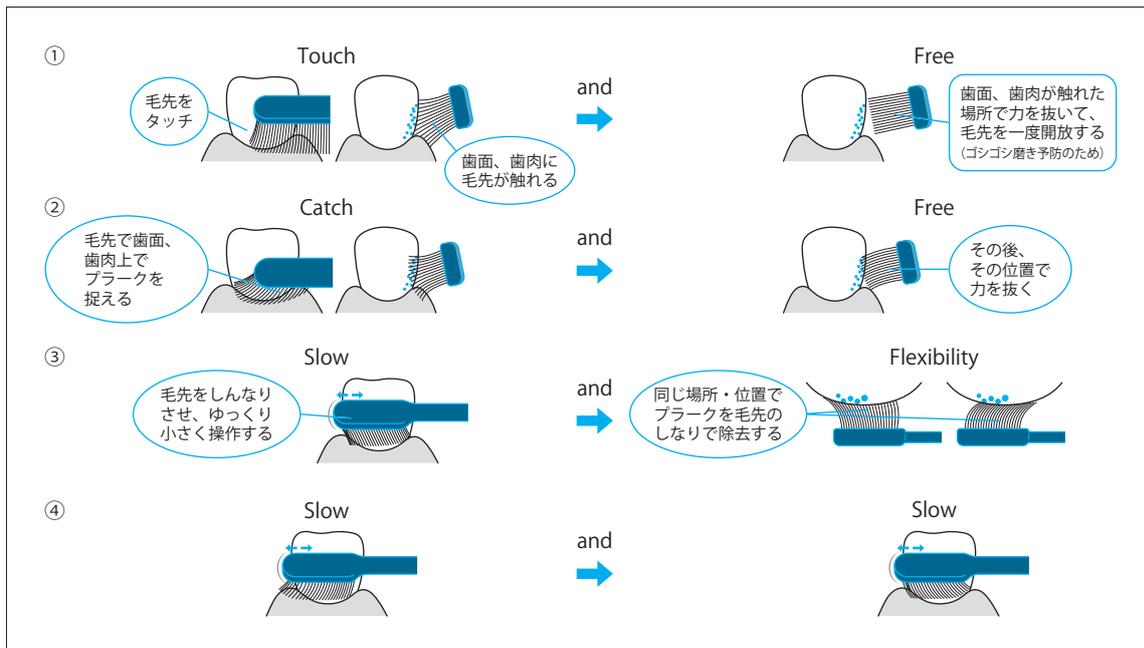


図 12-7 汎血球減少期における、食渣、歯垢を除去し、歯肉などの周囲軟組織に傷をつつらない、丁寧なブラッシングの一例（文献<sup>214)</sup>より引用抜粋）

### b. スケーリング・ルートプレーニング

歯石はプラークが石灰化したもので、歯肉の縁上の歯面や歯周ポケット内の歯根面に付着していて、歯ブラシだけでは除去することができない。歯石は構造が粗造であるため、中に細菌が住みつきやすく、表面にはプラークが付着しやすいため、歯周病の治癒を妨げるものである。スケーリングとは、この硬い歯石をスケーラーという道具を用いて歯から除去することをいい、ルートプレーニングとは、スケーリング後の歯根面を滑沢にして、再び細菌が付着しにくいようにすることをいう（図 12-8）。

スケーリング・ルートプレーニングは菌血症を伴いやすい処置となるため、好中球数が  $1,000/\mu\text{L}$  以上での実施を目安とし、口腔衛生が良好に保てる環境が整ってから行う。患者の状態によっては、可能な範囲で歯肉縁上の歯石のみを除去し、歯周ポケット内には器具を用いないといった対応をすることもある。

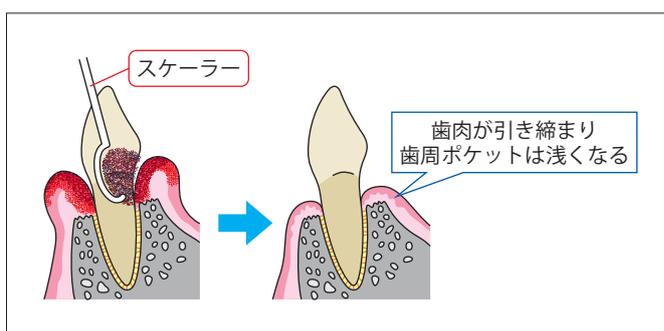


図 12-8 スケーリング・ルートプレーニング  
スケーリングとは、硬い歯石をスケーラーという道具を用いて歯から除去することをいい、ルートプレーニングとは、スケーリング後の歯根面を滑沢にして、再び細菌が付着しにくいようにすることをいう。これを行うことにより、歯肉が引き締まり、歯周ポケットは浅くなる。結果として嫌気性菌の感染の場が減少する。

### c. 抜歯

歯周病が重度で、保存不可能と診断した場合には抜歯を検討する。通常、造血細胞移植前の早い段階で診断し、移植医と抜歯に適した時期、抗菌薬の投与、血小板輸血などに関してよく協議のうえ実施する。抜歯には抵抗を示す患者もいるため、抜歯の必要性を理解してもらうために、丁寧な説明が欠かせない。

（久野彰子、杉浦裕子、大西淑美）

## 2 齲蝕、歯髄炎、および根尖性歯周炎

### ①病態

齲蝕は *Streptococcus mutans* に代表される齲蝕病原菌による感染症である。細菌が産生する酸により、歯冠部においては硬組織がエナメル質から象牙質へと破壊される。この破壊がエナメル質あるいは象牙質にとどまり、歯髄に近接しない段階では、歯からその周囲組織への感染経路はない（図 12-9）。したがって、この段階の齲蝕は移植医療において全身的な感染症の原因にはならない。造血細胞移植期に進行した結果、硬組織破壊が歯髄に至り歯髄炎の激痛をきたす可能性があれば、疼痛対策として治療を行っておくべきであるが、感染源除去の観点における治療の優先順位は低い。

歯髄炎は齲蝕が進行し、歯髄に近接あるいは達することにより惹起される。歯冠部の外傷や、歯髄に近接する歯科処置でも惹起されることがある。軽度であれば可逆性であるが、炎症が強くなると歯髄が象牙質の硬い閉鎖空間内で腫脹することから激痛をきたし、循環が損なわれ、不可逆性となり壊死に至る。

根尖性歯周炎は、歯根内に慢性感染をきたした状態である。歯根内の感染源が根尖を経由して慢性的に顎骨内へ波及する慢性感染症である（図 12-9）。歯根内は嫌気条件であり、嫌気性細菌の感染源となる。

なお、歯髄炎や根尖性歯周炎に対する歯根内の治療（③治療の項に後述）は歯科において高頻度処置であるものの難易度は高く、治癒に至らなかったり、再発をきたしたりすることがある。感染根管治療を施行されても治癒せず症状なく慢性根尖性歯周炎を有している場合があり、視診上齲蝕がなくとも、造血細胞移植にあたって治療の検討を要する根尖性歯周炎がしばしばある。

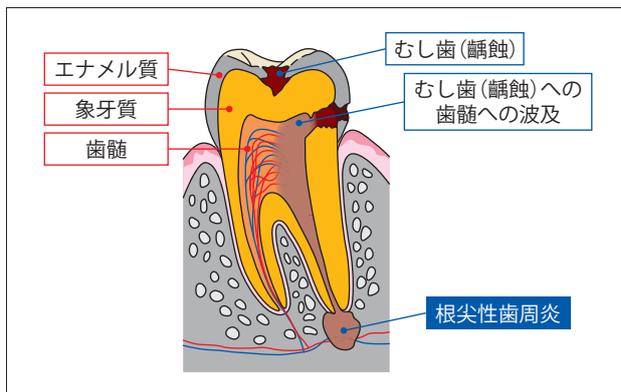


図 12-9 齲蝕の進行度と周囲組織への感染の有無  
硬組織破壊が軽度であり、歯髄が正常であれば周囲組織への侵入門戸はないが、歯髄へ波及し根尖性歯周炎を呈している場合は顎骨内の慢性感染症を引き起こす。

### ②評価

視診や触診、エックス線写真検査等で精査を行う。歯髄炎と根尖性歯周炎の鑑別には冷刺激あるいは温刺激への反応性を診ることが多い。冷刺激での疼痛増強は歯髄炎（神経性の痛み）を、温刺激での疼痛増強は根尖性歯周炎（感染性の痛み）を疑う。歯の根尖部にエックス線透過像がみられる場合は根尖性歯周炎の存在を強く疑う。

### ③治療

硬組織破壊が小さい場合には充填処置や小さな冠等による修復処置で済むことが多い。一方、不可逆性の歯髄炎あるいは根尖性歯周炎をきたしている場合は抜髄（炎症歯髄の除去処置）あるいは感染根管治療（歯根内からの感染歯髄組織・感染源除去）を要し、最終的には再感染の防止の処置（根管充填）が選択肢となる。

感染根管治療は歯科において高頻度処置であるものの難易度は高く、歯の根管の彎曲等の解剖学的形態から困難なことがある。さらに、非常に手間と時間を要する。歯は前歯で1根、大臼歯で2～4本の歯根を有し、罹患した歯のすべての根に対して感染源の除去および根管充填が必要であり、1根について感染源の除去で

約15分（解剖学的形態から1時間以上かかることもある）を数回繰り返した後に根管充填を行うことが多い（図12-10）。治療に要する時間的背景から、感染源の除去にあたって抜歯が選択されることがある。また、この治療は歯根内の感染源の除去および再感染の防止処置であるので、歯根外の顎骨に及んでいる感染については患者の免疫による治癒を期待するものである。したがって顎骨内の感染源が多い際には移植までに感染根管治療で感染コントロールを図るよりも抜歯を選択したほうがよいと判断されることもある。

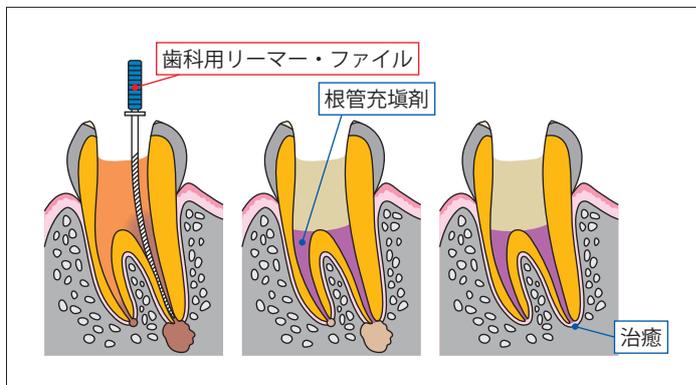


図12-10 根尖性歯周炎の治療（感染根管治療）

針様のやすり（歯科用リーマー・ファイルと呼ばれる）を用いて各歯根内の感染源、壊死組織を1本ずつ掻き出し、根尖内の無菌化を図った後、封鎖する。

（曾我賢彦）

### 3 智歯周囲炎

#### ①病態

歯冠の周囲組織が細菌感染により急性あるいは慢性の化膿性炎をきたした病態を歯冠周囲炎と言い、第三大臼歯（智歯）周囲の歯周組織に生じたものが智歯周囲炎である。智歯周囲炎は智歯とそれを覆う粘膜との間の歯肉嚢からの感染を契機に発症する（図12-11）。乳歯、永久歯ともに萌出の際に炎症を伴うことがあるが、智歯は不完全萌出、萌出部位の狭小化、位置や萌出方向異常に伴い、口腔細菌や食物残渣が停滞し歯冠周囲組織の感染を生じやすい。感染が周囲に波及した場合には顎下隙、舌下隙、咀嚼筋隙、咽頭隙、扁桃窩、軟口蓋や頬部の浅筋膜など多くの部位に波及する可能性がある。このように歯に起因する感染症は菌性感染症と呼ばれ、感染経路は主に齶窩から根管、根尖周囲に波及する経路と、歯頸部周囲の歯肉嚢から波及する経路がある。菌性感染症の主要な原因菌はグラム陽性球菌、グラム陽性桿菌、グラム陰性球菌などで、炎症が進行した局所では細菌叢はさらに複雑化し偏性嫌気性菌の割合が高くなり線状菌、運動性小桿菌やスピロヘータなども加わるため、日常的なプラークコントロールにより局所の清掃性を保つことが重要となる。

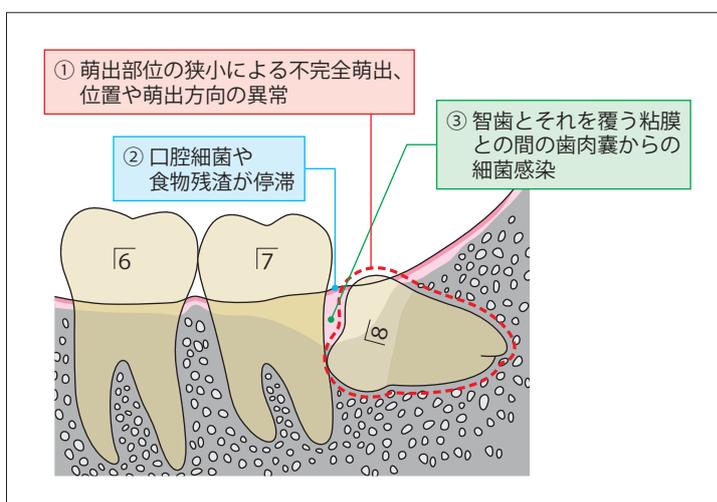


図12-11 智歯周囲炎の病態

## ②評価

初期には歯肉に軽度の発赤、腫脹、疼痛、出血が生じる。自発痛や圧痛は軽度であるが、炎症の進行とともに智歯部を中心とする自発痛、嚥下痛、開口障害が現れる。急性智歯周囲炎ではこれらの症状に加えて顎下リンパ節炎の随伴、発熱、盲嚢からの排膿もみられ、智歯周囲の膿瘍が隣接組織へ進展すると重篤な化膿性炎を継発する。頬側に浮腫性腫脹を呈することが多いが、舌側に炎症波及した場合は気道閉塞による呼吸苦を生じることがあるため注意を要し、深部組織隙への進展は縦隔炎などの致命的な病態へと進展する可能性があるため早急な精査と加療が必要である。

反復する急性智歯周囲炎、あるいは自覚症状に乏しい歯冠周囲炎が緩徐に進行した場合には慢性智歯周囲炎となる。慢性智歯周囲炎では開口障害はほとんどみられず、軽度な違和感や圧痛がある以外は自覚症状が乏しいことが多いが、急性発作が生じた場合は急性智歯周囲炎と同様の症状を呈する。

自覚症状および症状経過の問診、口腔内外からの視診と触診、画像検査としてデンタルエックス線写真、パノラマエックス線写真、CT、MRI、また重症例では血液検査による炎症の評価が必須である。

## ③治療

軽症例では歯肉嚢内の局所洗浄、スケーリングやブラッシング指導を主体とした保存治療を行い、必要に応じて抗菌薬・鎮痛薬の内服投与を行うことにより、通常は数日から一週間程度で軽快する。歯肉膿瘍を形成する場合は切開排膿処置を行い、局所治療に加えて十分な安静と栄養補給を行う。

重症例では摂食困難から脱水や栄養障害が生じたり、化膿性炎が組織隙内にびまん性に波及する蜂窩織炎、さらに重篤で緊急処置を要するガス壊疽などに進展する可能性がある。その際には入院下に補液、抗菌薬の静脈内投与などの全身管理とともにドレナージやデブリードマンなどの外科的対応を要する。

原因歯の正常萌出や咬合関係が良好な場合は保存的な処置を行う。一方で正常な萌出が期待できず、感染症状を繰り返したり隣在歯の齶蝕や歯周疾患の原因となっていたりする場合は、消炎後すみやかに抜歯を行う。

(角田和之、池浦一裕)

# 4 歯性上顎洞炎

## ①病態

歯や歯周組織の病変が原因となり生じる上顎洞炎を歯性上顎洞炎といい、全上顎洞炎の10%前後を占めるとされている。解剖学的に上顎の白歯歯根は上顎洞底部に著しく近接あるいは穿孔している場合があるため、根尖性歯周炎や辺縁性歯周炎が上顎洞に波及することにより生じる。また抜歯後や上顎洞底挙上術後の感染、インプラントや異物の迷入等が原因で生じることがある。上顎洞炎には鼻性と歯性があり、一般的に鼻性上顎洞炎は両側性に、歯性上顎洞炎は片側性に生じることが多い。波及した炎症により洞粘膜が肥厚し、上顎洞と鼻腔をつなぐ自然孔が閉鎖すると膿汁や分泌物の排出障害が生じて、自発痛、頬部腫脹、頭重感、鼻閉、鼻漏、原因歯の自発痛・咬合痛・打診痛など炎症に伴う諸症状が発現する。

