

令和元年6月6日現在

機関番号：34417

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K11878

研究課題名(和文)放射線性顎骨壊死の病態と発症リスク因子の解明に関する多施設共同研究

研究課題名(英文) A multicenter study of elucidation of status and risk factors of osteoradionecrosis of the jaw

研究代表者

児島 由佳 (KOJIMA, Yuka)

関西医科大学・医学部・講師

研究者番号：70720655

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000円

研究成果の概要(和文)：2008年～2014年の頭頸部癌放射線治療患者392例の多施設共同研究では、放射線性顎骨壊死(ORN)の発症リスク因子として、Cox回帰分析による多変量解析で原発部位(口腔中咽頭癌)、RT時の根尖病巣(あり)、RT後の抜歯(あり)の3因子が独立した因子として同定された。ORN発症例30例の検討では下顎発症例が多く、発症契機として根尖病巣やRT後の抜歯の他、放射線誘発性う蝕が挙げられた。さらに2015年～2017年の口腔・中咽頭癌放射線治療患者132例では、2014年以前と比べてORN発症率が有意に増加していたが、その理由については不明であり、今後さらに検討したい。

研究成果の学術的意義や社会的意義

頭頸部癌治療において放射性治療(RT)はしばしば用いられる治療法である。RTの重篤な晩期有害事象に放射線性顎骨壊死(ORN)がある。ORNが発症すると保存治療で治癒することはまれで、顎骨切除を余儀なくされ患者のQOLを大きく低下させることも多い。そこでこの研究においてORN発症予防のためにどのような歯科管理をするべきか明らかにする。

研究成果の概要(英文)：A multicenter study of 392 patients with head and neck cancer receiving radiotherapy from 2008 to 2014 revealed that primary site (oral or oropharyngeal cancer), periapical lesion at the start of radiotherapy, and tooth extraction after radiotherapy were independent risk factors for development of osteoradionecrosis of the jaw (ORN) by multivariate analysis of Cox regression. Investigations of 30 patients who developed ORN showed that most lesions occurred in the lower jaw and the frequent triggers for ORN were periapical lesion, extraction after radiotherapy, and radiation-induced dental caries. The occurrence rate of ORN in patients with oral or oropharyngeal cancer receiving radiotherapy from 2015 to 2017 was higher than those treated before 2015, although the reason was not unclear and further investigation is necessary.

研究分野：医歯薬学

キーワード：放射線性顎骨壊死 頭頸部がん リスク因子 抜歯 根尖病巣

1. 研究開始当初の背景

(1) 頭頸部癌治療において放射性治療 (RT) はしばしば用いられる治療法である。RT の重篤な晩期有害事象に放射線性顎骨壊死 (ORN) がある。ORN が発症すると保存治療で治癒することはまれで、顎骨切除を余儀なくされ患者の QOL を大きく低下させることも多い。

(2) ORN 発症のリスク因子や予防法についてはさまざまな意見がある。RT 前の口腔衛生状態、う蝕、歯周病などがリスクになるという報告や、RT 前の歯科所見は ORN 発症と関連はなく ORN 終了後の不良な口腔衛生状態がリスクになるという報告がある。抜歯については、RT 後の抜歯がリスクになるという報告や、RT 前に抜歯を済ませても ORN 発症率は低下しないという報告、RT 前後とも抜歯と ORN 発症率との関連はないとする報告など、さまざまな意見があり、ORN 発症予防のためにどのような歯科管理をするべきか明らかにはなっていない。

2. 研究の目的

(1) 多施設共同後ろ向き調査により、口腔所見と ORN 発症率との関連を調べ、ORN 発症のリスク因子を明らかにする。

(2) ORN を発症した症例について、発症契機などを調べ、ORN 発症予防のための口腔管理方法を明らかにする。

3. 研究の方法

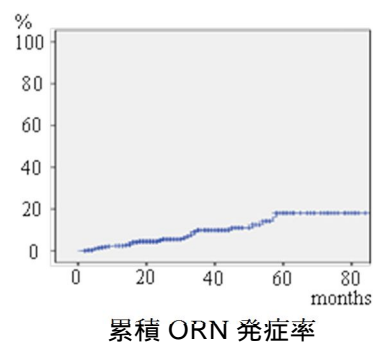
(1) 2008 年から 2014 年に関西医科大学、長崎大学、神戸大学、信州大学、奈良県立医科大学、名古屋市立大学の 6 大学病院歯科口腔外科を受診した頭頸部癌 RT 患者 392 例について、後ろ向き観察研究を行った。年齢、性、体重、腫瘍の部位、ステージ、照射方法、併用化学療法、総線量、顎骨線量、糖尿病、クレアチニン、アルブミン、白血球数、リンパ球数、残存歯有無、根尖病巣 (初診時および照射時)、重度歯周病 (初診時および照射時)、残根 (初診時および照射時)、智歯周囲炎 (初診時および照射時)、RT 前の抜歯、RT 後の抜歯を独立変数、ORN の発症を従属変数とし、時間軸も含めて Cox 比例ハザードモデルにより ORN の発症リスク因子について解析を行った。次に際に ORN を発症した 30 例について、発症時期、発症部位、発症契機について調査した。

