

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：2020～2022

課題番号：20K10162

研究課題名（和文）口腔細菌を標的としたがん化学療法における全身合併症予防システムの構築

研究課題名（英文）Development of a system to prevent systemic complications in cancer chemotherapy by targeting oral bacteria

研究代表者

西 裕美（Nishi, Hiromi）

広島大学・病院（歯）・助教

研究者番号：70403558

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,400,000円

研究成果の概要（和文）：申請者は化学療法を行う患者に対し、発熱性好中球減少症の発症と口腔環境について解析した。化学療法患者から、唾液・プラーク・舌苔および便を採取した。さらに、歯科初診時に、通法の口腔検査や申請者が開発した口腔感染源評価を行う。要加療歯の治療や口腔衛生管理を継続しながら、評価を継続した。これらの臨床的な口腔評価と合併症リスクに関連する項目、化学療法前からの全身状態とを統計解析した。解析結果では、発熱性好中球減少症発症群では、歯周炎の評価指標であるPISAが非発症群と比較して有意に高値で、う蝕経験値や、治療前後の口腔細菌数に両群の違いは認めなかった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

口腔の感染源の多さと歯周病重症度が、化学療法中合併症の1つである発熱性好中球減少症と関係するという結果を得た。発熱性好中球減少症の原因に、口腔環境が関連することを示す論文は国内外においてない。さらにこのエビデンスを元に、関連する特定の口腔細菌や、細菌叢を同定することで、化学療法中の合併症予防に口腔管理が有効であることを証明し、特異的な口腔環境を標的とした化学療法中合併症の予防システムを構築する事は、今後のがん治療研究において重要な位置づけになる。

研究成果の概要（英文）：The applicants were analyzing the incidence of febrile neutropenia and the oral environment in patients undergoing chemotherapy at our hospital. Saliva, plaque, tongue discharge, and stool samples were collected mainly from chemotherapy patients at high risk of developing bacterial complications such as febrile neutropenia. In addition, a conventional oral examination and an oral infection source assessment developed by the applicants were conducted at the first dental visit. Statistical analysis of these oral clinical assessments and items related to complication risk, general condition before chemotherapy (blood tests, etc.), and treatment method was conducted to determine the risk of developing or worsening complications such as febrile neutropenia.

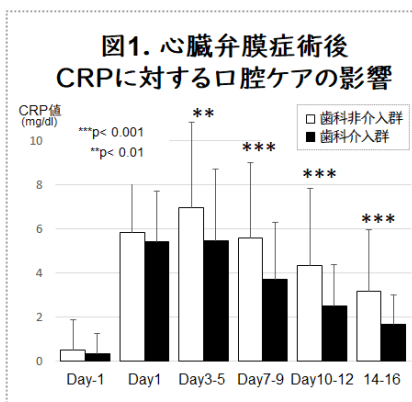
The results showed that PISA, an index to evaluate periodontitis, was significantly higher in the febrile neutropenia group than in the non-neutropenia group.

研究分野：口腔内細菌叢

キーワード：口腔内細菌叢 周術期口腔管理

1. 研究開始当初の背景

近年、口腔環境と全身疾患の関連を示す報告から、口腔管理による全身疾患の治療支援が推進されている。申請者を副代表とする本院連携口腔ケアサポートチームも、疾患治療中の口腔機能管理を目的に 2012 年に発足し、年間 2,800 名を超える紹介患者の管理を行っている。これまでに申請者らも、心臓弁膜症手術患者 223 名において、口腔管理の有効性を検証し、歯科介入群は非介入群と比較し、術後の白血球値や CRP 等炎症マーカーが有意に減少する事を報告した(図1)。



