

がん化学療法患者の口腔粘膜炎と食べられる口づくり・口腔ケア

石井良昌¹⁾ 工藤雅範²⁾ 佐藤百合子²⁾ 弥郡ありさ²⁾ 鳥羽瀬歩³⁾ 信田淳子³⁾

海老名総合病院 歯科口腔外科・NST室¹⁾ 歯科口腔外科²⁾ 歯科衛生科³⁾

いいい・よしまさ◎1990年、日本歯科大学卒業。同年、東京医科歯科大学第二口腔外科入局。2001年、海老名総合病院歯科口腔外科医長に就任。03年、東京医科歯科大学歯学部非常勤講師。05年、海老名総合病院診療部医局長。08年、同院歯科口腔外科部長。10年、同院NST室長兼務。12年、同院院長補佐兼務。13年、東京医科歯科大学歯学部臨床教授。日本静脈経腸栄養学会評議員、神奈川摂食・嚥下リハビリテーション研究会副会長、神奈川NST研究会世話人などを兼務する

はじめに

がん化学療法患者に使用する抗がん剤の副作用といえば、脱毛や骨髄抑制、嘔気、食欲不振、口腔粘膜炎や下痢など消化管粘膜障害が挙げられる。口内炎の痛み、頻回な下痢症状だけで食べる意欲が薄れてしまった経験がある読者も多いと思うが、消化管粘膜障害は臨床的に重要で、時に抗がん剤の用量制限毒性となる。その結果、減量や治療延期により治療効果が妨げられるばかりか、さらに口腔内の疼痛や摂食困難、栄養不良、脱水などの症状も引き起こし、患者のQOL(生活の質)が低下する。そのほかにも二次感染による重篤な感染症の原因となり得るため、その予防や治療は非常に重要である。

化学療法における副作用の発現部位

がん細胞は細胞分裂が活発なため、抗がん剤の多くは、細胞自体あるいは細胞の中にあるDNAに致命的な障害を及ぼすようにつくられている。そのため副作用として、がん細胞だけではなく毛根、骨髄造血細胞、口腔粘膜や消化管粘膜など頻りに細胞分裂を行なっている組織も抗がん剤の影響を受ける。副作用は抗がん剤の種類、投与量、回数や個人によって異なるので、我々は副作用に関する正しい情報を得てお

くことが重要である。そこで本稿では「がん化学療法による口腔粘膜炎」について述べる。

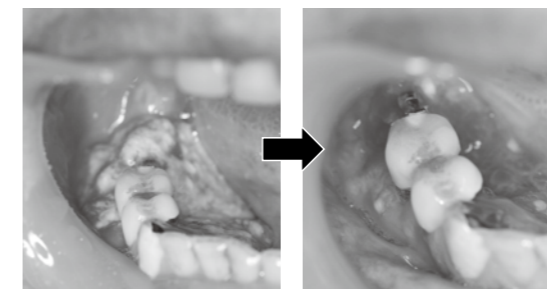
口腔粘膜炎とは(写真1、写真2)

一般的に口腔内の粘膜(舌、歯肉、唇や頬の粘膜など)に起きた炎症性疾患を口内炎という。①細菌感染によるもの、②ウイルス感染によるもの、③アフタ性口内炎、④その他(抗がん剤や放射線によるものなど)に分類しているが、抗がん剤や放射線によるものは一般的な口内炎の症状とは異なるため、「口腔粘膜炎」と呼ぶ。

口腔粘膜炎の症状は口内炎と同様に口腔粘膜の発赤、痛みや違和感、食事がしみるなどの症状のほか、口腔内の乾燥感や味覚の変化などの症状も出現する。口腔乾燥によりむし歯や歯周病の悪化がみられ、さらに抗がん剤の治療が進めば、より食事に関連した症状が悪化し、身



