

## インドメタシンスプレーの造血幹細胞移植患者における口内炎疼痛に対する効果

中村教子,<sup>a</sup> 青山隆夫,<sup>\*,a</sup> 柳原良次,<sup>a</sup> 山田安彦,<sup>a</sup> 三芳明美,<sup>b</sup>  
神田善伸,<sup>c</sup> 平井久丸,<sup>c</sup> 古川稔朗,<sup>d</sup> 伊賀立二<sup>a</sup>

**The Effects of Indomethacin Spray on the Pain of Stomatitis in the Patients  
for Hematopoietic Stem Cell Transplantation**

Takako NAKAMURA,<sup>a</sup> Takao AOYAMA,<sup>\*,a</sup> Yoshitsugu YANAGIHARA,<sup>a</sup>  
Yasuhiko YAMADA,<sup>a</sup> Akemi MIYOSHI,<sup>b</sup> Yoshinobu KANDA,<sup>c</sup>  
Hisamaru HIRAI,<sup>c</sup> Toshirou FURUKAWA,<sup>d</sup> and Tatsuji IGA<sup>a</sup>

*Departments of Pharmacy,<sup>a</sup> Nursing,<sup>b</sup> and Cell Therapy and Transplantation Medicine,<sup>c</sup> University of  
Tokyo Hospital, Faculty of Medicine, University of Tokyo, 7-3-1 Hongo, Bunkyo-ku, Tokyo  
113-8655, Japan, and Department of Pharmacy, Nihon University Itabashi Hospital, Faculty  
of Medicine,<sup>d</sup> 30-1 Ohyaguchikamimachi, Itabashi-ku, Tokyo 173-0032, Japan*

(Received May 21, 2003; Accepted September 4, 2003)

We studied the effects of 0.25% indomethacin (IM) spray as an in-hospital preparation on the pain of stomatitis after hematopoietic stem cell transplantation in 9 patients with various types of leukemia by measuring the change in pain and the decrease in morphine dose. Stomatitis above grade 2 (painful erythema, edema, or ulcers but can eat or swallow) appeared in all patients as white blood cell (WBC) counts declined after transplantation, and clockwise hysteresis was observed between WBC counts and the grade of stomatitis. When the patients used IM spray for the pain of stomatitis and were judged the grade of pain using a face scale of five grades (0–4) before and after the use of this spray, the mean grades of pain at the maximal pain during the appearance of stomatitis declined from 3.4 to 1.8 ( $n=5$ ). Furthermore, the concurrent intravenous dose of morphine markedly decreased during IM spray use. There was no complaint concerning the taste and convenience of IM spray by patients. The risk of systemic adverse effects was considered relatively low based on the small amounts of IM applied to the mouth mucosa. In conclusion, it is suggested that IM spray is effective for the relief of stomatitis pain in patients who have undergone hematopoietic stem cell transplantation and is a useful preparation for immediate self-medication upon the appearance of stomatitis pain. We considered that the application of IM spray will contribute to the improvement of patient quality of life.

**Key words**—indomethacin spray; stomatitis; pain; WBC; morphine; hematopoietic stem cell transplantation

## 緒 言

骨髄移植や末梢血幹細胞移植などの造血幹細胞移植の前処置として全身放射線照射や大量化学療法が行われる。<sup>1)</sup>しかし、抗悪性腫瘍剤の口腔粘膜に対する直接作用と白血球数の減少により、激しい痛みを伴う口内炎が起きることが知られている。<sup>2)</sup>口内炎発生の予防にはアロプリノールによる含嗽、<sup>3)</sup>発生した口内炎の疼痛の軽減にはリドカインやアズレンによる含嗽などが一般的に実施されている。<sup>4)</sup>当院無菌治療部においては造血幹細胞移植患者にお

