

化学療法・放射線治療の有害事象

粘膜炎の基礎と予防

耳鼻科看護師勉強会 2009.07.29 新潟

がん口腔ケア研究会 <http://canceroralcareworkshop.web.fc2.com/>

Contents

- 粘膜炎予防・口腔ケアの意義
- 抗癌剤・放射線による粘膜炎発生機序と増悪因子
- 口腔ケアと冷却療法
- 粘膜炎に対する支持療法の最新ガイドライン(Cancer 2007)

頭頸部癌治療における 粘膜炎発生率



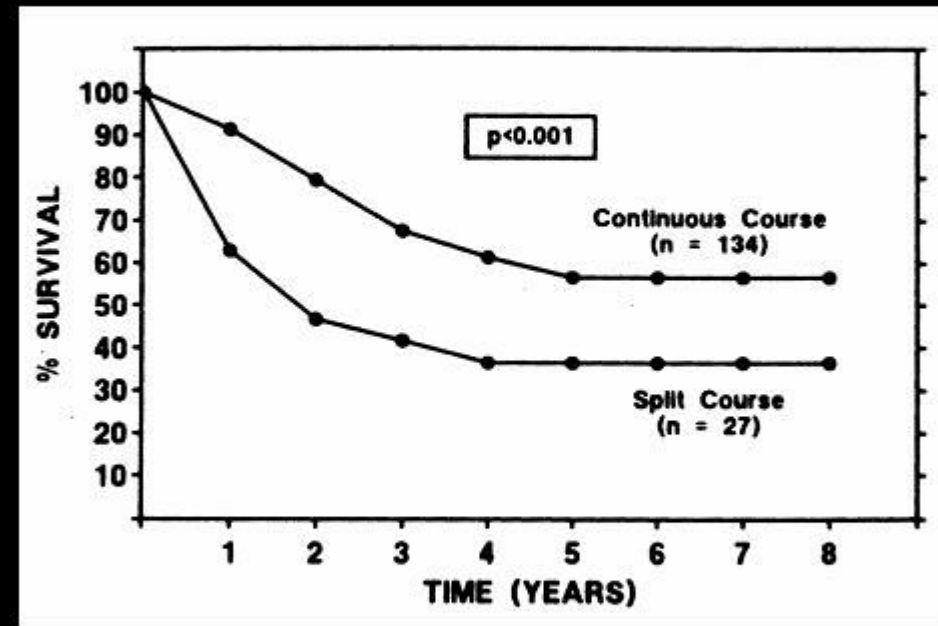
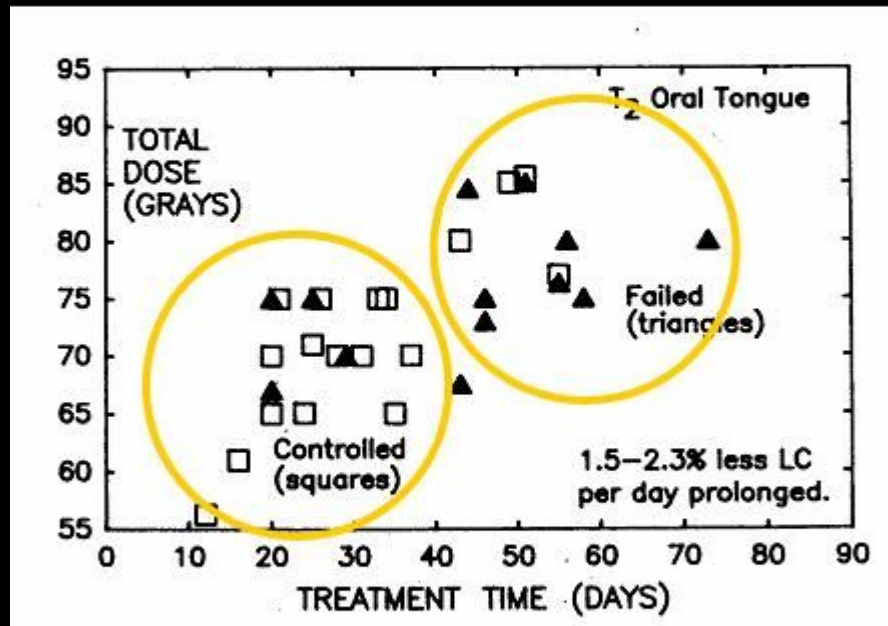
Incidence and Severity of Mucositis in Patients Receiving
Chemotherapy and/or Chemoradiotherapy for
Head and Neck Cancer