ビダーザ®1クール終了後30日
口腔粘膜炎グレード3: 摂食困難にて化学療法延期となった
写真1 70歳 女 骨髄異形成症候群



TS-1®内服 10日目
口腔粘膜炎グレード2
写真2 55歳 女 下顎歯肉がん

表1 口腔粘膜炎を起こしやすい抗がん剤

- 代謝拮抗剤
 1. フッ化ピリミジン系
(フルオロウラシル: 5-FU、テガフル・ギメラシル・オテラシ
ルカリウム: TS-1®、テガフル・ウラシル: UFT)
 2. その他(メトレキサート: MTX)
- アルキル化剤
 1. 白金製剤(シスプラチン: CDDP、カルボプラチン: CBDCA)
 2. その他(シクロホスファミド: CPA、メルファラン: L-PAM)
- 植物アルカロイド
 1. タキサン系(パクリタキセル: PTX、ドセタキセル: DOC)
 2. ビンカアルカロイド(ビンクリスチン: VCR)
 3. その他(エトポシド: VP-16)
- 抗がん剤性抗体
 1. アントラサイクリン系(ダウノルビシン: DNR、ドキシソルビシン:
DXR、エピルビシン: EPI)
 2. その他(プレオマイシン: BLM、アクチノマイシンD: ACT-D)

体的苦痛はもちろんのこと、イライラや不眠など精神的にも大きな苦痛を伴うこととなる。

1) 口腔粘膜炎のリスク因子

口腔粘膜炎のリスク因子として、化学療法に用いた抗がん剤の種類や投与量、治療内容、患者の状態などが挙げられる。口腔粘膜炎を起こしやすい抗がん剤を表1に示す。口腔粘膜炎の発現頻度は、固形がんに対して抗がん剤を使用する場合は25~55%、造血幹細胞移植に対する大量の抗がん剤を使用する場合は70~90%、抗がん剤と頭頸部への放射線治療併用時はほぼ100%の確率¹⁾と報告されているように、抗がん剤の投与方法や併用治療がリスク因子として大きい。

患者側のリスク要因として、①口腔衛生状態不良: むし歯、歯周病、義歯不適合、舌苔が多い、歯みがきや含嗽ができないなど、②免疫能低下: 高齢者、糖尿病、ステロイド剤の使用など、③栄養状態不良、④放射線治療の併用: 特に頭頸部悪性腫瘍患者は放射線治療による直接的な口腔粘膜障害、放射線性唾液分泌低下による口腔乾燥が口内炎を悪化させる、⑤喫煙: ニコチンは口腔粘膜血管の収縮をきたし口腔粘膜の血流量を低下させる、白血球・マクロファージの機能低下など免疫能低下を引き起こす、歯

表2 NCI-CTCAEv4.0(口腔粘膜炎の判定基準)

Grade 1	無症状または軽症：治療を要さない
Grade 2	中等度の疼痛：経口摂取に支障がない；食事療法を要する
Grade 3	高度の疼痛：経口摂取に支障あり
Grade 4	生命を脅かす結果：緊急処置を要する
Grade 5	死亡

表3 WHO scale (口腔粘膜炎の判定基準)

Grade 0	なし
Grade 1	口腔びらん・紅斑
Grade 2	口腔紅斑・潰瘍形成あるが固形物摂取可
Grade 3	口腔潰瘍形成あり 流動食のみ摂取可
Grade 4	経口栄養摂取不可

石の形成が促進され、嫌気性菌の増加をきたす環境が作り出され口腔細菌叢の変化をきたす、などがある。

2) 口腔粘膜炎の臨床経過

臨床経過は抗がん剤投与後数日～10日で口腔粘膜炎が発生し、2～3週間で徐々に改善する。しかし抗がん剤の多剤併用や、投与期間が長い場合は口腔粘膜炎の発生頻度が高まるばかりか、症状も重篤になる。

