

令和 5 年 6 月 18 日現在

機関番号：17301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2020～2022

課題番号：20K10097

研究課題名(和文)ステロイド軟膏による放射線性口腔粘膜炎予防と口腔内細菌叢変化に関する第 相試験

研究課題名(英文)A phase III study on the prevention of radiation-induced oral mucositis by steroid ointment and changes in the oral flora

研究代表者

村田 真穂 (Murata, Maho)

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：00444604

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：頭頸部がんに対して口腔が照射野に入る放射線治療を行うと口腔粘膜炎はほぼ必発するが、その予防や治療法については有効な方法が少ない。Medium classのステロイド軟膏の予防効果についていくつか報告があるが、抗がん剤や分子標的薬併用放射線治療時の口腔粘膜炎に対して有効性は高くない。そのためstrong classのステロイド軟膏の有効性について検討することとした。研究は多施設共同の特定臨床研究として7施設の協力を得て行うこととしたが、COVID-19の影響もあり症例登録開始が遅れたため、当該課題では目標症例数の6割程度しか登録が進んでいないが、登録を進めるための研究を今後も継続する予定である。

研究成果の学術的意義や社会的意義

頭頸部がんに対する放射線治療時には重篤な口腔粘膜炎がしばしば出現し、患者のQOLの低下や放射線治療の中断につながることもある。しかしその予防法については確立していない。今回の研究はstrong classのステロイド軟膏により放射線性口腔粘膜炎の重症化を予防できるかどうか、またステロイド軟膏により口腔の細菌叢が乱れ口腔カンジダ症発症を促進しないかどうかを調べる多施設共同ランダム化比較試験である。本研究により放射線性口腔粘膜炎重症化の予防法が確立すれば、患者の苦痛軽減や治療効果の向上につながることを期待でき、学術的意義、社会的意義は大きい。

研究成果の概要(英文)：Oral mucositis almost inevitably develops when radiotherapy is performed for head and neck cancer in which the oral cavity enters the irradiation field, but there are few effective methods for its prevention and treatment. There are some reports on the preventive effect of medium-class steroid ointment, but it is not highly effective against oral mucositis during radiotherapy combined with anticancer drugs and molecular-targeted drugs. Therefore, we decided to investigate the effectiveness of strong class steroid ointment.

The study was designed as a multicenter, specific clinical study. It was decided to conduct the study with the cooperation of seven facilities, but the start of case registration was delayed due to the impact of COVID-19, and only about 60% of the target number of cases has been registered, so the research period has been extended. continuing.

研究分野：外科系歯学

キーワード：頭頸部癌 放射線治療 口腔粘膜炎 ステロイド軟膏 口腔カンジダ症

1. 研究開始当初の背景

頭頸部がんに対して口腔が照射野に入る放射線治療(RT)を行うと、口腔粘膜炎はほぼ必発する。中等度の疼痛のため食事の変更を要するグレード2の口腔粘膜炎は90%以上、高度の口腔粘膜炎のため経口摂取が困難になるグレード3の口腔粘膜炎はRT単独で約20%、シスプラチンなどの抗がん剤併用(CRT)で約40%、セツキシマブとの併用(BRT)で約60%に発症することを以前報告した。口腔粘膜炎は患者のQOLを低下させるだけでなく、RTの中断につながり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予防や治療法については有効な方法が少ないのが現状である。1980年代にステロイド軟膏(デキササルチン軟膏、ケナログ軟膏)の有効性と安全性が報告され現在でも使用されているが、これらはCRTやBRTが行われる前の論文である。われわれは口腔がん放射線治療患者を対象にしたランダム化比較試験を行い、デキササルチン軟膏はRT単独例ではグレード3の重症口腔粘膜炎を有意に抑制したが、CRTやBRTでは効果はみられなかったことを以前報告した。これはデキササルチン軟膏はステロイド軟膏としてはmediumクラスとされており強度が弱いことに起因するのではないかと考えられるが、現在口腔粘膜に適応のあるステロイド軟膏はすべてmediumクラスのものであり、リンデロンVG軟膏などのstrongクラスのステロイド軟膏は口腔粘膜への適応はない。

一方で、頭頸部がん放射線治療時には、口腔カンジダ症を発症することがしばしばある。放射線性口腔粘膜炎にステロイド軟膏を塗布することにより口腔カンジダ症の発症を助長することを危惧する意見もある。われわれは多施設共同研究において、口腔・中咽頭がん放射線治療患者326例について口腔カンジダ症発症に関連する因子を多変量解析により検討したところ、白血球減少とグレード2以上の口腔粘膜炎発症が口腔カンジダ症発症に関連する独立したリスク因子として同定されたが、ステロイド軟膏塗布はリスク因子とはならないことを明らかにし報告した。これらのことから、われわれは化学放射線治療時の口腔粘膜炎の重症化を抑制するためにはより強度の高いステロイド軟膏が有効ではないかと考え、予備的研究として頭頸部がん化学放射線治療患者に対してグレード2の口腔粘膜炎が出現した時点でリンデロンVG軟膏を塗布する前向き研究を行った。その結果9例中グレード3の口腔粘膜炎に増悪したものは1名のみであり、口腔カンジダ症の発症その他有害事象はみられなかった。これらの予備的研究をもとに、ランダム化比較試験の必要性があると考え、今回の研究を予定するに至った。

