

口内炎に対するアロプリノール含嗽水の有効性の検討

南病棟3階 ○赤羽 貞子・滝沢 真澄・林部 麻美

はじめに

小児癌の治療は、近年目覚ましい進歩を遂げ、強力な化学療法により治癒率は年々向上している。しかしそれに伴い副作用も強く発現するようになってきた。副作用の中でも口内炎は小児にとって自覚的にもっともつらいものであり、疼痛、発熱、開口障害、栄養状態の悪化などを伴い治療が進まない一因となっている。

最近、成人の固型腫瘍の化学療法で生ずる口内炎の予防、治療に対しアロプリノール含嗽水の有効性が報告されている。今回、より強力な治療を行っている当科の小児悪性腫瘍を対象に、化学療法時の口内炎に対するアロプリノール含嗽水の有効性を検討した。

研究方法

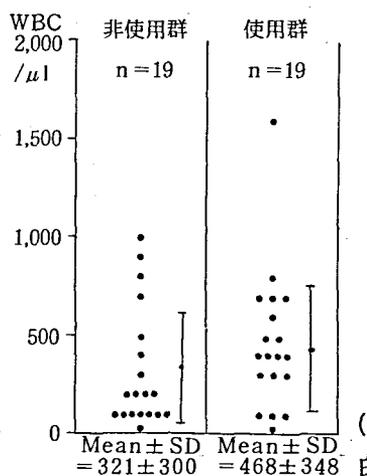
対象：1990年3月から6月迄に南病棟3階へ入院し化学療法を受けた患児19名。内訳は急性リンパ性白血病（以下ALLと略す）のstandard risk 3名、high risk 6名、非リンパ性白血病（以下ANLLと略す）4名、悪性リンパ腫（以下NHLと略す）4名、固型腫瘍3名。

(表 I) 対象症例

	非使用群	使用群
ALL (standard risk)	3	3
ALL (high risk)	6	6
ANLL	3	3
NHL	4	4
固型腫瘍	3	3
計	19	19

口内炎調査表を作成し温度板に入れ、毎日日勤者が記録した。

使用方法：当院薬剤部にてアロプリノール500mgを、カルボキシメチルセルロース5g、蒸留水500ccに溶解した含嗽水を作っていた。抗癌剤使用開始1時間前より開始しプロトコール終了一週間後まで、1回10ccを日に3～5回含嗽させた。6メルカプトプリン（6MP）使用期間中の患者は、両者の併用により6MPの分解が抑制されるためアロプリノール



(図 I)

白血球数の最低値

含漱はしなかった。

非使用群は、1990年2月以前に入院していた、同疾患、同治療の19名としカルテ看護記録からデータを抽出した。非使用群と使用群の観察期間中における白血球の最低値を比較し統計的処理の結果両群の間には有意差は認められず、ほぼ同様の治療が施行されたと考えられた。(図I)

判定基準：日本癌治療学会副作用基準を用いた。

(表 II) 化学療法に伴う口内炎の程度
(日本癌治療学会副作用基準)

0 度	無
1 度	疼痛・紅斑
2 度	びらん・潰瘍
3 度	潰瘍・流動食のみ摂取
4 度	潰瘍・出血を伴う

成 績

1. 使用群では19例中7例約40%に口内炎が全く発生していない。一方非使用群では1例を除き全例に口内炎が発生している。口内炎の重症度の平均は、アロプリノール使用群1.26、非使用群2.21であり統計学的に、両群の間には危険率0.02以下で有意差が認めれた。

(表 III) アロプリノール含漱水の効果

口内炎の重症度	非使用群	使用群*	
0 度	1	7	
1 度	4	5	
2 度	7	3	
3 度	5	4	
4 度	2	0	
平均	2.16	1.21	* P < 0.02

2. ALL (standard risk) においては、使用群は口内炎の発生は少なく、発症者も2度以内数日で治癒している。非使用群は、全例に発生し程度は1～3度。治癒に1週間から3週間に要していた。

(表 IV) ALL (standard risk)

非 使 用 群				使 用 群			
症例	白血球数	口内炎程度	治癒日数	症例	白血球数	口内炎程度	治癒日数
1	2000	3	3週間	1	1600	0	
2	2200	2	1週間	2	500	0	
3	700	1	1週間	3	900	2	1週間

3. ALL (high risk) においては、使用群はほとんどのものに発生、2度以内にとどまり1週間で治癒していた。非使用群は、2度以上に及び治癒に1週間から数週間を要していた。

(表 V) ALL (high risk)

非使用群				使用群			
症例	白血球数	口内炎程度	治癒日数	症例	白血球数	口内炎程度	治癒日数
1	200	0		1	500	0	
2	100	3	1週間	2	1800	1	5日間
3	2300	2	1週間	3	100	1	3日間
4	800	2	10日	4	800	1	5日間
5	400	2	3週間	5	300	1	1週間
6	0	4	1ヶ月以上	6	100	2	2週間

4. ANLLにおいては、使用群は3度迄および治癒には1週間から2週間を要していた。非使用群は3度から4度におよび治癒には1ヶ月以上を要した症例もあった。ACMP 2 stepを行う症例は、このプロトコール施行中は6MPの内服があるためアロプリノールを使用できず、内服が中止になった時点から使用したにもかかわらず口内炎を重症化せず早く治癒させたといえる。

