

平成 23 年 6 月 25 日現在

機関番号：82643  
 研究種目：若手研究 B  
 研究期間：2008～2010  
 課題番号：20791239  
 研究課題名（和文）放射線治療後の口腔乾燥症  
 研究課題名（英文）Dry mouth after radiation therapy

研究代表者：藤巻 葉子（FUJIMAKI YOUKO）  
 独立行政法人国立病院機構東京医療センター  
 人工臓器・機器開発研究部  
 研究者番号：80462894

## 研究成果の概要（和文）：

頭頸部腫瘍放射線治療後の口腔乾燥症に対する他覚的評価を目的として、照射を受けた口腔・咽頭癌患者を対象に、(1) アンケート（自覚的評価）(2) 安静時吐唾法 (3) ガムテスト (4) 口腔水分計（MucusⅢ）による測定を行った。結果、照射直後と比較して3ヶ月後でより明確に、口腔乾燥症状の悪化を自覚的および他覚的にとらえることができた。また、放射線治療方法の相違について、従来法と強度変調放射線治療（IMRT）の比較では、耳下腺平均線量において、IMRTの方が耳下腺の左右の内、最小側の値がより低い傾向にあり、結果として測定結果も従来法に比べ口腔乾燥が軽度であることが示された。

## 研究成果の概要（英文）：

To evaluate “Dry mouth after radiation therapy”, we investigated patients who are suffering from oral cancer or pharyngeal cancer and take radiation therapy about (1) questionnaire (2) resting saliva test (3) stimulating test with chewing gum (4) oral checker (MucusⅢ) As a result, it became clear that a change for the worse of dry mouth was made more clearly after 3 month than just after radiation.

In the difference between the way in the past of radiation therapy and Intensity Modulated Radiation Therapy (IMRT), the average amount of radiation of minimum side of the parotid glands tends to be less in IMRT than the way in the past. And it results in that the level of dry mouth is slighter in IMRT than the way in the past.

## 交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
20年度	1200,000	360,000	1560,000
21年度	800,000	240,000	1040,000
22年度	800,000	240,000	1040,000
年度			
年度			
総計	2800,000	840,000	3640,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：耳鼻咽喉科学

キーワード：(1)頭頸部腫瘍 (2)放射線治療 (3)口腔乾燥症 (4)口腔水分計  
 (5)強度変調放射線治療 (IMRT)

## 1. 研究開始当初の背景

成人の唾液分泌量は、1日1～1.5リットルといわれており、そのうち90%は耳下腺、顎下腺から、残りは舌下腺、小唾液腺から分泌される。口腔内の乾燥は、加齢やシェーグレン症候群などによる唾液分泌低下、唾液腺導管の閉塞、細菌感染、頭頸部腫瘍の放射線照射による唾液腺の炎症・萎縮、腫瘍による機能障害、鼻副鼻腔疾患や睡眠時無呼吸症による口呼吸、総入れ歯による唾液分泌障害などにより生じることが報告されている。さらに薬剤による唾液の分泌減少は、副交感神経抑制薬であるアトロピン、ロートエキスの他、ニコチン、コカイン、降圧剤、向精神薬、抗悪性腫瘍薬、抗ヒスタミン薬など多くの薬剤で生じることが知られている。

実際の臨床では口腔の乾燥状態が続くと口腔粘膜の萎縮が起こり、口腔粘膜疾患を発症する可能性がある。さらに口腔内の乾燥は、口腔・咽頭の異物感、知覚過敏、疼痛、嚥下障害、味覚異常、構音障害の原因を招くことばかりでなく口腔内から咽頭、喉頭、気管にわたる上気道の感染症を誘導することが知られている。

我々耳鼻咽喉科医が全身疾患として治療を行う頭頸部腫瘍に対しては一般に手術、放射線治療、化学療法が行われる。手術療法により嚥下や咀嚼機能が低下しているうえに放射線治療による唾液分泌低下は患者にとって大変な負担になる。しかしながら現在までのところ唾液分泌低下に伴う口腔乾燥は口腔内の視診と従来から行われているガムテ

ストなどが行われるに過ぎず、そして治療も人工唾液などの処方や飲水の励行などをすすめるに過ぎないのが現状である。それは口腔内の日常の乾燥状態を他覚的に評価することが不可能であったこと、さらには医療が癌などの疾病の治療を重要視して、治療後のQOLまで行き着いてない、つまり余裕がなかったと推測できる。

