

中咽頭・下咽頭がん患者の導入化学療法による 口腔粘膜炎の発症に関連する要因

若松 千晴¹, 深田 順子², 鎌倉やよい³, 米田 雅彦⁴

Factors associated with the development of oral mucositis due to induction chemotherapy in oropharyngeal and hypopharyngeal cancer patients

Chiharu Wakamatsu¹, Junko Fukada², Yayoi Kamakura³, Masahiko Yoneda⁴

本研究の目的は、中・下咽頭がん患者の導入化学療法（Induction chemotherapy: ICT）による口腔粘膜炎発症に関連する要因を明らかにすることである。

対象はICT予定の14名、口腔粘膜炎の発症と、口内痛、乾燥感、唾液中のsIgA、lactoferrin、属性及び生活習慣との関連を統計的に分析した。

口腔粘膜炎Grade1以上の発症率は1クール目（ICT1）で42.9%、2クール目（ICT2）で66.7%。口腔粘膜炎Gradeは、ICT1・ICT2では各々day6・day25より上昇した。ICT1では発症群の口内痛スコアはday6、乾燥感スコアはday2に上昇した。発症群は、非発症群と比較してICT1のsIgA量がday2でのみ有意に高値であったが、lactoferrin量、喫煙歴、飲酒歴、歯磨き回数、属性では有意差はなかった。

発症群ではICT1のday2に乾燥感スコア、唾液中のsIgA量が上昇したことから、治療開始前までに口腔環境を維持するケアが重要であると示唆された。

The purpose of the study was to identify factors associated with the development of oral mucositis due to induction chemotherapy (ICT) in patients with oropharyngeal and hypopharyngeal cancer. We enrolled a total of 14 patients who were scheduled to undergo 2 courses of ICT, and evaluated the level of oral pain, dryness, and oral mucositis. Furthermore, we collected saliva samples and analyzed the level of salivary secretory immunoglobulin-A (sIgA) and lactoferrin. Patients with \geq grade 1 oral mucositis was considered to have developed oral mucositis ("affected group"). The incidences of oral mucositis during the first (ICT1) and second ICT (ICT2) were 42.9% and 66.7%, respectively. The severity of oral mucositis progressed into higher grades 6 days after ICT1 and 25 days after ICT2. Furthermore, in the affected group, the oral pain score increased on day 6 and the dryness score increased on day 2. Compared with the non-affected group, the level of sIgA was significantly higher in the affected group 2 days after ICT1. There were no significant differences in the level of lactoferrin, Brinkmann Index, drinking alcohol, the frequency of tooth brushing or any other characteristics between the affected and non-affected groups.

Collectively, our findings suggested the importance of care to maintain the oral environment before the start of treatment, because the dryness score and the level of sIgA increased on day 2 of ICT1 in the affected group.

キーワード：咽頭がん、導入化学療法、口腔粘膜炎、sIgA、lactoferrin

I. 序 論

頭頸部がんの罹患率は、がん全体の約4.7%（国立がん研究センター，2019）であるが、高齢化や喫煙・飲酒などの生活習慣、ヒトパピローマウイルスの影響もあり（平野，2017）、口腔・咽頭がんの罹患率（国立がん研究センター，2019）・死亡率（国立がん研究センター，2020）が増加傾向にある。頭頸部がんで罹患が多い部位は、全国悪性腫瘍登録における報告（日本頭頸部癌学会，2019）では、口腔がんが29.2%、次いで、下咽頭がんが20.9%、喉頭がんが17.7%、中咽頭がんが17.0%である。

頭頸部がん治療の主体は、手術療法と放射線治療である。しかし、頭頸部がんではステージⅢ・Ⅳ期が全体の約60%を占めるため（日本臨床腫瘍学会，2018）、治癒や機能形態温存を目指す化学放射線療法、根治治療の前に行われる導入化学療法（Induction chemotherapy: ICT）、根治的な手術後に行われる術後化学放射線療法がなされる（日本頭頸部癌学会，2022）。また、頭頸部がんの4割弱を占める中咽頭・下咽頭の進行がんではICTも標準治療として挙げられる（松浦，2021）。

ICTをはじめとする化学療法を安全に効果的に行うには、有害事象のマネジメントが重要である。頭頸部がんのICTのレジメンとしてシスプラチン（CDDP）とフルオロウラシル（5-FU）の併用療法（FP療法）がある。5-FUの代表的な有害事象として口腔粘膜炎がある。口腔粘膜炎の発症は、患者の苦痛を増強し、経口摂取や構音・会話を障害させるばかりか、QOLを低下させ、さらに予期しない治療の中断や薬物量の減量に繋がり、治療効果を左右する。

しかし、口腔粘膜炎に対する確立された予防や治療法が乏しいのが現状である。現在、口腔粘膜炎の発症予防・軽減として口腔ケアが推奨され、ブラッシング、デンタルフロスによる歯間清掃、含嗽、保湿などがある（日本がんサポーターブケア学会，日本口腔支持療法学会，2020）が、口腔ケアのみでは完全に口腔粘膜炎を予防することができない。

そこで、化学療法による口腔粘膜炎の発症に関連する要因を検討した。口腔粘膜を保護する唾液には、防御免疫を司る分泌型免疫グロブリンA（secretory IgA: sIgA）とlactoferrinが存在する。sIgAは、粘膜防御の主要因子として様々な細菌やウイルスに抗体を運び、感染症の病原微生物や抗原が粘膜細胞膜表面に接触す

