

令和 4 年 6 月 15 日現在

機関番号：31201

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2021

課題番号：19K19318

研究課題名（和文）周術期患者における口腔Candida菌が口腔粘膜炎に及ぼす影響についての検討

研究課題名（英文）Examination of the effect of oral Candida on oral mucositis in perioperative patients

研究代表者

佐藤 俊郎（SATOU, TOSHIROU）

岩手医科大学・歯学部・講師

研究者番号：50804952

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 1,800,000円

研究成果の概要（和文）：化学療法前の口腔カンジダ検査で口腔カンジダが検出されたのは125名中55名であった。化学療法開始前後の口腔カンジダ量の平均値を比較したところ、化学療法後で有意に高いカンジダ量を示した。化学療法前のカンジダ量と粘膜スコアの関連を調べたところ、特に関連は認められなかった。しかし化学療法後のカンジダ量と粘膜スコアの関連を分析したところ、カンジダ量が多いほど粘膜スコアが高く、有意な関連を示した。カンジダの検出により、口腔粘膜炎発症のリスクがある程度推察できることが示された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

口腔カンジダは口腔粘膜炎のみならず、重篤な真菌血症の原因となることから、これまで多くの医療施設や高齢者施設で口腔内の分布頻度について報告されている。しかし、実際の周術期において、化学療法後に発症した口腔粘膜炎をアウトカムとして、カンジダ量ならびに口腔局所の状態との関連を検討した報告はほとんど見られない。本研究で化学療法前に口腔カンジダの定着状況を詳細に把握することで、口腔粘膜炎の発症とその重篤性まである程度予測できることが示唆された。本研究で得られた知見は今後の周術期口腔管理の介入にとって有用であると考えられた。

研究成果の概要（英文）：Oral candidiasis was detected in 55 of 125 patients by pre-chemotherapy Candida identification test. Comparing the mean values of oral candidiasis before and after the start of chemotherapy, a significantly higher amount of candida was shown after chemotherapy. No association was found between the amount of candida before chemotherapy and the mucosal score. However, the association between the amount of candida after chemotherapy and the mucosal score was significant.

The higher the amount of Candida, the higher the mucosal score, showing a significant association. The detection of Candida could infer the risk of developing oral mucositis to some extent.

研究分野：予防歯科学

キーワード：口腔カンジダ 化学療法

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

口腔カンジダは宿主の抵抗性が低下した患者において、急速に増殖し口腔カンジダ症を引き起こす。口腔カンジダ症の全身的な発症誘因としては、副腎皮質ステロイド薬、免疫抑制薬、抗がん剤、抗菌薬が報告されている。そのため、悪性腫瘍の化学療法時は、口腔カンジダ症を引き起こす。これまで、術前に口腔カンジダが定性的に検出された場合、口腔粘膜炎の発症頻度が高いことが報告されている。また、口腔カンジダ症は口腔カンジダを病原因子とするものの、発症リスクは多要因でありその病態や重篤性には口腔カンジダの種類、菌量、口腔内状態、原疾患ならびに全身状態が複雑に関連していることが考えられる。そのため、化学療法中に口腔カンジダによって生じる口腔粘膜炎の発症ならびに重篤化防止の方法確立にはこれら要因を精査し、要因相互の関連を検討する必要がある。

これらのことからカンジダが口腔に一定量以上の菌量で存在しなければクロムアガーカンジダ培地で安定して検出されないことが示唆された。現在、我々は周術期のリスクスクリーニングとして術前に口腔カンジダの培養検査を行っている。しかし、入院診療の全身及び口腔局所の影響により口腔カンジダ量は大きく変化することが予測される。実際、本学医科病院で化学療法を行った食道癌患者で、術前と術中の口腔カンジダ量を比較した結果、術中でカンジダ量が多くなった事例があった。そこで本研究では、培養法を用いて入院直後から退院までの期間、口腔カンジダ量を経時的に測定し、口腔粘膜症状との関連を明らかにすることを目的とする。

