

科学研究費助成事業（学術研究助成基金助成金）研究成果報告書

平成25年3月31日現在

機関番号：15301
 研究種目：若手研究（B）
 研究期間：2011 ～ 2012
 課題番号：23792514
 研究課題名（和文） 口腔ケアによる口腔粘膜炎予防メカニズムの解明 ～酸化ストレスと細菌の観点から～
 研究課題名（英文） Clarify the mechanism of prevention of oral mucositis by oral care ～ From the point of view of oxidative stress and micro organisms ～
 研究代表者
 山中 玲子（YAMANAKA REIKO）
 岡山大学・岡山大学病院・助教
 研究者番号：00379760

研究成果の概要（和文）：

口腔粘膜炎は、がんの放射線治療や化学療法による副作用として発症する。本研究では、酸化ストレスや細菌の観点から、口腔粘膜炎予防のメカニズムを解明することを目的とした。その結果、口腔粘膜炎は口腔内の細菌叢と酸化ストレスや全身状態には、有意な関連は認められなかった。また、口腔粘膜炎の発症や重症度は、酸化ストレスよりも放射線化学療法や化学療法の回数に関連があった。口腔粘膜炎の発症や重症化には、血漿中の酸化ストレスは影響しない可能性が示された。

研究成果の概要（英文）：

Oral mucositis is one of side effect of radiation therapy and chemotherapy. The aim of this study was to clarify the preventive mechanism of oral mucositis from the view point of oxidative stress and microorganisms. As the results, oral mucositis had no relationship with oral microorganisms, oxidative stress in plasma and general status. Moreover, oral mucositis had relationship with frequency of radiochemotherapy and chemotherapy more than oxidative stress in plasma. It was showed that initiation and severity of mucositis was not influenced by oxidative stress in plasma.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
交付決定額	2,200,000	660,000	2,860,000

研究分野：歯学

科研費の分科・細目：歯学・社会系歯学

キーワード：頭頸部がん、口腔粘膜炎、酸化ストレス

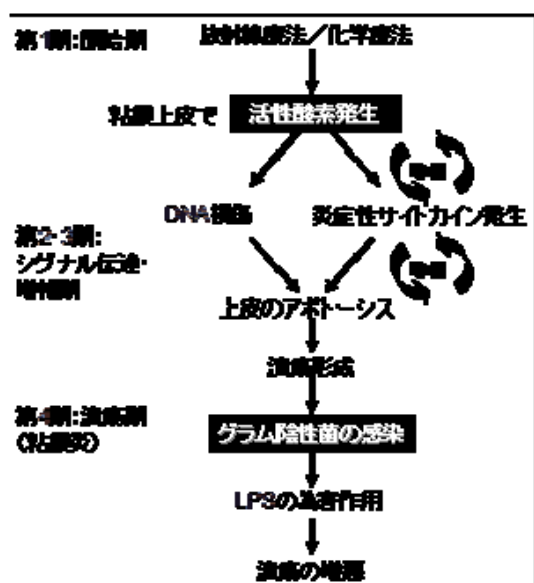
1. 研究開始当初の背景

口腔粘膜炎は、がんの放射線治療や化学療

法によって引き起こされる主な副作用の一つである。口腔粘膜炎が重症化すると、激しい

痛みのために経口摂取が困難になり、QOLを著しく低下させ、ひどい場合には死に至らしめる。また、口腔粘膜炎が原因でがんの治療を中断せざるを得ないこともある。従って、口腔粘膜炎の発症や増悪を予防することは、患者のQOLを維持し、がん治療を完遂させ、さらには患者の生存率を高めるために極めて重要である。口腔粘膜炎の予防に関しては、口腔ケアや栄養の改善、薬剤や洗口剤の使用が役立つとの研究もあるが、そのメカニズムはほとんど分かっていない。