ることを妨げることで、感染の危険と炎症反応を減らしている（Tenovuo, 翻訳, 1998）。先行研究において、口腔粘膜扁平上皮がん患者のsIgA量は、対照群と比較して有意に高値であったこと（Brown et al., 1995）、1か月以内に5-FUを含む化学療法を受けた患者の刺激唾液中のsIgA濃度が健常群と比較して低値であったこと（Harrison et al., 1998）報告されている。しかし、sIgA濃度と口腔粘膜炎との関連は明らかにされていない。

lactoferrinは、涙、乳汁、唾液を含む外分泌中に多く存在する分子量76,000の糖タンパクであり、好中球などによって作られ、広範囲の微生物に対し環境中のFeイオンを奪って抗菌性を示す（Tenovuo, 翻訳, 1998; Edgar, Dawes, O'Mullane, 翻訳, 2008）。口腔または咽頭がんの放射線治療開始後20Gyで全唾液中のlactoferrin濃度は著明に増えることが報告されている（Makkonen, Tenovuo, Vilja, Heimdahl, 1986）が、化学療法によるlactoferrinの変動や口腔粘膜炎との関連を示す研究は見当たらなかった。

そこで、本研究では中咽頭・下咽頭がんで導入化学療法を受ける患者の口腔粘膜炎の発症を予測するため、口腔粘膜炎発症と、口腔粘膜の防御免疫を司るsIgA量とlactoferrin量、属性、生活習慣、及び血液検査データとの関係から、発症に関連する要因を明らかにすることを研究目的とした。

II. 研究方法

1. 倫理上の手続き

本研究は、愛知県立大学研究倫理審査委員会（24愛県大管理第6-3号）及び研究実施施設の倫理審査委員会（3-134）の承認を得て実施した。研究参加者に対し、治療方針が説明された後に研究の目的、方法、プライバシーの保全、研究参加への自由意志の尊重、撤回または中止等について記載した説明文書を用いて説明し、同意書の提出を以って研究参加の同意を確認した。

2. 研究デザイン

前向き観察研究・関連探索研究

3. 概念枠組（図1）

ICTは患者にとっては治療であっても侵襲となる。侵襲による生体反応として交感神経が優位となると、唾液

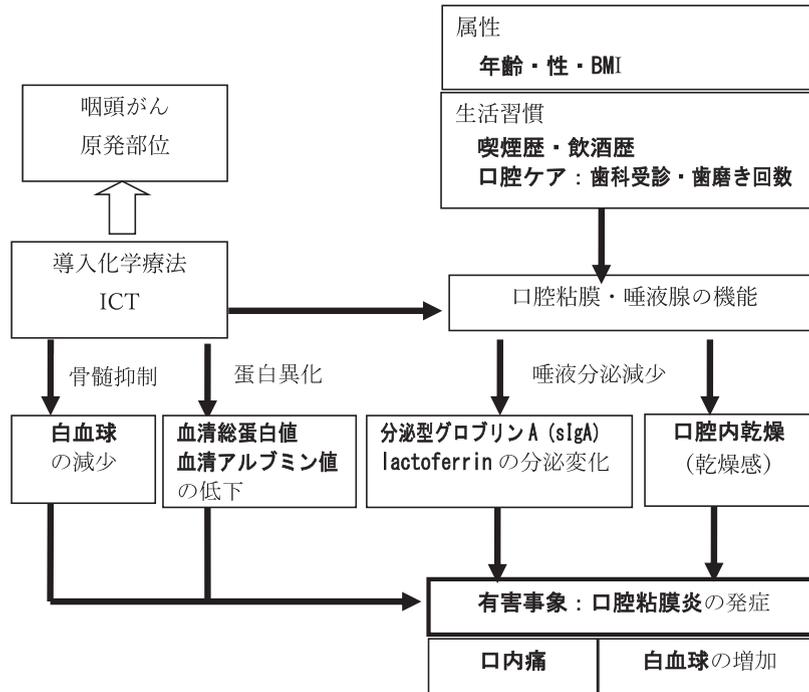


図1 概念枠組

の分泌量が減少し、それによって口腔乾燥を知覚し、sIgA量やlactoferrin量が変化する。このことが口腔粘膜炎の発症に関連すると考えた。また、生体反応として蛋白異化が起こるため血清総蛋白値や血清アルブミン値の低下が口腔粘膜炎の発症に関連すると考えた。さらに、化学療法の有害事象である骨髄抑制、年齢、性、BMI (body mass index) などの属性及び喫煙歴・飲酒歴・歯科受診・歯磨き回数の生活習慣が口腔粘膜や唾液腺の機能に関連し、口腔粘膜炎の発症にも関連すると考えた。

4. 研究参加者

中咽頭・下咽頭がんのため、Monthly FP (5-FU；day1-5, CDDP；day6)によるICTが2コース予定され、研究参加の同意が得られた者を対象とした。

5. データ収集方法

治療スケジュールのうち、化学療法が行われた6日間 (day1～6) と、その後細胞外液型輸液が持続投与された4日間 (day7～10) の計10日間を1コース (ICT1) とした。その後10日間の休薬期間を経て、2コース目 (ICT2) (day21～30) が実施され、治療期間の合計20日間にデータを収集した。

