

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 3 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：2017～2020

課題番号：17K12013

研究課題名(和文)放射線性多発う蝕の発生機序の解明と予防法に関する多施設共同ランダム化比較試験

研究課題名(英文)Prevention and mechanism of radiation-related dental caries: Multicenter randomized controlled trial

研究代表者

五月女 さき子 (SOUTOME, Sakiko)

長崎大学・医歯薬学総合研究科(歯学系)・准教授

研究者番号：20325799

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：放射線治療後のう蝕歯数の平均増加は1年で2.68、2年で4.91であった。これは手術後の1年で0.00、2年で0.61であった対照群よりも有意に高かった。

各変数と放射線治療グループの各時点でのう蝕数の増加では、放射線照射野に1つまたは2つの耳下腺または顎下腺が含まれる場合、1年あたりのう蝕歯数の平均増加は1.1だったが、3つまたは4つを含めると、5.3 ( $p = 0.007$ ) だった。放射線照射野に存在する歯が14歯以下ではう蝕の平均増加は1.3、15歯以上の場合5.8 ( $p < 0.001$ ) だった。しかし多変量解析では、放射線照射野の歯の数のみがう蝕の増加と有意に相関していた ( $p < 0.001$ )。

研究成果の学術的意義や社会的意義

臨床的に放射線治療後にう蝕が多発することは経験的に知られているが原因は明らかでなかった。本研究において複数のう蝕は照射領域でのみ発生していることから、唾液の減少ではなく、放射線治療後のう蝕の主要な原因は照射による歯の硬組織障害であることを明らかにした。この結果はRT後の進行性う蝕を防ぐために、歯を強化すること、および唾液分泌を促進することの重要性を示唆している。現在、トレー法を用いたフッ化物の局所塗布による放射線治療後のう蝕予防に関する介入研究を継続して行っており、その結果が待たれる。

研究成果の概要(英文)：The mean increases in the number of dental caries after RT treatment were 2.68 at 1 year and 4.91 at 2 years. These increases were significantly higher than those in the control group, which were 0.00 at 1 year and 0.61 at 2 years after surgery.

Among relationships between each variable investigated and increases in the number of dental caries at each time-point in the RT group, when the radiation field included one or two parotid or submandibular glands the mean increase in the number of caries per year was 1.1, but when three or four were included it was 5.3 ( $p = 0.007$ ). When the radiation field included 14 teeth or less the mean increase in caries was 1.3, but when it included 15 teeth or more it was 5.8 ( $p < 0.001$ ). However, in the multivariate analysis only the number of teeth in the radiation field was significantly correlated with the increase in dental caries ( $p < 0.001$ ).

研究分野：予防歯科学

キーワード：放射線う蝕 多施設共同研究

1. 研究開始当初の背景

頭頸がんに対する放射線治療(RT)の重篤な晩期有害事象の一つに放射線性顎骨壊死(ORN)がある。照射方法の進歩とともにORNの発症頻度は近年では低くなってきたが、依然として10~20%程度の患者に発症し、患者のQOLを低下させる大きな原因となっている。

研究分担者の兒島らは、先行研究として6大学病院による多施設共同後ろ向き観察研究においてORN発症のリスク因子を調べた(平成28年度基盤研究C)。その結果、ORNはRTを施行した392例中30例(8%)に発症し、3年累積発症率は14%となっていた。発症のリスク因子として、多変量解析で口腔または中咽頭原発、根尖病巣、RT後の抜歯の3つが独立した因子として抽出された。しかし実際にORNを発症した30例を検討すると、RT前には健全歯であったのがRT後に急速に進展するう蝕を生じ、そこからORNを発症したものが最も多いという結果が得られた。このことから、ORNを予防するためには、根尖病巣を有する歯や予後不良が予測される歯をRT前に抜歯することとならんで、RT後に急速に発症するう蝕を予防することが重要であることが示唆された(2016年口腔外科学会総会にて発表)。

