

令和 5 年 5 月 16 日現在

機関番号：82610

研究種目：若手研究

研究期間：2020～2022

課題番号：20K18684

研究課題名(和文)造血幹細胞移植患者における口腔関連有害事象とリスク因子に関する後方視的観察研究

研究課題名(英文)Oral adverse events and the risk factors in hematopoietic stem cell transplant recipients: A retrospective study

研究代表者

島田 泰如(Shimada, Yasuyuki)

国立研究開発法人国立国際医療研究センター・その他部局等・歯科口腔外科医師

研究者番号：50751757

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 800,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、造血幹細胞移植患者における口腔関連有害事象の発症状況の調査とそのリスク因子の探索に加え、造血幹細胞移植前に口腔内感染巣の根絶的除去として施行される抜歯術の有効性を文献的考察を加えながら検証した。本研究より、造血幹細胞移植後に継続的な口腔ケアを受けていない症例や造血幹細胞移植後の好中球数が低値( $<500/\mu\text{L}$ )である期間が長い症例では口腔内有害事象を生じやすく、後者ではさらに敗血症リスクも高くなる可能性が示唆された。抜歯術に関しては、その必要性と時期について歯科医師と血液内科医の間で十分に議論した上で、積極的に実施されるべきであると考えられた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

免疫力低下に伴い、齲蝕や歯周炎などの口腔内感染巣は敗血症など全身への有害事象として波及することがある。抗悪性腫瘍薬投与や造血幹細胞移植などにより経時的な骨髄抑制が懸念される造血器腫瘍(多発性骨髄腫、白血病、悪性リンパ腫など)を有する患者に対しては未然に口腔内のスクリーニングを行い、感染巣を根絶的に除去するために必要に応じて抜歯術を行うことの有用性、そして造血幹細胞移植後も継続的に口腔内の評価を行うことの有用性を本研究で示すことができた。

研究成果の概要(英文)：This study aims to assess OAEs that occurs following HSCT in the early phase and OAEs-related risk factors in patients undergoing HSCT. In addition, the effectiveness of tooth extraction as a method of radically removing dental focal infections (DFIs) prior to HSCT has been discussed, alongside a literature review. From our study, HSCT recipients who have not undergone continuous oral care following HSCT or who have a long period of low ANC ( $<500/\mu\text{L}$ ) following HSCT are more likely to occur OAEs, and the latter was also suggested that the higher risk of developing OAE-related sepsis. In addition, it is considered that tooth extraction as a removal of DFIs should be actively performed before HSCT after thoroughly discussing the necessity for it and its timing among dental surgeons and hematologists.

研究分野：口腔内科学

キーワード：造血器腫瘍 造血幹細胞移植 口腔 有害事象 リスク因子

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

口腔には多数の常在菌が存在し、宿主との間に一定の平衡関係を維持している。しかし、宿主の免疫能低下により、口腔内感染巣 Dental Focal Infections (以下、DFIs) を起因として敗血症など有害事象が全身へ波及することもある。造血幹細胞移植 Hematopoietic Stem Cell Transplantation (以下、HSCT) を必要とする造血器腫瘍患者では、経時的に重度の骨髄抑制を生じる傾向があり、既存の DFIs が生命を脅かす病変となることで本来の主目的であった原疾患の治療計画に影響をおよぼした症例も報告されている。経時的な骨髄抑制が懸念される造血器腫瘍患者に対しては未然に顎口腔領域における感染巣のスクリーニングを行い、口腔関連有害事象 Oral-related Adverse Events (以下、OAEs) を制御する必要があるが、HSCT の症例が豊富で、かつ歯科口腔外科との医療連携が強固な医療機関において成り立つ臨床研究であり該当機関に限られることから、生命予後に関わる課題にも関わらず口腔内感染巣に対する対処法や脅威となる医学的指標に関しては未だ十分な検討がなされていない。

2. 研究の目的

造血器腫瘍患者を対象として、特に HSCT を施行した後に顎口腔領域に生じ得る OAEs の発症状況を後ろ向きに調査する。また、OAEs のリスク因子を統計学的解析により抽出する。