従来のガムテストのように咀嚼した場合の刺激唾液分泌量を測定して評価する方法は、唾液分泌機能の評価には有用であるが、口腔乾燥症状に直接的に関係する安静時の口腔乾燥状態を評価するものではないため、実際の口腔乾燥症の診断には問題があった。さらに唾液分泌刺激検査は寝たきりの患者や痴呆患者には実施困難なため、被検者の機能や知能レベルに依存しない客観的な検査法の開発が必要である。

平成13年に皮膚湿度計改良型の口腔水分計 Mucus が(株)ライフから開発された。これはコンデンサーの原理を応用したもので口腔や舌粘膜に含まれる水分量に依存する静電容量を計測するものである。そして測定した静電容量を数値化して表示する機器で、客観的に水分量を測定する機器である。実際には口腔粘膜、舌粘膜にプローベを約5～10秒間接触させて27mA（80mW）の微小電気をプローベに流して口腔粘膜下約50μmの静電容量を測定することで口腔粘膜内の水分量を測定するものである。この機材は簡易に操作することができ、さらに患者への負担もなく日常診療で口腔乾燥症の診断に非常に有効な機器であると考えられる。また使用する際にはプローベは使い捨ての電子線照射した特性のビニールシートで覆って口腔粘膜、舌粘膜

に接触するため、細菌やウイルス感染などの危険性はない。

この器具の初期モデル (Mucus) は既に歯科からの申請で平成 13-15 年厚生科学労働省の長寿科学総合事業研究として歯科医である柿木らが口腔乾燥患者 770 名の口腔粘膜、舌に使用して口腔乾燥症の診断に有用であると報告している (文献 1)。それは迅速に口腔粘膜の水分量を測定できる機器で、口腔を始め咽喉頭の粘膜傷害は認めることはなく、他の口腔乾燥症の診断方法である唾液湿潤検査紙で測定した結果と水分計で口腔粘膜及び舌粘膜の湿度を測定した結果が一致してその有効性及び安全性に関して提示した。そして柿木らのデータから基準値が設定され、機器 (医療部外品) として発売され、現在一般歯科などで使用されている。さらに初期 Mucus で測定した結果に関しては鶴見大学の Yamada (文献 2) も安全性および有効性に関して論じ、唾液分泌低下症例 (ガムテスト <10ml) と唾液分泌正常症例 (ガムテスト >10ml) の間で有意差を認めた報告されている。これまでの報告はすべて歯科からの報告であった。

口腔乾燥症はあくまでも全身疾患の一症状であり、医科である耳鼻咽喉科からの報告が望まれた。これらの歯科データを踏まえて共同研究者の石本ら (元東京大学耳鼻咽喉科病院講師、現社会保険中央総合病院耳鼻咽喉科部長代理) が実際に使用したところ測定値が安定しないなど医療機器として使用するには非常に未熟なものであり、計測法の制度も含め医療機器としては客観性に問題があった。そのため 2 回にわたり作成元の (株) ライフと大幅に改良をすすめた結果、臨床応用が可能なレベルまで測定値が安定するようになり、改良型口腔水分計

(MucusIII) の安定性および有効性に関して石本らは動物実験で検証して有効性に関して報告している (第 108 回日本耳鼻咽喉科学会総会)。また藤巻らは社会保険中央総合病院倫理委員会の承認を得て健常者 170 名に測定した結果でも非常に安定していたと報告している (第 108 回日本耳鼻咽喉科学会総会 Fig1. に計測結果得られた標準値を示す)。これらの研究は石本の申請した科学研究費「鼻の口腔内湿度調節機構の解明」によりなされ、日本耳鼻咽喉科学会の英文誌 ANL に受理され、まもなく出版される。これらの成果により改良型口腔水分計 (MucusIII) は現在医療機器として厚生労働省に申請中である。さらに、石本らは現在独立行政法人病院機構東京医療センターの倫理委員会の承認のもと唾液腺の萎縮が生じて口腔乾燥を示す代表的な疾患であるところのシェーグレン症候群患者で診断、治療に役立てることを目的としてシェーグレン症候群患者の舌粘膜、頬粘膜、口唇粘膜で測定し、頬粘膜、舌、口唇での計測を行った結果、舌で有意に測定値が低下していた。(第 20 回 日本口腔・咽頭科学会 Fig2) 今回、我々は改良タイプ (MucusIII) を用いて頭頸部腫瘍に対して放射線治療を行った患者の口腔粘膜の湿度を測定する。

