

1) 化学療法前に行うべきこと

化学療法は、殺細胞性抗悪性腫瘍薬や分子標的薬を用いてがん治療を行う方法です。全身治療である化学療法では、抗がん薬が全身に影響を及ぼすため、口腔の有害事象は全身の有害事象の一症状として発症します。

化学療法における口腔機能管理では、口腔内の治療はもちろんのこと、口腔を清潔に保ち、口腔機能（摂食のための捕食機能、咀嚼機能、嚥下機能など）を保つように管理していくことが重要です。化学療法の副作用である口腔粘膜炎が出現し、唾液分泌が減少すると、口腔内の疼痛や味覚低下が起こり、食事摂取ができなくなり、咀嚼機能が低下します。また、咽頭部に粘膜炎が出現すると、疼痛などにより嚥下がしにくくなります。さらに、抗がん薬自体での味覚異常が出現したとき、悪心のコントロールが不十分なとき、強い倦怠感が続くときなどは、食事摂取しにくくなります。これにより摂食機能が衰えるなど、口腔機能の低下をきたすことがあります。

口腔内を清潔に保つための口腔清掃については、患者が知識不足であれば、不十分となります。また、化学療法の副作用による倦怠感や、口腔粘膜炎などによる口腔内の疼痛が強いときには、患者本人による十分な口腔清掃を行うことができない可能性もあります。

そのため、化学療法が行われる前に患者の口腔機能をアセスメントし（⑥周術期口腔機能管理計画書、「術前の口腔機能管理のポイント」p.54 参照）、患者に口腔機能についての介入や必要な知識を教育しておくことが重要になるのです。

2) 化学療法前の口腔機能管理の必要性

化学療法による口腔内の有害事象は、多くの複雑な因子が複合して起こります。特に口腔粘膜炎は、化学療法を受ける患者の約 30～40% に出現します¹⁾。健康なときであれば傷ついた粘膜は速やかに再生しますが、抗がん薬はその機能を阻害してしまいます。口腔粘膜炎は疼痛と食事の摂取困難によって患者の QOL を低下させるだけでなく、管理が不十分な場合は二次感染を引き起こし、重篤になると化学療法の治療そのものが延期や中止になることもあります。

化学療法前より効果的なオーラルケアを実施することで、口腔内の有害事象である粘膜障害を最小にし、感染を防ぐことが可能です。

(1) 化学療法・放射線療法による口腔粘膜炎の発生機序²⁾

口腔粘膜炎は単に放射線や抗がん薬による直接的なダメージだけでなく、炎症性サイトカインの増幅に起因する組織障害や潰瘍表面の細菌コロニー形成による口腔内細菌叢の破綻が関与しています。その結果、グラム陰性桿菌が増加し、その内毒素（エンドトキシン）がさらなる潰瘍増悪を引き起こすという複雑な過程で重症化していきます。そのため、患者の自覚症状（訴

え) や口腔内の所見は医療者間において共通の理解にしておく必要があり、その際には有害事象共通用語規準 (CTCAE、次ページ表1) を用いてグレードで評価を行うことが有効です。

a. 口腔粘膜炎のメカニズム (5段階、図1)

第1相：開始期

放射線療法や化学療法により活性酸素が発生し、直接的に DNA を損傷するため、細胞の増殖抑制や細胞死が起こる。

第2・3相：シグナル伝達・増幅期

活性酸素は上皮層や粘膜下層にも作用し、炎症性サイトカインを放出することにより、細胞死が起こる。炎症性サイトカイン自体がさらなる炎症性サイトカインを誘導するポジティブフィードバックにより、さらに炎症が進行する (一次性口内炎、図2)。

第4相：潰瘍期

上皮層は欠損し (潰瘍形成)、潰瘍表面に細菌コロニーが形成される。口内細菌叢の変化によりグラム陰性桿菌が増加し、その内毒素は潰瘍をさらに悪化させる。(二次性口内炎、図3)。

