

機関番号：16101

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2009～2010

課題番号：21792152

研究課題名(和文) 口腔ケアによる肺癌患者の好中球減少発熱エピソードの予防的有用性

研究課題名(英文) Preventive Utility of Febrile Neutropenia Episode of Lung Cancer Patients by Professional Oral Care

研究代表者

横山 正明 (YOKOYAMA MASAOKI)

徳島大学・病院・助教

研究者番号：10314882

研究成果の概要(和文)：

肺癌化学療法を予定している9名(年齢 56.8 ± 16.4 歳、現在歯数 14.2 ± 10.8 本)を被験者とし、口腔内細菌数と全身状態との関連性について検討を行った。その結果、化学療法開始時の咽頭細菌数と化学療法中の血中CRP値との間に有意な正の相関が示された。また、化学療法中に抗菌薬投与を受けた者、化学療法中に口腔内症状を認めた者の化学療法開始時の咽頭細菌数は、そうでない者に比べ、有意に高い値を示した。

研究成果の概要(英文)：

In the present study, I examined the relationship between the number of bacterial in the oral cavity and general condition of nine patients (56.8 ± 16.4 years and 14.2 ± 10.8 teeth) who were going to receive chemotherapy for lung cancer. There were positive correlations between the number of bacteria in the pharynx and the level of C reactive protein in the blood during chemotherapy. In addition, the number of bacteria in the pharynx was significantly higher in the subjects who administered antimicrobial agents and/or had subjective symptoms in the oral cavity than in nonantimicrobial agents and/or no subjective symptoms in the oral cavity during chemotherapy.

交付決定額

(金額単位：円)

| | 直接経費 | 間接経費 | 合計 |
|--------|-----------|---------|-----------|
| 2009年度 | 1,900,000 | 570,000 | 2,470,000 |
| 2010年度 | 1,400,000 | 420,000 | 1,820,000 |
| 年度 | | | |
| 年度 | | | |
| 年度 | | | |
| 総計 | 3,300,000 | 990,000 | 4,290,000 |

研究分野：予防歯科学

科研費の分科・細目：歯学・社会系歯学

キーワード：口腔ケア、肺癌、好中球減少発熱、化学療法、コロニーカウント、細菌数、CRP、抗菌薬

1. 研究開始当初の背景

癌患者の重症感染症の発症リスクに関連する要因として、癌本来の性質や発症部位、選択される治療法、カテーテル留置などがあげられるが、なかでも好中球減少は最も重要な要因の一つである (Bodey GP, et al.: Ann

Intern Med 64: 328-340, 1996)。また、肺癌患者は、化学療法を開始して約2週間以内に、好中球減少症やこれに伴った重篤な感染症を発症するリスクが高くなる。したがって、この時期には、頻回な骨髄機能チェックをはじめ、病態のきめ細かなフォローが行われる。

肺癌患者では、化学療法中に感染症や発熱を認めることが多く、特に抗菌薬初回不反応例において好中球減少発熱（Febrile neutropenia: FN）を認めた症例では予後不良であることが報告されている（藤田ほか：化学療法の領域 22: 69-74, 2006）。このことから、肺癌患者に化学療法を行うことによる FN の発症を抑制するために、感染予防法として口腔ケアを確立することは今後の癌治療において重要な課題であると考えられる。現在、抗癌剤による FN のガイドラインでは、予防的抗菌薬、エンピリック治療の抗菌薬の記載はあるものの、予防的な口腔ケアに関する記載はなく、その効果もまだ十分に検証されていない。

2. 研究の目的

肺癌患者に対して、口腔ケアによって化学療法中の感染症の発症や発熱が予防できるかどうか、口腔内細菌数測定値をもとに検討を行う。

3. 研究の方法

(1) 被験者

平成 20 年 10 月から 12 月までに肺癌の加療のために徳島大学病院呼吸器・膠原病内科に入院中の患者のうち、1 コース目の化学療法を予定している 15 歳から 68 歳までの 9 名（男性 7 名、女性 2 名、年齢 56.8 ± 16.4 歳、現在歯数 14.2 ± 10.8 本）を被験者とした。

(2) 細菌カウンタによる測定値の再現性

吐唾法により 5 分間における安静時唾液を採取し、滅菌蒸留水で 100 倍希釈したものを唾液サンプルとした。滅菌綿棒にて舌背後方を 5 往復または咽頭後壁を 3 往復擦過し、10 ml の滅菌蒸留水の入った遠沈管に挿入し懸濁したものをそれぞれ舌苔、咽頭サンプルとした。細菌カウンタ（パナソニック四国エレクトロニクス）を用いてこれらの 3 サンプルに含まれる細菌数を測定した。残りは、さらに 10 倍希釈した後、スパイラルシステムを用いて羊血液寒天培地（極東製薬工業、東京）に 50 μ l 蒔いた。37°C、嫌気状態（アネロパック、三菱ガス化学、東京）にて 48 時間培養後、コロニーカウントを行い、これを細菌数とした。このように培養法にて測定した細菌数と細菌カウンタによる測定値を比較することによって、細菌カウンタによる口腔内細菌数測定値の再現性について検討を行った。

