

B. 医療関係者の皆様へ

1. 早期発見と早期対応のポイント

(1) 早期に認められる症状

自覚症状は口腔内の疼痛・違和感・出血・冷温水痛、口腔乾燥、口腔粘膜の発赤・腫脹、開口障害、咀嚼障害、嚥下障害、味覚障害などが挙げられる。また、口腔粘膜の紅斑、びらん、アフタなどの症状もみられる。これらの症状がみられた場合は、すみやかに歯科口腔外科などの専門医師・歯科医師に紹介する。

(2) 副作用の好発時期

口内炎は抗がん剤の投与後、数日～10日目ごろに発生しやすい。

(3) 患者側のリスク因子

下記のような状態では口内炎の危険性が高い。

①口腔衛生状態不良

う歯、歯周病、舌苔が多い、義歯不適合
歯磨きや含嗽ができない（できていない）

②免疫能の低下

高齢者、ステロイド剤の使用、糖尿病など

③栄養状態の不良

④放射線治療の併用

口腔をはじめとした頭頸部悪性腫瘍の治療のために放射線治療を併用した場合、放射線による直接的な粘膜障害、または唾液分泌の抑制による口腔乾燥が出現し、口内炎を悪化させる。多数歯に歯科金属を用いた処置が施されている場合も、口内炎を悪化させることがある。

⑤喫煙¹⁾

ニコチンは口腔粘膜血管の収縮をきたすと考えられている（口腔粘膜の血流量低下）。また、生体の免疫機構に影響を及ぼし、特に白血球、マクロファージの機能低下を引き起こす（免疫能低下）。さらに喫煙によって歯石の形成が促進され、嫌気性菌の増加をきたす環境を作り出すと考えられている（口腔細菌叢の変化）。

⑥口腔乾燥

口腔乾燥は、がんの治療中によくみられる症状のひとつである。治療に用いる薬物の副作用や、前述の放射線治療によって、唾液の分泌が低下すると口腔粘膜が傷つけられ口内炎の発症につながる。口腔乾燥を認める場合には、十分な水分の補給に加えて、市販の口腔保湿剤などの使

用を考慮する。

口内炎の発症は、QOL の低下のみならず食事や睡眠を十分に取れない原因となり、体力の低下につながることから早期に適切な治療を受ける必要がある。

(4) 投薬上のリスク因子

抗がん剤の多剤併用投与、抗がん剤の大量投与および持続投与

(5) 医療関係者が早期に認識しうる症状

口腔内は直接観察できる場所なので比較的早期発見は容易である。

口内灯、ペンライトなどで口腔内の観察を行う。初期の症状は口腔内の違和感・接触痛・出血・冷水痛、粘膜の発赤、嚥下痛、味覚障害などが挙げられる。

(6) 早期発見に必要な検査と実施時期

口腔内を直接病態観察することが重要である。口内炎の早期発見の指標となる検査はないが、口内炎診断にあたり、参考になる検査を下記に挙げる。

①血液生化学検査

1. C 反応性蛋白 (CRP)

炎症の指標で、口内炎の悪化により上昇することも多い。

2. 白血球数 (好中球数) などの末梢血液像 (骨髄抑制)

白血球減少は骨髄抑制の指標で、二次的感染による口内炎の発症あるいは増悪の可能性を高める。

3. 総蛋白、アルブミンなどの栄養の指標

低栄養は免疫能低下にて二次的感染による口内炎の発症あるいは増悪の可能性を高める。また、口内炎の治療への影響をもたらす。

②口腔細菌学的検査

感染の起因为菌の同定

③体重測定

摂食状況、栄養状態の目安

検査実施時期は抗がん剤による治療中あるいは治療後に状態に応じて適宜行う。

2. 副作用の概要

抗がん剤による口内炎は症状として接触痛、出血、冷温水痛、口腔乾燥、口腔粘膜の発赤・腫脹、開口障害、構音障害、嚥下障害、味覚障害などがみられる。臨床経過は、殺細胞性抗がん剤投与後数日～10 日で口内炎が発生し、2～3 週間で徐々に改善し、予後は良好である²⁾。しかし、抗がん剤の多剤併

用や、投与期間が長い場合は口内炎の発生頻度が高まり、重篤になると治療の継続に悪影響を及ぼすこともある。発生頻度は抗がん剤の種類により様々であるが、約30～40%と比較的高い副作用である³⁾。

