

## 維持透析患者における顎口腔領域の合併症

又賀 泉

日本歯科大学新潟歯学部口腔外科学第2講座

key words : 歯科的合併症, 歯槽硬線の消失, 線維性骨炎, 唾液分泌機能低下, 味覚異常

### 要 旨

透析療法施行中の患者の顎口腔領域に発症する主な合併症について、現状とその対策について紹介した。合併症として歯には特徴的なものは見られなかったが、歯槽硬線の消失、顎骨の線維性骨炎、顎関節の異常があげられた。また食事に影響を与える味覚障害や唾液分泌機能の低下があげられ、特に味覚障害は腎移植後改善した。

### はじめに

維持血液透析療法中の患者総数は248,166人(2004年)で<sup>1)</sup>、この数字は中小都市に匹敵する数の患者の多くが歯科医院へ受診していることになり、すでに透析療法が特別な治療法ではなくなっていることを意味している。この陰には近年における透析療法の発達がめざましく、生存率も飛躍的に向上していることも見逃せない。一方、長期透析患者においていまだ解決すべき合併症が残されており、この中には微少症状への治療、いわゆる major complication から minor complication へも救済の手が差し延ばされる時代に入ってきたともいえよう。

歯科についていえば、顎口腔領域における歯や顎骨を含めた硬組織と、口腔粘膜や唾液腺組織などの軟組織における問題がある。また神経伝達および感覚的問題として味覚障害や唾液分泌機能の低下のように自律神経機能の障害があり、食事療法による塩分摂取コン

トロールに大きく関与してくる。最終的には患者の quality of life に与える影響はきわめて大きい。

これらの発症原因や透析療法との因果関係が判明しているものはいまだ多くない。そこで透析療法中の患者の顎口腔領域における合併症の概要について検討してきたので、概念的に紹介する。

### 1 歯および顎口腔領域の合併症の概要

信楽園病院において維持透析中の患者282名を対象に、書き取りアンケートとスクリーニング口腔診査による疫学的調査を行い、歯、顎骨および顎関節の変化をX線写真、CTおよび骨シンチグラフィにより精査した。さらに口腔乾燥に対しては唾液腺機能検査、唾液腺造影、唾液腺シンチグラフィ、唾液腺の生検を行い、味覚異常に対しては味覚検査および血清亜鉛値の測定と末梢神経伝導速度を測定した。さらに透析療法の影響かどうか確認するために、透析前の慢性腎不全状態の患者および腎移植前後の評価も加えて比較した。

顎口腔領域におけるスクリーニング口腔診査の結果、合併症とその頻度は、口腔粘膜の貧血(71%)、血腫や出血斑(13%)、歯の異常(30%)、顎関節の異常(8%)、口腔乾燥(49%)、耳下腺や顎下腺などの腫脹(8%)、味覚異常(67%)であった<sup>2)</sup>。

顎骨の画像変化は、顎骨のスリガラス状変化、歯槽硬線の消失で、骨シンチグラフィを用いた集積像が透析性骨症の進行度の指標や副甲状腺摘出後の効果判

定に有用であった。また唾液分泌機能は低下し、唾液腺造影所見では萎縮性変化が、唾液腺シンチグラフィではテクネシウムの取込みの遅延が大唾液腺において認められた。耳下腺の生検による組織学的特徴は脂肪沈着を中心とした萎縮性変化であった。味覚異常は67%に認められ、滴下法やディスク法による味覚検査、電気味覚計による閾値は有意に高く、腎移植後味覚障害は著明に改善した。

## 2 歯の異常

歯の変化としてエナメル質の変化 (dental erosion) や歯髄内の石灰化が報告<sup>4-6)</sup>されているが、これらの変化はほかの疾患においても生じることがあり、透析患者に特徴的ではないとする報告もみられる。著者らの調査<sup>7-9)</sup>でも、疫学的にはなんらかの形で歯に異常ありと認めたものが30%を占めたが、口腔診査を行った結果では透析と歯の形態的变化の直接的因果関係はみられなかった。

歯のう蝕 (虫歯) の増加傾向が認められたが、これらは唾液分泌の低下に伴う口腔自浄作用の低下や口腔清掃の不良による二次的变化と考えられる。最近の調査<sup>4)</sup>で骨変化と歯髄腔の大きさに関連があることが示されているが十分な evidence はない。

