

骨髓移植前の短期集中的なオーラルマネジメントにより
歯周炎を劇的に改善できた急性骨髄性白血病の1例

蔵下 舞

兵庫医科大学病院・歯科口腔外科

Successful periodontal management in a patient with severe leukemia-associated gingivitis:
a casereport

Mai Kurashita

Dentistry and Oral and Maxillofacial Surgery Hyogo College of Medicine Hospital

Abstract : This paper describes a case in which dramatic improvement of severe gingival inflammation was achieved within a short time before pretransplant conditioning therapy in a patient scheduled to undergo hematopoietic stem cell transplantation. A 48-year-old female patient diagnosed as having acute myeloid leukemia (AML) had received hospital treatment for about six months. She had developed severe gingival inflammation and visited the dental department of the hospital. She received instructions to clean her oral cavity with mouthwash only, and not to use toothbrush. After a month, she was transferred to our hospital to receive hematopoietic stem cell transplantation, and was referred to our dental department for management of the severe gingival inflammation. We diagnosed her as having periodontitis associated with AML, with severe gingivitis caused by poor plaque control on account of fear of gingival bleeding. The initial treatments, including removal of subgingival plaques and necrotic debris, application of dental ointment containing minocycline hydrochloride, and use of a 3DS-retainer rapidly reduced her gingival inflammation and enabled her to brush her teeth again using a toothbrush. Then, we removed her subgingival calculi, which was followed by rapid improvement of her gingival condition. Since the serum CRP levels decreased significantly from 6.4 mg/dl to 1.3 mg/dl within 6 days of commencement of the treatment, she could receive pretransplant conditioning therapy for the hematologic malignancy. This case indicates the importance of proper oral management in AML patients with periodontitis.

Nihon Shishubyo Gakkai Kaishi (J Jpn Soc Periodontol) 53(1) : 34-39, 2011.

Key words : acute myeloid leukemia (AML), hematopoietic stem cell transplantation, C-reactive protein (CRP)

連絡先：蔵下 舞

〒663-8501 兵庫県西宮市武庫川町1-1

兵庫医科大学病院・歯科口腔外科

Mai Kurashita

Dentistry and Oral and Maxillofacial Surgery, Hyogo College of Medicine Hospital

1-1 Mukogawa-cho, Nishinomiya, 663-8501, Japan.

e-mail: m-kura@hyo-med.ac.jp

要旨：難治性の血液疾患患者に造血幹細胞移植を実施する際に、歯周炎などの病巣が感染源になり得ることから、術前にそれらの病巣の治療および口腔衛生管理を行う必要がある。しかし、歯科受診から移植が実施されるまでの期間は概して短い。今回、高度の歯肉の炎症を伴う急性骨髄性白血病(AML)患者の口腔環境を、短期間に、かつ劇的に改善させることに成功したので報告する。

患者は48歳の女性で、約半年前にAMLの診断を受けた。他病院において療養中、歯肉の著明な炎症症状を自覚したため、同院歯科口腔外科を受診した所、歯ブラシの使用を中止し、含嗽のみで対応するよう指示を受けた。患者は、その1か月後に骨髄移植のため当院に転院となり、当科に紹介された。全顎にわたって歯肉の出血・腫脹が著明で、以前から有する慢性歯周炎を背景として、AML発症による易出血性およびそれに伴う清掃不良が加わった歯周炎と診断した。歯周ポケット内の非付着性歯垢と壊死組織の除去、塩酸ミノサイクリン軟膏の投与、3DSリテーナーの使用等の非侵襲的処置によって、歯肉の出血・腫脹は急速に消退し、歯ブラシによるセルフケアが可能となった。さらに、縁下歯石の除去も行い、重度の歯肉炎症は短期間で改善した。なお、歯科初診時、6.4mg/dlと高値を示したCRP値は、歯科受診6日目に1.3mg/dlにまで低下し、予定通り骨髄移植前処置に臨むことが可能となった。

