

造血幹細胞移植における亜鉛製剤を用いた口内炎・咽頭炎に対する効果

メタデータ	<p>言語: Japanese</p> <p>出版者: 大阪市立大学大学院看護学研究科</p> <p>公開日: 2024-09-09</p> <p>キーワード (Ja): 口内炎, 咽頭炎, 造血幹細胞移植, PAG液, アロプリノール含嗽水</p> <p>キーワード (En): stomatitis, pharyngolaryngitis, hematopoietic stem cell transplantation, PAG, allopurinol gargle</p> <p>作成者: 谷口, 恵理, 河内, 愛, 宮崎, 京子, 中前, 博久, 太田, 健介, 日野, 雅之</p> <p>メールアドレス:</p> <p>所属: 大阪市立大学医学部附属病院, 大阪市立大学医学部附属病院, 大阪市立大学医学部附属病院, 大阪市立大学, 大阪市立大学, 大阪市立大学</p>
URL	<p>https://doi.org/10.24544/ocu.20180403-150</p>

造血幹細胞移植における亜鉛製剤を用いた口内炎・咽頭炎に対する効果

The Effect of Prophylaxis with Zinc Sulfate Oral Mucositis in Hematopoietic Stem Cell Transplantation

谷口 理恵 ¹⁾	河内 愛 ¹⁾	宮崎 京子 ¹⁾
Rie Taniguchi	Ai Kawachi	Kyoko Miyazaki
中前 博久 ²⁾	太田 健介 ²⁾	日野 雅之 ²⁾
Hirohisa Nakamae	Kensuke Ohta	Masayuki Hino

要 旨

我々の施設では以前より、アロプリノール含嗽水と、フリーラジカル除去・粘膜保護・組織修復作用を持つポラプレジングとアルギン酸ナトリウムの混合液(以下 PAG 液とする)を使用し、造血幹細胞移植を受ける患者の口内炎・咽頭炎の予防・治療効果を検討していた。先行研究結果では、PAG 液がアロプリノール水に比べ、口内炎・咽頭炎の予防および治療効果があるという傾向を認めたが、統計学的な有意差は得られなかった。そこで今回先行研究結果を踏まえて、両者を統計学的に解析するための研究を行なったので報告する。口内炎の有症期間は、アロプリノール水群に比べ、PAG 液群で有意に短い傾向が認められた。また、観察期間の経過を通じてみると、PAG 液群において口内炎の改善が有意に速やかであった。これらのことから、PAG 液は口内炎の発症を抑制するのではなく、治癒を促進する効果があることが分かった。移植前処置の種類別でみた場合、口内炎・咽頭炎ともに骨髓破壊的前処置を行った症例で PAG 液に治癒促進効果の傾向が認められた。

キーワード: 口内炎、咽頭炎、造血幹細胞移植、PAG 液、アロプリノール含嗽水

key words: stomatitis, pharyngolaryngitis, hematopoietic stem cell transplantation, PAG, allopurinol gargle

I. はじめに

近年、超大量の抗癌剤および放射線療法を前処置とした造血幹細胞移植によって、造血器悪性疾患の治療成績は著しい改善を認めており、その施行症例数は年々増加している(Weidenら, 1979)。骨髓破壊的造血幹細胞移植では、前処置に使用される抗癌剤そのものの粘膜障害が強いという特性に加え、使用量が通常化学療法に比べ大量であることから重症口内炎の併発を経験することが多い(西條, 1998)。これは、造血幹細胞移植に伴う重大な合併症の一つであるが、有効な予防法は確立されて

いない。このことは、疼痛のために患者の Quality of Life を低下させるだけでなく感染源となっている。我々の病棟では、平成 12 年頃より口内炎の予防に、活性酸素抑制作用のみを有するアロプリノール含嗽水と、フリーラジカル除去作用・粘膜保護作用・組織修復作用を持つ胃潰瘍治療薬であるポラプレジング(亜鉛と L-カルノシンの鎖体)とアルギン酸ナトリウムに混合した PAG 液(片山ら, 2000)を使用し、口内炎・咽頭炎の予防・治療効果を検討していた。先行研究結果では、PAG 液がアロプリノール含嗽水に比べ、口内炎・咽頭炎の予防および治療効果があるという傾向を認めたが、統計学

¹⁾ 大阪市立大学医学部附属病院血液内科病棟

The Clinical Hematology Ward Osaka City University Medical School Hospital

²⁾ 大阪市立大学大学院血液病態診断学

Clinical Hematology and Clinical Diagnostics, Osaka City University Graduate School of Medicine

