

放射線性顎骨壊死に対する治療方針の 実態ならびに有効性に関する研究

研究代表者：国立がん研究センター中央病院 歯科 医員 八岡和歌子

〒104-0054 東京都中央区築地 5-1-1

TEL：03-3542-2511 内線 7311

FAX：03-3542-3815

E-mail：wyatsuok★ncc.go.jp

※「★」記号を「@」に置き換えて下さい。

研究分担者：

上野 尚雄（国立がん研究センター中央病院 歯科 医長）

櫻町 円香（国立がん研究センター中央病院 放射線治療科 医員）

井垣 浩（国立がん研究センター中央病院 放射線治療科 科長）

2023年5月15日 第1版

■試験実施計画書の要約

1. 試験の目的

放射線性顎骨壊死 (osteoradionecrosis : ORN) に対する、治療の実態ならびに有効性を明らかにする。

2. 対象

選択規準

以下の規準を満たす者を対象とする。

全国のがん治療を行う医療機関に勤務する医師、歯科医師。

3. 試験デザイン

試験デザイン

Web (Google Forms®) を用いた質問紙調査のデータを用いた前向き観察研究。

4. 観察・調査項目および評価項目

調査項目

1) 主要評価項目

放射線性顎骨壊死に対する、治療（保存療法・外科療法）の実態ならびに有効性。

2) 副次的評価項目

- ・ 対応している ORN 症例数
- ・ 1 年間の新規 ORN 患者数
- ・ 臨床で使用している ORN ステージング
- ・ ORN の病勢評価方法
- ・ 保存的治療の介入頻度
- ・ 外科療法はどこまで行っているか
- ・ 外科療法を考慮する際の基準
- ・ 保存的治療や保存的治療後に難渋した症例はあるか
- ・ 保存的治療の成功を妨げる要因
- ・ 外科療法や外科療法に難渋した症例はあるか

5. 調査対象

全国のがん治療を行う医療機関に勤務する歯科医師、医師。

6. 試験実施期間

施設の倫理審査委員会(IRB: Institutional Review Board)における承認の上、研究許可日から3年間とする。

目次

1. 研究の目的と意義.....	5
2. 研究の背景と研究計画の根拠.....	5
2.1. 背景.....	5
2.2. 研究計画の根拠.....	5
3. 研究対象者の選定方法.....	6
4. 研究の方法.....	6
5. 研究期間.....	7
6. 研究対象者数.....	7
7. 予測される結果および予測される対象者に対する利益、危険、不利益.....	7
8. 個人情報の保護.....	7
9. インフォームド・コンセント.....	7
10. 倫理面での配慮.....	8
11. 研究倫理審査委員会の承認と実施許可.....	8
12. 研究資金および利益相反.....	8
13. 研究機関の長への報告.....	8
14. 研究に関する情報公開の方法.....	8
15. 研究組織.....	9
15.1. 研究責任者.....	9
15.2. 研究事務局.....	9
15.3. 共同研究者.....	9
16. 研究対象者等及びその関係者からの相談等への対応.....	10
17. 研究により得られた結果等の取扱い.....	10
18. 参考文献.....	10

1. 研究の目的と意義

本研究は、がん治療を行う全国の病院に勤務する医師、歯科医師を対象に、臨床現場の放射線性顎骨壊死に対する治療方針に関する問題点や、現状の把握ならびに改善目的に、webを用いた質問紙調査を行い、そのデータを用いた前方視的解析を実施する。治療の①方針、②有効性に関する実態を検討する。本研究結果を基に、地域や施設の現状に合わせた適切な治療を開発し、かつその有用性の評価を行うことで、治療の均霑化、実装のための具体的な手法を明らかにして、がん患者の治療と生活を口腔から支援する医療体制を作る一助とする。

