

がん治療を口から支える 口腔ケア



静岡県立静岡がんセンター
歯科口腔外科
大田 洋二郎



10月16日(土曜日)
第7回浜松オンコロジーフォーラム
浜松市楽器博物館6階

本日のプログラム

- 1 がん支持療法として歯科が果たす役割
- 2 がん化学療法に伴う口腔合併症
- 3 口腔粘膜炎のメカニズムとその対処
- 4 MASCCのガイドラインについて
- 5 口腔ケアに関する新しい情報提供

国立がんセンター (国立がんセンター中央病院) に勤務していた時

歯科に期待されたこと

がん患者さんの
歯の応急処置

補綴物タツリ
抜歯処置

頭頸部がん患者
顎補綴治療

放射線治療後の晩発障害




中咽頭がん放射線治療後
下顎骨壊死
著しい開口障害
抜歯を契機に骨髓炎発症し後
に骨折し、顎偏位

舌がん小線源治療後
口腔乾燥
虫歯(ランバントカリエス)の進行
舌が萎縮、咀嚼、嚥下、構音障害

国立がんセンター中央病院、東病院症例

がん治療に伴う口腔内合併症




カンジダ菌感染

辺縁歯肉の白苔とプラーク付着
肺がん化学療法中
口腔内の汚れ、痛みを訴えている

カンジダ菌感染

口蓋部の白苔、総義歯装着
使用している義歯も清掃されていない

がん治療における口腔の問題

- 1 治療前の口腔衛生状態が改善されない
状態で、がん治療が開始されている
- 2 治療中の口腔合併症に対し医療者が具体的
な口腔ケア、治療をおこなっていないし、
患者教育していない
- 3 治療後に遷延する口腔合併症のリスクが、
きちんと患者に伝わっていない

2000年11月2日
多地点合同メディカル
カンファレンス

がん治療における口腔の問題

がん治療における歯科の支持療法の重要性を説明しても、

「医師や看護師が足りない。」
「5年生存率やがん撲滅研究が優先。」

と幹部医師より説明された

2000年11月2日

多地点合同メディカル
カンファレンス



本日のプログラム

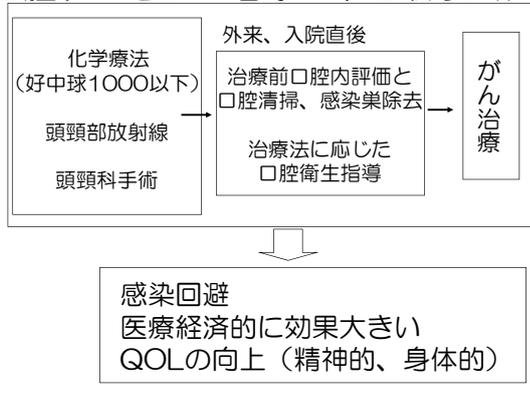
- 1 がん支持療法として歯科が果たす役割
- 2 がん化学療法に伴う口腔合併症
- 3 口腔粘膜炎のメカニズムとその対処
- 4 MASCCのガイドラインについて
- 5 口腔ケアに関する新しい情報提供

2002年 静岡がんでの活動目標

口腔ケアをがん治療に組み入れる

がん患者の口腔の問題を、地域で
支える仕組みを作ること

口腔ケアをがん治療の中に取り入れる



県立静岡がんセンターにおける口腔ケアサポート体制

口腔有害事象・口腔トラブルが発症

化学療法	放射線療法	外科手術	緩和ケア
口内炎	放射線性口内炎	手術前口腔清掃	真菌感染口内炎
ウイルス性感染	唾液腺障害	手術前顎義歯作成	誤嚥性肺炎
真菌感染	ランバントカリエス	術後創部ケア	歯性感染症
歯性感染症	放射線性下顎壊死	再建手術感染予防ケア	義歯不適合
味覚異常	開口障害	食道がん肺炎予防ケア	口腔内不衛生
口腔乾燥			
慢性GVHD			

治療・診察依頼（看護師より直接依頼OK）

歯科口腔外科外来

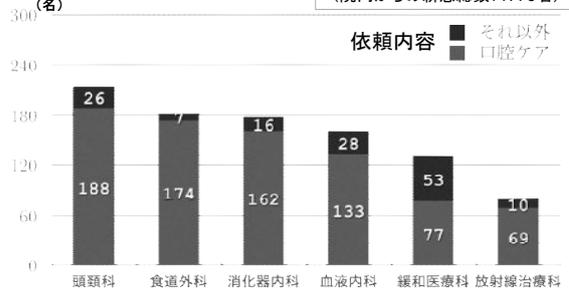
がん専門病院の口腔ケア取り組み



診療科別 歯科受診依頼状況

(上位6診療科)

期間: 2002年9月～2006年3月
(院内からの新患総数: 1776名)



口腔ケア病院内の啓発活動



本日のプログラム

- 1 がん支持療法として歯科が果たす役割
- 2 がん化学療法に伴う口腔合併症
- 3 口腔粘膜炎のメカニズムとその対処
- 4 MASCCのガイドラインについて
- 5 口腔ケアに関する新しい情報提供

がん治療で口のトラブル
はどれくらいの頻度で
起こるのか？

がん治療に伴う口腔合併症の発症頻度

40% 化学療法をうける患者

このうちの50%が口腔粘膜炎が強く、スケジュール変更、投与量の変更を必要とする

80% 造血幹細胞移植患者

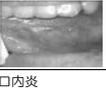
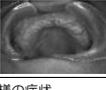
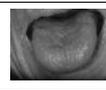
100% 口腔領域が照射野に入る
放射線治療の頭頸部癌患者

<http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq>

がん化学療法で起こる口腔合併症（表1）

病名	病態
口腔粘膜炎 	抗がん剤投与後、7日～12日で粘膜に発赤や潰瘍形成する。投与後3～4週間で自然治癒する。 口唇表面、頬粘膜、舌など可動粘膜にできやすく、反対に歯肉、口蓋の非可動粘膜（角化粘膜）はできにくい。疼痛は非常に強く、治療を中断、また中止する原因となる。
味覚異常 	抗がん剤投与後、4～5日で舌の味蕾細胞が障害を受け、味を伝達できない。口腔内に抗がん剤の味がする場合もある。臨床的には塩味が感じなくなる場合が多い。
歯肉出血 	抗がん剤治療により血小板が減少した病態で起こる。何回も骨髄抑制つよい抗がん剤治療をおこなう患者に出やすい。肝がんで、肝機能障害があれば、血液凝固因子が生成できず、出血傾向がある場合が多い。抜歯、歯石除去など観血処置に注意が必要である。
口腔感染 (菌性感染) 	がん治療開始前に根尖病巣、慢性歯周炎、智歯周囲炎など、慢性期の病態がある場合、抗がん剤による、免疫抑制、骨髄抑制の時期に再燃、急性悪化する。

がん化学療法で起こる口腔合併症（表2）

	病態
ヘルペス性口内炎 	抗がん剤治療で、全身状態が落ちている状況で発症する。1型ヘルペスウイルスが原因。発症時は2、3個寄り添う小水疱を形成するが、すぐに破れて、浅い潰瘍をつくる。持続性の刺すような強い痛みが特徴。
カンジダ性口内炎 	抗がん剤治療中、体力が低下すると、口腔内常在菌のカンジダ菌が増加しておこる日和見感染。カッテージチーズ様の白苔が粘膜に広がる偽膜性カンジダが非常に多い。ヒリヒリ、チクチクとした弱い痛みが特徴。
知覚過敏症様の症状	抗がん剤治療中に、すべての歯がしみる感じがすると知覚過敏様の症状を訴える場合がある。抗がん剤による末梢神経障害の症状の一つと考えられる。抗がん剤治療が終了すると、自然に症状は消失する。
口腔乾燥症 	抗がん剤治療を受けると、唾液腺の細胞が変性して唾液分泌が障害をうけるので、口腔乾燥の症状がでる。高齢者で口腔粘膜炎があり、食欲不振、味覚異常などの症状が重なると、経口摂取、水分摂取が少なくなり、脱水症状をおこし口腔乾燥を訴える。

口腔粘膜炎ががん臨床で
発症頻度が高く
患者さんのQOLを低下させる
有害事象の一つ

治療中断、延期をさせる要因

口腔粘膜炎の発症頻度が高い抗がん剤

抗がん剤の種類	抗がん剤名（一般名）
抗がん性抗生物質	ブレオマイシン、ダウノルピシン、ドキシソルピシン アクチノマイシンD
植物アルカロイド	イリノテカン、エトポシド
代謝拮抗剤	5-FU、メトトレキサート、TS-1、カベシタピン、 シタラピン、ゲムシタピン、ヒドロキシウレア
アルキル化剤	メルファラン、シクロフォスファミド
プラチナ系	シスプラチン
タキサン系	パクリタキセル、ドセタキセル

進行再発胃がんのS-1単独療法

- JCOGの大規模第Ⅲ層試験 S-1単独療法奏効率 28%
標準治療の一つになった
4週間連続投与 2週間休薬 これを1年間継続
(口内炎出現頻度12.5%)
- 企業主導の第Ⅲ層試験 シスプラチンとの併用療法
奏効率54%
現在は、S-1+CDDP併用療法が標準の一時治療
21日連続投与（8日目シスプラチン投与）
2週間休薬 繰り返す



大腸癌進行癌の抗がん剤副作用

治療法	投与経路	レジメン名	口内炎発症率
5FU/1-LV #1 オキサリプラチン (エルプラット®)	I V	FOLFOX	#静がん10% (重篤なし)
5FU/1-LV #1 イリノテカン (カンプト®)	I V	FOLFIRI	5.1% (重篤10%) #静がん20% (重篤なし)

FOLFIRI療法は、5FU系薬剤とイリノテカン併用により粘膜障害増強されるアパスタンの追加投与が広くおこなわれている

#1 1-LV: レボホリナートカルシウム 5FUの効果を高める薬

抗がん剤単剤での口腔粘膜炎の発症頻度をみても臨床では役に立たない



がん化学療法は、多剤併用療法が基本であり、レジメ毎の発症頻度が有効な情報となり得る

口腔粘膜炎の発症頻度が高いレジメ

Regimen (Number of Patients)	Schedule	Incidence of Oral Mucositis (All Grades)*	Reference(Ref.no.)
Breast Cancer			
FAC (NC=736)	Fluorouracil 500mg/m ² I.V., day 1 Doxorubicin 50 mg/m ² I.V., day 1 Cyclophosphamide 500 mg/m ² I.V., day 1 Repeat every 21 days	53%	Martin, et al. N Engl J Med. 2005;352(22):2202-2213(9)
TAC (NC=744)	Docetaxel 75mg/m ² I.V., day 1 Doxorubicin 50 mg/m ² I.V., day 1 Cyclophosphamide 500 mg/m ² I.V., day 1 Repeat every 21 days for 6 cycles	69%	Martin, et al. N Engl J Med. 2005;352(22):2202-2213(9)
DCH (NC=70)	Docetaxel 75mg/m ² I.V., day 1 Carboplatin dosed to an AUC 6 ¹ I.V., day 1 Repeat every 21 days Trastuzumab 4 mg/kg I.V. load, then weekly 2 mg/kg I.V.	25% ⁵	Coudert et al. J Clin Oncol. 2007;25(19):2678-2684(10)

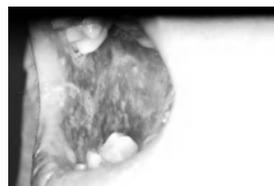
口腔粘膜炎の発症頻度が高いレジメ

Regimen (Number of Patients)	Schedule	Incidence of Oral Mucositis (All Grades)*	Reference(Ref.no.)
Breast Cancer			
AC (N=510)	Doxorubicin 60mg/m ² I.V., day 1 Cyclophosphamide 600 mg/m ² I.V., day 1 Repeat every 21 days	45%	Jones et al. J Clin Oncol. 2006;24(34):5381-5387(11)
TC (N=506)	Docetaxel 75 mg/m ² I.V., day 1 Cyclophosphamide 600 mg/m ² I.V., day 1 Repeat every 21 days	33%	Jones et al. J Clin Oncol. 2006;24(34):5381-5387(11)
AT (=213)	Doxorubicin 50 mg/m ² I.V., day 1 Docetaxel 75 mg/m ² I.V., day 1 Repeat every 21 days	58%	Nabholtz et al. J Clin Oncol. 2003;21(6):968-975(12)

