

**科学研究費助成事業 研究成果報告書**

平成 28 年 6 月 17 日現在

機関番号：37111

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2011～2015

課題番号：23593210

研究課題名(和文) がん化学療法における口内炎予防のための唾液分泌促進効果に関する介入研究

研究課題名(英文) Intervention Study of Sialogogic Effects for the Prevention of  
Chemotherapy-Associated Stomatitis

研究代表者

吉川 千鶴子 (YOSHIKAWA, Chizuko)

福岡大学・医学部・准教授

研究者番号：60461539

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,000,000円

研究成果の概要(和文)：本研究は、唾液力を活用しがん化学療法の口内炎予防のための口腔ケアプログラム開発を目的とした。フェイズ1：塩酸セビメリン含嗽(CHH含嗽)の介入。フェイズ2：口腔アセスメントの自己評価と他者評価の比較。フェイズ3：口腔粘膜障害の調査。フェイズ4：機能的口腔ケアと唾液成分の検討。フェイズ5：以上の結果をもとに、口腔ケア介入を行った。その結果、治療レジメンごとの口腔粘膜障害のリスク評価、リスクに応じた専門的口腔ケア、適切な口腔内環境評価、唾液分泌を促進し自浄作用を高める口腔ケア、セルフケア指導の5つを骨子とする口腔ケアプログラムの必要性が明らかになった。

研究成果の概要(英文)：This study was to develop an oral care program that uses the power of saliva for the prevention of stomatitis associated with cancer chemotherapy. In Phase 1, we provided intervention to perform cevimeline hydrochloride hydrate gargling (CHH gargling). In Phase 2, patient self-assessments regarding the oral environment were compared with the assessments of others. In Phase 3, oral mucosal damage was investigated. In Phase 4, the effect of functional oral care on saliva components was examined. In Phase 5, we provided oral care intervention based on the results obtained in the first four phases. The results revealed the necessity of an oral care program comprising the following essential elements: (1) assessment of oral mucosal damage risk by therapy regimen, (2) professional oral health care according to assessed risk, (3) appropriate assessment of the oral environment, (4) oral care that promotes saliva secretion and enhances the self-cleansing function, and (5) self-care guidance

研究分野：医歯薬学

キーワード：がん化学療法 口内炎予防 唾液分泌促進 介入研究

## 1. 研究開始当初の背景

がん患者における口腔粘膜障害の発生機序は、放射線や化学療法により基底細胞が侵食され、口腔内細菌による炎症が加わって潰瘍を形成し、やがて繊維芽細胞により回復していくプロセスで説明される (Sonis ST 2004)。

口内炎予防の口腔ケアに関しては、「プロセルフ・プログラム」の報告 (Larson 1999) や、MASCC (Multinational Association of Supportive Care in Cancer 2004) の口腔ケアプロトコルがある。しかし、未だに口内炎予防対策は確立されていないのが現状である。

本研究者は、3年前から、唾液力を活用する口腔ケアプログラムを開発し口内炎予防を図ることを目的に研究に取り組んでいる。先行研究で、セビメリン含嗽による臨床試験により、唾液分泌促進が口内炎予防に有効であることの示唆を得ており、症例数を重ねている段階である。

今回、先行研究を発展させ、刺激時唾液の成分にも注目した。唾液に含まれるリゾチームやラクトフェリン、ペルオキシダーゼなどのタンパクは殺菌作用、殺真菌作用、抗ウイルス作用、抗炎症作用を有している (渡辺 2008)。これらのタンパクは大唾液腺および小唾液腺から分泌され刺激時に増加する。セビメリン含嗽は、小唾液腺への直接作用により唾液分泌が促進される (岩淵 2005)。

唾液は自律神経の状態を反映し、副交感神経が優位の状態では耳下腺から漿液性の唾液が分泌されて還元状態になり、交感神経が優位の緊張状態では粘稠性が高まり酸化状態になる (岡澤 2006)。岡澤は、唾液の酸化還元電位を健康指標として活用することを提案している。

漿液性の唾液、つまり、サラサラ唾の多い方が細菌数は減るといわれている。そこで、機能的口腔ケアとして、耳下腺、顎下腺を刺激し、唾液の酸化還元電位の変化により機能的口腔ケアの有用性を検討することにした。