## ②評価

臨床症状に併せて各種検査を行い、病態を評価し診断する。診断に際しては画像検査が必須であり、まずは Waters 法エックス線撮影やパノラマエックス線写真撮影を行う。Waters 法は上顎洞内の炎症の有無や左右差などの描出には優れるが、歯と上顎洞の位置的関係の把握には不向きである。一方パノラマエックス線写真は解剖学的な位置的関係や歯の病変把握には適しているが、炎症が軽度な場合には上顎洞内に生じている炎症の描出力が劣る。CT はこれらの画像検査に加えて上顎洞や鼻腔の病変、原因歯の病変や解剖学的な位置関係の描出にも優れ有用である。特に歯科用コーンビーム CT は、詳細な歯の原因精査が可能で診断や治療の評価にも有用である。

### ③治療

治療法としては原因歯の治療、薬物療法、洗浄療法そして手術療法などがある。炎症の急性期には薬物療法が行われることが多く、ペニシリン系（アモキシシリン）やニューキノロン系（レボフロキサシン）の抗菌薬を投与して消炎をはかる。慢性期にはマクロライド系の抗菌薬（クラリスロマイシン）の長期投与（1～3カ月程度）が行われることもある。

さらに原因歯の治療を並行して行う。根尖性歯周炎が原因の際には根管治療で消炎できることがあるが、保存が困難な場合は急性炎症の推移を判断して適切な時期に抜歯が行われる。抜歯窩より上顎洞への穿孔が予想される際にはあらかじめ保護床を作製することで、洞内への食渣の流入を防ぐとともに上皮化を促す効果が期待できる。自然孔の閉鎖があり、抜歯窩より排膿がある際には抜歯窩より洗浄を繰り返し行い、保護床を併用しながら消炎を図る。これらの処置を行っても自然に閉鎖しない際には瘻孔閉鎖術が適応になる。

（角田和之、池浦一裕）

## 2 | 口腔粘膜障害の病態

化学療法や放射線療法が惹起する口腔粘膜障害の病態について、現在は、上皮基底幹細胞の障害や細胞死が誘導される生物学的なイベントの複雑な過程の結果であるとの理解が進み、Sonis が提唱した病態の仮説モデルおよび5つの進行段階が広く受け入れられている<sup>215,216)</sup>（図12-12）。

### 第Ⅰ期（開始期）

放射線や抗腫瘍薬の組織曝露直後に起こり、（1）上皮細胞内のDNA鎖の切断、（2）活性酸素の発生のイベントを特徴とする。DNA鎖の切断は、即時に細胞障害とそれによる細胞死をもたらす。一方で、活性酸素は下流の生物学的なイベントの重要なイニシエーターやメディエーターとして作用する。粘膜下層の結合組織内の細胞障害を引き起こすことが、結果として粘膜炎の最も大きな要因となる。

### 第Ⅱ期（初期障害応答期）

開始期のイベントを受け、宿主の生物学的メディエーターや制御機構が活性化する。DNA鎖の切断は、p53やnuclear factor kappa-B (NF-κB)などのいくつかの転写因子のシグナル伝達経路を活性化させる。NF-κBは、広範囲の遺伝子発現を制御し、炎症性サイトカインの放出やアポトーシス促進、アポトーシス抑制の両方の細胞変化を含む一連のメディエーターの放出につながる。セラミド経路（スフィンゴミエリナーゼとセラミド生成酵素の活性化）などのほかのシグナル伝達経路も同時期に活性化され、結果として組織を障害する。粘膜下層の結合組織内のフィブロネクチンの分解は、一連の障害の原因となるマトリクスメタロプロテアーゼ酵素の産生につながる。これらの変化は粘膜下層の細胞や結合組織中でみられ、上皮下の障害を引き起こし、上皮にも障害を生じる。これらの変化は放射線療法および化学療法の実施直後から起こり始め、上皮下で生理学的な混乱が起こっているにもかかわらず、この時期の粘膜は臨床的には異常がみられない。

### 第Ⅲ期（シグナル増幅期）

炎症性サイトカインは、障害過程を増大し加速させる正のフィードバックを与える。粘膜あるいは粘膜下組織と細胞を標的とした生物学的な攻撃が続くことで、粘膜上皮は破壊され潰瘍が生じる。

### 第Ⅳ期（潰瘍形成期）

いったん潰瘍が生じると、表面に二次的に細菌が定着することも珍しくない。細菌のLPSが粘膜下に侵入した刺激で、マクロファージはさらに炎症性サイトカインを分泌する。

### 第Ⅴ期（回復期）

多くのケースにおいて、粘膜炎は自然に治癒する。上皮と隣接する結合組織からのシグナルは、細胞の遊走、増殖、分化を促進し、結果として粘膜は瘢痕なく治癒に至る。

（曾我賢彦）



### 3 | セルフケア能力のアセスメントシートの一例

表 12-1 セルフケア能力のアセスメント

セルフケア能力として強みとなる部分を明らかにする	
<input type="checkbox"/> セルフケアを行う動機づけはどうか	⇒セルフケアをしたいと思っているか
<input type="checkbox"/> 自分の身体に注意や関心が向けられているか	⇒知識があるか、自我のエネルギーはどうか、自分の身体と対話できているか
<input type="checkbox"/> 理解力があるか	
<input type="checkbox"/> 医療者とコミュニケーションをとる能力があるか	⇒自分の身体や治療に関することを表現して伝えられるか
<input type="checkbox"/> セルフケアを実行できるか	⇒知識や技術をもっているか、それを使えるか
<input type="checkbox"/> セルフケアを日常生活に取り入れていけるか	⇒継続性も考慮する
<input type="checkbox"/> 支援者がいるか	
セルフケア能力の強みを発揮できないのはなぜか明らかにする	
<input type="checkbox"/> バリアになっていることは何か	
<input type="checkbox"/> どのようになれば強みが発揮できるか	
<input type="checkbox"/> セルフケア要求は適切か	⇒医療者が患者に要求しているセルフケアはそれでよいのか

(文献<sup>218</sup>)を参考に筆者作成)

表 12-2 情報収集しておきたい項目

- ・疾患および治療歴
- ・(化学療法歴がある場合) 口腔内の管理に関する指導を受けたことがあるか
- ・歯科衛生士によるブラッシング指導を受けたことがあるか
- ・歯磨きの回数
- ・使用している口腔内の管理器具
- ・洗口の回数

(塚越真由美、高橋郁名代、赤川順子)

## 4 | 歯磨剤について

### 1 | 歯磨剤とは

歯磨剤には、効能により「歯磨類：化粧品」「薬用歯磨類：医薬部外品」の2種類がある。

「歯磨類：化粧品」の効能は、歯垢除去、歯石沈着予防、虫歯予防、歯の研磨などがあり、「薬用歯磨類：医薬部外品」には、さらに歯周病予防、齲蝕予防、口臭予防、出血予防や知覚過敏の予防など配合される成分により異なる効能がある。

### 2 | 成分について

歯磨剤の成分は、研磨剤、清掃助剤、発泡剤、香味剤、清涼剤や湿潤剤、保湿剤、粘結剤、粘度調整剤、保存剤、着色剤などの基本成分と、殺菌剤、歯質強化剤、歯垢分解剤、消炎剤、血行促進剤、止血剤、収れん剤、細胞賦活剤、知覚鈍麻剤、象牙細管封鎖剤、色素除去剤など薬物の効果を期待して配合された薬用成分に分けられる。

\*発泡剤は、口腔粘膜に刺激を及ぼす主な成分として知られている。そのため発泡剤が配合されていない歯磨剤が推奨されてきたが、近年は他の成分を配合することで発泡剤による刺激を抑える商品が増えている。

発泡剤：ラウリル硫酸ナトリウム

\*歯質強化剤のフッ化物濃度は以前 1,000ppm 以下とされていたが、2017 年に 1,500ppm を上限とする高濃度フッ化物を配合した薬用歯磨きが厚生労働省に承認された。ただし、フッ素の配合量の合計が 1,000ppm を超え 1,500ppm 以下である高濃度フッ化物配合薬用歯磨きについては 6 歳未満の子供には使用を控えることとされている。

### 3 造血細胞移植患者が使用する歯磨剤に求められること

歯ブラシの毛先が歯面に付着している歯垢をきちんと捉え、機械的な刺激が加われば歯垢は除去できるが、歯磨剤を使用することでその歯磨剤に含まれる成分による効果が期待できる。そのため、移植の時期や口腔症状に応じた使用を推奨する。

#### 1 移植前から移植後急性期

デンタルプラークの除去を目的とするならば歯磨剤は不要である。適切なプラークコントロールが行えていれば目的は達せられる。しかし、歯磨剤にはデンタルプラークの再付着や、口臭を予防する効果があり、また、プラークコントロールを行った後の爽快感を得る目的で患者本人が使用を希望する場合があると思われる。日常生活で歯磨剤を用いる習慣がある患者にその使用を中止させることは、患者のプラークコントロールのモチベーションを下げることにつながる可能性がある。使用する場合は、この時期の口腔粘膜の脆弱性に配慮し、研磨剤が入っておらず、発泡剤を含まないか低発泡で、刺激が少ない製品の使用を勧める。

#### 2 移植後中後期以降

急性期を脱すると、脆弱になった口腔粘膜の症状が緩和する。同種移植後は口腔乾燥を呈することが多く、唾液による齶蝕予防効果が低くなり、齶蝕のハイリスク状態となることが多い。歯磨剤は、齶蝕予防のため歯質強化効果（フッ化ナトリウム）と保湿効果があるものを選択するとよい。また、知覚過敏を訴える患者もよく経験する。知覚鈍麻剤や象牙細管封鎖剤が配合されるものなど症状に応じて選択する。ただし、慢性GVHDの口腔症状が出現した場合は、「移植前から移植後急性期」の方針に立ち返ることを推奨する。

### 4 実際の製品例

#### 【移植前処置開始後から移植後急性期】

- ・ペプチサル ジェントル トゥースペースト（ティーアンドケー）  
保湿剤：ソルビトール  
低刺激：発泡剤無配合、低研磨  
ラクトフェリン配合
- ・バトラーマイルドペースト（サンスター）  
保湿剤：グリコシルトレハロース・水添ゲンブレン分解物混合溶液  
歯質強化剤：フッ化ナトリウム 950ppm  
低刺激：低研磨、低発泡  
ヤシ油脂肪酸アミドプロピルベタイン

#### 【移植後中後期以降】

- ・ジェルコート F（ウエルテック）  
歯質強化剤：フッ化ナトリウム 950ppm  
低刺激：発泡剤・研磨剤無配合
- ・システマ センシティブ（ライオン歯科材）  
歯質強化剤：フッ化ナトリウム 1,450ppm、モノフルオロリン酸ナトリウム  
知覚鈍麻剤：硝酸カリウム  
象牙細管封鎖剤：乳酸アルミニウム  
低刺激：低研磨、低発泡
- ・チェックアップ ルートケア（ライオン歯科材）  
歯質強化剤：フッ化ナトリウム 1,450ppm  
知覚鈍麻剤：硝酸カリウム

- 低刺激：低研磨、低発泡、低香味
- ・ バトラーエフペースト $\alpha$ （サンスター）
    - 歯質強化剤：フッ化ナトリウム 1,450ppm
    - 低刺激：低研磨性
  - ・ シュミテクトバリア&プロテクト（グラクソ・スミスクライン）
    - 歯質強化剤：フッ化ナトリウム 1,450ppm
    - 知覚鈍麻剤：硝酸カリウム
    - 低刺激：低発泡
    - ヤシ油脂脂肪酸アミドプロピルベタイン

示した製品は 2022 年 7 月現在で執筆者らが知るところの一例であり、成分は簡易にまとめたものです。実際の製品の成分等をご確認ください。また、同等の効能をもつ製品もあります。あくまで参考として利用してください。

（大西淑美、杉浦裕子、長縄弥生）

## 5 歯ブラシについて

### 1 歯ブラシとは

歯面に付着した歯垢を機械的に除去するための清掃具で、手用歯ブラシ、電動歯ブラシ、および音波歯ブラシなどがある。

構造を図 12-13 に示す。ヘッド、ネック、およびハンドルからなるが、主にヘッド部分の大きさ、毛の長さや太さは種類が豊富である。清掃効果や磨きやすさはヘッド部分が最も影響するため目的に応じた歯ブラシの選択が重要である。

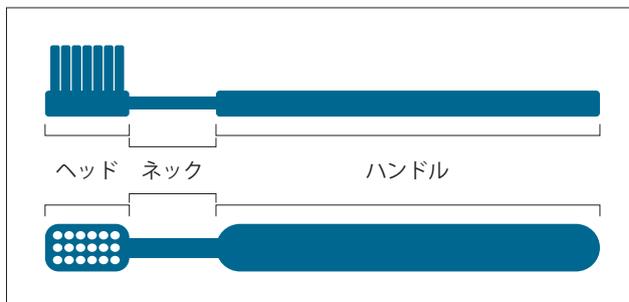


図 12-13 歯ブラシの構造

### 2 素材（ブラシ部分）

人工毛および天然毛に大別できる。わが国ではナイロンや飽和ポリエステル樹脂（Polybutylene terephthalate: PBT）から成る化学合成フィラメントの人工毛ブラシが主流である。天然毛には豚毛や馬毛、アナグマ毛などがある。

ヘッドを横から見た際のブラシ部分全体の形を図 12-14 に示す。山切り、水平、および特殊型凸凹などがある。1 本ずつの毛先の形態には、図 12-15 に示すように、フラット、ラウンドカット、テーパード、および球状などがある。

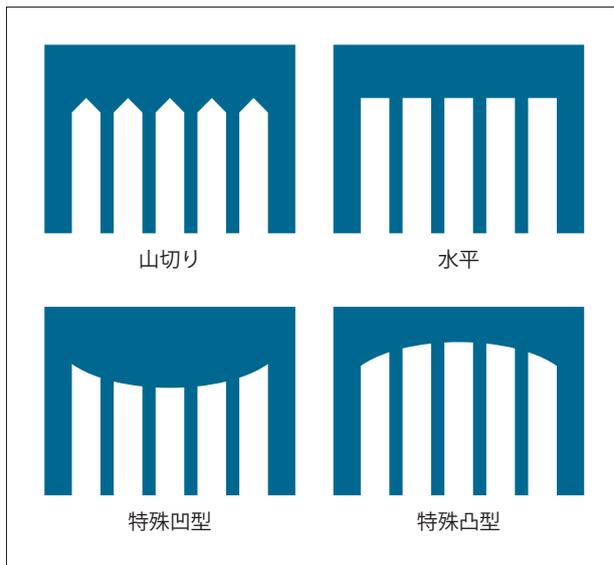


図 12-14 ヘッドを横から見た際のブラシ部分全体の形の種類

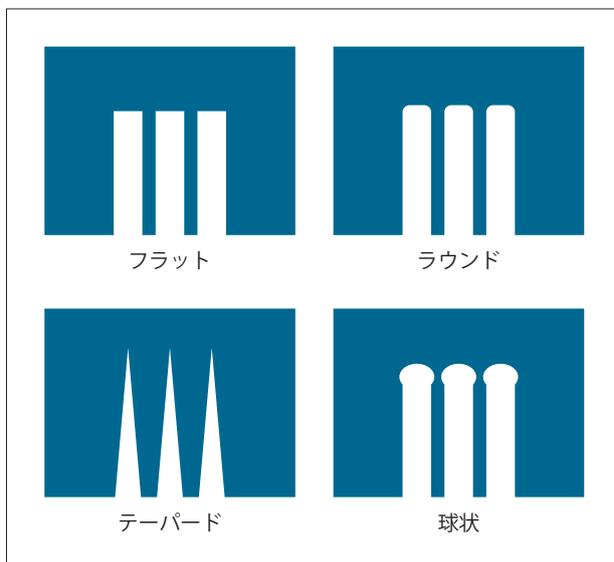


図 12-15 歯ブラシの1本ずつの毛先の形態の種類

ブラシの毛の長さは9～12mmが一般的である。最後臼歯のブラシ操作をするためにはヘッドが小さく毛の長さが短いほうがよい。しかし、毛が短くなると「しなり」がなくなるため歯間部の操作性は低下する。

### 3 造血細胞移植患者が使う歯ブラシに求められること

- 歯ブラシは、易感染・易出血、日和見感染を考慮して、歯ブラシの操作時に粘膜へのダメージが小さいものがよい。移植期間中は、患者にとって歯ブラシの管理が容易で、継続的に入手が可能であることが重要である。
- ブラシヘッドの大きさは小さめ（前歯2本分が目安）、ブラシの硬さは軟毛で、毛先の形態はフラットかラウンド加工されたもの。ブラシの植毛間隔は清潔に保つため密でないものを推奨する。
- 毛先の形態がデーパー加工されたブラシは、ブラッシング操作によって歯肉に刺激が加わりやすく、擦過傷や粘膜損傷、疼痛のリスクにつながるため、移植期の使用には注意を要する。
- 天然毛（豚、馬など）は、1本1本の毛の固さと太さが不均一で、植毛部が密接しているため歯ブラシ自体の衛生管理が困難となりやすい。また、毛自体に吸水性があり、乾燥させることが難しいことから、緑膿菌等が繁殖する可能性がある。感染管理上推奨しない。
- 成人の最後臼歯までブラシが届き、ネックはストレートで長いものを選択する。

