「MASCC/ISOO 口腔粘膜障害のマネジメントに関する臨床ガイドライン（2019-2020 改訂版）」公式日本語訳概要の解釈について

Interpretation of the official Japanese translation summary of the “MASCC/ISOO clinical practice guidelines for the management of mucositis secondary to cancer therapy” (Updated 2019-2020)

曽我賢彦

岡山大学病院　医療支援歯科治療部
（部長　曽我賢彦）

簡潔標題（ランニングタイトル）
MASCC/ISOO 粘膜障害ガイドライン

必要別冊部数　０

連絡先氏名・住所
曽我賢彦・700-8558　岡山市北区鹿田町２－５－１
岡山大学病院医療支援歯科治療部

電話番号
０８６－２３５－６５８８

FAX 番号
０８６－２３５－６７６７

e-mail アドレス
y_soga@okayama-u.ac.jp

掲載料請求先氏名・住所
曽我賢彦・700-8558　岡山市北区鹿田町２－５－１
岡山大学病院医療支援歯科治療部

和文抄録

がん治療における化学療法、口腔を照射野に含む放射線療法、および造血幹細胞移植では、有害事象として口腔粘膜障害がしばしば発生する。がん支持療法の国際学会である Multinational Association of Supportive Care in Cancer および International Society for Oral Oncology (MASCC/ISOO)は、システマティックレビューの手法により、2019 年から 2020 年にかけて、「MASCC/ISOO 口腔粘膜障害のマネジメントに関する臨床ガイドライン」の改訂版を発表した。さらに、総括の概要について、日本語の公式翻訳版も発表された。しかし、国際的なガイドラインであるが故に、日本での非承認薬あるいは適応外使用について言及されている内容が多い。また、総括の概要で、原文に由来する意図が伝わりにくい箇所がある。本稿では、改訂されたガイドラインの内容について紹介するとともに、上述した問題点を念頭に、ガイドラインの総括の概要に記載された内容について詳述した。

キーワード

口腔粘膜障害、口腔粘膜炎、がん治療、ガイドライン、MASCC/ISOO

英 文 抄 録

Adverse events frequently occur with chemotherapy, radiation therapy involving the oral cavity, and hematopoietic stem cell transplantation in cancer treatment. The Multinational Association of Supportive Care in Cancer and the International Society for Oral Oncology (MASCC/ISOO) have developed a systematic review methodology and published a updated version of the "MASCC/ISOO clinical practice guidelines for the management of mucositis secondary to cancer therapy" in 2019-2020. In addition, an official Japanese translation of the summary overview was also published. However, because it is an international guideline, some references are made to unapproved drugs or off-label use in Japan. In addition, some parts of the summary outline do not convey the intent derived from the original text. This paper introduces the contents of the revised guideline and details the contents of the summary overview of the guideline with the above-mentioned problems in mind.

緒言

がん治療における化学療法、口腔を照射野に含む放射線療法、および造血幹細胞移植では、有害事象として口腔粘膜障害がしばしば発生する。口腔粘膜障害による疼痛は、咀嚼や嚥下が困難な状態を招き、経管栄養や静脈栄養を必要としたり、オピオイドの使用量が増加したり、ひいてはがん治療の中断につながることがある[1,2]。また、口腔粘膜障害は、免疫抑制状態の患者において、菌血症、入院期間の延長、そして100日死亡率の上昇と関連する[1-3]

口腔粘膜障害の発症および重症化予防や、治療を目的として、様々な研究が行われている。がん支持療法の国際学会である Multinational Association of Supportive Care in Cancer および International Society for Oral Oncology (MASCC/ISOO)は、システマティックレビューの手法により、2004年に初めてがん治療に伴う粘膜障害対策のガイドラインを作成し公表した[4]。このガイドラインは、MASCC/ISOO の Mucositis Study Group により、2007年[5]と2014年[6]に改訂されてきた。

このたび、MASCC/ISOO の Mucositis Study Group は、2014年の改訂以降、粘膜障害の研究が大幅に増加していることから、2019年から2020年にかけてさらなる改訂版を発表した。ガイドラインの改訂にあたって根拠とされた論文は、以前のガイドラインの改訂にあたって論文が収集された後である2011年1月1日から2016年6月30日までに PubMed、Web of Science あるいは EMBASE に登録された関連論文（14,690報の論文が抽出され、内容が確認された後、627報がガイドラインの検討にあたって詳細に吟味された）と、2016年7月から