1) 口腔粘膜炎・口内痛・乾燥感

口腔粘膜炎の評価は、研究者が有害事象共通用語規準 v3.0日本語訳JCOG/JSCO版 (CTCAE v3.0日本語訳) (Japan Clinical Oncology Group, 2007) に示された粘膜炎/口内炎の評価基準を用い、1日1回唾液採取前に実施した。評価基準は、重症度に応じてGrade (Gr.) が0～4に分かれ、Gr. 0は正常、Gr. 1は粘膜紅斑、Gr. 2は斑状潰瘍・偽膜、Gr. 3は融合した潰瘍・偽膜、わずかな外傷で出血、Gr. 4は組織の壊死、顕著な自然出血、生命を脅かす、を示す。評定者間の信頼性を確認するため、摂食・嚥下障害看護認定看護師1名に同日に口腔粘膜炎発症の評価を依頼した。

口腔粘膜炎の症状である口内痛と唾液分泌減少の症状である乾燥感の主観的評価は、0～10の数値評価スケール (Numerical Rating Scale: NRS) を用いて1日4回、自己記録を研究参加者に依頼した。

2) 唾液中のsIgA量とlactoferrin量

唾液中のsIgA量とlactoferrin量を測定するために、唾液を採取した。口腔粘膜への刺激や損傷を避け、また身体的負担が少ないよう配慮し、1日1回午前10時に、10mLの蒸留水を口腔に含み吐出した液 (洗口吐出液) を採取した。条件を統一するために朝食後に歯磨きを実

施し、その後唾液採取までは水のみ摂取を許可した。

3) 属性・生活習慣・血液データ

属性として年齢、性、BMI、原発巣、がん性疼痛のためオピオイド鎮痛薬の使用の有無を、口腔粘膜に関連する生活習慣として喫煙歴、飲酒歴、入院前の歯科受診・歯磨き回数及び血液検査データとして炎症所見・骨髄抑制を示す白血球数（WBC）、蛋白異化の程度を示す血清アルブミン値（Alb）・血清総蛋白値（TP）を電子カルテから収集した。血液検査は、ICT1、ICT2ともに化学療法前1回、化学療法後day7とday10（day27とday30）の2回、計3回行われた。

6. 分析方法

1) 分析対象

研究期間中、初回の外来診療が行われた中咽頭・下咽頭がん患者は35名であった。そのうち初回受診時に既にICT以外の治療方法が予定された19名を除外し、ICTが予定された16名に研究参加の同意を得た。同意後に治療方針が変更となった2名（S4, S12）を除外し、ICT1の研究対象者は14名であった。ICT2では、治療方針が変更された2名（S9, S13）を除き、12名となった。

2) sIgA・lactoferrinの分析方法

洗口吐出液中のsIgA量とlactoferrin量は、enzyme-linked immunosorbent assay（ELISA）法を用いて測定した。ELISA法は、抗原抗体反応と酵素基質反応を組み合わせた検査法で、マイクロタイタープレートに抗原または抗体を固定化し、酵素標識した検出抗体による発色で定量する方法である。sIgAとlactoferrinは、それぞれの分析キットを用いて分析した。吸光度の測定は、モデル680マイクロプレートリーダー（BIO-RAD）を使用した。分析ポイントは、ICT1、ICT2ともにday1（ICT2：day21）（化学療法開始前baseline：BL）、day2、4、6（day22, 24, 26）（化学療法中：FP中）、day8, 10（day28, 30）（化学療法後：FP後）の計6ポイントとした。

3) 統計的分析

口腔粘膜炎の評価値は研究者の評価値を使用した。評定者間の一致率は89.4%であった。

口腔粘膜炎発症群を、口腔粘膜炎Gr. 1（粘膜紅斑）以上がICT1・ICT2の各治療期間10日間のうち1回以上観察された者とした。

口内痛・乾燥感スコアは、研究参加者の代表値として1日4回のNRS値の中央値を求めた。口腔粘膜炎Grade、口内痛スコア、乾燥感スコアの統計的分析ポイントは、day1～10（day21～30）の計10ポイントとした。

sIgA量、lactoferrin量及び血液検査データはスミルノフ・グラブス検定によって外れ値を検出した。平均値±2SD以上の値を外れ値とし、分析から除外した。sIgA量は、ICT1ではS6のday8、ICT2ではS7のday21、24が外れ値となった。lactoferrin量及び血液検査データに外れ値はなかった。sIgA量、lactoferrin量の統計的分析ポイントは分析ポイントと同様の6ポイント、血液検査データではデータ収集ポイントと同様の3ポイントとした。

発症群と非発症群における口腔粘膜炎Grade、口内痛スコア、乾燥感スコア、sIgA量、lactoferrin量及び血液検査データを比較するために各ポイントにおいてMann-WhitneyのU検定を行った。また、発症群における口腔粘膜炎Grade、口内痛スコア、乾燥感スコア、sIgA量、lactoferrin量及び血液検査データの時間経過に伴う変化を検定するためにFriedman検定を行った。有意差がある場合は、事後検定としてWilcoxonの符号付順位検定を行い、Bonferroniによる補正を行った。

発症群と非発症群における研究参加者の属性と生活習慣を比較するために、年齢、BMI、ブリンクマン指数、入院前の歯科受診、歯磨き回数についてMann-WhitneyのU検定を、性別、飲酒の有無については χ^2 検定を行った。

各項目において欠損値があったため分析ごとに分析対象数は異なり、統計解析にはIBM SPSS Statistics（IBM ver. 28）を用い、有意水準は5%とした。

Ⅲ. 結 果

1. 属性（表1）

研究参加者の平均年齢±SDは57.1±8.4歳、男性13名、平均BMI±SDは22.0±3.1(kg/m²)であった。現病歴は、中咽頭がん7名、下咽頭がん7名であり、全ての者が病期はT2以上、遠隔転移を認めなかった。

