

令和 2 年 6 月 22 日現在

機関番号：32650

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K11888

研究課題名(和文)次世代口腔がん検診の確立

研究課題名(英文)Establishment of the next-generation oral cancer examination.

研究代表者

柴原 孝彦 (Shibahara, Takahiko)

東京歯科大学・歯学部・教授

研究者番号：50178919

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)：口腔がんは進行期で発見されることが多い。一般開業歯科医(GP)が日常臨床で口腔がんを発見出来れば、早期発見につながる。これまでGPをサポート体制を整備する目的で、webを用いた情報提供システムである口腔がん検診ナビシステムを構築してきた。本研究では、この口腔がん検診ナビシステムの技術を利用して、GPと口腔がん専門医療機関をICTネットワークでリアルタイムに情報共有し、GPにあたかも口腔がん専門医が静注し、口腔がん検診を行うがごとくのバーチャル検診センターを学内に構築し、口腔がん検診を行うためのネットワーク管理、クリニカルパスやアルゴリズムを整備した。また口腔がん検診のため、講演活動を行った。

研究成果の学術的意義や社会的意義

口腔がんは進行期で発見されることが多く、死亡率は高い。また、口腔がんの罹患率も増加傾向にあることから、早急な対策が必要である。この口腔がん検診ナビシステムにより、GPが日常診療で口腔がんを発見することが出来れば、早期発見につながり、口腔がんの患者のQOLの維持や死亡率の減少に寄与できると考えられる。このサポートシステムによりオンラインでの診療補助であり、歯科の発展につながり、学術的意義は大きい。また、国民への開発により、口腔を含めた健康増進につながると考えられ、社会的意義は大きい。

研究成果の概要(英文)：Oral cancer is often found in advanced stages. If a general dental practitioner (GP) can detect oral cancer on a daily clinical basis, it will lead to early detection. Up to now, we have constructed an oral cancer screening navigation system, which is an information providing system using the web, with the purpose of developing a support system for GPs. In this study, using the technology of this oral cancer screening navigation system, the GP and oral cancer specialist medical institutions share information in real time on an ICT network. We established a virtual screening center on campus to perform cancer screening, and established network management, clinical path and algorithm for oral cancer screening. I also gave a lecture for oral cancer screening.

研究分野：口腔がん

キーワード：口腔がん 口腔がん検診 がん検診 バーチャル検診 歯科医師会 光学機器 バイオマーカー

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

口腔がんは、男性に多く、男女比は 3:2 とされている。また年齢としては、60~70 歳代に好発する。口腔は、他臓器と比較して、視診・触診が比較的容易な臓器であるにも関わらず、口腔がんは進行がんで発見されることが多い。発見時の過半数は進行がんである。特に IV 期が多くを占めており、社会的問題となっている。また、口腔がんの罹患率も増加傾向にあることから、早急な対策が必要である。口腔がんの発見は、一般開業歯科医 (GP) が多くを占めている。

口腔がんは、一般的に健常粘膜から急激にがんを発症することは少なく、前がん (口腔潜在性悪性疾患、OPMD) を経過し、喫煙・飲酒・機械的刺激などの慢性炎症により、癌化すると考えられている。GP が日常診療の場で、口腔がんや OPMD を早期に発見できれば、早期治療に結びつき、口腔がんの死亡率の減少に寄与できると考えられる。

そこで当大学では、1990 年より地域の歯科医師会・医師会・行政と協力し、口腔がん検診事業の検討を行った。1992 年より千葉市で口腔がん集団検診を開始した。この口腔がん集団検診は、検診者は当大学の口腔外科医局員とし、年に 1~3 回程度、地域の検診センターなどを利用し、WHO の指標に従い、医療面接、視診、触診を施行した。その際に、口腔がんや OPMD などの異常や口腔外科での専門的加療が必要と判断された場合には、基幹病院へ紹介とした。現在では、1 都 2 県 16 群区市まで拡大し行っている。1992 年~2019 年までに、総受診者は 19,721 名までに至った。内訳は、男女比は 1:3、年齢分布は 60~70 歳代が多くを占めた。口腔がん集団検診の成績としては、要精密検査者は 878 名、要精密検査率は 4.57%、口腔がんは 25 名、口腔がん発見率は 0.13%、要精密検査者に対する口腔がんの割合 (PPV) は 2.85% であった。他臓器のがん集団検診と比較すると、数は少ないものの、要精密検査率は 1.51~7.99%、がん発見率は 0.04~0.28%、PPV は 1.50~4.15% と、他臓器の集団検診と比較しても遜色ない成績であった。また、OPMD 発見率は、1.85% であった。しかしながら、口腔がん集団検診では、本来の口腔がんの好発と異なり、男女比が 1:3 であること、1 回の集団検診での受診者に制限があることが問題点として挙げられた。

