

機関番号：37111

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2008～2010

課題番号：20592529

研究課題名（和文） がん化学療法における塩酸セビメリン含嗽の口内炎予防効果の検証

研究課題名（英文） Prevention of stomatitis associated with cancer chemotherapy by rinsing and gargling with cevimeline hydrochloride hydrate solution

研究代表者

吉川 千鶴子 (YOSHIKAWA CHIZUKO)

福岡大学・医学部・講師

研究者番号：60461539

研究成果の概要（和文）：がん化学療法が口腔粘膜に与える影響をレジメン別に検討したところ、口腔乾燥が舌障害、味覚障害に先行して起こり口内炎になるケースが多いことを明らかにした。そこでがん化学療法による口内炎は、口腔乾燥を防ぐことで予防できるという仮説を立て、唾液分泌を促進するセビメリン塩酸塩水和物（CHH）含嗽の臨床試験を実施した。健常者でまず副作用がないこと、HCC 使用時ばかりでなく使用後もしばらく唾液が増加することを確認した。その後、化学療法を受ける患者を対象に、通常の口腔ケアをコントロールとし、逐次比較試験を行ったところ、CHH 含嗽が口内炎予防に有用である可能性が示唆された。

研究成果の概要（英文）：

We investigated the influence on oral mucosa directly from the patients who were to receive cancer chemotherapy. We examined first the features of stomatitis depending on the chemotherapy regimen. It showed that the patients experienced dry mouth first followed by taste disturbances and stomatitis. Then, we hypothesized that preventing dry mouth would preclude such patients from getting mucositis. Cevimeline hydrochloride hydrate (CHH) is a drug to stimulate saliva secretion which may be an ideal agent to prevent dryness of the mouth. Then we conducted the study in healthy individuals to investigate the effects and toxicity profiles of this agent. The amount of saliva was increased during and even after gargle with CHH with no discernible toxicity. Then, we performed a sequential study, i.e. the patients who received chemotherapy with CHH gargle for the first cycle and then with no CHH for the next cycle. It is suggested that gargle with CHH is a good candidate to prevent stomatitis in patients receiving cytotoxic chemotherapeutic agents.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	800,000	240,000	1,040,000
2009年度	800,000	240,000	1,040,000
2010年度	500,000	150,000	650,000
総計	2,100,000	630,000	2,730,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：看護学・基礎看護学

キーワード：がん化学療法、セビメリン、口内炎、予防

1. 研究開始当初の背景

がん化学療法において、口内炎は40～70%に発症するといわれているが、未だに有効な予防対策はない。口内炎に伴う苦痛を目の当たりにしている看護の分野では、予防への取り組みが数多く報告されている。唾液分泌促進を期待してレモン水を使用したり、茶のカテキンによる抗菌作用を期待した研究、アイスボールで口腔粘膜を冷却するクライオセラピーなどが実施され、一過性の効果が報告されている。しかし、標準的な予防法として確立されたものはない。

本邦では、2001年に、シェーグレン症候群の口腔乾燥症状の治療薬としてセビメリン塩酸塩水和物(CHH)が承認された。CHHは、M3型ムスカリン受容体に高い親和性を示すアゴニストで、細胞内情報伝達系であるイノシトールリン脂質代謝回路を促進することにより唾液分泌を促進する。しかし、内服するとムスカリン様作用が全身の臓器に影響を及ぼすので、消化器症状が問題であった。そこで、CHHを内服せず、含嗽液を調製し外用薬として使用することが試みられた(S.Nakamura 2004)。口腔リンス法による血中移行は極めて少なく、全身への影響は回避できること、含嗽時に血中に移行したセビメリンが薬理学効果を示すことは少ないことが確認されている(H.Iwafuchi 2005)。そこで、がん化学療法を受ける患者に、CHHを含嗽液に使用し、唾液分泌を促進することで口内炎予防が図れるのではないかと考え本研究に取り組んだ。

2. 研究の目的

本研究では以下の4点を目的とする。

- (1)がん化学療法を受ける入院患者の口内炎の実態を後方視的に検討する
- (2)外来がん化学療法を受ける患者の口内炎の実態を明らかにする
- (3)CHH含嗽の基礎実験
- (4)CHH含嗽の臨床応用研究

