

平成 30 年 6 月 19 日現在

機関番号：33902

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2014～2017

課題番号：26861848

研究課題名(和文)造血幹細胞移植における口腔管理及び慢性口腔GVHDの病態解明に関する検討

研究課題名(英文)Elucidation of pathological condition of oral cavity management and chronic oral GVHD in hematopoietic stem cell transplantation

研究代表者

佐久間 英規 (SAKUMA, Hidenori)

愛知学院大学・歯学部・非常勤講師

研究者番号：60453065

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,900,000円

研究成果の概要(和文)：造血幹細胞移植時の口腔粘膜障害の重症度を軽減する因子として専門的口腔清掃が選択され、移植時の口腔ケアの有用性が証明された。また口腔慢性GVHD患者の口腔粘膜について蛍光観察法で検討したところ、口腔粘膜症状が改善したと評価した症例を蛍光観察法で評価すると炎症が残存している可能性が示唆された。またNIH OMSと口唇組織の病理組織所見とは関連性を認めたが、小唾液腺組織とは関連性は認めなかった。HPV感染を示唆する免疫染色P16の検討については、口腔慢性GVHDの口唇組織、小唾液腺組織で陽性例が多く、HPV感染と口腔慢性GVHDの病態と何らかの関連性があることが示唆された。

研究成果の概要(英文)：Professional oral cavity cleaning was selected as a factor to alleviate the severity of oral mucosal damage at the time of hematopoietic stem cell transplantation and the utility of oral care at the time of transplantation was proved. The oral mucosa of patients with oral chronic GVHD was examined by fluorescence observation method and it was suggested that inflammation may remain if the case evaluated that oral mucosa symptoms were improved by fluorescence observation method. The relationship between NIH OMS and histopathological findings of lip tissue was found, but it was not related to small salivary gland tissue. Immunostaining suggesting HPV infection The study of P16 was positive in oral chronic GVHD lip tissues and small salivary gland tissues, suggesting that there is some association between HPV infection and the pathology of oral chronic GVHD.

研究分野：口腔内科

キーワード：造血幹細胞移植 口腔慢性GVHD 口腔管理 専門的口腔清掃

1. 研究開始当初の背景

(1)造血幹細胞移植は強力な前処置による拒絶防止と腫瘍細胞や病的細胞の根絶、枯渇した造血・免疫能の再建を目的とする根治的な置換療法である。ドナーと患者の関係により、自家移植、同系移植、同種移植があり、造血幹細胞の起源により骨髄移植、末梢血幹細胞移植、臍帯血移植がある。それぞれの長所、短所が存在するため、原疾患、患者の状態、ドナーの状態などの条件を考慮して選択している。その適応患者は急速に増大している。現在では高齢者の移植も可能になってきた。移植時の口腔粘膜障害はほぼ100%の患者に認められる。患者が高齢化することによって、口腔内環境が大きな問題となってきた。高齢者は齲蝕、歯周炎、根尖性歯周炎の罹患率が高く、移植前の口腔処置で苦慮することが多い。

(2)造血幹細胞移植患者の生存期間が延長することにつれて、移植後のGVHDが問題になってきた。GVHDは急性、慢性に分類されている。急性GVHDは、移植後100日以内に発症、慢性GVHDは100日以降に発症するといわれていたが、現在は移植後の日数のみでは分類していない。急性GVHDは同種造血幹細胞移植後早期にみられる皮疹・黄疸・下痢を特徴とする症候群で、移植片の宿主に対する免疫学的反応によるものと定義される。急性GVHDの口腔内症状は、前処置での口腔粘膜炎との鑑別が困難であり、診断基準からは除外されている。慢性GVHDはNIH consensus development projectが提唱した診断基準を用いて診断する。慢性GVHDの口腔内症状は患者のADLを大きく損なっており大きな問題になっている。口腔内症状として口腔粘膜のlichen planus様病変とleukoplakia(過剰角化)、口および周囲皮膚の硬化性変化)はdiagnosticであるが、特にleukoplakiaは二次がん(扁平上皮癌)との鑑別を要するため定期的な生検が勧められる。感染症(単純ヘルペス、パピローマウイルス、真菌)、局所ステロイドによる病変とも鑑別を要する。慢性GVHDに対する治療は全身療法として最初に行われる一次治療と抵抗性の場合の二次治療、および局所療法、支持療法に分けられる。慢性GVHDは口腔内の症状に合わせて局所療法主体で対応しているしかない状況である。口腔慢性GVHDの診断では口唇生検を行うことがあるが、粘膜に浸潤しているのはT細胞主体で、また発症機序にIL-18の関与が示唆されている。IL-18はTh1反応とTh2反応を促進する唯一のサイトカインで、急性GVHDはTh1が、慢性GVHDではTh2が優位であるといわれている。

