

がん化学療法・放射線治療と口腔ケア

百花草 健圭志

キーワード●がん支持療法、口腔合併症、歯科介入、口内炎

はじめに

がん化学療法・放射線治療中の口腔内管理の重要性が徐々に認識されてきている。がん化学療法・放射線治療は、手術も含めた治療の3本柱のうちの2つであり、がん治療の大きな比重を占める。特にがん化学療法は、初発・再発、がんの種類、進行病期にかかわらず広く実施される治療法で、幅広い適応がある。

しかし、これらの治療法は臓器・機能温存が期待できる保存的治療とされる一方で、病巣だけでなく正常組織に対しても障害を与えるため、その合併症が大きな問題となる。口腔は合併症の出現頻度が高い部位の1つであり、質の高いがん治療実施のためには、合併症に対する支持療法が重要である。

本稿では、がん治療に伴う口腔合併症に対する支持療法としての口腔ケアについて述べる。がん治療を誘因とする口内炎、骨髄抑制期に増悪しやすい菌性感染症、そしてがん治療誘因の口内炎と鑑別すべき粘膜疾患は、特によく見られる口腔合併症である。がん治療の開始前から歯科介入および口腔ケアを実施することは、これら合併症の予防・軽減に有効であり、口腔ケアはがん治療において重要な支持療法の1つと言える。

I がん治療に伴う口腔合併症

1. 口内炎

「口内炎：stomatitis」は、口の中の粘膜に起きる炎症の総称であり、がん治療以外の感染やそのほかの原因による炎症も含まれる。一方で、「口腔粘膜炎：oral mucositis」は、がん化学療法または放射線治療に起因する口腔粘膜の炎症¹⁾であり、狭義の口内炎と言える。近年、がん分子標的治療薬においても合併症として口腔粘膜の炎症の報告を認めるが、その発症メカニズムはいまだよく分かっておらず、「oral mucositis/stomatitis」と併記されていることが多い。

(1) 病態：口腔粘膜炎は、抗がん剤投与や頭頸部領域の放射線照射により粘膜上皮細胞が損傷し、粘膜の浮腫、紅斑や潰瘍として生じる。口腔粘膜炎は、抗がん剤投与後5～7日前後で発赤などの軽い症状が現れ始め、10～12日ごろに潰瘍を形成してピークに達する。その後治癒機転に向かい、21日を経過するころには上皮細胞が再生し、粘膜は回復する。

放射線治療は1回2Gy（グレイ）、週5回の照射を6～7週間かけて行うことが多く、治療開始から2～3週経過したころの発赤などの症状から徐々に増悪し、4～5週経過したころには潰瘍を生じ、照射が終了する6～7週までその

Oral management of cancer patients receiving chemotherapy and radiation therapy

Takashi Yurikusa : Division of Dentistry and Oral Surgery, Shizuoka Cancer Center

静岡県立静岡がんセンター 歯科口腔外科部長

症状が持続する。正常粘膜へ回復するには、照射終了後4週間程度必要となることが多い。

口腔粘膜炎の原因には、DNA損傷と炎症性サイトカインの産生による直接的な細胞傷害による一次性的なもの、口腔細菌の感染に伴う二次性的のものがある。口腔ケアによる衛生状態の維持は、感染を予防することで二次性粘膜炎を抑制する可能性がある。

(2) 管理方法：MASCC/ISOO (Multinational Association of Supportive Care in Cancer/International Society of Oral Oncology：国際がん支持療法学会/国際口腔腫瘍学会)は、「がん治療に伴う粘膜障害に対するエビデンスに基づいた臨床診療ガイドライン」²⁾を策定している。しかし、すべてのがん治療で標準治療となりうる口腔粘膜炎の予防法や治療法はいまだ確立していない。現在臨床の現場では、口腔内保清と疼痛緩和などの対症療法を中心としている。口腔内保清は、口腔内常在菌叢の細菌数とバランスを保ち、細菌感染による口腔粘膜炎の増悪を抑制する。鎮痛薬や局所麻酔薬入りの含嗽薬・軟膏による疼痛緩和は、食事摂取を可能とし、生活の質を維持するために重要である。

近年、血管新生阻害薬やEGFR阻害薬、mTOR (mammalian target of rapamycin)阻害薬などの分子標的治療薬も多く投与されるようになってきている。分子標的治療薬によっても口内炎が生じることが報告されており、多くの場合発症頻度は10%程度と低い³⁾が、mTOR阻害薬に伴う口内炎は40~70%と高頻度⁴⁾であり、特に注意が必要である。

2. 菌性感染症

菌性感染症は、う菌や菌周病の治療が完治していない状態、つまり感染した菌もしくは菌周組織に病巣を持った状態で、免疫抑制や骨髄抑制の強い化学療法を受けた場合に、急性感染症として表出し問題となることが多い。

