

令和 2 年 6 月 15 日現在

機関番号：15301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2019

課題番号：16K11858

研究課題名(和文)食道癌患者の周術期口腔管理が予後に与える影響～感染管理と咀嚼機能確保の観点から～

研究課題名(英文) Effects of Perioperative Oral Management of Esophageal Cancer Patients on Prognosis: From the Viewpoint of Infection Control and Masticatory Function

研究代表者

山中 玲子 (Reiko, Yamanaka)

岡山大学・大学病院・助教

研究者番号：00379760

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：食道がん手術を受けた患者において、口腔内の状態と予後予測因子の関係、術前化学療法中の口腔内の細菌叢の状態、口腔内の状態と術後の栄養状態について検討した。

その結果、予後予測因子と奥歯のかみ合わせの状態に有意な関連があること、術前化学療法中に口腔粘膜障害が出た患者では口腔細菌叢の生物多様性が低下する傾向にあること、術後の栄養状態と口腔内状態に関する因子に関連がある可能性を示した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

食道がん手術は、侵襲が大きく術後合併症の頻度も高いため、チームの介入効果が大きく、歯科の果たす役割も大きい。

本研究では、食道がん患者におけるかみ合わせの状態と予後予測因子、術前補助化学療法中の口腔粘膜障害と細菌叢との関連、口腔内の状態と栄養状態との関連を調べた。

本研究の意義は、歯科疾患の予防や歯科治療等の歯科介入が、食道がん患者の予後改善や生活の質の向上に貢献できる可能性を示すための情報を得るために役立ち、今後、検討すべき課題を示したことである。

研究成果の概要(英文)： In the esophageal cancer patients who underwent esophagectomy, we investigated that the relationship between oral health status and prognosis index, the status of oral flora during neoadjuvant chemotherapy, the relationship between oral health status and nutritional status after surgery.

In consequence, these were suggested that the significant relationship between prognosis index and occlusal support, a tendency for decreased biodiversity in the patients who had oral mucosal disorder during neoadjuvant chemotherapy, and possibility of the positive relationship between exacerbations of nutritional status after surgery and occlusal support.

研究分野：予防歯科学分野

キーワード：食道がん 化学療法 口腔細菌叢 次世代シーケンス 咀嚼能力

様式 C - 19, F - 19 - 1, Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

食道がん手術は、術野が広範で、侵襲が大きく、反回神経麻痺、術後肺炎、縫合不全などの術後合併症の頻度も高い。近年、消化管手術の予後を予測する免疫栄養学的な因子として Prognosis Nutrition Index (PNI) が注目されている¹⁾。PNI は、血清アルブミン値と総リンパ球数で計算できる簡便で有用な指標であり、術前の PNI 値が高い方が手術後の合併症が少なく生存率も高いとの報告がある²⁾。

食道がん治療は、手術のみでなく術前補助化学療法を行うことが多い。手術の予後を改善するためには、術前補助化学療法中の PNI、すなわち免疫栄養状態を高く維持することが重要と考えられる。しかし、化学療法中は、口腔粘膜炎や口腔カンジダ症等の口腔合併症が頻発し、重症化すると、激しい痛みや不快感のために経口摂取が困難になり、栄養状態や QOL を著しく低下させる。また、化学療法中は骨髄抑制により、易感染状態となり、口腔微生物の局所的な感染が口腔合併症の重症化に影響する。従って、術前補助化学療法中に口腔合併症の発症や重症化を予防し免疫栄養状態を維持して手術に臨むためには、口腔感染管理が極めて重要である。

我々は、食道がん患者の術後の体重変化に対して咬合咀嚼能力の回復が、体重増加に影響することを個別の症例で確認した³⁾。手術後の長期的な経過において、咬合機能や咀嚼能力を良好に保つことが、術後の体重減少を予防し、食道がん治療の予後を改善できる可能性があると考えられる。

以上より、我々は、術前補助化学療法中の口腔感染管理により口腔合併症を予防し、免疫栄養状態を維持することは、食道がん手術の予後を改善させる、という仮説をたてた。さらに、化学療法中の口腔細菌叢が口腔合併症の発症や重症化に影響すると考え、16S rRNA による網羅的な解析により、細菌学的な検討を加えようと考えた。

2. 研究の目的

本研究の目的は、手術を受ける食道がん患者を対象とし、PNI と口腔内の状態との関連を検討すること、術前化学療法中の口腔合併症と口腔細菌叢との関連について検討すること、術後の栄養状態と口腔内の状態との関連を検討すること、とした。

3. 研究の方法

PNI と口腔内の状態との関連

食道がん手術を受けた患者 73 名を対象に、PNI 低値群 (< 45) (19 名) と PNI 高値群 (≥ 45) (54 名) に分けて、口腔内の状態を比較、検討した。