2. 研究の目的

(1)造血幹細胞移植患者の口腔内に状況、移植時の口腔有害事象、移植後の口腔内の状況について検討し、口腔有害事象を軽減される対応を検討する。

(2)造血幹細胞移植前の歯科処置の可否について検討し、歯科処置基準方針を決定する。

(3)口唇、口腔粘膜組織の病理学的検討を行うことによって慢性GVHDの口腔内病変の特徴を明らかにすることを目的とする。

3. 研究の方法

(1)造血幹細胞移植患者のデータベースを構築する。具体的には移植前後で行っている口腔内基本検査、オルソパントモ写真、口腔内有害事象のグレード、期間、GVHDの有無、状態などを調査する。

(2)移植前口腔処置の歯科処置基準を確立するため、移植前の齲蝕歯本数、歯周炎の状態、根尖性歯周炎の本数、智歯の有無などを調査し、移植中、移植後の口腔内有害事象、歯感染の罹患率を比較検討し、処置の必要性の基準を確立する。

(3)口唇生検した病理組織の免疫組織学的検討するため、HE染色、免疫染色の標本で再度検討を行う。また古い検体については、ブロックから薄切を行い、再度、HE、免疫染色を実施する。炎症の度合いや線維化、浸潤しているT細胞の種類についてグレード化して評価を行う。口腔慢性GVHDの粘膜病態を蛍光観察法で検討する。慢性口腔GVHDで認める苔癬様変化、白板様変化の病理組織学検討を行う。

4. 研究成果

(1)造血幹細胞移植患者の口腔内に状況、移植時の口腔有害事象、移植後の口腔内の状況について検討を実施した。

口腔粘膜障害の重症度と年齢、性別、幹細胞ソース、HCT-CIスコア、HLA適合の有無、前処置強度、TBIの有無、オーラルマネジメントのシステム化の有無について検討した。口腔粘膜障害に重症度と関連が疑われる項目($P<0.2$)として、年齢($P=0.560$)、造血幹細胞移植前に専門的口腔清掃($P=0.002$)が選択された。更に、口腔粘膜障害の重症度を目的変数としてロジスティック回帰分析を行ったところ、造血幹細胞移植前に専門的口腔清掃($P<0.0015$)が選択された。以上の結果より、当科で実施する造血幹細胞移植患者に対し、造血幹細胞移植前に専門的口腔清掃を導入した。

Characteristic of patients defined by the severity of the oral mucositis.

		Oral mucositis				p
		Mild n=103		Severe n=87		
		n	%	n	%	
SEX	Male	58	56.31	56	64.37	0.2991
	Female	45	43.6	31	35.63	
AGE	10-19	7	6.80	5	5.75	0.0560
	20-29	17	16.50	6	6.90	
	30-39	19	18.45	26	29.89	
	40-49	20	19.42	20	22.99	
	50-59	17	16.50	20	22.99	
	60-69	23	22.33	10	11.49	
Stem cell source	UR-BMT	50	48.54	50	57.47	0.5160
	CBT	24	23.30	15	17.24	
	Sib-PBSCT	16	15.53	16	18.39	
	haplo-PBSCT	4	3.88	3	3.45	
	Sib-BMT	5	4.85	1	1.15	
	UR-PBSCT	4	3.88	2	2.30	
HCT-CI	0,1,2	91	85.35	75	86.21	0.6681
	3≧	12	11.65	12	13.79	
HLA	match	50	48.54	40	45.98	0.7715
	non-match	53	51.46	47	54.02	
TBI	8-12Gy	55	53.40	51	58.82	0.7467
	1-7Gy	24	22.30	17	19.54	
	0Gy	24	22.30	19	21.84	
regimen	MAC	62	60.19	46	52.87	0.2779
	RIC	41	39.81	41	47.13	
MTX	Yes	97	94.17	82	94.25	1.0000
	No	6	5.83	5	5.75	
systematization	Yes	59	57.28	44	50.57	0.3829
	No	44	42.72	43	49.43	
PMTc	Yes	79	76.70	48	55.17	0.002
	No	24	23.30	39	44.83	

