

令和 5 年 5 月 1 日現在

機関番号：36102

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2022

課題番号：19K10432

研究課題名(和文) がん化学療法患者の有害事象に関連する口腔環境因子・口腔細菌の解析

研究課題名(英文) Elucidation of oral environmental factors involved in adverse events of patients undergoing cancer chemotherapy

研究代表者

十川 悠香 (Sogawa, Yuka)

徳島文理大学・保健福祉学部・講師

研究者番号：60804721

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、化学療法を受けている血液がん患者の好中球減少に伴う発熱(FwN)を調査し、FwN発症と口腔細菌および口腔免疫との関連性を調査した。使用した化学療法薬、全身状態、血液検査結果、発熱期間を調査し、各被験者の化学療法開始前の、唾液中の分泌型免疫グロブリンA(sIgA)および舌苔中の嫌気性細菌について評価した。本研究の結果、血液がん患者の化学療法開始時の、口腔細菌数におけるF. nucleatumの割合と唾液中sIgAレベルが、FwN発症の危険因子となる可能性が示唆された。今後は対象者を増やし、F. nucleatumを含む口腔細菌感染症の血中への関与を明らかにしたいと考えている。

研究成果の学術的意義や社会的意義

先行研究において、F. nucleatumに関連する全身疾患を調査した報告はあるが、口腔細菌が好中球減少症にどう影響するかを調べた研究は少ないのが現状であった。本研究では、化学療法前の細菌因子と宿主因子を個々に見た結果、F. nucleatumと唾液中sIgAのレベルがFwN発症リスクの指標になることを確認した。それに加え、危険因子であるF. nucleatumと、防御因子であるIgAを組み合わせたことで、さらによりFN発症の予測因子になることを見出した。新たな支持療法を歯科医療従事者から医療従事者へ提言する一助となると考えている。

研究成果の概要(英文)：The aim of this study was to investigate the association between chemotherapy-induced fever with neutropenia less than 1500/ μ L (FwN) and oral bacteria and/or oral immunity in patients with hematological cancer. The patients with hematological cancer were enrolled in the study. Secretory immunoglobulin A (sIgA) in saliva and the anaerobic bacteria in tongue coating of each subject were assessed before the first chemotherapy. Our finding suggested that the rate of F. nucleatum and the levels of sIgA at baseline might be related to FwN onset as risk factors. We would like to increase the number of subjects in future studies, to investigate the involvement of oral bacterial infections including F. nucleatum in blood.

研究分野：口腔衛生学

キーワード：発熱性好中球減少症 血液がん リスク因子 sIgA F. nucleatum

1. 研究開始当初の背景

がんの治療で行われる化学療法や放射線治療は、有害事象として口腔粘膜炎や口腔乾燥を引き起こす。中でもがん化学療法において認められる口腔粘膜炎は、疼痛による QOL の低下を招くのみならず、容易に全身感染症に進展してしまうケースも認められている。造血幹細胞移植患者では、その 8 割に口腔粘膜炎が出現するとされており、発熱性好中球減少症では移植前処置により粘膜障害を受けた消化管への内因性感染症が問題となり、特に *Pseudomonas aeruginosa* に代表されるグラム陰性菌による敗血症は致命的になるとの報告もある。しかし、その真相は明らかでなく、抗菌剤などの予防投与による耐性菌出現の可能性も十分に考慮する必要がある。それ故、本研究において重篤な有害事象である重症口腔粘膜炎または発熱性好中球減少症のそれぞれの発症リスクとなる口腔微生物を含めた口腔環境因子との関連性が統計学的な解析から明らかとなれば、専門的口腔ケアを効果的に実施する方策のための重要なデータとなるため、本研究を企画したものである。

2. 研究の目的

本研究では、入院中の造血幹細胞移植などのがん化学療法患者を対象とし、有害事象である「重症口腔粘膜炎」および「発熱性好中球減少症」発症をその評価対象（アウトカム）として、歯周病原細菌などや様々な口腔環境との関連性を共分散構造分析などにて解析し、項目間の相関関係、因果関係を明確にすること目的とした。

3. 研究の方法

①自家末梢血幹細胞移植患者を対象とした研究

自家末梢血幹細胞移植を受けた患者に焦点をあて、歯科専門職による口腔衛生管理の体制を確立したことによる重症口腔粘膜炎の低減効果を検討した。口腔粘膜炎の程度と発熱日数、臨床検査所見、含嗽剤および薬剤処方日数を調査し、専門的口腔衛生管理体制の確立前と確立後で 2 群に分け統計学的に分析を行った。