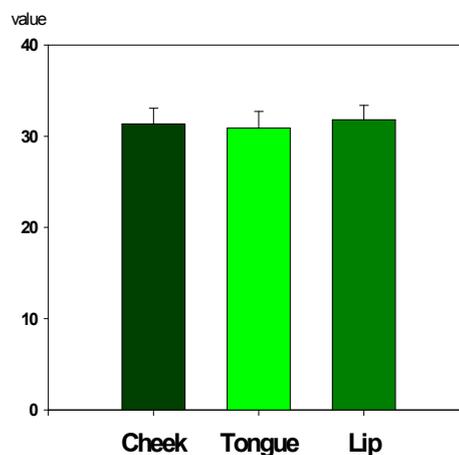


Fig 1. 口腔水分計の標準値

- ・ 頬部 : 31.3±1.7
- ・ 舌 : 30.9±1.8
- ・ 口唇 : 31.8±1.6

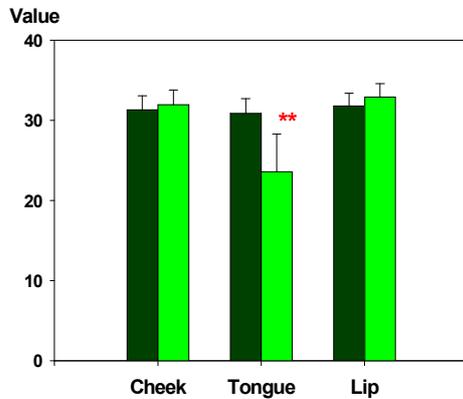


Fig2. シェーグレン症候群症例の測定 (石本ら)

## 2. 研究の目的

研究の目的は、頭頸部腫瘍放射線治療後の口腔乾燥症に対する他覚的評価である。

Mucus III を用いて頭頸部腫瘍に対して放射線治療を行った患者の口腔粘膜の湿度を測定して、口腔の唾液分泌低下の状態を客観的に評価するとともに、放射線治療と口腔乾燥との相関関係を明らかにし、頭頸部腫瘍患者で放射線治療による口腔乾燥の診断、治療、および予防に役立てたい。

従来は、放射線治療後の患者における、安静時の口腔乾燥状態を容易に客観的に評価し得た研究がなかったが、今回の研究で放射線治療後の口腔乾燥の程度や経過（改善するのか、その程度は如何ほどなのか）を明らかにできると考えた。さらに従来の放射線治療法とは異なる治療法（強度変調放射線治療 IMRT）等を施行した患者での計測により、その合併症の程度を従来法と客観的に比較す

る手段となり得、今後、より良い治療を選択するための

## 3. 研究の方法

### 平成20年度

本研究は基礎実験ではなく患者を対象とした臨床研究を日常診療で行う。対象は東京大学医学部附属病院耳鼻咽喉科・放射線科通院中・および入院中の頭頸部腫瘍と診断された患者で放射線治療を施行予定および施行後の20歳以上の患者である。対象患者には研究参加への説明を十分に行い、同意の得られた患者を対象とする。頭頸部腫瘍の中でも特に唾液腺（耳下腺、顎下腺）が照射部位に含まれる口腔癌、咽喉頭癌患者を対象とする。

### # 検査項目

#### (1) アンケート

口腔の乾燥感や嚥下・会話への影響、および既往や嗜好に関する質問を行う。10項目について3点満点で自己評価し、その平均値を算出する

#### (2) 安静時吐唾法

安静時の唾液分泌能を測定する  
(患者が自主的に唾液を出して計測する)

#### (3) ガムテスト

刺激時の唾液分泌能を測定する

#### (4) 口腔水分計による測定

安静時の唾液分泌能を他覚的に測定する

口腔粘膜の乾燥度の測定には(株)ライフの口腔水分計 (Mucus III、Fig3) を用いる。写真のような器械で、歯ブラシ程の大きさである。この器械の先端センサー部分を、感染予防の観点から、滅菌した専用カバーで被い、頬粘膜、舌、口唇等にあてる。センサーをあててからわずか2~3秒で測定が終了し、結果が側面に表示されます。この機材は粘膜上

皮に含まれる水分を静電容量として計測して数値化するセンサーを用いて、口腔粘膜の水分量を客観的に評価する。口腔内の水分量を測定する為、コンデンサーの原理を応用している。実際には口腔粘膜、舌粘膜にプローベを約5～10秒間接触させて27mA（80mW）の微小電気をプローベに流して口腔粘膜下約50μmの静電容量を測定することで口腔粘膜内の水分量を測定するものである。

口腔水分計の利点は、電流が流れないので、痛み刺激はなく、口腔～咽頭粘膜の傷害は生じないことが明らかになっている。ペースメーカー装着患者にも使用できる。持ち運びや操作が簡便で、測定する場所を選ばない。

