様　式　Ｃ－１９、Ｆ－１９－１、Ｚ－１９　（共通）

科学研究費助成事業　　研究成果報告書

令和　６ 年　６ 月　８ 日現在

機関番号：１７３０１
研究種目：基盤研究(C)（一般）
研究期間：2018～2023
課題番号：１８Ｋ１０２７５

研究課題名（和文）頭頸部への放射線治療に伴う口腔有害事象予防バンドルの効果とQOLの評価

研究課題名（英文）The effectiveness of the prevention bundle and the assessment of the quality of life in patients who receive radiotherapy for head and neck cancer

研究代表者
川下　由美子（Kawashita, Yumiko）

長崎大学・医歯薬学総合研究科（歯学系）・助教

研究者番号：１０３０４９５８

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費）　　3,400,000円

研究成果の概要（和文）：口やのどの悪性腫瘍に対する治療に放射線治療がある。放射線治療は手術と違って口やのどの形態や機能を維持することができる反面、口内炎、味覚障害、口の乾燥などの有害事象がある。特に、口内炎については放射線治療に伴い必ず発症するができるだけ重度にならないように管理する必要がある。しかし、未だにその方法は確立していない。この研究では、どのような因子が重度の口内炎に関与するのか、さらに、口内炎が重度にならないようにするための方法を検討した。

研究成果の学術的意義や社会的意義
頭頸部への放射線治療によって口内炎をはじめとする癌治療の早期に生じる有害事象や放射線性口腔乾燥によって生じるむし歯の晩期の有害事象がある。そのため、本研究によって放射線治療前から口腔管理を行う方法が確立できれば、放射線治療の完遂と放射線治療後の晩期の有害事象を抑制することに貢献できると考えられる。さらに高齢者人口の増加に伴い、頭頸部癌で放射線治療を受ける患者が増えることから口腔管理の方法が確立することの社会的意義は大きいと考えられる。

研究成果の概要（英文）：Radiotherapy is a common treatment for head and neck cancer, and it is effective in preserving the shape and function of the affected area. However, radiotherapy can also result in adverse events, such as oral mucositis, taste disorders, and dry mouth. Oral mucositis, in particular, is a common side effect of radiotherapy, and it is important to practice oral management to prevent severe mucositis. Despite the importance of oral management, it has not yet been fully established. Therefore, I conducted studies to investigate the factors associated with severe mucositis and to identify effective strategies for preventing it.

研究分野：口腔保健学

キーワード：頭頸部癌　放射線治療　口腔粘膜炎

※科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

様　式　Ｃ－１９、Ｆ－１９－１（共通）

１．研究開始当初の背景

頭頸部癌の標準治療は、手術や放射線治療である。頭頸部癌の特徴には、初回治療後の局所再発率は非常に高く 60-70%に達する一方で、遠隔転移は 20-30%と低く、死因は遠隔転移よりも局所再発によることが多いことがある。そのため、頭頸部の機能と形態温存を含めた癌の局所制御の向上が治療の重要なポイントである。

放射線治療では、口腔の有害事象は頻発し、口内炎、口腔乾燥症、味覚障害により、口腔衛生状態は悪化し経口摂取が困難となる。さらに、放射線治療にシスプラチンなどの抗癌剤や分子標的薬であるセツキシマブが併用されることがある。抗癌剤は骨髄抑制や免疫力の低下を引き起こすこと、セツキシマブは放射線治療単独よりも重篤な口腔粘膜炎を生じることが報告[1)]されている。口腔の有害事象が増悪することは、癌治療の継続を困難にし、患者の QOL を大きく損なう。しかし、いまだに口腔粘膜炎の予防と治療方法はないとレビューで報告[2)]されている。そのため放射線治療に伴う最適な口腔管理が非常に重要である。

我々は、独自の口腔管理プロトコールを作成し、放射線治療単独においてのみ重度の口腔粘膜炎に対する抑制効果を見出したが、化学療法併用放射線治療に伴う口腔支持療法については効果が認められなかったのでプロトコールの改良の必要性が生じた。

引用文献

1) Xu T. et al., Oral Oncology, 2015
2) Moslemi D. et al., Radiotherapy and Oncology, 2016

２．研究の目的

我々が作成したプロトコールの目的は、放射線治療前から口腔支持療法を開始して放射線性骨髄炎を予防することと放射線治療中の口腔管理を行うことで口腔粘膜炎の重症化予防を図り、放射線治療の完遂支援を行うことである。多施設前向きランダム化比較試験の結果、放射線治療単独では重度の口腔粘膜炎の予防効果が認められたが化学療法併用の場合には重度の口腔粘膜炎の予防効果は認められなかった（Kawashita Y. et.al., Int J Oral Maxillofac Surg 2019）。