2019 年 6 月の間に公開されたランダム化臨床試験による関連論文（570 報）である。

改訂版策定にあたっての方法の詳細[7]、そして、1）基本的な口腔ケア[8]、2）抗炎症薬[9]、3）光線療法（低出力レーザー治療）[10]、4）口腔クライオセラピー[11]、5）抗菌薬、保護材、麻酔薬、および鎮痛薬[12]、6）増殖因子およびサイトカイン[13]、7）天然物およびその他[14,15]、および8）腸管の粘膜障害[16]の計8項目のシステマティックレビューならびにガイドラインの詳細がMASCC/ISOO の機関誌である Supportive Care in Cancer 誌に発表され、これらを総括した「MASCC/ISOO clinical practice guidelines for the management of mucositis secondary to cancer therapy」[17]（2019-2020 改訂版：以下最新版と省略）が 2021 年に Cancer 誌へ掲載された。また、ガイドラインの概要が MASCC のホームページで公開され、国際的な普及のために、原文の英語のほか、アラビア語、フランス語、ドイツ語、ギリシャ語、日本語[18]、ポルトガル語（ポルトガル言語およびブラジル言語）、そしてスペイン語への公式翻訳版も 2022 年に公開された。

筆者は、ガイドラインの改訂にあたり、6）増殖因子およびサイトカイン[13]の項目の策定、そして、総括の概要における日本語翻訳版の作成に関わった。今後、日本における日常臨床や研究でしばしば参考にされると思われる。

一方、推奨または提言等がなされている項目について、国際的なガイドラインであるが故に、日本での薬事承認等がないものに言及されている内容が多い。訳者らは本ガイドラインの原文を翻訳したまでであり、日本における非承認薬および適応外使用の推奨を意図していないが、

日本語に翻訳された総括の概要を読むだけでは、どれが日本において非承認薬および適応外使用なのか理解できない。

また、総括の概要の原文で、意図が伝わりにくいと思われる箇所がある。概要の英語から日本語への翻訳過程では、いわゆる意訳を含まず、英文で作成された概要版を可能なかぎり直訳することが求められ、公表された日本語の公式翻訳版の文章にもこの問題は反映されている。最新版に関する Cancer 誌の総括[17]あるいは Supportive Care in Cancer 誌に発表された詳細を読めば解決するが、言語の障壁でそれが阻まれる医療・介護等の関係者は少なからず存在すると予想される。

本稿では、最新版の概要を紹介するとともに、上述した観点から、概要に記載された内容について詳述する。

最新版の概要

最新版の概要の日本語公式翻訳版[18]のうち、口腔粘膜障害に関するものを Table 1 に示す。これは Cancer 誌に掲載された最新版の総括[17]中の表を翻訳したものである。 Table 1

なお、この概要は、口腔粘膜障害の予防を目的とした口腔内光線療法（低出力レーザー治療）の推奨プロトコルを含んでいるが、現在のところ、日本で口腔粘膜障害の予防を使用目的又は効果として承認されている機器がないため、この部分については割愛した。また、本学術誌は口腔内科学の専門学術誌であり、腸管粘膜障害のマネジメントに関する臨床ガイドラインについても割愛した。

最新版で、口腔に関しては総計 31 の内容があり、その内訳は、新たなエビデンスに基づき 2019 年に策定された内容が 24、2014 年のガイドラインに含まれ、その後新たなエビデンスが示されなかった内容が 7 となっている。American Society of Clinical Oncology（ASCO）のガイドラインで用いられた Somerfield の基準[19]を適用した MASCC ガイドラインポリシー[20]に基づき、各項目には Table 2 に示す基準でⅠ～Ⅲのエビデンスレベルが付され、Table 3 に示す 3 つの区分〔「推奨」（recommendation）、「提言」（suggestion）、および「ガイドラインの作成が不可能」（no guideline possible）〕のどれに相当するかが表記されている。

Table 2

Table 3

ガイドラインの内容と日本における薬事承認等の状況

わが国では薬事承認等がないものについて、Table 1 の通し番号を用い、以下に列挙する。なお、内容は本稿の執筆時点（2022 年 8 月）におけるものである。

1．新たなエビデンスに基づき 2019 年に策定されたガイドライン

1）7 の、「放射線療法を受ける頭頸部腫瘍患者に対し、口腔粘膜障害の予防のため、クロルヘキシジンを使用しないよう提言する。」の内容について、グルコン酸クロルヘキシジンは海外で洗口剤として広く応用されているため、敢えて「行わないよう提言」する事項となっているが、わが国においては 2004 年に厚生労働省医薬食品局が発出した医薬品・医療用具等安全性情報 No.197[21]において、グルコン酸クロ

