

研究種目：若手研究 (B)

研究期間：2007～2009

課題番号：19791486

研究課題名 (和文) 造血幹細胞移植患者における包括的な口腔管理に関する臨床研究

研究課題名 (英文) Comprehensive clinical study of oral management for hematopoietic stem cell transplantation

研究代表者

山縣 憲司 (YAMAGATA KENJI)

筑波大学・大学院人間総合科学研究科・講師

研究者番号：00420084

研究成果の概要 (和文)：

造血器疾患の治療として造血幹細胞移植の適応が増加している。しかし、移植中の菌性感染症、抗癌剤による口内炎からの敗血症を防ぐための移植前から移植後の口腔管理基準については明確にされていない。本研究では、移植前の歯科管理プロトコルを確立し、主に症状を有する歯科疾患の治療のみで、移植中に敗血症を起こさず、プロトコルの安全性が確認された。さらに、移植中に口内炎を減少させる口腔ケアの有効性も確認された。

研究成果の概要 (英文)：

The hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) is performed for hematopoietic disease. Pre-HSCT dental treatments and oral care are anticipated to decrease the risk of local and systemic infections during immunosuppression. In the present study, pre-HSCT dental management protocol was established and systemic infection from odontogenic infection was not shown in all cases. Moreover, oral care for decreasing oral mucositis was approved effective method.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007年度	1,700,000	0	1,700,000
2008年度	1,100,000	330,000	1,430,000
2009年度	500,000	150,000	650,000
年度			
年度			
総計	3,300,000	480,000	3,780,000

研究分野：外科系歯学

科研費の分科・細目：歯学・外科系歯学

キーワード：口腔管理、小児、成人、歯科管理プロトコル、造血幹細胞移植

1. 研究開始当初の背景

最近、造血器疾患の治療として造血幹細胞移植の適応が増加し、患者の移植後の生存率

が上昇している。口腔に関しては、移植中の菌性感染症、抗癌剤が原因の口内炎からの重篤な敗血症を起こす危険性がある。しかし、

移植前から移植後に敗血症を防ぐ、口腔管理基準については明確にされておらず、統一された見解は得られていなかった。

2. 研究の目的

造血器疾患の治療として造血幹細胞移植前から移植後の口腔管理については明確にされていない。そこで、移植中に敗血症を予防する、造血幹細胞移植患者の移植前から移植後の長期にわたる口腔管理基準を確立することを本研究の目的とした。

3. 研究の方法

すでにわれわれが報告した移植前歯科管理プロトコール (Yamagata K, Bone Marrow Transplant 38: 237-42, 2006.) に基づき、prospective に (1) 移植前歯科管理プロトコールの確立、(2) 移植前埋伏智歯の管理についての研究を行い、さらに、(3) 移植中の口腔管理の有効性に関して研究を行った。

4. 研究成果

(1) 移植前歯科管理プロトコールの確立についての研究

図1の歯科管理プロトコールに基づき、成人で口腔管理後に造血幹細胞移植を行った症例は84例(男性44例、女性40例)で平均年齢39.7歳であった。原疾患は悪性リンパ腫24例、慢性骨髄性白血病18例、急性骨髄性白血病15例、急性リンパ性白血病12例、多発性骨髄腫、骨髄異形成症候群各5例、その他5例であった。移植の種類は骨髄移植51例、末梢血幹細胞移植30例、臍帯血移植3例であった。歯科管理内容は表1に示す通りで、スケーリング42例、ブラッシング指導41例を多く認めた。

プロトコールに基づいた移植前管理を行った結果、全例で移植時に歯性感染症は生じなかった。そのため、本プロトコールは移植前の歯科管理基準として有効であると考え

られた。

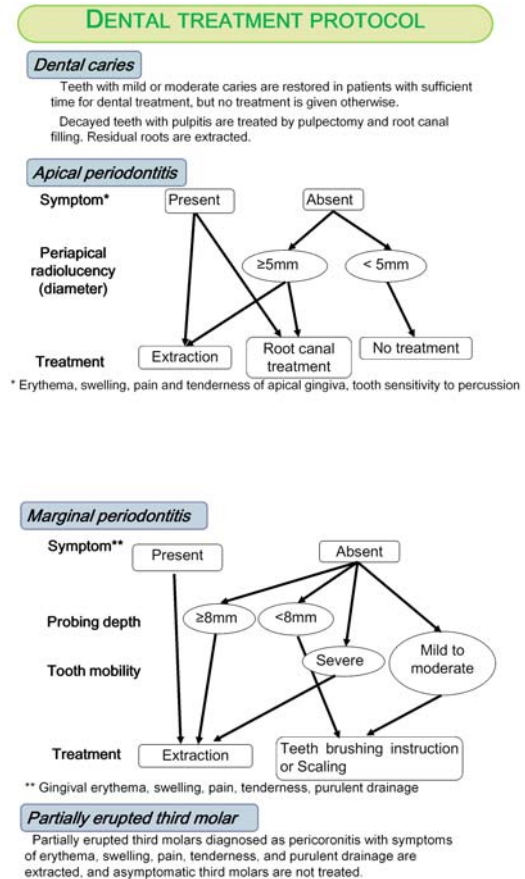


図1 歯科管理プロトコール

Dental treatment	No. of patients	No. of teeth
Scaling	42	-
Professional tooth brushing instruction	41	-
Restoration	28	75
Extraction	26	41
Marginal periodontitis	9	18
Caries	8	11
Partially erupted third molar	6	7
Apical periodontitis	5	5
Endodontic treatment	4	8
Pulpectomy	3	6

*More than one dental treatment was performed in 76 patients.