健康な成人男女にCHH含嗽を行い唾液分泌促進に有効であるかを明らかにする

- (4)CHH含嗽の臨床応用研究

がん化学療法を受ける患者を対象にCHH含嗽の逐次比較試験を行い、効果を検証する。

3. 研究の方法

倫理的配慮：(1)～(4)は福岡大学病院臨床研究倫理審査委員会の承認を得た上で実施した。

(1)がん化学療法を受ける入院患者の口内炎の後方視的検討

A 大学病院の腫瘍内科でがん化学療法を受けた患者208名の(2007年～2008年)の診療記録を対象とした。調査項目は、①プロフィール、②レジメンの種類、③口腔粘膜障害の評価結果(嚥下、口唇、舌、唾液、粘膜、歯肉の障害の程度)④口腔ケアの方法と内容、⑤食事摂取量、⑥口腔粘膜障害に関する経過記録、以上を分析・検討した。

(2)外来がん化学療法を受ける患者の口内炎の実態調査

A 大学病院の外来でがん化学療法を受ける患者83名を対象に質問紙調査を実施した。質問内容は、化学療法による全身への影響と食事摂取に関する設問3項目と口腔粘膜の状態10項目を問う計13項目である。分析は記述統計と相関関係により検討した。

(3)CHH含嗽の基礎実験

健康な成人男女19名を対象とした。予測される効果や不利益、健康被害時の補償について口頭と文書で説明し同意を得た。

研究デザインは、対照群と実験群を同一対象とし、無作為割り付けとする逐次比較試験である。実験前の準備として、唾液分泌の影響要因を最小にするため、活動、食事、歯磨き、水分摂取などの条件を統一した。含嗽液の調製はA大学薬学部講師が行なった。実験群のCHH含嗽液は、CHH60mgと炭酸水素ナトリウム1g、メントール20mg(苦味を軽減)をエタノール4mlに溶解し精製水を加えて100mlにして調製した。対照群と実験群に味の差がないように、対照群の含嗽液にもメントール、炭酸水素ナトリウムを添加した。

対照群は、含嗽水50ml(精製水100ml+メントール20mg+炭酸水素ナトリウム1g)を2回に分けて口に含んで2分間経ったら吐き出すよう指示した。含嗽後に唾液分泌量と口腔水分率をサクソテストと口腔水分計「ムーカス」(株式会社ライフ)で測定した。唾液分泌量は、電子天秤で1/100g単位で読みとり、口腔水分率は中央値を測定値とした。時間的変化は、5分、0.5時間、1時間、2時間、3時間後に測定した。測定シートに唾液分泌量と併せて主観的評価も記録した。

実験群は、CHH含嗽水50ml(CHH+メン

トール+炭酸水素ナトリウム+精製水)を使用し、対照群と同じ方法で含嗽し、唾液分泌量と口腔水分率を測定した。測定結果から唾液分泌量と口腔水分率の個人別変化率をみた。唾液の増加率は統計解析用ソフトSPSS16.0for Windowsを使用してWilcoxonの符号付き順位検定を行い検討した。

(4)CHH含嗽の臨床応用研究

外来患者と入院患者を対象にCHH含嗽の臨床応用を行なった。

適格基準は①PSは0~2、②BMIは20以上、③年齢15歳以上70歳未満、④本人により文書による同意が得られている患者とした。不適格基準を、①抗コリン作用を有する医薬品を使用している患者、②放射線照射による唾液腺障害を有する患者とした。臨床研究中止の基準は、①グレード3以上の口内炎発症時中止、②口内炎発症がなく好中球が2000/ μ l以上になれば終了、③感染症など全身状態の悪化がみられた時中止、④CHH含嗽開始後不快な症状が発現し、不耐用と判断された場合中止、⑤患者が臨床研究中止を申し出た場合中止とした。

実験方法は、含嗽A(通常ケア—水道水による含嗽)と含嗽B(CHH含嗽)の逐次比較試験とし、化学療法1コース目を対照群、2コース目を実験群とした。

研究者が化学療法開始前にブラッシングと含嗽による口腔内ケアについて以下の指導を行った。①毎食後と就寝前にブラッシング終了後1日4回行う。②化学療法開始日から化学療法開始後2週間を含嗽期間とする。③患者は毎日夕食後に主観的評価を口腔ケアチェックシート(SUSAN BECK口腔アセスメントスケール—Oral Assessment Guide—自覚的所見用)に記録する。入院患者は、看護師が夕食後にSUSAN BECKの口腔アセスメントスケール他覚的所見用に記録した。評価は自覚的所見と他覚的所見のスコアと観察結果により行なった。