ハンドルは、毛のしなりを利用して粘膜に優しく、一方でプラークはしっかり除去する微妙な力加減を患者が行える形態のものがよい。選択にあたっては歯科衛生士の専門性が役立つ。

- ・電動ブラシや音波ブラシは商品や形状によってもさまざまである。粘膜や歯肉に創をつくらせない配慮が必要な時期は、原則として使用しないことが望ましい。
- ・市販の歯ブラシを購入する際は「やわらかさ」だけではなく、「ヘッドの大きさ」「毛先の形態」「毛束の植毛間隔」も参考にするとよい。選択にあたっては歯科衛生士の専門性が役立つ。

## 1 実際の製品例

- ・エラック 541-ES 介護用歯ブラシ（ライオン歯科材）  
毛先：ラウンド  
3列、水平型、小さめヘッド、ロングネック
- ・BUTLER#025 NEO (S)（サンスター）  
毛先：ラウンド  
3列、水平型、小さめ超薄型ヘッド、ロングネック

示した製品は2022年7月現在で執筆者らが知るところの一例です。あくまで参考として利用してください。

## 4 補助ブラシについて

- ・最後臼歯や歯列不正など歯ブラシでは届きにくい部位には、ワンタフトブラシ（図12-16）による仕上げ磨きが効果的である。
- ・舌ブラシ（図12-16）による舌乳頭部の擦過傷、乳頭萎縮や消失は粘膜回復までに時間がかかるとともに感染症のリスク因子となるため、違和感が出現した時点で原則として使用を禁止し、スポンジブラシへの変更あるいは洗口のみとする。
- ・歯間ブラシ、糸ようじなどによる歯間部の清掃は、粘膜や歯肉に創をつくらせない配慮が必要な時期には使用を控えたほうがよい。移植前から補綴物（歯の被せ）の空隙や歯列不正などの清掃にあたって使用方法に熟練し、習慣化している場合などは、創をつくらぬよう十分に注意しながら使用する。

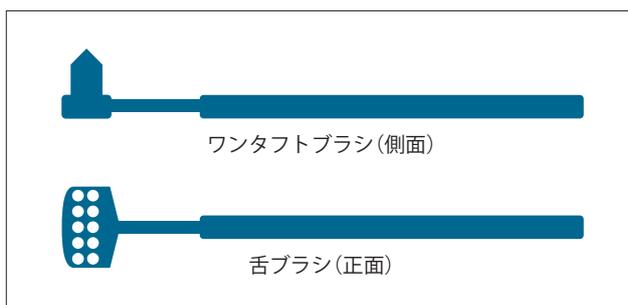


図12-16 ワンタフトブラシおよび舌ブラシの形態

（大西淑美、杉浦裕子、長縄弥生）

## 6 | 造血細胞移植急性期の口腔内観察表および口腔アセスメントシートの一例

口腔内観察表							
号室 氏名							様
Date	月 日	月 日	月 日	月 日	月 日	月 日	月 日
移植からの日数	day	day	day	day	day	day	day
口腔粘膜障害のグレード							
<b>口腔状態</b> 発赤：赤 白斑：青 白苔：黄							
口唇							
頬粘膜							
舌 (裏) (縁)							
ペインスコア (部位)							
咽頭							
嚥下							
乾燥状態							
唾液スコア							
歯磨き							
含嗽							
ケア方法							
ケアブラシ							
特記事項							
サイン							

図 12-17 口腔内観察表の一例<sup>219)</sup>

### 口腔アセスメントシート

号室
氏名
様

#### ■高リスク感染部位

#### ■ハイリスク因子

- 移植直前化学療法
- TBI
- 腎機能障害
- 口内炎歴(対処法: )
- 義歯( )
- 補綴物(かぶせ)
- 問題となる歯列
- ブラッシング能力未獲得(歯科衛生士介入: 済・未 )
- 低栄養
- 喫煙
- 薬剤(CY・L-PAM・MIX・VP-16・Ara-C・ステロイド)
- その他( )

#### ■評価基準

①口腔アセスメントスケール

Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
正常	粘膜の紅斑	斑状潰瘍または偽膜	融合した潰瘍または偽膜: わずかな外傷で出血	組織の壊死: 顕著な自然出血: 生命を脅かす	死亡

CTCAE v3.0

②観察項目

- 口唇: 色調・乾燥・腫脹・亀裂・出血
- 粘膜: 色調・乾燥・腫脹・白斑
- 歯肉: 色調・乾燥・腫脹・白斑・出血
- 舌: 舌苔・腫脹・白斑
- 咽頭: 発赤・嚥下

③ペインスコア

ペインスコア 0 ~ 10 (0 を痛みなし、10 を考えられる最大の痛み) の数字で記録する。数字で表現しにくい場合はフェイススケールを指してもらい、下の数字にあてはめる

痛みなし

考えられる最大の痛み

④口腔乾燥症の臨床診断基準

0度(正常)	1~3度の所見がなく、正常範囲と思われる
1度(軽度)	唾液の粘性が亢進している
2度(中程度)	唾液中に細かい唾液の泡がみられる
3度(重度)	舌の上にほとんど唾液がみられず、乾いている

柿木保明の臨床診断基準(2000年)

図 12-18 口腔アセスメントシートの一例<sup>219)</sup>

(高橋郁名代)

## Grade 1

### ■ Grade 1 の特徴

発赤や粘膜の蒼白化・白色化、浮腫様変化など、粘膜に何らかの変化が起こり始めているが、まだびらん・潰瘍の形成までは生じていない状態。

口腔内はわずかな症状（少ししみる、違和感がある）がある程度で痛みなどはなく、経口摂取には影響が出ていない。

しかし、この粘膜の初期変化を見逃さないことが、以後の対応が後手に回らないために重要である。

### Grade 1 粘膜の紅斑

粘膜の発赤、浮腫様変化  
ただし、びらん・潰瘍の形成を伴わない



Gr. 1 左軟口蓋部の発赤



Gr. 1 舌の浮腫様変化



Gr. 1 口蓋全体の発赤

図 12-19 CTCAE v3.0 における Grade 1 の口腔粘膜障害

## Grade 2

### ■ Grade 2の特徴

上皮のひ薄化・剥落が生じた結果、粘膜上皮が欠損し、粘膜固有層が露出した状態。

口腔内には痛みがあり、経口摂取にも支障が出始めているが、食事形態の工夫などで、なんとか食べることができる。

この段階では、適切な口腔管理によって疼痛を緩和し、感染が起こらないように制御する。口腔粘膜炎を重症化（Gr. 2→Gr. 3）させないことが重要である。

### Grade 2 斑状潰瘍または偽膜

- 斑状で限局的、1個の大きさは30mm未満
- 限局的とは複数の亜部位をまたがない範囲
- 複数の亜部位にそれぞれ潰瘍があっても、各部分ごとに散発する場合はGr. 2とする



Gr. 2 左軟口蓋部の潰瘍



Gr. 2 右頬粘膜に潰瘍



Gr. 2 口蓋と左頬粘膜に潰瘍

図 12-20 CTCAE v3.0における Grade 2の口腔粘膜障害

## Grade 3

### ■ Grade 3の特徴

口腔粘膜炎がさらに進行し、潰瘍が広い範囲に拡大した状態。わずかな刺激で容易に出血する。接触痛や嚥下時痛が強いため、経口摂取がほぼ困難となる。

疼痛緩和に注力し、敗血症などの全身感染が起こらないように局所制御を継続する。

### Grade 3 癒合した潰瘍・偽膜 わずかな外傷で出血

- 30mm以上の広範囲に広がるもの
- 複数の亜部位にまたがり広がるもの
- 範囲が大きく、複数亜部位にわたる潰瘍の場合、嚥下障害や強い疼痛と関連する



Gr. 3 口蓋部の潰瘍



Gr. 3 口蓋垂周囲に潰瘍・偽膜



Gr. 3 左頬粘膜に潰瘍

図 12-21 CTCAE v3.0における Grade 3 の口腔粘膜障害

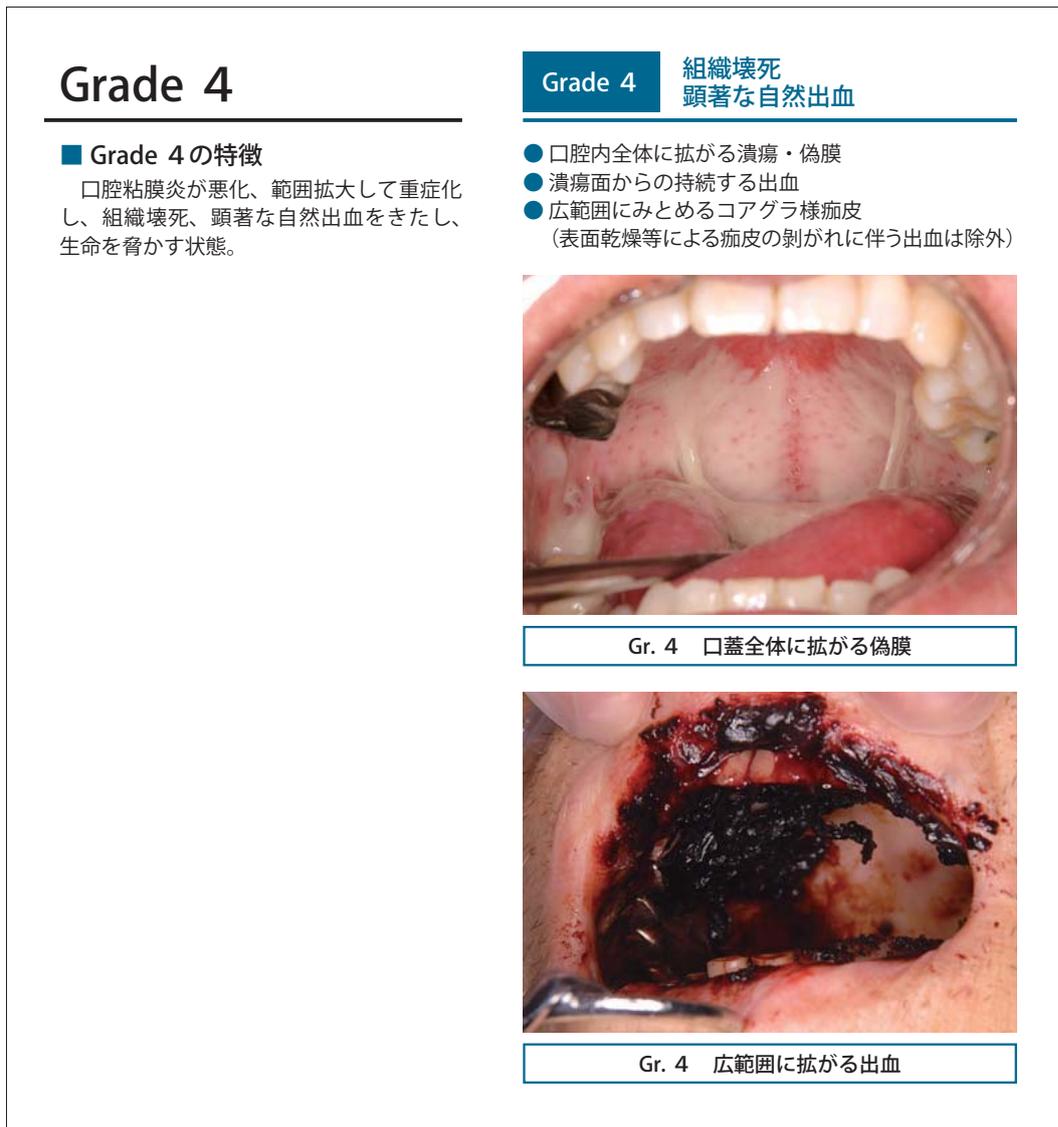


図 12-22 CTCAE v3.0 における Grade 4 の口腔粘膜障害

(上野尚雄、百合草健圭志)

## 8 | うがいについて

造血細胞移植後急性期の患者の口腔粘膜はとても脆弱であり、口腔粘膜障害を高頻度に発症するため、うがいについても指導に工夫を要することがある。患者に指導する際の一例を以下に示す。

うがいを3種類に大別し、移植前後の時期あるいは患者の状況によって使い分ける。

### 1 ブクブクうがい (rinse)

いわゆる洗口(口腔内をブクブク)であり、ブラッシングにより歯面から脱落した歯垢と、硬口蓋・舌・頬粘膜・口腔底・口腔前庭の洗浄に有効である<sup>221,222)</sup>(図 12-23)。

### 2 ガラガラうがい (gargle)

含嗽(咽頭付近をガラガラ)は軟口蓋から咽頭付近の洗浄に効果的である<sup>221,222)</sup>(図 12-23)。

### 3 含みうがい (soak)

造血細胞移植の前処置から移植後急性期（主に生着するまで）は非角化上皮で覆われ、口腔粘膜障害の好発部位である軟口蓋、口唇内面、頬粘膜、口腔底、舌腹において、水圧が粘膜への負担となる。一方で、口腔乾燥は自浄作用を低下させる。そこで、水圧を利用しない含みうがいを紹介する。

#### 方法

- ①口に生理食塩水・重碳酸ナトリウム液・市販の清潔で刺激がない洗口液を少量含む。
- ②かろうじてこぼれない程度に口唇を閉鎖する。
- ③広く行き渡るように、ゆっくりと口腔内と口腔前庭を通過するように左右へ往復移動させる。
- ④吐き出しは、口唇閉鎖を解除する程度で、口唇と舌尖に力を入れないように含嗽薬を自然落下（こぼす）させる（図 12-24 左）

#### ポイント

- ・口輪筋、口唇や舌、頬に力を入れないようにする。
- ・上半身をゆっくり左右に 5～10 度程度傾斜すると重力で移動しやすい（図 12-24 右）。頸部に CV ポートが挿入されている場合は負担がかからないよう十分に注意する。
- ・口腔前庭の通過は軽く頭部を前屈すると移動しやすい。
- ・15 秒程度を目安に含むが嘔気を誘発する場合は早めに吐き出してもいい。
- ・含みうがいの方法は、前処置前の患者教育としてできるだけ早期に指導しておくことを推奨する。



図 12-23 ブクブクうがいとガラガラうがい



図 12-24 含みうがい

左：吐き出しイメージ 右：含みうがいイメージ

(大西淑美、杉浦裕子)

## 9 慢性 GVHD の口腔症状の所見と重症度評価 —NIH 改変 OMRS による判定例

### 症例 1. 治療前

口腔粘膜全体に強い発赤あり。両側頬粘膜には扁平苔癬様の白色変化がまだら状態に広がり、一部は偽膜を伴う潰瘍を形成している。口唇粘膜も扁平苔癬様の白色変化と発赤があり、一部に潰瘍形成を認める。



左側の口腔粘膜像（実際の判定は口腔粘膜全体を対象として行う）

紅斑	なし	0	軽度～中等度の紅斑 (< 25%)	1	中等度 (> 25%) あるいは重症の紅斑 (< 25 ~ 50%)	2	重症の紅斑 (≥ 25%)	3
扁平苔癬	なし	0	扁平苔癬様変化 (< 25%)	1	扁平苔癬様変化 (25 ~ 50%)	2	扁平苔癬様変化 (≥ 50%)	3
潰瘍	なし	0			< 20%に拡がる潰瘍	3	重症の潰瘍 (≥ 20%)	6
合計スコア								12

症例 1. 治療後

全体的に中等度の発赤と浮腫状変化があるが、扁平苔癬様変化、潰瘍形成は消失。



左側の口腔粘膜像（実際の判定は口腔粘膜全体を対象として行う）

紅斑	なし	0	軽度～中等度の紅斑 (< 25%)	1	中等度 (> 25%) あるいは重症の紅斑 (< 25 ~ 50%)	2	重度の紅斑 (≥ 25%)	3
扁平苔癬	なし	0	扁平苔癬様変化 (< 25%)	1	扁平苔癬様変化 (25 ~ 50%)	2	扁平苔癬様変化 (≥ 50%)	3
潰瘍	なし	0			< 20%に拡がる潰瘍	3	重症の潰瘍 (≥ 20%)	6
合計スコア								2



NIH 改変 OMRS が 10 ポイント減少

治療効果判定基準（口腔）

診断的徴候	CR（完全奏功）	PR（部分奏功）	Progression（悪化）
口腔	NIH 改変 OMRS 0 への改善	NIH 改変 OMRS が 2 ポイント以上の減少	NIH 改変 OMRS が 2 ポイント以上の増加

Unchanged（不変）：CR、PR、Progression のいずれにも入らない場合

PR（部分奏功）と判定

## 症例2. 治療前

口腔・口唇粘膜全面に網状の白色変化・角化の亢進を認め（扁平苔癬様変化）、一部に発赤を伴う。潰瘍形成はない。



右側の口腔粘膜像（実際の判定は口腔粘膜全体を対象として行う）

紅斑	なし	0	軽度～中等度の紅斑 (< 25%)	1	中等度 (> 25%) あるいは重症の紅斑 (< 25 ~ 50%)	2	重度の紅斑 (≥ 25%)	3
扁平苔癬	なし	0	扁平苔癬様変化 (< 25%)	1	扁平苔癬様変化 (25 ~ 50%)	2	扁平苔癬様変化 (≥ 50%)	3
潰瘍	なし	0			< 20%に拡がる潰瘍	3	重症の潰瘍 (≥ 20%)	6
合計スコア								4

