

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 30 年 8 月 21 日現在

機関番号：15301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K11416

研究課題名(和文) 周術期における口腔ケアの有用性の検証～発癌性物質アセトアルデヒドに注目して～

研究課題名(英文) Relationship between perioperative oral care and acetaldehyde concentration in mouth air

研究代表者

横井 彩 (Yokoi, Aya)

岡山大学・大学病院・医員

研究者番号：00612649

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000円

研究成果の概要(和文)：本研究の目的は、口の中のアセトアルデヒド濃度と舌背の細菌との関係、食道癌手術を受ける患者の舌圧減少とその関連する指標、舌圧訓練の影響について明らかにすることである。アセトアルデヒド濃度が高い人は、舌上に *Neisseria flavescens* が多く存在していた。また、食道癌手術において、ICU滞在日数が長かった患者は、舌圧減少量が大きかった。しかし、舌圧訓練実施患者と、未実施患者との間に、舌圧の差はみられなかった。以上より、アセトアルデヒド濃度と *Neisseria flavescens* との関係、舌圧減少量とICU滞在日数との関係が明らかとなった。一方、舌圧訓練の効果はみられなかった。

研究成果の概要(英文)：The purpose of the study is to investigate 1) the relationship between acetaldehyde concentration and microbiome on tongue, and 2) the related factors of tongue pressure decreasing and the effect of tongue excise. The relative abundance of *Neisseria flavescens* in high acetaldehyde group were significantly greater than those in the low group. The decline of tongue pressure significantly associated with length of intensive care unit (ICU) stay in patients after esophagectomy. The tongue pressure of patients who performed tongue excise were not significantly difference compared with no excise patients. In conclusion, the concentration of acetaldehyde in mouth air was related with *Neisseria flavescens*. The change of tongue pressure was associated with the length of ICU stay and was not effective from tongue excise in the patients after esophagectomy.

研究分野：社会系歯学分野

キーワード：アセトアルデヒド 舌背上の細菌叢 舌圧 食道癌 舌圧訓練

1. 研究開始当初の背景

周術期における口腔機能管理が注目される中、口腔機能管理の有用性について新たなエビデンスを発信することは急務である。また、歯科医師として癌治療に貢献すること、さらには癌の転移・再発予防に貢献できる可能性について検討することは、重要な課題である。

アルコールの代謝産物であるアセトアルデヒド (Acetaldehyde: ACH) は発癌性を有し、上部消化管癌の原因の一つとして考えられている (IARC, 2012)。また近年、口腔内細菌によっても産生される可能性が示唆され (Nieminen et al., 2009)、口腔内アセトアルデヒド濃度と舌苔の付着面積に関連について報告されている (Yokoi et al., 2015)。しかし、口腔内アセトアルデヒド濃度と舌背上の細菌叢について検討した研究はない。

また、口腔内アセトアルデヒド濃度と関連がある舌について、近年、舌圧が注目されている。舌圧は、嚥下機能の指標の一つであり、機能的口腔ケア (舌圧訓練) によって改善することができる (Robbins et al., 2005)。さらに、舌圧は頭頸部癌手術の術後に低下することが分かっており (Hasegawa et al., 2017)、安全で簡便に嚥下機能を評価できるとして、有用性が示されている。しかし、術後嚥下機能が著しく低下する食道癌手術における舌圧については不明な点が多い。

2. 研究の目的

本研究の目的は以下2点を明らかにすることである。健常者において、口腔内アセトアルデヒド濃度と、舌背上の細菌叢との関係、上部消化管癌患者の周術期において、舌圧減少とその関連因子、口腔ケアによる影響について。

3. 研究の方法

口腔内アセトアルデヒド濃度と舌背上の細菌叢との関係

・対象者：健常者 12 名

・方法：口腔内アセトアルデヒド濃度の異なる群において、アセトアルデヒド産生能の高い Neisseria 種の Relative abundance の差について比較・検討した。