第5相：治癒期

細胞の増殖・分化により、新しい粘膜が再生され、正常な口腔細菌叢が定着する。

その他

抗がん薬によるアレルギーで口腔粘膜炎が出現することがある (図4)。

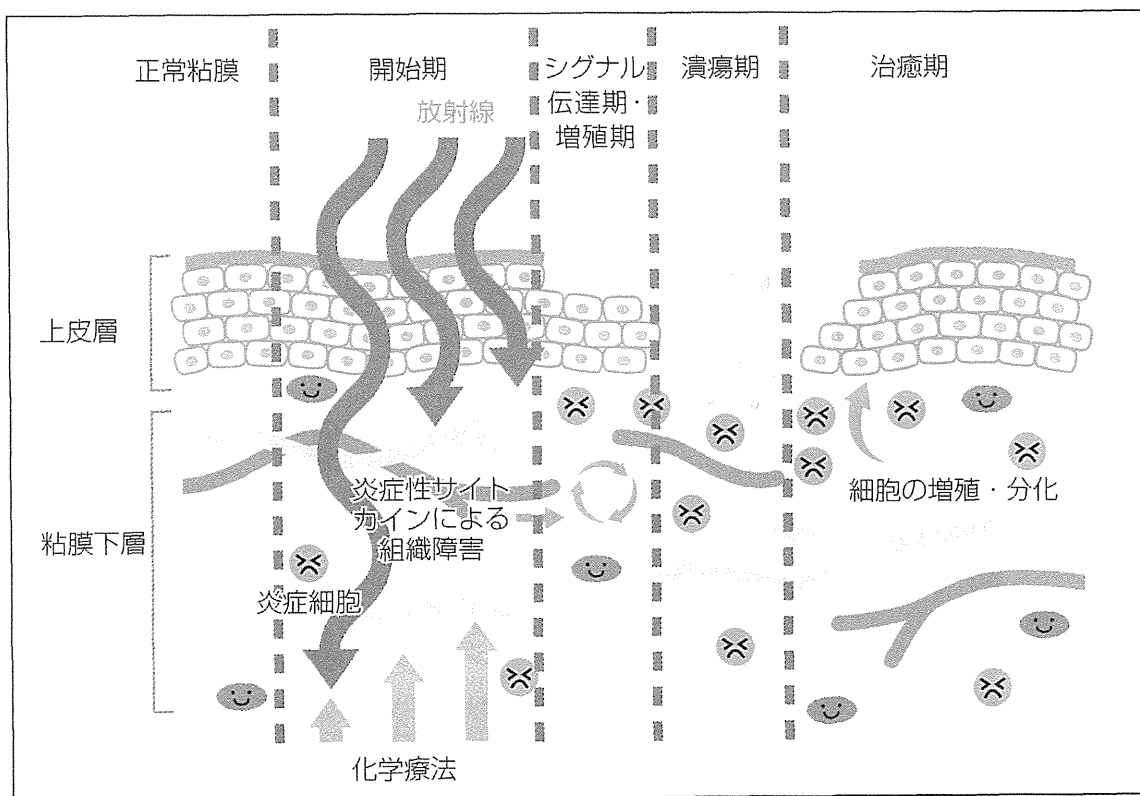


図1 口腔粘膜炎のメカニズム

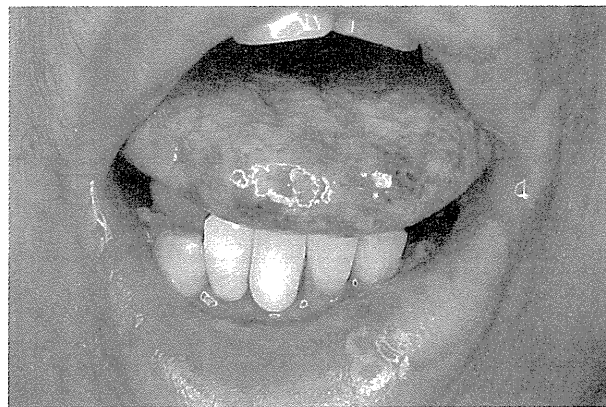
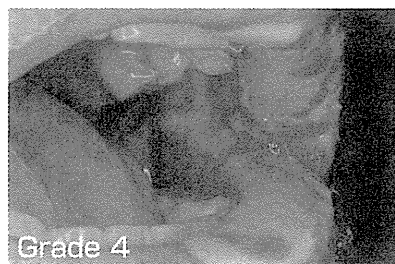
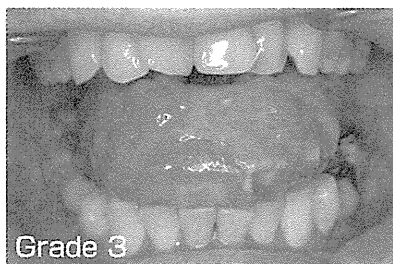


