



## 口腔粘膜炎の予防とその対策

大石歯科医院（柏市）大石善也

### I, はじめに

放射線治療や化学療法に伴う口腔粘膜炎は、がん治療の生存率に直接影響を与えるものではないため、わが国では、ほとんど注目されてこなかった。しかしながら、これらのがん患者は、治療の副作用から口腔全域にわたる口腔粘膜炎、口腔乾燥、味覚障害、摂食障害等を発症し、しばしば癌治療自体を中断せざるえない状況に遭遇する。また、癌治療に伴う、免疫・感染防御機能が低下することによる口腔細菌叢の質的・量的変化が起きると、歯周炎・根尖性歯周炎・親しらず周囲の炎症などの慢性炎症が急性化して、歯肉の腫脹や疼痛などを生じ重度口腔粘膜炎が発症する。特に頭頸部放射線照射においては、重度の粘膜の熱感・びらん・潰瘍を生じ、同時に照射野に唾液腺が含まれると唾液分泌量も急速に減少する。このようなことから、看護の面・治療のスムーズな進行・栄養状態・精神的ストレスなど患者 QOL に問題が生ずる。

40%	抗がん剤治療を受ける患者 このうちの50%に口内炎症状が強く、投与スケジュール変更、投与量の変更を余儀なくされている
80%	造血幹細胞移植患者
100%	口腔領域が照射野に入る放射線治療を受けた頭頸部癌患者

表1 癌治療に伴う口腔合併症の割合（米国がんセンターHPより）

[http://www.nci.nih.gov/cancertopics/pdq/supportivecare/oral\\_complications/HealthProfessional#Reference/.](http://www.nci.nih.gov/cancertopics/pdq/supportivecare/oral_complications/HealthProfessional#Reference/)

米国がんセンターHP（NCI）のデータによると、抗癌剤治療を受けた患者の約40%に口腔内合併症が起り、その約半数は抗癌剤投与量の変更ならびに抗癌剤投与スケジュールの変更を余儀なくされている。そして、造血幹細胞移植を受けた患者の約80%、さらに頭頸部がんではほぼ100%の割合で口腔合併症は発現する。

### II, 口腔粘膜炎の病態とその対処

#### (1) 口腔粘膜炎の発生機序

##### ① primary の口腔粘膜炎

抗癌剤あるいは放射線治療により細胞内がイオン化し、フリーラジカル（活性酸素）が発生する。フリーラジカルは癌細胞だけではなく、口腔粘膜の細胞を直接的に破壊して口内炎が発症する。

##### ② secondary の口腔粘膜炎

抗癌剤の副作用として骨髄抑制による白血球の減少によって口腔内が易感染状態（免疫能低下）となり、粘膜に局所感染を生じて口腔粘膜炎が発症する。

#### (2) 口腔粘膜炎の発生機序に対応した対策（海外で使用されている薬剤）

活性酸素による細胞破壊の予防を目的として処方される **amifostine** は、FDA（米国食品医薬品局）により放射線防護剤として認可した唯一の薬剤で、**Ethylol** という商品名で発売されているが、日本ではまだ使用できない。**amifostine** には活性酸素から細胞を保護する効果があり、抗癌剤のシスプラチンの副作用となる腎毒性を軽減する効果が検討されている。近年、1451名を対照とした大規模な検証にて、放射線治療時に **amifostine** を併用すると、耳下腺障害による口腔乾燥症や口腔粘膜炎を軽減できたという報告がある

1)。

粘膜保護作用による口腔粘膜炎の予防を目的として処方される **pilocarpine** は、唾液腺内のムスカリン受容体（神経伝達物質であるアセチルコリン受容体の1つで副交感神経効果器として腺分泌を促進）を刺激して唾液分泌を促進する。「頭頸部の放射線治療に伴う口腔乾燥症状の改善」が適応で、「サラジェン<sup>®</sup>錠」として2005年から日本でも使用可能となっている。Awidiら<sup>2)</sup>は、**pilocarpine**の内服によりプラセボ群と比較して抗癌剤による明らかな口腔粘膜炎の予防効果を報告している（口腔粘膜炎の発生 20/41 vs 6/41 :  $p < 0.0005$ ）。**Pilocarpine**には、口腔粘膜炎予防効果に懐疑的な報告<sup>3)</sup>もあるが、唾液による抗菌・自浄・潤滑作用など粘膜保護作用が口腔粘膜炎予防の作用機序であると考えられており、感染などの二次的障害を予防することも重要であると考えられる。

