

(案)

令和4年9月15日
第14回重篤副作用総合対策検討会
資料2-3

重篤副作用疾患別対応マニュアル

抗がん剤による口内炎

平成21年5月
(令和〇年〇月改定)
厚生労働省

本マニュアルの作成に当たっては、学術論文、各種ガイドライン、厚生労働科学研究事業報告書、独立行政法人医薬品医療機器総合機構の保健福祉事業報告書等を参考に、厚生労働省の委託により、関係学会においてマニュアル作成委員会を組織し、一般社団法人日本病院薬剤師会とともに議論を重ねて作成されたマニュアル案をもとに、重篤副作用総合対策検討会で検討され取りまとめられたものである。

○日本口腔外科学会マニュアル改訂委員会

里村 一人	鶴見大学歯学部口腔内科学講座教授
太田 嘉英	東海大学医学部科学系口腔外科教授
栗田 浩	信州大学医学部歯科口腔外科学教室教授
山田 慎一	富山大学学術研究部医学系歯科口腔外科学講座准教授
小笠原 徹	東京大学保健・健康推進本部講師・歯科診療科長
原田 浩之	東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科口腔機能再構築学講座顎口腔外科学分野教授
津島 文彦	東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科口腔機能再構築学講座顎口腔外科学分野講師
加藤 逸郎	大阪大学大学院歯学研究科顎口腔病態制御学講座講師
藤盛 真樹	釧路労災病院歯科口腔外科部長
山近 重生	鶴見大学歯学部口腔内科学講座講師

(敬称略)

○一般社団法人日本病院薬剤師会

林 昌洋	国家公務員共済組合連合会虎の門病院薬事専門役
新井 さやか	千葉大学医学部附属病院薬剤部
飯久保 尚	東邦大学医療センター大森病院薬剤部長補佐
小原 拓	東北大学病院薬剤部准教授
萱野 勇一郎	大阪府済生会中津病院薬剤部長
後藤 伸之	福井大学医学部附属病院薬剤部教授・薬剤部長
谷藤 亜希子	神戸大学医学部附属病院薬剤部薬剤主任
濱 敏弘	がん研有明病院院長補佐・薬剤部長
舟越 亮寛	医療法人鉄蕉会 亀田総合病院薬剤管理部長
矢野 良一	大阪医科薬科大学薬学部臨床薬学教育研究センター教授
若林 進	杏林大学医学部付属病院薬剤部長

(敬称略)

○重篤副作用総合対策検討会

飯島 正文

昭和大学名誉教授
新百合ヶ丘総合病院 皮膚疾患研究所所長

※五十嵐 隆

国立成育医療研究センター理事長

犬伏 由利子

一般財団法人消費科学センター理事

薄井 紀子

東京慈恵会医科大学客員教授

笠原 忠

自治医科大学客員教授・慶應義塾大学名誉教授

川名 三知代

公益社団法人日本薬剤師会理事

木村 健二郎

独立行政法人地域医療機能推進機構東京高輪病院
名誉院長

黒岩 義之

財務省診療所健康管理医／横浜市大名誉教授

齋藤 嘉朗

国立医薬品食品衛生研究所医薬安全科学部部長

多賀谷 悦子

東京女子医科大学内科学呼吸器内科学分野
教授・基幹分野長

滝川 一

帝京大学医療技術学部学部長・教授、医学部名誉教授

西谷 敏彦

日本製薬工業協会医薬品評価委員会 PV 部会副部会長

林 昌洋

国家公務員共済組合連合会虎の門病院薬事専門役

細川 秀一

公益社団法人日本医師会 常任理事

森田 寛

お茶の水女子大学名誉教授／堀野医院副院長

※座長（敬称略）

本マニュアルについて

従来の安全対策は、個々の医薬品に着目し、医薬品毎に発生した副作用を収集・評価し、臨床現場に添付文書の改訂等により注意喚起する「警報発信型」、「事後対応型」が中心である。しかしながら、

- ① 副作用は、原疾患とは異なる臓器で発現することがあり得ること
- ② 重篤な副作用は一般に発生頻度が低く、臨床現場において医療関係者が遭遇する機会が少ないものもあること

などから、場合によっては副作用の発見が遅れ、重篤化することがある。

厚生労働省では、従来の安全対策に加え、医薬品の使用により発生する副作用疾患に着目した対策整備を行うとともに、副作用発生機序解明研究等を推進することにより、「予測・予防型」の安全対策への転換を図ることを目的として、平成17年度から「重篤副作用総合対策事業」をスタートしたところである。

本マニュアルは、本事業の第一段階「早期発見・早期対応の整備」（4年計画）として、重篤度等から判断して必要性の高いと考えられる副作用について、患者及び臨床現場の医師、薬剤師等が活用する治療法、判別法等を包括的にまとめたものである。今般、一層の活用を推進するため、関係学会の協力を得つつ、最新の知見を踏まえた改定・更新等を実施したものである。

医薬品を適正に使用したにもかかわらず副作用が発生し、それによる疾病、障害等の健康被害を受けた方を迅速に救済することを目的として、医薬品副作用健康被害救済制度が創設されている。医療関係者におかれては、医薬品副作用被害救済制度を患者又は家族等に紹介していただくとともに、請求に必要な診断書等の作成に協力して頂くようお願いする。制度の概要及び請求に必要な資料、その他の関連情報は、参考3、4を参照のこと。

記載事項の説明

本マニュアルの基本的な項目の記載内容は以下のとおり。ただし、対象とする副作用疾患に応じて、マニュアルの記載項目は異なることに留意すること。

患者の皆様へ

- ・患者さんや患者の家族の方にとって頂きたい副作用の概要、初期症状、早期発見・早期対応のポイントをできるだけわかりやすい言葉で記載した。

医療関係者の皆様へ

【早期発見と早期対応のポイント】

- ・医師、薬剤師等の医療関係者による副作用の早期発見・早期対応に資するため、ポイントになる初期症状や好発時期、医療関係者の対応等について記載した。

【副作用の概要】

- ・副作用の全体像について、症状、検査所見、病理組織所見、発生機序等の項目毎に整理し記載した。

【副作用の判別基準（判別方法）】

- ・臨床現場で遭遇した症状が副作用かどうかを判別（鑑別）するための基準（方法）を記載した。

【判別が必要な疾患と判別方法】

- ・当該副作用と類似の症状等を示す他の疾患や副作用の概要や判別（鑑別）方法について記載した。

【治療法】

- ・副作用が発現した場合の対応として、主な治療方法を記載した。
ただし、本マニュアルの記載内容に限らず、服薬を中止すべきか継続すべきかも含め治療法の選択については、個別事例において判断されるものである。

