

令和 6 年 6 月 9 日現在

機関番号：16201

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2023

課題番号：19K17927

研究課題名（和文）生体リズムを利用した化学療法患者の菌血症の発症抑制

研究課題名（英文）Inhibition of bacteremia in cancer patients with chemotherapy by regulating circadian rhythms

研究代表者

植村 麻希子（Uemura, Makiko）

香川大学・医学部・助教

研究者番号：00710188

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,200,000円

研究成果の概要（和文）：本研究は、がん化学療法中の患者での概日リズムの障害を是正し菌血症の発症を抑制することを目的とした。まず最初の検討では、化学療法患者において菌血症を来した症例を網羅的に解析し、口腔内常在菌と菌血症とに細菌学的な関連があることを見出した。化学療法中の患者で起こる菌血症の約半分の症例(46.2%)は口腔内細菌由来であることが分かった。また化学療法中の発熱患者において好中球減少の程度とその後の発熱エピソードの関連を、好中球減少度尺度を用いて予測するモデルを作成しそれを確立した。菌血症の発症時間とその後の臨床経過には明確な関連がみられず、概日リズムと菌血症の関連も明らかにはならなかった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究において、概日リズムと菌血症の予後の関連は明確とはならなかったが、臨床管理上の理由を除いても、夜間の発症と日中の発症とでは菌血症の生物学的および免疫学的反応性が異なるではないかということが推察された。明確な関連性や影響する要因を抽出するにはさらなる臨床経過の観察および臨床感染症の観点から免疫学的評価およびモニタリングが必要であると考えられた。

研究成果の概要（英文）：The hypothesis of this study was that “patients undergoing cancer chemotherapy have impaired circadian rhythms, and correcting them can suppress the onset of bacteremia and improve the prognosis.” In the first study, we comprehensively analyzed cases of bacteremia in chemotherapy patients and found a bacteriological relationship between oral commensal bacteria and bacteremia. It was found that about half (46.2%) of cases of bacteremia in patients undergoing chemotherapy were of oral bacterial origin. In addition, we developed and established a model to predict the relationship between the degree of neutropenia and subsequent fever episodes in patients with fever undergoing chemotherapy using the neutropenia index. There was no clear association between the onset time of bacteremia and the subsequent clinical course, and the association between circadian rhythms and bacteremia was not fully elucidated.

研究分野：臨床腫瘍学

キーワード：体内時計 概日リズム 時計遺伝子 日内変動 がん化学療法 菌血症 好中球減少 発熱性好中球減少症

1. 研究開始当初の背景

化学療法中の菌血症の発症は症例の予後に大きく影響する(Ann Oncol 2010;21(Suppl 5):v252)。動物実験では菌血症の発症時間によってその生命予後や免疫反応が大きく変動することが知られている(図1)(Proc Soc Exp Biol Mod 1960;103:142)、実際に生体の概日リズムが体内の免疫反応に影響することが多くの疾患において検証されている(Ann Am Thorac Soc 2016;13:1144)。がん化学療法患者では覚醒と就眠のリズムが障害されていることが知られている(Ann Med 2014; 46: 208-220)。がん化学療法患者の概日リズム障害を改善することにより患者の免疫機能が改善され、感染症が予防でき、かつそれらの効果が体内時計遺伝子の発現と関連しているのではないかと想定される(AJRCCM 2015; 191:731)。

それでは実際に体内時計を制御するシステムはどうなっているかが本研究のテーマである。全身の組織で変化する全般的な時計遺伝子発現異常を是正するためには全身性の調節が必要である。体内の概日リズムの駆動は、中枢発振(central oscillator)と末梢発振(peripheral oscillator)が知られており、中枢発振の責任部位である視床下部視交叉上核は、光刺激に反応して体内時計遺伝子発現を中枢機序で調節している。体内時計の刻みを促進する2つの時計遺伝子CLOCKとARNTL(BMAL1)、および抑制する2つの時計遺伝子PERIOD(PER)とCRYPTOCHROME(CRY)がそれぞれ知られており、これら遺伝子の末梢での発現を確認することでがん化学療法患者の概日リズムとその障害をモニターすることが可能であると考えた(図2)。