本研究は(一社)日本口腔ケア学会共同研究委員会(委員長:梅田正博長崎大学教授)およびNPO法人日本口腔がん臨床研究グループ(理事長:柳本惣市広島大学教授)の支援のもと参加施設の募集などを行う。また、リンデロンVG軟膏は口腔粘膜炎には適応外使用となるため、本研究は臨床研究法に準じた特定臨床研究として実施する。

2. 研究の目的

本研究の目的は、CRT、BRT時にグレード2以上の口腔粘膜炎が出現した患者に対しリンデロンVG軟膏あるいはデキササルチン軟膏を塗布することにより、グレード3の口腔粘膜炎の発症率を低下させる、あるいは発症時期を遅らせることが可能かどうか、ステロイド軟膏塗布により口腔細菌叢の変化やカンジダ症発症を認めるかについて検討することである。放射線性口腔粘膜炎のステロイド軟膏による予防について、多数例をもとにした介入試験の報告はなく、本研究が世界でも初めての試みである。

3. 研究の方法

(1) 倫理審査と研究の登録

特定臨床研究として実施するために長崎大学病院認定審査会で研究計画の審査を行い、承認後にJapan Registry of Clinical Trials (jRCT)への登録を行う。研究参加施設は(一社)日本口腔ケア学会共同研究委員会、およびNPO法人日本口腔がん臨床研究グループを通して募集する。

(2) 対象者の募集

口腔が照射野に含まれる放射線治療を行う頭頸部がん患者のうちグレード2の口腔粘膜炎が出現した患者に本研究の説明を行い、文書による同意が得られたら登録を行う。登録は長崎大学病院臨床研究センターにて行い、RED Capシステムを用いる。登録時に口腔カンジダ症を発症している場合は除外とする。

(3) 割付とデータマネジメント

リンデロンVG軟膏群とデキササルチン軟膏群に1:1で割り付けを行う。割り付けやデータ

マネジメントは RED Cap システムを用いて Web 上で行う。データマネージャーは研究代表者や分担者の所属する施設とは別施設より選定する。

(4) 目標症例数

102 例。

(5) 収集するデータ

年齢、性別、原発部位、照射法、照射範囲、抗がん剤併用の有無および種類、残存歯数、塩酸ピロカルピン投与の有無、歯垢指数 (DI: Debris Index)、登録時の口腔粘膜湿潤度 (口腔水分計ムーカス) および刺激唾液量 (サクソテスト)、口腔粘膜炎のグレードの推移、口腔カンジダ症発症の有無と時期、総照射線量、有害事象。

(6) 唾液の分析

登録時および照射終了時に唾液を採取、直ちに冷凍保存し長崎大学に送り、Real-time PCR 法により唾液中細菌およびカンジダの定量解析を行う。

通法に従い InstaGene DNA を用いて DNA 抽出を行う。当科よりすでに報告した方法に従い、Total bacteria、Streptococcus species、MRSA、Streptococcus pneumoniae、Pseudomonas aeruginosa、Porphyromonas gingivalis、Candida albicans を定量する。

(7) 統計解析

登録終了後に下記の解析を行う。

リンデロン VG 軟膏群とデキササルチン軟膏群の背景因子について要約統計量を用いて要約する。

リンデロン VG 軟膏群とデキササルチン軟膏群のグレード 3 口腔粘膜炎の発症について Kaplan-Meier 法により算出し、Log rank test により差を検定する。

リンデロン VG 軟膏群とデキササルチン軟膏群の Candida albicans の発現量の違いを Mann-Whitney U test により解析する。

収集したすべてのデータおよび唾液中の Candida albicans の菌量の対数を独立変数、グレード 3 口腔粘膜炎の発症および時期を従属変数とし、Cox 比例ハザードモデルにより口腔粘膜炎の発症に関連する因子を同定する。

4. 研究成果

下記の研究組織を構築した。

< 共同研究機関 >

長崎大学病院口腔管理センター

大阪公立大学病院歯科口腔外科

関西医科大学病院歯科口腔外科

信州大学病院歯科口腔外科

徳島大学病院歯科口腔外科

名古屋市立大学病院歯科口腔外科

神戸大学病院歯科口腔外科

長崎大学臨床研究審査委員会の承認を得た (CRB7180001)。

jRCT への登録を行った (jRCTs071200013、初回登録 2020 年 5 月 11 日)。

当初は 3 年間ですべての解析を終了する予定であったが、COVID-19 感染のため各参加施設との研究打ち合わせが当初できず、研究開始まで 1 年以上を費やすこととなった。途中よりオンラインを用いた打ち合わせに切り替え、随時症例登録を開始している。

当該課題での症例登録数は 56 例であるが、予定登録者数の 102 例まで登録を進めるための研究を今後も継続する予定である。

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
研究分担者	梅田 正博 (UMEDA MASAHIRO) (60301280)	長崎大学・医歯薬学総合研究科(歯学系)・教授 (17301)	
研究分担者	五月女 さき子 (SOUTOME SAKIKO) (20325799)	長崎大学・医歯薬学総合研究科(歯学系)・准教授 (17301)	
研究分担者	柳本 惣市 (YANAMOTO SOUICHI) (10315260)	広島大学・医系科学研究科(歯)・教授 (15401)	
研究分担者	兒島 由佳 (KOJIMA YUKA) (70720655)	関西医科大学・医学部・教授 (34417)	
研究分担者	山田 慎一 (YAMADA SHIN-ICHI) (50380853)	富山大学・学術研究部医学系・准教授 (13201)	

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
---------	---------