

Transforming growth factor-beta, milk-derived growth factor extract, epidermal growth factor, interleukin-11, ATL-104 mitogen, and recombinant human intestinal trefoil factor

As shown in Table 1, no guidelines could be provided for any of these interventions due to insufficient evidence. TGF- $\beta$  mouthwashes or enriched food were not effective to reduce oral mucositis in the used formulations [80–82]. A mouthwash with bovine milk-derived whey growth factors (PV-701) was well tolerated, and as compared to historical controls, the severity as well as the duration of oral mucositis seemed to be decreased in autologous HSCT recipients [83].

With respect to the use of topical EGF, the panel expressed concerns about the potential unfavorable effects of this growth factor on tumor growth [84–86], whereas the use of subcutaneous IL-11 was associated with severe side effects and mortality [87]. ATL-104 mouthwash reduced the duration of oral mucositis, whereas its effect on the incidence of mucositis was unclear [88]. Recombinant human intestinal trefoil factor oral spray was found to be safe and effective for the reduction of CT-induced oral mucositis in patients with colorectal cancers [89], but these limited data did not permit a guideline.

### Discussion and late breaking reports

Although new evidence was included in the review process of the present update, this did not result in any changes of the clinical practice guidelines for cytokines and growth factor agents for the management of mucositis since the 2005 MASCC/ISOO review process [20, 21].

A suggestion was provided for *not* using GM-CSF mouthwash for the prevention of oral mucositis in patients undergoing autologous or allogeneic HSCT. With respect to the use of GM-CSF for the prevention or treatment of oral mucositis in other patient populations, we were not able to provide guidelines because of insufficient evidence (i.e., major flaws in study design and/or methods, according to the Hadorn criteria [25] and/or conflicting results).

We continue recommending the use of palifermin at a dose of 60  $\mu\text{g}/\text{kg}$  per day for 3 days prior to conditioning treatment and for 3 days post-transplant to prevent oral mucositis in patients receiving high-dose chemotherapy and TBI followed by autologous stem cell transplantation for hematological malignancies, based on a well-designed RCT [26]. Although palifermin has been shown to be efficacious in this specific high-toxicity regimen, optimal dosing and timing of palifermin administration may be crucial and is likely to be different among different conditioning regimens.

In a high-dose melphalan conditioning regimen without TBI followed by autologous HSCT, the interval between the doses was shorter than in the registration study, and palifermin was associated with unfavorable side effects, including skin problems, orofacial swelling, mucosal ulceration, and taste alterations [33]. These observations warrant further investigation. The question whether palifermin reduces GVHD has been addressed in a number of clinical trials of allogeneic HSCT following myeloablative conditioning using cyclophosphamide plus TBI or CT only. None showed an impact on the occurrence of acute GVHD [28, 35, 37] or chronic GVHD [90]. The impact on mucositis was not consistent, with one study showing a decrease of oral mucositis only in patients conditioned with cyclophosphamide and TBI, but not in patients receiving a less mucotoxic regimen of busulfan and cyclophosphamide [35]. These findings are in line with a retrospective study on 251 patients published after the cut-off date for this review [91]. No mucositis measurements were available, but following palifermin administration similar to the registration study [26], mucositis-related adverse outcomes, including the mean number of days of total parenteral nutrition (13 versus 17 days,  $P < 0.001$ ), duration of patient-controlled analgesia (7 versus 12 days,  $P = 0.033$ ) and length of hospital stay (32 versus 38 days,  $P = 0.001$ ) were significantly decreased in TBI-based, but not in CT-based allogeneic HSCT. Palifermin did not affect GVHD.

No guideline could be provided for the use of palifermin in the setting of CT for solid and hematological tumors due to insufficient evidence [38–41], although the results of the single center study by Vadham-Raj et al. [41] are promising to prevent mucositis in multicycle CT for sarcoma.

In addition to the results of the study by Brizel et al. [42], in which post hoc analysis suggested that palifermin was marginally effective to reduce the duration of oral mucositis in hyperfractionated RT for H&N tumors, two publications of large multicenter, double-blind RCTs in patients treated with conventional 3D-chemoradiotherapy for H&N cancers became available after the cut-off date for the present update [92, 93]. Henke et al. [92] reported on patients that underwent postoperative CRT and received palifermin at doses of 120  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{week}$  from 3 days before and continuing throughout the duration of treatment. A significant reduction of severe mucositis (WHO grades 3 and 4) was found in the treatment group (51 % versus 67 % in controls;  $P = 0.027$ ). Palifermin also delayed onset and significantly decreased the duration of severe mucositis (median 4.5 versus 22 days). However, patient-reported outcomes and treatment breaks did not differ between the treatment arms. Le et al. performed a parallel study of palifermin administered to patients undergoing definitive chemoradiotherapy for locally advanced H&N cancer using 180  $\mu\text{g}/\text{kg}$  of palifermin or placebo prior to therapy and then weekly for 7 weeks [93].

In this study, the incidence of severe mucositis was also reduced in the treatment group (54 % versus 69 % in controls;  $P=0.041$ ), the time to develop severe mucositis was longer, and the duration of severe mucositis was decreased in the palifermin arm. Disappointingly, other clinically relevant outcomes including mouth and throat soreness, opioid use, and treatment breaks did not differ significantly between the two arms. These studies suggest that palifermin may decrease the incidence of mucositis in H&N cancer patients treated with chemoradiotherapy based upon WHO scoring, while the impact upon patient symptoms is not clear. Palifermin did not affect survival observed 42 months post treatment, but follow-up studies are needed to confirm that the use of palifermin does not negatively affect tumor control and survival rates.

### Recommendations for future research

Additional well-designed research is needed on cytokine and growth factor interventions. The clinical success of these biological agents depends on the choice of formulation, timing, route of administration, dosing, and stability of these agents. Furthermore, it is important to gain more insight into the pathobiology of mucositis as well as into pharmacogenetic variables and other genetic differences that underpin mucositis susceptibility.

TFF peptides protect mucosal cells from injury as well as contribute to epithelial reconstitution and should be considered as promising anti-mucositis agents [89]. A preclinical study suggested that a mouth rinse with genetically modified bacteria engineered to secrete human TFF-1 may provide future management tools [94].

Additional studies are necessary to assess the role of palifermin in patients treated for H&N cancers, particularly as therapeutic approaches continue to evolve. An intriguing development is the concept of hKGF gene transfer to salivary glands. In murine models, transgenic hKGF secreted from vector-transduced submandibular glands effectively protected oral mucosal epithelial cells from radiation injury [95]. This route of administration may prove to be beneficial in the future to prevent oral mucositis in patients being treated for H&N cancers.

Future studies should also include evaluating the safety and efficacy of using cytokines and growth factor agents for the management of mucositis in children and adolescents. In addition, future studies on these agents should not only focus on oral mucositis but should also be directed to protection from esophageal and gut mucosal barrier injury. However, cytokine and growth factor agents may have undesirable effects that may result from either stimulation of tumor growth or by interference with the tumor response to treatment. Therefore, the absence of tumor growth

following the administration of stimulatory cytokines and growth factors must be confirmed in long-term follow-up studies.

**Acknowledgments** We acknowledge Professor Stephen Sonis for providing helpful suggestions.

**Disclosures** The Mucositis Guidelines Update was sponsored by Helsinn Healthcare S.A., Switzerland and BioAlliance Pharma, France. Per MASCC policy, no industry representatives had any role in the development of the guidelines.

### References

1. Logan RM, Stringer AM, Bowen JM, Yeoh AS, Gibson RJ, Sonis ST, Keefe DM (2007) The role of pro-inflammatory cytokines in cancer treatment-induced alimentary tract mucositis: pathobiology, animal models and cytotoxic drugs. *Cancer Treat Rev* 33(5):448–460
2. Farrell CL, Rex KL, Chen JN, Bready JV, DiPalma CR, Kaufman SA, Rattan A, Scully S, Lacey DL (2002) The effects of keratinocyte growth factor in preclinical models of mucositis. *Cell Prolif* 35(Suppl 1):78–85
3. Sonis ST, Elting LS, Keefe D, Peterson DE, Schubert M, Hauer-Jensen M, Bekele BN, Raber-Durlacher J, Donnelly JP, Rubenstein EB (2004) Perspectives on cancer therapy-induced mucosal injury: pathogenesis, measurement, epidemiology, and consequences for patients. *Cancer* 100(9 Suppl):1995–2025
4. Sonis ST (2004) The pathobiology of mucositis. *Nat Rev Cancer* 4(4):277–284
5. Krijanovski OI, Hill GR, Cooke KR, Teshima T, Crawford JM, Brinson YS, Ferrara JL (1999) Keratinocyte growth factor separates graft-versus-leukemia effects from graft-versus-host disease. *Blood* 94(2):825–831
6. Panoskaltis-Mortari A, Lacey DL, Vallera DA, Blazar BR (1998) Keratinocyte growth factor administered before conditioning ameliorates graft-versus-host disease after allogeneic bone marrow transplantation in mice. *Blood* 92(10):3960–3967
7. Seggewiss R, Lore K, Guenaga FJ, Pittaluga S, Mattapallil J, Chow CK, Koup RA, Camphausen K, Nason MC, Meier-Schellersheim M, Donahue RE, Blazar BR, Dunbar CE, Douek DC (2007) Keratinocyte growth factor augments immune reconstitution after autologous hematopoietic progenitor cell transplantation in rhesus macaques. *Blood* 110(1):441–449
8. Schuster MW, Shore TB, Harpel JG, Greenberg J, Jalilizeinali B, Possley S, Gerwien RW, Hahne W, Halvorsen YD (2008) Safety and tolerability of velifermin (CG53135-05) in patients receiving high-dose chemotherapy and autologous peripheral blood stem cell transplant. *Support Care Cancer* 16(5):477–483
9. Freytes CO, Ratanatharathorn V, Taylor C, Abboud C, Chesser N, Restrepo A, Arango J, Odenheimer D (2004) Phase I/II randomized trial evaluating the safety and clinical effects of repifermin administered to reduce mucositis in patients undergoing autologous hematopoietic stem cell transplantation. *Clin Cancer Res* 10(24):8318–8324
10. Jung RW, Wu L, Pierce GF, Mustoe TA (1994) Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor and granulocyte colony-stimulating factor: differential action on incisional wound healing. *Surgery* 115(3):325–334
11. Noguchi S, Ohba Y, Oka T (1991) Effect of salivary epidermal growth factor on wound healing of tongue in mice. *Am J Physiol* 260(4):E620–E625