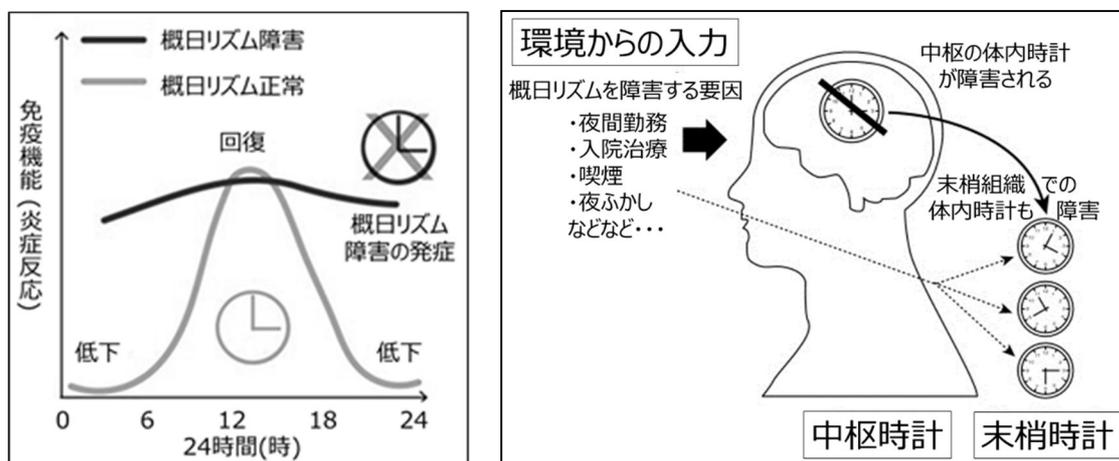


図1 概日リズムにより変動する菌血症発症時間と免疫反応性

図2 中枢と末梢にある時計遺伝子発現およびそれら時計遺伝子発現障害

2. 研究の目的

がん化学療法患者の概日リズムとその障害をモニターすることおよび、それらを制御することで、化学療法に伴って起こる感染症を抑制することが本研究の目的である。

3. 研究の方法

化学療法患者において菌血症を来した症例を網羅的に解析し、口腔内常在菌と菌血症とに細菌学的な関連を調査した。さらに口腔内細菌叢および腸管内細菌叢のメタゲノム解析を行い、プレバイオティクスとプロバイオティクスが腸管免疫や宿主免疫に与える影響を解析した。対象患者の臨床背景や治療経過は診療録から抽出した。

メタゲノム解析においては、2ステップPCRプロトコルを使用して、V3-V4領域の16S rDNAを増幅した。アンプリコンのシーケンシングは、Illumina MiSeq(Illumina)を用いた。二群間のパラメトリック検定としてt検定を用い、2つのコホートを比較して統計的有意性を判断するために使用した。また特異的な比較解析手法として、シャノン指数と逆シンプソン指数をサンプルごとに計算し、各サンプルの微生物叢のアルファ多様性を推定した。健康な対照コホート(N=8)を設定し患者の結果と比較した。

4. 研究成果

研究当初の検討では、菌血症の発症時間とその後の臨床経過には明確な関連がみられなかった。しかし合計 96 名の化学療法中の患者で起こる菌血症の約半分の症例(46.2%)は口腔内細菌由来であることが分かった。急性骨髄性白血病(AML)、骨髄異形成症候群、成熟 B 細胞腫瘍、成熟 T/NK 細胞腫瘍、再生不良性貧血、慢性骨髄性白血病、急性リンパ性白血病、ホジキンリンパ腫が含まれていた。年齢の平均は 49.2 歳、女性 49 名、男性 47 名であった。同種造血幹細胞移植における血液培養は 26 例(27%)から採取された。口腔内細菌叢解析のための唾液検体は全例から採取された。血液培養および唾液培養のいずれからも最も多くみられた細菌種は、コアグラゼ陰性ブドウ球菌であった(検出菌に占める割合はそれぞれ 58.1%と 47.4%であった)。血液培養で検出された二番目に多い細菌種は *Stenotrophomonas maltophilia* であったが、これは口腔内細菌培養からは検出されなかった。一方で、口腔内細菌培養で正常な細菌叢の検出した割合は、15.8%~25.5%だった。移植中は前処置開始時から全例で LVFX 予防投与が行われた。血液培養で検出された細菌叢と口腔内細菌叢との菌種の分布には有意差がみられなかった($P = 0.258$)。