ルヘキシジンでの歯周ポケット洗浄（適応外使用）と関連が疑われるアナフィラキシーショックの2症例の概要が報告され、当該成分を含む一般用医薬品の使用上の注意に「口の中に傷やひどいただれのある人」へ使用してはいけないと追加改訂がなされた。したがって、この最新版に依らずとも、事実上わが国で、粘膜障害対策に、あるいは粘膜障害の好発時期の口腔衛生管理にクロルヘキシジンを使用することは不可能である。なお、この安全性情報には、グルコン酸クロルヘキシジンを含有する製剤（口腔内適応を有する製剤）として、「ガム・CHX洗口液（サンスター）、コンクール＜F＞（加藤翠松堂製薬）、薬用リーチ洗口液 fp（ジョンソン＆ジョンソン）、ラカルト（エスエス製薬）他」が記載されている。

2） 8および9で含嗽が「推奨」されているベンジダミンについて、日本における薬事承認はない。なお、ベンジダミンは非ステロイド系抗炎症薬であり、鎮痛作用を有し、海外で承認されている国がある。

3） 10～12で「推奨」されている光線療法（低出力レーザー治療）について、口腔粘膜障害の予防を使用目的又は効果として日本における承認を受けた機器はない。

4） 15で含嗽を「提言」されている0.2%モルヒネ含嗽について、日本においてモルヒネに含嗽の適応はない。

5） 16～18で、口腔粘膜障害関連の疼痛管理を目的とした使用を行わないよう「推奨」されているスクラルファートについて、日本の薬事上の効能・効果は、胃潰瘍、十二指腸潰瘍、そして急性胃炎、慢性胃炎

の急性増悪期の胃粘膜病変（びらん、出血、発赤、浮腫）の改善とされており、口腔粘膜障害は対象となっていない。

6）19で口腔粘膜障害の予防のため使用が「推奨」されている keratinocyte growth factor（KGF）-1について、日本における薬事承認はない。なお、米国FDAは、2004年に、組換えヒトKGF-1である palifermin を、造血幹細胞移植の移植前処置としての大量化学療法による口腔粘膜障害の予防のため承認している。前もって投与することで粘膜上皮組織を肥厚させ、口腔粘膜障害が重症化する時期を乗り切らせることが作用機序の一つと考えられている。

7）20で、口腔粘膜障害の予防のための局所投与をしないよう「提言」されている granulocyte macrophage colony-stimulating factor（GM-CSF）について、日本における薬事承認はない。なお、GM-CSFは、骨髄より骨髄前駆細胞を誘導してマクロファージおよび顆粒球を含むコロニーを形成させる作用、成熟したマクロファージ、好酸球、および好中球に様々な機能活性を刺激する作用を有するため、局所投与で口腔粘膜障害の予防効果があるのではないかと研究がなされたが、その結果は否定的であった。

2．2014年のガイドラインに含まれ、その後新たなエビデンスが示されなかった内容

1）2の polymyxin, tobramycin, and amphotericin B（PTA）および bacitracin, clotrimazole , and gentamicin（BCoG）抗菌性トローチ、そして PTA 軟膏について、日本における薬事承認はない。

2）3および4のイセガナンについて、日本における薬事承認はない。なお、イセガナンは、抗菌性を有す

るペプチドであるが、口腔粘膜障害に対する効果は否定的であった。

３）5 のペントキシリンについて、日本における薬事承認はない。なお、キサンチン誘導体であるペントキシリンは海外で比較的広く用いられているが、主な効能は、末梢動脈疾患による筋肉痛である間歇性跛行による腕や足の痛み、けいれん、しびれ、脱力感などの軽減である。口腔粘膜障害に対する効果は否定的であった。

４）6 および 7 で、口腔粘膜障害の予防を目的とした経口全身投与を行わないよう提言されているピロカルピンについて、このガイドラインに依らずとも、日本における製剤（サラジェン）に口腔粘膜障害の予防の適応はない。

以上を踏まえ、Table 1 中のガイドラインの内容で、日本における一般臨床において、通常考慮せずともよいと思われる部分について、背景を灰色として示した。

「基本的な口腔ケア」の項目中の「多剤併用した口腔ケアの手順を定め、実施することの有効性」が意味するところ

最新版の総括表の「基本的な口腔ケア」の項目に、化学療法を受ける患者、放射線療法を受ける頭頸部腫瘍患者、および造血幹細胞移植を受ける患者に対して、「口腔粘膜障害の予防のため、多剤併用した口腔ケアの手順を定め、実施することの有効性の有効性」が「提言」されている。原文[17]では、「multiagent combination」がキーワードとして強調されている。これに忠実に訳した日本