(3) 口腔内細菌数と臨床症状との関連性

検体採取は、化学療法 1 コース目の施行前後に 2 回行った。細菌カウンタを用いて測定した口腔内細菌数と、化学療法中に複数回行

われた血液検査より得られた血中 CRP の最高値、化学療法中における抗菌薬投与の有無ならびに口腔内症状の有無との関連性について検討を行った。なお、本研究は当院の臨床研究倫理審査委員会による承認を受けて実施した（承認番号 631）。

(4) 口腔ケアの効果

化学療法開始時に口腔内診査（齶診査および 6 点法による歯周組織検査）ならびに口腔清掃を行った。口腔清掃では、歯科用器具を用いて口腔内を可能な限りプラークフリーの状態にした。また、可徹性義歯については、機械的に研磨することによって表面の付着物を除去した。さらに、被験者に口腔衛生指導を行い、セルフケアの改善を試みた。本研究では、化学療法開始時に行った口腔ケアの効果を判定するために、化学療法施行前後に採取した検体に含まれる細菌数を比較した。

(5) 統計解析

数値は平均値 \pm 標準偏差で示した。検定には、SPSS 16.0 for windows 統計解析ソフト（SPSS Inc., Chicago, IL, USA）にて、5%の有意水準（p）で t 検定または Pearson の積率相関係数（r）検定を用いた。

4. 研究成果

(1) 細菌カウンタによる測定値の再現性

細菌カウンタによる唾液中細菌数、舌苔細菌数ならびに咽頭細菌数の測定値を表 1 に示す。培養法によるコロニーカウントと細菌カウンタによる測定値との間に有意な正の相関（ $r = 0.74$, $p < 0.01$, $n = 48$ ）が示された（図 1）。

表 1 細菌カウンタによる測定値

| | 測定値 (cells/ml) | n |
|-------|-------------------------------|----|
| 全サンプル | $(1.98 \pm 3.95) \times 10^8$ | 48 |
| 唾液 | $(3.70 \pm 5.94) \times 10^8$ | 16 |
| 舌苔 | $(1.84 \pm 2.63) \times 10^8$ | 17 |
| 咽頭 | $(2.93 \pm 2.79) \times 10^7$ | 15 |

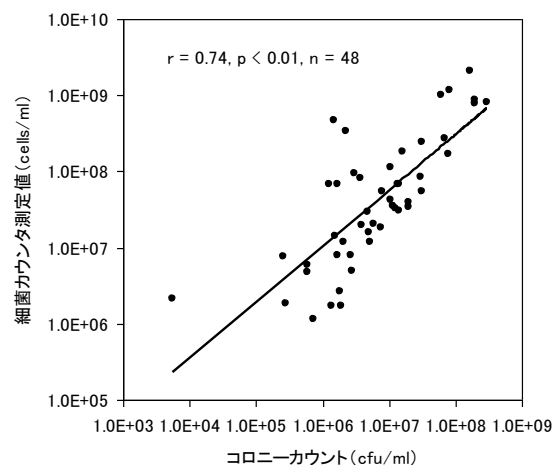


図1 培養法によるコロニーカウントと細菌カウンタによる測定値との相関
 (2) 口腔内細菌数と臨床症状との関連性
 細菌カウンタを用いて測定した化学療法開始時の咽頭細菌数と、化学療法中の血中CRP 最高値との間に有意な正の相関が示された ($r = 0.82, p = 0.02, n = 7$, 図2)。また、化学療法中に抗菌薬投与を受けたか否かで被験者を群分けしたところ、抗菌薬投与を受けた2名の化学療法開始時の咽頭細菌数は $(7.66 \pm 1.31) \times 10^7$ cell/ml であり、抗菌薬投与を受けなかった5名 $(2.61 \pm 2.02) \times 10^7$ cell/ml) に比べ、有意に高い値を示した (図3)。さらに、化学療法中に口腔内症状を認めたか否かで被験者を群分けしたところ、口腔内症状を認めた5名の化学療法開始時の咽頭細菌数は $(5.16 \pm 2.81) \times 10^7$ cell/ml であり、口腔内症状を認めなかった2名 $(1.27 \pm 1.10) \times 10^7$ cell/ml) に比べ、有意に高い値を示した (図4)。

(3) 口腔ケアの効果

化学療法施行前後における口腔内細菌数の比較を図5に示す。化学療法施行後の唾液中細菌数は $(4.77 \pm 3.40) \times 10^7$ cell/ml であり、化学療法開始時 $(6.93 \pm 7.19) \times 10^8$ cell/ml) に比べ、有意に低い値を示した。舌苔中細菌数ならびに咽頭細菌数については、化学療法施行前後で有意差は認められなかった。