そのため、2006 年より千葉市で行政の協力をいただき、口腔がん個別検診を開始した。この口腔がん個別検診は、検診者は当大学による口腔がん知識・検診技術を習熟した、地域の歯科医師会を中心とする GP とし、検診時期は通年もしくは数か月として、自施設の歯科医院で、WHO の指標に従い、医療面接、視診、触診を中心とし、場合により液状細胞診の併用を施行した。その際に、口腔がんや OPMD などの異常や口腔外科での専門的加療が必要と判断された場合には、速やかに基幹病院へ紹介とし、経過観察や加療が必要な疾患が発見された際には、自施設またはかかりつけ歯科医院での治療を行うこととした。現在では、1 都 2 県 4 群区市で行っている。2006 年~2019 年までに、総受診者は 29,912 名に達した。内訳として、男女比は 1:2、年齢分布は 60-70 歳代が多かった。口腔がん個別検診の成績としては、要精密検査者は 698 名、要精密検査率は 2.33%、口腔がんは 24 名、口腔がん発見率は 0.08%、PPV は 3.44% であった。また OPMD 発見率は 2.15% であった。口腔がん個別検診では、口腔がん集団検診と比較して、受診者が日時や検診期間を選べるのが利点であり、その結果、短期間で受診者総数が多く得られたこと、さらに男性が多く受診されたことで男女比が改善したこと、口腔がん検診の成績も大きな差異がみられなかったことから、口腔がん検診において、個別検診がより有効であると考えられた。しかし、問題点も抽出された。最も多かった問題点は、口腔粘膜疾患と口腔がんとの鑑別に苦慮するとのことであった。

そこで、当大学では、GP のサポートを目的として、web を利用した情報提供システムである口腔がん検診ナビシステムを開発した。この口腔がん検診ナビシステムは、科学研究費助成事業の支援を受けて (研究課題 24593008)、日本で始めて当大学が開発したシステムである。千葉市歯科医師会の有志と協力し、このシステムの開発を行ってきた。使用は、ID と Password の 2 重認証とし、個人情報に配慮している。使用法は、GP が日常診療での鑑別を有する症例に対し、受診者に同意を得た上で、症例写真と医療面接の内容を web 上で送信し、当大学の口腔外科専門医が原則 24 時間以内に助言を返信するという web を用いた医療連携である。このようなサポート体制により、口腔がん検診の普及に努めてきた。

さらに、口腔粘膜には、様々な粘膜疾患が発生するために、口腔がんの鑑別に苦慮することが多い。口腔がんのスクリーニングは、簡便で、侵襲が少なく、繰り返し施行が可能である方法が求められる。光学機器は、簡便で、侵襲がなく、繰り返し施行可能である。さらにはリアルタイムで結果が分かる点もメリットである。当大学では 2007 年より、この光学機器の開発を行い、GP の口腔がん検診のデバイスの充実・エビデンスの構築に努めてきた。

2. 研究の目的

本研究では、口腔がんの啓発を行い、口腔がん検診の普及、全国のどこでも誰でも口腔がん検診を受けることができる環境、医療の均てん化を目指し、さらには口腔がんの死亡率の減少・口腔がん患者の QOL の維持・向上、口腔および健康の増進を目的とした。そのために、医科学的な見地に立脚した効率的な口腔がんの検診法を確立することとした。口腔がんの死亡率の改善には、完全治癒が期待できる早期口腔がんをできるだけ効率よく発見し、適切なタイミングで、適切な治療を実行することが重要である。早期口腔がんに対して適時・適切な治療が実行されれば、死亡率の改善だけでなく、QOL の向上、患者個人の経済的な負担の軽減、厚生労働行政の医療費の削減が期待できる。

