

令和 5 年 6 月 13 日現在

機関番号：15401

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2018～2022

課題番号：18K09880

研究課題名（和文）プロバイオティクスによる周術期口腔機能管理の有用性

研究課題名（英文）Usefulness of perioperative oral management with probiotics

研究代表者

河口 浩之（Kawaguchi, Hiroyuki）

広島大学・病院（歯）・教授

研究者番号：10224750

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）：口腔粘膜炎は口腔内細菌により増悪するとされているが、関連する菌は明らかとなっていない。そこで口腔粘膜炎を増悪させる原因菌を明らかにするために、プロバイオティクス製剤Lロイテリ菌のProDentis菌株を使用し、化学療法により変化する口腔内細菌叢と口腔粘膜炎の状態を評価した。口腔フローラの細菌バランスを整えることで、化学療法により生じた口腔粘膜炎の2次感染を抑制する可能性があると考えられる。現在目標の約8割46例を登録し大まかな解析を行ったところ、プロバイオティクス製剤使用群では化学療法誘発性口腔粘膜炎の発現は非使用群と比較して少ないとの結果を得ている。

研究成果の学術的意義や社会的意義

化学療法による口腔粘膜炎に対するプロバイオティクス製剤を用いた効果については現在まで報告はない。Lロイテリ菌を摂取して口腔内細菌叢を整えることで、う蝕や歯周病を予防できるのみならず、化学療法による口腔粘膜炎を予防することや症状を緩和することが期待される。また将来、化学療法中に口腔内に合併症を生じる可能性がある患者に対して、より有効で副作用の少ない治療法を確立するための情報がこの研究を通じて得られる可能性がある。また本研究において用いた本製剤は摂取の容易さからアドヒアランスが高く、多くの患者に使用可能であったことも意義深いと考える。

研究成果の概要（英文）：Oral mucositis is thought to be aggravated by oral bacteria, but the bacteria involved have not been clarified. Therefore, to explain the causative bacteria that worsen oral mucositis, we evaluated the oral flora and mucositis status changed by chemotherapy using the probiotic L. reuteri ProDentis strain. This analysis's results suggest that the oral flora's bacterial balance may inhibit secondary infection of chemotherapy-induced oral mucositis. An approximate study of 46 enrolled patients showed that the frequency of chemotherapy-induced oral mucositis was lower in the group that used probiotic preparations than in the group that did not. The product is taken twice daily and acts to regulate oral flora, but adherence was very high, with only 6% of patients (3 patients) dropping out of the study. This product can be used for chemotherapy patients in the future, and we expect it will become a supportive therapy in many cancer treatments.

研究分野：歯周治療学

キーワード：周術期口腔機能管理 プロバイオティクス

1. 研究開始当初の背景

がん治療で薬物療法や放射線治療といった化学療法を受ける患者の 40～70%で口腔内にトラブルが発症するとの報告がある (Lalla RV, Sonis ST, et al. Dental Clin North Am. 52:61-77,2008)。主なトラブルとして口腔粘膜炎、カンジダ性口内炎、口腔乾燥や歯周炎の悪化などがあげられる。歯科側の立場から、がん治療の化学療法に伴う口腔内合併症を予防するシステムを整えることは原疾患の治療支援にも繋がり非常に有意義なことである。また、超高齢化社会においては、今後がん治療患者は増加し、口腔内のトラブルで歯科に紹介される件数も相当数になることが推測される。できるだけ早期に、「周術期口腔機能管理」が原疾患の予後に影響を与えることを認識してもらい、また口腔内の合併症対策を確立し、今後のがん治療に関わる医師、看護師、薬剤師、そして歯科医師、歯科衛生士、栄養士、言語聴覚士など多くの職種の方々に共通の理解として標準化することは、大切なことである。

口腔粘膜炎は疼痛による摂食障害、栄養不良、脱水を引き起こし、治療の中断やQOLの低下に繋がるだけでなく、2次感染による重篤な感染症の原因となることがある。化学療法による口腔粘膜炎は確立した治療がなく、症状に合わせた対処療法が主体である。保清による感染予防と組織修復、粘膜保護を目的に含嗽および口腔ケアを継続する。また、中等度以上の疼痛に対しては消炎鎮痛薬を併用し、アズノール軟膏、ハチアズレ含嗽薬、キシロカイン軟膏、局所管理ハイドロゲル創傷被覆・保護材「エピシル® 口腔用液」などを用いた支持療法を行うことが標準治療となっている。

口内粘膜炎は口腔内細菌により増悪するとされているが、関連する菌は明らかとなっていない。そこで今回、口腔粘膜炎を増悪させる原因菌を明らかにするために、プロバイオティクスを使用し、化学療法により変化する口腔内細菌叢と口腔粘膜炎の状態を評価する。