4. 研究成果

(1)がん化学療法を受ける入院患者の口内炎の後方視的検討

調査対象の背景は、男性108名、女性100名で平均年齢は62.7 \pm 13.2歳であった。

疾病の種類は、悪性リンパ腫108名(男性65名、女性73名)、白血病30名(男性13名、

女性17名)、消化器がん40名(男性30名、女性10名)であった。レジメン別にみると、悪性リンパ腫は、R-CHOP療法・CHOP療法78名、CDE-11療法11名、CHASE療法9名、High doseMTX療法6名、Hyper-CVAD療法6名、CdA療法6名、その他22名であった。白血病は、DNR/AraC、ACR/AraC、VCR/AraC療法が21名、CHOP療法5名、その他4名であった。消化器がんは、FOLFOX療法、FOLFIRI療法が19名、TS-1が11名、CPT-11が10名であった。

悪性リンパ腫のレジメンでは、舌障害68.8%、粘膜障害30.4%、口唇障害18.8%、唾液分泌障害17%の順に多く、白血病のレジメンでは、舌障害83.3%、粘膜障害63.3%、唾液分泌障害50%、口唇障害43.3%の順に多く見られた。消化器がんでは、舌障害55%、粘膜障害22.5%、唾液分泌障害18%の順であった(図1)。

Oral Assessment Guide(OAG)の評価結果は、8項目に1~3点を配点し8点は「口内炎なし」である。OAG13点以上(軽度の口腔粘膜障害)は、悪性リンパ腫が21.0%、白血病が43.3%、消化器がんが17.5%であった。18点以上(中等度~高度の粘膜障害)は悪性リンパ腫5.0%、白血病16.6%、消化器がん5%であった。

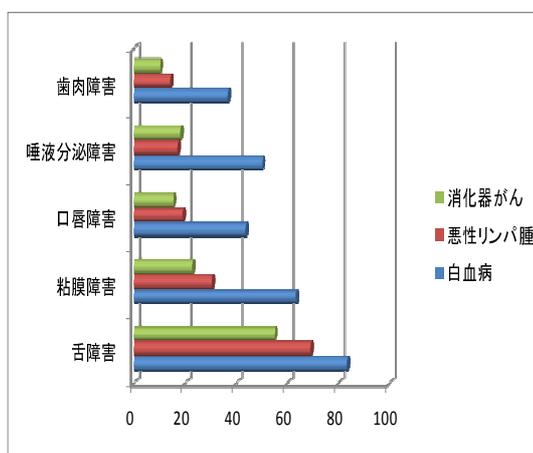


図1 疾患別レジメンによる口腔粘膜障害

口腔ケアの方法と内容は、軟らかいナイロン歯ブラシによる毎食後の歯磨きと含嗽が行われていた。含嗽水は水54.8%、アズノール含嗽30.2%、イソジンガーグル6%であった。含嗽の頻度は3~4回が43.8%、5~6回が37.5%、10回以上が18.7%であった。

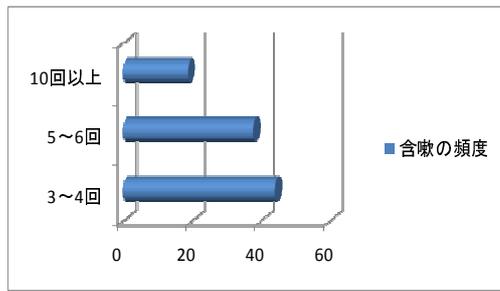


図2 含嗽の頻度別割合

食事摂取量は舌の障害、味覚障害、嚥下障害が見られても2/3以上摂取する症例が多かった。粘膜障害があると4~5日は食事摂取量が1/3程度に減少していた。

診療記録の経過記録と口腔シェーマ図から、口腔粘膜障害がどのように進んでいくかを捉えた。化学療法3~4日目には「唾液分泌障害」により唾液が粘稠になり味覚が変化したり舌苔などの「舌の障害」をきたしていた。レジメンが異なっても「舌の障害」は共通に見られ70%以上に発現していた。唾液の粘稠化から口腔乾燥へ進み「咽頭や頬部の粘膜障害」をきたし、口腔乾燥がさらに悪化すると「舌や粘膜の亀裂による出血」を招き「疼痛」を生じていた。特に口内炎が起こりやすいレジメンは、白血病のDNR/AraC療法、ACR/AraC療法、VCR/AraC療法などシタラビンと抗生物質のレジメン、悪性リンパ腫のCHASE療法、High doseMTX療法、CDE-11療法、CHOP療法、消化器がんのFOLFOX₆療法であった。

