

口渇誘発薬が小児患者における化学療法による口内炎発生の危険性を増大させる可能性がある

成橋和正^{†1}, 稲木正樹^{†1}, 大谷嘉奈子^{†2}, 古川裕之^{†2}, 安田幸代^{†1},

清水 栄^{†1}, 鈴木永雄^{†1}, 横川弘一^{†2}, 小泉晶一^{†3}, 宮本謙一^{*†2}

金沢大学大学院自然科学研究科医療薬学専攻^{†1}

金沢大学医学部附属病院薬剤部^{†2}

金沢大学大学院医学研究科血管発達病態学小児科学講座^{†3}

Xerostomia-Inducing Drugs Could Increase Chemotherapy-Associated Mucositis in Pediatric Patients

Kazumasa Naruhashi^{†1}, Masaki Inaki^{†1}, Kanako Ohtani^{†2}, Hiroyuki Furukawa^{†2},

Sachiyo Yasuda^{†1}, Sakae Shimizu^{†1}, Nagao Suzuki^{†1}, Koichi Yokogawa^{†2},

Shoichi Koizumi^{†3} and Ken-ichi Miyamoto^{*†2}

Division of Pharmacy and Health Sciences, Graduate School of Natural Science and Technology,

Kanazawa University^{†1}

Department of Pharmacy, Kanazawa University Hospital^{†2}

Department of Pediatrics, Angiogenesis and Vascular Development,

Graduate School of Medical Science, Kanazawa University^{†3}

[Received June 10, 2002
Accepted September 15, 2002]

To elucidate the effect of the concomitant usage of other drugs on the occurrence of mucositis during and after chemotherapy, we investigated prescriptions for pediatric patients with hematological cancers at Kanazawa University Hospital, focusing particularly on drugs that have an adverse effect of xerostomia.

The patients were divided into two groups consisting of methotrexate-treated (MTX group) and other-anticancer-drug-treated patients (non-MTX group). The occurrence of mucositis in the MTX group was significantly higher than in the non-MTX group.

In the MTX-group, the number of concomitantly used drugs during a one-week period after chemotherapy was 6.18 in patients with mucositis and 2.95 in patients without mucositis. In the non-MTX group, there were 3.38 or 3.56 concomitantly used drugs in patients with or without mucositis, respectively.

The concomitant drugs were divided into xerostomia-inducing and non-xerostomia-inducing drugs and thereafter were classified into pharmacological groups. The occurrence of mucositis was higher among patients using xerostomia-inducing drugs than among those using non-xerostomia-inducing drugs with an exception of diuretics, and this tendency was more prominent in the MTX group than in the non-MTX group. It was recently documented that mucositis was significantly associated with xerostomia during 5-fluorouracil chemotherapy. Therefore, it is assumed that the concomitant usage of xerostomia-inducing drugs reduced the saliva flow, leading to mucositis.

^{†1} 石川県金沢市宝町13-1 ; 13-1, Takara-machi, Kanazawa-shi, Ishikawa, 920-0934 Japan

^{†2,3} 石川県金沢市宝町13-1 ; 13-1, Takara-machi, Kanazawa-shi, Ishikawa, 920-8641 Japan

We conclude that the concomitant use of xerostomia-inducing drugs is one of the factors that influence the occurrence of mucositis during chemotherapy with MTX and other anticancer agents. It is recommended that the use of xerostomia-inducing drugs should thus be avoided as much as possible to decrease the occurrence of mucositis during chemotherapy.

Keywords — xerostomia, concomitantly used drugs, chemotherapy, mucositis, methotrexate, side effects

緒 言

造血器疾患患者に対する化学療法での抗癌剤投与は避けられない。金沢大学医学部附属病院小児科病棟の入院患児の約2/3は白血病や悪性リンパ腫などの造血器疾患患者であり、メトトレキサート(メソトレキセート®)(MTX)をはじめとする種々の抗癌剤による化学療法が行われている¹⁾。化学療法時には、口内炎、悪心・嘔吐、脱毛、浮腫などの副作用発現が問題となり、小児患者はもちろん、看護にあたる親族が受ける肉体的、精神的苦痛は大きく、患者の quality of life (QOL) が著しく低下することがある。口内炎はMTXをはじめとするDNA合成に影響を及ぼす抗癌剤の投与により高頻度に発生する副作用であり、化学療法施行時の口内炎の発現は、治療を制限する投与量規制因子となり十分な治療が制限されることがある。化学療法における口内炎の発生、あるいは、その予防に関する研究は多くなされている。抗癌剤誘発口内炎は、抗癌剤により産生されたフリーラジカルが口腔内粘膜に酸化的ストレスを与えるために発症する primary 口内炎、抗癌剤投与による白血球の減少により易感染性が増すことにより発症する secondary 口内炎に大別される²⁾。これら発症機序に基づき、フリーラジカル消去作用のあるアロプリノール含嗽液、消毒作用のあるポビドンヨード含嗽液が予防に用いられており、その有効性は当院³⁾を含めた多施設⁴⁻⁷⁾より報告されている。口腔内冷却により局所的な血管収縮・血流低下をさせ、口腔粘膜への抗癌剤移行量を低下させ口内炎の発生を予防するオーラルクライオセラピーも有効性が示されている⁸⁾。また、白血球増加を目的にヒト顆粒球コロニー刺激因子(G-CSF)製剤が使用されることがあるが、口内炎に対しても重篤度を有意に軽減する⁹⁾。抗癌剤の中でもMTXは口内炎発生頻度が高く、その投与量や血中濃度と口内炎発症に関連があるといわれており、大量MTX療法では重炭酸や利尿薬によるMTX排泄促進や、血中MTX濃度を指標としたホリナート救援により副作用の軽減がされている。しかしながら、このような積極的介入にもかかわらず、口内炎の発生に対する確実な対策は確立されていないのが現状である。他にも、悪性腫瘍の種類、患者の年齢、口腔健常度¹⁰⁻¹²⁾、唾液中ア