語訳版においても「多剤併用」が太字で強調されており、様々な薬剤を併用することの重要性を提言しているように読める。

この項目の基となったシステマティックレビュー[8)]では、「多剤併用した口腔ケアの手順」について、「患者、一般の介護者、そして歯科の専門職ではない者によって行われる介入である。手順を定め実施することの意味は、患者やスタッフの口腔衛生の重要性に対する認識を高め、間接的に口腔合併症の減少や重症化の抑制につながる可能性にある。とりわけ、手順はタイミング、頻度、および製品の使用についての内容に関わるものであり、刺激が少なく口当たりの良い洗口液や、歯ブラシ、そしてフロスの手順といった様々な組み合わせについての内容が含まれる。」と定義されている。

すなわち、この内容は歯科の専門職を対象にしたものではない。患者や歯科の専門職以外の医療スタッフに、良好な口腔衛生状態への意識を高めることの重要性を説くものであり、様々な市販の製品のむやみな併用を提言するものではない。

最新版の総括表で本来強調されるべきだったのは、「多剤併用」ではなく、「口腔ケアの手順を定め、実施すること」と思われる。最新版の作成にあたってシステマティックレビューの過程で重要視されたことと、最終的にまとめられた総括表の内容との間に乖離があり、この解釈には注意が必要であると思われる。

「基本的な口腔ケア」の項目中で「ガイドラインの作成が不可能/専門家の意見」として掲載された内容が意味するところ

「基本的な口腔ケア」の項目中に「ガイドラインの作成が不可能」にも関わらず、「専門家の意見」の内容が掲載されていることは、例外的かつ珍しい。

最新版の総括[17]において、以下のように説明されている。「基本的な口腔ケア」はがん治療を受けている患者にとって重要なベストプラクティスであるが、質の高い研究によるエビデンスは限られている。「基本的な口腔ケア」の重要性が低いとの誤解を防ぐために、ガイドラインの作成にあたった識者は、専門家の口腔ケア、患者教育、生理食塩水または重炭酸ナトリウムによるすすぎなどの分野に関する専門家の意見を加えた。これは 2014 年の改訂の際と同様であるが、今回の改訂においては、表現上、エビデンスに基づくガイドラインと、策定にかかわった専門家の意見を区別している。

基本的な口腔衛生管理や、それに関する患者教育についてエビデンスレベルが上がらないのは、もはや現代の医療において、適切な口腔の管理を行わない群を設定したランダム化研究が倫理上不可能であることによる。一方で、「基本的な口腔ケア」の項目中で「ガイドラインの作成が不可能/専門家の意見」として掲載された内容については、エビデンスに依らずとも、根本的な最重要事項として理解するべきと思われる。「基本的な口腔ケア」は、日常臨床において、もはやガイドラインの内容というよりは、当然なされるべきものという位置づけになっている。口腔粘膜障害の研究を行うにあたってもベースラインとして頻用され最低限推奨される介入としてコンセンサスが得られており、倫理的にも、研究実施上、日本では最低限の「基本的な口腔ケア」を要する[22,23]。

結語

最新版の概要を紹介し、ガイドラインの内容と日本における薬事承認等の状況を解説するとともに、最新版の概要でガイドラインの策定サイドの意図が伝わりにくいと思われる内容について詳述した。

ガイドラインには、日本における一般的な臨床において、現状で適用が困難である内容等がある一方、適用可能な内容もある。また、適用が困難であると思われる内容には、国際的な潮流を知るにあたり、参考となる内容が含まれている。

本ガイドラインの公式日本語訳概要は、上述した背景を理解した上で利用することが重要である。

謝辞

「MASCC/ISOO 口腔粘膜障害のマネジメントに関する臨床ガイドライン 2019-2020 改訂版」の公式日本語訳概要は、MASCC/ISOO Mucositis Study Group の河面育子氏（Chemotherapy Clinical Nurse Specialist, Memorial Sloan Kettering Cancer Center, New York, NY）とともに作成したものであり、作成過程では大変お世話になりました。感謝申し上げます。