## 3 顎骨の異常

進行した腎性骨異常栄養症 (ROD) においては、頭部、腰部、手指、膝・足関節、脊椎などの全身骨の変化とともに、顎骨においても骨膜下吸収、嚢胞の形成などの所見が現われることが知られている。

X線学的には、歯槽骨において歯槽硬線の消失が認められている<sup>10-13)</sup>。歯槽硬線はX線像で歯周に一致した白い線として現れたものを称し、組織学的には歯槽窩壁を構成する固有歯槽骨に相当し、骨皮質に相当するものと考えられている。原発性副甲状腺機能亢進症では歯槽硬線が消失することが知られている。歯槽硬線の消失程度を数値的にとらえ、RODの進行度が推定できれば、その判定法がきわめて容易であるが故に骨パラメータとして有用である。

歯槽硬線を描出するには、歯科用X線写真が最も鮮明で、次に歯科用オルソパントモ写真による評価が有用である。一方、歯科用X線では2~3歯の小さい範囲でしか歯槽硬線を撮影できないが、オルソパント

モでは全歯、上下顎骨のみならず顎関節の広い範囲を1枚のフィルムで読影できる利点がある。ただし歯槽硬線は歯があるところでないとは評価できず、また辺縁性歯周炎 (歯槽膿漏症) でも消失することがあるため鑑別が必要である。

著者らが行った282例を対象に施行したスクリーニング口腔診査のうち、有歯顎患者83例に対する歯科用X線写真による検討では、その24%に歯槽硬線の消失が認められた<sup>2)</sup>。さらに歯槽硬線指数 (LDI 値) が0.4以上になると、透析性骨症の病期の進行とMD法 (microdensitometry) によるMD-pattern、関節頭の吸収と思われる所見、骨シンチグラフィによるuptakeの状況とはほぼ平行であった<sup>12)</sup>。

また歯根に著しい吸収が認められたもの、歯根尖部周囲の顎骨に嚢胞様の変化が生じることが報告されていて、これらの骨変化はRODの進行の強いものにより多く見られるようである<sup>14)</sup>。骨シンチグラフィを用いた解析では、特に線維性骨炎において頭蓋骨や下顎骨の集積が特徴的である点をとらえ、RODの進行度の指標や、副甲状腺摘出後の効果判定に有用である<sup>15, 16)</sup>。上下顎骨や口蓋に膨隆を認めた症例では、その切除組織の病理組織学的所見の多くは線維性骨炎である<sup>17, 18)</sup>。

## 4 顎関節の異常

顎関節 (temporomandibular joint; TMJ) は下顎骨の下顎頭と側頭骨の下顎窩との間で営まれる関節で、顎関節の特徴は唯一の三次元的可動関節であり、咀嚼や構音などの外的および内的応力を負担する関節でもある。従来より透析患者の顎関節における骨変化は、RODに伴う系統的骨変化の一つと考えられていた。X線学的診断では、関節突起部の骨吸収、平坦化 (flattening) などの形態的に特徴的な変化が生じることが報告され、また骨シンチグラフィにおいても、同関節領域の病変に対応して取込みの増加があり、これらの変化はRODの進行に伴って増加することが報告されている<sup>19, 20)</sup>。

一方、顎関節に異常症状を伴わない健常人においても、平坦化など類似した関節突起の形態を呈するものがあり、現時点では関節部の病変をX線診断のみでこれらの病変を客観的にとらえるには限界がある。一方、関節雑音を伴うものは、系統的アミロイド骨関節症の

一つとして、顎関節骨頭部や円板におけるアミロイド変性などの組織学的変化を生じている可能性がある。

Payneら<sup>21)</sup>は下顎頭に骨変化を認め、機能障害をきたした透析患者に対し下顎頭を摘出して再建手術を行った結果、摘出下顎頭は肉眼的に嚢胞状変化を認め、病理組織学的には線維性嚢胞性骨炎であったと報告している。

著者らも、手根管症候群と透析性肩関節症による肩関節滑膜切除術による組織片より、病理組織学的に透析アミロイドーシスと診断された症例で、顎関節部のヘリカルCT-3D構築画像による所見で、両側下顎頭骨表層において不規則な凹凸と小孔状変化を認めた。また下顎頭上面では粗造と一部はクレーター状の陥凹を呈していた<sup>22-24)</sup>。顎関節部は生検がむずかしいという問題がある。

