

課題番号 : 28指1105

研究課題名 : 悪性血液疾患に対して化学療法を施行した患者の口腔内有害事象に関する研究

主任研究者名 : 島田泰如

分担研究者名 : 丸岡 豊

キーワード : 悪性血液疾患、化学療法、口腔内有害事象、口腔内感染巣

研究成果 :

(研究の背景)

悪性血液疾患患者に対して化学療法を必要とする患者では骨髄抑制を伴うことが多く、同療法を契機として既存の口腔内感染巣が重症化することがある。また、同感染巣が敗血症などの全身的な有害事象を誘発した例も報告されている。重度の口腔内感染巣は化学療法を導入する前に抜歯等の外科処置であらかじめ除去されるが、悪性血液疾患患者では抜歯後感染の発症割合が増加することが危惧される。しかし、悪性血液疾患患者に対する化学療法後の口腔内有害事象について大規模な観察研究を行っている文献は少なく、抜歯後合併症の発症状況は把握できていないのが実状である。

(対象と方法)

2011年1月から2012年12月までの間に、初回化学療法導入前の口腔内評価を目的に血液内科からの紹介で当科を受診した多発性骨髄腫、悪性リンパ腫、白血病、骨髄異形成症候群患者を対象とし、化学療法導入後の口腔内有害事象の発症状況を後ろ向きに検討した。初回化学療法開始から2回目の同療法開始直前までを経過観察期間とした。当科受診時にすでに化学療法が導入されていた患者とビスフォスフォネート製剤や抗 RANK 抗体製剤の使用歴のある患者は対象外とした。

(結果)

当科を受診した調査対象患者 75 名 (男性 43 名、女性 32 名) のうち、初回化学療法導入後に口腔内有害事象を認めたのは 9 名 (12%) であった。口腔内有害事象の発症と化学療法前に抜歯が施行されたこととの間に有意な関連は認めなかった ( $P=0.28$ )。口腔内有害事象の内訳は、辺縁性歯周炎の重症化が 3 名 (33%) と最多だった。この 3 名は、切迫した化学療法スケジュールのためにやむなく抜歯を断念した症例であった。抜歯が行われた 28 名中 1 名 (3.6%) に抜歯後感染を生じたが、これは健常者での抜歯後合併症の発症割合とほぼ同等であった。66 名 (88%) は口腔内有害事象の発症はなく、化学療法も遅滞なく行われていた。

(結論)

本検討では、初回化学療法導入前に抜歯を施行することと有害事象の発生とに有意な関連は認めなかった。悪性血液疾患患者では口腔内感染巣が重症化し、化学療法の遂行に影響を与えることもあるため、全身への波及が強く懸念される口腔内感染巣は初回化学療法導入前に除去しておく必要性が示唆された。

**Subject No.:** 28-1105

**Title:** Oral adverse event in patients with hematologic malignancy receiving chemotherapy: A retrospective cohort study in Japan

**Researchers:** Yasuyuki Shimada, Yutaka Maruoka

**Key word:** Hematologic malignancy, Chemotherapy, Oral adverse event, Dental focal infection

**Abstract:**

### **Statements of the problem**

The oral cavity is a potential infection site in patients undergoing immunosuppressive therapy. These patients are more susceptible to systemic infection, particularly those who need chemotherapy for hematologic malignancies. Many dentists find it difficult to select an approach for dental focal infection in these patients. Although there is some literature assessing oral health in patients undergoing chemotherapy or pre-hematopoietic stem cell transplantation, these patients had already experienced adverse effects of chemotherapy, making it difficult to interpret the effect of dental treatment. Tooth extraction is a common surgical procedure performed to eliminate dental focal infection, and it carries a risk of perioperative surgical site infection (SSI). Although the frequency of tooth extraction-associated SSI is <5% in healthy individuals, it may be increased in patients with hematologic malignancy

