

## 第1版日本語版

# EOCC(The European Oral Care in Cancer Group) 口腔ケアガイドンス

### 目次

#### 1.0 はじめに

- 1.1 このガイドンスの目的
- 1.2 口腔粘膜炎

#### 2.0 評価

- 2.1 口腔の評価
- 2.2 口腔の評価の頻度
- 2.3 口腔の検査
- 2.4 口腔評価ツールの例

#### 3.0 口腔ケア

- 3.1 患者教育
- 3.2 栄養スクリーニングと食品の選択
- 3.3 ブラッシング
- 3.4 歯間清掃
- 3.5 義歯
- 3.6 うがい薬
- 3.7 口腔の乾燥

#### 4.0 口腔合併症の予防

- 4.1 リスク分類
- 4.2 予防的な介入
- 4.3 感染対策

#### 5.0 口腔合併症の治療

- 5.1 軽度～中等度粘膜炎 / 口腔合併症
- 5.2 重度の粘膜炎 / 口腔合併症
- 5.3 特殊な口腔合併症の治療
- 5.4 治療後のケア / フォローアップ

#### 6.0 結論

#### 7.0 参考文献

#### 8.0 Appendix

**プロジェクトチェア** B. Quinn (UK)

**タスクグループ** S. Botti (IT), M. Kurstjens (NL), A. Margulies (CH), L. Orlando (IT), C. Potting (NL),  
D. Riesenbeck (DE), A. Sabbatini (IT), M. Tanay (UK), M. Thomson (UK), S. Vokurka (CZ), A. Vasconcelos (P)

**サポート** P. Feyer (DE), A. Mank (NL), D. Kiprian (PL), M. Mravak Stipetic (HR)

**日本語版監訳** : 日本がんサポーターケア学会・粘膜炎部会

近津大地 (部会長/東京医科大学口腔外科学分野), 唐澤久美子 (副部会長/東京女子医科大学放射線腫瘍学), 富塚 健 (がん研有明病院歯科), 上野尚雄 (国立がん研究センター中央病院歯科), 青山 徹 (横浜市立大学外科治療学消化器外科), 古賀陽子 (東京医科大学口腔外科学分野), 瀬尾幸子 (国立がん研究センター東病院血液腫瘍科), 宮野加奈子 (国立がん研究センター研究所がん患者病態生理研究分野), 渡邊真一 (愛媛大学医学部附属病院薬剤部), 妻木浩美 (静岡県立静岡がんセンター看護部), 伊藤芳紀 (国立がん研究センター中央病院放射線治療科), 中村路夫 (市立札幌病院消化器内科), 溝脇尚志 (京都大学医学部附属病院放射線治療科)

# 1.0 はじめに

The European Oral Care in Cancer Group (EOCC)は、実臨床での口腔ケアの発展を目的として結成された、ヨーロッパ各地でがん診療に従事している口腔ケアを専門とした多職種によるグループである。EOCCは、このテーマについてヨーロッパ全域で講義やワークショップを開催しており、国内外の様々な臨床グループのメンバーとして、多くの専門家たちへのさらなるサポートとして、今までの知識を活用したいと考えている。がん治療の効果をあげること、がん患者の生活の質を向上させることの2つが、がんケアの目的であることを踏まえた上で、口腔ケアに関する諸問題に対し正確で一貫したアプローチをどのように行うのかは、ヨーロッパの多くの臨床現場で依然として重要な課題である。ケアのこういった側面に積極的なアプローチをとるのではなく、多くの臨床現場が一貫性のない事例的なアプローチで口腔合併症を発症することを示すエビデンスは多い。

EOCCは構成員の諸国や国際機関の既存ガイドラインやガイドンス(Appendix)を参考にして、悪性疾患と全身薬物療法、放射線療法といった治療に続発する口腔の問題の予防と治療における臨床的実践をサポートするためのガイドンスを作成した(表1)。

表1 がん治療時の口腔合併症

口腔粘膜炎	口腔乾燥症
口腔感染症	口腔移植片対宿主病(GVHD)
潰瘍	開口障害
味覚の変化	口臭
出血	ドライリップ
疼痛	齶蝕
骨壊死	口腔組織の線維化(癆痕化)

口腔合併症の発生は食えること、眠ること、話すことの困難さに繋がり、生活の質を低下させる。

## 1.1 このガイドンスの目的

疾患としてのがん、またその治療は、急性期のみならず慢性期も、重度の身体的、心理的および社会的問題を引き起こす。健康に影響を及ぼす口腔の変化も、がん患者に直接的な影響を与えている(Quinn et al 2015)。

口腔の問題や傷害は時に永久的なものになる可能性があり、その結果、限られた医療資源に大きな負担が生じる。しかし、口腔合併症は必ずしも不可避なものではなく、より積極的なケアアプローチにより、症状の重篤度を軽減または最小限に抑えることが可能である。EOCCはヨーロッパにおける現行のエビデンスと臨床的実践を詳細に検討し、口腔の問題の正しい評価、予防処置、ケアと治療によって、個人への健康負担と医療資源への要求を大幅に減らすことができると考えている。このガイドンスは、口腔ケアの計画と実施の両方を支援し、それによって疾患と治療の副作用の重症化を予防または軽減させることを目的とする。

ケアと治療計画の中心にある患者とともに、複数の専門家チームが共同して働くことで、潜在的な問題を早期に発見して口腔の問題を軽減させ、またがん治療計画の中断を防ぎ、患者の安全と療養生活の質を最大限に高めることができる(National Cancer Institute 2013)。このガイドンスにある原則をベースに、各症例ごとにさまざまな因子を慎重に検討する必要がある。

