

令和元年5月31日現在

機関番号：17301

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2017～2018

課題番号：17K17376

研究課題名(和文) 抗菌薬の口腔内局所投与による食道がん術後肺炎の予防：多施設共同ランダム化比較試験

研究課題名(英文) Prevention of postoperative pneumonia after esophageal cancer surgery by topical antibiotics administration: A multicenter randomized control study

研究代表者

川北 晃子(宇田晃子)(KAWAKITA, Akiko)

長崎大学・医歯薬学総合研究科(歯学系)・助教

研究者番号：10647241

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)：胸部食道がん胸腔鏡下手術775例中、術後肺炎は99例(12.8%)に発症した。術後肺炎発症に有意に関連する独立した危険因子として、高齢、喫煙歴、ヘモグロビン低値、クレアチニン高値、術後嚥下障害と並んで、口腔ケア非介入が挙げられた。食道がん全身麻酔手術の前日および翌日の唾液中の細菌数を測定した。常食摂取患者では有意な細菌数増加はみられなかったが、絶食、挿管患者では有意に増加していた。術後挿管状態で管理を行った患者に対してポビドンヨードおよびテトラサイクリンを舌背上に局所投与し、唾液中細菌数の推移を検討した。その結果、細菌数減少効果はテトラサイクリン局所投与が最も著明であった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

平成24年度に「周術期口腔機能管理」が診療報酬に新設された。食道がん手術は手術侵襲が大きく、嚥下機能障害や喀痰排出障害が高頻度で出現することなどから、術後肺炎のリスクが高いことが知られている。食道がん手術における周術期口腔機能管理の意義についてはいまだ不明確であり、実際に口腔内細菌の多寡と肺炎発症との関連性はあるのかどうか、抗菌薬局所投与により肺炎を抑制できるかなどについて明らかにすることが必要であると考えられた。

本研究の結果、抗菌薬局所投与は口腔内細菌数を減少させることが明らかとなり、肺炎予防に関与する可能性がある。

研究成果の概要(英文)：Postoperative pneumonia occurred in 99 (12.8%) of 775 patients with thoracic esophageal cancer undergoing thoracoscopic surgery. The risk factors for development of pneumonia were old age, smoking habit, lower hemoglobin level, higher creatinine level, postoperative dysphagia, and lack of oral care.

The number of bacteria in the saliva was measured the day before and after surgery in esophageal cancer patients. The bacterial count did not increase after surgery in patients who took orally, whereas it significantly increased in those with fasting or intubation. Povidone iodine or tetracycline was administered topically on the tongue in intubated patients, and the number of bacteria in the saliva was measured. As a result, topical tetracycline was the most effective in reducing the number of bacteria.

研究分野：歯学・社会系歯学

キーワード：食道がん 術後肺炎 抗菌薬局所投与 細菌数 多施設共同研究

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

平成 24 年度に「周術期口腔機能管理」が診療報酬に新設された。食道がん手術は手術侵襲が大きく、嚥下機能障害や喀痰排出障害が高頻度で出現することなどから、術後肺炎のリスクが高いことが知られている。胸腔鏡の導入など低侵襲手術に向けた取り組みが進められているが、術後肺炎の発症や手術関連死はいまだに大きな問題となっている。食道がんの術後肺炎の危険因子に関して教室の Soutome らが行ったレビューでは、術後肺炎の頻度は調査した 15 文献の合計で 5240 例中 1249 例 (23.8%) であり、その危険因子として高齢、喫煙歴や呼吸機能障害、手術時間や出血量などの手術侵襲の大きさ、腎機能障害や低栄養などの全身状態などが挙げられているが、口腔衛生状態や術後嚥下機能障害と術後肺炎発症の関連性については検討されていない。一方、食道がん術後肺炎予防と口腔管理の関連についていくつかの論文もあるが、エビデンスレベルの高い研究はないのが現状であった。

そこで教室の Soutome らは 3 大学病院の共同研究により、周術期口腔機能管理実施の有無と食道がん術後肺炎発症の関連について、これまで報告されてきたリスクファクターも含めて後方視的に調査したところ、術後肺炎は 280 例中 65 例 (23.2%) に発症し、術後嚥下障害、口腔管理非施行、糖尿病の 3 因子が術後肺炎と関連する有意なリスク因子として認められたと報告した。さらに 6 大学、382 例に症例を増やして調査したところ、同様に周術期口腔機能管理の術後肺炎予防効果が統計学的に認められた。しかし本研究は対照群が周術期口腔機能管理を導入する以前の historical control であること、胸腔鏡下手術と開胸手術が混在していること、胸腔鏡手術については導入直後であり施設により成績が一定していないことなど、いくつかのバイアスのリスクが高いものであった。さらに術後嚥下障害を生じなかった患者では口腔管理により術後肺炎の発症率は抑制されていたが、術後嚥下機能を発症した患者では口腔管理の有無にかかわらず高率に術後肺炎を発症することも明らかとなった。このように食道がん手術における周術期口腔機能管理の意義についてはいまだ不明確であり、さらに多くの施設による検討を行うとともに、実際に口腔内細菌の多寡と肺炎発症との関連性はあるのかどうか、抗菌薬局所投与により肺炎を抑制できるかなどについて明らかにすることが必要であると考えられた。