### **Patients and methods**

We conducted a retrospective cohort study using the medical records from the Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Center Hospital, National Center for Global Health and Medicine (NCGM) in Japan. We selected patients with hematologic malignancies (multiple myeloma, malignant lymphoma, leukemia, and myelodysplastic syndrome) who received their first cycle of chemotherapy at the Division of Hematology, Department of Internal Medicine, NCGM from January 2011 to December 2012. All patients were required to have an oral health care and dental treatments including a tooth extraction. We excluded patients who had already received chemotherapy, a bisphosphonate, or a RANK ligand inhibitor (e.g., denosumab) before the study period. We obtained clinical data included charts and panoramic radiographs to evaluate oral

health status before and after chemotherapy. We observed each patient from the start of the first cycle antineoplastic chemotherapy to just before the start of the second cycle.

## **Results**

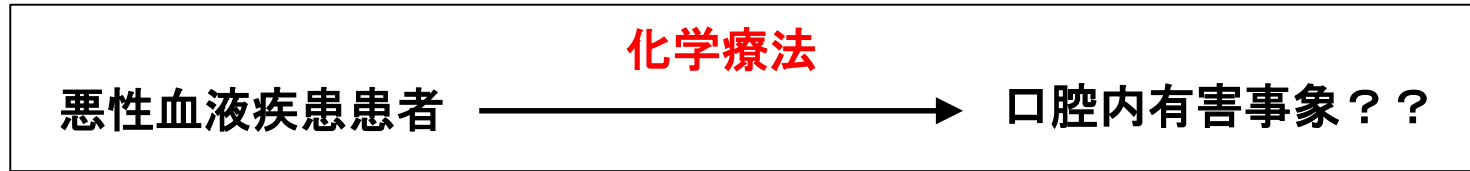
A total of 160 patients with hematologic malignancy visited the NCGM during the study period. After exclusion, we identified 75 patients (43 men [57%], 32 women [43%]) with a median of 67 (range, 26 to 90) years at first visit. Of these, 9 patients (12%) experienced oral adverse events after chemotherapy. No significant difference was found between the groups with and without tooth extraction ( $P = 0.28$ ). The most frequent adverse event was the aggravation of marginal periodontitis on an unrelated to the surgical site ( $n = 3$ ; 33%). Although all three patients were deemed to require extraction at the first stomatognathic screening, a decision not to proceed was made in two cases owing to a tight chemotherapy schedule. However, inflammation steadily worsened thereafter. Remarkably, only one of 28 (3.6%) tooth extraction cases had SSI, regardless of the operative stress (surgical or simple extraction). Sixty-six (88%) patients did not experience oral adverse events and were able to continue chemotherapy without delay.