TREATMENT	NUMBER OF PATIENTS	INCIDENCE OF	
		MUCOSITIS (ANY GRADE)	GRADE 3/4 MUCOSITIS
Total ^a	6,181	80%	39%
Conventional RT	2,875	97%	34%
Altered fractionation RT	1,096	100%	57%
Chemoradiotherapy ^b	1,505	89%	43%
Chemotherapy only	318	22%	0%

J Supportive Oncol 2004 より抜粋

- 当院で耳鼻科で行われるがん治療は辛い治療

粘膜炎予防・口腔ケアの意義



I J Radiation Oncol Biol Physic 1992 より抜粋

放射線治療や化学療法を休止し延長すると治療成績が低下

粘膜炎予防・口腔ケアの意義

Table 2. Univariate analysis of clinical and therapeutic factors (152 patients)

	No. of patients	% 5-year locoregional control	P
Clinical factors			
Age			
<59/≥59 years	77/75	57/56	0.79
Gender			
Male/female	124/28	58/54	0.67
WHO performance status			
0/1/2-3*	65/59/28	66/50/49	0.03†
Tumor subsite location			
Tonsillar fossa/others	75/77	56/58	0.73
Tumor differentiation			
Well/moderately/poor/unknown	55/47/33/17	59/49/60/62	0.69†
AJCC stage			
Stage I-II/III/IV	37/43/72	70/57/48	0.011†
Therapeutic factors			
RT fractionation			
Conventional/accelerated	61/91	47/61	0.02
Chemotherapy			
No/yes	100/52	60/50	0.10
<u>Overall treatment time</u>			
<44 days/≥44 days	77/75	63/48	<u>0.008</u>
<u>RT interruption</u>			
No/yes	99/53	66/37	<u><0.0001</u>

* Unknown status included in category 2-3.
† Test for linear trend.

I J Radiation Oncol Biol Physic 1999 より転載

放射線治療や化学療法の延期の有無が治療効果を一番左右する

経験上、治療延長の理由の大部分は粘膜炎関連の有害事象であったことから、がん治療における粘膜炎予防の重要性が言われるようになり予防処置として口腔ケアが推奨されるようになった

粘膜炎予防・口腔ケアの意義

治療延長の理由は本当に粘膜炎？

化学・放射線療法の休止・中断の理由

原発		照射法		線源		口腔線量	併用 化学療法	
舌	口底	術後	単独	X-ray	Co-60	Gy(計画時)	+	-
36	15	41	10	46	5	28-74 (50-74)	24	27

休止・中断			休止・中断の理由		
休止	中断	なし	疼痛	発熱	不安
4	5	42	5	5	2

勝良、他. JASTRO 17: 95. 2005

9/51症例(20%)が休止・中断し、原因は疼痛(粘膜炎)、発熱(肺炎)、不安による拒否

粘膜炎予防・口腔ケアの意義

口腔ケアは治療延長予防に効果的？

	休止・中断			P値
	休止	中断	なし	
口腔ケアなし群 (34)	4	5	25	0.02
口腔ケア群 (17)	0	0	17	

勝良、他. JASTRO 17: 95. 2005

- 患者を口腔ケアの有無で分けたところ、休止・中断症例はすべて口腔ケアなし症例
- 口腔ケアにより休止・中断するような疼痛、発熱の出現なし



口腔ケアにより治療の休止(延長)・中断が予防できる

粘膜炎と医療費・入院期間

Correlation of Peak Mucositis Score With Selected Clinical and Economic Parameters in Patients Receiving Hematopoietic Stem-Cell Transplantation

