

平成 30 年 6 月 12 日現在

機関番号：14401

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K20519

研究課題名(和文) 口腔癌周術期の免疫栄養療法による免疫応答動態の解明

研究課題名(英文) Elucidation of the Immunokinetics when performing the immunonutrition therapy in the perioperative period of oral cancer

研究代表者

平岡 慎一郎 (HIRAOKA, SHINICHIROU)

大阪大学・歯学研究科・助教

研究者番号：70615616

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,100,000円

研究成果の概要(和文)：消化器がん領域では治療前の栄養状態が、生命予後や術後合併症に相関することが一般的に知られている。そのために周術期の栄養療法が重要視されている。しかしながら口腔癌に関する報告は非常に少ない。また口腔癌は手術後に高頻度に創部感染(SSI)を認める。我々は、術前栄養学的指標が、口腔癌の再建術術後のSSIの発生や生命予後と関連するのかが検討した結果、血清Albと、PLR(Platelet-lymphocyte ratio)は、口腔がん術後のSSI発症リスクおよび生命予後の指標として有用であるという知見を得た。

研究成果の概要(英文)：It is generally known that in the area of gastrointestinal cancer the nutritional status before treatment correlates with life prognosis and postoperative complications. Therefore, perioperative nutritional therapy is regarded as important. However, there are very few reports on oral cancer. Oral cancer also frequently causes surgical site infection (SSI) after surgery. We examined whether preoperative nutritional indicators are related to SSI occurrence and life prognosis after reconstructive surgery for oral cancer. As a result, we obtained the finding that serum Alb and PLR (Platelet-lymphocyte ratio) are useful as indicators of SSI development risk and life prognosis after reconstructive surgery for oral cancer.

研究分野：口腔外科

キーワード：口腔がん 栄養 SSI

1. 研究開始当初の背景

消化器がん領域では治療前の栄養状態が、生命予後や術後合併症に相関することが一般的に知られているが、口腔癌に関する報告は非常に少ない。また、近年、局所進行口腔癌切除後の組織再建に、血管柄付き遊離皮弁が用いられるのが一般的になっているが、術後高頻度に Surgical site infection (SSI) を認め臨床上の重大な問題となることを多く経験する。

2. 研究の目的

そこで我々は、術前栄養学的指標が、口腔癌の再建術後の SSI の発生や生命予後と関連するのか、後方視点的に、統計学的手法を用いて検討したため報告する。

3. 研究の方法

対象症例は 2004 年 1 月から 2015 年 12 月までに、大阪大学歯学部附属病院第一口腔外科において、遊離皮弁移植による再建術を実施した口腔がん患者のうち、術前に明らかな感染所見(細菌感染による排膿等)を認めず、術前の栄養学的評価が可能であった 67 例。尚、本研究は大阪大学歯学部附属病院倫理委員会の承認(承認番号 H29-E19)を得て実施した。

検討項目) 年齢、性別、原発部位、TNM 分類、Stage 分類、手術時間、出血量、顎骨再建の有無、白血球数、好中球数、リンパ球数、血清 albumin 値、CRP 値、および下記の栄養学的指標、modified GPS (mGPS)¹⁾、Miki's GPS²⁾、prognostic nutritional index(PNI)³⁾、Platelet-lymphocyte ratio (PLR)⁴⁾、Neutrophil/lymphocyte ratio (NLR)⁵⁾、Lymphocyte/monocyte ratio (LMR)⁶⁾、Controlling Nutritional Status (CONUT)⁷⁾、それぞれの各指標を、SSI 発症をリスク因子とし統計学的解析を実施し、さらに SSI 発症と生命予後との関連も解析検討した。各項目の連続値のカットオフ値については、それぞれの項目において、ROC 曲線を描出した上で、c-index(AUC)を用いて設定した。

統計解析には SAS version 9.4 for Windows (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA) を用いた。

(参考文献)