12. Epstein JB, Emerton S, Guglietta A, Le N (1997) Assessment of epidermal growth factor in oral secretions of patients receiving radiation therapy for cancer. *Oral Oncol* 33(5):359–363
13. Epstein JB, Gorsky M, Guglietta A, Le N, Sonis ST (2000) The correlation between epidermal growth factor levels in saliva and the severity of oral mucositis during oropharyngeal radiation therapy. *Cancer* 89(11):2258–2265
14. Sonis ST, Van Vugt AG, Brien JP, Muska AD, Bruskin AM, Rose A, Haley JD (1997) Transforming growth factor-beta 3 mediated modulation of cell cycling and attenuation of 5-fluorouracil induced oral mucositis. *Oral Oncol* 33(1):47–54
15. Taylor VL, Goddard C, Read LC (2001) A milk growth factor extract reduces chemotherapeutic drug toxicity in epithelial cells in vitro. *In Vitro Cell Dev Biol Anim* 37(5):310–318
16. Orazi A, Du X, Yang Z, Kashai M, Williams DA (1996) Interleukin-11 prevents apoptosis and accelerates recovery of small intestinal mucosa in mice treated with combined chemotherapy and radiation. *Lab Invest* 75(1):33–42
17. Sonis ST, Peterson RL, Edwards LJ, Lucey CA, Wang L, Mason L, Login G, Ymamkawa M, Moses G, Bouchard P, Hayes LL, Bedrosian C, Dorner AJ (2000) Defining mechanisms of action of interleukin-11 on the progression of radiation-induced oral mucositis in hamsters. *Oral Oncol* 36(4):373–381
18. Linderoth A, Biernat M, Prykhodko O, Kornilovska I, Pusztai A, Pierzynowski SG, Bjorn WR (2005) Induced growth and maturation of the gastrointestinal tract after *Phaseolus vulgaris* lectin exposure in suckling rats. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 41(2):195–203
19. Kjellef S (2009) The trefoil factor family—small peptides with multiple functionalities. *Cell Mol Life Sci* 66(8):1350–1369
20. von Bultzingslowen I, Brennan MT, Spijkervet FK, Logan R, Stringer A, Raber-Durlacher JE, Keefe D (2006) Growth factors and cytokines in the prevention and treatment of oral and gastrointestinal mucositis. *Support Care Cancer* 14(6):519–527
21. Keefe DM, Schubert MM, Elting LS, Sonis ST, Epstein JB, Raber-Durlacher JE, Migliorati CA, McGuire DB, Hutchins RD, Peterson DE (2007) Updated clinical practice guidelines for the prevention and treatment of mucositis. *Cancer* 109(5):820–831
22. Bowen JM, Elad S, Hutchins RD, Lalla RV (2012) Methodology for the MASCC/ISOO Mucositis Clinical Practice Guidelines Update. *Supportive Care in Cancer* (in press)
23. Elad S, Bowen JM, Zadik Y, Lalla RV (2012) Development of the MASCC/ISOO Mucositis Guidelines: Considerations Underlying the Process. *Supportive Care in Cancer* (in press)
24. Somerfield MR, Einhaus K, Hagerty KL, Brouwers MC, Seidenfeld J, Lyman GH (2008) American Society of Clinical Oncology clinical practice guidelines: opportunities and challenges. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the Am Soc Clin Oncol* 26(24):4022–4026
25. Hadorn DC, Baker D, Hodges JS, Hicks N (1996) Rating the quality of evidence for clinical practice guidelines. *J Clin Epidemiol* 49(7):749–754
26. Spielberger R, Stiff P, Bensinger W, Gentile T, Weisdorf D, Kewalramani T, Shea T, Yanovich S, Hansen K, Noga S, McCarty J, LeMaistre CF, Sung EC, Blazar BR, Elhardt D, Chen MG, Emmanouilides C (2004) Palifermin for oral mucositis after intensive therapy for hematologic cancers. *N Engl J Med* 351(25):2590–2598
27. Stiff PJ, Emmanouilides C, Bensinger WI, Gentile T, Blazar B, Shea TC, Lu J, Isitt J, Cesano A, Spielberger R (2006) Palifermin reduces patient-reported mouth and throat soreness and improves patient functioning in the hematopoietic stem-cell transplantation setting. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the Am Soc Clin Oncol* 24(33):5186–5193
28. Nasilowska-Adamska B, Rzepecki P, Manko J, Czyz A, Markiewicz M, Federowicz I, Tomaszewska A, Piatkowska-Jakubas B, Wrzesien-Kus A, Bieniaszewska M, Duda D, Szyldo R, Halaburda K, Szczepinski A, Lange A, Hellman A, Robak T, Skotnicki A, Jedrzejczak WW, Walewski J, Holowiecki J, Komarnicki M, Dmoszynska A, Warzocha K, Marianska B (2007) The influence of palifermin (Kepivance) on oral mucositis and acute graft versus host disease in patients with hematological diseases undergoing hematopoietic stem cell transplant. *Bone Marrow Transplant* 40(10):983–988
29. Keefe D, Lees J, Horvath N (2006) Palifermin for oral mucositis in the high-dose chemotherapy and stem cell transplant setting: the Royal Adelaide Hospital Cancer Centre experience. *Support Care Cancer* 14(6):580–582
30. Tsigotou P, Triantafyllou K, Girkas K, Giannopoulou V, Ioannidou E, Chondropoulos S, Kalli T, Papaxoinis G, Pappa V, Papageorgiou E, Economopoulos T, Ladas SD, Dervenoulas J (2008) Keratinocyte growth factor is effective in the prevention of intestinal mucositis in patients with hematological malignancies treated with high-dose chemotherapy and autologous hematopoietic SCT: a video-capsule endoscopy study. *Bone Marrow Transplant* 42(5):337–343
31. Horsley P, Bauer JD, Mazkowiack R, Gardner R, Bashford J (2007) Palifermin improves severe mucositis, swallowing problems, nutrition impact symptoms, and length of stay in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation. *Support Care Cancer* 15(1):105–109
32. Johansson JE, Hasseus B, Johansson P, Eklof C, Ohman D, Stockelberg D (2009) Gut protection by palifermin during autologous haematopoietic SCT. *Bone Marrow Transplant* 43(10):807–811
33. Verhagen MP, Wondergem MJ, Visser O (2009) Palifermin dose should be adjusted to different therapy regimens. *Bone Marrow Transplant* 43(8):665
34. Kobbe G, Bruns I, Schroeder T, Czibere A, Warnecke J, Hieronimus N, Safaian N, Kondakci M, Saure C, Germing U, Haas R, Fenk R (2010) A 3-day short course of palifermin before HDT reduces toxicity and need for supportive care after autologous blood stem-cell transplantation in patients with multiple myeloma. *Ann Oncol* 21(9):1898–1904
35. Blazar BR, Weisdorf DJ, Defor T, Goldman A, Braun T, Silver S, Ferrara JL (2006) Phase 1/2 randomized, placebo-control trial of palifermin to prevent graft-versus-host disease (GVHD) after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (HSCT). *Blood* 108(9):3216–3222
36. Rzepecki P, Sarosiek T, Barzal J, Oborska S, Nurzynski P, Wasko A, Szczylik C (2007) Palifermin for prevention of oral mucositis after haematopoietic stem cell transplantation—single centre experience. *J BUON* 12(4):477–482
37. Langner S, Staber P, Schub N, Gramatzki M, Grothe W, Behre G, Rabitsch W, Urban C, Linkesch W, Neumeister P (2008) Palifermin reduces incidence and severity of oral mucositis in allogeneic stem-cell transplant recipients. *Bone Marrow Transplant* 42(4):275–279
38. Meropol NJ, Somer RA, Gutheil J, Pelley RJ, Modiano MR, Rowinsky EK, Rothenberg ML, Redding SW, Serdar CM, Yao B, Heard R, Rosen LS (2003) Randomized phase I trial of recombinant human keratinocyte growth factor plus chemotherapy: potential role as mucosal protectant. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the Am Soc Clin Oncol* 21(8):1452–1458
39. Rosen LS, Abdi E, Davis ID, Gutheil J, Schnell FM, Zalberg J, Cesano A, Gayko U, Chen MG, Clarke S (2006) Palifermin reduces the incidence of oral mucositis in patients with metastatic colorectal cancer treated with fluorouracil-based chemotherapy. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the Am Soc Clin Oncol* 24(33):5194–5200
40. Schmidt E, Thoennissen NH, Rudat A, Bieker R, Schliemann C, Mesters RM, Zuhlsdorf M, Muller-Tidow C, Berdel WE (2008)

- Use of palifermin for the prevention of high-dose methotrexate-induced oral mucositis. *Ann Oncol* 19(9):1644–1649
41. Vadhan-Raj S, Trent J, Patel S, Zhou X, Johnson MM, Araujo D, Ludwig JA, O'Roark S, Gillenwater AM, Bueso-Ramos C, El-Naggar AK, Benjamin RS (2010) Single-dose palifermin prevents severe oral mucositis during multicycle chemotherapy in patients with cancer: a randomized trial. *Ann Intern Med* 153(6):358–367
  42. Brizel DM, Murphy BA, Rosenthal DI, Pandya KJ, Gluck S, Brizel HE, Meredith RF, Berger D, Chen MG, Mendenhall W (2008) Phase II study of palifermin and concurrent chemoradiation in head and neck squamous cell carcinoma. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the Am Soc Clin Oncol* 26(15):2489–2496
  43. Worthington HV, Clarkson JE, Bryan G, Furness S, Glenny AM, Littlewood A, McCabe MG, Meyer S, Khalid T (2010) Interventions for preventing oral mucositis for patients with cancer receiving treatment. *Cochrane Database Syst Rev* (12):CD000978
  44. Abitbol AA, Sridhar KS, Lewin AA, Schwade JG, Raub W Jr, Wolfson A, Gonzalez-Angulo C, Adessa A, Goodwin WJ, Markoe AM (1997) Hyperfractionated radiation therapy and 5-fluorouracil, cisplatin, and mitomycin-C (+/- granulocyte-colony stimulating factor) in the treatment of patients with locally advanced head and neck carcinoma. *Cancer* 80(2):266–276
  45. Mascarini M, Franchin G, Minatel E, Gobitti C, Talamini R, De Maria D, Trovo MG (1999) The effect of granulocyte colony-stimulating factor on oral mucositis in head and neck cancer patients treated with hyperfractionated radiotherapy. *Oral Oncol* 35(2):203–208
  46. Schneider SB, Nishimura RD, Zimmerman RP, Tran L, Shiplacoff J, Tormey M, Contreras R, Juillard GF (1999) Filgrastim (r-metHuG-CSF) and its potential use in the reduction of radiation-induced oropharyngeal mucositis: an interim look at a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Cytokines Cell Mol Ther* 5(3):175–180
  47. Su YB, Vickers AJ, Zelefsky MJ, Kraus DH, Saha AR, Shah JP, Serio AM, Harrison LB, Bosl GJ, Pfister DG (2006) Double-blind, placebo-controlled, randomized trial of granulocyte-colony stimulating factor during postoperative radiotherapy for squamous head and neck cancer. *Cancer J* 12(3):182–188
  48. Katano M, Nakamura M, Matsuo T, Iyama A, Hisatsugu T (1995) Effect of granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) on chemotherapy-induced oral mucositis. *Surg Today* 25(3):202–206
  49. Viens P, Gravis G, Bladou F, Lechevallier E, Baume D, Camerilo J, Cowen D, Coullange C, Serment G, Resbeut M, Maraninchi D (1996) Impact of recombinant human granulocyte colony stimulating factor on dose intensity and toxicity of three cycles of methotrexate, vinblastine, doxorubicin and cisplatin in patients with previously untreated urothelial bladder carcinoma. *Eur Cytokine Netw* 7(3):395–399
  50. Crawford J, Tomita DK, Mazanet R, Glaspy J, Ozer H (1999) Reduction of oral mucositis by filgrastim (r-metHuG-CSF) in patients receiving chemotherapy. *Cytokines Cell Mol Ther* 5(4):187–193
  51. Patte C, Laplanche A, Bertozzi AI, Baruchel A, Frappaz D, Schmitt C, Mechinaud F, Nelken B, Boutard P, Michon J (2002) Granulocyte colony-stimulating factor in induction treatment of children with non-Hodgkin's lymphoma: a randomized study of the French Society of Pediatric Oncology. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the Am Soc Clin Oncol* 20(2):441–448
  52. Karthaus M, Rosenthal C, Huebner G, Paul H, Elser C, Hertenstein B, Krauter J, Scharmann T, Geissler RG, Heil G, Ganser A (1998) Effect of topical oral G-CSF on oral mucositis: a randomised placebo-controlled trial. *Bone Marrow Transplant* 22(8):781–785
  53. Stokman MA, Spijkervet FK, Boezen HM, Schouten JP, Roodenburg JL, de Vries EG (2006) Preventive intervention possibilities in radiotherapy- and chemotherapy-induced oral mucositis: results of meta-analyses. *J Dent Res* 85(8):690–700
  54. Dazzi C, Cariello A, Giovanis P, Monti M, Vertogen B, Leoni M, Tienghi A, Turci D, Rosti G, Nanni O, Rondoni C, Marangolo M (2003) Prophylaxis with GM-CSF mouthwashes does not reduce frequency and duration of severe oral mucositis in patients with solid tumors undergoing high-dose chemotherapy with autologous peripheral blood stem cell transplantation rescue: a double blind, randomized, placebo-controlled study. *Ann Oncol* 14(4):559–563
  55. van der Lelie H, Thomas BL, van Oers RH, Ek-Post M, Sjamsoedin SA, van Dijk-Overtom ML, Timmer JG, von dem Borne AE (2001) Effect of locally applied GM-CSF on oral mucositis after stem cell transplantation: a prospective placebo-controlled double-blind study. *Ann Hematol* 80(3):150–154
  56. Cartee L, Petros WP, Rosner GL, Gilbert C, Moore S, Affronti ML, Hoke JA, Hussein AM, Ross M, Rubin P et al (1995) Evaluation of GM-CSF mouthwash for prevention of chemotherapy-induced mucositis: a randomized, double-blind, dose-ranging study. *Cytokine* 7(5):471–477
  57. Nicolatou O, Sotiropoulou-Lontou A, Skarlatos J, Kyprianou K, Kolitsi G, Dardoufas K (1998) A pilot study of the effect of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor on oral mucositis in head and neck cancer patients during X-radiation therapy: a preliminary report. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 42(3):551–556
  58. Nicolatou-Galitis O, Dardoufas K, Markoulatos P, Sotiropoulou-Lontou A, Kyprianou K, Kolitsi G, Pissakas A, Skarleas C, Kouloulas V, Papanicolaou V, Legakis NJ, Velegraki A (2001) Oral pseudomembranous candidiasis, herpes simplex virus-1 infection, and oral mucositis in head and neck cancer patients receiving radiotherapy and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) mouthwash. *J Oral Pathol Med* 8:471–480
  59. Saarihahti K, Kajanti M, Joensuu T, Kouri M, Joensuu H (2002) Comparison of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor and sucralfate mouthwashes in the prevention of radiation-induced mucositis: a double-blind prospective randomized phase III study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 54(2):479–485
  60. Mantovani G, Massa E, Astara G, Murgia V, Gramignano G, Lusso MR, Camboni P, Ferrelli L, Mocchi M, Perboni S, Mura L, Madeddu C, Maccio A (2003) Phase II clinical trial of local use of GM-CSF for prevention and treatment of chemotherapy- and concomitant chemoradiotherapy-induced severe oral mucositis in advanced head and neck cancer patients: an evaluation of effectiveness, safety and costs. *Oncol Rep* 10(1):197–206
  61. Sprinzl GM, Galvan O, de Vries A, Ulmer H, Gunkel AR, Lukas P, Thumfart WF (2001) Local application of granulocyte-macrophage colony stimulating factor (GM-CSF) for the treatment of oral mucositis. *Eur J Cancer* 37(16):2003–2009
  62. Chi KH, Chen CH, Chan WK, Chow KC, Chen SY, Yen SH, Chao JY, Chang CY, Chen KY (1995) Effect of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor on oral mucositis in head and neck cancer patients after cisplatin, fluorouracil, and leucovorin chemotherapy. *Journal of clinical oncology: official journal of the Am Soc Clin Oncol* 13(10):2620–2628
  63. Kannan V, Bapsy PP, Anantha N, Doval DC, Vaithianathan H, Banumathy G, Reddy KB, Kumaraswamy SV, Shenoy AM (1997) Efficacy and safety of granulocyte macrophage-colony stimulating factor (GM-CSF) on the frequency and severity of radiation mucositis in patients with head and neck carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 37(5):1005–1010
  64. Rosso M, Blasi G, Gherlone E, Rosso R (1997) Effect of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor on prevention of mucositis in head and neck cancer patients treated with chemoradiotherapy. *J Chemother* 9(5):382–385
  65. Wagner W, Alfrink M, Haus U, Matt J (1999) Treatment of irradiation-induced mucositis with growth factors (rhGM-CSF) in

