

【43】

| | |
|---------|--|
| 氏 名 | つば 良 真 希 螺 良 真 希 |
| 学位の種類 | 博士（医学） |
| 学位記番号 | 乙第822号 |
| 学位授与の日付 | 令和4年2月25日 |
| 学位授与の要件 | 学位規則第4条第2項 |
| 学位論文題目 | Oral management with polaprezinc solution reduces adverse events in haematopoietic stem cell transplantation patients (ポラプレジンク含有ポリアクリル酸ナトリウム含嗽液を併用した口腔機能管理は造血幹細胞移植患者における全身性有害事象を予防する) |
| 論文審査委員 | (主査) 教授 吉 原 重 美 (副査) 教授 千 田 雅 之 教授 江 島 泰 生 |

論 文 内 容 の 要 旨

【背 景】

造血幹細胞移植の前処置における化学療法・放射線療法の有害事象として、口腔有害事象を認め、口腔粘膜の広範囲なびらん、出血、激しい疼痛を伴う。身体的・精神的苦痛、治療意欲喪失を招くだけでなく、口腔内常在菌叢に対する防御壁の口腔粘膜が障害され致死的な全身感染症を引き起こす要因となる。一方、原疾患治療の支持療法（Supportive therapy）が、原疾患の予後を改善することが示されている。悪性腫瘍疾患の治療における広義の口腔機能管理は、単に患者の自覚症状を改善する、あるいは検査値等を改善することをエンドポイントに設定するのではなく、原疾患の予後改善に寄与しなければならない。そのため、口腔内有害事象の予防、治療は支持療法の一つとして重要である。われわれは、造血幹細胞移植予定の造血器腫瘍患者に対して、一般的な口腔機能管理に加え、ポリアクリル酸ナトリウムに懸濁したポラプレジンク（polaprezinc in polyacrylic acid solution : PPAA）の含かんが、支持療法として有用か否か検討した。

【目 的】

造血幹細胞移植患者に対して、PPAAを併用した口腔機能管理が支持療法として有用か否かを検討した。

【対象と方法】

本研究は後ろ向き研究であり、研究の施行においては患者からインフォームド・コンセントを取得し、獨協医科大学生命倫理委員会の承認を得て（生命倫理申請番号：dum1939）指針に従い行った。

2006年1月から2016年8月までに当院血液・腫瘍内科で造血幹細胞移植を予定した造血器腫瘍患者120例を対象とした。血液・腫瘍内科主治医が口腔ケア外来に口腔機能管理を依頼した患者のうち、一般的な口腔機能管理に加えてPPAA使用に同意が得られた患者をPPAA使用群（79例）とし、移植前1週間前からPPAA使用を開始、4週間連日使用を指示した。非使用群（41例）は口腔ケア外来を受診し、移植前から一般的な口腔機能管理を行った症例とした。PPAA使用群、非使用群別に①患者背景、②口腔内有害事象（口腔粘膜炎、口腔内乾燥、口腔内痛、口腔知覚不全、味覚異常）③全身性有害事象（発熱性好中球減少症、敗血症・敗血症性ショック）の発生と重症度、転帰を検討した。なお、口腔内有害事象は、National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 4.0（CTCAE Ver.4.0）に準拠し、週に1度、移植後4週間継続して評価し、その中で最も高かったGradeを最終的な評価とした。本研究では、口腔内有害事象を認めない場合をGrade0とした。また、同種造血幹細胞移植患者63例（PPAA使用群49例、非使用群14例）に対して、④急性移植片対宿主病（graft versus host disease：GVHD）の発生率と重症度の影響を検討した。両群間の比較は、解析ソフトIBM SPSS Statistics 24 for Windows（SPSS Japan Inc. Tokyo, Japan）を用い、 χ^2 二乗検定、単変量・多変量ロジスティック回帰分析にて検討し、 $P<0.05$ を有意とした。

【結 果】

患者背景として、移植由来では同種造血幹細胞移植（allogeneic stem cell transplantation：allo-HSCT）、移植源では末梢血、骨髓移植、前処置内容では全身放射線照射併用の骨髓破壊的前処置に、PPAA使用群が多かった。口腔内有害事象として、口腔粘膜炎、口内痛、味覚異常の重症度は、PPAA使用群において有意に低かった。全身性有害事象として、発熱性好中球減少症、敗血症・敗血症性ショックの発症、転帰に有意差は認めなかった。allo-HSCTにおけるGVHDの重症度は、使用群において有意に低かった。なお、両群間に転帰の差は認められなかった。