症例 2. 治療後

口唇・口腔粘膜の扁平苔癬様変化はほぼ消失。口腔粘膜全体に中等度 (> 25%)、浮腫状変化がある。写真は右頬粘膜のみであるが、潰瘍（偽膜を伴う）は写真に示す 1 カ所のみ。



左側の口腔粘膜像（実際の判定は口腔粘膜全体を対象として行う）

紅斑	なし	0	軽度～中等度の紅斑 (< 25%)	1	中等度 (> 25%) あるいは重症の紅斑 (< 25 ~ 50%)	2	重度の紅斑 (≥ 25%)	3
扁平苔癬	なし	0	扁平苔癬様変化 (< 25%)	1	扁平苔癬様変化 (25 ~ 50%)	2	扁平苔癬様変化 (≥ 50%)	3
潰瘍	なし	0			< 20%に拡がる潰瘍	3	重症の潰瘍 (≥ 20%)	6
合計スコア								5



NIH 改変 OMRS が 1 ポイント増加

治療効果判定基準（口腔）

診断的徴候	CR（完全奏功）	PR（部分奏功）	Progression（悪化）
口腔	NIH 改変 OMRS 0 への改善	NIH 改変 OMRS が 2 ポイント以上の減少	NIH 改変 OMRS が 2 ポイント以上の増加

Unchanged（不変）：CR、PR、Progression のいずれにも入らない場合

Unchanged（不変）と判定

（上野尚雄、曾我賢彦）

10

管理栄養士とのよりよい連携のために  
—造血細胞移植チームにおける管理栄養士が考えていること

1

適切な栄養管理の実際

栄養管理を PDCA サイクルで適切にかつ継続的に行う。すなわち、適切なアセスメントで作成されたプランニングに基づき栄養療法を実施し、モニタリングにより検証を行い、再度のアセスメントで改善を行う（図 12-25）。

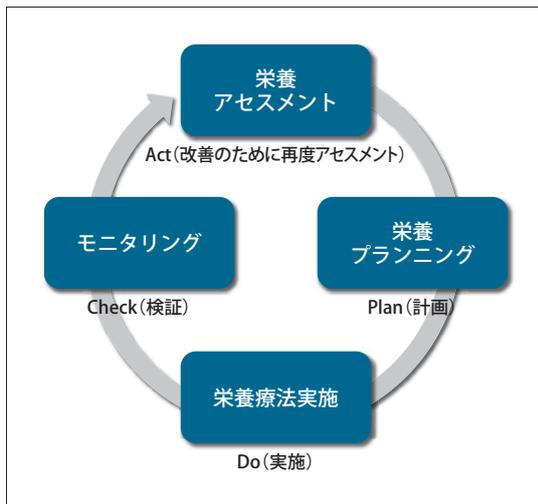


図 12-25 適切な栄養管理のイメージ

## 1 栄養アセスメントー Act

身体計測、活動レベル、既往歴、食習慣等の聞き取りから始まり、体重推移、経口摂取量、咀嚼、嚥下機能、口腔内の状態（口腔粘膜障害、咽頭炎、味覚異常、口腔内乾燥）、悪心、嘔吐、腹部膨満感、食欲不振、下痢などの消化器症状、血液検査データなどを確認し評価を行う。

## 2 栄養プランニングー Plan

患者の状態の把握を行い、必要栄養量の設定や栄養ルートを選択を計画する。

### ① 栄養量の算出

造血細胞移植時、エネルギー必要量は増加し、成人を対象として、欧米では推定基礎代謝量（basal energy expenditure: BEE）の 1.3～1.5 倍（30～35kcal/kg/日）になるとされている<sup>223</sup>。わが国では、エネルギー所要量が BEE の 1.0 倍以上で同種移植患者の体重が維持でき<sup>224</sup>、BEE の 1.0～1.3 倍でも体重と骨格筋量がほぼ維持でき、エネルギー所要量が BEE 未満の患者群と比較して在院日数が短く、入院中総費用も少なかった<sup>225</sup> とする報告がある。

たんぱく質所要量については、細胞障害後の組織修復の促進と除脂肪体重の崩壊を防ぐために必要量が基礎値よりも 2 倍に増加するため、欧米では成人の場合 1.5g/kg の設定が推奨されている<sup>226</sup>。

脂質所要量については、一般的に経口・経腸栄養では総投与カロリーの 20～30% を占める。

必要栄養量は状況に応じて設定を行う必要がある。

### ② 栄養ルートの選択

栄養療法は、投与するルートで二つに大別される。すなわち、経口・経管的に投与する経腸栄養法と経静脈的に投与する静脈栄養法である。

「静脈経腸栄養ガイドライン」は、あらゆる医療における基本的な栄養療法選択の考え方として、腸が機能している場合は経腸栄養法を選択し、経腸栄養法が不可能な場合や、経腸栄養法のみでは必要な栄養素を投与できない場合には静脈栄養法を推奨している<sup>227</sup>。経口や経管による摂取が不十分な場合も静脈栄養を併用する場合がある。経腸栄養法の利点として、消化管機能の integrity の維持<sup>228,229</sup>、感染症の減少<sup>230</sup>、入院日数の短縮などの効果があげられ、消化管粘膜萎縮を抑え粘膜バリア機構や消化管機能の維持に役立つことが示されている<sup>231</sup>。

### ③モニタリングー Check

経腸栄養法では、栄養療法開始後、経口摂取や経管栄養の状況を確認するとともに、消化器症状の経過に注意する。とりわけ造血細胞移植では、管理栄養士が栄養管理を円滑に行ううえで、日々変化する消化管粘膜の状態や全身状態、味覚、そして患者の思いについてタイムリーなアセスメントを行い、直面する課題に対して移植に関わる医療者と情報を共有し、検証・分析する必要がある。再度のアセスメントで修正された計画を基に、必要栄養量の充足を目指して栄養管理を行う。

経腸栄養の方法としては、患者自身が視覚、嗅覚により食べ物を認識し、咀嚼することで唾液分泌を促進し、患者自身のタイミングで嚥下するという、最も生理的な経口摂取が理想である。経口摂取が継続できれば、経鼻胃管で起きやすい合併症である下痢、腹部膨満感そして留置チューブの違和感などによるストレスの軽減をもたらす、治療中の患者のQOLの向上の一つにつながる。適切な食事対応は経口摂取の継続に貢献し得る。

## 3 円滑な栄養療法を行うために

円滑な栄養療法を遂行するためには、移植治療において栄養状態が大きく変化するポイントを理解し、治療開始から退院まで一貫して栄養管理を行うことが望ましい。入院時、前処置中、移植後から生着まで、生着後そして退院時が重要なタイミングとなる。また退院後においては、慢性GVHDや感染症に関連する低栄養リスク患者の拾い上げを早期に行う必要がある。

## 2 造血細胞移植期の食事について

移植治療において、感染予防としての禁止対応食の理解と、副作用である口腔内状態変化と消化器症状に対応した食事を提案提供する必要がある。また、移植患者では、たんぱく質は細胞障害後の組織修復の促進と除脂肪体重の崩壊を防ぐために必要量が増加するため、たんぱく質の重要な役割の説明を行うことや、入院時よりたんぱく質を強化した病院給食の提供、そして、移植後好中球減少症時期の食事においても適したたんぱく質の多い食品（市販品も含む：表12-3参照）や、食品に添付されている栄養成分表示の見方などの情報提供を行い、たんぱく質摂取に対する患者の理解を深める必要がある。ただし、慢性腎不全などのある場合は状態に応じたたんぱく質量の設定と、患者への説明を行う必要がある。

表12-3 たんぱく質の多い食品（一部）（日本食品成分表2015をもとに算出）

食品名	1個当たりの重量	たんぱく質 (g)
普通牛乳	200mL	6.6g
ヨーグルト*	80g	3.5g
プロセスチーズ	10g	2.3g
豆乳	125mL	4.4g
納豆*	50g	8.3g
茹で卵	50g	6.5g
鯖缶（水煮）	100g	20.9g
さんま缶（蒲焼き）	100g	17.4g
食パン	90g	8.6g

\*好中球減少期においては医師の判断による

## 1 移植前処置開始後～移植後急性期：好中球減少期

感染管理を含めた食の提供提案が必要である。食における感染管理対策については、日本造血・免疫細胞療法学会「造血細胞移植ガイドライン—造血細胞移植後の感染管理（第4版）」を参考にしてほしい。前処置開始後から移植前処置毒性による嘔気、腹部膨満感、味覚異常などによる食欲不振がよくみられる。食事の匂いの軽減や食事提供量の縮小などの調整を行う。併せて、栄養補助食品（栄養補助飲料等）の提案も併せて検討するとよい。このようにして、患者へ食べることにに対する負担を軽減させることも大切である。料

理の工夫や食品の提案については表 12-4 を参考にしてほしい。

また、移植前処置関連毒性および免疫抑制療法として使用されるメトトレキサートの副作用で粘膜障害による口内痛および咽頭痛が重症化しやすい時期である。口内痛や咽頭痛がある場合、極端な温度差や刺激物を避け、食品含有水分量が多く、咀嚼回数の少ない食事食品を考慮することが望ましい。例えば、パンのように水分を奪う食品や酢味・辛味といった刺激物、せんべいや揚げ物といった口腔内を傷付けやすい硬い食品、水分が少なくパサつきやすい焼魚、肉料理、クッキーなどは避けたほうが望ましい。一方、水分の多い粥、麺、雑炊、お茶漬け等は食べやすい料理である。さらに、茶わん蒸し、豆腐、卵豆腐やゼリー類などは、軟らかくのご越しがよいため咽頭痛のある場合も比較的摂りやすい。清涼飲料水や糖質のみのゼリーを患者自ら選択し摂取していることが多いが、たんぱく質が多く脂質も含まれる飲料やゼリー類（例：プリン、ヨーグルト、栄養補助食品）を選別して患者へ提案すると、少しではあるが目標栄養量へ近づけられる。よく提供される食事内容の例を図 12-26 に示す。口腔粘膜障害、下痢、腹痛、嘔気の有無や程度を考慮のうえ、生理的である経口の経腸栄養が継続できれば、経管の経腸栄養の短所である、苦痛・違和感、経腸栄養剤や濃厚流動食注入による下痢の助長、および腹部膨満感等を回避することが可能となる。そのためにも、経口摂取を支援するため、患者の意向を確認し、多職種チーム内で情報共有したうえでの協議は欠かせない。特に口腔をはじめとする消化管の状態を把握することは、患者に無理のない適切なタイミングでの栄養提供につながる。



図 12-26 粘膜炎による口内痛や咽頭痛が改善した後に提供する食事内容の例

## 2 移植後早期（好中球回復～数カ月以内）

好中球の回復に伴い、消化管の粘膜障害は改善へと転じてくる時期である。基本的な食事対応は、移植前、移植後急性期（好中球減少期）に同じであるが、症状の出現が長期に及ぶ場合は、必要栄養量の不足に対する注意が必要になる。経口による必要栄養量の確保に向けて段階的な食上げを検討するとよい。

この時期では、好中球回復とともに粘膜障害の改善がみられる。しかし、口腔粘膜障害の遷延、長引く味覚異常や食思不振、腹部膨満感、下痢などにより思うように経口摂取は進まない。ようやく治療前に食べていた食事を食べようと経口摂取を試みるが、「思っていた味と全く違う」「全く味がしない」といった、味覚異常は患者の食べる意欲と自信を喪失させる可能性がある。そのなかでも、甘味、酸味は分かりやすく、ゼリー類、清涼飲料水、栄養剤、濃厚流動食、ヨーグルトや牛乳は味を長く感じさせず一瞬で飲み込めるため好んで摂取する患者が多い。一般的に酢の物や寿司、酸味の強い果物も同様である。酸味は口に含んだ後急速に味の強さが減少し、後味も急速に消失するとされている<sup>232)</sup>。味覚の感受性はさまざまな要素が影響しており、口腔内では、唾液と味蕾を形成する味細胞にある味覚受容器が関与する。味蕾に存在する味細胞は通常約 10 日という速さで新生退化するが、移植前処置に用いられる全身放射線照射による唾液腺への影響

や、大量化学療法や免疫抑制療法等の薬剤による味細胞損傷等により、味覚異常の改善にはさらに時間がかかる。患者の口腔内の状態について、医師、歯科医師や歯科衛生士、看護師等他職種と情報共有したうえで、適宜患者のもとを訪れ食事調整を行う。味覚認識にかかる目安期間の情報提供を行い、「いつまでこの状態が続くのか」「いつ味がわかるようになるのか」という患者の不安を取り除き、食べることのモチベーションを維持するよう努める。

食事の調整においては、例えば、小ぶりの分量でシンプルな味付けでパサつきの少ないもの、免疫抑制薬への影響のない果物類や、カレーライスや牛丼、八宝菜など汁気のある料理などは口腔内乾燥のある場合食べやすく、「食べられる」自信につながる可能性が高い。併せてたんぱく質の補充も考慮しておく。

退院時指導においては、例えばタクロリムスのような免疫抑制薬による低マグネシウム血症がある場合、マグネシウム含有量の多い食品についての情報提供や感染症予防に対する食事管理などを含め、栄養バランスを考慮した食事についての指導を行う。

### 3 移植後中後期（数カ月以降～）および、移植後晩期（数年以降）

同種造血細胞移植では、この時期に慢性 GVHD の口腔症状である口腔乾燥、疼痛、味覚異常などがしばしば現れる。慢性 GVHD の口腔症状は、栄養状態に大きな影響を与え、栄養失調の直接的な原因であるとも考えられている<sup>233)</sup>。口腔内の状態に応じて、適切な食形態、少量高栄養などの食品や料理の提案などを行い、低栄養を回避する必要がある。また、免疫抑制薬やステロイド剤の使用状況により感染管理に対する食事衛生が必要となるため、医師に確認する必要がある。

### 3 造血細胞移植期の食事についての具体的な対応例

食べられない理由を正しく把握し、食事対応を行う。患者が感じている症状の表現はさまざまであるため、患者と食べられそうな範囲を相談しながら下表の対応例を組み合わせ、食事を調整していくことが望ましい。

表 12-4 造血細胞移植期の食事についての具体的な対応例

症状	対応	食事対応例
嘔気・嘔吐	においがあまりないもの	おにぎり、パン類、麺類、クラッカー類、プロセスチーズ、冷たいもの（冷製スープ、冷製茶漬け、冷製茶わん蒸し）
	小ぶりの食事	食事量の調整（ハーフ食等）
	軟らかく、なめらかで、口当たりのよい、湿り気のある食品や飲み物	ヨーグルト、ギリシャヨーグルト、アイスクリーム、プリン、ゼリー、ゼリー状の栄養補助食品、果物、果物缶詰、果物、牛乳、豆腐料理、クリームスープ、マッシュポテト
	咀嚼回数が多くなるものを避ける	魚、肉類、野菜料理
	甘すぎる食品や高脂肪食の食品は避ける 食後すぐに横になることを避ける	濃厚流動食
口腔粘膜障害・ 口腔内疼痛・ 咽頭痛	軟らかく、なめらかで、口当たりのよい、湿り気のある食品や飲み物	ヨーグルト、ギリシャヨーグルト、アイスクリーム、プリン、ゼリー、牛乳、濃厚流動食、ゼリー状の栄養補助食品、クリームスープ
	少量での提供	ヨーグルトと飲料、栄養剤とアイスクリームなど提供量の負担軽減
	食形態の変更	ペースト状、きざみ状
	極端な温度差・刺激物に留意する	熱湯、氷菓子、酢物、香辛料、酸味の強い果物、塩味や甘みの強い食品
口腔乾燥症・ 粘調唾液	食事と交互に水分摂取	
	軟らかく、なめらかで、口当たりのよい、湿り気のある食品や飲み物	ヨーグルト、ギリシャヨーグルト、アイスクリーム、プリン、ゼリー、牛乳、果物缶詰、果物
	汁気のある料理	汁気のある丼物、あんかけ料理、とろみのある料理、粥、クリームスープ、温かいスープ、マッシュポテト
	酸味のある料理	酢の物、酢を使った料理、練梅、酸味の強い果物（缶詰）

味覚異常	栄養価の高い食品、小ぶりな食事で味のはっきりした物	汁気のある丼物、麺類、濃厚流動食、栄養補助食品、ポタージュ、冷凍食品、パスタ、たこ焼、ソース味の料理、パン類
	はっきりとした甘味と酸味のもの	果物（缶詰）、酢の物、酢飯、甘酢、ヨーグルト
	苦く感じる場合は、塩味を控え、酸味、旨味、香りを活用する。	食前にレモンやオレンジジュースなどの摂取で味覚刺激により症状が和らぐこともある。味のないサラダなどシンプルなもの