### 2. 研究の目的

今回の研究は、食道がん手術患者で周術期口腔管理を行うと術後肺炎の発症頻度が減少するかどうかについて、バイアスのリスクを最小限にするためにより多くの施設で登録期間を短くして case control study により明らかにすること、および周術期の口腔内細菌数の推移を測定するとともに抗菌薬局所投与によりそれらを抑制することが可能かどうかについて検討することを目的とするものである。

### 3. 研究の方法

#### (1) 周術期口腔機能管理による食道がん術後肺炎発症予防効果の検討

全国 25 施設において、2016～2017 年の 2 年間に胸腔鏡下手術を行った胸部食道がん全例について、年齢、性、Body Mass Index (BMI)、糖尿病、喫煙、飲酒、肺機能 (1 秒率)、クレアチニン、アルブミン、腫瘍の stage、手術時間、出血量、再建方法、術前化学療法、術後嚥下障害、周術期口腔機能管理施行の有無、術後肺炎発症を調査した。周術期口腔機能管理の有無と術後肺炎発症との関連について logistic 回帰分析による多変量解析を行った。

#### (2) 食道がん周術期の口腔細菌数の推移

長崎大学病院において食道がん手術を施行する患者において、手術前後に唾液中細菌数を細菌数測定装置 (パナソニックデンタル社製) および real time PCR で測定した。

Real time PCR で定量する菌種としては全細菌数の他、術後誤嚥性肺炎で問題となる *Streptococcus species*、*MRSA*、*Streptococcus pneumoniae*、*Pseudomonas aeruginosa*、*Porphyromonas gingivalis*、*Candida albicans* とした。プライマーおよび標準曲線用の人工 DNA は以下の通りである。

#### Real time PCR で使用したプライマー

Target	Gene	Sequence
Total bacteria	16S rRNA	TCCTACGGGAGGCAGCAGT
		GGACTACCGGGTATCTAATCCTGTT
Total streptococci	16S rRNA	TCGGATCGTAAAGCTCTGTTGTA
		GGACAACGCTCGGGACCTAC
MRSA	MecA	GCAATCGCTAAAGAACTAAG
		GGGACCAACATAACCTAATA
Streptococcus pneumoniae	ply	ATTTCTGTAAACAGCTACCAACGA
		GAATTCCTGTCTTTTCAAAGTC
Pseudomonas aeruginosa	gyrB	CCTGACCATCCGTCGCCACAAC
		CGAGCAGGATGCCGACGCC
Porphyromonas gingivalis	rpoB	GGAAGAGAAGACCGTAGCACAAGGA
		GAGTAGGCGAAACGTCCATCAGGTC
Candida albicans	ITS1	TTTATCAACTTGTACACCCAGA
		ATCCCGCCTTACCACTACCG

## 作成した人工 DNA

```

gcccagactcctacggaggcagcagtagggaatctcgcgaatgggggaacctgaaccgacgcccggcga
gtgaaaggttttcgctgtaaacctctgtgtaagagaagaacgttagcggagtggaatccgctaatgacgggt
aaactaccgaaaggacgctaacctacgccaagcagccggtaaacgttagtcccggcgttccgattattg
ggcgtaaagcagcgcagcgtttgataagcagaagtaaaaggctgfgctcaaccatagctacgtttgaaactg
aaactgagtcagaagggggagtggaatccatgtagcggggaatgcgtgatatatggagaaaccggggc
gaaagcggctcctggctgaactgacgtgagcctcaaaagcggggagcgaacagattagataccctggtagtc
cacgccTTTTTgcaatcgctaaagcaactaagtaattctgaaagactatatacaacaacaatggatcaaaattggtaaca
agatgataccttcgtccactaaacggttaaaaaatggatgaatattaaagttatcgcaaaaaattctctcaaac
aatgaaacagaaagtcgtaactatccctagaaaaaagcgaactcacaatctatagttatgttgcctTTTTTattctgta
acagctaccaacagacagtcctctatctggagcaactctctgtaggatgagacctgttagagaataatcccactctct
tgcggttgatcgtgctcctgactatagattgattgctgggtggcaagtagcagatgcttcccaagtggaagacc
cagcaattcaagttcgcggagcgttaaacgattggtgctagtgccacaaagatatggcaggtcaataatgccc
gctagaatgcagtagtaaaaaaacggctcagacatggaaacaaacgctcaagttggttctgacttgaagaca
gggaattctctgatalTTTTTcctgacctcctgcacacaaggtctggaaacgctcaccacacggcgttc
gcagtcccactgcggaaaggggacacagatgctcgcaccgaaagttcaactcaagcctcccggagaccttc
agcaactcactcaagtggaacatctggccaagcgcacccggagcctgctcctcaactccggcgtgacatctg
ctgcgTTTTTgaaagagaagaccgtagcacaaggaantgcctctgacgaaatggtcgtatgttcagagaacg
agtaaaagcagcttacgagtcggatctccattagttacaccggatgagtcgacctgagagcttccgctactcaaaT
TTTTttatcaactgtcacaccagattactaataatgcaaaacttcaacaacgatactcttcttctcgcacatgaa
gaacgcagcgaatagcagataatgtaattgacagatctgtaaatcagcaacttgaacgcacattgcgccctg
gtattccggagggcatgctgtgagcgtcttctcccaaacccctggttgggtggaacaaacagactgggttgc
cttgaagacggtagtggaaggggat
    
```