図2 (左上) 一次性口内炎
 図3 (右上) 二次性口内炎
 図4 (左下) アレルギー反応による口腔粘膜炎

表1 口腔粘膜炎のグレード分類 (CTCAE ver4.0)

下の写真は各グレードの口腔内の状況。

| Grade | 症状など |
|-------|-----------------------------|
| 1 | 症状がない、または軽度の症状がある；治療を要さない |
| 2 | 中等度の疼痛；経口摂取に支障がない、食事の変更を要する |
| 3 | 高度の疼痛；経口摂取に支障がある |
| 4 | 生命を脅かす；緊急処置を要する |
| 5 | 死亡 |



3) 口腔粘膜炎のリスクファクター

(1) 口腔粘膜炎を起こしやすい抗がん薬

DNA 合成過程を傷害する抗がん薬は口腔粘膜傷害作用が最も強いですが、薬剤の種類だけで口腔粘膜炎のリスクが予測できるわけではありません。

口腔粘膜炎を起こしやすい抗がん薬を表2に示します³⁾。

表2 口腔粘膜炎を起こしやすい抗がん薬

| 抗がん薬の種類 | 抗がん薬名 (商品名) |
|-----------|---|
| 抗がん性抗生物質 | ブレオマイシン (ブレオ [®])、ダウノルビシン (ダウノマイシン [®])、ドキソルビシン (アドリアシン [®])、アクチノマイシンD (コスメゲン [®]) |
| 植物性アルカロイド | イリノテカン (カンプト [®] ・トポテシン [®])、エトポシド (ベプシド [®] ・ラステッド [®]) |
| 代謝拮抗薬 | 5-フルオロウラシル (5FU [®])、メトトレキサート (メソトレキセート [®])、テガフル・ギメラシル・オテラシル (ティーエスワン [®])、カペシタビン (ゼローダ [®])、シタラビン (キロサイド [®]) |
| アルキル化薬 | メルファラン (アルケラン [®])、シクロホスファミド (エンドキサン [®]) |
| プラチナ系 | シスプラチン (ランダ [®] 、ブリプラチン [®] など) |
| タキサン系 | パクリタキセル (タキソール [®])、ドセタキセル (タキソテール [®]) |
| mTOR 阻害薬 | エベロリムス (アフィニトール [®])、テムシロリムス (トーリセル [®]) |

(2) 粘膜を変性させる薬剤や治療

化学療法と併用で、表3の治療や薬剤を使用していると、口腔粘膜炎の発症リスクが高くなります。そのほかにも表4に示すような患者の状態によってもリスクが高くなることにも注意が必要です⁴⁾。

表3 粘膜を変性させる薬剤や治療

| 治療・薬剤名 | 粘膜変性の状態 |
|----------------------|-----------------|
| 酸素療法 | 粘膜面の乾燥 |
| 抗コリン薬 | 唾液分泌の減少 |
| フェニトイン | 歯肉の過形成 |
| ステロイド薬 | 真菌の異常増殖 |
| 全身放射線照射や頭頸部領域への放射線療法 | 放射線治療 (p.64) 参照 |

