

[原著論文]

頭頸部癌における化学放射線療法に伴う 粘膜障害に対するオピオイド疼痛管理

河端 志保^{*1} 中村 安孝^{*1} 松下 直樹^{*2} 高橋 克之^{*1}
高橋 典子^{*1} 西川 武司^{*1} 井口 広義^{*2} 永山 勝也^{*1}

^{*1} 大阪市立大学医学部附属病院薬剤部

^{*2} 大阪市立大学大学院医学研究科耳鼻咽喉病態学

(2016年12月5日受理)

【要旨】 頭頸部癌における化学放射線同時併用療法では、高頻度で粘膜障害が起こる。粘膜障害による疼痛は、患者の生活の質 (Quality of Life: QOL) に影響を与え、治療完遂の妨げになるため、疼痛の制御が重要である。本研究では、頭頸部癌患者 60 名を対象に、テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤 (S-1) + シスプラチン (cisplatin: CDDP) + 放射線治療 (radiotherapy: RT), CDDP+RT あるいはセツキシマブ (cetuximab: Cmab)+RT 施行中に、疼痛制御を目的にオピオイドが使用された患者のオピオイド使用状況について調査した。その結果、S-1+CDDP+RT が CDDP+RT や Cmab+RT と比較して、オピオイドの使用継続症例が有意差をもって多かった。このことから、併用薬剤によって粘膜障害や疼痛の程度は異なることが推察され、レジメンごとの支持療法強化や早期のオピオイド導入が必要であると考えられる。

キーワード：頭頸部癌、オピオイド、粘膜障害、放射線療法

緒 言

頭頸部癌の治療は一般的に、手術療法、放射線療法、化学療法の三者を単独あるいは組み合わせて行われる。放射線治療 (radiotherapy: RT) の副作用として、照射部分の皮膚や粘膜に炎症が生じ、それに付随してびらんや疼痛が生じる。この炎症反応は、化学療法が併用される場合により強くなることがあり、治療前から治療後にかけての栄養管理や疼痛管理が重要となる¹⁾。

頭頸部癌の治療として、放射線療法と化学療法を同時併用する化学放射線療法 (Concurrent Chemoradiotherapy: CCRT) が特に進行症例に対して行われており、シスプラチン (cisplatin: CDDP) 単独併用が標準的レジメンとなっている²⁾。また、2012年12月に頭頸部癌で承認された、上皮成長因子受容体 (epidermal growth factor receptor: EGFR) を標的とするヒト/マウスキメラ型モノクローナル抗体であるセツキシマブ (cetuximab: Cmab) は、RT と併用 (Cmab+RT) することで、放射線に対する増感効果を有することが報告されている。さらに、Cmab は腎臓、骨髄などへの毒性がほとんどないことから、CDDP+RT には適さない高齢者、performance status (PS) が低い患者および腎機能低下がある患者において、海外のガイドラインでは Cmab+RT が標準的治療の一つとして推奨されて

いる^{3,4)}。ただし、現在のところ CDDP+RT と Cmab+RT との直接比較試験の結果が出ておらず、効果に対する優劣についての結論は得られていない。

また、安全性については、CCRT や Cmab+RT は RT 単独と比較して RT 関連の毒性が増強されることが報告されている⁵⁾。粘膜障害による疼痛は患者の生活の質 (Quality of Life: QOL) 低下に影響を与え、治療完遂の妨げになるが、RT の休止・中止による治療期間の延長は、治療成績低下につながるものが指摘されていることから、治療完遂のための疼痛の制御は重要である⁶⁾。

大阪市立大学医学部附属病院 (以下、当院) では、放射線療法との併用レジメンとして、CDDP+RT や Cmab+RT のほかに、経口抗癌剤であるテガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤 (S-1) を加えた S-1+CDDP+RT の3種類のレジメンが登録されている (表1)。粘膜障害に対する予防的ケアとして、放射線治療開始時より、アズレンスルホン酸ナトリウム水和物・炭酸水素ナトリウムによるうがいを実施している。粘膜障害発症後は医師の判断により、ステロイドのネブライザー吸入やリドカイン塩酸塩液を加えた含嗽水でのうがいを実施しているが、各レジメンでの粘膜障害に対する管理は、現状では同一管理で行われている。今回、より良い疼痛コントロールを検討するため、この3レジメンにおけるオピオイド使用状況を調査した。

