原 著

急性骨髄性白血病治療時の口内炎に関する研究

吉 田 将 律^{1,2)} 吉 川 博 政^{1,2)}
福 元 俊 輔^{1,2)} 樋 口 崇^{1,2)}

抄録：目的：白血病治療時の口腔管理を行うため，治療時の口内炎出現頻度，時期と化学療法との関連について調査した。対象および方法：対象は2002年4月～2006年3月の4年間に当院血液内科での急性骨髄性白血病治療中に当科を受診した26名である。当院血液内科，当科診療録を基に，化学療法の治療目的，抗白血病薬，口内炎出現の有無，白血球数と口内炎出現時期について調査した。結果：口内炎は26名中19名に出現し，化学療法の治療目的別では造血幹細胞移植療法が寛解導入療法，寛解後療法に対して口内炎出現頻度が高かった。使用された抗白血病薬は16種類であった。化学療法は単剤投与が6種類で，併用療法は21の組み合わせで行われていた。白血球数と口内炎出現時期には相関関係は認められなかった。結論：白血病の化学療法時の口内炎出現頻度は高く，特に造血幹細胞移植療法で高かったことから，歯科医師の積極的な介入の必要性が確認された。

キーワード：口内炎，急性骨髄性白血病，易感染宿主，化学療法

緒 言

近年，急性白血病の治療は化学療法に伴う感染，出血，貧血，栄養管理などの支持療法が進歩したことにより¹⁾，抗白血病薬の投与期間延長，投与量，投与回数を増加させた強力な化学療法が可能となった。しかし，口腔領域では化学療法時，口内炎を合併する頻度が高く²⁾，その管理が問題となっている。口内炎はQOLを低下させるだけでなく，栄養障害や，口内炎自体が病原菌の体内侵入の門戸となるため³⁾，その予防，治療は支持療法の1つとして大変重要である。白血病治療時の口腔管理を行うためには口内炎の頻度，出現時期と化学療法の関連について検討する必要があるが報告は少ない。

今回われわれは当科を受診した急性骨髄性白血病患者の化学療法時における口内炎の頻度，出現時期と化学療法の関連について調査したので報告する。

対象および方法

対象は2002年4月から2006年3月までの4年間に当院血液内科で急性骨髄性白血病の治療を行った患者の内，当科へ口腔内診察依頼のあった26名（男性15名，女性11名）である。依頼の目的，主訴は造血幹細胞移植前の顎骨内感染巣精査が8名，歯肉の腫脹や疼痛7名，歯肉出血4名，その他口内炎，咬合痛などであった。初診時年齢

は20歳から75歳で平均年齢は52.3歳である。

当院血液内科，当科診療録を基に，対象となった26名に行われた化学療法（計123クール）についてその治療目的，使用された抗白血病薬の種類，使用されたクール数，口内炎出現の有無，白血球数と口内炎出現時期について後ろ向きに調査した。

口内炎については有害事象共通用語規準 v3.0 日本語訳 JCOG/JSCO 版にてグレード2以上を対象とした。

統計学的検討は寛解導入療法，寛解後療法，造血幹細胞移植療法の口内炎出現頻度については一元配置で検定し，多重比較にはTukeyの方法を用いた。使用された抗白血病薬による口内炎出現頻度には χ^2 検定を用いた。口内炎の出現と白血球数の相関関係については，化学療法開始から口内炎が出現するまでの日数と白血球数が1000/ μ l以下，最低値となるまでの日数の相関係数を求め検定した。

結 果

1. 化学療法の治療目的と口内炎出現の有無について

対象26名中19名に口内炎が出現した。この26名には計123クルールの化学療法が行われており，その目的は寛解導入療法が49クール，寛解後療法が55クール，造血幹細胞移植療法が15クール，緩和療法を含めたその他のものが4クールであった（表1）。寛解導入療法では49クール中12クール（24.4%），寛解後療法では55クール中20クール（36.4%），造血幹細胞移植療法では15クール中11クール（73.3%），緩和療法を含めたその他のものでは4クール中2クール（50%）に口内炎が出現していた（図1）。造血幹細胞移植療法では15クール中4クールに全身放射