【考 察】

患者背景において、allo-HSC、末梢血、骨髓移植、全身放射線照射併用の骨髓破壊的前処置で、PPAA使用群が多かった。当院でのPPAA取り扱いには2008年からのため、移行期である2008年から2013年の間は、口腔外科医の判断でPPAAを使用するか否かを決めており、重篤な口腔粘膜障害が出そうな患者に積極的に使用した結果、このような偏りが出たと考えられる。この結果は、allo-HSCTの口腔粘膜炎の程度は自家造血幹細胞移植より重度であるとの報告があり、これらを踏まえて口腔外科担当医が判断したものと思われる。

研究結果で最も着目すべきことは、PPAA使用の口腔機能管理で造血器系腫瘍患者の移植前後の治療中に有意に口腔内有害事象（口腔粘膜炎、口腔内痛、味覚異常）を減らした、という点である。化学療法・放射線療法でみられる口腔粘膜炎の原因は、化学療法剤あるいは放射線照射により発生するフリーラジカルを介した一次性口腔粘膜炎と、化学療法剤や放射線照射で引き起こされる白血球減少による免疫力の低下が口腔内の局所感染を引き起こす二次性口腔粘膜炎が知られている。ポラプレジンは、胃潰瘍治療薬として汎用されており、亜鉛およびL-カルノシンを錯体にした薬剤である。亜鉛は、創傷治癒促進作用、抗潰瘍作用。および抗酸化作用、および抗炎症作用などの生理活性を

有し、L-カルノシンも組織修復促進作用、抗潰瘍作用、抗酸化作用などを有することが認められている。粘調度が高く、安全性でも優れているポリアクリル酸ナトリウムを基材として選択した結果、ポラプレジンクの粘膜への付着・停滞効果が高く、さらに物理的な保護作用も期待でき、良好な結果が得られたと思われた。PPAAを用いた口腔機能管理が局所への影響だけではなく、全身性有害事象や転帰にも影響を与えたか否かの検討も行った。PPAA使用の口腔機能管理で、造血器系腫瘍患者の移植前後の治療中の敗血症・敗血症性ショック、発熱性好中球減少症の発症、転帰への影響には有意差が認めなかったが、allo-HSCTにおける急性GVHDの重症度を減じた。活性化されたドナー由来の細胞傷害性T細胞の組織障害により内因性の危険シグナルと共にサイトカインストームが起り、急性GVHDの発症する。移植前処置によって発生する生体の炎症環境は、抗原提示細胞による抗原提示を促進するため、GVHDを増強する。そのため、PPAA併用口腔機能管理による口腔粘膜障害の予防、治療促進が、外因性の危険シグナルの侵入を阻止し、サイトカインストームを抑えたことにより、急性GVHDの重症度を減じたと考えられる。

【結 論】

PPAAを併用した口腔機能管理は、口腔内有害事象を減じるばかりか、全身性有害事象の一部を抑制し、支持療法として有用であると思われた。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

【論文概要】

造血幹細胞移植の前処置における化学療法・放射線療法の有害事象として、口腔有害事象を認め、口腔粘膜の広範囲なびらん、出血、激しい疼痛を伴う。身体的・精神的苦痛、治療意欲喪失を招くだけでなく、口腔内常在菌叢に対する防御壁の口腔粘膜が障害され致死的な全身感染症を引き起こす要因となる。一方、原疾患治療の支持療法（Supportive therapy）が、原疾患の予後を改善することが示されている。悪性腫瘍疾患の治療における広義の口腔機能管理（口腔ケア）は、単に患者の自覚症状を改善する、あるいは検査値等を改善することをエンドポイントに設定するのではなく、原疾患の予後改善に寄与しなければならない。そのため、口腔内有害事象の予防、治療は支持療法の一つとして重要である。われわれは、造血幹細胞移植予定の造血器腫瘍患者に対して、一般的な口腔ケアに加え、ポリアクリル酸ナトリウムに懸濁したポラプレジンク（polaprezinc in polyacrylic acid solution：PPAA）の含かんが、支持療法として有用か否か検討した。