表1 当院で実施されているレジメン内容

レジメン名	薬剤名	用量	投与経路	投与日
CDDP+RT	① CDDP	20 mg/m ²	div	Day 1, 8, 15, 22
	② CDDP	30 mg/m ²	div	Day 1, 8, 15, 22, 29, 36
S-1+CDDP+RT	③ CDDP	15 mg/m ²	div	Day 1, 8, 15, 22
	S-1	80 mg or 100 mg	po	Day 1-28
	④ CDDP	25 mg/m ²	div	Day 1, 8, 15, 22, 29, 36
	S-1	80 mg or 100 mg	po	Day 1-28
Cmab+RT	⑤ Cmab	400 mg/m ²	div	Day 1
		250 mg/m ²	div	Day 8, 15, 22, 29, 36, 42, 49

RT：放射線治療，CDDP：シスプラチン，S-1：テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤，Cmab：セツキシマブ，div：点滴静注，po：経口。

RT スケジュール：全頸部 1 回照射量 1.8 Gy × 23 回 (41.4 Gy/23 Fr) + 局所 1 回照射量 2 Gy × 15 回 (30 Gy/15 Fr)，全頸部 1 回照射量 2 Gy × 20 回 (40 Gy/20 Fr) + 局所 1 回照射量 2 Gy × 15 回 (30 Gy/15 Fr)。

方 法

1. 対象患者

2013 年 7 月から 2014 年 12 月までに、当院耳鼻咽喉科で頭頸部癌に対し、CDDP+RT、S-1+CDDP+RT、Cmab+RT のいずれかが施行され、オピオイドの使用開始から終了までを当院で確認できた患者を対象とした。また、非オピオイド鎮痛薬の使用状況を確認するとともに、化学放射線療法開始以前からオピオイドが導入されている患者は除外した。

2. 調査項目と調査方法

対象症例の患者背景として、性別、年齢、体表面積、臨床病期、疾患名、前治療歴、治療開始前の臨床検査値（白血球数 (white blood cell count: WBC)、好中球数 (neutrophil: aNEUT)、ヘモグロビン (hemoglobin: Hb)、血小板数 (blood platelet count: PLT)、C 反応性タンパク質 (C-reactive protein: CRP)、血清クレアチニン (serum creatinine: Scr)、推定糸球体濾過量 (estimate glomerular filtration rate: eGFR)、アスパラギン酸アミノ基転移酵素 (aspartateaminotransferase: AST)、アラニンアミノ基転移酵素 (alanine transaminase: ALT)、放射線照射日数、放射線照射量を調べた。情報収集には診療録を用い、後方視的に調査した。口腔粘膜炎の重篤度については、Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.0 を用い、オピオイド使用期間において、次のように評価した。食事形態に変更がなかった場合は Grade 1、常食から軟食（粥）などへの食事形態の変更があった場合は Grade 2 の「食事の変更を要する」に該当すると評価し、胃瘻や胃管チューブを使用した経管栄養へ変更があった場合は Grade 3 の「経口摂取に支障がある」に該当すると評価した。CDDP+RT、S-1+CDDP+RT、Cmab+RT の 3 群での RT 開始からオピオイド導入までの日数、オピオイド 1 日最大投与量（モルヒネ換算）、オピオイド総投与量（モルヒネ換算）、オピオイドの使用期間が RT 終了

日から 2 週目まで、および 4 週目までの症例数について、比較検討した。なお、モルヒネ換算比については、当院の緩和ケアチームにより設定された値を用いて、経口モルヒネ 1 に対し、経口オキシコドン 1.5、フェンタニル 1 日貼付剤 30 とした。