ける移植後の口内炎疼痛に対して、モルヒネやブプレノルフィンの持続静脈内投与に加えて、スプレー容器に充填した院内製剤の0.25%インドメタシン(IM)水溶液を、随時、患者自身が局所噴霧を行って疼痛の軽減を図っている。IMは非ステロイド性鎮痛薬でありシクロオキシゲナーゼを阻害することにより抗炎症効果を発揮して炎症反応による疼痛を抑える。<sup>5)</sup>IMスプレーの効果については、Shiratsuchiらが固形癌患者の化学療法後の口内炎疼痛に対しての有効性を報告しているが、<sup>6)</sup>造血幹細胞移植後の口内炎疼痛に対するIMスプレーの効果についての報告はない。そこで、移植後の患者の口内炎にIMスプレーを適用し、その有用性について疼痛のgradeの変化とモルヒネの使用量から評価した。

<sup>a)</sup>東京大学医学部附属病院薬剤部, <sup>b)</sup>同看護部, <sup>c)</sup>同無菌治療部, <sup>d)</sup>日本大学医学部附属板橋病院薬剤部  
e-mail: aoyama-ky@umin.ac.jp

## 実験の部

**1. 対象患者** 対象患者は平成12年4月—13年12月までの当院無菌治療部に入室した造血幹細胞移植患者9名とした。9名の患者の詳細をTable 1に示した。患者は男性6名、女性3名、平均年齢 $41.1 \pm 10.9$ 歳(28—54歳)、疾患は、急性骨髄性白血病4名、急性リンパ性白血病1名、慢性骨髄性白血病2名、骨髄異形成症候群1名、非ホジキンリンパ腫1名であった。移植の種類は骨髄移植7名、末梢血幹細胞移植2名で、前処置は、シクロホスファミド(CY)+全身放射線照射(TBI)併用3名、CY+エトポシド+TBI併用1名、CY+ブスルファン併用4名、CY+シタラビン+TBI併用1名であった。モルヒネ使用量を比較するためのIMスプレーを使用していない移植患者群は、平成11年10月—14年3月の入室患者10名とした。

**2. IMスプレーの調製方法** IMスプレーには、0.25% IM溶液を用いた。これは、従来、院内製剤として去痰に使用されている1.25% IM吸入液<sup>7)</sup>(IM原液)をShiratsuchiら<sup>6)</sup>が希釈して口内炎疼痛に用いたものと同じ溶液である。IM原液は、IM(ICN Biomedicals, Lot. 6105A) 1.25 g (0.0035M)を0.2M  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  : 0.2M NaOH=1 : 1の溶液(pH約8.1)約70 mLに分散させてから、0.2M NaOH(約18 mL)を徐々に加えて完全に溶解し、0.2M  $\text{KH}_2\text{PO}_4$ を加えてpH 7.4に調整した後、滅菌精製水で全量を100 mLとして製した(Fig. 1(a))。実際に患者に使用した溶液は、IM原液20 mLに甘味料のキシリトールを5 g、粘稠性を持たせるために

滅菌グリセリンを16 mL加え、全量を滅菌精製水で100 mLに希釈(5倍希釈)したものを、孔径0.45  $\mu\text{m}$ 、直径22 mm、セルロースエステル製のメンブランフィルター(Millex®-HA, 日本ミリポア)でろ過して調製し[IMとして0.25%, Fig. 1(b)], 滅菌済みスプレー容器(ターキー喉用, TU-80, シントウ化学)に10 mLづつ充填して製した(Fig. 1(c))。

0.25% IM溶液のpH、浸透圧及び粘度は各々pHメーター(東亜電波, HM20E)、浸透圧計(Advanced Instruments, Model 3900)及び回転粘度計(東機産業, TV-20L)を用いて測定した。本スプレー容器で0.25% IM溶液を噴霧した場合、10 mLで120噴霧前後であったことから1噴霧中のインドメタシンは約0.2 mgであった。グリセリンは日本薬局方品を高圧蒸気滅菌(121°C, 20 min)したものを、キシリトール、 $\text{KH}_2\text{PO}_4$ 及びNaOHは試薬特級品を用いた。調製した薬液は、冷暗所に保存し、使用期間は1ヵ月とした。<sup>7)</sup>