3) 口腔粘膜炎の判定基準

現在もっとも汎用されている判定基準は、NCI-CTCAE (National Cancer Institute-Common Terminology Criteria for Adverse Events) (表2)あるいはWHO scale (表3)である。WHO scaleは、栄養摂取の程度が考慮されるため、発症部位によって高くなる場合がある。

4) 検査項目について

口腔粘膜炎の早期発見の指標となる検査はないが、①血液検査：C 反応性蛋白(CRP)、白血球数(好中球数)、栄養指標(TP、Alb、TTRなど)、②細菌学的検査：口腔カンジダ症、③身体計測：体重、ACなど、測定値の検査が参考となる。いずれにしても口腔内は直接観察できるので注意深く頻回に観察することと、食事に関連した患者の訴えを聞き出していくことが重要である。

5) 口腔粘膜炎の鑑別疾患

①外傷性口内炎：不適合な義歯、歯や修復物の鋭縁によるもの、②ウイルス性口内炎：抗がん剤に伴う免疫能低下などで出現しやすい水疱性病変で、水疱が破れるとびらんや潰瘍に移行し疼痛が生じるもの、③口腔カンジダ症(写真3)：抗がん剤に伴う免疫能低下などにより通常は病原性の低い口腔常在菌のカンジダが日和見感染するもの、通常口腔粘膜に白苔を生じるが紅斑や潰瘍性病変となると疼痛も伴う、④薬疹または薬物性口内炎：抗がん剤も含む原因薬剤摂取後のアレルギー反応によって数時間以内に口唇、口腔粘膜に紅斑、びらんまたは水疱として生じるもの、⑤熱傷：熱い食事や飲み物の摂取により、限局的に発赤、腫脹、水疱形成、潰瘍形成を生じるもの、⑥口腔の結核：結核菌によって粘膜下に発生した結核結節が乾酪壊死に陥り、それが自潰して潰瘍を形成するもの、⑦ビスフォスフォネート(BP)系薬剤関連顎骨壊死(BRONJ)(写真4)：悪性腫瘍に伴う高カルシウム血症や多発性骨髄腫による骨病変、乳がん、前立腺がんなどの骨転移、骨粗鬆症に対して投与されるBP系薬剤による骨露出を伴う口内炎



写真3 口腔カンジダ症

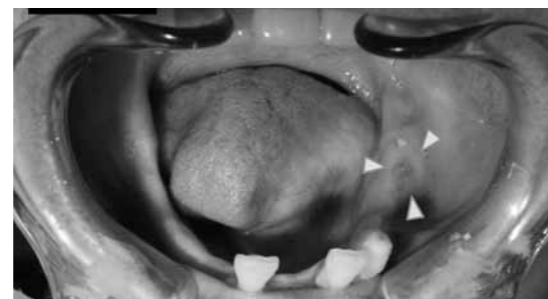
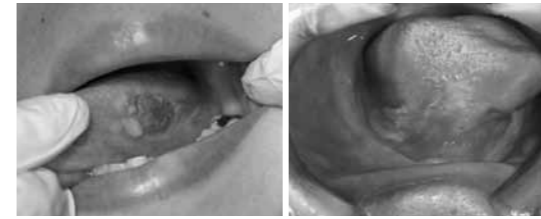
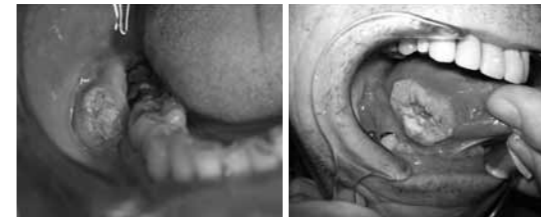


写真4 BP系薬剤関連顎骨壊死(BRONJ)