(2)外来がん化学療法受ける患者の口内炎の実態調査

調査票は、73部回収した(回収率88%)。男性40名、女性33名、平均年齢63±9.4歳であった。疾患別のレジメンは、消化器がん-FOLFOX療法、FOLFIRI療法34名、悪性リンパ腫-R-CHOP療法14名、肺がん、乳がん-TXL/CBDCA14名、GEM/FEC療法-11名であった。レジメン別に口腔粘膜障害の出現率をみた結果、FOLFOX療法、FOLFIRI療法では、味覚障害24名(70.6%)、咀嚼障害20名(58.8%)、粘膜障害19名(55.9%)、嚥下障害16名(47.1%)であった。R-CHOP療法では、味覚障害11名(78.6%)、唾液分泌障害7名(50%)、舌障害5名(35.7%)粘膜障害5名(35.7%)の順であった。TXL/CBDCA療法では味覚障害9名(64.3%)、唾液分泌障害6名(42.9%)の順であり、GEM/FEC療法では、

味覚障害6名(54.5%)、唾液分泌障害4名(36.4%)の順であった(図3)。

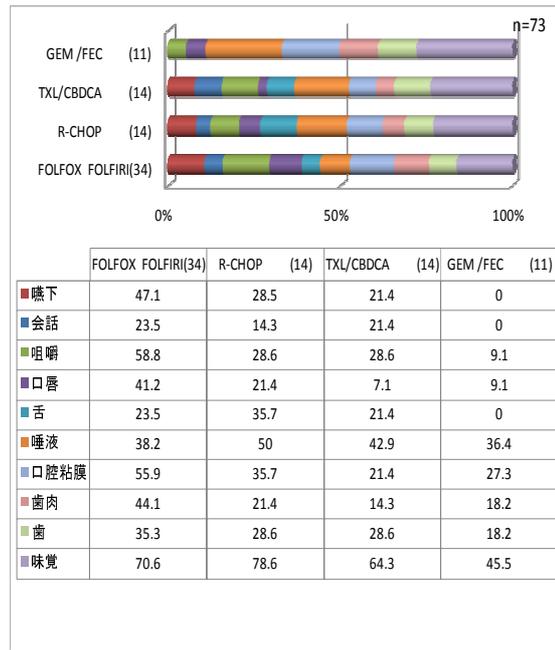


図3 レジメン別の口腔粘膜障害の出現状況

唾液分泌と口腔粘膜症状の相関をみると、FOLFOX療法、FOLFIRI療法では、舌障害rs=0.57、口唇障害rs=0.45、R-CHOP療法では、嚥下障害rs=0.70、咀嚼障害rs=0.73、TXL/CBDCA療法では、舌障害rs=0.60、GEM/FEC療法では、歯肉障害rs=0.61に関連が見られた(表1)。

表1 レジメン別の唾液分泌障害と口腔粘膜障害の関連

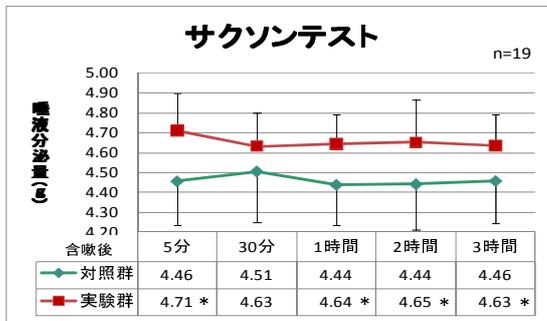
	FOLFOX/FOLFIRI	R-CHOP	TXL/CBDCA	GEM/FEC
舌障害	0.57**		0.60*	
口唇障害	0.45**			
嚥下障害		0.70**		
咀嚼障害		0.73**		
歯肉障害				0.61*

Spearmanの順位相関係数(rs)
*p<0.05 **p<0.01

(3)CHH含嗽の基礎実験

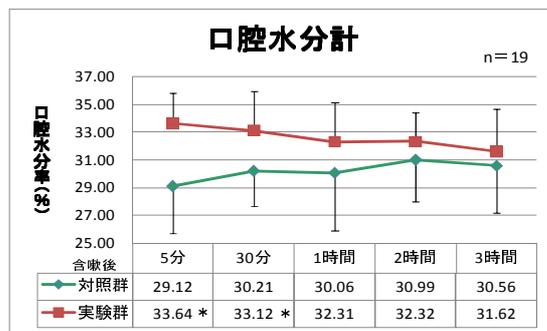
健常者ボランティア(男性9名、女性10名)の平均年齢は25.3±9.4歳であった。個人別変化率は、19名のうち15名は実験群(CHH含嗽)が増加していた。4名は30分後の唾液分泌量にバラツキがあり、差がないものや対照群の方が高いものなど刺激の効果が見られなかった。0.5、1時間、2時間、3時間後の変化率は個人差が大きく時間経過との傾向は確認できなかった。