**3. 患者への投与と効果の判定** 全身放射線照射と大量化学療法の前処置後の移植日に0.25% IM溶液10 mLをスプレー容器に充填して患者に手渡し、移植後の口内炎疼痛時に随時、噴霧するように指示した。使用に関しては、患者に対して医師から本スプレー(以下IMスプレー)使用の同意を得た上で、担当薬剤師が使用方法について作成した説明用シート(Fig. 2)を用いて説明して十分に理解させた。ポイントとしては、痛みを感じる時に患部に1回1—2噴霧とし、多くても10 mLを3, 4日かけて使用することとした。また、含嗽液(ポビドンヨード液, アズノール・プロカイン液)を使用する

Table 1. The Profiles of the Patients Used IM Spray for the Pain of Stomatitis after Hematopoietic Stem Cell Transplantation

Patient	Sex	Age	Disease	TBI	High-dose chemotherapy	BMT or PBSCT
1	M	21	CML	Non	BU 180 mg×4 days, CY 2700 mg×2 days	BMT
2	M	28	ALL	12Gy	VP-16 1300 mg×2 days, CY 2600 mg×1 day	BMT
3	M	40	NHL	12Gy	CY 3900 mg×2 days	BMT
4	M	46	AML	Non	BU 272 mg×4 days, CY 4100 mg×2 days	BMT
5	M	47	AML	12Gy	CY 3800 mg×2 days, Ara-C 3500 mg×3 days	BMT
6	M	54	MDS	12Gy	CY 2900 mg×2 days	BMT
7	F	38	AML	12Gy	CY 2600 mg×2 days	BMT
8	F	43	AML	Non	BU 216 mg×4 days, CY 3250 mg×2 days	PBSCT
9	F	53	CML	Non	BU 204 mg×4 days, CY 3100 mg×2 days	PBSCT

TBI: total body irradiation, AML: acute marrow leukemia, CML: chronic marrow leukemia, NHL: non-Hodgkin's lymphoma, ALL: acute lymphatic leukemia, MDS: myelodysplastic syndrome, BU: busulfan, CY: cyclophosphamide, VP-16: etoposide, Ara-C: cytarabine, BMT: bone marrow transplantation, PBSCT: peripheral blood stem cell transplantation.

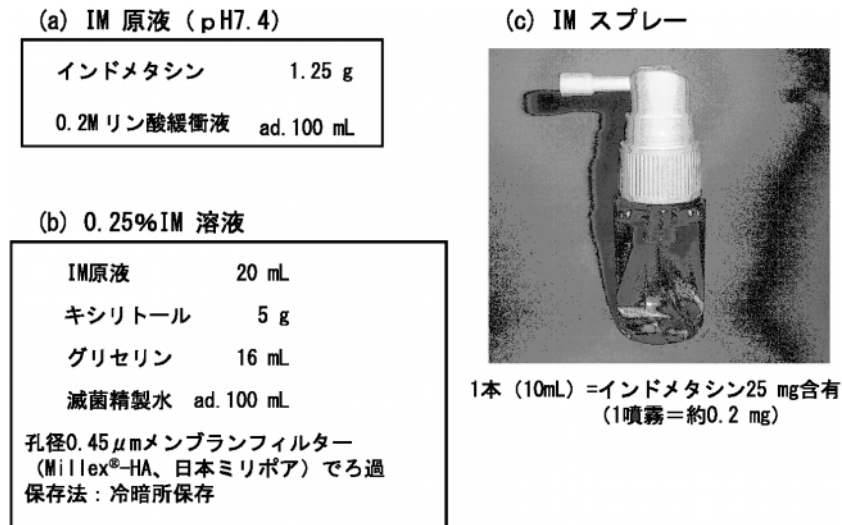


Fig. 1. Recipe of (a) Indomethacin (IM) Stock Solution (1.25%), (b) 0.25% IM Solution, and (c) Photograph of IM Spray

