原 著

頭頸部化学放射線療法における口腔粘膜炎と オピオイド使用頻度に関する調査

秦 浩 信 全 田 貞 幹* 山 崎 裕
北 川 善 政 大 田 洋 二 郎**

抄録：我々は静岡県立静岡がんセンターにおいて、3年間に頭頸部領域で放射線単独療法あるいは化学放射線療法を受けた患者249例を対象に、治療中に生じた口腔粘膜炎およびオピオイドの使用頻度について後ろ向きの調査を行った。口腔が照射域に含まれないものをA群（73例）に、口腔内照射線量が40Gy未満のものをB群（66例）に、口腔内照射線量が40Gy以上のものをC群（110例）に分類した。Gr.2以上の口腔粘膜炎発生率はA群（4.1%）B群（28.8%）C群（75.5%）であり、麻薬の使用頻度はA群（12.3%）、B群（30.3%）、C群（44.5%）と上昇が認められ各群間とオピオイドの使用頻度には有意な相関が認められた（ $P < 0.001$ ）。特にC群については口腔粘膜炎の重症度とオピオイドの使用率に有意な相関（ $P < 0.001$ ）が認められた。つまり、口腔内照射線量が40Gy以上の頭頸部がん症例には口腔粘膜炎の重症度に応じてオピオイドが使用されていることが判明した。

キーワード：頭頸部がん、放射線性口腔粘膜炎、オピオイド、化学放射線療法

緒 言

頭頸部がんの放射線療法を受けたすべての患者は、治療中や治療後、口腔咽頭に粘膜炎、味覚障害、口腔乾燥症、などの合併症を経験する。中でも口腔粘膜炎による疼痛は、照射中止や照射の延期を惹き起こす急性の有害事象である¹⁻⁴⁾。また、重症口腔粘膜炎は、摂食障害や嚥下機能障害、口腔感染を惹き起こすため、栄養管の設置、入院、治療の中断に関係があると報告されている⁵⁾。これほど重大な有害事象にも関わらず、本邦での頭頸部のがん治療に伴う口腔粘膜炎の発症頻度に関する調査結果は我々の報告⁶⁾のみである。

一方、重症口腔粘膜炎の際には口腔感染の予防とともに、いかに疼痛管理を行い患者のQOLを維持するかが重要となる。がん患者の疼痛コントロールを目的としたオピオイドの使用量は我が国においても以前と比較し確実に増加しているが、各領域におけるオピオイドの使用率を調査したデータは存在しない。今回我々は、静岡県立静岡がんセンターにおける頭頸部がん患者の放射線化学療法による口腔粘膜炎の重症度とオピオイド使用率についての調査結果を報告する。

対象・方法

静岡県立静岡がんセンターにおいて、2003年1月から2005年12月までの3年間に頭頸部領域で放射線単独療法あるいは化学放射線療法を行った患者249例を対象とした。口腔粘膜炎のグレード、腫瘍の原発部位、ステージング、照射部位、治療期間中のモルヒネの使用の有無の項目について調査を行った。まず、全症例を口腔内の総照射線量をもとに3群に分類した。つまり口腔が照射野外である甲状腺、喉頭への照射をA群に、口腔内照射線量が40Gy未満のもの、また予防照射領域として40Gyまでは口腔内に照射される下咽頭をB群に、口腔内照射線量が40Gy以上のものをC群にそれぞれ分類した。（表1）口腔粘膜炎の評価はCTCAE（Common Terminology Criteria for Adverse Events）Ver. 3.0（表2）を用いて行い、患者の放射線治療間にカルテに記載された評価のうち最も高いグレードを記録した。

口腔粘膜炎のグレードと各調査項目との関係についてカイ2乗検定、Mann-Whitney法を用いて、有意水準0.05で項目の有意性を評価した。

結 果

調査対象となった249人の頭頸部がん患者のうち203例（81.5%）が男性であり、平均年齢は64歳（標準偏差：12.3歳）、中央値は64.3〔17-93〕であった。原発腫瘍部位