(1)アセトアルデヒド濃度測定；センサガス (FIS、伊丹) にて測定した。

(2)口腔内細菌叢採取：舌背より綿棒にて採取した。

(3)舌背上の細菌叢解析：サンプルより DNA 抽出後、16rRNA sequencing (MiSeq platform) を実施し、得られたデータを Human Oral Microbiome Database (HOMD) 16S rRNA RefSeq に照合し細菌を同定した。

(4)基本情報：年齢、性別、アセトアルデヒド濃度、舌苔スコア、現在歯数、Plaque control records (PCR)、Probing packet depth (PPD)、% Bleeding on probing (%BOP)、

飲酒・喫煙習慣の有無、アルコール感受性 (高い/普通・低い) について評価した。

(5)統計分析：口腔内アセトアルデヒド濃度をカットオフ値 200ppb で2群、高濃度群と、低濃度群とにわけ、舌背上の細菌叢のうちアセトアルデヒド産生能の高い Neisseria 種の Relative abundance について比較した。

上部消化管癌患者の周術期における舌圧減少とその関連因子、口腔ケアによる影響

・対象者：食道癌周術期患者 71 名 (舌圧訓練未実施群 59 名、舌圧訓練実施群 12 名)

・方法：周術期における舌圧の変化と、その関連因子について検討し、舌圧訓練未実施群と、実施群による舌圧や関連因子の差について検証した。

(1)嚥下機能評価：舌圧測定器 (GC, 東京) と、Repetitive Saliva Swallowing Test (RSST) を用い、術前、術後 1 週間、2 週間目に評価した。

(2)全身情報：年齢、性別、飲酒・喫煙習慣について、カルテより抽出した。

(3)病変情報：癌の種類、ステージ、部位について、カルテより抽出した。

(4)治療情報：術前化学療法の有無、手術時間、手術時出血、挿管日数、絶食期間、発熱期間、White blood cell (WBC)、C-reactive protein (CRP)、術後肺炎発症の有無、反回神経麻痺の有無、Intensive care unit (ICU) 滞在日数についてカルテより抽出した。

(5)舌圧訓練：術後直後から言語聴覚士により実施された。

(6)統計分析

舌圧減少量とその関連因子との関係について Spearman 順位相関係数を求め、さらに重回帰分析を行った。また、舌圧訓練実施群と、未実施群との間で各評価項目について比較した。

4. 研究成果

口腔内アセトアルデヒド濃度と舌背上の細菌叢との関係

対象者の特性と、アセトアルデヒド高濃度群と低濃度群の違いについて表 1 に示す。口腔内アセトアルデヒド濃度を除いて、2 群に差は見られなかった。

表 1、対象者の特性

	高濃度群	低濃度群	p 値*
年齢	21 (21, 21) †	22 (20, 23)	0.699
性別 (男性)	0 (0.0) ‡	4 (66.6)	0.061
ACH 濃度 (ppb)	292.7 (243.8, 441.6)	117.7 (97.3, 139.7)	0.002

舌苔スコア (0 と 1/2/3)	0/1/5 (0/16.7/83.3)	1/3/2 (16.7/50.0/33.3)	0.193
現在歯数	28 (28, 29)	30 (29, 32)	0.093
PCR(%)	72.3 (32.9, 81.0)	54.0 (36.8, 63.5)	0.485
PPD(mm)	1.88 (1.64, 2.18)	2.03 (1.80, 2.21)	0.699
%BOP(%)	10.3 (7.8, 24.6)	12.3 (9.7, 20.5)	0.937
飲酒習慣 (あり)	3 (50.0)	3 (50.0)	1.000
喫煙習慣 (あり)	0 (0)	0 (0)	1.000
アルコール感受性 (高い)	3 (50.0)	3 (50.0)	1.000

* : Mann-Whitney *U* test, ² test
 † : 中央値 (25%, 75%)
 ‡ : N(%)