【典型的症例】

- ・本マニュアルで紹介する副作用は、発生頻度が低く、臨床現場において経験のある医師、薬剤師は少ないと考えられることから、典型的な症例について、可能な限り時間経過がわかるように記載した。

【引用文献・参考資料】

- ・当該副作用に関連する情報をさらに収集する場合の参考として、本マニュアル作成に用いた引用文献や当該副作用に関する参考文献を列記した。

※ 医薬品の販売名、添付文書の内容等を知りたい時は、このホームページにリンクしている独立行政法人医薬品医療機器総合機構の「医療用医薬品 情報検索」から確認することができます。
<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearc>

抗がん剤による口内炎

別 名：口内炎（抗がん剤投与による）

英語名：Chemotherapy-induced oral mucositis (stomatitis)

A. 患者の皆様へ

ここで紹介している副作用は、気づかずに放置していると重くなり健康に影響を及ぼすこともあるので、早めに「気づいて」対処することが大切です。そこで、より安全な治療を行う上でも本マニュアルを参考に、患者さんご自身、またはご家族に副作用の黄色信号として「副作用の初期症状」があることを知っていただき、気づいたら医師、歯科医師または薬剤師に相談してください。

抗がん剤治療にともなう口内炎は薬による直接的な作用と抵抗力の低下による細菌などの感染により発生します。発生頻度は30～40%と比較的高い副作用ですが、重くなると治療の継続に悪影響を及ぼすこともあります。抗がん剤治療中に次のような症状がみられた場合には、放置せずに、すみやかに医師、歯科医師あるいは薬剤師に連絡してください。

「口のなかの痛み・出血・熱いものや冷たいものがしみる」、
「口の乾燥、口のなかが赤くなったり腫れる」、「口が動かす
にくい」、「ものがのみこみにくい」、「味がかわる」

1. 口内炎とは？

口は、歯以外の部分が粘膜に覆われており、食べ物の咀嚼（^{そしゃく}噛み砕く）、消化、嚥下（^{えんげ}のみこみ）などの食事にかかわる働き、味覚のように食欲にかかわる働き、会話にかかわる働きを持っています。また唾液は口の中を湿らせて咀嚼を容易にし、味覚を助け、食べ物をのみこみやすくし、口の中を清潔にする働きがあります。口内炎ができると、これらのたくさんの働きが障害されることとなります。

口内炎とは、口の中にあられる粘膜の炎症性病変をいいます。抗がん剤によってできる口内炎は、抗がん剤が口の中の粘膜にも作用して障害を起こすことがひとつの原因です。また、抗がん剤による抵抗力の低下に基づく、口腔内の細菌感染などから生じることもあります。

2. 早期発見と早期対応のポイント

医薬品を服用中に「口のなかの痛み・出血・熱いものや冷たいものがしみる」、「口の乾燥、口のなか赤くなったり腫れる」、「口が動かしにくい」、「ものがのみ込みにくい」、「味がかわる」などの異常に気づいたときや、不快な症状があるときは医師、歯科医師または薬剤師に相談してください。抗がん剤の投与後、数日から10日目ごろに口内炎が発生しやすくなります。

また、痛みにより食事・会話がしづらくなるため、症状の悪化にともなって体力低下の身体的苦痛はもちろんのこと、イライラや不眠など精神的にも大きな苦痛をとまなうことがあります。



※ 医薬品の販売名、添付文書の内容等を知りたい時は、このホームページにリンクしている独立行政法人医薬品医療機器総合機構の「医療用医薬品 情報検索」から確認することができます。

<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>

※ 独立行政法人医薬品医療機器総合機構法に基づく公的制度として、医薬品を適正に使用したにもかかわらず発生した副作用により入院治療が必要な程度の疾病等の健康被害について、医療費、医療手当、障害年金、遺族年金などの救済給付が行われる医薬品副作用被害救済制度があります。

（お問い合わせ先）

独立行政法人 医薬品医療機器総合機構 救済制度相談窓口

https://www.pmda.go.jp/kenkouhigai_camp/index.html

電話：0120-149-931（フリーダイヤル）[月～金] 9時～17時（祝日・年末年始を除く）

B. 医療関係者の皆様へ

1. 早期発見と早期対応のポイント

(1) 早期に認められる症状

自覚症状は口腔内の疼痛・違和感・出血・冷温水痛、口腔乾燥、口腔粘膜の発赤・腫脹、開口障害、咀嚼障害、嚥下障害、味覚障害などが挙げられる。また、口腔粘膜の紅斑、びらん、アフタなどの症状もみられる。これらの症状がみられた場合は、すみやかに歯科口腔外科などの専門医師・歯科医師に紹介する。

(2) 副作用の好発時期

口内炎は抗がん剤の投与後、数日～10日目ごろに発生しやすい。

(3) 患者側のリスク因子

下記のような状態では口内炎の危険性が高い。

①口腔衛生状態不良

う歯、歯周病、舌苔が多い、義歯不適合
歯磨きや含嗽ができない（できていない）

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

口腔をはじめとした頭頸部悪性腫瘍の治療のために放射線治療を併用した場合、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。多数歯に歯科金属を用いた処置が施されている場合も、口内炎を悪化させることがある。

⑤喫煙¹⁾

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）。また、生体の免疫機構に影響を及ぼし、特に白血球、マクロファージの機能低下を引き起こす（免疫能低下）。さらに喫煙によって歯石の形成が促進され、嫌気性菌の増加をきたす環境を作り出すと考えられている（口腔細菌叢の変化）。