3. 統計解析

性別、臨床病期、口腔粘膜炎の Grade 分類、疾患名、前治療歴、RT 終了日から 2 週目までおよび 4 週目までのオピオイド継続使用症例数は独立性の検定を用い、必要に応じてクロス集計表の残差分析、カイ二乗検定を用いた。年齢、体表面積、治療開始前の臨床検査値、放射線照射日数、放射線照射量、RT 開始からオピオイド導入までの日数、オピオイド 1 日最大投与量、オピオイド総投与量は一元配置分散分析を用い、 $p < 0.05$ を統計学的に有意として評価した。また、特に記載がない限り、mean ± S. D. で示した。

4. 倫理的配慮

本研究は、疫学研究に関する倫理指針に基づいて個人情報保護に最大限留意し、大阪市立大学医学部附属病院・臨床試験倫理委員会（許可番号：3219）の承認を得て行った。

結 果

1. 患者背景

患者背景を表 2 に示す。対象期間において、CDDP+RT、S-1+CDDP+RT、Cmab+RT のいずれかが施行された患者は 60 例であった。内訳は、CDDP+RT が 23 例、S-1+CDDP+RT が 25 例、Cmab+RT が 12 例であった。性別、年齢、体表面積、臨床病期、疾患名、前治療歴、治療開始前の臨床検査値、放射線照射日数、総放射線照射量の項目において、3 群間で統計学的に有意な差は認められなかった。CTCAE Version 4.0 の口腔粘膜炎の項を基にした Grade 分類においては、3 群間に統計学的な有意差はなく、各レジメンで口腔粘膜炎が発症していることが示唆され

表 2 患者背景

項目	CDDP+RT	S-1+CDDP+RT	Cmab+RT	p 値	
症例数	23	25	12		
性別 (男/女)	19/4	24/1	9/3	0.459	
年齢 (歳)	62.2 ± 10.9	65.4 ± 11.0	67.6 ± 9.8	0.343	
体表面積 (m ²)	1.68 ± 0.167	1.67 ± 0.170	1.57 ± 0.172	0.196	
臨床病期	Stage I	0	0	0.898	
	Stage II	3	7		
	Stage III	2	3		
	Stage IV	18	15		
口腔粘膜炎の Grade 分類 ^{注1}	Grade 1	4 (17.4)	4 (16.0)	0.200	
	Grade 2	7 (30.4)	3 (12.0)		
	Grade 3	12 (52.2)	18 (72.0)		
疾患名	下咽頭癌	7	10	0.814	
	中咽頭癌	4	6		
	喉頭癌	3	4		
	上咽頭癌	4	2		
	耳下腺癌	2	0		
	顎下腺癌	1	1		
	舌癌	1	1		
	口腔底癌	1	0		
	鼻腔癌	0	1		
前治療歴	手術	7	9	0.582	
	化学療法 (TPF)	9	5		
	なし	7	11		
治療開始前の臨床検査値	WBC (× 100/μl)	58.5 ± 18.1	70.2 ± 20.5	65.1 ± 21.2	0.132
	aNEUT (%)	62.0 ± 11.6	60.0 ± 11.0	67.7 ± 10.0	0.177
	Hb (g/dl)	11.9 ± 1.67	12.9 ± 1.66	12.4 ± 1.37	0.100
	PLT (× 万 / μl)	24.0 ± 7.55	26.0 ± 7.65	26.0 ± 10.4	0.668
	CRP (mg/dl)	0.860 ± 1.17	0.704 ± 0.753	0.788 ± 1.01	0.859
	Scr (mg/dl)	0.766 ± 0.160	0.797 ± 0.169	0.750 ± 0.308	0.767
	eGFR	78.8 ± 15.8	76.9 ± 15.9	83.5 ± 26.4	0.592
	ALT (IU/l)	20.7 ± 12.7	23.9 ± 14.9	26.4 ± 11.7	0.469
放射線照射日数 (日)	49.3 ± 7.0 日	52.1 ± 7.5 日	50.2 ± 10.3 日	0.474	
総放射線量 (Gy)	66.1 ± 6.10	65.9 ± 11.2	63.9 ± 14.6	0.811	