- patients with head and neck cancer. *Anticancer Res* 19(1B):799–803
66. McAleese JJ, Bishop KM, A'Hern R, Henk JM (2006) Randomized phase II study of GM-CSF to reduce mucositis caused by accelerated radiotherapy of laryngeal cancer. *Br J Radiol* 79 (943):608–613
  67. Ryu JK, Swann S, LeVeque F, Scarantino CW, Johnson D, Chen A, Fortin A, Pollock J, Kim H, Ang KK (2007) The impact of concurrent granulocyte macrophage-colony stimulating factor on radiation-induced mucositis in head and neck cancer patients: a double-blind placebo-controlled prospective phase III study by Radiation Therapy Oncology Group 9901. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 67(3):643–650
  68. Makkonen TA, Minn H, Jekunen A, Vilja P, Tuominen J, Joensuu H (2000) Granulocyte macrophage-colony stimulating factor (GM-CSF) and sucralfate in prevention of radiation-induced mucositis: a prospective randomized study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 46(3):525–534
  69. Ifrah N, Witz F, Jouet JP, Francois S, Lamy T, Linossier C, Pignon B, Berthou C, Guyotat D, Cahn JY, Harousseau JL (1999) Intensive short term therapy with granulocyte-macrophage-colony stimulating factor support, similar to therapy for acute myeloblastic leukemia, does not improve overall results for adults with acute lymphoblastic leukemia. GOELAMS Group. *Cancer* 86(8):1496–1505
  70. Nemunaitis J, Rosenfeld CS, Ash R, Freedman MH, Deeg HJ, Appelbaum F, Singer JW, Flomenberg N, Dalton W, Elfenbein GJ et al (1995) Phase III randomized, double-blind placebo-controlled trial of rhGM-CSF following allogeneic bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 15(6):949–954
  71. Gordon B, Spadinger A, Hodges E, Ruby E, Stanley R, Coccia P (1994) Effect of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor on oral mucositis after hematopoietic stem-cell transplantation. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the Am Soc Clin Oncol* 12(9):1917–1922
  72. Rovirosa A, Ferre J, Biète A (1998) Granulocyte macrophage-colony-stimulating factor mouthwashes heal oral ulcers during head and neck radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 41 (4):747–754
  73. Bez C, Demarosi F, Sardella A, Lodi G, Bertolli VG, Annaloro C, Rimondini L, Porter SR, Carrassi A (1999) GM-CSF mouthrinses in the treatment of severe oral mucositis: a pilot study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 88(3):311–315
  74. Valcarcel D, Sanz MA Jr, Sureda A, Sala M, Munoz L, Subira M, Laborda R, Clopes A, Sierra J (2002) Mouth-washings with recombinant human granulocyte-macrophage colony stimulating factor (rhGM-CSF) do not improve grade III–IV oropharyngeal mucositis (OM) in patients with hematological malignancies undergoing stem cell transplantation. Results of a randomized double-blind placebo-controlled study. *Bone Marrow Transplant* 29(9):783–787
  75. Ibrahim EM, al-Mulhim FA (1997) Effect of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor on chemotherapy-induced oral mucositis in non-neutropenic cancer patients. *Med Oncol* 14 (1):47–51
  76. Hejna M, Kostler WJ, Raderer M, Steger GG, Brodowicz T, Scheithauer W, Wiltshcke C, Zielinski CC (2001) Decrease of duration and symptoms in chemotherapy-induced oral mucositis by topical GM-CSF: results of a prospective randomised trial. *Eur J Cancer* 37(16):1994–2002
  77. Rossi A, Rosati G, Colarusso D, Manzione L (2003) Subcutaneous granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in mucositis induced by an adjuvant 5-fluorouracil plus leucovorin regimen. A phase II study and review of the literature. *Oncology* 64(4):353–360
  78. Masucci G, Broman P, Kelly C, Lindahl S, Malmberg L, Reizenstein J, Alenius M, Lewensohn R (2005) Therapeutic efficacy by recombinant human granulocyte/monocyte-colony stimulating factor on mucositis occurring in patients with oral and oropharynx tumors treated with curative radiotherapy: a multicenter open randomized phase III study. *Med Oncol* 22(3):247–256
  79. Clarkson JE, Worthington HV, Furness S, McCabe M, Khalid T, Meyer S (2010) Interventions for treating oral mucositis for patients with cancer receiving treatment. *Cochrane Database Syst Rev* (8):CD001973. doi:10.1002/14651858.CD001973.pub4
  80. Foncuberta MC, Cagnoni PJ, Brandts CH, Mandanas R, Fields K, Derigs HG, Reed E, Sonis ST, Fay J, LeVeque F, Pouillart P, Schrezenmeier H, Emmons R, Thiel E (2001) Topical transforming growth factor-beta3 in the prevention or alleviation of chemotherapy-induced oral mucositis in patients with lymphomas or solid tumors. *J Immunother* 24(4):384–388
  81. Wymenga AN, van der Graaf WT, Hofstra LS, Spijkervet FK, Timens W, Timmer-Bosscha H, Sluiter WJ, van Buuren AH, Mulder NH, de Vries EG (1999) Phase I study of transforming growth factor-beta3 mouthwashes for prevention of chemotherapy-induced mucositis. *Clin Cancer Res* 6:1363–1380
  82. de Koning BA, Philipsen-Geerling B, Hoijer M, Hählen K, Büller HA, Pieters R (2007) Protection against chemotherapy induced mucositis by TGF-beta(2) in childhood cancer patients: results from a randomized cross-over study. *Pediatr Blood Cancer* 48 (5):532–539
  83. Prince HM, Regester G, Gates P, Jablonskis L, Seymour JF, Lillie K, West R, Wolf M, Januszewicz H, Belford D (2005) A phase Ib clinical trial of PV701, a milk-derived protein extract, for the prevention and treatment of oral mucositis in patients undergoing high-dose BEAM chemotherapy. *Biol Blood Marrow Transplant* 11(7):512–520
  84. Girdler NM, McGurk M, Aqual S, Prince M (1995) The effect of epidermal growth factor mouthwash on cytotoxic-induced oral ulceration. A phase I clinical trial. *Am J Clin Oncol* 18(5):403–406
  85. Hong JP, Lee SW, Song SY, Ahn SD, Shin SS, Choi EK, Kim JH (2009) Recombinant human epidermal growth factor treatment of radiation-induced severe oral mucositis in patients with head and neck malignancies. *Eur J Cancer Care (Engl)* 18(6):636–641
  86. Wu HG, Song SY, Kim YS, Oh YT, Lee CG, Keum KC, Ahn YC, Lee SW (2009) Therapeutic effect of recombinant human epidermal growth factor (RhEGF) on mucositis in patients undergoing radiotherapy, with or without chemotherapy, for head and neck cancer: a double-blind placebo-controlled prospective phase 2 multi-institutional clinical trial. *Cancer* 115(16)
  87. Antin JH, Lee SJ, Neuberger D, Alyea E, Soiffer RJ, Sonis S, Ferrara JL (2002) A phase I/II double-blind, placebo-controlled study of recombinant human interleukin-11 for mucositis and acute GVHD prevention in allogeneic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 29(5):373–377
  88. Hunter A, Mahendra P, Wilson K, Fields P, Cook G, Peniket A, Crawley C, Hickling R, Marcus R (2009) Treatment of oral mucositis after peripheral blood SCT with ATL-104 mouthwash: results from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Bone Marrow Transplant* 43(7):563–569
  89. Peterson DE, Barker NP, Akhmadullina LI, Rodionova I, Sherman NZ, Davidenko IS, Rakovskaya GN, Gotovkin EA, Shinkarev SA, Kopp MV, Kulikov EP, Moiseyenko VM, Gertner JM, Firsov I, Tuleneva T, Yarosh A, Woon CW (2009) Phase II, randomized, double-blind, placebo-controlled study of recombinant human intestinal trefoil factor oral spray for prevention of oral mucositis in patients with colorectal cancer who are receiving fluorouracil-based chemotherapy. *J Clin Oncol* 27(26):4333–4338
  90. Levine JE, Blazar BR, DeFor T, Ferrara JL, Weisdorf DJ (2008) Long-term follow-up of a phase I/II randomized, placebo-controlled trial of palifermin to prevent graft-versus-host disease (GVHD) after related donor allogeneic hematopoietic cell