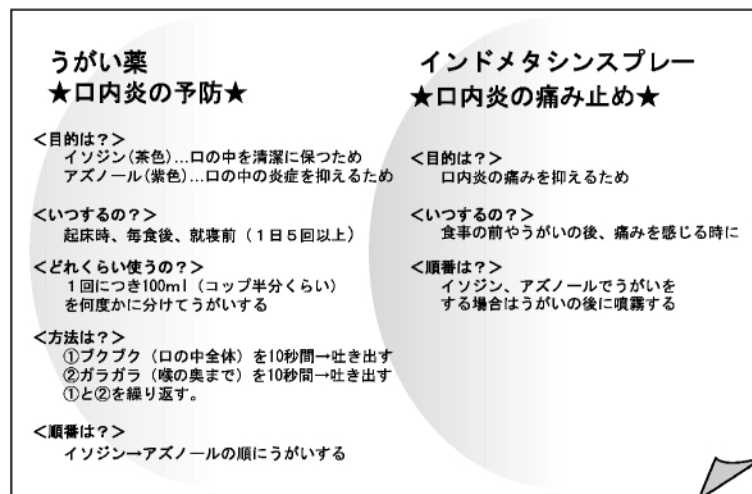


Fig. 2. Sheet for Consultation of Usage of Indomethacin (IM) Spray to Patients for Hematopoietic Blood Stem Cell Transplantation

場合には、含嗽後に噴霧するよう指示した。

なお、塩酸モルヒネの投与は、口内炎疼痛に対する含嗽液及びIMスプレーによるコントロールが不十分であると判断された場合に、これらの外用剤と併用するかたちで、0.5 mg/hrの投与量で開始し、効果を見ながら徐々に増量あるいは減量して疼痛をコントロールした。

移植後の口内炎の程度はJCOGの判定基準(5段階, grade 0-4, Table 2)<sup>8)</sup>を用いて担当看護師が判定し、血中の白血球(WBC)数との関係について検討した。IMスプレーの効果は、IMスプレーの使用状況と口内炎疼痛の変化(使用直前と最大効果発現時の疼痛)を患者自身に記録用紙に記載させ

ることにより判定した。疼痛の程度はがん性疼痛のフェイススケール<sup>9)</sup>を参考にして口内炎用の5段階評価のフェイススケール(grade 0-4, Fig. 3)を作成して用いた。さらに、併用した塩酸モルヒネの持続静脈内投与量を以前のIMスプレー未使用の患者群10名と比較した。

## 結 果

**1. 0.25% IM 溶液の薬剂的物性** 0.25% IM 溶液の色は透明の黄色であり、pHは約7.7浸透圧は約2000 mOsm/Lであった。ローターコード20M1、回転速度100 rpmの条件で測定した粘度は、室温で5.5 mPas, 37°Cで4.5 mPasであり、温

Table 2. JCOG (Japan Clinical Oncology Group) Toxicity Criteria of Stomatitis

Grade 0	なし
Grade 1	軽度の疼痛・紅斑, 鎮痛薬の投与を必要としない
Grade 2	有痛性紅斑, 軽度の潰瘍・浮腫, 食事摂取可能, 非麻薬性鎮痛薬投与を要する
Grade 3	中一重度の潰瘍・浮腫, 食事摂取不能, 麻薬の投与を要する
Grade 4	重篤な潰瘍・浮腫, 気管内挿管を要する