2. 研究の背景と研究計画の根拠

2.1. 背景

放射線性顎骨壊死

放射線性顎骨壊死は、頭頸部癌に対する放射線治療後の晩発性有害事象で、下顎骨に好発する。発症頻度の報告は様々であるが、約2-22%の頻度で生じ、Watson WLらの報告によると、12.9%とされている。(Watson WL, Am J Roentgenol. 1938)。近年IMRTの普及に伴い罹患率は低下傾向である。しかし、発生すると自然治癒せず、疼痛を伴う骨露出や開口障害が持続するなどQOLを大幅に下げ、難治性である。頭頸部癌の放射線性下顎骨壊死に対する保存的治療としては局所洗浄、腐骨除去、長期抗菌療法、高気圧酸素療法などが挙げられるが、いずれも部分的な効果しか得られず、標準治療とはなっていない。保存的治療が奏効しない場合には下顎区域切除などの外科療法が適応となる。しかし、放射線性顎骨壊死の病期が進行すると、治癒率が低下するとの報告もある。(Notani K, Head and neck. 2003)

実際のがん診療の現場をみると、その治療方針は施設や医療者ごとにばらつきがあり、未だ均てん化がなされていない。標準治療もないため、その質の評価や、より効果的な治療方針に繋がるような研究が急務となっている。

2.2. 研究計画の根拠

放射線性顎骨壊死に対する治療方針については依然として改善の余地がある。この問題の解決のため新たな前向き臨床試験を実施するにあたり、信頼できる実態調査のデータは極めて重要であるが、今までこの領域での報告が乏しいのが現状である。全国のがん治療を行う病院に勤務する医師、歯科医師を対象とした質問紙調査を用いて、放射線性顎骨壊死に対する治療の方針・有効性・安全性について検討を行うことは有用な方法であると考え、本研

究計画を立案するに至った。

3. 研究対象者の選定方法

対象：全国のがん治療を行う医療機関に勤務する医師、歯科医師

除外基準：研究責任者が不相当と判断した者

4. 研究の方法

(研究デザイン)

全国のがん治療を行う医療機関に勤務する医師、歯科医師を対象に、web (Google Forms®) を用いた質問紙調査のデータを用いた前向き観察研究

(主要評価項目)

放射線性顎骨壊死に対する、治療方針の実態ならびに有効性。

(副次評価項目)

- ・ 対応している ORN 症例数
- ・ 1 年間の新規 ORN 患者数
- ・ 臨床で使用している ORN ステージング
- ・ ORN の病勢評価方法
- ・ 保存的治療の介入頻度
- ・ 外科療法はどこまで行っているか
- ・ 外科療法を考慮する際の基準
- ・ 保存的治療や保存的治療後に難渋した症例はあるか
- ・ 保存的治療の成功を妨げる要因
- ・ 外科療法や外科療法に難渋した症例はあるか

(解析方法)

評価票データから、解析対象となるデータを抽出し、データベースを別途作成し、放射線性顎骨壊死に対する治療方針・有効性や問題点を検討するための解析を実施する。抽出されたデータを用いて、前方視的な解析を行う。評価項目は、リッカートスケールが用いられている。リッカートスケールによる指標は、記述統計量を算出する。アンケート調査の記入に要する時間は 10 分程度を見込んでいます。

5. 研究期間

国立がん研究センター中央病院倫理審査委員会 (IRB: Institutional Review Board) における承認の上、研究許可日から 3 年間とする。

6. 研究対象者数

対象者数：がん治療を行う全国の医療機関に勤務する医師、歯科医師 400 名程度

7. 予測される結果および予測される対象者に対する利益、危険、不利益

質問紙調査であり、大きな不利益にはつながらないと考えるが、Web を用いた質問紙調査の入力は時間的な回答者の負担を伴う。そのため、回答時間は 10 分以内を目安とし、できるだけ負担が生じないよう配慮を行った。本研究の調査への協力は自由意志によるものとし、調査研究に対して研究目的や方法、結果の処理について依頼文書を用いて説明する。Web を用いた質問紙調査への協力については、入力回答頂くことでの了承を得る旨説明する。調査は無記名をし、個人が特定されないよう配慮する。同意を得た対象者のみ、施設名を回答頂く。また、調査への協力の有無による不利益を被ることがないこと、調査結果は研究の目的以外には使用しないこと、データの管理は記号化、数値化などの方法をとることにより個人が特定されないよう十分配慮する旨、文書で説明する。

8. 個人情報の保護

データベースへのアクセスはパスワードで管理され不正アクセスを防止している。この研究が終了したのち、解析用データベースのファイルはパスワードで保護されたコンピュータ内に保存し、論文発表されたデータの検証が求められる場合などに備え保存し、廃棄する場合は個人情報の取扱に注意して廃棄する。データの保管期限は研究終了から 10 年または論文の公表から 10 年のどちらか遅い方とする。