⑥口腔乾燥

口腔乾燥は、がんの治療中によくみられる症状のひとつである。治療に用いる薬物の副作用や、前述の放射線治療によって、唾液の分泌が低下すると口腔粘膜が傷つけられ口内炎の発症につながる。口腔乾燥を認める場合には、十分な水分の補給に加えて、市販の口腔保湿剤などの使

用を考慮する。

口内炎の発症は、QOL の低下のみならず食事や睡眠を十分に取れない原因となり、体力の低下につながることから早期に適切な治療を受ける必要がある。

(4) 投薬上のリスク因子

抗がん剤の多剤併用投与、抗がん剤の大量投与および持続投与

(5) 医療関係者が早期に認識しうる症状

口腔内は直接観察できる場所なので比較的早期発見は容易である。

口内灯、ペンライトなどで口腔内の観察を行う。初期の症状は口腔内の違和感・接触痛・出血・冷水痛、粘膜の発赤、嚥下痛、味覚障害などが挙げられる。

(6) 早期発見に必要な検査と実施時期

口腔内を直接病態観察することが重要である。口内炎の早期発見の指標となる検査はないが、口内炎診断にあたり、参考になる検査を下記に挙げる。

①血液生化学検査

1. C 反応性蛋白 (CRP)

炎症の指標で、口内炎の悪化により上昇することも多い。

2. 白血球数 (好中球数) などの末梢血液像 (骨髄抑制)

白血球減少は骨髄抑制の指標で、二次的感染による口内炎の発症あるいは増悪の可能性を高める。

3. 総蛋白、アルブミンなどの栄養の指標

低栄養は免疫能低下にて二次的感染による口内炎の発症あるいは増悪の可能性を高める。また、口内炎の治療への影響をもたらす。

②口腔細菌学的検査

感染の起因菌の同定

③体重測定

摂食状況、栄養状態の目安

検査実施時期は抗がん剤による治療中あるいは治療後に状態に応じて適宜行う。

2. 副作用の概要

抗がん剤による口内炎は症状として接触痛、出血、冷温水痛、口腔乾燥、口腔粘膜の発赤・腫脹、開口障害、構音障害、嚥下障害、味覚障害などがみられる。臨床経過は、殺細胞性抗がん剤投与後数日～10 日で口内炎が発生し、2～3 週間で徐々に改善し、予後は良好である²⁾。しかし、抗がん剤の多剤併

用や、投与期間が長い場合は口内炎の発生頻度が高まり、重篤になると治療の継続に悪影響を及ぼすこともある。発生頻度は抗がん剤の種類により様々であるが、約30～40%と比較的高い副作用である³⁾。

分子標的治療薬は、がん細胞が持つ特定の標的分子にのみ作用し、抗腫瘍効果を示す薬剤である。殺細胞性抗がん薬と比較して、副作用の発生が低いと考えられがちであるが、実際にはそれぞれの薬剤に特有の副作用があり注意が必要である。腫瘍増殖に関与するmTOR(エムトール)タンパクの働きを阻害するエベロリムスやテムシロリムスなどでは、口内炎の頻度が高いとされる。

(1) 自覚的症状

口腔内の接触痛・出血・冷温水痛、口腔乾燥、口腔粘膜の腫脹、開口障害、咀嚼障害、嚥下障害、味覚障害

(2) 他覚的症状(所見)

口腔粘膜の発赤、紅斑、びらん、アフタ、潰瘍、偽膜、出血。悪化すると発熱、口腔分泌物過多、口臭がみられる。

(3) 臨床検査

抗がん剤による口内炎の診断に参考となる検査は、炎症反応の指標であるCRP、栄養状態の指標である総蛋白、アルブミンなど、骨髄抑制の指標である末梢血液像、起因菌同定のための口腔細菌検査などがある。

(4) 病理検査所見

粘膜上皮から固有層にいたる組織の境界明らかな壊死層がみられ、この部に線維素の析出をきたし偽膜を形成する。壊死層の下に潰瘍がみられ、潰瘍の底部には血管の拡張を伴う強い炎症性細胞浸潤がみられる。

(5) 発生機序

殺細胞性抗がん剤が直接DNA合成を阻害すること、また細胞の生化学的代謝経路を阻害することにもない発生するフリーラジカルによる口腔粘膜組織の損傷に加え、口腔細菌感染、低栄養、骨髄抑制などの免疫低下による二次的感染により発生する。また、抗がん剤のアレルギー反応によっても生じる場合もある。

分子標的薬による副作用(口内炎など)の発生機序の詳細は、いまのところ完全には解明されていない。

(6) 薬剤ごとの特徴⁵⁾

主な抗がん剤

①アルキル化剤

シクロホスファミド：CPA、メルファラン：L-PAM、ブスルファン：BSF, BUS

②代謝拮抗剤

1. フッ化ピリミジン系（フルオロウラシル：5-FU、テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム：S-1、テガフル・ウラシル：UFT、カペシタビン：Cape)
2. その他（メトトレキサート：MTX)

③抗腫瘍性抗生物質

1. アントラサイクリン系（ダウノルビシン：DNR、ドキソルビシン：DXR、エピルビシン：EPI)
2. その他（ブレオマイシン：BLM、ペプロマイシン：PEP、アクチノマイシン D：ACT-D)

④植物アルカロイド

1. タキサン系（パクリタキセル：PTX、ドセタキセル：DOC, TXT)
2. ビンカアルカロイド（ビンクリスチン：VCR)
3. その他（エトポシド：VP-16)

⑤白金製剤

シスプラチン：CDDP、カルボプラチン：CBDCA、ネダプラチン：CDGP、オキサリプラチン：L-OHP

⑥分子標的薬

エベロリムス、テムシロリムス、アファチニブ、スニチニブ

⑦免疫チェックポイント阻害薬

イピリマブ、ニボルマブ、ペムブロリズマブ、デュルバルマブ、アベルマブ、アテゾリズマブ

主な抗がん剤の口内炎発生率は添付文書などを参照のこと

(7) 副作用の発現頻度³⁾

抗がん剤治療時の口内炎の発現頻度を表 1 に示す。

表1 口腔粘膜炎のリスク

5~15%	標準的な化学療法
50%	骨髄抑制の強い化学療法
50%	頭頸部放射線療法
68%	自家造血幹細胞移植
98%	骨髄破壊的同種造血幹細胞移植
97%	頭頸部化学放射線療法