注1) Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.0 を用いて次のように評価した。食事形態に変更がなかった場合は Grade 1 とし、常食から軟食 (粥) などへの食事形態の変更があった場合は Grade 2 の「食事の変更を要する中等度の疼痛」に該当すると評価し、胃瘻や胃管チューブを使用した経管栄養へ変更があった場合は Grade 3 の「経口摂取に支障がある高度な疼痛」に該当すると評価した。検定にはカイ二乗検定を用いた。() 内は%であり、症例数に対する割合を示している。

た。また、今回使用された鎮痛薬については、トラマドールやブプレノルフィンなどの使用はなく、非オピオイド鎮痛薬に加えて、経口モルヒネ、経口オキシコドン、フェンタニル 1 日貼付剤が使用されていた (表 3)。フェンタニル 1 日貼付剤の使用理由は、経口モルヒネまたは経口オキシコドンからの変更であり、いずれも副作用 (便秘、嘔気、傾眠) が原因であった。

2. 放射線治療完遂率

放射線治療完遂率は 95.0% (57/60) であった。各レジメンによる完遂率は、CDDP+RT が 100% (23/23)、S-1+CDDP+RT が 92.0% (23/25)、Cmab+RT が 91.7% (11/12) であった。中止症例は 5.0% (3/60) で、S-1+CDDP+RT で 2 例、Cmab+RT で 1 例であった (表 4)。中止理由は、粘膜障害の症状が強く疼痛の増悪のためであり、今回の Grade 分類において Grade 3 が 2 例、Grade 2

表 3 使用された鎮痛薬

	一般名	薬剤名
非オピオイド鎮痛薬	アセトアミノフェン	カロナール錠 コカールドライシロップ
	ロキソプロフェン ナトリウム	ロキソニン錠 ロキソニン細粒
	モルヒネ	モルペス細粒 オプソ内服液
オピオイド鎮痛薬	オキシコドン	オキシコンチン錠 オキノーム散
	フェンタニル	フェントステープ

が 1 例であった。

3. オピオイド投薬状況

CDDP+RT, S-1+CDDP+RT, Cmab+RT のいずれかが施行された 60 例のうち、オピオイド投与症例は 44 例

表4 各レジメンの放射線治療の完遂率

レジメン名	CDDP 用量	症例数 (件)	放射線治療		
			完遂 (件)	中止 (件)	完遂率 (%)
CDDP+RT	① 20 mg/m ²	8	8	0	100
	② 30 mg/m ²	15	15	0	100
S-1+CDDP+RT	③ 15 mg/m ²	20	18	2	90.0
	④ 25 mg/m ²	5	5	0	100
Cmab+RT	⑤ —	12	11	1	91.7

表5 各レジメンにおけるオピオイド使用状況

	CDDP+RT	S-1+CDDP+RT	Cmab+RT	p 値
症例数	23	25	12	
オピオイド使用症例数 ^{注1}	15 (65.2)	21 (84.0)	8 (66.7)	0.286 [#]
RT 開始からオピオイド導入までの日数	20.1 ± 10.7	20.1 ± 9.9	26.3 ± 11.9	0.324 [#]
1日最大投与量 (モルヒネ換算 (mg))	51.0 ± 35.8	67.1 ± 43.0	30.0 ± 19.1	0.062 ^{##}
総投与量 (モルヒネ換算 (mg))	2477.9 ± 2523.6	4938.5 ± 5657.4	2253.1 ± 4020.5	0.189 ^{##}
RT 終了日から2週目までの オピオイド継続使用症例数 ^{注2}	9 (60.0)	17 (81.0)	5 (62.5)	0.343 [#]
RT 終了日から4週目までの オピオイド継続使用症例数 ^{注2}	4 (26.7)	14 (66.7) *	2 (25.0)	< 0.05 [#]

注1: () 内は%であり、症例数に対する割合を示す。注2: () 内の%はオピオイド使用患者数に対する割合。
統計は[#]:一元分散分析法,^{##}:独立性の検定により行った。また、RT 終了日から4週目までのオピオイド継続使用症例数
については、クロス集計表の残差分析により* < 0.05であり、統計学的に有意差が認められた。