北海道大学大学院歯学研究科口腔病態学講座口腔診断内科学

*国立がんセンター東病院粒子線治療研究部

**静岡県立静岡がんセンター歯科口腔外科

〔受付：2007年9月26日，受理：2007年12月10日〕

表 1 各群の腫瘍部位の内訳および照射量

	口腔内 照射量	部位	症例数	計	照射量 平均値	SD	照射量 中央値	【Min-Max】
A	0Gy	甲状腺 喉頭	9 64	73	64.9Gy	14.4	70.0Gy	[12-78]
B	40Gy 未満	上顎・副鼻腔 上咽頭 口腔 中咽頭 下咽頭	5 10 4 1 46	66	57.3Gy	15.9	69.5Gy	[20-70]
C	40Gy 以上	上顎・副鼻腔 上咽頭 口腔 中咽頭	34 14 21 41	110	63.4Gy	8.5	70Gy	[40-74]

表 2 各群の口腔粘膜炎の内訳と Gr.2 以上の口腔粘膜炎の割合

CTCAE (Common terminology Criteria for Adverse Events) Ver.3.0						
Gr.0	Gr.1	Gr.2	Gr.3	Gr.4		
なし	粘膜の紅斑	斑状潰瘍または偽膜	融合した潰瘍または偽膜 わずかな外傷で出血	組織の壊死 顕著な自然出血		
	Gr.0	Gr.1	Gr.2	Gr.3	Total	≥ Gr.2%
A	70	0	1	2	73	4.1
B	33	14	14	5	66	28.8
C	1	26	54	29	110	75.5

は、喉頭 64 例 (25.7%)、甲状腺 9 例 (3.6%)、下咽頭 46 例 (18.5%)、中咽頭 42 例 (16.9%)、口腔 25 例 (10.0%)、上咽頭 24 例 (9.6%)、上顎・副鼻腔 39 例 (15.7%) であった。Stage 別でみると、Stage 0 : 2 (0.8%)、Stage I : 36 (14.6%)、Stage III : 24 (9.7%) Stage IV : 130 (52.6%) であった。患者の平均総照射線量は、62.3Gy (標準偏差 : 12.9Gy) 中央値 70.0 [12-78] であった。ほぼ半数 (50.2%) が放射線単独治療症例であり、39.7%が放射線治療期間中に化学療法を併用した。10%の症例に照射前もしくは照射後に化学療法を用いた。3 群の内訳は A 群 (73 例)、B 群 (66 例)、C 群 (110 例) であった。B 群は下咽頭がんが中心であるが、それ以外にも上咽頭がんや緩和目的の照射や、照射中断例等が含まれていた。各群の腫瘍部位の内訳、および総照射線量の平均値、中央値を表 1 に示す。

口腔粘膜炎の評価 : 頭頸部領域に放射線治療を行った患者全体の 6 割 (58.2%) に Gr.1 以上の口腔粘膜炎が生じた。また、中等度以上 (Gr.2 以上) の口腔粘膜炎は全体の 4 割 (42.2%) に生じた。組織の壊死や顕著な自然出血を伴う Gr.4 に分類される口腔粘膜炎は 1 例も認めなかった。Gr.2

表 3 各群のオピオイド使用率

	あり	なし	計	オピオイド 使用率 (%)
A	9	64	73	12.3
B	20	46	66	30.3
C	49	61	110	44.5
			249	

※ P < 0.001 カイ二乗検定

以上の口腔粘膜炎発生率は A 群 (4.1%)、B 群 (28.8%)、C 群 (75.5%) と口腔内照射線量を反映した結果となった。(表 2) 麻薬の使用頻度は C 群 (44.5%)、B 群 (30.3%)、A 群 (12.3%) の順番に高く、各群間とオピオイドの使用率に有意な相関が認められた (P < 0.001)。すなわち、口腔内照射線量とオピオイドの使用率には有意な相関が認められた。(表 3) 各群の口腔粘膜炎重症度とオピオイドの使用の有無との関係は A 群、B 群では Gr.0 であってもオピオイド使用が認められ、有意な相関が認められなかった。