¹⁾ 国立病院機構九州医療センター歯科口腔外科
（主任：吉川博政医長）

²⁾ 国立病院機構九州医療センター臨床研究センター
（主任：村中 光センター長）

〔受付：2009年9月14日，受理：2010年5月28日〕

表 1 各症例における化学療法

対象 26 名には計 123 クールの化学療法が行われており、使用された抗白血病薬は 16 種類であった。その内、単剤投与が 6 種類で、併用療法は 21 の組み合わせで行われていた。

症例	年齢	性	寛解導入療法	寛解後療法	造血幹細胞移植療法	その他
1	56	F	DNR(1)	Ara-C + MIT(1), Ara-C + VP-16(1)	Ara-C + BUS + VP-16(1)	
2	50	M	Ara-C + IDA(1), Ara-C + ACR + VCR(1) Ara-C + ACR(1)		BUS + CY(1)	
3	63	M	Ara-C + DNR(1), Ara-C + MIT(1) Ara-C + IDA(1), Ara-C + VP-16 + MIT(1) VP-16 + ACR(1)		Ara-C + CY(1), BUS + F-ara-A(1)	
4	68	F	Ara-C(2), Ara-C + ACR(1)			
5	74	M	Ara-C + IDA(1)	Ara-C + MIT(1), Ara-C + VP-16 + DNR(1) Ara-C + ACR(1)		
6	52	F	Ara-C + IDA(3)	Ara-C + MIT(1), Ara-C + VP-16(2)	BUS + CY(1), BUS + F-ara-A(1)	
7	20	M	Ara-C + IDA(1)	Ara-C + MIT(1)		
8	38	F	Ara-C + IDA(1), Ara-C + VP-16 + MIT(1)	Ara-C + MIT(1), Ara-C + VP-16(1) VP-16(1), Ara-C + VP-16 + MIT(1)	Ara-C + BUS + VP-16(1), VP-16 + CY(1)	
9	35	F	Ara-C + DNR(1), IDA(1) ATO(1)	Ara-C + MIT(1), Ara-C + VP-16(1) Ara-C + ACR(1)		
10	35	F		Ara-C + VP-16(1)	Ara-C + BUS + VP-16(1)	
11	52	F	DNR(1)	Ara-C + DNR(1), Ara-C + MIT(1) Ara-C + VP-16(1)		
12	32	M	Ara-C + DNR(1), Ara-C + IDA(1)	Ara-C + MIT(1), Ara-C + DNR(1) Ara-C + ACR(1), Ara-C + VP-16 + VCR + VBL(1)		
13	64	M	Ara-C + IDA(1)	Ara-C + MIT(1), Ara-C + VP-16(1) Ara-C + DNR(1)		
14	53	M	Ara-C + IDA(1)	Ara-C + MIT(1), Ara-C + VP-16(1)	BUS + CY(1)	
15	54	M	Ara-C + IDA(1)	Ara-C + MIT(1)	BUS + CY(1)	
16	74	M	Ara-C + IDA(1), Ara-C + ACR(1)	Ara-C + MIT(1), Ara-C + VP-16(1)		
17	75	F	Ara-C + IDA(1)	Ara-C + MIT(1), Ara-C + VP-16(1)		
18	68	M	Ara-C + IDA(1)	Ara-C + MIT(1), Ara-C + ACR(1) Ara-C + VP-16(1)		Ara-C + ACR(2)
19	53	M	Ara-C + IDA(1), Ara-C + MIT(2)		Ara-C + CY(1)	
20	56	M	Ara-C + DNR(1)	Ara-C + MIT(1), Ara-C + VP-16(1)	Ara-C + BUS + VP-16(1)	
21	66	F	DNR + BHAC(2), Ara-C + VP-16 + MIT(1) IDA + ACR + VCR(1)	MIT + BHAC + Ubenimex(1), Ara-C + ACR(1) VP-16 + DNR + BHAC(1)		
22	60	M	Ara-C + IDA(1)	Ara-C + MIT(1)		
23	40	F	Ara-C + IDA(2)	Ara-C + MIT(1), Ara-C + VP-16(1) Ara-C(1), Ara-C + VP-16 + 6-MP(1)	CY(1)	
24	35	F	Ara-C + IDA(1), Ara-C + MIT(1)			
25	28	M	Ara-C + IDA(1)			
26	58	M	Ara-C + DNR(2), Ara-C + IDA(1)	Ara-C + MIT(2), Ara-C + DNR(1) Ara-C + ACR(1), Ara-C + VP-16 + VCR + VDS(1) Ara-C(1), Ara-C + IDA(1) VP-16 + ACR(1)	Ara-C + BUS + VP-16(1)	Ara-C(1) VP-16(1)