(2) 2015 年から 2017 年に同じ 6 大学病院で RT を行った口腔・中咽頭がん 132 例について同様の調査を行い、2008 年～2014 年の結果と比較した。

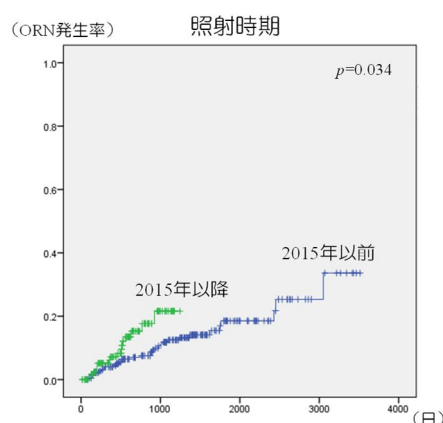
4. 研究成果

(1) 2008 年～2014 年の頭頸部癌症例では、3 年累積 ORN 発症率は 9.8%であった。多変量解析で、ORN 発症リスク因子として原発部位 (口腔中咽頭癌/その他の頭頸部癌)、RT 時の根尖病巣 (あり/なし)、RT 後の抜歯 (あり/なし) の 3 因子が独立した因子として同定

された。ORN 発症例の検討では、下顎発症例が多く、発症契機として根尖病巣や RT 後の抜歯の他、RT 後に新たに発生し急速に進行するう蝕が挙げられた。



(2) 2015 年～2017 年の口腔・中咽頭癌の検討では、2014 年以前と同様、ORN の発症リスク因子として根尖病巣や重度歯周炎、RT 後のう蝕が挙げられたが、RT 前の抜歯、IMRT はリスクを低下させることが明らかとなった。また、2015 年以降の症例では 2014 年以前と比べて ORN 発症率が有意に増加していたが、その理由については不明である。



(3) 今回の検討から、ORN を予防するためには、RT 前に根尖病巣や重度歯周病の歯は抜歯を行うことや、RT 後のう蝕管理が重要であることが示された。一方でこれらの対策を行ったにもかかわらず近年 ORN は増加傾向にある。その原因は不明であるが、化学療法のレジメンの差など、今回調査項目に加えていなかった因子が影響している可能性があり、今後さらに検討を継続する予定である。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 1 件)

Kojima Y, Yanamoto S, Umeda M, Kawashita Y, Saito I, Hasegawa T, Komori T, Ueda N, Kirita T, Yamada S, Kurita H, Senga Y, Shibuya Y, Iwai H. Relationship between dental status and development of osteoradionecrosis of the jaw: a multicenter retrospective study. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol 124: 139-145, 2017. 査読有り

[学会発表] (計 2 件)

兒島由佳, 柳本惣市, 長谷川巧実, 古森孝英, 上田順宏, 桐田忠昭, 渋谷恭之, 山田慎一, 栗田 浩, 梅田正博. 放射線性顎骨壊死発症のリスク因子の検討 - 多施設共同後ろ向き研究 - . 第 61 回日本口腔外科学会総会・学術大会 . 2016 年 11 月 25-27 日 ,

兒島由佳，梅田正博，川下由美子，山田慎一，栗田 浩，長谷川巧実，古森孝英，上田順宏，桐田忠昭，高島裕之，渋谷恭之，河岡有美．放射線性顎骨壊死（ORN）のリスク因子と予防法について 第37回日本口腔腫瘍学会シンポジウム 2019年1月24-25日，長崎市．

[図書]（計1件）

兒島由佳．放射線性顎骨壊死（ORN）を防ぐためにはどうすればよいでしょうか？
梅田正博，五月女さき子，編著：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．P92-95，医歯薬出版，東京，2018．

6．研究組織

（1）研究分担者

五月女 さき子（SOUTOME, Sakiko）

長崎大学・病院（歯学系）・講師

研究者番号 20325799

上田 順宏（UEDA, Nobuhiro）

奈良県立医科大学・医学部・助教

研究者番号 40571005

山田 慎一（YAMADA, Shin-ichi）

信州大学医学部・学術研究院医学系（医学部附属病院）・准教授

研究者番号 50380853

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

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

渋谷恭之（SHIBUYA, Yasuyuki）

名古屋市立大学・大学院医学研究科・教授

研究者番号 90335430

長谷川巧実 (HASEGAWA , Takumi)

神戸大学・医学研究科・助教

研究者番号 50546497

中村聡明 (NAKAMURA , Satoaki)

関西医科大学・医学部・准教授

研究者番号 60420452

藤澤琢郎 (FUJISAWA , Takuo)

関西医科大学・医学部・講師

研究者番号 20330201