

令和 2 年 6 月 22 日現在

機関番号：12602

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2019

課題番号：16K11717

研究課題名(和文)Field cancerization;口腔癌・食道癌重複症例の探索

研究課題名(英文)Field cancerization;Study of multiple cases of oral cancer and esophageal cancer

研究代表者

園田 格 (Sonoda, Itaru)

東京医科歯科大学・歯学部附属病院・非常勤講師

研究者番号：20451974

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：口腔・頭頸部領域の癌研究の一貫として「エンドGIA自動吻合器を用いた誤嚥防止術の検討」「馬蹄形骨切り併用LeFortI骨切り術のための上顎骨の解剖学的検討」「心不全患者の入院後肺炎発症に関する統計的検討 - 手術を受けたがん患者との比較」「口腔内スクリーニング表と術前歯科処置による気管内挿管時の歯の損傷等の予防効果」「心不全非手術例の入院後肺炎発症に関する臨床統計的検討」の学会発表を行った。

研究成果の学術的意義や社会的意義

日本における口腔癌の罹患率は高齢化社会の到来とともに癌罹患数は増加している。食道癌も口腔癌同様に9割の組織系は扁平上皮癌とされていて双方ともに扁平上皮由来の悪性腫瘍であり、同一個体から検出された重複癌同志の遺伝子レベルでの変化など興味深い。口腔・頭頸部領域に関する研究を行い学会発表等を行った。

研究成果の概要(英文)：As part of cancer research in the oral and head and neck regions, "Aspiration prevention using endo-GIA automatic anastomosis device" "Anatomy study of maxilla for LeFort I osteotomy combined with horseshoe osteotomy" "Heart failure patients Statistical Study on Post-hospitalization Pneumonia-Comparison with Cancer Patients Undergoing Surgery" "Intraoral Screening Table and Preoperative Dental Treatment Preventing Teeth Injury During Endotracheal Intubation" "Heart Failure Non-Surgery" The clinical presentation of "Clinico-statistical study on the occurrence of pneumonia after hospitalization" was presented.

研究分野：口腔外科

キーワード：口腔癌 食道癌 扁平上皮癌 重複癌 肺炎 心不全 多施設共同研究

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

日本における口腔癌の罹患者は1975年には2,100人、2005年には6,900人であったが、全癌の約1%を占めると推定されている。高齢化社会の到来とともに癌罹患数は増加している。口腔癌においても同様であり、2015年には7,800人になると予測されている。口腔癌の9割の組織系は扁平上皮癌(Oral Squamous Cell Carinoma:OSCC)であり、口腔癌の中では舌癌が最も多い。口腔は消化器系の入り口として、喫煙や飲酒、食物などによる化学的刺激に曝露され、また齲歯や不良な歯科補綴物による機械的刺激があり、発癌にかかわる特殊な環境と危険因子が複数存在することが特徴である。口腔癌患者には同時性あるいは異時性に重複癌が発生することがある。口腔癌を含む頭頸部癌患者における重複癌の60~70%は上部消化管または肺に認められる。口腔癌を含め、頭頸部癌患者における重複癌の特徴として、最近20年間に発生頻度が急激に増加しており、近隣領域に第2癌が発生することが多くまた頭頸部癌の治療後に第2癌が発生することが多い。上部消化管癌と重複することが多いことの説明として、1953年にSlaughterらが口腔癌の研究から提唱した概念で、咽頭、食道、胃は、同一の発癌環境にあるとされ、共通の癌誘発因子の長期的な暴露によって複数の領域にまたがって広く発癌する現象をさす、field cancerizationの概念が挙げられる。また、口腔癌の重複癌の背景因子には、性、生活習慣、過度の喫煙と飲酒が挙げられる。食道癌も口腔癌同様に9割の組織系は扁平上皮癌(Esophagus Squamous Cell Carinoma:ESCC)とされており双方ともに扁平上皮由来の悪性腫瘍であり、同一個体から検出された重複癌同志の遺伝子レベルでの変化など興味深い。