セビメリン含嗽による化学的刺激的有効性を検証し、併せて機能的口腔ケアによる物理的刺激的有用性を検討することは、口腔ケアの Evidence となり、がん化学療法における口内炎予防の口腔ケアプログラム開発へ前進するために必要な研究として位

置づけられると考える。

## 2. 研究の目的

がん化学療法における口内炎予防のための口腔ケアプログラム開発を目的に、唾液力に注目して以下の5つのフェイズで研究を行った。

フェイズ 1: がん化学療法を受けている患者に塩酸セビメリン (CHH) 含嗽を行い、口内炎予防の有効性を検討する。

フェイズ 2: 口腔アセスメントに関して患者の自己評価と看護師による他者評価を比較し、口腔環境評価の差異を検討する。

フェイズ 3: がん化学療法を受ける患者の中で、悪性リンパ腫、白血病、消化器がんについて、疾患やレジメン別の口腔粘膜障害の特徴を明らかにする。

フェイズ 4: 大唾液腺を刺激して唾液分泌を促進する機能的口腔ケア (口唇訓練、舌訓練、頬ストレッチ、唾液腺マッサージ) を行い、口腔水分率と酸化還元電位測定により唾液成分の変化について検討する。

フェイズ 5: 口腔ケア介入 (口腔観察、歯ブラシの選択、ブラッシング、舌ケア、含嗽方法と回数、保湿ケア) を行いセルフケア指導の有用性を検討する。

## 3. 研究の方法

フェイズ 1: がん化学療法を受けている入院患者 24 名を対象に、対照群と実験群を同一対象とした逐次比較試験を行った。入院後、1 コース目を対照群、2 コース目を実験群とした。対照群 - アズノール含嗽 (アズノール液 5 滴を 100ml の蒸留水に溶かして作成) 実験群 - セビメリン含嗽 (セビメリン塩酸塩水和物 60 mg + メントール 20 mg + 炭酸水素ナトリウム 1g + エタノール 4ml + 精製水 100ml) とした。

試験手順は、1) 毎食後と就寝前に 90 秒のブラッシングと通常の含嗽を 1 日 4 回行う。2) 治療開始度 day1 ~ day21 を含嗽期間とする。3) 含嗽法; 含嗽液 50ml を 2 回に分けて口に含む。1 回目は口全体に行き渡らせて吐き出す。残りを口に含みブクブクうがいをして 2 分間経ったら吐き出す。4) 口腔アセスメント OAG (Oral Assessment Guide + SUZAN BECK Assessment) に 1 日 1 回記録する。5) 含嗽開始 day1 に口腔水分率 (口腔水分計ムーカス) を測定した。

フェイズ2：がん化学療法を受ける患者 24 名を対象に、OAG を用いて、患者の自己評価と看護師の他者評価を行った。化学療法 day1 から day15 までの口唇、舌、歯肉・粘膜、唾液、歯、味覚、声、嚥下の 8 項目を 4 段階で評価・点数化して t 検定、Spearman 順位相関検定により検討した。

フェイズ 3：がん化学療法を受けた患者の診療記録のうち、口腔粘膜の観察結果が記載されている悪性リンパ腫、白血病、消化器がんの 158 冊を対象とした。調査項目は、性別、年齢、疾患名、レジメン 4 項目と、口腔内の観察内容から舌、粘膜、唾液、嚥下、口唇、咽頭、歯肉、味覚の 8 項目の記載事項を口腔粘膜評価シートに転記した。異常なしを 1 点、異常有りを 2 点とし。全て異常なければ 8 点、全項目に異常あれば 16 点とした。分析は中央値で低群と高群に分け比較した。食事量は 2 群間で t 検定をし、口腔粘膜の観察結果は単純集計し比率を求めた。

フェイズ 4：健康な成人（男子・女子）20 名を対象とした。実験方法は、1）被験者に、8020 推進財団が推奨する機能的口腔ケア（口唇訓練、舌訓練、頬ストレッチ、唾液腺マッサージ）を指導する。2）機能的口腔ケア前後で（1）酸化還元確認計「Oxidation & Reduction」（2）口腔水分計「ムーカス」を用いて測定した。酸化還元電位は、被験者コード別のシャーレに入った綿棒に唾液を含ませ、酸化還元確認計に綿棒を挿入し測定した。口腔水分率は、被験者の舌尖部から 10mm の部位に口腔水分計（ムーカス）のセンサー面を加圧し測定した。3 回測定後中央値を測定値とした。実験に際し、実験前の食事摂取、水分摂取、安静度などの条件を統一して行った。分析方法：機能的口腔ケア前後で酸化還元電位と口腔水分率 Wilcoxon signed-ranks test により比較検討した。データ処理は IBM SPSS Statistics Ver22 を用いた。

