

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 8 月 1 日現在

機関番号：23503

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2011～2016

課題番号：23792605

研究課題名(和文)がん患者に対するクライオセラピーの実態と口内炎の予防・軽減効果に関する研究

研究課題名(英文) Survey on cryotherapy for prevention and reduction of oral mucositis in cancer chemotherapy

研究代表者

高岸 弘美 (Takagishi, Hiromi)

山梨県立大学・看護学部・講師

研究者番号：10453052

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：口腔粘膜炎の予防・軽減を目的として行うクライオセラピー(冷却療法)の実態を明らかにすることを目的に、がん治療に関わる国内の病院へ郵送で調査を行った。所属の研究倫理審査委員会の承認を得た。427施設、1500枚配布し、127施設(29.7%)、293枚(有効回答261枚)の回答を得た。クライオセラピーを行っている43.8%、いない56.2%、無回答1であった。対象疾患は、血液がん、婦人科がん、消化器がん、腎がん、膀胱がん、小児がん、喉頭・咽頭がんであった。方法は差がみられた。国内のがん化学療法における口腔粘膜炎予防・軽減を目的としたクライオセラピーの実態は、データがなく、本結果が基礎資料となる。

研究成果の概要(英文)：In order to clarify the actual condition of cryotherapy for the prevention and reduction of oral mucositis, a survey was conducted by mail to a hospital related to cancer treatment. 427 hospitals, 1,500 sheets were distributed, and 127 hospitals and 293 sheets (valid responses: 261) were obtained. All of hospitals for 43.8% doing cryotherapy, not 56.2%, no answer 1. Target diseases were blood cancer, gynecological cancer, gastrointestinal cancer, kidney cancer, bladder cancer, childhood cancer, laryngeal / pharyngeal cancer. There were differences in the way each hospitals. The actual state of cryotherapy for the prevention and reduction of oral mucositis in chemotherapy has no studies, and the results are the first study in Japan.

研究分野：がん看護、慢性看護

キーワード：クライオセラピー 化学療法 口腔粘膜炎 予防・軽減

1. 研究開始当初の背景

(1)がんについて

2008年にがんで死亡した人は342,963人であり、日本人の死因の第1位を占め、3人に1人ががんで亡くなっており、2004年に新たにがんと診断された人は罹患全国推計値648,491人とされている。2004年の統計では、がんの罹患率(粗罹患率)は人口10万人あたり、男性598.6、女性421.4であった。昭和56年以降、日本人の死因の第1位を占めているがんであるが、40~50歳代では3人に1人が癌で亡くなっている。癌の治療法は、大きく分けて、局所療法(外科的療法・放射線療法)と全身療法(化学療法)がある。癌が局所に限定している初期には外科的療法や放射線療法が効果的であるが、全身に広がっている場合や手術の適応ではない場合には化学療法の適応となる。また、術後の再発防止として、術後の化学療法が行われる場合もある。

(2)化学療法について

化学療法は、20世紀の初頭にドイツのエルリッヒ博士が始めた。抗がん剤(化学物質)を用いて、体内のがん細胞を攻撃し、破壊する治療である。抗がん剤は現在約100種類近くあり、経口薬や注射薬、坐薬など形態はさまざまであり、投与期間や作用機序も異なる。

抗がん剤には大きく分けて、「細胞障害性抗がん剤」と「分子標的治療薬」に分類され、細胞障害性抗がん剤はさらに細かく分けて、代謝拮抗剤・アルキル化剤・抗がん性抗生物質・微小管阻害薬などに分類される。化学療法における問題として、薬の副作用(薬物有害反応)の問題がある。抗がん剤の場合は、効果と副作用が同じくらいか、もしくは副作用のほうが強い場合も多い。副作用の主なものは、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。

(3)口腔粘膜炎について

口腔粘膜炎は化学療法の約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といえる。口腔粘膜炎による疼痛は、食事摂取量の減少やコミュニケーションの阻害などクオリティ・オブ・ライフ(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。

口腔粘膜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的一种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たり、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腔粘膜炎である。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。