2. 口腔粘膜炎発症率

口腔粘膜炎のGradeは、ICT1ではGr. 0～2、ICT2ではGr. 0～3の範囲であり、Gr. 3になったのは1名のみであった。ICT1では14名中6名が口腔粘膜炎を発症

表1 研究参加者の属性

コード No.	年齢	性	BMI	原発	TNM 分類	飲酒歴	ブリンクマン 指数	歯磨き回数	歯科受診	
発症群	S1	61	男性	16.40	下咽頭	T4aN1M0	有	1230	2	120
	S2	57	男性	20.35	下咽頭	cT2cN1cM0	有	740	1	48
	S3	70	男性	17.82	下咽頭	cT3N2bM0	有	1880	1	10
	S5	45	男性	24.84	中咽頭	T2N2bM0	無	0	2	36
	S7	47	男性	22.69	中咽頭	T2N1M0	無	0	2	2
	S8	53	男性	27.58	中咽頭	T2N2cMX	有	1320	2	12
	S11	46	男性	20.53	中咽頭	cT4aN3M0	有	500	1	不明
	平均	54.14		21.46				810.00	1.57	38.00
標準偏差	9.21		3.90				706.47	0.53	43.78	
非発症群	S6	63	男性	22.63	中咽頭	T3N2aM0	有	1290	1	48
	S9	63	男性	23.51	下咽頭	cT3N3M0	有	234	4	24
	S10	55	男性	22.57	下咽頭	cT2N2cM0	有	700	1	30
	S13	68	男性	19.55	下咽頭	T4aN1M0	有	864	3	24
	S14	45	男性	19.58	下咽頭	cT3N2bM0	有	810	1	12
	S15	65	女性	23.26	中咽頭	cT2N2bM0	無	0	4	1
	S16	61	男性	26.80	中咽頭	cT3N1M0	無	1025	2	不明
	平均	60.00		22.56				703.29	2.29	23.17
標準偏差	7.72		2.49				447.18	1.38	16.01	
<i>p</i> 値	.259	.500	.710			.720	.902	.456	.818	

注1) S8はICT2のみで口腔粘膜炎を発症しているが、粘膜炎発症群として属性を比較した

注2) 年齢, BMI, ブリンクマン指数, 歯磨き回数, 歯科受診: Mann-WhitneyのU検定による*p*値を示す
性別, 飲酒歴: χ^2 検定による*p*値を示す

し(S1, 2, 3, 5, 7, 11), 発症率は42.9%であった。ICT2では, 12名中7名(S1, 2, 3, 5, 7, 8, 11)に口腔粘膜炎を認め, 発症率は66.7%であった。

発症群の口腔粘膜炎Gradeの中央値を図2(上段)に示したICT1ではCDDPが投与されたday6から上昇し, day8にGr. 1, day10にはGr. 2を示した。ICT2ではday25にGr. 1となり, day30まで維持された。

各ポイントにおいて発症群の口腔粘膜炎のGradeは, 非発症群と比較した結果, ICT1では, day8, day9, day10(各*p*=.043, .008, .002)に, ICT2ではday26, day28, day29, day30(各*p*=.010, .048, .010, .048)に有意に高値であった。

Friedman検定の結果, ICT1では有意差を認め(*p*<.001), ICT2では有意差がなかった(*p*=.079)。

ICT1ではWilcoxonの符号付順位検定の結果, day1と比較してday9, day10では有意にGradeが高かった(各*p*=.038, .034)が, Bonferroniによる補正として*p*値にWilcoxonの符号付順位検定の実施回数を掛けた値が0.05以上となり, 有意差がなかった。

3. 口内痛スコア

ICT1では, 14名中6名ががん性疼痛のためオピオイド鎮痛薬を使用し, 発症群では3名(S1, S2, S3), 非発症群では3名(S6, S13, S14)であった。ICT2では, ベー

スライン時に抜歯の痛みが反映されたS1(口内痛スコア: 3.5)を除外した。

口内痛スコアの中央値は, 非発症群では, ICT1とICT2ともに0であった。発症群では図2(中段)に示すように口内痛スコアの中央値は, ICT1では口腔粘膜炎Gradeの上昇と同時期のday6から上昇し, 1~2.5で推移した。ICT2では, day24から上昇し0.5~1.0の範囲で推移した。

各ポイントにおいて発症群の口内痛スコアは, 非発症群と比較した結果, ICT1ではday7, day8, day9, day10(各*p*=.029, .003, .001, .003)に, ICT2ではday28, day29, day30(各*p*=.017, .017, .017)に有意に高値であった。

Friedman検定の結果, ICT1・ICT2では有意差を認めた(各*p*<.001, .001)が, ともにWilcoxonの符号付順位検定では有意差を認めなかった。

4. 乾燥感スコア

乾燥感スコアの中央値は, 非発症群では, ICT1, ICT2ともに乾燥感スコアは0であった。発症群では図2(下段)に示すように, ICT1, ICT2ともに口腔粘膜炎Gr. 1への上昇に先行して各々day2・day4から0.5の上昇が観察された。ICT1ではさらにday3で1, day8で2へ上昇した。

