

令和 4 年 5 月 9 日現在

機関番号：17102

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2021

課題番号：18K09817

研究課題名(和文) 口腔マイクロバイオームを指標とした心臓移植患者の口腔管理方法の確立

研究課題名(英文) Establishment of Oral Management Method for Heart Transplant Patients Using Oral Microbiome as an Index

研究代表者

今井 裕子 (Imai, Yuko)

九州大学・大学病院・助教

研究者番号：30592688

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,900,000円

研究成果の概要(和文)：補助人工心臓(VAD)装着前後の患者における観血的処置と血液データ、合併症の関連について解析を行い、デバイスの種類、APTT-Tの延長、平均動脈圧の上昇・脈圧の低下、抗血栓療法が抜歯後出血の因子として考えられた。そこでVAD患者、心移植後患者で特有の口腔細菌動態を評価するために、同意が得られたVAD患者14人、心移植後患者10人から唾液を採取した。前者は全員抗血栓療法中、3人は抗菌薬長期投与中であった。後者は全員免疫抑制剤服用中、9人は抗血栓療法中、7人は抗菌薬・ステロイド・BP製剤投与中であった。VAD装着期間が長い患者と心移植後日数が短い患者の細菌叢構成が類似している傾向があった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

心臓移植適応とされてから補助人工心臓(VAD)装着、心臓移植後までは、出血や感染など歯科処置を行う上で慎重な管理が必要であるにも関わらず、口腔管理に関する指針はない。これまでの研究で、VAD装着時期の患者は歯科での観血的処置は避けた方がよいことが示唆されたが、細菌学的な検討はできていなかった。本研究では、VAD装着が長期間にわたる患者と、心臓移植後間もない患者すなわち直近まで長期VAD装着していた患者の細菌叢が比較的類似している傾向にあることが示唆された。VAD装着前、装着後、心臓移植後の口腔細菌叢の変化が明らかになれば、感染の制御や歯科治療を行う最適時期などの指針となることが期待される。

研究成果の概要(英文)：We analyzed the relationship between tooth extraction, blood data, and complications in patients before and after ventricular assist device(VAD) implantation. Device type, prolongation of APTT-T, increase in mean arterial pressure and decrease in pulse pressure, and antithrombotic therapy were considered as factors for post-extraction bleeding. To evaluate the unique oral bacterial dynamics in patients with VAD and heart transplant recipients, saliva was collected from 14 consenting VAD and 10 heart transplant recipients. All of the former patients were on antithrombotic therapy and 3 patients were on long-term antibiotic therapy. The latter were all on immunosuppressants, 9 on antithrombotic therapy, and 7 on antibiotics, steroids, and bisphosphonate(BP). There was a tendency that the bacterial flora composition of patients with a long VAD wearing period was similar to that of patients with a short number of days after heart transplantation.

研究分野：有病者歯科

キーワード：補助人工心臓 心臓移植 出血傾向

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

心臓移植待機患者は、各種循環器系治療薬により心機能を維持しているものの、待機期間中に徐々に心機能が低下し、薬剤への反応性が低下し自立した活動が行えなくなっていく。その時点で多くは生命維持装置としての補助人工心臓(ventricular assist device: VAD)が装着されて循環を代償維持し、一定の制限はあるものの、ある程度自立した生活を送りながら心臓移植を待つことになる。VAD 装着患者における生命に直結する重症の合併症は、重要臓器の出血と感染症である (Kirklin JK 他 J Heart Lung Transplant 32:141-56 2013)。特に感染症については、歯の感染病巣や口腔内の細菌が感染源になる可能性もあるため、長期間わたる口腔管理が重要とされている。しかし、細菌学的評価に基づいた口腔管理方法は存在しておらず、その確立が急務である。

### 2. 研究の目的

心臓移植予定患者は、心臓移植登録時から VAD 装着時、心臓移植周術期、さらに移植後も長期にわたり、感染制御のための口腔管理が必要である。しかし、科学的根拠を基に検討された口腔管理方法は存在しない。そこで、本研究では、心臓移植治療の各ステージにおける口腔細菌の動態(口腔細菌数およびマイクロバイーム)と合併症の有無を評価し、それらを指標に適切な口腔管理方法を確立することを目的とした。