フェイズ 5：がん化学療法を受ける患者 56 名を対象とした。口腔ケア介入（口腔観察、歯ブラシの選択、ブラッシング、舌ケア、含嗽方法と回数、保湿ケア）を行い、セルフケア指導を行った。1 クール目を非介入群、2 クール目を介入群として、治療後 2 週間の口腔粘膜炎の発症の有無、OAG、含嗽回数、食事摂取状況、白血球数で評価した。

倫理的配慮：フェイズ 1~5 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。

#### 4. 研究成果

フェイズ 1：男性 5 名、女性 19 名の合計 24 名に逐次比較試験を行った。含嗽による嘔気出現と治療の途中変更により 2 名を除外した。年齢は平均 58.0 歳 (SD13.4) であった。治療レジメンは、R-CHOP-4 名、High dose MTX-4 名、Hyper CVAD-2 名、ICE-3 名、High dose AraC-3 名、FEC-2 名、FOLFOX-2 名、FOLFILI-2 名、CpA-1 名であった。実験群と対照群で口内炎の有無を比較した結果、CHH 群の方に口内炎発症が少ないことを確認できた ( $p=0.063$ )。口腔水分率を比較した結果、CHH 群が平均 29.3 (SD1.5) 対照群が平均 27.1 (SD1.8) で CHH 群が有意 ( $p=0.046$ ) に高かった (図 1)。口腔アセスメント評価を比較した結果、CHH 群 13.2 (SD2.5)、対照群 14.8 (SD2.6) で CHH 群が有意 ( $p=0.042$ ) に低かった (図 2)。

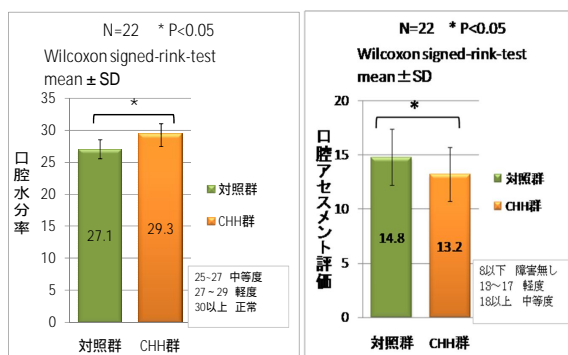


図 1. 口腔水分率の比較 図 2. 口腔アセスメントの比較

フェイズ 2：男性 6 名、女性 18 名、年齢は平均 57.3 歳。治療レジメンは R-CHOP、High Dose-AraC、CDE-11、FEC 等であった。血液データで WBC < 500/μL になったのは平均 day9.8、37.5 以上の発熱は平均 day10.4 であった。自己評価と他者評価とも評価点が高いのは唾液、味覚、舌であった (図 3)。自己評価が平均 11.3 (SD2.9)、他者評価が 9.7 (SD1.9) で自己評価が有意 ( $p=0.0001$ ) に高かった。口腔粘膜症状出現までの日数は、自己評価が平均 day7.33、他者評価が day8.83 で自己評価の日数が有意 ( $p=0.045$ ) に少なかった。両者の相関係数は、高い順に味覚  $\rho=0.78$ 、声  $\rho=0.53$ 、口唇  $\rho=0.38$ 、唾液  $\rho=0.36$  ( $p=0.0001$ ) であった (表 1)。歯と嚥下は殆どの患者に症状が無く  $\rho=1$  であった。舌と歯肉・粘膜は相関していなかった。

