

Oral Care-BC

Evaluation of Oral Care to Prevent Oral Mucositis



Evaluation of the use of oral care to prevent oral mucositis in

ER positive MBC patients treated with everolimus
エストロゲンレセプター陽性再発乳癌を対象とした
エベロリムス使用症例における口内炎予防のための
歯科介入無作為化第Ⅲ相試験

新倉直樹¹⁾、太田嘉英²⁾、梅田正博³⁾、内藤真理子⁴⁾、
林直輝⁵⁾、山下年成⁶⁾、渡邊健一⁷⁾、柏原康祐⁸⁾、向井博文

東海大学医学部 1) 乳腺・内分泌外科、2) 口腔外科、

3) 長崎大学 口腔外科

4) 名古屋大学大学院医学研究科 予防医学

5) 聖路加国際病院 乳腺外科

6) がん・感染症センター 都立駒込病院 乳腺外科

7) 北海道がんセンター 乳腺外科

8) 東京大学大学院医学系研究科 生物統計学/疫学・予防保険学分野

Introduction

- 乳癌の治療薬として多くの抗がん剤分子標的治療薬が使用できるようになった。
- それに伴い様々な有害事象が報告され、口内炎も多くの薬剤で有害事象として報告されている。
- 口内炎は疼痛、摂食障害、脱水などの症状を引き起こし、患者のQOLの低下の原因となる。
- エベロリムスの副作用として口内炎がAll Gradeで58%の患者に発生し、アジア人での解析では80%の患者に発生すると報告されている。

口内炎のリスク因子

- 1 口腔衛生状態不良
う歯、歯周病、舌苔が多い、義歯不適合
- 2 免疫能の低下
高齢者、ステロイド剤の使用、糖尿病など
- 3 栄養状態の不良
- 4 放射線治療の併用
放射線による直接的な粘膜障害、または唾液分泌の抑制による口腔乾燥が出現し、口内炎を悪化させる。
5. 喫煙
ニコチンは口腔粘膜血管の収縮をきたすと考えられている(口腔粘膜の血流量低下)。

口内炎の鑑別診断

- (1) 義歯性口内炎などの外傷性潰瘍
義歯の適合性、歯の鋭縁や歯の不適合修復物が粘膜にあたっていないかチェックする。
- (2) 薬剤性口内炎
薬剤による粘膜障害
- (3) 口腔カンジダ(真菌)症
カンジダ(真菌)は口腔常在菌で通常病原性は低いですが、抗がん剤に伴う免疫低下などで日和見感染として発症しやすい。
- (4) 熱傷、扁平苔癬、

治療方法

口内炎は、確立した治療はなく、
症状にあわせた対症療法が主である。

(1)含嗽および口腔ケア

- 治療においても口腔ケアと含嗽は継続する。
- 口腔内の保清、保湿に加えて、消炎鎮痛、組織修復が主な目的である。

(2)対処療法

- 消炎および鎮痛薬 軽度から中等度の痛みには、局所麻酔薬(リドカインなど)による含嗽に加え、アセトアミノフェンか、非ステロイド性抗炎症薬(解熱消炎鎮痛薬:NSAIDs)を使用する。
- 中等度以上の痛みで除痛が困難な場合は 麻薬系鎮痛薬を使用することもある。

* 口腔カンジダ症やウイルス性口内炎が増悪することがあるのでステロイド治療は使用方法に慎重さが求められる。漫然と大量もしくは長期に使用するべきではない。

現在の口内炎予防

- The Mucositis Study Group of Multinational Association for Supportive Care in Cancer and International Society of Oral Oncology(MASCC/ISOO)のガイドラインの推奨

口内炎を予防するための方法

The panel suggests that oral care protocols be used to prevent oral mucositis in all age group and across all cancer treatment modalities (Level of Evidence III)

患者自身でのやわらかい歯ブラシによるブラッシング、うがい

いままでに、骨髄移植、頭頸部への放射線治療以外の化学療法における口内炎予防の明確なエビデンスは確立されていない

BOLERO-2試験での発現状況

全症例 (n=482、日本人n=71を含む)

例数 (%)

副作用	全グレード	グレード3	グレード4
口内炎	277 (57.5)	38 (7.9)	0
口腔内潰瘍形成	21 (4.4)	2 (0.4)	0
アフタ性口内炎	18 (3.7)	0	0
舌痛	5 (1.0)	0	0
舌炎	4 (0.8)	0	0
口唇潰瘍	4 (0.8)	0	0

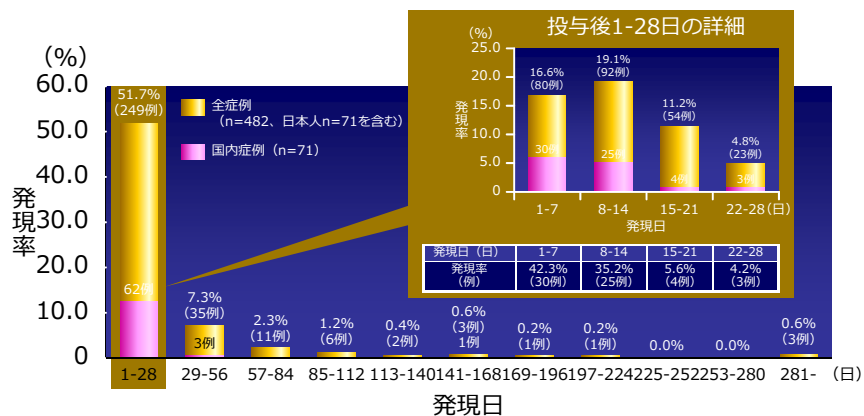
国内症例 (n=71)

例数 (%)