口腔粘膜炎の発症機序は、下図のように考えられている。



第1期： 放射線治療や化学療法によるダメージにより、口腔粘膜上皮で活性酸素が発生し、上皮細胞のDNAが損傷してアポトーシスが起こる。

第2、3期： 同時に、活性酸素の刺激により、炎症性サイトカインが産生されて上皮のアポトーシスが起こり、組織障害がさらに炎症性サイトカインの放出を誘導する。

第4期： 潰瘍が形成され、そこにグラム陰性細菌が感染し、細菌の内毒素が作用して潰瘍がさらに増悪する。

このように口腔粘膜炎の発症と増悪には、

酸化ストレスと細菌感染が大きく関係している。

申請者らは過去の研究において、歯周炎が宿主の酸化ストレスを増加させる原因となることを明らかにした。さらに、歯周炎の治療により酸化ストレスが減少することも確認した。すなわち、口腔ケアによる口腔内細菌の除去には、口腔内の酸化ストレスの悪化を防ぐ効果もあると、推測される。

以上のことから、「口腔ケアによる口腔粘膜における酸化ストレスの軽減と潰瘍面の感染予防の結果、口腔粘膜炎の予防や軽症化が期待される」との考えに至った。

2. 研究の目的

本研究の目的は、頭頸部がん患者における (1) 唾液や血漿中の酸化ストレス、口腔内の細菌叢の特徴を明らかにする、(2) 口腔ケアによる唾液や血漿中の酸化ストレス、口腔内の細菌叢の変化を検証する、(3) 口腔ケアによる酸化ストレスや細菌叢の変化と、放射線化学療法による口腔粘膜炎の発症や重症度との関係を明らかにする、という3点とした。

3. 研究の方法

(1) 頭頸部がん患者における唾液や血漿中の酸化ストレス、口腔内の細菌叢の特徴を明らかにする。

対象者は、岡山大学病院耳鼻咽喉科にて頭頸部がんとの診断を受け、同院予防歯科へ紹介を受けた患者とした。

予防歯科初診時に、①全身状態と生活習慣、②頭頸部がんの部位や進行度など、③頭頸部がんの治療内容、④歯周組織の状態、⑤歯垢付着状態、⑥唾液・血液（血漿）の酸化・還元力、⑦粘膜保湿度、を評価する。また、血液・唾液・歯肉溝浸出液・咽頭ぬぐい液を採取し、口腔内の細菌叢の評価を行う。歯肉溝浸出液と咽頭ぬぐい液から DNA を抽出し、

multiplex PCR 法により口腔内細菌の同定を行う。同定する菌種は、歯肉溝浸出液中の細菌 (*P. gingivalis*, *A. actinomycetemcomitans*, *P. intermedia*, *T. denticola*, *T. forsythia*, *S. sanguinis*, *S. salivarius* の 7 菌種)、咽頭粘膜細菌 (*S. pneumoniae*, *P. aeruginosa*, *S. aureus*, *H. influenzae*, *C. albicans* の 5 菌種) とする。

以上のことを評価し、頭頸部がん患者の特徴を明らかにした。

(2) 口腔ケアによる唾液や血漿中の酸化ストレス、口腔内の細菌叢の変化を検証する。

(3) 口腔ケアによる酸化ストレスや細菌叢の変化と、放射線化学療法による口腔粘膜炎の発症や重症度との関係を明らかにする。

口腔ケア (歯周基本治療・口腔粘膜清掃) は、がん治療中は 1 週間に 1 回程度行う。評価項目は、初診時と同様とし、がん治療開始時、口腔粘膜炎発症時および退院時に行う。同時に血液・唾液・歯肉溝浸出液・咽頭ぬぐい液を採取し、酸化ストレスや細菌叢の評価を行った。

口腔ケアによる口腔内所見の変化、酸化ストレスおよび口腔粘膜炎との関連性について、口腔内細菌叢の変化から検討を加えた。

以上について、初診時、がん治療開始時、口腔粘膜炎発症時、および退院時に得られたそれぞれのデータを比較検討した。統計分析には、統計分析ソフト (SPSS 19.0J for Windows) を用いた。