本症例に示すような事例を積み重ねることによって、造血幹細胞移植患者に対してオーラルマネジメントを実践することの重要性が確立されるものと考えられる。

日本歯周病学会誌(日歯周誌)53(1):34-39, 2011

キーワード：急性骨髄性白血病, 造血幹細胞移植, C反応性蛋白(CRP)

緒 言

白血病、骨髄異形成症候群、リンパ腫および再生不良性貧血患者に対する根治的治療法として造血幹細胞移植(HSCT)が広く行われている。効果的なHSCTを行うため、腫瘍細胞を含めた患者骨髄を根絶する必要があり、大量化学療法および全身放射線照射による前処置が行われる。前処置から移植骨髄が生着するまでの期間は、重篤な易感染性宿主として患者を捉える必要があり、前処置開始前後からは、無菌室における厳格な感染対策が実施される。同時期の患者は、生鮮食品の摂食制限に加え、抗菌薬を用いて腸管内の除菌処置も行われる。口腔についてもその例外ではなく、感染の原因になり得るため、徹底的な衛生管理が行われる必要がある。

兵庫医科大学病院では、年間約80症例のHSCTが行われており、それらすべての患者の口腔衛生は、歯科口腔外科によって管理されている。前処置開始前に歯科医師が感染源の有無のスクリーニングを実施し、要処置部位の有無にかかわらず、歯科衛生士は歯石除去および歯面研磨などの歯面清掃と口腔衛生指導を行い、口腔衛生状態の改善を図る。しかし、歯科口腔外科外来において私たちが関与できる期間は、HSCT前処置が始まるまでの短期間であり、その後は往診による対応となる。

今回、ある重度の歯周炎を伴う急性骨髄性白血病(Acute Myeloid Leukemia: AML)患者に対して、骨髄

移植(BMT)前のオーラルマネジメントとして、非侵襲的な治療とセルフケアも含めた口腔清掃を行うことによって、その病状を短期間で改善させることに成功し、その変化をCRP値の低下で確認することもできた。この劇的な改善によって、BMT前処置を予定通り実施することが可能となった症例を経験したので報告する。

症 例

1. 患者背景

患者は48歳の女性で、2009年6月にAMLに対するBMT目的で、前病院から当院に転院した。

2. 主訴および現病歴

2008年12月より倦怠感があり、前院でAML、FAB分類で「分化型急性骨髄芽球性白血病(M2)」と診断され、化学療法を3コース施行されたが、無効であった。当院への転院1か月前頃から歯肉腫脹が著明になり、疼痛も伴った。この時期から患者自身の判断から歯ブラシでの清掃を中止し、洗口のみによる口腔清掃を行うようになった。転院1週間前、前病院の歯科口腔外科を受診するも、オキシフル綿球での清拭が行われたのみで、歯垢や歯石は付着したままの状態であった。患者は、引き続き洗口のみ行うよう指示を受けたため、当院歯科口腔外科を受診するまで、歯肉疼痛のため流動食のみの食事を摂取していた。

