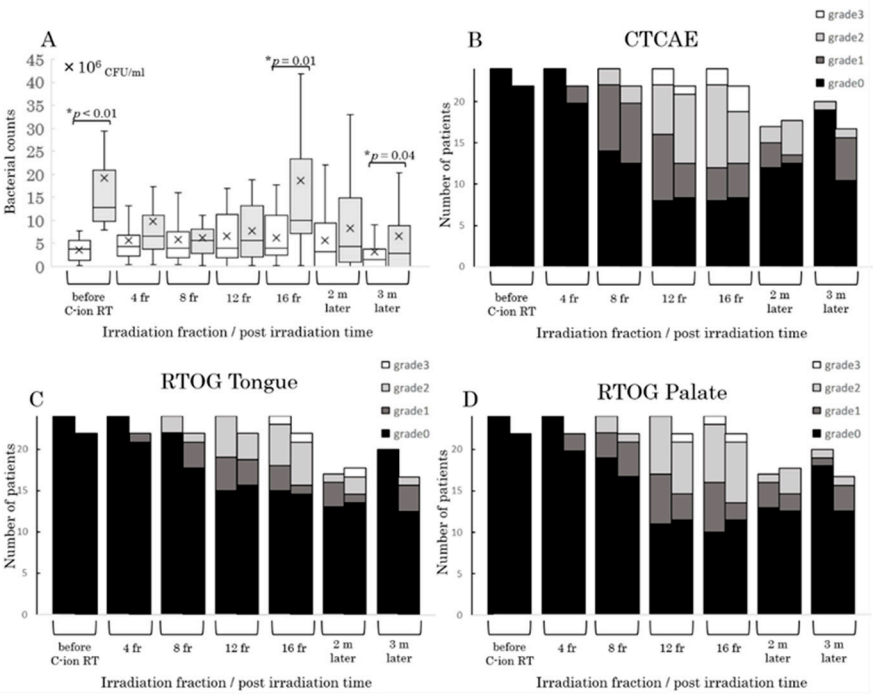
122　粘膜炎発症予測情報共有による新規看護介入方法の開発	武者　篤

【目的】患者個々に作成された放射線治療計画から粘膜モデルを作製することで、粘膜炎の発症を事前に把握することが可能である。それにより粘膜炎の発症部位を事前に情報共有することで、患者指導や医療従事者への情報提供としても視覚的に訴えることが可能である。粘膜モデルにて粘膜炎発症線量付近の部位がある場合、口腔清掃状況により口腔細菌による口腔の粘膜炎拡大を予防できる可能性も期待される事から、看護介入の一手段として、粘膜モデルと粘膜炎発症の推移に併せて、口腔細菌数との関連について検討した。

【方法】2017～2019 年に群馬大学重粒子線医学センターで頭頸部領域の重粒子線治療（16 回分割）を施行した 46 名が前向き研究として登録された。重粒子線治療中に発症する粘膜炎の検討部位は口蓋及び舌とし、MIM Maestro ver.6.0.2（MIM Software Inc.USA）にて口腔粘膜線量を 3 次元的に表した粘膜モデルを作製し、患者個々の粘膜面への線量を解析した。粘膜炎については治療開始より経時的に CTCAE version 4.0 と RTOG grading system にて評価した。口腔細菌数の計測は細菌カウンタ（パナソニックヘルスケア社）を使用し、唾液および舌背部より検体を採取し計測した。計測は治療開始前、治療回数 4 回毎、治療後 2 及び 3 か月後に経時的に施行した。粘膜炎発症の経時的推移と粘膜への照射線量、口腔細菌数との関連を解析した。

【結果】口蓋と舌の粘膜炎は治療開始後に徐々に増加し、16 回の照射完了後、粘膜炎 grade は 3 ヶ月間にわたり徐々に低下した。唾液中の平均細菌数は、開始時から徐々に増加し、16 回で最大値となった。一方、舌背部の平均細菌数は、開始時に既に高かったが、治療の継続により減少し、16 回で最大値となり、その後減少した。口腔内細菌数は患者によってばらつきがあり、治療前の舌背部における口腔内細菌数の平均値は 7.8×10^6（最大値：60.0×10^6、最小値：2.3×10^6）CFU/mL であった。ばらつきの多さから、舌背部細菌数を平均値より高値と低値の 2 群に分類し、追加解析した。高値群では、舌背部の細菌数は治療開始前から照射 8 回まで徐々に減少し、その後増加、16 回でピークとなった。一方、低値群では変化が見られなかった。粘膜炎の重症度のピークはいずれの基準でもほぼ同等であったが、高値群では低値群に比べ粘膜炎の発症が早く、治癒も遅い傾向であった。特に舌背の口腔内細菌数の経時的推移と粘膜炎の経時的推移のグラフは類似していた。

