

令和 4 年 6 月 24 日現在

機関番号：17301

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2019～2021

課題番号：19K24150

研究課題名（和文）頭頸部がん放射線治療時の口腔カンジダ症予防に関する多施設共同ランダム化比較試験

研究課題名（英文）Multicenter randomized controlled trial for prevention of oral candidiasis during radiation therapy for head and neck cancer

研究代表者

原田 沙織 (Harata, Saori)

長崎大学・医歯薬学総合研究科（歯学系）・客員研究員

研究者番号：60849488

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,100,000円

研究成果の概要（和文）：頭頸部癌に対する放射線治療時には口腔粘膜炎や口腔カンジダ症が発症する。口腔粘膜炎は重症化予防のためにはステロイド軟膏が使用されるが、口腔カンジダ症が発症するとステロイド軟膏の使用は控えられる。そのため口腔カンジダ症の発症を予防することが求められている。今回、ミコナゾール口腔貼付薬を予防的に用いることにより、唾液中のカンジダ菌の増加や口腔カンジダ症の発症を抑制できるかどうか検討した。その結果、放射線治療時には総細菌数は一定であるがカンジダ菌数は増加すること、ミコナゾール口腔貼付薬を予防的に投与するとカンジダ菌の増加を抑制でき口腔カンジダ症発症率を低下できることが明らかとなった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

今回の研究でミコナゾール口腔貼付薬を予防的に使用することにより、頭頸部癌放射線治療中のカンジダ菌の増加が抑制され、口腔カンジダ症の発症率が低下することが明らかとなった。放射線治療時の口腔粘膜炎はほぼ必発し、経口摂食が不可能になるグレード3の重症粘膜炎も約1/3の患者で出現する。その抑制にはステロイド軟膏塗布が有効であるが、カンジダ症が発症している患者ではステロイド軟膏塗布は控えられるため、カンジダ症発症予防法の確立が望まれていた。今回の成果により、今後放射線治療時の口腔粘膜炎に対する口腔管理法の標準化が進むことが期待できる。

研究成果の概要（英文）：Oral mucositis and oral candidiasis develop during radiotherapy for head and neck cancer. Steroid ointment is used to prevent the aggravation of oral mucositis, but when oral candidiasis develops, the use of steroid ointment is stopped. Therefore, it is necessary to prevent the onset of oral candidiasis.

We investigated whether the prophylactic use of miconazole oral patch could suppress the increase of candida in saliva and the onset of oral candidiasis.

As a result, the total number of candida is constant during radiotherapy, but the number of candida increases, and prophylactic administration of miconazole oral patch can suppress the increase of candida and reduce the incidence of oral candidiasis.

研究分野：口腔外科学

キーワード：放射線治療 頭頸部癌 口腔粘膜炎 口腔カンジダ症 予防

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

頭頸部放射線治療時には急性の有害事象として口腔粘膜炎や口腔カンジダ症が発症することがある。放射線性口腔粘膜炎はほぼ必発し、経口摂食が不可能なほどの疼痛を伴うグレード3の粘膜炎も約1/3の患者に発症する[1]。口腔粘膜炎は患者のQOLの低下をきたすだけでなく、重度になると放射線治療の中断を余儀なくされ、生命予後にまで影響を与えることがある。

放射線性口腔粘膜炎の治療にはステロイド軟膏が使用される[2, 3]。放射線治療時や抗癌剤投与時には口腔粘膜炎の治療目的でステロイド軟膏を使用すると口腔カンジダ症を誘発するため使用すべきではないとする意見も一部にはある[4]。これに対し Nishii らは口腔・中咽頭癌放射線治療時の口腔カンジダ症発症リスク因子は白血球減少とグレード2以上の口腔粘膜炎であり、ステロイド軟膏塗布はカンジダ症発症を助長しなかったことを報告した[5]。これらのことから放射線治療時の口内炎増悪予防のためにはステロイド軟膏塗布が推奨されるが、口腔カンジダ症を発症している患者ではステロイド軟膏は一般に使用が控えられることから、口腔粘膜炎の悪化をきたすことがある。口腔カンジダ症自体は軽症のことが多いが、このようにカンジダ症発症のためにステロイド軟膏の使用ができなくなることは、患者にとって大きな不利益となる。そのため口腔カンジダ症発症を予防することが求められている。