ルブミン濃度¹³⁾などとの関連性も示唆されており、癌化学療法時に発生する口内炎には多くの発生要因が関与していると思われる。

口内炎発生と唾液との関連性についての研究もされている。MTXに関してはMTXの唾液中濃度と口内炎発生の間に関連性があるという報告^{14,15)}と、ないという報告¹⁶⁾があるが、この相違は、MTX投与後の唾液採取時間に大きく関わっているようである。一方、近年、McCarthyらは5-fluorouracil投与患者において、基礎唾液分泌能が低下している人ほど口内炎発生が有意に高いことを報告している¹⁷⁾。また、適度な唾液分泌は口腔内健常性の維持に必須であるといわれている^{18,19)}。以上より、唾液分泌と化学療法誘発口内炎発生との間に何らかの関連性が考えられる。

現在の医療現場における癌化学療法時には化学療法に直接的には関係のない薬剤もいくらか併用されている。その中には口渇が副作用として知られている薬剤もある。しかし、併用薬と化学療法誘発口内炎との関連性については知られていない。

そこで、本研究では、併用薬、特に口渇を副作用とする薬剤に注目し、癌化学療法時における口内炎発生に影響を及ぼしているかどうかretrospectiveな調査を行った。

方 法

1. 調査対象患者

対象は、金沢大学医学部附属病院小児科に入院の造血器癌患者で、化学療法として抗癌剤を投与された患者(2~12歳)とし、メトトレキサート投与患者(MTX群)と他の抗癌剤投与患者(非MTX群)に分けて調査した。対象期間は1999年1月1日~2000年11月30日とし、MTX群8人19事例(薬剤投与期間)、非MTX群11人65事例の合計13人(男児10人、女児3人)84事例(13人中6人は化学療法薬剤期間によりMTX群・非MTX群のいずれにも属している)について調査した。MTX群は500~3,000mg/m²のMTXが投与された大量MTX施行者である。また、非MTX群に使用された抗癌剤は以下のとおりである。塩酸ピラルビシン(テラルビシン®)、硫酸ビンクリスチン(オンコビン®)、メルカプトプリン(ロ

イケリン®), シタラビン (キロサイド®), エトポシド (ベプシド®), L-アスパラギナーゼ (ロイナーゼ®), 塩酸ミトキサントロン (ノバントロン®), 塩酸ドキシルビシン (アドリアシン®).

2. 調査項目

1) 口渇誘発薬の定義

各医薬品の添付文書の副作用の項目として口渇が記載されているものを口渇誘発薬とした. 口渇発現頻度は分類に考慮していない. 副作用項目に口渇が挙げられていないものを口渇非誘発薬とした.

2) 併用薬の調査

当院処方オーダリングシステムにより対象患児の薬歴を調査した. 化学療法開始から1週間の間に処方された全内服薬ならびに全注射薬を対象とし, 外用薬は除いた.

3) 口内炎発生の調査

化学療法開始後1週間における口内炎発生状況をカルテならびに看護記録より調査した. 前後に行われた化学療法や口内炎の重篤度については考慮せず, 口内炎発生の有無のみで評価した. 口内炎発生は, 日本癌治療学会有害反応判定基準 (口内炎) の grade 1 (軽度の疼痛・紅斑) 以上のものとした.

4) 併用薬による口内炎発生への影響

化学療法剤の種類によりもともと口内炎発生頻度が異なる (結果, 「2. MTX 群と非 MTX 群での口内炎発生頻度」の項). そこで, 併用薬の影響をよりわかりやすくするため, MTX 群と非 MTX 群に分けて解析を行った.

併用薬の剤数については, Mann-Whitney の U 検定を用いた.

薬剤の併用による影響は薬物群別に, 口内炎発生頻度を薬剤の併用の有無により算出し相対危険 (率比) を求め, χ^2 検定, オッズ比の解析を行った. なお, 併用薬の有無による相対危険 (率比) は下式により算出される²⁰⁾.

$$\text{相対危険 (率比)} = \frac{\text{薬剤併用時の口内炎発生頻度}}{\text{薬剤非併用時の口内炎発生頻度}}$$

結 果

1. 併用薬 (表1)

対象患児に併用された全内服薬ならびに全注射薬の分類を示した. 口渇誘発薬については添付文書に記載された副作用発現頻度を示し, 口渇非誘発薬については「なし」と示した. なお, 抗真菌剤, その他に分類された薬物群についてはデータ解析に十分な例数に満たなかった

ため, 以下の結果には示されていない. また, MTX 群で併用禁忌であるラシックスが使用された例が2事例あったが, いずれも, MTX 投与後5日以上たった時点での投与である. (解析期間を1週間としている.)

2. MTX 群と非 MTX 群での口内炎発生頻度

口内炎発生頻度は MTX 群で33.3%, 非 MTX 群で15.7%であり, MTX 群のほう約2倍の高い数値を示した. MTX は, これまでも口内炎発生頻度が高いことが知られており, 今回の対象患児においても同様の傾向がみられた.

