

平成 30 年 6 月 14 日現在

機関番号：11301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2017

課題番号：26462832

研究課題名(和文) 口腔粘膜のびらん・潰瘍病変における抗原提示能とオートファジー解析による治療創生

研究課題名(英文) Therapeutic innovation in oral mucosal lesions with erosion and ulcer by analyzing antigen presenting ability and autophagy

研究代表者

菅原 由美子 (Sugawara, Yumiko)

東北大学・大学病院・助教

研究者番号：30235866

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,900,000円

研究成果の概要(和文)：口腔扁平苔癬はびらん・潰瘍病変を呈する場合もある慢性炎症性の難治性疾患である。病因は細胞免疫異常の関与が示唆されているが詳細は不明である。セファランチンはタマサキツツラフジ抽出アルカロイド成分の一つで、薬理作用として血液幹細胞増加作用、免疫賦活作用、抗アレルギー作用、副腎皮質ホルモン産生増強作用、末梢循環改善作用などがあげられている。本研究では、セファランチン投与における口腔扁平苔癬の効果を検索した。全ての臨床診断型、臨床症状および病変部位において改善が認められ、長期投与により改善率は有意に上昇した。総合的安全性評価においても中等度以上の有害事象は認められずセファランチンの安全性が示された。

研究成果の概要(英文)：Retrospective study was performed at 12 facilities on efficacy and safety of Cepharanthin (CEP) long-term use for the patient with oral lichen planus (OLP). The degree of the severity classified to, before and after 4weeks and 6 months and at the end point of the CEP use was assessed. The mean dosage period of the CEP use was 415 days, and the daily average dosage was 11.6mg. The high improvement rate was accepted in almost all clinical types and the location of the lesions by CEP use. Long-term use showed the higher efficacy for improving OLP. On the other hand, the dosage of CEP showed no significant difference for the improvement of OLP. High improvement rate was recognized even in the case without steroid use. Finally, eighty percent of the OLP cases showed significant efficacy, in addition, there was no significant adverse events due to the side effects. Thus, CEP use is considered to have significant efficacy for the treatment of OLP without side effects.

研究分野：口腔診断学

キーワード：口腔粘膜 びらん・潰瘍病変 口腔扁平苔癬 抗原提示能 オートファジー 治療法

1. 研究開始当初の背景

口腔扁平苔癬は慢性炎症性の難治性疾患であり、患者は不快症状や摂食痛のため日常生活に支障をきたすこともある。病因は細胞免疫異常の関与が示唆されているが詳細は不明である。

セファランチンはタマサキツツラフジ抽出アルカロイド成分の一つで、薬理作用として血液幹細胞増加作用、抗アレルギー作用、副腎皮質ホルモン産生増強作用、末梢循環改善作用などがあげられている。口腔粘膜の炎症性病変である口腔扁平苔癬においても、抗炎症作用のあるセファランチン投与による治療例は多数報告されているが、長期投与による有効性および安全性についての十分な検討はなされていない。

2. 研究の目的

そこで本研究では、口腔扁平苔癬の治療におけるセファランチンの長期投与の効果について多施設による後方視的調査を行い、症状の改善度、治療の安全度および有用度について検討を行った。

3. 研究の方法

(1) 対象および調査方法

12 共同研究施設において、2008 年 7 月から 2013 年 6 月までに臨床および病理組織学的に口腔扁平苔癬と診断され、セファランチンを 4 週以上投与された患者 80 例を対象とした。

口腔扁平苔癬の診断は、Andreasen による臨床診断分類および WHO の組織診断基準を用いて行い、病変の部位についても調査した。

口腔扁平苔癬に対するセファランチンの投与経路は経口または静脈投与とし、投与量は投与期間中の 1 日平均総量とした。

また、調査期間中に口腔扁平苔癬の治療を目的としてセファランチンと併用された全ての薬剤についても調査した。

(2) 評価方法

臨床経過の評価は、口腔扁平苔癬の病態を潰瘍、白斑、疼痛、紅斑の症状別に重症度分類を行い、各評価時期における重症度変化について症状別改善度

として評価した。安全度の評価基準については、有害事象共通用語基準 NCI の CTCA を用いて行った。有用度の総合評価については、神木ら、佐木らによる調査項目と評価方法を参考に行った。