一方、障害された粘膜の再生・治癒促進を期待する薬剤として、ケラチノサイト増殖因子 (**keratinocyte Growth factor ; KGF**)である **palifermin** が造血幹細胞移植患者の口腔粘膜炎に非常に有効である、という報告<sup>4)</sup>があるが、日本ではまだ使用できない。

**palifermin** は **KGF** を遺伝子操作技術を応用して製造したもので、天然の **KGF** と同様に皮膚や口腔粘膜上皮細胞の増殖を促進する。抗癌剤や放射線により障害された口腔粘膜細胞の再生を促進し、口腔潰瘍の治癒過程が促進されると考えられている。

● **palifermin** の造血幹細胞移植者への口腔粘膜炎発生予防に関する研究

自家造血幹細胞移植の前処置として、全身放射線照射（計 12 Gy）および抗癌剤（エトポシドとシクロフォスミド）を投与された 212 例を無作為に **palifermin** 群とプラセボ群に割りつけ二重盲検法を用いて研究されている。研究群においては、全身照射前に3日間、そして移植当日から再度3日間連続して **palifermin** が静注された。プラセボ群では WHO 評価のグレード3（広範な発赤や潰瘍があり、固形物の嚥下が困難）及びグレード4（液体の摂取も困難）に相当する重症の口内炎の発生率が 98%であったのに対して、**palifermin** 群においては 63%であった。グレード4のみでは、プラセボ群が 62%に対して、**palifermin** 群では 20%になっている。

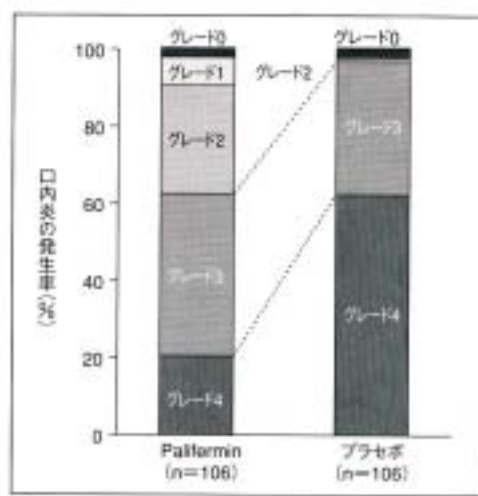


図1 Palifermin 群とプラセボ群における口腔粘膜炎の発生率  
(文献4より引用)

また、プラセボ群ではグレード2を越える口内炎が平均9日間持続したが、palifermin 群では3日間に短縮している。

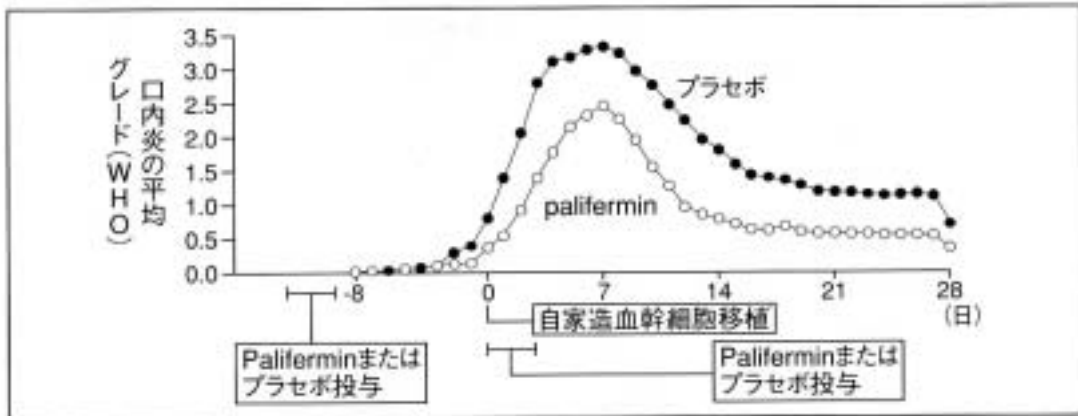


図2 Palifermin 群とプラセボ群における口腔粘膜炎の平均Grade (文献4より引用改変)

