

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 23 日現在

機関番号：22701

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2011～2013

課題番号：23592931

研究課題名(和文) 口腔癌の化学療法における口内炎に対する G - C S F 含嗽剤の有用性に関する検討

研究課題名(英文) Effects of topical oral G-CSF on chemotherapy induced oral mucositis in cancer patients

研究代表者

渡貫 圭 (WATANUKI, Kei)

横浜市立大学・医学(系)研究科(研究院)・客員研究員

研究者番号：50298907

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円、(間接経費) 1,140,000円

研究成果の概要(和文)：本研究は口内炎患者の粘膜上皮の分化・増殖を目的にG-CSF含嗽剤を開発し、さらにその有効性を検証して画期的な口内炎治療薬として臨床応用することを目的とした。口腔癌に対して全身化学療法を施行した症例のうち、有害事象において口内炎grade3以上の症例を対象とした。G-CSF含嗽群は、口内炎が著しい改善を示した。一方プラセボ群は、口内炎はやや悪化傾向を示した。疼痛に関してもG-CSF含嗽群は著しくVASが低下したが、プラセボ群はVASの悪化傾向を示した。摂食状況はG-CSF含嗽群は改善を認めたが、プラセボ群は摂食状況変化なしあるいは悪化した。

研究成果の概要(英文)：Oral mucositis is a dose-limiting toxicity in cancer chemotherapy. However, at present, no effective causal prophylaxis or treatment for oral mucositis is established in Japan. In USA and Europe, incidents of chemotherapy-induced mucositis was treated by topical oral G-CSF (Granulocyte-colony stimulating factor). We report that we have produced a topical oral G-CSF mouthrinses and used it to treat oral mucositis in Japanese cancer patients. G-CSF (filgrastim) was administered as a mouthrinses (carboxy methylcellulose 2%) at a dose of 4x75ug/day for 5 days against severe mucositis (NCI-CTCAEv3.0 grade 3 or 4). Result: Severe mucositis was reduced significantly and both eating difficulties and oral pain were improved. In conclusion, topical oral G-CSF mouthrinses may be beneficial in reducing oral mucositis and improving the quality of life.

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：歯学・外科系歯学

キーワード：口内炎 有害事象 サポートケア

1. 研究開始当初の背景

癌化学療法による口内炎は頻出する有害事象のひとつであるが、重篤になると口腔機能障害や感染症を引き起こし、患者の QOL を著しく低下させる。しかし、本邦では口内炎対策は消毒薬、消炎剤あるいは鎮痛剤が主でいまだ治療は確立されていない。G-CSF (顆粒球コロニー刺激因子) は好中球減少症へ応用されている薬剤であるが、近年細胞上皮の分化・増殖促進効果が明らかになってきており応用が待たれている。

Oral mucositis is a dose-limiting toxicity in cancer chemotherapy. However, at present, no effective causal prophylaxis or treatment for oral mucositis is established in Japan. In USA and Europe, incidents of chemotherapy-induced mucositis was treated by topical oral G-CSF (Granulocyte-colony stimulating factor). We report that we have produced a topical oral G-CSF mouthrinses and used it to treat oral mucositis in Japanese cancer patients. G-CSF (filgrastim) was administered as a mouthrinses (carboxymethylcellulose 2%) at a dose of 4x75ug/day for 5 days against severe mucositis (NCI-CTCAEv3.0 grade 3 or 4). Result: Severe mucositis was reduced significantly and both eating difficulties and oral pain were improved. In conclusion, topical oral G-CSF mouthrinses may be beneficial in reducing oral mucositis and improving the quality of life.

2. 研究の目的

本研究は口内炎患者の粘膜上皮の分化・増殖を目的に G-CSF 含嗽剤を開発し、さらにその有効性を検証して画期的な口内炎治療薬として臨床応用することを目的とする。

3. 研究の方法

口腔癌に対して全身化学療法 (TPF 療法 ; シスプラチン、ドセタキセル、5-FU) を施行した症例のうち、有害事象において口内炎 grade3 以上に悪化した 25 症例を対象とした。G-CSF 含嗽剤作製方法および含嗽方法は Karthaus らの報告を参考にした。

G-CSF 含嗽剤作製方法は、G-CSF 製剤は注射液がシリンジタイプで管理しやすいフィルグラスチムのシリンジ製剤 (グランシリンジ 75[®]) を使用した。フィルグラスチム含嗽剤は院内にて作製した 2%カルボキシメチルセルロース(2%CMC-Na)溶液を基剤とし、また 1 回分はフィルグラスチム 75 µg の注射液 0.3ml を 2%CMC-Na 溶液で希釈して 5ml になるように調整した。振り分けは G-CSF 含嗽群 13 例、プラセボ群 12 例とした。

4. 研究成果

G-CSF 含嗽群は、grade3 以上が grade0(2 名)、grade1(8 名)、grade2(3 名)と著しい改善を示した。一方プラセボ群は、grade4(6 名)、grade3(5 名)、grade2(1 名)と口内炎はやや悪化傾向を示した。両群間に有意な差を認められた。疼痛に関しても G-CSF 含嗽群は著しく VAS が低下したが、プラセボ群は VAS の悪化傾向を示した。両群間に有意な差を認められた。摂食状況は G-CSF 含嗽群は改善を認められたが、プラセボ群は摂食状況変化なしあるいは悪化した。両群間に有意な差を認められた。癌化学療法あるいは放射線化学療法において口内炎は頻出する有害事象のひとつである。発生機序は抗癌剤が直接 DNA 合成を阻害すること、また細胞の生化学的代謝経路を阻害することに伴い発生する活性酸素による口腔粘膜の損傷であり、また口腔細菌感染・低栄