PARAMETER	PEAK ORAL MUCOSITIS ASSESSMENT SCALE (OMAS) SCORE ^a			
	0-0.99	1.00-1.99	2.00-2.99	3.00-5.00
Number of febrile days ^b	2.1	2.9	3.9	5.4
Patients with significant infection	17.0%	29.0%	48.0%	75.0%
Number of TPN days ^b	4.3	6.8	9.5	13.6
Total hospital days ^c	26.9	29.4	32.3	36.2
Total hospital charges	\$73,095	\$96,825	\$123,446	\$162,228

*J Clin Oncol 2001, J Natl Cancer Inst Monogr 2001, Cancer 2003をまとめた表
J Supportive Oncol 2004 より抜粋*

粘膜炎が gradeが高いほど

- ・ 発熱期間が長い
- ・ 感染症発生率が多い
- ・ IVH期間が長い
- ・ 入院期間が長い
- ・ 入院費用が高い

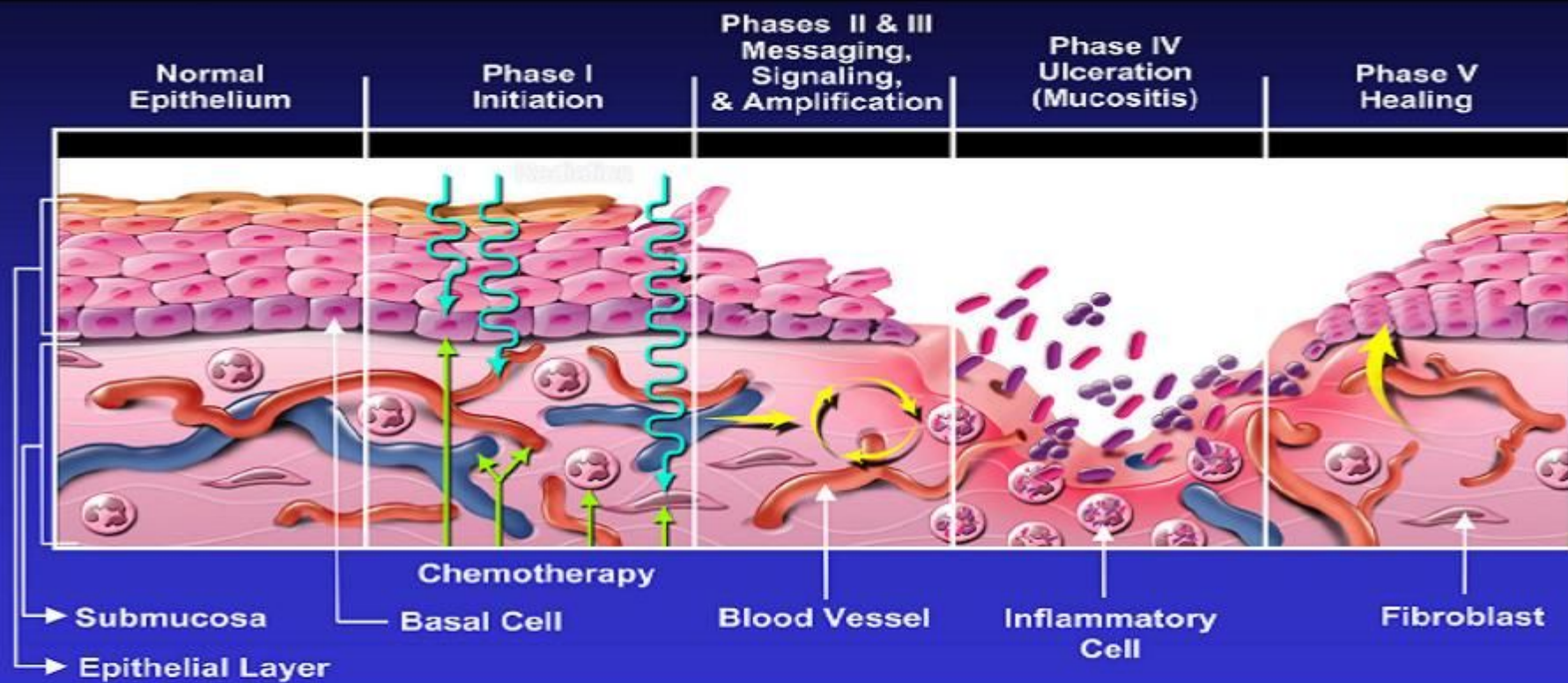
粘膜炎や肺炎を極力抑えることにより

- ・ 治療成績低下を抑制
- ・ 患者 QOLを維持
- ・ 入院期間を短縮
- ・ 医療費の増加を抑制



癌治療をより快適に受けることができ、
治療の質、病棟の質が向上する

粘膜炎の発生機序



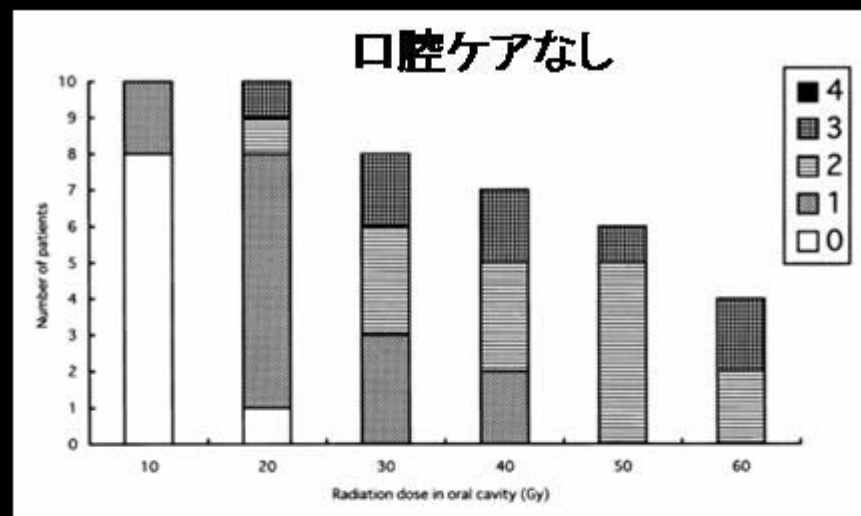
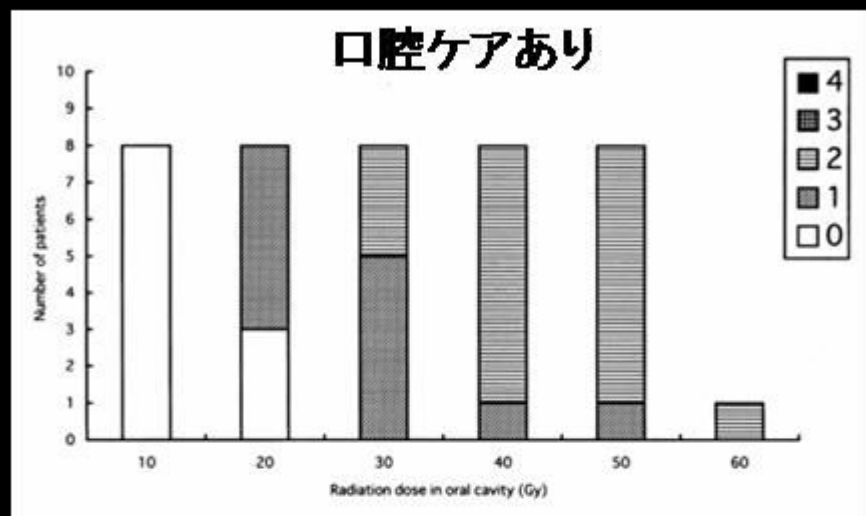
- Primary (直接的なもの):**
 - 基底細胞障害 → アポトーシス → 潰瘍形成 (粘膜炎)
 - フリーラジカル → 細胞・血管障害 → サイトカイン・炎症性細胞浸潤 → 浮腫
- Secondary (二次的なもの):**
 - 細菌感染・ウイルス感染・真菌感染 → サイトカイン・炎症性細胞浸潤 → 粘膜炎増強

