

肝動注化学療法を受ける患者の口内炎の実態と

ポラプレジンク含嗽の有用性

東病棟 8階 ○猪村理果 石井あかね 千代恵子 東病棟 9階 河辺巳知子

key word : 肝動注化学療法、口内炎予防、
ポラプレジンク含嗽

I. はじめに

肝細胞がんは日本における悪性腫瘍死亡の第3番目に多い原因である。肝切除や局所治療の対象とならない進行肝細胞がん症例に対しては、近年肝動注化学療法が試みられている。この治療は肝動脈内にカテーテルを留置し、カテーテルを経て抗がん剤を肝内に直接注入する治療である。全身化学療法と比較して高濃度の薬剤を肝臓に分布させ治療効果を高めるとともに、全身に分布する薬剤の濃度を低くすることで副作用を軽減させる可能性があるともいわれている。わが国で行われる進行肝細胞がんに対する化学療法の90%はこの投与方法であり当院消化器内科でも積極的にこの治療を行っている。投与薬剤は主にフルオロウラシル(以下5-FU)が用いられる。5-FUは副作用として、粘膜障害を高頻度に引き起こすことが知られている。なかでも、口内炎はいったん発生すると患者の苦痛は大きく、食欲不振や食事摂取量の低下をきたし、日常生活のコミュニケーションにも苦痛を感じ、活動性も低下する。結果として患者のQOLを低下させる要因になる。また、口内炎の治癒には比較的長い期間を要し、治療の中断や延期の原因となる。

我々の行った先行研究においては、口内炎発生予防としてアロプリノールPANA含嗽を行っていても、患者の半数以上に口内炎の発生を認めた。全身化学療法時の口内炎ケアに関する研究は数多く発表されているが、肝動注化学療法の口内炎発生に関する文献は検索した限りでは存在せず、標準的な口腔ケアも明らかでない。そこで、今回、フリーラジカル除去と創傷治癒促進作用、抗潰瘍作用、抗炎症作用に対する効果が期待されている亜鉛含有製剤であるポラプレジンク(プロマックTM)を用いた含嗽薬を作成し、これが肝動注化学療法を受ける患者の口内炎予防に寄与するかを検討した。同時に、口内炎発生の実態を明らかにすることで、口腔内の状態にあわせた看護の提供、さらには治療継続に向けての発生予防など患者教育の一助とすることを目的として本研究を行った。

II. 研究方法

1. 対象：当病棟に入院し、5-FUを用いた肝動注化学療法を受ける進行肝細胞がん患者のうち、得られた

データを看護研究に利用することを同意した患者

2. 調査期間：2007年4月1日～2008年7月31日

3. 研究デザイン：準実験研究

4. データ収集方法

1) データ収集期間：肝動注化学療法の第1クール期間中(28日間)。当科における肝動注化学療法とは5-FUをインヒューザーポンプを用いて、第1週と第2週にそれぞれ120時間持続的に肝動脈内留置カテーテルより5-FU330mg/m²/日(最大500mg/日)を投与し、インターフェロンを4週間併用するものを1クールとする。

2) 口腔ケアの方法：過去の報告を参考にプロマックTM入り含嗽薬(アルギン酸ナトリウム(以下アルロイドGTM)45ml+精製水5mlにプロマックTM150mgを溶解)を作成し、対象を無作為に2群に分け、プロマック群ではプロマックTM入り含嗽薬を、アルロイドG群ではアルロイドGTM50mlをそれぞれ1日4回(食後3回と眠前)に分けて、口腔内に含み、口腔内全体に浸透させた後嚥下させた。

3) データ収集方法：治療中毎日(但し、第3週以降の治療が外来通院に移行した患者は来院日に合わせ週1～3回)、当病棟看護師が口腔内を観察し、口唇・口内炎の有無、程度をOAG(Oral assessment guide)・CTCAEv3.0(有事事象共通用語基準v3.0日本語訳JCOG/JSCO版)(表1)を用いて客観的評価とした。さらに味覚変化・食欲不振・口腔内・口唇の痛みなどの症状に関して独自のアンケート用紙を患者に毎日記載してもらい、主観的評価とした。