舌がん、口底がん



下顎歯肉がん、舌がん

写真5 口腔がんの病態写真

様症状を起こすもの、発症機序、予防法、対処法といまだ明確なものがないが、米国口腔外科学会²⁾ではほかの遅発性治癒性疾患と鑑別するため、1.BP系薬剤による治療を現在行なっているか、または過去に行なっていた、2.顎顔面領域に露出壊死骨が認められ、8週間以上持続している、3.顎骨の放射線療法の既往がない、のすべての特徴を満たすものと定義づけしている、⑧口腔がん(写真5)：本邦では舌60%、歯肉18%、口底10%、頬粘膜9%、口蓋3%に発生する顎や口の周囲にできるがんの総称、などが口腔粘膜炎の鑑別疾患として挙げられる。

口腔粘膜炎の予防方法

口腔粘膜炎は予防がもっとも重要である。口腔内を清潔に保つことは、口腔粘膜炎の二次感染の予防や重症化を避けることに役立つ。

1) 含嗽

含嗽による口腔粘膜炎の予防は、主に口腔内の保清、保湿を目的とする。殺菌消毒作用のある含嗽剤が主になるが、抗炎症作用・活性中和作用のある含嗽剤など複数の含嗽剤の使用が勧められている。主な含嗽剤とその使用方法を表4に示す。開始前は歯みがきを行なった後に含

嗽を毎食後、寝る前の1日4回以上は行なうが、開始後は起床時、毎食前後、就寝時などに1日7～8回が目安とされている。また悪心によるブラッシング不良や頻回な嘔吐により口腔内が酸性となりやすいので、含嗽は重要であるが含嗽のみでは限界があり、次に述べる口腔ケアも必要となる。

2) 口腔ケア

①口腔ケア：狭義では口腔衛生管理に主眼をおいた一連の口腔清掃と義歯の清掃で、広義では口腔のあらゆる働き(摂食・咀嚼・嚥下・構音・審美性・顔貌の回復・唾液分泌機能など)を健全に維持、改善または介護することとされている。そのなかで、口腔衛生管理を主眼とする器質的口腔ケア、口腔の機能維持・回復を主眼とする機能的口腔ケアとに分類している。ブラッシングによる物理的清掃や含嗽剤など薬液による化学的清掃とも大別している。口腔内の細菌叢はバイオフィルムを形成するために化学的清掃のみでは除去できず、物理的清掃による除去が必須となる。治療開始前から口腔細菌を可及的に減少させるために、歯科医院での歯石除去や歯ブラシ・舌ブラシなどを用いたセルフケアに努める。歯磨剤を使用するならばメントールやアルコールが含まれない低刺激性のものがよい。非頭頸部がん患者495名に対して早期に積極的な歯科の介入を行なうと、がん治療に関連する口腔の問題の発現頻度を38.7%から10.5%に減少することができた³⁾との報告もあ

表4 主な含嗽剤と使用方法

①ハチアズレ®・グリセリン 処方：ハチアズレ®10g(5包)、グリセリン60mL、精製水500mLに溶解する。 使用方法：1日5～8回、主に口腔乾燥時に使用する。
②ハチアズレ®・グリセリン・塩酸リドカイン 処方：上記のハチアズレ®・グリセリン含嗽剤に4%キシロカイン5～15mL添加する。 使用方法：口腔粘膜炎による口腔内疼痛時に使用する。1回20mLを2分間含みグチュグチュさせる。
③生理食塩水 処方：NaCl 9g、水1000mLに溶かす。 使用方法：口腔ケア介入が困難なほどの重症口腔粘膜炎に使用する。

る。
 ②ブラッシングの基本：抗がん剤治療により白血球数(好中球数)の低下や血小板数の低下などがみられることもあるため、歯肉炎の管理や歯肉出血などにも十分注意し、軟毛の歯ブラシを使用してブラッシングを行なう。歯ブラシは毛先を歯に垂直に押し当てて、横に細かく振動させるように動かす。大きく動かすと汚れは取れないばかりか歯肉に傷をつけたり、歯根表面をすり減らす危険性がある。歯ブラシの届きにくい歯と歯の間などの歯垢は、デンタルフロスや歯間ブラシなど歯面清掃補助用具が有用である。