舌背部の細菌数別の細菌数の経時的推移と細菌数別の粘膜炎の経時的推移



122. 粘膜炎発症予測情報共有による新規看護介入方法の開発

武者　篤

群馬大学 重粒子線医学推進機構 重粒子線医学研究センター 医学生物学部門

Key words：頭頸部癌，放射線治療，放射線性粘膜炎，有害事象発症予測，放射線看護

緒　言

従来の放射線療法における急性期有害事象として口腔・咽頭・喉頭部の粘膜炎は、QOL を低下させるだけでなく、疼痛や不安が持続することによって闘病意欲低下にもつながることから、粘膜炎のケアが治療に与える影響は大きいとされてきた。我々はこれまで、頭頸部領域の重粒子線治療と強度変調放射線治療における粘膜炎発症を解明する研究をしてきた［1〜3］。一連の研究では、治療計画支援ソフトである MIM Maestro ver.6.0.2（MIM Software Inc.USA）を利用することで、口腔粘膜の表面線量を 3 次元的にモデル化することに成功し、粘膜炎の発症線量を見出した。これら一連の研究成果を利用・発展させ、本モデルを患者・医療従事者との情報共有による頭頸部放射線治療への新規アプローチが確立できると考え、本研究の着想に至った。

本研究では、患者個々に作成された放射線治療計画から粘膜モデルを作製し、粘膜炎の発症を事前に把握する。発症部位を事前に情報共有することで、患者指導や医療従事者への情報提供としても視覚的に訴えることが可能である。粘膜炎発症線量付近であれば、口腔清掃状況により口腔細菌による粘膜炎拡大を予防できる可能性も期待される事から、看護介入の一手段として、粘膜モデルと粘膜炎発症の推移に併せて、口腔細菌数との関連について検討した［4］。

方　法

1. 患者背景

2017〜2019 年に群馬大学重粒子線医学センターで頭頸部領域の重粒子線治療を施行した 46 名が本前向き研究として登録された。疾患部位は鼻・副鼻腔、口腔等と多岐にわたり、総線量は 57.6〜70.4 Gy（RBE）／16 回分割であった。

2. 口腔粘膜炎の発症予測と口腔粘膜炎発症の評価

重粒子線治療中に発症する粘膜炎の検討部位は口蓋及び舌とし、MIM Maestro ver.6.0.2（MIM Software Inc.USA）にて口腔粘膜線量を 3 次元的に表した粘膜モデルを作製し、患者個々の粘膜面への線量を解析した。粘膜炎については治療開始より経時的に CTCAE version 4.0 と RTOG grading system にて評価した.

3. 口腔細菌数の計測

口腔細菌数の計測は細菌カウンタ（パナソニックヘルスケア社）を使用し、唾液および舌背部より検体を採取し計測した。計測は治療開始前、治療回数 4 回毎、治療後 2 及び 3 か月後に経時的に施行した。

4. 統計学的評価

口腔細菌数は平均値±標準偏差（SD）で示した。有意差は両側 Student's t-test を用いて決定した。Grade 0 と 1、および grade 2 と 3 の粘膜炎の間の最大点投与量の比較には t-検定が用いられた。粘膜炎発症時の発症線量を予測するために ROC（Receiver Operating Characteristic）曲線を作成し、SPSS Statistics（version 26.0; IBM Corp., Armonk, NY，USA）を用いて分析した。$P<0.05$ にて統計的な有意差とした。