2. 研究の目的

申請者らは、現在岩手医科大学附属病院医科診療科と連携し、食道癌患者を対象とした周術期サポートチームを構成している。そこではすべての食道癌化学療法予定患者の術前から術後まで口腔粘膜炎のケアを中心とした周術期口腔管理を行っている。その際に周術期のリスクスクリーニングとして、術前に口腔粘膜の観察と口腔カンジダの検出を行っている。

当歯科医療施設は医科病院と併設されていることから、口腔内の状態と生活歴、既往歴、服薬歴および全身的検査項目(白血球、CRP、など)との関連を検討することができ、当研究に適した業務環境を有している。

本研究では、これら臨床データから化学療法開始前から化学療法中の口腔カンジダ量を計測し、口腔粘膜炎の発症ならびに重篤度との関連を明らかにすることを目的とした。

3. 研究の方法

対象は2018年から2021年4月までに、岩手医科大学附属病院医科診療科から化学療法開始前の歯科に周術期口腔管理を依頼された患者125名(男性106名、女性19名、平均年齢 69.8 ± 7.9 歳)である。倫理的配慮については、岩手医科大学歯学部倫理委員会より承認されている(承認番号:01309)。

診療録からの抽出情報は、性別、年齢、現在歯数、DMF歯数(う蝕経験歯数)、義歯使用の有無、化学療法開始前後の口腔カンジダ量、口腔粘膜の状態である。以上の抽出項目の相互関連を検討する後ろ向き観察研究を行った。化学療法開始前後の口腔カンジダ量は、舌背擦過試料をクロムアガーカンジダ™培地で37、48時間培養後、コロニー数を計測した。口腔粘膜の状態はORAL HEALTH ASSESSMENT TOOL (OHAT)の粘膜スコア合計(最小0~最大6)で評価した。ORAL HEALTH ASSESSMENT TOOL (OHAT)の評価項目は「口唇」、「舌」、「歯肉・粘膜」の3項目である。以下にそれぞれの評価基準を示す。

口唇: 0=健全(正常、浸潤、ピンク)
1=やや不良(乾燥、ひび割れ、口角の発赤)
2=病的(腫脹や腫瘤、赤色斑、白色斑、潰瘍性出血、口角からの出血、潰瘍)

舌: 0=健全(正常、浸潤、ピンク)
1=やや不良(不整、亀裂、発赤、舌苔付着)
2=病的(赤色斑、白色斑、潰瘍、腫脹)

歯肉・発赤: 0=健全(正常、浸潤、ピンク、出血なし)
1=やや不良(乾燥、光沢、粗造、発赤、部分的な腫脹、義歯下の一部潰瘍)
2=病的(腫脹、出血、歯の動揺、潰瘍、白色斑、発赤、圧痛)

統計解析はすべて、SPSS27.0 を用いて行った。口腔カンジダの検出と診療情報の抽出項目との関連を Spearman の順位相関係数による単相関で分析した。化学療法開始前後の口腔カンジダ量および口腔粘膜スコアの平均値の比較を t 検定で分析した。また、化学療法後のカンジダ量と粘膜スコアの関連を Spearman の順位相関係数により分析した。さらに、化学療法開始前にカンジダ量が対数値 1.0 以上の者で、カンジダ量と化学療法後の口腔粘膜スコアを同じく Spearman の順位相関係数で分析した。

4. 研究成果

化学療法前の口腔カンジダ検査で口腔カンジダが検出されたのは 125 名中 55 名であった。口腔カンジダの検出と診療情報の抽出項目と関連が認められたのは、性別、年齢、現在歯数、DMF 歯数、義歯使用であった(表 1)。すなわち、口腔カンジダの検出と関連するのは、男性であること、加齢、歯の数が少ないこと、う蝕の経験歯数が多いこと、義歯を使用していることであった。