口腔粘膜炎ってどんな症状？

がん治療に伴う口腔粘膜炎

化学療法（抗がん剤）による口腔粘膜炎



中咽頭がん 同時化学放射線療法
食事が痛くて全く食べられない
味覚なし、口腔乾燥つよい
口内痛、嚥下痛もつよい



食道がん 同時化学放射線療法
粘膜炎強く、食事しみる
味覚変化 体重減少 脱水へ

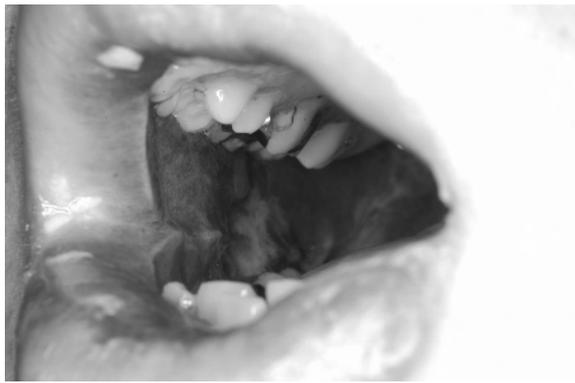
造血幹細胞移植時 (TBI+CY) の口腔粘膜炎



造血幹細胞移植時 (TBI+CY) の口腔粘膜炎



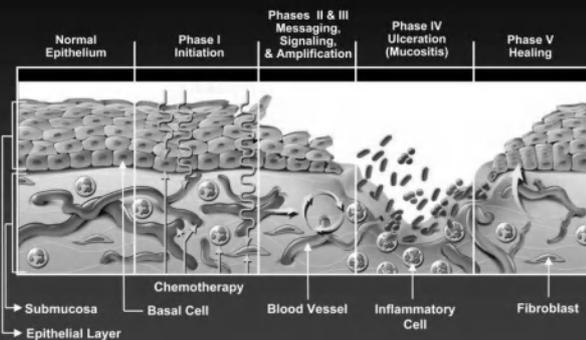
造血幹細胞移植時 (TBI+CY) の口腔粘膜炎



S-1 単独投与による口腔粘膜炎



口腔粘膜炎発症のメカニズム



口腔粘膜炎の発症時期とプロセス(過程)

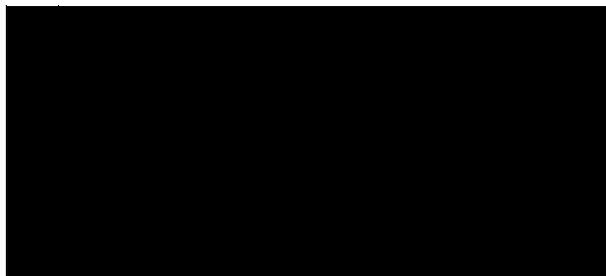
●薬物療法(単独)：抗がん剤の投与後、10~12日に症状のピークを迎える。後遺は、粘膜の交代よりも早く発症しやすい。投与サイクルごとに発症するので注意を要する。



●化学放射線療法(頭頸部がん領域)：症状は強く、病相期間も長くなる(約8~12週間)。



口腔粘膜炎のスケール



新しいNCI-CTC v 4 口腔粘膜炎のスケール



機能的評価を重視して、肉眼所見は採用されていない（誤差が大きい？）

がん化学療法による口腔粘膜炎 に対する今までの考え方 （血液内科の先生以外）

ある患者さんの訴え

抗がん剤治療を受けて、口内炎が（口腔粘膜炎）ができて、痛いので食事があまりとれないのです

- どうせいい薬はないのだから我慢するしかないんだよね。
- 黙ってても治るから、うがい薬だけ処方しておくからうがいしておいてね。
（特に外科の先生が多い）

がん治療に伴う口腔粘膜炎のリスク

1 免疫抑制を起こす化学療法で口内炎がsystemic infection（全身感染症）の重大なリスク

2 口内炎と好中球減少の双方を持つ患者が敗血症になる相対リスクは口内炎を持たない場合の4倍以上

敗血症のリスク4倍以上の差
口内炎+好中球減少 > 好中球減少のみ

Mucositis of a biological process: a new hypothesis for the development of chemotherapy-induced stomatotoxicity S.T. Sonis, Oral Oncology 34(1998)39-43

がん治療に伴う口腔粘膜炎の 医療経済的問題

- 3 口内炎は多大な経済負担を強いる
血液がん疾患（Hodgkin病）で自家移植を受ける場合、口内炎を発症する患者は、口内炎の発症しない患者より5日間入院期間が長い
患者1日あたりの費用4500ドル（約50万）
患者1人あたりの費用22500ドル（約260万）



Mucositis of a biological process: a new hypothesis for the development of chemotherapy-induced stomatotoxicity S.T. Sonis, Oral Oncology 34(1998)39-43

欧米では、口腔粘膜炎の出現が、医療費の高騰につながるとの考えその症状コントロール、粘膜炎抑制の薬の開発が進められている

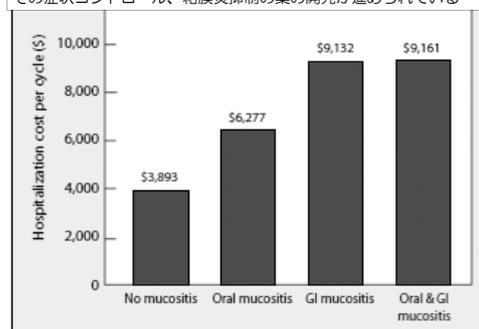


Figure 2 Increased Resource Utilization Due to Hospitalization Associated With Mucositis

がん治療による口腔粘膜炎
は口腔ケアで
予防できるのか？

残念
無理です

今までやってきた

アロプリノールは？
ステロイド軟膏は？
クライオセラピーは？

配付資料を御覧下さい
粘膜炎論文レビュー

じゃ、何を目的に？

感染予防
症状緩和

何をするのか？

- 1 口腔内清潔保持
- 2 口腔内保湿
- 3 疼痛コントロール

口腔粘膜炎の疼痛管理

NCI-CTC ver.4

粘膜炎かるい

- 口の中がざらざら
- のどに違和感

粘膜炎ややつよい

- 口の中がひりひり・痛い
- 飲み込むと痛い・食事はできる

粘膜炎 つよい

- 口の中が痛く話せない
- 痛く飲み込めない・食事ができない

① うがい

うがいは1日3回以上	グチョグチョうがい 水(ぬるま湯)か生理食塩水 ペットボトルにつくおくり
------------	--

② うがい+痛み止め

痛み止め(アセトアミノフェン)を1日3回	効果目の早いモルヒネも併用で
----------------------	----------------

③ うがい+痛み止め+医療用麻薬

痛み止め(アセトアミノフェン)とモルヒネの効力を決められ、併用に	モルヒネ中量まで処方することが分かっていきます
----------------------------------	-------------------------

セルフケア指導のポイント③ 疼痛コントロール

基本事項

- 疼痛が強いつきは、処方された薬剤を服用するよう指導する。
- 食事の刺激で疼痛が増すため、鎮痛剤は毎食約30分前に服用させる。
- NSAIDsは、白糸系抗がん剤投与の連中は、腎臓機能低下を悪化させるので使用しない。
- 口腔粘膜炎のグレードにあわせて、疼痛コントロールも変更を必要とする。
- 処方が遅れ後手にまわらないよう、医師-看護期間の疼痛管理の意思統一を図る。

薬剤と服用のタイミング

表4 口腔粘膜炎のグレードと疼痛コントロール方法

グレード	特徴	具体的な疼痛コントロール方法
軽度 グレード1	食事	■ 痛みの発症開始(治療開始とともに) ■ 非オピオイド(アズノール、ケイリン、もしくはアズノール+ケイリン)による疼痛を1日6~8回経口に行う
中等度 グレード2	食事 + 鎮痛剤	■ 非オピオイド(アズノール+ケイリン)に弱オピオイド(ロキソニン)を添加する ■ 毎食30分前(1日3回)に鎮痛剤(アセトアミノフェン1,200~1,500mg、分3)を服用する ■ 口唇が乾いたときは、毎食前(1日3回)に離乳剤と水溶液(15mg/1日3回毎食前)を添加する
重症 グレード3-4	食事 + 鎮痛剤 + 医療用麻薬	■ 非オピオイド(アズノール+ケイリン)を併用させ、その濃度を適宜増やす ■ 毎食前30分(1日3回)に鎮痛剤(アセトアミノフェン1,200~1,500mg、分3)を服用する ■ 鎮痛剤とオピオイド(40~120mg/日)を12時間ごと服用

7) 遠藤 真由美, 本田 真由美 がん緩和ケア診療ガイドライン(第2版)とがん下位ガイドライン 2019

薬剤名	成分	用法	作用	副作用
食塩水	NaCl 9g 水1000ml	NaCl 9g を水1000mlに溶かす	口腔ケア介入が困難な重症の口腔内炎、口腔乾燥	1日5回~8回、口腔乾燥領域の放射線化学療法、造血幹細胞移植後の重症口腔内炎に使う。口腔内で効果が強い場合も、粘膜の剥離が少なからず発生する。
ハチアズレ	ハチアズレ5包/日	1回2包を水、微温湯100mlに溶かす(濃度調整)	手術前後の口腔ケア、咽頭炎、扁桃炎、口内炎	1日5回~8回、一般的な軽度の口腔内炎、粘膜炎に使う。粘膜保護、創傷治癒促進作用があるが、口内炎で効果が強い場合も、粘膜の剥離が少なからず発生する。
イソジンガーグル	30ml 1本	2~4ml 水60mlに希釈(約30倍希釈)	咽頭炎、扁桃炎、口内炎の感染予防、消毒	1日5回~8回、含嗽剤で消毒作用がもっとも強い。エタノールが含まれており、口内炎、咽頭炎が強いときはアルコール刺激が強く注意が必要。
オキシドール	オキシドール3%標準	口腔内所消毒時は2~3倍希釈 洗口時は10倍から20倍希釈	口腔粘膜消毒、口内炎、口、舌苔	1日5回~8回、もしくは口腔内清潔維持時 咽頭炎による腫下痛に使う。食事の口内炎は消毒剤(置錠)に含嗽する。(これは、グリセリンの味が強い患者に使用するといふ) 1回20mlを口腔内に含みゆっくり口腔内でちゅちゅと含ませる。
アイスボール	水	氷皿に水を入れ冷凍庫で凍らせた氷	放射線または化学療法による口腔乾燥	1日5回~8回氷玉を使って、口腔内をクーリング、口腔内で、1回10分程度をゆっくり口腔内で溶かし飲み込む。 注意 ハチアズレをあらかじめ入れておく。
食塩水+キシロカイン	NaCl 9g 水1000ml ※ 4%キシロカイン5ml、10ml、15ml	食塩水に対してキシロカインを追加	放射線または化学療法による口腔乾燥、咽頭炎、扁桃炎	放射線性口腔内炎、化学療法による口腔内炎の疼痛緩和による腫下痛に使う。食事の口内炎は消毒剤(置錠)に含嗽する。(これは、グリセリンの味が強い患者に使用するといふ) 1回20mlを口腔内に含みゆっくり口腔内でちゅちゅと含ませる。
ハチアズレ+グリセリン	ハチアズレ5包 グリセリン90ml 水500ml	ハチアズレ5包 グリセリン90ml を水500mlに溶かす	口腔内乾燥症、放射線治療による腫下痛減少時の口腔乾燥	1日5~8回 口腔乾燥があり、かつ口内炎、咽頭炎発症時に使用する。グリセリンの味が少し甘い。疼痛がある時は、キシロカイン入りの含嗽剤に変更し、併用する。
ハチアズレ+グリセリン+キシロカイン	ハチアズレ5包 グリセリン90ml 水500ml ※ 4%キシロカイン5ml、10ml、15ml	上の含嗽水に対してキシロカインを追加	口腔内乾燥症、放射線治療による腫下痛減少時の口腔乾燥	放射線性口腔内炎、化学療法による口腔内炎の疼痛緩和による腫下痛に使う。食事の口内炎は消毒剤(置錠)に含嗽する。 1回20mlを口腔内に含みゆっくり口腔内でちゅちゅと含ませる。

薬剤名	成分	用法	作用	副作用
アルロイD	フルロイD 10ml~20ml/1回	消化性潰瘍治療薬	内服用	食後、夜間、下咽頭の放射線治療の咽頭粘膜炎
アズノール+ケイリン含嗽液	アズノール軟膏5g キシロカインゼリー1ml	キシロカインゼリー1本3.0mlとアズノール軟膏15.0gを混合する	飲食	口唇部、頬粘膜部の放射線、化学療法時の粘膜炎
ハイザック	舌表面にスプレーで噴霧もしくは歯液を舌表面に塗布して塗布	口臭予防剤	口腔内噴霧	舌苔が多く口臭が強い場合は、夜間就寝前の口呼吸による口臭
オーラルワックス	チューブより適量	市販口腔粘膜ゲル状保護剤	口腔粘膜塗布	腫下痛による放射線治療後または大量化学療法後の口腔乾燥、ターミナル期の口腔乾燥症
サラジェン	15mg/3回 (1錠5mg)	口腔乾燥症改善薬	錠剤	咽頭部の放射線治療に伴う口腔乾燥症の改善
ザンステール+ケイリン含嗽ジェルスプレー	スプレーより適量を直接口腔内に噴霧	口腔乾燥症の緩和	口腔内噴霧	咽頭部が放射線治療後または大量化学療法後の口腔乾燥、ターミナル期の口腔乾燥症

本日のプログラム

- 1 がん支持療法として歯科が果たす役割
- 2 がん化学療法に伴う口腔合併症
- 3 口腔粘膜炎のメカニズムとその対処
- 4 MASCCのガイドラインについて
- 5 口腔ケアに関する新しい情報提供

MASCC 2010 Vancouver Communication: the Key to Care

Meeting - June 24th - 26th, 2010
Workshops - June 22nd & 23rd

MUCOSITISグループ (MSG)の活動

Stephen T. Sonis, Linda S. Elting, Dorothy Keefe, Douglas E. Peterson, Mark Schubert, Martin Hauer-Jensen, B. Nebiyu Bekele, Judith Raber-Durlacher, J. Peter Donnelly, Edward B. Rubenstein, for the Mucositis Study Section of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer and the International Society for Oral Oncology

Cancer Volume 100 Issue S9, Pages 1995 - 2025 (1 May 2004)

Mucositis: Perspectives and Clinical Practice Guidelines

Supplement to Cancer

Perspectives on Cancer Therapy-Induced Mucosal Injury

Pathogenesis, Measurement, Epidemiology, and Consequences for Patients

Stephen T. Sonis, D.M.D., D.M.Sc.¹

BACKGROUND. A frequent complication of anticancer treatment, oral and gastro-

MUCOSITISグループ (MSG)の活動

Keefe DM, Schubert MM, Elting LS, Sonis ST, Epstein JB, Raber-Durlacher JE, Migliorati CA, McGuire DB, Hutchins RD, Peterson DE; Mucositis Study Section of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer and the International Society for Oral Oncology. Cancer. 2007 Mar 1;109(5):820-31.