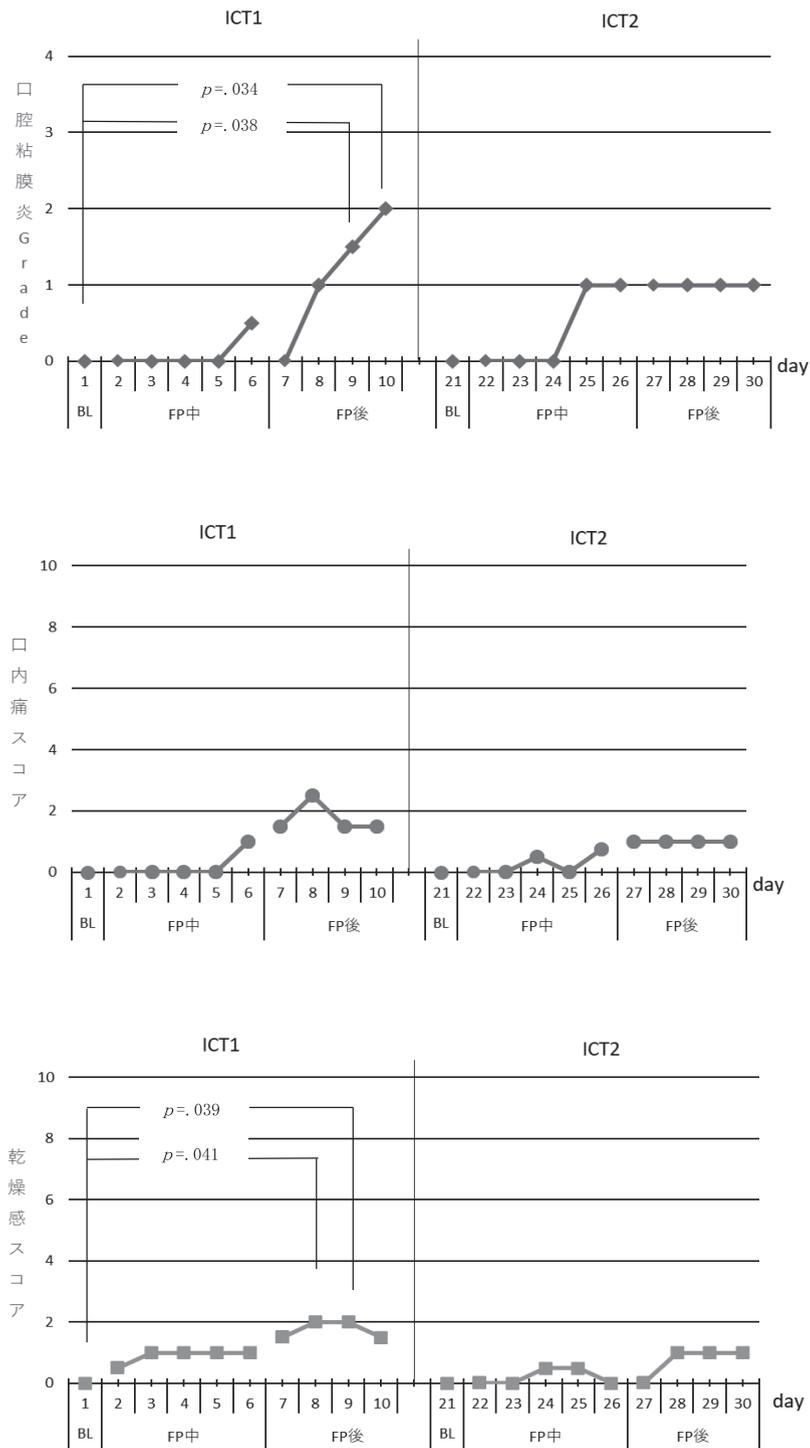


図2 発症群の口腔粘膜炎 Grade (上)・口内痛スコア (中)・乾燥感スコア (下) の推移

- 注1) ICT1は導入化学療法 (Induction chemotherapy) 1クール目, ICT2は2クール目を示す. BLは治療開始前のベースラインを, FPはシスプラチンとフルオロウラシルの併用療法を示す. 横軸は治療日数を示す.
- 注2) 口腔粘膜炎 GradeではICT1:n=6 (ただし day7, 10のみ n=5), ICT2:n=7
口内痛スコアではICT1:n=6 (ただし day1:n=5), ICT2:n=6
乾燥感スコアではICT1:n=6, ICT2:n=7
- 注3) p値は, Friedman検定で有意差があった場合, Wilcoxonの符号付順位検定を実施した結果を示す.

発症群のうちICT1では6名中4名がday2またはday3に、ICT2では7名中4名がday1～day4に乾燥感スコアが上昇し口腔粘膜炎Gr. 1への上昇に先行していた。非発症群のうち乾燥感スコアが上昇したのはICT1、ICT2とも2名(S15, S16)であった。

各ポイントにおいて発症群の乾燥感スコアは、非発症群と比較した結果、ICT1のみday9, day10に有意に高値であった(各 $p=.013, .029$)

Friedman検定の結果、ICT1・ICT2では有意差を認

めた($p<.001, .011$)。Wilcoxonの符号付順位検定の結果、ICT1ではday1と比較してday8, day9では有意にGradeが高かった(各 $p=.041, .039$)が、Bonferroniによる補正を行うと有意差はなかった。ICT2では有意差を認めなかった。