結　果

1.　口腔粘膜炎の発症状況について

口腔粘膜炎は、30 人（CTCAE、65.2%）、18 人（RTOG［舌］、39.1%）、26 人（RTOG［口蓋］、56.5%）にそれぞれ認められた（表 1）。CTCAE では、舌の最大点線量は、grade 0～1 では 14.9±20.4 Gy、grade 2～3 では 51.6±14.1 Gy（RBE）であった（P＜0.01）（表 2）。Cut-off value は CTCAE grade 2～3 群の舌では 43.6 Gy（RBE）であった（表 2）。口蓋における最大点線量は grade 0～1 では 18.3±23.7、grade 2～3 では 60.1±6.5 Gy（RBE）であった（P＜0.01）（表 2）。ROC 曲線では、CTCAE grade 2～3 群の口蓋における Cut-off value は 55.5 Gy（RBE）であった（表 2）。RTOG によると、舌の最大点線量は grade 0～1 では 25.2±25.6、grade 2～3 では 50.4±13.9 Gy（RBE）であった（P＜0.01）（表 2）。Cut-off value は RTOG grade 2～3 群の舌では 54.5 Gy（RBE）であった（表 2）。口蓋における最大点線量は grade 0～1 では 24.1±27.3、grade 2～3 では 58.8±7.7 Gy（RBE）であった（P＜0.01）（表 2）。ROC 曲線では、RTOG grade 2～3 群の口蓋における Cut-off value は 60.5 Gy（RBE）であった（表 2）。

図 1 に CTCAE および RTOG に基づく粘膜炎の経時的推移を示した。口蓋と舌の粘膜炎は治療開始後に徐々に増加し、それぞれの部位で同様の傾向が見られた。16 回の照射後、粘膜炎の grade は 3 ヶ月間にわたり徐々に低下した。治療後 2 ヶ月、3 ヶ月の結果が欠落している症例もあったが、保存療法により粘膜炎は改善する傾向にあった（図 1A～C）。

表 1. 重粒子線治療をうけた頭頸部腫瘍患者における粘膜炎発症の程度

mucositis grade	0 (%)	1 (%)	2 (%)	3 (%)	4 (%)
CTCAE(n = 46)	16 (35)	8 (17)	16 (35)	6 (13)	0 (0)
RTOG_tongue(n = 46)	28 (60)	4 (9)	11 (24)	3 (7)	0 (0)
RTOG_palate(n = 46)	20 (43)	7 (15)	16 (35)	3 (7)	0 (0)

表 2. 各粘膜炎評価における粘膜炎発症線量

criteria	maximum dose cut-off value, Gy(RBE)	sensitivity	specificity	AUC	p-value
CTCAE ≥ grade 2					
tongue	43.6	0.773	0.909	0.905	p < 0.01
palate	55.5	0.909	0.870	0.935	p < 0.01
RTOG(tongue) ≥ grade 2	54.5	0.571	0.833	0.756	p < 0.01
RTOG(palate) ≥ grade 2	60.5	0.579	0.808	0.827	p < 0.01