副作用	全グレード	グレード3	グレード4
口内炎	64 (90.1)	7 (9.9)	0
舌炎	3 (4.2)	0	0
口腔内潰瘍形成	1 (1.4)	0	0
舌痛	1 (1.4)	0	0

Baseiga J, et al, N Eng J Med 2012
Noguchi S, et al, Breast cancer 2013

BOLERO-2試験での発現時期



BOLERO-2試験の国内症例 (n=71)

発現日 (日)	1-28	29-56	57-84	85-112	113-140	141-168	169-196	197-224	225-252	253-280	281-
発現率 (%)	87.3% (62例)	4.2% (3例)	0%	0%	0%	1.4% (1例)	0%	0%	0%	0%	0%

現在のエベロリムスによる口内炎の処置

一般的な処置

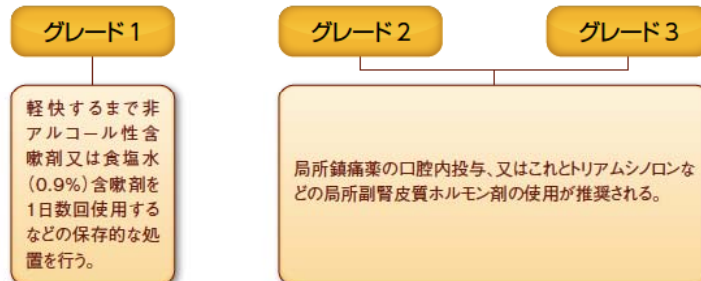


Figure 1. Clinical characteristics of mIAS.



Images courtesy of Dianna Weikel, RDH, MS, University of Maryland.

Rugo HS, ASCO 2013

アフィニトール適正使用ガイド より

研究仮説

- エベロリムス投与前に歯科介入として歯科口腔外科医による、専門的口腔管理(歯面清掃+歯石除去+口腔内衛生指導)を行うことで口内炎の発症を減少させる。

本研究における口腔ケア

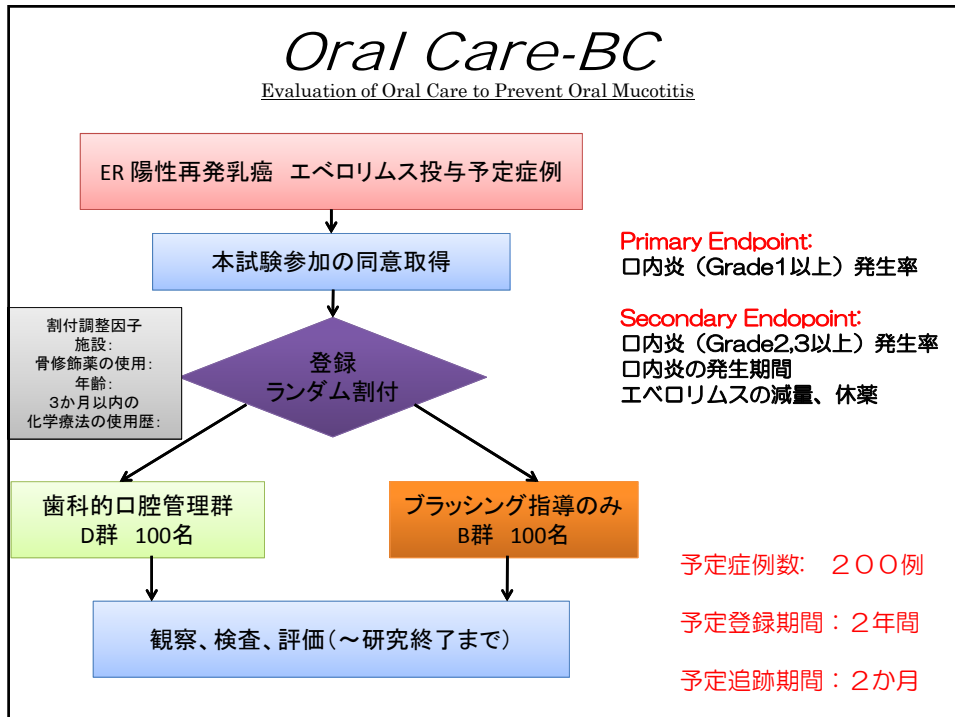
対照群

含嗽指導(生理食塩水もしくは水道水), ブラッシング指導
またGrade2の口内炎が出現するまで口内炎軟膏の塗布は禁止する。

専門的口腔管理群

: 歯石除去, 歯冠研磨, ブラッシング指導, 舌苔除去指導, 含嗽指導(ネオステリングリーンうがい液0.2%), またGrade1の口内炎が発生した時点でステロイド軟こうを使用する

- 歯石除去・歯冠研磨: 週に1回歯石を専用スクレーパーを用いて除去するとともに, 細菌が付着しにくいように専用器具を用いて歯冠を研磨する。
- ブラッシング指導: 毎食後に歯ブラシ, 歯間ブラシ, フロスなどを用いて清掃をすることを指導する。
- 舌苔除去指導: ブラッシング後に舌苔除去を行うよう指導する。
- 専門的口腔管理群、含嗽指導: ブラッシング, 舌苔除去後にネオステリングリーンうがい液0.2% (benzothonium chloride based) で含嗽をするように指導する。
- ブラッシング指導のみ群、含嗽指導: ブラッシング, 舌苔除去後に生理食塩水もしくは水道水で含嗽をするように指導する。



まとめ

- 口腔粘膜炎は化学療法、分子標的治療による直接作用と間接作用によって引き起こされる。
- 口内炎は1つの病態ではなく鑑別診断が必要である
- 現状では確立された予防法はなく対処療法が有効である。
- 口腔ケアの有効性を検証する臨床研究が進行中である。