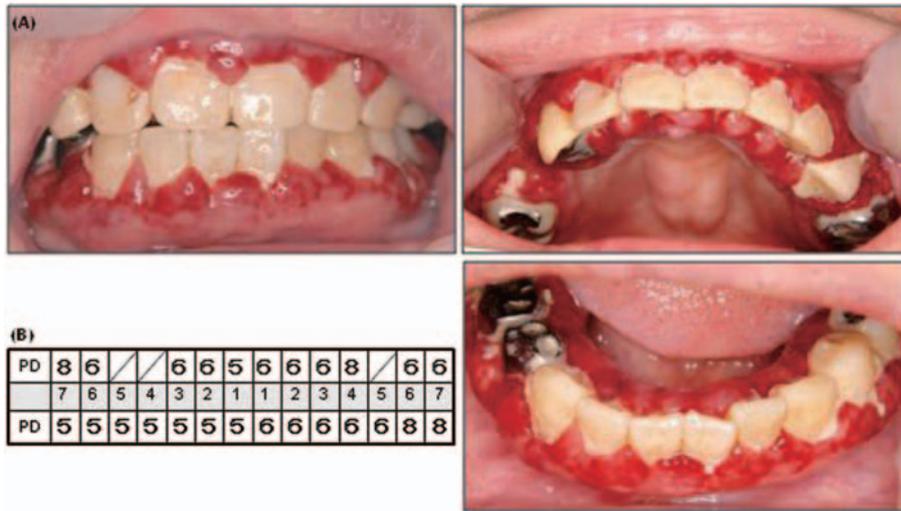


図1 歯科初診時の口腔内所見

- (A)口腔内写真：歯肉腫脹が著明であり，歯肉の自然出血も伴っている。歯面には大量のプラークが付着している。口腔衛生状態は極めて不良であった。
- (B)歯周基本検査

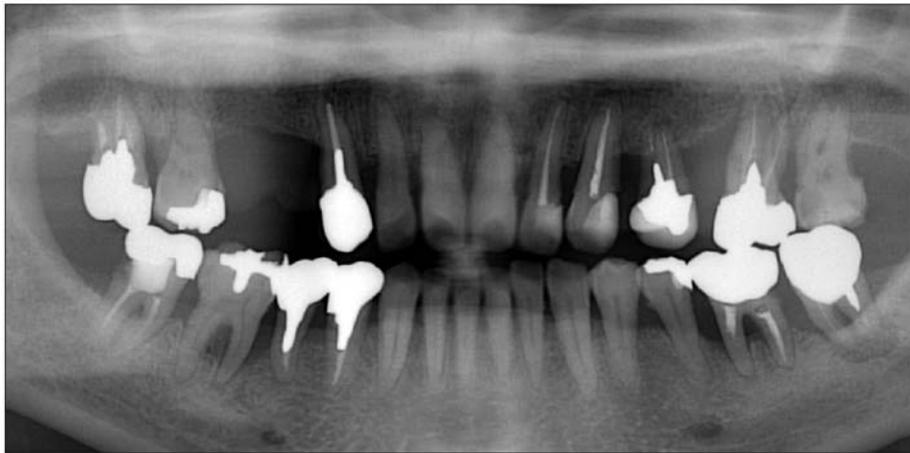


図2 歯科初診時パノラマX線写真

全顎的に中等度の水平的骨吸収像に加え，両側上下顎臼歯部においては分岐部を含む垂直的骨吸収像が見られた。なお，複数個所の根面において，縁下歯石の付着が観察された。

3. 既往歴

15歳時，虫垂炎。46歳時，突発性難聴。

4. 家族歴

特記事項なし

5. 現症

1)口腔内所見

歯肉は全顎的に著明に発赤，腫脹し，自然出血を伴っていた。残存歯には大量のプラーク付着があり，O'Learyのプラークコントロールレコード¹⁾は100%

であった(図1)。

2)エックス線検査

全顎的に中等度の水平的骨吸収像に加え，臼歯部においては分岐部を含む垂直的骨吸収像が見られた。なお，複数個所の根面において，縁下歯石の付着が観察された(図2)。

3)歯周組織検査

ポケット深さ(PD)の測定は，歯肉への刺激に対して強い痛みを訴えたこと，また血小板減少による出血傾向を伴っていたため，正確な測定が困難であった。ポケット洗浄時の所見から，すべての歯で5mmを超

えており、刺激により容易に出血した。

4) 全身状態

赤血球は 292 万/ μl 、血小板は 1.7 万/ μl と低値を示していた。白血球は 4.3 万/ μl と高値を示していた (Blast 97.5%, St 0%, Seg 0.5%)。CRP は 6.4mg/dl と高値を示していたが、発熱や肺炎などの合併はなかった。

6. 診断および治療方針

診断は、以前から有する慢性歯周炎を背景として、AML 発症による易出血性およびそれに伴う清掃不良によって重篤な歯肉炎症症状を併発した歯周炎とした。治療方針は、BMT 前処置開始までの 13 日間という短期間に、口腔内、特に歯周組織における感染源をでき得る限り除去することを目標とした。また、CRP が高値を示すことの一因が、歯周炎にあることも想定し、歯肉の炎症所見に併せて、CRP 値を治療マーカーのひとつとして捉えることとした。