Updated Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Treatment of Mucositis

Dorothy M. Keefe, MD¹
Mark M. Schubert, MD, MS²
Linda S. Elting, MD³
Stephen T. Sonis, MD, D.M.Sc.⁴
Joel B. Epstein, MD, MS⁵
Judith E. Raber-Durlacher, MD, PhD⁶
Cesar A. Migliorati, MD, PhD⁷
Deborah B. McGuire, MD, MS⁸
Ronald D. Hutchins, MD⁹
Douglas E. Peterson, MD, PhD¹⁰
for the Mucositis Study Section of

Considerable progress in research and clinical application has been made since the original guidelines for managing mucositis in cancer patients were published in 2004, and the first active drug for the prevention and treatment of this condition has been approved by the United States Food and Drug Administration and other regulatory agencies in Europe and Australia. These changes necessitate an updated review of the literature and guidelines. Panel members reviewed the biomedical literature on mucositis published in English between January 2002 and May 2005 and reached a consensus based on the criteria of the American Society of Clinical Oncology. Changes in the guidelines included recommendations for the use of palifermin for oral mucositis associated with stem cell transplantation, amifostine for radiation proctitis, and cryotherapy for mucositis associated with

口腔粘膜炎のガイドライン

Summary of Evidence-based Clinical Practice Guidelines for Care of Patients with Oral and Gastrointestinal Mucositis (2005 Update)

ORAL MUCOSITIS	
FOUNDATIONS OF CARE	
PREVIOUS GUIDELINE	UPDATED OR NEW GUIDELINE
The panel suggests that oral care protocols that include patient education be used to attempt to reduce the severity of mucositis from chemotherapy or radiation therapy.	The panel suggests multidisciplinary development and evaluation of oral care protocols, and patient and staff education in the use of such protocols to reduce the severity of oral mucositis from chemotherapy and/or radiation therapy. As part of the protocols, the panel suggests the use of a soft toothbrush that is replaced on a regular basis. Elements of good clinical practice should include the use of validated tools to regularly assess oral pain and oral cavity health. The inclusion of dental professionals is vital throughout the treatment and follow-up phases.

本日のプログラム

- 1 がん支持療法として歯科が果たす役割
- 2 がん化学療法に伴う口腔合併症
- 3 口腔粘膜炎のメカニズムとその対処
- 4 MASCCのガイドラインについて
- 5 口腔ケアに関する新しい情報提供

分子標的薬で

口腔粘膜炎は起こるのか？

セキツシマブ (Cetuximab)

上皮成長因子受容体 (EGFR) に結合して EGFRの働きを阻害するモノクローナル抗体



セキツシマブ (Cetuximab)

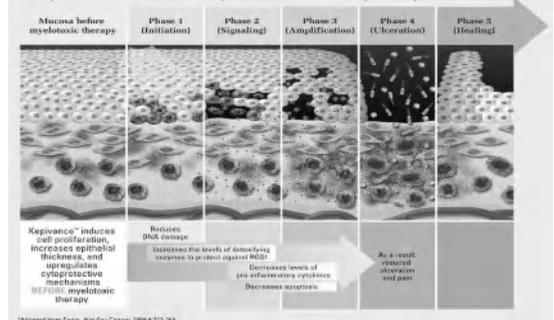


mTOR阻害薬 エベロリムス

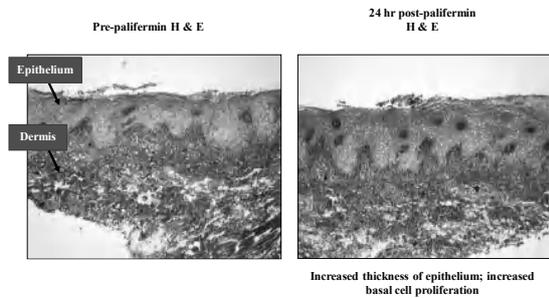


分子標的治療薬	商品名	適応	口腔有害事象	発症頻度
Trastuzumab	ハーセプチン	既治療HER2陽性転移性乳癌 (単独投与)	口内炎、味覚障害	10%以上
		初回HER2陽性進行乳がん (タキソール併用) 術後補助化学療法		
Imatinib mesylate	グリベック	手術不能・転移性GIST	味覚障害、口腔乾燥	1-10%
Gefitinib	イレッサ	殺細胞剤不応進行・転移性NSCLC		
Cetuximab	アービタックス	EGFR陽性イリノテカン不応転移性大腸癌	口内炎	10%以上 未承認
		局所進行扁平上皮頭頸部癌への放射線治療併用		
Bevacizumab	アバステン	初回転移性大腸癌 (5FU併用)	口内炎、味覚異常	10%以上
		(転移性大腸癌全般へ適応拡大) 進行NSCLC初回治療 (白金製剤レジメン併用)		
Erlotinib	タルセバ	既治療進行NSCLC	口内炎	10%以上
Sorafenib	ネクサバル	進行腎臓癌	口内炎	1-10%
Everolimus	アフェニール	根治切除不能又は転移性の腎臓癌	口内炎	40%以上
Sunitinib maleate	スーテント	進行腎臓癌	口内炎、味覚障害、 舌痛	10%以上
Rituximab	リツキサン	Imatinib mesylate不応GIST CD20陽性の低悪性度又は遠隔性B細胞性非ホジキンリンパ腫、マンデル細胞リンパ腫	口内炎	1-10%
Bortezomib	ベルケード	再発又は難治性の多発性骨髄腫	口内炎、粘膜炎、 口腔乾燥、味覚障害	1-10%
Dasatinib	スプリセル	イマチニブ抵抗性の慢性骨髄性白血病 再発又は難治性の フィラデルフィア染色体陽性慢性リンパ性白血病	口内炎、味覚障害	1-10%

Diverse Effects of Kepivance™ (palifermin) in Preclinical Models



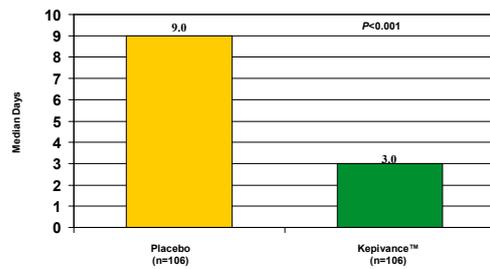
Kepivance™ (palifermin) – Biological Activity in Human Buccal Mucosa



H & E: hematoxylin and eosin.
Data on file, Amgen.

AMGEN

Kepivance™ (palifermin) Reduced the Duration of Severe (WHO Grades 3 & 4) Oral Mucositis in the HSCT Setting



Range (days) 0-27 placebo, 0-22 Kepivance™ (palifermin)
Adapted from Spielberger R, *New Engl J Med*, 2004;351:2590-2598

AMGEN

がん治療による口内炎の痛みに対する末梢作動性鎮痛薬の有用性の検討

千葉大学医学部附属病院
麻酔・疼痛・緩和医療科
田口奈津子

モルヒネ局所投与で粘膜炎の痛みが緩和される。

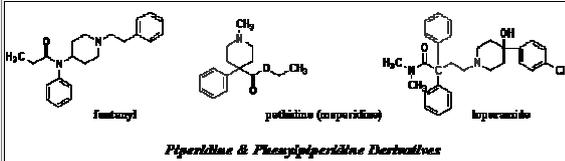
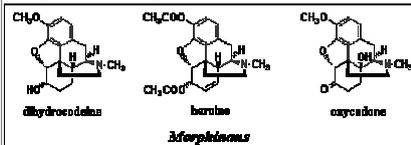
- Cerchietti LCA, Navigante AH, et al.: Potential utility of the peripheral analgesic properties of morphine in stomatitis-related pain: a pilot study Pain (2003)

□腔粘膜にも μ 受容体がある

→末梢作用しかない薬があればもっと濃度をあげることが可能ではないか？

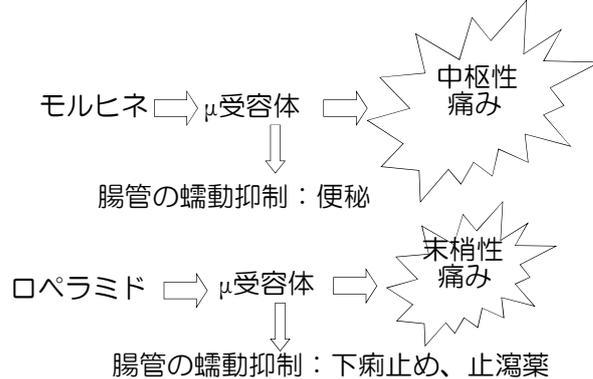
μ 作動性合成オピオイド鎮痛薬

μ -Agonist synthetic opioids

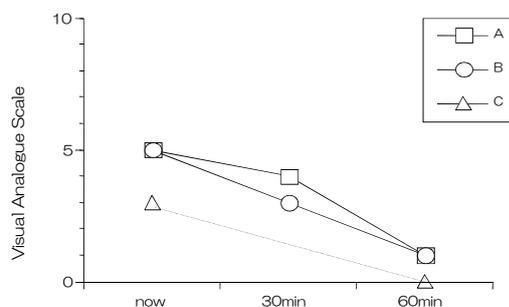


http://www2.odn.ne.jp/~had26900/about_souyaku/morphine_syn-opioids.htm

□ペミンとモルヒネの作用機序



□ペミン含嗽の鎮痛効果



Jpn J Clin Oncol 2008
doi:10.1093/jco/hyn110

Case Report

Potential Utility of Peripherally Applied Loperamide in Oral Chronic Graft-versus-host Disease Related Pain

Natsuko Nozaki-Taguchi¹, Mariko Shutoh² and Naohito Shimoyama²

¹Department of Anesthesiology and Palliative medicine, Chiba University Graduate School of Medicine, Chiba and ²Department of Anesthesiology and Palliative medicine, National Cancer Center Hospital, Tokyo, Japan

Received June 18, 2008; accepted September 16, 2008

Four patients with oral chronic graft-versus-host disease pain were treated with loperamide oral-rinse solution. Two-week continued use of the drug solution improved not only the pain scores but also the pain-causing disabilities associated with eating, drinking and sleeping, with no noticeable side effects. Current results suggest that the μ -opioid agonist, loperamide, has a potential analgesic effect that could be clinically used as a peripheral analgesic agent for stomatitis pain. However, these observations will need to be further confirmed in a randomized-controlled trial.

Key words: loperamide - chronic graft-versus-host disease - stomatitis

がんセンターのケア体制はできあがったけれど？

静岡がんセンターの口腔ケア体制

院内完結型
入院患者さん、通院可能な患者さんはケアをうけることができるが、...

がん患者が安心して歯科治療を受けられ、かつ歯科医師が安心して歯科治療をおこなえる治療体制を確立することが必要になる

地域支援・完結型の口腔ケア・歯科治療体制

地域の支援なしの自己完結型だと、がん患者歯科治療難民を生み出してしまう

地域

がん患者歯科医療連携は歯科医師会と連携

静岡県 SHIZUOKA 山梨県

**関東地区郡市歯科医師会会員数567人中
277人が連携歯科医師登録
(平成18年12月4日現在、登録率：48.6%)**

平成18年6月11日 静岡県立がんセンターしおさいホール

講演会開催場所

がん患者さんのための
歯科医療連携医マップ

アドバンスコース研修会2年目

静岡県立静岡がんセンター
静岡県歯科医師会

静岡がんセンター、県歯科医師会

共同口腔ケア全県拡大

対象患者も幅広く
静岡モデル全国注目

がん治療前に歯科検

国立がん研究センターと日本歯科医師会
がん患者歯科医療連携を開始
(連携調印式、記者会見)

がん治療に伴う口腔合併症の予防・軽減のための医療連携体制の確立を目指し、協議を進めてきたが、2010年12月より国立がん研究センターと日本歯科医師会は医療連携事業を開始することで合意に達した。
(日経新聞9月1日 朝刊)

平成21年6月発売
がん患者に優しい口腔ケア商品の開発

静岡がんセンター、静岡県歯科医師会、サンスター共同研究開発

科学ZEROシリーズ 最新科学が見つめる生と死(1)
「がん緩和ケア最前線 経験から科学へ」

次回 11月28日(土)よる10時放送

毎週土曜日
22:00~22:35
NHK教育

再放送
放送日時 2:30~3:05 (BS2)
放送日時 19:00~19:35 (教育)

サイエンスZERO シリーズ 最新科学が見つめる生と死(1)
「がん緩和ケア最前線 経験から科学へ」

国内放送は、下記の2回です。
11月28日(土) 22:00~22:35 NHK教育
12月4日(金) 19:00~19:35 NHK教育
NHKワールドプレミアムで海外の日本人向けにも放送される予定です。

がん患者に口腔ケアは
特別なケアではない
必要な状況に介入するとQOL
は確実に向上

がん治療に口腔ケアがなければ
治療の質が担保されない

がん治療における
歯科と医科の連携
は今後は必須
だね!