## 5 口腔粘膜の異常

透析患者の口腔粘膜における異常所見の主体は粘膜の貧血（蒼白）である。これらはエリスロポエチンなどの分泌障害による貧血の一分症として現れる。辺縁性歯周炎（歯槽膿漏症）は透析患者における特徴的変化ではないが、増齡的に高い頻度で認められ、多くの場合歯を失う主な原因となる。出血斑と血腫は、食物や咳などの機械的刺激によって発症する。血腫および口内炎を伴うものあるいは過去に経験のあるものが全体の37%、特に年齢別では65歳未満の患者の77%に認められた<sup>2)</sup>。

口腔粘膜の偶発症として特徴的なものは粘膜血腫や出血斑である。頬粘膜、口蓋粘膜、咽頭粘膜部に生じることが多く、この原因として食物の直接的刺激や咬傷、咳などの刺激によって発症し、また歯科治療においては局所麻酔の刺入点粘膜に血腫が起こることが多い。長期透析患者の血液凝固機構については、明らかな異常を生じているとする報告は少なく、透析中のヘパリンなどの抗凝固薬の影響によって生じるものと推測される。口内炎に関しては、口腔粘膜の貧血、易感染性、唾液分泌機能の低下に伴う口腔の自浄作用の低下などが関与していると考えられるが、発症頻度が透析患者に特に多いという結果は得られていない。口腔粘膜の貧血は最近のサイトカイン（エリスロポエチン）の併用により、輸血の必要性も肝炎への感染の機会も激減している。

口腔カンジダ症は臨床的に粘膜の偽膜性白斑と発赤を特徴とし、擦過すると白斑はとれるが粘膜の炎症は残るものと定義されている。この口腔カンジダ症がしばしば発症するという報告もあるが、これらは必ずしも透析患者に特徴的な粘膜変化とはいえず、immunocompromised hostにおける日和見感染および唾液分泌能の低下に伴う二次的変化と考えられる<sup>25)</sup>。また口腔カンジダ症の起炎菌である*Candida albicans*は口腔常在菌であり、健康人の30%に常在している<sup>26)</sup>。特に高齢者においては歯の喪失に伴って義歯を用いる頻度が高くなり、この義歯内面（粘膜側）においてカンジダ菌が増加する。患者自身による口腔管理が不良で、義歯の清掃が不十分な患者においてはその発症が著明で、臨床的には特に義歯に相当する口蓋粘膜に白斑を伴った発赤がみられ、ときに疼痛を伴う。口腔の自浄作用や義歯の吸着には唾液の介在が不可欠であるが、増齡的にまた透析患者においては唾液分泌機能が低下することが知られており、これらの症状がさらに増悪することが考えられる。

## 6 唾液分泌機能の異常

口腔乾燥（口渇）を訴える患者が多い。アンケートによる疫学的調査では、口腔乾燥を訴えたものが透析患者全体（282症例）の49%に認められ、透析前後では透析後にやや改善する傾向が認められた<sup>27)</sup>。ちなみに慢性腎不全非透析患者では初期において11%（18症例）、透析移行前が33%で<sup>28)</sup>、腎移植患者では皆無であった。

口腔乾燥症における他覚的口腔症状は、口腔粘膜の乾燥のほかに、溝舌、舌乳頭萎縮、口角炎、口唇炎など一般の口腔乾燥症と類似した所見が認められる。唾液分泌機能検査においては、透析前後ともに有意に唾液分泌量は減少していて、健康人の約1/4の分泌量である。一般的に増齡的に唾液分泌機能が低下することが知られていて、高齢者においては特に著しい。口腔乾燥を主訴に歯科外来に受診する患者の頻度は2%前後で、うち65歳以上の高齢者が占める割合は60%以上である。

高齢者における口腔乾燥の主な原因は、生理的な唾液分泌の低下に加え、多くの場合降圧薬や抗パーキンソン剤の副作用として口腔乾燥が生じる。一方、透析患者においては30~40%が発症し、うち高齢者は40

%程度で、血液浸透圧の問題のみならず慢性透析療法によって唾液分泌機能低下が発症することが考えられる。

画像診断では、唾液腺造影所見で、主導管および腺系において腺内導管の数の減少や菲薄化などの萎縮性変化を中心とした所見が認められ、これらの造影所見は高齢者の耳下腺造影所見に類似していた。唾液腺シンチグラフィでは、耳下腺および顎下腺のテクネシウムの取込みの遅延が認められ、また口腔への移行機能の低下が観察された<sup>29)</sup>。透析患者の耳下腺の生検による組織学的特徴は、脂肪沈着を中心とした萎縮性変化であった。