## 1.2 口腔粘膜炎

がんの主要な課題の1つに、口腔粘膜炎(Oral Mucositis : OM)によって生じる諸問題を、正しく、統一された方法で対応する必要性が挙げられる。粘膜炎は、化学療法および放射線療法の細胞毒性による粘膜上皮細胞の炎症反応を示す、一般的な用語である。粘膜炎は、口から直腸までのすべての消化管粘膜の表面に生じ得る。OMは、Rubenstein et al (2004)、Al-Dasooqi et al (2013)らによって、疼痛、嚥下障害、および会話能力の障害を引き起こす潰瘍を特徴とする粘膜の炎症として定義されている。OMによって引き起こされる粘膜障害は、感染を増悪させる因子であり、特に重度の免疫不全患者においては、敗血症のリスクとなる。

粘膜上皮の細胞はターンオーバーが早く、細胞死や再生の減少をもたらすDNA損傷などの影響を受けやすい。そのため抗がん治療の副作用として口腔粘膜炎が高い頻度で生じる(Al-Dasooqi et al 2013)。細胞新生の減少や細胞傷害の増加は、粘膜バリアの破壊をもたらす、図1に示されるようなさまざまな症状、リスクにつながる。

OMの発症率は想像されていたよりもはるかに高く、化学療法を受けている固形がんの患者の少なくとも50%に発生するといわれている(Elad et al 2014)。造血幹細胞移植(hematopoietic stem cell transplantation : HSCT)を受けている患者

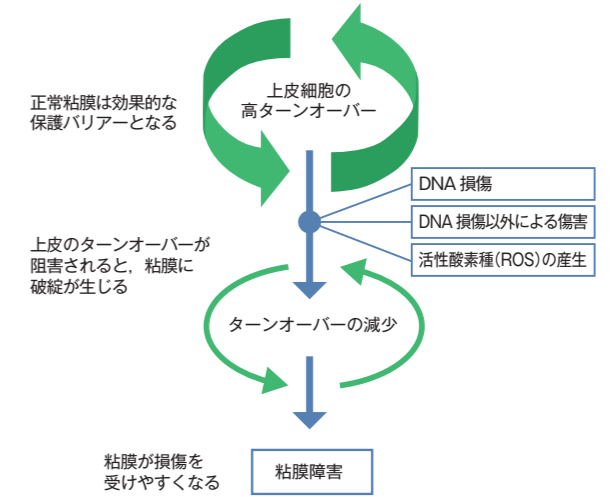


図1 粘膜細胞は高いターンオーバーを持つため、細胞毒性による障害の影響を受けやすい

Sonis ST. (2004) The pathobiology of mucositis. Nat Rev Cancer 4 (4) : 277-284. より改変

の98%がOMおよび口腔障害の影響を受けると考えられている(Bhatt et al 2010, Fillicko et al 2003)。Li & Trovato (2012)は、頭頸部がんの放射線療法(化学療法の有無にかかわらず)を受けている患者の97%が何らかのOMを発症すると推定している。分子標的薬による治療が増加するにつれて、口腔内の問題は増加し、またさらに対応が難しくなっている(Quinn et al 2015)。

# 2.0 評価

口腔ケアを改善するための治療戦略には、遵守すべき4つの重要な原則がある。すなわち口腔の正確なアセスメント、個別化されたケアの計画、適切な時期の予防処置の開始と正しい治療である(Quinn et al 2008)。アセスメントのプロセスは、治療に先立って、口腔の有害事象を引き起こすリスクが高い患者の把握、及びがん治療内容の確認から行う(表2,3)。

表2 口腔粘膜炎のリスク

5~15%	標準的な化学療法
50%	骨髄抑制の強い化学療法
50%	頭頸部放射線療法
68%	自家造血幹細胞移植
98%	骨髄破壊的同種造血幹細胞移植
97%	頭頸部化学放射線療法

Bellm et al 2000, Bhatt et al 2010, Elting et al 2003, Fillicko et al 2003, Kostler et al 2001, Li & Trovato 2012, Rose-Ped et al 2002, Sonis et al 2004, Trotti et al 2003, Vagliano et al 2011

表3 口腔障害を引き起こす可能性のある全身治療薬

分子標的薬	化学療法剤	
アレムツズマブ	ブスルファン	メルファラン
セツキシマブ	カベシタビン	メトレキサート
エルロチニブ	カルボプラチン	マイトマイシン
エベロリムス	シスプラチン	ミトキサントロン
ゲムツズマブ	ダウノルビシン	オキサリプラチン
パゾパニブ	ドセタキセル	パクリタキセル
ベルツズマブ	ドキシソルビシン	ベメトレキセド
ソラフェニブ	エビルピシン	ベントスタチン
スニチニブ	エトポシド	チオテパ
テムシロリムス	フルオロウラシル	トボテカン
トラスツズマブ	イダルビシン	ピンブラスチン
トラスツズマブ エムタンシン	イリノテカン	ピンクリスチン
		ビノレルピン

日本語版注：チオテパは現在国内販売なし。

Barasch & Peterson 2003. Boers-Doets et al 2011

## 2.1 口腔の評価

患者は、治療中の口腔合併症のリスクを増悪させる他の因子との関連をアセスメントされる必要がある。

- ・既存の歯科的な問題
- ・高齢の患者および女性(口腔障害のリスクが高い)
- ・アルコールやタバコの使用歴
- ・低栄養、脱水
- ・栄養の経路(経鼻胃管、胃瘻-PEG, RIG)
- ・補助療法(利尿薬、鎮静薬、酸素療法-口腔乾燥を引き起こす可能性)

患者、特に造血幹細胞移植(HSCT)や頭頸部放射線治療を開始予定の患者は、専門医による包括的な口腔および歯の評価を受けるべきである(Elad et al 2015)。これは一般的な口腔の健康状態を確立し、既存の、または潜在的な感染源、外傷または損傷を同定、管理するためである。一部の患者は、治療中および治療後に定期的な歯周治療のフォローアップを必要とする。患者の口腔の健康状態に応じて、治療の前、中、および後に定期的に歯科衛生士の往診が必要になる場合がある(Quinn et al 2015)。