## **Conclusions**

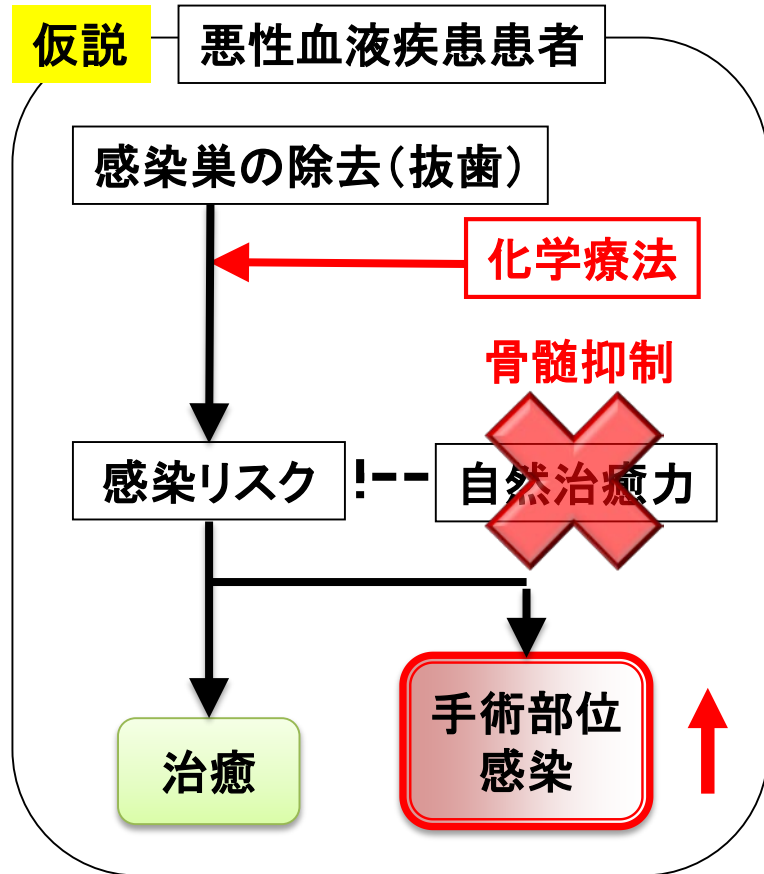
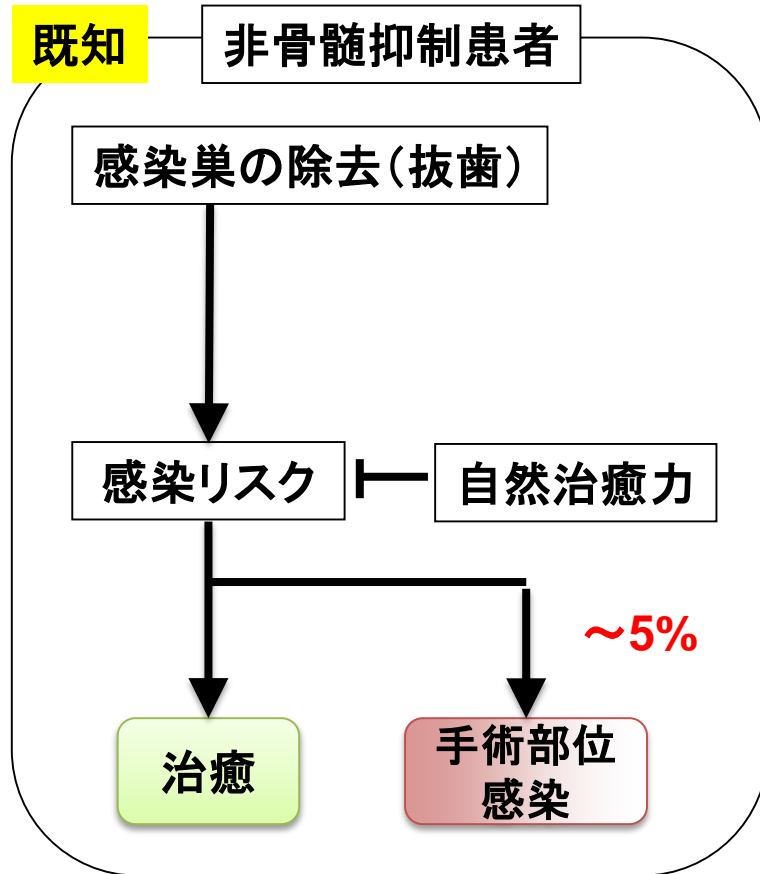
We did not find a significant relationship between tooth extraction before the first chemotherapy cycle and oral adverse events thereafter. Dental focal infection may adversely affect patients with hematologic malignancy, so dental infections should ideally be identified and eliminated before initiating chemotherapy. Specialists should pay close attention to oral health in patients with hematologic malignancy so their treatment can be appropriately sequenced.