以上の結果より、慢性腎不全に対する長期透析により唾液腺の老化が促進される可能性が示唆される。この変性の発症機序は現段階では不明であるが、皮膚の乾燥の原因が汗腺の萎縮によると考えられている点を総合すると、すべての外分泌腺が系統的に障害を受けている可能性がある。

口腔乾燥を訴える患者の口腔症状は、粘膜の乾燥のほかに、溝舌、舌乳頭萎縮、口角炎、口唇炎、口腔カンジダ症の増加などである。これら唾液分泌量の減少に伴って口腔の自浄作用が低下し、透析患者が易感染性であることに加え、呼吸器感染の危険性や耳下腺炎などの慢性唾液腺炎の発症の素地をつくっている。耳下腺、顎下腺にみられる腫脹は、経導管的逆行性感染の結果生じる唾液腺炎であると考えられている。

## 7 味覚機能の異常

味覚異常は、塩分摂取を中心として透析患者の栄養管理に大きな影響を与えていることが考えられる<sup>30)</sup>。透析患者 271 例を対象とした味覚に関するアンケートによる疫学的調査では、味覚に異常を感じると答えたものが全体の 41.3% (271 症例中) に認められ、透析前後では、透析後やや改善する傾向が認められた<sup>31)</sup>。さらに慢性腎不全非透析患者では 12.6% (18 症例)、腎移植患者 (18 症例) では 30% であった。

そこで透析患者に対して施行した滴下法やディスク法による味覚検査による判定結果では、四基本味覚閾値ともいずれも健常人に比較し有意に高かった。電気味覚計による支配神経別の電気味覚閾値でも、鼓索、舌咽、迷走神経領域ともに高く、明らかに味覚障害が他覚的にも認められた。そこで味覚に与える関連因子

として血清亜鉛値および末梢神経伝導速度を測定した結果、透析患者全体では低下が認められたが、いずれも味覚異常群と非味覚異常群との間で両者に統計学上の有意差はなかった。

以上の結果より、透析患者における味覚低下の機序は味覚伝導神経障害をベースに、唾液分泌量の低下による味物質の溶解不全、味蕾への移送障害および味蕾細胞の機能低下などの関与が考えられる。腎移植後味覚障害が劇的に改善する事実<sup>32)</sup>から、味覚機能は器質的障害により発症するのではなく、末梢神経障害などにより可逆的に発症していることが考えられ、今後味覚異常の発生機序のみならず、透析療法あるいは慢性腎不全が自律神経への影響の解明に大きく寄与することが考えられる。

## 結 語

透析患者の顎口腔領域にみられる合併症の発症機序は複雑で、その機能異常には慢性腎不全によるもの、透析自体により発症するものが混在していると考えられる。そこで透析導入前の慢性腎不全と腎移植後の口腔症状に関する検討を行っている。

口腔乾燥については、導入前よりもみられるが、透析導入後その頻度は増加し、移植後改善する傾向が認められる。味覚異常は、移植後明瞭に改善が認められる。今後腎性骨症による顎骨の変化についても、腎移植後と比較して継続的な観察が必要である。

## 文 献

- 1) 日本透析医学会統計調査委員会：わが国の慢性透析療法の現況，2004年12月31日現在。CD-ROM版，日本透析医学会，2005。
- 2) 加藤譲治，土持 眞，又賀 泉，他：腎不全透析療法患者における口腔症状，その1，スクリーニング診査結果。日口外誌，29；1872-1878，1983。
- 3) 加藤譲治：腎不全患者における歯科学的異常。腎と骨代謝，1；273-285，1988。
- 4) 江面 晃，岡野篤夫，土持 眞，他：腎不全透析療法患者における歯髓腔の変化—X線写真による検討—。口科誌，45；624-625，1997。
- 5) 鈴木一史，細川洋一郎，呉 明仁，他：歯根吸収を認めた腎性骨ジストロフィーの1例。日口外誌，37；833-837，1991。
- 6) 森 和久，片桐正隆，戸谷収二，他：原発性高シュウ酸尿症において歯の異常および顎骨に病変を伴った1症例。口科誌，51；187-192，2002。
- 7) 又賀 泉，加藤譲治：顎口腔領域における合併症。臨牀透