Tatal bacteria  
 Streptococcus species  
 MRSA  
*Streptococcus pneumoniae*  
*Pseudomonas aeruginosa*  
*Porphyromonas gingivalis*

### (3) 抗菌薬局所投与による口腔細菌抑制効果

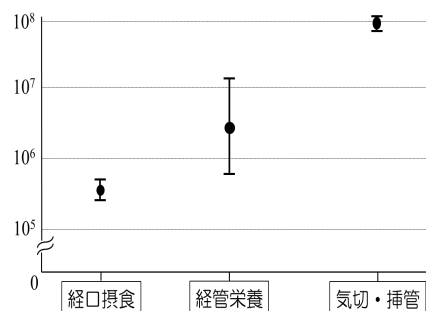
長崎大学病院において術後数日間気管内挿管で管理を行った患者に対して、ポピドンヨードおよびテトラサイクリンを口腔内に局所投与し、6 時間後まで唾液中細菌数の抑制状態を細菌数測定装置および real time PCR で測定した。

## 4. 研究成果

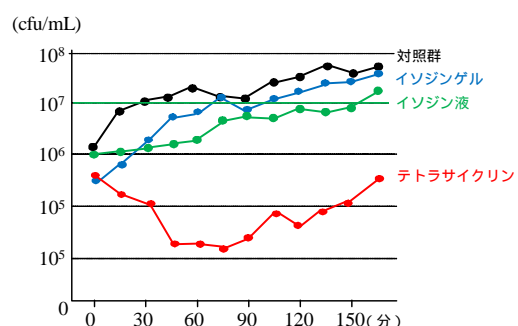
(1) 25 施設より胸部食道がん胸腔鏡下手術 775 例（口腔ケア群 606 例、対照群 169 例）を収集した。術後肺炎は 99 例（12.8%）に発症した。術後肺炎発症に有意に関連する独立した危険因子として、高齢、喫煙歴、ヘモグロビン低値、クレアチニン高値、術後嚥下障害と並んで、口腔ケア非介入が挙げられた。

(2) 食道がん全身麻酔手術の前日および翌日の唾液中の細菌数を測定した。翌日常食を摂取している患者では術前と比較して有意な細菌数増加はみられなかったが、絶食、挿管患者では有意に増加していた。

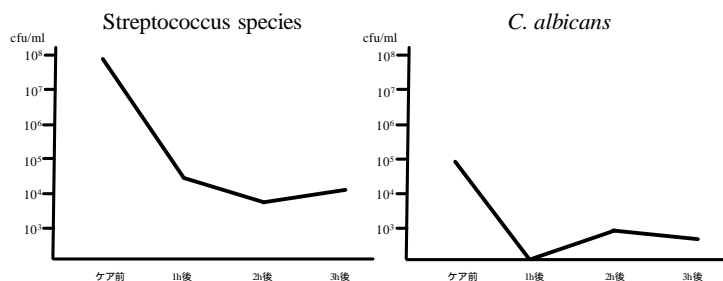
手術翌日の唾液中細菌数 (cfu/ml)



(3) 術後挿管状態で管理を行った患者に対してポピドンヨード（イソジン）およびテトラサイクリン（アクロマイシン）を舌背上に局所投与し、唾液中細菌数の推移を検討した。細菌数減少効果はテトラサイクリンが最も著明であった。



菌種別の real time PCR では調べたいずれの菌種ともテトラサイクリン舌背塗布後は菌数の減少を認めた。



## 5. 主な発表論文等

なし(学会発表・論文準備中)

[雑誌論文](計 0件)

[学会発表](計 0件)

[図書](計 0件)

[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:

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:

国内外の別:

[その他]

ホームページ等

## 6. 研究組織

(1)研究分担者

研究分担者氏名: なし

ローマ字氏名:

所属研究機関名:

部局名:

職名:

研究者番号(8桁):

(2)研究協力者

研究協力者氏名：なし

ローマ字氏名：

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。