

令和 6 年 5 月 28 日現在

機関番号：14401

研究種目：若手研究

研究期間：2021～2023

課題番号：21K17209

研究課題名（和文）口腔癌の放射線治療に起因する「かわき」の解明：小唾液腺に対する客観的評価法の確立

研究課題名（英文）Elucidation of "dry mouth feeling" caused by radiation therapy for oral cancer: Establishment of an objective evaluation method for minor salivary glands.

研究代表者

眞嶋 みなみ (Majima, Minami)

大阪大学・歯学部附属病院・医員

研究者番号：50876638

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）：本研究では正確で簡便な小唾液腺の分泌量測定法を開発した。この測定法は健常者のみならず、放射線治療患者の治療中の粘膜炎発生時にも適用可能な汎用性の高いものである。小唾液腺分泌量および総唾液分泌量との関連性評価の目的で、放射線治療患者の摂食時および非摂食時の口腔乾燥感について Visual analog scale法にて患者アンケート調査を行った。その結果、小唾液腺分泌量が総唾液分泌量よりも患者が自覚する口腔乾燥感との関連性が高い可能性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

総唾液分泌量の低下よりも、小唾液腺分泌量の低下こそが患者の自覚する口腔乾燥感と強く関連していることがすでに報告されていたが、これまで確立された客観的測定法が存在しなかった。今回開発した測定法は健常者のみならず、放射線治療患者の治療中の粘膜炎発生時にも適用可能な汎用性の高いものであり、加齢性・薬剤性・糖尿病・自律神経障害・シェーグレン症候群に代表される推定800万人の口腔乾燥症患者に適用できる可能性がある。

研究成果の概要（英文）： In this study, we developed an accurate and simple method for measuring minor salivary gland secretion. This measurement method is versatile enough to be applied not only to healthy subjects but also to radiotherapy patients during the development of mucositis during treatment. To evaluate the relationship between minor salivary gland secretion and total salivary volume, we conducted a patient questionnaire survey using the visual analog scale method on the feeling of xerostomia during eating and non-eating in radiotherapy patients. The results suggest that minor salivary gland secretion may be more related to patient-perceived xerostomia than total salivary gland secretion.

研究分野：歯科放射線学

キーワード：口腔乾燥症 小唾液腺 口腔癌 放射線治療

1. 研究開始当初の背景

超高齢社会を迎えた我が国では、癌患者自体の高齢化による合併症や患者希望から手術が困難な場合も多く、放射線治療患者数は年間 30 万人に増加している。特に口腔癌に対する放射線治療は、形態および機能温存の目的や良好な治療成績から広く行われてきた。しかし、従来の照射法である 3 次元原体照射 (3D-CRT) では唾液腺が照射野に含まれ、20Gy を超えると総唾液分泌量は次第に低下し、終了時 (60-70Gy) に最も減少する。分泌量の回復程度は唾液腺の照射体積や総線量に依存するが、完全には回復しない。たとえ癌が根治できて口腔乾燥による咀嚼・嚥下・発音・睡眠障害といった患者の訴えに直面し、放射線治療医としてジレンマを抱えていた。

近年、口腔癌にも応用されている強度変調放射線治療 (IMRT) は 3D-CRT と異なり、照射野内の放射線強度を変化させることで、周囲リスク臓器 (脊髄、大唾液腺等) の線量を減少できる。しかし、IMRT により大唾液腺の吸収線量が 3D-CRT の半分以下になっても、口腔乾燥の訴えは小さくならないことが多く、口腔乾燥症の発症を予防するには至らない。

これまで口腔乾燥症は、大小の唾液腺から分泌された総量である総唾液分泌量が低下することによって生じると考えられていた。ところが、総唾液分泌量の低下を認めないにも関わらず口腔乾燥を訴える患者が存在するという注目すべき報告がなされ、小唾液腺分泌量の低下こそが患者の自覚する口腔乾燥感と強く関連していることがわかった (Sato Kuriwada et al. Arch Oral Biol. 2012)。小唾液腺は口唇、口蓋、舌、頬粘膜など口腔粘膜下に 600 から 1000 個存在し、その分泌量は安静時の総唾液分泌量の 10% 以下ではあるが、粘膜保湿効果に優れる粘性タンパク質のムチンの含有率が高い。提案者も放射線治療後に総唾液分泌量の低下が軽度であったにも関わらず、強い口腔乾燥感を訴える患者が存在することを数多く経験してきた。これは、放射線治療患者においても小唾液腺分泌量の低下が患者の口腔乾燥感と関連していることを強く示唆する。

しかしながら、小唾液腺の大きさは径 1-2 mm と小さく、唾液分泌量もわずかであるため、測定が困難である。これまで、ヨウ素デンプンろ紙法 (Shoji et al. Arch Oral Biol. 2003)、ペリオトロン法 (Bretz et al. Oral Surg Oral Med Oral Pathol. 2000)、写真法 (Ferguson. J Dent Res. 1996) などの報告があるものの、各方法の測定値に差異があり、確立された客観的測定法とは言いがたい。さらに、口腔癌の放射線治療による粘膜炎発生時に使用できる測定法が存在しないという問題を抱えていた。