3) 口腔内の冷却(クライオセラピー)

氷片などで口腔内を冷却することにより毛細血管を収縮させ、抗がん剤の口腔粘膜への薬剤移行を減少させる方法である。MASCC/ISOO Mucositis Guidelines©にも5-FU急速静注レジメンにおける有効性⁴⁾が示されている。また投与5分前から30分間氷片を口に含むことで有効との報告⁴⁾⁵⁾もある。ただし、口腔がんなどでは抗腫瘍効果の減弱につながる可能性がある⁶⁾ので注意が必要である。また、造血幹細胞移植において高用量メルファランを使用する患者でも、口腔粘膜炎を予防するためにクライオセラピーを行なうことが推奨されている^{4),6)}。

4) 保湿(乾燥予防)

口腔内の乾燥は口腔粘膜炎の発生や増悪因子と関連がある。保湿剤や市販の口腔内保湿ジェルなどを併用することも有効である。またシェーグレン症候群の治療薬のセビメリン塩酸塩水和物(CHH)を内服せずに外用薬として使用する口腔リンス法は、口腔乾燥症状の改善に有効であるが、がん化学療法を受ける患者を対象とした研究でも、CHH含嗽により口腔内を湿潤状態とすることができ、対照群よりも有意に口腔粘膜症状が低かったと報告している⁷⁾。

5) 禁煙

喫煙によって口腔粘膜炎が増悪する可能性がある⁸⁾ので禁煙を厳守する。

口腔粘膜炎の治療方法

口腔粘膜炎は、確立した治療法はなく、発症したら対症療法が主となる。

1) 含嗽および口腔ケア

治療においても含嗽と口腔ケアは継続する。含嗽剤は口腔内の保清、保湿に加えて消炎鎮痛、組織修復が主な目的である。口腔粘膜炎が発生すると疼痛により含嗽や口腔ケアも困難になるため疼痛が強いときには表4②ハチアズレ[®]・グリセリン・塩酸リドカインを用い、口腔ケアを継続するように努める。

2) 消炎および鎮痛薬

軽度から中等度の痛みには、前述の局所麻酔薬(リドカインなど)による含嗽に加え、アセトアミノフェンか、非ステロイド性抗炎症薬(解熱消炎鎮痛薬：NSAIDs)を使用する。中等度以上の痛みで除痛が困難な場合は麻薬系鎮痛薬を使用することもある。ただし、NSAIDsはシスプラチンなどの腎毒性のある薬剤との併用では、腎機能障害が増悪する可能性があり、注意が必要である。

骨髄抑制などの免疫能低下状態では、口腔カンジダ症やウイルス性口内炎が増悪することがあるので、ステロイド治療は使用方法に慎重さが求められる。

3) 粘膜保護

口腔乾燥からの粘膜保護は、前述の保湿剤に加え人工唾液などを補助的に使用するとよい。また、放射線治療に伴う口腔乾燥症状については、副交感神経を刺激して唾液の分泌を促すピロカルピン塩酸塩の投与も有効である。

4) 低出力レーザー

低出力レーザーを口腔内に使用すると、その特性から深部では吸収だけが起り表層で強い拡散が起こるため、口腔内に露出した部分(口腔粘膜)にのみ効果が得られる。低出力レーザーは、細胞の活性化やコラーゲン新生の促進、血流改善や血管新生の促進などに関与し、疼痛