評価時期は、原則としてセファランチン投与開始 4 週後、6 か月後（投与期間が 6 か月に満たない場合は投与終了時）および投与期間 6 か月以上の場合は投与終了時とした。

(3) 評価項目

重症度の分類

重症度は潰瘍、白斑、疼痛、紅斑の各症状を重症度 0 ~ 3 の 4 段階に分類した。

症状別改善度の基準

改善度は、1)の重症度分類に応じて評価した。すなわち、投与前と評価時期の重症度変化について、著明改善(3)、改善(2)、やや改善(1)、不変(0)、悪化(-1)の 5 段階に点数評価し、やや改善以上を改善ありと判定した。

総合改善度

b)の各症状別改善度を総合的に判断して、臨床症状の総合改善度とした。

安全度基準

安全度は NCI の CTCA により、Grade1 から Grade4 の 4 段階で点数評価を行い、Grade1 (有害事象なし、または軽度の有害事象あり)を安全性に問題なしとした。

有用度

有用度は改善度と安全度より総合的に判定した。すなわち、総合改善度の評価点数に 4)安全度の評価点数を加え、きわめて有用(3)、有用(2)、やや有用(1)、どちらともいえない(0)、有用性なし(-1)の 5 段階に評価し、やや有用以上を有用性ありとした。

統計的解析法

調査表の回収は第三者機関を通して原資料との照合を行い、データの正確性及び品質を確保した。統計解析は各集計項目の記述統計量を算出し、2 群間比較については Fisher の直接確率法、分布については

²検定を用い、有意水準は両側 5%とした。

本研究は東北大学大学院歯学研究科研究倫理委員会の承認を得て行った。また、他の共同研究施設においても各々が所属する研究機関の研究倫理委員会の承認を得て行った。

4. 研究成果

(1) 患者背景

対象症例

対象症例は 80 例で、性別では男性 22 例、女性 58 例、平均年齢は男性 63.1 歳 ± 6.5、女性 59 歳 ± 12.2 であった。

臨床診断型

Andreasen の分類を用いた臨床診断型では、網状型が 43 例 (54%) と最も多く、次いで潰瘍・びらん型 22 例 (28%)、紅斑型 14 例 (18%)、斑状型 11 例 (14%)、丘疹型 2 例 (3%)、水疱型は認められなかった。網状型と斑状型および丘疹型を白色型、潰瘍・びらん型と紅斑型および水疱型を紅色型と 2 型に分類すると、白色型 56 例 (70%)、紅色型 34 例 (43%) で白色型が紅色型より多くみられた。

病変部位

病変部位別については、頬粘膜の両側 38 例 (48%)、頬粘膜の片側 30 例 (38%)、歯肉 24 例 (30%)、舌 9 例 (11%)、口唇 5 例 (6%)、口蓋 1 例 (1%) であり、片側および両側性ともに頬粘膜に最も多くみられた。

投与内容

セファランチンの投与については、1 日量は平均 11.6mg ± 10.2、投与期間は平均 415 日 ± 358、総投与量は平均 5,073mg ± 6,734 であった。

併用薬剤

併用薬剤の有無については、セファランチン単独は 2 例 (2.5%) のみであり、併用薬剤 1 種類が 27 例 (33.8%)、併用薬剤が 2 種類以上は 51 例 (63.7%) であった。

併用薬剤としてはステロイド外用剤が最も多く用いられていた。ステロイド外用剤の内訳は、デキサメタゾン口腔用軟膏が 44 例 (64%)、トリアムシノ

ロンアセトニド口腔用軟膏が 12 例 (17%) と口腔用軟膏が大半を占めていた。

ステロイド剤以外の主な併用薬剤としては、アズレンスルホン酸ナトリウム水和物を成分とした含嗽剤が最も多く 63 例 (79%)、次いでジメチルイソプロピルアズレン軟膏 31 例 (39%)、抗真菌剤のアムホテリシン B シロップ 14 例 (18%)、ビタミン A 製剤 9 例 (11%)、エトレチナート 4 例 (5%) であった。