そして短時間で測定でき、結果が得られるため患者への負担はほとんどないものと考えられる。



Fig3. 口腔水分計

研究計画1：頭頸部腫瘍患者において、放射線治療前後で計測し、口腔乾燥症の自覚的評価・他覚的評価を行い、疾患の部位と照射範囲・照射量との関連性等を検討する。

研究計画2：放射線治療後も定期的に計測を続け、口腔乾燥が不可逆的なものか、ある程度可逆性がある

のか、ある場合はいつごろから、どの程度改善するのかを調査する。

#### 平成21年度

研究計画3：口腔乾燥症の治療群と非治療群での計測と比較、治療効果判定をする。

#### 平成22年度

研究計画4：従来放射線治療法と強度変調放射線治療（IMRT）における口腔乾燥症の比較

強度変調放射線治療（IMRT）では、従来放射線治療法と比較して、大唾液腺への照射量を比較的に減少させることができると想定され、口腔乾燥症の程度も軽減されると予想される。これを計測によって比較し、他覚的に明らかにする。

#### 4. 研究成果

##### 平成20年度

上記研究方法で記載した通り、以下の検査項目を上記記載の対象である放射線治療前16例に対し施行した。

##### (1) アンケート

口腔の乾燥感や嚥下・会話への影響、および既往や嗜好に関する質問を行う

##### (2) 安静時吐唾法

安静時の唾液分泌能を測定する  
(患者が自主的に唾液を出して計測する)

##### (3) ガムテスト

刺激時の唾液分泌能を測定する

##### (4) 口腔水分計による測定

安静時の唾液分泌能を他覚的に測する

口腔粘膜の乾燥度の測定には(株)ライフの口腔水分計 (MucusIII) を用いる。放射線治療前の口腔内の状態について上記項目を計測できた症例に対し、治療後も計測を続行した。

### 平成 21 年度

放射線治療前に計測できた 16 症例中、途中計測不可となった症例を除いて照射直後の 9 症例を評価した。男性 8 人、女性 1 人、44 歳～77 歳で平均 59.4 歳であった。疾患分類は中咽頭癌 3 人、下咽頭癌 3 人、原発不明癌頸部リンパ節転移 3 人で、全例従来法を施行している。全例で総線量は 70Gy、耳下腺平均線量は中咽頭癌:49.6±6.5Gy、下咽頭癌:46.2±2.1Gy、原発不明癌頸部リンパ節転移:44.0±1.0Gy と中咽頭癌で最も高値であった。(Fig4) 結果は

(1) アンケート (2) 安静時吐唾法 (3) ガムテストでは照射後に自覚的にも他覚的にも唾液の分泌が低下していることが確認できたが、(4)では照射後の計測値は耳下腺平均線量の多い中咽頭癌で最も低下はしたが、有意差は出なかった。(Fig5) 理由としては、照射直後では口腔内の炎症や浮腫が強いため、唾液分泌が低下していても舌の粘膜表皮内の水分はあまり低下していないこと、また、照射により唾液分泌が低下しても少量あれば、舌の粘膜表皮内の水分はある程度保たれ、水分計での計測では軽度低下にとどまるのではないかと、考察した。以上の内容は第 22 回日本口腔咽頭科学会 (H21.9.11) で報告した。