daunorubicin: DNR, cytarabine: Ara-C, mitoxantrone: MIT, etoposide: VP-16, busulfan: BUS, idarubicin: IDA, aclarubicin: ACR, vincristine: VCR, cyclophosphamide: CY, fludarabine: F-ara-A, arsenic trioxide: ATO, vinblastine: VBL, enocitabine: BHAC, 6-mercaptopurine: 6-MP, vindesine: VDS
() : クール数

図 1 化学療法の治療目的別施行クール数と口内炎が出現したクール数 (* $p < 0.01$)
寛解導入療法, 寛解後療法, 造血幹細胞移植療法の口内炎出現頻度を一元配置で検定したところ有意差 ($p < 0.01$) を認めたため, 多重比較を行った。その結果, 寛解導入療法, 寛解後療法に対して造血幹細胞移植療法の口内炎出現頻度が有意に高かった (* $p < 0.01$)。

図 2 抗白血病薬の使用クール数と口内炎が出現したクール数
 χ^2 検定にてすべての単剤投与と併用療法について口内炎の出現頻度に有意差はなかった。

線照射 (TBI) が併用され, そのすべてに口内炎が出現していた。

寛解導入療法, 寛解後療法, 造血幹細胞移植療法の口内炎出現頻度を一元配置で検定したところ有意差 ($p < 0.01$) を認めたため, 多重比較を行った。その結果, 寛解導入療法, 寛解後療法に対して造血幹細胞移植療法の口内炎出現頻度が有意に高かった ($p < 0.01$)。

2. 化学療法に使用された抗白血病薬の種類と使用されたクール数, 口内炎の出現の有無について (表 1, 図 2)

123 クールの化学療法に使用された抗白血病薬は 16 種

類であった。その内, 単剤投与が 6 種類で, 併用療法は 21 の組み合わせで行われていた。シタラビン (Ara-C) の使用頻度が高く, 単剤投与と併用療法を合わせて 123 クール中 102 クールで使用されていた。併用療法の主な組み合わせは Ara-C + ミトキサントロン (MIT) (23 クール), Ara-C + イダルビシン (IDA) (23 クール), Ara-C + エトポシド (VP-16) (14 クール), Ara-C + アクラルビシン (ACR) (11 クール), Ara-C + ダウノルビシン (DNR) (10 クール) であり, 123 クール中 81 クール (65.9%) を占めた。 χ^2 検定にてすべての単剤投与と併用療法について口内炎の出現頻度に有意差はなかった。

図 3 口内炎出現時期と白血球数 1000/ μ l 以下、最低値となった時期

化学療法開始から口内炎出現は平均 10.5 日後、白血球数 1000/ μ l 以下は平均 10.2 日後、白血球数最低値は平均 14.8 日後であった。白血球数 1000/ μ l 以下については化学療法開始時に白血球数がすでに 1000/ μ l 以下であった 4 クールと化学療法後に白血球数が 1000/ μ l 以下まで低下しなかった 2 クールは除外した。