4) 分析方法：口内炎や自覚症状など、発生頻度の割合を χ^2 検定で解析し、 $p < 0.05$ を有意差ありとした。統計ソフトはStat view ver5.0を使用した。

5. 倫理的配慮：対象者に書面を用いて、研究の主旨を説明し、参加は自由意志であり、協力の有無で不利益にならないこと、本研究以外にはデータを使用しない事を説明し、同意を得た。また、個人が特定されないように配慮した。これは金沢大学臨床研究審査委員会の承認を得た。

III. 結果

1. 対象の背景：B型肝硬変およびC型肝硬変などを背景に進行性肝細胞がんを発症し、肝動注化学療法

法を施行した患者 28 名(男性 24 名、女性 4 名)。Child-Pugh 分類は A 19 名、B 7 名、C 0 名、平均年齢 64.1(50~76)歳であった。対象をプロマック群、アルロイド G 群、各々 14 名に振り分けた。対象 28 名中、疾患の悪化から治療を中断したアルロイド G 群の 2 名を除く 26 名を解析の対象とした。

2. 口内炎が発生した患者は 26 名中 16 名であった。プロマック群は 14 名中 6 名(42.9%)で、アルロイド G 群は 12 名中 10 名(83.3%)で、有意に口内炎の発生頻度が少なかった($p=0.0344$)。26 名中の口内炎の程度は、grade0/1/2/3 が 10/7/7/2 名であった。プロマック群では 14 名中 grade0/1/2/3 が 8(57.2%)/3(21.4%)/3(21.4%)/0 名、アルロイド G 群では 12 名中 grade0/1/2/3 が 2(16.7%)/4(33.3%)/4(33.3%)/2 名(16.7%)で、プロマック群では重症例を認めなかった(表 2、図 1、図 4)。
3. 口内炎は 1 名を除く全ての患者が 5~16 日目に発生していた。治療開始後 1 週目、2 週目、3 週目、4 週目とそれぞれに発生した患者は 3(18.8%)/10(62.5%)/2(12.5%)/1(6.2%)名であった。口内炎が発生した患者の総数は治療開始後 8 日目から多くなり、17 日目から減少を認めた(図 2)。
4. 口唇炎が発生した患者は 26 名中 15 名(57.7%)で、発生頻度は両群に有意差はなく口内炎の発生とも関連は認めなかった。口唇炎のスコアは 1/2/3 が 11/10/5 名であった(表 3)。スコア 3 の口唇炎が発生した患者 5 名全員が食事摂取量の低下を認めた。
5. 味覚変化を認めた患者は 26 名中 11 名(42.3%)で、発生頻度はプロマック群、アルロイド G 群間に有意差はなく、口内炎の発生との関連は認めなかった(表 2)。
6. 食欲不振をきたした患者は 26 名中 24 名(92.3%)

で、プロマック群、アルロイド G 群に有意差はなかった。食欲不振出現時期は様々であり、治療開始 1 日目から最終日 28 日目まで、どの時期でも食欲不振を認める患者の総数に差がなかった(表 2、図 3)。

7. grade2 以上の口内炎が出現した患者は 26 名中 9 名で、うち 8 名(88.9%)で食事摂取量が低下した。一方、口内炎が grade1 以下であった 17 名のうち食事摂取量が低下した患者は 5 名(29.4%)であった。口内炎の程度が grade2 以上の患者において有意に食事摂取量が低下する割合が多かった($p=0.0039$) (表 4、図 5)。
8. 体重減少に関しては 26 名中 20 名で体重減少を認めた。中央値は -2.1kg、最高で -5.7 kg の体重減少した症例も認めた。