9. インフォームド・コンセント

本研究は「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」第 5 章第 12 の 1 の(2)に基づきインフォームド・コンセントは受けない。国立がん研究センター公式ホームページ内に、本研究の研究概要を公開し、研究対象者に拒否出来る機会を保障することで、倫理的配慮を徹底する。患者やその関係者から本研究に関する相談があった場合には、原則として研究者（研究責任者、研究事務局）が対応にあたる。問い合わせ窓口は国立がん研究センターホームページ

ページ上の研究概要に掲載する。本研究は、介入を行わず人体から取得された試料を用いないが、要配慮個人情報を取得して研究を実施するため、「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」に基づき、研究対象者から適切な同意を受ける。具体的には、研究の概要を説明した電磁的文書（説明文書の簡易版、別紙）をアンケート用紙とともに配布し、ウェブ画面上に調査協力への同意に関するチェックボックスを設け、クリックがされたことをもって適切な同意が取得されたものとする。

10. 倫理面での配慮

本研究を実施するにあたり、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」の倫理的原則を遵守して、参加者の人権、福祉および安全を最大限に確保する。

11. 研究倫理審査委員会の承認と実施許可

本研究の実施にあたっては、国立がん研究センター研究倫理審査委員会による審査・承認後、理事長の研究許可を得て実施される。

12. 研究資金および利益相反

本研究は特定の研究資金はない。研究者の利益相反に関しては、利益相反の有無や内容にかかわらず、研究者が国立がん研究センター利益相反委員会に報告し、同委員会は利益相反管理規定に基づき管理を行う。

13. 研究機関の長への報告

実施状況報告書を1年に1回提出し、その年に発表した学会や論文等の実績を報告する。

14. 研究に関する情報公開の方法

研究結果の公表は研究責任者、事務局、共同研究者の協議に基づくしかるべき発表者が、論文発表及び学会発表の形で実施する。すべての共著者は投稿前に論文内容を供覧し、発表内容に合意したもののみとする。

15. 研究組織

15.1. 研究責任者

八岡 和歌子

国立がん研究センター中央病院 歯科 医員

〒104-0054 東京都中央区築地 5-1-1

TEL : 03-3542-2511

FAX : 03-3542-3815

E-mail : wyatsuok@ncc.go.jp

15.2. 研究事務局

八岡和歌子

国立がん研究センター中央病院 歯科 医員

〒104-0054 東京都中央区築地 5-1-1

TEL : 03-3542-2511

FAX : 03-3542-3815

E-mail : wyatsuok@ncc.go.jp

15.3. 共同研究者

上野 尚雄 (国立がん研究センター中央病院 歯科 医長)

〒104-0045 東京都中央区築地 5-1-1

櫻町 円香 (国立がん研究センター中央病院 放射線治療科 医員)

〒104-0045 東京都中央区築地 5-1-1

井垣 浩 (国立がん研究センター中央病院 放射線治療科 科長)

〒104-0045 東京都中央区築地 5-1-1

16. 研究対象者等及びその関係者からの相談等への対応

研究対象者等及びその関係者からの相談については、下記相談窓口にて対応する。相談は原則として電話で行うこととし、研究責任者が責任をもって対応する。

(相談窓口) 国立がん研究センター中央病院 歯科 〒104-0045 東京都中央区築地 5-1-1

TEL : 03-3542-2511 (代表) 研究責任者 : 八岡和歌子

17. 研究により得られた結果等の取扱い

質問紙調査であり、本研究の実施に伴い、研究対象者等の健康や生命に関する重要な所見が見つかる可能性はない。

18. 参考文献

1. Watson WL, Scarborough JE. Osteoradionecrosis in intraoral cancer. Am J Roentgenol. 1938;40:524-534.
2. Notani K, Yamazaki Y, Kitada H, Sakakibara N, Fukuda H, Omori K, Nakamura M. Management of mandibular osteoradionecrosis corresponding to the severity of osteoradionecrosis and the method of radiotherapy. Head Neck. 2003; 25(3):181-186.