サイトカイン血中濃度は粘膜障害と相関！！

粘膜炎予防における口腔 ケアと冷却療法の意義

- **冷却療法**は炎症誘導性のサイトカインや炎症細胞浸潤の発生を抑制し**粘膜潰瘍形成期を遅らせることが目的**
- **口腔ケア**は口腔内細菌の**粘膜潰瘍への影響を少なく**することで、癌治療に起因する**疼痛、出血を減少させ、ゼプシス等の全身感染症を引き起こすような軟組織感染を予防することが目的**
- **口腔内合併症を予防**することによりがん治療の延期や中断による**治療成績の低下を予防**

口腔ケアにより



勝良、他. JASTRO 12: 229-235. 2000から抜粋

- ・口腔と上部食道に放射線を投入された患者の放射線治療中の粘膜炎の重篤度の推移を口腔ケアされた群と口腔ケアされなかった群を比較
- ・口腔ケアは粘膜炎の悪化を遅延
- ・口腔ケアにより経口摂取が維持
- ・口腔ケアにより放射線治療の休止・中断が予防

粘膜増強の主たる要因は不良な口腔衛生による細菌感染
口腔ケアは経口摂取を可能とし、患者QOLの維持に役立つ

化学放射線療法 50Gy時(5週目)



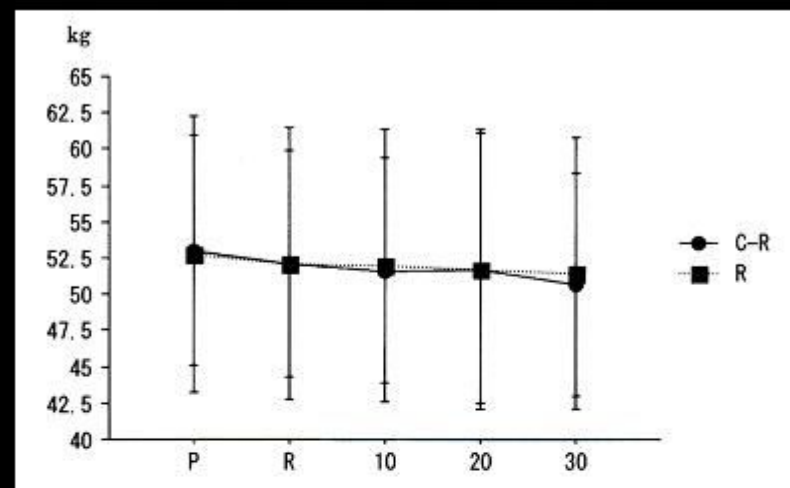
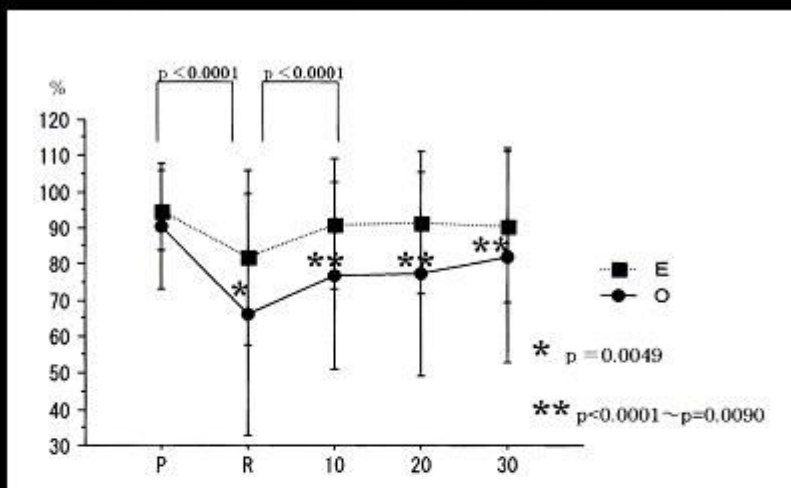
口腔ケアあり