口腔は国際標準の重症度評価システムを使用し

て、訓練された医療従事者によって評価されるべきである。専門家グループは、正確なモニタリングと記録保持を確実にするために、国際標準の口腔の評価ツール(Appendix)の使用を推奨している。ツールは臨床状況に応じて選択すべきだが、客観的および主観的要素の両方をアセスメントする必要がある。口腔粘膜の変化、痛みの有無、患者の栄養状態などを評価する(Quinn et al 2008)。

外来患者であろうと入院患者であろうと、口腔ケアの状態、介入内容などは継続して定期的にあセスメントされなければならない。また、評価は各患者一人ひとりの問題に焦点を合わせ、医療記録および看護記録に記録する。口腔粘膜炎のリスクが高いレジメンを受けている患者は、毎日の評価が必要である。患者は、患者用のツールを使用して自分の口を評価し、気付いた点、またはその変化を医療チームまたは医療従事者に報告する。患者が化学療法、分子標的薬物治療、頭頸部領域への放射線療法、または頭頸部外科手術の後に口腔の治療センターを受診するたびに口腔の評価は見直す必要がある。このような評価は、患者をサポートし、教育するさらなる機会でもある(Quinn et al 2008)。

### 強い推奨

- ・口腔の障害は、標準化されたプロトコールを用いて評価する。口腔ケアアセスメントは口腔粘膜の物理的変化、機能的変化および主観的变化を含んだ適切なスケールまたはツールを使用する。
- ・口腔の評価は、OMが完全に治癒するか、治癒の傾向が確立されるまで、治療終了後も継続する(図2)。

### 専門家の意見に基づく推奨

- ・口腔障害が予想される治療前に、包括的なベースラインの歯科および口腔の評価を行う。
- ・初回評価に次いで、再度口腔のベースラインの評価を、初回治療のできるだけ直前に行う。
- ・特定された歯の問題は、治療のレジメンを開始する前に可能な範囲で治療する。
- ・口腔の評価の一部として、口腔内の変化に関連した痛みのスコアリングを行う。
- ・患者を評価する医療従事者は、スケールの適用にあたって特別に訓練を受ける。
- ・利用可能な評価スケールはいくつかあるので、患者の口を評価するチームに関わる全メンバーは、観察者による評価の違いを避けるために、常に同一のスケールを使用する。

臨床の現場において最も一般的に使用されるのは、客観的な所見と機能を単一のスコアにまとめたWHO grading scaleと、機能的要素のみを点数化するNational Cancer Institute Common Toxicity Criteria (NCI-CTC)である。患者を評価する医療従事者は、スケールを用いるにあたって特別に訓練を受けるべきである。スタッフのトレーニングの必要性を把握するために、定期的に評価者間で信頼性の調査を行う。

## 2.2 口腔の評価の頻度

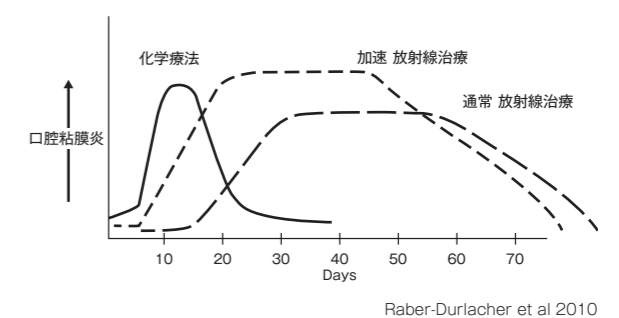
患者への「最適なケア」は、状況やリスクによって異なる。入院患者に関しては、口腔粘膜炎のリスクがあるすべての患者にベースラインの評価が必要であり、また口腔評価は継続して毎日行われるべきである。

外来患者の場合、口腔粘膜炎のリスクがあるすべての患者は、ベースラインの評価が必要であり、また口腔評価は患者が来院するたびに行う。自宅で自己評価ができるように患者を指導することは有用である。

ほとんど臨床的現場において、化学療法誘発性粘膜炎は、通常、治療開始後4~7日以内に発症し、2週間以内にピークに達する。放射線療法は、少量線に分割され、何週にもわたって少しずつ行われるため、より緩やかな臨床経過を呈する。放射線誘発性粘膜炎は、典型的には約15Gy(約10日後)の累積線量で始

まり、典型的には30Gyで完全な重症度に達し、数週間または数カ月続く(図2)(Li & Trovato 2012, Sonis et al 2004)。

図2 臨床症状



Raber-Durlacher et al 2010

## 2.3 口腔の検査

- ・臨床ツール:良好な光源、手袋、舌圧子、ドライガーゼ
- ・患者は簡便で快適なポジションにある
- ・有効で信頼性が高く、かつ解釈しやすい評価尺度を用いる
- ・評価すべき口腔の部位を(図3)に示す

図3 検査すべき部位



## 2.4 口腔評価ツールの例

口腔評価ツールは、臨床現場の状況によって選択される。いくつかのツールは、外来、入院および放射線治療のために特別に設計されており、痛みなどの合併症

の側面に重点をおいて患者が自分自身の口腔ケアを評価するよう促している。これらは考慮すべきツールの一部であり、Appendixに記載されている。

1. World Health Organization recommended with a pain scoring tool (WHO)
2. National Cancer Institute grading scale (NCI-CTCAE)
3. Oral Assessment Guide (OAG)
4. Numerical Rating Score
5. Acute Radiation Morbidity Scoring Criteria for the evaluation of Radiotherapy treatments (RTOG)
6. Patient-Reported Oral Mucositis Experience Questionnaire

