

[短 報]

がん化学療法の標準レジメンにおける口内炎発症要因の解析

宍野 友紀 飛鷹 範明 井門 敬子 末丸 克矢 荒木 博陽

愛媛大学医学部附属病院薬剤部

(2009年6月16日受理)

[要旨] がん化学療法の3種類の標準レジメンにおける口内炎の発症頻度と発症要因の検討を行った。R-CHOP療法、TJ療法、FOLFOX療法の施行患者でそれぞれ23%、17%、12%に口内炎の発症がみられ、初回化学療法施行後2週間以内の白血球減少(Grade 3以上)と有意な関連性(OR, 4.9; 95% CI, 1.25 ~ 21.1)が認められた。したがって、早期からの白血球減少では、口内炎の発症に注意する必要がある。

キーワード：口内炎，化学療法，副作用

緒 言

現在、がんの種類や病期などに応じてさまざまなレジメンが実施されているが、副作用の抑制は、患者のQOL向上のみならず治療を継続するうえで重要である。口内炎はがん化学療法を受けている患者において発症頻度の高い副作用であり¹⁾、患者のQOLを大きく低下させる。がん治療に伴う口内炎の発症には、抗がん剤の影響のみならず、放射線療法の併用、患者の状態等、さまざまな要因が複合的に関係していると考えられる。そこで本研究では、がん化学療法の代表的な3種の標準レジメンにおける口内炎発症頻度を調べ、その要因解析を行った。

方 法

1. 対 象

調査対象は、2004年1月～2006年12月までに愛媛大学医学部附属病院(以下、当院)で、悪性リンパ腫に対してR-CHOP療法、肺がんに対してTJ療法、および大腸がんに対してFOLFOX療法を受けた患者とした。今回、これらのレジメンを選択した理由は、第一に、頭頸部領域に放射線が照射された場合、その直接的な粘膜障害によって口内炎が発症するため²⁾、放射線療法を施行しないレジメンとしたこと、第二に、レジメン別に口内炎の発症を比較するには、前治療による口内炎発症の要因を省くことが必要であることから、ファーストラインのレジメンとしたこと、第三に含嗽薬等の口内炎予防薬による口内炎発症率への影響を防ぐため、口内炎予防がされていないレジメンおよび患者としたことである。さらに、口内炎を引き起こすことが報告されている薬剤³⁾を含むレジメンであること
問合せ先：末丸克矢 〒791-0295 東温市志津川愛媛大学医学部附属病院薬剤部

E-mail: suemaru@m.ehime-u.ac.jp

とした。

本研究のデータ収集に際し、患者への同意と説明は、電子カルテ上にすでに存在する情報を収集して行う臨床研究目的で個人データを利用することは入院時に同意を得ていることから特に行わなかった。

2. 調 査 項 目

調査期間中に対象レジメンによって治療が実施された患者の性別、年齢、抗がん剤の投与量、顆粒球コロニー刺激因子(G-CSF)投与の有無、血液検査値をレトロスペクティブに調査した。当院ではがん治療時に口内炎が発症した場合、デキササルチン口腔用軟膏などのステロイド外用薬やアズノールうがい液、トランサミンカプセル、キシロカインビスカス、ボルタレン錠、アルロイドG液、プロマック等を混合調製した含嗽剤が口内炎治療薬として処方されるため、口内炎発症は口内炎治療薬の処方により評価した。血液検査値の調査時期は、抗がん剤投与後に白血球減少が顕著となる初回治療開始2週間後とした⁴⁾。白血球に関しては、G-CSF投与による変動があるため、初回治療開始2週間後までにG-CSFが投与された場合は、投与前の血液検査値を調査することとした。白血球減少、好中球減少、リンパ球減少の重症度はCommon Terminology Criteria for Adverse Events v3.0(有害事象共通用語基準：以下CTCAE)により評価した(Grade 0～5)。

3. 統 計 解 析

統計解析は、連続変数の場合はStudent's *t*-testを用いて解析を行い、カテゴリー変数ではカイ2乗検定を用いて単変量解析を行った。有意基準は危険率を $p < 0.05$ に設定した。さらに、多重ロジスティック回帰分析を用いて、オッズ比と95%信頼区間(95% CI)を求めた。オッズ比の統計的な有意差は95%信頼区間が1をまたがないこととした。