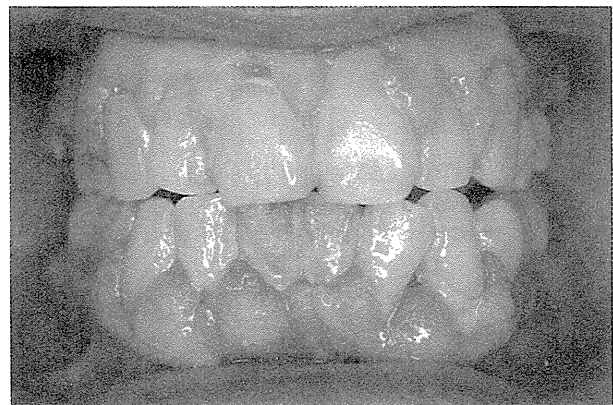


図5 歯肉の過形成

表4 その他のリスクファクター

| 患者の状況 | 口腔内の状態 |
|------------------|---|
| 歯科疾患や口腔内の不衛生 | 易感染性 |
| 義歯不適合 | 不適合な義歯は粘膜を刺激し、粘膜の被覆結合性を傷害する |
| 高齢者 | 唾液分泌の減少、粘膜再生回転の低下、歯周炎の増加 |
| 小児 | 未熟な免疫反応、細胞増殖が活発であること、造血器腫瘍の有病率が高い |
| 飲酒や喫煙歴 | アルコールと煙草は粘膜に炎症性刺激を与える |
| 栄養不良 | 粘膜の治癒が遅れる、精製糖を多く含む食品によってう蝕となる |
| 刺激性の強い食品の摂取 | 粘膜が充血し傷害を受ける |
| 脱水 | 粘膜の被覆結合が変性する |
| 頭頸部がん | 手術後に放射線療法を受ける頭頸部がん患者は、特にリスクが高い |
| 白血病、リンパ腫、造血幹細胞移植 | 口腔粘膜炎を生じる可能性の高い薬剤が用いられ、同時に好中球減少が遷延するため、リスクが高まる。また二次的な日和見感染に罹患しやすくなる |
| 肝障害や腎障害 | 抗がん薬の代謝や排泄が適切に行われない |
| 粘膜を傷害しやすいさまざまな治療 | 傷害部位からの二次感染 |

4) 化学療法前の歯科治療の必要性

(1) 骨髄抑制時のう蝕の危険性

重度のう蝕（図6）や歯周炎の治療が完治していない状態、つまり感染した病巣をもったまま免疫抑制や骨髄抑制の強い化学療法を受けると、歯や周囲組織に感染が広がります。骨髄抑制期に感染が一気に広がり、菌血症から敗血症に移行することもあります。それを予防するため、化学療法前に歯科を受診し、感染巣のスクリーニングを実施して治療を終了させておくことが必要となります⁵⁾。

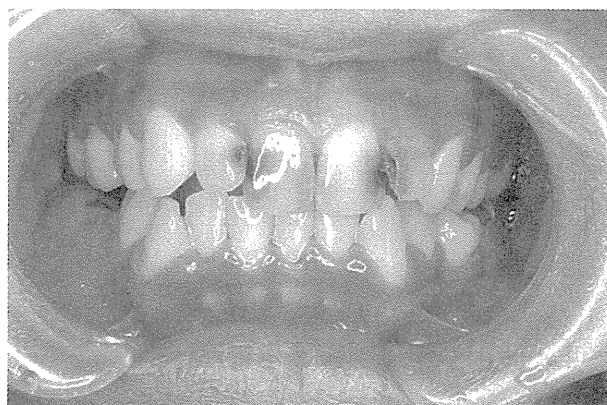


図6 う蝕

(2) ビスフォスフォネート製剤・抗 RANKL 抗体薬使用時の顎骨骨髄炎のリスク回避

乳がん、肺がんなどの固形がんの骨転移や、多発性骨髄腫の治療に使われるゾメタ[®]、アレディア[®]などのビスフォスフォネート製剤（以下、BP 製剤）は、抗がん薬ではありませんが、がん治療には必須の薬剤です。しかし、BP 製剤による治療を受けている患者に顎骨骨髄炎・骨露出が現れることがあります。報告された症例の多くは、抜歯などの顎骨に対する侵襲的な

歯科処置や局所感染に関連して発現したものです。

BP 製剤の投与開始前に口腔内の管理状態を確認し、必要に応じて、①患者に対し適切な歯科検診を行い、侵襲的な歯科処置をできるかぎり済ませておくこと、②投与中・投与後に侵襲的な歯科処置が必要になった場合には、BP 製剤の投与を受けていることや既往があることを必ず施術する歯科医師に伝え、十分な対処の後に歯科処置を受けるよう指導することが求められます。