口腔粘膜炎の発生は、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。

(4)口腔粘膜炎を起こしやすい抗がん剤について

口腔粘膜炎を起こしやすい抗がん剤としては、代謝拮抗剤のメトトレキサートやフルオロウラシル(商品名:5-FU)などが知られている。口腔粘膜炎の評価方法としては、WHOやNCI-CTC(National Cancer Institute Common Toxicity Criteria)のスケールが用いられているほか、粘膜障害の程度を評価するスケールとしてOAG(Oral Assessment Guide)がある。

口腔粘膜炎の予防法のひとつに、抗がん剤の直接作用による口腔粘膜炎対策として、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。患者によっては、吐き気をもよおす場合もあり、冷却シートを外側から当てるといった方法もある。また、活性酸素除去作用のある薬剤(商品名:ザイロリック[®]、フオイパン[®]、ロイコボリン[®])などを併用する場合もある。

(5)クライオセラピー(冷却療法)についての先行研究について

クライオセラピーについては、教科書にも掲載されている方法であるが、日本において効果を明らかにした先行研究はみられない。

Lilleby K(2006)らの研究では、40人の骨髄腫の化学療法患者においてランダム化比較試験で冷却療法の効果をみたところ、28日間の追跡調査の結果、グレー

ド 3~4 の口腔粘膜炎に関して、介入群で 14%、非介入群で 74%の口腔粘膜炎の発生があり、介入群で有意に口腔粘膜炎の発生が軽減できたという結果があった。また QOL も介入群のほうが良好であったとの結果であった。また、Baydar M (2005) らの研究では、5 - F U を投与された 40 人の患者において、クライオセラピーを行い、介入群では、6.7%、非介入群では 38.9% の口腔粘膜炎の発生の差がみられたとの結果があった。Karagozoglu S (2005) の研究では、介入群 30 人・非介入群 30 人に分け、化学療法開始 5 分前よりクライオセラピーを施行し、介入群では 36.7%、非介入群では 90.0% に口腔粘膜炎の症状が見られたとの報告があり、有意差がみられた。また口腔内の pH を併せて測定したが、介入群では 90% に pH 値の減少がみられた。口腔粘膜炎の発生には pH の上昇が影響していると考えられるため、クライオセラピーによって口腔粘膜炎のリスクは軽減できると考えられた。

上記のように、海外では効果について研究されているクライオセラピーであるが、日本においてはほとんど行われておらず、効果についても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られる。

2. 研究の目的

日本におけるがん化学療法における口腔粘膜炎予防・軽減のためにクライオセラピーが行われているか実態を調査した。

3. 研究の方法

全国のがん診療に携わる病院において口腔粘膜炎予防・軽減を目的としたクライオセラピーが実施されているのか、質問紙調査を実施した。

(1) 研究デザイン

質問紙調査研究

(2) 対象

全国のがん診療に関わる病院（都道府県がん診療連携拠点病院 等）427 施設

(3) 研究方法

調査方法

全国のがん診療に携わる病院の看護部署に、以下の内容について質問紙調査を実施した。

調査内容

・施設に関する質問（病床数、患者数、化

学療法の実施状況等）

- ・クライオセラピーの実施の有無
- ・対象疾患、対象レジメン
- ・具体的な実施方法
- ・実施時の留意点について
- ・効果について
- ・クライオセラピー以外に口腔粘膜炎予防のために行っているケアについて

統計解析

質問紙調査で得られたデータを集計し、項目ごとに分析を行う。

(4) 倫理的配慮

山梨県立大学看護学部倫理委員会にて承認を受けて、研究を実施した。また、研究は調査研究であるが、厚生労働省の「疫学研究の倫理指針」を遵守し、研究の実施に際して、配慮する。また、得られたデータは入力の際に施設が特定できないよう処理して結果を分析を行った。

4. 研究成果

(1) 結果概要

対象施設の規模を鑑みて調査票を複数枚封入し、合計で 1500 枚の調査票を配布した。回収数・回収率は、127 施設 (29.7%)、293 枚 (施設不明 46 件) であった。