(1) 病態：歯肉部の発赤、膿瘍形成、または排膿などの炎症症状を特徴とする。化学療法に伴

う菌性感染症の累積発症率は5.8%と報告⁵⁾されており、口腔内局所の感染が全身に波及して敗血症を発症した場合、治療休止や投与量変更を余儀なくされる。

(2) 管理方法：菌性感染症の多くは既存の慢性病巣の急性化が原因であり、あらかじめ化学療法前に歯科を受診し、感染病巣のスクリーニングと治療を実施しておくことで予防が可能である。化学療法中に発症した場合は処置に制限があるが、応急的な歯科処置でも一時的な感染制御は可能である。患者にブラッシングを励行するだけでもある程度の菌周炎の改善が望める。ただし、化学療法中に何度も症状増悪を繰り返すような状態であれば、化学療法の休薬や延期を必要とする抜歯などの侵襲的な歯科治療も考慮する。

II その他の鑑別疾患

1. ヘルペス性口内炎

がん治療中、特に頭頸部放射線治療や骨髄抑制のある化学療法を受ける患者では、口腔ヘルペスウイルス感染が高頻度で見られる⁶⁾。

(1) 病態：がん患者はいわゆる易感染宿主であり、口腔感染症のリスクが高い。ヘルペス性口内炎は単純ヘルペスウイルスによる感染が原因であり、口腔粘膜に複数の小水疱が現れ、すぐに破裂して浅い潰瘍を形成する。潰瘍形成時から刺すような強い疼痛が持続するのが特徴である。ウイルスが三叉神経節に潜伏感染するため、抗がん剤投与中には繰り返して発症することも多い。

(2) 管理方法：ヘルペス性口内炎は、抗ウイルス薬が著効するため、早い段階での経口全身投与が推奨される。口唇赤唇部などの皮膚側の小さな水疱性病変には軟膏の塗布も有効である。抗ウイルス薬投与後2~3日で強い疼痛はすみやかに軽減し、1週間程度で潰瘍も消退する。しかし、神経節内に潜伏感染しているウイルスに対しては抗ウイルス薬が無効で、そのため再

発を繰り返すことに留意する。

2. カンジダ性口内炎

がん治療中には有意に口腔真菌感染症のリスクが高まるとされ、頭頸部放射線治療とがん化学療法は口腔真菌感染症のリスクを有意に増加させる⁷⁾。

(1) 病態：真菌であるカンジダ・アルビカンス (*Candida albicans*) が、カンジダ性口内炎の原因である。抗がん剤やステロイド投与に伴う日和見感染や、抗菌薬投与による菌交代現象によって発症しやすいため、抗がん剤投与時には高リスクである。症状は、粘膜表面の剥がれにくい白苔を主体とする病変（偽膜性）が最も出現頻度が高い。ほかには、びまん性の発赤を主体とする病変（紅斑性）もある。ピリピリ・チクチクという持続性の弱い痛み、食事中に熱いものがしみる、味覚異常などの自覚症状や、難治性口角炎、義歯の使用などが、カンジダ性口内炎を診断するための有力な臨床所見と言える。

(2) 管理方法：抗真菌薬の経口投与が有効である。抗真菌薬の投与後2～3日で症状は著明に改善するが、すぐに中断すると早期に再燃することが多いため、白苔などの症状がなくなっても1週間程度の治療継続が推奨される。また、口腔乾燥や口腔衛生不良は増悪因子であり、口腔清掃指導も重要である。義歯表面にはカンジダ菌が付着し菌の温床となるため、義歯使用者は高リスク群である。カンジダ性口内炎は再燃しやすい疾患であるため、セルフケアによる口腔衛生の維持が予防の点からも重要である。

3. 顎骨壊死

頭頸部領域の悪性腫瘍に対する放射線治療後の顎骨壊死は以前からよく知られていたが、近年、骨転移患者や骨粗鬆症患者に頻用されるビスホスホネートや抗RANKL (receptor activator of nuclear factor- κ B ligand) 抗体などのBMA (bone modifying agent：骨代謝調節薬) や、ベバシズマブやスニチニブなどの血管新生阻害薬の投与中に同様の顎骨壊死症状を起こす患者

が増加しており、MRONJ (medication-related osteonecrosis of the jaw：薬物関連顎骨壊死) と呼ばれる⁸⁾。

(1) 病態：臨床的には、上顎や下顎もしくは両方の歯槽部に持続的な骨露出を認める病態を典型的な症状とする。そのほかの症状には、疼痛、顎の違和感やしびれ感、歯肉の腫脹や排膿、歯の動揺などがあるが、痛みを伴わず無症状の場合もある。骨露出がなく、疼痛および歯肉の腫脹や排膿のみの場合は、他の口内炎との鑑別が困難となる。