【研究方法の妥当性】

本研究は後ろ向き研究であり、研究の施行においては患者からインフォームド・コンセントを取得し、獨協医科大学生命倫理委員会の承認を得て（生命倫理申請番号：dum1939）指針に従って行った。2006年1月から2016年8月までに当院血液・腫瘍内科で造血幹細胞移植を予定した造血器腫瘍患者120例を対象とした。血液・腫瘍内科主治医が口腔ケア外来に口腔ケアを依頼した患者のうち、一般的な口腔ケアに加えてPPAA使用に同意が得られた患者をPPAA使用群（79例）とし、移植前1週間前からPPAA使用を開始、4週間連日使用を指示した。非使用群（41例）は口腔ケア外来を受診し、

移植前から一般的な口腔ケアを行った症例とした。PPAA使用群、非使用群別に①患者背景、②口腔内有害事象（口腔粘膜炎、口腔内乾燥、口腔内痛、口腔知覚不全、味覚異常）、③全身性有害事象（発熱性好中球減少症、敗血症・敗血症性ショック）の発生と重症度、転帰を検討した。なお、口腔内有害事象は、National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 4.0 (CTCAE Ver.4.0) に準拠し、週に1度、移植後4週間継続して評価し、その中で最も高かったGradeを最終的な評価とした。本研究では、口腔内有害事象を認めない場合をGrade 0とした。また、同種造血幹細胞移植患者63例（PPAA使用群49例、非使用群14例）に対しては、④急性移植片対宿主病（graft versus host disease：GVHD）の発生率と重症度の影響を検討した。両群間の比較は、解析ソフトIBM SPSS Statistics 24 for Windows (SPSS Japan Inc. Tokyo, Japan) を用い、 χ^2 二乗検定、単変量・多変量ロジスティック回帰分析にて検討し、 $P<0.05$ を有意とした。対象設定、評価方法は、いずれも妥当である。

【研究結果の新奇性・独創性】

造血幹細胞移植の前処置による口腔内有害事象に対し、専門的口腔ケアが口腔内有害事象を予防し、重症度を軽減するといった国内の症例集積はあるが、統計学的な検討、造血器腫瘍治療効果に影響を与えるという報告はなかった。また、専門的口腔ケアが原疾患の治療に影響を与えうる支持療法として検討した報告もなかった。PPAA併用専門的口腔ケアが、口腔内有害事象の予防、治療に有用であることのみならず、全身性有害事象、原疾患の治療成績にも影響を与える支持療法として有用か否かに着目し、急性GVHDの重症度が、PPAA使用群において有意に低い結果となったことにおいて新奇性・独創性に優れた研究と評価できる。

【結論の妥当性】

申請論文では、CTCAE Ver.4.0などに準拠し、多数の症例を確立された評価法で評価している。また、 χ^2 二乗検定、単変量・多変量ロジスティック回帰分析にて統計解析を用い、PPAAを使用した専門的口腔ケアの効果を検討している。2008～2013年のPPAA移行期において、症例選択に偏りがみられたが、結果を考察する上で十分に考慮されていた。そこから導き出された結論は、倫理的に矛盾するものではなく、過去の報告における知見を踏まえても妥当なものである。

【当該分野における位置付け】

悪性腫瘍治療に対する支持療法が原疾患の予後を改善することが報告されており、口腔ケアも、原疾患の予後改善に寄与することを目指す必要がある。申請論文では、造血幹細胞移植患者に対するPPAA併用専門的口腔ケアが、口腔内有害事象のみならず、全身性有害事象、治療成績にも影響を与える支持療法として有用か否かを検討し、PPAAを使用した専門的口腔ケアは口腔内有害事象を減じるばかりか、全身性合併症発症にもささやかではあるが影響を与え、支持療法としての有用性を示せたことにおいて大変意義深い研究と評価できる。

【申請者の研究能力】

申請者は、造血幹細胞移植、造血器腫瘍、PPAA、口腔ケアに関する知識を得たうえで、作業仮説を立て、研究計画を立案後、適切に本研究を遂行し、貴重な知見を得ている。その研究結果は当該領

域への国際誌へ掲載されており、申請者の研究能力は高いと評価できる。

【学位授与の可否】

本論文は独創的で質の高い研究内容を有しており、当該分野における貢献度も高い。よって博士（医学）の学位授与に相応しいと判定した。

（主論文公表誌）

International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery

(50 : 906-914, 2021)