表 1 化学療法前のカンジダ検出の関連要因(単相関)

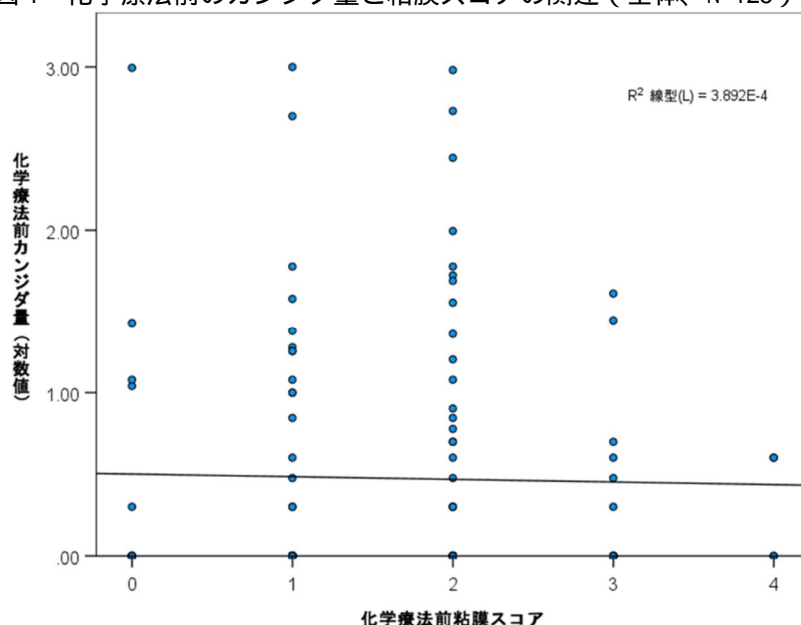
	カンジダ 検出	性別	年齢	現在歯数	DMF 歯数	義歯使用
カンジダ 検出	1.00	0.253 0.004	0.336 <0.001	-0.317 <0.001	0.248 0.005	-0.339 <0.001
性別		1.00	0.005 0.956	-0.027 0.768	-0.047 0.606	-0.098 0.050
年齢			1.00	-0.365 <0.001	0.322 <0.001	-0.461 <0.001
現在歯数				1.00	-0.777 <0.001	0.660 <0.001
義歯使用						1.00

上段の数値は Spearman の順位相関係数、下段の数値は p 値を示す。

化学療法開始前後の口腔カンジダ量の平均値の比較を t 検定で分析したところ、化学療法前に比べて、化学療法後で有意に高いカンジダ量を示した(化学療法前: 0.48(平均値) ± 0.76(標準偏差)、化学療法後: 0.87 ± 1.09、有意差: p < 0.001)。また、口腔粘膜スコアも同様に分析したところ、こちらも化学療法後で有意に高い粘膜スコアを示した(化学療法前: 0.48 ± 0.76、化学療法後: 0.87 ± 1.09、有意差: p < 0.001)。