3. 研究の方法

2011 年から 2019 年にかけて国立国際医療研究センター病院 歯科・口腔外科を受診した造血器腫瘍患者(多発性骨髄腫、悪性リンパ腫、白血病、骨髄異形成症候群)を対象として、HSCT 施行前後の診療録から OAEs の発症状況を抽出する後方視的観察研究として行う。また、患者背景(年齢、性別など)、身体所見(血液内科学的・歯科口腔外科学的診断など)、臨床検査項目(血液検査値、バイタルサインなど)、画像所見(CT、パノラマ X 線写真など)、治療内容(口腔ケア介入の有無や抜歯術等の歯科口腔外科的治療、自家あるいは同種移植といった HSCT の種類や造血器腫瘍に対して行われた血液内科学的治療など)に関する情報から、有害事象のリスク因子を多変量ロジスティック回帰分析等により解析する。本研究における有害事象の定義としては、HSCT 開始日から 1 か月以内に新たに認めた顎口腔領域における症状とし、詳細な疾患定義では米国国立がん研究所によって策定された有害事象共通用語規準 Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 5.0 や Centers for Disease Control and Prevention (CDC) World Health Organization (WHO) のガイドラインを参照して評価した。

4. 研究成果

イ) 造血幹細胞移植患者の内訳と顎口腔領域における有害事象の発症状況

Table 2. Distribution of hematologic diagnosis and OAEs following HSCT

Hematologic diagnosis	Male	Female	HSCT		No. of pt. with OAE	OAEs following HSCT*3			
			Autologous*1	Allogeneic*2		Oral mucositis	Acute periodontitis	Oral mucosal edema	Oral candidiasis
Multiple myeloma	36	26	61	1	10	6	2	2	0
Malignant lymphoma	14	7	17	4	10	8(2)	1(1)	0	1
Myeloid/Lymphoid leukemia	10	5	1	14	15	14(4)	0	1	0
Myelodysplastic syndrome	1	0	0	1	1	1	0	0	0
Total	61 (61.6%)	38 (38.4%)	79	20	36/99 (36.4%)	29(6)	3(1)	3(0)	1(0)

HSCT, hematopoietic stem cell transplantation; OAE, oral adverse event; Pt, patient

\*1 Peripheral blood stem cell transplantation

\*2 PBSCT or cord blood transplantation or bone marrow transplantation

Shimada Y, et al. J Oral Maxillofac Surg Med Pathol, 2023.

\*3 (n) indicates the number of patients with OAE-related sepsis

より抜粋

当科を受診した対象となる造血器腫瘍患者は 525 名であり、そのうち OAEs のリスク因子解析を行う上での選択基準を満たし、かつ除外基準に該当しない HSCT 患者は 99 名(男性 61 名、女性 38 名)であった。HSCT の種類は、自家移植が 79 名、同種移植が 20 名であった。HSCT 後の OAEs は 36 名(36.4%)で認められ、内訳は口腔粘膜炎症 29 名、急性歯周炎 3 名、口腔粘膜浮腫 3 名、口腔カンジダ症 1 名であった。OAEs に起因した敗血症も 7 名に認められた。多発性骨髄腫症例では顎骨内に骨透亮像を認めることもあったが、HSCT 前から認めるものであったため本研究では OAEs とはしなかった。なお、顎骨内の骨透亮像は DFIs と鑑別を要することもあるが、CT だけでなくパノラマ X 線写真での評価も可能であり、オトガイ孔相当部の X 線透過性が診断の参考となることが示唆された(Shimada Y, et al. Glob Health Med, 2022)。

ロ) 口腔関連有害事象のリスク因子について

OAEs のリスク因子についてロジスティック回帰分析等で解析した結果、HSCT 患者では継続的な口腔ケアの介入がないこと、そして HSCT 後の好中球減少 (<500/ $\mu$ L) が OAEs の発症リスクになり得ること、さらに長引く好中球減少は敗血症への移行リスクが高まる可能性があることが示唆された。一方、年齢、性別、口腔内感染菌の除去として HSCT 前に施行された抜歯術、根管治療や補綴処置等の歯科治療、HSCT の種類と有害事象出現との間に有意な関連は認められなかった。

Table 3. Clinical and laboratory risk factors of OAE/OAE-related sepsis in hematopoietic stem cell transplant recipients