### (3) 造血幹細胞移植手術による口腔粘膜炎の発症経過

造血幹細胞移植患者は、放射線全身照射と大量化学療法により骨髓機能をほぼ完全に破壊される。そのため、好中球の減少によって口腔内が易感染状態（免疫能低下）となり、粘膜に局所感染を生じ、ほとんどの方に重篤な口腔粘膜炎が発症する。この口腔粘膜炎は造血幹細胞が生着し、好中球数の増加とともに治癒する<sup>5)</sup>が、激しい疼痛を伴うため患者のQOLは著しく低下する。

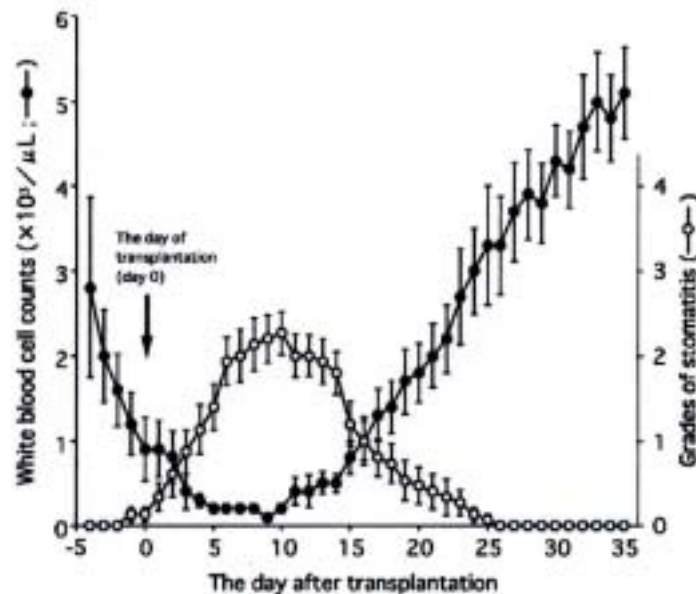


図3 白血球数と口腔粘膜炎のグレードの経時的変化

Time Courses of White Blood Cell(WBC) Counts (●) and Grades of Stomatitis (○) in Patients for Hematopoietic Stem Cell Transplantation (文献5より引用)

#### (4) 化学療法の有無/5-FUの有無と口腔粘膜炎発症の実態調査

Vera-Llonch らは、450名の放射線治療を受けた頭頸部癌患者に対して、口腔粘膜炎の大規模調査を行い、口腔粘膜炎が入院治療や放射線治療を中断するリスクを上昇させることを明らかにしている<sup>6)</sup>。

秦らは、静岡県立静岡がんセンターにおいて、3年間に頭頸部放射線治療を受けた患者(n=249)における口腔粘膜炎の後ろ向きの調査を報告している<sup>7)</sup>。それによると、放射線単独群(RT alone, n=48)に比べ化学療法を併用した群(CRT, n=62)では、NCI CTCAE(Common Terminology Criteria for Adverse Events)v3.0 評価のGrade 2以上(班状潰瘍または偽膜)の口腔粘膜炎が生じるリスクが5.6倍であった。

また、5-FUの使用群(n=50)は、非使用群(n=12)に比べ、Grade 2以上の口腔粘膜炎が生じるリスクが17.1倍であることから、化学療法併用による粘膜炎の重症化の問題、特に5-FUの使用が口腔粘膜炎の発症の重要なリスク因子であることを示唆している。

		Grade 2以上	Grade 0~1	オッズ比	95%信頼区間(CI)	
≥ 40	CRT	55	7	5.6	(2.1~14.9)	
	RT alone	28	20			
	CRT	5-FUあり	48	2	17.1	(2.8~106.0)
		5-FUなし	7	5		

(文献7より引用)

#### (5) 緩和医療における口腔トラブル

ターミナルにおける口腔内は、口腔乾燥が著明で乾燥したGER(gastro-esophageal reflux;胃食道逆流物)や喀痰・代謝不全物・血餅等が付着停滞する。それらは、抗うつ剤による影響、放射線照射や抗がん剤による唾液腺の障害、死に直面した精神的ストレス等による唾液減少から口腔乾燥を生じ、その結果として、重度口腔粘膜炎・口渇・味覚障害・口臭・口腔乾燥・カンジタ症・摂食障害・嚥下困難・便秘・食欲不振・倦怠感が生じることが多い。以下、口腔ケアの観点から問題になるトラブルの対処を要約する。