分子標的治療薬は、がん細胞が持つ特定の標的分子にのみ作用し、抗腫瘍効果を示す薬剤である。殺細胞性抗がん薬と比較して、副作用の発生が低いと考えられがちであるが、実際にはそれぞれの薬剤に特有の副作用があり注意が必要である。腫瘍増殖に関与するmTOR(エムトール)タンパクの働きを阻害するエベロリムスやテムシロリムスなどでは、口内炎の頻度が高いとされる。

(1) 自覚的症状

口腔内の接触痛・出血・冷温水痛、口腔乾燥、口腔粘膜の腫脹、開口障害、咀嚼障害、嚥下障害、味覚障害

(2) 他覚的症状(所見)

口腔粘膜の発赤、紅斑、びらん、アフタ、潰瘍、偽膜、出血。悪化すると発熱、口腔分泌物過多、口臭がみられる。

(3) 臨床検査

抗がん剤による口内炎の診断に参考となる検査は、炎症反応の指標であるCRP、栄養状態の指標である総蛋白、アルブミンなど、骨髄抑制の指標である末梢血液像、起因菌同定のための口腔細菌検査などがある。

(4) 病理検査所見

粘膜上皮から固有層にいたる組織の境界に明らかな壊死層がみられ、この部分に線維素の析出をきたし偽膜を形成する。壊死層の下に潰瘍がみられ、潰瘍の底部には血管の拡張を伴う強い炎症性細胞浸潤がみられる。

(5) 発生機序

殺細胞性抗がん剤が直接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もない発生するフリーラジカルによる口腔粘膜組織の損傷に加え、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発生する。また、抗がん剤のアレルギー反応によっても生じる場合もある。

分子標的薬による副作用(口内炎など)の発生機序の詳細は、いまのところ完全には解明されていない。

(6) 薬剤ごとの特徴⁵⁾

主な抗がん剤

①アルキル化剤

シクロホスファミド：CPA、メルファラン：L-PAM、ブスルファン：BSF, BUS

②代謝拮抗剤

1. フッ化ピリミジン系（フルオロウラシル：5-FU、テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム：S-1、テガフル・ウラシル：UFT、カペシタビン：Cape)
2. その他（メトトレキサート：MTX)

③抗腫瘍性抗生物質

1. アントラサイクリン系（ダウノルビシン：DNR、ドキソルビシン：DXR、エピルビシン：EPI)
2. その他（ブレオマイシン：BLM、ペプロマイシン：PEP、アクチノマイシンD：ACT-D)

④植物アルカロイド

1. タキサン系（パクリタキセル：PTX、ドセタキセル：DOC, TXT)
2. ビンカルカロイド（ビンクリスチン：VCR)
3. その他（エトポシド：VP-16)

⑤白金製剤

シスプラチン：CDDP、カルボプラチン：CBDCA、ネダプラチン：CDGP、オキサリプラチン：L-OHP

⑥分子標的薬

エベロリムス、テムシロリムス、アファチニブ、スニチニブ

⑦免疫チェックポイント阻害薬

イピリマブ、ニボルマブ、ペムブロリズマブ、デュルバルマブ、アベルマブ、アテゾリズマブ

主な抗がん剤の口内炎発生率は添付文書などを参照のこと

(7) 副作用の発現頻度³⁾

抗がん剤治療時の口内炎の発現頻度を表1に示す。

表1 口腔粘膜炎のリスク

5～15%	標準的な化学療法
50%	骨髄抑制の強い化学療法
50%	頭頸部放射線療法
68%	自家造血幹細胞移植
98%	骨髄破壊的同種造血幹細胞移植
97%	頭頸部化学放射線療法

日本がんサポーターブケア学会・粘膜炎部会：第1版日本語版 E0CC (The European Oral Care in Cancer Group) 口腔ケアガイドンスより抜粋

3. 副作用の判定基準（判別方法）

現在最も汎用されているものは、NCI-CTCAE (National Cancer Institute-Common Terminology Criteria for Adverse Events) v5.0 (表2) である⁴⁾。