5. sIgA量

発症群、非発症群におけるsIgA量の推移を表2に示した。sIgA量について各ポイントで発症群、非発症群

表2 唾液中sIgA量・Lactoferrin量と血液検査データ

		ICT1						ICT2						
		BL		FP中		FP後		BL		FP中		FP後		
唾液中タンパク		day1	day2	day4	day6	day8	day10	day21	day22	day24	day26	day28	day30	
sIgA量 (ng/mL)	発症群	n	6	6	6	6	6	6	7	6	7	7	7	
		mean	20.2	50.0	28.3	24.2	18.0	10.0	11.9	5.4	6.6	13.8	8.6	16.9
		SD	23.3	60.3	24.5	19.6	8.4	7.4	8.9	6.4	5.1	11.5	9.6	13.6
非発症群	n	8	7	8	8	8	8	5	5	5	5	5	5	
	mean	15.0	8.5	20.6	18.0	27.6	17.7	22.1	32.5	23.6	10.7	15.9	56.0	
	SD	16.8	6.3	16.0	20.0	27.7	16.7	13.5	41.6	39.9	8.6	24.0	114.0	
	p 値	.573	.035	.573	.573	.836	.491	.177	.149	.931	1.000	.639	.639	
Lactoferrin量 (ng/mL)	発症群	n	6	6	6	6	6	7	7	7	7	7	7	
	mean	1324.2	1680.8	1716.7	1447.5	993.3	743.3	881.4	1185.7	992.1	936.4	777.3	708.6	
	SD	627.8	634.0	792.7	631.0	514.1	414.0	533.5	891.3	591.8	703.3	848.2	671.5	
非発症群	n	8	7	8	8	8	8	5	5	5	5	5	5	
	mean	948.1	990.0	973.1	1072.5	1100.0	998.1	1110.0	983.0	1003.0	1007.0	664.0	920.0	
	SD	465.5	734.0	517.8	707.9	697.4	666.6	609.1	421.6	404.3	581.3	484.1	456.1	
	p 値	.282	.138	.108	.345	.755	.852	.530	1.000	1.000	1.000	.755	.343	
血液検査データ		ICT1 化学療法前				day7	day10	ICT2 化学療法前				day27	day30	
WBC (/μL)	発症群	n	6		6	6	7	7		7	7			
		mean	7120		9523	8995	5704	5704		6399	6497			
		SD	1224		2412	2539	1247	1247		3063	2313			
非発症群	n	8		8	8	5	5		5	5				
	mean	6758		8399	8447	6994	6994		5394	5455				
	SD	1712		3534	1689	2655	2655		2282	2450				
	p 値	.852		.345	.818	.343	.343		.639	.527				
Alb (g/dL)	発症群	n	6		6	6	7	7		7	7			
		mean	4.0		3.8	3.9	4.1	4.1		3.9	4.0			
		SD	0.6		0.4	0.4	0.4	0.4		0.5	0.4			
非発症群	n	8		8	6	5	5		5	4				
	mean	4.2		4.0	4.0	4.1	4.1		4.0	3.9				
	SD	0.3		0.3	0.3	0.5	0.5		0.4	0.4				
	p 値	.414		.345	.818	.755	.755		1.000	.927				
TP (g/dL)	発症群	n	6		6	6	7	7		7	7			
		mean	7.0		6.7	6.7	6.7	6.7		6.4	6.5			
		SD	0.2		0.3	0.3	0.3	0.3		0.4	0.5			
非発症群	n	8		8	6	5	5		5	4				
	mean	7.1		7.0	6.5	6.8	6.8		6.6	6.4				
	SD	0.4		0.6	0.3	0.5	0.5		0.3	0.0				
	p 値	.573		.345	.485	.639	.639		.639	.527				

注1) 発症群と非発症群を比較するために各ポイントでのMann-WhitneyのU検定による p 値を示す

注2) BLは化学療法前のベースラインを、FPはシスプラチン(CDDP)とフルオロウラシル(5-FU)の併用療法を示す。

を比較した結果、発症群のICT1のday2のみ有意に高値であった ($p=.035$)。

発症群、非発症群ともFriedman検定の結果、有意差はなかった ($p=.363, .156$)。

6. lactoferrin量

発症群、非発症群におけるlactoferrin量の推移を表2に示した。lactoferrin量について各ポイントで発症群、非発症群を比較した結果、ICT1、ICT2ともに有意差はなかった。

発症群、非発症群ともFriedman検定の結果、有意差はなかった ($p=.151, .312$)。

7. 属性・生活習慣

発症群、非発症群における年齢、性別、BMIに有意差はなかった (各々 $p=.259, .500, .710$)。

ブリンクマン指数、飲酒の有無に有意差はなかった (各々 $p=.902, .720$)。入院前の歯科受診は発症群で平均38.0か月前、非発症群で平均23.2か月前、入院前の平均歯磨き回数は発症群1.6回/日、非発症群2.3回/日とともに有意差は認められなかった ($p=.818, .456$)。

ICT1、ICT2における平均歯磨き回数は、発症群ではともに3.0回/日、非発症群では各々3.0回/日、2.7回/日であった。

8. 血液検査データ

血液検査データの推移を表2に示す。WBC、Alb値、TP値について各ポイントで発症群、非発症群を比較すると有意差はなかった。

発症群では、WBC、Alb値、TP値についてFriedman検定の結果、全て有意差はなかった ($p=.311, .385, .054$)。非発症群も同様に有意差はなかった ($p=1.000, .241, .102$)。

IV. 考 察

頭頸部がんの罹患者は、全国悪性腫瘍登録における報告 (日本頭頸部癌学会, 2019) によると70歳代が35.3%、60歳代が28.1%、50歳代が13.3%の順に多く、男性が77.5%を占める。今回の研究参加者は、92.9%が男性であり、平均年齢は57歳と疫学的報告より若い対象であった。