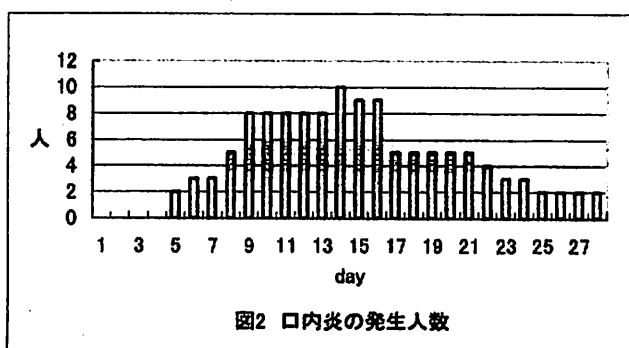
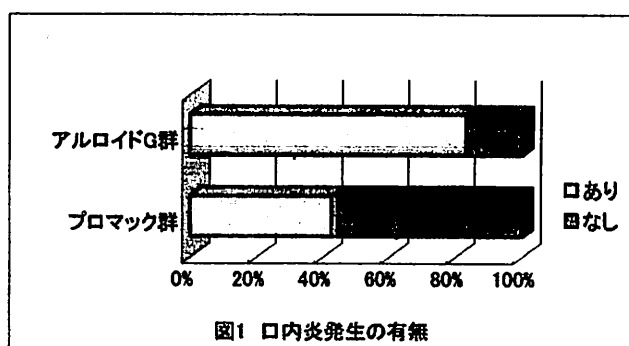


表1 アセスメントシート抜粋
【OAG】

	スコア		
	1	2	3
口唇	なめらかなピンク色湿润	乾燥亀裂	潰瘍または出血

【OTCAE v30】

	grade0	grade1	grade2	grade3	grade4
口内炎	なし	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	生命を脅かす
味覚変化	なし	味覚変化はあるが食事に影響なし	味覚変化が食事に影響する 嫌な味がする、味覚の喪失	-	-
食欲不振	なし	食習慣の変化を伴わない 食欲低下	顕著な体重減少や栄養失調を伴わない 摂取量の変化経口栄養剤による補充を要する	顕著な体重減少または栄養失調を伴う 静脈内輸液/経口栄養を要する	生命を脅かす

IV. 考察

口内炎予防に対する当病棟の口腔ケアはアロプリノール PANA 含漱の励行及び口内炎の有無の観察を行っていた。しかし、患者の口腔内を共通の指標でアセスメントしておらず、客観性に欠ける部分があった。看護師間で客観的評価が行えていなかったために口内炎の早期発見が出来ず、発見しても対処が遅れ、重症化するケースが度々あった。丸山は「口腔ケアは単なる看護ケアではなく、治療的看護である認識が必要であり、基本的な手技や評価法に統一が必要である。」¹⁾と述べている。また、足利は「口腔粘膜障害のアセスメントとケアにおいて、最も重要なことは口をよくみることである。」²⁾と述べている。今回、共通アセスメントシートを用いて研究者を中心に毎日患者の口腔内をアセスメントしたことで客観的な結果を得ることができ、かつ患者への個別的な配慮や治療継続への励ましを行うことができた。同時に、患者に粘膜障害の副作用についてのアンケートを毎日記載してもらうことで、患者のセルフケアへの意識向上にもつながると考えられる。

現在、化学療法に伴う口内炎に対して唯一予防的効果が明らかとされている口腔ケアはクリオセラピーが挙げられる。しかし、肝動注化学療法では5-FUを持続投与するため、これは非現実的である。一方、ポラプレジック(プロマックTM)は亜鉛含有製剤であり、胃潰瘍の治療薬としてその効果が期待されているだけではなく、近年では亜鉛が持つ薬理作用から、味覚障害、胃以外の粘膜病変や障害された口腔粘膜の再生に対する効果も期待されている。今回、ポラプレジック(プロマックTM)含嗽薬を使用することで口内炎の発生を減少させる事ができた。さらに、アルロイドG群では2名が grade3 までの口内炎を来たしたのに対して、プロマック群では grade2 までであった。症例数が少ないためさらなる検討が必要であるが、ポラプレジック(プロマックTM)含嗽が口内炎の重症化を防ぐ可能性が示唆された。