表2 NCI-CTCAEv5.0 の分類（口内炎／口腔粘膜炎） 臨床所見/機能

Grade 0	正常
Grade 1	症状がない、又は軽度の症状；治療を要さない。
Grade 2	経口摂取に支障がない中等度の疼痛又は潰瘍；食事の変更を要する。
Grade 3	高度の疼痛；経口摂取に支障がある。
Grade 4	生命を脅かす。；緊急処置を要する。
Grade 5	死亡

4. 判別が必要な主な疾患と鑑別方法

(1) 義歯性口内炎などの外傷性潰瘍

義歯の適合性、歯の鋭縁や歯の不適合修復物が粘膜にあたってないかチェックする。

(2) ウイルス性口内炎

抗がん剤に伴う免疫能低下などで出現しやすい水疱性病変で、水疱が破れるとびらんや潰瘍に移行し疼痛が生じる。判別方法は水疱内容や口腔咽頭のぬぐい液を対象として行うウイルスの分離培養同定法や直接抗原検出法と血清学的診断法がある。血清学的診断法では、発症後早期と発症後2～3週を目安としたペア血清を対象にウイルス抗体価の測定を行い、ウイルスの感染を

推定する⁶⁾。

(3) 口腔カンジダ（真菌）症

カンジダ（真菌）は口腔常在菌で通常病原性は低いが、抗がん剤に伴う免疫低下などで日和見感染として発症しやすい。通常口腔粘膜に白苔を生じるが、剥離・脱落すると潰瘍性病変となり疼痛をともなう。判別方法は真菌培養にて病原性がある仮性菌糸を確認する。

(2)、(3) は上記特徴から抗がん剤による口内炎と併発することも多い。

(4) 薬疹または薬物性口内炎

原因薬剤摂取後の数時間以内に口唇、口腔粘膜に紅斑、びらんまたは水疱として生じる。薬剤は多岐にわたるが、抗がん剤のアレルギー反応によって発症する場合もある。アレルギー反応の場合は、血中の好酸球あるいは非特異的 IgE が上昇する場合がある。また原因薬剤の同定は皮膚テストなどのアレルギーテストが行われる。（重篤副作用疾患別対応マニュアル 「薬物性口内炎」参照）

(5) 熱傷

熱い食事や飲み物の摂取により、発赤、腫脹、水疱形成、潰瘍形成を生じる。多くは熱い食物を摂取したときに限局的に生じる。

(6) 口腔の結核

結核菌によって粘膜下に発生した結核結節が乾酪壊死に陥り、それが自潰して潰瘍を形成する。確定診断は病理組織学的診断で行われる。一般にがん患者は細胞性免疫が低下しており、特に化学療法や放射線治療により、免疫能はいっそう低下する。がん患者の免疫能低下は結核の初発感染や再燃を惹起させる可能性があるといわれている⁷⁾。

5. 予防方法

口内炎は予防が最も重要である。口腔内を清潔に保つことは、口内炎の二次感染の予防や重症化を避けることに役立つ⁸⁾。

(1) 含嗽

含嗽による口内炎の予防は、主に口腔内の保清、保湿を目的とする。水あるいは生理食塩水で軽いうがいのほか、抗炎症作用・活性中和作用のある含嗽剤など複数の含嗽剤の使用が勧められている。含嗽は起床時、毎食前後、就寝時などでブラッシング後、非アルコール性含嗽 15mL、1 分間とし 30 分間は飲食を避ける。1 日 4~8 回が目安とされている。ただし、含嗽のみでは限界があり、次に述べる口腔衛生管理（口腔ケア）が重要となる。含嗽剤とそ

