

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2015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 186 名（男性 108 名、女性 78 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 23 名（12.4%）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。口腔内有害事象の内訳

は、辺縁性歯周炎の重症化が 10 名 (43.5%) と最多であり、次いで口腔粘膜炎 7 名 (30.4%)、口腔乾燥症 3 名 (13%) の順であった。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 67 例中 3 例 (4.5%) に抜歯後感染やドライソケットを認めた。口腔内有害事象を認めた 23 名中 15 名 (65.2%) 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 3 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。

◆ 化学療法前に当科を受診した悪性血液疾患患者186名と口腔内有害事象の内訳

診断名	男性	女性	患者数	%	初回化学療法後の 口腔内有害事象
悪性リンパ腫	53	45	98	53	10
多発性骨髄腫	25	16	41	22	2
急性骨髄性白血病	10	6	16	8.6	6
骨髄異形成症候群	11	3	14	7.5	2
急性リンパ性白血病	4	5	9	4.8	3
慢性骨髄性白血病	3	1	4	2.2	0
慢性リンパ性白血病	2	1	3	1.6	0
急性混合性白血病	0	1	1	0.5	0
合計	108 (58%)	78 (42%)	186	100	23 (12.4%)

初診時年齢 16～93歳(中央値 66歳)

◆ 初回化学療法後に認めた口腔内有害事象の内訳

	口腔内有害事象	患者数	%
局所に限局したもの	歯周炎の増悪 * 1	6	43
	歯周炎の増悪 * 2	4	
	口腔粘膜炎	7	30
	口腔乾燥	3	13
	抜歯後感染	2	8.7
	ドライソケット(歯槽骨炎)	1	4.3
全身性に波及したもの	敗血症(口腔内細菌が関連) * 3	(3)	(13)
	合計	23	100

* 1 抜歯した部位とは無関係

* 2 切迫する化学療法スケジュールから、抜歯は行わずに経過観察とせざるを得なかった症例

* 3 敗血症症例のうち、1例は抜歯後感染、2例は歯周炎の増悪(* 2)であった

◆ 絶対好中球数からみた口腔内有害事象の発症状況と敗血症への移行

ANC * 3	患者数	初回化学療法後の 口腔内有害事象	口腔内感染巣を 起因とした敗血症
<100/ μ L	42	15	3
100/ μ L \leq	144	8	0
合計	186	23 (12.4%)	3 (1.6%)

* 3 ANC (Absolute Neutrophil Count: 絶対好中球数): 経過観察期間の最低値

【経過観察期間】

初回化学療法の開始日から2回目の化学療法開始直前まで

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 2015. 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, panoramic radiographs, and result of blood tests

to evaluate the 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 365 patients with hematologic malignancy visited the NCGM during the study period. After exclusion, we identified 186 patients (108 men [58.1%], 78 women [41.9%]) with a median of 66.0 (range, 16 to 93) years at first visit (Table 1). Of these, 23 patients (12.4%) experienced oral adverse events after chemotherapy. The most frequent adverse event was the aggravation of marginal periodontitis on an unrelated to the surgical site (n = 10; 43.5%) followed by oral mucositis (n=7; 30.4%) and dry mouth (n=3; 13.0%) (Table 2). Three of 67 dental extraction cases (4.5%) had a SSI or a dry socket. Among the 23 patients with oral adverse events, 15 patients (65.2%) with under 100/ μ L neutrophil count during the follow-up duration tended to cause more severe oral symptoms and accompanied by systemic morbidity such as a sepsis (n=3; 13.0%) (Table 3).

Conclusions

In the present study, nearly half of the patients with oral adverse events had an aggravation of marginal periodontitis. Because the inflammatory findings associated with chemotherapy may lead to sepsis in the patients with a decreased neutrophil count in particular, medical and dental specialists should pay close attention to oral health status in patients with hematologic malignancy. Further, statistical analysis is required to investigate the various potential risk factors.