養・骨髄抑制などの免疫低下による二次的感染により生じる。抗癌剤による口内炎は抗癌剤投与後数日～10 日で発生し、2～3 週間で徐々に改善するといわれている。口内炎は主に疼痛による咀嚼障害や構音障害を生じ、患者の QOL を著しく低下させる。また重篤になると感染症を引き起こし、治療の継続に影響を及ぼすこともあり口内炎の予防・治療は癌治療において非常に重要である。しかし、本邦での治療はいまだ消毒薬・消炎薬・麻酔薬などの対症療法が主であり、有効な治療法は確立されていない。一方海外では G-CSF や GM-CSF など成長因子による口内炎治療の有効性が報告されている。G-CSF などの成長因子による治療は皮下投与の他、Ourania らは白血球数上昇など全身的な影響の少ない含嗽治療の効果を報告している。その機序は口腔粘膜内皮細胞の増殖により創傷治癒を促進、サイトカイン・線維芽細胞あるいは内皮細胞に影響を与え、創傷治癒を促進、口腔粘膜上皮の感染に対する保護的作用などを挙げている。本邦での G-CSF あるいは GM-CSF 製剤の含嗽治療の報告はわれわれの渉猟し得た範囲内ではなかった。Karthaus らは血液疾患症例の化学療法中にフィルグラスチム 1 日量 480 μg を 1 日 4 回に分けて継続的に含嗽することで、grade4 の口内炎が 50% から 25% に減少したと報告している。われわれは日本人にあわせ利便性も考慮し、フィルグラスチム 75 μg シリンジ製剤 (グランシリンジ 75[®]) を 1 日 4 回、すなわちフィルグラスチム 1 日量 300 μg として設定した。今回の症例の口内炎は著しく改善し、0 あるいは 1 となる症例もみられた。疼痛 VAS も含嗽治療前から著しく低下した。すべての症例で使用 2

日目から疼痛が緩和した。食事でも口内炎の疼痛により経口摂取不可であった症例はミキサー食等が摂食可能となったが、症例によっては口内炎の著明な改善にもかかわらず、あまり食事量や形態に変化のない症例もみられた。これは口内炎が改善しても咽頭炎による嚥下障害が残存し、含嗽剤の効果がない咽頭部の疼痛が嚥下障害を遷延させていたものと考えられた。なお、フィルグラスチム含嗽剤によるものと思われる副作用は認められなかった。フィルグラスチムは pH3.7-4.3、浸透圧比約 1.0-1.1 の薬剤であり、またフィルグラスチム含嗽剤は 2% CMC-Na 溶液にてフィルグラスチムが約 17 倍に希釈されており、今回の治療経験からも含嗽による口腔粘膜への直接的な為害性はないものと思われた。G-CSF 製剤による口内炎の治療は二次的効果としてオピオイド使用量の減少、発熱の減少あるいは在院日数の減少が挙げられているが、今回の症例も疼痛緩和によりオピオイドの減量が可能となり、口内炎軽快後にすぐに退院可能となる症例もあり在院日数も短縮したと考えられた。また Karthaus らの報告から G-CSF 製剤を早期から使用することにより口内炎の重篤化の予防も期待できるものと思われた。問題点としては、G-CSF 製剤は非常に高価であるため、高用量あるいは長期に使用することが難しく、今後低用量にて高い効果が得られる噴霧剤など使用方法の検討が重要と思われた。

5 . 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 2 件)

1. 新谷 悟、小村 健、久保田英朗、金子明寛、覚道健治、山下徹郎、中嶋頼俊、今井 裕、伊藤智明、渡貫 圭、坂田秀雄、抜歯後疼痛に対する JNS013 (トラマドール塩酸塩 / アセトアミノフェン配合錠) の臨床評価 各配合成分の単独投与との二重盲検比較試験、日本口腔外科学会雑誌、査読有、58 巻、2012、110-122.
2. 渡貫 圭、光藤健司、光永幸代、君塚幸子、岩井俊憲、小栗千里、小泉敏之、廣田 誠、大村 進、藤内 祝、癌化学療法における口内炎に対する G-CSF (グラン) 含嗽剤の有用性に関する検討、日本口腔腫瘍学会雑誌、査読有、23 巻、2011、139-145.

[学会発表](計3件)

1. 渡貫 圭、小野 繁、横山貴士、大村 進、藤内 祝、顎関節症と呑気症の関係についての一考察、第 16 回日本心療内科学会総会、2011 年、11 月 26 日、東京.
2. 渡貫 圭、大村 進、君塚幸子、渋谷直樹、藤田紘一、小澤知倫、藤内 祝、慢性的な顎顔面疼痛疾患に対するトラマドール塩酸塩 / アセトアミノフェン配合錠 (トラムセット) の投与経験、第 56 回日本口腔外科学会総会、2011 年、10 月 17 日、大阪.
3. 渡貫 圭、光永幸代、松原知芳、小栗千里、岩井俊憲、筑丸 寛、来生 知、廣田 誠、光藤健司、藤内 祝、横浜市立大学附属病院歯科・口腔外科における「口腔ケア専門外来」の現状、第 8 回日本口腔ケア学会総会、2011 年、6 月 18 日、東京.

6 . 研究組織

(1)研究代表者

渡貫 圭 (WATANUKI Kei)
横浜市立大学・医学研究科・客員研究員
研究者番号 : 50298907

(2)研究分担者

藤内 祝 (TOHNAI Iwai)
横浜市立大学・医学研究科・教授

研究者番号 : 50172127

光藤 健司 (MITSUDO Kenji)

横浜市立大学・医学部・准教授

研究者番号 : 70703641