表 4 各群の口腔粘膜炎症重症度とオピオイド使用の有無

群	オピオイド使用	Gr.0	Gr.1	Gr.2	Gr.3	
A	あり	8	0	0	1	N.S.
	なし	62	0	1	1	
	使用率	11.4	—	0.0	50.0	
B	あり	10	4	5	1	N.S.
	なし	23	10	9	4	
	使用率	30.3	28.6	35.7	20.0	
C	あり	0	7	21	21	※
	なし	1	19	33	8	
	使用率	0.0	26.9	38.9	72.4	

N.S. 統計学的有意差なし $P > 0.05$, ※ $P < 0.001$

Mann-Whitney 検定

しかし C 群においては Gr.0 : 0%, Gr.1 : 26.9%, Gr.2 : 38.9%, Gr.3 : 72.4% であり口腔粘膜炎の重症度とオピオイドの使用率に有意な相関が認められた ($P < 0.001$)。 (表 4)

考 察

放射線治療の奏効率の改善を目指して、化学療法の併用は進行頭頸部癌の標準治療になってきたが、強力なプロトコルの使用とともに、60%以上の患者に潰瘍性の口腔粘膜炎が発症するなど、副作用が頻回に生じるようになってきた^{7,8)}。我々が先に示した調査結果では、口腔内照射量が 40Gy 以上の症例について化学放射線療法併用群は放射線単独療法群に比べて Gr.2 以上の口内炎が発症するリスクが 5.6 倍 (OR 5.6 ; 95% CI : 2.1-14.9) であり、特に 5-FU 使用群は、非使用群に比べ Gr.2 以上の口腔粘膜炎が生じるリスクは 17.1 倍になった (OR 17.1 ; 95% CI : 2.8-106.0)⁶⁾。また、放射線性口腔粘膜炎による疼痛は放射線治療中の患者の QOL を著しく低下させる有害事象であり、我々もリドカイン含有含嗽液の使用やアルギン酸ナトリウムによる粘膜保護等疼痛緩和のための様々な工夫を行っている。しかし、口腔粘膜炎ピーク時の疼痛に対してオピオイドを用いずにコントロールをすることは非常に困難である。

以前よりオピオイドは急性疼痛の治療に用いられてきたが、身体的依存、精神的依存、耐性が発生する恐れから長期にわたる使用は推奨されていなかった。しかし研究が進むにつれて、長期反復投与を受けた患者には身体的依存と耐性が起こることがあっても、精神的依存的発生は皆無に等しいことが明らかにされ、オピオイドを用いてがん患者の痛みを治療するときに精神的依存発生の危険性を考慮しなくてよいことになった。1986 年に WHO より Cancer Pain Relief⁹⁾ が発表されて以来、国際的にモルヒネの鎮痛

薬としての有用性が再認識され、医療機関におけるモルヒネの消費量は増大しており、1984 年から 1992 年までの推移をみると、世界全体のモルヒネ年間消費量は約 3 倍に増加した。我が国においても使用量は着実に伸びており、2001 年における塩酸モルヒネ、硫酸モルヒネ消費量は 1989 年の 6.1 倍に当たる (厚生労働省医薬局 監視指導・麻薬対策課 麻薬・覚醒剤行政の概況 2001)。ただし、実際に世界と比較すると、国民 100 万人 1 日あたりの日本のモルヒネ消費量は、欧米の 2 割以下に過ぎない (国際麻薬統制委員会 (INCB) レポート 2005 年版)¹⁰⁾ という報告もある。また、Japan Partners Against Pain (JPAP) が一般臨床医 1,000 名を対象に Web 調査をおこない「がん性疼痛治療の現状」について報告した結果によると、「WHO 方式がん疼痛治療法やオピオイドローテーションについて内容を知っている」とした医師は半数程度であり、手探り状態で疼痛治療を行っている医師の姿が想像される¹¹⁾。本研究はがん専門病院の頭頸部がん患者を対象としている。静岡がんセンターの緩和医療科には、緩和医療医だけではなく、看護師・精神腫瘍医・臨床心理療法士・ソーシャルワーカー・薬剤師・栄養士などの専門家から構成される緩和ケアチームが存在している。チームは緩和病棟以外の他科に入院中の患者についても、依頼があれば往診に赴き、オピオイドや鎮痛補助薬を適切に使用して疼痛コントロールを行うアドバイスを行う。そのため他施設と比較すると、適正なタイミングと使用量でオピオイドが使用できていると考えられる。本調査結果は頭頸部の化学放射線治療を行う他施設においても一つの指標になるものと考ええる。ただし、今回我々の調査では疼痛レベルに対応した麻薬の投与量までは調査は及んでおらず、今後検討が必要な課題であると考ええる。