術前補助化学療法中の口腔合併症と口腔細菌叢との関連

食道がん術前補助化学療法を受けた 11 名の患者の口腔粘膜や舌上の細菌を採取し、16S rRNA による網羅的な解析を行った。口腔粘膜炎を発症した患者群と発症しなかった患者群で、口腔細菌叢の違いを検討した。

術後の栄養状態と口腔内の状態の関連

食道がん手術を受けた 11 名の患者を対象に、退院時、退院時から 6 か月後の咀嚼能力を、噛むことで変色するガムを用いて評価した。口腔内の状態や咀嚼能力と、栄養状態との関連を評価した。

4. 研究成果

PNI と口腔内の状態との関連

低 PNI (< 45) は、総タンパク、健全歯数、噛み合わせの状態 (不良) と有意な関連があった (表)。現在、論文投稿中である。今後は、術前化学療法中の PNI と口腔内の状態との関連を検討する予定である。

表 ステップワイズ法 (変数減少法) による低 PNI (< 45) と関連する因子の分析

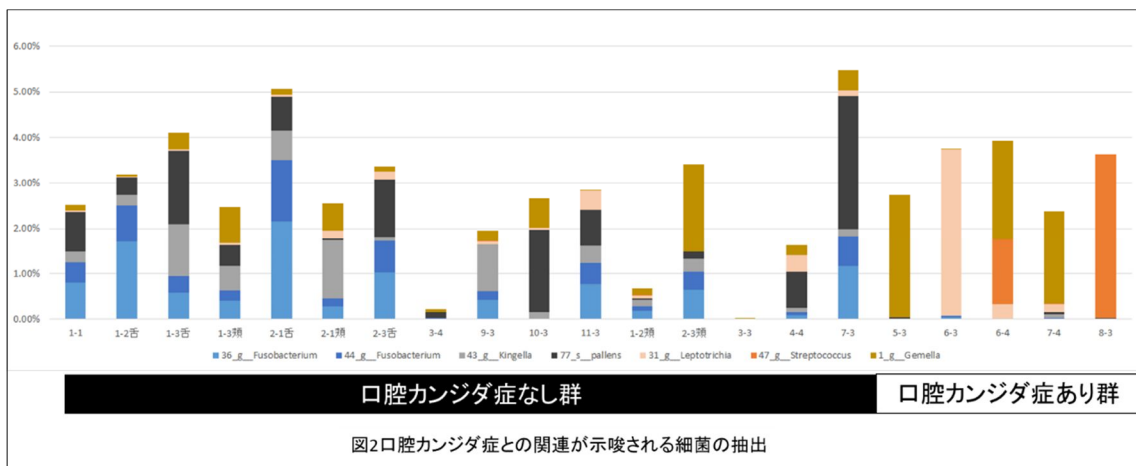
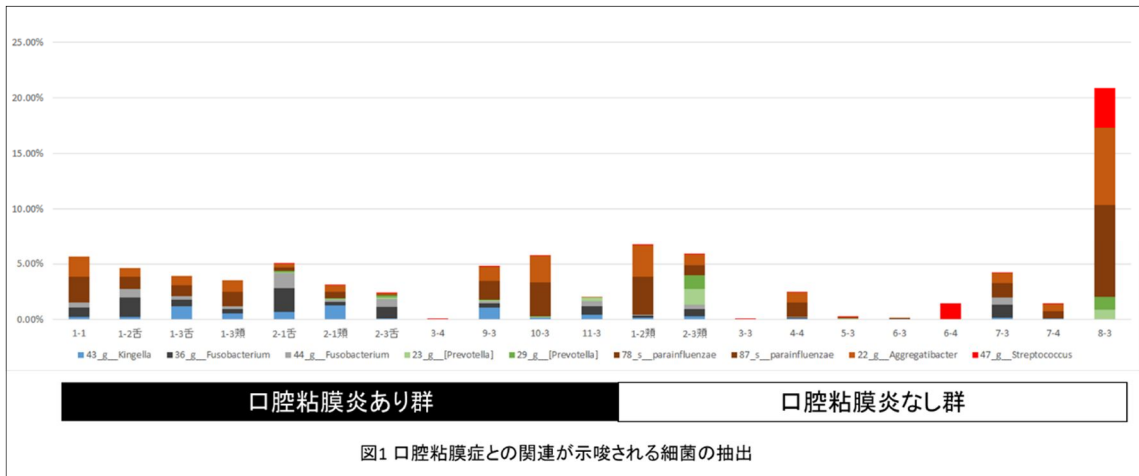
因子	オッズ比	95% 信頼区間	P 値
総タンパク	0.189	0.056 - 0.631	0.007*
健全歯数	0.899	0.811 - 0.996	0.042*
噛み合わせの状態 (不良)	9.363	1.769 - 49.565	0.009*

