

歯 科

教授：林 勝彦 口腔外科学，口腔病理学
 教授：伊介 昭弘 口腔外科学，口腔解剖学
 准教授：鈴木 茂 口腔外科学
 (さいたま北部医療センターに出向中)

教育・研究概要

I. 睡眠時無呼吸症における歯科の役割

閉塞性睡眠時無呼吸 (OSA) の治療として歯科医師は、口腔内装置 (Oral Appliance: OA), 口腔外科の手術, 小児矯正 (上顎骨急速拡大) に関わっている。

1. OA

OSA の保存的治療のひとつである OA は 2004 年より保険適応となった。現在本邦の保険適応基準では、医科において OSA の診断に基づき、OA の適応であると診断され、医師からの紹介があることを前提に、 $AHI < 20$ が推奨されている。しかし CPAP が使用できない場合に OA を使用するという CPAP の補助的な役割も果たしている。OSA は仰臥位睡眠中に舌根の沈下や軟口蓋による咽頭腔の狭窄が生じて呼吸障害が生じる。OA は舌を前方に引き上げることにより咽頭腔の開大を図って呼吸障害を改善する。OA 治療によりいびきは 90% 以上の症例で患者の満足が得られる程度にまで改善し、日中の眠気も軽くなることが確認されている。また OA 装着時の AHI が 10/h 以下のときに治療効果ありとする場合、軽症から中等症例では 57~81%、重症例では 14~61%、平均して 52% に有効であると報告されている。OSA の顎顔面形態の要因のひとつである下顎の劣成長、小下顎症は OA の治療効果が良好であり、日本人の適応が広いといわれている。

2. 睡眠外科手術

CPAP と OA はともに対症療法であり、継続使用することで効果が維持されるが、OSA の根本治療として近年睡眠外科手術が注目されている。睡眠外科手術は 2007 年にスタンフォード大学が Two Phase Surgery Protocol を提唱している。このプロトコルでは、第 1 段階 (phase1) として鼻腔、軟口蓋、舌根部などの軟組織に対する手術を行い、効果が不十分な場合、第 2 段階 (Phase2) として硬組織、特に顎骨に対する手術を行っている。歯科では Phase2 を取り扱い、術式としては、舌骨上筋群前方牽引術 (Genioglossal Advancement: GA) と、

上下顎同時前方移動術 (Maxillo-Mandibular Advancement: MMA) がある。GA は舌骨上筋群を前上方に牽引して、舌骨を挙上することで気道を拡大する方法である。MMA は、上下顎骨を同時に前方移動することで、軟口蓋部から舌根部にかけての気道が効果的に拡大される。2016 年に報告された MMA の治療についてのメタアナリシスによると、 AHI が 50% 以上減少しかつ $AHI_{20/h}$ 未満を手術の成功と定義した場合、成功率は 85.5%、MMA 後の AHI が 5/h 未満を OSA の治療と定義した場合、治療率は 38.5% であり、ESS の改善も認めたと報告されている。

3. 小児矯正：上顎急速拡大 (Rapid Maxillary Expansion: RME)

小児 OSA では、アデノイド、口蓋扁桃肥大に代表される小児特有のリンパ系組織の肥大や、鼻疾患、歯科的には上下顎骨の劣成長が原因となることが多いが、アデノイド増殖や扁桃肥大が原因ではない小児の OSA 患者に対して、矯正装置を装着し上顎を急速に拡大して拡大部分が骨化するまで固定する RME の有効性が近年米国で報告されている。近年の研究で RME の上気道通気障害の改善におよぼすメカニズムが明らかになっている。現時点では、RME は OSA の診断が確定した小児に適応される治療法であるが、明らかな小顎を認め、将来の OSA 発症の可能性が高い場合にも歯科矯正的介入を行い、小児期に適切な顎顔面形態を獲得し成人期での OSA 発症を予防するという考え方も提案されている。RME は小児 OSA の治療だけでなく、将来の OSA 発症の予防に役立つ可能性を秘めており、本邦への応用が検討課題である。

OSA には様々な治療法があり、多くの診療科が治療に携わっている。それぞれの専門性を生かし、患者の一人一人に合わせた治療を計画し、OSA を長期的にフォローしていくことが必要ではないかと考える。よりよい OSA の治療計画を実践するにあたって、良好な医科と歯科の連携を持ち、円滑な睡眠医療を提供していくことが重要である。

II. 口腔粘膜創傷治療における神経成長因子と神経成長因子前駆体の役割

神経成長因子前駆体はヒト各種唾液腺より唾液中へ分泌されている。また、神経成長因子の受容体であるトロポミオシン受容体キナーゼ A と p75 ニューロトロフィン受容体は、上皮細胞、血管内皮細胞、線維芽細胞、唾液腺導管細胞と腺房細胞など、ヒト口腔内軟組織の様々な細胞に局在する。In vitro 創