7. 治療方法および経過

本患者は、当科受診前まで歯ブラシによる清掃を中止していたため、口腔衛生状態が極めて悪かった。この劣悪な状態を改善することを第一の目標としたが、重篤な歯肉炎症症状が白血病細胞の歯肉浸潤によるものである可能性を否定できなかったこと、また易出血性で、疼痛閾値の低下も認めたことから、処置はできるだけ非侵襲的に出血させないよう配慮する必要があった。

そこで、最初にプロフェッショナルケアとして、縁上の付着性歯垢の除去と縁下の非付着性歯垢および壊死組織の除去(ポケット洗浄)を行い、ペリオフィールをポケットに注入した。患者へは、歯ブラシを用いた清掃の再開とブラッシング方法を指導した。その内容は、1) 最も柔らかい毛の歯ブラシ(商品名タフト 24ESS)を用いること、2) 歯肉を傷つけないように毛の当て方(方向・強さ)を工夫すること、の2つにポイントを絞った。さらに、3DS (Dental Drug Delivery System) リテーナーを作成し、処置直後には止血シーネとして、また患者のセルフケア後には、補助的な化学的清掃効果を期待して、0.05% 塩酸クロルヘキシジンおよび 950ppm フッ化ナトリウムを含有する Concool ジェルコート F(ウエルテック)をリテーナーに入れて 10 分間装着するように指示した。

経日的に歯肉の腫脹は改善し、翌日以降は侵襲を与えずに除去できそうな部分のみのスクレーピング、ポケット洗浄、ペリオフィールの注入を繰り返した。

炎症症状の改善とともに、患者は 1 日 3 回のブラッ



図3 外来および往診によるオーラルマネジメントの内容

外来で処置可能な期間は 13 日間であった。ブラッシング、3DS リテーナーは初診翌日から、BMT 前処置が始まり準無菌室転室後も引き続き行われた。

シングが行えるようになり、歯肉の炎症は短期間に急速に改善した。腫脹の改善が著明であったことから、3DS リテーナーが適合しなくなり、7 日目にリテーナーを再作成した。また、4 日目の処置時に出血を伴ったため、表面麻酔下で炭酸ガスレーザーを照射することによって、止血を行った(図3)。

以上に示した一連の処置・治療を行うことより、歯肉の炎症は劇的に改善し、10 日目には歯肉の炎症はほぼ消失した(図4)。治療マーカーとして着目した CRP 値も、当科初診時において 6.4mg/dl と高値を示していたが、歯周組織の炎症状態の改善に伴い、歯科受診 6 日目には 1.3mg/dl にまで低下した(図5)。なお、BMT 前処置開始直前の CRP の値は 2.5 mg/dl であり、その後一時的に 0.4 mg/dl まで改善され、BMT が行われた。

また食事においては、歯科処置開始 3 日目から柔らかいパンが食べられるようになり、さらに 10 日目には病院の普通食を食べられるようになり、その栄養および QOL の面においても大きく改善された。

歯肉の炎症症状は改善したものの、厳密な基準では抜歯が望ましい歯もあったが、抜歯後治癒を待つ期間もなく、血液内科の主治医と相談して、BMT を優先させることにした。

考 察

急性白血病患者の初発口腔症状は、主に歯肉出血、粘膜びらん、潰瘍、歯肉の腫脹などとされており、その口腔内症状を契機として白血病が発見された症例も少なくない^{2,3)}。本症例では、AML の発症後、しばらく経過してから出血を伴う歯肉の腫脹を自覚して以



図4 初診から10日後の口腔所見

歯肉腫脹が改善され、歯肉の自然出血は消失した。専門的清掃とセルフケアにより、口腔衛生状態は良好である。

降、プラークコントロールが低下し、出血が助長され、さらに炎症が悪化する、という「歯肉出血の悪循環」⁴⁾に陥ったと考える。この負の連鎖を断ち切るためには、最も柔らかい毛の歯ブラシを用いた適切なブラッシングを行うことが必要であることを説明し、患者に再開させるに至った。このことが、歯肉の炎症を軽減させることに成功した最大の要因であると考えられる。Antunesらは、HSCTを前にした患者を対象として、歯磨剤および最も柔らかい毛の歯ブラシを用いた口腔清掃を行ったグループと、それらの口腔清掃に加えて0.12% クロルヘキシジン洗浄を行ったグループとのStreptococcus属を対象とした血液培養の結果を比較した場合、陽性患者はクロルヘキシジン洗浄を行わなかったグループの1名のみで、両者間に有意な差が見られなかったことを報告している⁵⁾。この結果は、