頭頸部がんのRT後にう蝕を発生しやすいことは以前から広く知られているが、その機序については必ずしも明らかにはなっていない。RTにより唾液腺障害をきたし、唾液分泌低下により歯面における緩衝作用が低下することによりう蝕が多発すると報告するものが多いが、RTの直接作用により歯の硬組織に障害が生じう蝕が多発するという考えもある。Springerは照射によりエナメル象牙境の破壊が起こることや、エナメル質の酸に対する抵抗力が低下すること、歯髄のコラーゲン変性や血行不良を生じ象牙質の変化を生じることなどが、RT後にう蝕が多発する原因であると述べた。しかしKielbassaらは照射後の歯は普通の歯と比較してin vitroにおける脱灰や再石灰化の様相に差はなく、RTは歯の硬組織には直接影響は及ぼさないと報告している。これらのようにRT後のう蝕多発はRTの直接作用も否定できないが、一般には唾液腺障害によるものが主な原因であると考えられてきた。

2. 研究の目的

本研究では、(1)照射後の多発う蝕の実態を後ろ向きにて検討すること、(2)照射後の多発う蝕の原因を明らかにすること、(3)トレー法によるフッ化物局所応用が放射線う蝕の予防に有効かどうか多施設共同研究にて明らかにすることである。

3. 研究の方法

放射線治療後のう蝕発生状況に関する多施設共同後ろ向き観察研究を行った。対象は過去にR放射線治療が施行された頭頸部がん患者のうち、放射線治療前および1年後、2年後にパノラマX線が撮影されていた患者とした。調査項目は、患者因子：年齢、性別、BMI、喫煙歴、アルブミン、糖尿病、腫瘍因は原発部位、ステージ、治療因子は照射方法、総照射線量、上顎/下顎/前歯部/臼歯部に分けたそれぞれの照射量、化学療法併用の有無である。

統計分析は、SPSSソフトウェア(バージョン24.0;日本IBM Co.、東京、日本)を用いた。2つのグループの背景因子の差の検討は、フィッシャーの直接確率検定またはマンホイットニーのU検定を、2つのグループの治療後1年と2年での虫歯の増加はマンホイットニーのT検定を用いて解析した。各変数と齲蝕の増加との相関関係は、一元配置分散分析、重回帰分析により検討した。

4. 研究成果

各グループの患者の平均年齢に有意差は認めなかった。放射線治療群の腫瘍部位は、口腔が16例、耳下腺が5例、中咽頭4例、下咽頭4例、上顎洞2例であった。治療開始前の放射線治療群と対照群の平均歯数も平均齲蝕数に有意差は認めなかった(表1)。

表1、各群の患者背景

Factor		RT group (n = 31)	Control group (n = 25)	p value
Age	mean ± SD	62.3 ± 13.0	70.3 ± 10.2	
Gender	male	22	13	0.051
	female	9	12	0.173
Primary site	oral cavity	16	25	
	parotid gland	5	0	
	oropharynx	4	0	
	hypopharynx	4	0	
	maxillary sinus	2	0	

Number of teeth	mean ± SD	21.3 ± 6.8	19.0 ± 5.7	0.194
Number of caries	mean ± SD	1.0 ± 1.4	1.0 ± 1.8	0.589

放射線治療後の齲蝕数の平均増加は、1年で2.68、2年で4.91であった。これは手術後の1年で0.00、2年で0.61であった対照群よりも有意に高かった（図1）。