OAE	No. of pt. without OAE [Median (range)]	No. of pt. with OAE [Median (range)]	Adjusted OR (95% CI)	p-value*	
Type of HSCT	Autologous	61	18	1	0.066
	Allogeneic	2	18	0.14 (0.017–1.136)	
Continuous oral care following HSCT	Yes	36	6	1	0.001
	No	27	30	0.08 (0.02–0.36)	
ANC (<500/ $\mu$ L) consecutive duration following HSCT	63 [6 (1–13)]	36 [10.5 (3–30)]	1.27 (1.08–1.51)	0.005	
OAE-related sepsis	No. of pt. with OAE without sepsis [Median (range)]	No. of pt. with OAE-related sepsis [Median (range)]	Crude OR (95% CI)	p-value*	
ANC (<500/ $\mu$ L) consecutive duration following HSCT	29 [10 (3–30)]	7 [22 (7–29)]	1.19 (1.08–1.30)	0.001	

HSCT, hematopoietic stem cell transplantation; OAE, oral adverse event; OR, odds ratio; CI, confidence interval; ANC, absolute neutrophil count; Pt, patient

\*logistic regression analysis with the backward selection method (the cut-off p-value was set at 0.10)

Shimada Y, et al. J Oral Maxillofac Surg Med Pathol, 2023.  
より抜粋

ハ) 造血幹細胞移植前の抜歯術について

本研究において、DFIs を根治的に除去する治療法として HSCT 前に抜歯術が施行された患者は 5 名 (5.1%) と少なかったが、いずれの患者においても手術部位感染なく経過し、血液内科での治療に影響を与えた症例も認めなかった。抜歯術が施行された 5 名のうち、1 名は抜歯術施行日直近の好中球数が 100/ $\mu$ L 未満と低値であったが、好中球減少患者における抜歯後感染の発症割合に関しては、過去の文献を含めても健常者における発症割合 (<5%) に比べて明らかに多いというわけではなかったことから、抜歯術に関しては、HSCT を必要とする患者においてもその必要性と時期について歯科医師と血液内科医の間で十分に議論した上で、積極的に実施されるべきであると考えられた。

Table 4. Reports on the prognosis of tooth extraction in hematopoietic stem cell transplant recipients with hematologic malignancy

Author (, et al.)	Barasch A* <sup>1</sup>	Raut A	Morimoto Y	Shimada Y* <sup>2</sup>
Year	1993	2001	2004	2022
Nationality	United States of America	United States of America	Japan	Japan
Total no. of pt. with hematologic malignancy	1	388	38	525
No. of HSCT recipients	1	213	15	99
No. of pt. with tooth extraction prior to HSCT (Total no. of teeth extracted)	1 (1)	5 (14)	4 (9)	5 (7)
HSCT types (No. of pt. with tooth extraction)	BMT (1)	BMT (5)	BMT (4)	PBSCT (4) BMT (1)
Median age [range] (years)	39	20 [13–40]	47.5 [24–56]	53 [44–63]
Sex ratio (M: F)	1: 0	3: 2	3: 1	4: 1
Median ANC levels at the time of tooth extraction (/ $\mu$ L) [range]	1370	3850 [2,500–6,300]	601 [135–3,540]	2741 [67–16,608]
No. of pt. with severe neutropenia (ANC<500/ $\mu$ L) at the time of tooth extraction	0/1 (0%)	0/5 (0%)	2/4 (50.0%)	1/5 (20.0%)
No. of pt. with tooth extraction-related SSI	1/1 (100%)	0/5 (0%)	0/4 (0%)	0/5 (0%)

Pt, patient; HSCT, hematopoietic stem cell transplantation; PBSCT, peripheral blood stem cell transplantation; BMT, bone marrow transplantation; SSI, surgical site infection; ANC, absolute neutrophil count; \*1, Case report; \*2, Present study

Shimada Y, et al. J Oral Maxillofac Surg Med Pathol, 2023.  
より抜粋

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Yasuyuki Shimada, Yuki Shiko, Akira Hangaishi, Yohei Kawasaki, Yutaka Maruoka	4. 巻 35
2. 論文標題 Prolonged neutropenia is a risk of oral adverse events-related sepsis but is not associated with prognosis of tooth extraction in hematopoietic stem cell transplant recipients: a retrospective study	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Journal of Oral and Maxillofacial Surgery, Medicine, and Pathology	6. 最初と最後の頁 288-295
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.ajoms.2022.09.002	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1件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件）

〔図書〕 計0件

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

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------