資料 質問紙調査票

・よろしければ教えてください。

・ご所属されている施設名 ()

・ご専門

1. 歯科医師
2. 医師

・臨床で放射線骨壊死（以下 ORN）の症例に対応していますか。

1. はい
2. いいえ

・はいと答えた方にお聞きします。現在、対応している症例はおおよそ何症例ですか。

1. 10 例未満 (例)
2. 10～20 例
3. 20 例以上

・はいと答えた方にお聞きします。1 年間の新規 ORN 患者数はおおよそ何症例ですか。

1. 10 例未満 (例)
2. 10～20 例
3. 20 例以上

・臨床で使用している ORN ステージング（複数回答可）

1. Notani 分類

2. CTC-AE
3. LENT SOMA
4. RTOG
5. MRONJ のステージングを流用
6. その他（自由記載）

・ORN の病勢評価方法（複数回答可）

1. パノラマ X 線
2. CT
3. MRI
4. 骨シンチグラフィ
5. PET-CT
6. 骨露出の程度、
7. 腐骨形成の程度
8. 疼痛の程度
9. 血沈
10. その他（自由記載）

・保存的治療の内容（複数回答可）

1. 口腔ケア
2. 局所洗浄
3. 抗菌薬投与
4. 高気圧酸素療法（レジメン（気圧、時間/回、回数など）もよろしければ教えてください）
5. 炎症性組織搔爬
6. その他（自由記載）

・保存的治療の介入頻度

1. 1回/2週
2. 1回/月
3. 1回/3か月
4. その他（自由記載）

・本来であれば外科療法の適応と思われるが、全身状態等の問題で、保存的治療の方針とした症例はありますか？

1. はい ・ほぼ全例 ・半数くらい ・2-3割程度
2. いいえ

3. その他（自由記載）

・外科療法はどこまで行っているか（複数回答可）

1. 腐骨除去
2. 下顎辺縁切除
3. 下顎区域切除
4. その他（自由記載）

・外科療法を考慮する際の基準（複数回答可）

1. 全身状態や年齢
2. 原疾患の病期やコントロール状況
3. 疼痛などによる QOL の低下
4. 保存的治療で効果が得られない
5. 病的骨折や皮膚瘻を生じている
6. 下歯槽管レベル以下の顎骨壊死
7. その他（自由記載）

・保存的治療や保存的治療後に難渋した症例はありますか？（複数回答可）

1. 術後感染や瘻孔形成などの合併症
2. QOL 低下
3. ORN 再発
4. その他（自由記載）

・保存的治療の成功を妨げる要因について

保存的治療で感染制御ができていても、治療に難渋する症例の経験はありますか？

1. はい
2. いいえ
3. その他（自由回答）

・外科療法や外科療法に難渋した症例はありますか？（複数回答可）

1. 術後感染や瘻孔形成などの合併症
2. QOL 低下
3. ORN 再発
4. その他（自由記載）

・その他 ORN に関して何かございましたらご記載お願い致します。

(

)

ご回答、ありがとうございました。

【表紙】

令和5年5月15日（第1.0版）

放射線性顎骨壊死に対する治療方針の 実態ならびに有効性に関する研究へ ご協力をお願い

研究課題名：「放射線性顎骨壊死に対する治療方針の実態
ならびに有効性に関する研究」
へのご協力をお願い

1. 臨床研究と、この説明文書について

病気の診断や治療の方法の開発のためには多くの研究が必要です。当院も医学の発展に貢献するため、さまざまな研究に積極的に取り組んでいます。今回ご説明するのは、放射線性顎骨壊死の治療についての現状を調査するために、がん治療に携わる病院で勤務されている医師、歯科医師の方々を対象にし、アンケート調査を行う研究についてです。この説明文書は、この研究の内容を理解して、参加するかどうかを考えていただくためにご用意しました。分からないことなどがありましたら、なんでも研究責任者にご質問下さい。この研究を実施するにあたっては、医学の発展に役立つかどうかについて国立がん研究センター研究倫理審査委員会で審査され、承認を受け、研究機関の長の許可を受けています。また、その際、国の定めた倫理指針に従って計画された研究であることも審査されています。