(73.3%)であった。内訳は、CDDP+RTが15例(65.2%)、S-1+CDDP+RTが21例(84.0%)、Cmab+RTが8例(66.7%)であった。RT開始からオピオイド導入までの日数は、CDDP+RTで20.1 ± 10.7日、S-1+CDDP+RTで20.1 ± 9.9日、Cmab+RTで26.3 ± 11.9日であった。また、オピオイドの使用状況としては、オピオイド1日最大投与量(モルヒネ換算)、総投与量(モルヒネ換算)について各レジメンについて比較したが、これらの項目で統計学的な有意差は得られなかった。RT終了日からのオピオイド継続使用症例数については、2週目まで継続した症例は、CDDP+RT、S-1+CDDP+RT、Cmab+RTのそれぞれにおいて、9件、17件、5件で差は認められなかったが、4週目までの継続使用症例については4件、14件、2件と、統計学的な有意差が認められ、S-1+CDDP+RTで4週目まで使用している症例数が多いことが確認された(p < 0.05)(表5)。

考 察

頭頸部癌に対する治療として、CDDPと放射線療法を併用した化学放射線療法が頻用されているが、2012年12月にCmabの頭頸部癌に対する適応が追加承認され、Cmab放射線併用療法が日常診療で用いられるようになった。しかし、CCRTやCmab+RTでは、高頻度で粘膜障害が生じるために患者のQOLが低下し、治療の完遂に影響を与える。頭頸部癌におけるCCRTに対する疼痛コントロールについては、厚生労働省がん研究助成金19-20

「がん治療による口腔内合併症の予防法及び治療法の確立に関する研究」において、国内10施設による多施設共同試験が行われ、オピオイドを中心とした疼痛コントロールを早期に導入することや、CCRT開始前に胃瘻を造設することで高いCCRT完遂率が得られたことが報告されている^{7,8)}。一方、Cmab+RTにおける粘膜障害に対する確立された対処法はわれわれが知る限り皆無で、他のCCRTと同様の方法がとられている。そこで、本研究では、当院で施行されている放射線療法併用のレジメンにおけるCCRTとCmab+RTでのオピオイド使用状況を比較検討した。

口腔粘膜炎の発現時期については、本研究の結果、RT開始からオピオイド導入までの日数に統計学的な有意差はなく、いずれのレジメンにおいても、RT開始後20日目頃から疼痛の増悪が起こる可能性があること示唆された。米北らの報告によれば、口腔粘膜炎の出現時期は放射線療法単独とS-1+放射線療法において同程度であったと示されている⁹⁾。一方、Cmab+RTによる口腔粘膜炎の発現時期は不明であり、本研究では口腔粘膜炎の発現時期について確認できなかった。しかし、いずれのレジメンにおいても、オピオイド導入までの期間について差が認められなかったという結果から、口腔粘膜炎の発現時期にも差が認められない可能性が示唆される。