傷モデルにおいて、神経成長因子は細胞の生命維持、アポトーシス、細胞増殖、細胞遊走、炎症、血管新生、組織修復など多くの創傷治癒過程に関与する。口腔内創傷が癒痕化を伴わず速やかに治癒することに、神経成長因子が重要な役割を果たすことが示唆される。今後、口腔内創傷治癒過程における唾液内神経成長因子前駆体の機能に関する研究の推進が期待される。さらに、神経成長因子やその前駆体の口腔内難治性潰瘍や創部への局所塗布による創傷治癒促進効果について、動物実験や臨床試験によって検討されることが望まれる。

Ⅲ. 当科における薬剤関連顎骨壊死 (Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw: MRONJ) 患者の実態調査

ビスフォスフォネート (Bisphosphonate: BP) 製剤は、固形癌の骨転移や腫瘍随伴性の高カルシウム血症、多発性骨髄腫などの骨関連事象の予防や治療、また骨粗鬆症などの骨代謝疾患の治療に広く用いられている。しかし、その有害事象である BP 製剤に関連した顎骨壊死 (Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw: BRONJ) は、一度発症すると壊死組織の搔爬や抗菌薬などの治療には反応しにくく難治性である。また、近年、BP 製剤とは作用機序の異なる抗 RANKL 抗体 (デノスマブ) や、血管新生阻害薬 (ベバシズマブ、スニチニブ) などの新規治療薬に関連した顎骨壊死の報告も散見され、MRONJ と総称されるようになった。今回、当科での MRONJ 発症状況を調査した。

調査対象は、2014 年 1 月から 2016 年 1 月に附属病院歯科を受診し、MRONJ と診断した 24 例とした。年齢、性別、原疾患 (骨粗鬆症または悪性腫瘍病名)、薬剤名、薬剤開始時期から顎骨壊死発症時までの投与期間、ステロイド使用の有無、糖尿病の既往の有無、抗腫瘍薬による化学療法の有無、発症契機、顎骨壊死の発症部位、stage 分類、加療内容、顎骨壊死発症後の薬剤継続の有無について、担当医がプロトコルに記入した。なお、MRONJ の診断は、米国国際顎顔面外科学会 (AAOMS) により定義された診断基準に沿って行った。

24 例のうち原疾患は乳癌、前立腺癌の患者が多く 14 例だった。投与経路は注射剤が 18 例、経口剤が 6 例で、そのうち新規治療薬単体投与は 7 例であった。部位別では下顎が 20 例、上顎が 4 例で、ほぼ全例でリスクファクターのうち化学療法、ステロイド療法、糖尿病のいずれかを認めた。stage 分類では、Ⅰが 4 例、Ⅱが 14 例、Ⅲが 6 例だった。

発症契機としては、自然発症が 14 例、外科処置後が 10 例であった。

骨吸収抑制薬や血管新生阻害薬の投与中患者では、顎骨への外科的侵襲や細菌感染などが MRONJ 発症に深く関与している可能性が示唆される。そのため、これらの薬剤投与前に抜歯などの外科処置を完了することや、投与中は定期的な歯科受診や口腔管理を徹底し、口腔内感染症に留意する必要がある。

「点検・評価」

病院歯科の役割を果たす上で、医科歯科連携の構築とチーム医療への参画は必須である。周術期口腔機能管理や栄養サポートチームへの参画、集中治療室口腔管理ラウンドなどが院内医科歯科連携による代表的な医療活動である。それらに加えて、OSA 症治療における歯科矯正治療、OA 作製、口腔外科的手術の重要性が指摘されて久しい。当科では以前より睡眠時無呼吸症外来を設置し、関係各科と連携しながら OA 作製と装着を行なっている。今後も良好な医科歯科の連携のもと、円滑な睡眠医療を提供していくことが重要である。

近年、BP 製剤や抗 RANKL 抗体、血管新生阻害薬などによる MRONJ が問題となっている。当科では、これまで MRONJ 症例を蓄積し、その病態と治療法について検討を行なってきた。MRONJ への対応で最も重要なことは、原因となる薬剤投与前に口腔管理を徹底することである。患者の骨粗鬆症や悪性腫瘍治療を完遂するためにも、顎骨壊死発症予防を目的とした処方医と歯科の適切な医療連携が重要となる。

口腔粘膜創傷治癒における神経成長因子と神経成長因子前駆体の役割に関する基礎的研究は、オスロ大学との共同研究として 2004 年より行われている。In vitro 研究において、

ヒト唾液内に分泌される神経成長因子前駆体が口腔粘膜ケラチノサイトの増殖や細胞移動に重要な役割を果たすこと、ひいては口腔粘膜創傷治癒に深く関与することが明らかとなった。今後、神経成長因子やその前駆体の口腔内難治性潰瘍や創部への局所塗布による創傷治癒促進効果についての臨床的検討が望まれる。

研究業績

Ⅰ. 原著論文

- 1) 加藤友莉奈, 伊介昭弘, 高山岳志, 秋山浩之, 林勝彦. 高安動脈炎患者の抜歯における周術期管理の 1 例. 有病者歯医療 2016; 25(4): 280-4.