的な有意差は得られなかった。そこで今回先行研究結果を踏まえて、両者を統計的に解析するための研究を行ったので報告する。

II. 対象と方法

1. 研究期間

平成12年2月から平成16年12月まで。

2. 対象

大阪市立大学医学部附属病院血液内科病棟において造血幹細胞移植を施行された全症例のうち、本研究に同意を得た患者50名中、アロプリノール群29名(骨髄破壊的前処置8名、非破壊的前処置13名)、PAG群21名(骨髄破壊的前処置15名、非破壊的前処置14名)、を対象とした。疾患種類、造血幹細胞移植の種類は問わない。

3. 倫理的配慮

本臨床研究の開始に際し、担当医師は対象となる患者に対して、研究の意図や方法、途中で中断することも可能であること、プライバシーの保護(個人を特定できる情報が明らかにならない形で行うこと)を十分に説明した上で、本臨床研究の参加について患者本人の自由意志による同意を、文書で得るものとした。

III. 研究方法

1. 薬剤の調整

アロプリノール水の作成は、前もってザイロリック10錠あたりカルボキシルメチルセルロースナトリウム10gを加え粉碎の後攪拌し、アロプリノール原末を調整した。その上で、アロプリノール原末5.9gあたり、滅菌精製水500mlを加え、ミキサーで約6分間攪拌し、115℃で20分間オートクレーブ滅菌し調整した。

PAG液は、亜鉛製剤(プロマック顆粒)1.5gを粉碎化し、5%アルギン酸ナトリウム100mlに加え、ミキサーで約1分間攪拌することにより、懸濁液を調整した。懸濁液を121℃20分間オートクレーブ滅菌し調整した。

2. 薬剤の含嗽方法

アロプリノール含嗽水は1日4回、1回40mlを口腔内に含む含嗽法で行った。

PAG液は含嗽前に十分に振とう混和した後、1日4回、1回10mlを口腔内に含んだ後、そのまま飲み込む

含嗽法で行った。

両薬剤とも、移植前処置の開始日より含嗽を開始し、薬剤を口腔粘膜に一定時間接触させることを目的に、薬剤含嗽後、約30分間は飲食を控えるようにした。

3. 評価方法

観察期間は、白血球数が1000/μ以下になった日より、口内炎・咽頭炎が消失するまでとした。口内炎・咽頭炎の重症度評価は、口腔内アセスメント表にその都度記載し、日本臨床癌研究会(JCOG)の副作用分類(表1)に沿って行った。口内炎及び咽頭炎以外での鎮痛剤使用時、あるいは発熱に対する消炎鎮痛剤使用時には、消炎鎮痛剤の効果が切れている時間帯に口内炎および咽頭炎の評価を行った。

表1 口内炎・咽頭炎の評価方法

	口内炎	咽頭炎
Grade 0	なし	なし
Grade 1	軽度の疼痛・紅斑 (鎮痛剤を必要としない)	軽度の疼痛・紅斑 嚥下困難 (鎮痛剤を必要としない)
Grade 2	有痛性紅斑、軽度の潰瘍・浮腫 食事摂取可能 非麻薬性鎮痛剤が必要	有痛性紅斑、軽度の潰瘍・浮腫 中等度の嚥下困難 非麻薬性鎮痛剤が必要
Grade 3	中等度～重症の潰瘍・浮腫・食事摂取不能 麻薬性鎮痛薬の投与必要	中等度～重症の潰瘍・浮腫・食事摂取不能 麻薬性鎮痛薬の投与必要
Grade 4	重篤な潰瘍・浮腫 気管内挿管が必要	重篤な潰瘍・浮腫 完全閉塞穿孔 気管内挿管が必要

アンケート調査では、全症例患者に対して①味、②臭い、③粘稠度、④含嗽できなかった理由について行った。

含嗽液の薬液服用・含嗽コンプライアンスは、毎日含嗽施行の有無を確認し、評価した。全期間中に施行できた割合が、75～100%を「できた」、50～75%を「大体できた」、25～50%を「あまりできなかった」、0～25%を「できなかった」とした。

4. 解析方法

2群の疾患背景の比較には、unpaired t-test or Fisher exact testを用いた。また、2群の有効性の比較には、Repeated measures of ANOVAを用いた。

IV. 結 果

疾患背景の比較には、アロプリノール群、PAG 群の両群で、骨髄抑制期間の有意差はなく、感染症発症リスクに差はなかった。また、CRP \geq 0.5mg/dl の日数、有熱期間に有意差はなかった (表2)。

