

# 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4年2月時点修正)  
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、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作成委員会

山下 徹郎	医療法人恵佑会札幌病院歯科口腔外科副院長
島原 政司	大阪医科大学医学部口腔外科学講座教授
有吉 靖則	大阪医科大学医学部口腔外科学講座講師
山根 源之	東京歯科大学オーラルメディシン・口腔外科学講座教授
森本 光明	東京歯科大学オーラルメディシン・口腔外科学講座講師
今井 裕	獨協医科大学医学部口腔外科学講座教授
川又 均	獨協医科大学医学部口腔外科学講座准教授
藤内 祝	横浜市立大学大学院医学研究科形態機能再生再建医科学分野顎顔面口腔機能制御学教授
渡貫 圭	横浜市立大学大学院医学研究科形態機能再生再建医科学分野顎顔面口腔機能制御学助教

(敬称略)

○社団法人日本病院薬剤師会

飯久保 尚	東邦大学医療センター大森病院薬剤部部長補佐
井尻 好雄	大阪薬科大学臨床薬剤学教室准教授
大嶋 繁	城西大学薬学部医薬品情報学講座准教授
小川 雅史	大阪大谷大学薬学部臨床薬学教育研修センター実践医療薬学講座教授
大浜 修	福山大学薬学部医療薬学総合研究部門教授
笠原 英城	社会福祉法人恩賜財団済生会千葉県済生会習志野病院副薬剤部長

小池	香代	名古屋市立大学病院薬剤部主幹
小林	道也	北海道医療大学薬学部実務薬学教育研究講座准教授
後藤	伸之	名城大学薬学部医薬品情報学研究室教授
鈴木	義彦	国立病院機構宇都宮病院薬剤科長
高柳	和伸	財団法人倉敷中央病院薬剤部長
濱	敏弘	癌研究会有明病院薬剤部長
林	昌洋	国家公務員共済組合連合会虎の門病院薬剤部長

(敬称略)

○重篤副作用総合対策検討会

飯島	正文	昭和大学病院長・医学部皮膚科教授
池田	康夫	慶應義塾大学医学部内科教授
市川	高義	日本製薬工業協会医薬品評価委員会 PMS 部会委員
犬伏	由利子	消費科学連合会副会長
岩田	誠	東京女子医科大学名誉教授
上田	志朗	千葉大学大学院薬学研究院医薬品情報学教授
笠原	忠	慶應義塾大学薬学部長
栗山	喬之	千葉大学名誉教授
木下	勝之	社団法人日本医師会常任理事
戸田	剛太郎	財団法人船員保険会せんぽ東京高輪病院院長
山地	正克	財団法人日本医薬情報センター理事
林	昌洋	国家公務員共済組合連合会虎の門病院薬剤部長
※松本	和則	獨協医科大学特任教授
森田	寛	お茶の水女子大学保健管理センター所長

※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。

## 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知っておい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、独立行政法人医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページの、「添付文書情報」から検索することが出来ます。（<http://www.info.pmda.go.jp/>）

また、薬の副作用により被害を受けた方への救済制度については、独立行政法人医薬品医療機器総合機構のホームページの「健康被害救済制度」に掲載されています。

（<http://www.pmda.go.jp/index.html>）

## 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、ただちに医師、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、口のなか赤くなったり腫れる」、「口が動かしにくい」、「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。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。

## 2. 早期発見と早期対応のポイント

「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、口のなかの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、独立行政法人医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページの、「添付文書情報」から検索することが出来ます。(http://www.info.pmda.go.jp/)
- また、薬の副作用により被害を受けた方への救済制度については、独立行政法人医薬品医療機器総合機構のホームページの「健康被害救済制度」に掲載されています。(http://www.pmda.go.jp/index.html)



## 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、早急に歯科口腔外科などの専門医師・歯科医師に紹介してください。

#### (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<sup>1)</sup>

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）。

- (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、口内炎の治癒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

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<sup>2)</sup>。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<sup>3)</sup>。