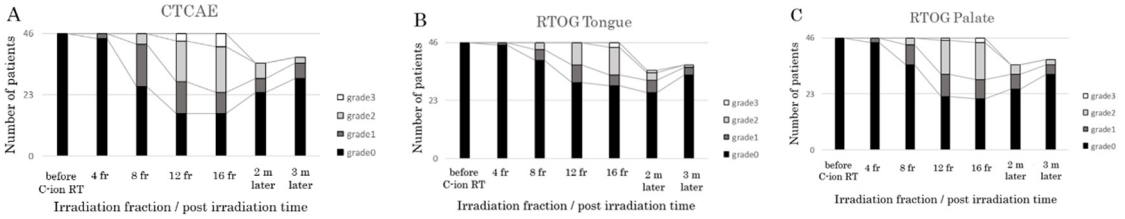


図 1. 口蓋および舌の粘膜炎の経時的推移（n＝46）

A）CTCAE における粘膜炎 grade の経時的推移。

B）RTOG における舌の粘膜炎 grade の経時的推移。

C）RTOG における口蓋の粘膜炎 grade の経時的推移。

2. 口腔細菌数と粘膜炎の関連

唾液中の平均細菌数は、開始時から徐々に増加し、16 回で最大値となった（図 2A)。一方、舌背部の平均細菌数は、開始時に既に高かったが、治療の継続により減少し、16 回で最大値となり、その後減少した（図 2B)。口腔内細菌数は患者によってばらつきがあり、治療前の舌背部における口腔内細菌数の平均値は 7.8×10^6（最大値 : 60.0×10^6、最小値 : 2.3×10^6）CFU/mL であった。ばらつきの多さから、舌背部細菌数を平均値より高値と低値の 2 群に分類した（高値群 : $>7.8\times10^6$ CFU/mL、低値群 : $<7.8\times10^6$ CFU/mL)。図 3A は、これらのグループの細菌数による経時的推移を示したものである。高値群では、舌背部の口腔内細菌数は治療開始前から照射 8 回まで徐々に減少し、その後増加し、16 回でピークとなった（図 3A)。一方、低値群では変化が見られなかった。図 3B、C、D は、口腔内細菌数別に CTCAE と RTOG による粘膜炎の経時的推移を示したものである。両基準では、治療開始後から照射 16 回にわたり徐々に上昇した。粘膜炎の重症度のピークはいずれの基準を用いてもほぼ同等であった。しかし、高値群では低数値群に比べ粘膜炎の発症が早く、治癒も遅い傾向であった。