- transplantation (HCT). *Biol Blood Marrow Transplant* 14 (9):1017–1021
91. Goldberg JD, Zheng J, Castro-Malaspina H, Jakubowski AA, Heller G, van den Brink MR, Perales MA (2012) Palifermin is efficacious in recipients of TBI-based but not chemotherapy-based allogeneic hematopoietic stem cell transplants. *Bone Marrow Transplant*. doi:10.1038/bmt.2012.115 [Epub ahead of print]
92. Henke M, Alfonsi M, Foa P, Giralt J, Bardet E, Cerezo L, Salzwimmer M, Lizambri R, Emmerson L, Chen MG, Berger D (2011) Palifermin decreases severe oral mucositis of patients undergoing postoperative radiochemotherapy for head and neck cancer: a randomized, placebo-controlled trial. *Journal of clinical oncology: official journal of the Am Soc Clin Oncol* 29 (20):2815–2820
93. Le QT, Kim HE, Schneider CJ, Murakozy G, Skladowski K, Reinisch S, Chen Y, Hickey M, Mo M, Chen MG, Berger D, Lizambri R, Henke M (2011) Palifermin reduces severe mucositis in definitive chemoradiotherapy of locally advanced head and neck cancer: a randomized, placebo-controlled study. *Journal of clinical oncology: official journal of the Am Soc Clin Oncol* 29(20):2808–2814
94. Caluwaerts S, Vandenbroucke K, Steidler L, Neiryck S, Vanhoenacker P, Corveleyn S, Watkins B, Sonis S, Coulie B, Rottiers P (2010) AG013, a mouth rinse formulation of *Lactococcus lactis* secreting human Trefoil Factor 1, provides a safe and efficacious therapeutic tool for treating oral mucositis. *Oral Oncol* 46(7):564–570
95. Zheng C, Cotrim AP, Sunshine AN, Sugito T, Liu L, Sowers A, Mitchell JB, Baum BJ (2009) Prevention of radiation-induced oral mucositis after adenoviral vector-mediated transfer of the keratinocyte growth factor cDNA to mouse submandibular glands. *Clin Cancer Res* 15(14):4641–4648

## シンポジウムⅢ

RST 活動における  
オーラルマネジメントの重要性

兵庫医科大学歯科口腔外科学講座

岸本 裕充

【要旨】 RST（呼吸サポートチーム）の活動目標の一つに VAP（人工呼吸器関連肺炎）の予防がある。口腔ケアが VAP の予防に寄与できるとの期待から、RST に歯科専門職が加わる施設も増えてきた。

RST 活動において、歯科衛生士が対象患者の口腔清掃をして回る、という介入は、短期的には口腔衛生状態の向上や VAP 発症率の低下、というような成果を得られる可能性もある。しかしながら、本来患者のケア全般を担う看護師が、口腔ケアに関しては歯科に依存、さらには丸投げ、というような弊害を生むリスクもある。そこで本院では、看護師らが口腔清掃（＝狭義の口腔ケア）だけでなく、口腔を適切にアセスメントし、歯科治療の必要性がないかなどを判断できるようになることを目指して看護師らにアドバイスする、という「オーラルマネジメント」を意識して活動し、成果を上げてきた。このオーラルマネジメントの概念を全国に普及させていきたい。

**Key words** : オーラルマネジメント——VAP（人工呼吸器関連肺炎）——RST（呼吸サポートチーム）——口腔清掃——アセスメント

## はじめに

平成 22 年の診療報酬改定で「呼吸ケアチーム加算」が新設されたことは、RST（呼吸ケアチーム）による介入効果が認知され、また RST を普及させよう、という医療者への明確なメッセージと理解してよいであろう。算定のルール上、RST を構成する職種として必須であるのは、医師、看護師、臨床工学技士、理学療法士であり、歯科医師および歯科衛生士は含まれていない。一方、「栄養サポートチーム加算」では、医師、看護師、薬剤師、管理栄養士の 4 職種が必須であり、RST と同様に、歯科医師および歯科衛生士は「配置されていることが望ましい」という位置づけである。

本稿では、RST における歯科の役割について、当院での経験を踏まえて述べる。

## 歯科が参加する RST 活動

当院では、平成 16 年 10 月から看護師（急性・重症患者看護専門看護師）と理学療法士の 2 職種で RST の活動が始まり、その後臨床工学技士（CE）が加わり、平成 17 年 3 月から歯科医師と歯科衛生士も参加した。平成 18 年 4 月に集中治療専門医も加わり現在の構成メンバーとなった<sup>1)</sup>。

筆者の知る限り、RST への歯科の参加状況に関する詳細な調査報告はないが、当院はかなり早期からの参加であることは間違いのないであろう。また、歯科が RST へ参加している施設からの学会報告なども増えてきているが、RST 全体からみれば、まだ少数派と思われる。全国の約 8800 の病院（病床数 20 以上）のうち、歯科を

併設するのは約20%とされているが、これをたとえば国指定のがん診療連携拠点病院(約400)に限定すると、約70%に歯科医師・歯科衛生士が勤務しており、RSTへの歯科の参加が増加する余地は十分にあるはずである。

### RSTにおける歯科の役割

VAP(人工呼吸器関連肺炎)の予防はRSTの活動目標の一つである。VAPの予防には、バンドル(「束」の意味)アプローチとして、いくつかの介入を組み合わせることが重要とされており、HOB(ベッドの頭部挙上)や鎮静の休止による早期抜管の見きわめなどとともに、「口腔ケア」が含まれることもある<sup>2)</sup>。当然のことながら、RST活動において歯科はこの「口腔ケア」のレベル向上への貢献を期待される。

RSTへ参加する以前から、院内外のさまざまな患者に対する口腔ケアに筆者はかかわってきたが<sup>3,4)</sup>、口腔ケアにおける歯科衛生士と看護師の役割分担に問題がある事例を数多く見聞してきた。歯科衛生士が熱心に患者の口腔ケアをすること自体は悪くないが、本来患者のケア全般を担う看護師が、口腔ケアに関しては歯科に依存、さらには丸投げ、というような状況を生じがちである。つまり、患者の全身状態や治療内容などを把握せず、ただ「お口の掃除屋さん」として歯科衛生士が口腔清掃だけを実施し、看護師が口腔のことをあまり把握していない、という状況は決して望ましいとはいえない。

RST活動において、歯科衛生士が対象患者の口腔清掃をして回る、という介入は、短期的には口腔衛生状態の向上やVAP発症率の低下、というような成果を得られる可能性もあるが、長期的には弊害を生むリスクがあると思われた。そこで、口腔ケアではなく、評価や歯科治療も含めたオーラルマネジメントの概念<sup>5)</sup>をRST活動へも応用することにした。

### 口腔ケアからオーラルマネジメントへ

「口腔ケア」という用語は広く普及しているが、職種により多少捉え方に相違がある。狭義での、歯みがきや洗口などの口腔清掃を中心とした「器質的口腔ケア」と、経口摂取を目指し、嚥下リハビリの一部を含めた「機能的口腔ケア」の2つがあり、この「器質的口腔ケア」と「機能的口腔ケア」を併せて広義の口腔ケア、というのが一般的な解釈であろう。

筆者は「口腔ケア」を、「オーラルマネジメント」に拡大することを意識して取り組むことが重要と提唱して

おり、オーラルマネジメントの構成要素として、“CREATE”に当てはめている。まず、広義の口腔ケアに含まれる「口腔清掃(Cleaning)」, 廃用予防や嚥下訓練などを意識した「リハビリ(Rehabilitation)」的な介入, そして患者や家族だけでなく他職種に対する指導や「教育(Education)」, 口腔・嚥下の「評価(Assessment)」, さらに歯科医師にしかできない「歯科治療(Treatment)」を適切に組み込み、これらを包括的にマネジメントすることで、口腔の健康を得られれば、おいしく「食べる(Eat)」もしくは「楽しむ(Enjoy)」ことが可能となる。これらの頭文字を順に並べると“CREATE”になる。

当院でのRST活動においては、このCREATEの真ん中のEとA、つまり「教育」と「評価」を重視してきた。以下、いくつかの例を示す。

### RSTの対象患者によくみられる口腔の問題

当院RSTでの調査では、口腔の問題として、①口腔乾燥、②食物残渣や歯垢の残存、③気管チューブやバイトブロックなどによる褥瘡性潰瘍、④厚くなった舌苔、⑤剥離上皮や気道分泌物による粘膜の汚染、の5項目が目立つので、これを年次別に集計している<sup>1)</sup>(図1)。本稿では、それぞれの評価方法などは省略するが、重要なことは、歯科医師・歯科衛生士が看護師に対して、口腔の問題点を指摘し、「評価」と適切な対応の方法をアドバイスすることである。たとえば、歯垢の付着を見落としているようでは、清掃することも難しい。歯垢の付着を見落としやすい部位や、どうすれば除去できるか、などを「教育」することを繰り返した結果、先の5項目はいずれも改善した。RSTの回診時に、歯科衛生士が対象患者の口腔清掃をして回るだけ、という介入では、対象となった患者の口腔の状態が改善しても、次の患者に活かされるとは限らないのである。

### 口腔乾燥への取り組み

初年度に口腔の問題のうち、対象患者の約50%にも及んだ口腔乾燥は、あつて当然、改善できないものと、半ばあきらめていたためか、看護師の関心も低かった。しかし、口腔乾燥の評価方法(図2)と保湿の重要性を伝えることで、着実に改善することができた。評価する習慣が根づかないと、ケアの改善にもつながりにくいと考えている。

唾液の分泌量が減少するのは、唾液腺自体の機能が不可逆性に低下する場合と、分泌機能はあるが、唾液の産生量が低下する場合とがある。RSTの対象患者では後



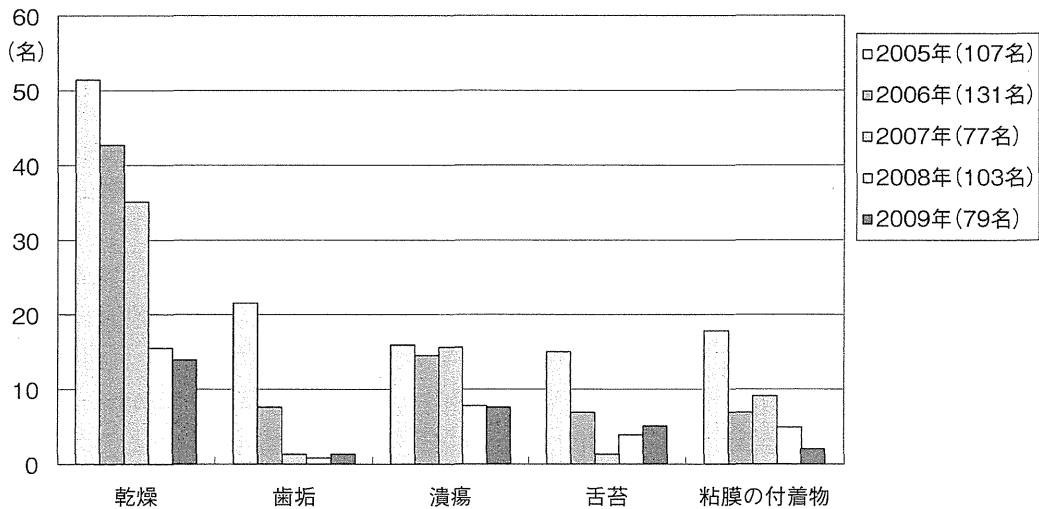


図1 RST対象患者の口腔状態：年次別推移

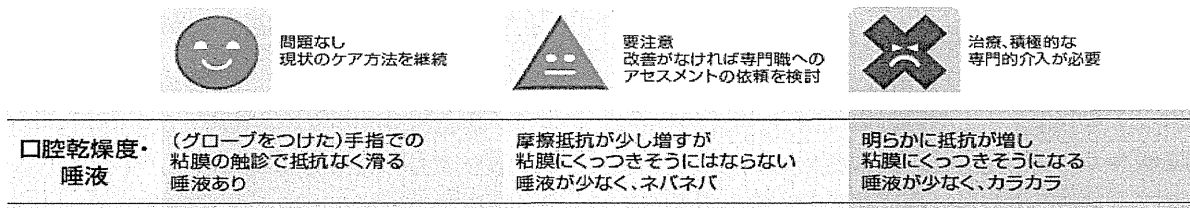


図2 口腔乾燥度の評価

表1 口腔乾燥を生じる主要原因

<p>1) 唾液分泌量の減少</p> <p>唾液腺の機能は（ほぼ）正常（可逆的；原因が解決すれば回復）</p> <p>禁食：静脈栄養，経管栄養</p> <p>咀嚼障害：歯痛，義歯不適合など</p> <p>脱水：輸液量の制限，下痢，嘔吐，発熱，高血糖など</p> <p>薬剤（鎮静薬，睡眠薬，利尿薬など多数）の副作用</p> <p>唾液腺の機能が低下（不可逆的；唾液腺の変性）</p> <p>頭頸部がんに対する放射線治療</p> <p>自己免疫疾患（Sjogren 症候群）</p> <p>加齢</p>
<p>2) 口腔からの水分蒸発の増加</p> <p>口呼吸（鼻閉），開口状態，経口挿管（口唇の閉鎖不全を伴う）</p> <p>発熱</p> <p>低湿度環境</p>