# 3.0 口腔ケア

口腔ケアは、治療中および治療後の口腔合併症の予防・軽減を図るために重要である。口腔ケアチームを構成するものは、すべての医療環境によって異なる場合がある。ほとんどの場合、このチームは歯科医師、栄養士、看護師、医師、薬剤師で構成されている。チームの良好なコミュニケーションと、患者の立場に立ったケアプランによるサポートは、患者の口腔衛生を維持する上で非常に重要である。

口腔ケアと評価は日常的に行う。患者の口腔状態の変化が口腔ケア介入を必要とするため、患者には、

口腔を観察し、早期に変化を報告するように促す。

## 3.1 患者教育

すべての患者に適切な指示を与え、良好な口腔衛生を維持するよう促さなければならない。また治療によって起こりうる口腔合併症に関し、患者が早期に発見して医療者に報告できるように教育することも重要である(Clarkson et al 2011, Quinn et al 2015)。すべての患者は、口腔合併症の予防や治療の一助として、口腔ケアに関する指導を時には文書を

使って受けるべきである。患者の教育は、治療の開始前、治療中、および治療終了後に、定期的を実施する。栄養や食事に関するアドバイスも教育する。

## 3.2 栄養スクリーニングと食品の選択

良好な栄養は、感染制御、粘膜の維持、粘膜組織の修復の促進、粘膜炎の悪化の軽減に有用である。患者はベースラインとなる栄養スクリーニングと教育のために、栄養士を紹介されるべきである(Elad et al 2014)。食欲不振、味覚の変化および嚥下障害のような、栄養に影響を与える可能性のある問題を評価する。治療を受けている頭頸部がん患者では、嚥下障害を評価するために言語聴覚士への紹介を検討する。

口腔粘膜へのダメージを増加させる可能性があるような、粗い、尖った、硬い食品は避ける。スパイシーで塩味があり、酸味がある食品は粘膜刺激を引き起こすことがあるが、食欲増進効果など、一部の患者には好ましいこともある。

## 3.3 ブラッシング

口腔の状態に応じて、歯や歯肉、舌へのやさしいブラッシングは、食後、就寝前に、できれば1日2~4回行う(Petererson et al 2015)。口腔粘膜への損傷を防ぐために、軟毛の歯ブラシ(手動または電動)を推奨する。使用後は水でよくすすぐ。プラーク除去を徹底するため、届きにくい部分も含めてすべての歯面に当てることができるように、歯ブラシは小さな円を描くようなブラッシング運動が推奨されている(Peterson et al 2015)。口の疼痛や、開口障害がある場合は、柔らかいスポンジブラシを使用することも一つの方法である。しかし、スポンジブラシではプラークコントロールや虫歯予防には有効ではなく、ブラッシングの代替手段とはならない。頭頸部に放射線療法を受けている患者には、舌のブラッシングは推奨しない。

感染を防ぐために、歯ブラシはブラシヘッドを上にして保存し、消毒液には浸さない。歯ブラシは毎月定期的に交換するか、患者の感染リスクに応じて頻繁に交換する。真菌/細菌による汚染についてもモニターした方がよい。

エナメル質を保護するために、軽度のフッ化物(1,000~1,500ppm)を含む、研磨剤を含まない歯磨きを使用する。頭頸部がんの患者には、より高い

フッ化物含量(1,500ppm以上)が必要な場合がある。これらの患者は、口腔ケアチームが定めたフッ化物含有量(練り歯磨き)を遵守する。また歯磨剤の風味も、患者が不快にならないものを選択する。例えば一部の患者は、ミント味の歯磨剤を不快に感じるかもしれない。

## 3.4 歯間清掃

歯間ブラシによる毎日の清掃は、歯間のプラーク形成を減少させる可能性がある(Sambunjak et al 2011)。しかし、患者が粘膜を傷つけないよう、その扱いに習熟していることが必要である。歯間洗浄剤の使用は、血小板減少症または凝固障害の患者、頭頸部がんの放射線療法を受けている患者に注意して使用する必要がある。

## 3.5 義歯

不適義歯は粘膜を刺激したり傷をつけたりするので、全部床および部分床義歯は良好に適合させておく。毎食後、義歯をすすぐ。義歯洗浄液のブラッシングによる徹底的な清掃は、少なくとも1日2回行う必要がある。義歯は、清潔にし、夜間は密閉容器に保管する(Duyck et al 2013)。放射線療法中および治療後は、口腔粘膜炎が完全に治癒するまでは、可能な限り義歯の使用は控えるように勧める。

## 3.6 うがい薬

うがい薬を使用する目的は、口腔衛生、感染症の予防/治療、口腔の湿潤、または痛みの緩和である。口を清潔に保つために、少なくとも1日4回以上の水、生理食塩水(0.9%NaCl)などを使用して、軽いうがいやすすぎをすることを推奨する(Lalla et al 2014, Quinn et al 2015)。うがいを励行してもらった上で、適切にうがいが行われているか臨床医が評価することは不可欠である。一部の患者はうがいに介助が必要である。医療従事者は吸引の有無にかかわらず、通常の生理食塩水(0.9%NaCl)または重炭酸塩溶液によるすすぎを含む口腔ケアをサポートする必要がある(Elad et al 2015)。

## 3.7 口腔の乾燥

湿潤剤、リップバームまたはリップクリームを用い

て唇を湿らせてもよい。頭頸部の放射線療法を受けている患者や酸素療法を受けている患者では、水溶性の潤滑剤を使用する必要がある(Quinn et al 2008)。患者は水分を十分に保ち、頻繁に水を飲ませて口を湿らせておくべきである。酸素療法および支持療法薬(例えば、抗うつ薬、抗ヒスタミン薬、フェニトイン、ステロイド吸入器およびオピオイド)のようなものが乾燥の誘因となっている。高齢または末期患者は、唇と口の乾燥が起こりやすくなる。

