口腔粘膜疾患に対する Iontophoresis

飯田 武*・松本 晃一*・小川 文也*・出田 史朗*
筒井 豊*・岡野 博郎*・渡辺 邦一**・窪田 義夫**

Treatment of oral lesion with iontophoresis

Takeshi IDA*・Koichi MATSUMOTO*・Fumiya OGAWA*・Shiro IzUTA*
Yutaka TSUTSUI*・Hakuro OKANO*・Kunikazu WATANABE**・Yoshio KUBOTA**

緒 言

電解質の解離する現象を利用して生体組織内に薬物を入れる iontophoresis, イオン導入法は局所組織に特定の薬物を移行さす方法として知られているが, 歯科領においては1900年に Zierler ら²⁾ による感染根治療報告があり, 耳鼻科領域では1918年に Friel³⁾ により耳疾患の治療に応用された報告がみられる。皮膚科領においても古くから確立された治療法として行われていた。しかし, 近年, 新薬が開発されるにつれて薬剤の効に用いる一方法として再評価され, 今後もその利用について発展が期待されている。

口腔粘膜は皮膚と異なり, 唾液や口腔諸組織による自作用が強く, 表在性の粘膜病変に薬剤を塗布しても有に作用させることは困難である。イオン導入法により, 薬物の局所病巣への移行を行うことにより, 全身的薬物の副作用を軽減させ, 薬効を最大限に利用できるのではないかと考え, われわれは難治の粘膜疾患に応用, 良好な結果を得たので報告する。

対象疾患

大阪歯科大学附属病院口腔外科外来に受診した22名の治の口腔粘膜疾患患者で, 白板症6例, 扁平上皮癌1乳頭腫7例, 扁平紅色苔癬8例であった。

使用器械ならびに薬剤

イオン導入に使用した器械はナルコム製作所製Pyoare とケイセイ医科学製 J-10型である。

使用薬剤は Bleomycin と Dexamethazone Phosphate (Decadron) で, Bleomycin の場合は15mg を5ml の

蒸留水で溶かした溶液を, Decadron の場合は1ml 中にデキサメタゾン磷酸エステル 4mg を含有した水性注射剤を用いた。

導入方法

陰極を不関電極として, 生理食塩水を含ませたガーゼで包んだ9cm×11cm 大の不銹鋼板を患者の手掌に接触させ, 関電極, 陽極は不銹鋼線を任意の形状に曲げ, おのおのの薬液を含んだ綿花を介して病変部に接触させて通電を行った。通電は全症例とも1~3mA の範囲内で行い, 導入時間は1カ所2~3分であった。

症 例

白板症

本症の患者は男性2例, 女性4例で, 平均年齢50歳であった(表1)。発生部位は舌縁部3例, 頬粘膜1例, 歯肉部1例, 口腔底と歯肉にまたがるもの1例であった。これらの症例中, かなり以前に本疾患に気付いたり, 歯科医に指摘されていたが, 自覚症状がないため放置していた症例が3例あり, 症例3では9年前に気付いており非常に長い経過をとっていた。

本疾患の全例に Bleomycin を使用した。導入条件は2~3mA, 3分間を原則として用いた。イオン導入を行った回数は主としてその病変の大きさならびに反応状態により決定した。これらの病変に対しての本療法はすべて効果があり, 6例中2例は病変の消失を, 4例に病変の改善が認められた。症例2, 6の舌縁部にみられたものはその著効例である。症例3は左右口腔底から咽頭部近くならびに口蓋臼歯部歯肉までに大きく広がった症例であり, 唾液流出が多く, 薬液濃度が希釈されるのではないかと考えられるため, Atropine の前投薬を行った。

イオン導入後, 口腔底部の病変は著明に改善されたが, 口蓋臼歯部歯肉の病変は反応が悪いように思われた。このことは症例5においても同様で, 歯肉粘膜病変にはより多数回の導入が必要であった。全例とも導入後, 1週にわたり潰瘍がみられ, 食餌摂取障害を訴えた

大阪歯科大学口腔外科学教室

* 第2講座 (主任: 岡野博郎教授)

** 第1講座 (主任: 高須 淳教授)

* Dept. of Oral Surgery, II. (Chief: Prof. Hakuro Okano)