(表 VI) ANLL

非使用群				使用群			
症例	白血球数	口内炎程度	治癒日数	症例	白血球数	口内炎程度	治癒日数
1	1300	1	5日	1	400	0	
2	300	3	1月以上	2	800	3	2週間
3	100	4	1月以上	3	700	3	1週間

5. NHLにおいては、MTXの大量療法を施行し口内炎が重症化し治癒に数週間かかる例が両者とも多く、両群間に明らかな差は見られなかった。

(表 VII) NHL

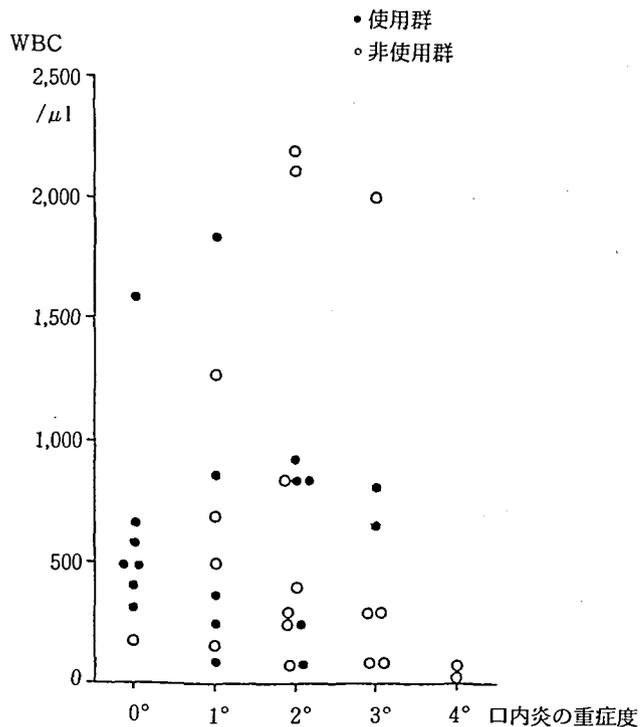
非使用群				使用群			
症例	白血球数	口内炎程度	治癒日数	症例	白血球数	口内炎程度	治癒日数
1	100	2	1週間	1	300	0	
2	200	1	1週間	2	800	3	1週間
3	300	2	3週間	3	300	2	2週間
4	100	3	3週間	4	800	3	2週間

6. 固型腫瘍においては、使用群の口内炎の発生は1名で、1度数日で治癒していた。非使用群は、全例に発生し1～3度で1～2週間治癒に要していた。

(表 VIII) 固型腫瘍

非使用群				使用群			
症例	白血球数	口内炎程度	治癒日数	症例	白血球数	口内炎程度	治癒日数
1	500	1	5日間	1	600	0	
2	300	2	10日間	2	700	0	
3	300	3	2週間	3	400	1	3日間

7. 口内炎重症度と口内炎発生時の白血球数の関係を見ると、使用群では白血球数が500以下でも口内炎が発生しない例が多く、非使用群では白血球数が500以下になると明らかに口内炎が重症化する傾向が見られ白血球数と口内炎の重症度の間には、有意な相関は見られなかった。



(図 II) 白血球数と口内炎の重症度の関連

考察及びまとめ

口内炎予防に対する看護は、われわれにとって、長年の課題となっている。今までにも様々な方法を試みてきたが、今回アロプリノール含嗽水の有効性を知り、薬剤部の協力を得て、当科入院患児に使用することができた。

研究期間中、われわれは、「口内炎の発生が以前より減少した」という印象を持ち、患児からも「口内炎ができにくくなった」という声がかかれるようにはなっていたが、当研究をまとめてみると、

①アロプリノール含嗽水使用群は、非使用群に比べ、口内炎の発生が減少している。②発生しても程度は軽い。③口内炎が同程度に発生しても、治癒までの時間の短縮はできているといえる。

以上の結果より、アロプリノールの含嗽は小児悪性腫瘍の化学療法による口内炎の予防と治療に有効であると自信が持てた。

しかし、ANLLのACMP 2 stepのように6MP使用のためアロプリノールが使用できない例、MTX大量療法時のMTXの副作用による粘膜刺激症状としての口内炎予防対策は、現在ではまだこれというものはできていない。今後、他の方法も併用しながら、口内炎発生を更に減少させるべく努力して行きたい。

おわりに

アロプリノールの詳しい作用機序は、不明だが、口腔粘膜より直接吸収され選択的に口腔粘膜を保護するためと考えられている。また口内炎発生部位に出現しているフリーラジカルを直接取り除き抗炎症作用が生じていると推測されている。

口内炎の予防ができ、プロトコルの完遂度が増し小児癌の治癒率が上がり、癌で死亡する子供が、また親の悲しみが少なくなることを祈り発表をおわる。

なお、当院薬剤部製剤室の薬剤師の皆様の御協力に感謝いたします。

参考文献

- 1) 天野芳郎：小児白血病の治療成績の推移，第77回日本小児科学会甲信地方会1990.6.10
- 2) 堂園晴彦：癌化学療法時に見られる口内炎の予防，癌と化学療法16(10)：3449～3451,1989
- 3) 大柳善彦：炎症と活性酵素，蛋白質核酸酵素33(16)：3144～3152, 1988