口腔ケアなし



粘膜炎の対症療法のみを行うと



玉村 裕保 他. JASTRO 17:169-175. 2005から抜粋

- 粘膜炎症状の訴えがあり、嚥下障害を認めたとき、口内炎緩和処置(Alloid GとSalcoat)を行ったときの食事量、体重と粘膜炎との関係
- 粘膜炎緩和により経口量が回復
- 体重、血清総タンパク、アルブミン値に大きな減少なし
- 口腔に放射線が投入されている場合、回復がさほど良好でない
- 5/214例(約2%)に2次的肺炎等の急性感染症で治療の休止



**食事摂取量減少の主原因は粘膜炎
口腔症状が無くとも肺炎予防のため口腔ケアは必要**

なぜ口腔ケアは肺炎予防に有効？

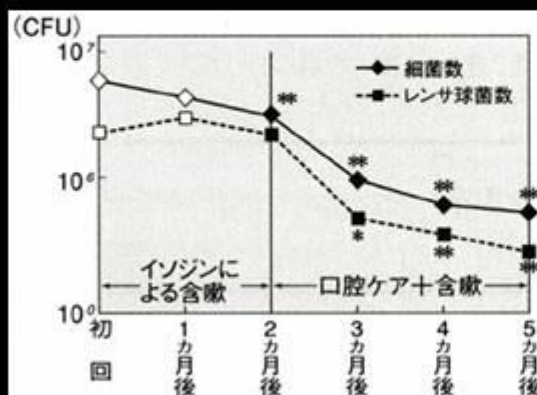


図1 咽頭細菌数の推移
(反復測定による1元配置分散分析 * $p < 0.05$ ** $p < 0.01$)

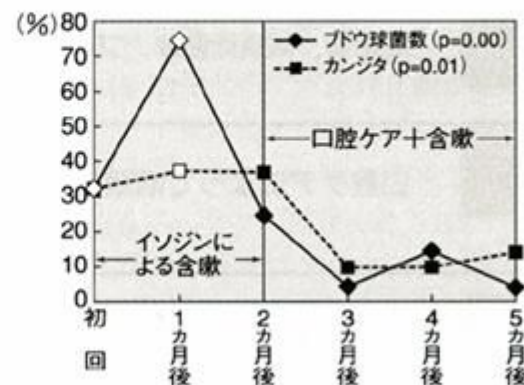


図2 細菌の検出者率の推移
(CochranのQ検定)

石川, 他. 厚生労働省 平成10年度老人保健強化推進特別事業 1999年から抜粋

- 2ヶ月間は含嗽のみを行い、3ヶ月目から週1回の口腔ケアを加え、咽頭後壁の細菌数を計測した
- 咽頭部の細菌総数、レンサ球菌数、ブドウ球菌数、カンジダ数が有意に減少した。
- 37.8°C以上の発熱者数も減少した。

➡ 口腔のケアは口腔のみならず咽頭部細菌の減少に寄与
口腔ケアで急性呼吸器感染症の主因であるブドウ球菌を減少

冷却療法の効果と *evidence*

冷却療法のプロトコールと *evidence*

- ・ 5FU静注15分前から終了後90分まで10-20分置きにアイスバーと冷水で口腔内を冷却
- ・ Grade 2,3は冷却群が11%、冷却なし群が86%、冷却群の1例に吐き気の副作用
Support Care Cancer. 2005
- ・ 冷却療法で中咽頭癌化学放射線治療患者の粘膜炎の訴えが50%軽減
Clin Oncol.1991, Eur J Cancer B Oral Oncol.1994
- ・ 冷却時間 30分と90分のRCTで副作用抑制効果に差がなかった
Cancer. 1993
- ・ 5FU持続投与や半減期の長い抗癌剤には冷却療法は有効ではないかも知れない
Cancer 2004