3. 研究の方法

口腔がん検診を全国に普及・推進し、全国のどこでも誰でも口腔がん検診を受けることができるように整備を行う。以下の項目について検証を行った。

この口腔がん検診ナビシステムの技術を利用して、GP と口腔がんの診断・治療を専門とする専門医療施設を ICT ネットワークでリアルタイムに情報共有し、口腔がん検診現場とそれを統括するコントロールセンターをネットワーク化し、口腔がん検診現場に口腔がん専門医があたかも常駐するがごとくの「バーチャル検診センター」の構築について、その実現性を模索する。

口腔がんや前癌病変、前癌状態などの OPMD、上皮性異形成症などの病変を描出する光学機器を検診への応用の可能性を検討する。

検診現場で採取された微小検体の解析から「口腔がん発症のリスク評価」を行う。

4. 研究成果

口腔がん検診ナビシステムの技術を利用した、「バーチャル検診センター」の構築

千葉市歯科医師会の有志によるバーチャル検診センターネットワークを構築し、バーチャル検診センター実用化に向けたインフラを整備した。口腔がん検診協力医に対して、口腔がん検診のための教育、啓発活動および検診手法の習熟、標準化とマニュアルを整備した。当科内に、バーチャル検診センターのコントロールセンター機構を整備し、ITC を用いたサーバーシステム、データのクラウド管理の可能性を検討した（東歯学会総会、招待講演 2019 年、クインテッセンス 2019 年、デンタルダイヤモンド 2019 年）。

また、GP に対する口腔がんに対する啓発と本システムに関する情報共有の目的で、各地域歯科医師会と協力し GP を対象とした講演会を全国で行った。

光学機器を口腔がん検診への応用

光学機器での評価は、これまで主観的であった。そのため、検診者により正診率に差があり、有効性は報告より大きな差があった。そこで本研究では、画像解析により、他覚的評価を試みた。早期口腔がん と OPMD の代表例である白板症は、肉眼所見は類似している。光学機器による主観的評価では、感度 100%、特異度 86.7%であった。他覚的評価では、感度 80~100%、特異度 66.7~88.9%であった（口科誌 66,273~282,2017）。また、早期口腔がん と OPMD の1つである口腔扁平苔癬では、主観的評価では、感度 96.6%、特異度 4.0%であった。他覚的評価では、感度 59.3~71.2%、特異度 78.0~100%であった（歯科学報 117,383~392,2017）。さらに健常粘膜との差異に対し画像解析を行うと、感度 85.5%、特異度 93.3%であった（J Oral Maxillofac Surg Med Pathol 32,26~32,2020）。

口腔がんや上皮性異形成症を含むハイリスク病変のスクリーニングについては、主観的評価では、感度 83.3%、特異度 75.7%であった。他覚的評価では、感度 47.4~100%、特異度 68.0~79.6%であった（ANTICANCER RESEARCH 39,2519~2525,2019）。

口腔がんのスクリーニングについては、主観的評価では、感度 98.0%、特異度 43.2%であった。他覚的評価では、感度 56.5~90.3%、特異度 55.7~85.4%であった（Int J Oral Maxillofac Surg 49,515~521,2020）。また、OPMD からの癌化に至るまでに光学機器でのモニタリングが有効であることを示した（Sci Rep 24, 7833, 2019）。

このように、光学機器によるスクリーニングは有効であることが示唆された。さらに他覚的評価を応用することで、人工知能(AI)による自動解析についても検討を行ってきた（日歯誌 29, 131~140,2019）。

検診現場で採取された微小検体の解析から「口腔がん発症のリスク評価」

微小検体の解析による口腔がん発症のリスク評価を検討するために、様々な代謝産物について解析を行った。口腔扁平上皮癌細胞株を用いて Oncometabolite の発現状態（日本老年歯科医学会総会・学術大会 2019 年で発表）や、白板症および口腔扁平上皮癌組織の長寿遺伝子 Sirt1 の発現状態（日本老年歯科医学会総会・学術大会 2018 年で発表）、口腔扁平上皮癌細胞におけるオンコメタボライト 2HG の発現状態（日本口腔科学会総会 2018 年で発表）、口腔がん細胞の臭気を利用した口腔がん診断の可能性（日本口腔診断学会 2017 年で発表）、白板症および口腔扁平上皮癌組織における PDE タンパク質の発現異常（日本口腔内科学会 2017 年で発表）の解析を行った。また末梢血より、シーケンサーによる血中循環腫瘍細胞および血中循環 DNA のリアルタイムモニタリング（Cancer Sci 110, 2590~2599, 2019）についても検証した。