の使用法（例）を表4に示す。

表4 含嗽剤と使用方法（例）

治療は保険適応であるが、予防は全て承認適応外使用である。

含嗽剤	使用方法
生理食塩水	NaCl4.5g を水 500ml に溶解し、適宜含嗽する。
アズレンスルホン酸ナトリウム水和物（商品名：アズノールうがい液 4%）	アズノールうがい液 4%（5～7 滴、主成分として 4～6mg）を水もしくは微温湯 100mL に溶解し、適宜含嗽する。
アズレンスルホン酸ナトリウム水和物、グリセリン	アズノールうがい液 4%（25～35 滴、主成分として 20～30mg）、グリセリン 60mL、精製水（加水全量 500mL）に溶解し、1 回 20～50mL 含嗽する。疼痛に応じて上記含嗽剤に対して 4%リドカインを 5～15ml 添加する。
アズレンスルホン酸ナトリウム水和物、重曹（商品名：ハチアズレ）	ハチアズレ 10g（5 包）、グリセリン 60mL 精製水（加水全量 500mL）に溶解し、1 回 50mL 含嗽する。
リドカイン塩酸塩、アズレンスルホン酸ナトリウム水和物	リドカイン塩酸塩ビスカス 2% 50mL、アズノールうがい液 4%（25～35 滴、主成分として 20～30mg）、精製水（加水全量 500mL）で適宜含嗽する。
副腎皮質ステロイド薬（デカドロンエリキシル 0.01%、1mL 中デキサメタゾン 0.1mg 含有）	通常成人 1 回 5～10mL を含嗽（適応外用法）。 1 日 1～4 回。 難治性口内炎及び舌炎（局所療法で治癒しないもの）への適応あり。mTOR 阻害薬による口内炎に対してはステロイド含嗽を考慮するとされている。
半夏瀉心湯	1 包 2.5g を水 50mL に溶解し、10～30 秒間含嗽あるいは保持。1 日 3 回。含嗽後 30 分間は飲食しない。

（2）口腔衛生管理（口腔ケア）

口腔衛生管理（口腔ケア）とは、口腔のあらゆる働き（摂食、咀嚼、嚥下、構音、唾液分泌機能など）を健全に維持する、口腔衛生管理に主眼をおく一連の口腔清掃である。口腔衛生管理（口腔ケア）は単に食物残渣を除去する口腔保清や習慣的に行われている歯磨きの援助に留まらず、微生物からの感染予防を行うものであり、硬組織のみならず口腔粘膜に対して行われ、ブラッ

シング等の物理的清掃と含嗽剤を用いた化学的清掃に大別される。

口腔内の細菌叢はバイオフィルムを形成するため、化学的清掃のみでは除去できず、物理的清掃による除去が必須となる。口内炎の感染予防には、治療開始前から口腔衛生管理（口腔ケア）を受けることが望ましい。口腔細菌を可及的に減少させるためスクレーリング（歯石除去）を行い、歯垢（デンタルプラーク）や舌苔中に含まれる細菌は含嗽などでは除去しにくいいため、歯ブラシや舌ブラシなどの口腔清掃器具で保清に努める。回数は毎食後、寝る前の1日4回行う。食事をしていなくても、歯垢は歯面に付着するので1日1回はブラッシングをする。歯ブラシは軟毛、超軟毛のものを用いる。歯磨剤は使用するならばメントールやアルコールが含まれない低刺激性のものがよい。

ブラッシングの基本：口腔内の歯垢や食物残渣を取り除くこと。汚れの残りやすいところは咬合面の溝、歯と歯肉の境目と歯と歯の間である。歯ブラシは軟毛または超軟毛で動かしやすい小さい歯ブラシがよい。歯ブラシは毛先を歯に垂直に押し当てて、横に細かく振動させるように動かす。大きく動かすと汚れは取れないばかりか歯肉を傷つけたり、歯根表面をすり減らす危険性がある。歯ブラシの届きにくい歯と歯の間などの歯垢は、歯面清掃補助用具が有用である。デンタルフロスや歯間ブラシなどが一般的である。

（3）口腔内の冷却(oral cryotherapy)

氷片などを口に含んで、口の粘膜を冷やして毛細血管を収縮させ、抗がん剤が口腔粘膜へ到達するのを抑制する。口腔がんなどでは抗腫瘍効果の減弱につながる可能性があるので注意が必要である⁹⁾。5-FU 急速静注+大量メルファラン療法での併用が推奨されている。

（4）保湿（乾燥予防）

口腔内の乾燥は口内炎の発生や増悪因子と関連がある。保湿剤や市販の口腔内保湿ジェルなどを併用することも有効である¹⁰⁾。

（5）禁煙

喫煙によって口内炎が増悪する可能性があるため禁煙を厳守する。

(1. (3) 患者側のリスク因子. ⑤喫煙参照)。

6. 治療方法

口内炎は、確立した治療はなく、症状にあわせた対症療法が主である。抗がん剤治療の継続に関しては、腫瘍の治療に関する担当医との相談が必要である。

（１）含嗽および口腔衛生管理（口腔ケア）

治療においても口腔衛生管理（口腔ケア）と含嗽は継続する。含嗽剤は口腔内の保清、保湿に加えて、消炎鎮痛、組織修復が主な目的である。口内炎が発生すると疼痛により口腔衛生管理（口腔ケア）が困難になる。疼痛が強い場合は、まず局所麻酔薬、消炎鎮痛薬を使用し、激しい疼痛の場合はオピオイドを組み合わせて口腔衛生管理（口腔ケア）を継続するように努める¹¹⁾。