2. 研究の目的

頭頸部癌放射線治療時にミコナゾール口腔貼付薬を投与すると、唾液中のカンジダ菌の増加を抑制することができるか、さらに実際に口腔カンジダ症発症を予防することができるかどうかについて、介入試験により検証することを目的としている。

3. 研究の方法

放射線治療を受ける頭頸部癌患者をランダムにミコナゾール予防投与群と対照群の2群に割り付ける。対照群では通常の口腔ケアを実施する。ミコナゾール予防投与群では、グレード2の口腔粘膜炎が出現した時点でミコナゾール口腔貼付薬を14日間投与する。

主要評価項目は口腔カンジダ症発症と発症までの日数とする。口腔カンジダ症の診断は歯科医師の肉眼所見により行う。副次評価項目として、照射前、30Gy時、60Gy時に唾液を採取し、唾液中の総菌数および *Candida albicans* カンジダ菌数を real-time PCR により定量解析する。用いる人工DNAとプライマーは教室の Soutome らが以前報告した方法[6]に準じる。

4. 研究成果

(1) ミコナゾール口腔貼付薬と唾液中カンジダ菌の関連

ミコナゾール予防投与群12例と対照群16例で検討した。全細菌数は両群とも照射期間を通じてほぼ一定であった(図1)。一方、*C. albicans* は対照群では照射中に増加がみられたが、ミコナゾール予防投与群では増加はみられなかった(図2)。

図1 全細菌数の推移

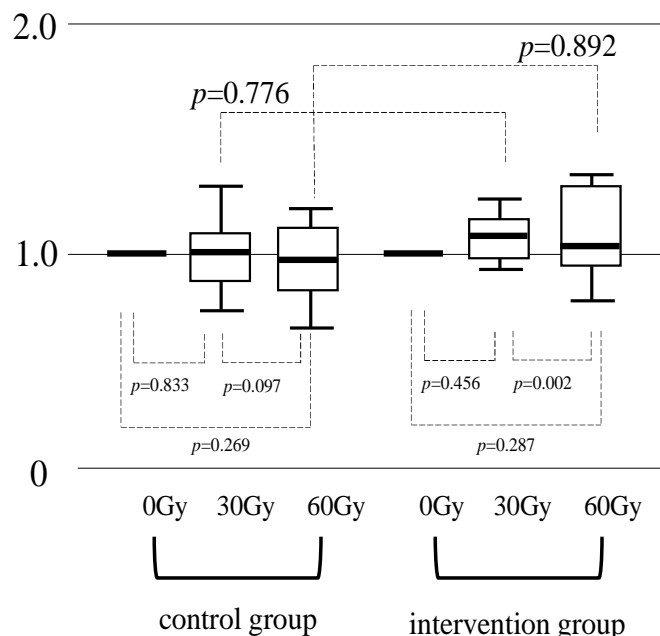
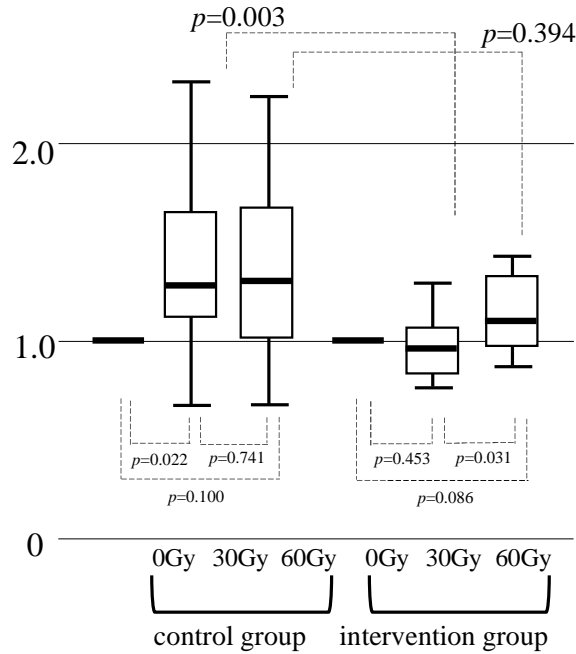