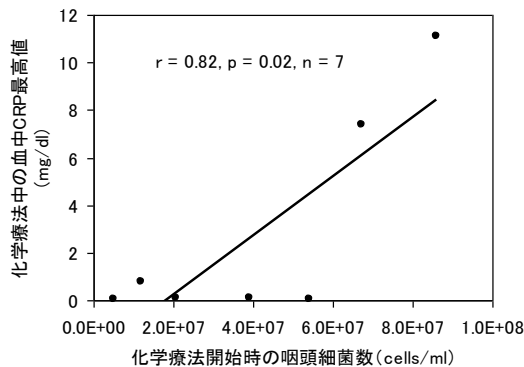


図2 化学療法開始時の咽頭細菌数と化学療法中の血中CRP 最高値との相関

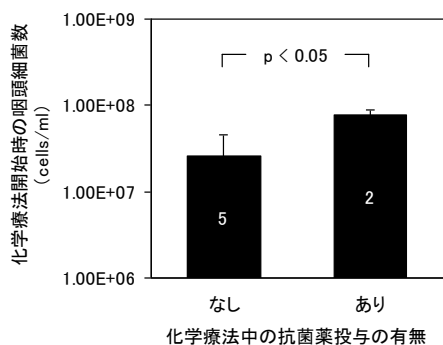


図3 化学療法中に抗菌薬投与を受けたか否かで群分けした場合の化学療法開始時の咽頭細菌数の比較 (グラフ内の数値は人数を示す。)

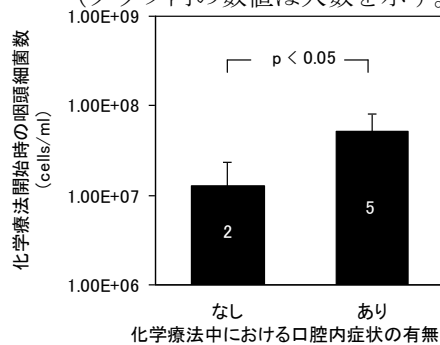


図4 化学療法中に口腔内症状を認めたか否かで群分けした場合の化学療法開始時の咽頭細菌数の比較 (グラフ内の数値は人数を示す。)

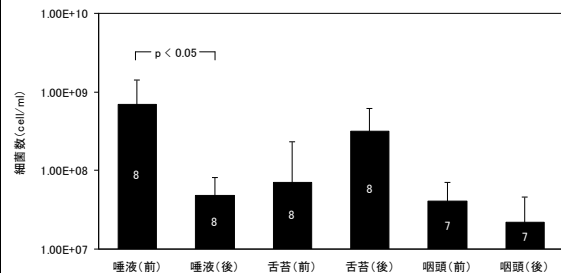


図5 化学療法施行前後に採取した検体中細菌数の比較 (グラフ内の数値は人数を示す。)

本研究より、細菌カウンタによる口腔内細菌数の測定値は再現性を有することが示唆された。また、肺癌患者の化学療法開始時の咽頭細菌数と化学療法中の血中CRP 最高値との間に有意な正の相関が認められ、化学療法開始時の咽頭細菌数は、化学療法中に抗菌薬投与を受けた者ならびに口腔内症状を認めた者で有意に高い値が示された。これらのことから、口腔内細菌数は肺癌化学療法に何らかの影響を及ぼす可能性が推測される。さらに、肺癌患者に対して化学療法開始時に口腔ケアを行うことによって、化学療法施行後では唾液中細菌数が有意に減少するという結果が示された。しかしながら、被験者数がまだ9名と少ないことから、今後、被験者数を増やして引き続き検討を行う必要がある。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計7件)