日本がんサポーターブケア学会・粘膜炎部会：第1版日本語版 E0CC (The European Oral Care in Cancer Group) 口腔ケアガイドンスより抜粋

3. 副作用の判定基準 (判別方法)

現在最も汎用されているものは、NCI-CTCAE (National Cancer Institute-Common Terminology Criteria for Adverse Events) v5.0 (表2) である⁴⁾。

表2 NCI-CTCAEv5.0 の分類 (口内炎/口腔粘膜炎) 臨床所見/機能

Grade 0	正常
Grade 1	症状がない、又は軽度の症状；治療を要さない。
Grade 2	経口摂取に支障がない中等度の疼痛又は潰瘍；食事の変更を要する。
Grade 3	高度の疼痛；経口摂取に支障がある。
Grade 4	生命を脅かす。；緊急処置を要する。
Grade 5	死亡

4. 判別が必要な主な疾患と鑑別方法

(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ないかチェックする。

(2) ウイルス性口内炎

抗がん剤に伴う免疫能低下などで出現しやすい水疱性病変で、水疱が破れるとびらんや潰瘍に移行し疼痛が生じる。判別方法は水疱内容や口腔咽頭のぬぐい液を対象として行うウイルスの分離培養同定法や直接抗原検出法と血清学的診断法がある。血清学的診断法では、発症後早期と発症後2~3週を目安としたペア血清を対象にウイルス抗体価の測定を行い、ウイルスの感染を

推定する⁶⁾。

(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。通常口腔粘膜に白苔を生じるが、剥離・脱落すると潰瘍性病変となり疼痛をともなう。判別方法は真菌培養にて病原性がある仮性菌糸を確認する。

(2)、(3) は上記特徴から抗がん剤による口内炎と併発することも多い。

(4) 薬疹または薬物性口内炎

原因薬剤摂取後の数時間以内に口唇、口腔粘膜に紅斑、びらんまたは水疱として生じる。薬剤は多岐にわたるが、抗がん剤のアレルギー反応によって発症する場合もある。アレルギー反応の場合は、血中の好酸球あるいは非特異的 IgE が上昇する場合がある。また原因薬剤の同定は皮膚テストなどのアレルギーテストが行われる。（重篤副作用疾患別対応マニュアル 「薬物性口内炎」参照）

(5) 熱傷

熱い食事や飲み物の摂取により、発赤、腫脹、水疱形成、潰瘍形成を生じる。多くは熱い食物を摂取したときに限局的に生じる。

(6) 口腔の結核

結核菌によって粘膜下に発生した結核結節が乾酪壊死に陥り、それが自潰して潰瘍を形成する。確定診断は病理組織学的診断で行われる。一般にがん患者は細胞性免疫が低下しており、特に化学療法や放射線治療により、免疫能はいっそう低下する。がん患者の免疫能低下は結核の初発感染や再燃を惹起させる可能性があるといわれている⁷⁾。

5. 予防方法

口内炎は予防が最も重要である。口腔内を清潔に保つことは、口内炎の二次感染の予防や重症化を避けることに役立つ⁸⁾。

(1) 含嗽

含嗽による口内炎の予防は、主に口腔内の保清、保湿を目的とする。水あるいは生理食塩水で軽いうがいのほか、抗炎症作用・活性中和作用のある含嗽剤など複数の含嗽剤の使用が勧められている。含嗽は起床時、毎食前後、就寝時などでブラッシング後、非アルコール性含嗽 15mL、1 分間とし 30 分間は飲食を避ける。1 日 4~8 回が目安とされている。ただし、含嗽のみでは限界があり、次に述べる口腔衛生管理（口腔ケア）が重要となる。含嗽剤とそ

の使用法（例）を表4に示す。

表4 含嗽剤と使用方法（例）

治療は保険適応であるが、予防は全て承認適応外使用である。

含嗽剤	使用方法
生理食塩水	NaCl4.5g を水 500ml に溶解し、適宜含嗽する。
アズレンスルホン酸ナトリウム水和物（商品名：アズノールうがい液 4%）	アズノールうがい液 4%（5～7 滴、主成分として 4～6mg）を水もしくは微温湯 100mL に溶解し、適宜含嗽する。
アズレンスルホン酸ナトリウム水和物、グリセリン	アズノールうがい液 4%（25～35 滴、主成分として 20～30mg）、グリセリン 60mL、精製水（加水全量 500mL）に溶解し、1 回 20～50mL 含嗽する。疼痛に応じて上記含嗽剤に対して 4%リドカインを 5～15ml 添加する。
アズレンスルホン酸ナトリウム水和物、重曹（商品名：ハチアズレ）	ハチアズレ 10g（5 包）、グリセリン 60mL 精製水（加水全量 500mL）に溶解し、1 回 50mL 含嗽する。
リドカイン塩酸塩、アズレンスルホン酸ナトリウム水和物	リドカイン塩酸塩ビスカス 2% 50mL、アズノールうがい液 4%（25～35 滴、主成分として 20～30mg）、精製水（加水全量 500mL）で適宜含嗽する。
副腎皮質ステロイド薬（デカドロンエリキシル 0.01%、1mL 中デキサメタゾン 0.1mg 含有）	通常成人 1 回 5～10mL を含嗽（適応外用法）。 1 日 1～4 回。 難治性口内炎及び舌炎（局所療法で治癒しないもの）への適応あり。mTOR 阻害薬による口内炎に対してはステロイド含嗽を考慮するとされている。
半夏瀉心湯	1 包 2.5g を水 50mL に溶解し、10～30 秒間含嗽あるいは保持。1 日 3 回。含嗽後 30 分間は飲食しない。

（2）口腔衛生管理（口腔ケア）

口腔衛生管理（口腔ケア）とは、口腔のあらゆる働き（摂食、咀嚼、嚥下、構音、唾液分泌機能など）を健全に維持する、口腔衛生管理に主眼をおく一連の口腔清掃である。口腔衛生管理（口腔ケア）は単に食物残渣を除去する口腔保清や習慣的に行われている歯磨きの援助に留まらず、微生物からの感染予防を行うものであり、硬組織のみならず口腔粘膜に対して行われ、ブラッ