# 本研究の目的

①



②



① 初回化学療法施行後の口腔内有害事象の発症状況

② 拔牙後感染の発症状況

# まとめ

■ 75名のうち、9名(12%)に口腔内有害事象を認めた。  
→悪性血液疾患の初回化学療法前後の口腔内評価に関しては、世界的にみて最も規模の大きい観察研究である。

## ■ 悪性血液疾患患者における抜歯後感染の報告例

Table 1 Relative frequencies of oral adverse events compared with other countries in patients with hematologic malignancy

	Overholser CD	Williford SK	Raut A	Haytac MC	Akashi M	Shimada Y
Year	1982	1989	2001	2004	2013	2016
Nationality	USA	USA	USA	TUR	JPN	JPN
Total no. of pt.	28	26	388	124	37	160
No. of before chemotherapy pt.	–	5	2	0	0	75
Age (median)	–	–	–	7	50	63
Sex (m:f)	1:1.3	–	–	1.2:1	1.6:1	1.8:1
No. of tooth extraction pt.	28/28	26/26	69/388	48/124	10/37	28/75
Total no. of pt. with oral adverse event after chemotherapy	1/28 (3.6%)	7/26 (27%)	9/69 (13%)	10/48 (21%)	2/37 (5.4%)	9/75 (12%)
Total no. of pt. with systemic infection of oral origin	0/28 (0%)	0/26 (0%)	0/69 (0%)	0/48 (0%)	2/37 (5.4%)	0/75 (0%)
Delay of chemotherapy	0/28 (0%)	0/26 (0%)	4/69 (5.8%)	2/48 (4.2%)	0/37 (0%)	0/75 (0%)
SSI associated with tooth extraction	1/28 (3.6%)	1/26 (3.8%)	0/69 (0%)	0/48 (0%)	1/10 (10%)	1/28 (3.6%)

Shimada Y, et al. Support Care Cancer 25: 1379-1381, 2017.

→健常者でも5%弱に抜歯後感染を生じることから、悪性血液疾患に罹患しているからといって、抜歯した部位が予後不良になりやすいとは言えない。

課題番号 : 28指1105

研究課題名 :

悪性血液疾患患者における口腔内有害事象の疫学調査とリスク因子に関する研究

主任研究者名 : 島田泰如

分担研究者名 : 丸岡 豊

キーワード : 悪性血液疾患、化学療法、口腔内有害事象、口腔内感染巣

研究成果 :

(研究の背景)

悪性血液疾患患者に対して化学療法を必要とする患者では骨髄抑制を伴うことが多く、同療法を契機として既存の口腔内感染巣が重症化することがある。また、同感染巣が敗血症などの全身的な有害事象を誘発した例も報告されている。重度の口腔内感染巣は化学療法を導入する前に抜歯等の外科処置であらかじめ除去されるが、悪性血液疾患患者では抜歯後感染の発症割合が増加することが危惧される。しかし、悪性血液疾患患者に対する化学療法後の口腔内有害事象について大規模な観察研究を行っている文献は少なく、抜歯後合併症の発症状況やリスク因子の把握は未だできていないのが実状である。

(対象と方法)

2011年1月から2012年12月までの間に、初回化学療法導入前の口腔内評価を目的に血液内科からの紹介で当科を受診した多発性骨髄腫、悪性リンパ腫、白血病、骨髄異形成症候群患者を対象とし、化学療法導入後の口腔内有害事象の発症状況を後ろ向きに検討した。初回化学療法開始から2回目の同療法開始直前までを経過観察期間とし、原疾患の種類、血液検査値、抜歯の有無、性別および年齢層と口腔内有害事象との関連を分析した。当科受診時にすでに化学療法が導入されていた患者とビスフォスフォネート製剤や抗RANK抗体製剤の使用歴のある患者は対象外とした。

(結果)