者によるものも多く、手術などに伴う「絶食」(NGチューブやPEGなどの経管栄養，TPNなどの静脈栄養)，輸液量の制限（心不全や浮腫の予防）による「脱水」，麻薬・抗うつ薬などの「薬剤の副作用」が、いわゆる「御三家」である。水分の蒸発は，閉口の制限（経口気管チューブ）や口呼吸，発熱などによって助長される。

口腔乾燥の「御三家」に対する原因療法，つまり輸液

量を制限しない，原因薬剤を中止する，などは難しいため，対症療法として，口腔の潤いを保つこと，つまり「保湿」で対応せざるをえない。

この際，口腔乾燥の原因（表1）と対応させて，「保湿＝加湿＋蒸発予防」と考えると理解しやすい。つまり，唾液の分泌の低下を補うよう「加湿」し，口唇の閉鎖不全や低湿度環境などによる「蒸発の予防」を図る。

加湿方法としては，スプレーが有用である。可能なら

小さな氷片を口腔に含ませるのも良い。口腔乾燥時に自浄性の低下を補う意味で洗口を指示すること自体は否定しないが、加湿を期待するのは適切とはいえない。粘膜を覆うムチンが失われやすいためである。これは冬場で手がカサカサするときに手洗いをするのと同じで、手洗いや洗口は清潔の維持には大切であるが、どちらも保湿の面では不利である。特に洗口剤は石けんと同様、界面活性剤が含まれる製品が多く、乾燥感を悪化させやすい。

蒸発の予防にはマスクを装着するのが有用である。経口気管挿管患者ではマスクに切れ込みを入れる(図3)。オーラルバランスに代表される湿潤ジェルも蒸発予防に有用であるが、ポイントは、古くなった湿潤ジェルを含めて汚染物をきれいに除去してから、湿潤ジェルを薄く



図3 蒸発予防にマスクの装着

塗り広げる、のがコツである。厚く塗ると持続時間が長くなると考えがちであるが、実際には湿潤ジェルが硬化したり、汚染源になる可能性があるため、粘膜から水分蒸発を防ぐための薄膜をつくるイメージが良い。

### 褥瘡性潰瘍への取り組み

経口気管挿管中には、舌や口唇などに気管チューブやバイトブロックの圧迫による褥瘡性潰瘍を生じることが珍しくない。これは主に物理的圧迫による褥瘡であるにもかかわらず、安易に「口内炎」と診断し、治療としてステロイド軟膏が塗布されていることがある。褥瘡であることを考えれば、潰瘍の治癒を遅延させるステロイドの使用は控えるべきであろう。

また、この褥瘡性潰瘍の形成には口腔乾燥も悪化要因の一つであることは、あまり気づかれていない。口腔が乾燥すると、口腔乾燥の評価方法(図2)にあるように、チューブやバイトブロックなどのデバイスが粘膜と固着しやすくなる。そうすると、デバイスの移動(=口腔ケア)に伴ってズレ応力が加わりやすく、粘膜上皮の欠損を生じることもある。したがって、口腔乾燥対策は褥瘡性潰瘍対策にも寄与できる。

褥瘡性潰瘍の割合の改善には頭打ちがみられる(図1)。当院では気管チューブのテープ固定は1日1回の移動が原則であり、経口気管挿管が長期化すると、どうしても褥瘡性潰瘍を生じやすい。アンカーファスト(図4)の応用など、気管チューブの固定方法を見直す必要があるだろう。

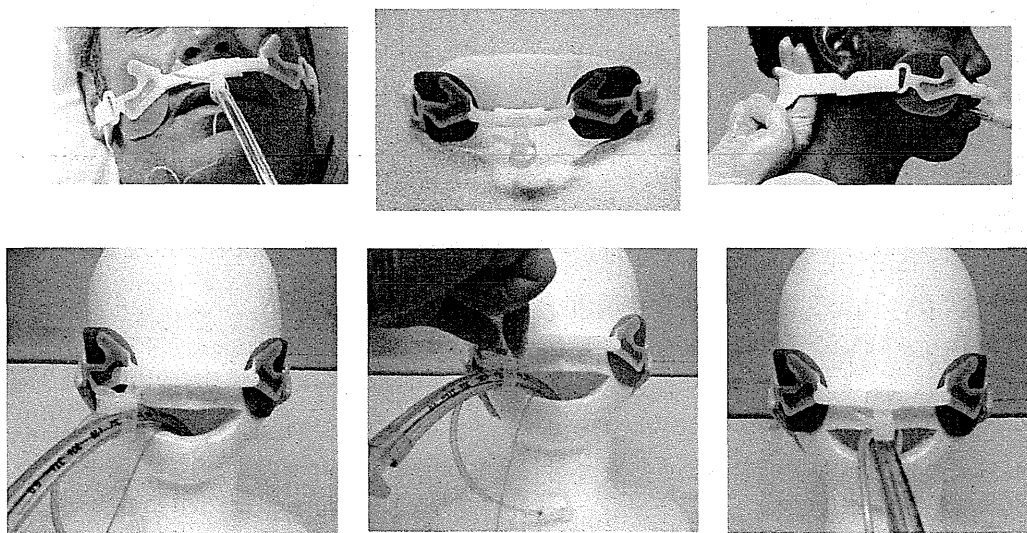


図4 アンカーファスト(気管チューブホルダー)  
チューブの位置を容易に移動可能

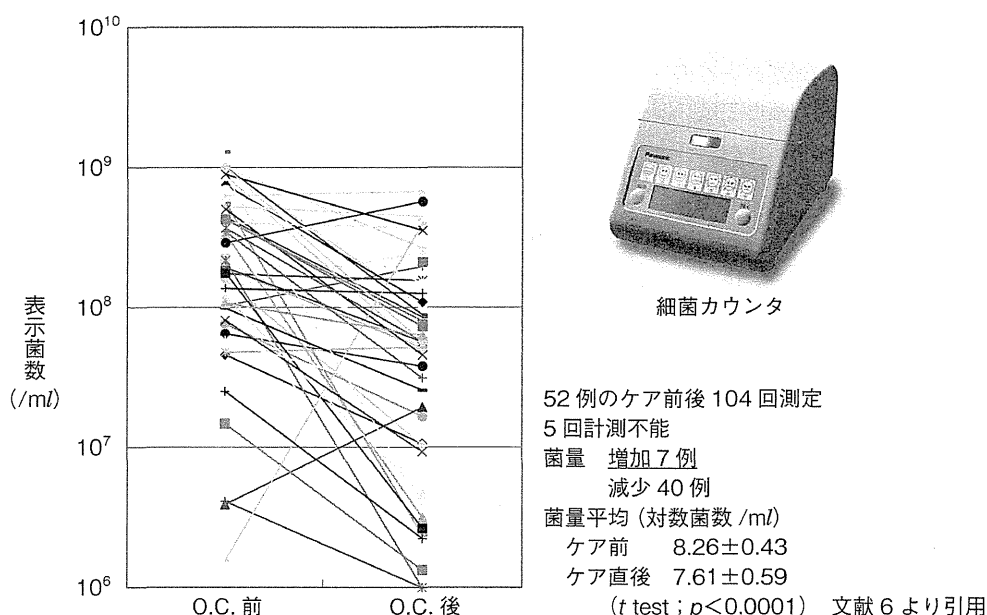


図5 口腔清掃前後における咽頭粘液中の菌量の変化

### 口腔清掃におけるポイント

歯垢はバイオフィルムの性質を有し、歯や修復物に強固に付着しており、抗菌薬・消毒薬に抵抗性を示す。また、人体中では糞便に匹敵する最も高濃度の菌濃度 ( $10^{11}/g$ ) であるので、口腔清掃のターゲットであることは間違いなく、歯ブラシなどで物理的に擦掃しないと除去できない。

経気管挿管中の患者であっても、歯ブラシを用いた口腔清掃は広く普及しているが、その質、すなわち清掃によって得られる清浄度には施設・個人の間でかなり差があると思われる。また、歯みがきによって歯垢が口腔内に飛散し、ICUでのケアでは咽頭に汚染物が貯留しやすい。唾液中や咽頭に散乱した菌は見え、実際に唾液や咽頭粘液中の菌量を迅速に測定することは困難であった。ところが、最近発売された細菌カウンタ(パナソニックヘルスケア社)はそれを可能にし、口腔清掃後の咽頭粘液中の菌量を測定すると、清掃前よりも増加していることが少なからずあることを確認できた<sup>6)</sup>(図5)。「きれいにしたつもりが、むしろ咽頭部の菌量が増加した」ということも珍しくはなく、これが繰り返されれば、「口腔ケア誘発性肺炎」というような医原性の病態も引き起こしかねない。したがって、口腔清掃によって口腔内に散乱した「汚染物の回収」を意識すべきである。

### おわりにかえて

体温、血圧などのバイタルサインは、全身を管理していくうえで不可欠であると同様に、口腔を管理していくときにバイタルサイン的に最低限確認しておきたいことは、口腔の「清浄性」と「潤い」の2つである。経口摂取を制限した患者では、しばしばこの2つに問題があることを経験する。体温や血圧に異常をきたさない疾患がいくらかでもあるように、これら「口腔のバイタルサイン」が正常であるから機能的に問題がない、とはかぎらないが、「きれいにして保湿」することが重要である。

「何時間ごとに口腔ケア?」は現場でよくある質問であるが、ケア間隔を決定するとき、「清浄性」と「潤い」の2つを念頭におくという発想は臨床の現場ではわかりやすいと思われる。

本稿の要旨は、第22回日本呼吸ケア・リハビリテーション学会学術集会(平成24年11月24日;福井市)のシンポジウムにおいて、「特別発言」として発表した。また、平成24年度厚生労働科学研究費補助金:歯科介入型の新たな口腔管理法の開発及び介入効果の検証等に関する研究(24120701)の成果の一部に基づいた。

Importance of oral management in respiratory support team activity  
Hiromitsu Kishimoto

Department of Dentistry and Oral Surgery, Hyogo College of Medicine

## 文 献

- 1) 木崎久美子, 河田尚子, 蔵下 舞, 他:呼吸ケアチームへ歯科衛生士が参加する意義. 日本歯科衛生学会雑誌, 4:104-107, 2010.
- 2) <http://www.ihi.org/knowledge/Pages/Changes/DailyOralCarewithChlorhexidine.aspx> (2013年2月11日現在)
- 3) 岸本裕充:ナースのための口腔ケア実践テクニック, 照林社, 東京, 2002.
- 4) 岸本裕充編著:成果の上がる口腔ケア, 医学書院, 東京, 2011.
- 5) 岸本裕充編著:口腔ケアの新常識 オーラルマネジメントの実務, 日総研出版, 名古屋, 2010.
- 6) 岸本裕充, 菊谷 武:「歯」の専門家から「口腔」の専門家へステップアップするために〜口腔清掃後の「菌の回収」を意識する. デンタルハイジーン, 32:294-199, 2012.