結 果

口内炎発症は、R-CHOP 療法施行患者 30 名のうち 7 名 (23%)、TJ 療法施行患者 30 名のうち 5 名 (17%)、FOLFOX 療法施行患者 17 名のうち 2 名 (12%) であった (表 1)。口内炎が発症した時期は、R-CHOP 療法で 3.9 クール目 (施行クール開始後 14.4 ± 9.32 日)、TJ 療法 2.4 クール目 (施行クール開始後 22.6 ± 9.58 日) および FOLFOX 療法 5.5 クール目 (施行クール開始後 10.0 ± 4.24 日) であった。

R-CHOP 療法では、Grade 3 以上の白血球減少は口内炎発症群と非発症群の両群間に有意差が認められた ($p < 0.05$)。また、初回化学療法開始後 2 週間以内での G-CSF の投与に関しても両群間に有意差が認められた ($p < 0.05$)。TJ 療法、FOLFOX 療法においては両群間に有意差のある項目はみられなかった。アルブミン値はいずれのレジメンにおいても低下する傾向がうかがえたが、レジメン間に有意な差はみられなかった。なお、腎機能検査値に関しては、BUN (blood urea nitrogen) および Cre (creatinin) とともに正常範囲内であった。

ロジスティック回帰分析を用いて多変量解析を行った結果、Grade 3 以上の白血球減少では OR = 4.90, 95% CI = 1.25 ~ 21.1 であり、口内炎発症に対する有意な関連性 ($p < 0.05$) が認められた。その他、年齢、性別に関して因果関係は認められなかった (表 2)。

考 察

今回の調査の結果、R-CHOP 療法、TJ 療法および FOLFOX 療法における口内炎の発症率はレジメン別に差が認められたが、統計学上これらのレジメン間で有意差はなかった。その要因として、口内炎の発症の高いレジメンを選択したこと、ならびに症例数の不足が考えられる。これは近年、血管新生阻害薬のベバシズマブの登場により、FOLFOX 療法にベバシズマブが追加されたレジメンが実施されるようになり、純粋な FOLFOX 療法の例数が増えなかったことによる。また、ベバシズマブには消化管穿孔や創傷治癒遅延等の特異的な副作用があることから、今回の調査には含まなかった。したがって、特に FOLFOX 療法における口内炎発症率にはさらなる検討が必要であろう。また、5-FU による口内炎発症の性差については、女

表 1 口内炎発症有無と患者背景の比較

		R-CHOP		TJ		FOLFOX	
		口内炎あり (N = 7)	口内炎なし (N = 23)	口内炎あり (N = 5)	口内炎なし (N = 25)	口内炎あり (N = 2)	口内炎なし (N = 15)
性別	男性	2 (29)	14 (61)	5 (100)	14 (56)	0	11 (73)
	女性	5 (71)	9 (39)	0	11 (44)	2 (100)	4 (27)
年齢		61.4 ± 10.0	54.9 ± 19.9	67.8 ± 10.1	60.7 ± 10.1	59.5 ± 3.53	60.1 ± 12.8
臨床検査値		*					
	白血球減少 (Grade ≥ 3)	6 (85)	10 (43)	1 (20)	2 (8)	0	0
	好中球減少 (Grade ≥ 3)	7 (100)	15 (65)	2 (40)	5 (20)	0	2 (13)
	リンパ球減少 (Grade ≥ 3)	4 (57)	7 (30)	0	2 (8)	0	1 (6)
G-CSF の投与時期		*					
	初回化学療法開始後 2 週間以内に投与あり	6 (86)	14 (60)	0	0	0	0
	口内炎発症までに 投与あり	7 (100)	—	0	—	2 (100)	—
	治療期間中に投与あり	7 (100)	17 (73)	1 (20)	1 (4)	2 (100)	3 (20)

数値は患者数または means ± S.D., () : 患者数の割合 % を示す。

副作用の重症度は Common Terminology Criteria for Adverse Events v3.0 で評価。

* $p < 0.05$ (χ^2 検定)。

表 2 口内炎発症における多変量解析

因子	β	SE	p 値	OR (95% CI)
年齢 (65 歳以上)	- 0.106	0.347	0.75	0.80 (0.19 ~ 3.07)
性別 [女]	0.298	0.312	0.34	1.81 (0.52 ~ 6.40)
白血球減少 (Grade ≥ 3)	0.795	0.353	0.02	4.90 (1.25 ~ 21.1)

β : standard regression coefficient, SE : standard error.