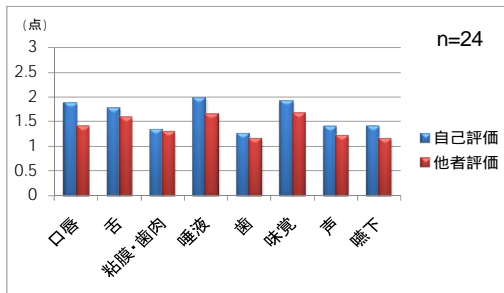


図3. 口腔アセスメントの自己評価と他者評価の比較

表1 口腔アセスメントの自己評価と他者評価の関係

口腔アセスメント項目	相関係数	p値
口唇	0.38	0.0001
舌	0.14	0.135
粘膜・歯肉	0.07	0.471
唾液	0.36	0.0001
歯	1	
味覚	0.78	0.0001
声	0.53	0.0001
嚥下	1	

spearmanの相関係数

フェイズ3: 男性77例、女性81例、平均年齢62.3歳であった。治療レジメンは、悪性リンパ腫 - CHOP、白血病 - Ara-C、消化器がん - FOLFOX、FOLFIRI、5Fu、CDDPを組み合わせていた。口腔粘膜評価点の平均は、悪性リンパ腫10.2点、白血病11.8点、消化器がん9.6点であった。中央値を基点にして高群と低群を比較した結果、高群の口腔粘膜異常の出現率は、悪性リンパ腫は舌90%、粘膜、味覚、唾液、口唇50%、歯肉、嚥下、咽頭30%前後であった(図4)。白血病は、舌、粘膜、味覚80~90%、唾液、口唇70%以上にみられ、咽頭や嚥下の異常は少なかった(図5)。消化器がんは、舌90%、粘膜、唾液、味覚60%、口唇、歯肉50%前後であった。(図6)

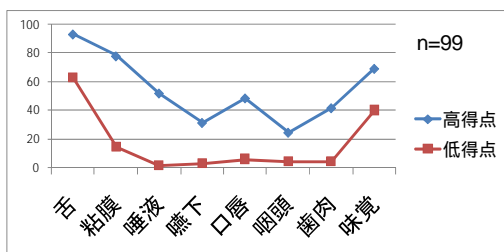


図4. 悪性リンパ腫

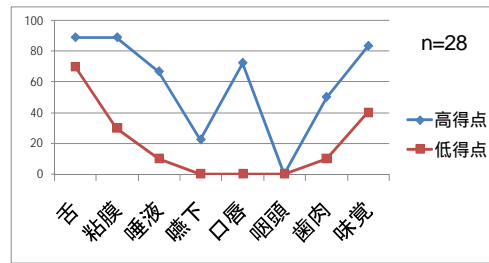


図5. 白血病

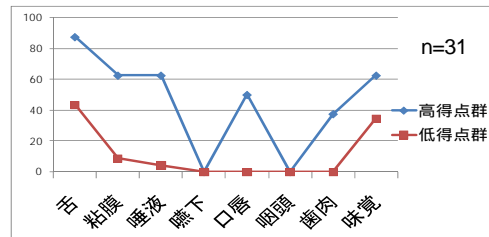


図6. 消化器がん

高群に共通して舌、粘膜、唾液、味覚の異常の比率が高かった。食事量を高群、低群で比較した結果、悪性リンパ腫、白血病、消化器がんのいずれも、高群の方が有意に(p<0.001)摂取量が少なかった。

フェイズ4: 対象は男性2名、女性18名で、年齢の中央値は22(18~23)歳であった。酸化還元電位は+40mVから+50mVが還元値境界とされている。機能的口腔ケア前後の唾液の酸化還元電位を調べた結果、機能的口腔ケア前は、平均+88.15(±23.44)mV、機能的口腔ケア後は、平均+73.9(±22.3)mVで有意(p=0.001)に酸化域から還元域方向に好転していた。口腔水分率の変化は、機能的口腔ケア前は、平均27.76(±2.52)%、機能的口腔ケア後は、平均30.38(±1.89)%で、有意(p=0.0001)に口腔内が湿潤していた。機能的口腔ケア前後の酸化還元電位の相関係数は、r=0.65(p=0.002)、口腔水分率の相関係数は、r=0.804(P=0.0001)で、いずれの測定方法も本実験における妥当性が確認できた。

フェイズ5: 対象者は男性34名、女性22名で、年齢は平均59.2歳であった。悪性リンパ腫、白血病等が41名、肺がん、乳がん、肝がんなど固形癌が15名であった。使用薬剤は、Ara-C、MTX、ADM、VCR、CDDPであった。口腔粘膜炎は、非介入群21名(37.5%)、介入群15名(26.7%)で有意差はなかった(表2)。OAG値は、非介入群が平均10.3±1.9点、介入群10.0±1.5点で有意(p=0.0018)に介入群が改善した(図7)。含嗽回数は非介入群が平均4.8±0.8回、介入群5.1±0.9で有意(p<0.0001)に介入群が増