3. 口渇誘発薬の併用剤数と口内炎発生 (図1)

MTX 群において, 口内炎発生群の事例数%の分布は口内炎非発生群の事例数%の分布に比べて口渇誘発薬の併用剤数が多い方に偏って存在しており, 有意な差が見られた ($P < 0.05$, Mann-Whitney の U 検定). 一方非 MTX 群においては, 口渇誘発剤の併用剤数に関係なく, 口内炎非発生群と口内炎発生群の事例数%の分布はほぼ同程度であった. 併用剤数は, MTX 群においては口内炎非発生者で約2.95剤に対し, 口内炎発生者で約6.18剤と多かった. 一方, 非 MTX 群においては, 口内炎非発生者で約3.56剤, 口内炎発生者で約3.38剤と同程度であった. このことより, MTX 群での口内炎発生は非 MTX 群より口渇誘発薬併用による影響を受けやすいことが示唆された.

4. 化学療法施行患児における併用薬が口内炎発生に関与

化学療法施行患児における併用薬が口内炎発生に関与するかを調べるため, 各薬物群併用の有無による口内炎発生頻度を比較した. 先に示したように, 化学療法剤の種類により口内炎発生頻度が異なるため, MTX 群と非 MTX 群に分けて, 薬剤を薬効群別に分類し, 併用の有無による口内炎の発生頻度と, この発生頻度から相対危険 (率比) 算出し, さらに, 統計解析として χ^2 検定, オッズ比を求めた.

表2には, 今回の薬物群分類で口渇誘発薬のみ (表1の分類A), あるいは口渇非誘発薬のみ (表1の分類C) であったものについて示した. この場合, 口渇誘発薬のみの群では, 特に MTX 群では併用時に口内炎発生頻度が高いことが示され, MTX 群での相対危険は, 口渇誘発薬の場合約1.9~3.5, 口渇非誘発薬では相対危険が約0.5~2.1であった. さらに, χ^2 検定では MTX 群において口渇誘発薬のみの薬物群に分類される抗アレルギー薬, 副腎皮質ホルモンで有意差が認められた. オッズ