- ・口腔粘膜を湿らせておくために、定期的に水を飲んだり、吹きかける。
- ・生理食塩水スプレーやうがい薬を使用すると効果がある。
- ・唾液代替物を使用してもよい。一部の唾液代替品は歯に影響を与える可能性のある酸性pHのこともある。

## 4.0 口腔合併症の予防

口腔合併症を予防し、治療計画を立てる際には、2.1項で論じたように、個体、疾患、がん治療および他の危険因子を常に考慮する。予防策と良好な口腔衛生の遵守は、その後の口腔合併症のリスクを最小限に抑え、またもし何かが起こった場合にさらなる合併症を避けるため、早期介入が重要である。さらに、多くの患者はがんと診断された時には栄養失調もしくはその危険にさらされており、早期介入では栄養スクリーニングが含まれるため、栄養失調を早期に予防することができる。

アルコールとタバコは口腔粘膜に傷害を与える。患者が徐々に減らす、もしくは止めるようにアドバイスする。

予防レジメンの選択は、エビデンスに基づいた介入、患者との協力、および口腔粘膜炎の潜在的リスク(以下のリスク分類を含む可能性がある)によって導かれるべきである(Quinn et al 2015)。

### 4.1 リスク分類

- ・リスクなし
- ・口腔の障害および/またはOMの軽度のリスク
- ・口腔の障害および/またはOMの中等度のリスク

で、中性pHもしくはフッ化物含有の製品を使用する。一部の唾液代替物には動物由来の成分が含まれていることもあるため、患者の好みに併せてチェックする必要がある。

- ・無糖ガムは唾液の産生を刺激することがある。
- ・新鮮なパイナップルもまた、唾液を刺激するのに役立つかもしれないが、酸が口腔粘膜を刺激したり、歯に影響を及ぼす可能性があるため、慎重にすべきであるという説もある(Lalla et al 2014)。
- ・蒸気吸入または噴霧器は、こびりついた分泌物を柔らかくするのに役立つ。通常の生理食塩水または重炭酸ナトリウム溶液を使用することができる。
- ・分泌物を取り除くことが困難な人のために吸引を必要とすることもあるが、吸引が口腔粘膜の傷害を引き起こす可能性があるので注意して使用する。

- ・口腔の障害および/またはOMの重度のリスク

### 4.2 予防的介入

**軽度のリスク:**以前に口腔の問題がなく、関連する危険因子が最小限で、中等度または重度の口腔の障害を引き起こすことがない計画された治療を受ける患者

- ・口腔の変化を自己報告できるように教育する
- ・正確な患者および/または専門家による口腔の評価と所見の記録
- ・必要に応じてベースラインの歯科/口腔の評価と介入
- ・汚れを取り除くためのうがいを含んだ良好で規則的な口腔衛生
- ・プラークを減らす
- ・高フッ化物練り歯磨き/泡/ゲル/トレイを使用する
- ・0.9%塩化ナトリウム/塩水で洗い流す
- ・禁煙を奨励し、サポートする
- ・過度の飲酒を控える
- ・治療開始前の栄養状態の評価も含めた、栄養士のサポートを含む早期栄養介入

**中等度のリスク:**口腔疾患の既往があり、中等度のOMを引き起こす可能性のある治療を受ける、頭頸部への低線量の放射線治療、薬物および/または口腔の障害を引き起こす可能性のある関連リスク因子を有した患者

軽度リスク介入に加えて、

- ・口腔の早期変化をさらにモニタリングする
- ・塩水/0.9%生理食塩水のうがいを増やす
- ・禁酒
- ・5-FUおよびメルファラン注のポーラス投与中の寒冷療法/氷のかけらを口に含む
- ・経口リンス剤(Caphosol<sup>®</sup>, Benzydamine<sup>®</sup>)
- ・予防処置や鎮痛薬として使用することを認可された粘膜保護剤/バリアーリンス(Mugard<sup>®</sup>, エピシル<sup>®</sup>)

日本語版注: Caphosol<sup>®</sup>, Benzydamine<sup>®</sup>, Mugard<sup>®</sup> は国内未発売。

**重度のリスク:**中等度または重度の口腔疾患の既往があり、幹細胞移植前的高用量化学療法および/または放射線治療、頭頸部への根治的放射線治療を受ける患者

軽度および中等度リスク介入に加えて、

- ・栄養モニタリングとフォローアップ

## 5.0 口腔合併症の治療

口腔合併症が発生した際には、治療計画が必要である。上記のように一般的な口腔ケアのようなOMの治療は、多職種チームによって施行する。チームには、医療スタッフ、歯科医師、歯科衛生士、専門看護スタッフ、薬剤師や診療放射線技師が含まれる。チームによる治療効果を最大限とするためには、患者との良好なコミュニケーションと教育が鍵となる。すべての治療計画は、口腔傷害と患者の自覚症状に関する重症度評価に基づいていなければならない。

### 5.1 軽度~中等度の粘膜炎/口腔合併症

- ・口腔の障害が生じたら、患者が口腔ケアを継続できるようにサポートする
- ・口腔をすすぐ頻度を増やす。その目的は、口腔の表面

- ・感染対策(4.3項参照)
- ・Palifermin(造血幹細胞移植時)
- ・低レベルレーザー療法

日本語版注: Palifermin は国内未発売。

### 4.3 感染対策

良好な口腔衛生を保つのは基本的なことであるが、(各施設の方針/指針に従って)化学療法を受けている血液がんの患者も含めた免疫不全の患者の感染を予防するために抗真菌および抗ウイルス治療を行うことがある。また、他のがん患者への感染の伝播を予防するための感染対策も必要である。