シング等の物理的清掃と含嗽剤を用いた化学的清掃に大別される。

口腔内の細菌叢はバイオフィルムを形成するため、化学的清掃のみでは除去できず、物理的清掃による除去が必須となる。口内炎の感染予防には、治療開始前から口腔衛生管理（口腔ケア）を受けることが望ましい。口腔細菌を可及的に減少させるためスクレーピング（歯石除去）を行い、歯垢（デンタルプラーク）や舌苔中に含まれる細菌は含嗽などでは除去しにくいいため、歯ブラシや舌ブラシなどの口腔清掃器具で保清に努める。回数は毎食後、寝る前の1日4回行う。食事をしていなくても、歯垢は歯面に付着するので1日1回はブラッシングをする。歯ブラシは軟毛、超軟毛のものを用いる。歯磨剤は使用するならばメントールやアルコールが含まれない低刺激性のものがよい。

ブラッシングの基本：口腔内の歯垢や食物残渣を取り除くこと。汚れの残りやすいところは咬合面の溝、歯と歯肉の境目と歯と歯の間である。歯ブラシは軟毛または超軟毛で動かしやすい小さい歯ブラシがよい。歯ブラシは毛先を歯に垂直に押し当てて、横に細かく振動させるように動かす。大きく動かすと汚れは取れないばかりか歯肉を傷つけたり、歯根表面をすり減らす危険性がある。歯ブラシの届きにくい歯と歯の間などの歯垢は、歯面清掃補助用具が有用である。デンタルフロスや歯間ブラシなどが一般的である。

（3）口腔内の冷却(oral cryotherapy)

氷片などを口に含んで、口の粘膜を冷やして毛細血管を収縮させ、抗がん剤が口腔粘膜へ到達するのを抑制する。口腔がんなどでは抗腫瘍効果の減弱につながる可能性があるので注意が必要である⁹⁾。5-FU 急速静注+大量メルファラン療法での併用が推奨されている。

（4）保湿（乾燥予防）

口腔内の乾燥は口内炎の発生や増悪因子と関連がある。保湿剤や市販の口腔内保湿ジェルなどを併用することも有効である¹⁰⁾。

（5）禁煙

喫煙によって口内炎が増悪する可能性があるので禁煙を厳守する。

(1. (3) 患者側のリスク因子. ⑤喫煙参照)。

6. 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）含嗽および口腔衛生管理（口腔ケア）

治療においても口腔衛生管理（口腔ケア）と含嗽は継続する。含嗽剤は口腔内の保清、保湿に加えて、消炎鎮痛、組織修復が主な目的である。口内炎

が発生すると疼痛により口腔衛生管理（口腔ケア）が困難になる。疼痛が強い場合は、まず局所麻酔薬、消炎鎮痛薬を使用し、激しい疼痛の場合はオピオイドを組み合わせることで口腔衛生管理（口腔ケア）を継続するように努める¹¹⁾。

（２）消炎および鎮痛薬

*) 承認適応外使用

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。

ただし、NSAIDs はシスプラチンなどの腎毒性のある薬剤との併用では、腎機能障害が増悪する可能性があり注意が必要である。

骨髄抑制などの免疫低下状態では、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。

がん疼痛への対応は、WHO がん疼痛ガイドラインに準じた管理を推奨する。

（３）粘膜保護

口腔乾燥からの粘膜保護は、前述の保湿剤に加え、副交感神経を刺激して唾液の分泌を促す塩酸ピロカルピン錠、人工唾液（ともに適応外使用）などを補助的に使用するとよい。

（４）低出力レーザー^{12, 13)}

*) 承認適応外使用

低出力レーザーを口腔内に使用すると、その特性から深部では吸収だけが起こり表層で強い拡散が起こるため、口腔内に露出した部分（口腔粘膜）にのみ効果が得られる。低出力レーザーは、細胞の活性化やコラーゲン新生の促進、血流改善や血管新生の促進などに関与し疼痛緩和効果をはじめ抗炎症効果、鎮静効果、創傷治癒促進効果がみられ口内炎治療に応用されている。

（５）エピシル®口腔用液（医療機器）¹⁴⁾

エピシルは口腔病変の被覆および保護を目的とする非吸収性ハイドロゲル材である。口腔粘膜に適用すると数分以内に口腔粘膜の水分を吸収してゲル状になり、物理的バリアを形成することにより、化学療法や放射線療法に伴う口内炎で生じる口腔内疼痛を管理および緩和する。2018年4月に保険適用された。

（６）半夏瀉心湯¹⁵⁾

抗がん剤治療により、DNA 損傷や活性酸素の産生が生じ、口腔粘膜上皮では炎症性メディエーター（PGE₂）が産生され、細胞死を誘導することで口内炎が発症する。半夏瀉心湯の構成生薬である乾姜や黄芩は PGE₂ の産生抑制と口腔内細菌の抑制作用を示し、口内炎を改善することが示唆されている。

診断基準別の治療方法を表 5 に示す。

表 5 診断基準別治療方法

Grade 0~1	含嗽
Grade 1~2	含嗽+保湿剤、粘膜保護剤（エピシル®）、冷却法、低出力レーザー、漢方薬
Grade 3~4	含嗽+保湿剤、粘膜保護剤（エピシル®）、局所麻酔薬、冷却法、鎮痛薬、漢方薬

7. 栄養状態の改善、食事の工夫

食事の工夫で痛みを和らげることが可能である。

（薄味、室温程度で冷ましたもの、ミキサー食、軟食、とろみのある食事、流動食、経管栄養剤。酸味（果物など）・香辛料などは控える）

栄養を十分摂取することが、口内炎の改善に寄与するため、経口摂取が困難な場合は経管栄養、経静脈栄養にて補う。それでも十分な栄養摂取が困難な場合は中心静脈栄養へ移行する場合もある。また、胃瘻が検討されることもある。