(2)造血幹細胞移植前の抜歯実施の可否について検討した。

智歯については、非抜歯で移植しても治療に影響を及ぼす急性炎症症状は認めなかった。根尖巣についても、化療中に急性感染を繰り返す症例以外は、保存的な対応が推奨されることが示唆された。

(3)化学療法時、造血幹細胞移植時の口腔常在菌による血流感染の発症頻度について検討した。

同種造血幹細胞移植患者 322 例中、血流感染を認めたのは 134 例で、口腔常在菌が原因菌であったのは、化学療法時 40 例(12.4%)、造血幹細胞移植時 30 例(9.3%)であった。検出された口腔常在菌はすべて通性嫌気性菌であった。菌種は streptococcus mitis が約 8 割を占めた。また、治療中にオーラルマネージメントを実施しても発症率に有意な差は認められなかった。以上の結果より、オーラルマネージメントを実施しても、血流感染による敗血症を軽減させる効果はないことが示唆された。

(4)口腔慢性 GVHD 患者の口唇生検結果と NIH OMS と検討した。

NIH OMS と口腔慢性 GVHD 患者の口唇組織、小唾液腺組織では、NIH OMS と頬粘膜の炎症細胞浸潤様式などと関連を認めしたが、小唾液腺組織とは関連性は認めなかった。NIH OMS は、粘膜の慢性 GVHD を評価するには有用であると示唆された。

(5)口腔慢性 GVHD 患者の口唇、小唾液腺組織の HPV 感染の有無を検討した。

口唇、小唾液腺組織で P16 免疫染色が高率で陽性であった。P16 免疫染色陽性例は、HPV 感染が示唆されると考えられているため、慢

性 GVHD の口唇組織、小唾液腺組織で HPV 感染の可能性が示唆された。蛍光観察法で口腔粘膜に状態を観察したが、口腔慢性 GVHD の粘膜障害が改善した症例においても炎症が残存している可能性が示唆された。

(5)口腔前癌病変検討

口腔慢性 GVHD 患者の白板様の病変を認めるため、口腔白板症の病理組織学的検討を実施した。

白板病変について p53, Ki67 の免疫組織染色を行い検討した結果、有用なマーカーになりうる可能性が示唆された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 1 件)

- 1) Nagao T, Warnakulasuriya S, Sakuma H, Miyabe S, Hasegawa S, Machida J, Suzuki K, Fukano H, Shimozato K, Hashimoto S, et al, p53 and Ki67 as biomarkers in determining response to chemoprevention for oral leukoplakia. J Oral Pathol Med, 査読有, (46), 2017, 346-352. DOI: 10.1111/jop.12498

〔学会発表〕(計 5 件)

- 1) 佐久間英規、佐藤春樹、他 4 名、口腔慢性 GVHD における NIH Oral mucosal Score の有用性の検討、第 27 回日本口腔内科学会学術大会、2017 年
- 2) 佐久間英規、川原侑子、他 6 名、当院緩和ケアセンターにおける口腔関連有害事象の検討、第 70 回 NPO 法人日本口腔科学会学術集会、2016 年
- 3) 佐久間英規、佐藤春樹、大岩伊知郎、他 10 名、当院の造血幹細胞移植におけるオーラルマネージメントの検討、第 38 回日本造血幹細胞移植学会総会、2016 年
- 4) 犬飼桂子、佐久間英規、他 8 名、造血幹細胞移植患者の口腔内評価について、第 50 回日本赤十字社医学会総会、2014 年
- 5) 佐久間英規、佐藤春樹、大岩伊知郎、他 1 名、当科で口唇生検を実施した造血幹細胞移植患者の検討、第 24 回日本口腔内科学会学術大会、2014 年

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況（計0件）

取得状況（計0件）

〔その他〕

ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

佐久間英規 (SAKUMA, Hidenori)
愛知学院大学・歯学部・非常勤講師
研究者番号：60453065

(2) 研究分担者

(3) 連携研究者

(4) 研究協力者

長尾徹 (NAGAO, Toru)
愛知学院大学・歯学部・教授
研究者番号：90261007

大岩伊知郎 (OH-IWA, Ichiro)
愛知学院大学・歯学部・非常勤講師
研究者番号：80421254