- ① 横山正明, 吉岡昌美, 平島美穂, 横山希実, 玉谷香奈子, 伊賀弘起, 市川哲雄: 徳島大学病院入院患者の歯科的ニーズ—口腔管理センターにおける受け入れ状況から—。四国歯学会雑誌 22 (2), 173-177, 2010. 査読なし
- ② 横山正明, 吉岡昌美, 阿部洋子, 藤井裕美, 松本尚子, 星野由美, 十川悠香, 真杉幸江, 坂本治美, 廣瀬 薫, 横山希実, 玉谷香奈子, 日野出大輔: 徳島大学病院ICUにおける歯科専門職による口腔ケアの取り組み。口腔衛生学会雑誌 59 (2), 132-140, 2009. 査読あり
- ③ 横山正明, 福井 誠, 増田かなめ, 高松夏子, 岡田寿朗, 武部裕光, 片岡宏介, 伊藤博夫: リアルタイム定量 PCR (qPCR) 法による唾液中の総細菌数の測定—口腔清潔度の指標としての試み—。口腔衛生学会雑誌 59, 183-189, 2009. 査読あり
- ④ 横山正明, 米津隆仁, 横山正秋, 安達聡, 久米通仁, 和田明人, 吉岡昌美, 日野出大輔: 徳島県における妊婦歯科健診受診者の口腔保健の現状および低体重児出産との関連性。口腔衛生学会雑誌 59, 190-197, 2009. 査読あり
- ⑤ 十川悠香, 横山正明, 坂本治美, 真杉幸江, 福井 誠, 吉岡昌美, 日野出大輔: 徳島大学病院における妊婦の口腔保健向上に関する研究。日本歯科衛生学会雑誌 4, 50-57, 2009. 査読あり
- ⑥ 吉岡昌美, 横山正明, 市川哲雄: 重症患者の口腔管理—ICUにおける専門的口腔ケアの取り組み—。四国医学会雑誌 65, 12-19, 2009. 査読なし
- ⑦ 吉岡昌美, 松本尚子, 星野由美, 日野出大輔, 伊賀弘起, 横山正明, 市川哲雄, 河野文昭, 野間隆文: キャリア形成支援教育プログラムの開発と教育効果の評価—「チーム医療体験学習」の実践的研究を通して—。大学教育研究ジャーナル 6, 24-43, 2009. 査読なし

[学会発表] (計 9 件)

- ① Daisuke Hinode, Masaaki Yokoyama, Masami Yoshioka: Relationship between smoking, oral health status of pregnant women and low birth weight outcome. 第96回アメリカ歯周病学会共催日本歯周病学会2010年大会, 2010年10月30日~11月4日, ホノルル
- ② 横山正明, 渡邊 裕, 池主憲夫, 武井典子, 相田 潤, 伊藤加代子, 石田 瞭, 平野浩彦, 北原 稔, 大原里子, 眞木吉信: 介護予防における口腔機能向上サービスの推進に関する研究—21年度介護報酬改定の都道府県・市への影響—。第59回日本口腔衛生学会総会, 2010年10月6

~8日, 新潟

- ③ 吉岡昌美, 横山正明, 藤井裕美, 十川悠香, 廣瀬 薫, 坂本治美, 真杉幸江, 玉谷香奈子, 横山希実, 日野出大輔: 病院内でのシームレスな専門的口腔ケアの検討—ICUから転棟後も往診にて口腔ケアを行った患者の調査から—。第59回日本口腔衛生学会総会, 2010年10月6~8日, 新潟
- ④ 日野出大輔, 中江弘美, 横山正明, 吉岡昌美, 伊賀弘起: 徳島大学歯学部での口腔機能向上をテーマとした地域福祉体験学習の取り組み。第21回近畿・中国・四国口腔衛生学会総会, 2010年6月20日, 松江
- ⑤ 横山正明, 吉岡昌美, 福井 誠, 日野出大輔: 徳島県における妊婦歯科健診受診者の喫煙習慣ならびに歯周状態と低体重児出産との関連性。第4回日本禁煙科学会学術総会, 2009年10月25日, 金沢
- ⑥ 十川悠香, 横山正明, 真杉幸江, 坂本治美, 福井 誠, 横山希実, 玉谷香奈子, 吉岡昌美, 日野出大輔: 徳島大学病院における妊婦の口腔保健の現状に関する調査報告と今後の課題。第58回日本口腔衛生学会・総会, 2009年10月9-11日, 岐阜
- ⑦ 福井 誠, 日野出大輔, 横山正明, バータルジャフ・ツェルメグ, 片岡宏介, 伊藤博夫: フゾバクテリウム反応性唾液 sIgA 抗体と舌苔との関連性。第 20 回日本口腔衛生学会近畿・中国・四国地方会総会, 2009年6月21日, 広島
- ⑧ 吉岡昌美, 松本尚子, 中江弘美, 阿部洋子, 横山正明, 玉谷香奈子, 横山希実, 星野由美, 伊賀弘起, 日野出大輔: NST と口腔ケアを軸とした体験学習による歯学部学生のキャリア支援教育の試み。第 20 回日本口腔衛生学会近畿・中国・四国地方会総会, 2009年6月21日, 広島
- ⑨ 横山正明, 横山正秋, 中西淳仁, 久米通仁, 安達 聡, 米津隆仁, 和田明人, 吉岡昌美, 日野出大輔: 妊娠中の喫煙習慣ならびに歯周状態と低体重児出産との関連性。第 20 回日本口腔衛生学会近畿・中国・四国地方会総会, 2009年6月21日, 広島

6. 研究組織

(1) 研究代表者

横山 正明 (YOKOYAMA MASA AKI)
 徳島大学・病院・助教
 研究者番号: 1 0 3 1 4 8 8 2