オピオイドの使用量については、1日最大投与量、総投与量の各項目について統計学的な有意差は認められなかった。ただし、RT終了日から4週目までのオピオイド継続

使用症例は、S-1+CDDP+RTにおいて有意に多く、粘膜障害に対してオピオイドの使用が他のレジメンと比較して長期間になることが確認された。S-1は、経口投与という簡便さや高い腫瘍効果が期待でき、S-1による直接作用と放射線による間接作用が期待される。しかし一方で、より粘膜障害が増強するという報告もある^{10, 11)}。また、粘膜障害の発生率として、プラチナ製剤+RTの11%に対して、フルオロウラシル+プラチナ製剤+RTは38%とされている¹²⁾。さらに、口腔粘膜炎の強度に関してはGrade 3以上の発現が、倉富らの報告ではS-1は36%¹¹⁾、犬山らの報告ではCDDPは10%¹³⁾とされている。つまり、S-1により口腔粘膜炎が起こりやすく、重篤化しやすいことが示唆される。一方、Cmab（アービタックス[®]注）のインタビューフォーム¹⁴⁾によれば、国内第Ⅱ相試験時の副作用発現状況として9.1%（22例中2例）が報告されており、Cmabによる口腔粘膜炎の発症の可能性は低いことが示唆される。今回検討したレジメンにおいては、S-1+CDDP+RTが他の2つのレジメンと比較してオピオイドの使用継続症例が多かった。これは、S-1による影響が一因であると考えられる。また、CDDP+RTとS-1+CDDP+RTには投与量が異なる2種類のレジメンが組み込まれているが、CDDPの投与量の多い群（表1②、④）のほうが少ない群（表1①、③）と比較して総モルヒネ量が少なく、継続期間が短い結果となり、同一レジメン内でのCDDPの投与量とオピオイドの使用状況との間に正の相関はなかった。しかし、症例数の偏りが大きく患者背景を揃えることが難しいため、これらの検討を行うには、さらに症例を積み重ねていく必要がある。S-1+CDDP+RTにおいて、化学放射線療法後にS-1単独療法が施行された症例が1例あったが、S-1単独療法開始2週間後にオピオイドは終了しており、その後のS-1投薬継続においてもオピオイドの再開はなかった。そのため、S-1単独では、オピオイド使用が必要となるような粘膜障害を含めた疼痛の出現・増悪はなかったと考えられる。

口腔ケアについて、放射線治療を完遂させるための支持療法は欠かせないが、当院では対策チームなどはなく、各診療科に委ねられている。当院耳鼻咽喉科では予防的口腔ケアとして、全症例において、放射線治療開始時よりアズレンスルホン酸ナトリウム水和物・炭酸水素ナトリウムによるうがいを実施している。軽度の口腔粘膜障害に対しては、非オピオイド鎮痛薬の導入や、局所麻酔療法としてリドカイン含有含嗽水を用いている。その後、中等度以上の疼痛に対しては、経口摂取可能な症例にはオキシコドン徐放錠が導入され、経口摂取が困難となった時点で経管投与での投薬となるため、モルヒネ徐放細粒にオピオイドスイッチされる。これらのオピオイドスイッチが、プロトコールとなっている。このようにオピオイドを導入するこ

とで、粘膜障害による咀嚼、嚥下などの患者のQOLを維持させ、放射線治療の完遂に努めている。しかし、今回の対象症例において、口腔粘膜炎のGrade 2, 3に該当し、電子カルテ記載より粘膜炎・疼痛増強のため患者本人の希望により放射線治療を中止した症例が、S-1+CDDP+RTで2例、Cmab+RTで1例あり、適切なオピオイドによる疼痛コントロールは必須であると考えられる。

本検討の研究限界として、食事形態の変化から各レジメンにおける口腔粘膜炎の程度について確認はできたが、口腔粘膜炎の程度に対するオピオイドの使用量について明確な結果を得ることができなかった。また、オピオイドの使用に関しては、食事の際に疼痛が増悪するため、レスキューの必要の有無について毎食前に患者に確認したうえで使用している。さらに、食事前以外でのレスキュー使用が可能であることは患者に指導されており、疼痛に対するオピオイドの使用については患者が理解したうえで行われていると考えられる。しかし、NRS等で患者の痛みの程度をカルテより確認することはできず、「オピオイドの使用量」「疼痛の程度」「粘膜障害の程度」の関係についても明確でなく、今後の検討課題である。