本総説の内容の一部は、JSPS 科研費 JP18K09574 および JP22K09982 の助成を受けたものです。

本論文に関して、開示すべき利益相反状態はありません。

引 用 文 献

1. Sonis ST, Oster G, Fuchs H, et al.: Oral Mucositis and the Clinical and Economic Outcomes of Hematopoietic Stem-Cell Transplantation. J Clin Oncol 19: 2201-2205, 2001.
2. Vera-Llonch M, Oster G, Ford CM, et al.: Oral mucositis and outcomes of allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation in patients with hematologic malignancies. Support Care Cancer 15: 491-496, 2007.
3. Elting LS, Cooksley C, Chambers M, et al.: The burdens of cancer therapy. Clinical and economic outcomes of chemotherapy-induced mucositis. Cancer 98: 1531-1539, 2003.
4. 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.
5. Keefe DM, Schubert MM, Elting LS, et al.: Updated clinical practice guidelines for the prevention and treatment of mucositis. Cancer 109: 820-831, 2007.
6. Lalla RV, Bowen J, Barasch A, et al.: MASCC/ISOO clinical practice guidelines for the management of mucositis secondary to cancer therapy. Cancer 120: 1453-1461, 2014.
7. Ranna V, Cheng KKF, Castillo DA, et al.: Development of the MASCC/ISOO clinical practice guidelines for mucositis: an overview of the methods. Support Care Cancer 27: 3933-3948, 2019.

8. Hong CHL, Gueiros LA, Fulton JS, et al.: Systematic review of basic oral care for the management of oral mucositis in cancer patients and clinical practice guidelines. Support Care Cancer 27: 3949-3967, 2019.
9. Ariyawardana A, Cheng KKF, Kandwal A, et al.: Systematic review of anti-inflammatory agents for the management of oral mucositis in cancer patients and clinical practice guidelines. Support Care Cancer 27: 3985-3995, 2019.
10. Zadik Y, Arany PR, Fregnani ER, et al.: Systematic review of photobiomodulation for the management of oral mucositis in cancer patients and clinical practice guidelines. Support Care Cancer 27: 3969-3983, 2019.
11. Correa MEP, Cheng KKF, Chiang K, et al.: Systematic review of oral cryotherapy for the management of oral mucositis in cancer patients and clinical practice guidelines. Support Care Cancer 28: 2449-2456, 2020.
12. Saunders DP, Rouleau T, Cheng K, et al.: Systematic review of antimicrobials, mucosal coating agents, anesthetics, and analgesics for the management of oral mucositis in cancer patients and clinical practice guidelines. Support Care Cancer 28: 2473-2484, 2020.
13. Logan RM, Al-Azri AR, Bossi P, et al.: Systematic review of growth factors and cytokines for the management of oral mucositis in cancer patients and clinical practice guidelines. Support Care Cancer 28: 2485-2498, 2020.
14. Yarom N, Hovan A, Bossi P, et al.: Systematic review of natural and miscellaneous agents for the management of oral mucositis in cancer patients and clinical

practice guidelines-part 1: vitamins, minerals, and nutritional supplements. Support Care Cancer 27: 3997-4010, 2019.

15. Yarom N, Hovan A, Bossi P, et al.: Systematic review of natural and miscellaneous agents, for the management of oral mucositis in cancer patients and clinical practice guidelines - part 2: honey, herbal compounds, saliva stimulants, probiotics, and miscellaneous agents. Support Care Cancer 28: 2457-2472, 2020.
16. Bowen JM, Gibson RJ, Coller JK, et al.: Systematic review of agents for the management of cancer treatment-related gastrointestinal mucositis and clinical practice guidelines. Support Care Cancer 27: 4011-4022, 2019.
17. Elad S, Cheng KKF, Lalla RV, et al.: MASCC/ISOO clinical practice guidelines for the management of mucositis secondary to cancer therapy. Cancer 126: 4423-4431, 2020.
18. MASCC/ISOO Mucositis Study Group. (translation by: Komo I, Soga Y): MASCC/ISOO mucositis guidelines – Summary – (2019-2020 version) – JAPANESE. https://mascc.org/resources/mascc-guidelines/.
19. Somerfield MR, Padberg JJ, Pfister DG, et al.: ASCO clinical practice guidelines: process, progress, pitfalls, and prospects. Class Pap Curr Comments. 4: 881-886, 2000.
20. Multinational Association of Supportive Care in Cancer: MASCC Guidelines Policy. 2018. online available: https://mascc.org/wp-content/uploads/2022/