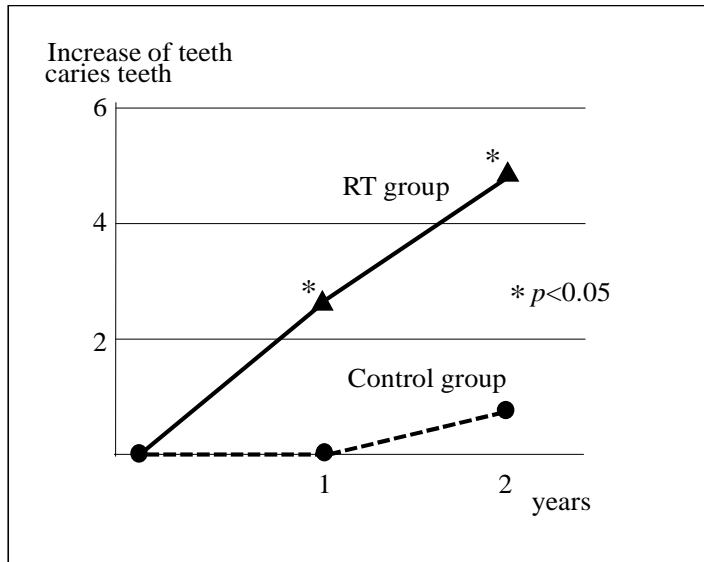


図1．放射線治療後のう蝕増加率

各変数とRTグループの各時点での齲蝕数の増加では、放射線照射野に1つまたは2つの耳下腺または顎下腺が含まれる場合、1年あたりの齲蝕数の平均増加は1.1だったが、3つまたは4つを含めると、5.3 ( $p=0.007$ ) だった。放射線照射野に存在する歯が14歯以下では齲蝕の平均増加は1.3、15歯以上の場合5.8 ( $p<0.001$ ) だった。しかし多変量解析では、放射線照射野の歯数のみが虫歯の増加と有意に相関していた ( $p<0.001$ ) (表2)。

表2 う蝕のリスク要因

Factor	Category	Cases	Increase in caries per year	<i>p</i> value (univariate)	<i>p</i> value (multivariate)
Age	< 65 years	15	3.3	0.200	0.811
	≥ 65 years	16	1.9		
Gender	male	22	3.3	0.166	0.194
	female	9	0.8		
Primary site	oral/oropharynx	20	3.2	0.476	0.274
	others	11	1.4		
Oral hygiene	good	29	2.2	0.110	0.065
	poor	2	7.0		
Alveolar bone loss	< 1/2	28	2.3	0.112	0.074
	≥ 1/2	3	5.3		
Number of submandibular and parotid glands in the RT field	1–2	20	1.1	0.007*	0.155
	3–4	11	5.3		
Number of teeth	< 20	10	1.9	0.479	0.840
	≥ 20	21	2.9		
Number of teeth in the RT field	< 14	20	1.3	< 0.001*	< 0.001*
	≥ 14	11	5.8		