- 口臭：下顎呼吸をする時期になると、部屋中で呼気がにおうようになる。原因としては揮発性硫化物(volatile sulfur compounds:VSC)の発生が口臭の原因となることが多く、VSCは口腔内嫌気性細菌などの歯周病菌が舌苔の中で増殖し、剥離した組織等のタンパク質成分の分解物質として産生される。口腔ケアを実施しながらVSCを抑制するスプレー(ハイザック<sup>®</sup>)を1日3回使用する。
- 舌苔：上皮組織や白血球および大量の細菌が苔状に堆積したもので、経口摂取をしていないとき、唾液分泌量の低下や舌運動の麻痺が起きたとき、抗生剤の連続投与が行われたときなどに増悪する。軟らかめの歯ブラシ、舌ブラシやスポンジブラシにより、舌後方から前方に向けて、粘膜表面を軽く清掃する。
- 口腔乾燥：緩和期においては様々な理由で乾燥状態になる。本来湿潤環境であるべき口腔内が乾燥すると、口腔内細菌が増殖しやすくなり、乾燥した汚れが強固に付着してその除去に難渋する。保湿剤(ウエットケア<sup>®</sup>)を使用して、汚れを除去しやすい状態にしてから口腔ケアを行う。ケア後にも保湿剤ジェル(オーラルバランス<sup>®</sup>)等を使用する。

また、嚥下に問題が無い場合は、頻回に少量の水を含ませたり、氷片をなめさせる単純な方法も症状緩和に有効である。

### Ⅲ、予防

#### (1) 口腔ケアと合併症予防

太田ら<sup>8)</sup>は、一人の形成外科医師が実施した頭頸部がん再建手術において、術前口腔ケアの有無による術後合併症の発生率を報告している。その結果、口腔ケアなしの病院では63,6%の合併症が発生しているが、術前口腔ケアプログラムのある病院では、16,1%と減少している。経口摂取開始日はそれぞれ、40,2日から10,6日、在院日数においても72,4日から25,6日と減少しており、口腔ケアは術後合併症に重要な因子であると報告している。

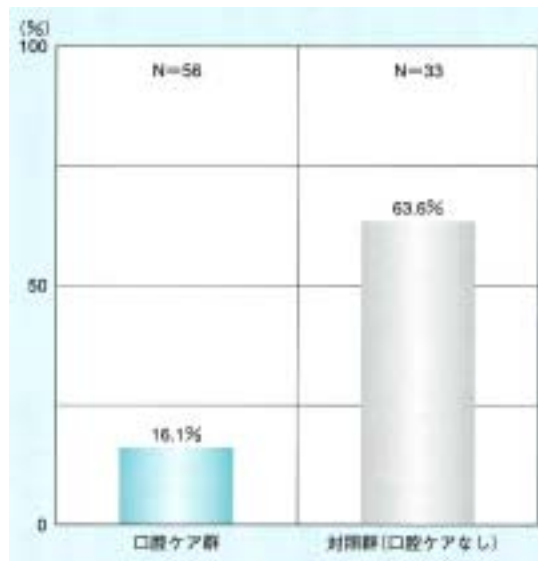


図4 頭頸部がん再建手術の術後合併症発生率の比較 (文献8より引用)

口腔ケアプログラムのある病院とない病院では、術後合併症発生率に大きな差を認めた

(Fisher Exact Test :  $p < 0,0001$ )

術後合併症の内訳

	口腔ケア介入群 (N=56)	非口腔ケア群 (N=33)
瘻孔形成	3例 (5,3%)	5例 (15,1%)
創部感染	3例 (5,3%)	7例 (21,2%)
皮弁壊死	0例 (0,0%)	3例 (9,0%)
肺炎	0例 (0,0%)	3例 (9,0%)
その他	3例 (5,3%)	3例 (9,0%)
合計	9/56例 (16,1%)	21/33例 (63,6%)

(文献8より引用)

また、小児癌、白血病、悪性リンパ腫などで化学療法を受ける患者は高頻度に口腔内の合併症（口腔粘膜炎、口腔粘膜の潰瘍、口腔乾燥、嘔声）を引き起こす。このような患者において、治療前より口腔衛生環境を改善し、歯科治療をおこなった患者は化学療法に伴う口腔内合併症の発症頻度が有意に低下する