(1) (2) (3) の結果を基に、酸化ストレスと細菌の観点から、口腔ケアによる口腔粘膜炎の予防機序を明らかにした。

4. 研究成果

(1) 頭頸部がん患者における唾液や血漿中の酸化ストレス、口腔内の細菌叢の特徴を明らかにする。

予防歯科初診時における、①全身状態と生

活習慣、②頭頸部がんの部位や進行度など、③頭頸部がんの治療内容、④歯周組織の状態、⑤歯垢付着状態、⑥唾液・血液 (血漿) の酸化・還元力、⑦粘膜保湿度、⑧歯肉溝浸出液・咽頭ぬぐい液の細菌叢の評価を行い、有意な関連は認めなかった。

口腔内の細菌叢と酸化ストレスや全身状態には、有意な関連は認められなかった。

(2) 口腔ケアによる唾液や血漿中の酸化ストレス、口腔内の細菌叢の変化を検証する。

(3) 口腔ケアによる酸化ストレスや細菌叢の変化と、放射線化学療法による口腔粘膜炎の発症や重症度との関係を明らかにする。

口腔ケアによる変化において、口腔内の細菌叢と酸化ストレスや全身状態には、有意な関連は認められなかった。また、口腔粘膜炎の発症や重症度は、酸化ストレスよりも放射線化学療法や化学療法の回数に関連があった。血漿中の酸化ストレスは、口腔粘膜炎の発症、重症化には影響しない可能性が示された。

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 2 件)

- (1) Reiko Yamanaka, Yoshihiko Soga, Mami Minakuchi, Kumiko Nawachi, Takayuki Maruyama, Takuo Kuboki, Manabu Morita, Occlusion and postoperative weight change in a patient after esophagectomy: lessons from a case successful weight gain derived by restoration of occlusal support. *International Journal of Prosthodontics*, 査読有、2013、in press.
- (2) Maruyama T, Yamanaka R, Yokoi A, Ekuni D, Tomofuji T, Mizukawa N, Onoda T,

Eguchi M, Morita M. Relationship Between Serum Albumin Concentration and Periodontal Condition in Head and Neck Cancer Patients. J Periodontol. 査読有、83 卷、2012、1110-1115

[学会発表] (計 4 件)

- (1) 丸山 貴之, 志茂 加代子, 佐々木 禎子, 水谷 慎介, 児島 梓, 米田 俊樹, 町田 達哉, 横井 彩, 山中 玲子, 森田 学, 頭頸部がんセンターにおける定期的な病棟往診の役割, 第 33 回岡山歯学会総会・学術集会, 2012 年 11 月 25 日, 岡山
- (2) Reiko Yamanaka, Mami Minakuchi, Kumiko Nawachi, Takayuki Maruyama, Yoshihiko Soga, Takuo Kuboki, Manabu Morita, Removal of percutaneous endoscopic jejunostomy tube, the 10th International Conference of Asian Academy of Preventive Dentistry, 2012 年 09 月 14 日~2012 年 09 月 16 日, Ulaanbaatar, Mongolia
- (3) Maruyama T, Yamanaka R, Yokoi A, Ekuni D, Tomofuji T, Mizukawa N, Onoda T, Eguchi M, Morita M. Relationship between Nutritional Status and Oral Condition in HNC Patients, The International Association for Dental Research (IADR) 90th General Session, 2012 年 06 月 20 日~2012 年 06 月 23 日, Iguazu Falls, Brazil
- (4) Maruyama T, Tamaki N, Yamanaka R, Yokoi A, Susumu K, Morita M. Comparative analysis of putative periodontopathic and opportunistic

bacteria from head and neck cancer patients by multiplex polymerase chain reaction. International Union of Microbiological Societies 2011 Congress, 2011.09.10. Sapporo

6. 研究組織

(1) 研究代表者

山中 玲子 (YAMANAKA REIKO)
岡山大学・岡山大学病院・助教
研究者番号：00379760

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

なし