- 析, 9; 854-856, 1993.
- 8) 又賀 泉: 合併症早期発見のチェックポイント, チェック  
2. 歯に何か異常はありませんか? 透析ケア; メディカ出版, 大阪, pp. 616-617, 2000.
- 9) 又賀 泉, 鈴木正司: 透析患者の歯科的諸問題. 日透医誌, 17; 400-406, 2002.
- 10) Johnson C, Benjamin GK, Curtis F, et al.: Roentgenographic manifestations of chronic renal disease treated by periodic haemodialysis. *Am J Roent*, 101; 915-926, 1967.
- 11) Hutton CE: Intradental lesions and their reversal in a being treated for end-stage renal disease. *Oral Surg*, 60; 258-261, 1985.
- 12) 又賀 泉, 尾崎守男, 加藤譲治, 他: 透析療法患者における顎骨の変化, 北陸中央病院症例の検討. 腎と骨代謝, 2; 223-232, 1989.
- 13) 土持 眞, 山中宣男, 又賀 泉, 他: 腎不全透析療法患者における口腔症状, その2, 歯槽硬線の検討. 日口外誌, 29; 1890-1900, 1983.
- 14) 山田直之, 西原平八: 腎人工透析患者における歯顎骨病変のX線学的検討. 人工透析会誌, 12; 581-582, 1979.
- 15) 土持 眞: 骨シンチグラフィによる腎性骨異常栄養症の研究. 日口外誌, 29; 2155-2174, 1983.
- 16) 土持 眞, 加藤譲治, 鈴木正司, 他: 透析患者における副甲状腺摘出術の効果の骨シンチグラフィによる検討. 腎と骨代謝, 1; 301-314, 1988.
- 17) 友利優一, 向井 洋, 川島清美, 他: 著明な顎骨の膨隆をきたした長期透析患者の2症例. 日口外誌, 31; 2759-2766, 1985.
- 18) 小澤靖弘, 山根源之, 外木守雄, 他: 透析患者の上顎前歯歯槽部に発生した腫瘍状石灰化症様病変の1例. 日口外誌, 46; 484-486, 2000.
- 19) Dick R, Jone N: Temporo-mandibular joint changes in patients undergoing chronic haemodialysis. *Clin Radiol*, 24; 72-76, 1973.
- 20) Guccion JG, Redman RS, Winne CE: Hemodialysis-associated amyloidosis presenting as lingual nodules. *Oral Surg*, 68; 618-623, 1989.
- 21) Payne W, Lundell W, Frew AL Jr, et al.: Reconstruction of the temporo-mandibular joints in a patient with renal osteodystrophy. *J Oral Surgery*, 35; 394-399, 1977.
- 22) 田中 彰, 又賀 泉, 岡田康男, 他: 顎関節における透析性骨症が疑われた長期透析患者の2例. 腎と骨代謝, 10; 437-442, 1997.
- 23) 田中 彰, 又賀 泉, 岡田康男, 他: 顎関節における透析合併骨病変が疑われた長期血液透析患者の1例. 口科誌, 48; 400-404, 1999.
- 24) 田中 彰, 又賀 泉: 透析患者における顎関節の変化に関する臨床的検討; 顎関節関連症状のアンケート調査について. 日顎誌, 11; 136-142, 1999.
- 25) Gervasio NC, Mataga I, Shi B: Oral manifestations of patients with chronic renal failure in Japan and the Philippines. *The Journal of the Philippine Dental Association*, 11; 4-19, 1999.
- 26) 二宮一智, 岡本祐一, 南部弘喜, 他: 健康成人口腔内の *Candida* 属の分離率に関する検討. 歯科薬物療法, 22; 206-207, 2003.
- 27) 又賀 泉: 慢性腎不全透析療法中患者にみられる口腔乾燥に対する臨床的研究. 日口外誌, 29; 1901-1920, 1983.
- 28) 加藤譲治, 齊藤 裕, 又賀 泉, 他: 慢性腎不全患者(非透析例)の口腔症状, その1: スクリーニング結果. 日口外誌, 34; 2216-2222, 1987.
- 29) 又賀 泉, 加藤譲治: 透析患者の合併症とその画像, 口腔(唾液腺). 臨牀透析, 6; 1187-1193, 1990.
- 30) 塩沢瞭一: Uremic neuropathy. 内科, 28; 441-443, 1971.
- 31) 齊藤 裕: 慢性腎不全透析療法患者の味覚障害に関する臨床的検討. 口科誌, 37; 160-178, 1988.
- 32) 根橋克明, 又賀 泉: 腎移植患者の口腔症状についての臨床的研究. 口科誌, 45; 49-65, 1996.