化学療法開始から白血球数が 1000/ μ l 以下になるまでの日数

図 4 化学療法開始から口内炎出現と白血球数 1000/ μ l 以下になるまでの日数の散布図

化学療法開始から口内炎出現までの日数と白血球数が 1000/ μ l 以下になるまでの日数との間には相関関係は認められなかった。化学療法開始時に白血球数がすでに 1000/ μ l 以下であった 4 クールと化学療法後に白血球数が 1000/ μ l 以下まで低下しなかった 2 クールは除外した。

3. 口内炎が出現した 45 クールにおける口内炎の出現時期と白血球数について (図 3)

口内炎出現時期は化学療法開始から平均 10.5 日後であった。白血球数が 1000/ μ l 以下になった時期は化学療法開始から平均 10.2 日後であった。その内、化学療法開始時

図 5 化学療法開始から口内炎出現と白血球数が最低値になるまでの日数の散布図

化学療法開始から口内炎出現までの日数と白血球数が最低値になるまでの日数との間には相関関係は認められなかった。

に白血球数がすでに 1000/ μ l 以下であった 4 クールと化学療法後に白血球数が 1000/ μ l 以下まで低下しなかった 2 クールについては除外した。白血球数が最低値となったのは化学療法開始から平均 14.8 日後であった。

4. 口内炎出現時期と白血球数の相関関係について (図 4, 図 5)

口内炎の出現と白血球数の相関関係を検定するため化学療法開始から口内炎出現までの日数と化学療法開始から白

表 2 口内炎出現時期と白血球数との相関関係

	化学療法開始から口内炎出現までの日数	
	寛解導入療法 寛解後療法	造血幹細胞移植療法
化学療法開始から白血球数が 1000/ μ l 以下になるまでの日数	r = -0.065223 p = 0.7368	r = 0.040119 p = 0.9184
化学療法開始から白血球最低値になるまでの日数	r = 0.087439 p = 0.6229	r = -0.104886 p = 0.8048

r : 相関係数

p : 危険率

白血球数 1000/ μ l 以下になるまでの日数、化学療法開始から白血球数が最低値になるまでの日数の相関係数を求めた。前述の結果 1 のように寛解導入療法、寛解後療法と造血幹細胞移植療法には口内炎の出現頻度に有意差があったため 2 群に分けてそれぞれ検定を行った。求めた相関係数から化学療法開始から口内炎出現までの日数と化学療法開始から白血球数が 1000/ μ l 以下になるまでの日数、白血球数が最低値になるまでの日数との間には有意水準 5% で相関関係は認められなかった (表 2)。

考 察

今回の調査では、口内炎が 26 名中 19 名に出現し、口内炎が併発する頻度は高いとする玉繁の報告²⁾と同様の結果となった。白血病の治療は、この 30 年間で大きく変化、進歩している。強力な化学療法の確立、抗悪性腫瘍薬として分子標的薬剤導入、造血幹細胞移植法の確立、無 (低) 菌室、抗菌薬、輸血法、全身管理、看護法などの支持療法の進歩などが白血病治療成績の向上に多くかかわっている⁴⁾。しかしながら、口内炎については QOL を低下させるだけでなく、栄養障害や病原菌の体内侵入の門戸となる可能性があるにも関わらず、予防、治療は確立されておらず^{5,6)}、今回の調査でも高頻度に口内炎が出現しており、白血病治療中の口内炎の予防、治療を含めた口腔管理を改善する必要性が認識された。

化学療法の治療目的別による口内炎出現頻度については造血幹細胞移植療法の口内炎出現頻度が寛解導入療法、寛解後療法に対して有意に高かった。多くの薬剤は投与量が多くなると高頻度に口内炎が出現するとの報告がある⁷⁾。移植前には患者の体内に存在する白血病細胞および免疫担当細胞を破壊するため⁸⁾残存する正常造血細胞の温存を考慮しない強力な化学療法が行われており⁹⁾、寛解導入療法、寛解後療法の JALSG プロトコールと比べ抗白血病薬の投与量が多くなるのが通常である。このことが、造血幹細胞移植療法後に口内炎が頻発する一因と考えられる。寛解導入療法時には、白血病の治療を優先するため、口腔内の治