今回使用するLロイテリ菌のProDentis菌株 (*Lactobacillus reuteri* Prodentis) はプロバイオティクス製剤として採用されている乳酸菌の一種で、約2週間で口腔に定着する。これを根拠として、8週間の介入期間を設けてLロイテリ菌による化学療法性口内粘膜炎への影響を検討する。口腔フローラの細菌バランスを整え、化学療法により生じた口腔粘膜炎の2次感染を抑制する可能性があると考えられる。

化学療法による口腔粘膜炎に対するプロバイオティクスを用いた治療薬は、現在までに報告はない。Lロイテリ菌を服用して口腔内細菌叢を整えることで、化学療法による口腔粘膜炎などの副作用を緩和することが期待される。また将来、化学療法中に口腔内に合併症を生じる可能性がある患者に対して、より有効で副作用の少ない治療法を確立するための情報が、この研究を通じて得られる可能性がある。

2. 研究の目的

現在、周術期口腔機能管理で口腔内合併症予防や軽減の方法として、口腔清掃、口腔内の保湿を中心とした口腔ケア、痛みを和らげる対症療法や義歯清掃などが盛んにおこなわれており、口腔内の細菌量をコントロールすることに重点が置かれている。しかし、口腔内細菌叢と疾患との関与、また、疾患治療による口腔内細菌叢の変化やその口腔内合併症との関与は不明である。

本研究の目的は、がん治療患者を対象として、口腔内細菌叢の調整にプロバイオティクスを用い、口腔内の合併症や細菌叢の変化を観察し、口腔内細菌叢が疾患の病態や口腔内合併症の評価や予測に有用なバイオマーカーであるか解析を行うことである。

対象疾患は研究計画当初は消化器外科の悪性腫瘍疾患とした。臨床研究の対象者は、対象疾患の化学療法患者としたが、以降の特定臨床研究の手続きを行う時点で、当院では数多くの紹介がある乳がん化学療法患者に変更した。

乳癌は頭頸部癌を含む他の固形腫瘍と比較して、口腔粘膜炎の発症率が76.5%と最も高い。特にドキシソルピシンとシクロホスファミドを用いたレジメンでは口腔粘膜炎の発症リスクが高いことが報告されている。

本研究は倫理委員会承認後2年間で100症例を目標に臨床研究を行う予定であったが、本研究の扱いが特定臨床研究となったことで、煩雑な手続きとなり、研究の審査段階で多くの時間を費やした。また、研究のデザインについても様々な意見をいただき、最終的には被験者数60名の非盲検ランダム化並行群間比較研究とした。

2021年3月に倫理委員会の承認を得て、病院長にその旨と臨床研究実施計画番号(jRAT番号)を報告し、システムに入力、2021年5月から実質的な臨床研究開始となった。

以上の経緯を経て、本研究を特定臨床研究として実施することとし、最終的な本研究の目的を「乳癌患者の化学療法による口腔粘膜炎に対してプロバイオティクス製剤による予防効果や障害緩和の有効性を非摂取群を対照に探索的評価を行う。」とした。

3. 研究の方法

本研究では乳癌化学療法施行患者で、同意取得時の年齢が20歳以上で、12週の通院が可能な患者で、除外基準のいずれにも該当しない者を研究対象者とした。除外基準は、本剤投与開始3カ月以内にプロバイオティクス製剤を投与された患者、過去にプロバイオティクス製剤で、重篤な副作用を発現した経緯のある患者、プロバイオティクス製剤の投与禁忌の項目に該当する患者、妊娠及び授乳中の女性、妊娠している可能性のある女性、本研究に参加中に、研究対象薬又は研究手順を用いたほかの臨床研究に参加している、又は参加する意思がある患者、研究責任医師等の意見として、研究参加が研究対象者の最大利益とならない場合（研究対象者の福祉を損なうなど）又は臨床研究実施計画書特有の評価を妨げる、制限する、あるいは混同させると判断される場合は除外した。

研究対象者の各治療群への割付は、中央登録方式にて行う。予め作成したランダム割付表に従い、症例登録順に順次各治療群に割付け、研究対象者登録番号と治療群名を記載した登録確認書を発行した。

目標症例数は、介入群30例、対照群30例とした。

介入群はプロバイオティクスロゼンジ：ProDentisを1回1錠、1日2回、朝夕食後に、舌の上で溶解させて服用する。

服用する際は必ず患者日誌でその回が未服用であることを確認する。服用後、服用確認欄にチェックをして確認を行った。服用忘れの場合、服用時間の4時間以内に気付いた場合は、すぐに服用する。それ以上経過していた場合は、その回は服用せず、次から通常通り服用を再開する。また、患者日誌に未服用の旨を記載し確認を行った。