このように、様々な面より、より一層の口腔がん検診のサポート体制の充実を図った。その結果、次世代の口腔がん検診システムが確立でき、将来のオンライン検診の可能性が示された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計9件（うち査読付論文 9件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Osaka Ryuta, Hayashi Kamichika, Onda Takeshi, Shibahara Takahiko, Matsuzaka Kenichi	4. 巻 60
2. 論文標題 Evaluation of Liquid Based Cytology for Tongue Squamous Cell Carcinoma: Comparison with Conventional Cytology	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 The Bulletin of Tokyo Dental College	6. 最初と最後の頁 29～37
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.2209/tdcpublishation.2018-0015	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 -

1. 著者名 Yamamoto N, Morikawa T, Yakushiji T, Shibahara T	4. 巻 30
2. 論文標題 Mandibular Reconstruction with Free Vascularized Fibular Graft	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Bull Tokyo Dent Coll	6. 最初と最後の頁 299～311
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	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 -

1. 著者名 柴原 孝彦	4. 巻 75
2. 論文標題 頭頸部癌の検査・診断 口腔癌検診の現状 早期発見の試み	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 日本臨床	6. 最初と最後の頁 282-286
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Takahiko Shibahara	4. 巻 27
2. 論文標題 Oral cancer -diagnosis and therapy	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Clin Calcium	6. 最初と最後の頁 1427-1433
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kakuya T, Mori T, Yoshimoto S, Watabe Y, Miura N, Shoji H, Onidani K, Shibahara T, Honda K	4. 巻 46
2. 論文標題 Prognostic significance of gene amplification of ACTN4 in stage I and II oral tongue cancer	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Int J Oral Maxillofac Surg	6. 最初と最後の頁 968-976
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 森川 貴迪, 小杉 彩歌, 別所 央城, 野村 武史, 片倉 朗, 柴原 孝彦	4. 巻 66
2. 論文標題 蛍光光学機器による舌扁平上皮癌ならびに白板症の解析	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 日本口腔科学会雑誌	6. 最初と最後の頁 273-282
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 森川 貴迪, 別所 央城, 小坂井 絢子, 小杉 彩歌, 柴原 孝彦	4. 巻 117
2. 論文標題 口腔粘膜観察用光学機器IllumiScanによる口腔扁平上皮癌ならびに口腔扁平苔癬の解析	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 歯科学報	6. 最初と最後の頁 383-392
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 太尾 英子, 別所 央城, 関根 理予, 大野 啓介, 片倉 朗, 柴原 孝彦	4. 巻 30
2. 論文標題 解析ソフトを用いた光学機器による口腔粘膜蛍光観察	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 日本口腔診断学会雑誌	6. 最初と最後の頁 168-175
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 渡部 幸央, 鬼谷 薫, 松本 暢久, 林 宰央, 森川 貴迪, 恩田 健志, 薬師寺 孝, 大畠 仁, 高野 伸夫, 柴原 孝彦	4. 巻 63
2. 論文標題 口腔扁平上皮癌の予後予測における術前末梢血リンパ球数・単球数比の有用性に関する単施設後ろ向き研究	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 日本口腔外科学会雑誌	6. 最初と最後の頁 185-192
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計18件 (うち招待講演 5件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 関根理予, 森川貴迪, 黒田英孝, 大野啓介, 菅原圭亮, 恩田健志, 薬師寺孝, 高野正行, 齋藤力, 柴原孝彦
2. 発表標題 拡大内視鏡を用いた口腔扁平上皮癌診断法の確立～正診率の向上を目指して～