### 2. 研究の目的

当科において口腔扁平上皮癌(OSCC)と診断された症例で上部消化管の内視鏡スクリーニング検査(GIF)を行い、重複した食道扁平上皮癌(ESCC)を対象とする(または順番が逆のケースや双方の領域での単独症例も含む)。双方で得られた生検・手術検体を次世代シーケンサーなどの手法を用いて遺伝子レベルの異常や発現状態を同一個体から検出された重複癌同志または単独発症のケースと比較する事によって網羅的に評価し異常の関連性や独立性について検討する。これらのデータをもとに解析結果との関連性を評価し、field cancerizationの発生機序の解明や新規治療法の開発にむけた基礎的知見を得ることで新しい診断基準や治療法についての応用を目標とする。また口腔・頭頸部領域の癌研究や、他にも広く口腔領域や全身疾患に関連する研究を目的とする。

### 3. 研究の方法

口腔扁平上皮癌(OSCC)と診断された症例で上部消化管の内視鏡スクリーニング検査(GIF)を行い、重複した食道扁平上皮癌(ESCC)を対象とする(または順番が逆のケースや双方の領域での単独症例も含む)。双方で得られた生検・手術検体を次世代シーケンサーなどの手法を用いて遺伝子レベルの異常や発現状態を同一個体から検出された重複癌同志または単独発症のケースと比較する事によって網羅的に評価し異常の関連性や独立性について検討する。また口腔・頭頸部領域の癌や、研究他にも広く口腔領域や全身疾患に関連する研究を目的とする。

### 4. 研究成果

口腔・頭頸部領域の癌研究他、口腔領域や全身疾患の研究の一貫として  
2016年

「エンドGIA自動吻合器を用いた誤嚥防止術の検討」

(第34回江戸川医学会)

2018年

「馬蹄形骨切り併用Le Fort I型骨切り術のための上顎骨の解剖学的検討」

(第28回日本顎変形症学会)

2019年

「心不全患者の入院後肺炎発症に関する統計的検討 - 手術を受けたがん患者との比較 - 」

(日本歯科衛生学会第14回学術大会)

「口腔内スクリーニング表と術前歯科処置による気管内挿管時の歯の損傷等の予防効果」

(日本歯科衛生学会第14回学術大会)

「心不全非手術例の入院後肺炎発症に関する臨床統計的検討」

(第64回日本口腔外科学会・学術大会)

の学会発表を行った。

最新の発表の概要を報告する。

**2019「心不全患者の入院後肺炎発症に関する統計的検討 - 手術を受けたがん患者との比較 -**

【目的】周術期等口腔機能管理(以下:周管)は、がん患者や心臓血管外科の患者を対象としている。一方、心不全は周管の対象疾患ではないが、高齢者が多く肺炎のリスクは高いと思われる。そこで、心不全で入院した患者に対して多施設共同研究を行い、肺炎の発症率や在院日数・医療

費等について検討したので報告する。

#### 【対象および方法】

2012年4月からの2年間の全入院患者約17.7万人のうち、入院中に手術を受けていない心不全患者(以下、心不全患者)2,383人を対象症例、手術を受けたがん患者(以下、がん患者)13,554人を対照症例として、肺炎発症率を比較した。また心不全患者については、非肺炎発症(肺炎なし)群と肺炎発症(肺炎あり)群との2群に分けて、入院期間や入院費用、死亡率を比較した。データは電子カルテの診断群分類コード(DPC)から抽出した。

#### 【結果および考察】

心不全患者とがん患者との肺炎発症率はそれぞれ2.01%と0.83%であり、両群間に統計的な有意差( $p<0.001$ )があった。心不全患者群内で肺炎なし群(2,334人)と肺炎あり群(49人)を比較すると、入院日数については、肺炎なし群17.0日、肺炎あり群30.1日であり、肺炎を発症すると入院期間は約1.8倍に延長していた( $p<0.001$ )。また入院費用は、肺炎なし群810,333円、肺炎あり群1,168,835円であり、肺炎を発症すると約1.4倍に増加していた( $p<0.001$ )。死亡退院の割合では、肺炎なし群では5.0%、肺炎あり群では28.6%であり、肺炎を発症すると約6倍に増加していた( $p<0.001$ )。

#### 【結論】

本研究の結果から、心不全患者が入院後に肺炎を発症すると、入院期間は約1.8倍に延長し、入院費用は約1.4倍に増え、死亡退院は約6倍に増加していた。がん患者の入院後肺炎発症率は、周管導入によって減少したことが文献的に報告されていることから、心不全患者への周管適用についても検討することが必要と思われた。

#### 「心不全非手術例の入院後肺炎発症に関する臨床統計的検討」

(第64回 日本口腔外科学会・学術大会)