(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

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

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。

(6) 薬剤ごとの特徴<sup>5)</sup>

口内炎の頻度の高い主な抗がん剤は、フッ化ピリミジン系、メトトレキサート、アントラサイクリン系である。

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

## 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）
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:COGP

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<sup>3)</sup>

抗がん剤治療時の口内炎の発現頻度を表1に示す。

表1 抗がん剤による口内炎の発現頻度

通常の抗がん剤使用時	30-40%
造血幹細胞移植時（大量の抗がん剤使用）	70-90%
抗がん剤と頭頸部への放射線治療併用時	ほぼ100%

### 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) v3.0（表2）あるいはWHO scale（表3）である<sup>4)</sup>。

表2 NCI-CTCAEv3.0 の分類（口内炎） 臨床所見/機能

Grade 0	正常
Grade 1	粘膜の紅斑/わずかな症状で摂食に影響なし。
Grade 2	斑状潰瘍または偽膜/症状があるが、食べやすく加工した食事を摂取し嚥下することはできる。

Grade 3	融合した潰瘍または偽膜：わずかな外傷で出血/症状があり、十分な栄養や水分の経口摂取ができない。
Grade 4	組織の壊死、顕著な自然出血；生命を脅かす/生命を脅かす症状がある。
Grade 5	死亡

表3 WHOの分類 口腔内有害事象スケール

Scale 0	有害事象なし
Scale 1	ひりひりする、紅斑
Scale 2	紅斑、潰瘍、嚥下痛
Scale 3	潰瘍、広範囲なびらん、嚥下困難
Scale 4	経口摂取不可

#### 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

抗がん剤にともな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。判別方法は水泡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<sup>6)</sup>。

##### (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<sup>7)</sup>。

## 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<sup>8)</sup>。

#### (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。殺菌消毒作用のある含嗽剤が主になるが、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による使用が勧められている。含嗽の回数は起床時、毎食前後、就寝時などに1日7~8回が目安とされている。ただし、含嗽のみでは限界があり、次に述べる口腔ケアが重要となる。主な含嗽剤とその使用方法を表4に示す。

**表4 主な含嗽剤と使用方法**

一般名：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）

使用方法：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。

一般名：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、重曹

使用方法：リドカイン塩酸塩 50mL、ハチアズレ 5g、精製水（加水全量 500mL）で適宜

含嗽する。

**一般名：アロプリノール<sup>\*)</sup>**

使用方法：アロプリノール 500mg、ポリアクリル酸ナトリウム 0.5g、リドカイン塩酸塩 100mL を精製水 400mL に溶かして適宜含嗽する。

**一般名：スクラルファート<sup>\*)</sup>**

使用方法：スクラルファート水和物 1 回 10mL を 2 分間以上口腔内に含ませる。

**一般名：アルギン酸ナトリウム<sup>\*)</sup>**

使用方法：アルギン酸ナトリウム内用液（5%） 1 回 30mL、毎食前含嗽する。

<sup>\*)</sup> 承認適応外

## （2）口腔ケア

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ケーリング（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<sup>9)</sup>。

### (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<sup>10)</sup>。

### (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) 含嗽および口腔ケア

治療においても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<sup>11)</sup>。

### (2) 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。

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。

### (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、人工唾液などを補助的に使用するとよい。

#### (4) 低出力レーザー<sup>12, 13)</sup>

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。

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、冷却法、低出力レーザー
Grade 3~4	含嗽+保湿剤、粘膜保護剤、局所麻酔薬、冷却法、鎮痛薬

## 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

乳がん術後多臓器転移。エピルビシン・5-FU・シクロホスファミドによる外来化学療法中。

図1



【症例2】40 歳代、女性

絨毛癌。メトレキサートによる化学療法中

図2



Grade2

【症例3】40 歳代、女性

乳がん術後多臓器転移。パクリタキセルによる外来化学療法中。

図3



【症例4】30 歳代、女性

頸管妊娠。メトレキサートによる化学療法中

図4-1



図4-2



### Grade3

【症例5】70歳代、男性

盲腸癌腹膜転移。5-FUによる外来化学療法中。

図5-1



図5-2



### Grade4

【症例6】70歳代、男性

舌癌。シスプラチンによる化学療法と放射線療法併用症例

図6



## 8. 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) Crippian 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 CL, 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) Crippian 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)

