様式 C-19

科学研究費補助金研究成果報告書

平成　２２　年　６　月　１１　日現在

研究種目：若手研究（スタートアップ）
研究期間：2008～2009
課題番号：19890178
研究課題名（和文）化学療法を受けている患者におけるクライオセラピーの効果に関する研究

研究課題名（英文）
Effect of Oral Cryotherapy for Preventing Stomatitis , Adverse Chemotherapy

研究代表者
髙岸　弘美（ Hiromi Takagishi ）
山梨県立大学　看護学部・助教
研究者番号：10453052

研究成果の概要（和文）：
化学療法を施行されている患者におけるクライオセラピーの効果を明らかにすることを目的に介入研究を行なった。対象は、悪性リンパ腫の患者とし、２クール目と３クール目の化学療法の際に、どちらか１回にクライオセラピーを実施し、実施しなかった時と比較した。メインアウトカムは、口内炎の発生とした。サブスケールは、ＳＦ－３６とし、患者のＱＯＬを測定した。結果は、介入期・非介入期のどちらの時期も口内炎は発生しなかった。ＳＦ－３６の結果では、対象者は２クール目よりも３クール目のほうがＱＯＬは低下傾向であった。

研究成果の概要（英文）：
Objective：To clarify the effect of oral cryotherapy on the development of stomatitis in the cancer patient who treatment with chemotherapy . Methods：Using a randomized crossover design. Patients (the malignant lymphoma patients during a chemotherapy) were randomized to the cryotherapy group or the control group. Subjects evaluate their QOL utilizing the SF-36 QOL scale. The physician evaluates subject stomatitis both before and 14 days after the initiation of chemotherapy, utilizing the NCI-CTC [National Cancer Institute - Common Toxicity Criteria] Grade Scale. Results：There was no difference in the development of stomatitis between the cryotherapy group and the control group. There was a decrease in QOL between the second and third cycles of chemotherapy as measured by the SF36 QOL scale. Conclusion：The low incidence of stomatitis in subjects during both the cryotherapy group and control group may be due to inadequate consideration of the post-chemotherapy schedule of cryotherapy.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合　計
2008 年度	1,150,000	345,000	1,495,000
2009 年度	180,000	54,000	234,000
総　計	1,330,000	399,000	1,729,000

研究分野：看護学
科研費の分科・細目：医歯薬学・臨床看護学
キーワード：がん　化学療法　口内炎　クライオセラピー

１．研究開始当初の背景
（１）がんは日本人の死因の第一位であり、3人に１人ががんに罹患する時代になっている。がんの主な治療には、手術療法・放射線療法・化学療法があり、化学療法には避けられない問題として、薬の効果と副作用（薬物有害反応）の問題がある。抗がん剤の副作用で主なものは、血液毒性（骨髄抑制）、白血球減少、発熱、血小板減少（出血傾向）、悪心・嘔吐、しびれなどである。本研究では、消化器症状の副作用のひとつである、口内炎に着目して、口内炎の軽減を図ることを目的とした介入研究を行うこととした。
（２）口内炎は化学療法の約３０～４０％に出現するといわれ、非血液毒性のなかでも発生頻度の高い副作用である。口内炎による疼痛は、食事摂取量の減少やコミュニケーションの阻害、ＱＯＬの低下の要因となる可能性がある。また患者の闘病意欲にも影響し、治療継続困難などの原因にもなることがある。
　口内炎の発生機序は大きく２種類に分けられる。１つ目は、抗がん剤の投与後にその直接作用により口腔粘膜や唾液中にフリーラジカルの一種である活性酸素が産生され、粘膜の破壊や炎症を引き起こし、粘膜再生が阻害されることによるものである。２つ目は、抗がん剤投与による長期の骨髄抑制時に出現する口内炎である。これは、口腔内の常在菌による局所感染から生じるものであり、抗がん剤投与に伴い、好中球が減少する３～５日前から発生しやすくなる。びらんや潰瘍ができ、二次感染が生じるものである。口内炎の発生は、口腔粘膜上皮の細胞周期と関連しており、一般的には抗がん剤投与後５～１０日で出現する。口腔粘膜は通常７～１４日サイクルで再生しており、回復までに通常２～３週間を要するが、抗がん剤の種類や投与量、併用される治療法、患者の全身状態などによって、発現の程度や回復までの期間は異なる。
（３）口内炎の予防法のひとつに、抗がん剤の直接作用による口内炎対策として、クライオセラピー（冷却療法）がある。これは、抗がん剤投与時に氷片を口に含み、口腔内を冷却し、口腔内の血管を収縮させることにより、抗がん剤が口腔粘膜に達する量を減少させる方法である。海外では効果についてさかんに研究されているクライオセラピーであるが、日本においては効果の検証は、ほとんど行われておらず、明らかにされていない。化学療法は、手術療法・放射線療法と並び、がんの治療法の重要な部分であり、患者の増加や治療法の多様化に伴い、今後さらに重要性を増してくるといえる。また、治療の副作用の軽減もそれに伴い重要な問題であると考えた。