※留意したい点：太字

(庄野三友紀、土屋勇人)

## 11 薬剤師とのよりよい連携のために 一口腔粘膜障害および慢性 GVHD の口腔症状の発症を視野に造血細胞移植チームにおける薬剤師が考えていること

### 1 はじめに

造血細胞移植を行うにあたり、抗腫瘍薬、免疫抑制薬、抗菌薬、抗真菌薬、抗ウイルス薬など、多種類の薬剤が使用される。原疾患の重篤度とともに、治療の成否は患者の生命予後に直結しており、処方設計や患者モニタリングの観点で造血細胞移植チームにおける薬剤師の担う役割は大きい。造血細胞移植は侵襲度の高い治療であり、大量抗腫瘍薬、免疫抑制薬による副作用の発現も必発であり、ほかには感染症や GVHD、血栓性微小血管症（thrombotic microangiopathy：TMA）などの合併症の発症も想定される。移植後に口腔内に起こり得る事象として、大量抗腫瘍薬や全身放射線照射を用いた移植前処置や免疫抑制薬（主にメソトレキサート）による口腔粘膜障害および慢性 GVHD の口腔症状があるが、これにより口腔内疼痛を生じ、経口薬の服用を断念せざるを得ないケースも存在する。移植後という特殊な状況下において、患者状態を把握・予測したうえで欠かすことのできない各薬剤の有効性と安全性を確保すること、日々変動する経過のなかでそれぞれの時点における適切な薬学的管理を行うことは造血細胞移植チームの一員である薬剤師の責務である。

### 2 造血細胞移植チームにおける薬剤師の役割

造血細胞移植の際に使用される薬剤による口腔粘膜障害や移植後における慢性 GVHD の口腔症状の発症は、摂食機能の低下や服薬困難な状況をもたらすほか、口腔内痛や口腔内乾燥により患者は精神的苦痛を伴うことも多い。一方で、口腔粘膜障害の予防や治療、慢性 GVHD の口腔症状の治療に関するエビデンスは限られており、個々の患者状況に合わせた対処法でその時期を乗り越えられるよう、薬剤師は他の医療スタッフと連携しながら、薬学的支援を実践すべきである。

造血細胞移植は薬物治療なくしては成立しない医療である。だからこそ、薬剤師はおのおのの薬剤について十分な知識・情報を得て、造血細胞移植チームの一員として薬学的専門性を発揮するとともに、患者に対して適切な薬学的支援が提供できるよう追求し続ける必要がある。造血細胞移植では最大限の効果発現を目的として最大量の薬剤の投与が必要とされる場合も多い。そのため、高い確率で薬剤投与に伴う有害事象や副作用が発現する。移植後の合併症や薬剤の副作用が持続する状況下で、患者の思いに寄り添い、日々の患者状態の把握を欠かすことなく、処方提案および処方設計を行うことは薬剤師としての責務である。造血細胞移植チームの一員として、他職種と連携して患者のために貢献できる真の信頼関係を築くと同時に、薬剤師としての専門性を駆使して治療計画を立案すること、そして、患者が薬に関する不安や疑問を、あるいはときには造血細胞移植に対する自身の思いを打ち明けられる「身近な存在としての薬剤師」となること、それが造血細胞移植チームの薬剤師として求められる役割である。

### 3 造血細胞移植チームにおける薬剤師業務の実際

#### 1 入院時持参薬確認

入院時は処方薬の有無にかかわらず、薬剤師が患者面談を行い、持参薬の内容確認のほか、アレルギー・副作用歴、健康食品や市販薬の使用についても確認を行う。持参薬確認の際には、移植に際して必要となる薬剤との相互作用を考慮し、必要に応じて薬剤の中止や変更を医師に提案する。この際、移植前より数種類の薬剤が新たに開始となることや移植後早期の口腔粘膜障害発現時に服薬困難となる可能性を念頭におき、医師と協議のうえで必要最低限の服用剤数としておくことは、副作用・相互作用の未然回避に有用であるとともに、患者のアドヒアランス向上に寄与する。保健機能食品や機能性食品、サプリメントといった健康食品に関しては、一律に継続の可否を決定することは困難だが、アガリクスなど真菌の成分を含有するようなものについては移植前処置開始の時点からは使用を中止する。また市販薬についても、入院中の服用の可否や移植に際して使用が予測される薬剤との成分の重複、相互作用、口腔粘膜障害発現時に服用できなくなる可能性についてあらかじめ医師と協議し、患者へも医師との協議内容を説明することは重要である。なお、このような情報は随時、医師や看護師へフィードバックし、情報の共有を図るようにする。

#### 2 移植後に起こり得る口腔粘膜障害と薬剤師による患者モニタリング

移植に際しては、移植前処置として大量の抗腫瘍薬の投与や全身放射線照射が行われるほか、感染症予防や副作用・合併症予防を目的として多種類の薬剤が開始となる。薬剤師は、どのような薬剤を、どのような目的で、どのくらいの期間使用するかについて、また主な副作用について患者説明を行う。患者が理解しやすいようパンフレットを作成する、あるいは薬剤の使用を視覚的に捉えられるスケジュール表を用いて説明を行うなどの工夫が重要である。その際、口腔粘膜障害発現の可能性やその時期、服薬困難となった場合の対処法、含嗽をはじめとした口腔内の管理の必要性等についても薬剤師から説明しておく必要がある。

移植後は高度の好中球減少に伴う免疫能低下状態となり、口腔を感染巣とした感染症の発症に注意が必要である。加えて、口内痛は摂食機能の低下や発声困難による会話の逃避、睡眠不足等をもたらし、患者のQOLを著しく低下させる要因となる。状況に応じて抗菌薬やアセトアミノフェン、オピオイド等の鎮痛薬あるいは局所麻酔薬等の多種類の薬剤の使用が考慮され、薬剤師による日々の患者モニタリング、患者状態を把握・予測したうえでの各薬剤の投与計画の立案が重要となる。

##### ①抗腫瘍薬投与および全身放射線照射に伴う口腔粘膜障害

抗腫瘍薬や放射線照射の一つである口腔粘膜障害は、直接DNA合成を阻害すること、細胞の生化学的代謝経路を阻害することに伴うフリーラジカルの発生から口腔粘膜組織の損傷をきたすことにより発現する。また、抗腫瘍薬のアレルギー反応によっても生じる場合がある。抗腫瘍薬による口腔粘膜障害は、通常のがん化学療法では30～40%程度とされるが、造血細胞移植（大量抗腫瘍薬による前処置）では70～90%と非常に高い。

移植前処置や移植後の免疫抑制薬として使用される抗腫瘍薬のうち、特に重度な口腔粘膜障害の発現が予想される薬剤としてメルファラン（L-PAM）やメトトレキサート（MTX）が挙げられる。各施設での使用レジメンにより口腔粘膜障害の発現期間や程度に差はあるものの、移植の際には他の抗腫瘍薬や全身放射線照射と併用して使用すること、移植後は顕著な好中球減少や免疫能低下をきたすことから、これらの薬剤による口腔粘膜障害の発現はほぼ必発である。L-PAMの用量規制因子は下痢および口腔粘膜障害等の粘膜障害であり、L-PAMを前処置として用いる場合は、造血細胞移植の施行に先立ち、口腔内病巣の治療、口腔内および腸内の殺菌等の適切な処置を行うことと添付文書に明記されている。MTXは移植後の免疫抑制薬としてカルシニューリン阻害薬と併用して使用される。GVHD予防の免疫抑制薬として使用する場合、その投与量は低用量であるが、胸水・腹水等のある患者に対するMTX投与は禁忌であり、MTXが第三スペース

(胸水・腹水中)に移行し、MTXの排泄が遅延することで高い血中濃度が持続し、重篤な副作用発生につながる可能性があるためである。移植後は患者状態が急激に変化することも想定されるため、留意しておくべき事項である。薬剤師は、抗腫瘍薬使用による口腔粘膜障害発現について十分な患者説明を行い、患者自身が適切な口腔内の管理の必要性を正しく理解し実践できるよう他職種と連携しながら支援する必要がある。このことは、口腔を感染源とした感染症発症リスクの低下や口内痛による患者QOL低下の防止の観点からも重要である。特定の抗腫瘍薬による口腔粘膜障害の予防・対策として口腔内冷却療法（クライオセラピー）や各種薬剤による処置の有用性の報告があるが、一定の評価が確立されておらず、各施設の判断に任ざれて行われているのが現状である。ただし、大量メルファラン投与時には広く口腔内冷却療法が実践されている（第7章 p.34 参照）。

### ②薬剤師による抗菌薬の処方設計や相互作用の管理

感染症は移植後の主要な死因の一つである。移植後早期の好中球減少期間および粘膜障害の時期を乗り越えたあとも、急性GVHDの発症による細胞性・液性免疫の回復遅延、ステロイドの投与による好中球、単球、マクロファージなどの貪食細胞の機能低下といった高度な免疫不全状態が持続する。口腔内のバリア機能が破綻した状態では容易に細菌の定着・侵入が起これ、口腔粘膜障害のさらなる悪化や治療の遷延から口腔を感染巣として菌血症や敗血症を起こす可能性もある。このように感染症発症のリスクが続くなか、時期を同じくして、生着前免疫反応やTMA等を合併する場合もあり、多種類の薬剤が併用されるなか、抗菌薬を薬物クリアランスや分布容積を変動させる生理機能に応じて投与することが必要となる。感染症を含めた移植後合併症の重症度や治療の優先順位、患者の生理機能の変動を把握・予測したうえで、薬剤師が薬物動態に基づいて処方設計を行うことが重要である。

また、造血細胞移植では、抗腫瘍薬、免疫抑制薬、抗菌薬、抗真菌薬等、個々の薬剤の副作用、および臓器障害に応じた投与量の逸脱等、さまざまなリスクを有する多種類の薬剤の併用が不可欠である。カルバペネム系抗菌薬併用によるバルプロ酸血中濃度の低下、ポリコナゾールやミコナゾールゲル併用によるカルシニューリン阻害薬血中濃度の上昇など、薬物間相互作用をきたす薬剤の併用も想定される。移植後の特殊な状況下で相互作用による健康被害を未然に回避すること、重篤化を回避することにあたっては、薬剤師の薬学的な知識・技術・経験を求められる。個々の患者における薬物間相互作用を把握し、欠かすことのできない各薬剤の有効性と安全性を確保するための薬学的管理を行うことは、薬剤師の大きな役割となる。

### ③移植後の口腔粘膜障害により服薬困難な場合の対処法

移植後は数種類の内服薬が使用され、薬剤や慢性GVHDの口腔症状により口腔粘膜障害・口内痛から服薬に難渋することが想定される。内服薬には錠剤やカプセル剤のほか、散剤、液剤などの剤形がある。口内痛により錠剤やカプセル剤の服用が困難な場合でも、散剤や液剤への剤形変更や簡易懸濁法（錠剤やカプセル剤を粉砕・開封せず、そのまま温湯に入れ崩壊懸濁させ投与する方法）での服用により、服薬可能となるケースもある。ただし、例えば乾燥水酸化アルミニウムゲルにレボフロキサシン細粒やレボチロキシシン散剤を混合するなど、薬剤に流動性を持たせる目的で薬剤同士を混合すると、相互作用により薬剤の吸収・排泄に影響を及ぼす場合もある。「服薬する」ことを優先した結果、薬剤の有効性や安全性が損なわれることのないよう、薬剤師に確認して実施する体制作りが必要であるとともに、薬剤師は日々の患者モニタリングにより患者状態を把握し、その時期の状況に応じた適切な剤形や服用方法を医師・看護師に提案する必要がある。また、口内痛が続く状況下においては、服薬という行為自体が困難となるばかりか、精神的な苦痛も余儀なくされ、患者の治療意欲喪失、ひいては移植後の転帰にまで影響する可能性がある。造血細胞移植チームの薬剤師が患者の思いに寄り添いながら、患者の苦痛が最小限になるよう努めつつ、適切な服薬に関する薬学的支援を行うことが重要となる。

### 3 退院後の服薬に関する薬学的支援

退院時には、患者（必要に応じてその家族）が自宅等における服薬に関する注意点をすでに理解できていることが重要である。移植患者は退院後も免疫抑制薬や感染症予防薬をはじめ複数の薬剤の服用継続が必要である。そのうえ、退院後は入院中と異なる生活になるため、飲み忘れが多くなったり、入院中と同様の服薬タイミングの確保が困難となったりするケースが少なからず存在する。薬剤師は各薬剤の服用意義の患者理解度を確認し、入院中の服薬状況と管理能力を考慮したうえで退院後の患者の生活リズムに合わせた服薬スケジュールを提案すべきである。また退院に際しては、患者自身が服用意義の観点から服薬の優先順位の高い薬剤を把握しておくことや飲み忘れ時の対応、服用中の薬剤と他の薬剤や飲食物との相互作用について再認識しておくことが必要であり、薬剤師による説明により患者が理解を深めることが重要である。

なお、外来通院に移行後も、通常外来や移植後支援外来の医師・看護師と連携し、薬剤師が薬学的支援を継続することは重要である。退院の時点では問題なく服薬ができていた場合でも、外来通院に移行後、慢性GVHDの口腔症状の発症あるいは何らかの理由により円滑な服薬が困難となることも想定しておく必要がある。施設間の多少の相違はあるにせよ、外来通院の状況下においても入院中と変わりなく患者が自身のことを医療スタッフに相談できるよう、薬剤師を含む多職種が連携できる環境・運用を構築しておく必要がある。

（内田ゆみ子）

本章の図 12-1, 3~6, 8~11, 13~16, 23, 24 は、大西淑美氏（兵庫県立尼崎総合医療センター歯科口腔外科 歯科衛生士）に作成いただきました。

## 参考文献

1. Elad S, Cheng KKF, Lalla RV, Barasch A, et al. MASCC/ISOO clinical practice guidelines for the management of mucositis secondary to cancer therapy. *Cancer*. 2020; **126**: 4423-4431.
2. Elad S, Raber-Durlacher JE, Brennan MT, et al. Basic oral care for hematology-oncology patients and hematopoietic stem cell transplantation recipients: a position paper from the joint task force of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer/International Society of Oral Oncology (MASCC/ISOO) and the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Support Care Cancer*. 2015; **23**: 223-236.
3. World Health Organization. WHO Guidelines for the pharmacological and radiotherapeutic management of cancer pain in adults and adolescents. Geneva, Switzerland, World Health Organization; 2018.
4. Filipovich AH, Weisdorf D, Pavletic S, et al. National Institutes of Health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: I. Diagnosis and staging working group report. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2005; **11**: 945-956.
5. Jagasia MH, Greinix HT, Arora M, et al. National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease: I. The 2014 Diagnosis and Staging Working Group report. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2015; **21**: 389-401 e1.
6. Lee SJ, Wolff D, Kitko C, et al. Measuring therapeutic response in chronic graft-versus-host disease. National Institutes of Health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: IV. The 2014 Response Criteria Working Group report. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2015; **21**: 984-999.
7. 日本造血・免疫細胞療法学会：患者さんの情報 12. 移植の支持療法 2. 感染症. ([https://www.jstct.or.jp/modules/patient/index.php?content\\_id=49](https://www.jstct.or.jp/modules/patient/index.php?content_id=49)) Accessed July 24, 2022.
8. Zecha J, Raber-Durlacher JE, Laheij A, et al. The impact of the oral cavity in febrile neutropenia and infectious complications in patients treated with myelosuppressive chemotherapy. *Support Care Cancer*. 2019; **27**: 3667-3679.
9. Tomas I, Diz P, Tobias A, Scully C, Donos N. Periodontal health status and bacteraemia from daily oral activities: systematic review/meta-analysis. *J Clin Periodontol*. 2012; **39**: 213-228.
10. 厚生労働省：平成 28 年歯科疾患実態調査 結果の概要. (<https://www.mhlw.go.jp/toukei/list/dl/62-28-02.pdf>) Accessed July 24, 2022.
11. Raber-Durlacher JE, Epstein JB, Raber J, et al. Periodontal infection in cancer patients treated with high-dose chemotherapy. *Support Care Cancer*. 2002; **10**: 466-473.
12. Soga Y, Yamasuji Y, Kudo C, et al. Febrile neutropenia and periodontitis: lessons from a case periodontal treatment in the intervals between chemotherapy cycles for leukemia reduced febrile neutropenia. *Support Care Cancer*. 2009; **17**: 581-587.
13. Horsley P, Bauer J, Gallagher B. Poor nutritional status prior to peripheral blood stem cell transplantation is associated with increased length of hospital stay. *Bone Marrow Transplant*. 2005; **35**: 1113-1116.
14. Wardley AM, Jayson GC, Swindell R, et al. Prospective evaluation of oral mucositis in patients receiving myeloablative conditioning regimens and haemopoietic progenitor rescue. *Br J Haematol*. 2000; **110**: 292-299.
15. Soga Y, Sugiura Y, Takahashi K, et al. Progress of oral care and reduction of oral mucositis-a pilot study in a hematopoietic stem cell transplantation ward. *Support Care Cancer*. 2010; **19**: 303-307.
16. Borowski B, Benhamou E, Pico JL, et al. Prevention of oral mucositis in patients treated with high-dose chemotherapy and bone marrow transplantation: a randomised controlled trial comparing two protocols of dental care. *Eur J Cancer B Oral Oncol*. 1994; **30B**: 93-97.
17. Bhatt V, Vendrell N, Nau K, Crumb D, Roy V. Implementation of a standardized protocol for prevention and management of oral mucositis in patients undergoing hematopoietic cell transplantation. *J Oncol Pharm Pract*. 2010; **16**: 195-204.
18. Yamagata K, Arai C, Sasaki H, et al. The effect of oral management on the severity of oral mucositis during hematopoietic SCT. *Bone Marrow Transplant*. 2012; **47**: 725-730.
19. Legert KG, Remberger M, Ringden O, Heimdahl A, Dahllöf G. Reduced intensity conditioning and oral care measures prevent oral mucositis and reduces days of hospitalization in allogeneic stem cell transplantation recipients. *Support Care Cancer*. 2014; **22**: 2133-2140.
20. Waljee AK, Rogers MAM, Lin P, et al. Short term use of oral corticosteroids and related harms among adults in the United States: population based cohort study. *BMJ*. 2017; **357**: j1415.
21. 日本造血・免疫細胞療法学会：造血細胞移植ガイドライン GVHD（第4版）. ([https://www.jstct.or.jp/uploads/files/guideline/01\\_02\\_gvhd\\_ver04.pdf](https://www.jstct.or.jp/uploads/files/guideline/01_02_gvhd_ver04.pdf)) Accessed July 19, 2022.
22. Martin PJ, Counts GW, Jr., Appelbaum FR, et al. Life expectancy in patients surviving more than 5 years after hematopoietic cell transplantation. *J Clin Oncol*. 2010; **28**: 1011-1016.
23. Majhail NS, Rizzo JD, Lee SJ, et al. Recommended screening and preventive practices for long-term survivors after hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2012; **47**: 337-341.