しかし、2012 年「食道癌診断ガイドライン」で示された「周術期口腔管理の推奨」という項目は、2017 年改訂版で有効性を支持するエビデンスがないことから削除された。また 2010 年「人工呼吸器関連肺炎予防バンドル」で、口腔ケアが肺炎予防の 1 項目として加わったが、その有効性を示した報告の多くが前後比較のモデルのみであったことや、バンドルの遵守が不十分であったことが指摘され、検証が求められている。医歯連携における口腔管理の有用性を示すためには、「口腔のどのようなリスク因子が どのような合併症や疾患に影響するのか」を明らかにする必要がある。これを明らかにすることで学術的な「問い」である 合併症のリスク因子をどう効率的に管理するか、 多職種でリスク因子の情報をどう共有するか、 リスク因子を標的とした検証を行い、口腔管理によりどれほどリスク因子を取り除き合併症を予防できるか、を検証することが可能となると考えた。

2. 研究の目的

本研究ではまず、合併症に関連する口腔のリスク因子や特定の細菌・細菌叢を明らかにする。次にこれらの因子を標的として、口腔管理前と後で因子がどう変化するか、また合併症軽減や予防にどれほど関連するかを検証し、口腔管理の有効性を証明する。最終的に、特異的細菌や細菌叢を標的とした化学療法中の合併症予防へ繋げることを目的とした。

3. 研究の方法

1) 試料採取・細菌分離

発熱性好中球減少症など細菌が原因となる合併症発症リスクが高い化学療法患者を中心に、唾液・プラーク・舌苔および便を採取する。歯周病菌・口腔レンサ球菌は各種寒天培地に播種培養後、コロニーを分離し、PCR 法で菌種を同定する。

2) 臨床情報の統計解析

歯科初診時に、通法の口腔検査や申請者らが開発した口腔感染源評価を行う。要加療歯の治療や口腔衛生管理を継続しながら、評価を継続する。また、合併症リスクに関連する項目 (年齢、性、全身疾患の既往、喫煙、アルコールなどの嗜好品など)、化学療法前からの全身状態 (血液検査など)、治療方法 (化学療法種類、投与量・期間など) と、口腔状態の統計解析を行い、様々な合併症発症や増悪に関係する口腔のリスク因子を決定する。

3) 歯周病菌解析

化学療法開始前の血清より、申請者らが使用している多菌体の歯周病菌血清抗体価を ELISA 法で測定する。また分離培養した歯周病菌と合併症の有無や程度との関連を統計解析する。

4) 細菌叢解析

化学療法開始前に採取した唾液、プラーク・舌苔・便から DNA を抽出後、16SrRNA 遺伝子を指標とした細菌叢解析を行う。細菌叢と合併症の有無や程度との関連を統計解析する。

4. 研究成果

歯周病を、従来のポケット長やポケット測定時の出血率で評価するだけでなく、PISA:

Periodontal inflamed surface area を用いて歯周病の影響を数値で表す取り組みを行ってきた。PISA とは通法の歯周検査で、出血を認められたポケット上皮の総面積を算出したもので、歯周病による炎症の面積を示す。PISA が高値であれば、菌血症による合併症発症リスクが高まるため、歯周病の重症度から合併症リスクを推測できる。本研究ではこの PISA を用いて、歯周病による炎症面積 PISA が、化学療法中合併症の1つである発熱性好中球減少症 (FN: Febrile Neutropenia) と関係するという結果を得た(図 2)。FN の約半数は感染源が不明とされ、時として重篤な感染症に 発展して死に至ることもある病態である。この結果は FN の発症や増悪に歯周病菌などの口腔細菌が関連することを示しており報告を行った。

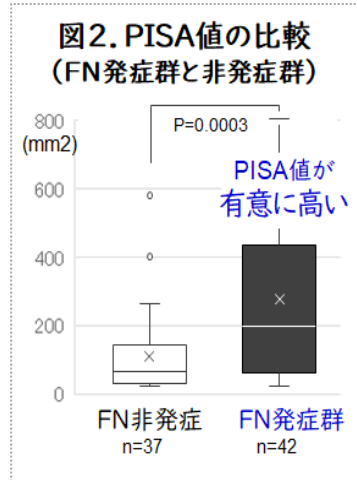
(Nishi H. et al., Periodontal inflamed surface area in oral cavity associated with febrile neutropenia in patients with hematologic malignancy undergoing chemotherapy. Sci Rep. 2022 Feb 15;12(1):2483.)