表1 歯科管理内容

また、小児移植症例は28例(男児18例、女児10例)で平均年齢8.1歳であった。原疾患は急性リンパ性白血病15例、再生不良性貧血4例、その他9例で、全例で移植が完了し、移植前後の免疫抑制状態で歯性感染症を生じた症例は認めなかった。これらの患者のうち慢性GVHDを生じた患者は7例で、

現在経過観察中である。

(2) 移植前埋伏智歯の管理基準の確立についての研究

埋伏智歯の移植前管理に重点をおき、84例の患者において検討を行った。症状を有する智歯のみ抜歯を行う治療方針で処置を行った。移植時に埋伏智歯を有した患者は34例(男性16例、女性18例)、平均年齢は29歳であった。移植時に埋伏智歯を有さなかった症例50例と比較し、移植中の発熱、歯性感染症の有無、敗血症の有無に関して差は認めず、無症状の智歯は抜歯を行わなくとも、HSCT中の免疫抑制時に感染源となる危険性が極めて低いことを確認した(表2)。

“Prospective study establishing a management plan for partially erupted third molar in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation”として現在、論文投稿中である。

	ITMs at HSCT		P
	Present (n=34)	Absent (n=50)	
Gender (M/F)	16/18	28/22	n.s.
Age* (years)	29 (16-64)	47.5 (22-66)	n.s.
BMT	23	28	n.s.
Period from first visit to HSCT* (months)	2.1 (0.1-16.4)	1.8 (0.2-8.1)	n.s.
Febrile days during HSCT* (more than 38 °C)	5 (1-23)	3 (0-60)	n.s.
Compromised days* (WBCs<1,000/ μ l)	16 (3-36)	12 (0-75)	n.s.
Minimum WBC* (μ l)	0 (0-200)	0 (0-400)	n.s.
Infection associated with third molar	0	0	n.s.
Sepsis associated with oral mucositis	2	4	n.s.
Long-term survival (death/survival)	21/13	15/35	<0.01
Survival period from HSCT (months)*	15.5 (0.5-103.7)	33.9 (0.67-133.1)	n.s.

*Median (range)

BMT, bone marrow transplantation; HSCT, hematopoietic stem cell transplantation;
WBC, White blood cell

表2 移植時埋伏智歯の有無と各因子

(3) 移植中の口腔管理の有効性に関する研究

生着前免疫抑制時の口腔管理に関しては、前向きに口腔管理を行った群と行わなかった群に別け検討したところ、口腔管理群で移

植中の口内炎を軽減させることを確認した。対象は当院血液内科より移植前の感染巣の精査を依頼された患者39例(男性21例、女性18例)、平均年齢42.5歳(16~66歳)であった。移植中に口腔管理を行わなかった非管理群24例(2007年4月~2009年3月)と口腔管理を行った管理群15例(2009年4月~)にわけて、口内炎、疼痛の程度および敗血症の有無などに関して検討を行った。

原疾患は悪性リンパ腫10例、急性骨髄性白血病8例、急性リンパ性白血病7例、骨髄異形成症候群、多発性骨髄腫各4例、その他6例であった。また、移植の種類は自家12例、同種27例であった。移植中の口内炎は管理群でGrade0:6例、Grade1:2例、Grade2:5例、Grade3:2例、非管理群でGrade0:2例、Grade1:5例、Grade2:10例、Grade3:7例であり、中央値は管理群1(0-3)、非管理群2(0-3)であった(CTCAE v3.0)。口内炎の有無に関しては、口内炎を生じた症例は管理群9例(60%)、非管理群22例(91.7%)であり、口内炎の有無と口腔管理の有無において統計的有意差を認めた(P<0.05)。さらに疼痛を認めた日数の中央値は管理群1日(0-21日)、非管理群8日(0-22日)であった。また、フェンタニルの総投与量の中央値は管理群1.5mg(0-7.4mg)、非管理群3.95mg(0-25mg)であった。口内炎が原因の敗血症は管理群1例、非管理群3例に生じた。以上の結果より、移植中の口腔管理は口内炎を減少させる可能性が示唆された。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計1件)

1. 山縣憲司、鬼澤浩司郎、吉田 廣、顎口腔領域に生じた節外性悪性リンパ腫の6例、

日口診誌、査読有、21 巻、2008、273-277

〔学会発表〕（計 3 件）

1. 大森 翔英、山縣 憲司、他、造血幹細胞移植患者に対する口腔管理の有効性、第 18 回 茨城県歯科医学会、平成 22 年 2 月 28 日、水戸プラザホテル

2. Kenji Yamagata, et al., Dental management plan before hematopoietic stem cell transplantation, 14 th Congress of the asia-pacific blood and marrow transplantation August 27~29, 2009, Grand Hilton Seoul, Korea

3. 山縣 憲司、他、造血幹細胞移植前歯科管理における埋伏智歯の管理基準についての検討、第 63 回 NPO 法人 日本口腔科学会学術集会、平成 21 年 4 月 16 日、17 日、アクトシティ浜松

〔図書〕（計 1 件）

1. Kenji Yamagata, Kojiro Onizawa, Hiroshi Yoshida, Nova Science Publishers, Dental management before hematopoietic stem cell transplantation for adult and pediatric patients with hematologic disease. In Hematopoietic stem cell transplantation research advances (Edit. Karl B. Neumann), 2008, 155-174.

6. 研究組織

(1) 研究代表者

山縣 憲司 (YAMAGATA KENJI)

筑波大学・大学院人間総合科学研究科・
講師

研究者番号：00420084