04/mascc_guideline_policy_2018.pdf (accessed 11 Sep 2022)
21. 厚生労働省医薬食品局：医薬品・医療用具等安全性情報 No.197．2004．https://www.mhlw.go.jp/houdou/2004/01/h0129-1.html#gai2（アクセス日 2022年9月11日）．
22. 横田知哉，上野尚雄，森毅彦，他：支持療法・緩和治療領域研究ポリシー（各論）粘膜炎（口腔粘膜炎）．国立研究開発法人日本医療研究開発機構（AMED）革新的がん医療実用化研究事業 支持/緩和治療領域臨床試験に関する各分野における方法論確立に関する研究成果．2021．https://www.ncc.go.jp/jp/ncch/division/icsppc/030/index.html（アクセス日 2022年9月11日）．
23. Yokota T, Ueno T, Soga Y, et al.: J-SUPPORT research policy for oral mucositis associated with cancer treatment. Cancer Med, 2022.
24. MASCC/ISOO Mucositis Study Group.（曽我賢彦，森毅彦，細川亮一，他 訳）：がん治療に伴う粘膜障害に対するエビデンスに基づいた臨床診療ガイドライン 概要（2013-2014 改訂版）．2013．http://square.umin.ac.jp/hospdent-ouh/20141107%20final%20version_Japanese%20MASCC%20ISOO%20Mucositis%20GL%20Summary.pdf（アクセス日 2022年9月11日）．

Table 1　MASCC/ISOO 口腔粘膜障害のマネジメントに関する臨床ガイドライン[18]（本文中に記載した、日本における一般臨床において通常考慮せずともよいと思われる内容の部分は、背景を灰色として示した。）

項目 Section	**介入** Intervention		**エビデンスレベル** LoE	**区分** Category	**ガイドラインの内容** Guideline statement
新たなエビデンスに基づき 2019 年に策定されたガイドライン					
基本的な口腔ケア BOC	多剤併用 Multi-agent combination	1	III	提言	化学療法を受ける患者に対し、口腔粘膜障害の予防のため、**多剤併用**した口腔ケアの手順を定め、実施することの有効性を提言する。
		2	III	提言	放射線療法を受ける頭頸部腫瘍患者に対し、口腔粘膜障害の予防のため、**多剤併用**した口腔ケアの手順を定め、実施することの有効性を提言する。
		3	III	提言	造血幹細胞移植を受ける患者に対し、口腔粘膜障害の予防のため、**多剤併用**した口腔ケアの手順を定め、実施することの有効性を提言する。
	専門的な口腔ケア Professional oral care	4	III	ガイドラインの作成が不可能/専門家の意見	造血器腫瘍、固形腫瘍、あるいは頭頸部腫瘍患者に対し、口腔粘膜障害予防のために、**専門的な口腔ケア**を行うことについて、データが限られ諸論あり、ガイドラインの作成が不可能であった。 専門家の意見でこのガイドラインを補足する。口腔粘膜障害の予防を目的とした専門的な口腔ケアを支持するエビデンスは不十分であるが、予定されるがん治療の前に、歯性感染源に起因する局所及び全身の感染症のリスク低減のため、歯科による評価および治療を行っておくことが望ましいとの意見である。

患者教育 Patient education	5	III	ガイドラインの作成が不可能/専門家の意見	造血幹細胞移植あるいは化学療法を受ける造血器腫瘍患者に対し、口腔粘膜障害の予防のために、**患者教育**を活用することについて、データが限られ諸論あり、ガイドラインの作成が不可能であった。 専門家の意見でこのガイドラインを補足する。基本的な口腔ケアの有益性について患者教育を行うことは、がん治療中に推奨されるセルフケア、および口腔ケアの手順・内容の遵守をより向上させる可能性があり、適切であるとの見解である。
生理食塩水あるいは重炭酸ナトリウム Saline or sodium bicarbonate	6	III	ガイドラインの作成が不可能/専門家の意見	がん治療中患者の口腔粘膜障害の予防あるいは治療を目的とした**生理食塩水あるいは重炭酸ナトリウム**による洗口について、データが限られ諸論あり、ガイドラインの作成が不可能であった。 専門家の意見でこのガイドラインを補足する。生理食塩水および重炭酸ナトリウムについてのデータは限られるが、これらによる洗口は為害性がなく刺激が少ないものであり、口腔の浄化作用が増加することで、口腔衛生状態を維持し、患者の不快症状を改善することにつながると認識している。
クロルヘキシジン CHX	7	III	行わないよう提言	放射線療法を受ける頭頸部腫瘍患者に対し、口腔粘膜障害の予防のため、**クロルヘキシジン**を使用しないよう提言する。