- 1) McMillan DC, et al : Int J Colorect Dis 22 : 881~6, 2007.
- 2) Koike Y, Miki C, et al : J Surg Oncol 98 : 540~4, 2008
- 3) Onodera T., et al : Jpn J Surg 85 : 1001-1005, 1984 (In Japanese)
- 4) Smith RA, et al : Am J Surg 2009; 197: 466-72.
- 5) Zahorec R., et al : Bratislavske lekarske listy. 102: 5-14, 2001.
- 6) Burt BM, et al : Cancer 2011; 117: 5234-44
- 7) Ignacio de Ulbarri J, Nutricion hospitalaria. 20: 38-45, 2005.

4. 研究成果

Table 1. Patient Characteristics

		N=67	
		n	ratio (%)
Sex	Male	42	62.7
	Female	25	37.3
Age	mean ± SD	60.1	± 16.6
	median		65.0
	range	22.0	- 88.0
primary site	Tongue	33	49.3
	Lower gingiva	14	20.9
	Oral floor	11	16.4
	Upper gingiva	3	4.5
	Buccal mucoza	3	4.5
	Intraosseous	1	1.5
T Classification	Sublingual gland	1	1.5
	Soft palate	1	1.5
	1	1	1.5
	2	24	35.3
N Classification	3	6	9.0
	4a	36	53.7
	0	34	50.8
	1	17	25.3
	2a	1	1.5
Stage	2b	9	13.4
	2c	4	6.0
	3	2	3.0
	2	14	20.9
	3	10	14.9
	4A	41	61.2
	4B	2	3.0

Table 2. Predictive factors associated with SSI using Logistic regression analysis

Factors	N (n=67)	SSI (n=28)		Univariate analysis		Multivariate analysis	
		n	percentage (%)	OR	Pvalue	OR	Pvalue
Sex							
female	25	7	28.0	1			
male	42	21	50.0	2.571 (0.889, 7.438)	0.084		
Age (years)							
42 <	12	3	25.0	1			
42 >	55	25	45.5	2.500 (0.610, 10.243)	0.209		
T Classification							
T1-T2	25	8	32.0	1			
T3-T4	42	20	47.6	1.932 (0.686, 5.442)	0.218		
D Classification							
N0	34	12	35.3	1			
N1+N2+N3	33	16	48.5	1.725 (0.647, 4.598)	0.2754		
Stage							
2	14	5	35.7	1			
3	10	4	40.0	1.200 (0.225, 6.388)	0.838		
4A	41	18	43.9	1.439 (0.401, 4.942)	0.5926		
4B	2	1	50.0	1.800 (0.091, 35.424)	0.6990		
ALB							
40 <	54	19	35.2	1		1	
40 >	13	9	69.2	4.145 (1.126, 15.261)	0.0325	4.224 (1.097, 16.288)	0.0361
CRP							
0.37 <	50	15	30.0	1			
0.37 >	17	13	76.5	7.583 (2.122, 27.097)	0.008		
WBC							
6600 <	41	12	29.3	1			
6600 >	26	16	61.5	3.867 (1.370, 10.915)	0.0106		
Lymphocyte Count							
1102.6 >	52	20	38.5	1			
1102.6 <	15	8	53.3	1.829 (0.574, 5.822)	0.3070		
mGPS							
0	57	19	33.3	1			
1	5	5	100.0	>999.999 (<0.001, >999.999)	0.9670		
2	5	4	80.0	8.000 (0.835, 76.622)	0.0713		
MKI GPS							
A	52	16	30.8	1			
C	8	6	75.0	6.750 (1.227, 37.142)	0.0282		
D	7	6	85.7	13.495 (1.501, 121.448)	0.0213		
PNI							
44.4 >	57	21	36.8	1			
44.4 <	10	7	70.0	4.000 (0.933, 17.147)	0.0620		
Surge Time							
705 <	37	12	32.4	1			
705 >	30	16	53.3	2.381 (0.881, 6.434)	0.0872		
T Classification							
T1-T2	25	8	32.0	1			
T3-T4	42	20	47.6	1.932 (0.686, 5.442)	0.2128		
D Classification							
N0	34	12	35.3	1			
N1+N2+N3	33	16	48.5	1.725 (0.647, 4.598)	0.2754		
NLR							
3.02 <	39	12	30.8	1			
3.02 >	28	16	57.1	3.000 (1.091, 8.246)	0.0332		
PLR							
211.48 <	50	17	34.0	1		1	
211.48 >	17	11	64.7	3.559 (1.122, 11.285)	0.0311	3.621 (1.095, 11.974)	0.035
LMR							
2.133 >	56	22	39.3	1			
2.133 <	11	6	54.5	1.855 (0.504, 6.821)	0.3526		
CONUT							
0-1	38	14	36.8	1			
2-4	26	11	42.3	1.257 (0.453, 3.485)	0.6600		
5-8	3	3	100.0	>999.999 (<0.001, >999.999)	0.9475		
Bone recontraction							
-	53	20	37.7	1			
+	14	8	57.1	2.200 (0.666, 7.270)	0.1961		
C-index							0.6767
95% Confidence Interval							(0.5577, 0.7958)