** Dept. of Oral Surgery, I. (Chief: Prof. Jun Takasu) Osaka Dental University

受付日: 昭和52年2月7日

表 1 白 板 症

症 例	性	年齢	部 位	現 病 歴	使用薬剤	回数	効果
1	女	54	左側舌縁	14年前舌癌にて部分切除、5年前より同部に白板形成するも放置する	BLM	2	有効
2	女	48	左側舌根部舌縁	3年前より白板に気づき薬物療法を受けるも軽快せず	BLM	2	著効
3	男	46	口蓋臼歯部歯肉 口腔底	9年前より白板に気づくも放置する	BLM	5	有効
4	男	57	左頬粘膜	1年前より病変に気づき某歯科にて処置軽減せず	BLM	5	有効
5	女	60	上顎前歯部歯肉	3カ月前歯科治療時病変を指摘される	BLM	5	有効
6	女	36	右側舌縁	3カ月前に病変に気づき Cryosurgery を行うも完治せず	BLM	2	著効

写真 1 左側頬粘膜の白板，術前。

写真 3 病変の治癒，イオン導入終了後4週。

写真 2 イオン導入により生じた潰瘍部の上皮化，導入終了後2週。

ものがほとんどであった。症例4は1年前より、左側頬粘膜に異和感を覚え、某病院耳鼻科を訪れ、洗浄と軟膏塗布の処置を受けたが、軽減せず当科に来院したものである(写真1)。イオン導入は1カ月間に合計5回行い、

治療期間中潰瘍を生じて著しい疼痛を訴えたが、5回目の導入終了後2週を経過すると、潰瘍面の上皮化がみられた(写真2)。さらに2週を経過して、病変の治癒が認められた(写真3)。症例6は cryosurgery により主病変の除去を行ったが、周囲粘膜の角化が再び現れてきたために、イオン導入法により治療を試みたものである。2回の導入により著しい改善がみられ、病変はほとんど消失した。

乳頭腫

本症の患者は7例で、男性3例、女性4例であり、平均年齢54歳であった(表2)。これらの症例はいずれも自覚症状を欠如して、他の歯科疾患の治療のために歯科医を訪れ、病変を指摘されたものである。

本疾患に対してはいずれも Bleomycin を使用した。なお、導入条件は原則として、1カ所、2～3mA、3分間とした。効果判定にあたっては腫瘍がまったく消失したものを著効、腫瘍の大きさの減少をみたものを有効、まったく変化が認められなかったものを無効とした。

本疾患に対してのイオン導入の効果は、著効2例、有

表 2 乳 頭 腫

症 例	性	年齢	部 位	現 病 歴	使用薬剤	回数	効果
1	女	62	口蓋, 口腔前庭	5年前より病変に Cryosurgery を行うも, 周囲組織へ再発を認める	BLM	5	有効
2	女	82	左頬粘膜	5年前より病変に気付き Cryosurgery を行うも完治せず	BLM	2	著効
3	女	56	下顎正中部歯肉	6カ月前腫瘍に気付く	BLM	5	無効
4	男	51	右頬粘膜	7カ月前より病変に気付くも放置	BLM	2	有効
5	男	61	軟口蓋	1カ月前腫瘍に気付くも放置	BLM	1	著効
6	男	13	左側頬粘膜	8カ月前に腫脹を覚え, 1カ月前より開口障害を伴う	BLM	5	無効
7	女	54	口 蓋	3年前より腫脹を覚えるも放置	BLM	2	有効

写真 4 軟口蓋部の乳頭腫, 術前。

写真 5 腫瘍の消失, イオン導入後2週。

表 3 扁平上皮癌

症 例	性	年齢	部 位	現 病 歴	使用薬剤	回数	効果
1	女	55	左側口腔底	13年前左側舌癌に放射線療法, 3年前再発手術, 6カ月前より再発	BLM	4	著効

効3例, 無効2例であった。症例5は著効を示したもので, 1カ月前より軟口蓋部の腫脹に気付いていたが放置しており, 今回義歯製作のため来院したところ, 指摘されたものである(写真4)。1回の導入後, 2週間を経過して病変の消失を認めた(写真5)。症例3と6においては5回の導入を試みわずかに腫脹の縮小をみたが, その後ほとんど反応を示さなかったために, cryosurgery を施行し治療したものである。

扁平上皮癌

患者は55歳の女性で, 表3にみられるように, 13年前, 左側舌縁部に原発した扁平上皮癌に対し放射線単独療法を受け, 病変は消失していたが, 3年前に再発し, 新たに Bleomycin と放射線療法および頸部郭清と舌の