24. 日本造血・免疫細胞療法学会：患者さんの情報 15. 移植後長期フォローアップ外来. ([https://www.jstct.or.jp/modules/patient/index.php?content\\_id=58](https://www.jstct.or.jp/modules/patient/index.php?content_id=58)) Accessed July 25, 2022.
25. 黒澤彩子, 稲本賢弘, 福田隆浩：移植後に推奨されるスクリーニング項目のまとめ. 日本造血・免疫細胞療法学会. 造血細胞移植ガイドライン—移植後長期フォローアップ. 2017; 132-135. ([https://www.jstct.or.jp/uploads/files/guideline/04\\_01\\_ltfu.pdf](https://www.jstct.or.jp/uploads/files/guideline/04_01_ltfu.pdf)) Accessed July 25, 2022.
26. Atsuta Y, Hirakawa A, Nakasone H, et al. Late Mortality and Causes of Death among Long-Term Survivors after Allogeneic Stem Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2016; **22**: 1702-1709.
27. Atsuta Y, Suzuki R, Yamashita T, et al. Continuing increased risk of oral/esophageal cancer after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in adults in association with chronic graft-versus-host disease. *Ann Oncol*. 2014; **25**: 435-441.
28. Elad S, Garfunkel AA, Or R, et al. Time limitations and the challenge of providing infection-preventing dental care to hematopoietic stem-cell transplantation patients. *Support Care Cancer*. 2003; **11**: 674-677.
29. Durey K, Patterson H, Gordon K. Dental assessment prior to stem cell transplant: treatment need and barriers to care. *Br Dent J*. 2009; **206**: E19.
30. 金 成元. 造血幹細胞移植患者における栄養管理. 日本造血細胞移植学会雑誌. 2014; **3**: 105-113.
31. Hagiwara S, Mori T, Tuchiya H, et al. Multidisciplinary nutritional support for autologous hematopoietic stem cell transplantation: a cost-benefit analysis. *Nutrition*. 2011; **27**: 1112-1117.
32. Deeg HJ, Seidel K, Bruemmer B, Pepe MS, Appelbaum FR. Impact of patient weight on non-relapse mortality after marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 1995; **15**: 461-468.
33. Schulte C, Reinhardt W, Beelen D, Mann K, Schaefer U. Low T3-syndrome and nutritional status as prognostic factors in patients undergoing bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 1998; **22**: 1171-1178.
34. Fuji S, Mori T, Khattry N, et al. Severe weight loss in 3 months after allogeneic hematopoietic SCT was associated with an increased risk of subsequent non-relapse mortality. *Bone Marrow Transplant*. 2015; **50**: 100-105.
35. II章 背景知識 2 痛みの包括的評価 11) 痛みのアセスメントツール. がん疼痛の薬物療法に関するガイドライン (2020年版). 日本緩和医療学会ガイドライン統括委員会 (編集). 東京, 金原出版. 2020.
36. Chambers CT, Craig KD. An intrusive impact of anchors in children's faces pain scales. *Pain*. 1998; **78**: 27-37.
37. Melkos AB, Massenkeil G, Arnold R, Reichart PA. Dental treatment prior to stem cell transplantation and its influence on the posttransplantation outcome. *Clin Oral Investig*. 2003; **7**: 113-115.
38. Elad S, Thierer T, Bitan M, Shapira MY, Meyerowitz C. A decision analysis: the dental management of patients prior to hematology cytotoxic therapy or hematopoietic stem cell transplantation. *Oral Oncol*. 2008; **44**: 37-42.
39. Mueller CD, Schur CL, Paramore LC. Access to dental care in the United States. *J Am Dent Assoc*. 1998; **129**: 429-437.
40. Kruger W, Russmann B, Kroger N, et al. Early infections in patients undergoing bone marrow or blood stem cell transplantation—a 7 year single centre investigation of 409 cases. *Bone Marrow Transplant*. 1999; **23**: 589-597.
41. Akashi M, Shibuya Y, Kusumoto J, et al. Myelosuppression grading of chemotherapies for hematologic malignancies to facilitate communication between medical and dental staff: lessons from two cases experienced odontogenic septicemia. *BMC Oral Health*. 2013; **13**: 41.
42. Soga Y, Saito T, Nishimura F, et al. Appearance of multidrug-resistant opportunistic bacteria on the gingiva during leukemia treatment. *J Periodontol*. 2008; **79**: 181-186.
43. Peterson DE, Overholser CD. Increased morbidity associated with oral infection in patients with acute nonlymphocytic leukemia. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1981; **51**: 390-393.
44. Greenberg MS, Cohen SG, McKittrick JC, Cassileth PA. The oral flor as a source of septicemia in patients with acute leukemia. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1982; **53**: 32-36.
45. Raber-Durlacher JE, Laheij AM, Epstein JB, et al. Periodontal status and bacteremia with oral viridans streptococci and coagulase negative staphylococci in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation recipients: a prospective observational study. *Support Care Cancer*. 2013; **21**: 1621-1627.
46. Ruescher TJ, Sodeifi A, Scrivani SJ, Kaban LB, Sonis ST. The impact of mucositis on alpha-hemolytic streptococcal infection in patients undergoing autologous bone marrow transplantation for hematologic malignancies. *Cancer*. 1998; **82**: 2275-2281.
47. Allareddy V, Venugopalan SR, Eswaran SV, et al. Important impact of gingival and periodontal conditions on outcomes in SCT recipients. *Bone Marrow Transplant*. 2015; **50**: 604-606.
48. Tomblyn M, Chiller T, Einsele H, et al. Guidelines for preventing infectious complications among hematopoietic cell transplantation recipients: a global perspective. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2009; **15**: 1143-1238.
49. Schubert M, Peterson D, Lloid M. Oral complications. In: Thomas ED, Blume KG, Forman SJ. eds. *Hematopoietic Cell Transplantation*. 2nd ed. Oxford, England: Blackwell Science, Inc; 1999: 751–763.
50. Heimdahl A, Hall G, Hedberg M, et al. Detection and quantitation by lysis-filtration of bacteremia after different oral surgical procedures. *J Clin Microbiol*. 1990; **28**: 2205-2209.
51. National Cancer Institute at the National Institutes of Health. Oral Complications of Chemotherapy and Head/Neck Radiation (PDQ®) - Health Professional Version. (<https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/side-effects/mouth->

- throat/oral-complications-hp-pdq) Accessed July 26, 2022.
52. Williford SK, Salisbury PL 3rd, Peacock JE Jr, et al. The safety of dental extractions in patients with hematologic malignancies. *J Clin Oncol*. 1989; **7**: 798-802.
  53. Overholser CD, Peterson DE, Bergman SA, Williams LT. Dental extractions in patients with acute nonlymphocytic leukemia. *J Oral Maxillofac Surg*. 1982; **40**: 296-298.
  54. Wilson W, Taubert KA, Gewitz M, et al. Prevention of infective endocarditis: guidelines from the American Heart Association: a guideline from the American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease Committee, Council on Cardiovascular Disease in the Young, and the Council on Clinical Cardiology, Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia, and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group. *Circulation*. 2007; **116**: 1736-1754.
  55. da Fonseca M. Childhood cancer. In: Nowak AJ, Casamassimo PS, eds. *The Handbook of Pediatric Dentistry*. 5th ed. Chicago: American Academy of Pediatric Dentistry; 2018: 361-369.
  56. 厚生労働省医薬食品局血液対策課：血液製剤の使用指針（改訂版）. (<https://www.mhlw.go.jp/new-info/kobetu/iyaku/kenketsugo/5tekisei3b.html>) Accessed July 28, 2022.
  57. Karasneh J, Christoforou J, Walker JS, et al. World Workshop on Oral Medicine VII: Platelet count and platelet transfusion for invasive dental procedures in thrombocytopenic patients: A systematic review. *Oral Dis*. 2019; **25**: 174-181.
  58. Kashiwazaki H, Matsushita T, Sugita J, et al. Professional oral health care reduces oral mucositis and febrile neutropenia in patients treated with allogeneic bone marrow transplantation. *Support Care Cancer*. 2012; **20**: 367-373.
  59. Peterson DE, Boers-Doets CB, Bensadoun RJ, Herrstedt J, Committee EG. Management of oral and gastrointestinal mucosal injury: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment, and follow-up. *Ann Oncol*. 2015; **26**: v139-v151.
  60. Urbain P, Birlinger J, Ihorst G, et al. Body mass index and bioelectrical impedance phase angle as potentially modifiable nutritional markers are independent risk factors for outcome in allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Ann Hematol*. 2013; **92**: 111-119.
  61. Fuji S, Takano K, Mori T, et al. Impact of pretransplant body mass index on the clinical outcome after allogeneic hematopoietic SCT. *Bone Marrow Transplant*. 2014; **49**: 1505-1512.
  62. Kyle UG, Chalandon Y, Miralbell R, et al. Longitudinal follow-up of body composition in hematopoietic stem cell transplant patients. *Bone Marrow Transplant*. 2005; **35**: 1171-1177.
  63. Kiss N, Seymour JF, Prince HM, Dutu G. Challenges and outcomes of a randomized study of early nutrition support during autologous stem-cell transplantation. *Curr Oncol*. 2014; **21**: e334-e339.
  64. August DA, Huhmann MB; American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (A.S.P.E.N.) Board of Directors. A.S.P.E.N. clinical guidelines: nutrition support therapy during adult anticancer treatment and in hematopoietic cell transplantation. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2009; **33**: 472-500.
  65. Lalla RV, Bowen J, Barasch A, et al. MASCC/ISOO clinical practice guidelines for the management of mucositis secondary to cancer therapy. *Cancer*. 2014; **120**: 1453-1461.
  66. Mori T, Hasegawa K, Okabe A, et al. Efficacy of mouth rinse in preventing oral mucositis in patients receiving high-dose cytarabine for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Int J Hematol*. 2008; **88**: 583-587.
  67. Antunes HS, Ferreira EM, de Faria LM, et al. Streptococcal bacteraemia in patients submitted to hematopoietic stem cell transplantation: the role of tooth brushing and use of chlorhexidine. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2010; **15**: e303-e309.
  68. Papas AS, Clark RE, Martuscelli G, et al. A prospective, randomized trial for the prevention of mucositis in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2003; **31**: 705-712.
  69. Seto BG, Kim M, Wolinsky L, Mito RS, Champlin R. Oral mucositis in patients undergoing bone marrow transplantation. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1985; **60**: 493-497.
  70. Hong CHL, Gueiros LA, Fulton JS, et al. Systematic review of basic oral care for the management of oral mucositis in cancer patients and clinical practice guidelines. *Support Care Cancer*. 2019; **27**: 3949-3967.
  71. Saito H, Watanabe Y, Sato K, et al. Effects of professional oral health care on reducing the risk of chemotherapy-induced oral mucositis. *Support Care Cancer*. 2014; **22**: 2935-2940.
  72. Djuric M, Hillier-Kolarov V, Belic A, Jankovic L. Mucositis prevention by improved dental care in acute leukemia patients. *Support Care Cancer*. 2006; **14**: 137-146.
  73. Yoneda S, Imai S, Hanada N, et al. Effects of oral care on development of oral mucositis and microorganisms in patients with esophageal cancer. *Jpn J Infect Dis*. 2007; **60**: 23-28.
  74. Kubota K, Kobayashi W, Sakaki H, et al. Professional oral health care reduces oral mucositis pain in patients treated by superselective intra-arterial chemotherapy concurrent with radiotherapy for oral cancer. *Support Care Cancer*. 2015; **23**: 3323-3329.
  75. Yokota T, Tachibana H, Konishi T, et al. Multicenter phase II study of an oral care program for patients with head and neck cancer receiving chemoradiotherapy. *Support Care Cancer*. 2016; **24**: 3029-3036.
  76. Santos PS, Coracin FL, Barros JC, et al. Impact of oral care prior to HSCT on the severity and clinical outcomes of oral mucositis. *Clin Transplant*. 2011; **25**: 325-328.

77. Gurgan CA, Ozcan M, Karakus O, et al. Periodontal status and post-transplantation complications following intensive periodontal treatment in patients underwent allogeneic hematopoietic stem cell transplantation conditioned with myeloablative regimen. *Int J Dent Hyg*. 2013; **11**: 84-90.
78. Sonis ST. A biological approach to mucositis. *J Support Oncol*. 2004; **2**: 21-36.
79. Lalla RV, Latortue MC, Hong CH, et al. A systematic review of oral fungal infections in patients receiving cancer therapy. *Support Care Cancer*. 2010; **18**: 985-992.
80. McGuire DB, Correa ME, Johnson J, Wienandts P. The role of basic oral care and good clinical practice principles in the management of oral mucositis. *Support Care Cancer*. 2006; **14**: 541-547.
81. Barasch A, Elad S, Altman A, Damato K, Epstein J. Antimicrobials, mucosal coating agents, anesthetics, analgesics, and nutritional supplements for alimentary tract mucositis. *Supportive care in cancer*. 2006; **14**: 528-532.
82. Henderson V. *Basic Principles of Nursing Care* revised 1969. Geneva: International Council of Nurses; 1972: 5-6.
83. Mehta A, Simon Sequeira P, Bhat G. Bacterial contamination and decontamination of toothbrushes after use. *N Y State Dent J*. 2007; **73**: 20-22.
84. Newbrun E. Topical fluorides in caries prevention and management: a North American perspective. *J Dent Educ*. 2001; **65**: 1078-1083.
85. Barrett D. Interventions for cleaning dentures in adults. *Int J Evid Based Healthc*. 2010; **8**: 286-287.
86. National Institutes of Health: Common Terminology Criteria for Adverse Events v3.0 ([https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic\\_applications/docs/ctcae3.pdf](https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/docs/ctcae3.pdf)) Accessed July 29, 2022.
87. 有害事象共通用語規準 v3.0. 日本語訳 JCOG/JSCO 版 ([http://www.jcog.jp/doctor/tool/CTCAEv3J\\_070308.pdf](http://www.jcog.jp/doctor/tool/CTCAEv3J_070308.pdf)) Accessed September 24, 2022.
88. National Institutes of Health: Institute NC. Common Terminology Criteria for Adverse Events v4.0([https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic\\_applications/ctc.htm#ctc\\_40](https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/ctc.htm#ctc_40)) Accessed July 29, 2022.
89. National Institutes of Health: Institute NC. Common Terminology Criteria for Adverse Events v5.0 ([https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic\\_applications/docs/CTCAE\\_v5\\_Quick\\_Reference\\_5x7.pdf](https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/CTCAE_v5_Quick_Reference_5x7.pdf)) Accessed September 28, 2022.
90. World Health Organization. *WHO Handbook for reporting results of cancer treatment*. Geneva, Switzerland; 1979.
91. Epstein JB, Schubert MM. Oral mucositis in myelosuppressive cancer therapy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 1999; **88**: 273-276.
92. Kashiwazaki H, Matsushita T, Sugita J, et al. A comparison of oral mucositis in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation between conventional and reduced-intensity regimens. *Support Care Cancer*. 2012; **20**: 933-939.
93. Takahashi K, Soga Y, Murayama Y, et al. Oral mucositis in patients receiving reduced-intensity regimens for allogeneic hematopoietic cell transplantation: comparison with conventional regimen. *Support Care Cancer*. 2010; **18**: 115-119.
94. Chaudhry HM, Bruce AJ, Wolf RC, et al. The Incidence and Severity of Oral Mucositis among Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation Patients: A Systematic Review. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2016; **22**: 605-616.
95. Hoyt R, Ritchie DS, Wirth A, Szer J, Grigg AP. Etoposide induces more severe mucositis than CY when added to TBI as conditioning in allograft recipients receiving CsA and MTX. *Bone Marrow Transplant*. 2010; **45**: 1457-1462.
96. Aisa Y, Mori T, Kudo M, et al. Oral cryotherapy for the prevention of high-dose melphalan-induced stomatitis in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients. *Support Care Cancer*. 2005; **13**: 266-269.
97. Dumontet C, Sonnet A, Bastion Y, et al. Prevention of high dose L-PAM-induced mucositis by cryotherapy. *Bone Marrow Transplant*. 1994; **14**: 492-494.
98. Gori E, Arpinati M, Bonifazi F, et al. Cryotherapy in the prevention of oral mucositis in patients receiving low-dose methotrexate following myeloablative allogeneic stem cell transplantation: a prospective randomized study of the Gruppo Italiano Trapianto di Midollo Osseo nurses group. *Bone Marrow Transplant*. 2007; **39**: 347-352.
99. Lilleby K, Garcia P, Gooley T, et al. A prospective, randomized study of cryotherapy during administration of high-dose melphalan to decrease the severity and duration of oral mucositis in patients with multiple myeloma undergoing autologous peripheral blood stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2006; **37**: 1031-1035.
100. Mori T, Aisa Y, Yamazaki R, et al. Cryotherapy for the prevention of high-dose melphalan-induced oral mucositis. *Bone Marrow Transplant*. 2006; **38**: 637-638.
101. Ohbayashi Y, Imataki O, Ohnishi H, et al. Multivariate analysis of factors influencing oral mucositis in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Ann Hematol*. 2008; **87**: 837-845.
102. Sato A, Saisho-Hattori T, Koizumi Y, et al. Prophylaxis of mucosal toxicity by oral propantheline and cryotherapy in children with malignancies undergoing myeloablative chemo-radiotherapy. *Tohoku J Exp Med*. 2006; **210**: 315-320.
103. Svanberg A, Birgegard G, Ohrn K. Oral cryotherapy reduces mucositis and opioid use after myeloablative therapy-a randomized controlled trial. *Support Care Cancer*. 2007; **15**: 1155-1161.
104. Svanberg A, Ohrn K, Birgegard G. Oral cryotherapy reduces mucositis and improves nutrition-a randomised controlled trial. *J Clin Nurs*. 2010; **19**: 2146-2151.