## 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/>  
/

**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. 24.0 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
2018年度 (2021年3 月集計)	口内炎	<u>ラムシルマブ（遺伝子組換え）</u>	19
		<u>パルボシクリブ</u>	17
		<u>プララトレキサート</u>	15
		<u>スニチニブリンゴ酸塩</u>	10
		<u>ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）</u>	10
		<u>ニボルマブ（遺伝子組換え）</u>	9
		<u>メトトレキサート</u>	9
		<u>カペシタビン</u>	8
		<u>ブスルファン</u>	8
		<u>オキサリプラチン</u>	7
		<u>エベロリムス</u>	6
		<u>テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム</u>	6
		<u>配合剤</u>	
		<u>ドセタキセル</u>	6
		<u>フルオロウラシル</u>	6
		その他	119
	合計	265	

2019年度 (2021年3 月集計)	口内炎	メトトレキサート	19
		<u>エベロリムス</u>	17
		<u>ベバシズマブ（遺伝子組換え）</u>	14
		<u>オキサリプラチン</u>	10
		<u>パルボシクリブ</u>	10
		<u>メルファラン</u>	10
		<u>アテゾリズマブ（遺伝子組換え）</u>	9
		<u>ブスルファン</u>	9
		<u>フルオロウラシル</u>	9
		<u>カペシタビン</u>	8
		<u>テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム</u>	8
		配合剤	
		その他	176
合 計		299	

\* : 下線は抗がん剤

※ 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. 24.0 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、医学的状态等) 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。

下記に「口内炎」の表現を持つ PT (基本語) とそれにリンクする LLT (下層語) を示す。また、MedDRA でコーディングされたデータを検索するために開発された MedDRA 標準検索式 (SMQ) には、「口腔咽頭障害 (SMQ)」が提供されている。これらを利用すれば、MedDRA でコーディングされたデータから包括的な症例検索が実施することができる。

なお、MedDRA では、原因となった薬剤を特定する用語は原則として存在しないため、本概念に相当する用語は「薬物性口内炎」と同様である。

名称	英語名
OPT : 基本語 (Prwefferred Term) 口内炎	Stomatitis
OLLT : 下層語 (Lowest Level Term) 偽膜性口内炎 口蓋刺激感 口腔内ひび割れ 口腔内炎症 口腔内赤むけ 口腔粘膜炎 口腔粘膜刺激 口内刺激 歯肉口内炎 水疱性口内炎 舌下炎症 頬粘膜炎症 口蓋炎	Pseudomembranous stomatitis Irritation roof of mouth Chapped mouth Inflammation of mouth Raw mouth Mucositis oral Oral mucosal irritation Mouth irritation Gingivostomatitis Vesicular stomatitis Inflammation under tongue Buccal inflammation Palatitis
OPT : 基本語 (Prwefferred 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 (Prwefferred 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	Noma Mouth necrosis

水癌	Cancrum oris
OPT : 基本語 (Prwefferred 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 (Prwefferred Term) 出血性口内炎	Stomatitis haemorrhagic
OPT : 基本語 (Prwefferred Term) 接触性口内炎	Contact stomatitis
OPT : 基本語 (Prwefferred Term) 放射線口内炎	Stomatitis radiation
OPT : 基本語 (Prwefferred Term) 増殖性化膿性口内炎 OPT : 基本語 (Prwefferred Term) 義歯性口内炎	Pyostomatitis vegetans Denture stomatitis
OPT : 基本語 (Prwefferred Term) ニコチン性口内炎	Nicotinic stomatitis
OLLT : 下層語 (Lowest Level Term) 喫煙者口蓋	Smoker's palate
OPT : 基本語 (Prwefferred Term) アレルギー性口内炎	Allergic stomatitis



### 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27年度～令和元年度の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. 23.1 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27年～令和元年度（令和3年3月集計）	●口内炎（抗がん剤等の対象除外医薬品を除く）	他に分類されない代謝性医薬品(399)	5
		解熱鎮痛消炎剤(114)	1
		代謝拮抗剤(422)	1
		合計	7

※ 抗がん剤等は医薬品副作用被害救済制度の対象除外医薬品に指定されている。

※ 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。