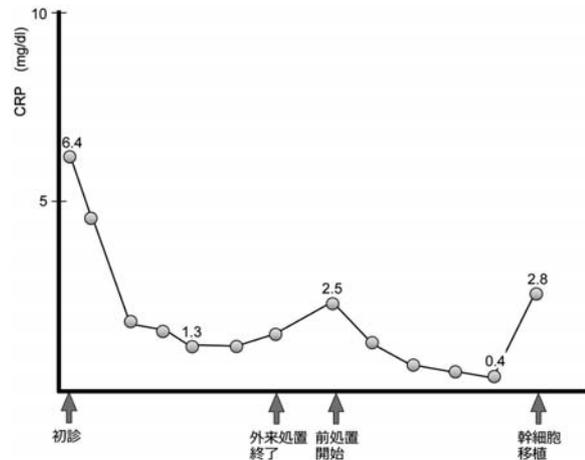


図5 歯科初診時からのCRPの推移

CRP値(mg/dl)は、歯科初診時から急激に改善した。歯科初診時には6.4にまで上昇が見られたが、その6日後には1.3まで低下した。前処置が開始された時のCRPの値は2.5であった。

HSCTを前にした患者の菌血症の予防において、最も柔らかい毛の歯ブラシを用いた適切な口腔内清掃を行うことが最も効果的な手法であることを示すものである。しかし、本症例のように、短期間で効果を得ることが必要となる場合においては、塩酸クロルヘキシジン・ジェルを用いた3DSリテーナーを使用することが大変効果的な方法であることを示すことができたと考えられる。

歯周病患者におけるCRP値は高く、また歯周治療を行うことによって、その値が有意に低下することが報告されている^{6,7)}。それらCRP値の上昇およびその変化は不顕性レベルである場合が多く、通常は高感度CRPによる評価が必要である。本症例に示す患者の当科初診時におけるCRP値は、6.4mg/dlと高値を示していたが、歯周病以外の関与も考えられた。しかし、13日間のオーラルマネジメントを行った結果、1.3mg/dlまで低下し、また歯周病以外の感染源が明らかでなかったことから、そのCRP値上昇の原因の多くは、歯肉の炎症に起因するものと考えられる。この改善によって同患者に対するBMTが実施されたことを考慮すると、本症例に対してオーラルマネジメントが果たした役割は大きい。

その一方で、HSCTに先立って行われる歯科治療については、実施の有無によって移植後感染を起こす頻度に有意な差がないこと⁸⁾、また、がんの治療成績は慢性歯科疾患の存在およびそれら疾患の急性増悪に影響されないこと⁹⁾等の理由から、その必要性を疑問視する報告も見られる。しかし、HSCTに対するオーラ

ルマネジメントの実施が、移植後の口内炎発症および肺炎発症の低下に寄与することについても示されており^{10,11)}、本症例に示すような事例を積み重ねることによって、HSCT患者に対してオーラルマネジメントを実践することの重要性が確立されるものと考えられる。

HSCT前処置開始前の患者の歯科治療には、比較的長い期間を費やすことが望ましい¹²⁾。内科医がこれらに対して十分に理解を示し、早期の歯科受診を実現させることが理想的であるが、HSCTの実施は急を要するものであることが多く、また原疾患および先行する化学療法の影響で、出血・感染しやすいため、HSCT前処置開始前に歯科治療を実施できる期間が限られていることが多い。HSCT前処置を受ける患者は、約15日前と大変緊迫した日程で歯科を受診する人が多いことが報告されており¹³⁾、本症例もこの範疇に含まれる。本症例は、13日間という短期間でBMT前後において感染の原因となり得る劣悪な口腔内環境を劇的に改善させることに成功した一症例であり、その治療方法を紹介することによって、同様の患者に対する治療指針を立案する上での参考になると考えられる。