Table 1. Distribution of hematologic diagnosis and oral adverse events

Hematological diagnosis	Male	Female	Total	%	Oral adverse event
Malignant Lymphoma (ML)	53	45	98	52,7	10
Multiple Myeloma (MM)	25	16	41	22.0	2
Acute Myeloid Leukemia (AML)	10	6	16	8.6	6
Myelodysplastic Syndrome (MDS)	11	3	14	7.5	2
Acute Lymphoid Leukemia (ALL)	4	5	9	4.8	3
Chronic Myeloid Leukemia (CML)	3	1	4	2.2	0
Chronic Lymphoid Leukemia (CLL)	2	1	3	1.6	0
Mixed Phenotype Acute Leukemia (MPAL)	0	1	1	0.53	0
Total	108	78	186	100	23

Table 2. Details of adverse events after the first cycle of chemotherapy

Adverse event		No. of patients	%
Local	Aggravation of marginal periodontitis # 1	6	43
	Aggravation of marginal periodontitis # 2	4	
	Stomatitis	7	
	Dry mouth	3	
	Surgical site infection	2	
	Dry socket (A)	1	
Systemic	Sepsis associated with oral flora	(3)	(13)
Total		23	100

1 Unrelated to tooth extraction site

2 Patients who were not performed tooth extraction owing to the tight chemotherapy schedule

Table 3.

Incidence of adverse event from the perspective of neutrophil count

Absolute neutrophil count # 3	No. of patients	Oral adverse event	Systemic infection
< 100 μ L	42	15	3
100 μ L \leq	144	8	0
Total	186	23	3

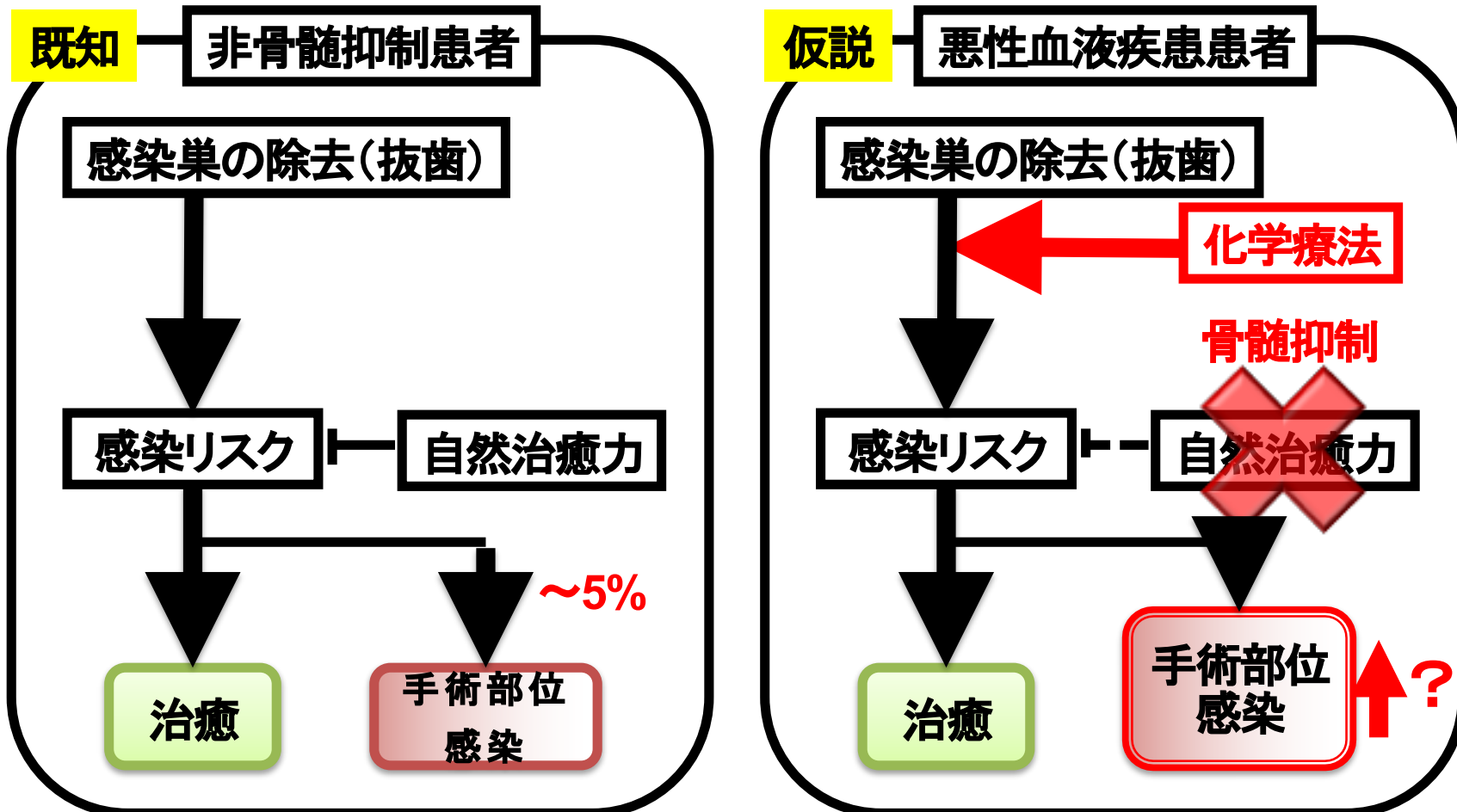
3 Minimum value during the observation period (the number of days from the start of the first cycle to just before the start of the second cycle of antineoplastic chemotherapy)