表1. 金沢大学医学部附属病院小児科入院患児の化学療法施行時に併用された薬物の分類と口渇発生頻度

商品名	一般名	口渇発現頻度	商品名	一般名	口渇発現頻度
抗コリン薬 (A)			抗生物質・抗菌剤 (B)		
アトロピン (0.5 mg)	硫酸アトロピン	頻度不明	モダシン 1 g	セフタジジム	0.1%未満
ブスコパン (20 mg)	臭化ブチルスコポラミン	5%以上	クラリス DS小児用100 mg/g	クラリスロマイシン	0.1~1%未満、 0.1%未満
抗アレルギー薬 (A)			クラリス錠 50 小児用	クラリスロマイシン	0.1~1%未満、 0.1%未満
ザジテンCap (1)	フマル酸ケトチフェン	0.1~5%未満	クラビット (100)	レボフロキサシン	0.1%未満
テルギンG DS	フマル酸クレマスチン	頻度不明	ゲンタシン 10g	硫酸ゲンタマイシン	なし
ベリアクチン錠 (4)	塩酸シプロヘプタジン	0.1~5%未満	塩酸バンコマイシン	塩酸バンコマイシン	なし
タベンジル錠 (1)	フマル酸クレマスチン	0.1~5%未満	ハベカシン 100 mg	硫酸アルベカシン	なし
鎮痛薬 (A)			アミカシン 100 mg	硫酸アミカシン	なし
<向>ベンタジン (15 mg)	ベンタゾシン	1%未満	トミロン細粒小児	セフテラムビボキシル	なし
ボンタール散 (500 mg)	メフェナム酸	1%未満	バナシ DS	セフボドキシムプロキセチル	なし
ボンタールCap (250)	メフェナム酸	1%未満	カルベニン 0.5 g	パニペネム・ベタミプロン	なし
ボンタール Syr	メフェナム酸	頻度不明	セフメタゾン 1 g	セフメタゾールナトリウム	なし
副腎皮質ホルモン (A)			ファーストシン 1 g	塩酸セフォゾラン	なし
デカドロン (0.5)	デキサメタゾン	頻度不明	フルマリン 1 g	フロモキシフナトリウム	なし
プレドニゾロン散 (10 mg/g)	プレドニゾロン	頻度不明	ベントシリン 1 g	ビベラシリンナトリウム	なし
プレドニン錠 (5)	酢酸プレドニゾロン	頻度不明	ベントシリン 2 g	ビベラシリンナトリウム	なし
サクシゾン 100 mg	コハク酸ヒドロ コルチゾンナトリウム	頻度不明	ビタミン剤 (C)		
サクシゾン 300 mg	コハク酸ヒドロ コルチゾンナトリウム	頻度不明	ビタメジン注	総合ビタミン剤	なし
			ソービタ	総合ビタミン剤	なし
			ネオラミン・マルチV	総合ビタミン剤	なし
気管支喘息薬 (B)			G-CSF製剤 (C)		
メプチンミニ錠 (25)	塩酸プロカテロール	0.1%未満	グラン注 75	フィルグラスチム	なし
ムコダイン (250)	カルボシステイン	0.1%未満	グラン注 150	フィルグラスチム	なし
ホクナリン DS (1 mg/g)	塩酸ツロブテロール	0.1~5%未満	グラン注 300	フィルグラスチム	なし
アスベリン散	ヒベンズ酸チベピジン	0.1~5%未満	ノイアップ (100 µg)	ナルトグラスチム	なし
ムコサル DS (15 mg/g)	塩酸アンブロキソール	なし	ノイアップ (250 µg)	ナルトグラスチム	なし
テオドール DS	テオフィリン	なし	ノイアップ (50 µg)	ナルトグラスチム	なし
向精神薬 (B)			血液系製剤 (C)		
ホリゾン 10 mg	ジアゼパム	0.1~5%未満	IH献血ヴェノグロブリン	ポリエチレングリコール処理 人免疫グロブリン	なし
アタラックスP (25 mg)	塩酸ヒドロキシジン クロルプロマジン	0.1~1%未満 5%以上	献血アルブミン 25% 50 ml	人血清アルブミン	なし
ウィンタミン (25 mg)	クロルプロマジン	又は頻度不明 5%以上 又は頻度不明	献血ベニロン	乾燥スルホ化 ヒト免疫グロブリン	なし
ラボナ錠 50	ベントバルビタール	なし	水痘ベニロン 2.5 g	乾燥スルホ化 ヒト免疫グロブリン	なし
ドルミカム 10 mg	カルシウム	なし	ノイアート	乾燥濃縮 ヒトアンチトロンビン	なし
アネキセート	ミダゾラム フルマゼニル	なし なし	ノボ・ヘパリン 5000	ヘパリンナトリウム	なし
消化器作用薬 (B)			フラグミン	ダルテパリンナトリウム	なし
ガスター 20 mg	ファモチジン	0.1%未満	ウロキナーゼコーワ	ウロキナーゼ	なし
セルベックスCap (50)	テブレノン	0.1%未満	抗真菌剤 (B)		
セルベックス細粒 (100 mg/g)	テブレノン	0.1%未満	バクタ顆粒	スルファメトキサゾール・ トリメトプリム合剤	0.1%未満
マーズレンS	アズレン	なし	バクタ錠	スルファメトキサゾール・ トリメトプリム合剤	0.1%未満
エンテロノンR		なし	ファンギソンシロップ 100 mg	アムホテリシンB	なし
ラック微粒	ビフィズス菌	なし	ファンギソンシロップ 50 mg	アムホテリシンB	なし
タガメット (200 mg)	シメチジン	なし	イトリゾールCap (50)	イトラコナゾール	なし
マーロックス	乾燥水酸化アルミニウムゲル・ 水酸化マグネシウム	なし	ジフルカン 100 mg	フルコナゾール	なし
酸化マグネシウム	酸化マグネシウム	なし	ジフルカン 200 mg	フルコナゾール	なし
ラキソベロン液 10 ml	ビススルファート ナトリウム	なし	ジフルカン 50 mg	フルコナゾール	なし
ラクツロース	ラクツロース	なし	その他 (B)		
カイトリル 3 mg	塩酸グラニセトロン	なし	ケタラール	塩酸ケタミン	0.1~1.5%未満
ゾフラン 4 mg	塩酸オンダンセトロン	なし	キシロカイン0.5% 20 ml	リドカイン	なし
ナゼア 0.3 mg	塩酸ラモセトロン	なし	ノイチーム顆粒	塩化リゾチーム	なし
ナゼアOD錠	塩酸ラモセトロン	なし	カタボンLow 200 mg	塩酸ドパミン	なし
プリンペラン 0.5%	メトクロプラミド	なし	パントール	パンテノール	なし
利尿薬 (B)			強力ネオミノファーゲンシー		なし
ラシックス (20 mg)	フロセミド	頻度不明	乳酸カルシウム細粒	乳酸カルシウム	なし
ダイアモックス錠(250)	アセタゾラミド	なし	スローK	塩化カリウム	なし
			塩化ナトリウム末	塩化ナトリウム	なし
			ザイロリック錠 100	アロプリノール	なし
			メイロン 84 (8.4% 20 mL)	炭酸水素ナトリウム	なし

Cap：カプセル，DS：ドライシロップ，Syr：シロップ

各薬剤の添付文書中に口渇が副作用として記載されているものを口渇誘発薬，記載されていないものを口渇非誘発薬とした。対象薬物は内服薬・注射薬で，外用薬は含まれていない。医薬品分類は日本医薬品集の分類を参考にし，記載されている口渇発生頻度を示した。各薬効分類名の後の記号 (A) 口渇誘発薬のみが含まれている薬物群，(B) 口渇誘発薬と口渇非誘発薬の両方が含まれそれぞれについて解析した薬物群，(C) 口渇非誘発薬のみが含まれている薬物群。