渡辺 亨先生、お願い!
全国のがん化学療法の先生
方に口腔ケアの大切さ伝えて
ね!

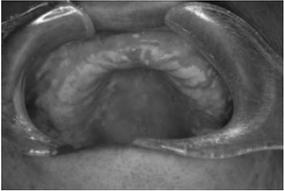
浜松オンコロジーフォーラム
で貴重な機会与えてくださり
ありがとうございました。

と口腔ケ
をすれば
かり点数
つく時代が
来ると思う

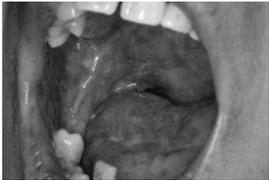
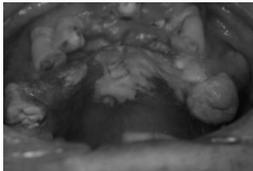
がん化学療法で起こる口腔合併症（表1）

病名	病態	治療
口腔粘膜炎 	<p>抗がん剤投与後、7日～12日で粘膜に発赤や潰瘍形成する。投与後3～4週間で自然治癒する。</p> <p>口唇裏面、頬粘膜、舌など可動粘膜にできやすく、反対に歯肉、口蓋の非可動粘膜（角化粘膜）はできにくい。疼痛は非常に強く、治療を中断、また中止する原因となる。</p>	<p>現時点で、口腔粘膜炎の予防方法はない。（一部の抗がん剤投与には、氷を口腔内で溶かし、粘膜の血流を少なくするクイック・アイスが口腔粘膜炎が減少する）</p> <p>口腔内を清潔に保ち、鎮痛剤や医療用麻薬を使った疼痛を抑えるなどの対症療法が主体になる</p>
味覚異常 	<p>抗がん剤投与後、4～5日で舌の味蕾細胞が障害を受け、味を伝達できない。口腔内に抗がん剤の味がする場合もある。臨床的には塩味が感じなくなる場合が多い。</p>	<p>対症療法しかなく、香りの効いた食事、または人と会話し気分を変えながら取ることを勧める。</p> <p>亜鉛欠乏との関係を指摘する論文もあるが、臨床では味覚異常を訴える患者の血清亜鉛値はほとんどの場合、正常値を示し亜鉛を補充しても効果はない。</p>
歯肉出血 	<p>抗がん剤治療により血小板が減少した病態で起こる。何回も骨髄抑制つよい抗がん剤治療をおこなう患者に出やすい。</p> <p>肝がんで、肝機能障害があれば、血液凝固因子が生産できず、出血傾向がある場合が多い。抜歯、歯石除去など観血処置に注意が必要である。</p>	<p>少量の歯肉出血の場合は、ガーゼの15分以上の圧迫を試み、効果がない場合は、ユージノール系歯周包帯を行う。血小板2万/μリットル以下では、自然出血しやすい。がん治療の状況を考慮して輸血の適応があれば、主治医と相談して輸血する。</p>
口腔感染（歯性感染） 	<p>がん治療開始前に根尖病巣、慢性歯周炎、智歯周囲炎など、慢性期の病態がある場合、抗がん剤による、免疫抑制、骨髄抑制の時期に再燃、急性悪化する。</p>	<p>がん治療前に、歯科を受診してもらい、慢性炎症を治療する。治療開始までに終了するのが望ましく、治療時間が限られる。</p> <p>感染のリスクが高い部位を優先して治療する。時間が無い場合、齲歯は仮封、歯周炎はブラッシングや歯石除去の初期治療だけでも終了させる。抜歯は治療開始2週間前に終了させる。</p>

がん化学療法で起こる口腔合併症（表2）

	病態	治療
<p>ヘルペス性口内炎</p> 	<p>抗がん剤治療で、全身状態が落ちている状況で発症する。1型ヘルペスウイルスが原因。発症時は2, 3個寄り添う小水疱を形成するが、すぐに破れて、浅い潰瘍をつくる。持続性の刺すような強い痛みが特徴。</p>	<p>再発性アフタと鑑別が必要。ヘルペス抗体価を測る場合は、結果が出るまでに時間がかかる。臨床病態からヘルペスが疑われる場合は、抗ウイルス薬を診断的投与する。抗ウイルス薬により、疼痛は2, 3日で軽減する。</p>
<p>カンジダ性口内炎</p> 	<p>抗がん剤治療中、体力が低下すると、口腔内常在菌のカンジダ菌が増加しておこる日和見感染。カッテージチーズ様の白苔が粘膜に広がる偽膜性カンジダが非常に多い。ピリピリ、チクチクとした弱い痛みが特徴。</p>	<p>抗真菌薬の軟膏、または内服液を使用すると、比較的早期に白苔は消失する。義歯装着している場合は、義歯洗浄剤を使って洗浄するよう指導する。抵抗力がおちた状態が長引くと、再燃しやすい。</p>
<p>知覚過敏症様の症状</p>	<p>抗がん剤治療中に、すべての歯がしみる感じがすると知覚過敏様の症状を訴える場合がある。抗がん剤による末梢神経障害の症状の一つと考えられる。抗がん剤治療が終了すると、自然に症状は消失する。</p>	<p>特に治療は必要としない。知覚過敏症の処置を施しても症状の改善がない。抜髄処置を行っても症状は改善しない。 抗がん剤の一時的な影響であることを説明し、極端に熱いもの、冷たいものは避けるようにする。</p>
<p>口腔乾燥症</p> 	<p>抗がん剤治療を受けると、唾液腺の細胞が変性して唾液分泌が障害をうけるので、口腔乾燥の症状がでる。高齢者で口腔粘膜炎があり、食欲不振、味覚異常などの症状が重なると、経口摂取、水分摂取が少なくなり、脱水症状をおこし口腔乾燥を訴える。</p>	<p>対症療法しかなく、頻回の含嗽や、市販の保湿剤の使用を勧める。水分摂取も頻回に行うよう説明する。</p>

放射線治療で起こる口腔合併症（表1）

病名	病態	治療
<p style="text-align: center;">皮膚炎</p>	<p>治療開始後3～4週後、照射部位の毛の喪失と皮膚の紅斑、湿性落屑がおこる。可逆的な副作用で、日焼けと同様に、時間の経過とともに消失</p>	<p>皮膚を清潔にして、アズノール軟膏を塗布。症状により、抗生剤軟膏、ステロイド軟膏を併用する。</p>
<p style="text-align: center;">口腔粘膜炎</p> 	<p>治療開始後、10日～14日で粘膜に発赤や潰瘍形成する。抗がん剤の場合とちがい、照射部位の角化粘膜（口蓋粘膜、歯肉粘膜）もできる。抗がん剤との同時治療は、疼痛は非常に強く、治療を中断、また中止する原因となる。</p>	<p>現時点で、口腔粘膜炎の予防方法はない。アセトアミノフェンや非ステロイド系鎮痛剤を毎食前30分に投与し、局所麻酔入り含嗽剤で食事直前に含嗽することで、口腔内の痛みをコントロールする。疼痛が強い場合、口腔内を清潔に保ちながら、医療用麻薬を積極的に使い疼痛をコントロールする。</p>
<p style="text-align: center;">味覚異常</p>	<p>放射線治療の粘膜炎発症とともに、味覚も障害され、特定の味が分からない、ある味が強くでてまずく感じる、など様々である。臨床的には塩味が感じなくなり、濃い味の食事を好むようになる。ふつう放射線治療後4ヶ月ほど継続し、次第に回復する。</p>	<p>抗がん剤による味覚異常と同様、対症療法しかなく、香りの効いた食事、または人と会話し気分を変えながら取ることを勧める。</p>
<p style="text-align: center;">カンジダ性口内炎</p> 	<p>放射線治療中、口腔粘膜炎ができ、体力が低下した状態で、口腔内清掃が十分にできないと、口蓋粘膜、頬、咽頭粘膜にカンジダの厚い白苔が付きやすい。放射線治療中は粘膜炎の痛みもあり、ピリピリ、チクチクとした弱い痛みがわかりにくいので食渣と間違いやすい。</p>	<p>頬や咽頭のカンジダ性の白苔は、抗真菌薬の軟膏、または内服液を使用すると、比較的早期に消失するが、照射中の口蓋粘膜のカンジダは肥厚性で完治しにくい。1週間程の抗真菌薬投与が必要になる。</p>
<p style="text-align: center;">放射線性齲蝕</p> 	<p>放射線の影響で、大唾液腺、小唾液腺が影響を受けて唾液分泌が低下、正常の時の10分の1くらいまで低下する。唾液減少で、自浄作用、唾液の免疫作用が働かなくなり、口腔内のPHが大きく酸性へ。歯頸部や隣接面齲蝕が一気に増える。</p>	<p>フッ化物の歯面塗布を、治療開始時から治療開始後も継続して続けるのがよい。日本では、頭頸部領域の放射線治療に、ルーチンにおこなう指導がなされていない。残念ながら、成人のフッ化物塗布は保険適応ではない。</p>

放射線治療で起こる口腔合併症（表2）

病名	病態	治療
<p>軟組織壊死</p> 	<p>口腔粘膜の末梢神経障害による虚血が原因と考えられる。歯周炎があった部位、義歯が局所的に強くあった箇所に粘膜壊死が起きやすい。放射線性骨壊死に先んじて起こることが多い。</p>	<p>粘膜壊死を回避するために、局所麻酔の浸潤麻酔時の刺入回数減少、浸潤麻酔薬の適正使用を図る。不適合義歯の調整、歯周病管理を継続する。</p>
<p>瘢痕形成</p> 	<p>照射部位の筋肉結合組織の線維化による瘢痕形成や、開口障害がおこる。照射治療終了後、2、3ヶ月すると徐々に起こるが、顎関節周囲の口腔。中咽頭がん手術後の術後照射では開口障害がより強くでる。</p>	<p>治療中から開口訓練器を使い、開口練習・リハビリをおこなう。義歯の出し入れをおこなうことが、リハビリに通じるので、義歯は治療後すぐに旧義歯調整し、咀嚼、嚥下機能を回復させておく。</p>
<p>唾液腺機能障害</p>	<p>放射線治療による、唾液腺組織の線維化、脂肪変性、腺房萎縮などが原因。漿液性の腺房（耳下腺）は粘液性の腺房より放射線感受性が強く、口の中は唾液減少とともにネバネバとした粘稠の唾液になる。</p>	<p>人工唾液が処方できるが、味覚や持続時間の問題もあり、なかなか普及しない。市販の保湿剤（ジェル、スプレー、洗口液など）があり、これを使う。塩酸ピロカルピンが、放射線性口腔乾燥に適應の処方薬で認められた。約半数の人に唾液分泌増加の効果を認めるが、汗がでる副作用もある。</p>
<p>放射線性顎骨壊死</p> 	<p>放射線治療後に2次的におこる虚血と骨組織の線維化が原因で起こる。照射野の抜歯が最大の誘発因子と考えられ、治療後何年経過しても、抜歯による骨壊死のリスクは残る。骨壊死は、口腔粘膜の欠損と、顎骨の露出、2次的感染による瘻孔形成、排膿が特徴的な所見。</p>	<p>痛みや周囲粘膜の発赤がない慢性期には、経過観察をして、急性化した場合に抗菌薬を静注、または経口投与おこなうのが一般的であった。欧米では、グラム陽性球菌やグラム陰性菌をカバーするペニシリン系抗菌薬を倍量、2週間ほど長期投与がおこなわれる。</p>