当科を受診した調査対象患者75名(男性43名、女性32名)のうち、初回化学療法導入後に口腔内有害事象を認めたのは9名(12%)であった。口腔内有害事象の発症と化学療法前に抜歯が施行されたこととの間に有意な関連は認めなかった( $P=0.28$ )。口腔内有害事象の内訳は、辺縁性歯周炎の重症化が3名(33%)と最多だった。この3名は、切迫した化学療法スケジュールのためにやむなく抜歯を断念した症例であった。抜歯が行われた28名中1名(3.6%)に抜歯後感染を生じたが、これは健常者での抜歯後合併症の発症割合とほぼ同等であった。口腔内有害事象を認めた9名中6名(67%)が経過観察中に好中球数の最低値が $100/\mu\text{L}$ 未満を示しており、うち2名が敗血症を生じていた。一方、好中球数の最低値が $100/\mu\text{L}$ 以上の群では敗血症に至った症例はなく、有害事象は局所にとどまっていた。

(結論)

本検討では、初回化学療法導入前に抜歯を施行することと有害事象の発生とに有意な関連は認めなかった。悪性血液疾患患者では口腔内感染巣が重症化し、化学療法の遂行に影響を与えることもあるため、全身への波及が強く懸念される口腔内感染巣は初回化学療法導入前に除去しておく必要性が示唆された。また、好中球数が極端に減少した場合は敗血症を誘発する可能性もあるため、化学療法後も口腔内を注意深く観察する必要があると考えられた。

## 研究発表及び特許取得報告について

課題番号： 28指1105

研究課題名： 悪性血液疾患に対して化学療法を施行した患者の口腔内有害事象に関する研究

主任研究者名： 島田泰如

### 論文発表

論文タイトル	著者	掲載誌	掲載号	年
Importance of eliminating potential dental focal infection before the first cycle of chemotherapy in patients with hematologic malignancy	Shimada Y, Nakagawa Y, Ide K, Sato I, Hagiwara S, Yamada H, Kawasaki Y, Maruoka Y	Supportive Care in Cancer	Vol.25 No.5	2017

### 学会発表

タイトル	発表者	学会名	場所	年月
Oral assessment of the patients with hematological malignancies, 161 cases during 2 years	Shimada Y, Kawasaki Y, Sato I, Nakagawa Y, Hagiwara S, Miyasako S, Tayama M, Kurokawa H, Yamada H, Maruoka Y	The 97th Annual Meeting of American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons (AAOMS) in conjunction with the Canadian Association of Oral and Maxillofacial Surgeons (CAOMS)	Washington DC, USA	September, 2015
Oral adverse event and the risk factor in patients with hematologic malignancy receiving chemotherapy: A retrospective cohort study in Japan	Shimada Y, Nakagawa Y, Ide K, Sato I, Hagiwara S, Yamada H, Kawasaki Y, Maruoka Y	The 98th Annual Meeting of American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons (AAOMS)	Las Vegas, NV, USA	September, 2016
多発性骨髄腫患者の下顎骨に認めた骨透亮像に関する後方視的観察研究	島田泰如, 川崎洋平, 中川裕美子, 田山道太, 黒川 仁, 丸岡 豊	第61回日本口腔外科学会 総会・学術大会	千葉県千葉 市	2016年11月
悪性血液疾患患者に認めた初回化学療法導入後の口腔内有害事象とリスク因子に関する後方視的観察研究	島田泰如 丸岡 豊	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	北海道札幌 市	2017年9月
Differential diagnosis of fever in patients with hematologic malignancy receiving chemotherapy: A retrospective cohort study in Japan.	Shimada Y, Kawasaki Y, Ide K, Sato I, Hagiwara S, Yamada H, Maruoka Y	The 99th Annual Meeting of American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons (AAOMS)	San Francisco, CA, USA	October, 2017

## 研究発表及び特許取得報告について

その他発表(雑誌、テレビ、ラジオ等)

タイトル	発表者	発表先	場所	年月日
該当なし				

特許取得状況について ※出願申請中のものは( )記載のこと。

発明名称	登録番号	特許権者(申請者) (共願は全記載)	登録日(申請日)	出願国
該当なし				

※該当がない項目の欄には「該当なし」と記載のこと。

※主任研究者が班全員分の内容を記載のこと。