口腔粘膜障害の出現は口腔粘膜上皮の細胞周期と関連しており、一般に抗癌剤投与後 2~10 日で発生すると言われている。今回の調査では、口内炎は治療開始 5~16 日目で発生し、口内炎が発生した患者の総数をみると 8 日目から多くなり 17 日目から減少傾向にあった。これは、5-FU の投与期間が 12 日間と持続しているため、一般的に言われている口内炎発生時期より遅延して発生したと考えられる。このことから、治療開始時から約 3 週間は口内炎予防のための含嗽の継続が必要であると考えられた。

口唇炎は両群に有意差はなかったが、全体の半数以上の患者に出現し、潰瘍または出血を認める口唇炎が出現した患者は 5 名認め、その全員が食事摂取量の低下を認めた。このことから、口唇炎は重症化すると食欲低下やさらには食事摂取量の低下をきたすといえる。また、美容的観点からも治療意欲に関連するとも考えられる。現在口腔ケアとして口唇に着目した文献はないが、この結

果をふまえて、今後は口腔ケアとともに口唇にも注目し予防的ケアを行っていく事が必要であると考えられた。

食欲不振は 9 割以上の患者に出現し、出現時期や持続期間は様々であった。しかし、食事摂取量低下を認める食欲不振が出現した患者で口内炎が grade2 以上の患者と grade0/1 の患者を比較すると、有意に grade2 以上の患者が多かった。軽度の口内炎は食事摂取量にあまり影響しないが、重症化すると食事摂取量に影響していく事が予測された。また体重減少を来たした患者が 8 割近く見られ、体重増加した患者も腹水貯留や浮腫などに伴う見かけ上の体重増加であると考えられ、栄養状態の低下が推測された。口腔内の変化を早期に捉え、全身状態が悪化しないよう早期に対処していく事が重要である。

肝がんは化学療法の効果が得られにくいといわれている。一回の化学療法では治療の効果が得られることは少なく、患者は長期的に治療を継続していかなければならない。副作用を最小限に抑え、患者の QOL を低下させないように、本研究の結果を元に適切な含嗽薬の選択や含嗽方法の徹底、今回行えなかった感染予防としてブラッシング指導の実施や口内炎予防に関するパンフレット作成を行うなど、患者教育の向上を目指していきたい。

V. 結論

1. 口腔内を共通のスケールを用いて評価することで、患者の口腔内を客観的に捉えることができた。
2. 肝動注化学療法を受ける患者においてポラプレジック含嗽は口内炎発生が有意に低く、発生しても重症度が低い傾向にあり、口内炎予防に有用である。
3. 口内炎の出現時期は治療開始 5 日目~16 日目が多く、予防的な含嗽は 3 週間必要である。
4. 口唇炎は口内炎の有無に関わらず 6 割近くの患者に見られ、重症化すると食事摂取量の低下をきたした。
5. grade2 以上の口内炎が出現している患者のほとんどが食事摂取量の低下をきたした。

引用・参考文献

- 1) 丸山征四郎：ICU におけるオーラルケアー口腔ケアのスタンダードの確立をめざして一、メディカ出版、2000。
- 2) 足利幸乃：消化器がん化学療法と看護、メディカ出版、p135-141、2002。
- 3) 日本肝癌研究会肝癌追跡調査委員会：I. 化学療法、「第 17 回全国原発性肝癌追跡調査報告 (2002~2003)」日本肝癌研究会、p67-68、2006
- 4) 古賀友美：がん化学療法の看護⑧口内炎、月刊ナーシング、23(13)、2003。
- 5) 佐々木常雄：癌化学療法 副作用対策とベスト・プラクティス、照林社、p.25-27、p100-103、2004。
- 6) 福島雅典：がん患者の心身をサポートする「化学療法」のケア、医学芸術社、2002。

- 7) 小峰幸子等：ポラプレジック含嗽療法の実用による舌および口腔粘膜異常の改善, 医薬ジャーナル, 38(10), 2002.
- 8) 上紺屋憲彦等：放射線照射時の口腔粘膜障害予防と亜鉛, 治療, 87, 別冊, 2005.
- 9) 築山舞：インターフェロン併用肝動脈内注入化学療法を受けた患者の味覚変化と食事嗜好, 第39回看護研究発表集録, p137-140, 2007.