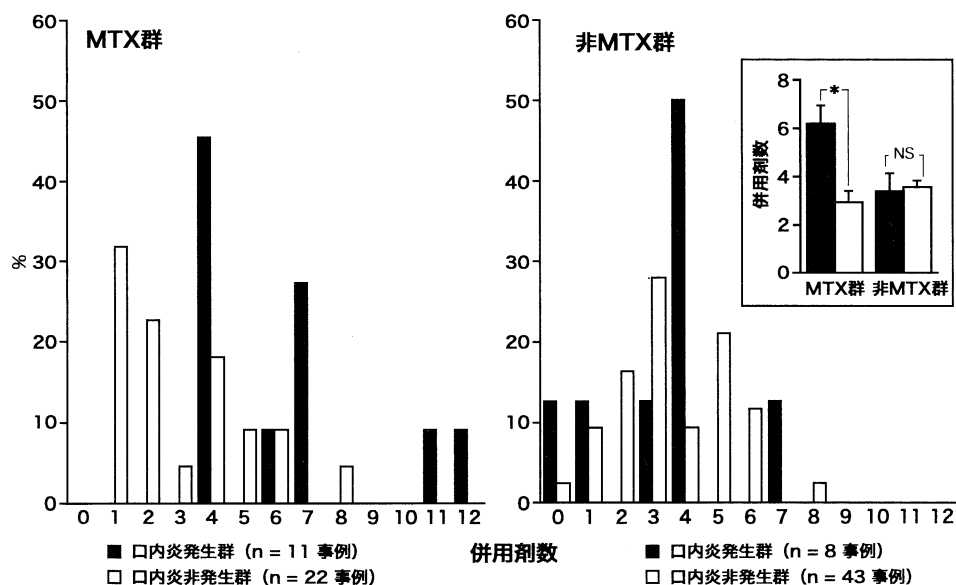


図1. 金沢大学医学部附属病院小児科入院化学療法施行患児における口内炎発生の有無による口渇誘発薬の併用剤数
MTX 群ならびに非 MTX 群における口内炎発生群 (■) ならびに口内炎非発生群 (□) での口渇誘発薬の併用剤数による分布を示した. Inset には併用剤数の平均を示した. * $P < 0.05$, NS: not significantly different ($P > 0.05$, Mann-Whitney's U test)

表2. 金沢大学医学部附属病院小児科入院化学療法施行患児における口渇誘発薬併用による口内炎発生への影響 (1)

		MTX群				非MTX群					
		口内炎発生頻度 (%)			χ ² 検定 P 値	オッズ比	口内炎発生頻度 (%)			χ ² 検定 P 値	オッズ比
		併用時	非併用時	相対危険			併用時	非併用時	相対危険		
口渇誘発薬	抗コリン薬	66.7	30.0	2.222	0.199	4.667	25.0	11.4	2.188	0.216	2.583
	抗アレルギー薬	50.0	17.6	2.833	0.049	4.667	ND	15.7	NA	NA	NA
	鎮痛薬	43.8	23.5	1.859	0.218	2.528	20.0	11.5	1.733	0.406	1.917
	副腎皮質ホルモン	63.6	18.2	3.500	0.009	7.875	16.7	11.1	1.500	0.678	1.600
口渇非誘発薬	ビタミン剤	57.1	26.9	2.122	0.132	3.619	ND	15.7	NA	NA	NA
	G-CSF	22.2	46.7	0.476	0.138	0.327	22.7	10.3	2.197	0.229	2.549
	血液製剤	42.9	30.8	1.393	0.547	1.688	17.1	12.5	1.371	0.672	1.448

ND: no data, NA: not applicable for the statistical analysis

口渇誘発薬のみが含まれている薬物群あるいは口渇非誘発薬のみが含まれている薬物群について, 口内炎発生頻度, 相対危険 (率比) ならびに χ^2 検定による P 値, オッズ比を示した.

比は口渇誘発薬では約2.5~7.9, 口渇非誘発薬では約0.3~3.6であった. 非 MTX 群についても MTX 群ほど顕著ではないが, MTX 群と同様に口渇誘発薬が口内炎発生に影響を及ぼしている傾向が見られた.

表3には, 各薬物群に口渇誘発薬と口渇非誘発薬の両者がある場合 (表1の分類B) について, 口渇誘発薬と口渇非誘発薬それぞれに分けて解析した結果を示した. MTX 群では利尿薬を除き, 口渇誘発薬併用時で高い口内炎発生頻度を示す傾向にあり, 相対危険は約2.1~ ∞ であるのに対して, 口渇非誘発薬では相対危険が約1.0~2.7であった. さらに, 口渇誘発薬分類での解析では

MTX 群において気管支喘息薬, 消化器作用薬, 抗生物質・抗菌薬で有意差が認められたが, 口渇非誘発薬分類での解析では有意差のある群はなかった. MTX 群では利尿薬を除き, 口渇誘発薬でオッズ比が3.2~12.0以上 (∞) であるのに対して, 口渇非誘発薬ではオッズ比が3.7~7.9であった. 非 MTX 群についても同様の傾向が見られ, 非 MTX 群についても MTX 群ほど顕著ではないが, 口渇誘発薬が口内炎発生に影響を及ぼしている傾向が見られた.

表3. 金沢大学医学部附属病院小児科入院化学療法施行患児における口渇誘発薬併用による口内炎発生への影響(2)

		MTX群			χ ² 検定 P 値	オッズ比	非MTX群			χ ² 検定 P 値	オッズ比
		口内炎発生頻度 (%)					口内炎発生頻度 (%)				
		併用時	非併用時	相対危険			併用時	非併用時	相対危険		
口渇誘発薬	気管支喘息薬	45.8	0.0	∞	0.013	∞	27.3	36.4	0.750	0.602	0.656
	向精神薬	50.0	23.8	2.100	0.125	3.200	29.2	3.7	7.875	0.013	10.706
	消化器作用薬	60.0	21.7	2.760	0.032	5.400	9.5	20.0	0.476	0.311	0.421
	抗生物質・抗菌薬	80.0	25.0	3.200	0.016	12.000	25.0	14.9	1.679	0.594	1.905
	利尿薬	32.3	50.0	0.645	0.606	0.476	0.0	15.7	0.000	NA	NA
口渇非誘発薬	気管支喘息薬	ND	15.7	NA	NA	NA	21.4	13.5	1.586	0.488	1.745
	向精神薬	75.0	27.6	2.719	0.059	7.875	6.7	19.4	0.343	0.253	0.296
	消化器作用薬	33.3	ND	NA	NA	NA	15.7	ND	NA	NA	NA
	抗生物質・抗菌薬	50.0	21.1	2.375	0.081	3.750	16.7	14.8	1.125	0.856	1.150
	利尿薬	33.3	33.3	1.000	NA	1.000	16.7	15.6	1.071	0.944	1.086