また続けて、化学療法中の発熱患者において好中球減少の程度とその後の発熱エピソードの関連を、好中球減少度尺度を用いて予測するモデルを作成しそれを確立した。この検討では疾患やそれに伴うバイアスを排除するため対象症例を AML に絞り、新規に発症した AML において、しかも初回治療の期間のみを対象とした。導入化学療法と地固め化学療法で治療された連続した患者を登録し、すべての発熱性好中球減少症(FN)イベントとその臨床背景データを遡及的に収集した。治療前の既往症や病状などの患者の背景を多変量解析した。化学療法中のすべての FN イベントは、感染の焦点と原因生物について評価した。合計 51 例(女性 25 人、男性 26 人、年齢中央値 51 歳、範囲 18~74 歳)を解析した。化学療法中に 171 件の好中球減少性イベント(115 件の FN および 56 件の発熱性エピソード)がみられ、感度と特異度の分析により、FN の発症を予測するのに最も有用なカットオフ値は、11 日目の累積好中球減少程度積算値(c-D11 index)が 718 であった。化学療法中の FN の累積発生率は、c-D11 指数 ≥ 710 (80%)の群で、c-D11 指数 < 710 (39%)の群よりも有意に高かった($P < 0.0001$)。多変量解析により、FN 発症の寄与因子として糖尿病の存在と c-D11 指数が抽出された(それぞれ $P = 0.0087$ および 0.0002)。治療後 11 日目までの好中球減少程度積算値でその後の発熱イベントを予測できることが分かった。

さらに 6 名の同種造血幹細胞移植患者から、細菌叢メタゲノム解析用の便と唾液を採取し、医療記録を遡及的に調査した。患者背景は、年齢の中央値 43 歳(範囲 39~58 歳)、性別は女性が 4 人、男性が 2 人であった。基礎疾患は急性骨髄性白血病 2 例、急性リンパ性白血病、骨髄異形成症候群、T 細胞リンパ腫、骨髄増殖性腫瘍各 1 例であった。前処置レジメンは、フルダラビンとブスルファンが 3 例、フルダラビンとメルファランが 1 例、ブスルファンとシクロホスファミドが 1 例、シクロホスファミドと全身照射が 1 例であった。健常者と比べ、移植患者での唾液中の微生物数は造血幹細胞移植後に有意に減少した。造血幹細胞移植後の唾液微生物叢の定性的な変化として、*Burkholderiaceae* の増加と *Neisseria flavescens* の減少でした。シャノン指数($P = 0.03$)およびシン普森指数($P = 0.06$)は、造血幹細胞移植前と比較して、造血幹細胞移植後のレシピエントで有意に低かった。重度の(>グレード 2)の口腔粘膜炎を経験したレシピエントでは、軽度または中等度の口腔粘膜炎のレシピエントと比較して、アルファ指数の多様性が低かった。血液腫瘍患者では、造血幹細胞移植により唾液叢の数と多様性の大幅な減少が観察され *Burkholderiaceae* と *Neisseria flavescens* が、口腔粘膜炎の重症度に関連している可能性が示された。

以上の研究結果から、がん化学療法患者の菌血症の半数が口腔内細菌叢由来であり、口腔~下部消化管までを通した、消化管全体の機能や腸内細菌叢の日内変動を検討すべきと考えられた。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計21件（うち査読付論文 15件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 10件）