ALB 4.0<、PLR 211.43 が SSI の発症因子であることが示せた。

Table 3 a.

Number of risk factors associated with SSI

Number of risk factors	N=67	SSI	
		n	%
0	41	12	29.3
1	22	12	54.5
2	4	4	100.0
Cochran-Armitage Trend Test			P value
			0.0011
Risk factor:			
ALB4.0 <			
PLR211.43			

Table 3 b.

New Index(PLR + Alb) associated with SSI

Risk factors	N=67	SSI	
		n	%
A	41	12	29.3
B	9	5	55.6
C	13	7	53.8
D	4	4	100.0
Cochran-Armitage Trend Test			P value
			0.002
Risk factor:			
A: PLR < 211.43, ALB 4.0			
B: PLR < 211.43, ALB < 4.0			
C: PLR 211.43, ALB 4.0			
D: PLR 211.43, ALB < 4.0			

Cochran-Armitage Trend Test によってリスク因子 (ALB 4.0<、PLR 211.43) の数が多いほど SSI が多く発症していることが示された。

・我々の先行研究では、口腔がんは進展例でも、消化器癌と比して、術前の栄養学的指標が低下している患者の割合は少なかった。そのため口腔がん独自のカットオフ値を定める必要があった。

・新たに設定したカットオフ値を用いた術前の栄養学的指標のなかでも、血清 Alb : 4.0、PLR:211.43 は、口腔がん術後の SSI 発症リスクおよび生命予後の指標として有用であり、この指標により術前の適切な栄養管理を実施することで、SSI 発症の回避および、それによる生命予後延長につながる可能性が示された。

・総リンパ球数は、栄養不良症例をスクリーニングするマーカーとして、その有用性が示されている。さらに腫瘍抑制的に働き、腫瘍免疫の一翼を担うことから、免疫能の指標としても広く用いられている。血小板は炎症反応を担う代表的な血球成分であり、血小板増多は慢性炎症を有する固形がん患者に認めることが多い。また血小板そのものががん進展に深く関与することから、血小板とリンパ球数を比率化する PLR は、炎症指標と免疫指標を組み合わせた栄養指標であり、がん進展予測マーカーとしても合理的である。これまでに、術前 PLR 値が予後予測に有用であるこ

とがさまざまな消化器がんで見られているが、口腔がんの SSI および生命予後に関して示したのは、本研究が最初である。

・SSI と OS との相関については、本来すべき追加治療の実施が困難もしくは延期となったことも一因だと思われ、本研究から術前の栄養強化による SSI 予防の重要性が示唆された。