②血液がん患者を対象とした研究

血液がん化学療法を受ける患者を調査対象とした。各被験者の化学療法開始前の、唾液中の分泌型免疫グロブリン A (sIgA) および舌苔中の嫌気性細菌について評価した。さらに、患者の医療カルテから、年齢、性別、血液がんの診断と治療手順、使用した化学療法薬、抗菌薬および G-CSF の投与の有無、糖尿病等の全身疾患について調査した。また発熱の有無とその期間、血清アルブミン濃度や好中球数もしくは白血球数、そして FwN の発症日、喫煙習慣を確認した。観察期間は化学療法開始を一日目として 28 日間とした。FwN（好中球減少が 1500 未満でかつ原因不明の発熱を FwN として設定）と口腔細菌および IgA などの他の環境因子との関連について統計学的に分析を行った。

③悪性リンパ腫患者を対象とした研究

75 歳未満の悪性リンパ腫の患者を対象とし、使用した化学療法薬、全身状態、血液検査結果、発熱期間、Oral Health Assessment Tool(OHAT)の情報を患者カルテから取得した。各患者の化学療法前の分泌型免疫グロブリン A(sIgA)量および舌苔中の細菌数を評価し、FwN との関連性について調べた。

4. 研究成果

①自家末梢血幹細胞移植患者の口腔粘膜炎に対する専門的口腔衛生管理の効果

自家末梢血幹細胞移植を受けた患者に焦点をあて、歯科専門職による口腔衛生管理の体制を確立したことによる重症口腔粘膜炎の低減効果を検討した。口腔粘膜炎の Grade 2 または Grade 3 の日数は、発熱日数、局所麻酔薬含有含嗽剤処方日数および鎮痛薬処方日数との間に有意な正の相関を認め、専門的口腔衛生管理体制確立後に自己末梢血幹細胞移植を行ったグループの口腔粘膜炎 Grade 3 発症日数は、専門的口腔衛生管理体制確立前のグループと比較して有意に短く、自家末梢血幹細胞移植における重症口腔粘膜炎の発現は発熱日数や薬剤処方日数と関連し、専門的口腔衛生管理体制の確立が重篤な口腔粘膜炎の発現抑制につながる可能性が示唆された。

②血液がん患者の好中球減少に伴う発熱の危険因子としての口腔細菌および口腔免疫との関連

観察期間中に 11 人の被験者が FwN を発症し (FwN 群)、21 人の被験者は FwN を発症しなかった (非 FwN 群)。唾液中 sIgA のレベルにおいて、両群間で有意差が認められた ($p < 0.05$)。また、舌苔中の嫌気性細菌において、総細菌数あたりの *F. nucleatum* の割合 (%) は、FwN 群の方が非 FwN 群よりも高い傾向を示した ($p = 0.088$)。ROC 曲線分析により、*F. nucleatum* / sIgA 比の AUC に基づく最適なカットオフポイントを設定したところ 0.023 であり、*F.*

nucleatum / sIgA 比 ≥ 0.023

のグループでは *F.*

nucleatum / sIgA 比 < 0.023

のグループに比べて FwN 発

症のリスクが有意に高かった

(HR66.062, 95%CI :