1. 著者名 Imataki Osamu, Ishida Tomoya, Kida Jun-ichiro, Uemura Makiko, Fujita Haruyuki, Kadowaki Norimitsu	4. 巻 14
2. 論文標題 Cost-Effectiveness Analysis of Transplantation-Ineligible Elderly Patients With Acute Leukemia Harboring a Molecular Target: Ph-Positive Acute Leukemia and FLT3-Mutated Acute Myeloid Leukemia	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Clinical Medicine Research	6. 最初と最後の頁 432 ~ 435
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.14740/jocmr4799	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 Kubo Hiroyuki, Imataki Osamu, Fukumoto Tetsuya, Ishida Tomoya, Kubo Yukiko Hamasaki, Kida Jun-ichiro, Uemura Makiko, Fujita Haruyuki, Kadowaki Norimitsu	4. 巻 25
2. 論文標題 Prognostic impact of the simple L-index and absolute lymphocyte count early after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Cytotherapy	6. 最初と最後の頁 415 ~ 422
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jcyt.2022.11.008	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 -
1. 著者名 Imataki Osamu, Ishida Tomoya, Fujita Haruyuki, Uemura Makiko	4. 巻 4
2. 論文標題 Black eyes following stem cell transplantation	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 eJHaem	6. 最初と最後の頁 286 ~ 287
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/jha2.584	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 Imataki Osamu, Ishida Tomoya, Kida Jun-ichiro, Uemura Makiko, Fujita Haruyuki, Kadowaki Norimitsu	4. 巻 23
2. 論文標題 Repeated spontaneous remission of acute myeloid leukemia in response to various infections: a case report	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 BMC Infectious Diseases	6. 最初と最後の頁 215
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12879-023-08108-z	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 Ohbayashi Yumiko, Imataki Osamu, Uemura Makiko, Takeuchi Akihiro, Aoki Saki, Tanaka Mao, Nakai Yasuhiro, Nakai Fumi, Miyake Minoru	4. 巻 25
2. 論文標題 Oral microorganisms and bloodstream infection in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Clinical Oral Investigations	6. 最初と最後の頁 4359 ~ 4367
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00784-020-03749-9	査読の有無 無
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 -

1. 著者名 Imataki Osamu, Uemura Makiko	4. 巻 9
2. 論文標題 Psychogenic fever due to worry about COVID 19: A case report	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Clinical Case Reports	6. 最初と最後の頁 e04560
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ccr3.4560	査読の有無 無
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 -

1. 著者名 Kubo Hiroyuki, Imataki Osamu, Fukumoto Tetsuya, Oku Maki, Ishida Tomoya, Kubo Yukiko, Hamasaki, Kida Jun-ichiro, Uemura Makiko, Fujita Haruyuki, Ohno Hirofumi, Ide Makoto, Ohnishi Hiroaki, Kadowaki Norimitsu	4. 巻 27
2. 論文標題 Risk Factors for and the Prognostic Impact of Pericardial Effusion after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Transplantation and Cellular Therapy	6. 最初と最後の頁 949.e1 ~ 949.e8
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jtct.2021.07.024	査読の有無 無
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 -

1. 著者名 Imataki Osamu, Yoshida Shunsuke, Kaji Tomohiro, Kida Jun-ichiro, Kubo Hiroyuki, Uemura Makiko, Fujita Haruyuki, Kadowaki Norimitsu	4. 巻 14
2. 論文標題 Distinct Characteristics of Sweet's Syndrome of the Scrotum Caused by All- <i>trans</i>; Retinoic Acid in a Patient with Acute Promyelocytic	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Case Reports in Oncology	6. 最初と最後の頁 1466 ~ 1474
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1159/000516798	査読の有無 無
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 -

1. 著者名 Imataki Osamu, Yoshida Shunsuke, Kaji Tomohiro, Kida Jun ichiro, Kubo Hiroyuki, Uemura Makiko, Fujita Haruyuki, Kadowaki Norimitsu	4. 巻 61
2. 論文標題 PML-RAR positive cells contribute to scrotal ulceration with all trans retinoic acid	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 International Journal of Dermatology	6. 最初と最後の頁 e98-e99
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/ijd.15664	査読の有無 無
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 -

1. 著者名 Kubo Hiroyuki, Imataki Osamu, Kubo Yukiko Hamasaki, Uemura Makiko	4. 巻 17
2. 論文標題 c-D-index at day 11 can predict febrile neutropenia during chemotherapy in acute myeloid leukemia	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 PLOS ONE	6. 最初と最後の頁 e0263623
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0263623	査読の有無 無
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 -