105. Correa MEP, Cheng KKF, Chiang K, et al. Systematic review of oral cryotherapy for the management of oral mucositis in cancer patients and clinical practice guidelines. *Support Care Cancer*. 2020; **28**: 2449-2456.
106. Askarifar M, Lakdizaji S, Ramzi M, Rahmani A, Jabbarzadeh F. The Effects of Oral Cryotherapy on Chemotherapy-Induced Oral Mucositis in Patients Undergoing Autologous Transplantation of Blood Stem Cells: A Clinical Trial. *Iran Red Crescent Med J*. 2016; **18**: e24775.
107. Salvador P, Azusano C, Wang L, Howell D. A pilot randomized controlled trial of an oral care intervention to reduce mucositis severity in stem cell transplant patients. *J Pain Symptom Manage*. 2012; **44**: 64-73.
108. Mori T, Yamazaki R, Aisa Y, et al. Brief oral cryotherapy for the prevention of high-dose melphalan-induced stomatitis in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients. *Support Care Cancer*. 2006; **14**: 392-395.
109. Feber T. Management of mucositis in oral irradiation. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 1996; **8**: 106-111.
110. Vokurka S, Bystricka E, Koza V, et al. The comparative effects of povidone-iodine and normal saline mouthwashes on oral mucositis in patients after high-dose chemotherapy and APBSC-results of a randomized multicentre study. *Support Care Cancer*. 2005; **13**: 554-558.
111. Choi SE, Kim HS. Sodium Bicarbonate Solution versus Chlorhexidine Mouthwash in Oral Care of Acute Leukemia Patients Undergoing Induction Chemotherapy: A Randomized Controlled Trial. *Asian Nurs Res (Korean Soc Nurs Sci)*. 2012; **6**: 60-66.
112. Dudjak LA. Mouth care for mucositis due to radiation therapy. *Cancer Nurs*. 1987; **10**: 131-140.
113. Sugiura Y, Soga Y, Nishide S, et al. Evaluation of xerostomia in hematopoietic cell transplantation by a simple capacitance method device. *Support Care Cancer*. 2008; **16**: 1197-1200.
114. 厚生労働省医薬食品局：医薬品・医療用具等安全性情報 No.197. (<https://www.mhlw.go.jp/houdou/2004/01/h0129-1.html#gai2>) Accessed July 29, 2022.
115. Kanda Y, Yamamoto R, Chizuka A, et al. Prophylactic action of oral fluconazole against fungal infection in neutropenic patients. A meta-analysis of 16 randomized, controlled trials. *Cancer*. 2000; **89**: 1611-1625.
116. 日本造血・免疫細胞療法学会：造血細胞移植ガイドライン 真菌感染症の予防と治療（第2版）. ([https://www.jstct.or.jp/uploads/files/guideline/01\\_04\\_shinkin02.pdf](https://www.jstct.or.jp/uploads/files/guideline/01_04_shinkin02.pdf)) Accessed October 9, 2022.
117. Kontoyiannis DP, Marr KA, Park BJ, et al. Prospective surveillance for invasive fungal infections in hematopoietic stem cell transplant recipients, 2001-2006: overview of the Transplant-Associated Infection Surveillance Network (TRANSNET) Database. *Clin Infect Dis*. 2010; **50**: 1091-1100.
118. Mortellaro C, Barat V, Nesi F, et al. Intercurrent infectious diseases in post-stem cell transplant patients: paranasal sinusitis. *J Craniofac Surg*. 2012; **23**: 153-157.
119. Ullmann AJ, Akova M, Herbrecht R, et al. ESCMID\* guideline for the diagnosis and management of Candida diseases 2012: adults with haematological malignancies and after haematopoietic stem cell transplantation (HCT). *Clin Microbiol Infect*. 2012; **18**: 53-67.
120. Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR, et al. Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2016; **62**: e1-e50.
121. 侵襲性カンジダ症の診断・治療ガイドライン作成委員会. 侵襲性カンジダ症の診断・治療ガイドライン Executive summary 集. *Med. Mycol. J*. 2013; **54**: 147-251.
122. 田中秀弥, 飯島純子, 池田 幸, 斎藤義夫, 阪田久美子. 歯科薬物療法に関する文献的検討—その2 口腔カンジダ症治療薬の使用実態とエビデンス. *歯科薬物療法*. 2002; **21**: 75-81.
123. Hadjieva T, Cavallin-Stahl E, Linden M, Tiberg F. Treatment of oral mucositis pain following radiation therapy for head-and-neck cancer using a bioadhesive barrier-forming lipid solution. *Support Care Cancer*. 2014; **22**: 1557-1562.
124. 中川美緒, 樋口智子, 寺岡由貴, 曾我賢彦. 造血細胞移植の口腔粘膜障害に局所管理ハイドロゲル創傷被覆・保護材（エピシル®口腔用液）を用いた4症例. *日本造血細胞移植学会雑誌*. 2019; **8**: 36-42.
125. Gudiol C, Garcia-Vidal C, Annan M, et al. Etiology, clinical features and outcomes of pre-engraftment and post-engraftment bloodstream infection in hematopoietic SCT recipients. *Bone Marrow Transplant*. 2014; **49**: 824-830.
126. Blennow O, Ljungman P, Sparrelid E, Mattsson J, Remberger M. Incidence, risk factors, and outcome of bloodstream infections during the pre-engraftment phase in 521 allogeneic hematopoietic stem cell transplantations. *Transpl Infect Dis*. 2014; **16**: 106-114.
127. Marron A, Carratala J, Gonzalez-Barca E, et al. Serious complications of bacteremia caused by Viridans streptococci in neutropenic patients with cancer. *Clin Infect Dis*. 2000; **31**: 1126-1130.
128. Gassas A, Grant R, Richardson S, et al. Predictors of viridans streptococcal shock syndrome in bacteremic children with cancer and stem-cell transplant recipients. *J Clin Oncol*. 2004; **22**: 1222-1227.
129. Razonable RR, Litzow MR, Khaliq Y, et al. Bacteremia due to viridans group Streptococci with diminished susceptibility to Levofloxacin among neutropenic patients receiving levofloxacin prophylaxis. *Clin Infect Dis*. 2002; **34**: 1469-1474.
130. Kimura M, Araoka H, Yoshida A, et al. Breakthrough viridans streptococcal bacteremia in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients receiving levofloxacin prophylaxis in a Japanese hospital. *BMC infectious diseases*. 2016; **16**: 372.

131. Soga Y, Maeda Y, Ishimaru F, et al. Bacterial substitution of coagulase-negative staphylococci for streptococci on the oral mucosa after hematopoietic cell transplantation. *Support Care Cancer*. 2011; **19**: 995-1000.
132. Soga Y, Maeda Y, Tanimoto M, et al. Antibiotic sensitivity of bacteria on the oral mucosa after hematopoietic cell transplantation. *Support Care Cancer*. 2013; **21**: 367-368.
133. Ebinuma T, Soga Y, Sato T, et al. Distribution of oral mucosal bacteria with *mecA* in patients undergoing hematopoietic cell transplantation. *Support Care Cancer*. 2014; **22**: 1679-1683.
134. Muro M, Soga Y, Higuchi T, et al. Unusual oral mucosal microbiota after hematopoietic cell transplantation with glycopeptide antibiotics: potential association with pathophysiology of oral mucositis. *Folia Microbiol (Praha)*. 2018; **63**: 587-597.
135. 日本造血・免疫細胞療法学会 : 造血細胞移植ガイドライン—ウイルス感染症の予防と治療 ヘルペスウイルス感染. (HSV・VZV) ([https://www.jstct.or.jp/uploads/files/guideline/01\\_03\\_07\\_hsv-vzv.pdf](https://www.jstct.or.jp/uploads/files/guideline/01_03_07_hsv-vzv.pdf)) Accessed July 30, 2022.
136. Yahav D, Gafer-Gvili A, Mughtar E, et al. Antiviral prophylaxis in haematological patients: systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer*. 2009; **45**: 3131-3148.
137. Wilcox CM, Schwartz DA, Clark WS. Esophageal ulceration in human immunodeficiency virus infection. Causes, response to therapy, and long-term outcome. *Ann Intern Med*. 1995; **123**: 143-149.
138. Kakiuchi S, Tsuji M, Nishimura H, et al. Association of the Emergence of Acyclovir-Resistant Herpes Simplex Virus Type 1 With Prognosis in Hematopoietic Stem Cell Transplantation Patients. *J Infect Dis*. 2017; **215**: 865-873.
139. van der Beek MT, Laheij AM, Raber-Durlacher JE, et al. Viral loads and antiviral resistance of herpesviruses and oral ulcerations in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Bone Marrow Transplant*. 2012; **47**: 1222-1228.
140. Ariza-Heredia EJ, Chemaly RF, Shahani LR, et al. Delay of alternative antiviral therapy and poor outcomes of acyclovir-resistant herpes simplex virus infections in recipients of allogeneic stem cell transplant—a retrospective study. *Transpl Int*. 2018; **31**: 639-648.
141. Akahoshi Y, Kanda J, Ohno A, et al. Acyclovir-resistant herpes simplex virus 1 infection early after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation with T-cell depletion. *J Infect Chemother*. 2017; **23**: 485-487.
142. Schubert MM, Epstein JB, Lloid ME, Cooney E. Oral infections due to cytomegalovirus in immunocompromised patients. *J Oral Pathol Med*. 1993; **22**: 268-273.
143. Schubert MM, Correa ME, Peterson DE. Oral Complications of Hematopoietic Cell Transplantation. In: Forman SJ, Megrin RS, Antin JH, Appelbaum FR, eds. *Thomas' Hematopoietic Cell Transplantation*. 5th ed. Hoboken, NJ: WILEY-BLACKWELL; 2016: 1242-1256.
144. Schiffer JT, Gnann Jr. JW. Herpes Simplex and Varicella-Zoster Virus Infection after Hematopoietic Stem Cell or Solid Organ Transplantation. In: Ljungman P, Snyderman D, Boeckh M, editors. *Transplant Infections*. 4th ed. Cham, SWITZERLAND: Springer; 2016: 513-545.
145. Bonis PA, Kotton CN. Herpes simplex virus infection of the esophagus. In: Hirsch MS, Mitty J, eds. *UpToDate*. Waltham, MA: Wolters Kluwer. (<https://www.uptodate.com/contents/herpes-simplex-virus-infection-of-the-esophagus>) Accessed July 30, 2022.
146. Schiffer JT, Corey L. Herpes Simplex Virus. In: Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ, eds. *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. 9th ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2019: 1828-1848.
147. Zaia J, Baden L, Boeckh MJ, et al. Viral disease prevention after hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2009; **44**: 471-482.
148. Razonable RR. In: Safdar A, ed. *Herpes Simplex Viruses 1 and 2, Varicella Zoster Virus, and Human Herpes Viruses 6, 7, and 8 in Transplant Recipients*. New York, NY: Springer; 2019: 667-677.
149. Saunders DP, Epstein JB, Elad S, et al. Systematic review of antimicrobials, mucosal coating agents, anesthetics, and analgesics for the management of oral mucositis in cancer patients. *Support Care Cancer*. 2013; **21**: 3191-3207.
150. Lenssen P, Bruemmer B, Aker SN, McDonald GB. Nutrient support in hematopoietic cell transplantation. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2001; **25**: 219-228.
151. Guieze R, Lemal R, Cabrespine A, et al. Enteral versus parenteral nutritional support in allogeneic haematopoietic stem-cell transplantation. *Clin Nutr*. 2014; **33**: 533-538.
152. Azarnoush S, Bruno B, Beghin L, et al. Enteral nutrition: a first option for nutritional support of children following allo-SCT? *Bone Marrow Transplant*. 2012; **47**: 1191-1195.
153. Lipkin AC, Lenssen P, Dickson BJ. Nutrition issues in hematopoietic stem cell transplantation: state of the art. *Nutr Clin Pract*. 2005; **20**: 423-439.
154. Baumgartner A, Bargetzi A, Zueger N, et al. Revisiting nutritional support for allogeneic hematologic stem cell transplantation—a systematic review. *Bone Marrow Transplant*. 2017; **52**: 506-513.
155. Schubert MM, Correa ME. Oral graft-versus-host disease. *Dent Clin North Am*. 2008; **52**: 79-109.
156. Ion D, Stevenson K, Woo SB, et al. Characterization of oral involvement in acute graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2014; **20**: 1717-1721.