ND: no data, NA: not applicable for the statistical analysis

口渇誘発薬と口渇非誘発薬の両方が含まれている薬物群を、口渇誘発薬あるいは口渇非誘発薬の別にして、口内炎発生頻度、相対危険(率比)ならびに χ^2 検定によるP値、オッズ比を示した。

考 察

抗癌剤は、その薬剤の特性ゆえ、正常細胞でも組織回転(turn over)が速い細胞に対して大きな影響を及ぼす。すなわち、血球、消化管粘膜、毛根、性腺などであり、口内炎、悪心・嘔吐、脱毛、発熱、浮腫などの副作用発現頻度が高い。抗癌剤の副作用発現のメカニズムは大きく二分できる。一つは、薬剤の抗癌作用と直接的あるいは間接的に相関するものであり、もう一つは、抗癌作用とは無関係に薬剤特異的に発現するものである。しかしながら、副作用発現のメカニズムの詳細は不明な点が多く、両者を区別することは困難である。化学療法(あるいは放射線療法)における口内炎発生の危険因子には、患者に関連したものとして①悪性腫瘍の種類(造血器系悪性腫瘍>固形癌)、②患者の年齢(20歳未満)、③口腔健康度(例:歯周疾患)、また、化学療法に関連したものとして④使用された抗癌剤(例:代謝拮抗薬)、⑤抗癌剤や放射線用量、⑥随伴する療法、⑦頭頸部の放射線療法、がある¹⁰⁻¹²⁾。

化学療法施行患者における副作用の発現は患者のQOLを低下させたり、投与量規制因子となり抗癌剤投与量の減量や投与中止など治療の妨げとなる場合がある。一方で、これらの患者には、化学療法剤の他に薬物が併用されることが多い。そこで、本研究では小児造血器疾患患者で抗癌剤の投与時に発生する口内炎に併用薬が影響を及ぼすかどうか、特に口渇作用を有する薬剤に着目し調査した。

抗癌剤投与時に発生する口内炎の発生因子にはさまざまなものがある。近年、McCarthyらは5-fluorouracil誘発口内炎発生頻度が、基礎唾液分泌能が低下している人ほど有意に高いことを報告している¹⁷⁾。また、唾液中ム

チン糖蛋白質は口腔内粘膜の透過性を低下させ、口腔内に潤いを与え、発声、咀嚼、嚥下を促し、一方で口腔内を細菌感染から防御しており、口腔内健康性の維持に唾液は重要な役割を担っている^{18,19)}。一方、Epsteinらは、放射線療法施行患者における口内炎の発生と唾液中epidermal growth factor (EGF)との関連について報告しており、唾液中のEGF濃度には変化がないが、唾液分泌量が低下、すなわち、口腔内EGF総量が低下している患者ほど口内炎発生の時期が早く、また、その重篤度も高いことを示している²¹⁾。当院小児科においても化学療法時に口渇が副作用として知られている薬剤をはじめいくらかの薬剤が併用されているが、口内炎発生との関連性については注目されていなかった。しかし、McCarthyら¹⁷⁾やEpsteinら²¹⁾の報告から考えると、口渇誘発薬により唾液分泌が低下すれば口内炎の発生率の増加や重症度の増悪が考えられる。薬剤師は併用薬の適正使用に貢献すべく、その有効性について注意を払うのみならず、これらの薬剤が有害作用を引き起こしたり、化学療法に対して負の影響を与えていないか注意する必要がある。また、少しでも副作用発現をおさえることは患者のQOLの向上につながる。そこで、本研究では、当院小児科における大量MTX投与患者ならびにその他の抗癌剤が投与された患者における口内炎発生の有無と処方されていた併用薬を調査し、特に口渇を副作用とする薬剤に注目し、どのような薬剤が口内炎発生に影響を及ぼしているかを解析した。

当院小児科では造血器癌患者が多く、これらの患者の多くに対して種々のプロトコルに従い大量MTX療法が施行されている。MTXは特に副作用として口内炎が発生しやすいことが良く知られている¹²⁾。本研究の対象患児では含嗽による口内炎発生に対する予防措置を行っ

ているにもかかわらず高い口内炎発生頻度を示した。これは、口内炎発生がもともと高頻度である小児患者が対象であることに加え、口内炎発生を日本癌治療学会有害作用判定基準（口内炎）の grade 1 以上のものと厳しく設定したためであると考えられる。化学療法施行時の口内炎発生頻度は MTX 投与患者と MTX 以外の抗癌剤投与患者と比べて約 2 倍の差があり、MTX 投与患者と、MTX 以外の抗癌剤投与患者に分けて解析を行った。