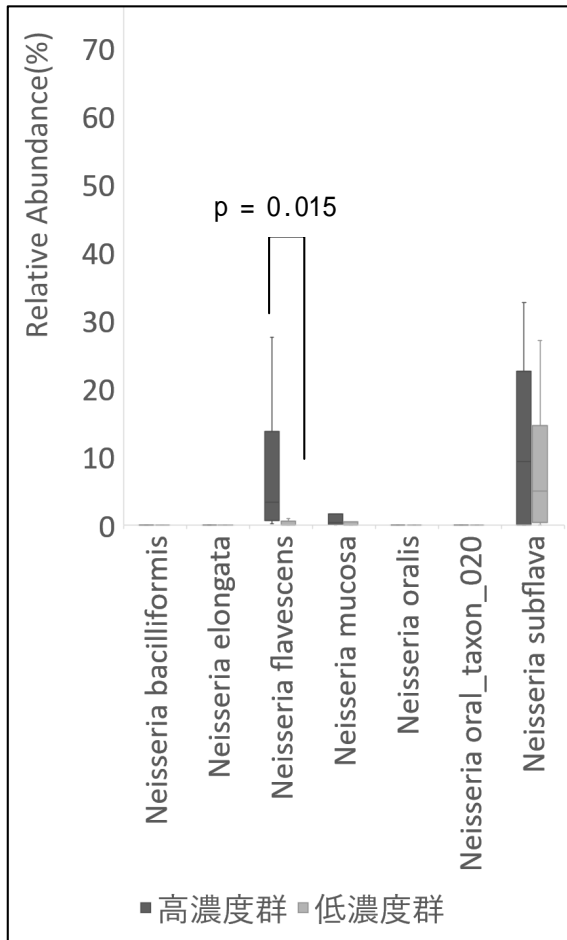


図 1、アセトアルデヒド高濃度群と低濃度群における *Neisseria* 属の Relative abundance の差 (Mann-Whitney *U* test)

図 1 に、*Neisseria* 属の Relative abundance の差を示している。アセトアルデヒド高濃度群には *Neisseria flavescens* が高い割合で存在していた。

口腔内アセトアルデヒド濃度は舌苔の付着面積と関連がみられる (Yokoi et al., 2015)。また、舌清掃や薬剤を用いた含嗽は舌苔に含まれる細菌を減少させることができるため (Raangs et al., 2013)、舌苔を除去し *Neisseria* 属を減少させることは、口腔内アセトアルデヒド濃度を減少させることができるかもしれない。さらに、アセトアルデヒドは上部消化管癌の発症と関連があるため (Ohasi et al., 2015)、*Neisseria* 属を除去することは、上部消化管癌予防につながるかもしれない。

以上より、口腔内アセトアルデヒド濃度と *Neisseria flavescens* に関連がみられた。

食道癌患者の周術期における、舌圧減少とその関連因子、口腔ケアによる影響

表 2 に対象者 (舌圧訓練未実施群) の特性を示す。対象者が食道癌患者であるため、男性の割合が多く、年齢の中央値は 64 歳であった。また、その多くが、扁平上皮癌であり、胸腔鏡での治療を行っている人がほとんどであった。

表 2、対象者の特性

評価項目	中央値 (25%, 75%) N(%)
年齢	64 (61, 69)
性別 (男性)	41 (69.1)
術前舌圧	35.6 (30.4, 40.9)
術後一週間目舌圧	32.0 (27.2, 37.4)
術後二週間目舌圧	34.2 (28.8, 38.5)
術前 RSST	4 (4, 5)
術後一週間目 RSST	3 (3, 4)
術後二週間目 RSST	4 (3, 4)
癌の種類	
扁平上皮癌	57 (96.6)
腺腫	2 (3.4)
ステージ	
0	4 (6.8)
1	17 (28.8)
2	17 (28.8)
3	18 (30.5)
4	3 (5.1)
病変部位	
頸部	4 (6.8)
胸部	44 (74.6)
胃接合部	11 (18.5)
術前化学療法 (あり)	39 (66.1)
術式	
開胸	8 (13.6)
胸腔鏡	51 (86.4)
手術時間	540 (501, 579)
術中出血	170 (100, 345)