療を行う十分な時間が取れないことが多い。しかし、造血幹細胞移植療法までは比較的期間があるため、今回の結果から移植前には口腔内の治療を終了させ、口腔環境を改善させておく必要があると思われた。

抗白血病薬の中で口内炎を起こしやすいと報告されているのは、Ara-C²⁾、MIT¹⁰⁾、VP-16^{7,10)}、IDA^{7,11)}、DNR^{2,7,10,11)}、CY¹⁰⁾が挙げられるが、今回の調査では口内炎の出現頻度が統計学的に有意に高かった抗白血病薬の単剤投与、併用療法はなかった。口内炎の出現率が高い傾向を示した併用療法としては Ara-C + VP-16 + BUS、BUS + CY が挙げられる。これは造血幹細胞移植療法に用いられる併用療法であるが、症例数が少なく統計学的有意差は認められなかった。今回の調査では単剤投与、併用療法単位で口内炎出現頻度について検討を行ったが、理想的には薬剤それぞれの口内炎出現頻度を粘膜傷害度として検討することである。しかし、ほとんどの化学療法は併用療法で行われていることや、化学療法の種類だけでなく患者の全身状態によっても用法用量が異なること、造血幹細胞移植療法では TBI やメトトレキセートが併用されることを考慮すると薬剤それぞれの粘膜への影響を厳密に評価することは大変困難であると思われる。これを解決するためには、全国的に多数施設により、多くの症例での調査、検討を行う必要があると考えられる。

口内炎の出現時期については、化学療法時に起こる白血球減少に着目し、口内炎の出現時期と白血球数との関連について調査した。その結果、化学療法開始から口内炎出現時期と白血球数 1000/ μ l 以下に低下するまでの平均日数はそれぞれ 10.5 日後、10.2 日後と近似しているが、両者に相関関係は認められなかった。また、口内炎出現時期と白血球数最低値の時期についても相関関係は認められないことから口内炎の出現と白血球減少には関連がないことが示唆された。しかし、白血球減少時には口内炎が細菌の体内侵入の門戸となるため、敗血症をはじめとする感染症の発症率が高くなり、白血病治療自体の治療成績が下がることが指摘されている⁶⁾。また、化学療法後に口内炎が形成

された場合には、日和見感染菌の検出率が高いとの報告があることから¹²⁾、口腔ケアの徹底が重要であり、歯科医師が白血病治療のチーム医療の一員として積極的に介入していくことが必要であると思われた。

結 論

今回われわれは白血病治療時における口内炎の出現頻度、時期と化学療法の関連について検討を行い、以下の結論を得た。

1. 口内炎は26名中19名に出現しており、化学療法の治療目的別では造血幹細胞移植療法が寛解導入療法、寛解後療法に対して口内炎の出現頻度が有意に高かった。

2. 使用された抗白血病薬は16種類であった。その内、単剤投与が6種類で、併用療法は21の組み合わせで行われていたが、 χ^2 検定にて口内炎の出現頻度に有意差はなかった。