表5 口腔粘膜炎のグレードと口腔ケアの実際 NCI-CTCAE ver.4.0

口腔粘膜炎のグレード NCI-CTCAE ver.4.0	セルフケア		医療者の介入ポイント
	含嗽	歯みがき 義歯の使用 疼痛管理	
Grade 1	無症状または軽症：治療を要さない	症状が強くない時期から含嗽開始、歯みがきは可能、義歯使用可能。	含嗽、口腔ケアの必要性と方法の説明。治療前と同様に歯みがきができているか確認する。
Grade 2	中等度の疼痛：経口摂取に支障がない；食事療法を要する	含嗽は局所麻酔薬含有へと変更する。疼痛には鎮痛薬も開始する。歯ブラシは小さめのものを使用し、歯肉や頬粘膜にはあまり強く当たらないようにする。歯磨剤がしみる場合には水だけにする。	口腔粘膜炎が出現し、潰瘍や偽膜がみられるようになったら、歯ブラシは小さめのものを使用するように指導する。局所麻酔含有の含嗽剤を食事直前に使用する。鎮痛薬の内服は30分前に行なう。
Grade 3	高度の疼痛：経口摂取に支障あり	含嗽は局所麻酔薬含有へと変更する。開口するだけでも疼痛がみられ、歯みがきはほとんど不可能。疼痛には麻薬を含め対応する。義歯も粘膜を傷めるため使用しない。義歯ブラシで洗い、義歯ケースで保管する。	口腔粘膜炎の症状が強い時期はセルフケアによる歯みがきも中止する。可能であれば1本みがき用ブラシを用いて歯面のみをケアする。疼痛の強い粘膜面には清掃前にキシロカインゼリーを塗布する。疼痛のある粘膜にスポンジブラシは使用しない。
Grade 4	生命を脅かす結果：緊急処置を要する		
Grade 5	死亡		

緩和効果をはじめ抗炎症効果、鎮静効果、創傷治癒促進効果がみられ口腔粘膜炎治療に応用されている。

口腔ケアの実際

表5に口腔粘膜炎のグレード(NCI-CTCAE ver.4.0)と口腔ケアの実際を示す。口腔粘膜炎の数や部位だけで疼痛の強さは表せない⁹⁾ので、患者の訴えから総合的に判断し、適切な口腔管理を行なうことが大切である。

<症例>

患者：72歳、男性。
経過：20X△年9月、全身倦怠感と食欲不振のためA病院入院、多発性骨髄腫疑いの精査加療目的で10月中旬、当院血液内科へ転院となった。前医入院前はPerformance status (PS)0であったが、転院時にはPS2であった。血液検査データではTP21.9g/dl、Alb2.3g/dl、Hb 6.9g/dl(前医9月中旬：TP13.1g/dl、Alb 2.8g/dl、Hb6.9g/dl)とTP高値と貧血を認め、多発性骨髄腫の診断にて輸血を行なった。10月下旬からHDD (high-dose dexamethasone) 療法を施行し、11月初旬からボルテゾミブ(ベルケイト[®])1サイクル施行したが、奏功しなかった。本剤の副作用として口内炎発現頻度1.8～19.5%と報告されているが、投与後8日目に口腔粘膜の違和感がみられたため、食形態を常食からペースト状にし、冷ました状態での提供に

変更した。しかし9日目には血小板数は142,000と正常値であったが、口腔粘膜炎と口腔内の出血をきたした。口腔内多量の出血および痂皮により食事摂取も困難となったため、当科での専門的口腔ケアを依頼され介入した。口唇から口蓋、口腔内に多量の痂皮(写真6、①②)を認め、また歯肉、口唇から出血もみられた。口腔粘膜炎グレード3の状態であり当然経口摂取困難となり、他経路での栄養管理を考慮したが、不穏も強い¹⁰⁾ため中心静脈栄養(TPN)や経鼻胃管(NG)での栄養管理は行なえなかった。ビタミン剤を混注した末梢静脈栄養(PPN)管理とし、口腔内の保湿を図りながら口腔ケアを継続した。介入当初は誤嚥予防のためギャッジアップ30°、頸部は枕の上にバスタオルを入れ、頸部前屈位となるようにした。また、本症例では認知症のため含嗽はできなかった。器具は歯面には