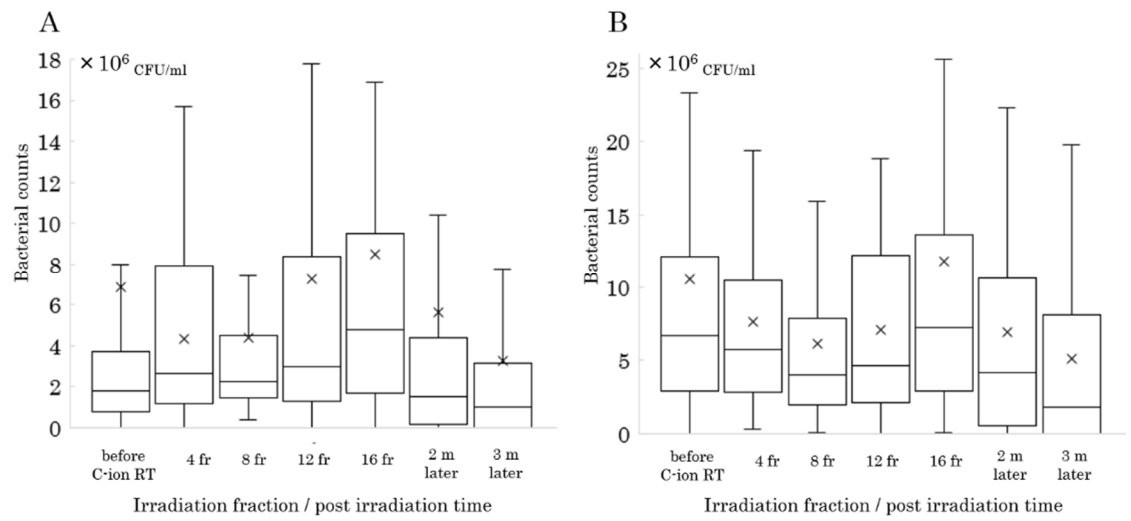


図 2. 口腔内細菌数の経時的推移

A) 唾液中の細菌数の経時的推移。

B) 舌背の細菌数の経時的推移。

×印は細菌数の平均値を示す。

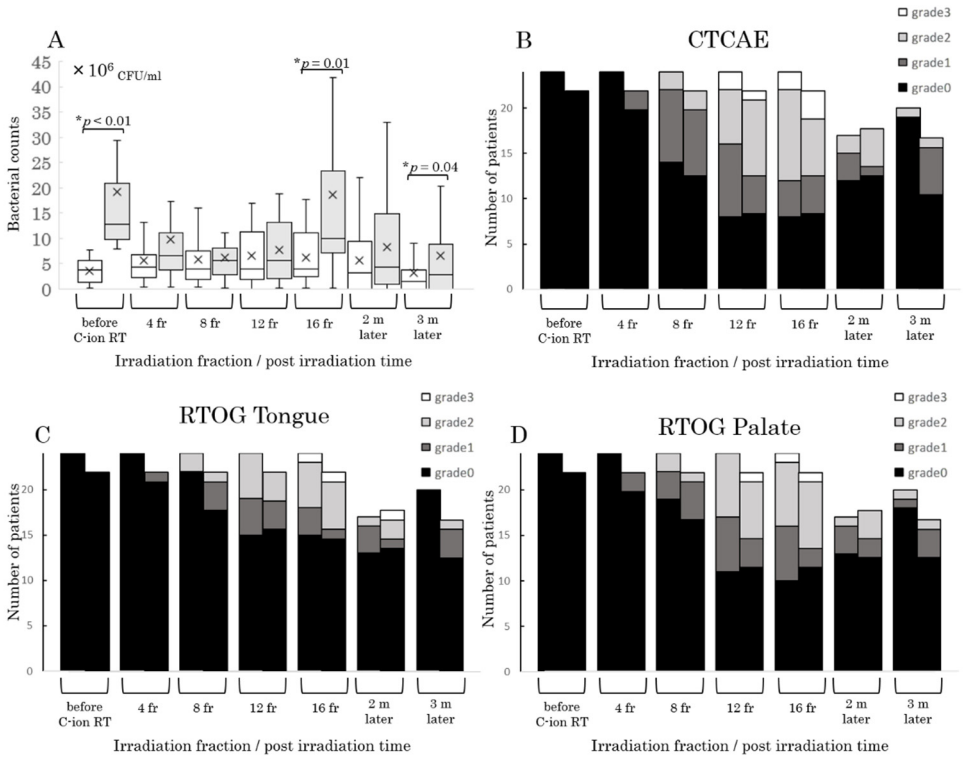


図 3. 舌背部の細菌数別の細菌数の経時的推移と細菌数別の粘膜炎の経時的推移

A) 舌背の細菌数推移。灰色の箱は平均値を超えた患者の平均値を表し、白い箱は平均値以下の患者の平均値を表す。x 印は、細菌数の平均値を表す。

B) 細菌別の CTCAE における粘膜炎の推移。

C) 細菌別の RTOG における舌の粘膜炎の推移。

D) 細菌別の RTOG における口蓋の粘膜炎の推移。

B～D において、各測定時刻の右の棒グラフは、細菌数が平均値を超えた患者を表し、各測定時刻の左の棒グラフは、平均値より低い患者を表す。

考　察

今回、重粒子線治療時の口腔粘膜炎と口腔内細菌数の関係を調べた。特に舌背の口腔内細菌数の経時的推移（図 3A）と粘膜炎の経時的推移（図 3B～D）のグラフは類似していた。ハムスターモデルを用いた先行研究では、口腔内細菌の量的増加と放射線誘発性粘膜炎の発症との関係が明らかにされている［5］。ハムスターとヒトの口腔内細菌叢は類似していることから［5］、これらの知見は、口腔内細菌数が粘膜炎を悪化させる可能性を示唆している。したがって、粘膜炎の増悪は放射線量だけでなく、細菌数も関係している可能性が高い。この結果を裏付けるように、これまで有効と考えられてきた粘膜炎対策の主なものは、世界的にも歯磨きとフロスを併用した口腔ケアプロトコルである［6］。すなわち、適切な口腔ケアを実施して口腔内細菌数を減少させることは、放射線誘発性粘膜炎に対する有効な対策とみなすことができる。放射線誘発粘膜炎のリスク因子として、照射部位、線量、口腔衛生状態、栄養状態、唾液分泌機能、好中球数などが報告されているが［7］、今回の知見は、今後のモデルに細菌数を含めるべきことを示唆するものであった。粘膜の線量がわかる粘膜モデル［1］に加えて、口腔内細菌数の経時的推移をモニターし、口腔内細菌数が増加し始めたら早期介入を検討する必要がある。したがって、細菌数のモニタリングは、粘膜炎が予測される場合の口腔衛生への早期支援を促進する可能性がある。粘膜炎を発症した患者との情報共有は重要であるため、細菌数を含めることで指導の質を確保し、比較的経験の浅い看護師などの医療スタッフの知識不足を補うことができるかもしれない。実際、放射