今回の結果から、併用薬剤によってオピオイドの継続期間に差があったことから、レジメンに合わせた支持療法の強化や対策を行う必要がある。

利益相反 (COI) : なし。

文 献

- 1) 日本頭頸部癌学会. <http://www.jshnc.umin.ne.jp/general/>
- 2) Pignon JP, le Maitre A, Maillard E, et al. Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): An update on 93 randomised trials and 17,346 patients. *Radiother. Oncol.* 2009; 92: 4-14.
- 3) 公益社団法人日本臨床腫瘍学会. 頭頸部がん薬物療法ガイドダンス, 1版, 金原出版, 東京, 2015.
- 4) 田原 信, 清田尚臣. 頭頸部がん化学療法ハンドブック, 1版, 中外医学社, 東京, 2014.
- 5) 秦 浩信, 太田洋二郎, 上野尚雄. 頭頸部化学放射線療法における口内炎発生頻度. *頭頸部癌* 2007; 33(1): 48-53.
- 6) Sher DJ, Posner MR, Tishler RB, et al. Relationship between radiation treatment time and overall survival after induction chemotherapy for locally advanced head-and-neck carcinoma: A subset analysis of TAX 324. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2011; 81: 813-818.
- 7) Zenda S, Matsuura K, Tachibana H, et al. Multicenter phase II study of an opioid-based pain control program for head and neck cancer patients receiving chemoradiotherapy. *Radiother. Oncol.* 2011; 101(3): 410-414.
- 8) 加藤健吾, 松浦一登, 全田貞幹, 他. 化学放射線療法を行う頭頸部癌患者を対象とするクリニカルパスを用いた疼痛管理法有効性/安全性評価試験. *頭頸部癌* 2011; 37(1): 153-157.
- 9) 米北浩人, 高瀬久光, 緒方憲太郎, 他. 頭頸部癌におけるS-1併用化学放射線療法による口腔粘膜炎出現時期の検討. *癌と化療* 2014; 12: 2571-2575.
- 10) 中島寅彦, 倉富勇一郎, 山本智矢, 他. 頭頸部扁平上皮癌

- に対する TS-1, Vitamin A, 放射線併用療法 (TAR 療法) における TS-1 至適投与法の検討. 癌と化療 2005; 06: 803-807.
- 11) 倉富勇一郎, 佐藤慎太郎, 門司幹男, 他. 咽頭・喉頭癌に対する S-1 併用化学放射線療法と CDDP 併用化学放射線療法の比較検討. 癌と化療 2010; 08: 1471-1476.
- 12) Sonis ST, Elting LS, Keefe D, et al: Perspectives on cancer therapy-induced mucosal injury: Pathogenesis, measurement, epidemiology, and consequences for patients. *Cancer* 2004; 100 (9 Suppl): 1995-2025.
- 13) 犬山征夫, 木田亮紀, 佃 守, 他. 頭頸部癌に対する S-1 の前期第 II 相臨床試験. 癌と化療 1998; 07: 1151-1158.
- 14) メルクセローノ株式会社. アービタックス注射液. インタビューフォーム, 2015 年 5 月改訂 (改訂第 7 版).

Using Opioids to Control Pain Due to Mucosal Damage after Radiotherapy to Treat Head and Neck Cancer

Shiho KAWABATA^{*1}, Yasutaka NAKAMURA^{*1}, Naoki MATSUSHITA^{*2}, Katsuyuki TAKAHASHI^{*1}, Noriko TAKAHASHI^{*1}, Takeshi NISHIKAWA^{*1}, Hiroyoshi IGUCHI^{*2}, and Katsuya NAGAYAMA^{*1}

^{*1} Department of Pharmacy, Osaka City University Hospital, 1-5-7, Asahimachi, Abeno-ku, Osaka 545-8586, Japan

^{*2} Department of Otolaryngology and Head & Neck Surgery, Osaka City University Graduate School of Medicine, 1-5-7, Asahimachi, Abeno-ku, Osaka 545-8586, Japan

Abstract: Chemoradiation to treat head and neck cancer often causes mucosal damage. Pain due to mucosal damage precludes the completion of chemoradiation and adversely affects a patient's quality of life. The current study examined the use of opioids for pain control in 60 patients with head and neck cancer who were receiving a preparation combining tegafur, gimeracil, and oteracil (S-1)+cisplatin (CDDP)+radiotherapy (RT), CDDP+RT, or cetuximab (Cmab)+RT. Results indicated that significantly more of the patients who received S-1+CDDP+RT were receiving opioids for 4 weeks or longer in comparison to the patients who received CDDP+RT or Cmab+RT. Results suggested that mucosal damage and the intensity of pain differed depending on the medication used in combination with RT. A treatment regimen must include enhanced supportive therapy and opioid administration starting in the early stages.

Key words: head and neck cancer, opioids, mucosal damage, radiotherapy