Table 1. Oral Mucositis Associated With Selected Regimens for Common Tumors

Regimen (Number of Patients)	Schedule	Incidence of Oral Mucositis (All Grades) ^a	Reference(Ref.no.)
Breast Cancer			
FAC (NC=736)	Fluorouracil 500mg/m ² I.V.,day 1 Doxorubicin 50 mg/m ² I.V.,day 1 Cyclophosphamide 500 mg/m ² I.V.,day 1 <i>Repeat every 21 days</i>	53%	Martin, et al. <i>N Engl J Med.</i> 2005;352(22):2202–2213(9)
TAC (NC=744)	Docetaxel 75mg/m ² I.V.,day 1 Doxorubicin 50 mg/m ² I.V.,day 1 Cyclophosphamide 500 mg/m ² I.V.,day 1 <i>Repeat every 21 days for 6 cycles</i>	69%	Martin, et al. <i>N Engl J Med.</i> 2005;352(22):2202–2213(9)
DCH (NC=70)	Docetaxel 75mg/m ² I.V.,day 1 Carboplatin dosed to an AUC 6 ^b I.V.,day 1 <i>Repeat every 21 days</i> Trastuzumab 4 mg/kgI.V.load, then weekly 2 mg/kgI.V.	25% ^c	Coudert et al. <i>J Clin Oncol.</i> 2007;25(19):2678–2684(10)
AC (N=510)	Doxorubicin 60mg/m ² I.V.,day 1 Cyclophosphamide 600 mg/m ² I.V.,day 1 <i>Repeat every 21 days</i>	45%	Jones et al. <i>J Clin Oncol.</i> 2006;24(34):5381–5387(11)
TC (N=506)	Docetaxel 75 mg/m ² I.V.,day 1 Cyclophosphamide 600 mg/m ² I.V.,day 1 <i>Repeat every 21 days</i>	33%	Jones et al. <i>J Clin Oncol.</i> 2006;24(34):5381–5387(11)
AT (=213)	Doxorubicin 50 mg/m ² I.V.,day 1 Docetaxel 75 mg/m ² I.V., day1 <i>Repeat every 21 days</i>	58%	Nabholtz et al. <i>J Clin Oncol.</i> 2003;21(6):968–975(12)
Cepecitabine–lapatinib (N=152)	Capecitabine 1,000 mg/m ² PO twice daily,days 1–14 Lapatinib 1,250mgPO daily <i>Repeat every 21 days</i>	15%	Geyer et al. <i>N Engl J Med.</i> 2006;355(26):2733–2743(13)
Capecitabine (N=152)	Capecitabine 1,250 mg/m ² PO twice daily,days 1–14 <i>Repeat every 21 days</i>	12%	Geyer et al. <i>N Engl J Med.</i> 2006;355(26):2733–2743(13)
Paclitaxel (N=222)	Paclitaxel 175 mg/m ² I.V., day 1 <i>Repeat every 21 days</i>	16%	Jones et al. <i>J Clin Oncol.</i> 2005;23(24):5542–5551(14)
Docetaxel (N=222)	Docetaxel 100 mg/m ² I.V.,day 1 <i>Repeat every 21 days</i>	51%	Jones et al. <i>J Clin Oncol.</i> 2005;23(24):5542–5551(14)
Cepecitabine–docetaxel (N=251)	Capecitabine 1,250 mg/m ² PO twice daily,days 1–14 Docetaxel 75 mg/m ² I.V., day 1 <i>Repeat every 21 days</i>	17% grades III and IV	O’Shaughnessy et al. <i>J Clin Oncol</i> 2002;20(12):2812–2823(15)
Liposomal doxorubicin (N=150)	Liposomal doxorubicin 50 mg/m ² I.V., day1 <i>Repeat every 28 days</i>	22%	Keller et al. <i>J Clin Oncol.</i> 2004;22(19):3893–3901(16)
Colorectal Canter			

XELOX (N=171)	Capecitabine 1,000mg/m ² PO twice daily, days 1–14 Oxaliplatin 130 mg/m ² I.V.,day 1 <i>Repeat every 21 days</i>	30%	Daiz–Rubio et al. <i>J Clin Oncol.</i> 2007;25(27):4224–4230(17)
FOLFOX4 (N=1,108)	Leucovorin 200mg/m ² I.V. over 2 hours, days 1 and 2 Fluorouracil 400 mg/m ² I.V. bolus, days 1 and 2 Fluorouracil 600 mg/m ² I.V. continuous infusion over 22 hours, days 1 and 2 Oxaliplatin 85 mg/m ² I.V., day 1 (given at the same time as leucovorin) <i>Repeat every 14 days</i>	42% ^c	Andre et al. <i>N ENGL J Med.</i> 2004;350(23):2343–2351(18)
FOLFIRI (N=110)	Irinotecan 180mg/m ² I.V. over 1.5 hours ,day 1 Leucovorin 200mg/m ² I.V. over 2 hours, day 1 Fluorouracil 400 mg/m ² I.V. bolus, day 1 Fluorouracil 2,400–3,000 mg/m ² I.V. continuous infusion over 46 hours, day 1 <i>Repeat every 14 days</i>	51% ^c	Tournigand et al. <i>J Clin ONcol.</i> 2004;22(2):229–237(19)
FOLFOX6 (N=110)	Oxaliplatin 100 mg/m ² I.V. over 2 hours, days 1 and 2 Leucovorin 200mg/m ² I.V. over 2 hours, day 1 Fluorouracil 400 mg/m ² I.V. bolus, day 1 Fluorouracil 2,400–3,000 mg/m ² I.V. continuous infusion over 46 hours, day 1 <i>Repeat every 14 days</i>	46% ^c	Tournigand et al. <i>J Clin ONcol.</i> 2004;22(2):229–237(19)

Prostate Cancer

Docetaxel–prednisone (N=332)	Docetaxel 75mg/m ² I.V., day 1 Prednisone 5 mg daily <i>Repeat every 21 days</i>	20%	Taxotere P.I. Sanofi–aventis(20)
---------------------------------	---	-----	----------------------------------

Bladder Cancer

MVAC (N=129)	Methotrexate 30mg/m ² I.V., days 1, 15, and 22 Vinblastine 3 mg/m ² I.V., days 2, 15, and 22 Doxorubicin 30 mg/m ² I.V.,day2 Cisplatin 70 mg/m ² I.V.,day2 <i>Repeat every 28 days</i>	70% ^c	Sternberg et al. <i>J Clin Oncol.</i> 2001;19(10):2638–2646(21)
GC (N=182)	Gemcitabine 1,000mg/m ² over 30–60 minutes I.V., days 1,8, and 15 Cisplatin 70 mg/m ² I.V.,day2 <i>Repeat every 28 days</i>	1% grades III and IV	von der Maase et al. <i>J Clin ONcol.</i> 2000;17(17):3068–3077(22)

Ovarian Cancer

Carboplatin–paclitaxel (N=533)	Paclitaxel 175 mg/m ² I.V. over 3 hours, day 1 Carboplatin AUC 5 ^b I.V., day 1 <i>Repeat every 21 days</i>	6%	Vasey et al. <i>J Natl Cancer Inst.</i> 2004;96(22):1682–1691(23)
Carboplatin–docetaxel (N=539)	Docetaxel 75 mg/m ² I.V. over 1 hours, day 1 Carboplatin AUC 5 ^b I.V., day 1 <i>Repeat every 21 days</i>	9%	Vasey et al. <i>J Natl Cancer Inst.</i> 2004;96(22):1682–1691(23)

NSCLC

Carboplatin–paclitaxel–bevacizumab (N=35)	Paclitaxel 200 mg/m ² I.V. over 3 hours, day 1 Carboplatin AUC 6 ^b I.V.,day 1 Bevacizumab 15 mg/kg I.V., day 1 <i>Repeat every 21 days</i>	24%	Johnson et al. <i>J Clin Oncol.</i> 2004;22(11):2184–2191(24)
Cisplatin–vinorelbine (N=396)	Cisplatin 100 mg/m ² I.V., day 1 Vinorelbine 25 mg/m ² I.V.,days 1,8,15, and 22 <i>Repeat every 28 days</i>	21%	Taxotere P.I. sanofi–aventis(20)
Cisplatin–docetaxel (N=406)	Cisplatin 75 mg/m ² I.V., day 1 Docetaxel 75 mg/m ² I.V.,day 1 <i>Repeat every 21 days</i>	24%	Taxotere P.I. sanofi–aventis(20)
Cisplatin–gemcitabine (N=67)	Cisplatin 100 mg/m ² I.V., day 1 Gemcitabine 1,250 mg/m ² I.V., days 1 and 8 <i>Repeat every 21 days</i>	20%	Gemzar P.I .Lilly(25)
Carboplatin–gemcitabine (N197)	Gemcitabine 1,200 mg/m ² I.V., days 1 and 8 Carboplatin AUC 5 ^b I.V., day1 <i>Repeat every 21 days</i>	29%	Rudd et al. <i>J Clin Oncol.</i> 2005;23(1):142–153(26)
Non-Hodgkin's Lymphoma			
R-CHOP (N=202)	Cyclophosphamide 750 mg/m ² I.V., day 1 Doxorubicin 50 mg/m ² I.V., day 1 Vincristine 1.4 mg/m ² I.V., day 1 (max. 2-mg dose) Prednisone 40 mg/m ² PO, days 1–5 Rituximab 375 mg/m ² , day 1 <i>Repeat every 21 days</i>	27%	Coiffier et al. <i>N Engl J Med.</i> 2002;346(4):235–242(27)

AUC, area under the curve; I.V.,intravenous; NHL,non-Hodgkin's lymphoma; NSCLC,non-small cell lung cancer; PO,orally

^a All grades unless otherwise noted.

^b Calculated using the Calvert formula.

^c Includes gastrointestinal/alimentary mucositis.

Table 2. Oral Mucositis Associated With Selected Chemoradiation Regimens

Regimen (Number of Patients)	Dosing	Incidence of Oral Mucositis (Grades III and IV) ^a	Reference(Ref.no.)
Head and Neck Cancer			
Cisplatin–radiation (N=171)	Cisplatin 100 mg/m ² I.V., days 1,22, and 43 of radiotherapy Radiation 70 Gy in 35 fractions of 2 Gy/day over 7 weeks	43%	Forastiere et al. <i>N Engl J Med.</i> 2003;349(22):2091–2098(28)
Cetuximab–radiation (N=208)	Cetuximab 400 mg/m ² I.V. x 1, then 250mg/m ² I.V.every week 1 week after cetuximab, begin fractionated radiation 70–76.8 Gy ^b	56% ^c	Bonner et al <i>N Engl J Med.</i> 2006;354(6):567–578(29)

Carboplatin–radiation (N=386)	Carboplatin AUC 1.5 ^d I.V. weekly to a max. of 7 weeks Radiation 70–74 Gy in fractions of 2 Gy/day, 5 days/week ^e	37%–38% depending on induction chemotherapy regimen	Posner et al. <i>N Engl J Med.</i> 2007;357(17):1705–1715(30)
NSCLC, Stage III			
Cisplatin–etoposide–radiation (N=50)	Cisplatin 50 mg/m ² I.V., days 1, 8, 29, and 36 Etoposide 50 mg/m ² I.V., days 1–5 and 29–33 Radiation 45–61 Gy in 1.8 Gy/day fractions, 5 days/week	20% ^c	Albain et al. <i>J Clin Oncol.</i> 2002;20(16):3454–3460(31)
Carboplatin–paclitaxel–radiation (N=92)	Carboplatin AUC 2 ^d I.V., day 1 Paclitaxel 45 mg/m ² I.V., day 1 Radiation 63 Gy in 34 fractions <i>Repeat weekly for 7 weeks</i> Paclitaxel 200 mg/m ² Carboplatin AUC 6 <i>2 cycles every 21 days</i>	28% ^f	Belani et al. <i>J Clin Oncol.</i> 2005;23(25):5883–5891(32)
Esophageal Cancer			
Carboplatin–5–FU–paclitaxel–radiation (N=129)	Paclitaxel 200 mg/m ² I.V., days 1 and 22 Carboplatin AUC 6 ^d I.V., days 1 and 22 Fluorouracil 225 mg/m ² per day continuous I.V. infusion, days 1–42 Radiation 45 Gy in 1.8 Gy/day fractions 5 days/week	43% ^c	Meluch et al. <i>Cancer J.</i> 2003;9(4):251–260(33)
Cisplatin–5–FU radiation (N=29)	Cisplatin 100 mg/m ² I.V., days 1 and 29 Fluorouracil 1,000 mg/m ² /day continuous infusion on days 1–4 and 29–32 Radiation 50.4, 45 Gy in 1.8 Gy fractions with a final 5.4 Gy boost	42% ^f	Tepper et al. <i>J Clin Oncol.</i> 2008;26(7):1086–1092(34)

AUC, area under the curve; Gy, gray; I.V., intravenous

^a Grades III and IV unless otherwise noted.

^b See Bonner et al 2006 for detailed radiation dosing.

^c includes gastrointestinal/alimentary mucositis.

^d Calculated using the Calvert formula.

^e See Posner et al 2007 for induction chemotherapy regimen.

^f Esophagitis.

