

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 5 月 16 日現在

機関番号：11301

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2011～2013

課題番号：23593083

研究課題名(和文) 周術期肺癌患者における二次元口内気体解析による口腔環境指標の構築

研究課題名(英文) Parameters of oral environment for perioperative patients of lung cancer based on two dimensional analysis of breath gasses

研究代表者

丹田 奈緒子 (Tanda, Naoko)

東北大学・大学病院・助教

研究者番号：00422121

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,000,000円、(間接経費) 1,200,000円

研究成果の概要(和文)：肺癌周術期入院患者を対象に、術前専門的口腔ケア前と術前専門的口腔ケア後、術1週間後、の時系列で、朝食前に早朝唾液を採取し、口内気体と呼気採取をした。上気道防御反射である咳反射、嚥下反射を術前後に測定した。術後肺炎を発症しなかった症例については口腔ケアにより口腔内の細菌叢がより健康な口腔の状態に変化し、それに伴い口腔内細菌由来と思われる悪臭成分も減少すると考えられた。術後炎症指標CRP上昇にともない呼気中アセトン濃度も上昇した。

口腔を通じて採取される揮発性硫黄化合物と有機化合物は周術期肺癌患者の口腔環境、全身病態を示唆する一つの指標となる可能性が示唆された。

研究成果の概要(英文)： We analyzed gasses from exhaled and mouth air and saliva of perioperative patients of lung cancer at bedside before oral care, after oral care before operation, and after operation. Protective reflexes (cough and swallowing reflex) were also measured before and after operation. As for patients without postoperative pneumonia, oral care before operation increased ratio of salivary streptococci, usually known as healthy-associated bacteria, in anaerobic condition. Oral care also decreased total number of bacteria in saliva and decreased malodorous gasses. Acetone concentration increased after operation with rapid increase of CRP.

This study suggests possibility that non-invasive measuring volatile sulfide compounds and volatile organic compounds at bedside indicate oral environments and general inflammatory conditions of perioperative lung cancer.

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：歯学・社会系歯学

キーワード：周術期 肺癌 誤嚥性肺炎 呼気 口腔ケア 口腔内細菌 口内気体

1. 研究開始当初の背景

(1) 周術期肺がん患者の口腔環境指標の必要性

肺癌による死亡者数は世界的にも国内でも全がん死の第一位である。日本では高齢化社会を背景に高齢肺がん肺切除症例は増加し術後の合併症対策が急務であるが、重症合併症のうち最も頻度が高い術後肺炎発症率には著明な改善が認められていない。

分担研究者星川らは、肺がん肺切除後に肺炎を発症するのは、高齢者で術後上気道防御反射異常を呈する症例であることを見出し、術後肺炎発症機序にも術後上気道防御反射異常による不顕性誤嚥が関与する可能性を初めて示した。これに基づき丹田、星川らは予防歯科、呼吸器外科、ICU、病棟でチームを作り、30例の肺切除高齢者に術前から専門的・継続的口腔ケア介入を試みたところ、上気道防御反射異常を呈した症例であっても術後肺炎発症をみなかった。

医科歯科連携の専門的・継続的口腔ケアは術後肺炎発症を抑制する重要な要素であるが、現状では医科と歯科で共有できる口腔評価指標は確立されていない。円滑な医科歯科連携を遂行するためには、歯科以外の医療専門家にも理解しやすい二次元的な口内気体解析から口腔環境指標を構築することが最重要課題と考えた。

(2) 生体情報としての呼気中揮発性有機化合物

呼気採取は非侵襲性であり繰り返しても苦痛を与えないことから、呼気を利用した糖尿病やがんの新しい診断技術を目指し世界的に研究が進んでいる。肺がんスクリーニングのための呼気分析においても、ヒト呼気内に共通して存在するイソプレネン、アセトン、メタノールについて健常者に比し肺がん患者で減少していることが報告されているが、いまだ確立した手段とはなっていない。さらに呼気採取の際、影響を与えうる口腔環境について歯科の立場から検討、解明している研究はない。

(3) 口腔環境指標としての揮発性硫黄化合物と揮発性有機化合物

揮発性硫黄化合物は細菌の嫌気性代謝由来で口悪臭の主因である。しかし悪臭の要因ではあるが口内気体中に占める割合が少ない揮発性硫黄化合物だけに基いた一次元的検討のみでは、糖尿病など多くの全身疾患を合併する高齢肺がん患者の口腔環境は部分的にしか判断できない。周術期肺がん患者の病状を考慮するために、揮発性硫黄化合物と宿主の代謝を反映すると思われる硫黄を含まない揮発性有機化合物とを二次元的に解析することが必要と思われる。

2. 研究の目的

本研究では臨床口腔診査指標値との関係を明確にしたうえで、周術期の肺がん患者の病状を反映した二次元口内気体解析による医科歯科共通の口腔環境指標を構築することをめざし、術後肺炎発症予防に寄与することを目的とした。

3. 研究の方法

平成23年度に大学院歯学研究科倫理専門委員会から本研究の臨床患者への実施承認を得、平成24年度から25年度にかけて、書面での同意を得た上で肺癌周術期入院患者への研究を行った。