冷却療法の効果

勝良、他 JASTRO 2005

Grade	0	1	2	3	4
粘膜炎	なし	紅斑	斑状色脱	癒合色脱	壊死・潰瘍
嚥下困難	なし	通常の食事	粥食・ 経口流動	経管栄養・ 輸液	完全閉塞・ 出血性潰瘍
疼痛	なし	軽度、 機能障害なし	中等度、 日常生活に 支障なし	高度、 日常生活に 支障あり	活動不能

	粘膜炎					嚥下困難					疼痛						
	0	1	2	3	P値	0	1	2	3	4	P値	0	1	2	3	4	P値
冷却単独群 (25)	0	10	14	1	0.01	0	0	11	14	0	0.19	0	0	15	10	0	0.02
管理併用群 (17)	0	14	3	0		0	0	11	6	0		0	0	16	1	0	

- 冷却療法に口腔ケアを加えることで大部分を grade2の粘膜炎に抑制
- 冷却療法に口腔ケアを加えることで大部分の経口を維持
- 冷却療法に口腔ケアを加えることで大部分を 中等度の疼痛に抑制

冷却療法のみでは効果的な粘膜炎・疼痛抑制効果は低い
冷却療法と口腔ケアを併用する事で効果的
5FUの持続投与の場合、投与後15分で最大血中濃度、6時間後に定常状態、冷却は投与15分前から始め最低6時間

口腔粘膜炎を伴う患者ケアのための根拠に基づいた臨床診療ガイドライン

1. 口腔粘膜炎

標準口腔ケアと良い臨床診療

1. 口腔ケアプロトコールとチームの評価と集学的なチームアプローチ、放射線治療・化学療法による粘膜炎の重篤度を押さえるための患者教育とスタッフ教育、通常の歯ブラシに置き換わる軟毛ブラシによるブラッシングをプロトコールに含む、臨床診療は口内痛と口腔衛生を定期的に評価するための正しいツールを使うことを含む、治療と経過観察のあらゆる時期を通し歯科医師の参加は必要不可欠
2. 造血幹細胞移植が行われている患者の口腔粘膜炎痛のために選ばれる治療としてモルヒネによる患者コントロールによる鎮痛を推奨、患者自身の報告のための正しいツールを使用した口内痛の定期評価は必須

放射線治療: 予防

3. 粘膜障害軽減のための3DRTと正中ブロックの使用を推奨
4. 中程度照射される頭頸部癌患者の粘膜炎の予防にはベンジダミン使用を推奨
5. 頭頸部固形癌に対する粘膜炎予防のためにクロルヘキシジンを使用しないことを推奨
6. 粘膜炎予防のために抗菌性トローチ剤を使用しないことを推奨

放射線治療: 治療

7. 粘膜炎治療のためにスクラルファートを使用しないことを推奨

標準化学療法: 予防

8. Bolus 5FUによる粘膜炎予防のために口腔冷却療法を5分前から30分行うことを推奨
9. Bolus edatrexateによる粘膜炎予防のための20-30分程度の口腔冷却療法の使用を示唆
10. 粘膜炎予防のためにアクロシビルをルーチンに使用しないことを推奨

標準化学療法: 治療

11. 確立された粘膜炎の治療のためにクロルヘキシジンを使用しないことを推奨

その他

22. 放射線食道炎の治療にスクラルファートを使用することを示唆
23. 5FUによる食道痛予防のためにラニチジンまたはオメプラゾールの使用を推奨
24. 食道炎予防のためにグルタミンを使用しないことを推奨

まとめ

- 治療の延期や休止は予後に強く関連
- 休止・中断の主因は粘膜炎による疼痛と誤嚥性肺炎
- 冷却療法は炎症誘導性のサイトカインや炎症細胞浸潤の発生を抑制し粘膜潰瘍形成期を遅らせることが目的なので化学療法または放射線治療開始前に始める
- 口腔ケアは口腔内細菌の粘膜潰瘍への影響を少なくすること、癌治療に起因する疼痛、出血を減少させること、そして、セプシス等の全身感染症を引き起こすような軟組織感染を予防することが目的であり粘膜炎予防で最も重要な支持療法
- 粘膜炎増強時の治療法はない、予防しかない