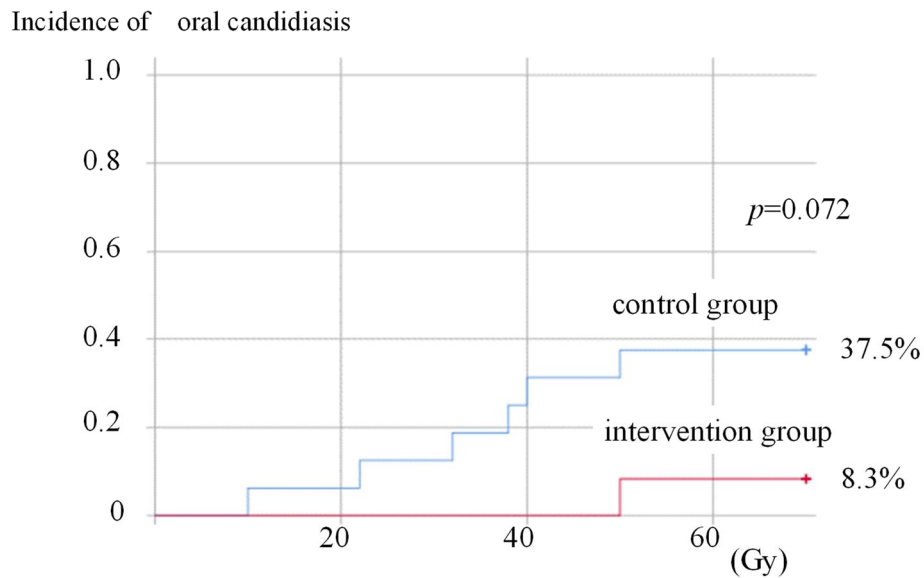
図2 *Candida albicans* の推移



(2) ミコナゾール口腔貼付薬の予防投与と口腔カンジダ症発症

60Gy 照射時までの累積発症率は対照群 37.5%、ミコナゾール予防投与群 8.3%で、ミコナゾール予防投与群のほうが発症率が低かったが、症例数が少なく有意差はみられなかった($p=0.072$) (図3)

図3 口腔カンジダ症発症率



(3) 今後の研究の展開

ミコナゾール口腔貼付薬の予防投与により放射線治療中の唾液中のカンジダ菌の増殖を抑制することができ、症例数は少ないが口腔カンジダ症の発症予防につながることを示唆された。今後多施設共同研究により多数例を用いたランダム化比較試験を行い、本剤の口腔カンジダ症発症予防効果について検証を行いたい。

<引用文献>

1. Kawashita Y, Funahara M, Yoshimatsu M, Nakao N, Soutome S, Saito T, Umeda M. 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? *Medicine (Baltimore)* 2018;97:e13073
2. 上野 正, 石橋克禮, 小浜源郁, 古田 勲, 関山三郎, 松本 断, 大谷隆俊, 関戸幹夫, 志村介三, 大音篤孝, 大橋 靖, 茂木健司, 岡 達, 金田敏郎, 塩田重利, 山下佐英. 二重盲検法によるデキササルチン軟膏の臨床試験成績. *日口外誌* 1980;26:1399-1408.
3. 手島昭樹, 茶谷正史, 井上俊彦. 頭頸部腫瘍患者の放射線口内炎に対するケナロゲ軟膏の有効性, 安全性についての検討. *薬理と治療* 1986;14:7163-7166.
4. 国立がん研究センター. 全国共通がん医科歯科連携講習会テキスト 頭頸部放射線療法、化学放射線療法の患者への口腔健康管理 .
https://ganjoho.jp/public/qa_links/book/medical/pdf/training_course_text2_04.pdf
Accessed on May 28, 2022.
5. Nishii M, Soutome S, Kawakita A, Yutori H, Iwata E, Akashi M, Hasegawa T, Kojima Y, Funahara M, Umeda M, Komori T. Factors associated with severe oral mucositis and candidiasis in patients undergoing radiotherapy for oral and oropharyngeal carcinomas: a retrospective multicenter study of 326 patients. *Support Care Cancer* 2020;28:1069-1075.
6. Soutome S, Yanamoto S, Sumi M, Hayashida S, Kojima Y, Sawada S, Rokutanda S, Iwai H, Saito T, Umeda M. Effect of periosteal reaction in medication-related osteonecrosis of the jaw on treatment outcome after surgery. *J Bone Miner Metab* 2021;39:302-310.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔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
---------	---------