Table 3. Mucosal Toxicity Associated With Selected Hematopoietic Stem Cell Transplant Preparative Regimens

Regimen (Number of Patients)	Schedule	Incidence of Mucosal Toxicity	Reference(Ref.no.)
TBI–Cy (N=25)	Radiation 1,200 cGy given over 3 days in 6 fractions Cyclophosphamide 60 mg/kg I.V., days –4, and –3	96% Bearman grades I and II	Kroger et al. <i>Bone Marrow Transplant.</i> 2001;27(4):349–354(35)
Bu–Cy (N=69)	Busulfan 1 mg/kg 4 times daily PO, days –7, –6, –5, and –4 Cyclophosphamide 60 mg/kg I.V., days –3 and –2	90% Bearman grades I and II ^a	Rosenthal et al. <i>Leuk Lymphoma.</i> 1994;14(3–4):279–283(36)

Melphalan (N=47)	Melphalan 200 mg/m ² I.V.	67% grades II – IV	Spencer et al. <i>Bone marrow Transplant.</i> 2005;35(10):971–977 (37)
Radiation–cyclophosphamide–etoposide–carboplatin (N=35)	Radiation 2 Gy twice daily, days –8, –7, and –6 Cyclophosphamide 2,000 mg/m ² /d I.V., days –5, –4, and –3 Etoposide 600 mg/m ² /d I.V., days –5, –4, and –3 Carboplatin 333 mg/m ² per day continuous infusion days –5, –4, and –3	94% grades III and IV	Gabriel et al. <i>Biol Blood Marrow Transplant.</i> 2005;11:1022–1030(38)
Bu–Cy VP (N=31)	Busulfan 4 mg/kg, days –8, –7, –6, and –5 Etoposide 60 mg/kg I.V., day –4 Cyclophosphamide 60 mg/kg, days –3 and –2	100% Bearman grades II – IV	Zander et al. <i>Clin Cancer Res.</i> 1997;3:2671–2675(39)

Gy, gray; **I.V.**, intravenous; **PO**, Orally

^aOral mucositis.

有害事象 評価方法	口腔粘膜炎グレード						
	0	1	2	3	4	5	
WHO	症状なし	疼痛 +/-, 粘膜の紅斑	粘膜の紅斑, 潰瘍あり, 固形食の嚥下可	広範囲の粘膜紅斑,潰瘍 あり, 固形食の嚥下不 可	広範囲の口内炎のため 栄養摂取不可		
NCI-CTC Ver.3.0 化学療法に よる 咽頭口 内炎	診療所見		粘膜の紅斑	斑状潰瘍または偽膜	融合した潰瘍または偽 膜, わずかな外傷 で出血	組織の壊死, 顕著な自 然出血,生命を脅かす	死亡
	機能/ 症状		わずかな症状で摂食に 影響なし	症状があるが,食べやすく 加工した食事を摂取し嚥 下することはできる	症状があり,十分な栄養 や水分の経口摂取がで きない	生命を脅かす症状があ る	死亡
NCI-CTC Ver.4.0		症状がない,または軽度 の症状がある:治療を要 さない	中等度の疼痛:経口摂 取に支障がない,食事の 変更を要す	高度の疼痛:経口摂取に 支障がある	生命を脅かす:緊急処置 を要する	死亡	
RTOG (Radiation Therapy Oncology Group)		痛みのない潰瘍、紅斑ま たは弱い痛み	いたみを伴う紅斑、浮 腫、または潰瘍がある、 食事はとることができる	いたみを伴う紅斑、浮 腫、または潰瘍がある、 食事は食べられない	中心静脈栄養、経腸栄 養が必要		

RT = Radiotherapy
 CT = Chemotherapy
 BMT = Bone Marrow Transplantation

P/T = Prevention or Treatment
 HD-CT = High-dose Chemotherapy
 TBI = Total Body Irradiation

TABLE 3

Clinical trials on prevention and treatment of oral mucositis					
RT, CT, BMT	Author	Randomized/ Controlled/ Double-blind	P/T	Application/Doses	Results
1. Locally applied nonpharmacological methods					
a) Oral hygiene					
RT	Shieh et al. ⁵⁵	yes/yes/no	P	instructions on oral care	significant reduction
	Rugg et al. ³²	no/no/no	P	smoking during RT	higher mucositis incidence in smokers
CT	Greenberg et al. ⁴⁴	no/yes/no	P	dental treatment prior to CT	significant reduction of septicemia
CT+R	Sonis et al. ³⁶	no/no/no	P	early and aggressive dental intervention	reduced frequency of oral complications
BMT	Peters et al. ⁵²	no/no/no	P	treatment of asymptomatic periapical radiolucencies	no difference in infectious complications
BMT	Borowski et al. ³⁵	yes/yes/no	P	intensive vs. regular oral care	significant reduction of mucositis but not septicemia
b) Radiation shields					
RT	Perch et al. ¹⁰⁶	no/no/no	P	midline mucosa sparing blocks	decreased mucositis without affecting tumor control
	Keus et al. ¹⁰⁴	no/yes/no	P	customized beam shaping	lower incidence of mucositis
c) Soft lasers					
BMT	Barasch et al. ¹⁰⁹	yes/yes/no	P	laser on one buccal side, placebo light to the other	significant reduction
	Cowen et al. ¹¹⁰	yes/yes/no	P	laser vs. no treatment	significant reduction of incidence
CT	Ciais et al. ¹⁰⁷	no/yes/no	P+T	soft laser treatment	lowers incidence and alleviates course of mucositis
d) Cryotherapy					
CT	Mahood et al. ⁶⁷	yes/yes/no	P	oral cryotherapy vs. no prophylaxis	significant lower incidence
	Rocke et al. ⁶⁵	yes/yes/no	P	30 vs. 60 minutes of cryotherapy during	equivalent
	Cascinu et al. ⁶⁶	yes/yes/no	P	oral cryotherapy vs. no prophylaxis	significant lower incidence
	Edelman et al. ⁶⁸	no/yes/no	P	ice chips during dose escalation of edatrexate	lower incidence of mucositis
	Gandara et al. ⁶⁹	no/yes/no	P	ice chips during edatrexate-based CT	lower incidence of severe mucositis
2. Locally applied pharmacotherapeutics					
e) Mouth-coating agents					
Sucralfate					
CT	Loprinzi et al. ¹³⁰	yes/yes/yes	T	sucralfate vs. placebo after cryoprophylaxis	no difference
RT	Scherlacher et al. ¹²⁰	yes/yes/no	P	sucralfate vs. standard oral hygiene	significant reduction of incidence and severity of mucositis
	Allison et al. ¹²¹	yes/yes/no	P+T	sucralfate+fluconazole vs. standard oral care	significant reduced severity and symptomatic relief
	Franzen et al. ¹²²	yes/yes/yes	P	sucralfate vs. placebo	sig. lower incidence of severe mucositis
	Makkonen et al. ¹²³	yes/yes/yes	P	sucralfate vs. placebo	only slight protective effect of sucralfate
	Epstein et al. ¹²⁵	yes/yes/yes	P+T	sucralfate vs. placebo	nonsignificant reduction of oral

	Meredith et al. ¹²⁴	yes/yes/yes	T	antacid,diphenhydramine, lidocaine ± sucralfate	nonsignificant reduction of severity
	Cengiz et al. ²²⁹	yes/yes/yes	P+T	sucralfate vs. placebo	decreased severity
	Carter et al. ¹²⁶	yes/yes/yes	P	sucralfate vs. placebo	no difference
Kaolin-pectin					
RT	Barker et al. ¹⁰¹	yes/yes/yes	P+T	oral hygiene+sucralfate vs. diphenhydramine+kaolin-pectin	no difference
f)Antiseptic and antibiotic agents					
Hydrogen peroxide					
RT	Feberetal. ²¹¹	yes/yes/no	P	hydrogen peroxide vs. saline	significantly more oral discomfort
Chlorhexidine					
RT	Spijkervet et al. ²⁰⁷	yes/yes/yes	P+T	chlorhexidine vs.placebo	no difference
	Foote et al. ²⁰⁸	yes/yes/yes	P	chlorhexidine vs.placebo	slight aggravation
BMT	Ferretti et al. ⁷⁸	yes/yes/yes	P	chlorhexidine vs.placebo	significant reduction of incidence and duration, less candidemia
	Weisdorf et al. ²⁰⁵	yes/yes/yes	P	chlorhexidine vs.placebo	no difference
	Rutkauskas et al. ²⁰⁴	yes/yes/yes	P	chlorhexidine vs.placebo	significant reduction
HD-CT+RT	Ferrettietal. ¹²	yes/yes/yes	P+T	chlorhexidine vs.placebo	significant reduction of incidence and severity in the CT group only
CT	McGaw et al. ²⁰³	yes/yes/yes	P	chlorhexidinevs.placebo	significant reduction
	Wahlin et ak. ²⁰⁶	yes/yes/yes	P	chlorhexidine vs.standard oral care	slight aggravation
CT+BMT	Epstein et al. ⁸¹	yes/yes/no	P	nystatin, saline ± chlorhexidine	no difference
PVP-iodin					
CT+RT	Rahn et al. ¹⁶¹	yes/yes/no	P	nystatin, rutosides, immuno- globuines, panthenol±PVP-iodine	significant reduction
	Adamiez et al. ¹⁶⁵	yes/yes/no	P	nystatin, rutosides, immuno- globuines, panthenol±PVP-iodine	significant reduction
	Hasenau et al. ¹⁶²	no/yes/no	P	hydrogen peroxide, PVP iodine, dexpanthenol, nystatin	lower incidence and severity of oral mucositis
Selective decontamination					
RT	Spijkervet et al. ⁷¹	no/yes/no	P	lozenges of polymyxin, tobramycin,amphotericin vs. historical controls	lower incidence of mucositis
	Mattews et al. ⁹⁸	yes/yes/no	P	sucralfate+(ciprofloxacin or ampicillin)+ clotrimazole vs. Sucralfate	sig. reduction of incidence and severity
	Symonds et al. ⁹⁰	yes/yes/yes	P	pastilles containing polymyxin tobramycin, amphotericin vs. placebo	significant reduction of severe mucositis
	Okuno et al. ⁸⁹	yes/yes/yes	P+T	lozenges of polymyxin, tobramy- cin, amphotericin vs. placebo	significant reduction of oral discomfort, no objective difference
BMT	Bondi et al. ⁸⁸	yes/yes/no	T	polymyxin, tobramycin, amphothericin, chlorhexidine vs. diphenhydramine, magnesium- and aluminium-hydroxide, lidocaine	antibiotic regimen more effective
g)Antifungal agents					
Nystatin					
BMT+CT	Barrett et al. ⁸²	no/yes/no	P	topical nystatin during granulocytopenia	no impact upon candida infections
	Epstein et al. ⁸¹	no/yes/no	P	chlorhexidine+nystatin+saline vs. historical controls	no reduction in mucositis incidence
CT	Carpentieri et al. ⁸⁰	no/yes/no	P	nystatin prophylaxis	lower incidence of mucositis
	Williams et al. ⁸³	yes/yes/no	P	nystatin vs. natamycin vs. no prophylaxis	no difference
Clotrimazole					
CT	Aviles et al.86	no/yes/no	P	topical clotrimazole	lower incidence of oral candidiasis

	Yeo et al. ⁸⁴	yes/yes/no	P	topical clotrimazole vs. no prophylaxis	lower incidence of oropharyngeal candidiasis
	Yap et al. ⁸⁵	yes/yes/yes	T	50 mg vs. 10 mg clotrimazole troches	50 mg troches more effective in manifest oropharyngeal candidiasis
Fluconazole					
CT	Samonis et al. ⁸⁷	yes/yes/yes	P	fluconazole p.o. vs. placebo	lower incidence of oropharyngeal candidiasis
Amphotericin B					
CT	Bondi et al. ⁸⁸	no/yes/yes	T	amphotericin+tobramycin+polymyxin vs. diphenhydramine, aluminium- and magnesium-hydroxide+local anesthetic	superior activity
RT	Okuno et al. ⁸⁹	yes/yes/no	T	amphotericin+colistin+tobramycin +chlorhexidine vs. placebo	decreased oral discomfort
	Symonds et al. ⁹⁰	yes/yes/yes	P	amphotericin+tobramycin+polymyxin vs. placebo	significant reduction of the incidence of severe mucositis
	Spijkervet et al. ⁷¹	no/yes/no	P	amphotericin+tobramycin+polymyxin vs. historical chlorhexidine or placebo group	significant reduction of severity of mucositis
h) Anti-inflammatory agents					
Chamomile					
RT	Carl et al. ¹¹³	no/yes/no	P+T	chamomile vs. historical group	low incidence of mucositis
	Fidler et al. ¹¹⁴	yes/yes/yes	P	chamomile vs. placebo, cryoprophylaxis in all patients	no difference
Betamethasone					
RT	Abdelaal et al. ¹⁶³	no/no/no	P	high-dose betamethasone	impressive prevention of mucositis incidence
Benzydamine					
RT	Kim et al. ¹¹⁷	yes/yes/yes	P+T	benzydamine vs. placebo	significant reduction (less pain)
	Epstein et al. ¹¹⁵	yes/yes/yes	P+T	benzydamine vs. placebo	significant reduction of incidence and severity
	Samaranayake et al. ¹¹⁸	yes/no/no	P	benzydamine vs. chlorhexidine	no difference (more discomfort)
CT+RT	Prada et al. ¹¹⁶	yes/yes/yes	P+T	benzydamine vs. placebo	significant reduction
i) Cytoprotectants					
Allopurinol					
CT	Tsavaris et al. ¹⁹⁷	no/yes/no	P	allopurinol mouthwashes in pats. with mucositis history	lower incidence of mucositis
	Clark et al. ¹⁹⁸	no/yes/no	P	allopurinol mouthwashes in pats. with mucositis history	lower incidence of mucositis
	Loprinzi et al. ²⁰⁰	yes/yes/yes	P	allopurinol mouthwashes vs. placebo	no difference
Glutamine					
RT	Huang et al. ¹⁴⁰	yes/yes/yes	P	glutamine suspension vs. placebo	sig. reduction of severity and duration
CT	Van Zaanen et al. ¹⁴³	yes/yes/yes	P	parenteral glutamine vs. placebo	no difference
CT	Anderson et al. ¹³⁹	yes/yes/yes	P	glutamine suspension vs. placebo	reduces severity and incidence of
CT	Jebb et al. ¹⁴¹	yes/yes/yes	P	oral glutamine vs. placebo	no difference
BMT	Anderson et al. ¹⁴²	yes/yes/yes	P	oral glutamine vs. placebo	significant reduction of mucositis
Prostaglandin E₂					
CT+RT	Porteder et al. ¹³¹	no/yes/no	P	PGE ₂ or nothing	significant reduction (less pain)
RT	Matejka et al. ¹³³	no/yes/no	T	PGE ₂ tablets four times a day	reduction of mucositis severity
BMT	Labar et al. ¹³⁴	yes/yes/yes	P	PGE ₂ vs. placebo	no difference
Vitamin E					
CT	Wadleigh et al. ¹³⁷	yes/yes/yes	T	topical vitamin E vs. placebo	accelerated healing in vitamin E group
j) Multiagent mouthrinses					
CT+RT	Hasenau et al. ¹⁶²	no/no/no	P+T	hydrogen peroxide, nystatin, PVP-iodine, dexpanthenol	lower incidence of mucositis