また、口腔内を清潔に保つこと、定期的な歯科検診を受けることを患者に説明し、異常が認められた場合には、ただちに歯科口腔外科を受診するように指導することが重要です⁶⁾。

なお、BP 製剤同様、デノスマブ（ランマーク[®]）などの抗 RANKL 抗体薬を含むほかの BMA（Bone-Modifying Agents）⁷⁾でも顎骨骨髄炎・骨露出が起こりやすくなるため、注意が必要です（図7）。



図7 BP 製剤による顎骨壊死

(3) ベバシズマブ使用時の抜歯などの危険性^{8,9)}

ベバシズマブ（アバステン[®]）は分子標的治療薬の一つで、ヒト血管内皮成長因子に対するヒト化モノクローナル抗体です。

がん組織は、正常細胞と同じように栄養を摂取して成長します。成長のためには多くの栄養や酸素が必要であるため、自身で新しい血管を作ります。この過程を血管新生と言います。ベバシズマブはこの血管新生を阻害し、腫瘍組織での血管新生を抑制することで、腫瘍増殖を阻害します。現在、ベバシズマブは①治癒切除不可能な進行・



図8 出血傾向のある口腔内

再発の結腸・直腸がん、②扁平上皮がんを除く切除不可能な進行・再発の非小細胞肺癌、③手術不可能または再発性乳がんに適応が承認されています。

特徴的な副作用として、出血症状（19.0%）があり、歯肉出血（1.3%）も現れることがあります。また、創傷治癒に影響を及ぼす可能性があり、創傷治癒遅延による創傷開（0.5%）および術後出血（0.4%）などの合併症が現れることがあります（図8）。

こうしたことから、ベバシズマブ使用中に抜歯などの歯科処置を行うことで、創傷からの出血の継続や、創傷治癒遅延を起こす場合があります。そのため、ベバシズマブの投与が予定されている患者には、使用前に歯科を受診させ、侵襲的（外科的）歯科治療を済ませておきましょう。特に、保存不可能な歯がある場合には、抜歯を完了してから治療を開始しましょう。

5) 術前の口腔機能管理のポイント

術前に上記のリスクファクターなどに関する情報収集を十分に行います。歯科受診では⑧周術期口腔機能管理計画書（資料編⑧）で、現在の口腔管理についてのアセスメントがなされ、また患者へのオーラルケアについての指導が行われます。日々のオーラルケアにかかわる看護職などが歯科スタッフと連携して、患者へのケア方法を理解し、実践につなげることが重要です。また、患者のセルフケア能力についてもアセスメントを行い、ケアが効果的に継続できているのかを評価していく必要があります。

口腔機能管理には、患者自身が関心をもち積極的に参加することが不可欠です。化学療法による口腔粘膜炎のメカニズム、予防やケア方法を十分に説明し、患者が主体的に取り組めるように支援することが重要です。そのため、化学療法前に患者に説明を行っておくことが必要であり、㉔化学療法・放射線治療患者への説明用パンフレット（資料編㉔）などを用いて患者自身の理解を深めることが、セルフケア能力の向上につながると考えられます。

6) 化学療法中の口腔機能管理の必要性

適切なオーラルケアで予防を行っても、口腔粘膜炎などの有害事象が出現する場合があります。口腔粘膜炎が発症したときは、それ以上悪化させないための粘膜保護と二次感染予防、症状緩和のためのケアが重要です。適切なケアで症状緩和を行い、治癒過程を促進するように支援しましょう。

(1) 口腔粘膜炎の予防：口腔内の冷却（クライオセラピー）¹⁰⁾

口腔内の冷却（クライオセラピー）は、化学療法開始の約5分前から30分間（投与後5～6分後まで）氷を口に含む方法です。口腔粘膜を冷やし血管収縮させることにより、口腔粘膜に到達する抗がん薬の量を下げ、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を目的としています。そのため、口腔内悪性腫瘍の治療の際には決して使用してはいけません。