実験群と対照群の Wilcoxon の符号付き順位検定では、サクソテストにおいて、5 分後 ($p < .005$)、1 時間後 ($p < .021$) 2 時間後 ($p < .033$) 3 時間後 ($p < .047$) で実験群に有意な増加がみられた。口腔水分計では 5 分後 ($p < .002$) 30 分後 ($p < .01$) のみ有意差が見られ、サクソテスト結果との乖離があった (図 4、図 5)。



* $p < 0.05$

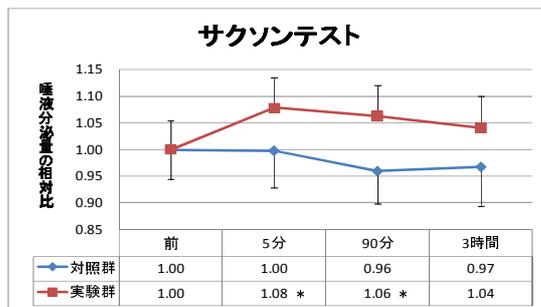
図 4 CHH 含嗽群と対照群の比較 I



* $p < 0.05$

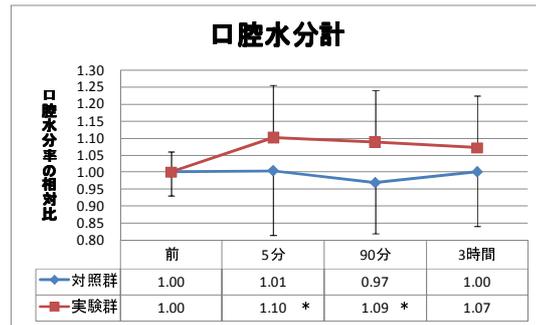
図 5 CHH 含嗽群と対照群の比較 II

CHH 刺激前を 1 とした場合の唾液分泌の相対比をみた (図 6、図 7)。サクソテストも口腔水分計も刺激後 5 分、90 分で有意な増加を認め 3 時間後では有意差はなかった。CHH 含嗽の刺激は近接する唾液腺に作用すると推定されるので刺激時唾液だけでなく安静時唾液も増加し、含嗽後 90 分までの有意な差が確認できた。



* $p < 0.05$

図 6 CHH 含嗽刺激前後の相対比 I



* $p < 0.05$

図 7 CHH 含嗽刺激前後の相対比 II

(4)CHH 含嗽の臨床応用研究

現在までに外来患者 3 名、入院患者 6 名の計 9 名を対象に臨床応用研究を行なった。逐次比較試験は 6 名に実施し、治療計画の変更や含嗽継続困難によりプロトコール通りに実施できたのは 4 名であった。また、口内炎の発症率が高い auto PBSCT の患者 3 名に対して、CHH 含嗽を対照群無しで実施した。

対象の平均年齢は 53.6 ± 13.8 歳で、男性 2 名、女性 7 名であった。逐次比較試験のレジメンは、R-CHOP 療法 (1 名) High dose MTX 療法 (1 名)、Hyper CVAD 療法 (1 名)、ICE 療法 (1 名) であった。4 名の OAG 評価点を対照群と実験群で Wilcoxon の符号付き順位検定を行なった。検定統計量 Z が -2.029 のとき、有意確率 0.042 で有意差が確認された。

口内炎症状は、Hyper CVAD 療法と ICE 療法の対照群で Grade 1 ~ 2 の口内炎が見られ、実験群では味覚異常のみで粘膜障害はなかった。R-CHOP 療法の事例は臨床試験開始前の口腔乾燥症状が強く、口腔水分計で 24.4 (基準値 30 以上) であったが、CHH 含嗽を開始すると 30.9 に改善し口内炎は発症しなかった。High dose MTX 療法の事例は、対照群で舌苔が強く不快感があったが、実験群では舌苔が軽度であった。