157. Defabianis P, Braida S, Guagnano R. 180-day screening study for predicting the risk factors for developing acute oral Graft-versus-Host disease in paediatric patients subjected to allogeneic haematopoietic stem cells transplantation. *Eur J Paediatr Dent*. 2010; **11**: 31-34.
158. Imanguli MM, Alevizos I, Brown R, Pavletic SZ, Atkinson JC. Oral graft-versus-host disease. *Oral Dis*. 2008; **14**: 396-412.
159. Piccin A, Tagnin M, Vecchiato C, et al. Graft-versus-host disease (GVHD) of the tongue and of the oral cavity: a large retrospective study. *Int J Hematol*. 2018; **108**: 615-621.
160. Tomblyn M, Chiller T, Einsele H, et al. Guidelines for preventing infectious complications among hematopoietic cell transplant recipients: a global perspective. Preface. *Bone Marrow Transplant*. 2009; **44**: 453-455.
161. Girmenia C, Raiola AM, Piciocchi A, et al. Incidence and outcome of invasive fungal diseases after allogeneic stem cell transplantation: a prospective study of the Gruppo Italiano Trapianto Midollo Osseo (GITMO) . *Biol Blood Marrow Transplant*. 2014; **20**: 872-880.
162. Suzuki Y, Kume H, Togano T, Kanoh Y, Ohto H. Epidemiology of visceral mycoses in autopsy cases in Japan: the data from 1989 to 2009 in the Annual of Pathological Autopsy Cases in Japan. *Med Mycol*. 2013; **51**: 522-526.
163. Gamaletsou MN, Walsh TJ, Zaoutis T, Pagoni M, Kotsopoulou M, Voulgarelis M, et al. A prospective, cohort, multicentre study of candidaemia in hospitalized adult patients with haematological malignancies. *Clin Microbiol Infect*. 2014; **20**: O50-O57.
164. 日本造血・免疫細胞療法学会：患者さんの情報 12-6. 栄養・食事について . ([https://www.jstct.or.jp/modules/patient/index.php?content\\_id=53](https://www.jstct.or.jp/modules/patient/index.php?content_id=53)) Accessed July 30, 2022.
165. Treister NS, Woo SB, O'Holleran EW, et al. Oral chronic graft-versus-host disease in pediatric patients after hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2005; **11**: 721-731.
166. Kanda J, Nakasone H, Atsuta Y, et al. Risk factors and organ involvement of chronic GVHD in Japan. *Bone Marrow Transplant*. 2014; **49**: 228-235.
167. Aarup-Kristensen S, Hansen CR, Forner L, et al. Osteoradionecrosis of the mandible after radiotherapy for head and neck cancer: risk factors and dose-volume correlations. *Acta Oncol*. 2019; **58**: 1373-1377.
168. Kuo TJ, Leung CM, Chang HS, et al. Jaw osteoradionecrosis and dental extraction after head and neck radiotherapy: A nationwide population-based retrospective study in Taiwan. *Oral oncology*. 2016; **56**: 71-77.
169. Castellarin P, Stevenson K, Biasotto M, et al. Extensive dental caries in patients with oral chronic graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2012; **18**: 1573-1579.
170. Hosokawa Y, Sakakura Y, Irie K, Kudo K, Kashiwakura I. Effects of local and whole body irradiation on the appearance of osteoblasts during wound healing in tooth extraction sockets in rats. *J Radiat Res*. 2010; **51**: 181-186.
171. Kanda Y, Mineishi S, Saito T, et al. Long-term low-dose acyclovir against varicella-zoster virus reactivation after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2001; **28**: 689-692.
172. Bassim CW, Fassil H, Dobbin M, et al. Malnutrition in patients with chronic GVHD. *Bone Marrow Transplant*. 2014; **49**: 1300-1306.
173. Couriel D, Carpenter PA, Cutler C, et al. Ancillary therapy and supportive care of chronic graft-versus-host disease: national institutes of health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic Graft-versus-host disease: V. Ancillary Therapy and Supportive Care Working Group Report. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2006; **12**: 375-396.
174. 米田俊之, 萩野 浩, 杉本利嗣, ほか：骨吸収抑制薬関連顎骨壊死の病態と管理：顎骨壊死検討委員会ポジションペーパー 2016. ([https://www.jsoms.or.jp/medical/wp-content/uploads/2015/08/position\\_paper2016.pdf](https://www.jsoms.or.jp/medical/wp-content/uploads/2015/08/position_paper2016.pdf)) Accessed July 30 2022.
175. Khan AA, Morrison A, Hanley DA, et al. Diagnosis and management of osteonecrosis of the jaw: a systematic review and international consensus. *J Bone Miner Res*. 2015; **30**: 3-23.
176. Baron R, Ferrari S, Russell RG. Denosumab and bisphosphonates: different mechanisms of action and effects. *Bone*. 2011; **48**: 677-692.
177. Taguchi A, Shiraki M, Tsukiyama M, et al. Impact of Osteonecrosis of the Jaw on Osteoporosis Treatment in Japan: Results of a Questionnaire-Based Survey by the Adequate Treatment of Osteoporosis (A-TOP) Research Group. *Calcif Tissue Int*. 2015; **97**: 542-550.
178. Taguchi A, Shiraki M, Sugimoto T, Ohta H, Soen S, Japan Osteoporosis Society. Lack of cooperation between physicians and dentists during osteoporosis treatment may increase fractures and osteonecrosis of the jaw. *Curr Med Res Opin*. 2016; **32**: 1261-1268.
179. Curtis JR, Westfall AO, Cheng H, Delzell E, Saag KG. Risk of hip fracture after bisphosphonate discontinuation: implications for a drug holiday. *Osteoporos Int*. 2008; **19**: 1613-1620.
180. Black DM, Rosen CJ. Clinical Practice. Postmenopausal Osteoporosis. *N Engl J Med*. 2016; **374**: 254-262.
181. Otto S, Troltsch M, Jambrovic V, et al. Tooth extraction in patients receiving oral or intravenous bisphosphonate administration: A trigger for BRONJ development? *J Craniomaxillofac Surg*. 2015; **43**: 847-854.
182. Hellstein JW, Adler RA, Edwards B, et al. Managing the care of patients receiving antiresorptive therapy for prevention and treatment of osteoporosis: executive summary of recommendations from the American Dental Association Council on Scientific Affairs. *J Am Dent Assoc*. 2011; **142**: 1243-1251.

183. Ruggiero SL, Dodson TB, Fantasia J, et al. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on medication-related osteonecrosis of the jaw-2014 update. *J Oral Maxillofac Surg.* 2014; **72**: 1938-1956.
184. Marx RE, Cillo JE, Jr., Ulloa JJ. Oral bisphosphonate-induced osteonecrosis: risk factors, prediction of risk using serum CTX testing, prevention, and treatment. *J Oral Maxillofac Surg.* 2007; **65**: 2397-410.
185. Chiu WY, Chien JY, Yang WS, et al. The risk of osteonecrosis of the jaws in Taiwanese osteoporotic patients treated with oral alendronate or raloxifene. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014; **99**: 2729-2735.
186. Barasch A, Cunha-Cruz J, Curro FA, et al. Risk factors for osteonecrosis of the jaws: a case-control study from the CONDOR dental PBRN. *J Dent Res.* 2011; **90**: 439-444.
187. Ruggiero SL, Dodson TB, Aghaloo T, et al. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons' Position Paper on Medication-Related Osteonecrosis of the Jaws—2022 Update. *J Oral Maxillofac Surg.* 2022; **80**: 920-943.
188. Saad F, Brown JE, Van Poznak C, et al. Incidence, risk factors, and outcomes of osteonecrosis of the jaw: integrated analysis from three blinded active-controlled phase III trials in cancer patients with bone metastases. *Ann Oncol.* 2012; **23**: 1341-1347.
189. Anastasilakis AD, Polyzos SA, Makras P, et al. Clinical Features of 24 Patients With Rebound-Associated Vertebral Fractures After Denosumab Discontinuation: Systematic Review and Additional Cases. *J Bone Miner Res.* 2017; **32**: 1291-1296.
190. Cummings SR, Ferrari S, Eastell R, et al. Vertebral Fractures After Discontinuation of Denosumab: A Post Hoc Analysis of the Randomized Placebo-Controlled FREEDOM Trial and Its Extension. *J Bone Miner Res.* 2018; **33**: 190-198.
191. Tsoardi E, Langdahl B, Cohen-Solal M, et al. Discontinuation of Denosumab therapy for osteoporosis: A systematic review and position statement by ECTS. *Bone.* 2017; **105**: 11-17.
192. 口腔癌診療ガイドライン改訂合同委員会、日本口腔腫瘍学会『口腔がん診療ガイドライン』改訂委員会、日本口腔外科学会 口腔癌診療ガイドライン策定小委員会（編集）. 第2章 疫学 重要ポイント 2-4 口腔癌の前癌病変（口腔潜在的悪性疾患）である白板症の癌化率はどのくらいか？. 口腔癌診療ガイドライン. 2019年版. 東京, 金原出版; 2019; 20-21.
193. Silverman S, Bhargava K, Smith LW, Malaowalla AM. Malignant transformation and natural history of oral leukoplakia in 57,518 industrial workers of Gujarat, India. *Cancer.* 1976; **38**: 1790-1795.
194. Jayasooriya PR, Dayaratne K, Dissanayake UB, Warnakulasuriya S. Malignant transformation of oral leukoplakia: a followup study. *Clin Oral Investig.* 2020; **24**: 4563-4569.
195. 鷺津邦雄. 口腔の前がん状態の臨床（第18回日本癌治療学会総会〈特集〉）—（前癌状態〈疾患〉の臨床）. 癌の臨床. 1981; **27**: 942-947.
196. 黒川英雄, 山崎健太郎, 山下善弘, 梶山 稔. 口腔白板症の臨床病理学的検討. 日本口腔科学会雑誌. 1998; **47**: 61-67.
197. Kuribayashi Y, Tsushima F, Morita KI, et al. Long-term outcome of non-surgical treatment in patients with oral leukoplakia. *Oral Oncol.* 2015; **51**: 1020-1025.
198. Amagasa T, Yamashiro M, Ishikawa H. Oral Leukoplakia Related to Malignant Transformation. *Oral Science International.* 2006; **3**: 45-55.
199. 鷺津邦雄. 舌がんの早期診断と治療基準の確立に関する研究. 昭和55年度厚生省がん研究助成金による研究報告集. 1981: 462-470.
200. 太田和俊, 勝本 愛, 三隅修治, 八木義照, 篠原正徳. 口腔白板症の臨床病理学的検討. 日本口腔外科学会雑誌. 2003; **49**: 439-445.
201. Villa A, Menon RS, Kerr AR, et al. Proliferative leukoplakia: Proposed new clinical diagnostic criteria. *Oral Dis.* 2018; **24**: 749-760.
202. Borgna SC, Clarke PT, Schache AG, et al. Management of proliferative verrucous leukoplakia: Justification for a conservative approach. *Head Neck.* 2017; **39**: 1997-2003.
203. Yamagata K, Onizawa K, Yoshida H, et al. Dental management of pediatric patients undergoing hematopoietic stem cell transplant. *Pediatr Hematol Oncol.* 2006; **23**: 541-548.
204. Holtta P, Alaluusua S, Saarinen-Pihkala UM, Peltola J, Hovi L. Agenesis and microdontia of permanent teeth as late adverse effects after stem cell transplantation in young children. *Cancer.* 2005; **103**: 181-190.
205. Gawade PL, Hudson MM, Kaste SC, et al. A systematic review of dental late effects in survivors of childhood cancer. *Pediatr Blood Cancer.* 2014; **61**: 407-416.
206. Kaste SC, Hopkins KP, Bowman LC, Santana VM. Dental abnormalities in children treated for neuroblastoma. *Med Pediatr Oncol.* 1998; **30**: 22-27.
207. Nanci A. Physiologic Tooth Movement: Eruption and Shedding. In: Nanci A. Ten Cate's Oral Histology - Development, Structure, and Function. 9th ed: St. Louis, MO: Elsevier; 2018: 218-235.
208. Tanaka Y, Kurosawa S, Tajima K, et al. Increased incidence of oral and gastrointestinal secondary cancer after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2017; **52**: 789-791.
209. Zsigmondy A. Grundzüge einer praktischen Methode zur raschen und genauen Vormerkung der zahnärztlichen

- Beobachtungen und Operationen. Dtsch Vierteljahrsschr Zahnheilk. 1861; 1: 209-211.
210. Palmer CE. Proceedings of the 10th annual meeting of the American Dental Association, Nashville, Tennessee. In: Dental Cosmos. 1870; 12: 522-523.
211. Fédération Dentaire Internationale (FDI). The FDI two-digit system of designating teeth. International Dental Journal. 1971; 21: 104-106.
212. Nesse W, Abbas F, van der Ploeg I, et al. Periodontal inflamed surface area: quantifying inflammatory burden. J Clin Periodontol. 2008; 35: 668-673.
213. Socransky SS, Haffajee AD. Microbial mechanisms in the pathogenesis of destructive periodontal diseases: a critical assessment. J Periodontol Res. 1991; 26: 195-212.
214. 杉浦裕子. いのちの絆 血液がん患者の傍らで～勇気・知性・仁愛をもって臨む口腔ケア～ 第2回: BCRで行う口腔衛生指導～限られた時間の中で～. 歯科衛生士. 2007; 31: 78-85.
215. Sonis ST. Oral mucositis in cancer therapy. J Support Oncol. 2004; 2: 3-8.
216. Sonis S, Treister N: Oral mucositis. In: Davies AN, Epstein JB, eds. Oral Complications of Cancer and its Management. Oxford, NY, OXFORD UNIVERSITY PRESS; 2010: 141-149. (室 美里, 曾我賢彦, 百合草健圭志訳. 口腔粘膜障害. 曾我賢彦監訳. がん口腔支持療法 多職種連携によるがん患者の口腔内管理. 京都, 永末書店; 2017: 141-150.)
217. Sonis ST. The pathobiology of mucositis. Nat Rev Cancer. 2004; 4: 277-284.
218. 荒尾晴恵. がん化学療法看護を受ける患者の副作用症状マネジメント. 荒尾晴恵, 田墨恵子 (編集). スキルアップがん化学療法看護事例から学ぶセルフケア支援の実際. 第1版. 東京, 日本看護協会出版会. 2010: 44-46.
219. 高橋郁名代, 杉浦裕子, 曾我賢彦監修. 造血細胞移植スタッフへの口腔ケアガイダンス 2022年改訂版. ([https://www.hsc.okayama-u.ac.jp/zouketsu/asset/pdf/hand\\_book\\_me\\_01.pdf](https://www.hsc.okayama-u.ac.jp/zouketsu/asset/pdf/hand_book_me_01.pdf)) Accessed September 24, 2022.
220. 上野尚雄, 白淵公敏, 小西哲仁, ほか. Members OSCfCCO. がん治療における口腔支持療法のためのOSC3 口腔粘膜炎評価マニュアル. 東京, 松本印刷株式会社; 2015.
221. 河野えみ子, 福井順子, 今井玲, ほか. うがい効果の検討. 口腔・咽頭科. 2003; 15: 199-207.
222. 福井順子, 河野えみ子, 奥平咲絵, ほか. うがい効果の検討: 第一報. 口腔・咽頭科. 1998; 10: 419-425.
223. Lough M, Watkins R, Campbell M, et al. Parenteral nutrition in bone marrow transplantation. Clin Nutr. 1990; 9: 97-101.
224. Fuji S, Kim SW, Fukuda T, et al. Positive impact of maintaining minimal caloric intake above 1.0 x basal energy expenditure on the nutritional status of patients undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Am J Hematol. 2009; 84: 63-64.
225. 神谷しげみ, 藤 重夫, 松原弘樹, ほか. 同種造血幹細胞移植後早期の至適エネルギー投与量に関する研究. 静脈経腸栄養. 2011; 26: 737-745.
226. Program SCCAN. Hematopoietic Stem Cell Transplantation Nutrition Care Criteria: Nutrition Program, Seattle Cancer Care Alliance; 2002.
227. 日本静脈経腸栄養学会. 静脈経腸栄養ガイドライン. 第3版. 東京, 照林社; 2013.
228. Moore EE, Jones TN. Benefits of immediate jejunostomy feeding after major abdominal trauma—a prospective, randomized study. J Trauma. 1986; 26: 874-881.
229. Windsor AC, Kanwar S, Li AG, et al. Compared with parenteral nutrition, enteral feeding attenuates the acute phase response and improves disease severity in acute pancreatitis. Gut. 1998; 42: 431-435.
230. Kudsk KA, Croce MA, Fabian TC, et al. Enteral versus parenteral feeding. Effects on septic morbidity after blunt and penetrating abdominal trauma. Ann Surg. 1992; 215: 503-513.
231. Braunschweig CL, Levy P, Sheean PM, Wang X. Enteral compared with parenteral nutrition: a meta-analysis. Am J Clin Nutr. 2001; 74: 534-542.
232. Yamaguchi S, Kobori I. Humans and Appreciation of the Umami Taste. In: Kurihara K, Suzuki N, Ogawa H, eds. Olfaction and Taste XI. Tokyo: Springer; 1994: 353-356.
233. Ni Riordain R, Meaney S, McCreary C. Impact of chronic oral mucosal disease on daily life: preliminary observations from a qualitative study. Oral Dis. 2011; 17: 265-269.



この度は弊社の書籍をご購入いただき、誠にありがとうございました。  
本書籍に掲載内容の更新や訂正があった際は、弊社ホームページ「追加情報」  
にてお知らせいたします。下記のURLまたはQRコードをご利用ください。

<https://www.nagasueshoten.co.jp/extra.html>



造血細胞移植患者の口腔内管理に関する指針（第1版）

ISBN 978-4-8160-1412-3

© 2022.11. 1 第1版 第1刷

編 一般社団法人日本造血・免疫細胞療法学会  
特定非営利活動法人日本がん口腔支持療法学会

発行者 永末英樹

印刷・製本 株式会社 ウイル・コーポレーション

発行所 株式会社 永末書店

〒602-8446 京都市上京区五辻通大宮西入五辻町 69-2  
(本社) 電話 075-415-7280 FAX 075-415-7290

永末書店 ホームページ <https://www.nagasueshoten.co.jp>

\*内容の誤り、内容についての質問は、編集部までご連絡ください。

\*刊行後に本書に掲載している情報などの変更箇所および誤植が確認された場合、弊社ホームページにて訂正させていただきます。

\*乱丁・落丁の場合はお取り替えいたしますので、本社・商品センター(075-415-7280)までお申し出ください。

・本書の複製権・翻訳権・翻案権・上映権・譲渡権・貸与権・公衆送信権（送信可能化権を含む）は、株式会社永末書店が保有します。

・本書を代行業者等の第三者に依頼してスキャンやデジタル化することは、たとえ個人や家庭内の利用でも著作権法違反です。

いかなる場合でも一切認められませんのでご注意ください。