挿管日数	1 (1, 1)
絶食日数	9 (8, 11)
発熱日数	2 (1, 4)
術前 WBC	4.87 (4.14, 5.41)
術前 CRP	0.09 (0.04, 0.17)
術後肺炎(あり)	10 (17.2)
反回神経麻痺	8 (13.6)
ICU 滞在日数	5 (5.6)
飲酒習慣	
なし	10 (16.9)
軽度	1 (1.7)
中程度	48 (81.4)
重度	0 (0.0)
喫煙習慣	
なし	11 (18.6)
過去	48 (81.4)
現在	0 (0.0)

表 3 に、舌圧の減少量と関連因子との相関関係を示す。舌圧の減少量と手術時間、絶食日数、ICU 滞在日数に統計学有意な相関がみられた。

表 3、舌圧減少量と関連因子との関係

		p 値*
年齢	0.117	0.376
癌ステージ	-0.033	0.802
手術時間	0.302	0.020
術中出血	0.032	0.809
挿管日数	0.088	0.507
絶食日数	0.273	0.036
発熱日数	0.071	0.593
術前 WBC	-0.025	0.853
術前 CRP	0.233	0.075
ICU 滞在日数	0.293	0.024

* : Spearman 順位相関係数

さらに、舌圧減少量との関連を調べるため、重回帰分析(強制投入法)をおこなった。結果を、表 4 に示す。舌圧減少量と ICU 滞在日数との間に強い関連が示された。

舌圧は嚥下機能の指標の一つであるため、術後舌圧が減少することは、嚥下機能が低下していることを意味する。ICU 滞在日数の長い食道癌患者は、ICU 滞在日数が短い食道癌患者よりも、嚥下機能が有意に低下していることが示唆された。食道癌術後の嚥下機能の低下は、術後肺炎のリスクを高めるため(Berry et al., 2010)、ICU 滞在日数の長い患者は術後肺炎の発症リスクが高いことが示唆された。

表 4、舌圧減少量とその関連因子との重回帰分析

		p 値
手術時間	0.160	0.194
絶食日数	0.246	0.051
ICU 滞在日数	0.272	0.030

図 2 に、言語聴覚士による舌圧訓練実施群と、未実施群との舌圧の差を示す。舌圧実施群と未実施群とで舌圧に統計学的有意な差はみられなかった。

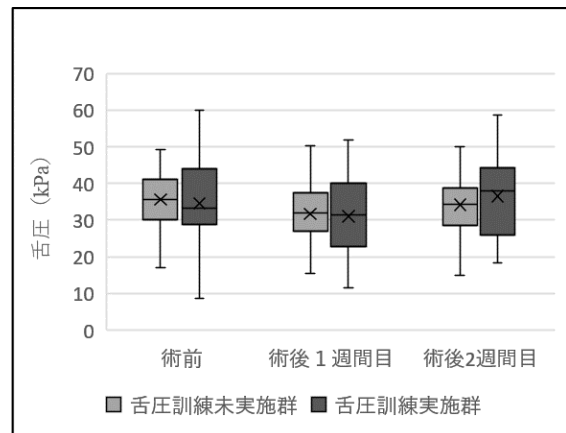


図 2、舌圧訓練未実施群と実施群との舌圧の差

高齢者へ舌圧訓練は、高齢者の舌圧を有意に上昇させる(Robbins et al., 2005)。しかし、食道癌手術は侵襲が非常に大きく(Takeuchi et al., 2014)訓練による舌圧の上昇が認められなかったのかもしれない。