そのため本研究では、このプロトコールを使って介入した場合の有害事象への影響とデキサメサゾン軟膏をセルフケアで塗布できない咽頭部の粘膜炎についての検討を行うために以下の３つのことを目的にした。

(1)プロトコールに基づいた口腔支持療法を行っても口腔カンジダ症や誤嚥性肺炎が生じたので、それらの 2 つの疾患と関連する因子を明らかにすること

(2)プロトコールに基づいて口腔支持療法を行ったときの重度の粘膜炎の発症と関連する因子を原発部位別に明らかにすること

(3)プロトコールのうち、口腔粘膜が発症したら口腔粘膜炎にオリブ油で溶いたデキサメサゾン軟膏を塗布することとなっている。この軟膏塗布は舌の両側縁や頬粘膜には患者自身による塗布可能であるが、軟口蓋には塗布しにくい。放射線性口腔粘膜炎への局所応用について海外ではさまざま臨床研究が行われているが日本で承認されているものはない。そのため、口内炎に適応がある半夏瀉心湯の内服が中等度の口腔粘膜炎の発症を遅延させることができるかを検討することであった。

３．研究の方法

頭頸部への放射線治療による口腔の有害事象には口腔粘膜炎、味覚障害、口腔カンジダ症や口腔乾燥症など様々な症状があり、如何にして有害事象の重症化を抑制することで放射線治療の完遂できるように口腔支持療法を行うことが必要である。そのため我々は口腔有害事象予防バンドルと名付けたプロトコールを作成した（Kawashita Y. et.al., Jpn Dent Sci Rev 2020)。バンドルとは束という意味であり、患者ごとにすべてを行い放射線治療の完遂支援を行ってきた。その方法は、放射線治療前から口腔管理が開始され、①放射線性顎骨壊死予防のために放射線治療前の感染源となり得る歯の除去　②スペーサーの作成　③放射線治療中の歯科衛生士による専門的口腔清掃指導と清掃　④放射線性口腔乾燥症改善薬のピロカルピン塩酸塩の投与　⑤口腔粘膜炎へオリブ油で溶いたデキサメサゾン軟膏の塗布　⑥口腔乾燥症に続発するう蝕予防のためのフッ化物の局所応用　からなる。

頭頸部への放射線治療に伴う口腔管理を行う上で、耳鼻科医と放射線科医と協力して口腔が照射野に入る患者にはすべて歯科の介入を行うこととし、データベースに登録した。

(1)2011 年 7 月から 2017 年 5 月までに長崎大学病院で頭頸部への放射線治療を受けた患者のうち放射線治療に伴う口腔管理に同意が得られたかつデータがそろっている患 300 名を対象にして放射線治療中の口腔カンジダ症の発症と関連のある因子を統計学的に解析した。

さらに、2011 年 7 月から 2019 年 2 月までに長崎大学病院で頭頸部への放射線治療を受けた患者のうち放射線治療に伴う口腔管理に同意が得られかつデータがそろっている患者 357 名を対象にして放射線治療中の誤嚥性肺炎発症と関連のある因子を統計学的に解析した。

(2) 2011 年 7 月から 2020 年 6 月までに長崎大学病院で下咽頭癌または喉頭癌で頭頸部へ放射線治療を受けた患者のうち放射線治療に伴う口腔管理に同意が得られかつデータがそろっている患者 99 名を対象にして重度の粘膜炎の発症と関連のある因子を統計学的に解析した。

さらに、2011 年 7 月から 2021 年 6 月までに長崎大学病院で上咽頭癌または中咽頭癌で頭頸部への放射線治療を受けた患者のうち放射線治療に伴う口腔管理に同意が得られかつデータがそろっている患者 100 名を対象にして重度の粘膜炎の発症と関連のある因子を統計学的に解析した。