加した(図8)。食事摂取状況は、非介入群が平均 55.5±29.9%、介入群 57.3±29%で増加傾向であったが有意差はなかった。発熱性好中球減少症(FN)の発症に差は無かった。

表2 口腔粘膜炎発症状況の比較

	介入群	非介入群
口腔粘膜炎有り	14名	21名
口腔粘膜炎無し	42名	35名
合計	56名	56名

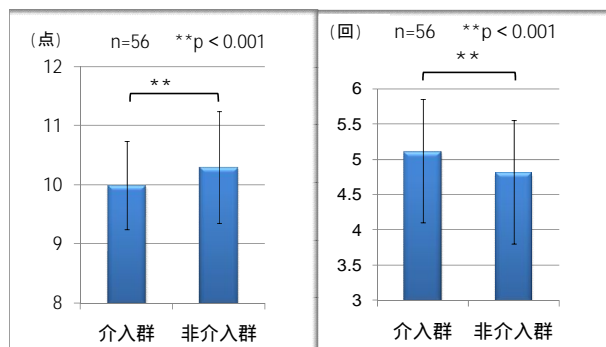


図7. OAG 値の比較

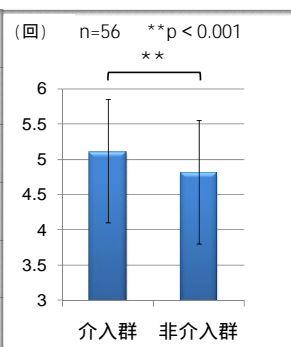


図8. 含嗽回数の比較

フェイズ1では、唾液分泌を促進する方法として、化学的刺激のCHH含嗽の効果を検証した。その結果、がん化学療法による口腔粘膜、歯肉、舌、口唇、唾液分泌、味覚などの障害を予防する方法として、CHH含嗽の有用性が示唆された。がん化学療法は、年々新しい治療が開発され、有害事象の出現も多岐にわたっている。CHH含嗽は、口内炎予防の選択肢の一つとして期待できる含嗽法である。今後、結果の集積が必要である。

フェイズ2では、口腔アセスメントの自己評価と他者評価を比較した。口腔ケアプログラム開発に当たって、口内炎発症の有無は、セルフケアに委ねられている。そこで、セルフケア能力の指標を得るために、患者の口腔内の観察力と、看護師の観察の視点や傾向を見る必要性を感じた。両者を比較した結果、患者の自己評価が有意に高いこと、口腔粘膜症状出現までの日数が、自己評価で有意に短いということが明らかになった。患者は自覚しているが看護師は気づいていないことが推察される。味覚、声、口唇、唾液などは、患者の訴えや視診で観察できる内容である。舌や歯肉・粘膜の変化はペンライトを用いて丁寧に観察しなければわからない内容である。看護師の観察不足が覗えた。

本来、歯科・口腔領域の専門職者の介入が定期的に必要であるが、現状は、化学療法開始前に、ハイリスクであったり、歯・口腔内に炎症や齶蝕など問題がある場合に限っての

介入である。医科、歯科、看護の専門職間の連携をもっと強固にして、化学療法開始前からリスクに応じた対応がとられるような体制づくりが必要である。また、看護師は専門的で意図的な観察によりリスクを予測できるようフィジカルアセスメント能力を高める必要がある。

口腔内をどのように観察するかは、疾病の種類や治療レジメンの種類による特徴を理解しているか否かにかかっている。

そこで、フェイズ3では、口内炎を併発しやすい抗がん剤を使用する白血病、悪性リンパ腫、消化器がんについて、治療レジメン別に、口腔粘膜症状の観察結果を比較した。3つの疾患に共通して、舌、粘膜、唾液、味覚の異常の発生頻度が高かった。白血病は、口唇の異常が70%以上にみられた。悪性リンパ腫は、咽頭、歯肉、嚥下まで広範囲に異常がみられた。消化器がんは口腔の前面の異常が主で、咽頭、嚥下など口腔の奥の異常は少なかった。このように、治療レジメンによる口腔粘膜障害の特徴がわかっていたら、口腔内の観察も重点的にどこを観察するかが明確になるので、口内炎リスク評価もしやすくなると思う。

