

令和元年5月11日現在

機関番号：10107
 研究種目：若手研究(B)
 研究期間：2016～2018
 課題番号：16K20745
 研究課題名(和文)放射性ヨード治療における唾液腺障害の早期予測とアピセラピによる予防効果の解明

研究課題名(英文) Randomized control trial of effect of apitherapy to prevent salivary gland disorder during I-131 ablation in patients with differentiated thyroid cancer.

研究代表者
 中山 理寛 (NAKAYAMA, MICHHIRO)
 旭川医科大学・医学部・講師

研究者番号：00516776
 交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,000,000円

研究成果の概要(和文)：甲状腺癌の治療に放射性ヨード内用療法(RI療法)は広く用いられているが、核医学検査(唾液腺シンチ)における治療後早期の撮像法を検証し、急性唾液腺障害を評価すると同時にハチミツ(アピセラピ)を用いて、RI療法における唾液腺障害の早期予測と症状緩和を目的とした。RI治療中にアピセラピ(アカシアハチミツの内服)を介入群に行った。唾液量変化率は非介入群で $-4.8 \pm 39.8\%$ と減少、介入群で $22.1 \pm 60.5\%$ と増加し、両群間に有意差があった($P < 0.01$)。本研究によりアカシアハチミツによるアピセラピは放射性ヨード治療に伴う急性期唾液腺障害の予防・症状緩和に効果がある可能性が考えられた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

今日、甲状腺癌の治療に放射性ヨード内用療法(RI療法)は広く用いられているが、急性期障害として唾液腺障害が頻出する。慢性期障害への移行はその後のQOLを著しく低下させるため、入院中の早期診断と医療チーム全体での治療が臨床で強く求められる。本研究成果により、アピセラピは急性期唾液腺障害の予防に効果がみられ、唾液の分泌を促すことが示唆された。比較的容易に入手することが可能なハチミツを用いることで、日常生活においてもアピセラピを導入できる可能性が考えられ、今後は慢性唾液腺障害の予防にも効果がみられるかを検討する。これにより、将来的な唾液腺障害を予防し、QOLの更なる改善が期待される。

研究成果の概要(英文)：Salivary gland function in patients with differentiated thyroid cancer (DTC) is affected after radioiodine ablation (RAI) therapy. Sialadenitis is a common salivary gland complication of RAI therapy. The painful swelling of the salivary glands and an accompanying decrease in salivary flow are characteristics of this condition, and may lead to deterioration of the quality of life. Apitherapy is a branch of alternative medicine that uses honey bee products, including honey, royal jelly, propolis, pollen and bee venom. The purpose of this study is to evaluate objectively whether honey is effective for acute phase salivary gland disorder for patients undergoing RAI therapy with DTC. In this study, improvement of salivary gland function was observed. Our results suggest the objective efficacy of apitherapy in the prevention of treatment-related acute salivary gland disorder.

研究分野：核医学

キーワード：アピセラピ ハチミツ 放射性ヨード 甲状腺癌

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

今日の日本では放射線被曝と甲状腺癌について国民の認知度は高くなっていると考えられるが、2015年の甲状腺癌の予測がん罹患数は17,900名で、全癌腫中の割合は少ないものの、その増加は著明で2000年に比較し約70%以上の増加となっている。現在、甲状腺癌の術後の追加治療として放射性ヨード内用療法(RI療法)は顕微鏡的な癌細胞の残存や転移巣を破壊することによって生存率を延ばし、長年支持されている。実際、甲状腺癌の5年生存率は92.2%と予後は比較的良い癌ではあるが、経過が長い点からは治療に伴う副作用の影響はその後のQOLの低下に直結することも容易に想像される。放射性ヨード(I-131)はヨウ化ナトリウム共輸送体(NIS)を介して細胞内に取り込まれるが、甲状腺由来細胞以外にNISが存在する唾液腺にも取り込まれる。それに伴いRI療法で頻繁に見られる副作用は唾液腺炎である。急性期の唾液腺炎は、I-131服用後翌日~数日以内に大唾液腺の腫脹と疼痛を生ずる。自然軽快することもあるが、慢性期に移行すると口腔乾燥症を生じて、QOLを著しく損なう原因となる。そのため症状を認めた場合には速やかな治療が望まれる。薬剤療法としては亜鉛を含有するポラプレジンをを用いることもあるが、エビデンスはない。急性期唾液腺障害の予防に、I-131の排泄を促進する目的でレモンキャンディーのような唾液腺分泌を刺激する菓子などが有効との考えがあるが、疑問を呈する報告も提示されている。酸による刺激は唾液腺への血流量を大幅に増加させ、高濃度の放射能を含んだ血液が唾液腺内で濃縮されるため、被ばく線量の軽減にはならないと考えられ、その有益性を証明した報告はない。アミフォスチンは一時副作用軽減薬として有望視されたが、否定的な見解が最近あり現在日本では利用することはできない。

核医学検査である唾液腺シンチでは唾液腺の実質障害を呈する前に閉塞性障害のパターンを呈するといわれている。この時期に状況を把握できれば、唾液腺機能は改善する可能性がある。一方、放射線利用が医療をはじめとする多くの領域で不可欠になっている現在、被ばく線量を軽減する放射線防護剤の探索は、非常に重要な課題である。ミツバチ産品を用いたアピセラピ