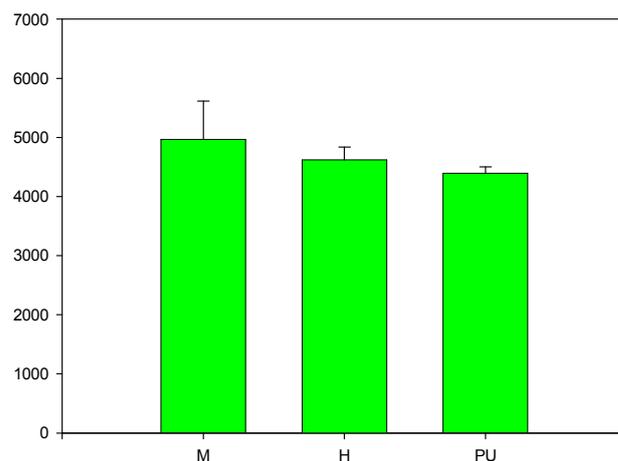


Fig4 耳下腺平均線量

中咽頭癌	49.6±6.5Gy
下咽頭癌	46.2±2.1Gy
原発不明	44.0±1.0Gy

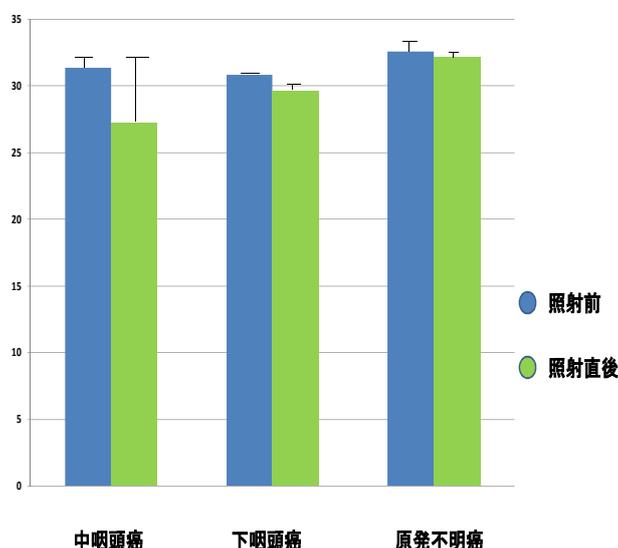


Fig5 口腔水分計による計測 (舌において) 照射前と直後 の比較

## 平成 22 年度

平成 22 年度は前年までの 16 例に加え、6 例を新規追加計測した。前年度までは全例が従来法での放射線治療であったが、今年度は 6 例中 3 例は強度変調放射線治療 (Intension Modulated Radiation Therapy 以下 IMRT) 症例で、上咽頭癌 2 例、中咽頭癌 1 例であった。途中計測不可となった症例を除いて 22 例中 11 症例について比較検討した。男性 8 人、女性 3 人、43~77 歳で平均 60.6 歳であった。

まず従来法について、照射前・直後・3 ヶ月後で計測可能であった 5 症例 (中咽頭癌 2 例、下咽頭癌 3 例) で照射前・照射直後・3 ヶ月後を比較した。耳下腺平均線量は左右耳下腺の内、最大側平均  $51.2 \pm 4.1\text{Gy}$ 、最小側平均  $42.1 \pm 3.5\text{Gy}$  であった。計測結果は (1) アンケートでは差が無く、直後から強い乾燥感を自覚していることがわかるが、(2) 安静時吐唾法 (3) ガムテスト (4) 口腔水分計 (舌) では、いずれも直後より 3 ヶ月後の方が低下傾向にあり、他覚的にも唾液分泌がより低下し、乾燥の程度が増加していることがわかる。(Fig6~9) 前年度までの報告の中では、照射直後で (2) 安静時吐唾法 (3) ガムテストに比べ (4) 口腔水分計による計測値が大きく低下していない理由として、照射直後で口腔内の炎症や浮腫が強く、唾液分泌が低下していても舌の粘膜表皮内の水分はあまり低下していないのではないかということと、また、照射により唾液分泌が低下しても少量あれば、舌の粘膜表皮内の水分はある程度保たれ、(4) 口腔水分計での計測では軽度低下にとどまるのではないかと等、考察した。今回、照射 3 ヶ月後の計測値が (4) 口腔水分計でも著明に低下したことは、照射による口腔内の炎症や浮腫などの影響が減少し、耳下腺からの唾液分泌のさらなる低下も加わり、耳下腺自体に対する