2. 参加の自由について

- ・本調査は、皆さまの自由意志を尊重しております。研究にご理解いただいた上で、ご協力下さい。
- ・本調査の回答の所要時間は、10分程度です。
- ・調査に参加しなくても、また調査を途中でやめても、不利益を被ることはありません。
- ・調査にご協力頂ける方は、はじめの質問で「同意します」をご選択下さい。なお、この研究に参加しない場合でも、あなたはなんら不利益を受けません
- ・お答えになりたくない質問には、無理に回答頂く必要はありません。回答を中断することも可能です。その場合も、あなたはなんら不利益を受けません。

3. この臨床研究の対象となる方

本臨床研究は、全国のがん治療を行う医療機関に勤務する医師、歯科医師の方を対象とします。

4. この臨床研究の意義と目的について

本調査は、放射線性顎骨壊死(osteoradionecrosis : ORN)に対する、治療の実態ならびに有効性を明らかにすること目的としております。調査の結果は、地域や施設の現状

に合わせた適切な治療を開発し、かつその有用性の評価を行うことで、治療の均霑化、実装のための具体的な手法を明らかにして、がん患者の治療と生活を口腔から支援する医療体制を作る一助とするための研究に役立てられます。

5. この臨床研究の方法

本研究して実施するアンケートに要する時間は約 10 分です。ご回答を記入したアンケート用紙を、同封の返信用封筒を用いてご返送下さい。

6. 研究参加により予想される利益と不利益

本研究に参加することで、あなたに直接的な利益はありませんが、本研究の成果が新たな治療法の開発につながり、将来世代の患者が恩恵を受ける可能性があります。

本研究に参加することによる不利益としては、アンケート回答による拘束時間（10 分程度）が生じることです。

7. 臨床研究全体の実施予定期間

この臨床研究は研究開始日より 2026 年 3 月まで行う予定です。

8. 費用負担と謝礼の支払いについて

この臨床研究に参加していただくことにより、あなたに特別な費用負担が発生することはありません。また、謝礼等も支払われません。

9. 健康被害が発生した場合の対応・補償について

この臨床研究により、予測できなかった重い副作用などの健康被害が生じることは想定されません。

10. 個人情報の保護について

この臨床研究にご参加いただいた場合、【アンケート結果】など、この研究に関するデータは、容易に個人を特定できないように記号化した番号により管理され、あなたの個人情報を個人が特定できる形で使用することはありません。

11. 試料・情報の取扱いについて

今回の臨床研究において、あなたに提供して頂いたアンケート結果のデータはとても貴重なものであり、この研究が終わった後も保管しておけば、将来新たな研究成果を生み出す可能性があります。そのため、この研究で用いたアンケート結果のデータを将来の医学的研究のために使うことに同意いただけた方は、研究終了後も当院で大切に保管させていただきます。新たな研究に用いる際には、あらためて研究計画書を作成し、研究倫理審査委員会の承認を受けた上で行います。

12. この臨床研究の結果の公表と返却について

この臨床研究から得られた結果は、医学関係の学会や医学雑誌などで公表いたします。発表に際しあなたのお名前など個人を特定できる情報を使用することはありません。

13. この臨床研究の資金と利益相反について

1) 「利益相反」の説明

臨床研究における利益相反とは、研究者が企業等から経済的な利益（謝金、研究費、株式等）の提供を受け、その利益の存在により臨床研究の結果に影響を及ぼす可能性がある状況のことをいいます。

2) 利益相反の有無および内容説明に関する記載

本研究は、【国立がん研究センター中央病院希少がんグラントⅡ】を資金源として実施します。この他に、特定の団体からの資金提供や薬剤等の無償提供などは受けておりませんので、研究組織全体に関して起こりうる利益相反はありません。

3) 利益相反の管理方法に関する記載

研究者の利益相反の管理は、国立がん研究センター利益相反委員会が行っていますので、詳細をお知りになりたい場合は、担当医までお問い合わせください。

14. 研究組織・連絡先

この臨床研究について何か知りたいことや、何か心配なことがありましたら、担当医に遠慮なくおたずね下さい。（また、臨床研究終了後の結果についてお知りになりたい方も担当医におたずね下さい。）

八岡和歌子

国立がん研究センター中央病院 歯科 医員

〒104-0054 東京都中央区築地 5-1-1

TEL : 03-3542-2511 (代)