高用量のステロイド(少なくとも1週間は1日当たり少なくとも15mgのプレドニゾンに相当)を投与されている患者には、抗真菌薬を予防投与すべきである。造血幹細胞移植(HSCT)を受けている患者を含む高リスク患者には、抗真菌薬を経口または静脈内投与すべきである。薬物の選択は、各地域、各施設の方針/指針に依存する。

ウイルス感染予防は、各施設の方針/指針に従って行う。血液疾患の患者には、より高用量の投与が必要となる。

を清潔に、かつ湿潤を保つことである(Elad et al 2014)。

- ・口腔の感染をチェックし、スワブによる細菌培養を行い、適切に処置する。必要に応じて抗真菌薬を局所または全身投与を行うべきである(Watson et al 2011)。
- ・デキサメタゾンゲルは、アフタ性病変に使用することができる
- ・粘膜保護剤を考慮する(Quinn et al 2015)。
- ・食事内容を評価し、不快感を引き起こす食品を避ける
- ・嚥下障害、栄養の状態や体重減少についてアセスメントし、患者に適切なサポートや助言を与える。食感の調整、摂取方法、栄養強化食品など、患者に提供され、評価され、支援され、教育されるべきである。補助飲料、PEG、RIGまたは経鼻栄養補給の使用を考慮する(Quinn

et al 2015)。

・水分摂取量を評価し、鎮痛薬の投与経路を継続的に観察する。一般的な健康上の問題も評価する(錠剤の摂取、血糖値の低下および血圧の低下、薬剤の過剰摂取による腎機能の低下)。

・患者は、パラセタモール、コデイン、モルヒネのすすぎ、ベンジダミンのうがい、トリメカイン、リドカインなどの局所および全身的な麻酔を含む適切な鎮痛薬が必要となる。患者には、口腔粘膜のしびれなどの副作用や使用に関する教育を受けさせるべきである。

日本語版注：デキサメタゾンゲルは国内未発売。

## 5.2 重度の粘膜炎/口腔合併症

- ・患者のニーズに応じて鎮痛薬を増やす
- ・栄養サポートを高める
- ・口腔内のすすぎと口腔のケアを増やす

口腔の障害が進行すると、患者のモニタリングとサポートがより密に必要となる。患者の食物および水分の摂取、コミュニケーションおよび睡眠を継続するのを助け、痛みを制御することはケアの重要な役割である。

局所処置として、局所鎮痛剤の使用を増強することができる。また粘膜炎の重篤化を軽減するというエビデンスは十分ではないものの、口腔ケア製品の一部によって患者に快適さを与えることができる。臨床状況や患者の嗜好に最も適したものを試してみることで、適切なうがい薬を選択することができる。一般的に言われている局所的な抗菌薬投与は推奨していない。経口のすすぎ、局所ゲルまたはフィルムの使用も状況に応じて考慮する。Caphosol<sup>®</sup>、Mugard<sup>®</sup>、Oralife<sup>®</sup>、Gelclair<sup>®</sup>、エピシル<sup>®</sup>なども有効な可能性がある。

全身性の鎮痛薬では、患者が24時間以内に痛みがなくなることを目指し、段階的な増加を行う。NRSのスケールによる鎮痛薬の有効性をモニターする。原則としてWHOの除痛ラダーに従い対応する。

重度の粘膜炎では、適切に医療用麻薬を使用する。最適な投与方法は、個人および状況設定によるが、経口、皮下、静脈内または経皮的なパッチなどがある。患者は、徐放性および速効性の薬物の組み合わせを必要とすることがある。慎重なモニタリングには、痛みの緩和や潜在的な副作用も含むべきである。また、家族は患者が診察外のときに患者がどれくらいうまく対処

しているかを広く把握するのを助けてくれる。

日本語版注：Caphosol<sup>®</sup>、Mugard<sup>®</sup>、Oralife<sup>®</sup>、Gelclair<sup>®</sup>は国内未発売。

## 5.3 特殊な口腔合併症の治療

### OMからの出血

出血があっても、うがいの継続が望ましい。造血幹細胞移植(HSCT)および頭頸部がんを含む特殊な臨床状況において、口腔外科で広く使用されているトラネキサム酸は、洗口剤としてのトラネキサム酸(500mg)でうがい/ガラガラうがいを考慮する価値があるかもしれない(Watson et al 2011)。

### 口腔乾燥症/唾液分泌低下

乾燥の原因が薬物の相互作用によるものなのか、患者の投薬状況を調べる必要があり、可能であれば薬剤の調整を行う。患者は水分摂取を増やすように促す。粘膜を保護、湿潤させる人工唾液や、粘性のある溶液やゲルを考慮する。患者は正しい使用方法について指導を受けなければならない。

慢性の放射線治療に関連した口腔乾燥症では、唾液産生のエビデンスがあるピロカルピンを使用することができる。

### 開口障害

開口障害は高線量の放射線治療中、およびその後に起こる一般的な有害事象である。患者は有用な開口訓練、理学療法、トリガーポイント注射、筋弛緩薬および鎮痛薬を投与すべきである。チームは、問題を軽減するのに役立つ歯科用のスタビライゼーションやリラクゼーションを図る装置を検討する。