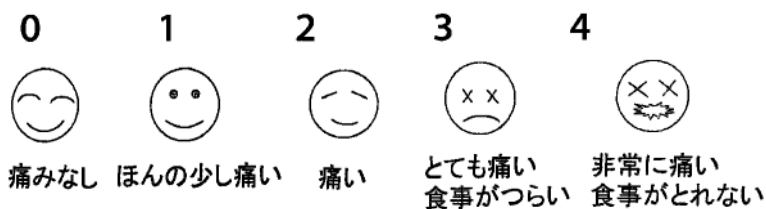
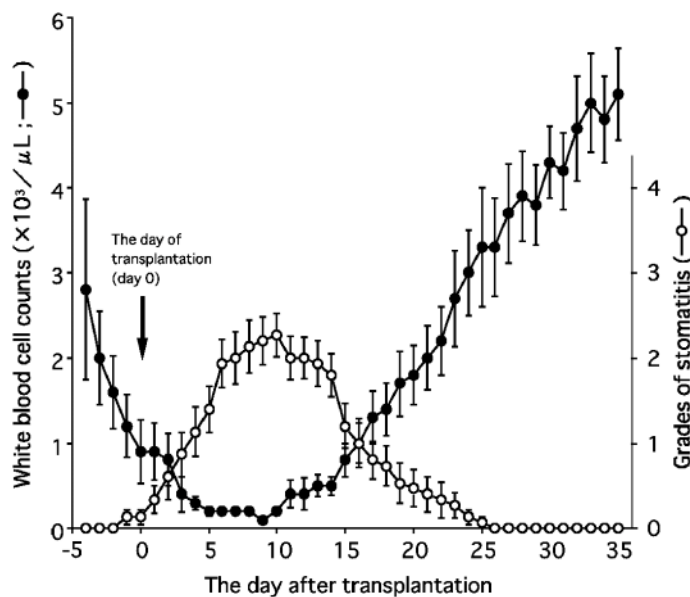


Fig. 3. Face Scale of Pain for Stomatitis Prepared by Modifying Face Scale for Cancer Pain

Fig. 4. Time Courses of White Blood Cell (WBC) Counts (●) and Grades of Stomatitis (○) in Patients for Hematopoietic Stem Cell Transplantation (mean  $\pm$  SE,  $n=9$ )

度の上昇で若干低下した。

**2. 造血幹細胞移植患者における白血球数と口内炎の程度** Figure 4に9名の患者の移植4日前からのWBC数と口内炎のgradeの経時的变化を示した。WBC数は、移植数日前の処置により急激に低下し、移植後3日目に $0.5 \times 10^3/\mu\text{L}$ 以下となり、その後2週間目以降から徐々に増加して、造血幹細胞の生着が認められた。一方、口内炎のgradeは、WBC数の低下とともに上昇して移植後7—14日で平均値2—3の最大に達し、その後徐々に低下して

25日目にはすべての患者で口内炎は消失した。このWBC数と口内炎の関係をFig. 5に示した。各点を時系列に結ぶと時計回りのヒステリシスが認められ、WBC数が $1 \times 10^3/\mu\text{L}$ 以下になると口内炎が発症して、その後WBC数の低下に伴って悪化し、 $0.5 \times 10^3/\mu\text{L}$ 以上に増加すると徐々に回復することが分かった。

**3. IMスプレー使用時の口内炎疼痛の変化** IMスプレー使用時に口内炎疼痛の変化の回答が得られた患者は9名中5名であった。効果は噴霧後速

やかに発現し、その後、10—15分に最大効果に達した。持続時間はデータとしてはとれなかったが、感触としてはおよそ4—5時間であった。Figure 6に1名の患者(46歳、男性)におけるIMスプレー噴霧前後の口内炎疼痛の変化の経時的推移を示した。IMスプレー使用前後で、痛みスケールでスプレー前が2の場合には1へと1段階、3と4の場合

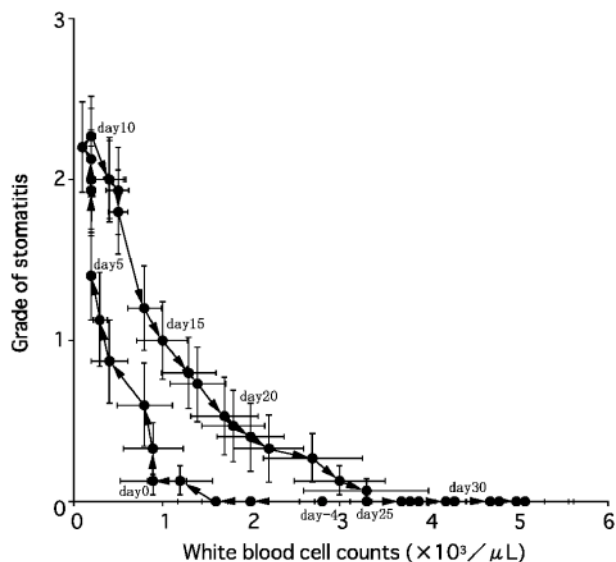


Fig. 5. Relationship of White Blood Cell (WBC) Counts and Grade of Stomatitis in Patients for Hematopoietic Stem Cell Transplantation (mean  $\pm$  SE,  $n=9$ )

