

令和 2 年 5 月 12 日現在

機関番号：23903

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K17105

研究課題名(和文)放射線性口腔粘膜炎の発症機序の解明と新たな検査法および治療法の樹立

研究課題名(英文)The clarification of pathogenesis in the radiation induced oral mucositis, and establish a new method of examination and treatment.

研究代表者

宮本 大模 (Miyamoto, Hironori)

名古屋市立大学・医薬学総合研究院(医学)・助教

研究者番号：10571680

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,800,000円

研究成果の概要(和文)：臨床試験「下顎埋伏智歯抜去後の術後疼痛に対するPlatelet Rich Fibrin(PRF)による鎮痛効果の検討」を行い、Platelet Rich Fibrin(PRF)の創傷治癒効果、鎮痛効果についての検討を行った。その結果、PRFは創傷治癒効果および物理的防御による鎮痛効果を併せ持つことが分かった。また口腔粘膜炎に対して物理的保護作用のみ有するエピシルを用いて動物実験を行い、口腔粘膜炎に対する物理的保護作用の有効性について検討した。口腔粘膜炎を物理的に保護することで体重低下を抑制すると共に口腔粘膜炎の重症化も抑制することを明らかとなった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

頭頸部癌患者に対して放射線治療を行った場合、ほぼ100%の割合で口腔粘膜炎が発症し、粘膜炎が重症化することで会話障害や摂食障害が生じ治療の中断や中止の原因となるため、頭頸部領域の放射線治療を行う場合、口腔粘膜炎のコントロールは非常に重要な課題である。本研究により物理的防御が放射線性口腔粘膜炎重症化抑制の一端を担っていることが明らかになった。またPlatelet Rich Fibrin(PRF)について創傷治癒効果とともに物理的防御や鎮痛効果を併せ持つことを明らかにした。今後PRFが放射線性口腔粘膜炎に対する有効な治療薬として期待できる。

研究成果の概要(英文)：The tissue regeneration effect and pain-relieving effect of Platelet Rich Fibrin(PRF) was studied at the clinical study "Investigation of the analgesic effect of platelet-rich fibrin on postoperative pain after mandibular impact wisdom tooth extraction". In consequence, it was cleared that PRF have pain-relieving effect with the tissue regeneration effect.

The animal experiment by use of episil with only barrier effect from physical stimulation was conducted about radiation induced oral mucositis, and the the effectiveness of the physical barrier to radiation induced oral mucositis is studied. In consequence, it was cleared that the physical barrier to radiation induced oral mucositis stop the decreased body weight and accrue the inhibition of sever oral mucositis condition.

研究分野：放射線性口腔粘膜炎

キーワード：放射線性口腔粘膜炎 Platelet Rich Fibrin 頭頸部癌

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

頭頸部癌患者に対して放射線治療を行った場合、ほぼ 100%の割合で口腔粘膜炎が発症する。
 1) 粘膜炎が重症化・遷延化した場合、激しい疼痛による会話障害や摂食障害といった患者の Quality of Life (QOL) が著しく低下し、治療が中断、中止されることも多い。その結果、本来の治療効果が得られず、治療生成機の低下に繋がっている。2) また入院期間も長期化することから増え続ける医療費の原因の一つとなっている。放射線治療による粘膜炎に対してはさまざまな対策が試みられているが、いまだに治療は困難で確立された治療法が求められている。

2. 研究の目的

本研究の目的は放射線性口腔粘膜炎の機序を解明し、新たな口腔粘膜炎治療薬について明らかにすることである。これまで放射線治療に合併不可避であった口腔粘膜炎を予防、軽症化すること患者の QOL を高め、癌治療成績を向上させることが期待できる。

3. 研究の方法

1) 放射線性口腔粘膜炎に対する物理的保護の有効性

雌性の F344 ラットを全身麻酔化にて右仰臥位で開口を維持し、前方へ舌を突出させ固定。舌以外の部位を鉛板で遮蔽し、左側面から 18Gy の X 線を単回照射し、口腔粘膜炎ラット舌モデルを作製した(図 1)。実験群では毎日 1 回定時に物理的保護作用のみを有するエピシル®(明治製薬ファルマ社)を口腔内へ塗布し、実験群、コントロール群両群に対して粘膜炎の推移を冷光下で写真撮影し、体重を記録した。



図 1 口腔粘膜炎ラット舌モデル

2) Platelet Rich Fibrin (PRF) の鎮痛効果に対する検討

蒲郡市民病院特定認定再生医療等委員会および名古屋市立大学臨床試験審査委員会の承認のもとに実施された。同日に両側下顎埋伏智歯抜歯を行う患者に対して、手術直前に採取した血液 40cc から PRF を作製し、両側下顎智歯抜歯後、一方の抜歯窩にのみ PRF を填入した。術後より毎食前および鎮痛剤内服前の疼痛 VAS 値を 7 日間記録し、初回評価時を基準とした場合の術後 7 日間の疼痛 VAS 値の減少率の推移を記録した。

4. 研究成果

1) 放射線性口腔粘膜炎に対する物理的保護の有効性

体重変化率においては実験群と比較し、コントロール群では照射翌日より有意な体重低下を認めた。最も体重が低下した時期は、実験群では照射後 8 日目であったが、コントロール群では照射後 10 日目であり、実験群と比較しコントロール群が 2 日遅延する結果となった(図 2)。肉眼的評価(Oral Mucositis Index, OMI)³⁾では口腔粘膜炎発症後 9 日目、10 日目、12 日目、13 日目で実験群と比較しコントロール群において有意に口腔粘膜炎の重症化を認めた(図 3)。