表 5 に、舌圧訓練実施群と未実施群の各指標の差について統計分析をおこなった。舌圧訓練実施群は、未実施群と比較し反回神経麻痺の発症率に差がみられた。一方、肺炎の発症率には差はみられなかった。反回神経は嚥下機能をつかさどる神経である。反回神経麻痺を起こすと、嚥下機能が低下し、術後肺炎のリスクが高まる(Scholtemeijer et al., 2017)。今回、舌圧訓練実施群は反回神経麻痺発症者が有意に多かったものの、肺炎発症者は、未実施群と同程度であったため、舌圧訓練を行うことで、肺炎の発症を予防できたのかもしれない。

表 5、舌圧訓練未実施群と実施群との各評価項目の差

評価項目	舌圧訓練未実施群 (59 名)	舌圧訓練実施群 (12 名)	p 値*
年齢	64 (61, 69) [†]	69 (62, 72)	0.068
性別			0.026
男性	41 (69.5)	12 (100.0)	
女性	18 (30.5)	0 (0.0)	
ステージ			0.448
0	4 (6.8) [‡]	0 (0.0)	
1	17 (28.8)	4 (33.3)	
2	17 (28.8)	2 (16.7)	
3	18 (30.5)	5 (41.7)	
4	3 (5.1)	1 (8.3)	
手術時間	540 (501, 579)	580 (514, 792)	0.112

術中出血	170 (100, 345)	190 (120, 585)	0.425
挿管日数	1 (1, 1)	1 (1, 1)	0.521
絶食日数	9 (8, 11)	12 (9, 22)	0.044
発熱日数	2 (1, 4)	3 (2, 4)	0.400
肺炎(あり)	10 (17.2)	3 (25.0)	0.382
反回神経麻痺(あり)	8 (13.6)	8 (72.7)	<0.001
術後二週目RSST	4 (3, 4)	3 (2, 5)	0.174
ICU滞在日数	5 (5.6)	6 (5, 6)	0.391
飲酒なし	10 (16.9)	2 (16.7)	0.901
軽度	1 (1.7)	0 (0.0)	
中程度	48 (81.4)	10 (83.3)	
重度	0 (0.0)	0 (0.0)	
喫煙なし	11 (18.6)	3 (25.0)	0.693
過去	48 (81.4)	9 (75.0)	
現在	0 (0.0)	0 (0.0)	

* : Mann-Whitney U test, 2 test

† : 中央値 (25%, 75%)

‡ : N(%)

以上より、食道癌患者の周術期における舌圧減少量は ICU 滞在日数と関連がみられた。しかし、周術期における舌圧訓練は、周術期舌圧に影響をあたえなかった。

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)

[学会発表](計 3件)

横井 彩、食道癌患者における舌圧減少とその関連因子、近畿・中国・四国口腔衛生学会第 28 回総会、2017 年 10 月 1 日、広島大学歯学部 (広島県、広島市)

Aya Yokoi、Relationship between acetaldehyde concentration in mouth air and bacterial count on tongue、International society for diseases of the esophagus、2016 年 9 月 19 日、Shingapore (Shingapore)

Aya Yokoi、Relationship between acetaldehyde concentration and tongue coating in HNC patients、47th CED-IADR meeting、2015 年 10 月 15 日、Belek-Antalya (Turkey)

6. 研究組織

(1)研究代表者

横井 彩 (YOKOI, Aya)

岡山大学・大学病院・医員

研究者番号：00612649

(2)研究分担者

山中 玲子 (YAMANAKA, Reiko)

岡山大学・大学病院・助教

研究者番号：00379760

森田 学 (MORITA, Manabu)

岡山大学・大学院医歯薬学総合研究科・教授

研究者番号：40157904

秦 浩信 (HATA, Hironobu)

独立行政法人国立病院機構北海道がんセンター (臨床研究部)・臨床研究部・歯科口腔外科医師

研究者番号：70450830