2. 研究の目的

本研究では、以下の 2 点を目的とした。

- (1) 小唾液腺をターゲットとした正確で簡便な分泌量測定法を開発する。その成果をもとに、
- (2) 放射線治療患者の小唾液腺分泌量、患者の口腔乾燥感および小唾液腺の吸収線量との関連性を明らかにすることで、患者が訴える「かわき」とリンクする真の「口腔乾燥症の客観的評価法」を確立することをめざす。

3. 研究の方法

(1) 小唾液腺分泌量: 測定法の開発および測定

パッド法: 口唇腺以外の小唾液腺にも適用でき、かつ口腔粘膜炎が生じる時期にも使用可能な口腔内パッド (医療用ポリエチレン合成繊維配合セルロース, セキムラ) を用いた。健常若年者 20 名を被験者として、口唇、口蓋、舌、頬の粘膜を乾燥後、1×1 cm のパッドを 2 分間接触させ、測定前後での重量を分析用電子天秤にて計測し、口腔粘膜 1 cm² あたりの唾液分泌量を求めた。

画像評価法: 口腔内パッド自体は粘膜への刺激を伴う材質ではないものの、口腔粘膜炎の増悪時に直接パッドを接触できない場合を想定し、健常若年者 20 名を被験者として対象部位の粘膜を乾燥後、高解像度の口腔内デジタルカメラにて 2 分後に撮影した。小唾液腺から唾液は粘膜表面に真の半球状に分泌されるため、得られた画像に写る各半球の直径を画像解析ソフトで計測することで、口腔粘膜 1 cm² あたりの分泌量を間接的に測定した。両評価法とも、唾液分泌量の日内変動を考慮し、測定は午前 9-12 時に行い、1 時間前から食事、歯磨き、うがいを禁止した。測定は別日でそれぞれ 5 回ずつ行い、再現性を検討した。両方法から算出された口腔粘膜 1 cm² あたりの小唾液腺分泌量の関連を求め、両者の妥当性を確認した。

(2) 口腔癌の放射線治療患者に対する小唾液腺分泌量測定

パッド法: 患者 10 名に対して、被験者と同様の測定法で唾液分泌量を求めた。

画像評価法: 患者 10 名に対して、被験者と同様の測定法で唾液分泌量を間接的に測定した (図 1)。



(3) 総唾液分泌量の測定

小唾液腺分泌量との関連性評価の目的で、患者の総唾液分泌量を吐唾法(10分間)、刺激時総唾液分泌量はガムテスト(10分間)にて測定した(図1)。

(4) 患者アンケート

小唾液腺分泌量および総唾液分泌量との関連性評価の目的で、摂食時および非摂食時の口腔乾燥感について Visual analog scale 法にて患者アンケート調査を行った。上記の各項目は、放射線治療後の画像検査タイミングにあわせて経時評価し、小唾液腺分泌量・総唾液分泌量および口腔乾燥感との関連性を調べた(図1)。

4. 研究成果

(1) 小唾液腺分泌量:測定法の開発および測定

パッド法と画像評価法では小唾液腺分泌量の測定値に差異があったものの、両検査ともにある程度の関連性を認めた。

(2) 口腔癌の放射線治療患者に対する小唾液腺分泌量測定

パッド法:被験者群と放射線治療患者群では、統計学的有意に放射線治療患者群で小唾液腺分泌量が減少した($p<0.05$)。

画像評価法:被験者群と放射線治療患者群では、小唾液腺分泌量に統計学的有意差は認めなかった。両検査法の測定結果が乖離した原因として、放射線治療患者群では照射中の口腔粘膜炎の重症化により滲出液が小唾液腺分泌量として加算されている可能性があり、今後の検討課題である。

(3) 総唾液分泌量の測定

総唾液分泌量の経時変化を図2に示す。安静時、刺激時ともに放射線治療が進むと減少し、照射終了時が最少となり、時間の経過とともに改善傾向を示すものの治療開始前の分泌量に戻ることはなかった。

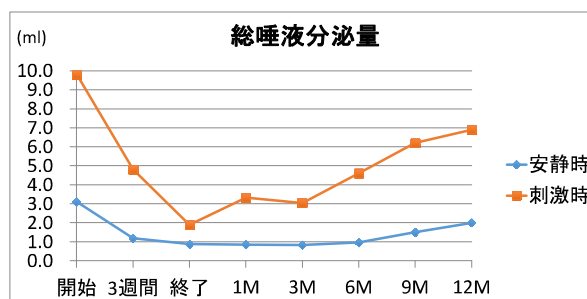


図2. 放射線治療前後の総唾液分泌量

(4) 患者アンケート

口腔乾燥症状の経時変化を図3に示す。放射線治療開始とともにVAS scoreは上昇し、照射終了時後も6か月まで上昇を続け、その後ほぼプラトーに達し、下降することはなかった。小唾液腺分泌量が総唾液分泌量よりも患者が自覚する口腔乾燥感との関連性が高い可能性が示唆された。