口内炎ハイリスク患者への臨床応用は、CHH 含嗽の適用範囲を知る目的で行なった。対象は多発性骨髄腫の大量メルファラン療法 + auto PBSCT (2 名) と悪性リンパ腫の LEED 療法 + auto PBSCT (1 名) であった。大量メルファラン療法 + auto PBSCT の 1 事例は、メルファラン注射後 2 週間は、消化器症状が強く下痢と吐気・嘔吐で食事摂取ができなかった。口内炎は Grade 1 の浅い粘膜障害が起こっ

たのみであった。後の1事例は、下痢と吐気・嘔吐のみで口内炎を発症することなく経過した。LEED療法の事例は、CHH含嗽開始直後より、自覚的な唾液分泌が著明であった。しかし、day9 (WBC<0.1) に頬粘膜に潰瘍形成はないが、ヒリヒリする痛みを生じたためキシロカイン含嗽を開始し、CHH含嗽は続した。悪化することなく食事摂取も可能となりday16にWBC増加により終了とした。

【まとめ】

がん化学療法を受ける患者の口内炎の実態調査から、レジメン別の口腔粘膜の変化の特徴と化学療法に共通の口腔粘膜症状を明らかにした。化学療法後に共通して、3~4日目には「唾液分泌障害」により唾液が粘稠になり味覚が変化したり舌苔などの「舌の障害」をきたしていた。レジメンが異なっても「舌の障害」は共通に見られ70%以上に発現していた。外来化学療法を受けている患者の調査でも、70%に化学療法後4~5日後に舌の乾燥、ピリピリ感、舌苔が見られ、味覚障害が患者のQOLを低下させていた。

以上の調査から、がん化学療法による口内炎は、口腔乾燥を防ぐことにより予防できるという仮説の根拠を得て、唾液分泌を促進するCHH塩酸塩水和物を含嗽剤に使用し臨床試験を行った。安全性と唾液分泌促進効果を確認するために、健常者19名で基礎実験を行った。全員に副作用がないこと、唾液の増加率をサクソテストと口腔水分計の測定値で評価し、90分後まで唾液増加が持続することを確認した。これは刺激時唾液と安静時唾液の両方が増加することを意味する。

その後、入院患者と外来患者を対象に、通常ケアをコントロールとしてCHH含嗽による口腔ケアの逐次比較試験を行った。4事例のOAG評価点からみた対照群と実験群の比較では、CHH含嗽群の口腔粘膜症状が有意に低かった。口内炎ハイリスク治療での適用でも、CHH含嗽が口内炎予防に有効な候補であることが示唆された。

現在、臨床の医師、薬剤師、看護師の協力を得て症例数を重ね、臨床での検証をさらに続けて口内炎予防の具体的な展開へ進めるための計画を進めている。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計0件)

〔学会発表〕(計3件)

①吉川千鶴子、原田広枝、中嶋恵美子、須崎しのぶ、山下千波、川口賀津子、「外来がん化学療法を受ける患者のレジメン別の口腔粘膜障害の実態」、第25回日本がん看護学会学術集会、2011年2月12日、神戸

②吉川千鶴子、原田広枝、中嶋恵美子、須崎しのぶ、山下千波、川口賀津子、「がん化学療法における口腔ケアに関する研究—セビメリン含嗽が唾液分泌に及ぼす影響—」、第30回日本看護科学学会学術集会、2010年12月3日、札幌

③吉川千鶴子、中嶋恵美子、須崎しのぶ、山下千波、川口賀津子、「がん化学療法に伴う口腔粘膜障害の後ろ向き調査の検討」、第35回日本看護研究学会学術集会、2009年8月3日、横浜

〔図書〕(計0件)

〔産業財産権〕

○出願状況 (計0件)

○取得状況 (計0件)

〔その他〕

なし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

吉川 千鶴子 (YOSHIKAWA CHIZUKO)
福岡大学・医学部・講師
研究者番号：60461539

(2) 研究分担者

原田 広枝 (HARADA HIROE)
福岡大学・医学部・教授
研究者番号：60380383

中嶋 恵美子 (NAKASHIMA EMIKO)
福岡大学・医学部・准教授
研究者番号：30461536

須崎 しのぶ (SUZAKI SHINOBU)
福岡大学・医学部・助手
研究者番号：20469381

山下 千波 (YAMASHITA CHINAMI)
福岡大学・医学部・助手
研究者番号：30469382

川口 賀津子 (KAWAGUCHI KAZUKO)
福岡大学・医学部・助手
研究者番号：40469383