3. 白血球数と口内炎出現時期には相関関係は認められなかった。

4. 口内炎は白血病の化学療法中に発症する頻度は高く、白血病治療のチーム医療の一員として歯科医師が積極的に介入していくことが必要であると思われた。

謝辞 稿を終えるにあたり、御助言、御指導を賜りました当院血液内科岡村精一医長、吉本五一先生に深謝致します。

引用文献

- 1) 許 泰一：感染予防対策. 大野竜三, 小寺良尚監修；白血病治療マニュアル, 第2版, 南江堂, 東京, 2004, 95-100頁.
- 2) 玉繁雅之：白血病患者の口腔粘膜潰瘍に関する研究. 日口外誌 39: 525-543, 1993.
- 3) 平岡 諒：私の治療法—口内炎. 臨床科学 26: 751-753, 1990.
- 4) 朝長万左男, 宮崎泰司：白血病化学療法の30年間の進歩. 内科 100: 207-213, 2007.
- 5) 吉田将律, 吉川博政, 福元俊輔, 他：急性白血病の化学療法中に緑膿菌感染を伴った口腔粘膜潰瘍の1例. 日口粘膜誌 13: 62-67, 2007.
- 6) 石塚賢治, 田村和夫：化学療法の副作用とその対策. 内科 100: 1089-1096, 2007.
- 7) 椿 和央：化学療法施行時の毒性と合併症の対策. 大野竜三, 小寺良尚監修；白血病治療マニュアル, 第2版, 南江堂, 東京, 2004, 150-152頁.
- 8) 濱田 傑, 小倉孝文, 浜口裕弘, 他：骨髄移植に伴う口腔疾患とその管理について. 口科誌 42: 613-620, 1993.
- 9) 小寺良尚：造血幹細胞移植療法の基本方針. 大野竜三, 小寺良尚監修；白血病治療マニュアル, 第2版, 南江堂, 東京, 2004, 67-73頁.
- 10) 長倉祥一, 片岡奈々美, 児玉罔昭, 他：白血病治療中の口腔管理. 血液フロンティア 15: 943-950, 2005.
- 11) 佐々木純：化学療法の副作用対策. 日本臨床 65 増刊号1: 384-389, 2007.
- 12) 米田早織, 今井 奨, 大田洋次郎, 他：癌患者における口内炎と日和見感染菌との関連. 障害者歯科 25: 456, 2004.

別冊請求先：吉田将律 〒810-8563 福岡県福岡市中央区地行浜
1-8-1

国立病院機構九州医療センター 歯科口腔外科

A Study of Stomatitis During the Treatment of Acute Myelocytic Leukemia

Masanori YOSHIDA^{1,2)}, Hiromasa YOSHIKAWA^{1,2)},
Shunsuke FUKUMOTO^{1,2)}, and Takashi HIGUCHI^{1,2)}

¹⁾ *Department of Dentistry, Oral and Maxillofacial Surgery,
National Hospital Organization Kyusyu Medical Center*
(Chief: Dr. Hiromasa YOSHIKAWA)

²⁾ *Clinical Research Institute, National Hospital Organization Kyusyu Medical Center*
(Chief: Dr. Toru MURANAKA)

J. Jpn. Oral Muco. Membr., 16 : 10 ~ 16, 2010

Abstract : Purpose: In order to perform management of the oral cavity during treatment for leukemia, we investigated the relationship between the occurrence rate of stomatitis occurring during treatment, time, and chemotherapy. Subjects and methods: The subjects were 26 patients who visited our department in the 4 years between April 2002 and March 2006 while receiving treatment for acute myeloid leukemia at the department of blood internal medicine at our hospital. Based on the medical records of the department of blood internal medicine at our hospital and our department, we investigated the goals of treatment of chemotherapy, antileukemic drugs, the presence or absence of stomatitis, white blood cell count, and the time of occurrence of stomatitis. Results: Stomatitis occurred in 19 out of the 26 patients, and in terms of the goals of treatment of chemotherapy, the occurrence rate of stomatitis was higher in cases of hemopoietic stem cell transplant therapy compared to remission induction therapy and post-remission therapy. A total of 16 types of anti-leukemia agents were used. Chemotherapy was administered using 6 kinds of single drug and 27 different combinations. There was no observable correlation between white blood cell count and the time of occurrence of stomatitis. Conclusion: There was a high occurrence rate for stomatitis during chemotherapy treatment for leukemia, and the occurrence rate was particularly high in cases of hemopoietic stem cell transplant therapy; the need for active intervention by dentists was thereby confirmed.

Key words : stomatitis, Acute myelocytic leukemia, compromised, host, chemotherapy

Reprint requests to Masanori YOSHIDA, Department of Dentistry, Oral and Maxillofacial Surgery, National Hospital Organization Kyusyu Medical Center, 1-8-1, Jigyohama, Chuo-ku, Fukuoka-shi, Fukuoka, 810-8563, Japan.

[Received September 14, 2009 : Accepted May 28, 2010]