２．研究の目的
　化学療法を施行されている患者におけるクライオセラピーの効果を明らかにすることを本研究の目的とすることとした。

３．研究の方法
（１）　研究デザイン
　ランダム化比較試験（クロスオーバーデザイン）

（２）対　象
　がん診療拠点病院において、悪性リンパ腫でＲ－ＣＨＯＰまたはＣＨＯＰの化学療法を施行されている患者。

（３）方　法
①　ランダム化
　患者は、無作為に、化学療法の２クール目と３クール目の時期にクライオセラピーを行なった場合（介入群）と行なわない場合（非介入群）割付けられた。（図１）

②　クライオセラピーについて
　研究の同意が得られた患者を対象に、抗がん剤投与開始時５分以内より、口腔内に氷片を含み、抗がん剤の点滴施行中にクライオセラピーを施行した（約 30 分間）。

③　評価方法について
　メインアウトカムを口腔内の評価（口内炎の発生の有無）とし、化学療法施行前、化学療法施行後にＮＣＩ－ＣＴＣ（National Cancer Institute Common Toxcity Criteria）のスケールを用いて評価を行った。（表１）評価に際しては、専門家である歯科医師に判定を協力してもらった。また、オリジナルの質問紙を作成し、患者自身に口腔内の自己評価を行ってもらいデータとして使用した。

また、サブメインアウトカムとして、ＳＦ－３６を使用して、患者のＱＯＬの変化について調査した。調査は、研究開始時、１４日目、２１日目、３５日目の４回実施し、２クール目と３クール目の化学療法による健康度への影響を検討した。