3.645-1197.37, $p =$

0.005)。本研究の結果、血液

がん患者の化学療法開始時

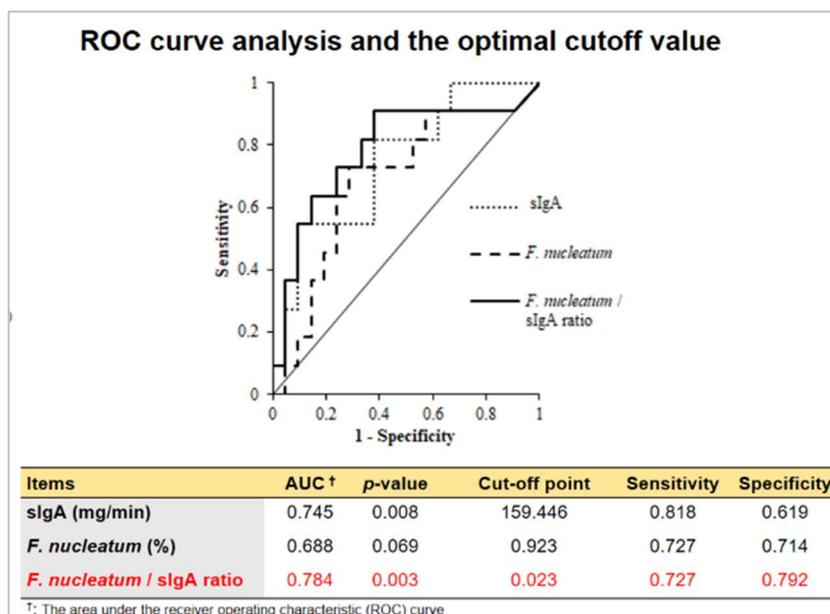
の、口腔細菌数における *F.*

nucleatum の割合と唾液中

sIgA レベルが、FwN 発症の

危険因子となる可能性が示

唆された。



③悪性リンパ腫患者の好中球減少に伴う発熱に関連する口腔環境因子の解明

4 週間の観察期間中に 8 名 (19.9%) が FwN を発症した。FwN 発症群の唾液中の sIgA 量は非発症群と比べて有意に低かった。一方舌苔中の細菌数においては FwN と発症との関連性は認められなかった。ROC 曲線分析により、sIgA が 53.8 $\mu\text{g}/\text{min}$ 未満のグループでは sIgA が 53.8 $\mu\text{g}/\text{min}$ 以上のグループに比べて FwN 発症のリスクが高いことが示された。

5. 今後の課題

本研究では、研究対象者を単一のレジメン、単一の疾患に絞り込むことができなかった。また、FN の基準は好中球 500 未満であるが、その基準を適用できなかったことも本研究の課題である。今後、対象者を増やして、がんの種類や治療法を統一してさらなる検証を行うことが必要であると考えられる。また *F. nucleatum* が実際に FwN 患者の血液中で検出されるかを調べるなど、FN 発生との関係を深く検討していくために、さらに調査が必要であると考えている。

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 Sogawa Yuka, Fukui Makoto, Nakamura Shingen, Sogabe Kimiko, Sumitani Ryohei, Yoshioka Masami, Abe Masahiro, Hinode Daisuke	4. 巻 112
2. 論文標題 Involvement of oral bacteria and oral immunity as risk factors for chemotherapy-induced fever with neutropenia in patients with hematological cancer	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 International Journal of Hematology	6. 最初と最後の頁 851 ~ 859
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s12185-020-02975-x	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 -

1. 著者名 十川悠香, 吉岡昌美, 福井誠, 中村信元, 安倍正博, 日野出大輔	4. 巻 69
2. 論文標題 自家末梢血幹細胞移植患者の口腔粘膜炎に対する専門的口腔衛生管理の効果	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 口腔衛生学会誌	6. 最初と最後の頁 125-130
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計3件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 Yuka Sogawa, Makoto Fukui, Shingen Nakamura, Kimiko Sogabe, Ryohei Sumitani, Masami Yoshioka, Masahiro Abe, Daisuke Hinode
2. 発表標題 Risk factors for chemotherapy induced febrile neutropenia in hematological cancer patients
3. 学会等名 第106回アメリカ歯周病学会共催日本歯周病学会・日本臨床歯周病学会2020年大会（国際学会）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 十川悠香, 吉岡昌美, 福井誠, 中村信元, 安倍正博, 日野出大輔
2. 発表標題 自家末梢血幹細胞移植患者の口腔ケアによる口腔粘膜炎障害の低減効果
3. 学会等名 日本口腔衛生学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 天羽紗生, 福井誠, 福島みどり, 佐原久美子, 武川香織, 真杉幸江, 十川悠香, 玉谷香奈子, 吉岡昌美, 日野出大輔
2. 発表標題 悪性リンパ腫患者の好中球減少に伴う発熱に関連する口腔環境因子の解明
3. 学会等名 第33回近畿・中国・四国口腔衛生学会・総会
4. 発表年 2022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	吉岡 昌美 (Yoshioka Masami) (90243708)	徳島文理大学・保健福祉学部・教授 (36102)	
研究分担者	日野出 大輔 (Hinode Daisuke) (70189801)	徳島大学・大学院医歯薬学研究部(歯学域)・教授 (16101)	
研究分担者	福井 誠 (Fukui Makoto) (50325289)	徳島大学・大学院医歯薬学研究部(歯学域)・講師 (16101)	

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