(2) 症状別改善度

潰瘍の状態および大きさ、白斑の大きさ、疼痛、紅斑の各症状の重症度変化から点数評価した症状別改善度を表 10 に示した。潰瘍の状態および大きさについての改善率はそれぞれ 40% および 35% であったが、白斑の大きさ、疼痛では共に改善率が 63%、紅斑では 68% の改善率を示した。

(3) 総合改善度

投与期間

投与期間による改善率は 4 週間では 50%、24 週間では 74%、投与終了時では 80% と長期投与により改善率は有意に向上した。

投与量

セファランチンの 1 日投与量別に改善率を比較すると、2~6mg 群と 11~30mg 群で改善率はともに 80% と高く有意差はなかった。

臨床診断型

臨床診断型別の改善率は、網状型 79%、斑状型 73%、丘疹型 50% で、白色型では改善率は 77% であった。一方、潰瘍・びらん型の改善率は 77%、紅斑型 86% で、紅色型では改善率は 79% と臨床診断型による有意差は無く、50% 以上の高い改善率を認めた。

病変部位

病変部位別の改善率は、頬粘膜 (両側) で 76%、頬粘膜 (片側) 87%、歯肉 83%、舌 44%、口唇 80%、口蓋 100% と舌以外の部位では 76% 以上の高い改善率を認めた。

ステロイド剤併用

セファランチンとの併用薬剤ではステロイド剤が最も多かったが、ステロイド剤の併用有無による改善率は、併用なしで86%、併用ありで78%と改善率に有意差は無く、ステロイド併用なしでも高い改善率を認めた。

(4) 安全度

有害事象

セファランチンとの関連性が否定できない有害事象は8例(8.8%)に認められた。その内訳は胃腸障害4例(胃痛2、胃もたれ1、吐き気1)、皮膚障害2例(皮疹1、多毛症1)、神経系障害1例(頭痛)、血管障害1例(めまい)が認められたが、いずれもGrade2以下であり、重篤な有害事象は認められなかった。今回の有害事象については、既にセファランチンの添付文書中に記載されていた。

投与期間

総合的な安全度評価については、4週では95%、24週では100%、投与終了時では97%の安全率であり、長期投与においても中等度以上の有害事象は認められず、100%に近い安全率であった。

(5) 有用度

総合改善度と安全度から評価された有用率は、4週で52%、24週では70%、投与終了時では80%と、4週に比し24週および投与終了時の有用率が高かった。長期投与により有用率は有意に上昇した。

考察

口腔扁平苔癬は、口腔粘膜に網状ないし斑状の白色病変を形成し、軽度の角化異常を伴い慢性に経過する炎症性病変である。病変は時に潰瘍やびらんを伴うため、患者は不快症状や摂食痛を生じ、日常生活に支障をきたすこともある難治性の疾患である。病因および発症機序については不明な点が多く、治療は長期間を要する場合が多いが確立された治療法は未だに無い。ステロイド剤による局所療法が一般的であるが、ステロイド剤の長期使用には副作用を伴う場合があり考慮が必要である。即ち、ステロイド剤を局所に継続して使用することにより感染症を合併することがある。その多くは口腔カンジダ症で

あるが、症状によってはステロイド剤の局所使用を一時的に中止しなければならない。また、ステロイド剤は創傷治癒遅延作用があるため、口腔粘膜の萎縮や難治性潰瘍の形成には十分に注意を払う必要がある。さらに、長期の継続使用により、治療抵抗性を生じやすい。また、稀ではあるが悪性化も考慮しなければならない。したがって、安全で治療効果が高く、長期間にわたり持続的に使用できる治療薬が必須である。

セファランチンは口腔粘膜の炎症性病変に対しても抗炎症作用があり、口腔扁平苔癬の治療においてセファランチン投与による治療例は多数報告されている。しかしながら、口腔扁平苔癬に対する長期投与による有効性および安全性についての十分な検討はなされていない。このような状況から、本研究では口腔扁平苔癬に用いられるセファランチンの使用実態について、多施設における共同研究として後方視的に調査し、口腔扁平苔癬治療指針の一助とすることを目的とした。本研究により、根治的治療法が確立されていない口腔扁平苔癬の治療において、セファランチン長期投与の有用性と安全性が証明できた。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文](計7件)

A retrospective multi-institutional study on the clinical categorization and diagnosis of oral lichen planus.