は1又は2へほぼ2段階、疼痛が軽減された。他の4名の患者においてもほぼ同様な傾向が認められ、各患者の最大疼痛時におけるIMスプレーによる痛みスケールの変化を求めた結果 (mean  $\pm$  SE,  $n=5$ ), 噴霧前の  $3.4 \pm 0.2$  から噴霧後の  $1.8 \pm 0.2$  へ、平均で1.6の疼痛の軽減が見られた。使用回数は1日4—10回程度で、スプレー1本(10 ml)を3—7日間を使い切った。全体的に痛みと比例して使用量が増加し、口内炎の治癒とともに使用頻度は減少する傾向にあった。IMスプレー使用時の味や使用感については、患者から特に不快感などの訴えはなかった。また、特に副作用や臨床検査値への影響は認められなかった。

4. 塩酸モルヒネの使用量の変化 IMスプレー使用群9名と未使用群10名における移植後の1日当たりの塩酸モルヒネ注射薬の使用量の経時変化を調べた結果 (Fig. 7), 全体的な使用量の減少が認められ、1日の平均最高使用量はIMスプレー未使用群の移植後10日目の  $45.0 \pm 4.9$  mgから、使用群の11日目の  $22.4 \pm 3.8$  mgへほぼ半分となった。移植患者1名当たりの総使用量 (mean  $\pm$  SE) は、IM未使用患者  $418 \pm 50$  mg ( $n=10$ ), IM使用患者で  $220 \pm 47$  mg ( $n=9$ ) で、有意な減少が見られた ( $p < 0.05$ ).

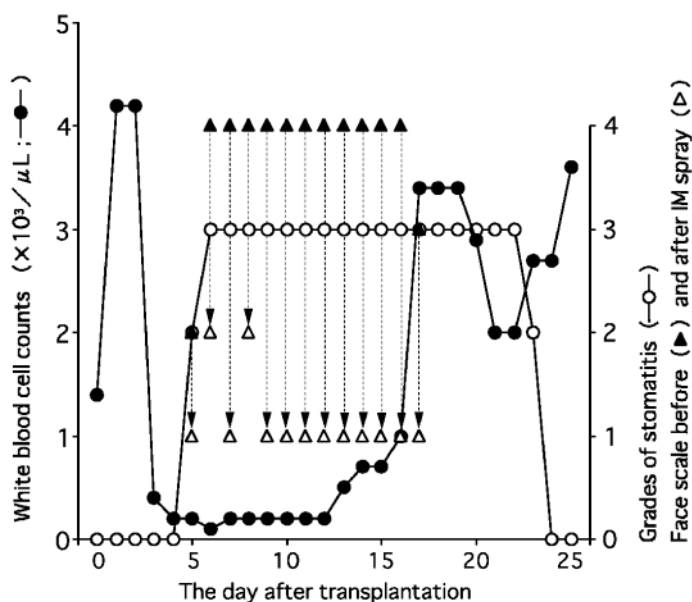


Fig. 6. The Change of Pain Scores of Stomatitis before (▲), after Spraying Indomethacin (IM) Solution (Δ), Time Courses of Grades of Stomatitis (○), and White Blood Cell (WBC) Counts (●) for a Patient of Hematopoietic Stem Cell Transplantation (man, 46 years)