謝 辞

稿を終えるにあたり、御指導、御助言いただきました、兵庫医科大学病院歯科口腔外科学講座 岸本裕充准教授、兵庫医科大学病院病理学講座 大山秀樹准教授、兵庫医科大学病院血液内科学講座 海田勝仁先生、また、ご協力いただいた関係各位に心より感謝申し上げます。

本論文の要旨は、第53回春季日本歯周病学会学術大会(2010年5月15日、盛岡)において発表され、ベストハイジニスト賞を受賞した。なお、発表は「短期集中的な口腔衛生管理により重度白血病性歯周炎の軽快をみた急性骨髄性白血病患者の一症例」と題して行われたが、その題名を「骨髄移植前の短期集中的なオーラルマネジメントにより歯周炎を劇的に改善できた急性骨髄性白血病の1例」に変更し、記事としてまとめた。

文 献

- 1) O'Leary TJ, Drake RB, Naylor JE: The Plaque Control record. *J Periodontol*, 43:38, 1972.
- 2) Weckx LL, Hidal LB, Marcucci G: Oral manifestations of leukemia. *Ear Nose Throat J*, 69: 341-346, 1990.
- 3) 岡本圭一郎, 和田健, 大亦哲司, 森田展雄, 坂本忠幸: 口腔症状を契機に発見された白血病症例の臨床的観察. *日口科誌*, 47: 108~114, 1998.
- 4) 岸本裕充: 日常診療の質を高める口腔の知識③歯肉出血を必要以上にコワがらない. *medicina*44(3): 594-598, 2007.
- 5) Antunes HS, Ferreira EM, de Faria LM, Schirmer M, Rodrigues PC, Small IA, Colares M, Bouzas LF, Ferreira CG: Streptococcal bacteraemia in patients submitted to hematopoietic stem cell transplantation: the role of tooth brushing and use of chlorhexidine. *Medicina oral, patologia oral y cirugia bucal*. 15: e303-9, 2010.
- 6) Iwamoto Y, Nishimura F, Soga Y, Takeuchi K, Kurihara M, Takashiba S, Murayama Y: Anti-microbial periodontal treatment decreases serum C-reactive protein, tumor necrosis factor- α , but not adiponectin levels in patients with chronic periodontitis. *J Periodontol*, 74: 1231-1236, 2003.
- 7) Paraskevas S, Huizinga JD, Loos BG: A systematic review and meta-analyses on C-reactive protein in relation to periodontitis. *J Clin Periodontol*, 35: 277-290, 2008.
- 8) 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*, 7: 113-115, 2003.
- 9) Toljanic JA, Bedard JF, Larson RA, Fox JP: A prospective pilot study to evaluate a new dental assessment and treatment paradigm for patients scheduled to undergo intensive chemotherapy for cancer. *Cancer*, 85: 1843-1848, 1999.
- 10) 片岡奈々美, 蔵本和咲, 長倉祥一, 日高道弘, 清川哲志, 河野文夫, 藤好ふみ子: 歯科的な立場から見た造血幹細胞移植・化学療法患者の口腔内管理. *口腔衛生会誌*, 55: 461, 2005.
- 11) 片岡奈々美, 蔵本和咲, 藤好ふみ子: 造血幹細胞移植患者への専門的口腔ケアと肺炎発症についての臨床的検討. *口腔衛生会誌*, 57: 564, 2007.
- 12) Woo SB, Matin K: Off-site dental evaluation program for prospective bone marrow transplant recipients. *J Am Dent Assoc*, 128: 189-193, 1997.
- 13) Elad S, Garfunkel AA, Or R, Michaeli E, Shapira MY, Galili D: Time limitations and the challenge of providing infection-preventing dental care to hematopoietic stem-cell transplantation patients. *Supportive Care in Cancer*. 11: 674-677, 2003.