併用された口渇誘発薬の剤数と口内炎発生に関しては、順位（剤数）を考慮した分布比較検定である Mann-Whitney の *U* 検定で MTX 群では口内炎発生患者の方が有意に多い剤数が処方されていたが、非 MTX 群では有意な差がみられなかった（図 1）。よって、MTX 群での口内炎発生では非 MTX 群より口渇誘発薬の併用剤数を加味した口内炎の発生のしやすさが統計的に証明された。本研究の対象患児に併用されている口渇誘発薬、口渇非誘発薬の薬理作用は、いずれも、多岐にわたっている（表 1）。口渇の口内炎発生に対する影響は、併用薬の本来の主作用ならびに口渇以外の副作用によっても影響を受けると考えられる。そこで、併用薬を薬効別に分類し、口渇誘発薬と口渇非誘発薬についてその影響を口内炎発生頻度から算出される相対危険ならびに χ^2 検定、オッズ比により比較した（表 2, 3）。相対危険が 2 であることは、併用薬が口内炎発生頻度（口内炎が発生する危険）を 2 倍にすることを意味する²⁰⁾。相対危険は併用薬が口内炎発生頻度に影響を与えなければ 1 である²⁰⁾。オッズ比は暴露群と非暴露群の疾病頻度の指標の比を推定できる値である²⁰⁾。すなわち、本研究ではオッズ比が 1 より離れているほど、併用薬の影響が大きいことを示し、1 より大きい場合は併用薬が口内炎発生率を高める方向に、1 より小さい場合は併用薬が口内炎発生率を低める方向に偏っていることを示している。相対危険、オッズ比ともに、口渇誘発薬併用時の方が口渇非誘発薬併用時に比して高値を示しており、この傾向は MTX 群の方が非 MTX 群より顕著であった（表 2, 3）。なお、副腎皮質ホルモンは、口渇の影響に加えて、薬理作用である免疫低下作用も口内炎発生の増加影響したとも考えられる。また、口渇誘発薬での解析で、利尿薬併用時で相対危険は 0.645、オッズ比は 0.476 と 1 より小さかった。MTX 群における利尿薬は、MTX 投与時の MTX 排泄促進のために使用されている。すなわち、MTX の毒性軽減のために用いられており、この有益作用により口内炎発生が低下したと考えられる。一方で、MTX 群における口渇非誘発薬分類での向精神薬では相対危険が 2.7、オッズ比が約 7.9 と高値を示したが、その理由については不明である。さらに、解析期間を化学療法開始か

ら 1 週間の間に処方された薬剤としているため、口内炎発生に対する対処療法薬として処方されている薬剤も一部含まれている（鎮痛薬、ビタミン剤、抗生物質）。本研究では統計解析に十分な症例・事例数に満たない項目がかなりあるものの、口渇誘発薬が抗癌剤誘発口内炎発生頻度に影響を及ぼすことが示唆され、口渇誘発薬の使用により口腔内唾液分泌量が低下し口内炎発生を増大させた可能性が推察された。

MTX 療法においては唾液中 MTX 濃度と口内炎発生の間に関連性を示唆する報告がある^{14, 15)}。一方で、関連性を否定する報告もある¹⁶⁾。両者の相違は、MTX 投与後の唾液採取時間に大きく関わっているようである。いずれにしても、唾液中に分泌された MTX が粘膜に直接作用して口内炎発生増大に影響を与えることは十分考えられ、本研究の結果とは逆に、口渇誘発薬により唾液分泌が低下すれば口内炎発生が阻止できるとも考えられる。しかし、MTX が体外へ排泄されてしまえば唾液中への分泌もなくなるという一過性のものであり、本研究での対象患児については、この影響は含嗽によりかなり効果的に回避できたのではないかと推察できる。

本研究では、化学療法により口内炎が発生しやすいといわれている小児が対象であった。また、口内炎発生頻度がもともと高い MTX 群で口渇誘発薬の影響が大きく現れた。今後は成人あるいは高齢者における検討も必要である。また、本研究は retrospective な調査であったため、口渇誘発薬により実際に口渇が生じたかは不明であり、口渇の有無を含めた解析を行うことで、口渇誘発薬による口渇と口内炎発生との関連性がより明確になると思われる。

化学療法時の口内炎発生に対して、ポビドンヨード液などによる含嗽が有効であると報告されている。これは、口腔内衛生を維持するという点で口内炎予防や治療に効果を与えていると考えられる。さらに、消毒剤、非ステロイド性抗炎症剤、鎮痛薬³⁾、活性酸素除去剤、挫滅壊死組織除去剤⁴⁾、線維素溶解酵素剤⁵⁻⁷⁾を含嗽液中に含有させ、口内炎予防ならびに治療効果をあげている。当院においても口内炎予防のために、ポビドンヨード液による含嗽を推奨し、ロイコボリン含嗽液やアロプリノール含嗽液も使用しており、その有用性を実証している³⁾。しかし、唾液は口腔内の統合性を維持するために必要な内因性物質（EGF などの既知のものをはじめ未知のもの）を含んでいる。つまり、口腔内乾燥（口渇）に対して単に水分を補うことだけで口腔内を完全に正常化できるとはいいがたく、単なる水分補給や人工唾液のみで口渇誘発薬併用による口内炎の発生の増強を回避できるとは考えにくい。したがって、口渇誘発薬の使用を

できるだけ避けることが重要である。また、Epsteinらの報告²¹⁾が示唆するように、EGFなどの内因性成分を含漱液中に入れることにより、口内炎発生の予防効果をより増大させ、あるいは発生した口内炎の治療を促進させることも可能であるかもしれない。また、本研究では口渇誘発薬の併用の有無という観点でのみ解析を行ったが、その他、化学療法時の白血球数、年齢等を考慮に入れることで、口内炎の発生の予測や、各症例にあった予防・治療法の開発に貢献できるものと思われる。