【緒言】心不全の非手術例は周術期等口腔機能管理(以下：周管)の対象疾患ではないが、高齢者が多く入院後肺炎のリスクは高いと思われる。そこで、心不全で入院した患者に対して多施設共同研究を行い、肺炎の発症率や在院日数・医療費等について検討したので報告する。

【対象・方法】2012年4月からの2年間の全入院患者約17.7万人のうち、入院中に手術を受けていない心不全患者(以下、心不全患者)2,383人を対象症例とし、さらに非肺炎発症群と肺炎発症群との2群に分けて、入院期間や入院費用、死亡率を比較した。対象症例は入院患者のDPCデータからDPCコードを用いて抽出した。

【結果】心不全患者の肺炎発症率は2.01%であり、全入院患者の肺炎発症率は1.56%であった。心不全患者群内で非肺炎発症群(2,334人)と肺炎発症群(49人)を比較すると、入院日数は、それぞれ17.0日と30.1日であり、肺炎を発症すると入院期間は約1.8倍に延長していた( $p<0.001$ )。入院費用は、非肺炎発症群810,333円、肺炎発症群1,168,835円であり、肺炎を発症すると約1.4倍に増加していた( $p<0.001$ )。死亡退院の割合では、肺炎なし群では5.0%、肺炎あり群では28.6%であり、肺炎を発症すると約6倍に増加していた( $p<0.001$ )。

【結論】本研究の結果から、心不全患者では手術を受けていなくても入院後肺炎のリスクが高く、また心不全患者の肺炎予防の医療経済的効果は大きいと考えられた。

5. 主な発表論文等

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

1. 著者名 友松 伸允、中久木 康一、儀武 啓幸、園田 格、黒原 一人。	4. 巻 27
2. 論文標題 馬蹄形骨切り併用LeFort 骨切り術のための上顎骨の解剖学的検討 日本顎変形症学	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 日本顎変形症学会雑誌	6. 最初と最後の頁 197-205
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	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5件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 友松 伸允、中久木 康一、儀武 啓幸、園田 格、黒原 一人
2. 発表標題 馬蹄形骨切り併用Le Fort I型骨切り術のための上顎骨の解剖学的検討
3. 学会等名 第28回日本顎変形症学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 友松伸允、黒原一人、中久木康一、儀武啓幸、園田格、原田清
2. 発表標題 上顎結節・翼状突起部の形態が上顎後方挙上に与える影響
3. 学会等名 第26回日本顎変形症学会総会・学術大会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 中澤絵里花、園田格、田代真由美、倉沢泰浩、丸岡豊、関谷秀樹、根岸明、向山仁、杉崎順平、植野正之
2. 発表標題 心不全患者の入院後肺炎発症に関する統計的検討 - 手術を受けたがん患者との比較 -
3. 学会等名 日本歯科衛生学会第14回学術大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 田代真由美, 南雲ひろみ, 園田格, 中澤絵里花, 高松督, 山内真恵, 井柳悦子, 道脇幸博
2. 発表標題 口腔内スクリーニング表と術前歯科処置による気管内挿管時の歯の損傷等の予防効果
3. 学会等名 日本歯科衛生学会第14回学術大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 園田格, 倉沢泰浩, 丸岡豊, 関谷秀樹, 根岸明秀, 向山仁, 杉崎順平, 植野正之, 道脇幸博
2. 発表標題 心不全非手術例の入院後肺炎発症に関する臨床統計的検討
3. 学会等名 第64回 日本口腔外科学会・学術大会
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 大澤 勲、園田 格、他	4. 発行年 2016年
2. 出版社 医薬ジャーナル社	5. 総ページ数 128
3. 書名 難病 遺伝性血管性浮腫 (HAE)	

〔産業財産権〕

〔その他〕

<p>講演 糖尿病セミナー、園田格：糖尿病と口腔の健康 (2019年7月6日 武蔵野赤十字病院：山崎記念講堂)</p> <p>新聞 園田格：歯周病は万病のもと 健康長寿へ予防・治療 (2019年12月23日 日本経済新聞 朝刊 医療・健康欄)</p>
---

## 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
研究分担者	川田 研郎  (Kawada kenroku)  (20311219)	東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究科・講師    (12602)	
研究分担者	鶴澤 成一  (Uzawa Norikazu)  (30345285)	大阪大学・歯学部附属病院・教授    (14401)	