は頭頸部放射線治療や化学療法に誘発される口内炎に一定の有用性が報告されている。その中でもハチミツは食品として古くより食され、安全性も高い。アカシアハチミツは糖類を主成分とし、ビタミン類やミネラル類(カリウム・亜鉛・銅・カルシウム・鉄・ナトリウム・マグネシウム・ビタミンB1,2,6・葉酸等)、アミノ酸、有機酸、ポリフェノール、グルコン酸などが豊富に含まれる栄養価が高く、かつ国内で容易に入手することができる食品である。亜鉛、銅などは、抗酸化酵素を誘導し、アカシアポリフェノールに関しても腸管免疫を通じて全身の免疫システムを刺激する免疫賦活作用があり、これらの作用によって放射線障害を防護する可能性がある。

2. 研究の目的

RI治療入院期間中に唾液腺シンチを行い、急性期の唾液腺障害を定量的に評価して、慢性期の予測因子を模索すると同時に、これまでの報告から一定の放射線障害予防効果が期待されるアカシアハチミツを用いたアピセラピーを入院中に取り入れることで、急性期の唾液腺障害の

予防・症状緩和の有無を検討することを目的とする。

3. 研究の方法

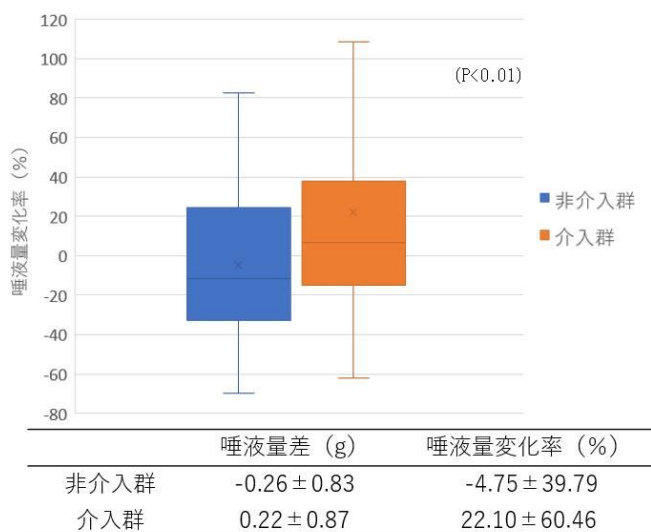
研究協力を受諾された被験者に対して、アピセラピー介入群と非介入群の2群に無作為に割り付ける。また、両群ともにRI治療前後で唾液腺シンチ、唾液量測定及び疼痛スケールを施行する。その後、6か月以降の再RI治療前後に同様の検査を施行し、各患者のデータ収集を行う(年間70名を目標対象数とする)。得られたデータに対して、数学的統計解析(含む多変量解析)を行い、唾液腺シンチの唾液腺障害時の早期集積パターンを同定し、変化のカットオフ値を決定する。同時にアピセラピー介入群に関して急性期唾液腺障害の予防・緩和効果の評価と唾液腺シンチの集積変化の関係性を明らかにする

4. 研究成果

研究同意患者120名のうち、除外基準により117名の患者を対象とした。RI治療中にアピセラピー(アカシアハチミツの内服)を介入群に行った。唾液量変化率は非介入群で $-4.75 \pm 39.79\%$ と減少、介入群で $22.10 \pm 60.46\%$ と増加し、両群間に有意差があった($P < 0.01$)(図1)。治療前と比較した治療後の口腔内乾燥感は、両群で有意な差が認められ($P < 0.005$)、非介入群において乾燥感が強くなったのに対し、介入群では変化はなかった。内用療法を2回施行している患者個人内においては、非介入群では疼痛が有意に強くなり($P < 0.05$)、介入群では疼痛に変化はなかった。治療前と比較した治療後の乾燥感は、両群で有意な差が認められ($P < 0.005$)、非介入群において乾燥感が強くなったのに対し、介入群では変化はなかった。

ハチミツが治療に伴う炎症を抑制し唾液の分泌が誘発されたため、唾液量が上昇したと考えられる。また、ハチミツが粘膜を保護し、口腔内の湿潤感覚が維持されていたものと考えられる。本研究によりアカシアハチミツによるアピセラピーは放射性ヨード治療に伴う急性期唾液腺障害の予防・症状緩和に効果がある可能性が考えられた。

図1 唾液量変化率の群間比較



5 . 主な発表論文等

〔学会発表〕(計 2 件)

Michihiro Nakayama, An effectiveness of apitherapy in acute salivary gland disorder following radioactive iodine therapy for differentiated thyroid cancer, Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging (SNMMI) 2019 Annual Meeting, 2019

中山理寛, 放射性ヨード治療における急性唾液腺障害に対するアピセラピーによる予防効果, 第 77 回日本医学放射線学会総会, 2018 年

〔図書〕(計 1 件)

Michihiro Nakayama, Atsutaka Okizaki, Kaori Nakajima, Koji Takahashi. Approach to Diagnosis of Salivary Gland Disease from Nuclear Medicine images , INTECH d.o.o. , 2019, 112P

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。