8. 典型症例

典型的な所見をグレードごとに示す。

Grade1

【症例 1】

50 歳代、女性。舌癌肺転移。



図 1 PCE (パクリタキセル・カルボプラチン・セツキシマブ) 療法による舌炎。

【症例 2】

50 歳代、男性。頬粘膜癌。



図 2 ニボルマブによる口腔粘膜炎。

【症例 3】

60 歳代、男性。肺がん、副腎転移例。



図 3 ペムブロリズマブによる口腔粘膜炎。

Grade2

【症例 4】

70 歳代、男性。肝内胆管癌。



図 4 S-1 による口腔粘膜炎

【症例 5】

70 歳代、男性。舌癌。



図 5 TPF(ドセタキセル・シスプラチン・フルオロウラシル)療法による口内炎

【症例 6】

60 歳代、女性。乳癌転移症例。



図 6 エベロリムス (mTOR 阻害薬) による口内炎

Grade3

【症例 7】

80 歳代、男性。頬粘膜癌。

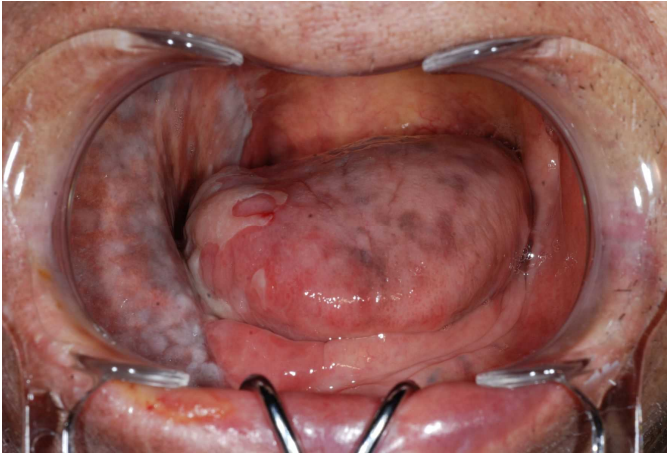


図 7 Cmaximab+RT（セツキシマブ+放射線）併用療法による口内炎

【症例 8】

50 歳代、男性。胸部中部食道癌。



図 8 FP(5-FU+シスプラチン) 併用療法による口内炎

Grade4

【症例 9】

60 歳代、男性。舌癌

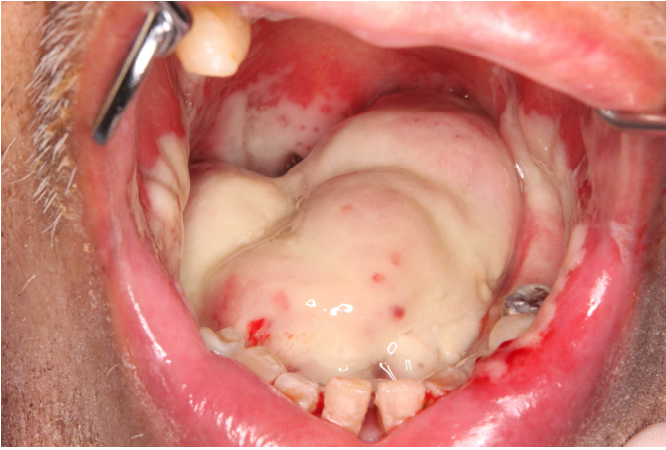


図 9 CCRT（シスプラチン+放射線）療法による口内炎

9. 参考文献

- 1) Deborah M. Winn. Tobacco use and oral disease. *Journal of dental education* 65:306-12 (2001)
- 2) José-Luis P, André Avila-Garavito, Philippe N. Mucositis: Its occurrence, consequences, and treatment in the oncology setting. *The Oncologist* 3:446-51 (1998)
- 3) Naidu MU, Ramana GV, Rani PU, et al: Chemotherapy - induced and/or radiation therapy - induced oral mucositis. Complicating the treatment of cancer. *Neoplasia* 6: 423-31 (2004)
- 4) Spencer W. Redding. Cancer Therapy-Related Oral Mucositis. *J of Dental Education* 69:919-29 (2005)
- 5) Cripian Scully, Joel Epstein, Stephen Sonis. Oral mucositis: A challenging complication of radiotherapy, chemotherapy, and radiochemotherapy. Part1: Pathogenesis and prophylaxis of mucositis. *Head and Neck* 25 :1057-70 (2003)
- 6) 川辺良一、ウイルス性疾患とその対策、化学療法の領域 22 : 621-26 (2006)
- 7) 野々山勉、藤田健一郎 : 舌癌頸部リンパ節転移と頸部リンパ節結核の合併例、耳喉頭頸 75 : 45-52 (2003)
- 8) Dorothy M. Keefe, Mark M. Schubert, et al. Updated clinical practice guidelines for the prevention and treatment of mucositis. *Cancer* 109:820-31 (2007)
- 9) Mahood DJ, Dose AM, Loprinzi GL, et al: Inhibition of fluorouracil-induced stomatitis by oral cryotherapy. *J Clinical Oncology* 9:449-52 (1991)
- 10) Genot MT and Klastersky J: Low-level laser for prevention and therapy of oral Mucositis induced by chemotherapy or radiotherapy. *Curr Opin Oncol* 17: 236-40 (2005)
- 11) Cripian Scully, Joel Epstein, Stephen Sonis. Oral mucositis: A challenging complication of radiotherapy, chemotherapy, and radiochemotherapy. Part2: Diagnosis and management of mucositis. *Head and Neck* 26 :77-84 (2004)
- 12) Cowen D, Tarieu C, Schubert M, Peterson D, Resbeut M, et al. Low energy helium-neon laser in the prevention of oral mucositis in the patients undergoing bone marrow transplant: result of a double blind randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 38:697-703 (1997)
- 13) 小嶋太郎、高山忠裕、嶋田昭子他 : ヒト歯肉上皮細胞および線維芽細胞に対する低出力炭酸ガスレーザー照射の影響、日大歯学 79, 189-93 (2005)
- 14) Hadjieva, T. et al. Treatment of oral mucositis pain following radiation therapy for head-and-neck cancer using a bioadhesive barrier-forming lipid solution. *Support Care Cancer* 22:1557-1562 (2014)
- 15) Matsuda C, Munemoto Y, Mishima H, et al. Double-blind, placebo-controlled, randomized phase II study of TJ-14 (Hangeshashinto) for infusional fluorinated-pyrimidine-based colorectal cancer chemotherapy-induced oral mucositis. *Cancer Chemotherapy Pharmacology* 76:97-103 (2015)