A 群、B 群については口腔粘膜炎の重症度とオピオイドの使用率には相関が認められなかった。照射部位として

A群は喉頭が64例と87.7%を占めており、B群では下咽頭46例と69.7%を占めており、口腔粘膜炎ではなく、咽頭粘膜炎や喉頭粘膜炎の疼痛コントロールにオピオイド使用が行われたため相関が認められなかったものと推察される。C群のように口腔内照射量が40Gy以上の症例に関しては、口腔粘膜炎の重症度とオピオイドの使用率に強い相関が認められた。すなわちC群では口腔粘膜炎の重症度に応じてオピオイドが使用されていることが判明した。本来オピオイドは癌性疼痛に対して使用されており、治療に伴う疼痛に対しての有効性を述べた報告は数少ない。Epsteinらが放射線単独もしくは化学放射線療法中の頭頸部がん患者にたいして行ったアンケート調査によるとMTS (mouth and throat soreness) スコアはオピオイドを服用している患者で最も高かったことから、標準的な疼痛療法を行っている患者であっても放射線性の粘膜炎の苦痛が継続していることを示唆していた¹²⁾。本研究ではオピオイドの使用効果にまでは調査が及んでおらず、今後更なる検討が必要である。一部の頭頸部がんの放射線性粘膜炎は、三環系抗鬱薬で十分疼痛管理が可能である¹³⁾、という報告もあり、放射線性粘膜炎の疼痛管理方法については今後さらに研究を進めていく必要がある。

本来WHO方式の3段階ラダーを用いた場合、ラダーの第一段階においてNSAIDsの使用を推奨しており、2, 3段階目に治療を進めた場合にもNSAIDsをオピオイドと併用することでそれぞれ単独使用した場合よりも明らかに鎮痛効果が増強することが知られている。しかし、本邦では頭頸部がんの化学放射線療法はシスプラチンを含む多剤併用が広く行われている。そのため腎機能障害の考慮によりNSAIDsの使用は避ける傾向にあり、我々は代薬としてアセトアミノフェンを用いている。口腔粘膜炎の疼痛緩和にオピオイドは不可欠であることは間違いないが、現時点で口腔粘膜炎に対するオピオイドの使用基準は定まっておらず、各施設の判断に委ねられている。今後、頭頸部がんの放射線性口腔粘膜炎の疼痛緩和にオピオイド及び鎮痛補助薬の使用基準の標準化が望まれる。

結 語

今回、我々は頭頸部の化学放射線療法に伴う口腔粘膜炎とオピオイドの使用頻度について調査を行い、口腔内照射線量が40Gy以上の頭頸部がん症例は口腔粘膜炎の重症度に応じてオピオイドが使用されていることが判明した。

本研究は厚生労働省の癌研究助成金15-23：がん治療に伴う口腔合併症の実態調査とその予防法に関する研究班(班長 大田洋二郎)の研究として行われ、本論文の要旨は、第17回日本口腔粘膜学会総会(2007年7月6日、東京)において発表した。