（４）倫理的配慮
本研究は山梨大学医学部と山梨県立大学、山梨県立中央病院の倫理審査で承認を得て実施した。

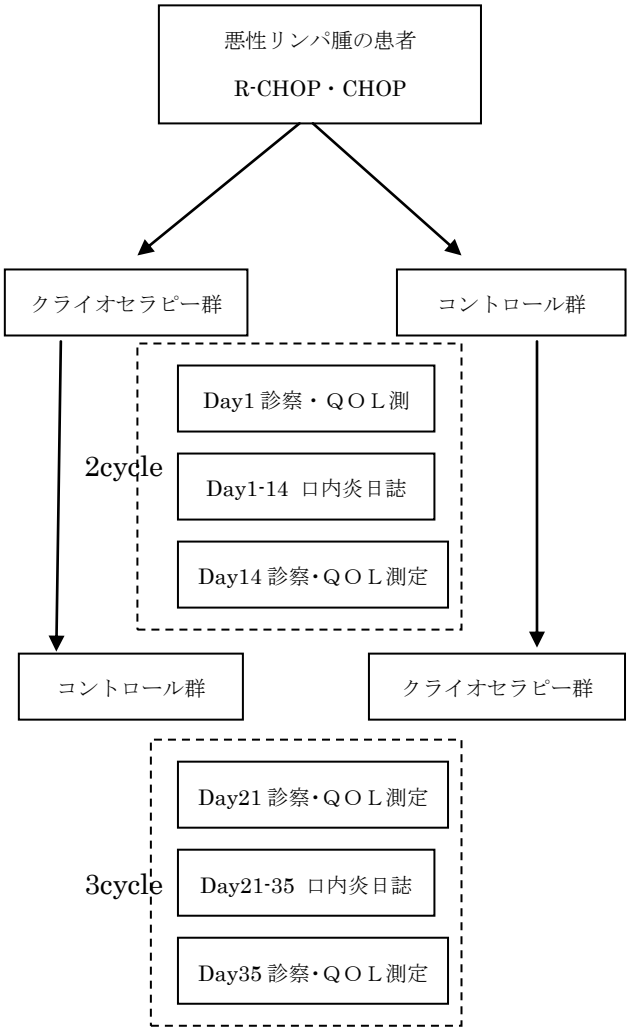

図１．研究デザイン

表１．口内炎のグレード分類

グレード0	グレード1	グレード2	グレード3	グレード4
症状なし	疼痛がない潰瘍、紅斑または病変を特定できない軽度の疼痛	疼痛がある紅斑、浮腫、潰瘍 摂食・嚥下は可能	疼痛がある紅斑、浮腫、潰瘍 静注補液を要する	重症の潰瘍 経管栄養、経静脈栄養または予防的挿管を要する

４．研究成果
４例（男性３名・女性１名、平均年齢 67.8±20.0 歳）の対象者に実施し、クライオセラピーを行なった場合とそうでない場合の比較を行なった。どちらの場合においても、口内炎は発生しなかった。
ＳＦ－３６の結果からは、対象者は２クールよりも３クール目のほうがＱＯＬが低下傾向であった（表２）。表に示された数値は、日本人の標準値を 50 として示しているが、対象患者においては、ＰＦ（身体機能）、ＲＰ（日常役割機能：身体）、ＧＨ（全体的健康感）、ＳＦ（社会生活機能）、ＲＥ（日常役割機能：精神）の５項目において対象者は標準値より低値であった。
先行研究では、Ｒ－ＣＨＯＰの患者において 30～70%の口内炎発生の報告もあったが、今回の対象者は高齢者がおり、口内炎が発生しにくい患者背景があったこと、実施時期が２・３クール目と比較的早期であるため発生率が低値であった可能性が考えられた。しかし、Ｒ－ＣＨＯＰは３クール目で終了する場合もあり、時期については同様の時期とし今後は症例数を増やして解析を進めていきたいと考える。

表２．ＱＯＬの結果（SF-36 NBS スコア）

	PF	RP	BP	GH	VT	SF	RE	MH
2cycle	42.4	32.4	54.1	43.4	50.6	38.2	39.6	51.8
3cycle	40.6	31.9	50.8	44.1	48.3	36.5	34.8	51.4

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）

〔学会発表（予定・採択済み）〕（計１件）
① 高岸弘美「化学療法を受けている患者の口内炎予防に対するクライオセラピーの

効果に関する研究」，第 36 回日本看護研究学会　学術集会,平成 22 年 8 月 21･22 日，岡山市.

〔その他〕

① 独立行政法人　日本学術振興会　ひらめき☆ときめきサイエンス　平成 22 年度採択：平成 22 年 7 月 24 日・25 日実施予定

② 上記関連記事　平成 22 年 5 月 31 日　山梨日日新聞掲載

③ 上記関連ＨＰ　山梨県立大学ＨＰ（http://yamanashi-ken.ac.jp/modules/tinyd12/index.php?id=36）ひらめき☆ときめきサイエンスＨＰ（http://www.jsps.go.jp/hirameki/02_jisshi_program.html）

６．研究組織

(1)研究代表者

髙岸　弘美　（ Hiromi Takagishi ）

山梨県立大学　看護学部・助教

研究者番号：10453052