表2 疾患背景の比較

	アロプリノール群 (平均 \pm 標準偏差)	PAG群 (平均 \pm 標準偏差)	P値
年齢	40.8 \pm 13.9	42.9 \pm 11.8	0.58
性別(M/F)	11月18日	8月13日	0.99
移植前処置 (破壊的/非破壊的)	15/14	8月13日	0.4
WBC<1000の日数	15.7 \pm 6.9	13.1 \pm 4.9	0.14
CRP>0.5の日数	18.3 \pm 11.2	13.7 \pm 9.2	0.12
体温37.5°C以上の日数	10.2 \pm 7.9	10.1 \pm 10.9	0.99
体温38.0°C以上の日数	7.1 \pm 7.7	4.6 \pm 5.0	0.18

● 解析 unpaired t-test or Fisher exact test

口内炎・咽頭炎の発症状況としては、口内炎のグレードの最高値は、アロプリノール群では平均 1.7、PAG 群では平均 1.8 であり、両群での有意差は認めなかった。咽頭炎のグレードの最高値は、アロプリノール群では平均 1.7、PAG 群では平均 1.9 であり、両群での差は認めなかった。口内炎の有症期間は、アロプリノール群では平均 10.6 日、PAG 群では平均 6.2 日であり、PAG 群で有意に短い傾向が得られた (P=0.04)。咽頭炎の有症期間は、アロプリノール群では平均 10.9 日、PAG 群では平均 11.2 日であり、両群に差は認めなかった。口内炎に対する含嗽薬の効果は、全症例でみると、発症率には差が認められないが、口内炎のグレードは、白血球数が 1000 以下になってから 11 日を経過した頃より、PAG 群のグレードが有意に低い結果 (P=0.0004) となった。このことより、PAG 液は口内炎の発症を抑制するのではなく治癒を促進する効果があることが分かった (図1)。

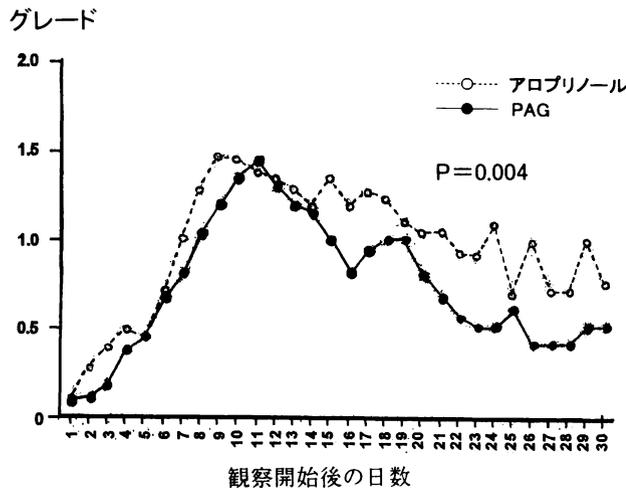


図1 全症例でみた口内炎に対する含嗽薬の効果

特に、移植前処置の種類別でみた場合、PAG 液の治癒促進効果は、粘膜障害作用がより強い骨髄破壊的前処

置を行った症例において認められた (P=0.008) (図2)。

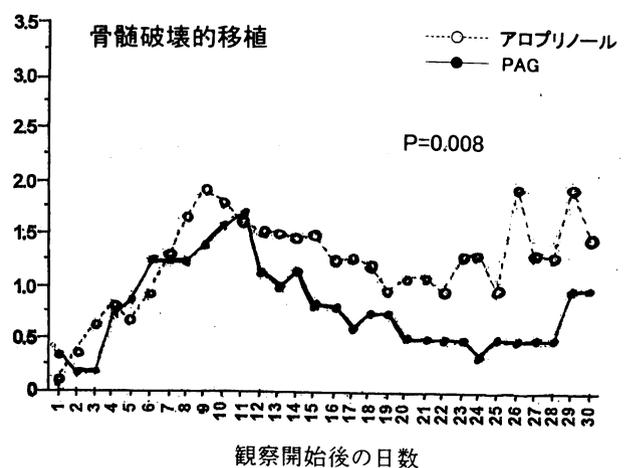
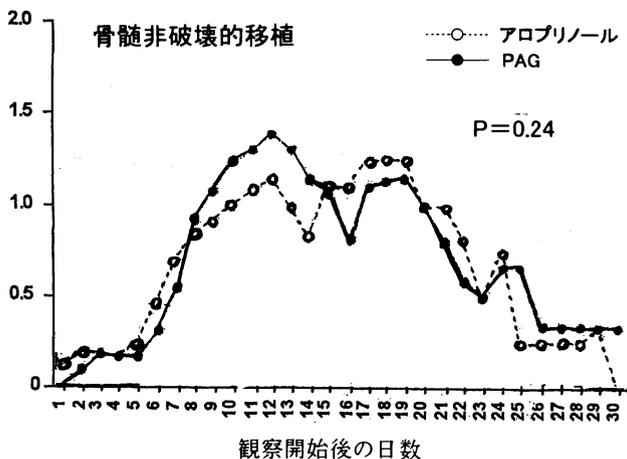