服用開始時と4週間後、8週間後に計3回、必要な検査を行った。観察項目は、患者背景と身体所見、口腔内状態、有害事象を観察し、服用状況を確認した。検査項目は、血液検査、細菌学的検査（舌苔を回収し、細菌叢を解析）、唾液検査（サリベットコットンを口腔内に60秒含んでしみこませた唾液を回収用チューブに入れ遠心し、唾液中の各種炎症性サイトカインを測定）、歯垢検査（歯科受診時の口腔ケアで使用した滅菌歯ブラシに付着したものを回収し、細菌叢を解析）、画像検査を行った。

対照群には服用薬はなく、期間中同様の検査と口内炎罹患の程度を評価した。

主要評価項目として、NCI-CTCAE ver4.0に基づき口腔粘膜炎症重症度の判定を実施した。

副次評価項目は、ペインスケール、歯周組織の炎症面積PISA、口腔内細菌数、口腔内乾燥度、口腔粘膜炎初回発生までの期間、口腔粘膜炎の各Gradeに罹患している期間、口腔内細菌叢解析、唾液中炎症性サイトカインとした。また、安全性評価項目は、プロバイオティクスロゼンジによる有害事象の発生割合とした。

4. 研究成果

口腔フローラの細菌バランスを整えることで、化学療法により生じた口腔粘膜炎の2次感染を抑制する可能性があると考えられる。現在目標の約8割46例を登録し大まかな解析を行ったところ、中間地点での解析結果は、摂取群が非摂取群と比較してNCI-CTCAE ver5.0 Grade2以上の口腔粘膜炎を発症した割合は少なく、口腔内フローラの細菌バランスを整えることで、化学療法による口腔粘膜炎の二次感染を抑制する可能性が示唆された。

今後、目標人数に達した後、口腔粘膜炎の重症度を2群間で比較する際に、患者の背景因子、口腔内細菌数、乾燥の程度によって層別化を行って、詳細に解析する予定としている。さらに、患者から回収した唾液・歯垢からDNAを採取し、細菌叢解析を行いながら、口腔粘膜炎発症に関与する菌や菌叢の多様性を解析する予定である。

今回用いたプロバイオティクスロゼンジ製剤は、1日2回服用することで、口腔内フローラを整えることが報告されているが、摂取アドヒアランスが非常に高く、本研究から脱落した患者はわずか6%（3名）であった。また、プロバイオティクスロゼンジによる有害事象の発生は現在まで認められず、安全な製品であることが推察される。

このような背景や現在までの結果を鑑みて、本製剤は今後、他のがん患者の化学療法治療中にも適応を広げていくことができると考えられる。

プロバイオティクスロゼンジ製剤を用いたこの療法は、多くのがん治療における支持療法となることが期待される。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計7件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 大林泰二
2. 発表標題 口腔環境の不良は頭頸部癌発症の危険因子となり得る
3. 学会等名 第14回日本総合歯科学会学術大会（Web開催）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 西 裕美
2. 発表標題 食道癌患者における口腔内細菌叢の解析による新たな診断治療予測因子の同定
3. 学会等名 第66回公益社団法人日本口腔外科学会総会・学術大会（WEB開催）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 西 裕美
2. 発表標題 集中治療を要する呼吸器疾患に特定の口腔細菌が関与する
3. 学会等名 第42回日本呼吸療法医学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 西 裕美、河口浩之、大林泰二
2. 発表標題 化学療法における合併症と歯周炎評価指標PISAとの関連～多職種連携のための共通指標の模索～
3. 学会等名 第12回日本総合歯科学会学術大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 西 裕美
2. 発表標題 周術期管理における歯科の役割～エビデンスに基づいた高質な口腔管理を行うために～
3. 学会等名 第41回日本手術医学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 西 裕美
2. 発表標題 化学療法における発熱性好中球減少症と口腔環境
3. 学会等名 第62回春季日本歯周病学会学術大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 河口 浩之
2. 発表標題 感染予防対策における口腔管理の重要性
3. 学会等名 第8回日本感染管理ネットワーク学会学術集会
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

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	太田 耕司 (Ohta Kouji) (20335681)	広島大学・医系科学研究科(歯)・教授 (15401)	

6. 研究組織（つづき）

	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	大林 泰二 (Obayashi Taiji) (30735303)	大垣女子短期大学・その他部局等・教授 (43702)	
研究分担者	西 裕美 (Nishi Hiromi) (70403558)	広島大学・病院（歯）・助教 (15401)	
研究分担者	新谷 智章 (Shintani Tomoaki) (90403518)	広島大学・病院（歯）・講師 (15401)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関