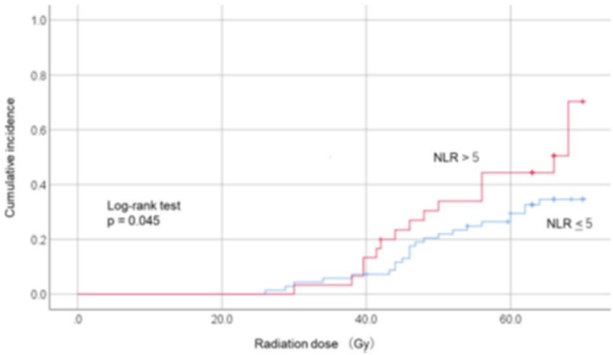
(3)2020 年 7 月から 2022 年 6 月までに下咽頭癌または喉頭癌で放射線治療を受けた患者 28 名を対象にして、Grade 1 の咽頭粘膜炎が発症してから半夏瀉心湯を服用することで服用しないことと比較してその後の Grade 2 の咽頭粘膜炎の発症を遅延されることができるかを検証するためにランダム化比較試験を実施した。

４．研究成果

頭頸部へ放射線治療を受けた患者はすべて長崎大学病院のデータベースに登録されていたので全数調査ができる強みを生かして、有害事象予防バンドルの有効性を観察研

究で検討した。その結果、口腔カンジダ症は 27%の割合で発症し、口腔カンジダ症発症は放射線治療前の低いリンパ球数と重度の口腔粘膜炎と関連することが認められた。さらに、誤嚥性肺炎は 17.6%の割合で発症し、誤嚥性肺炎の発症は下咽頭癌であること、重度の口腔粘膜炎の発症と経鼻胃管栄養との関連が認められた。

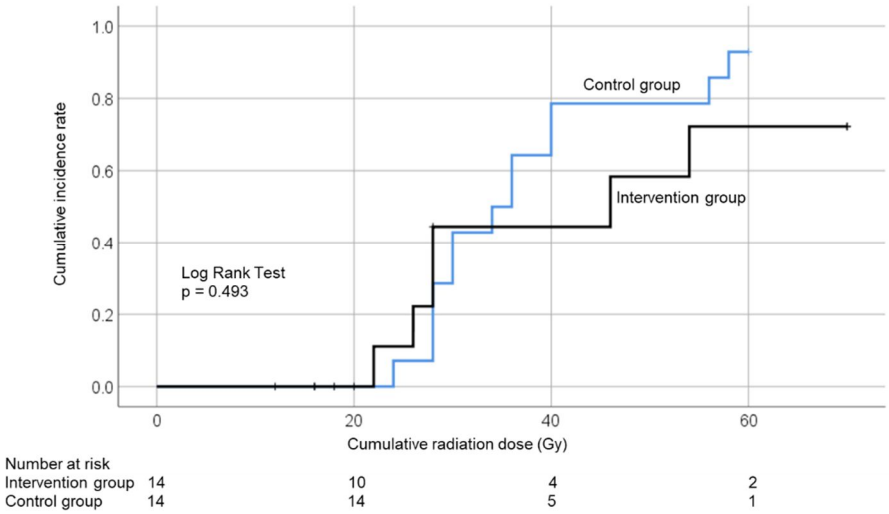
重度の粘膜炎の発症と関連する因子については、癌の原発部位によって原因が違うので臓器別に検討した。下咽頭癌または喉頭癌患者において重度の放射線性粘膜炎は 39%発症した。重度の粘膜炎と関連のある因子は、従来では癌の予後因子として報告されていた NLR(好中球対リンパ球の比率)が 5 以上の高値であることが認められた（右図）(Kawashita Y. et.al., BMC Cancer 2021）。



上咽頭癌または中咽頭癌患者において、重度の放射線性粘膜炎は 47%発症した。重度の粘膜炎と関連のある因子は、放射線治療前の低いリンパ球数であることが認められた。

また、プロトコールにおいて口腔粘膜炎にはオリブ油で溶いてデキサメサゾン軟膏を塗布するとしているが、軟口蓋のように咽頭部の粘膜には患者自身での塗布は困難である。海外では重度の粘膜炎に有効であるとされる薬物は日本で承認されていない。そこで口内炎に適応のある半夏瀉心湯が中程度の放射線性粘膜炎の発症を遅延させることができるかを検討した。そのために、2020 年 7 月から 2022 年 6 月における 28 名の下咽頭癌または喉頭癌患者を対象にしてランダム化比較試験にて検証した。その結果、統計学的有意差は認められなかったものの、半夏瀉心湯内服によって中程度の粘膜炎の発症に遅延傾向が認められた （下図）

(Intervention group 46 Gy vs. Control group 34 Gy, p = 0.49)。



５．主な発表論文等

〔雑誌論文〕　計10件（うち査読付論文　10件／うち国際共著　2件／うちオープンアクセス　5件）

１．著者名 Kawashita Yumiko、Soutome Sakiko、Umeda Masahiro、Saito Toshiyuki	４．巻 10
２．論文標題 Predictive Risk Factors Associated with Severe Radiation-Induced Mucositis in Nasopharyngeal or Oropharyngeal Cancer Patients: A Retrospective Study	５．発行年 2022年
３．雑誌名 Biomedicines	６．最初と最後の頁 2661～2661
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/biomedicines10102661	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 －