3. 学会等名 第63回 (公社) 日本口腔外科学会総会・学術大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 小坂井絢子, 大野啓介, 齋藤寛一, 大金覚, 山本信治, 野村武史, 高野伸夫, 橋本和彦, 柴原孝彦
2. 発表標題 口腔粘膜観察装置 IllumiScan による描出能の解析
3. 学会等名 第63回 (公社) 日本口腔外科学会総会・学術大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 小杉彩歌, 森泰昌, 高橋有希, 柴原孝彦, 笠原正貴
2. 発表標題 輝度を用いた舌扁平上皮癌の腫瘍性変化における定量評価法の検討
3. 学会等名 第63回 (公社) 日本口腔外科学会総会・学術大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 白石尚基、恩田健志、林宰央、関川翔一、高野伸夫、柴原孝彦
2. 発表標題 口腔白板症組織および口腔扁平上皮癌組織における HSP90 の発現状態
3. 学会等名 第63回（公社）日本口腔外科学会総会・学術大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 恩田健志、林宰央、関川翔一、白石尚基、小澤夏生、柴原孝彦
2. 発表標題 口腔扁平上皮癌細胞の揮発性有機化合物を標的とした診断
3. 学会等名 第63回（公社）日本口腔外科学会総会・学術大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 別所央城、恩田健志、野村武史、山本信治、片倉朗、柴原孝彦
2. 発表標題 口腔がん検診ナビシステム
3. 学会等名 第63回（公社）日本口腔外科学会総会・学術大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 岩崎敬大、恩田健志、関川翔一、林宰央、高野伸夫、柴原孝彦
2. 発表標題 口腔扁平上皮癌における Phosphodiesterase 5 発現の免疫組織化学的検討
3. 学会等名 第37回日本口腔腫瘍学会総会・学術大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 鬼谷薫、柴原孝彦、本田一文
2. 発表標題 次世代シーケンサーを用いた血中循環腫瘍細胞(CTCs)によるリアルタイムモニタリング
3. 学会等名 第37回日本口腔腫瘍学会総会・学術大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 大野啓介、小坂井絢子、前山恵里、山本信治、大金覚、高野正行、片倉朗、高野伸夫、柴原孝彦
2. 発表標題 口腔蛍光観察装置と画像解析ソフトを応用した口腔粘膜疾患の診断方法
3. 学会等名 第37回日本口腔腫瘍学会総会・学術大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 山本 信治, 柴原 孝彦
2. 発表標題 希少がんである口腔癌を多方面から考える 早期発見と認知度向上を目指して、口腔がん検診の有効性
3. 学会等名 第56回日本癌治療学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 鬼谷 薫, 庄司 広和, 三浦 奈美, 柴原 孝彦, 加藤 健, 本田 一文
2. 発表標題 ラベルフリーマイクロ流路を用いた腫瘍循環細胞の遺伝子プロファイリング(Genomic profiling of circulating tumor cells collected by a label-free inertial microfluidics approach)
3. 学会等名 日本癌学会総会記事77回
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 鬼谷 薫, 庄司 広和, 吉本 世一, 三浦 奈美, 岡谷 しのぶ, 柴原 孝彦, 加藤 健, 本田 一文
2. 発表標題 次世代シーケンサーによる血中循環腫瘍細胞(CTCs)および血中腫瘍循環DNA(ctDNA)のリアルタイムモニタリング
3. 学会等名 日本分子腫瘍マーカー研究会プログラム・講演抄録 38回
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 恩田 健志, 林 宰央, 関川 翔一, 本多 佑名, 柴原 孝彦
2. 発表標題 口腔扁平上皮癌細胞におけるオンコメタボライト2HGの発現状態
3. 学会等名 日本口腔科学会雑誌67巻2号
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 柴原孝彦
2. 発表標題 見逃してはならない口腔がん
3. 学会等名 日本顎咬合学会(招待講演)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 柴原孝彦
2. 発表標題 Workshop 2 『口腔がん検診』
3. 学会等名 (公社)日本口腔外科学会総会・学術大会(招待講演)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 柴原孝彦
2. 発表標題 口腔がん早期発見システム
3. 学会等名 (公社)日本口腔外科学会総会・学術大会(招待講演)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 柴原孝彦
2. 発表標題 レーザーライトを用いた口腔がん早期発見の試み
3. 学会等名 日本歯科用レーザーライト学会学術大会(招待講演)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 柴原孝彦
2. 発表標題 口腔病変の早期診断と医療連携(Webによる医療連携)
3. 学会等名 日本有病者歯科医療学会大会・学術大会 シンポジウム6(招待講演)
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 山本信治、柴原孝彦	4. 発行年 2019年
2. 出版社 デンタルダイヤモンド社	5. 総ページ数 256
3. 書名 口腔外科のレベルアップ&ヒント	

〔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
--	---------------------------	-----------------------	----