# 薬剤誘発性顎骨骨髓炎の臨床

兵庫医科大学歯科口腔外科学講座

岸本 裕充、高岡 一樹、野口 一馬

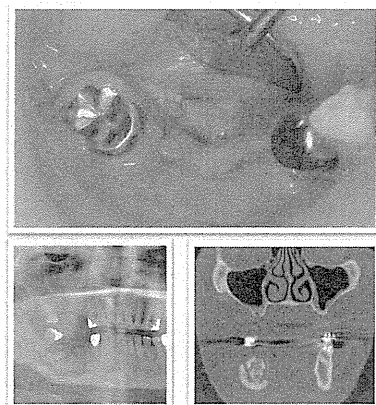
はじめに

ビスホスホネート (BP) はがん (CA) による骨病変や、骨粗鬆症 (OP) 患者の骨折予防に非常に有用な薬剤ですが、この BP を投与された患者に難治性の顎骨壊死 (図 1) を発症するリスクのあることが問題になっています<sup>1,2)</sup>。医師が BP を投与し、歯科医師が顎骨壊死を診断・治療するという、医師と歯科医師の立場の違いから、いずれを優先すべきかの選択が難しいことがあります。

現時点では、医科歯科間で討議するにも判断材料が充分ではない部分もありますが、諸家の報告や自験例をもとに、議論のある部分を中心に、歯科科医師が知っておくべきことを解説します。

BP 以外の薬剤でも顎骨壊死を生じる！

2003年に BP による顎骨壊死が報告<sup>3)</sup>されるまでは、骨露出を伴う難治性の顎骨壊死はほとんどが放射線治療の晩発性障害によるものでした。ステロイドも含め薬剤性の顎骨壊死を経験することはほとんどなかったことから、当初はわが国だけでなく欧米の医療の現場でも大きな混乱が生じました。



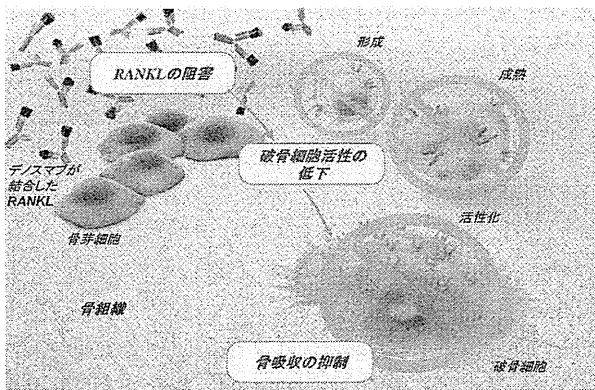
患者：61歳，女性  
乳癌の骨転移に対し、BP 注射薬を約4年投与。  
抜歯などの侵襲的処置の先行なく、BRONJ を発症。  
BP の中止によって、腐骨の分離を生じた。

図1 BP による難治性の顎骨壊死

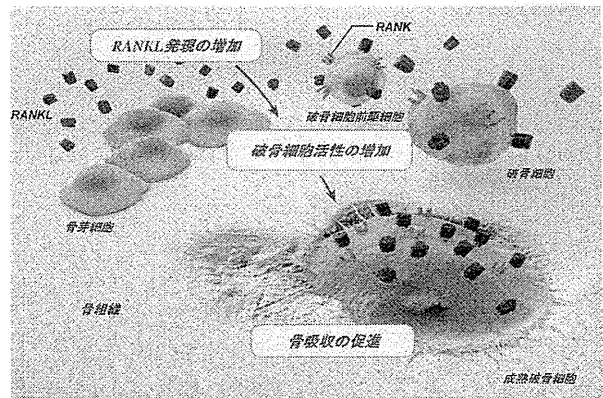
最近、作用機序が BP とは異なり、CA および OP による骨病変に有効な抗 RANKL 抗体デノスマブ (denosumab) が開発されました。RANKLとは、receptor activator of nuclear factor- $\kappa$ B ligand の略で、破骨細胞分化因子です。BP は骨に選択的に集積し、破骨細胞に取り込まれることによって、骨吸収活性を抑制したり、アポトーシスを誘導するのに対して、破骨細胞分化因子に対するモノクローナル抗体であるデノスマブは破骨細胞の形成や機能を抑制します (図 2)。理論的には、骨に長期 (筆者注：年単位とされ、短期間の休薬をしても効果が少ないことの根拠の1つとされています) に沈着する BP よりも、デノスマブの方が顎骨壊死の発症が少なくなることが期待されましたが、CA 患者に対する顎骨壊死の発症率は同程度と報告されています<sup>3)</sup>。しかしながら、筆者の知る限りデノスマブの顎骨壊死では比較的軽症例が多いようで、重症度や予後に関する詳細な検討が必要です。

顎骨壊死は BP に限った副作用ではなく、「骨吸収抑制薬」 (antiresorptive agent) 由来という意味で、antiresorptive agent-induced osteonecrosis of the jaw (ARONJ)<sup>4)</sup> や、「骨修飾薬」 (bone-modifying agent (BMA)-related jaw lesions という呼称もあります。さらに、分子標的薬に分類される新しい抗癌剤であるベバシズマブ (bevacizumab；商品名：アバステン)、スニチニブ (sunitinib；商品名：ステ Tent) などによる症例もあることから、広く「薬剤誘発性」顎骨壊死 (drug-induced osteonecrosis of the jaw) とも呼ばれます<sup>5)</sup>。

なお、BP には血管新生の抑制など、軟組織への影響もあることがわかっており、これが特徴的な骨露出病変の形成に関与しているのかもしれませんが、ベバシズマブは、この血管新生を抑制することで顎骨壊死を



・デノスマブはRANKLに特異的に結合し、破骨細胞の形成、機能、生存を抑制



・RANKLは骨吸収に必須のメディエーター  
 ・骨粗鬆症患者では、RANKLが増加し、破骨細胞の働きが亢進

図2 デノスマブの作用機序と骨粗鬆症の発症メカニズム

発症<sup>6)</sup>すると思われませんが、ベバシズマブ単独ではBPやデノスマブのような重症例は少ないようです。

当院ではBP以外の薬剤単独で誘発されて発症したと断定できる症例をまだ経験していませんが、投与される対象患者が多いという点で、デノスマブ(商品名：ランマーク [CA患者]、プラリア [OP患者])の使用の有無は、今後ぜひ確認すべきでしょう。

### 新たな診断名・診断基準

BRONJ (bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw) すなわち BP 関連顎骨壊死という診断名が最も一般的ですが、上述のように「関連」(-related) よりも強い因果関係を示す「誘発性」(-induced) が使用されることも増えて来ました。また、「骨壊死」は医科領域において一般に無菌性骨壊死を想起させること、また本症は顎骨に特有であり、骨壊死は菌性感染症に由来する顎骨骨髓炎における腐骨に相当すること(図3)、さらに骨露出を伴わない病態もあることから、本原稿の標題は、「薬剤誘発性顎骨骨髓炎 (drug-induced osteomyelitis of the jaw ; DIOMJ)」としました。しかしながら、ポジションペーパーを含め、これまでの報告の

I 期：初期

II 期：進行期

弓倉氏症状：原因歯より近心の歯の打診痛

Vincent症状：オトガイ神経領域の知覚異常

III 期：腐骨形成期

IV 期：腐骨分離期

図3 急性化膿性下顎骨骨髓炎の病期

多くは BRONJ であり、本文中で BRONJ も多用することをご理解ください。

さて、BRONJ の診断基準として、米国口腔外科学会 (AAOMS) に準じて、① BP の使用歴がある (過去に使用されていた場合も含む)、② 露出壊死骨が認められ、8 週間以上持続、③ 顎骨への放射線治療歴がない、の3つを満たすこと<sup>7)</sup> が一般的です。もちろん原発性、転移性の悪性腫瘍による骨の露出は否定されなければなりません。

この診断基準では、骨露出が重視されていますが、2009年の AAOMS からのポジションペーパーの改訂版 (AAOMS 2009)<sup>8)</sup> を踏まえたわが国の5学会 (日本骨代謝学会、日本骨粗鬆症学会、日本歯科放射線学会、日本歯周病学会、日本口腔外科学会) 合同 BP 関連顎骨壊死検討委員会<sup>9)</sup> によるポジションペーパーにおいて「ステージ0 (注意期)：骨露出/骨壊死は認めない」が追加されました(図4)。

骨露出がない早期の時点で介入することには治療的意義があり、骨露出のない顎骨骨髓炎を病期分類に加えることには賛成で

	ステージング	治療法
ステージ0 (注意期)	骨露出/骨壊死は認めない。オトガイ部の知覚異常 (Vincent 産状)、口腔内瘻孔、深い歯周ポケット。単純 X 線写真で軽度の骨溶解を認める。	抗菌性洗口剤の使用 瘻孔や歯周ポケットに対する洗浄 局所的な抗菌薬の塗布・注入
ステージ1	骨露出/骨壊死を認めるが、無産状。単純 X 線写真で骨溶解を認める。	抗菌性洗口剤の使用 瘻孔や歯周ポケットに対する洗浄 局所的な抗菌薬の塗布・注入
ステージ2	骨露出/骨壊死を認める。痛み、腫排など炎症症状を伴う。単純 X 線写真で骨溶解を認める。	高濃度の細菌培養検査、抗菌薬感受性テスト、抗菌性洗口剤と抗菌薬の併用、 経治療：併用抗菌薬療法、長期抗菌薬療法、連続静注抗菌薬療法
ステージ3	ステージ2に加えて、皮膚瘻孔や遊離腐骨を認める。単純 X 線写真で進展性骨溶解を認める。	新たに正常骨を露出させない最小限の壊死骨摘除、骨露出/壊死骨内の歯の抜歯、栄養補助剤や点滴による栄養維持、 壊死骨が広範囲に及ぶ場合：辺縁切除や区域切除

5学会合同BP関連顎骨壊死検討委員会による  
 ポジションペーパーの和文簡略版より引用

図4 BRONJ 病期のステージングと治療法

すが、骨露出が明らかでないまま骨髄炎・骨壊死が進行し、外歯瘻や病的骨折にいたるような場合もあり、骨の露出がなければすべて最も軽症のステージ0、としてしまうことには疑義があるところです。

5学会合同BP関連顎骨壊死検討委員会<sup>9)</sup>によるポジションペーパーの症状として、「口腔内瘻孔、深い歯周ポケット」とありますが、その解釈には注意が必要と思われます。BPを使用中の患者に「瘻孔、ポケット」があった時には要注意、という「注意喚起」としては悪くありませんが、これをすべてBRONJと診断し、BRONJとして治療することには問題があると思います。なぜなら、AAOMS 2009<sup>8)</sup>におけるステージ0の解説には、「慢性の歯周病では説明できない歯の動揺」、「う蝕による歯髄壊死には関連しない根尖性/辺縁性の瘻孔」という記載があるからです。つまり、BP使用中というだけで、いわゆるPやPerで生じている「瘻孔、ポケット」すべてをBRONJのステージ0と診断するのは不適切と思われます。したがって、薬剤の長期投与などの過剰な治療を厳に慎み、PやPerに対する通常の歯科治療をすべきでしょう。

また、適切にステージ0(注意期)と診断したとしても、これをBRONJに含めると、相対的に軽症例への治療が多くなることから、治癒(寛解)率などを過去の研究と比較する際には注意を要します。

### BPの注射薬と経口薬との比較

従来は、CAに対してはBP注射薬、OPに対してはBP経口薬、という分類でしたが、ここ1、2年で選択肢が増えました。経口薬は、「毎朝」内服から「週1回」のみ内服(ボナロン、フォサマックでは5mg連日から35mg週1回へ、ベネット、アクトネルでは2.5mg連日から17.5mg週1回へ)、さらには「月1回」のみ内服(ポノテオ、リカルボンでは1mg連日から50mg月1回へ、ベネット、アクトネルでは17.5mg週1回から75mg月1回へ)へと、負担が少ない製剤が発売されてきました。また、OP患者は高齢者が多く、他の経口薬との区別や、飲みやすさの改善を期待して「ボナロン経口ゼリー35mg」(週1回)も発売されました。「起床後、食事前にコップ1杯の水で服用し、30分は横にならず、飲食や他の薬剤の服用も控える」、という特色ある用法は従来からの錠剤と同じです(図5)。

経口薬は吸収効率が良くない(=1%未満。注射薬では約50%)ことや、口腔や食道粘膜上に滞留すると粘膜障害を生じるリスクがあることなどから、2012年5月にはOP用の注射薬「ボナロン点滴静注900 $\mu$ g」(4週に1回)が発売されました。したがって、今後は「胃がんの手術後で骨転移はないが、OPに対する注射薬を使用中(OP用はCA用よりも用量設定が低い)」というような患者も増えることが予想され、「BPの注射薬、経口薬のいずれを投与?」と尋ねるのではなく、「CA、OPいずれに対してBPが投与されているのか?」を確認する必要があります。これは、BPだけでなくデノスマブでも同様です。