### 3. 研究の方法

#### 対象患者

当院にて心臓移植予定で、口腔内感染源精査目的に当科を受診し、感染源の除去が必要かつ口腔内細菌の採取に同意を得られた患者を対象とする。

#### 口腔内細菌の採取と細菌数測定

当初は感染源精査時(当科初診時)感染源除去後、VAD 装着前、VAD 装着後の4ステージでの唾液採取予定としていたが、コロナ禍で患者の受診制限もあり、VAD 装着中および心臓移植後の患者から唾液を採取した。

検体より DNA を抽出し、PCR 法にて 16S rRNA 遺伝子の V3-V4 領域の増幅を行い、T-RFLP 法を用いて解析し、細菌の構成を分析した。

次世代シーケンサー MiSeq を用いた barcoded pyrosequencing 法により塩基配列(リード配列)を得て、細菌の種類と相対存在量についての情報を得る。

また、シーケンスリードペアのアセンブル、クラスタリングを行い、OTU(分類学的操作単位: Operational Taxonomic Units)を構築し、菌属レベルの特定を行い、細菌属と合併症との関係について詳細なデータベースを構築したい。合併症や感染症発症リスクの高い細菌種が特定できた場合、それに有効な抗菌薬の選択や口腔ケア方法を検討する。

### 4. 研究成果

まず、後方視的に VAD 植込み前後における抜歯と局所・全身合併症との関連を検討した。VAD 装着前後の患者における観血的処置と血液データ、合併症の関連について解析を行い、心臓移植を目的とした VAD 植込み前後の患者 28 名、36 件の抜歯手術を対象とした。そ

のうち 24 件の抜歯を VAD 植込み前の群、 12 件の抜歯を VAD 植込み後の群とした。診療録から抜歯前の全血球数、血液凝固検査値、血液 生化学検査値、抜歯後の局所及び全身合併症の発生に関するデータを抽出し、VAD 植込み前後 の群間で比較したところ、デバイスの種類、APTT-T の延長、平均動脈圧の上昇・脈圧の低下、抗血栓療法が抜歯後出血の因子として考えられ VAD 植込み後の群は植込み前の群と比較して、抜歯後における局所・全身合併症発症の危険性が高いことが示唆された。したがって抜歯時期は VAD 植込み前が推奨されるとして論文発表した ( Kobayashi Y 他 J Oral Maxillofac Surg. 78(11):1921.e1-1921.e9.2020 )

そこで VAD 患者、心移植後患者で特有の口腔細菌動態を評価するために、同意が得られた VAD 患者 14 人、心移植後患者 10 人から唾液を採取した。前者は全員抗血栓療法中、3 人は抗菌薬長期投与中であった。後者は全員免疫抑制剤服用中、9 人は抗血栓薬療法中、7 人は抗菌薬・ステロイド・BP 製剤投与中であった。VAD 装着期間が長い患者と心移植後日数が短い患者の細菌叢構成が類似している傾向があった(未発表データ)。現在解析をすすめているところである。

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 1件）

1. 著者名 Yoshihiro Kobayashi, Yuko Imai, Shinsuke Mizutani, Taiki Higo, Akira Shiose, Haruhiko Kashiwazaki	4. 巻 78
2. 論文標題 Opportune time of tooth extraction in individuals requiring ventricular assist device implantation: a retrospective cohort study	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Oral and Maxillofacial Surgery	6. 最初と最後の頁 1921e1-1921e9
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.joms.2020.05.019	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

〔学会発表〕 計7件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 小林芳央、今井裕子、水谷慎介、肥後太基、橋本亨、牛島智基、田ノ上禎久、塩瀬明、柏崎晴彦
2. 発表標題 当院における補助人工心臓装置植込み後の抜歯に関する調査
3. 学会等名 第57回日本人工臓器学会大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 今井裕子、小林芳央、疋田春奈、浅尾美沙、奥菜央理、吉村章平、井上良介、二木寿子、柏崎晴彦
2. 発表標題 当院におけるVAD周術期の口腔管理体制と実態報告
3. 学会等名 第15回 日本口腔ケア学会総会・学術大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 吉村章平、田上裕梨、北岡優衣、浅尾美沙、奥菜央理、本田奈津子、小林芳央、今井裕子、井上良介、二木寿子、柏崎晴彦
2. 発表標題 当科における抗血栓療法患者の抜歯に関する実態調査
3. 学会等名 第28回 日本有病者歯科医療学会総会・学術大会
4. 発表年 2019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	柏崎 晴彦  (kashiwazaki haruhiko)  (10344516)	九州大学・歯学研究院・教授   (17102)	

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
---------	---------