部分切除を受けたものである。しかし, 6カ月前より舌の瘢痕部分に潰瘍を形成し再発を認め(写真6), Bleomycin によるイオン導入を行った。通電は1回3mA, 3分間を数カ所に分け広範囲に行った。導入翌日には, 導入部分は白黄色の舌苔に被われ, 1週後には潰瘍の形成をみたが, さらに同部へのイオン導入を週1回, 合計4回行った。導入終了後1カ月を経過して, 潰瘍は瘢痕治療し, 10カ月を経過した現在, 組織学的にも腫瘍細胞は認めていない(写真7)。

扁平紅色苔癬

本症の患者総数は8例で, 男性1例, 女性7例であり, 平均年齢は55歳であった。病変はすべて頬粘膜部にみられた。このうち6例が両側頬粘膜部であった。本症

表 4 扁平紅色苔癬

症 例	性	年齢	部 位	現 病 歴	使用薬剤	回数	効果	
1	M. Y.	女	36	両側頬粘膜	3カ月前より疼痛を覚え、ステロイドの投与を受けるも軽快せず	Decadron	4	著効
2	K. O.	男	77	左側頬粘膜	1年半前より疼痛、ケナログ軟膏、ビタミン投与にて軽快するも2カ月前より再発	Decadron	5	有効
3	A. I.	女	54	右側頬粘膜	1年前より疼痛覚えるも放置	Decadron	2	有効
4	K. Y.	女	37	両側頬粘膜	2年前より疼痛を覚え、10カ月間にわたりケナログ軟膏塗布するも改善せず	Decadron	3	著効
5	T. Y.	女	35	両側頬粘膜	4カ月前より異和感を覚え、物理療法を受けるが改善せず。	Decadron	5	無効
6	Y. I.	女	56	両側頬粘膜	1カ月前より有痛性の病変に気付くも放置	Decadron	2	有効
7	T. I.	女	73	両側頬粘膜	3年前より疼痛を覚え、治療を受けるも改善せず	Decadron	4	無効
8	H. S.	女	69	両側頬粘膜	3年前より薬物療法を受けるも改善せず	Decadron	5	無効

写真 6 癌性潰瘍 (矢印) イオン導入前。

写真 8 扁平紅色苔癬 (矢印) 術前。

写真 7 腫瘍の消失、イオン導入終了後1ヵ月

写真 9 病変の消失、イオン導入終了後1週。

の全例において、疼痛などの自覚症状があったため、長期にわたりステロイド内服あるいはステロイド軟膏塗布などの処置を受けていたが、改善をみないため当科に来院した。本病変の全症例に対して、Decadron を使用した。

なお効果判定は、症状がまったく消失したものを著効、症状の改善をみたものを有効、症状の不变あるいは増悪したものを無効とした。通電は1～2 mA、3分間、おのおの2～5回の導入を行い、著効2例、有効3例、無効3例であった。症例1は3カ月前より、両側粘膜部にレース様の白斑と食事時強い疼痛を覚えたため、某内科を受診し、ステロイドの内服を受けたが改善が認められず、当科に来院した(写真8)。1回1～2 mA、3分間、週2回の導入を行った。2回目の導入後より、自覚症状は消失し、4回目の導入後苔癬の消失を認めた(写真9)。

考 案

イオン導入による薬物の組織内移行、拡散について知見を得ることは、臨床に応用する上で基礎的な重要な事柄であり、1954年に初めて radio-isotope を用いての研究結果が、O'Malley ら⁴⁾により報告された。その後、幾多の研究報告⁵⁻⁷⁾がみられるが、いずれも関電極に近い組織に高濃度の導入薬物が観察されており、通電を長く続けるにつれ、組織内移行量は増し、ことに深部への薬物移行が認められている。しかも、組織内へ移行した薬物の拡散に関しては、用いた薬剤本来の性質に一致するものとされている⁸⁾。

抗生物質、ことに抗腫瘍剤である Bleomycin のイオン導入に関しては基礎的実験報告はみられず、わずかに嶋田⁹⁾による臨床報告があるにすぎない。われわれが行った家兎口腔粘膜での Bioassay 法による Bleomycin のイオン導入後の濃度測定では高濃度の移行を認め、血中へのすみやかな移行も観察している。また、組織内に導入された Bleomycin の貯留に関しては、導入頻度と期間を決定する上でも重要であり、今後十分検討されるべき問題である。

通電時における電流の調節は不用意に行うと、病変部に痛みや不快感を訴えることが多い。用いる電流の強弱は、病巣の状態や電極の面積、各個人の感受性によって異なるが、関電極3 cm²につき3 mA 以内を用いて良い結果を得ている。