参考資料

- 1) 国立がんセンターホームページ : がん対策情報センター ; 化学療法を受ける方へ、粘膜障害 : 口内炎、<http://ganjoho.ncc.go.jp>

2) 米国立がん研究所ホームページ :

<http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/supportivecare/oralcomplications/>

3) 日本がんサポーターズケア学会・粘膜炎部会 : 第 1 版日本語版 EOCC (The European Oral Care in Cancer Group) 口腔ケアガイダンス

4) WHO がん疼痛ガイドライン (2018)

5) 全国共通がん医科歯科連携講習会テキスト :

https://ganjoho.jp/public/qa_links/book/medical/pdf/training_course_text2.pdf

参考1 医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律（以下、医薬品医療機器等法）第68条の10に基づく副作用報告件数（医薬品別）

○注意事項

1) 医薬品医療機器等法 第68条の10の規定に基づき報告があったもののうち、報告の多い推定原因医薬品を列記したもの。

注)「件数」とは、報告された副作用の延べ数を集計したもの。例えば、1症例で肝障害及び肺障害が報告された場合には、肝障害1件・肺障害1件として集計。

2) 医薬品医療機器等法に基づく副作用報告は、医薬品の副作用によるものと疑われる症例を報告するものであるが、医薬品との因果関係が認められないものや情報不足等により評価できないものも幅広く報告されている。

3) 報告件数の順位については、各医薬品の販売量が異なること、また使用法、使用頻度、併用医薬品、原疾患、合併症等が症例により異なるため、単純に比較できないことに留意すること。

4) 副作用名は、用語の統一のため、ICH 国際医薬用語集日本語版（MedDRA/J）ver. 24.1 に記載されている用語（Preferred Term：基本語）で表示している。

年度	副作用名	医薬品名	件数
令和元年度 (令和4年3月 集計)	口内炎	メトトレキサート	19
		エベロリムス	16
		ベバシズマブ（遺伝子組換え）	14
		オキサリプラチン	10
		パルボシクリブ	10
		メルファラン	10
		アテゾリズマブ（遺伝子組換え）	9
		ブスルファン	9
		カペシタビン	9
		テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配 合剤	8
		その他	168
令和2年度 (令和4年3 月集計)	口内炎	メトトレキサート	17
		ベバシズマブ（遺伝子組換え）	12
		パルボシクリブ	11
		ブスルファン	11
		プララトレキサート	11
		オキサリプラチン	10
		エベロリムス	9
		フルオロウラシル	9
		アキシチニブ	8
		アテゾリズマブ（遺伝子組換え）	8
		その他	172

※ 医薬品の販売名、添付文書の内容等を知りたい時は、このホームページにリンクしている独立行政法人医薬品医療機器総合機構の「医療用医薬品 情報検索」から確認することができます。

<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>

参考2 ICH 国際医薬用語集日本語版 (MedDRA/J) ver. 24.1 における主な関連用語一覧

日米 EU 医薬品規制調和国際会議 (ICH) において検討され、取りまとめられた「ICH 国際医薬用語集 (MedDRA)」は、医薬品規制等に使用される医学用語 (副作用、効能・使用目的、医学的状態等) についての標準化を図ることを目的としたものであり、平成16年3月25日付薬食安発第0325001号・薬食審査発第0325032号厚生労働省医薬食品局安全対策課長・審査管理課長通知「ICH 国際医薬用語集日本語版 (MedDRA/J)」の使用について」により、薬機法に基づく副作用等報告において、その使用を推奨しているところである。

名称	英語名
OPT : 基本語 (Preferred Term) 口内炎	Stomatitis
OLLT : 下層語 (Lowest Level Term) 偽膜性口内炎 口蓋刺激感 口蓋痛 口蓋潰瘍 口角部刺激感 口腔内ひび割れ 口腔内炎症 口腔内赤むけ 口腔内発赤 口腔粘膜炎 口腔粘膜刺激 口腔粘膜発赤 口内刺激 歯肉口内炎 水疱性口内炎 舌下炎症 頬粘膜炎症	Pseudomembranous stomatitis Irritation roof of mouth Sore roof of mouth Sores roof of mouth Soreness corner mouth Chapped mouth Inflammation of mouth Raw mouth Oral redness Mucositis oral Oral mucosal irritation Oral mucosa redness Mouth irritation Gingivostomatitis Vesicular stomatitis Inflammation under tongue Buccal inflammation
OPT : 基本語 (Preferred Term) アフタ性口内炎	Aphthous stomatitis
OLLT : 下層語 (Lowest Level Term) アフタ アフタ性口腔潰瘍 アフタ性口内潰瘍 アフタ性潰瘍 アフタ性潰瘍性口内炎 口腔アフタ 口腔口唇潰瘍 再発アフタ性潰瘍 頬粘膜アフタ性潰瘍形成	Aphtha Ulcer aphthous oral Ulcers aphthous oral Aphthous ulcer Stomatitis ulcerative aphthous Oral aphthae Canker sores oral Aphthous ulcer recurrent Buccal mucosa aphthous ulceration

OPT : 基本語 (Preferred Term) ウシ膿疱性口内炎ウイルス感染	Bovine pustular stomatitis virus infection
OLLT : 下層語 (Lowest Level Term) ウシ膿疱性口内炎	Bovine pustular stomatitis
OPT : 基本語 (Preferred Term) 壊死性口内炎	Stomatitis necrotising
OLLT : 下層語 (Lowest Level Term) 壊疽性口内炎 口内壊死 水瘡	Noma Mouth necrosis Cancrum oris
OPT : 基本語 (Preferred Term) 壊死性潰瘍性歯肉口内炎	Necrotising ulcerative gingivostomatitis
OLLT : 下層語 (Lowest Level Term) ざんごう口内炎 プラウ・ワンサン口峡炎 プラウ口峡炎 ワンサン口峡炎	Trench mouth Plaut-Vincent angina Plaut's angina Vincent's angina
OPT : 基本語 (Preferred Term) 出血性口内炎	Stomatitis haemorrhagic
OPT : 基本語 (Preferred Term) 接触性口内炎	Contact stomatitis
OPT : 基本語 (Preferred Term) 放射線口内炎	Stomatitis radiation