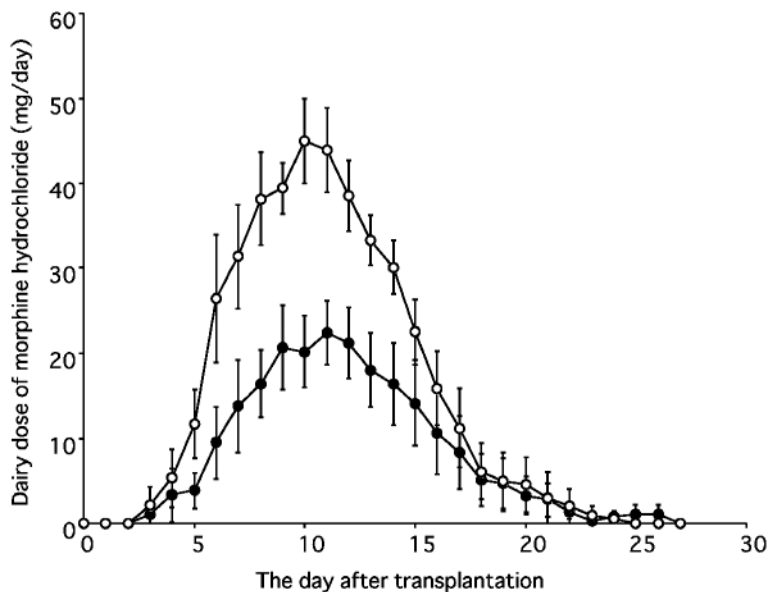


Fig. 7. Time Courses of Daily Dose of Morphine Hydrochloride in Patients for Blood Stem Cell Transplantation with (●) or without Use of Indomethacin (IM) Spray (○)

## 考 察

癌化学療法時における口内炎は、抗悪性腫瘍剤がフリーラジカルを発生させて口腔粘膜の細胞を直接的に破壊する作用と、薬剤による骨髄抑制による白血球減少により口腔内の局所感染が原因となる。特に、造血幹細胞移植の場合では、放射線全身照射と大量化学療法により骨髄機能をほぼ完全に破壊するため、血中のWBC数は移植後数日で $0.1 \times 10^3/\mu\text{L}$ 以下になり、造血幹細胞移植患者のほぼすべてに重篤な口内炎が発症する。この口内炎は造血幹細胞が生着し、WBC数の増加とともに治癒するが、激しい疼痛を伴うため患者のQOLは大きく低下する。本研究において実施した患者群においても、WBC数の減少に伴う口内炎の発症がすべての症例で認められ、その程度はgrade 2を超える時期が約1週間続いた (Fig. 4)。WBC数と口内炎の程度の関係において時計回りのヒステリシスが認められたのは、WBC数の減少により2次的に口腔内での細菌抵抗性が減少し、その後口内炎に移行するという段階を経ているためと考えられる (Fig. 5)。

口内炎の発症に伴い発生する疼痛を軽減するために多くの施設で種々の試みがなされている。当院においても、局所麻酔薬の塩酸プロカインと抗炎症薬のアズレンの含嗽液を使用しているが、患者からの

疼痛の訴えは少なくなく、その効果は不十分であると言える。そのため、疼痛が激しい時期には塩酸モルヒネの持続静脈内投与によって疼痛を抑えている。さらに、当院では患者が疼痛を感じた時に患者自身で簡便に痛みをコントロールできる方法としてIMスプレートの使用を開始しており患者からの好感触を得ているが、定量的な解析については未だなされていない。本研究では9名の移植患者において、IM使用前後の痛みを連日、我々が口内炎用に作成したフェイススケールを用いて患者自身が判定した。口内炎が発生する時期は患者の状態が不安定で発熱や不快感により患者が最も辛い時期であるため、4名の患者ではIMスプレーは使用したものの痛みのデータはとれなかった。残りの5名のうちIMスプレー使用前後の痛みを記載した1名 (男性, Fig. 6) では、使用期間中の連日、使用後の痛みの軽減が見られ、IMスプレーの効果が認められた。5名の患者の最大疼痛時におけるIMスプレー使用前後の痛みのスケールにおいても平均で3.4から1.6まで軽減し、患者にとって痛みから大幅に解放されたと考えられる。その理由としては、従来は口内炎疼痛にほとんど使用されていない非ステロイド性鎮痛薬を使用したこと、口内炎の患部のみに局所的に作用させることで高濃度の液を使用できたことにより効果が強く発現したと思われる。また、頻用される局