（２）消炎および鎮痛薬

*) 承認適応外使用

軽度から中等度の痛みには、局所麻酔薬（リドカインなど）による含嗽に加え、アセトアミノフェンか、非ステロイド性抗炎症薬（解熱消炎鎮痛薬：NSAIDs）を使用する。中等度以上の痛みで除痛が困難な場合は麻薬系鎮痛薬を使用することもある。

ただし、NSAIDs はシスプラチンなどの腎毒性のある薬剤との併用では、腎機能障害が増悪する可能性があり注意が必要である。

骨髄抑制などの免疫低下状態では、口腔カンジダ症やウイルス性口内炎が増悪することがあるのでステロイド治療は使用方法に慎重さが求められる。漫然と大量もしくは長期に使用するべきではない。

がん疼痛への対応は、WHO がん疼痛ガイドラインに準じた管理を推奨する。

（３）粘膜保護

口腔乾燥からの粘膜保護は、前述の保湿剤に加え、副交感神経を刺激して唾液の分泌を促す塩酸ピロカルピン錠、人工唾液（ともに適応外使用）などを補助的に使用するとよい。

（４）低出力レーザー^{12,13)}

*) 承認適応外使用

低出力レーザーを口腔内に使用すると、その特性から深部では吸収だけが起り表層で強い拡散が起るため、口腔内に露出した部分（口腔粘膜）にのみ効果が得られる。低出力レーザーは、細胞の活性化やコラーゲン新生の促進、血流改善や血管新生の促進などに関与し疼痛緩和効果をはじめ抗炎症効果、鎮静効果、創傷治癒促進効果がみられ口内炎治療に応用されている。

（５）エピシル®口腔用液（医療機器）¹⁴⁾

エピシルは口腔病変の被覆および保護を目的とする非吸収性ハイドロゲル材である。口腔粘膜に適用すると数分以内に口腔粘膜の水分を吸収してゲル状になり、物理的バリアを形成することにより、化学療法や放射線療法に伴う口内炎で生じる口腔内疼痛を管理および緩和する。2018年4月に保険適用された。

(6) 半夏瀉心湯¹⁵⁾

抗がん剤治療により、DNA 損傷や活性酸素の産生が生じ、口腔粘膜上皮では炎症性メディエーター (PGE₂) が産生され、細胞死を誘導することで口内炎が発症する。半夏瀉心湯の構成生薬である乾姜や黄芩は PGE₂ の産生抑制と口腔内細菌の抑制作用を示し、口内炎を改善することが示唆されている。

診断基準別の治療方法を表 5 に示す。

表 5 診断基準別治療方法

Grade 0~1	含嗽
Grade 1~2	含嗽+保湿剤、粘膜保護剤 (エピシル®)、冷却法、低出力レーザー、漢方薬
Grade 3~4	含嗽+保湿剤、粘膜保護剤 (エピシル®)、局所麻酔薬、冷却法、鎮痛薬、漢方薬

7. 栄養状態の改善、食事の工夫

食事の工夫で痛みを和らげることが可能である。

(薄味、室温程度で冷ましたもの、ミキサー食、軟食、とろみのある食事、流動食、経管栄養剤。酸味 (果物など)・香辛料などは控える)

栄養を十分摂取することが、口内炎の改善に寄与するため、経口摂取が困難な場合は経管栄養、経静脈栄養にて補う。それでも十分な栄養摂取が困難な場合は中心静脈栄養へ移行する場合もある。また、胃瘻が検討されることもある。