参考3 医薬品副作用被害救済制度の給付決定件数

○注意事項

- 1) 平成28年度～令和2年度の5年間に給付が決定された請求事例について原因医薬品の薬効小分類（原則として上位5位）を列記したもの。
- 2) 一般的な副作用の傾向を示した内訳ではなく、救済事例に対する集計であり、単純に医薬品等の安全性を評価又は比較することはできないことに留意すること。
- 3) 1つの健康被害に対して複数の原因医薬品があるので、請求事例数とは合致しない。
- 4) 副作用による健康被害名は、用語の統一のため、ICH国際医薬用語集日本語版（MedDRA/J）ver. 24.1に記載されている用語（Preferred Term：基本語）で表示している。
- 5) 薬効小分類とは日本標準商品分類の医薬品及び関連製品（中分類87）における分類で、3桁の分類番号で示され、医薬品の薬効又は性質を表すものである。

年度	副作用による健康被害名	原因医薬品の薬効小分類（分類番号）	件数
平成28年度～令和2年度 （令和3年12月集計）	口内炎		0

※ 副作用救済給付の決定に関する情報は独立行政法人医薬品医療機器総合機構のホームページにおいて公表されている。

<https://www.pmda.go.jp/relief-services/adr-sufferers/0043.html>

参考4 医薬品副作用被害救済制度について

○「医薬品副作用被害救済制度」とは

病院・診療所で処方された医薬品、薬局などで購入した医薬品、又は再生医療等製品（医薬品等）を適正に使用したにもかかわらず発生した副作用による入院治療が必要な程度の疾病や日常生活が著しく制限される程度の障害などの健康被害について救済給付を行う制度です。

昭和55年5月1日以降（再生医療等製品については、平成26年11月25日以降）に使用された医薬品等が原因となって発生した副作用による健康被害が救済の対象となります。

○救済の対象とならない場合

次のような場合は、医薬品副作用被害救済制度の救済給付の対象にはなりません。

- 1) 医薬品等の使用目的・方法が適正であったとは認められない場合。
- 2) 医薬品等の副作用において、健康被害が入院治療を要する程度ではなかった場合などや請求期限が経過した場合。
- 3) 対象除外医薬品による健康被害の場合（抗がん剤、免疫抑制剤などの一部に対象除外医薬品があります）。
- 4) 医薬品等の製造販売業者などに明らかに損害賠償責任がある場合。
- 5) 救命のためにやむを得ず通常の使用量を超えて医薬品等を使用し、健康被害の発生があらかじめ認識されていたなどの場合。
- 6) 法定予防接種を受けたことによるものである場合（予防接種健康被害救済制度があります）。なお、任意に予防接種を受けた場合は対象となります。

○「生物由来製品感染等被害救済制度」とは

平成16年4月1日に生物由来製品感染等被害救済制度が創設されました。創設日以降（再生医療等製品については、平成26年11月25日以降）に生物由来製品、又は再生医療等製品（生物由来製品等）を適正に使用したにもかかわらず、その製品を介して感染などが発生した場合に、入院治療が必要な程度の疾病や日常生活が著しく制限される程度の障害などの健康被害について救済給付を行う制度です。感染後の発症を予防するための治療や二次感染者なども救済の対象となります。制度のしくみについては、「医薬品副作用被害救済制度」と同様です。

○7 種類の給付

給付の種類は、疾病に対する医療費、医療手当、障害に対する障害年金、障害児養育年金、死亡に対する遺族年金、遺族一時金、葬祭料の7種類があります。

○給付の種類と請求期限

- ・疾病（入院治療を必要とする程度）について医療を受けた場合

医療費	副作用による疾病の治療に要した費用（ただし、健康保険などによる給付の額を差し引いた自己負担分）について実費償還として給付。
医療手当	副作用による疾病の治療に伴う医療費以外の費用の負担に着目して給付。
請求期限	医療費→医療費の支給の対象となる費用の支払いが行われたときから5年以内。 医療手当→請求に係る医療が行われた日の属する月の翌月の初日から5年以内。

- ・障害（日常生活が著しく制限される程度以上のもの）の場合
（機構法で定める等級で1級・2級の場合）

障害年金	副作用により一定程度の障害の状態にある18歳以上の人の生活補償などを目的として給付。
障害児養育年金	副作用により一定程度の障害の状態にある18歳未満の人を養育する人に対して給付。
請求期限	なし

- ・死亡した場合

遺族年金	生計維持者が副作用により死亡した場合に、その遺族の生活の立て直しなどを目的として給付。
遺族一時金	生計維持者以外の方が副作用により死亡した場合に、その遺族に対する見舞等を目的として給付。
葬祭料	副作用により死亡した人の葬祭を行うことに伴う出費に着目して給付。
請求期限	死亡の時から5年以内。ただし、医療費、医療手当、障害年金または障害児養育年金の支給の決定があった場合には、その死亡のときから2年以内。

○救済給付の請求

給付の請求は、副作用によって重篤な健康被害を受けた本人またはその遺族が直接、独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA） に対して行います。

○必要な書類（医師の診断書・投薬・使用証明書・受診証明書 等）

救済給付を請求する場合は、発現した症状及び経過と、それが医薬品を使用したことによるものだという関係を証明しなければなりません。そのためには、副作用の治療を行った医師の診断書や処方を行った医師の投薬・使用証明書、あるいは薬局等で医薬品を購入した場合は販売証明書が必要となりますので、請求者はそれらの書類の作成を医師等に依頼し、請求者が記入した請求書とともに、PMDA に提出します。また、医療費・医療手当を請求する場合は、副作用の治療に要した費用の額を証明する受診証明書も必要となります。

請求書、診断書などの用紙は、PMDA のホームページからダウンロードすることができます。

(<https://www.pmda.go.jp/relief-services/adr-sufferers/0004.html>)