図2 移植前処置の種類別にみた口内炎に対する効果

咽頭炎に対する含嗽薬の効果は、全症例でみると、咽頭炎の時間経過別でみたグレードは、アロプリノール群とPAG群で、統計的に有意な差は認められなかった(P=0.68)(図3)。

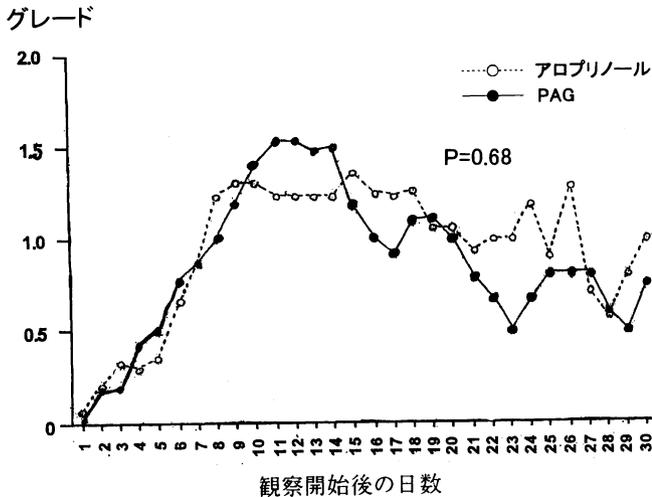


図3 全症例でみた咽頭炎に対する含嗽薬の効果

しかし、移植前処置の種類別でみた場合、骨髄破壊的前処置を行った場合には、PAG液に治癒促進効果の傾向(P=0.07)がみられた(図4)。

患者アンケート調査の結果では、アロプリノール含嗽水は、①味については、「まずい」67%「あまい」8%「おいしい」0%「その他」25%と回答し、②臭いについては、「気にならない」92%「くさい」0%「その他」8%と回答し、③液の粘稠性については、「不快」59%「よい」33%「その他」8%と回答し、④含嗽できなかった理由として、「嘔気」42%「発熱」17%「倦怠感」8%「無回答」33%と回答した。PAG液は、①味については、「まずい」72%「あまい」21%「おいしい」0%「その他」7%と回答し、②臭いについては、「気にならない」100%「くさい」0%と回答し、③液の粘稠性については、「不快」79%「よい」21%と回答し、④含嗽できなかった理由として、「嘔気」57%「発熱」7%「無回答」36%と回答した。

含嗽コンプライアンス調査の結果では、アロプリノール含嗽水では、「できた」67%、「大体できた」13%、「あまりできなかった」3%、「できなかった」17%であった。PAG液では、「できた」63%、「大体できた」14%、「あまりできなかった」9%、「できなかった」14%であり、両群に差は認められなかった。

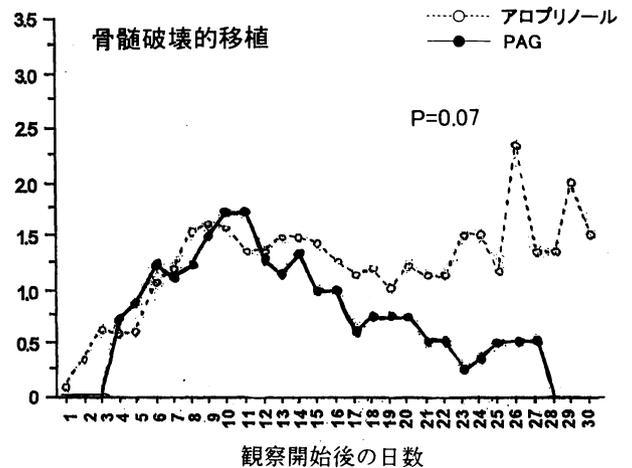
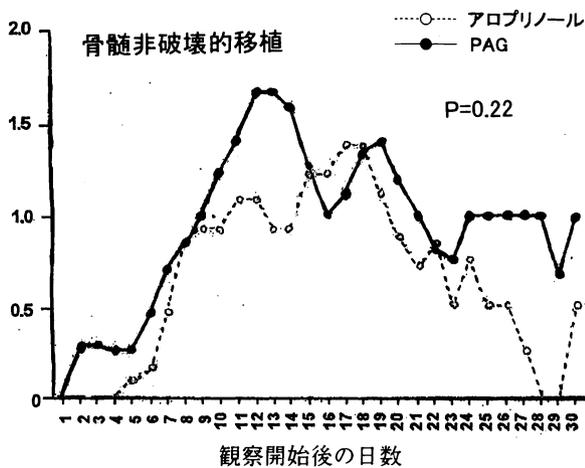