再建術を伴う口腔がん患者において、術前の栄養学的指標が、SSI や生命予後に関連することが示されたため、術前の栄養療法実施が治療成績向上のために重要であると思われた。

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 3 件)

- 1 . Hiraoka S., Kawamura K, Seikai T, Tsuji T, Kogo M. Tooth extraction in a hepatic cirrhosis patient receiving the novel oral thrombopoietin receptor agonist lusutrombopag ; Journal of Clinical and Diagnostic Research.11(11)ZD03-ZD04,2014
- 2 . Shin-ichiro Hiraoka, Makoto Matsukawa, Yuri Noda, Tadashi Sasai, Mitsunobu Kishino, Mikihiro Kogo, A case of IgG4-related disease with initial symptoms in the labial salivary gland; Journal of Oral and Maxillofacial Surgery, Medicine, and Pathology, 28(6), 501-505, 2016
- 3 . Hani AlShareef, Shin-Ichiro Hiraoka, Noriaki Tanaka, Yosuke Shogen, Atsushi-Doksa Lee, Sanam Bakhshishayan Mikihiro Kogo, Use of NRP1, a novel biomarker, along with VEGF-C, VEGFR-3, CCR7 and SEMA3E, to predict lymph node metastasis in squamous cell carcinoma of the tongue ; Oncology Reports , 36(5), 1791-2431, 2016

[学会発表] (計 5 件)

- 1 . 平岡慎一郎、島田泰如、川崎洋平、芥川麻衣子、須河内昭成、藪野祐介、内橋俊大、古郷幹彦、口腔癌患者における術前栄養学的指標と SSI および生命予後との関連についての検討；第 62 回(公社)日本口腔外科学会総会・学術大会
- 2 . 平岡慎一郎、畦西克己、稲月 撰、上田 紘子、大濱 透、阪井丘芳、古郷幹彦、口腔癌周術期における SSI と術前栄養状態の関連についての検討；第 32 回日本静脈経腸栄養学会学術集会(岡山県岡山市)
- 3 . 平岡慎一郎、薄木 崇介、畦西克己、稲月 撰、上田 紘子、大濱透、阪井丘芳、古

郷幹彦、口腔癌術後患者に対するペプ
タメンAFを用いた栄養療法の検討；第
31回日本静脈経腸栄養学会学術集会福
岡国際会議場（福岡県・福岡市）

4. 平岡 慎一郎、伊藤 章、石本 俊介、大
倉 正也、古郷 幹彦、口腔癌における
PNIとmGPSを用いた術前評価と長期予後
について；第39回日本頭頸部癌学会、
神戸国際会議場（兵庫県・神戸市）

5. Shin-ichiro Hiraoka, Akira Ito,
Syunsuke Ishimoto, Masaya Okura,
Mikihiko Kogo、Preoperative
Nutritional Evaluation and Long-term
Prognosis for Oral Cancer Using
Modified Glasgow Prognostic
Score(mGPS) and Onodera's Prognostic
Nutritional Index(PNI) The 4th
Congress of Asian Society of Head and
Neck Oncology (ASHNO), Kobe
International Conference Center

〔図書〕(計 1 件)

1. 患者さんの目線から考えるがんの栄養・
食事ガイドブック-咀嚼、嚥下機能の重要性
-；内橋俊大、平岡慎一郎、古郷幹彦、メデ
ィカルビュー社（分担執筆）、2017

〔産業財産権〕

出願状況（計 0 件）

名称：

発明者：

権利者：

種類：

番号：

出願年月日：

国内外の別：

取得状況（計 0 件）

名称：

発明者：

権利者：

種類：

番号：

取得年月日：

国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等

6. 研究組織

大阪大学・歯学研究科・助教

平岡 慎一郎（HIRAOKA, Shin-ichiro）

研究者番号：70615616

(2)研究分担者

なし

研究者番号：

(3)連携研究者

なし

研究者番号：

(4)研究協力者

なし