抗炎症薬 Anti-inflammatory agents	ベンジダミン Benzydamine	8	I	推奨	中線量放射線療法（50 Gy 未満）を受ける頭頸部腫瘍患者に対し、口腔粘膜障害の予防のため、**ベンジダミン**含嗽を推奨する。
		9	II	提言	放射線化学療法を受ける頭頸部腫瘍患者に対し、口腔粘膜障害の予防のため、**ベンジダミン**含嗽を提言する。
光線療法（低出力レーザー治療） PBM (Laser/light therapy)	光線療法 PBM	10	I	推奨	造血幹細胞移植の前処置として、全身放射線照射の有無を問わず、大量化学療法を受ける成人患者に対し、口腔粘膜障害の予防のため、特定のプロトコル*に則った低出力レーザーによる口腔内**光線療法**を推奨する。最適な治療のために、選択したプロトコルが示す光線療法の特定のパラメータ設定に従うことを推奨する。
		11	II	推奨	放射線療法（化学療法は除く）を受ける成人頭頸部腫瘍患者に対し、口腔粘膜障害の予防のため、低出力レーザーによる口腔内**光線療法**を推奨する*。最適な治療のために、選択したプロトコルが示す光線療法で特定のパラメータ設定に従う必要がある。口腔がんを有する患者特有の安全上の配慮がなされる必要がある。
		12	I	推奨	放射線化学療法を受ける成人頭頸部腫瘍患者に対し、口腔粘膜障害の予防のため、低出力レーザーによる口腔内**光線療法**を推奨する*。最適な治療のために、選択したプロトコルが示す光線療法で特定のパラメータ設定に従う必要がある。口腔がんを有する患者特有の安全上の配慮がなされる必要がある。

クライオセラピー Cryotherapy	クライオセラピー Cryotherapy	13	II	推奨	自家造血幹細胞移植の前処置として、大量メルファラン投与を受ける患者に対し、口腔粘膜障害の予防のため、口腔**クライオセラピー**を推奨する。
		14	II	推奨	5-フルオロウラシルの急速静注化学療法を受ける患者に対し、口腔粘膜障害の予防のため、投与中 30 分の口腔**クライオセラピー**を推奨する。
抗菌薬、保護材、麻酔薬、鎮痛薬 Anti-microbials, coating agents, anesthetics, analgesics	モルヒネ含嗽 Morphine rinse	15	III	提言	放射線化学療法を受ける頭頸部腫瘍患者に対し、口腔粘膜障害の疼痛管理のため、0.2%**モルヒネ**含嗽を提言する。
	スクラルファート Sucralfate	16	II	行わないよう推奨	放射線療法を受ける頭頸部腫瘍患者に対し、口腔粘膜障害関連の疼痛の予防のため、**スクラルファート**（局所投与および全身投与とも）を使用しないよう推奨する。
		17	II	行わないよう推奨	放射線療法を受ける頭頸部腫瘍患者に対し、口腔粘膜障害関連の疼痛の管理のため、**スクラルファート**（局所投与および全身投与とも）を使用しないよう推奨する。
		18	II	行わないよう推奨	化学療法を受ける固形腫瘍患者に対し、口腔粘膜障害関連の疼痛の管理のため、**スクラルファート**（局所投与および全身投与とも）を使用しないよう推奨する。
増殖因子およびサイトカイン	KGF-1	19	I	推奨	自家造血幹細胞移植の前処置として、大量化学療法と全身放射線照射を受ける造血器腫瘍患者に対し、口腔粘膜障害の予防のため、**KGF-1** の使用を推奨する。

Growth factors & cytokines	GM-CSF	20	II	行わないよう提言	造血幹細胞移植を受ける患者に対し、口腔粘膜障害の予防のため、**GM-CSF** の局所投与をしないよう提言する。
天然物およびその他 Natural & Misc	グルタミン Glutamine	21	I	行わないよう推奨	造血幹細胞移植を受ける患者に対し、口腔粘膜障害の予防のため、**グルタミン**の使用（非経口投与）をしないよう推奨する。
		22	II	提言	放射線化学治療を受ける頭頸部腫瘍患者に対し、口腔粘膜障害の予防のため、**グルタミン**（経口）の使用を提言する。 非経口のグルタミン投与を受けた造血幹細胞移植患者において高い致死率が観察されているため、この提言は慎重かつ注意を要するものである。
	はちみつ Honey	23	II	提言	放射線療法あるいは放射線化学療法を受ける頭頸部腫瘍患者に対し、口腔粘膜障害の予防のため、**はちみつ**の使用を提言する。
	チューインガム Chewing gum	24	III	行わないよう提言	造血器腫瘍あるいは固形腫瘍で化学療法を受ける小児患者に対し、口腔粘膜障害の予防のため、**チューインガム**の使用を行わないよう提言する。
2014 年のガイドラインに含まれ、その後新たなエビデンスが示されなかった項目					
抗菌薬、保護材、麻酔薬、鎮痛薬 Anti-	モルヒネによる自己調節鎮痛法 Patient controlled	1	II	推奨	造血幹細胞移植を受ける患者に対し、口腔粘膜障害に伴う疼痛管理のため、**モルヒネによる自己調節鎮痛法**を推奨する。