RT	Rothwell et al. ¹⁶⁴	yes/yes/yes	P	hydrocortisone,nystatin, tetracyclines, diphenhydramine vs. placebo	significant reduction of incidence
k)Agents influencing mucosal proliferation					
Silver nitrate					
RT	Maciejewskietal. ¹⁴⁴	no/yes/no	P	applied to one side of buccal mucosa	significant reduction compared with contralateral side
	Dorr et al. ¹⁴⁵	no/yes/no	P	applied to one side of buccal mucosa	no difference compared with contralateral side
Tretinoin					
BMT	Cohen et al. ¹³⁶	yes/yes/no	P	0.1% topical tretinoin cream vs. controls	significant reduction of mucositis incidence
Transforming growth factor β3					
CT	Wymenga et al. ¹⁴⁷	no/yes/no	P	TGFβ3 mouthwashes	deserve further studies
l) Hematopoetic growth factors					
GM-CSF					
BMT	Bez et al. ¹⁵¹	no/yes/no	T	GM-CSF mouthrinses	accelerated healing as compared with historical control
	Ovilla-Martinez et al. ¹⁵²	no/yes/no	T	GM-CSF mouthwashes	accelerated healing as compared with historical control
CT	Haus et al. ¹⁵³	no/yes/no	T	topical GM-CSF	reduction of duration and severity of mucositis
	lbrahim et al. ¹⁷	no/yes/no	T	GM-CSF mouthwashes	accelerated healing and reduction of severity of oral mucositis
	Cinat et al. ¹⁵⁴	no/yes/no	T	GM-CSF mouthwashes	accelerated healing of oral mucositis
	Lira-Puerto et al. ¹⁵⁵	no/yes/no	T	GM-CSF mouthwashes	accelerated healing of oral mucositis
	Hejna et al. ¹⁵⁸	yes/yes/no	T	GM-CSF mouthwashes vs. PVP-iodine, amphotericin and lidocaine	significant reduction of severity and duration
	Berberoglu et al. ¹⁵⁶	no/yes/no	T	GM-CSF mouthwashes	accelerated healing of mucositis
	Cartee et al. ¹⁵⁹	yes/yes/yes	P	GM-CSF mouthwashes vs. placebo	higher incidence of mucositis in the GM-CSF group
G-CSF					
BMT	Karthus et al. ¹⁶⁰	yes/yes/no	P	G-CSF mouthwashes vs. placebo	lower incidence of severe mucositis
m) Local anesthetics					
CT	LeVeque et al. ¹⁰⁰	no/yes/no	T	benzocaine+mouth coating agent	significant reduction of oral discomfort
RT	Barker et al. ¹⁰¹	yes/yes/yes	P+T	oral hygiene+sucralfate vs. diphenhydramine+kaolin-pectin	no difference
CT+RT	Berger et al. ¹⁶⁷	no/yes/no	T	capsaicin in a candy vehicle	significant temporary pain relief
	Carnel et al. ⁹⁹	yes/yes/yes	T	viscous lidocaine +cocaine vs. dyclonine vs. kaolin-pectin + diphenhydramine+ saline vs. placebo	favored dyclonine
3) Systemically applied pharmacotherapeutics					
n)Agents influencing mucosal proliferation					
Beta carotene					
CT+RT	Mills et al. ¹⁹⁰	yes/yes/no	P	betacarotene or nothing	decreased severity in the treatment
o) Cytoprotectants					
Amifostine					
RT	Bourhis et al. ¹⁸¹	yes/yes/no	P	amifostine or nothing	marked reduction of mucositis (tolerance was poor)
	Koukourakis et al. ¹⁸⁰	yes/yes/yes	P	amifostine vs. saline	significant reduction of mucositis
	Schonekas et al. ¹⁸²	no/yes/no	P	amifostine vs. controls	significant reduction of mucositis
	Wagner et al. ¹⁸⁶	yes/yes/no	P	amifostine or nothing	significant reduction of mucositis
CT+RT	Buntzel et al. ¹⁸³	yes/yes/no	P	amifostine or nothing	sig. reduction of mucositis and xerostomia
	Peters et al. ¹⁸⁴	yes/yes/no	P	amifostine or nothing	no significant difference
	Vacha et al. ¹⁸⁵	yes/yes/no	P	amifostine or nothing	trend towards reduction of mucositis

HD-C	De Souza et al. ¹⁸⁷	no/yes/no	P	amifostine or nothing	significant reduction of mucositis compared with historical control
TBI	Gabriel et al. ¹⁸⁸	no/yes/no	P	amifostine or nothing	significant reduction of mucositis compared with historical control
CT	Fahlke et al. ¹⁸⁹	no/yes/no	P	amifostine or nothing	significant reduction of mucositis compared with control
Glutamine					
CT	Jebb et al. ¹⁴¹	yes/yes/no	P	glutamine or placebo	no difference
Azelastine					
CT+RT	Osaki et al. ¹⁹¹	yes/yes/no	P	Vitamins C+E, glutathione ± azelastine	significant reduction
Allopurinol					
CT	Ahmann et al. ¹⁹⁹	no/yes/no	P	HD-5-FU + IV allopurinol vs. historical control	no difference
	Weiss et al. ²⁰	yes/yes/no	P	allopurinol or nothing	no difference
Uridine					
CT	Seiter et al. ²⁰²	no/yes/no	P	uridine rescue after HD-5-FU	no sig. reduction of mucositis incidence
Propantheline					
CT	Ahmed et al. ¹⁹²	yes/yes/no	P	propantheline vs. placebo	significant lower incidence and severity of mucositis
p) Immunomodulatory drugs					
Pentoxifylline					
BMT	Bianco et al. ²¹³	no/no/no	P	IV pentoxifylline (PTX) prophylaxis	less mucositis compared with control group
	Clift et al. ²¹⁴	yes/yes/no	P	oral PTX vs. placebo	no difference
	Stockschlader et al. ²¹⁵	no/yes/no	P	IV PTX vs. historical controls	significant aggravation
	Attal et al. ²¹⁶	yes/yes/yes	P	oral PTX vs. placebo	no difference
	van der Jagt et al. ²¹⁷	no/yes/no	P	oral PTX vs. historical controls	no difference
CT	Verdieal. ²¹⁹	yes/yes/yes	P	oral PTX vs. placebo	no difference
Indomethacin					
RT	Pillsbury et al. ¹³⁵	yes/yes/yes	P	indomethacin vs. placebo	significant delay of mucositis onset
Immunoglobulines					
CT+RT	Mose et al. ¹⁶⁶	no/yes/no	P	i.m. immunoglobulins	significant reduction in CT+RT patients, no difference in RT
q) Hematopoetic growth factors					
GM-CSF					
CT	Ho et al. ¹⁶⁸	no/yes/no	P	CT+GM-CSF	lower incidence of mucositis
	Archimbaud et al. ¹⁷¹	no/yes/no	P	CT+GM-CSF vs. historical controls	no difference in mucositis incidence
	Chi et al. ¹⁶	yes/yes/no	P	CT+GM-CSF	significant reduction of incidence and severity and duration of mucositis
BMT	Atkinson et al. ¹⁷²	no/yes/no	P	BMT+GM-CSF vs. historical controls	no sig. difference in mucositis incidence
	Nemunaitis et al. ¹⁷⁰	yes/yes/yes	P	myeloablative CT ± GM-CSF	sig. lower incidence of severe mucositis
	Gordon et al. ¹⁶⁹	no/yes/no	P	HD-CT±TBI±GM-CSF	shorter duration of mucositis in TBI+GM-CSF vs. TBI alone
RT	Wagner et al. ¹⁷⁶	no/yes/no	P	RT + GM-CSF vs. historical control	significant lower severity of mucositis
	Makkonen et al. ¹⁷⁷	yes/yes/no	P	sucrafate ± GM-CSF	no difference
	Kannan et al. ²³⁰	no/yes/no	P	RT+GM-CSF	lower incidence of severe mucositis
CT+R	Rosso et al. ²³¹	no/yes/no	P	GM-CSF vs. historical control	sig. lower incidence of severe mucositis
G-CSF					
CT	Gabrilove et al. ¹⁷³	no/yes/no	P	CT+G-CSF vs. historical controls	significant lower incidence and severity of mucositis
	Crawford et al. ¹⁷⁵	yes/yes/yes	P	G-CSF vs. placebo	significant reduced incidence of mucositis
	Pettengell et al. ⁴	yes/yes/no	P	CT±G-CSF	no difference in severe mucositis
	Welte et al. ²³²	yes/yes/no	P	CT±G-CSF	lower incidence of mucositis

RT	Mascarin et al. ¹⁷⁹	yes/yes/no	P	RT±G-CSF	less treatment interruptions only sig. reduced incidence of severe mucositis
	Schneider et al. ¹⁷⁸	yes/yes/yes	P	RT±G-CSF	
BMT	Locatelli et al. ²³³	no/yes/no	P	BMT±G-CSF	no difference
r) Antiviral agents					
Acyclovir					
CT+RT	Bublely et al. ⁹⁵	yes/yes/yes	P	acyclovir vs. placebo	no impact upon incidence and severity of mucositis
BMT	Woo et al. ⁹⁴	no/yes/no	P	acyclovir prophylaxis	no impact upon incidence and severity of mucositis
	Epstein et al. ⁹³	no/yes/no	P	acyclovir prophylaxis	no impact upon incidence and severity of mucositis

RT = Radiotherapy

CT = Chemotherapy

BMT = Bone Marrow Transplantation

P/T = Prevention or Treatment

HD-CT = High-dose Chemotherapy

TBI = Total Body Irradiation

含嗽剤系	食塩水	NaCl 9g 水1000ml	NaCl9g を水1000mlに溶かす	含嗽水	口腔ケア介入が困難な程の重症口内炎、口腔乾燥	1日5回～8回、頭頸部領域の放射線化学療法、造血幹細胞移植時の重症口内炎に使う。口内炎で疼痛が強い場合も、粘膜の刺激が少なく含嗽できる。
	ハチアズレ	ハチアズレ5包/日	1回2gを水、微温湯100mlに溶かす(2%重曹水)	含嗽水	手術周術期の口腔ケア、咽頭炎、扁桃炎、口内炎	1日5回～8回、一般的な軽度の口内炎、粘膜炎に使う 粘膜保護、創部治癒促進作用があるが、消毒作用はない。
	イソジンガーゲル	30ml 1本	2～4ml 水60mlに希釈(約30倍希釈)	含嗽水	咽頭炎、扁桃炎、口内炎の感染予防、消毒	1日5回～8回、含嗽剤で消毒作用がもっとも強い。エタノールが含まれており、口内炎、咽頭炎が強いときはアルコール刺激が強く注意が必要。
	オキシドール	オキシドール3%標準	口腔内局所消毒時は2～3倍希釈 洗口時は10倍から20倍希釈	含嗽水	口腔粘膜消毒、口内炎洗口、舌苔	1日5回～8回、もしくは口腔内清掃処置時 口腔粘膜出血、口腔乾燥による痂皮付着、舌苔の付着時の口腔清掃または洗口に使う。痂皮除去時の剥離を容易にする。
	アイスボール	水	氷皿に水を入れ冷凍庫で氷玉つくる	氷玉	放射線または化学療法による口腔粘膜炎	1日5回～8回氷玉を使って、口腔内をクーリング。 口腔内で、1回に3個から5個をゆっくり口腔内で溶かし飲み込む。 注意 ハチアズレを氷らすと苦いので、ハチアズレは入れない
	食塩水・キシロカイン	NaCl 9g 水1000ml ※ 4%キシロカイン5ml、10ml、15ml	食塩水に対してキシロカインを添加	含嗽水	放射線または化学療法による口腔粘膜炎、咽頭炎、食道炎	放射線性口内炎、化学療法による口内炎の疼痛、咽頭炎による嚥下痛に使う。食事の口内痛は毎食前(直前)に含嗽する。(これは、グリセリンの味が嫌いな患者に使用するとよい) 1回20mlを口腔内に含みゆっくり口腔内でぐちゅぐちゅ含嗽2分間。
	ハチアズレ・グリセリン	ハチアズレ5包 グリセリン60ml 水500ml	ハチアズレ5包 グリセリン60ml を水500mlに溶かす	含嗽水	口腔内乾燥症、放射線治療による唾液分泌減少時の口腔乾燥	1日5～8回 口腔乾燥があり、かつ 口内炎、咽頭炎発症時に使用する。グリセリンの味が少し甘い。疼痛ある時は、キシロカイン入りの含嗽に変更したり、併用する。
	ハチアズレ・グリセリン・キシロカイン	ハチアズレ5包 グリセリン60ml 水500ml ※ 4%キシロカイン5ml、10ml、15ml	上の含嗽水に対してキシロカインを添加	含嗽水	口腔内乾燥症、放射線治療による唾液分泌減少時の口腔乾燥	放射線性口内炎、化学療法による口内炎の疼痛、咽頭炎による嚥下痛に使う。食事の口内痛は毎食前(直前)に含嗽する。 1回20mlを口腔内に含みゆっくり口腔内でぐちゅぐちゅ含嗽2分間