無回答・白紙が 2 枚あったため、有効回答を 291 枚とした。

(2) 日本国内におけるクライオセラピー（冷却療法）の実態について

クライオセラピーを行っている（過去に実施したことがある）は 127 枚 (43.8%)、いない 163 枚 (56.2%)、無回答 1 枚であった。

対象疾患については、血液がん（多発性骨髄腫、ホジキン病、非ホジキン病、骨髄異型性症候群、急性骨髄性白血病、急性リンパ性白血病、慢性骨髄性白血病の自家移植）、婦人科がん（乳がん・卵巣がん）、消化器がん（大腸がん・食道がん・胃がん）、腎がん（腎細胞がん）・膀胱がん、小児がん（神経芽腫、骨肉腫、ユーイング骨肉腫、抗 IGM 症候群、EV ウイルス）、喉頭がん・咽頭がんであった。回答の大半が、血液がんと大腸がんであった。

対象の化学療法の薬剤名に関しては、5-フルオロウラシル、メルファラン、ドキシル、パクリタキセル、ドタキセル、ドキシソルピシン、メトトレキサート、シタラビン、カルボプラチン、シスプラチン、テムシロリムス、などであった。

クライオセラピーの実施方法は、開始時間については、対象の薬剤の投与開始は、30 分前、15 分前、投与直前、投与と同時に開始し、終了については、投与終了時に終了、投与終了後 15 分後に終了、投与終

了後 30 分後に終了、投与終了後 2 時間後に終了、と様々であった。

使用する氷については、患者自身に持参してもらう、または院内で製氷したものを、が多く、アイスを食べる、保冷剤で冷やすなどの回答もあった。

実施上の困難に関しては、寒冷刺激によるしびれを引き起こす薬剤には適さないこと、悪心・嘔吐の誘発、寒くなり長時間の継続が困難であること、味覚障害により氷の味が嫌になること、氷の保管が難しいこと、などがあった。

問題としては、対象疾患や効果に関するエビデンスが明らかでないこと、スタッフ間での意識統一の困難さ、実施の有無を患者管理としていること、冷感刺激による副作用が心配であること、等であった。

取り組んでいる口腔ケアとしては、医科歯科連携や患者への口腔ケア(ブラッシングやうがい)指導が多かった。

(3) 考察・今後の課題

これまでに日本国内でのがん化学療法における口腔粘膜炎予防・軽減を目的としたクライオセラピーの実態については、全容は明らかになっておらず、今回の結果は基礎資料となると考える。

海外では、5-FU のポーラス投与に関しての効果はエビデンスが確立されているが、現在はほとんど実施されていないのが現状である。また、メルファランの大量投与に関しては関連する学会により推奨レベルとされているが、実施方法は施設差がみられた。

今回得られた対象疾患と実施方法についての分析をすすめ、標準的な実施方法の確立と効果に関するエビデンスの確立に向けて、今後多施設合同の介入研究を行う等の検討が必要であると考えます。

2016年9月に国際がん看護学会年次大会 (ICCN2016)へ参加し、海外の動向について情報収集を兼ねて参加した。海外では、口腔粘膜炎発生に対する医療的なケアは散見されたが、セルフケアの側面をもつ予防的ケアへの取り組みやエビデンスについての報告が少ない状況であった。日本が行っているケアについてエビデンスを確立し、日本から海外へ情報を発信していく必要があると考える。

5 . 主な発表論文

平成 29 年度に国内の学会へ発表、論文投稿を予定している。

(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 0 件)

〔学会発表〕(計 0 件)

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況 (計 0 件)

名称 :
発明者 :
権利者 :
種類 :
番号 :
出願年月日 :
国内外の別 :

取得状況 (計 0 件)

名称 :
発明者 :
権利者 :
種類 :
番号 :
取得年月日 :
国内外の別 :

〔その他〕
ホームページ等
特になし

6 . 研究組織

(1) 研究代表者

高岸 弘美 (TAKAGISHI, Hiromi)
山梨県立大学・看護学部看護学科・講師
研究者番号 : 1 0 4 5 3 0 5 2