1. 著者名 Imataki Osamu, Ishida Tomoya, Kubo Hiroyuki, Uemura Makiko, Nanya Yasuhito, Kawakami Kimihiro, Ogawa Seishi, Kadowaki Norimitsu	4. 巻 13
2. 論文標題 A Case of Tyrosine Kinase Inhibitor-Resistant Chronic Myeloid Leukemia, Chronic Phase with ASXL1 Mutation	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Case Reports in Oncology	6. 最初と最後の頁 449 ~ 455
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1159/000506452	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 Imataki Osamu, Uemura Makiko	4. 巻 13
2. 論文標題 Sea-Blue Histiocytosis of Bone Marrow in a Patient with t(8;22) Acute Myeloid Leukemia	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Case Reports in Oncology	6. 最初と最後の頁 849 ~ 852
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1159/000508495	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 Ishino Ryo, Kawase Yumi, Kitawaki Toshio, Sugimoto Naoshi, Oku Maki, Uchida Shumpei, Imataki Osamu, Matsuoka Akihito, Taoka Teruhisa, Kawakami Kimihiro, van Kuppevelt Toin H., Todo Tomoki, Takaori-Kondo Akifumi, Kadowaki Norimitsu	4. 巻 29
2. 論文標題 Oncolytic Virus Therapy with HSV-1 for Hematological Malignancies	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Molecular Therapy	6. 最初と最後の頁 762 ~ 774
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ymthe.2020.09.041	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 -

1. 著者名 Ohbayashi Yumiko, Imataki Osamu, Uemura Makiko, Takeuchi Akihiro, Aoki Saki, Tanaka Mao, Nakai Yasuhiro, Nakai Fumi, Miyake Minoru	4. 巻 2021 Jan 3
2. 論文標題 Oral microorganisms and bloodstream infection in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Clinical Oral Investigations	6. 最初と最後の頁 2021 Jan 3
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00784-020-03749-9	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 -

1. 著者名 Imataki Osamu, Yoshida Shunsuke, Kaji Tomohiro, Kida Jun ichiro, Kubo Hiroyuki, Uemura Makiko, Fujita Haruyuki, Kadowaki Norimitsu	4. 巻 2021 May 15
2. 論文標題 PML-RAR positive cells contribute to scrotal ulceration with all trans retinoic acid	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 International Journal of Dermatology	6. 最初と最後の頁 2021 May 15
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/ijd.15664	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 -

1. 著者名 Imataki Osamu, Kubo Hiroyuki, Uemura Makiko	4. 巻 103
2. 論文標題 Donor-derived XYY After BMT From a Healthy Volunteer	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Transplantation	6. 最初と最後の頁 e323 ~ e324
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/TP.0000000000002861	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 -

1. 著者名 Imataki Osamu, Uemura Makiko, Masugata Hisashi	4. 巻 19
2. 論文標題 Severe rhabdomyolysis associated with severe fever with thrombocytopenia syndrome in a married couple: a case report	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 BMC Infectious Diseases	6. 最初と最後の頁 885
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12879-019-4535-9	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 Imataki Osamu, Shimatani Mami, Ohue Yukiko, Uemura Makiko	4. 巻 19
2. 論文標題 Effect of ultrasound-guided central venous catheter insertion on the incidence of catheter-related bloodstream infections and mechanical complications	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 BMC Infectious Diseases	6. 最初と最後の頁 857
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12879-019-4487-0	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 Imataki Osamu, Uemura Makiko	4. 巻 2019
2. 論文標題 MGUS bone	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Oxford Medical Case Reports	6. 最初と最後の頁 omz082
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/omcr/omz082	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 Imataki Osamu, Kubo Hiroyuki, Takeuchi Akihiro, Uemura Makiko, Kadowaki Norimitsu	4. 巻 12
2. 論文標題 Nonclonal chromosomal alterations and poor survival in cytopenic patients without hematological malignancies	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Molecular Cytogenetics	6. 最初と最後の頁 46
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s13039-019-0458-9	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 Imataki Osamu, Shimatani Mami, Ohue Yukiko, Uemura Makiko	4. 巻 19
2. 論文標題 Effect of ultrasound-guided central venous catheter insertion on the incidence of catheter-related bloodstream infections and mechanical complications	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 BMC Infectious Diseases	6. 最初と最後の頁 857
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12879-019-4487-0	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0件

〔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
---------------------------	-----------------------	----

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