2003年から2009年までのPubMedへの収載をベースにした2,400例におよぶBRONJについての検討では、約90%がCAに対する症例でした<sup>10)</sup>。一方、本邦での日本口腔外科学会の調査企画委員会による全国調査(Nationwide survey in Japan)によれば、CAは62%、OPが38%<sup>11)</sup>であり、OPの比率が高いのが本邦での特徴の1つと言えます。また、難治性の重症例はBP注射薬に多い、との認識が一般的でしたが、本邦ではBP注射薬と経口薬の間で、ステージ1と2と3の比率に差は認められず、経口薬の重症例も少なくないことが明らかになっています(図6)。

なお、5学会合同顎骨壊死検討委員会<sup>9)</sup>によるBRONJ発現頻度(推定)は、注射薬で1~2%、経口薬で0.01~0.02%とされています(筆者注:記載はありませんが、ステージ0を含まない頻度と思われます)。0.01~0.02%は数千人に一人ですので、頻度の低い副作用を予防するために、すべての患者に過剰な対応をすることは、副作用を生じる頻度の低い患者にとっては不利益と言えるでしょう。

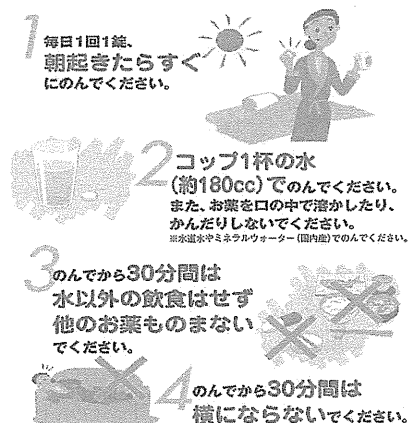
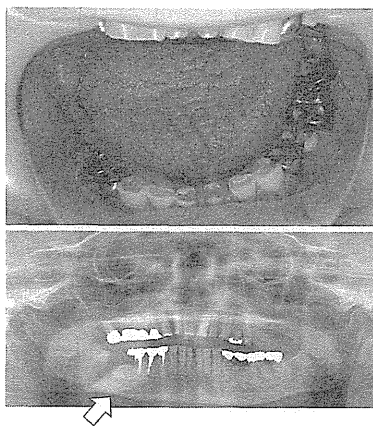


図5 BPの服用方法の例



患者：86歳，女性  
BP 経口薬 2 年服用後に病的骨折を生じた

図6 BP 経口薬による顎骨壊死（ステージ3）

抜歯を避ければ BRONJ にならない!?

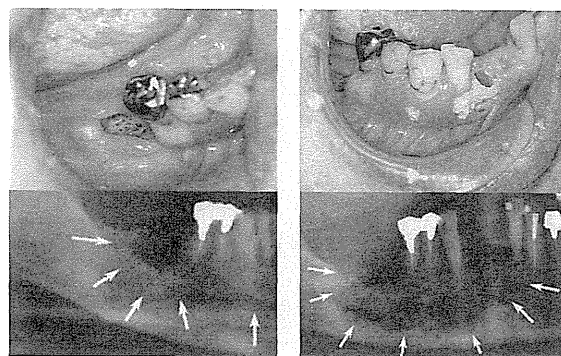
BRONJ の発症の原因として、抜歯との関わりを指摘する報告が多いのは事実です。先程の2,400例の検討においては、67%で抜歯が trigger (誘因) とされています<sup>10)</sup>。発症機序の1つとして、「抜歯後の治癒不全(ドライソケットなど)から感染の拡大、BRONJ を発症」、というパターンはたしかにあります。糖尿病ラットに BP 注射薬ゾレドロン酸を投与する動物実験モデルにおいても、抜歯部位の持続性骨露出を再現することに私たちは成功しています。したがって、「できるだけ抜歯などの侵襲的歯科治療を避けるべき」、と考えられてきたのでしょうか。

しかしながら、「抜歯は BRONJ の原因ではなく結果である」と思われる症例を筆者らは多く経験しています。菌性感染症によって顎骨壊死・顎骨骨髓炎の病態が既に成立していても、X線検査での腐骨形成や、骨露出などの特徴がなければ BRONJ との診断は難しい場合があります。BRONJ の存在に気づかず、痛みなどの炎症症状を P や Per によるものと診断して、BRONJ の病変に接している歯を抜歯すると、骨壊死を生じている抜歯窩は当然治癒せず、骨露出が持続することでようやく診断が確定、というパターンが実は多いのではないかと考えています。抜歯に限らず、P や Per と診断し、歯周外科や歯根端切除をすれば、やはり既に骨壊死を生じていれば治癒しません。また、BRONJ の病変中に存在する歯が自然脱落することもあります(図7)。

似たような例を挙げますと、歯肉がんが発見されるのは、残念ながら、抜歯や歯周治療後の治癒不全、という場合が少なくありません。当然のことながら、抜歯や歯周治療をしたため歯肉がんになったものではありません。P や Per と診断(結果的には誤診)

して抜歯したものと思われます。抜歯しなかったら、歯肉がんや BRONJ にならなかった、というわけではないのです。

抜歯後に骨が露出しているのに、いわゆる「ドライソケット」に特徴的な痛みが案外少なかった、というような症状の経過などから、「診断の難しい BRONJ が先にあって、結果的に抜歯後の治癒不全で診断が確定した」(図8)、と考えた方が自然と思われます。既に BRONJ がある状態で抜歯を避けて保存に努めても、診断、治療の開始が遅れて患者の病悩期間が長引くだけです。



患者：64歳，女性，BP 注射薬 1 年 3 カ月使用後に BRONJ を発症。経過中，下顎前歯が自然脱落。

図7 BRONJ の病変中に存在する歯の自然脱落

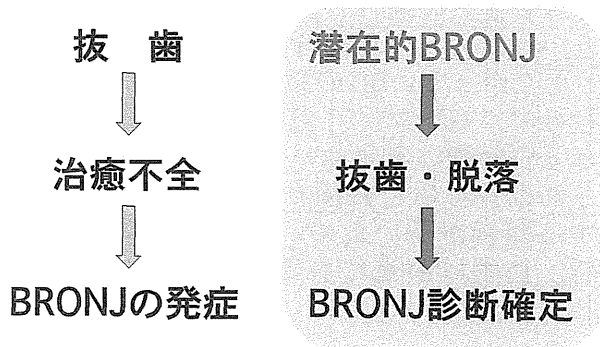


図8 抜歯は BRONJ の原因? 結果?

また、「侵襲的歯科処置」が原因で BRONJ を発症するならば、インプラントの埋入手術後に多発しても不思議ではありません。しかしながら、BRONJ の問題が認知される2005年頃までの時期に、BP が投与されていることを意識されずに相当数のインプラントの埋入手術が施行されたにもかかわらず、「現時点では」インプラント関連の BRONJ は多くありません。

一方、抜歯などの「侵襲的歯科処置」を加えていないにも関わらず、P や Per に由来すると思われる BRONJ (ステージ 1 以上) を



自然発症することがあります(図9)。粘膜が欠損し、骨が露出するという独特の病変です。骨の露出を生じれば診断が可能ですが、上述のように露出がなければBRONJの診断が必ずしも容易ではなく、本来は抜歯すべき歯を長期間放置したために骨髄炎に至った症例を見聞します。



図9 PやPerに由来すると思われるBRONJ自然発症例

骨の露出の有無にかかわらず、PやPerに由来する「顎骨骨髄炎」を生じた際に、原因歯への治療は欠かせません。もちろん保存が可能であれば無理に抜歯する必要はありませんが、保存困難な歯を「過剰に抜歯を恐れて」いたずらに保存した場合には、顎骨骨髄炎の進行、拡大を来す可能性が大きいと考えるのが妥当でしょう。

したがって、BPの添付文書にある「本剤投与中に(抜歯等の)侵襲的な歯科処置はできる限り避ける」という文言は早急に見直されるべきで、「抜歯と発症の関わりを指摘する報告が多いため、抜歯の必要性の判断、施術は慎重に」という方がベターでしょう。

#### 病期分類の問題点および改善案

BRONJに対しては、5学会検討調査委員会によるポジションペーパー<sup>9)</sup>において、病期別に症状と、それに対する治療法が記載されています(図4)。

まず、前述のように「ステージ0(注意期)」が設定されており、骨壊死を生じる前から対応を開始することは重要でしょう。しかしながら、1)骨露出のないステージ3もあることから、「骨露出なし」が必ずしも軽症とは限らない、2)骨露出のない「オトガイ部の知覚異常」はステージ0に分類されるが、これは「急性化膿性下顎骨骨髄炎」の「進行期」(図3)に出現する「Vincent

症状」に相当し、骨露出があるものの感染を伴わないステージ1よりも重症と位置付けるべきで、むしろステージ2が適切ではないか、と考えます。

また、繰り返しになりますが、BPなどの骨吸収抑制薬もしくは骨修飾薬の使用歴があるというだけで顎骨骨髄炎に至らないPやPerがステージ0とされ、過剰な検査や治療がなされるのは問題です。DIOMJかどうかを判断するために、ある程度の検査はやむを得ないでしょうが、可能性のきわめて低い症例もルーチンに骨シンチ、MRIというのは、現時点ではやや過剰ではないかと思われまます。またDIOMJかどうかも疑わしい症例に、抗菌薬の長期大量投与で対応することも問題がありますし、本来なら抜歯すべき歯を「できるだけ抜歯を避ける」という方針で消極的な治療となり、治癒のチャンスを逸するばかり、進行させる可能性があることも危惧されます。

したがって、ステージ0への対応(図4右)も見直されるべきで、ステージ1と全く同じ「抗菌性洗口剤の使用、瘻孔や歯周ポケットに対する洗浄、局所的な抗菌薬の塗布、注入」ではなく、「患者への指導や、歯周炎(根尖性・辺縁性ともに)に対する一般的な治療(抜歯やSRPなどの歯周基本治療、抗菌薬の全身投与を含む)」を盛り込むべき、と個人的には考えています。

一方、QOLの著しい低下を招く皮膚瘻孔や病的骨折を生じるステージ3では、「症状」や「治療法」に大きな疑義はありませんが、「痛み、膿排出などの炎症症状」の有無で分類されているステージ1とステージ2は、ぜひとも再検討すべきでしょう。痛みはQOLへの影響が大きいです。筆者の経験では骨の露出面積や病変の進展度が必ずしも痛みの強さに相関する訳ではなく、慢性骨髄炎の急性化に伴って痛みが増強すると思われまます。炎症(≒感染)の有無(強度)は、抗菌薬の投与や局所洗浄などで変化するため、炎症症状の有無でステージを変更するのではなく、ステージは病変の範囲に基づいて分類するべきでしょう。案①として、骨露出のサイズや進展度に基づく分類、案②として、病変の主体が皮質骨にあるのか骨髄にあるのかによる分類を示します(図10)。という方が、治療法にも反映させやすいと考えまます。

なお、ステージ3にのみ「遊離腐骨」があります。腐骨の形成、分離(図3)は

案①	
ステージ1	歯槽部のみ表在性の骨露出で、比較的サイズが小さい (長径10mm未満)
ステージ2	歯槽部のみでも広範囲・多発性、もしくは骨体部に及ぶ
案②	
ステージ1	表在性で骨露出のみ 骨隆起部分や義歯の褥瘡性潰瘍に起因するものによく見られる 稀に辺縁歯肉の欠損によるものもある
ステージ2	骨髓中心 いわゆる骨髓炎由来、骨露出の有無を問わない

図10 DIOMJ に対する新たな病期分類 (私案)

DIOMJ においてもステージ1のような初期には認められるものではありませんが、後述しますように治療における1つの目標であり、必ずしも悪い徴候ではありません。ステージ2に腐骨形成があっても少しも不思議ではありません。

### BRONJ の治療方法を再考

まだBRONJ の治療方法は確立していませんが、治療に長期間は要するものの、治療(正確には、「寛解」の方が適切と思われます)できる症例が増えてきました。日本口腔外科学会の調査企画委員会による2年間の追跡調査<sup>2)</sup>では、初回調査時に寛解8例、治療中17例(うち3例は病変の進行、難渋)、不明3例であったのが、2年後には寛解17例、治療中3例、経過不明5例、CAによる死亡3例が3例でした。28例中、寛解が17例(60.8%)という結果ですが、経過不明の5例と死亡した3例の計8例を除いた20例に限れば、20例中、寛解が17例(85%)と考えることも可能かもしれません。