１．著者名 川下由美子、森本心平、田代健輔、五月女さき子、吉松昌子、中尾紀子、黒木唯文、齋藤俊行、鵜飼孝、梅田正博	４．巻 16
２．論文標題 頭頸部癌における重度の放射線性口腔粘膜炎に対する口腔ケアの効果　二次出版	５．発行年 2022年
３．雑誌名 日本口腔ケア学会雑誌	６．最初と最後の頁 30
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 －

１．著者名 Kawashita Yumiko、Kitamura Masayasu、Soutome Sakiko、Ukai Takashi、Umeda Masahiro、Saito Thoshiyuki	４．巻 21
２．論文標題 Association of neutrophil-to-lymphocyte ratio with severe radiation-induced mucositis in pharyngeal or laryngeal cancer patients: a retrospective study	５．発行年 2021年
３．雑誌名 BMC Cancer	６．最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1186/s12885-021-08793-6	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 －

１．著者名 Kawashita Yumiko、Morimoto Shimpei、Tashiro Kensuke、Soutome Sakiko、Yoshimatsu Masako、Nakao Noriko、Kurogi Tadafumi、Saito Thoshiyuki、Ukai Takashi、Umeda Masahiro	４．巻 42
２．論文標題 Risk factors associated with the development of aspiration pneumonia in patients receiving radiotherapy for head and neck cancer: retrospective study	５．発行年 2020年
３．雑誌名 Head & Neck	６．最初と最後の頁 2571～2580
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1002/hed.26314	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 －

1．著者名 Kawashita Yumiko、Soutome Sakiko、Umeda Masahiro、Saito Toshiyuki	4．巻 56
2．論文標題 Oral management strategies for radiotherapy of head and neck cancer	5．発行年 2020年
3．雑誌名 Japanese Dental Science Review	6．最初と最後の頁 62～67
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.jdsr.2020.02.001	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 －

1．著者名 Saito Izumi、Hasegawa Takumi、Kawashita Yumiko、Kato Shinichiro、Yamada Shin‐ichi、Kojima Yuka、Ueda Nobuhiro、Umeda Masahiro、Shibuya Yasuyuki、Kurita Hiroshi、Kirita Tadaaki、Akashi Masaya	4．巻 28
2．論文標題 Association between dental extraction after radiotherapy and osteoradionecrosis: A multi‐centre retrospective study	5．発行年 2022年
3．雑誌名 Oral Diseases	6．最初と最後の頁 1181-1187
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/odi.13826	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 －

1．著者名 Kawashita Y.、Koyama Y.、Kurita H.、Otsuru M.、Ota Y.、Okura M.、Horie A.、Sekiya H.、Umeda M.	4．巻 48
2．論文標題 Effectiveness of a comprehensive oral management protocol for the prevention of severe oral mucositis in patients receiving radiotherapy with or without chemotherapy for oral cancer: a multicentre, phase II, randomized controlled trial	5．発行年 2019年
3．雑誌名 International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery	6．最初と最後の頁 857～864
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.ijom.2018.10.010	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 －

1．著者名 Kawashita Yumiko、Soutome Sakiko、Umeda Masahiro、Saito Toshiyuki	4．巻 56
2．論文標題 Oral management strategies for radiotherapy of head and neck cancer	5．発行年 2020年
3．雑誌名 Japanese Dental Science Review	6．最初と最後の頁 62～67
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.jdsr.2020.02.001	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 －

1．著者名 Yumiko Kawashita, Yoshito Koyama, Hiroshi Kurita, Mitsunobu Otsuru, Yoshihide Ota, Masaya Okura, Akihisa Horie, Hideki Sekiya, Masahiro Umeda	4．巻 Jan 2
2．論文標題 Effectiveness of a comprehensive oral management protocol for the prevention of severe oral mucositis in patients receiving radiotherapy with or without chemotherapy for oral cancer: a multicentre, phase II, randomized controlled trial.	5．発行年 2019年
3．雑誌名 Int J Oral Maxillofac Surg	6．最初と最後の頁 1-8
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.ijom.2018.10.010	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1．著者名 Yumiko Kawashita, Madoka Funahara, Masako Yoshimatsu, Noriko Nakao, Toshiyuki Saito, Masahiro Umeda	4．巻 44
2．論文標題 A retrospective study of factors associated with the development of oral candidiasis in patients receiving radiotherapy for head and neck cancer: Is topical steroid therapy a risk factor for oral candidiasis?	5．発行年 2018年
3．雑誌名 Medicine	6．最初と最後の頁 1-8
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1097/MD.0000000000013073	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 該当する