一般的に用いられているのは普通の氷ですが、目的は冷却なので、かき氷やシャーベットの類でも構いません。飲み込むときにおいしいもののほうが患者にとって負担になりやすいでしょう。フルオロウラシル以外の抗がん薬についてはエビデンスがありませんが、短時間投与なら応用してみるのもよいでしょう。しかし、化学療法投与前からむかつきのある患者には嘔吐を誘発させる可能性もあるため、口腔粘膜炎になりやすい患者には状態をみながら、本人と相談して勧めるようにしましょう。

(2) 粘膜保護と二次感染予防

壊死組織や膿汁などを除去し、循環を促進するためにも、可能なかぎり化学療法前と同様にブラッシングなどの口腔内清掃を行きましょう。また、口腔の乾燥を防ぐために、こまめな含嗽あるいは水分摂取を促すことも必要です。血小板が減少している、出血傾向がある、口腔粘

膜炎が重篤化しているときには、さらに軟らかい粘膜ブラシなどを用いましょう。症状悪化時には、オーラルケアを再度アセスメントするためにも、歯科スタッフへ相談し、連携をとることが重要です。

(3) 口腔粘膜炎の疼痛管理

口腔粘膜炎で最もつらい症状の一つである疼痛をいかにコントロールするかで、患者のQOLは大きく変わります。特に、造血幹細胞移植で行う前治療の大量化学療法、全身放射線照射の骨髄抑制期には、重篤な口腔粘膜炎が発症します。症状が悪化し、疼痛が出現したときには、局所的に鎮痛薬を使用するほか、麻薬による持続点滴での疼痛コントロールを図っていくことになります。

口腔粘膜炎に対する予防・治療・疼痛時の使用薬に関しては表5を、保湿剤についてはp.79表1を参照してください。

表5 口腔粘膜炎の予防・治療・疼痛時に使われる薬剤¹¹⁻¹⁴⁾ (次ページへ続く)

| 薬剤 | 作用 | 適用 | 使用法・注意点 |
|---|-------------------------|--|---|
| ポビドンヨード(イソジン [®] など) | 口腔内の殺菌作用を有する。 | 感染予防、口腔内の消毒のために使用する。 | 適量を口腔内全体に行き渡らせるように含嗽を行う。 頻回使用は、ヨードの細胞障害性による口内炎自体の治癒遅延の可能性があるため、適度を使用することを説明する必要がある。 |
| アズレンスルホン酸ナトリウム(ハチアズレ [®] 、アズノール [®] など) | 抗炎症作用を有する。 | 咽頭炎、口内炎、口腔創傷の治療に用いる。 | 適量を口腔内に含み含嗽する。 |
| アロプリノール(ザイロリック [®] など)含嗽液* | 口腔粘膜の細胞内に発生する活性酸素を中和する。 | 口内炎を起こしやすい薬剤を用いた化学療法中、化学療法後に口内炎の予防および改善の目的で使用する。 | 適量を30秒～1分程度口腔内に含んだ後、飲み込まずに吐き出す。 含嗽後30分は飲食を避ける。 口腔がん患者に対しては、抗がん薬や放射線の効果を減弱させる可能性があるため、使用しない。 |
| カモスタットメシル酸塩(フオイパン [®] など)含嗽液* | | | |
| メシル酸ガベキサート(エフオーワイ [®] など)含嗽液* | | | |
| ポラプレジック(プロマック [®] など)ーアルギン酸ナトリウム(アルロイドG [®] など)* | | | 適量を口に含み含嗽した後、飲み込む。 注意点については同上。 |
| トリアムシノロンアセトニド軟膏/貼付剤(ケナログ [®] 、アフタッチ [®] など) デキサメタゾン軟膏(アフタゾン [®] など) | 抗炎症作用を有する。 | 局所的に口内炎ができている場合に用いる。 | 1日1～数回、適量を患部に塗布または貼付する。 使用後はしばらく飲食を避ける。 口腔内に感染を伴う場合、慎重に使用する必要がある。 |