その他	アルロイドG	アルロイドG 10ml~20ml/ 1回	消化性潰瘍治療薬	内用液	食道癌、喉頭癌、下咽頭の放射線治療の咽頭粘膜炎	放射線性口内炎、化学療法による咽頭炎による嚥下痛がある場合 粘膜保護作用、止血作用をもつ。食前使用で咽頭痛緩和できる場合もある。
	アズノール・キシロカイン軟膏	アズノール軟膏5g キシロカインゼリー1ml	キシロカインゼリー1本30mlとアズノール軟膏150gを混合する	軟膏	口唇部、頬粘膜部の放射線、化学療法時の粘膜炎	口唇など口腔粘膜炎に直接塗布する。持続時間は10分から15分と短い。口内炎が限局し、局所的に使用したい場合に有効。
市販品	ハイザック	舌表面にスプレーで噴霧もしくは溶液を舌表面に綿球で塗布	口臭予防剤	口腔内噴霧または塗布	舌苔が多く口臭が強い場合または終末期の口呼吸による口臭	舌の表面につく細菌が分解してできる揮発性硫化水素を亜鉛により分解する。口腔内に腫瘍が増大し、組織壊死によるにおいが強い場合もそれなり効果がある。1日3回くらいの使用で口臭コントロール可能。
	オーラルバランス	チューブより適量	市販口腔粘膜ゲル状保湿剤	口腔粘膜塗布	頭頸部がん放射線治療後または大量化学療法後の口腔乾燥、ターミナル期の口腔乾燥症状	口腔内乾燥が強い場合、保湿時間がもっとも長く数時間もつ。放射線による口腔乾燥に効果的。キシリトールの甘みがある。口腔内で抗菌的に作用するラクトフェリン成分が入っている。
	サラジェン	15mg/3回 (1錠5mg)	口腔乾燥症状改善薬	錠剤	頭頸部の放射線治療に伴う口腔乾燥症状の改善	1回5mgを1日3回、食後に経口投与する。投与後1時間ぐらいで唾液分泌促進される 6~7割の患者に口腔内乾燥症状の軽減ある。副作用は発汗。
	サンスターバトラーSG 保湿ジェルスプレー	スプレーより適量を直接口腔内に噴霧	口腔乾燥症状の緩和	口腔内噴霧または塗布	頭頸部がん放射線治療後または大量化学療法後の口腔乾燥、ターミナル期の口腔乾燥症状	口腔乾燥が強いときに使用。ジェルと違い、スポンジや指につけて塗布する手間がいない。保湿成分はトルナールという保湿成分。保湿時間は約30分から1時間ほど。

Summary of Evidence-based Clinical Practice Guidelines for Care of Patients with Oral and Gastrointestinal Mucositis (2005 Update)

ORAL MUCOSITIS (口腔粘膜炎)	
FOUNDATIONS OF CARE (口腔ケアの基礎)	
前回のガイドライン	変更または新しいガイドライン
化学療法や放射線治療による口腔粘膜炎を軽減させるように患者教育を含めた口腔ケアプロトコルが使われるべきである。	化学療法や放射線治療による口腔粘膜炎を軽減させるために、口腔ケアプロトコルには患者とスタッフの教育がふくまれていなければならない。プロトコル策定には、多職種の専門的な視点が必要であり、口腔ケアやその教育プロトコルの効果が評価されるべきである 口腔ケアプロトコルは歯ブラシについて、普段使用する歯ブラシより柔らかい毛先の歯ブラシに変える事に言及しなくてはならない。
造血幹細胞移植を受ける患者は口腔粘膜炎の疼痛に対する治療選択としてモルヒネを使った自己制御式鎮痛法 (PCA) を推奨する	変更なし
RADIATION THERAPY – PREVENTION (放射線治療 – 予防)	
前回のガイドライン	変更または新しいガイドライン
なし	スクラルフェートを放射線性の口腔粘膜炎の予防に使うのは推奨できない
なし	抗菌性の口内錠 (トローチ) は放射線性口腔粘膜炎に使うことを推奨しない
粘膜障害を軽減するために、正中放射線ブロックや3次元放射線治療治療を推奨する	変更なし
中等度の照射を受ける頭頸部がん患者の放射線性口腔粘膜炎の予防にベンジダミン (benzydamine) の使用を推奨する	変更なし

放射線治療中の頭頸部がん患者の口腔粘膜炎予防にグルコンサンクロルヘキシジンは使われるべきではない	変更なし
STANDARD-DOSE CHEMOTHERAPY—PREVENTION (標準的な用量の化学療法—予防)	
前回のガイドライン	変更または新しいガイドライン
5FUボラス投与を受ける患者には、口腔粘膜炎を予防するために30分間のクライオセラピーを推奨する 同様にエダトレキセートのボラス投与を受ける患者の粘膜炎を軽減させるために20から30分のクライオセラピーをおこなうべきである	変更なし
アクシロビルと同様の作用薬類を口腔粘膜炎予防のためにルーチンに使用することは推奨できない	変更なし
STANDARD-DOSE CHEMOTHERAPY—TREATMENT (標準的な用量の化学療法—治療)	
前回のガイドライン	変更または新しいガイドライン
クロルヘキシジンは広範の口腔粘膜炎に使用すべきではない	変更なし
HIGH-DOSE CHEMOTHERAPY WITH OR WITHOUT TOTAL BODY IRRADIATION PLUS HEMATOPOIETIC CELL TRANSPLANTATION—PREVENTION 全身放射線照射(あり・なし)の大量化学療法プラス造血幹細胞移植—予防	
前回のガイドライン	変更または新しいガイドライン
なし	自己移植治療で大量化学療法と全身照射を受ける血液系悪性腫瘍の患者では、ケラチノサイト成長因子-1 (Keratinocyte Growth Factor-1 : Palifermin)を前処置の3日間と移植直後3日間に60 µg/kg/dayの用量を口腔粘膜炎予防のため

	に投与することが推奨される
なし	大量メルファラン投与を受ける患者には、口腔粘膜炎予防のためにクライオセラピーをおこなうことが推奨される
造血幹細胞移植治療を受ける患者で、口腔粘膜炎予防のためにペントキシフィリン (pentoxifylline : 脳循環代謝改善薬) を使うことは推奨できない	変更なし
低エネルギーのレーザー治療は、高価な器機であるす、その使用には特別な訓練を受けなくてはならない。術者の技量により治療の成績にばらつきがあり、臨床研究が実行しづらいし、施設間の比較が困難である。しかし、低エネルギーのレーザー治療のエビデンス収集に非常に興味を持って見守るべきであろう。レーザー治療に関する必要な技術と訓練実施が可能な施設に対し、口腔粘膜炎の発症頻度、大量化学療法や造血幹細胞移植前の化学放射線療法に対に関連する疼痛を軽減する臨床研究をおこなうべきである。	変更なし
GASTROINTESTINAL MUCOSITIS (消化管粘膜炎)	
RADIATION THERAPY—PREVENTION (放射線治療 - 予防)	
前回のガイドライン	変更または新しいガイドライン
なし	アミフォスチン (最小容量 340 mg/m ² 以上) が、直腸癌の標準的な放射線治療で放射線性直腸炎を予防するかもしれない
経口 500 mg のサルファサラジン (Salfasalazine) 2回・日の内服は、骨盤に外照射の放射線性の腸疾患の発症率や重症度を軽減する可能性がある	変更なし
経口スクラルフェートは外照射で骨盤内腫瘍治療している患者の急性下痢症状を予防しな	変更なし

<p>い。また偽薬使用群と比較すると、直腸出血を含む消化管に起こる副作用と関連性があると考えられる。そのため協議会は、経口スクラルフェートの服用を推奨しない</p>	
<p>5アミノサイクリン酸 (5-amino salicylic acid) とそのその関連物質 (メザラジン) とオルザラジン (olsalazine) は上部消化管の粘膜炎に使われるべきではない。</p>	<p>変更なし</p>
<p>RADIATION THERAPY—TREATMENT (放射線治療—治療)</p>	
<p>前回のガイドライン</p>	<p>変更または新しいガイドライン</p>
<p>スクラルフェート・エネマス (enemas) は大腸出血のある慢性放射線性腸炎患者の症状緩和に効果があると考えられるので、推奨できる。</p>	<p>変更なし</p>
<p>STANDARD-DOSE AND HIGH-DOSE CHEMOTHERAPY—PREVENTION</p>	
<p>前回のガイドライン</p>	<p>変更または新しいガイドライン</p>
<p>シクロフォスファミド (cyclophosphamide)、メソトレキセート (methotrexate)、そして5FU、あるいは葉酸系抗がん剤を併用または併用しない5FU投与に伴う、経皮的胃痛の予防にラニチジン (ranitidine) またはオメプラゾルが有効である。</p>	<p>変更なし</p>
<p>なし</p>	<p>グルタミンの全身投与が消化管粘膜炎の予防に使われることを推奨しない</p>
<p>STANDARD-DOSE AND HIGH-DOSE CHEMOTHERAPY—TREATMENT</p>	
<p>前回のガイドライン</p>	<p>変更または新しいガイドライン</p>
<p>ロペラミドが、標準的な用量の化学療法、ま</p>	<p>変更なし</p>

<p>たは造血幹細胞移植時の大量化学療法による下痢をコントロールできない場合は、少なくとも 100 µg オクトレオイド (octreotide) を筋肉注射で 1 日 2 回実施すべきである。</p>	
<p>COMBINED CHEMOTHERAPY AND RADIATION THERAPY—PREVENTION</p>	
<p>前回のガイドライン</p>	<p>変更または新しいガイドライン</p>
<p>アミフォスチン (amifostine) は非小細胞癌の放射線併用の化学療法や、放射線治療に伴う食道粘膜炎を軽減するのに有効であり、これを推奨する。</p>	<p>変更なし</p>

分子標的治療薬	商品名	適応	口腔有害事象	発症頻度
Trastuzumab	ハーセプチン	既治療HER2陽性転移性乳癌（単独投与）	口内炎、味覚障害	10%以上
		初回HER2陽性進行乳がん（タキソール併用）		
		術後補助化学療法		
Imatinib mesylate	グリベック	手術不能・転移性GIST	味覚障害、口腔乾燥	1-10%
Geftinib	イレッサ	殺細胞剤不応進行・転移性NSCLC		
Cetuximab	アービタックス	EGFR陽性イリノテカン不応転移性大腸癌	口内炎	10%以上
		局所進行扁平上皮頭頸部癌への放射線治療併用		未承認
Bevacizumab	アバスチン	初回転移性大腸癌（5FU併用）	口内炎、味覚異常	10%以上
		（転移性大腸癌全般へ適応拡大）		
		進行NSCLC初回治療（白金製剤レジメン併用）		
Erlotinib	タルセバ	既治療進行NSCLC	口内炎	10%以上
		進行膵癌初回治療（ジェムザール併用）		
Sorafenib	ネクサバル	進行腎細胞癌	口内炎	1-10%
Everolimus	アフェニトール	根治切除不能又は転移性の腎細胞癌	口内炎	40%以上
Sunitinib maleate	スーテント	進行腎細胞癌	口内炎、味覚障害、舌痛	10%以上
		Imatinib mesylate不応GIST		
Rituximab	リツキサン	CD20陽性の低悪性度又は濾胞性B細胞性非ホジキンリンパ腫、マントル細胞リンパ腫	口内炎	1-10%
Bortezomib	ベルケード	再発又は難治性の多発性骨髄腫	口内炎、粘膜潰瘍、口腔乾燥、味覚障害	1-10%
Dasatinib	スプリセル	イマチニブ抵抗性の慢性骨髄性白血病	口内炎、味覚障害	1-10%
		再発又は難治性のフィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病		