### 移植片対宿主病(GvHD)

放射線療法や化学療法による粘膜炎とは異なり、移植片対宿主病(GvHD)は、HSCTの後に起こり、通常複数の臓器および組織に影響を与える自己免疫および同種免疫疾患である。それは急性または慢性の形で現れる。急性GvHDは致命的となる可能性がある病態で、典型的には皮膚、胃腸管および肝臓に影響を及ぼす(Demarosi et al 2005)。慢性では、非常に多様な様式で多数の臓器が関与することを特徴とする。口腔は45~83%(Mays et al 2013)に関与し、単独の患部であることもある(Triester et

al 2008)。現在のところ、慢性GvHDは単純に急性GvHDが慢性化したものではなく、また、単に先行した急性GvHDの進行したものでもない(Flowers et al 2011)。これら2つのGvHDの区別は臨床的徴候にのみ基づいている(Jagasia et al 2015)。HSCT後の患者における口腔慢性移植片対宿主病(cGvHD)の診断的特徴は、2014年に改訂されたNIH 2004のコンセンサス勧告(Filipovich et al 2005)によれば、口腔扁平苔癬の発症である。急性および慢性GvHDの両方に見られる共通の特徴としては、歯肉炎、粘膜炎、紅斑および痛みがある。特徴的な臨床徴候として口内乾燥症、粘膜下の粘液嚢胞(水疱形成)、粘膜の萎縮、偽膜および潰瘍の出現などがあるが、診断徴候がなければ、これらの症状のみでは口腔慢性GvHD(Jagasia et al 2015)と診断するには不十分である。Kuten-Shorrer et al(2014)は、デキサメタゾンまたは他のステロイドの溶液を第一選択治療として使用し、第二選択としてステロイドの溶液を他の免疫抑制薬と組み合わせて含むことを推奨している。

## 6.0 結論

このガイダンスに示された原則は、サポートとしたものであり、特定の患者および臨床の状況に関連する臨床的な決定に変わるものではない。口腔合併症の重症度および患者への影響に応じて、チームはケアの計画を見直す必要がある。このガイダンスと勧告は、がん

## 5.4 治療後のケア/フォローアップ

標準的な化学療法では、治療終了後ほとんどの口腔合併症は速やかに治癒するため、一般的には追加のフォローアップは必要としない。HSCT、頭頸部放射線療法/化学放射線療法の口腔の傷害は、治癒するのに数週間/月が必要であり、この期間中、患者は継続的なサポートとケアを必要とする。適切な資格を有する医療従事者の助言とサポートは、この期間中も継続すべきである。疼痛および鎮痛の段階的減量などの副作用を管理するためのサポートは非常に重要である。

頭頸部がんの放射線療法の慢性的な副作用一特にう蝕、放射線性顎骨壊死、開口障害、線維化(瘢痕化)、リンパ浮腫、慢性口腔乾燥症および慢性疼痛は注意深く管理する必要がある。骨代謝修飾薬(骨粗鬆症薬など)を投与された患者は、顎骨壊死のリスクがあり、医療チームと歯科チームはリスクを最小限に抑えるために密に治療にあたる必要がある。すべての患者を個別に評価し、適切なケアと治療を行わなければならない。とくに、放射線療法やHSCT後の患者、骨代謝修飾薬を投与された患者においては、長期および後期の合併症に対処するために、フォローアップケアを計画し、経過観察する必要がある。

と悪性の血液疾患に焦点を当てているが、緩和ケアと終末期の場面においても、本原則が適用できると思われる。

## 7.0 参考文献

Al-Dasooqi, N. et al (2013) Emerging evidence of the pathobiology of mucositis. Support Care Cancer 21: 3233-3241

Barasch A & Peterson DE (2003) Risk factors for ulcerative oral mucositis in cancer patients: Unanswered Questions. Oral Oncology 39(2): 91-100

Bellm LA, Epstein JB, Rose-Ped A, Martin P, Fuchs HJ (2000) Patient reports of complications of bone marrow transplantation Supportive Care in Cancer 8: 33-39

Bhatt, V, Ventrell, N. et al (2010) Implementation of a standardised protocol for prevention and management on oral mucositis in patients undergoing haemopoietic stem cell transplant. J. Oncol Pharm Pract. Sept 16 (3) 195-204

Boers-Doets CB, Epstein, JP, Raber-Durlacher, JE et al (2011) Oral adverse events associated with Tyrosine Kinase and mammalian target of rapamycin inhibitors in renal cell carcinoma: A structured literature review. The Oncologist 17: 135-144

Clarkson, JE, Worthington, HV et al (2011) Interventions for treating oral mucositis for patients with cancer receiving treatment (review) Cochrane Library

Demarosi F, Lodi G, Carrassi A, Soligo D, Sardella A. Oral malignancies following HSCT: graft versus host disease and other risk factors. Oral Oncol. 2005;41:865-77.

Duyck J, Vandamme K, Muller P, Teughels W. (2013) Overnight storage of removable dentures in alkaline peroxide-based tablets affects biofilm mass and composition. Journal of dentistry 41(12):1281-9.

Eilers, J. and Million, R. (2011) Clinical Update: Prevention and management of oral mucositis in patients with cancer. Seminars in Oncology Nursing 27(4) 1-16

Elad, S., Raber-Durlacher, J., Brennan, M.T., et al (2014) Basic Oral Care for hematology-oncology patients and hematopoietic stem cell transplantation recipients: A Position paper from the joint task force of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer / International Society of Oral Oncology (MASCC/ISOO) and the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). Journal of Supportive Care

Eilers J, Berger, AM, Petersen, MC (1988) Development, testing, and application of the oral assessment guide. Oncology Nursing 9: 584-592

Elting LS, Cooksley C, Chambers M, Cantor SB, Manzullo E, Rubenstein EB (2003) The burdens of cancer therapy. Clinical and economic outcomes of chemotherapy-induced mucositis Cancer 98: 1531-1539

Farrar JT, Young JP Jr, LaMoreaux L, Werth JL, Poole RM. (2001) Clinical importance of changes in chronic pain intensity measured on an 11-point numerical pain rating scale. Pain 94(2):149-58.

Filicko J, Lazarus HM, Flomenberg N (2003) Mucosal injury in patients undergoing hematopoietic progenitor cell transplantation: new approaches to prophylaxis and treatment Bone Marrow Transplantation 31: 1-10

Filipovich AH, Weisdorf D, Pavletic S, et al. (2005) National Institutes of Health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: I. Diagnosis and staging working group report. Biol Blood Marrow Transplant. 11:945-56.