Ito D, Sugawara Y, Jinbu Y, Nakamura S, Fujibayashi T, Maeda H, Hasegawa H, Saku T, Tanaka A, Komiyama K. JOMSMP. 2017; 29:

452-457. DOI:10.1016/j.ajoms.2017.03.010.

査読有。

Diagnostic performance of MR imaging of three major salivary glands for Sjögren's syndrome.

Kojima I, Sakamoto M, Iikubo M, Kumamoto H, Muroi A, Sugawara Y, Satoh-Kuriwada S, Sasano T. Oral Diseases. 2017; 23: 84-90, DOI:10.1111/odi.12577.

査読有。

口腔扁平苔癬(びらん型)に対す口腔衛管理の実

際 .

村野 好、神部芳則、井上千恵子、森 良之、菅原由美子、笹野高嗣 . 日本口腔内科学会雑誌 23、40-45、2017 . 査読有。

口腔扁平苔癬に対する Cepharanthine の臨床効果に関する後方視的多施設共同研究 .

菅原由美子、神部芳則、笹野高嗣、草間幹夫、森良之、北川善政、高橋哲、杉山芳樹、福田雅幸、川又均、柴田敏之、植野高章、岸本裕充、飯田征二、中村典史、杉浦 剛 .

日本口腔内科学会雑誌 22 (2) , 59 - 67、2016 . 査読有。

日本口腔内科学会および日本臨床口腔病理学会 共同事業

口腔扁平苔癬全国調査に基づいた病態解析および診断基準・治療指針の提案 .

小宮山一雄、伊東大典、神部芳則、菅原由美子、中村誠司、藤林孝司、朔 敬、田中昭男、長谷川博雅、前田初彦 .

日本口腔内科学会雑誌 21(2)、49-57、2015 . 査読有。

Increased interleukin-18 in the gingival tissues evokes chronic periodontitis after bacterial infection .

Yoshinaka K, Shoji N, Nishioka T, Sugawara Y, Hoshino T, Sugawara S, Sasano T .

Tohoku J Exp Med. 2014; 232(3): 215-22. 査読有。

頭頸部癌放射線治療患者における口腔カンジダ菌種を指標とした口腔ケアの評価 .

斎藤美紀子、菅原由美子、勝良剛詞、林 孝文、笹野高嗣 .

日本口腔診断学会雑誌 27(1)、1-6、2014 . 査読有。

[学会発表] (計 15 件)

合同シンポジウム 1 『歯科に適応のない薬剤をどうするか』口腔粘膜疾患の治療薬における現状と展望 .

菅原由美子 .

第27回日本口腔内科学会・第30回日本口腔診断学会合同学術大

会 (2017年9月8日,札幌).

シンポジウム 1 「歯科薬物療法の現状と課題
口腔の痛みに対する薬物治療」

口腔粘膜疾患による疼痛症状への対処法 .

菅原由美子 .

第 37 回日本歯科薬物療法学会

(2017年6月16日,名古屋).

抗 BP180 抗体検査が陰性であった粘膜類天疱瘡の 2 症例 .

菅原由美子、熊本裕行、笹野高嗣 .

第55回日本口腔科学会北日本地方部会・第43回日本口腔外科学会北日本支部学術集会

(2017年5月27日,函館).

シェーグレン症候群における唾液腺 MR imaging の診断精度 - 正診率 83% の高空間分解能 3D MR sialography - .

小嶋剛徳、阪本真弥、飯久保正弘、熊本裕行、室井 梓、菅原由美子、佐藤しづ子、笹野高嗣 .

第26回日本口腔内科学会・第29回日本口腔診断学会合同学術大会 (2016年9月9日,岡山) .

口腔扁平苔癬(びらん型)に対する口腔ケアの実際 .

村野好、神部芳則、井上千恵子、森 良之、菅原由美子、笹野高嗣 .

第26回日本口腔内科学会・第29回日本口腔診断学会合同学術大会 (2016年9月9日,岡山) .