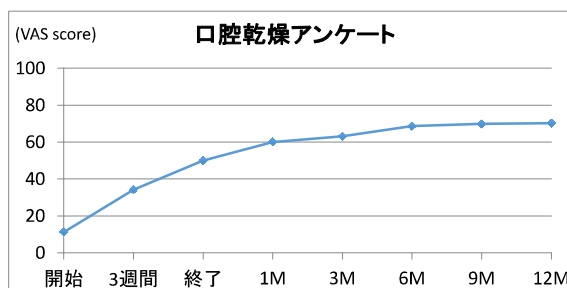


図3. 放射線治療前後の口腔乾燥症状の変化

上記(2)(3)(4)に関して研究に参加できたのは10例のみで、リニアックの故障により新規放射線治療患者の受け入れを停止したため、症例数を蓄積できなかった。

(5) 小唾液腺の吸収線量の算出

当初の予定では小唾液腺の吸収線量を算出する予定であったが、CT画像では補綴物の金属アーチファクトによって口腔とその隣接組織を明瞭に描出できないことが多かった。MR画像をCT画像と3次元的に正確に重ね合わせ、MR画像にて描出された小唾液腺存在部位の吸収線量を算出することを計画したが、放射線治療計画時にMRIを撮像した症例が少なく、また最終年度は新規放射線治療患者の受け入れを停止したため、解析に必要な十分な症例数を蓄積できなかった。

今回開発した小唾液腺分泌量の測定法に関しては健常者のみならず、放射線治療患者の治療中の粘膜炎発生時にも疼痛の訴えがなく適用可能であった。しかし、元来小唾液腺分泌量は微量であるため、正確な唾液分泌量の測定にはさらなる改良が必要であることが示唆された。

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 村上 秀明、中谷 温紀、眞嶋 みなみ、笹井 正思、岩本 悠里、村上 匡且	4. 巻 61
2. 論文標題 放射線治療に用いられる 線の基礎	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 歯科放射線	6. 最初と最後の頁 33～40
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.11242/dentalradiology.61.33	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5件（うち招待講演 0件/うち国際学会 2件）

1. 発表者名 Shimamoto H, Kato H, Katayama D, Kadonaga Y, Ooe K, Huang X, Shimoyama A, Kabayama K, Fukase K, Majima M, Tsujimoto T, Murakami S
2. 発表標題 Intratumoral administration of astatine-211-labeled gold nanoparticles for alpha-particle therapy -An effect of local administration to tongue cancer-
3. 学会等名 The 24th International Congress of Dentomaxillofacial Radiology（国際学会）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 高川直子、辻本友美、廣瀬勝俊、Varisa Assapattarapun、上島功靖、河崎真也、眞嶋みなみ、丸谷佳右、富田世紀、島本博彰
2. 発表標題 上顎前歯部に発生した孔道上皮癌の画像診断
3. 学会等名 日本歯科放射線学会第4回秋季学術大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Yesim Deniz, Wiranut Kitisriworapan、内山百夏、Varisa Assapattarapun、Fan-pei Gloria Yang、Sanjay Malliya、阿部直子、宮脇典子、Nishimura Danielle Ayumi、眞嶋みなみ、丸谷佳右、富田世紀、島本博彰、村上秀明
2. 発表標題 Torque effect of MRI on some metals
3. 学会等名 日本歯科放射線学会第42回関西・九州合同地方会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 津澤雅子、高川直子、Maziahtul Binti Munshi、竹下亜実、Wiranut Kitisriworapan、眞嶋みなみ、丸谷諒子、阿部直子、辻本友美、島本博彰、内山百夏、笹井正思、村上秀明
2. 発表標題 小さいサイズのチタンによるMRI画像における磁化率アーチファクトの影響
3. 学会等名 日本歯科放射線学会第41回関西・九州合同地方会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Nakatani A, Sumida I, Shimamoto H, Tsujimoto T, Okahata R, Majima M, Kitisriworapan W, Uchimoto Y, Tomita S, Murakami S
2. 発表標題 Optimization of automated segmentation of neck lymph nodes on CT images of oral cancer patients using deep convolutional neural network
3. 学会等名 The 23th International Congress of Dentomaxillofacial Radiology (国際学会)
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計2件

1. 著者名 飯久保正弘, 村上秀明, 小嶋郁穂, 眞嶋みなみ	4. 発行年 2022年
2. 出版社 医歯薬出版	5. 総ページ数 176
3. 書名 歯科放射線学第2版	

1. 著者名 飯久保正弘, 村上秀明, 小嶋郁穂, 眞嶋みなみ	4. 発行年 2021年
2. 出版社 医歯薬出版	5. 総ページ数 176
3. 書名 歯科放射線学第1版	

〔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
研究協力者	島本 博彰 (Shimamoto Hiroaki) (30448112)	大阪大学・歯学部附属病院・助教 (14401)	

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			
米国	UCLA School of Dentistry			