Flowers ME, Parker PM, Johnston LJ, et al. (2002) Comparison of chronic graft-versus-host disease after transplantation of peripheral blood stem cells versus bone marrow in allogeneic recipients: long-term follow-up of a randomized trial. Blood. 00:415-9.

Gussgard AM, Hope AJ, Jokstad A, Tenenbaum H, Wood R (2014) Assessment of cancer therapy-induced oral mucositis using a patient-reported oral mucositis experience questionnaire PloS one 9: e91733

Jagasia MH, Greinix HT, Arora M, et al (2015) Flowers MED. National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease: I. The 2014 Diagnosis and Staging Working Group Report Source: BBMT 21(3): 389-401.

Kostler WJ, Hejna M, Wenzel C, & Zielinski CC (2001) Oral mucositis complicating chemotherapy and/or radiotherapy: options for prevention and treatment Cancer Journal for Clinicians (51):290-315.

Kuten-Shorrer M, Woo S-B, Treister NS.(2014) Oral Graft-Versus-Host Disease. Dental Clinics of North America. 58(2):351-68

Lalla RV, Bowen J, Barasch A, et al (2014) Evidence-based Clinical Practice Guidelines for the management of Mucositis Secondary to Cancer Therapy (MASCC/ ISOO Review)

Li, E and Tovato, JE (2012) New developments in the management of oral mucositis in patients with head and neck cancer or receiving targeted anticancer therapies. AM. J Health Syst Pharm 69(12) 1031-1037

Mays JW, Fassil H, Edwards DA, Pavletic SZ, Bassim CW. (2013) Oral chronic graft-versus-host disease: current pathogenesis, therapy, and research. Oral Dis. 19:327-46.

National Cancer Institute (US) (2013) Oral Mucositis Chemoradiotherapy and Hematopoietic Stem Cell Transplantation Patients Management of Mucositis accessed on line 3/04/16  
http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/supportivecare/oralcomplications/HealthProfessional/page5#Section\_85

Peterson DE, Boers-Doets CB, Bensadoun RJ & Herrstedt J (2015) on behalf of the ESMO Guidelines Committee. Management of oral and gastrointestinal mucosal injury: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment, and follow-up. Annals of Oncology 26 (Supplement 5): v139-v151

Quinn B, Thompson, M, Treleaven, J et al (2015) United Kingdom Oral Care in Cancer Guidance: Second Edition.

www.ukomic.co.uk accessed 03/09/16

Quinn B, Potting C, Stone R, et al. (2008) Guidelines for the assessment of oral mucositis in adult chemotherapy, radiotherapy and haematopoietic stem cell transplant patients. European Journal of Cancer. 44(1):61-72.

Rose-Ped AM, Bellm LA, Epstein JB, Trotti A, Gwede C, Fuchs HJ (2002) Complications of radiation therapy for head and neck cancers. The patient's perspective Cancer Nursing 25: 461-467

Rubenstein EB, Peterson DE, Schubert M, et al (2004) Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Treatment of Cancer Therapy - Induced Oral and Gastrointestinal Mucositis. American Cancer Society Cancer 100 (Suppl 9):2026-2046.

Sambunjak D, Nickerson JW, Poklepovic T, Johnson TM, Imai P, Tugwell P, Worthington HV (2011) Flossing for the management of periodontal diseases and dental caries in adults. Cochrane Database Syst Rev 12

Sonis ST (2004) The pathobiology of mucositis. Nature Reviews Cancer. 4: 277-284.

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: 1995-2025

Strajnić L, Dokić M, Vucinić P. (2011) Contemporary methods and mobile denture cleansers and their significance for older population. Med Pregl. Sep-Oct;64(9-10):497-502.

Treister NS, Cook EF Jr, Antin J, Lee SJ, Soiffer R, Woo SB. (2008) Clinical evaluation of oral chronic graft-versus-host disease. Biol Blood Marrow Transplant. 14:110-5.

Trotti A, Bellm LA, Epstein JB, Frame D, Fuchs HJ, Gwede CK, Komaroff E, Nalysnyk L, Zilberberg MD (2003) Mucositis incidence, severity and associated outcomes in patients with head and neck cancer receiving radiotherapy with or without chemotherapy: a systematic literature review Radiotherapy and Oncology 66: 253-262

Watson, M et al (2011) Palliative Adult Network Guidelines. 3rd edition. West Sussex.

World Health Organisation (1979) WHO Handbook for Reporting results of cancer treatment. WHO. Geneva

## 8.0 Appendix

### 8.1 国内および国際ガイドランスのレビュー

- ・ GITMO (イタリア) (2016)
- ・ National guidelines oral mucositis (オランダ) (2015)
- ・ National guidelines oral mucositis (スイス) (2016)
- ・ Polish group specialist guidelines (2015)
- ・ Institutional guidelines (ポルトガル) (2015)
- ・ Institutional guidelines (フランス) (2016)
- ・ Institutional guidelines (チェコ) (2015)
- ・ Italian Ministry of Health Department of Public Health and Innovation (2014).
- ・ UK Oral Mucositis in Cancer (UKOMiC) Guidelines, Second Edition (2015)
- ・ Multinational Association of Supportive Care in Cancer (2014)
- ・ European Society Medical Oncology (2015)

### 8.2.1 WHOによる口内炎の判定基準 (WHO 1979)

グレード	説明
0 (なし)	なし
1 (軽度)	痛み, 紅斑
2 (中等度)	紅斑, 潰瘍—固形食を飲み込むことができる
3 (重度)	潰瘍, 広範囲な紅斑—固形食のみを飲み込むことができない
4 (生命を脅かす)	栄養をとることができないほどの広範囲の粘膜炎