放射線の影響が、直後より 3 ヶ月後で、より明確に表出してきたことを示していると考えられる。

## アンケート

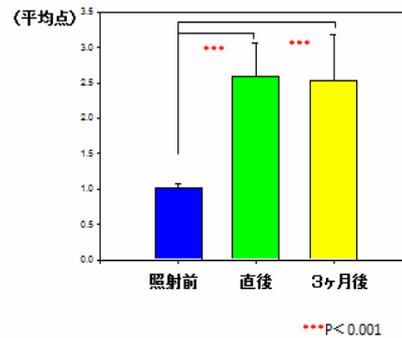


Fig6

## ガムテスト

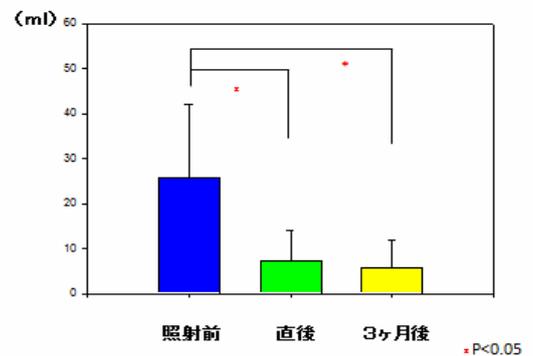


Fig7

## 安静時吐唾法

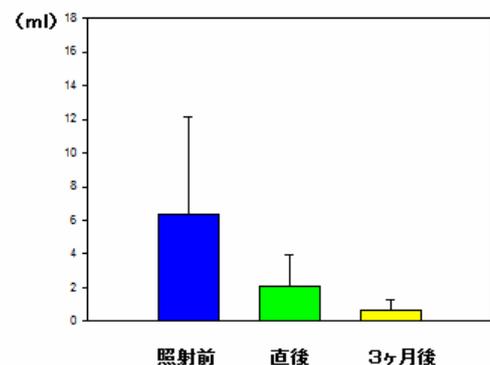


Fig8

## 舌

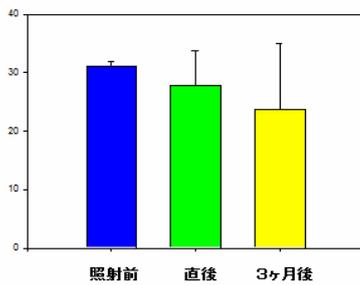


Fig9

次に放射線治療の従来法と IMRT 症例の比較について記す。対象の 11 人中、中咽頭癌は 4 人（本来は 5 人であるが、内 1 例は IMRT 症例で、他と照射方法が異なるため除外して検討した）、下咽頭癌 4 人、上咽頭癌 2 人（ともに IMRT 症例）、全例で総線量は 70Gy、耳下腺平均線量の比較では、症例により左右差に大きな違いがあるため、今回も左右どちらかの最大側と最小側の平均を算出した。中咽頭癌：最大側  $53.7 \pm 6.8\text{Gy}$ 、最小側  $38.5 \pm 10.0\text{Gy}$ 、下咽頭癌：最大側  $48.4 \pm 4.1\text{Gy}$ 、最小側  $39.6 \pm 1.5\text{Gy}$  上咽頭癌（IMRT 症例）：最大側  $58.0 \pm 8.7\text{Gy}$  最小側  $25.9 \pm 3.9\text{Gy}$  と、最大側では上咽頭癌が最も大きく中咽頭癌、下咽頭癌の順であったが、最小側では下咽頭癌、中咽頭癌、上咽頭癌の順で、特に上咽頭癌は他に比べ少量に抑えられていた。(Fig10)

## 上・中・下咽頭癌耳下腺平均線量比較

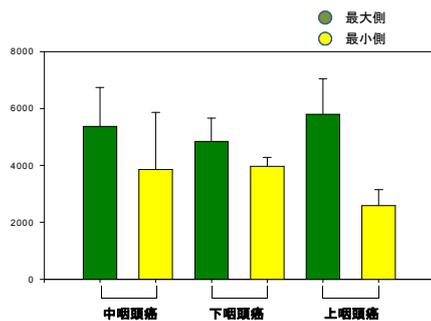


Fig10

(1) アンケート (2) 安静時吐唾法 (3) ガムテスト (4) 口腔水分計 (舌) の計測結果は、上・中・下咽頭癌すべてにおいて、(1) (2) (3) (4) 全ての項目で (有意差が出なかった項目もあるが) 照射 3 ヶ月後に自覚的にも他覚的にも唾液の分泌が低下していることが確認できた。(Fig11~14)

照射前と 3 ヶ月後での測定値の差が上咽頭癌で小さい傾向にあった。従来法での比較であれば、上咽頭癌に対する照射で最も耳下腺の副反応が顕著に表れると予想されるが、今回上咽頭癌は全例 IMRT 症例で、耳下腺平均照射線量が最小側で最も低いため、耳下腺に対する放射線の影響が従来法に比べ小さい部位があり、機能をある程度残せた可能性があり、このような結果になったと考えられる。