線腫瘍医以外の専門家（看護師など）にとって、照射部位と線量分布を区別することは困難である。しかし、粘膜モデルを使用することにより、粘膜炎の部位を予測し、医療スタッフによる効果的な口腔ケアや患者指導が可能となった可能性がある。また、治療開始前の細菌数が平均値より多い群では低い群と比べ、重度の粘膜炎を発症することはなかったが、細菌数が平均値を超えていた患者は、平均値以下の患者に比べ、粘膜炎の発症が早く、治癒速度が遅い傾向が見られた。したがって、治療開始前の口腔内細菌数のコントロールは、看護計画や口腔ケアに有用であると考えられる。

今後の研究では、治療前のカウンセリング時に粘膜モデルや細菌数を用いることが、粘膜炎の予測や患者の心理状態に与える影響について検討する予定である。口腔内の細菌数の恒常性を調節することは魅力的であると思われるが、このアプローチの臨床的可能性を判断するためには、さらなる研究が必要である。

共同研究者・謝辞

本研究の共同研究者は、群馬大学医学部附属病院看護部の平井知佳、北田陽子、群馬大学重粒子線医学推進機構の島田博文、大野達也である。

文　献

1） Musha A, Shimada H, Shirai K, Saitoh J, Yokoo S, Chikamatsu K, Ohno T, Nakano T. Prediction of Acute Radiation Mucositis using an Oral Mucosal Dose Surface Model in Carbon Ion Radiotherapy for Head and Neck Tumors. PLoS One. 2015 Oct 29;10(10):e0141734. doi: 10.1371/journal.pone.0141734. PMID: 26512725; PMCID: PMC4626117. DOI: 10.1371/journal.pone.0141734

2） Musha A, Fukata K, Saitoh JI, Shirai K, Abe T, Mizukami T, Kawashima M, Yokoo S, Chikamatsu K, Ohno T, Nakano T. Tongue surface model can predict radiation tongue mucositis due to intensity-modulated radiation therapy for head and neck cancer. Int J Oral Maxillofac Surg. 2020 Jan;49(1):44-50. doi: 10.1016/j.ijom.2019.06.012. Epub 2019 Jun 24. PMID: 31248705. DOI: 10.1016/j.ijom.2019.06.012

3） Musha A, Saitoh J‐I, Shirai K, Kubota Y, Shimada H, Abe T, Komatsu Y, Komatsu S, Ohno T, Nakano T, Yokoo S. Customized mouthpieces designed to reduce tongue mucositis in carbon‐ion radiotherapy for tumors of the nasal and paranasal sinuses. Phys Imaging Radiat Oncol 2017;3:1‐4. DOI: 10.1016/j.phro.2017.07.003.

4） Musha A, Hirai C, Kitada Y, Tsunoda A, Shimada H, Kubo N, Kawamura H, Okano N, Sato H, Okada K, Adachi A, Yokoo S, Chikamatsu K, Ohno T. Relationship between oral mucositis and the oral bacterial count in patients with head and neck cancer undergoing carbon ion radiotherapy: A prospective study. Radiother Oncol. 2021 Dec 10;167:65-71. doi: 10.1016/j.radonc.2021.12.010. Epub ahead of print. PMID: 34902372. DOI: 10.1016/j.radonc.2021.12.010

5） Sonis ST. Mucositis: The impact, biology and therapeutic opportunities of oral mucositis. Oral Oncol. 2009 Dec;45(12):1015-20. doi: 10.1016/j.oraloncology.2009.08.006. Epub 2009 Oct 13. PMID: 19828360. DOI: 10.1016/j.oraloncology.2009.08.006

6） McGuire DB, Fulton JS, Park J, Brown CG, Correa ME, Eilers J, Elad S, Gibson F, Oberle-Edwards LK, Bowen J, Lalla RV; Mucositis Study Group of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer/International Society of Oral Oncology (MASCC/ISOO). Systematic review of basic oral care for the management of oral mucositis in cancer patients. Support Care Cancer. 2013 Nov;21(11):3165-77. doi: 10.1007/s00520-013-1942-0. Epub 2013 Sep 10. PMID: 24018908. DOI: 10.1007/s00520-013-1942-0

7） Barasch A, Peterson DE. Risk factors for ulcerative oral mucositis in cancer patients: unanswered questions. Oral Oncol 2003;39(2):91–100. doi: 10.1016/s1368-8375(02)00033-7, PMID: 12509961. DOI: 10.1016/s1368-8375(02)00033-7