化学療法における口腔粘膜炎の発症機序は、薬物が口腔粘膜に直接作用して起こる一次性口腔粘膜炎と、白血

球減少など骨髄抑制による口腔感染が原因となる二次性口腔粘膜炎がある (白濁, 高子, 2019)。一次性口腔粘膜炎の発症率は、殺細胞性抗がん薬を複数投与した際には、単独投与よりも高頻度に口腔粘膜炎が生じる (渡邊, 2021)。FP療法は2種類の抗がん薬を投与するため口腔粘膜炎の発症が高いと考えられる。

本研究における口腔粘膜炎の評価は、評定者間一致率は89.4%と高く、炎症症状の1つである口内痛スコアは、発症群では非発症群と比較してICT1・ICT2ともにday8~10 (day28~30) に有意に上昇し、口腔粘膜炎Gradeも同様のポイントで有意差があった。

平均年齢57歳の頭頸部がん患者 (手術療法・放射線治療後を含む) に対するFP療法において口腔粘膜炎のGr. 3・4, Gr. 1・2の発症率は各々13%, 21% (Jacobs et al, 1992) と報告されている。本研究ではGr. 3となったのは1名 (7.1%), Gr. 1・2の発症率はICT1で42.9%, ICT2では50.0%であった。Jacobs et al (1992) の報告と比較して、Gr. 1・2の発症率が多かったのは、化学療法前に手術療法、放射線治療をしている患者が含まれていなかったことが影響していると考えられる。

口腔粘膜炎Gradeは、発症群においてFriedman検定及び事後検定の結果、有意な差が認められなかったが、ICT1ではday6, ICT2ではday5に上昇した。発症群は、非発症群と比較して、ICT1・ICT2ともにday8~10 (day28~30) の口腔粘膜炎Gradeが上昇していた。口腔粘膜細胞は、7~14日の周期で分裂・増殖を繰り返しているため、一般的に、口腔粘膜炎は抗がん薬投与後1週間以内に発症し、2週間以内にピークに達するとされており (Sonis, 2004)、一致する結果が得られた。

次に、口腔粘膜炎の発症に関連する要因について検討する。まず、二次性口腔粘膜炎に関連する骨髄抑制について白血球数から検討する。白血球数は、ICT1のday10とICT2のFP前を比較すると減少を示したが、CTCAE v3.0日本語版 (JCOG, 2007) の白血球数のGr. 1を示す $3,000/\text{mm}^3$ 未満を呈している者はいなかった。そのため発症群は二次性の口腔粘膜炎の可能性は低いと考えられる。逆にICT1の白血球数は、口腔粘膜炎の発症の有無に関わらずday1と比較してday7で上昇傾向を示すことから、化学療法の侵襲による炎症反応、または、ルチンで投与されるステロイド剤の使用によって白血球数が増加した可能性が考えられる。

侵襲の生体反応の1つとして蛋白異化についてAlb値、TP値の変動からみると、発症群と非発症群ともに、

治療前と比較してday7 (day27) で低下していたが、各ポイントで有意差が認められなかった。発症群においても時間的な経過による変化がなかったことから、蛋白異化によるAlb値、TP値の低下と関連がなかったと考えられる。

唾液は口腔粘膜を覆うことで外的刺激から粘膜を保護し、口腔内環境を維持するために重要な役割を担っている。そのため口腔粘膜の防御免疫を司る唾液中のsIgAとlactoferrinに着目した。発症群のsIgA量は、ICT1のday2のみ増加が認められ、非発症群と比較して有意に高値であった ($p=.035$)。ICT1の発症群において口腔粘膜炎のGradeが上昇したのはday6であったが、先行して乾燥感スコアはday2で上昇し、sIgA量の増加した時期と一致していた。発症群において、day2に口腔乾燥が認められたことは、侵襲の生体反応によって交感神経が優位になり唾液量が減少し、唾液の粘膜保護機能が低下している可能性が考えられる。同時にsIgA量が肉眼的に観察できないレベルでの粘膜の炎症に対して、感染の危険と炎症反応を減らすために反応している可能性が考えられる。

ICT2のsIgA量は、発症群と非発症群では有意な差が認められず、ともに化学療法が終了するまで低値で推移し、化学療法後のsIgA量を測定したHarrison et al (1998)と同様の結果が得られた。ICT2は、ICT1と比較して侵襲による反応が低下している可能性が考えられる。

次にlactoferrinについて検討する。lactoferrinは多核白血球由来であり、口腔内の炎症で増加すると言われ、唾液中のlactoferrin量の増加は、急性期の炎症細胞によって粘膜組織から浸透したlactoferrinの漏出であることが示唆されている (Tenovuo, 翻訳, 1998)。発症群、非発症群の比較、各群における時間的経過において有意な差を認めなかったが、発症群ではlactoferrin量の平均値が、ICT1のday1と比較するとday2, day4で、ICT2のday21と比較するとday22, day24では上昇していた。これは化学療法の投与による生体反応と、粘膜の炎症によってlactoferrin量が増加した可能性が考えられた。

最後に、属性と口腔粘膜に関連する生活習慣について検討する。いずれの要因も口腔粘膜炎の発症に有意に関連を示さなかった。しかし、口腔粘膜炎の増悪因子の1つである口腔内の衛生状態不良 (渡邊, 2021) に影響する歯磨き回数や歯科受診についてみると、発症群では歯磨き回数1.6回/日と非発症群の2.3回/日より少なく、入