Two-type classification of OLP from a nationwide survey in Japan .

Komiyama K, Ito D, Jinbu Y, Sugawara Y, Nakamura S, Fujibayashi T, Saku T,

Tanaka A, Hasegawa H, Maeda H .

AAOM 2016 (The American Academy of Oral Medicine) (April 8, 2016, Atlanta) .

口腔粘膜疾患に対する細胞診 .

室井 梓、菅原由美子、及川麻理子、熊本裕行、佐々木優、笹野公伸、佐々木啓一 .

第 105 回日本病理学会

(2016年5月11日,仙台) .

口腔扁平苔癬における組織診断と細胞診断の比較検討 .

菅原由美子、及川麻理子、今野かおり、三浦弘守、渡辺みか、熊本裕行、笹野高嗣 .

第70回日本口腔科学会

(2016年4月16日, 福岡).

シェーグレン症候群に関連した肥厚性硬膜炎の1症例.

菅原由美子、古内壽、熊本裕行、笹野高嗣.

日本歯科放射線学会第20回臨床画像大会 (2015年10月24日, 福岡).

口腔扁平苔癬治療におけるセファランチン®投与例に対する臨床効果および有害事象の多施設・後方視的共同研究.

菅原由美子、神部芳則、笹野高嗣、草野鉄夫、森良之、北川善政、高橋哲、杉山芳樹、福田雅幸、川又均、柴田敏之、植野高章、岸本裕充、飯田征二、中村典史、杉浦剛.

第25回日本口腔内科学会

(2015年9月19日, 大阪).

口腔扁平苔癬全国調査に基づいた病態解析および診断基準・治療指針の提案.

小宮山一雄、伊東大典、神部芳則、菅原由美子、中村誠司、藤林孝司、朔敬、田中昭男、長谷川博雅、前田初彦.

第25回日本口腔内科学会

(2015年9月18日, 大阪).

口腔扁平苔癬を合併したGood症候群の1例.

菅原由美子、熊本裕行、笹野高嗣.

第69回日本口腔科学会

(2015年5月15日, 大阪)

シンポジウムテーマ「扁平苔癬を再考する」.

田中昭男、小宮山一雄、菅原由美子、伊藤大典、神部芳則、藤林孝司、中村誠司、朔敬、長谷川博雅、前田初彦.

第69回日本口腔科学会

(2015年5月14日, 大阪)

口腔扁平苔癬に関する2学会共同調査研究でのOLP委員会の経過報告.

藤林孝司、菅原由美子、伊藤大典、神部芳則、中村誠司、小宮山一雄、朔敬、

長谷川博雅、前田初彦、田中昭男.

第27回日本口腔診断学会・第24回日本口腔内科学会合同学術大会

(2014年9月20日, 福岡).

口腔扁平苔癬に関する2学会共同調査研究でのOLP委員会の経過報告.

小宮山一雄、菅原由美子、伊藤大典、神部芳則、藤林孝司、中村誠司、朔敬、長谷川博雅、前田初彦、

田中昭男.

第25回日本臨床口腔病理学会

(2014年8月29日, 新潟).

[図書](計1件)

神部芳則、笹野高嗣 編著: 臨床家のための口腔疾患診断トレーニングブック.

検査所見 その他の主な検査 (pp. 21-24).

菅原由美子.

症例 (pp. 66-69, pp. 74-81, pp. 90-93, pp. 98-109, pp. 118-120).

菅原由美子、笹野高嗣.

医歯薬出版株式会社 2018.

[産業財産権](計0件)

出願状況(計0件)

取得状況(計0件)

[その他]

なし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

菅原 由美子 (SUGAWARA, Yumiko)

東北大学・大学病院・助教

研究者番号: 30235866

(2) 研究分担者

笹野 高嗣 (SASANO, Takashi)

東北大学・歯学研究科・教授

研究者番号: 10125560

菅原 俊二 (SUGAWARA, Shunji)

東北大学・歯学研究科・教授

研究者番号: 10241639

西岡 貴志 (NISHIOKA, Takashi)

東北大学・歯学研究科・助教

研究者番号: 50641875