*P < 0.05

術前化学療法中の口腔合併症と口腔細菌叢との関連

術前化学療法中に口腔粘膜炎や口腔カンジダ症を発症した患者では、口腔内細菌の多様性が失われる傾向にある可能性が示された (図 1, 2)。

今後は、本結果の臨床的意義等について検討を加え、論文にまとめる予定である。



術後の栄養状態と口腔内の状態との関連

術後の咀嚼能力と、体重などの栄養状態との因子に有意な関連は認めなかった。一方で、栄養状態を表す因子 Y は、口腔内の状態を表す因子 X と有意に関連がある可能性が示された(図3)。

今後、本結果の臨床的な意義を考察し検討を加えた上で、必要に応じて追加の研究などを検討したい。

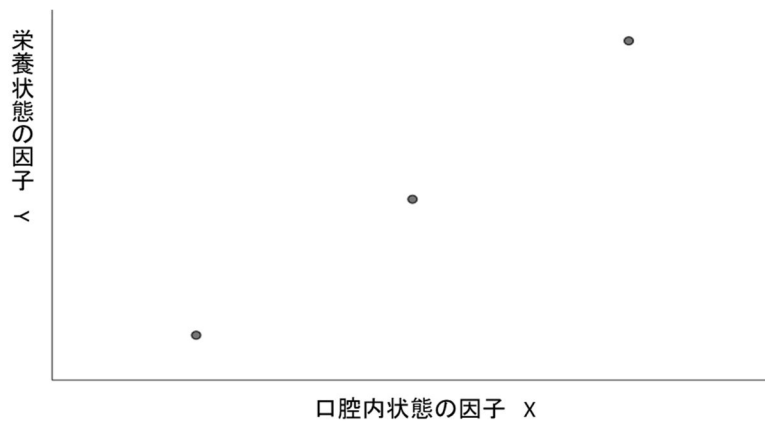


図3 口腔内状態の因子Xと栄養状態の因子Yとの関連

< 引用文献 >

- 1) Onodera T, Goseki N, Kosaki G. Prognostic nutritional index in gastrointestinal surgery of malnourished cancer patients. Nihon Geka Gakkai Zasshi. 1984, 85(9):1001-5. (Article in Japanese)
- 2) Mohri Y, Inoue Y, Tanaka K, Hiro J, Uchida K, Kusunoki M. Prognostic nutritional index predicts postoperative outcome in colorectal cancer. World J Surg. 37(11), 2688-2692, 2013.2)
- 3) Yamanaka R, Soga Y, Minakuchi M, et al. Occlusion and weight change in a patient after esophagectomy: success derived from restoration of occlusal support. Int J Prosthodont. 2013;26:574-6.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計4件（うち査読付論文 4件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Keiko Takahashi-Arimasa, Reiko Kohno-Yamanaka, Yoshihiko Soga, Rumi Miura, Morita, Manabu	4. 巻 73
2. 論文標題 Efficacy of Oral Care Provided by Interprofessional Collaboration for a Patient with Esophageal Cancer Associated with Post-polio Syndrome during Neoadjuvant Chemotherapy	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Acta Medica Okayama	6. 最初と最後の頁 71~76
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 オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 山中 玲子, 曾我 賢彦	4. 巻 6(3)
2. 論文標題 食道がん治療および発症予防における歯科的支援の意義	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 別冊Bio Clinica: 慢性炎症と疾患	6. 最初と最後の頁 143-149
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 -

1. 著者名 YASUHARA Takao, HISHIKAWA Tomohito, AGARI Takashi, KUROZUMI Kazuhiko, ICHIKAWA Tomotsugu, KAMEDA Masahiro, SHINKO Aiko, ISHIDA Joji, HIRAMATSU Masafumi, KOBAYASHI Motomu, MATSUOKA Yoshikazu, SASAKI Toshihiro, SOGA Yoshihiko, YAMANAKA Reiko, ASHIWA Takako, et al.U Hiroshi, DATE Isao	4. 巻 56
2. 論文標題 Perioperative Management Center (PERIO) for Neurosurgical Patients	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Neurologia medico-chirurgica	6. 最初と最後の頁 574-579
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.2176/nmc.oa.2016-0085	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Yamanaka-Kohno Reiko, Shirakawa Yasuhiro, Inoue-Minakuchi Mami, Yokoi Aya, Muro Misato, Kosaki Hirota, Tanabe Shunsuke, Fujiwara Toshiyoshi, Morita Manabu	4. 巻 -
2. 論文標題 Association of dental occlusal support with the Prognostic Nutritional Index in patients with esophageal cancer who underwent esophagectomy	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Esophagus	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s10388-020-00751-8	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