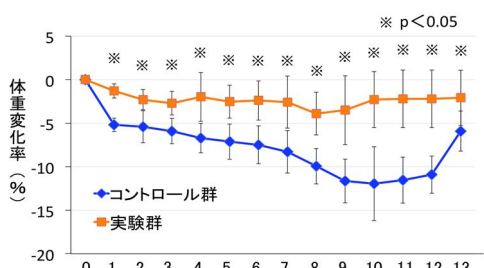


図 2 体重変化率

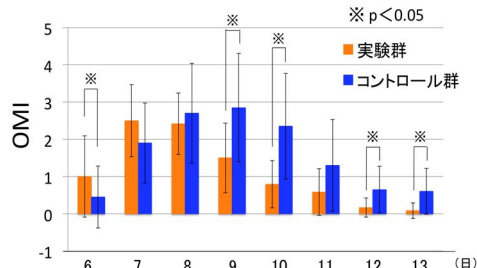


図 3 OMI

放射線性口腔粘膜炎の重症化を抑制するには口腔粘膜表面を物理的に保護することが有効に作用する可能性が明らかとなった。

2) PRF の鎮痛効果に対する検討

抜歯終了後の初回 VAS 値の平均は、実験群とコントロール群の両群間に有意差を認めなかった。その後両群ともに時間経過とともに疼痛は改善していったが、実験群においてはより早期に疼痛が軽減した。術後 3 日目および 4 日目の VAS 値において両群間に有意差を認めた(図 4)。

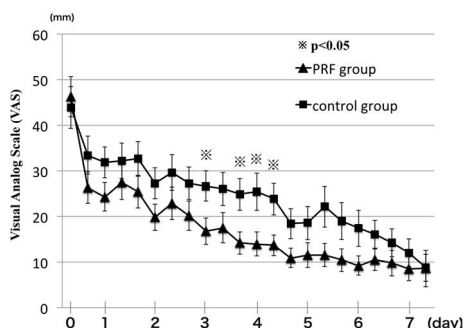


図 4 VAS 値

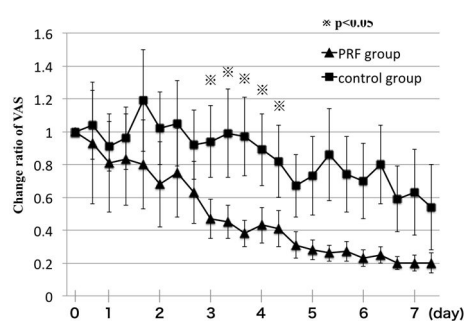


図 5 VAS 変化値

初回 VAS 値については個人差が生じるため、初回 VAS 値を基準とした VAS 変化値についても検討を行った。実験群においては時間経過とともに減少傾向を示したのに対し、コントロール群においては術後 4 日目以降に徐々に VAS 変化値が下がっていく結果となった。VAS 変化値においても VAS 値同様、術後 3 日目および 4 日目に両群間に有意差を認められた (図 5)。PRF はこれまで報告されてきた創傷治癒効果に加え、⁴⁾鎮痛効果についても期待できることが明らかとなった。

以上の結果により、PRF は創傷治癒効果に加え、物理的保護作用と鎮痛効果を合わせもつことから放射線性口腔粘膜炎に対して有効な治療薬の候補と考えられた。

引用文献

- 1) Vissink A et al. Oral Crit Rev Oral Biol Med 2003;14(3):199-212.
- 2) Sonis ST. Oral Dis 2010; 16(7): 597-600.
- 3) Miyamoto H et al. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol. 2015; 120(3): 329-36.
- 4) Miron RJ et al. Ckin Oral Investig 2017; 21: 2619-27.

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 Hironori Miyamoto, Tomohisa Nakamura, Hiroyuki Takashima, Tomomi Mizutani, Maki Morita, Marina Hirose, Masashi Kurata, Michinori Maeda, Naofumi Aoki, Shinichiro Kato, Yasuyuki Shibuya	4. 巻 in press
2. 論文標題 Investigation of the analgesic effect of platelet-rich fibrin on postoperative pain after mandibular impacted wisdom tooth extraction	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Oral and Maxillofacial Surgery, Medicine, and Pathology	6. 最初と最後の頁 in press
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.ajoms.2020.03.001	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4件（うち招待講演 0件/うち国際学会 0件）

1. 発表者名 宮本大模、江坂亜紀、山内千佳、中西由佳理、廣瀬満理奈、加古まり、渋谷恭之
2. 発表標題 放射線性口腔粘膜炎に対する非吸収性液状機器の有効性
3. 学会等名 第16回NPO法人 口腔ケア学会学術大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 宮本大模、堀井幸一郎、澤村萌香、古野翔大、倉田雅志、青木尚史、土持師、渋谷恭之
2. 発表標題 下顎智歯抜去後の術後疼痛に対するPlatelet Rich Fibrinによる鎮痛効果の検討
3. 学会等名 第72回NPO法人口腔科学会学術大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 宮本大模、高井美玲、千賀靖子、倉田雅志、須藤満理奈、前田道徳、堀井幸一郎、青木尚史、土持師、高後友之、渋谷恭之
2. 発表標題 頭頸部癌治療における放射線性口腔粘膜炎重篤化予防に対する特製アミノ酸配合物の有効性
3. 学会等名 第71回NPO法人口腔科学会学術大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 堀部桃子、宮本大模、福島麻子、中村知寿、高島裕之、森田麻希、菱田純代、青木尚史、加藤伸一郎、渋谷恭之
2. 発表標題 口腔内病変を伴った未分化多形肉腫の一例
3. 学会等名 第38回 日本口腔腫瘍学会総会
4. 発表年 2020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