

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 5 日現在

機関番号：17301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26463018

研究課題名(和文) 多施設共同前向きランダム化比較試験による放射線性口腔粘膜炎の重症化抑制効果の検討

研究課題名(英文) Randomized clinical trial on the effect of oral care on the prevention of severe radiation-induced oral mucositis

研究代表者

梅田 正博 (UMEDA, Masahiro)

長崎大学・医歯薬学総合研究科(歯学系)・教授

研究者番号：60301280

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：口腔に放射線(RT)または化学放射線(CRT)を行うと重症口内炎が発症するが、予防法は確立していない。本研究の目的は、口腔癌RT患者において口腔管理によりグレード3の口内炎発症を予防可能か、多施設共同ランダム化比較試験で検討することである。88例の患者を介入群と対照群にランダムに振り分けた。介入群はスペーサー、ピロカルピン、デキサメタゾン軟膏塗布を行った。種々の患者因子、腫瘍因子、治療因子について検討し、エンドポイントはグレード3の口内炎発症とした。全88例では効果は認められなかったが、RT単独群では口腔管理施行群では対照群と比較して有意にグレード3の口内炎の発症率は低くなっていた。

研究成果の概要(英文)：Severe oral mucositis often occurs in patients who undergo radiotherapy (RT) or chemo-radiotherapy (CRT) to the oral region. The aim to the study is to investigate the effectiveness of oral management on development of grade 3 oral mucositis in patients with oral cancer undergoing RT by a multicenter, randomized clinical trial. A total of 88 patients were enrolled in the study, and randomly divided into the intervention and the control group. Patients in the intervention group received spacer, administration of pilocarpine and dexamethasone ointment. Various demographic, tumor-related, and treatment-related factors were examined. The primary endpoint is development of grade 3 oral mucositis. Oral care intervention did not prevent grade 3 oral mucositis in all 88 patients. However, when patients were divided into RT and CCRT groups, the occurrence rate of grade 3 mucositis was significantly lower in the oral care group than that in the control group in patients undergoing RT alone.

研究分野：口腔外科学

キーワード：放射線性口内炎 口腔管理 予防 ランダム化比較試験

1. 研究開始当初の背景

口腔癌の放射線治療 (RT) あるいは化学放射線治療 (CRT) 時には放射線性口内炎が全例に必発する。特に経口摂食が不可能になるグレード 3 の重症口内炎も 30 ~ 50% に発生し、患者の QOL に重大な影響を与える。一方でこれらの口内炎を予防する方法は確立していないのが現状である¹⁾。

われわれは長崎大学単施設の予備的研究として、放射線治療時に口腔ケアに加えて放射線の散乱線による粘膜被爆を予防するためのスパーサー作製、唾液分泌促進のための塩酸ピロカルピンの投与、グレード 1 の口内炎が発症した時点でデキサルチン軟膏 + オリーブ油の塗布を行うことにより、重症口内炎の発症頻度を抑制できる可能性について報告した²⁾。しかし対照群をもたない phase II 試験であったため、これらの方法が重症口内炎予防に有効であるかどうかについては不明であった。

2. 研究の目的

上記の予防法を講じることにより、口腔癌 RT、CRT 時の重症口内炎を予防できるかどうか、ランダム化比較試験 (RCT) により検証することを目的とする。

3. 研究の方法

長崎大学病院、恵佑会札幌病院、信州大学病院、東海大学病院、大阪大学歯学部病院の 5 施設の歯科口腔外科において RT または CRT を施行する口腔癌患者を、

通常法の口腔ケアを行う対照群と、口腔ケアに加えてスパーサー作製、塩酸ピロカルピンの投与、デキサルチン軟膏 + オリーブ油の塗布を行う介入群の 2 群にランダムに割り付けた。割り付けは専用ソフトを用い、調整因子として施設およびレジメン (RT または CRT) とした。

パワー計算を行った結果、症例登録期間は平成 14 年 ~ 16 年、目標症例数は 120 例とした。

除外基準として姑息照射、標準レジメンである CDDP+RT 以外の化学療法を併用した CRT としたが、研究期間の途中でセツキシマブ+RT も標準治療として保険収載されたこともあり、これを BRT として解析対象に加えた。

患者の年齢、性、stage、糖尿病の有無、

RT 中の白血球数の最低値、アルブミン値、レジメン、総線量、RT の時期 (根治照射か術後照射か)、治療完遂の有無、口内炎の grade (NCI-CTCAE v4.0) について調査を行った。