〔学会発表〕 計11件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 2件）

1. 発表者名 花岡 愛弓, 山中 玲子, 足羽 孝子, 森松 博史
2. 発表標題 周術期における歯科衛生士の専門的口腔衛生指導は食道癌患者の術後肺炎予防に有効である
3. 学会等名 第45回日本集中治療医学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Aya Yokoi, Daisuke Ekuni, Reiko Yamanaka, Manabu Morita
2. 発表標題 Relationship Between Change in Tongue Pressure and Pneumonia after Esophagectomy
3. 学会等名 ISDE 2018 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 佐々木 禎子, 花岡 愛弓, 三浦 留美, 山中 玲子, 曾我 賢彦, 飯田 征二
2. 発表標題 周術期患者に対して歯科的治療の意思決定支援を行なった一症例
3. 学会等名 日本歯科衛生学会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 花岡 愛弓, 佐々木 禎子, 三浦 留美, 山中 玲子, 曾我 賢彦, 飯田 征二, 森松 博史
2. 発表標題 食道癌DCF療法開始前から口腔衛生管理による口腔粘膜炎予防の有効性
3. 学会等名 日本歯科衛生学会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 樋口 智子, 花岡 愛弓, 山中 玲子, 仲田 直樹, 曾我 賢彦, 飯田 征二, 田邊 俊介, 野間 和広, 白川 靖博, 藤原 俊義
2. 発表標題 食道癌患者の口腔感染管理と咬合回復が周術期の体重変化に影響した可能性のある一症例
3. 学会等名 第70回日本食道学会学術集会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 山中 玲子, 水口 真実, 横井 彩, 室 美里, 水谷 慎介, 曾我 賢彦, 森田 学, 飯田 征二, 白川 靖博, 藤原 俊義
2. 発表標題 食道外科患者の口腔内の特徴 呼吸器外科、婦人科、乳腺外科、脳外科患者との比較
3. 学会等名 第70回日本食道学会学術集会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 園井 教裕, 曾我 賢彦, 山中 玲子, 室 美里, 前田 あずさ, 川瀬 明子, 杉本 恭子, 飯田 征二, 窪木 拓男, 浅海 淳一
2. 発表標題 5年次歯学生を対象とした周術期チーム医療の現場を体験させる演習が多職種連携の認識に及ぼした影響
3. 学会等名 第15回日本歯科医学教育学会総会・学術大会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 花岡 愛弓, 山中 玲子, 住吉 由季子, 三浦 留美, 曾我 賢彦, 飯田 征二, 佐々木 朗, 森松 博史
2. 発表標題 歯科衛生士による専門的口腔衛生指導が食道がん術後肺炎予防に及ぼす効果
3. 学会等名 第11回日本歯科衛生学会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 加藤 壮真, 吉田 宗生, 横井 彩, 丸山 貴之, 江國 大輔, 山根 真由, 山中 玲子, 友藤 孝明, 森田 学
2. 発表標題 口腔内アセトアルデヒド濃度と舌背の細菌数との関係
3. 学会等名 第65回口腔衛生学会総会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 水野 裕文, 水谷 慎介, 丸山 貴之, 横井 彩, 谷口 彩乃, 山中 玲子, 江國 大輔, 森田 学
2. 発表標題 食道癌の術後患者に対する 歯科専門職による口腔のケアの効果
3. 学会等名 第65回口腔衛生学会総会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 Reiko Yamanaka, Mami I. Minakuchi, Yoshihiko Soga, Aya Yokoi, Masayo Shimura, Hiroataka Kosaki, Misato Muro, Kumiko Nawachi, Manabu Morita, Takuo Kuboki, Seiji Iida, Yasuhiro Shirakawa, Toshiyoshi Fujiwara
2. 発表標題 Preoperative immunonutritional prognostic factor and oral status in esophageal cancer patients
3. 学会等名 The 16th INTERNATIONAL SOCIETY FOR DISEASES OF THE ESOPHAGUS (国際学会)
4. 発表年 2016年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 山中玲子	4. 発行年 2018年
2. 出版社 じほう	5. 総ページ数 7
3. 書名 月刊薬事	

〔産業財産権〕

〔その他〕

岡山大学病院医療支援歯科治療部
<http://hospitaldentistry.cc.okayama-u.ac.jp/>
 岡山大学病院周術期管理センター
<http://okadaiperioperative.com/>

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	横井 彩 (Yokoi Aya) (00612649)	岡山大学・大学病院・医員 (15301)	
研究分担者	森田 学 (Morita Manabu) (40157904)	岡山大学・医歯薬学総合研究科・教授 (15301)	
研究分担者	曽我 賢彦 (Soga Yoshihiko) (70509489)	岡山大学・大学病院・准教授 (15301)	