(1) 術前口腔ケアによる口腔環境の変化ならびに手術による代謝の変化について下記の仮説を立てた。

術前口腔ケアにより口腔内細菌数が減少する。

術前口腔ケアにより口腔内細菌叢における連鎖球菌の比率が高まる。

術前口腔ケアにより口腔内細菌が発生すると思われる悪臭成分が減少する。

手術侵襲により呼気中アセトン濃度が上昇する。

(2) 仮説検証のため、術前専門的口腔ケア前(T1)と術前専門的口腔ケア後(T2)、術1週間後(T3)、の時系列で、肺癌周術期入院患者から朝食前に早朝唾液を採取し、口内気体と呼気採取を行った。ポータブルガスクロマトグラフにて採取気体中の揮発性硫黄化合物と揮発性有機化合物濃度を現場で測定し、インピーダンス変化を利用した迅速細菌測定器を用いて唾液中の生菌数を求め、培地を用

いて総菌数に占める連鎖球菌の比率をみた。
さらに、手術前後に上気道防御反射である咳反射、嚥下反射を測定した。

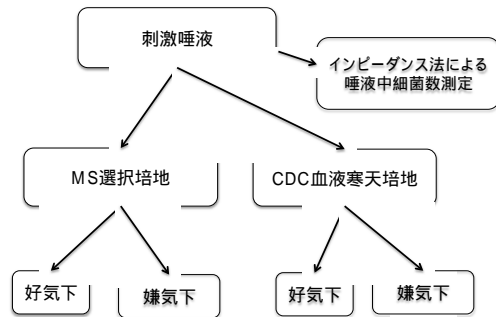
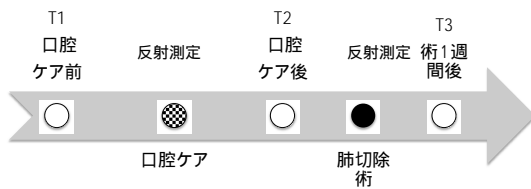


図 測定スケジュールと唾液中の口腔内細菌検索

4. 研究成果

(1) 術後肺炎を発症しなかった症例において、術前の口腔ケアによって口腔環境がどのように変化したのかを、唾液分泌速度、唾液中の口腔内細菌、口内気体中の揮発性硫黄化合物、揮発性有機化合物から解析した。

唾液中の生菌数には有意な減少が認められたが、術後には有意な変化を示さなかった。

嫌気状態において総菌数に占める連鎖球菌の有意な比率上昇が認められ、それは術後に有意に減少した。

揮発性硫黄化合物である硫化水素、メチルメルカプタンでは有意な減少は確認できなかった。

揮発性有機化合物であるアセトアルデヒドの濃度は口腔ケア後減少し、統計的に有意差が認められた。

唾液分泌速度にはT1、T2、T3で有意差は認められなかった。

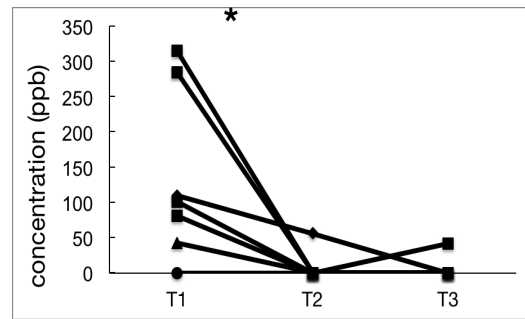


図 口内気体における術前専門的口腔ケア前(T1)、術前専門的口腔ケア後(T2)、術1週間後(T3)の時系列アセトアルデヒドの変化

一般に連鎖球菌は健康な口腔内で多く認められる。口腔ケアによるその比率の上昇は、口腔内の細菌叢がより健康な口腔の状態に変化したことを示し、それに伴い口腔内細菌による代謝由来と思われる口内気体悪臭成分が減少すると考えられた。

(2) 手術侵襲による全身状態の一指標として呼気口内気体中の揮発性有機化合物を術後のCRPと比較検討した。対象全症例において術後CRPは上昇を示した。

術後の呼気中アセトン濃度と術後CRP値には正の相関が認められた。

術後の呼気中アセトン濃度と口内気体中のアセトン濃度は高い相関を示した。

術後の呼気中イソプレネン濃度と術後CRP値には相関が認められなかった。

術前術後の上気道防御反射異常は対象症例中の半数に認められた。術前口腔ケアを受けた対象症例においては、術後CRP上昇程度は必ずしも反射異常程度とは一致しなかった。

術前化学療法施行例、特発性肺線維症の合併症例などで術後CRP上昇程度が大きく、呼気中アセトン濃度の上昇ならびにそれと強い相関を示す口内気体中のアセトン濃度上昇は術後肺癌患者の全身の病態を示

唆する一つの指標となる可能性が示唆された。

東北大学・歯学研究科(研究院)・教授
研究者番号：80291128

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)

[学会発表](計 2 件)

丹田奈緒子

Hydrogen sulfide, methyl mercaptan and acetaldehyde in oral health care for perioperative patients with pulmonary carcinoma.

歯科基礎医学会サテライトシンポジウム
2013年9月20日、岡山

丹田奈緒子

Analysis of hydrogen sulfide, methyl mercaptan, and acetaldehyde in oral health care for perioperative patients of lung cancer.

Multinational Association of Supportive Care in Cancer/ International Society of Oral Oncology, International Symposium on Supportive Care in Cancer
2013年6月27日、ドイツ・ベルリン

6. 研究組織

(1)研究代表者

丹田 奈緒子 (TANDA, NAOKO)

東北大学・大学病院・助教

研究者番号：00422121

(2)研究分担者

星川 康 (HOSHIKAWA, YASUSHI)

東北大学・加齢医学研究所・助教

研究者番号：90333814

高橋 信博 (TAKAHSI, NOBUHIRO)

東北大学・歯学研究科(研究院)・教授

研究者番号：60183852

小関 健由 (KOSEKI, TAKEYOSHI)