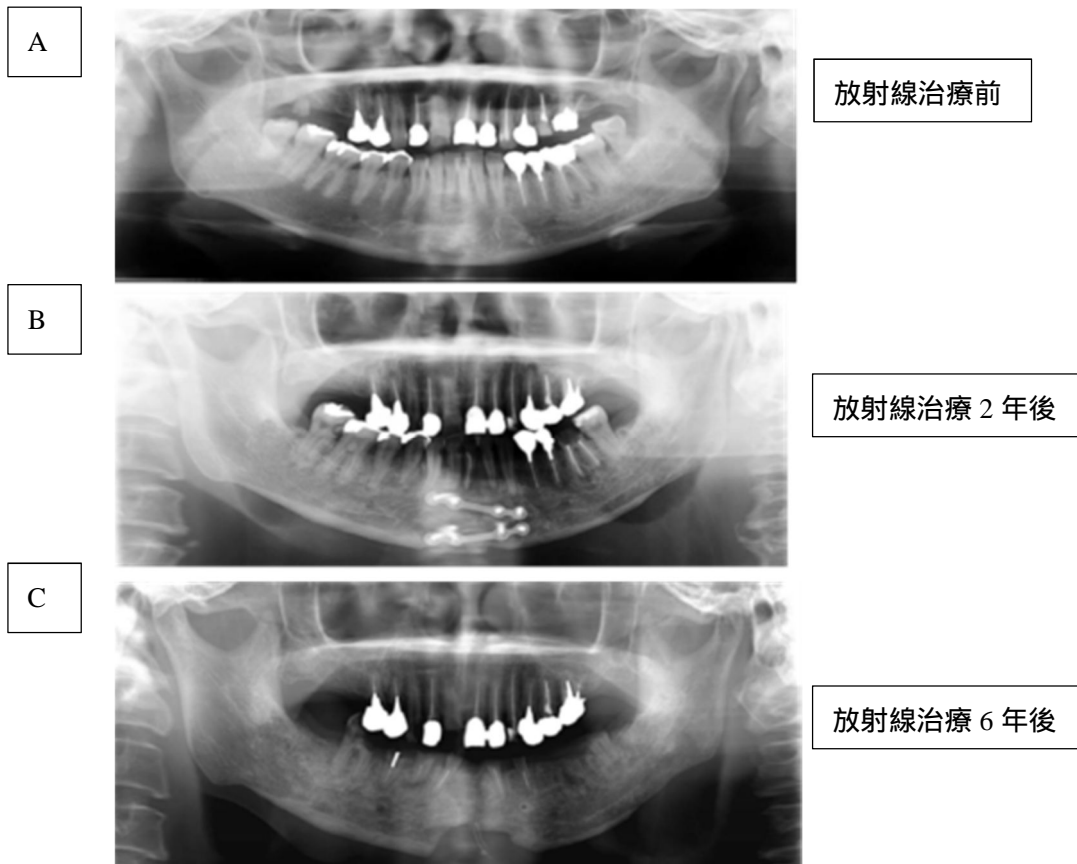


図 2 . 舌癌で術後化学放射線療法を受けた 36 歳の女性のパノラマエックス線写真  
放射線照射領域には下顎が含まれていたが上顎は含まれていなかった。主に照射領域の下顎に多数のう蝕が発生した。

う蝕は放射線治療後に発生することが多く、腫瘍学の診療ガイドラインでは、放射線治療後のフッ化物の局所塗布が推奨されている。放射線性う蝕は、唾液の減少と直接的な放射線による損傷の可能性の結果であると考えられているが、後者の正確な性質はまだ解明されていない。本研究では、単変量解析により、放射線照射野に含まれる唾液腺の数と歯数が多発う蝕の危険因子あることが示された。多変量解析では、放射線照射野の歯数のみが多発う蝕の重要な独立した危険因子であることが示された。多数歯う蝕が照射領域でのみ発生することがあるが（図 2 A、B、C）、これは唾液の減少ではなく、放射線による歯への直接的な損傷を示している。これらの発見は、放射線治療後の進行性齲蝕を防ぐためには、歯質を強化すること、および唾液分泌を促進することの重要性を示唆している。本研究実施期間中に、臨床研究法が変更されたことから、本研究の結果をもとに特定臨床研究とし研究代表施設の特定臨床研究倫理委員会に申請承認され、多施設共同第相試験の開始を予定している。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Sakiko Soutome, Madoka Funahara, Saki Hayashida, Kazutaka Nakamura and Masahiro Umeda	4. 巻 2
2. 論文標題 Risk factors for radiation-induced dental caries in patients	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Oral Health and Care	6. 最初と最後の頁 1-4
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.15761/OHC.1000121	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

〔学会発表〕 計2件（うち招待講演 0件/うち国際学会 2件）

1. 発表者名 Soutome S, Funahara M, Umeda M
2. 発表標題 Management of dental caries for prevention of osteoradionecrosis in patients with head and neck cancers
3. 学会等名 The 5th Congress of Asian Society for Head and Neck Oncology（国際学会）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Soutome S, Funahara M, Naruse T, Yanamoto S, Umeda M
2. 発表標題 Management of dental caries for prevention of osteoradionecrosis in patients with head and neck cancers
3. 学会等名 The 6th World Congress of International Academy of Oral Oncology (IAOO)（国際学会）
4. 発表年 2017年

〔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)	

6. 研究組織（つづき）

	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	長谷川 巧実 (HASEGAWA Takumi) (50546497)	神戸大学・医学部附属病院・助教  (14501)	
研究分担者	山田 慎一 (YAMADA Shin-ichi) (50380853)	信州大学・学術研究院医学系（医学部附属病院）・准教授  (13601)	
研究分担者	渋谷 恭之 (SHIBUYA Yasuyuki) (90335430)	名古屋市立大学・医薬学総合研究院（医学）・教授  (23903)	
研究分担者	上田 順宏 (UEDA Nobuhiro) (40571005)	奈良県立医科大学・医学部・助教  (24601)	
研究分担者	兒島 由佳 (KOJIMA Yuka) (70720655)	関西医科大学・医学部・准教授  (34417)	
研究分担者	山口 泰平 (YAMAGUCHI Taihei) (80230358)	鹿児島大学・医歯学域歯学系・准教授  (17701)	

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