8. 典型症例

典型的な所見をグレードごとに示す。

Grade1

【症例 1】

50 歳代、女性。舌癌肺転移。



図 1 PCE (パクリタキセル・カルボプラチン・セツキシマブ) 療法による舌炎。

【症例 2】

50 歳代、男性。頬粘膜癌。



図 2 ニボルマブによる口腔粘膜炎。

【症例 3】

60 歳代、男性。肺がん、副腎転移例。

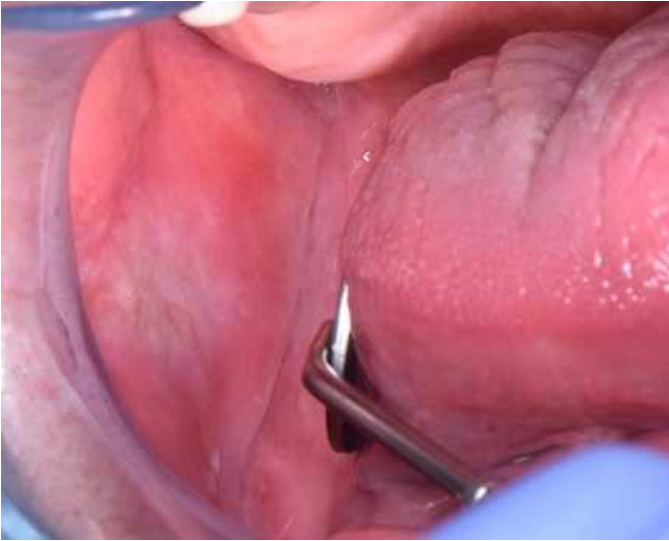


図 3 ペムブロリズマブによる口腔粘膜炎。

Grade2

【症例 4】

70 歳代、男性。肝内胆管癌。



図 4 S-1 による口腔粘膜炎

【症例 5】

70 歳代、男性。舌癌。



図 5 TPF(ドセタキセル・シスプラチン・フルオロウラシル)療法による口内炎

【症例 6】

60 歳代、女性。乳癌転移症例。



図 6 エベロリムス (mTOR 阻害薬) による口内炎

Grade3

【症例 7】

80 歳代、男性。頬粘膜癌。

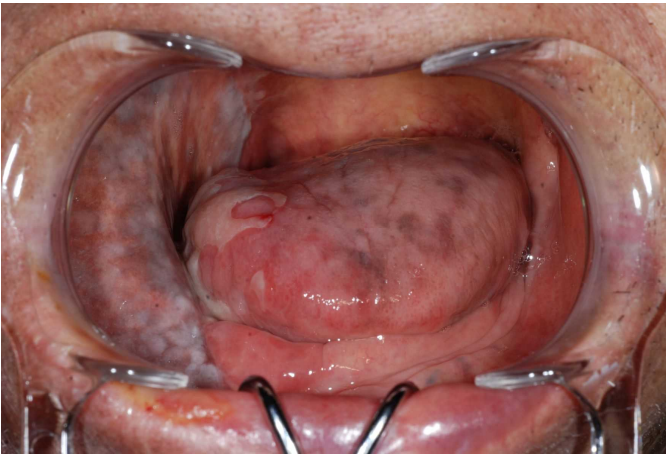


図 7 Cmab+RT (セツキシマブ+放射線) 併用療法による口内炎

【症例 8】

50 歳代、男性。胸部中部食道癌。



図 8 FP(5-FU+シスプラチン) 併用療法による口内炎

Grade4

【症例 9】

60 歳代、男性。舌癌

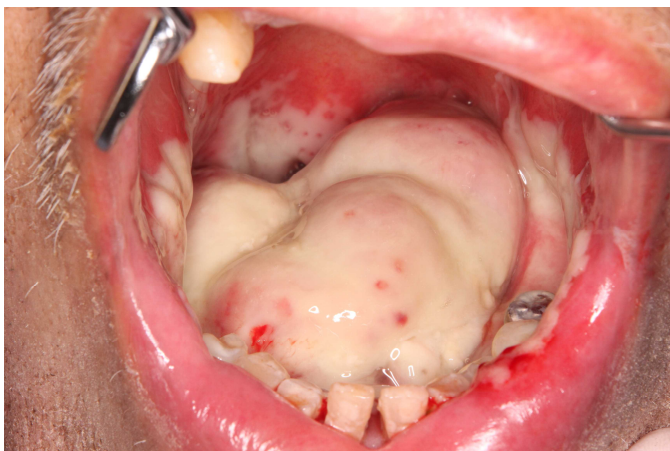


図 9 CCRT（シスプラチン+放射線）療法による口内炎