さらに本研究では、当院脳卒中患者 534 名において、歯周病菌 9 菌種 16 菌体の血清抗体価を ELISA 法で解析し、脳卒中発症3か月後に生活自立度不良と診断された患者では、F. nucleatum10953 の血清抗体価が、有意に高値であったことを報告した。

(Nishi H. et al. Serum immunoglobulin G antibody titer to Fusobacterium nucleatum is associated with unfavorable outcome after stroke. Clin Exp Immunol. 2020 Jun;200(3):302-309.)

また、発熱性好中球減少症など細菌が原因となる合併症発症リスクが高い化学療法患者を中心に、唾液・ブランク・舌苔および便を採取している。さらに、歯科初診時に、通法の口腔検査や申請者らが開発した口腔感染源評価を行う。要加療菌の治療や口腔衛生管理を継続しながら、評価を継続する。また、合併症リスクに関連する項目 (年齢、性、全身疾患の既往、喫煙、アルコールなどの嗜好品など)、化学療法前からの全身状態 (血液検査など)、治療方法 (化学療法種類、投与量・期間など) と、口腔状態の統計解析を行い、様々な合併症発症や増悪に関する口腔のリスク因子を決定する。現在、疾患や治療によってグループ分けを行い、リスクとなり得る臨床学的因子の解析にあわせて、採取した検体より細菌学的な解析を行っている。

今回の研究から、化学療法中の合併症発症や増悪に、特定の口腔細菌や口腔細菌叢が関連している可能性は非常に高いと考えている。本研究では、化学療法中の合併症発症に関する危険因子が口腔内にあることを明らかにし、関連する特定の口腔細菌や、細菌叢を同定することで、化学療法中の合併症予防に口腔管理が有効であるかを継続して検証していく予定である。今後これらの結果をもとに、化学療法中患者で口腔管理を行う際は、合併症に関連する細菌や細菌叢をターゲットとして口腔管理を行うためにシステムを構築することを検討する予定である。



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2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 Nishi H, Ohta K, Kuramoto Y, Shigeishi H, Obayashi T, Yoshioka Y, Konishi M, Munenaga S, Nagoshi H, Yoshida T, Fukushima N, Kakimoto N, Ohge H, Kurihara H, Ichinohe T, Kawaguchi H.	4. 巻 12
2. 論文標題 Periodontal inflamed surface area in oral cavity associated with febrile neutropenia in patients with hematologic malignancy undergoing chemotherapy.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Sci Rep.	6. 最初と最後の頁 2483
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41598-022-06485-0	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 Nishi H, Takahashi S, Ohta K, Takamoto M, Shigeishi H, Go S, Obayashi T, Yoshioka Y, Konishi M, Shimizu Y, Yano K, Miyagawa T, Kakimoto N, Ohge H, Kawaguchi H, Kurihara H.	4. 巻 27
2. 論文標題 Effects of perioperative oral care on postoperative inflammation following heart valve surgery.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Oral Dis.	6. 最初と最後の頁 1542-1550
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/odi.13682	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2件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 西 裕美, 吉川 徹, 恵美 学, 太田耕司, 井手規暁, 河口浩之
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
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 西 裕美, 大林 泰二, 大下慎一郎, 栗原 英見, 志馬 伸朗, 河口 浩之
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

〔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)	
研究分担者	一戸 辰夫 (Ichinohe Tatsuo) (80314219)	広島大学・原爆放射線医科学研究所・教授 (15401)	
研究分担者	小松澤 均 (Komatsuzawa Hitoshi) (90253088)	広島大学・医系科学研究科(歯)・教授 (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
---------	---------