〔学会発表〕　計9件（うち招待講演　0件／うち国際学会　3件）

1．発表者名 Yumiko Kawashita, Sakiko Soutome, Masahiro Umeda, Toshiyuki Saito
2．発表標題 Risk factors associated with severe radiation-related mucositis in patients with nasopharyngeal or oropharyngeal cancer: a retrospective study
3．学会等名 MASCC/ISOO 2022 Annual Meeting（国際学会）
4．発表年 2022年

1．発表者名 川下由美子，五月女さき子，梅田正博，齋藤俊行
2．発表標題 下咽頭癌または喉頭癌における重度の放射線性粘膜炎とNLRとの関連について：後ろ向き観察研究
3．学会等名 日本頭頸部癌学会学術集会
4．発表年 2022年

１．発表者名 Yumiko Kawashita;Sakiko Soutome;Takashi Ukai;Masahiro Umeda;Toshiyuki Saito
２．発表標題 咽頭癌患者におけるリンパ球数と重度の放射線性粘膜炎との関連
３．学会等名 International Society of Oral Care（国際学会）
４．発表年 2022年

１．発表者名 川下由美子，五月女さき子，梅田正博，齋藤俊行
２．発表標題 頭頸部癌で放射線治療を受ける患者における重度の咽頭粘膜炎発症との関連因子
３．学会等名 第24回日本歯科医学会学術大会
４．発表年 2021年

１．発表者名 川下由美子
２．発表標題 A retrospective study of neutrophil-to-lymphocyte ratio associated with severe radiotherapy-induced mucositis in patients with pharyngeal or laryngeal cancer
３．学会等名 日本口腔ケア学会（国際学会）
４．発表年 2021年

１．発表者名 川下由美子，五月女さき子，黒木唯文，吉松昌子，中尾紀子，梅田正博，鵜飼孝
２．発表標題 下咽頭・喉頭癌で放射線治療を受ける患者の半夏瀉心湯による粘膜炎の管理
３．学会等名 日本口腔ケア学会
４．発表年 2020年

１．発表者名 川下由美子、五月女さき子、吉松昌子、中尾紀子、牧野亜紀子、貫間知美、松枝里衣、末永しずえ、江田カレン、冨永真衣子、斎藤敏行、梅田正博
２．発表標題 頭頸部の放射線治療における誤嚥性肺炎発症と関連因子
３．学会等名 日本口腔ケア学会
４．発表年 2019年

１．発表者名 川下　由美子
２．発表標題 癌で頭頸部への放射線治療における口腔カンジダ症発症と関連因子の検討
３．学会等名 口腔衛生学会
４．発表年 2018年

１．発表者名 川下　由美子
２．発表標題 :頭頸部の放射線治療における誤嚥性肺炎発症と関連因子
３．学会等名 口腔ケア学会
４．発表年 2019年

〔図書〕　計2件

１．著者名 於保孝彦　荒川浩久　安細敏弘　伊藤博夫　岩崎正則　大澤多恵子　小島美樹　小幡純子　角田聡子　川下由美子　川戸孝志行　北村雅保　久保庭雅恵　斎藤俊行　田中秀樹　玉木直文　中井久美子　中野由長田恵美　永田英樹	４．発行年 2018年
２．出版社 クインテッセンス出版	５．総ページ数 119
３．書名 文献ベースで歯科臨床の疑問に答える　チェアサイド　予防歯科偏　PART 1	

１．著者名 梅田正博　五月女さき子　池上由美子　川下由美子　北川一智　栗田浩　兒島由佳　坂本由紀　渋谷恭之　中尾紀子　西井美佳　長谷川巧実　林田咲　船原まどか　向山仁　森和代　山田慎一　柳本惣市　吉松昌子	４．発行年 2018年
２．出版社 医歯薬出版	５．総ページ数 166
３．書名 Clinical Questionでわかる　エビデンスに基づいた周術期口腔機能管理	

〔産業財産権〕

〔その他〕

－

６．研究組織

	氏名 （ローマ字氏名） （研究者番号）	所属研究機関・部局・職 （機関番号）	備考

７．科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕　計0件

８．本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関