## アンケート

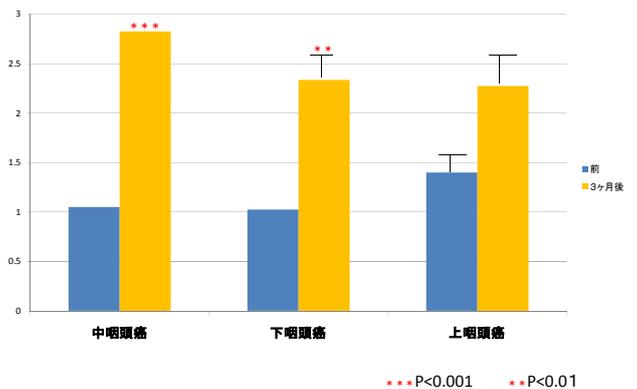


Fig11

## 安静時吐唾法

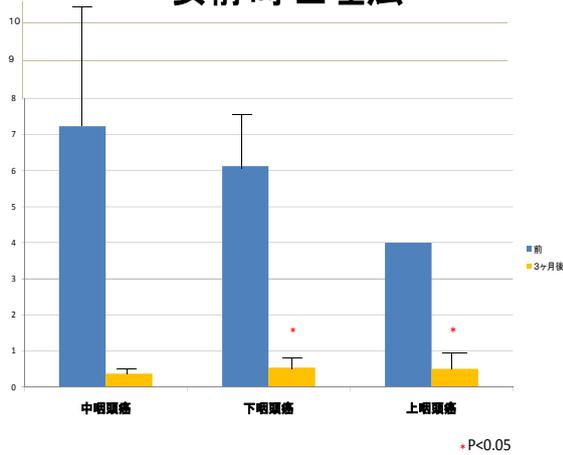


Fig12

## ガムテスト

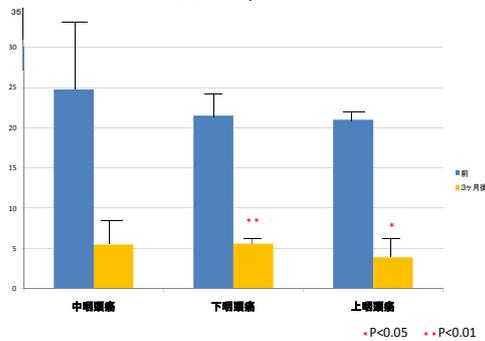


Fig13

## 口腔水分計:舌での計測

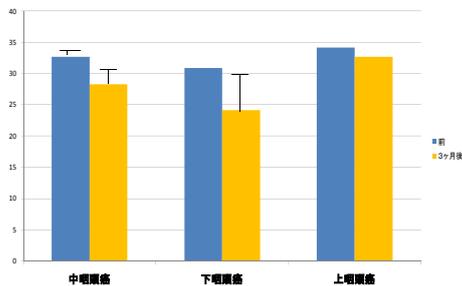


Fig14

一方、先ほど除外した、中咽頭癌 IMRT 症例 1 例と、従来法照射を受けた中咽頭癌 4 例を比較してみた。耳下腺平均線量は、中咽頭癌の従来法症例では最大側 53.7 ±

6.8Gy、最小側 38.5 ± 10.0Gy、中咽頭がんの IMRT 症例では最大側 46.6Gy、最小側 34.7Gy であった。(Fig15) 症例数が少ないため、今後も検討を要するが、従来法に比べ、IMRT 症例の方が最大側も最小側も平均線量が低い傾向にあることがわかる。これにより計測結果でも、IMRT 症例では、(1) アンケートでは自覚的な乾燥感の訴えは強くなく、(2) 安静時吐唾法 (3) ガムテスト (4) 口腔水分計 (舌) ではいずれも計測値が照射前に比べ低下しているものの、従来法と比較すると IMRT 症例でより軽度である傾向にある。

これにより、従来法よりも IMRT を採用することで耳下腺への副反応をやや軽減させられることが示された。(Fig16~19)