ことが報告<sup>9) 10) 11)</sup> されている。

## (2) クライオセラピー

抗がん剤を全身投与する直前に口腔粘膜を冷却することにより血管を収縮させ、口腔粘膜への薬剤の移行を少なくする試みであるが、脱毛防止と同様にエビデンスは少ない。Mahood ら<sup>1 2)</sup> は、『5-FU を急速静注する直前から 30 分間氷で口腔内を冷やす、という方法で口腔粘膜炎の軽減が認められた』という報告をしている。その後 30 分間を 60 分間にしても差は見られない報告<sup>1 3)</sup> もあるが、近年の追試された報告<sup>1 4)</sup> では有用性が示されている。しかしながら損傷治癒遅延につながる恐れもあるため長期にわたる冷却効果に関して根拠は少ない。

## IV, おわりに

がん治療に付随して起こる口腔粘膜炎の対応は、投薬治療は日本ではまだ認可されておらず、治療開始前からの口腔ケアが唯一の予防手段である。また、近年のがん治療は、外来化学療法を受ける患者が多くなってきている。このように癌治療の口腔粘膜炎の予防においては、地域クリティカルパスに、入院前口腔ケア連携を導入し、入院前に地域歯科にて口腔クリーニングを実施し、本人による集中的なセルフケアを実施することで、予定されたがん治療のスムーズな進行、看護師のマンパワーの減少や患者のQOLの向上が期待できると考えられる。

## 参考文献

1. Sasse A D, Clark LG0, Sasse EC, et al: Amifostine reduces side effects and improves complete response rate during radiotherapy: Results of meta-analysis. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2006, 64: 784-791.
2. Awidi A, Homisi U, Kakail RI, et al: Double-blind, placebo-controlled cross-over study of oral pilocarpine for the prevention of chemotherapy-induced oral mucositis in adult patients with cancer. Eur J Cancer 2001, 37: 2110-2014.
3. Lockhart PB, Brennan MT, Packman CH, et al :Randomized controlled trial of pilocarpine hydrochloride for the moderation of oral mucositis during autologous blood stem cell transplantation. Bone Marrow Transplant 2005, 35: 713-720.
4. Spieberger R, Stiff P, Bensinger W, et al : Palifermin for oral mucositis after intensive therapy for hematologic cancers. N Engl J Med 2004, 351: 2590-2598.
5. Takako N, Takao A, Yoshitsugu Y, et al: The effect of indomethacin spray on the pain of stomatitis in the patients for hematopoietic stem cell transplantation. Yakugaku Zasshi 2003, 123(12) 1023-1029.
6. Vera-Llonch M, Oster G, Hagiwara M, et al: Oral mucositis in patients undergoing radiation treatment for head and neck carcinoma. Cancer 2006, 106: 329-336.
7. 秦浩信, 太田洋二郎, 上野尚雄ら : 頭頸部化学放射線療法における口内炎発生頻度. 頭頸部癌 2007, 33(1) :48-53.

8. 太田洋二郎：がん治療による口腔合併症の実績調査及びその予防法の確立に関する研究。厚生労働省がん研究助成金報告集，2003.平成15年度15-23.
9. Chen CF, Wang RH, Cheng SN, Chang YC. : Assessment of chemotherapy-induced oral complications in children with cancer. Chen CF, Wang RH, Cheng SN, Chang YC. J Pediatr Oncol Nurs 2004, Jan; 21(1): 33-39.
10. Pereira Pinto L, de Souza LB, Gordon-Nunez MA, et al: Prevention of oral lesions in children with acute lymphoblastic leukemia. Int J Pediatric Otorhinolaryngology 2006, Nov;70(11):1847-1851. Epub Aug 17.
11. Djuric M, Hillier-Kolarov V, Belic A et al: Mucositis prevention by improved dental care in acute leukemia patients. Support Care Cancer 2006, Feb; 14(2):137-46. Epub 2005 Jul 22
12. Mahood DJ, Dose AM, Loprinzi CL, et al: Inhibition of fluorouracil-induced stomatitis by oral cryotherapy. J Clin Oncol 1991, 9(3): 449-452.
13. Rocke LK, Loprinzi CL, Lee Jk, et al: A randomized clinical trial of two different duration of oral cryotherapy for prevention of 5-fluorouracil-related stomatitis. Cancer 1993, 72(7) : 2234-2238.
14. Baydar M, Dikilitas M, Sevinc A et al: Prevention of oral mucositis due to 5-fluorouracil treatment with oral Cryotherapy, J Natl Med Assoc 2005, 97(8): 1161-1164.