参加各施設の倫理審査を受けた上で、UMIN 登録を行い研究を開始した。

4. 研究成果

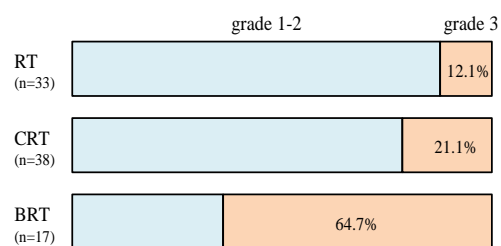
126 例が登録されたが、標準レジメン以外の CRT や動注、プロトコル逸脱例など 38 例が除外され、解析対象は 88 例 (対照群 44 例、介入群 44 例) であった。

グレード 3 の重症口内炎は 88 例中 23 例に発現した。レジメン別では RT 群 33 例中 4 例 (12.1%)、CRT 群 38 例中 8 例 (21.1%)、BRT 群 17 例中 11 例 (64.7%) であった。

グレード 3 の重症口内炎



治療法別の重症口内炎



多変量解析の結果、重症口内炎発症に有意に関連していた因子はレジメン (RT、CRT、BRT) であった。介入群は全 88 例では対照群と比較して重症口内炎の有意な抑制効果はみられなかった。レジメン別に解析をすると、RT 群では介入により重症口内炎の有意な抑制効果がみられた

($p=0.044$)が、CRT 群、BRT 群では介入の有無にかかわらず高率に重症口内炎が発症していた。

治療法別の介入効果

Treatment	Intervention	grade 1-2	grade 3	p-value
RT	Control	12	4	0.044
	Intervention	17	0	
CRT	Control	17	3	0.438
	Intervention	13	5	
BRT	Control	2	6	0.620
	Intervention	4	5	

以上の結果から、本法による介入は口腔癌 RT 単独治療を行う患者において重症口内炎を有意に抑制することが、初めて RCT により確認された。しかし CRT や BRT を行う場合は重症口内炎の有意な抑制効果はみられず、今後さらに強力な介入方法を検討する必要があることが示された。

< 引用文献 >

1. Jensen SB, et al. Mucositis Study Group of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer/International Society of Oral Oncology (MASCC/ISOO). Systematic review of miscellaneous agents for the management of oral mucositis in cancer patients. Support Care Cancer. 2013;21:3223-3232.
2. Kawashita Y, et al. Prophylactic bundle for radiation-induced oral mucositis in oral or oropharyngeal cancer patients. J Cancer Res Ther 2014;2:9-13.

5 . 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

〔雑誌論文〕(計 0 件)

現在英文論文作成中。

〔学会発表〕(計 1 件)

(1) 川下由美子、太田嘉英、栗田 浩、大倉正也、堀江彰久、梅田正博 . 口腔癌放射線治療患者の口腔粘膜炎症重症化抑制効果に関する多施設共同前向き研究 . 第 41 回日本頭頸部癌学会学術集会、2017 年 6 月 8-9 日、「ウェスティン都ホテル京都」

(京都府・京都市).

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況 (計 0 件)

名称 :

発明者 :

権利者 :

種類 :

番号 :

出願年月日 :

国内外の別 :

取得状況 (計 0 件)

名称 :

発明者 :

権利者 :

種類 :

番号 :

取得年月日 :

国内外の別 :

〔その他〕

ホームページ等

6 . 研究組織

(1) 研究代表者

梅田 正博 (UMEDA, Masahiro)

長崎大学・医歯薬学総合研究科 (歯学系)・教授

研究者番号 : 60301280

(2) 研究分担者

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

栗田 浩 (KURITA, Hiroshi)

信州大学・医学部・教授

研究者番号 : 10273103

大倉 正也 (OKURA, Masaya)

大阪大学・歯学研究科・准教授

研究者番号 : 10281130

古森 孝英 (KOMORI, Takahide)

神戸大学・医学研究科・教授
研究者番号：50251294

太田 嘉英 (OTA, Yoshihide)
東海大学・医学部・教授
研究者番号：60233152

桐田 忠昭 (KIRITA, Tadaaki)
奈良県立医科大学・医学部・教授
研究者番号：70201465

(3)連携研究者
なし

(4)研究協力者
なし