院前の歯科受診は38.0か月前であり非発症群の23.2か月前と比べ歯科に受診していない期間が長かった。入院後には研究参加者全員が研究実施施設の歯科を受診し、毎食後歯磨きを行うよう指導されていた。入院後の歯磨き回数は、発症群、非発症群とともに3回/日であり、発症群では歯磨き回数が増加したものの口腔粘膜炎を発症した。治療開始前から患者の口腔清潔の習慣に着目し、口腔衛生状態の改善と粘膜炎の関係について、今後さらなる検討が必要である。

発症群では、肉眼的に口腔粘膜炎と評価できる前のday2に口腔粘膜炎のリスク要因である口腔乾燥 (渡邊, 2021) を自覚し、sIgA量が増加していた。このことから口腔粘膜炎を早期発見するためには乾燥感の訴えに着目し早期に対応すること、口腔粘膜炎を予防するには治療開始前から口腔衛生を保ち、唾液の分泌を促すことが必要であると考えられる。

本研究では、研究参加者数が少ないため、統計解析やデータの解釈に限界がある。今後、研究参加者を増やした検討が必要である。

V. 結 論

中咽頭・下咽頭がん患者において口腔粘膜炎Gr. 1以上の発症率は、ICT1で42.9%、ICT2で66.7%であり、ICT1のday6、ICT2のday25からGradeが0.5以上となった。発症群では、非発症群と比較してICT1のday2にsIgA量が有意に増加した。

関連する要因としてのlactoferrin量、属性、喫煙歴、飲酒歴、歯磨き回数及び入院前の歯科受診期間は、口腔粘膜炎発症群と非発症群とでは有意な差を認めなかった。

謝 辞

本研究にご協力いただきました研究参加者の皆さまに深く感謝いたします。

本論文は、愛知県立大学大学院看護学研究科博士前期課程修士論文の一部である。

文 献

Brown, A. M., Lally, E. T., Frankel, A., Harwick, R., Davis, L. W., Rominger, C. J. (1975). The association

- of the IgA levels of serum and whole saliva with the progression of oral cancer. *Cancer*. 35(4), 1154-1162.
- Edgar, M., Dawes, C., O'Mullane, D. (2008). (渡部茂, 翻訳). *唾液一歯と口腔の健康* 原著第3版 (p. 93). 東京: 医歯薬出版.
- Harrison, T., Bigler, L., Tucci, M., Pratt, L., Malamud, F., Thigpen, J. T., ... Younger, H. (1998). Salivary sIgA concentration and stimulated whole saliva flow rates among women undergoing chemotherapy for breast cancer: an exploratory study. *Special care in dentistry*, 18(3), 109-112.
- 平野滋 (2017). 頭頸部癌の疫学—国際比較. *日本臨床*, 75 (増刊号2), 53-57.
- Japan Clinical Oncology Group: JCOG (2007). 有害事象共通用語規準 v3.0 日本語訳 JCOG/JSCO 版, http://www.jcog.jp/doctor/tool/CTCAEv3J_070308.pdf
- Jacobs, C., Lyman, G., Velez-García, E., Sridhar, K. S., Knight, W., Hochster, L. H., ... Schacter, L. (1992). A phase III randomized study comparing cisplatin and fluorouracil as single agents and in combination for advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. *Journal of Clinical Oncology*, 10(2), 257-263.
- 国立がん研究センター (2020). がん情報サービス「がん統計」1. 死亡 全国死亡データ. https://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/data/dl/index.html
- 国立がん研究センター (2019). がん情報サービス「がん統計」2. 罹患1) 全国がん登録. https://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/data/dl/index.html
- Makkonen, T. A., Tenovu, J., Vilja, P., Heimdahl, A. (1986). Changes in the protein composition of whole saliva during radiotherapy in patients with oral or pharyngeal cancer. *Oral Surgery Oral Medicine, and Oral Pathology*, Sep62(3), 207-275.
- 松浦一登 (2021). 頭頸部癌の標準治療. *日本耳鼻咽喉科学会会報*, 124(7), 1027-1029.
- 日本がんサポーターズ協会, 日本がん口腔支持療法学会 (2020). *がん治療に伴う粘膜障害マネジメントの手引き 2020年版* (pp. 48-57). 東京: 金原出版.
- 日本臨床腫瘍学会 (2018). *頭頸部がん薬物療法ガイドライン第2版* (pp. 8-15), 東京: 金原出版.
- 日本頭頸部癌学会 (2019). 全国登録2019年初診症例の報告書. http://www.jshnc.umin.ne.jp/pdf/HNCreport_2019.pdf
- 日本頭頸部癌学会 (2022). *頭頸部癌診療ガイドライン 2022年版* (pp. 17-18, 58-69), 東京: 金原出版.
- Sonis, S.T. (2004). A biological approach to mucositis. *The Journal of supportive oncology*, 2(1), 21-32
- Tenovu, J.O. (1998) (石川達也, 高江洲義矩, 翻訳). *唾液の科学* (pp. 225-228). 東京: 一世出版.
- 白測公敏, 高子利美 (2019). 第1章4 消化器毒性C. 口腔粘膜病. 岡元るみ子, 佐々木常雄 (編), *がん化学療法副作用対策ハンドブック第3版* (pp. 102-105). 東京: 羊土社.
- 渡邊真一 (2021). 8口内炎 (口腔粘膜病). 吉村知哲, 田村和夫 (監), *がん薬物療法副作用管理マニュアル第2版* (pp. 71-74). 東京: 医学書院.