表5 口腔粘膜炎の予防・治療・疼痛時に使われる薬剤¹¹⁻¹⁴⁾ (続き)

| 薬剤 | 作用 | 適用 | 使用法・注意点 |
|---|-------------------------------|----------------------------|--|
| アスピリン・重曹・トランキサム酸(トランサミン [®] など) 含嗽液* | 抗炎症作用、鎮痛作用を有する。 | 口内炎による疼痛が強い場合に使用する。 | 使用前に振とうし、2～5分程度口腔内に含んだ後、飲み込まずに吐き出す。アスピリンの代わりにジクロフェナク(ボルタレン [®] など) が用いられることもある。 |
| 塩酸リドカインビスカス/ゼリー(キシロカイン [®] など) | 局所麻酔作用を有する。 | | 患部に塗布する。嚥下機能の低下に注意する必要がある。 |
| 塩酸リドカイン(キシロカイン [®] など)・アズレンスルホン酸ナトリウム(ハチアズレ [®] 、アズノール [®] など) 含嗽液 | | | 使用前に振とうし、2～5分程度口腔内に含んだ後、飲み込まずに吐き出す。疼痛の程度により、リドカインの量を調節する。嚥下機能の低下に注意する必要がある。 |
| アセトアミノフェン、NSAIDs、非麻薬性鎮痛薬、麻薬性鎮痛薬 | 鎮痛作用を有する。 | 口内炎による疼痛が強い場合に使用する。 | 疼痛の程度に応じて、WHOのガイドラインに従って使用する。NSAIDsによる出血傾向の助長および腎機能障害などに注意する必要がある。オピオイド使用時には、副作用対策として緩下剤、制吐剤の併用を行う。 |
| 抗真菌剤(ミコナゾール、イトラコナゾール、アムホテリシンBなど) | 抗真菌作用 | カンジダ性口内炎の治療に用いる。 | ミコナゾール(フロリードゲル [®])、イトラコナゾール(イトリゾール [®] など)、アムホテリシンB(ファンギゾンシロップ [®] など)などを用いる。 |
| 抗ウイルス薬(ビダラビン、アシクロビル、バラシクロビルなど) | 抗ウイルス作用 | ウイルス性口内炎の治療に用いる。 | 局所投与の場合はビダラビン(アラセナA [®] など)、アシクロビル(ゾビラックス [®] など)外用、全身投与の場合はアシクロビル(ゾビラックス [®] など)、バラシクロビル(バルトレックス [®])などを用いる。 |
| ロイコボリンカルシウム注射剤*(ロイコボリン注 [®]) | 抗葉酸代謝拮抗作用によりメトトレキサートの毒性を軽減する。 | メトトレキサートによる口腔粘膜炎予防の目的で用いる。 | 適量を口腔内に含み含嗽した後、飲み込む。 |

* 保険適応外使用

(4) 味覚障害

味覚障害は、患者にとって口腔粘膜炎の次につらい症状であると考えられています。発症は比較的早く、抗がん薬投与2、3日目から現れます。舌の味蕾細胞（幹細胞）が障害を受けて味覚が喪失する味覚喪失と、ある特定の味が感じなくなったり、逆に強く感じたりする味覚異常があります。低栄養状態や味覚神経の電氣的シグナルの異常が関与しているのではないかとされていますが、詳しいメカニズムはわかっていません。味覚異常は血液中の亜鉛濃度低下でも起こりますが、臨床で血中の亜鉛濃度を計測しても低下を確認できない場合もあります。

対処方法としては対症療法が主体となります。食事の工夫（表6）を紹介したり¹⁵⁾、当院では入院中に「化学療法を受ける患者の食事選択システム」（図9）を導入しています。

表6 味覚障害がある場合の食事の工夫

| |
|------------------------------|
| <味を感じない場合> |
| ・ 全体的に味を濃くしてみる |
| <塩味・しょう油味を苦く感じる場合、金属味を感じる場合> |
| ・ 塩、しょう油を控えてみる |
| ・ 食前にレモン水で味覚を刺激する |
| ・ だしの風味を利用する |
| ・ 味噌ドレッシングなどを利用してみる |
| ・ 無糖の硬いあめをなめる |
| <食べ物が苦く感じる場合> |
| ・ 甘みを強めにしてみる |
| ・ キャラメルなど甘いものを含む |
| <甘みを強く感じる場合> |
| ・ しょう油味、塩味を強くしてみる |
| ・ 砂糖、みりんなど甘みのある調味料を控えてみる |
| ・ 酸味のある食品を利用してみる |