microbials, coating agents, anesthetics, analgesics	analgesia with morphine				
	PTA および BCoG PTA or BCoG	2	III	行わないよう推奨	放射線療法を受ける頭頸部腫瘍患者に対し、口腔粘膜障害の予防のため、**PTA** および **BCoG** 抗菌性トローチ、そして PTA 軟膏を使用しないよう推奨する。
	イセガナン Iseganan	3	II	行わないよう推奨	造血幹細胞移植のために大量化学療法（全身放射線照射の有無を問わない）を受ける患者に対し、口腔粘膜障害の予防のため、**イセガナン**による抗菌含嗽は行わないよう推奨する。
	ペントキシフィリン Pentoxifylline	4	II	行わないよう推奨	放射線化学療法または放射線療法を受ける頭頸部腫瘍患者に対し、口腔粘膜障害の予防のため、**ペントキシフィリン**による抗菌含嗽は行わないよう推奨する。
天然物およびその他 Natural & Misc.	ピロカルピン Pilocarpine	5	III	行わないよう提言	骨髄移植を受ける患者に対し、口腔粘膜障害の予防のため、**ピロカルピン**の経口全身投与を行わないよう提言する。
		6	III	行わないよう提言	放射線療法を受ける頭頸部腫瘍患者に対し、口腔粘膜障害の予防のため、**ピロカルピン**の経口全身投与を行わないよう提言する。
		7	II	行わないよう提言	造血幹細胞移植のために大量化学療法（全身放射線照射の有無を問わない）を受ける患者に対し、口腔粘膜障害の予防のため、**ピロカルピン**の経口全身投与を行わないよう提言する。

*プロトコルの詳細については 2019 年発表のガイドラインのフルテキストを参照のこと（Zadik et al. 2019)。

BOC – basic oral care（基本的な口腔ケア）, CHX – chlorhexidine （クロルヘキシジン）, PBM – photobiomodulation（光線療法）, KGF-1 –keratinocyte growth factor-1, GM-CSF – granulocyte macrophage colony-stimulating factor, PTA – polymyxin, tobramycin, and amphotericin B （トローチあるいは軟膏の剤型として） , BCoG – bacitracin, clotrimazole , and gentamicin （トローチの剤型として）, HSCT – hematopoietic stem cell transplantation （造血幹細胞移植）, CT – chemotherapy （化学療法）, RT – radiotherapy （放射線療法）, RT-CT – radiochemotherapy （放射線化学療法）, H&N – head and neck （頭頸部）, TBI – total body irradiation （全身放射線照射）

Table 2　Somerfield の基準[19]を適用した MASCC ガイドラインポリシー[20]におけるエビデンスレベルの基準の概要（2013-2014 年の改訂版の日本語翻訳版[24]から引用）

エビデンスレベル	基準の概要
I	研究デザインが整った複数の対照研究（偽陽性、偽陰性による過誤が少ない（検出力が高い）ランダム化試験）のメタアナリシスから得られたエビデンス
II	研究デザインが整った少なくとも 1 つの実験的手法を用いた研究（偽陽性、偽陰性による過誤が起こりやすい（検出力が低い）ランダム化試験）により得られたエビデンス
III	研究デザインが整った非ランダム化試験、対照のある単一群試験、介入前後比較試験、コホート研究そして時系列研究あるいはマッチドケースコントロールシリーズ研究などの準実験的な手法により得られたエビデンス
IV	研究デザインが整った比較研究・相関研究による記述的研究、症例研究などの非実験的な手法により得られたエビデンス

Table 3　Somerfield の基準[19]を適用した MASCC ガイドラインポリシー[20]におけるガイドライン内容の区分（筆者訳）

推奨 (recommendation)	レベルIあるいはレベルIIのエビデンスに基づきガイドラインの項目となったもの
提言 (suggestion)	レベルIII、レベルIV、あるいはレベルVのエビデンスに基づきガイドラインの項目となったものに使用；これはエビデンスの解釈に基づいた識者のコンセンサスであることを意味する。
ガイドラインの作成が不可能 (no guideline possible)	ガイドラインの根拠となるエビデンスが不十分な場合に使用；これは（１）エビデンスがほとんど、または全くない、あるいは（２）識者が現存するエビデンスの解釈についてコンセンサスがないと判断したことを意味する。