(2) 管理方法：現在標準治療はなく、症状に合わせて口腔清掃や抗菌薬の投与、外科処置などが行われているが、難治性であるため発症の予防が最も重要である。適切な口腔衛生管理をすることはBMA投与中のMRONJリスクを低下させる。骨転移治療においては、可能な限りすべての患者でBMA投与開始前の口腔内評価と口腔清掃・歯科処置を受けることが推奨される。抜歯、菌性感染症と義歯使用がリスク因子であり、実際にMRONJの多くは患者が侵襲的な歯科治療を受けた場合に発症している⁹⁾。抜歯が必要なときはBMA投与を開始する前に行い、抜歯後のBMA投与開始は創部の治癒を待つために14～21日程度遅らせることが推奨されている¹⁰⁾。

Ⅳ 歯科介入の重要性

1. 治療開始前からの歯科介入

質の高い療養生活を維持するため、がん治療開始前からの口腔ケアが推奨されるものの、口腔ケアががん治療による口腔合併症を完全に予防できるわけではない。しかし、がん患者の口腔衛生状態は口腔合併症の発症率や重症度に関連しており、効果的な口腔衛生管理によって口腔合併症のリスク軽減が期待できる。

がん治療時の口腔合併症の多くは、事前に口腔内評価と口腔清掃・歯科処置を実施して適切な口腔環境を維持することで予防や軽減が可能

である。問題となる菌性感染源をあらかじめ処置しておくことは、菌性感染症や顎骨壊死の発症リスクを抑えることができる。

2. 外来通院治療を支える歯科治療体制

近年、外来通院下に行われるがん治療は、全体の半数を超えている。外来通院治療による化学療法や放射線治療は今後も増加していくと推測される。したがって、患者が自宅にいるときに有害事象を来すことが多くなる。そのため、定期的な歯科治療による口腔衛生状態の維持や口腔合併症に対する緊急時の一次対応が行えるように、自宅近くの地域歯科医院との連携が必須である。

厚生労働省から委託を受け日本歯科医師会が、一般開業歯科医向けに「がん診療医科歯科連携」事業を開催している。がん患者に歯科治療を行うために必要な知識、情報を得るための講習会であり、がんに対する手術、化学療法・放射線治療による全身および口腔への影響や、がん治療時の歯科治療の考え方、がん患者とのコミュニケーション方法など、実践的なカリキュラムが組まれている。受講修了者は連携登録医としてリスト化され、全国の都道府県歯科医師会を中心に地域歯科診療所での受け入れ体制が整えられており、実際、各都道府県のがん診療連携拠点病院との病診連携が徐々に行われている。

また、がん治療時の口腔ケアを充実させるため、平成24年4月から周術期口腔機能管理が歯科保険診療報酬の項目として新設された。具体的には、全身麻酔で行うがん周術期前後や、化学療法・放射線治療中に口腔管理を行うことに対して診療報酬の算定が可能となった。この保険収載でがん治療時の口腔管理がより多くの病院で実施されるようになった。

■おわりに

がん治療における口腔ケアは、「がん支持療法」

である。その目的は、口腔管理を行うことで口腔合併症の頻度と重症度を抑え、がん治療が円滑に予定通りに進むように支援することである。がん治療中に口の中をきれいにすることはその手段の1つであり、口腔合併症のリスクを管理し、経口摂取を支援し、疼痛を緩和することも、療養生活の質を維持するための重要な口腔ケアである。がん治療を支援する口腔ケアのエビデンスはいまだ十分ではないかもしれないが、それでも、がん治療中のすべての時期を通して口腔内を清潔にし、口腔機能を保つことの重要性は否定されるものではない。がん化学療法や放射線治療中に、患者だけでなく医師も口の中のトラブルに悩まされることなくスケジュールどおりにがん治療を継続するために、医科歯科連携による口腔ケアが活用されることを期待したい。

..... 文 献

- 1) Sonis ST: *J Support Oncol* 2004; 2(6 Suppl 3): 3-8.
- 2) MASCC/ISOO: がん治療に伴う粘膜障害に対するエビデンスに基づいた臨床診療ガイドライン概要. <http://www.mascc.org/assets/Guidelines-Tools/guidelines%20summary%207nov2014-japanese.pdf>
- 3) Elting LS, Chang YC, Parelkar P, et al: *Support Care Cancer* 2013; 21: 3243-3254.
- 4) de Oliveira MA, Martins E, Martins F, Wang Q, et al: *Oral Oncol* 2011; 47: 998-1003.
- 5) Hong CH, Napeñas JJ, Hodgson BD, et al: *Support Care Cancer* 2010; 18: 1007-1021.
- 6) Elad S, Zadik Y, Hewson I, et al: *Support Care Cancer* 2010; 18: 993-1006.
- 7) Lalla RV, Latortue MC, Hong CH, et al: *Support Care Cancer* 2010; 18: 985-992.
- 8) Ruggiero SL, Dodson TB, Fantasia J, et al: *J Oral Maxillofac Surg* 2014; 72: 1938-1956.
- 9) Lillo O, Crompton E, Saussez S: *J Cancer Res Clin Oncol* 2010; 136: 1117-1124.
- 10) Yoneda T, Hagino H, Sugimoto T, et al: *J Bone Miner Metab* 2010; 28: 365-383.