本研究より、癌化学療法施行時における口渇誘発薬の併用により、唾液分泌能が低下し口内炎発生頻度が高まる可能性が示唆された。薬効別分類解析で口内炎発生に及ぼす影響が異なることについての明確な理由は不明なものもあるが、併用薬として注意すべきである。抗癌剤投与時には、薬剤師は併用薬剤にも注目し、治療上必要であるのか、あるいは一時中止が可能であるのか、治療上必要であれば同効他剤に変更可能であるかを医師と議論し、口渇を副作用とする薬剤の併用を可能なかぎり避けることにより、口内炎発生頻度を低下させることができ、患者のQOLの向上につながるものと考えられる。

引用文献

- 小原明, 子どもの難病へのアプローチ・13: 白血病, 小児看護, **24**, 247-257(2001).
- 堂園晴彦, 癌化学療法時にみられる口内炎予防, 癌治療と宿主, **4**, 103-105(1997).
- 大谷嘉奈子, 古川裕之, 横川弘一, 宮本謙一, 太田和秀, 小泉晶一, 大量 MTX 投与による口内炎発生因子解析と予防対策, 第10回日本病院薬学会年会講演要旨集, p.257(P-206)(2000).
- 亀井雪絵, 太田小織, 中尾誠, 山村恵子, 岡本知光, 川瀬有子, 可児利香, 西田幹夫, 鍋島俊隆, 癌化学療法における口内炎に対するバリダーゼ・キシロカイン含有含漱剤の臨床効果, 病院薬学, **25**, 525-531(1999).
- 大山和一郎, 加納康彦, 阿久津美百生, 角田三郎, エレースアイスボールによる薬剤性口腔粘膜炎症対策, 癌と化学療法, **21**, 2675-2677(1994).
- 佐藤敦, 熊谷幸子, 榊幸, 森川秀広, 宗時澤, 森士郎, エレース末®を用いたアイスバーによる 5-fluorouracil・cisplatin 併用療法における口内炎の抑制, 癌と化学療法, **24**, 1135-1139(1997).
- 山本英一, 河田信, 秋定健, 大内芳春, 半田徹, 折田浩, 飯尾和子, 折田洋造, 畑毅, 細田超, 福田道男, エレース含漱剤の使用経験—放射線および制癌剤による口腔・咽頭粘膜病変に対して—, 新薬と臨床, **37**, 1247-1252(1998).
- 上谷幸男, 三村泰彦, 足立伊左雄, 癌化学療法における口内炎に対するオーラルクライオセラピーの評価, 医薬ジャーナル, **37**, 1129-1136(2001).
- B. Gordon, A. Spadinger, E. Hodges, E. Ruby, R. Stanley, P. Coccia, Effect of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor on oral mucositis after hematopoietic stem-cell transplantation, *J. Clin. Oncol.*, **12**, 1917-1922(1994).
- J.D. Wilkes, Prevention and treatment of oral mucositis following cancer chemotherapy, *Semin. Oncol.*, **25**, 538-551(1998).
- J.L. Pico, A. Avila-Garavito, P. Naccache, Mucositis: Its occurrence, consequences, and treatment in the oncology setting, *Oncologist*, **3**, 446-451(1998).
- 花輪剛久, 中島新一郎, 癌化学療法時の副作用対策 5. 口内炎, 医薬ジャーナル, **37**, 753-757(2001).
- K.T. Izutsu, E.L. Truelove, W.A. Bleyer, W.M. Anderson, M.M. Schubert, J.C. Rice, Whole saliva albumin as an indicator of stomatitis in cancer therapy patients, *Cancer*, **48**, 1450-1454(1981).
- E. Ishii, S. Yamada, S. Higuchi, T. Honjo, H. Igarashi, S. Kanemitsu, T. Kai, K. Ueda, Oral mucositis and salivary methotrexate concentration in intermediate-dose methotrexate therapy for children with acute lymphoblastic leukemia, *Med. Pediatr. Oncol.*, **17**, 429-432(1989).
- F. Albertioni, C. Rask, H. Schroeder, C. Peterson, Monitoring of methotrexate and 7-hydroxymethotrexate in saliva from children with acute lymphoblastic leukemia receiving high-dose consolidation treatment: relation to oral mucositis, *Anticancer Drugs*, **8**, 119-124(1997).
- A. Oliff, W.A. Bleyer, D.G. Poplack, Methotrexate-induced oral mucositis and salivary methotrexate concentrations, *Cancer Chemother. Pharmacol.*, **2**, 225-226(1979).
- G.M. McCarthy, J.D. Awde, H. Ghandi, M. Vincent, W.I. Kocha, Risk factors associated with mucositis in cancer patients receiving 5-fluorouracil, *Oral Oncol.*, **34**, 484-490(1998).
- I.D. Mandel, The functions of saliva, *J. Dent. Res.*, **66**, 623-627(1987).
- R.S. Levine, Saliva: 1. The nature of saliva, *Dent. Update*, **16**, 102-106(1989).
- 福富和夫, 永井正規, 中村好一, 柳川洋, “ヘルスサイエンスのための基本統計学”, 南山堂, 東京, 2002, pp.126-128.
- J.B. Epstein, M. Gorsky, A. Guglietta, N. Le, S.T. Sonis, The correlation between epidermal growth factor levels in saliva and the severity of oral mucositis during oropharyngeal radiation therapy, *Cancer*, **89**, 2258-2265(2000).