本研究の目的

①



②



② 悪性血液疾患患者における拔牙後合併症の発症状況

本研究の調査対象患者(フローチャート)

選択基準

除外基準

2011年1月から2015年12月の間に当院の歯科・口腔外科を受診した悪性血液疾患患者 365名

化学療法が不適応であった患者

他院でBP製剤が投与されていた患者

他院で化学療法が施行されていた患者

化学療法の適応であり、他院加療歴のない新鮮例
(多発性骨髄腫、悪性リンパ腫、骨髄性／リンパ性白血病、骨髄異形成症候群)

化学療法導入後に
受診した患者

化学療法導入前に
受診した患者

化学療法を施行しなかった患者

化学療法導入前に他院へ転院した患者

初回化学療法導入

十分な経過観察を行えなかった患者

186名に対して化学療法後の有害事象を調査した

まとめ

- 悪性血液疾患患者186名のうち、23名(12%)に口腔内有害事象を認めた。

→悪性血液疾患患者における初回化学療法前後の口腔内評価に関しては、世界的に最も規模の大きい観察研究である。

- 28名のうち1名(3.6%)と、健常者における報告とほぼ同等の割合で抜歯後感染を認めた。

- 口腔内有害事象で最も高頻度に認めたのは歯周炎の増悪例(10名: 43%)であった。これらは、抜歯した部位とは全く関係のない部位である。

- 口腔内細菌が関与した敗血症(3例)のうち、2例は化学療法スケジュールから、抜歯は行わずに経過観察とせざるを得なかった歯周炎の増悪症例であった。

→悪性血液疾患に罹患しているからといって、抜歯部位が予後不良になりやすいとは言えない。むしろ、初回化学療法を導入する前に口腔内感染巣はしっかり除去すべきである。

まとめ

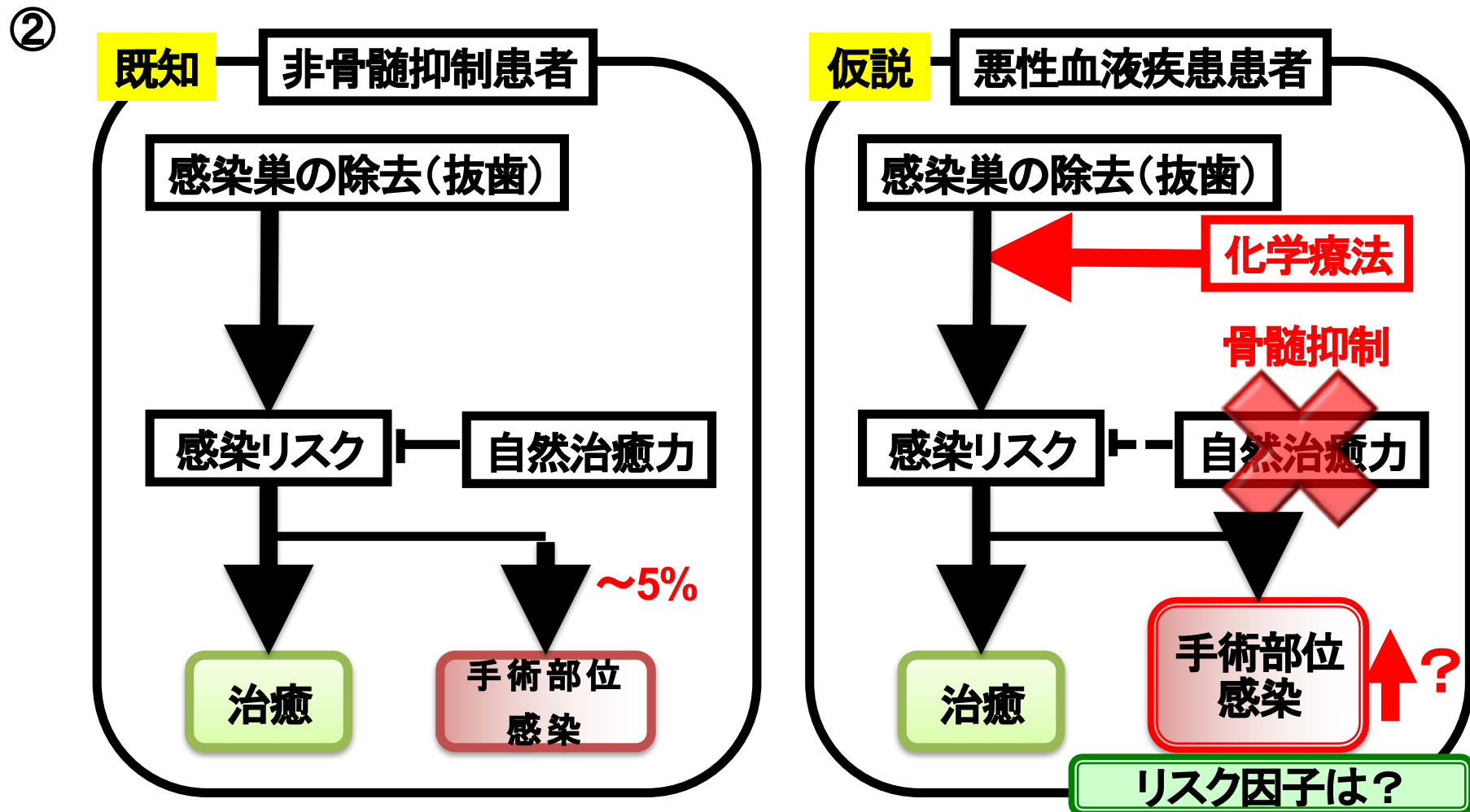
- 本検討では、口腔内有害事象のリスク因子を統計学的に抽出することはできなかった。
- 口腔内有害事象を認めた23名のうち、15名(65%)が経過観察期間中にANC<100/ μ Lを示しており、うち3名は口腔内有害事象を契機に敗血症へ移行していた。

→化学療法後に好中球数が極度に低下した悪性血液疾患患者では、口腔内の炎症性疾患が敗血症へ移行する可能性もある。