2) Schenck K¹⁾, Schreurs O¹⁾, Hayashi K, Helgeland K¹⁾ (¹Univ Oslo). The role of nerve growth factor (NGF) and its precursor forms in oral wound healing. Int J Mol Sci 2017; 18(2): E386.

II. 総 説

1) 高倉育子. 睡眠時無呼吸症における歯科の役割. 耳鼻展望 2017; 60(1): 41-4.

III. 学会発表

- 1) 米澤輝久, 丸本美奈子, 桐原有里, 玉井和樹, 伊介昭弘, 林 勝彦. (ポスター) 骨形成性エプーリスの1例. 第119回成医会第三支部例会. 狛江, 7月.
- 2) 米澤輝久, 玉井和樹, 桐原有里, 伊介昭弘, 林 勝彦. (ポスター) 小児にみられた顎関節不完全脱臼の2例. 第29回日本顎関節学会総会・学術大会. 箱根, 7月. [日顎関節誌 2016; 28(Suppl.): 129]
- 3) 高山岳志, 秋山浩之, 加藤友莉奈, 押岡弘子, 小泉桃子, 高倉育子, 林 勝彦. (ポスター) 当科における薬剤関連顎骨壊死 (MRONJ) 患者の実態調査. 第133回成医会総会. 東京, 10月.
- 4) 桐原有里, 伊介昭弘, 玉井和樹, 林 勝彦. (口頭) 小耳症形成手術の既往を有する患者の耳介蜂窩織炎が原因と考えられた化膿性顎関節炎の1例. 第30回日本口腔リハビリテーション学会学術大会. 京都, 11月.
- 5) 丸本美奈子, 秋山浩之, 桐原有里, 小泉桃子, 伊介昭弘, 林 勝彦. (口頭) 下顎に転移した腎細胞癌の1例. 第61回日本口腔外科学会総会・学術大会. 千葉, 11月.
- 6) 丸本美奈子, 伊介昭弘, 土屋絵美, 米澤輝久, 桐原有里, 玉井和樹. (ポスター) 上顎前歯部に発生したエナメル上皮腫の1例. 第120回成医会第三支部例会. 狛江, 12月.
- 7) 杉山雄紀, 高山岳志, 林 勝彦, 秋山浩之, 加藤友莉奈, 古市彩乃, 伊介昭弘. (口頭) 第Ⅷ因子製剤持続輸注による血友病 A 患者の周術期管理の1例. 第26回日本有病者歯科医療学会・学術大会. 金沢, 3月.

輸 血 部

教授：田崎 哲典 輸血医学
 教授：薄井 紀子 血液腫瘍学, がん化学療法, 輸血医学
 准教授：加藤 陽子 輸血医学, 小児血液腫瘍学
(小児科より出向)
 講師：増岡 秀一 輸血医学, 血液内科学

教育・研究概要

I. 輸血部における教育

1. 医学英語専門文献抄読：3年生 (90分×20回)
2. 外科学入門講義 (外科と輸血)：4年生 (30分×1回)
3. 臨床系実習 (血液センター見学, 実技演習)：4年生 (180分×2/班×10回)
4. 選択実習：6年生 (4月～7月, 毎月各2名)
5. 初期研修 (輸血療法の基本, 準備と手技)：研修医 (14時間×7回)
6. 看護学科講義 (輸血療法)：2年生 (90分×1回)

輸血部では昨年同様, 本学の医学生, 研修医, 看護学生のみならず, 学外の臨床検査技師実習生や臨床輸血看護師認定試験受験者などに対しても積極的に輸血医学の教育を行った。担当は附属病院輸血部の医師, 臨床検査技師を中心に, 選択実習や血液センター実習では, 柏病院や第三病院の輸血部教職員の協力も得ながら行った。

II. 輸血部における研究

1. 造血細胞移植における造血細胞輸注時有害事象の実態調査

造血細胞移植 (輸注) 時には, しばしば嘔吐, 発熱, 血圧低下, 不整脈, 出血傾向, 呼吸困難など, 主に保存液・凍害防止剤・抗凝固剤に由来する様々な有害事象が生ずる。しかし, 移植の方法別の症状や頻度, 重症度は不明である。これらを正確に把握することは, 予防や発症時の対応に有用であり, より安全な移植に寄与すると考えられる。福島医科大学 (代表: 大戸 齊教授) を主管として, 2013年9月より登録を開始し, 2016年8月末日までに1,132症例が集積された。解析の詳細はこれからであるが, 全体としては血圧の変動が最多で, 特に骨髄移植で高頻度であった。末梢血幹細胞移植では悪心・嘔気, SpO₂の低下が多かった。今後, 凍結の