フェイズ1でCHH含嗽による化学的刺激は、唾液分泌を促進し、口内炎予防を期待できることがわかったので、フェイズ4では、化学的刺激に変わる唾液分泌を促進する方法を検討した。8020財団が推奨する機能的口腔ケア(口唇訓練、舌訓練、頬ストレッチ、唾液腺マッサージ)による唾液分泌促進効果を準実験的方法で検証した。その結果、機能的口腔ケアは、唾液分泌を促進して口腔内を湿潤させ、唾液の酸化還元電位を還元域方向に変化させる可能性が示唆された。また、口腔水分率と酸化還元確認計による唾液分泌と唾液成分の測定は、口腔環境の変化を観察する手段としての有用性が示唆された。

以上のプロセスを経て、フェイズ5は、がん化学療法を受ける患者を対象に口腔ケア介入を行った。ケア介入の内容は、口腔観察、歯ブラシの選択、ブラッシング、舌ケア、含嗽方法と回数、保湿ケアである。治療レジメンの1クール目を非介入群、2クール目を介入群として、治療後2週間の口腔粘膜炎の発症、OAG、含嗽回数、食事摂取状況、白血球数で評価した。口内炎発症は非介入群で37.5%、介入群でも26.7%と高かった。看護師が口腔観察やブラッシング、保湿ケアなど

の口腔ケア指導と介入を行うことにより、OAG の数値の変化にみられるように口腔粘膜症状が改善することが明らかになった。また、含嗽回数増加にみられるようにセルフケア行動に影響を与えたことが推察された。

以上より、がん化学療法における口内炎予防口腔ケアプログラムの構成要素として、治療レジメンごとの口腔粘膜障害のリスク評価、リスクに応じた専門的口腔ケア、適切な口腔内環境評価、唾液分泌を促進し自浄作用を高める口腔ケア、セルフケア指導（口腔観察、含嗽、ブラッシング、保湿ケア）の5つが明らかになった。

#### 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. 吉川千鶴子、緒方憲太郎、高松泰、原周司、田村和夫：セビメリン含嗽液の唾液分泌促進作用に関する研究、癌と化学療法、40(2)、2013、pp215-219。(査読あり)
2. 吉川千鶴子：口腔乾燥を起こさないことで口腔粘膜炎症を防ぐ：セビメリン含嗽で口腔乾燥症状対策：がんナーシング、3(2)、2013、pp50-52。(査読無し)

〔学会発表〕(計 5件)

1. 吉川千鶴子：がん化学療法を受ける患者の看護師による口腔ケア介入の有用性、第30回日本がん看護学会学術集会、幕張メッセ(千葉)、2016年2月20日。
2. 吉川千鶴子：機能的口腔ケア(口腔体操・唾液腺マッサージ)による刺激と唾液分泌の基礎的研究、第20回日本口腔ケア学会、海峽メッセ(山口)、2015年6月27日。
3. 吉川千鶴子：がん化学療法における口腔粘膜障害の後方視的検討 - 悪性リンパ腫、白血病、消化器がんの比較 -、第28回日本がん看護学会学術集会、朱鷺メッセ(新潟)、2014年2月8日。
4. 吉川千鶴子：がん化学療法における口腔アセスメントの自己評価と他者評価の比較、第27回日本がん看護学会学術集会、石川県音楽堂(石川)、2013年2月16日。
5. 吉川千鶴子：がん化学療法時の口内に対する塩酸セビメリン含嗽の臨床的検討、第26回日本がん看護学会学術集会、くびきメッセ(島根)、2012年2月11日。

〔図書〕(計 件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 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 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

#### 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・准教授  
研究者番号：60461539

##### (2)研究分担者

緒方 憲太郎 (OGATA Kentaro)  
福岡大学・薬学部・講師  
研究者番号：60509636

原田 広枝 (HARADA Hiroe)

国際医療福祉大学保健医療学部・教授  
研究者番号：60380383

中嶋 恵美子 (NAKASHIMA Emiko)

福岡大学・医学部・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)

国際医療福祉大学保健医療学部・准教授  
研究者番号：40469383

##### (3)連携研究者