→抗悪性腫瘍薬の最終投与日から1~2週目に敗血症を生じていたことから、血液内科医、歯科医師は口腔内を継続的に注視する必要がある。

有害事象のリスクファクターとしてはまだ他の因子(口腔内衛生状態)も考えられ、統計学的な解析を含めてさらなる検討が必要である。

本研究の目的(分担)



③ 口腔内有害事象のリスク因子を統計学的に探索する

まとめ

- 本検討では、口腔内有害事象のリスク因子を統計学的に抽出することはできなかった。
- 口腔内有害事象を認めた23名のうち、15名(65%)が経過観察期間中にANC<100/ μ Lを示しており、うち3名は口腔内有害事象を契機に敗血症へ移行していた。

→化学療法後に好中球数が極度に低下した悪性血液疾患患者では、口腔内の炎症性疾患が敗血症へ移行する可能性もある。

→抗悪性腫瘍薬の最終投与日から1~2週目に敗血症を生じていたことから、血液内科医、歯科医師は口腔内を継続的に注視する必要がある。

有害事象のリスクファクターとしてはまだ他の因子(口腔内衛生状態)も考えられ、統計学的な解析を含めてさらなる検討が必要である。

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
Importance of eliminating potential dental focal infection before hematopoietic stem cell transplantation: A retrospective cohort study in Japan.	Shimada Y, Kawasaki Y, Hagiwara S, Nakamura F, Maruoka Y	The 14th Biennial Congress of the European Association of Oral Medicine (EAOM) in conjunction with the World Workshop VII on Oral Medicine	Gothenburg, Sweden	September, 2018

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。