図4 移植前処置の種類別にみた咽頭炎に対する効果

V. 考 察

化学療法あるいは放射線療法後にみられる口内炎は、しばしば咽頭炎を伴い、広範囲にびらん、出血をきたすとともに、激しい痛みを伴う。さらに経口摂取も困難になることから、栄養状態を悪化させ、ひいては高カロリー輸液での栄養管理が不可欠な状態となる。感染症管理の面からみても、口内炎そのものからの細菌感染のリスクが上がるだけでなく、中心静脈輸液ルートからの細菌感染の危険性も上昇するものと考えられる。また、造血幹細胞移植においては、重篤な感染症の合併をトリガーとして、GVHD を発症してしまう事も懸念される。このように造血幹細胞移植において、口内炎および咽頭炎を予防することは、患者の苦痛を軽減し、QOL を悪化させないだけでなく、治療方針全体に関わる重要な問題と考えられる。Katayama ら (1998) が述べたように、化学療法や放射線治療後の口内炎は、抗癌剤、放射線による活性酸素の産生がその原因の一つとして注目されている。さらに、炎症を進行させる重要な原因の一つに、活性化好中球に由来する活性酸素が考えられている。このため、口内炎予防に対して、我々は活性酸素産生抑制作用を有するアロプリノール含嗽水を用いてきた。アロプリノールが活性酸素産生抑制作用のみの薬理作用であるのに対し、ポラプレジングは活性酸素除去作用、粘膜保護作用および、組織修復作用を併せ持つ薬剤である。近年、ポラプレジング・アルギン酸ナトリウム混合液 (PAG 液) の、化学療法後に発症した口内炎および咽頭炎治療の有効性が報告された (片山ら, 2000)。今回の研究で、PAG 液がアロプリノール含嗽水よりも口内炎の治療促進効果に有用であったのは、PAG 液が粘膜保護及び、組織内修復作用を有し、粘性が高いため、薬剤を口腔粘膜にとどめ、薬効性を高めることができたからと考える。患者アンケート、含嗽コンプライアンス調査の結果から、アロプリノール含嗽水、PAG 液ともに、味や薬液の粘稠性が患者に不快を与えていたが、大半の患者が含嗽可能であった。口腔内観察時に、口内炎予防の重要性を説明することで、口内炎予防に対する意識が高まり、良好な含嗽コンプライアンスが得られたものと考えられる。しかし、PAG 液は、嘔気の強い時期に飲み込むことが難しく、患者の咽頭炎の改善には十分に効果を発揮しなかったものと考えられる。

VI. 結 語

今回の研究で、PAG 液が口内炎治療促進に明らかに

有用であることが認められた。しかし、PAG 液は、移植前処置による嘔気がある時期の服用が困難であった。今後 PAG 液の味や飲みやすさの改善についての検討を行っていくことで、さらなる口内炎・咽頭炎の改善効果を高めていくことが必要であると考ええる。また、含嗽液のみでは口内炎の発症を予防することは困難であるため、口腔ケアの充実など、更なる工夫を組み合わせる必要があると考える。

引用文献

- Katayama S, Ohshita J, Sugaya K, et al. (1998) : New medicinal treatment for severe gingivostomatitis. *Int J Mol Med* 2, 675-679
- 片山 志郎, 山村 重雄 (2000) : 重症口内炎治療における亜鉛製剤の試み, *PHYSICIANS ' THE ROPY MANUAL*, 11 (3), 13-14
- 西條 長宏 (1998) : がん化学療法の副作用と対策, 中外医学社, 東京
- Weiden PL, Flourmoy N, Thomas ED, et al. (1979) : Antileukemic effect of graft-versus-host disease in human recipients of allogeneic-marrow grafts. *N Engl J Med* 300:1068-1073