## 中咽頭癌耳下腺平均線量:従来法とIMRT

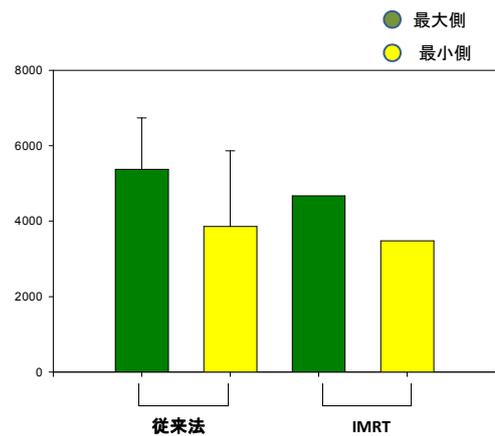


Fig15

## アンケート

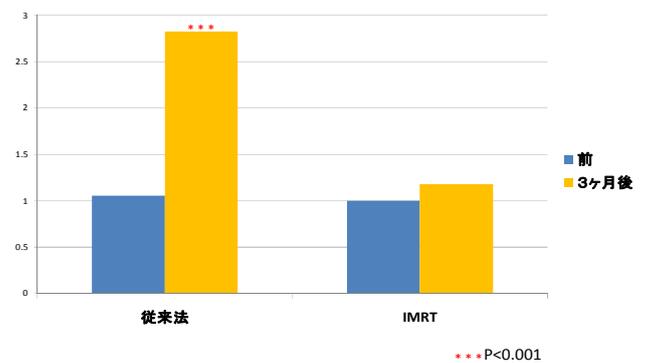


Fig16

## 安静時吐唾法

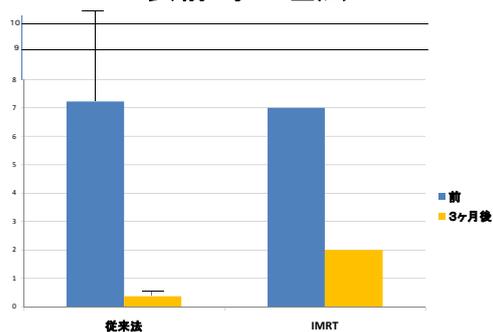


Fig 17

## ガムテスト

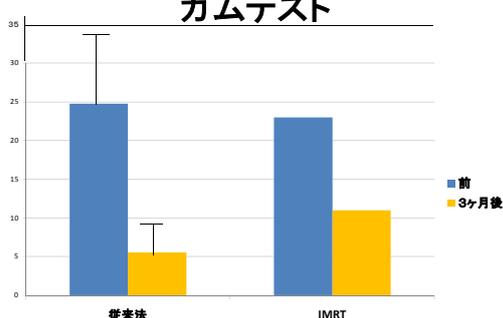


Fig18

## 口腔水分計

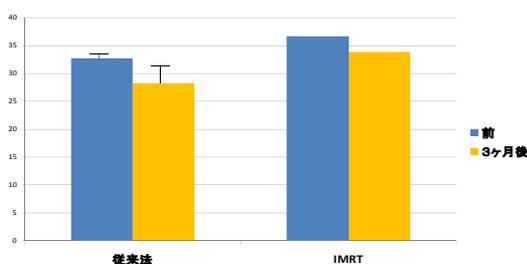


Fig19

最後に、

# 1 研究計画にあった、口腔乾燥症に対する治療については、内服薬(サラジェン)を試した症例もあったが、副作用が強く出て中止してしまう症例がほとんどで、残念ながら今回は計測、経過観察、評価が不可能であった。

# 2 IMRT と従来法の比較では最も耳下腺照射量が高くなるであろうと想定される上咽頭癌症例で比較するとさらに有意な結果が得られるかもしれないので今後の検討項目としたい。

# 3 今回の口腔水分計(ライフ社の Mucus III)での計測では、照射前後で確かに計測値が低下しているものの、安静時吐唾法やガムテストに比べると、有意な差を示すことが出来なかった。測定値のわずかな差をもう少し明らかに評価できるように、スケールのメモリを検討するなど、精度をあげるためのさらなる改良が必要と思われる。シェーグレン症候群では標準値と比較して明らかな有意差をもって測定値が低下していることを考えると、(症例にもよるとは思うが)唾液の分泌能低下・口腔乾燥の程度に関しては、シェーグレンが放射線治療による耳下腺副反応を上回るのかもしれない。

# 4 1例のみではあるが、中咽頭癌放射線治療後の1年の経過を Fig20 に示す。症例は67歳女性、中咽頭癌 T4aN0M1 に対し従来法の放射線治療を受けた。総線量は70Gyで耳下腺平均線量が右54.4Gy左62.0Gyであった。症例を増やさなければ正確なことは言えないが、照射3ヶ月後に非常に低下した唾液分泌も、全く不可逆ではなく、1年後にはわずかではあるものの唾液分泌機能が回復してきていることがわかる。再発・体調の悪化などで計測不可能となるケースがあるが、可能な限り、今後は長期に経過を追った症例を増やし、回復しないと思われてきた放射線治療による口腔乾燥症が時間の経過で実際にはどの程度回復するのかを評価したい。

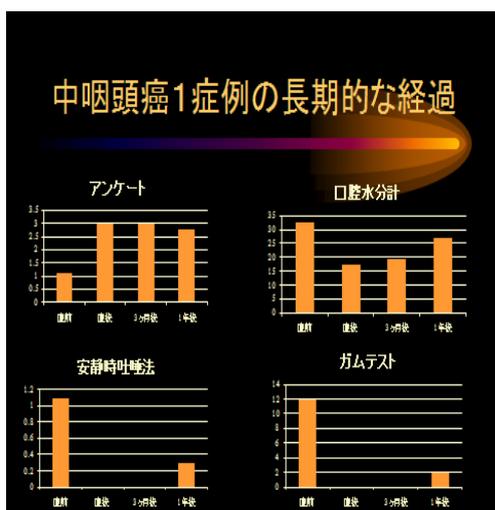


Fig20

## 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)

〔学会発表〕 (計1件)

「放射線治療前後の口腔乾燥症に対する他覚的評価」

第22回 日本口腔咽頭科学会

平成21年9月11日

(於：和歌山県和歌山市アバローム紀の国)

〔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◇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

藤巻 葉子 (FUJIMAKI YOUKO)

独立行政法人国立病院機構

東京医療センター(臨床研究センター)

人工臓器・

研究者番号：

### (2) 研究分担者

( )

研究者番号：

### (3) 連携研究者

( )

研究者番号：