日本口腔外科学会の全国調査<sup>11)</sup>における263例では、寛解が90例(34.2%)と高くありませんが、予後を長期に追跡すれば、寛解率が同様に高まると思われます。また、この調査の時点で寛解していた90例とそれ以外の173例との間で、どのような治療方法が有効であったかを見てみますと、統計学的には抜歯や腐骨除去、区域切除などの「外科手術が有効」、との結果を得ています。

BRONJ の患者には、CA の末期のため積極的な治療が難しい患者も少なからず含まれており、対症療法(投薬や局所洗浄など)で症状を抑えながら、急性転化や進行をできるだけ抑制する、という対応にならざるを得ないことがあります。OPでも、高齢、ステロイドの併用や糖尿病の合併など、条件が良くない場合が多いです。しかしながら、CAでもOPでも、寛解へ導くことがで

きるパターンとして、①病変部分に腐骨が形成・分離して自然排出する、もしくは腐骨除去手術を行う、または、②病変部分の顎切除手術(辺縁・区域)を行う、のいずれかに当てはまる場合が多いと思われます。

①と②にはそれぞれポイントがあり、①では、後述するBPの休薬が可能であれば、腐骨の形成・分離が促されます。②は確実な治療法の1つと思われますが、切除範囲の設定が容易ではなく、切除が不足すると再燃しやすいです。また、手術前の消炎が不十分であったり、区域切除の範囲が大きい場合には、再建プレートの露出などの合併症を生じる危険性があります。また、悪性でない顎骨病変に対して、「区域切除、プレートなどによる再建」という術式を受容できない患者が少なくありません。

AAOMS2009<sup>8)</sup> および5学会合同調査委員会によるポジションペーパー<sup>9)</sup>においては、ステージ1、2では手術は選択肢にありません。その背景として、①抜歯が原因でBRONJを発症した、②骨が露出した部分を搔爬した所、さらに病変が拡大した、という2点から、「手術をできるだけ避ける」という方針が打ち出されたものと筆者は推測しますが、ここは再考が必要な所です。まず、①について、「抜歯が原因とは限らない」ことについては説明しましたし、顎骨骨髓炎の原因歯であるなら、むしろ抜歯が必要な場合が少なくありません。そして②が、BRONJへの対応に慣れていなかった口腔外科医をパニックに陥れたものと思われる。視診で骨の露出範囲を確認することは容易ですが、画像診断で一見正常そうに見える部分が既に慢性骨髓炎、ということもあります。また搔爬や切除が不足していれば、病変が再燃し、さらに悪化、という経過を多く見聞しています。このような背景から、とにかく抜歯などの「侵襲的歯科処置」を避ける、「触らぬ神に祟りなし」という対応が前面に押し出されたのでしょう。

骨が露出し、壊死に陥った部分(顎骨骨髓炎のⅢ期：腐骨形成期、Ⅳ期：腐骨分離期に相当)が健常な骨に回復することは難しく、腐骨が自然に分離する以外には、何らかの外科処置が必要な場合が必要と思われます。逆に、腐骨の形成、分離が得られない場合で、積極的に手術に踏み切るのであれば、MRIや骨シンチなどの画像診断も参考にして、慎重に顎骨の切除範囲を決定す

べきでしょう。いずれにしても、DIOMJの寛解を得るためには、何らかの外科手術が必要な場合が多いのは間違いありません。

### 骨修飾薬の休薬の是非

BPなど骨修飾薬の休薬については、DIOMJの発症を「予防」する目的で依頼する場合と、発症したDIOMJの進行を遅らせる、もしくは腐骨の形成・分離を促す場合、とを明確にすべきでしょう。

まず、前者では、休薬した方が骨および軟組織の治癒には薬理的に有利ですが、DIOMJの発症率が高くない(特にOPでは0.1%未満)こと、また現時点では休薬で発症率を低下できるエビデンスも乏しいです。したがって、休薬が可能かを処方医に相談すること自体は悪くありませんが、骨折のリスクが高いためOP患者にBPなどの骨修飾薬を投与していることを考えれば、休薬が難しい場合が多くなるはずで

す。一方、皮膚瘻孔や病的骨折を生じるとQOLの著しい低下を招くことから、後者の目的においては、骨修飾薬の休薬を積極的に話し合うべきでしょう。筆者らの経験では、BPを半年以上中止できれば、局所の治癒機転が働いて腐骨分離が促され、比較的侵襲度の低い治療が可能なが多いです。5学会合同BP関連顎骨壊死検討委員会によるポジションペーパーの和文簡略版(2010年3月作成)の部分改訂版(2012年10月作成)<sup>12)</sup>に休薬の基準(図11)が示されていますが、筆者の私案を示します(図12)。

私案では、ポジションペーパーではなかった「骨粗鬆症患者で、骨折のリスクが高い」を追記しました。骨修飾薬の投与目的は骨折予防ですから、OP患者で「骨折リスクが高くない」患者は多くないため

す。また投与3年を2年に短縮しています。OP患者では、筆者の経験でもたしかにBPの投与3年以上の患者が多いですが、2年あたりから増え始める印象があるためです。この2年ないし3年という期間にはBPに関するもので、デノスマブについては症例の蓄積が少なく不明です。また「DIOMJを発症した場合には、骨修飾薬を休薬する」ことを検討することを明記する一方、DIOMJの発症を予防する目的での休薬は必ずしも必要ない、というスタンスです。休薬の期間として、「骨のリモデリングを考慮して抜歯前は3カ月程度。抜歯後急ぐ場合は術創が再生粘膜上皮で覆われる2週間前後か、余裕がある場合には十分な骨性治癒が期待できる2カ月前後が望ましい」<sup>12)</sup>とされています。しかし、臨床的なエビデンスはなく、BPを休薬してもBRONJを発症したケースもあります。BP経口薬での発症率が0.01~0.02%と非常に低いため、たとえば「休薬した1,000例でBRONJを発症しなかった」という研究結果が出て、元々1,000例に1例未満の低頻度ですから、休薬の有効性を証明したことにはなりません。

また、休薬中に運悪く骨折すると、休薬していなくても骨折した可能性があるにもかかわらず、休薬したことが骨折の原因と考えられがちです。話は変わりますが、ワーファリンやバイアスピリン、パナルジンのような抗血栓薬は、以前は抜歯時に減量、中止するのが一般的でしたが、最近は減量・中止に伴う血栓形成のリスクを重視して、継続のまま抜歯するようになりました。認識しておくべきは、抗血栓薬を使用中でも血栓性合併症を生じると同様、骨修飾薬を使用中でも骨折は生じています。休薬していなくても、合併症を生じる可能性があるという点で共通しています。

BPおよびデノスマブの添付文書には「本剤投与中に侵襲的な歯科処置が必要になっ

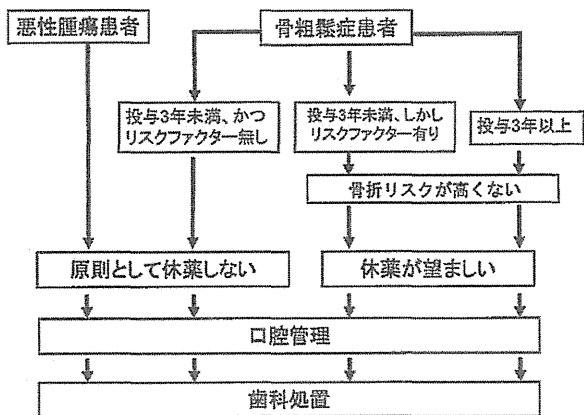


図11 文献12から引用

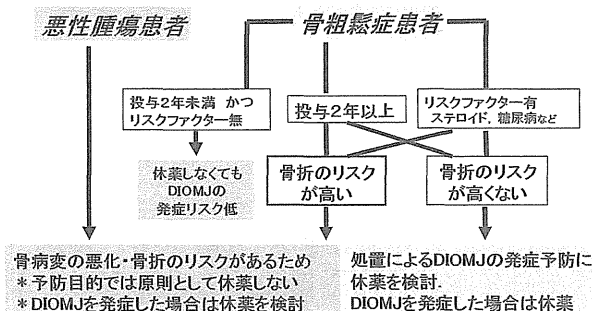


図12 骨修飾薬投与中の患者の休薬(私案)

た場合には本剤の休薬等を考慮すること」とあり、休薬が選択肢の1つであるとともに、休薬せずに侵襲的な歯科処置をせざるを得ないこともある、と筆者は解釈しています。

#### その他に議論のある点

DIOMJの発症を予防するために、骨修飾薬の投与を開始する前に「事前に抜歯等の歯科処置を済ませること」はリスクの低減に有効と思われませんが、時に歯科処置を優先させることに対して、骨修飾薬を処方する医科側から「待っている余裕がない」という声が聞かれます。2010年の「医薬品・医療機器等安全性情報 No.272」においては、「主治医が治療開始前にこれらの対応を全て済ませる時間的余裕がないと判断した状況においては、投与開始と歯科処置が並行する場合もありうると思われる<sup>13)</sup>」という文言があります。予防的休薬の是非に通じる考え方で、できるだけ医科の治療(特にCAに対するもの)を優先する、というスタンスで対応するのが現実的だと思います。治療開始を遅らせて抜歯を完了させたつもりでも、治療開始後に歯根破折を生じて抜歯せざるを得ない、というような状況になることはあり得ます。ですから、歯科処置を事前にすべて済ませることにこだわり過ぎるべきではないと思います。

放射線性の顎骨壊死の予防、治療に有用とされる高気圧酸素療法(HBO)のDIOMJへの応用については、当初は有効性を否定する意見が多かったです。しかしながら、筆者の経験は少ないですが、BPの休薬や腐骨除去手術と組み合わせることで、腐骨の形成・分離を確実にする、という効果には大いに期待が持てると思います。

歯科用インプラントへの影響については、幸い現時点において、わが国でDIOMJは多発しておらず、限定的ではないか、との意見もあります。しかし、韓国からの報告で、単一施設から19例ものBRONJの発症があり、その中には、インプラントの埋入による手術侵襲や、インプラント周囲炎から継発、というような一般に考えられている発症機序によらないものが約半数にみられています。ほとんどがOPに対するBP経口薬によるものであることも特徴的です<sup>14)</sup>。経過良好に見えるインプラントであってもDIOMJを生じる頻度が高いようであれば、インプラントの適応は大幅に制限せざるを

得ないため、今後のさらなる研究が不可欠です。

おわりに

DIOMJに関して、議論のある部分を中心に、最近の情報を盛り込みました。現時点ではポジションペーパーや添付文書などの記載を無視することはできませんが、「抜歯などの侵襲的な歯科処置を避ける」、「予防的休薬」については、早急に見直しが必要と思われる。

#### 引用文献

- 1) Marx RE.: Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws : a growing epidemic. *J Oral Maxillofac Surg.* 2003; 61 (9) : 1115-7.
- 2) 浦出雅裕、田中徳昭、他：ビスフォスフォネート投与と関連性があると考えられた顎骨骨髓炎ならびに顎骨壊死30症例に関する追跡調査～2年後の現状について～*日本口腔外科学会雑誌* 2009 ; 55 (11), 553-61.
- 3) Qi WX, Tang LN, et al : Risk of osteonecrosis of the jaw in cancer patients receiving denosumab : a meta-analysis of seven randomized controlled trials. *Int J Clin Oncol.* 2013 [Epub ahead of print]
- 4) Hellstein JW, Adler RA, et al : Managing the care of patients receiving antiresorptive therapy for prevention and treatment of osteoporosis : executive summary of recommendations from the American Dental Association Council on Scientific Affairs. *J Am Dent Assoc.* 2011 ; 142 (11) : 1243-51.
- 5) Yarom N, Elad S, et al : Osteonecrosis of the jaws induced by drugs other than bisphosphonates - a call to update terminology in light of new data. *Oral Oncol.* 2010 ; 46 (1) : e1. doi : 10. 1016/j. oraloncology. 2009. 10. 004. Epub 2009 Nov 20.
- 6) Estilo CL, Fornier M, et al : Osteonecrosis of the jaw related to bevacizumab. *J Clin Oncol.* 2008 ; 26 (24) : 4037-8.
- 7) Advisory Task Force on Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws, American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons.: American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *J Oral Maxillofac Surg.* 2007 ; 65 (3) :