引用文献

- 1) Rose-Ped AM, Bellm LA, Epstein JB, et al: Complications of radiation therapy for head and neck cancers. The patient's perspective. *Cancer Nurs* 25 : 461-467, 2002.
- 2) Talmi YP: Quality of life issues in cancer of the oral cavity. *J Laryngol Otol* 116 : 785-790, 2002.
- 3) Vissink A, Jansma J, Spijkervet FK, et al: Oral sequelae of head and neck radiotherapy. *Crit Rev Oral Biol Med* 14 : 199-212, 2003.
- 4) Epstein JB, Emerton S, Kolbinson DA, et al: Quality of life and oral function following radiotherapy for head and neck cancer. *Head Neck* 21 : 1-11, 1999.
- 5) Miller EC, Vergo TJ, Jr., Feldman MI: Dental management of patients undergoing radiation therapy for cancer of the head and neck. *Compend Contin Educ Dent* 2 : 350-356, 1981.
- 6) 秦 浩信, 大田洋二郎, 全田貞幹, 他: 頭頸部化学放射線療法における口内炎症発症頻度. 頭頸部癌 33 : 48-53, 2007.
- 7) Trotti A, Bellm LA, Epstein JB, et al: Mucositis incidence, severity and associated outcomes in patients with head and neck cancer receiving radiotherapy with or without chemotherapy: a systematic literature review. *Radiother Oncol* 66 : 253-262, 2003.
- 8) Rubenstein EB, Peterson DE, Schubert M, et al: Clinical practice guidelines for the prevention and treatment of cancer therapy-induced oral and gastrointestinal mucositis. *Cancer* 100 : 2026-2046, 2004.
- 9) Cancer pain relief World Health Organization Geneva, 1986.
- 10) Report of the International Narcotics Control Board for 2005. http://www.incb.org/incb/annual_report_2005.html
- 11) 余宮きのみ: 再びがんの痛みをどうするか. 痛みと臨床 7 : 78-82, 2007.
- 12) Epstein JB, Beaumont JL, Gwede CK, et al: Longitudinal evaluation of the oral mucositis weekly questionnaire-head and neck cancer, a patient-reported outcomes questionnaire. *Cancer* 109 : 1914-1922, 2007.
- 13) Ehrnrooth E, Grau C, Zachariae R, et al: Randomized trial of opioids versus tricyclic antidepressants for radiation-induced mucositis pain in head and neck cancer. *Acta Oncol* 40 : 745-750, 2001.

別冊請求先: 秦 浩信 〒060-8586 札幌市北区北13条西7丁目
北海道大学大学院歯学研究科口腔病態学講座口腔
診断内科学

Oral Mucositis and the Frequency of Opioid Use in Head and Neck Chemoradiotherapy

Hironobu HATA, Sadamoto ZENDA*, Yutaka YAMAZAKI,
Yoshimasa KITAGAWA, and Yojiro OTA**

*Oral Diagnosis and Medicine, Department of Oral Pathobiological Science,
Graduate School of Dental Medicine, Hokkaido University*

**Division of Radiation Oncology National Cancer Center Hospital East*

***Division of Dentistry and Oral Surgery Shizuoka Cancer Center Hospital*

J. Jpn. Oral Muc. Membr., 13 : 57 ~ 61, 2007

Abstract : A retrospective study was performed to determine the grade of oral mucositis and compare it to the frequency of opioid use in patients receiving radiotherapy or chemoradiotherapy for head and neck tumors. We classified 249 patients into three groups according to the radiation dose given in the oral cavity (Group A: 0Gy, 73 patients; Group B: < 40Gy, 66 patients; Group C $\geq$ 40Gy; 110 patients). The incidences of Gr.2 oral mucositis were 4.1%, 28.8% and 75.5% of the patients in groups A, B and C, respectively. Opioids were used by 12.3%, 30.3% and 44.5% of the patients in groups A, B and C, respectively, and there was a significant difference in frequency of opioid use among 3 groups ($P < 0.001$). In Group C, there was a significant correlation between the severity of oral mucositis and frequency of opioid use ($P < 0.001$).

In other words, an opioid was used for head and neck tumors treated with a radiation dose in the oral cavity of more than 40Gy, depending on severity of oral mucositis.

Key words : radiation-induced oral mucositis, opioid, chemoradiotherapy, head and neck tumor

Reprint requests to Hironobu HATA, Oral Diagnosis and Medicine, Department of Oral Pathobiological Science, Graduate School of Dental Medicine, Hokkaido University, Kita-13, Nishi-7, Kita-ku, Sapporo, 060-8586, Japan.

[Received September 26, 2007 : Accepted December 10, 2007]