所麻酔薬の含嗽が短時間で効果がなくなるのに対し、本スプレーの作用が4—5時間持続する理由は今のところ不明であるが、IMの組織との親和性が関与している可能性が考えられる。

疼痛の軽減に使用されている塩酸モルヒネの使用量は、IMスプレー使用時期全般に渡って激減し(Fig. 7)、IMスプレーの効果が明らかに発現していることが示された。塩酸モルヒネは、患者が口内炎疼痛に耐えられなくなった時に使用するが、その投与量を増量しなくても疼痛のコントロールが可能になったと言える。

味や使用感においては特に患者からの訴えはなく、問題はないことが示されている。また、噴霧された薬液中のIMは最終的に消化管から吸収されるか又は口腔粘膜から吸収されると考えられるが、IMスプレー1噴霧でIM約0.2mg、1本10mL(約120噴霧分)においても経口薬1カプセル(25mg)分であり、濫用しなければ全身的副作用の発現はないと考えられ、安全性も高い製剤と思われる。

Shiratsuchiらの固形癌における化学療法時の口内炎疼痛に対するIMスプレーの検討<sup>6)</sup>では、疼痛の評価をvisual analogue scaleを用いて行っているが、使用前のスコア8—9から、使用后10minの0—2へ、劇的な効果が認められている。また持続時間は2—6時間であり、また、患部への刺激性に関しては、特に問題はなかったが、我々が使用していない原液(1.25%)を使用した場合に滲みる刺激があるとしている。このことから、今回の我々の結果は傾向としてはShiratsuchiらの報告と同様であると言える。

以上のことから、IMスプレーは、造血幹細胞移植患者における口内炎疼痛を軽減するうえで有用であり、また痛い時に患者自身で即座に対応できることから非常に便利な製剤であることが示された。

IMスプレーの口内炎疼痛への適用は造血幹細胞移植患者のQOL向上に大きく貢献するものと考えられる。

**謝辞** 本研究にあたり、IM溶液の粘度の測定に御協力いただきました東京理科大学薬学部石坂隆史博士に感謝いたします。

## REFERENCES

- 1) “New Trends in Hematopoietic Stem Cell Transplantation,” eds. by Harada M., Kato S., Sonoda Y., Nanko-do, Tokyo, 1998.
- 2) Sonis S. T., *Oral Oncology*, **34**, 39–43 (1998).
- 3) Yana N., Muroi M., Cho M., Otani T., Yoshigami Y., Nakamura J., Shinzaki N., Sakagami Y., *Jpn. J. Hosp. Pharm.*, **18**, 510–515 (1992).
- 4) Yasuno N., Watanabe S., Kanda S., Kizu J., Tsuchiya M., Nishitani A., Ono H., Imai K., Ishio K., Iinuma T., *Jpn. J. Hosp. Pharm.*, **21**, 327–334 (1995).
- 5) “Martindale, The Complete Drug Reference,” 33 ed. by Sweetmann S. C., Pharmaceutical Press, 2002, pp. 44–47.
- 6) Shiratsuchi T., Makimura M., Furukawa T., Miwa H., Takezawa M., Kan Y., *Jpn. J. Clin. Res. Death Dying*, **23**, 98–103 (2000).
- 7) Chiba K., Takahashi M., Hayase N., Akutsu S., Inagaki S., *Iyaku J.*, **26**, 1173–1178 (1990).
- 8) Yamamoto N., “Adverse Effects of Chemotherapy for Cancer and the Counterplan,” ed. by Saijo N., Chugai-Igakusha, Tokyo, 1998, p. 93.
- 9) “Guideline for Treatment of Cancer Pain,” ed. by Japan Society for Palliative Medicine, Shinkoukoueki-isho-shuppanbu, Tokyo, 2000, p. 16.