ことに、不関電極の体表面への接触状態には十分留意すべきで、接触不良は火傷を起こす場合があり、そのため治療が長びくことがある。

Bleomycin のイオン導入後に経験した関電極部の粘膜糜爛は通電量と時間に関係するようで、このものは Bleomycin の組織内濃度の上昇と、電流による二次的な

障害とが考えられる。

この通電による二次的变化としての局所障害は、Bleomycin を使用した腫瘍あるいは腫瘍様病巣に対してはむしろ効果的と考えられるが、steroid hormon を使用した扁平紅色苔癬例には憂慮すべき現象で、通電時にはとくに配慮すべきことと思われる。

しかし、イオン導入によるこの二次的な障害は、上皮の異常な角化をきたすことを Shelley¹⁰⁾ らが指摘している。汗腺の分泌過多を抑制する効果があることも Gordon¹¹⁾ により証明されている。

また、通電中、体内の電流分配状態を知ることは、薬物の組織内移行状態を推測できる。不関電極の位置を比較的口腔より隔った手掌にしたのは、両電極を短絡することにより薬物の偏った移行を防ぐためである。

われわれの治験例で通電中心機能に異常を認めたものはないが、堀内ら¹²⁾の報告によれば、感染根管治療にイオン導入を行い、通電中に心拍亢進感を自覚した患者を経験したと述べており、イオン導入と心電図への影響が報告されている。その結果、口腔にイオン導入を行うときには、不関電極を右手に用いた方が心臓に流れる電流が少ないことを指摘している。

われわれが従来から行ってきた Bleomycin の投与方法と比較して、イオン導入を行った場合の効果が投与回数が少ないにもかかわらず良い結果を得たのは、Hoffer ら¹³⁾による microiontophoresis の実験などにみられるように、腫瘍細胞内への薬物の移行が、生理的な過程を得ずに行われる結果とも推測できる。このことは、扁平紅色苔癬などの退行性病変に対するイオン導入時の薬剤の選択と手技についてさらに検討すべき問題と考えている。

結 語

大阪歯科大学附属病院口腔外科外来を訪れた、白板症6例、乳頭腫7例、扁平上皮癌1例、扁平紅色苔癬8例の合計22例の粘膜疾患に、Bleomycin および Decadron の iontophoresis を行い、22例中7例に病変の消失、9例に病変の改善がみられ、病変の改善がみられなかった無効例は5例である。

文 献

- 1) Zierler, E.: Neue Method zur Therapie Gangränöser Zahne, Alveolärer Erkrankungen etc Z.R. 9: 1900.
- 2) Friel, A.R.: Notes on the treatment of sepsis by zinc ionization, Practitioner, 101: 315, 1918.
- 3) O'Malley, E.P., Oester, Y.T., Warnick, E.G.: Experimental iontophoresis: studies with radio-

- isotopes, Arch Phys Med, 35: 500, 1954.
- 4) Trubatch, J., Van Harreveld A.: Spread of iontophoretically injected ions in a tissue, J Theor Biol, 36: 355, 1972.
 - 5) Stecker, C.R.H.: Iontophoresis of ^{22}Na and ^{131}I into the inner Ear, Arch Otolaryng, 83: 213, 1966.
 - 6) Prior, D.J., Fuller, P.M.: The use of a cobalt iontophoresis technique for identification of the mesencephalic trigeminal nucleus, Brain Research, 64: 472, 1973.
 - 7) Norman, R.S.: Diffusional spread of iontophoretically injected ions, J Theor Biol, 52: 159, 1975.
 - 8) 嶋田文之: 頭頸部領域におけるイオントホレーゼによる Bleomycin の局所療法, プレオマイシン研究会耳鼻咽喉科腫瘍部会誌, 2: 156, 1971.
 - 9) Shelley, W.B., Horvath, P.N., Weidmer, F.D. and Pillsbury, D.M.: Experimental miliaria in man, I. Production of sweat retention anhidrosis and vesicles by means of iontophoresis, J Invest Derm, 11: 275, 1948.
 - 10) Gordon, B.I., Maibach, H.I.: Eccrine anhidrosis due to glutaraldehyde, formaldehyde, and iontophoresis, J Invest Derm, 53: 436, 1969.
 - 11) 堀内 博, 藤井清一郎: 口腔領域におけるイオン導入時の電流が心電図に及ぼす影響とその対策, 日歯保誌, 19: 67, 1976.
 - 12) Hoffer, B.J., Siggins, G.R.: Electrophysiological techniques for the study of hormone action in the central nervous system, Method Enzymol, 39: 429, 1975.