性のほうが有意にリスクが高いとの報告⁵⁾があるが、今回の調査では有意差は認められなかった。

多変量解析の結果より、抗がん剤投与後2週間以内における Grade 3 以上の白血球減少が口内炎発症に独立して影響を与えていることが示唆された。したがって、比較的早期からの免疫能低下が要因であることが確認された。抗がん剤投与による口内炎の発症には主に2つの機序が推定されている⁶⁾。すなわち、抗がん剤投与によって発生するフリーラジカルが口腔粘膜に酸化ストレスを与えることにより粘膜組織を破壊して発症する一次性 (primary) の口内炎と、抗がん剤投与によって免疫能が低下するために、粘膜表面で局所感染を引き起こす二次性 (secondary) の口内炎である。また、口内炎の発症時期には大きなバラツキがみられるものの、初回化学療法の施行早期に口内炎が発症する例は少なく、R-CHOP 療法で1クルの2日目に発症した1例だけであった。したがって、今回データは示していないが、抗がん剤の累積投与量と口内炎発症に直接的な関連性は得られなかった。これは primary の機序による早期の発症には抗がん剤の投与量に依存したフリーラジカルの産生が推察されるが、secondary の機序による遅延的発症には個人差の大きい免疫能低下が関与する

ため、抗がん剤の累積投与量が有意な因子として検出されなかったのではないかと考えられる。

近年、化学療法施行時に発症する口内炎についてケラチノサイト増殖因子⁷⁾が有効であるとの報告があるが、臨床的手段として効果的な治療法がない現状では、口内炎発症リスクの高い患者を早期に発見し、積極的に予防の提案をしていくことが重要と考えられる。

文 献

- 1) 神田橋宏治, 佐々木常雄. 粘膜障害, 下痢とその対策. 癌と化学療法 2006; 33: 24-28.
- 2) 秦 浩信, 大田洋二郎, 上野尚雄, 他. 頭頸部化学放射線療法における口内炎発症頻度. 頭頸部癌 2007; 33: 48-53.
- 3) 田村和夫. がん治療副作用対策マニュアル, 南光堂, 2003; 1: p. 86-88.
- 4) 沼尾 宏. 特集 癌化学療法時の副作用対策. 医薬ジャーナル 2001; 37: 721-726.
- 5) Jeff A. Sloan, Charles L. Loprinzi, Paul J. Novotny, et al. Sex differences in fluorouracil-induced stomatitis. J. Clin. Oncol. 2000; 18: 412-420.
- 6) 花輪剛久, 中島新一郎. 特集 癌化学療法時の副作用対策. 医薬ジャーナル 2001; 37: 753-757.
- 7) Spielberger R, Stiff P, Bensinger W, et al. Palifermin for oral mucositis after intensive therapy for hematologic cancers. N. Engl. J. Med. 2004; 351 (25) : 2590-2598.

Analysis of the Causal Factors for Oral Mucositis Induced by Standard Chemotherapy Regimens in Cancer Therapy

Yuki SHISHINO, Noriaki HIDAKA, Keiko IDO,
Katsuya SUEMARU, and Hiroaki ARAKI

Division of Pharmacy, Ehime University Hospital,
Shitsukawa, Toon 791-0295, Japan

Abstract: The present study investigated the frequency of oral mucositis in the three standard chemotherapy regimens, R-CHOP, TJ, and FOLFOX, and evaluated the risk factors. The incidence rates of oral mucositis were 23%, 17%, and 12% in R-CHOP, TJ, and FOLFOX, respectively. A logistic regression analysis indicated that oral mucositis in the three chemotherapy regimens was significantly associated with early Grade 3-4 leukopenia (OR, 4.9; 95% CI, 1.25 to 21.1). The findings of the present study suggest that early monitoring and intervention for leukopenia are required to prevent oral mucositis in chemotherapy.

Key words: oral mucositis, chemotherapy, adverse reactions