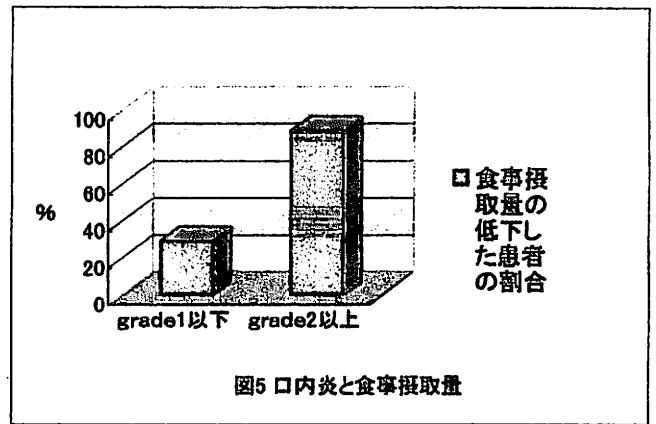
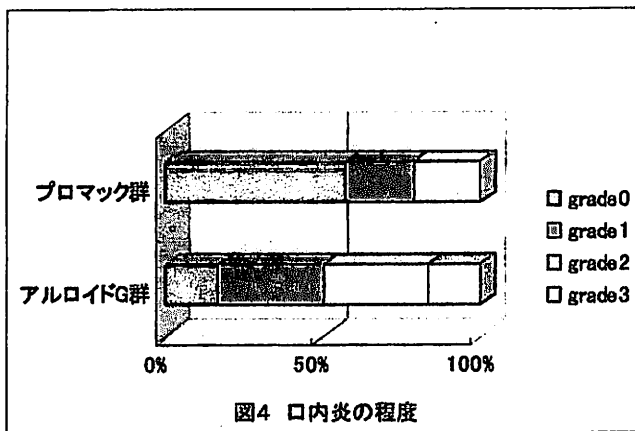
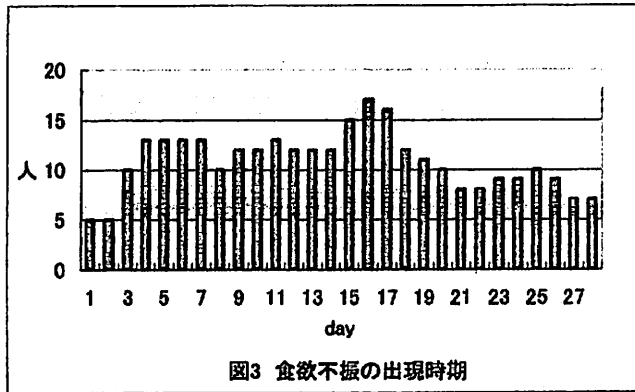


表2 両群の副作用の有無

		あり (人)	なし (人)	χ^2 検定 p値 ※有意差あり
口内炎	プロマック(n=14) アルロイドG(n=12)	6 10	8 2	※0.0344
口唇炎	プロマック(n=14) アルロイドG(n=12)	9 6	5 6	0.46
味覚変化	プロマック(n=14) アルロイドG(n=12)	5 5	9 7	0.95
食欲不振	プロマック(n=14) アルロイドG(n=12)	12 12	2 0	0.17

表3 副作用の程度

	プロマック群(n=14)				アルロイドG群(n=12)			
	grade0	grade1	grade2	grade3	grade0	grade1	grade2	grade3
口内炎の程度(人数)	8	3	3	0	2	4	4	2
味覚変化(人数)	9	1	4	0	7	3	2	0
食事摂取量低下(人数)	2	5	5	2	0	6	3	3
口唇炎(人数)	スコア1	スコア2	スコア3		スコア1	スコア2	スコア3	
	5	6	3		6	4	2	

表4 口内炎に伴う食事摂取量低下の有無

		食事摂取量低下		χ^2 検定 p値 ※有意差あり
		あり	なし	
口内炎	grade2以上 (n=9)	8	1	* 0.0039
	grade1以下(n=17)	5	12	