①介入時11月下旬 ②介入時11月下旬 ③12月初旬

写真6 症例 多発性骨髄腫 72歳 男



翌年1月初旬

写真7 症例 多発性骨髄腫 72歳 男

歯ブラシを、粘膜面は綿球とスポンジブラシを使用した。またケア時の口腔粘膜の痛みに対しては、まずキシロカインゼリーやキシロカインビスカスの塗布を行ない、それからオーラルバランスなどで保湿を行ない、口腔ケア、最後に保湿を行なうという手順であった。全身状態は改善せず経口摂取困難な状態であったが、ケア開始10日目(写真6、③)には口腔内出血も徐々に落ち着き、口腔環境も改善した。12月中旬に不穏状態が落ち着いたためTPNでの管理を開始したが、口腔ケアは継続した。12月下旬には、昼だけであったがゼリー食の経口摂取が可能となり、翌年1月初旬(写真7)には一度断念したサリドマイド製剤(サレド)の内服治療を開始できた。しかし、1月中旬には全身状態の悪化をきたし不幸な転帰となった。

食事・栄養管理の工夫

がん化学療法の開始前から口腔粘膜炎の発症時の食事の工夫を説明することで、早期の対応が可能となり痛みを和らげることができる。一般的にもっとも粘膜症状を招きやすいのは塩味

であるので、しみると感じたら薄味にすることを心がける。そのほか熱いものも刺激となるので室温程度に冷ましたものにする、パサパサした食品で口腔粘膜を傷つけることもあるので小さく軟らかめで口当たりよく調理する、トロミをつけてまとめやすくする、果物など酸味の強いものは控える、など飲み込みやすく食べやすいように調理を工夫する。また、栄養を十分摂取することが全身状態の改善や口腔粘膜炎の改善に寄与するため、経口摂取が困難な場合は経管栄養や経静脈栄養にて補う。それでも十分な栄養摂取が困難な場合は中心静脈栄養へ移行する場合もある。近年、成分栄養剤(エレンタール)をがん化学療法患者に用いると、グルタミンの粘膜炎修復効果により口腔粘膜炎が軽減されたという報告もみられている。ゼリー状やシャーベット状にすれば経口摂取が困難なグレード3でも提供でき、また、1回で300kcalの栄養摂取が可能となることは栄養管理としても有効な方法である。

まとめ

たかが口腔粘膜炎であっても、経口摂取可否は栄養管理上のみならず抗がん剤などの選択・開始時期にも重要なこととなる。がん化学療法患者のQOLの向上に、口腔ケアを含めた口腔機能維持により口腔粘膜炎を予防・軽減させ、食べられるときに「食べられる口」を準備しておくことが大切である。

【参考文献】

- 1) Naidu MU, Ramana GV, Rani PU, et al: Chemotherapy – induced and/or radiation therapy – induced oral mucositis. Complicating the treatment of cancer. Neoplasia 6: 423-431 2004
- 2) American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons Position Paper on Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws. J oral Maxillofac Surg; 65: 369-376. 2007
- 3) Sonis S, Kunz A. : Impact of improved dental services on the frequency of oral complications of cancer therapy for patients with non-head-and-neck malignancies. Oral Surg Oral Med Oral Pathol. ;65 (1):19-22. 1988
- 4) MASCC/ISOO: EVIDENCE- BASED CLINICAL PRACTICE GUIDELINES FOR MUCOSITIS SECONDARY TO CANCER THERAPY 2013
- 5) Roche LK., Loprinzi CL., Lee JK., et al:A randomized clinical trial of two different durations of oral cryotherapy for prevention of 5-fluorouracil-related stomatitis. 72 (7), 2234-2238, 1993
- 6) Keefe DM., Schubert MM., Elting LS., et al: Updated Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Treatment of Mucositis. Cancer 109 (5):820-831, 2007
- 7) 吉川千鶴子:がん化学療法における塩酸セビメリン含嗽の口内炎予防効果の検証 基盤研究(C) 2008~2010 科学研究費補助金研究成果報告書 2011