化学療法前のカンジダ量と粘膜スコアの関連を分析したところ、特に関連は認められなかった(図 1、 $r = 0.049$ 、 $p = 0.588$)。

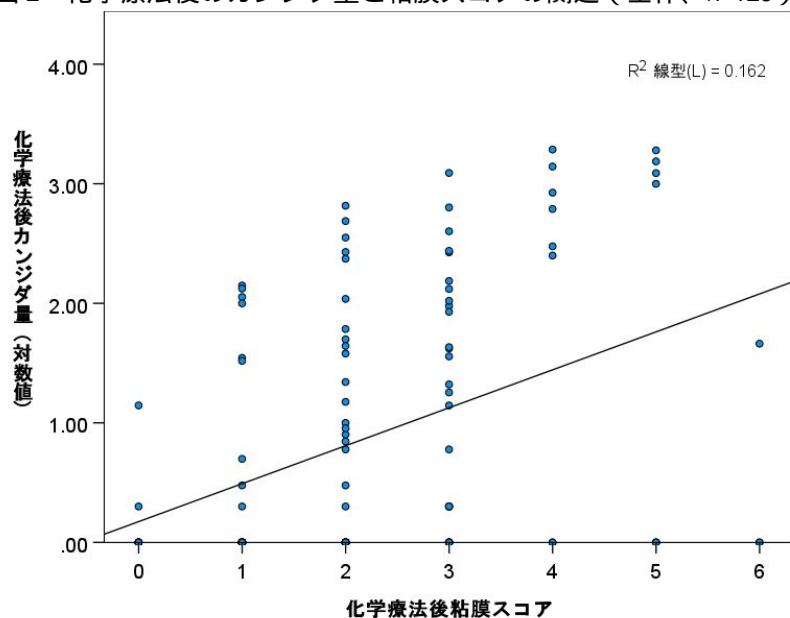
図 1 化学療法前のカンジダ量と粘膜スコアの関連(全体、N=125)



化学療法後のカンジダ量と粘膜スコアの関連を分析したところ、化学療法後のカンジダ量が

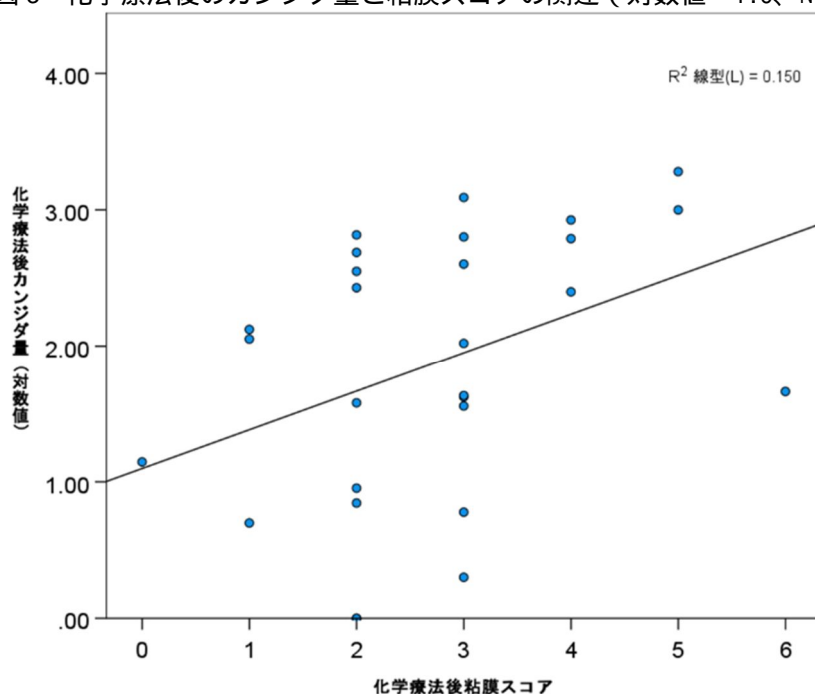
多いほど、粘膜スコアが高く、有意な相関を示した (図 2、 $r = 0.403$ 、 $p < 0.001$)。

図 2 化学療法後のカンジダ量と粘膜スコアの関連 (全体、 $N=125$)



さらに、化学療法開始前に対数値で 1.0 以上カンジダを保有している者で、カンジダ量と化学療法後の口腔粘膜スコアの相関を調べたところ、より有意な相関が認められた (図 3、 $r = 0.432$ 、 $p < 0.001$)。すなわちカンジダ量と口腔粘膜炎の重篤度が高い関連があったと示唆された。

図 3 化学療法後のカンジダ量と粘膜スコアの関連 (対数値 1.0、 $N=28$)



以上の結果から、カンジダの検出により、口腔粘膜炎発症のリスクがある程度推察できることが示された。化学療法開始前から口腔に一定量以上のカンジダを保有している者では、口腔カンジダは口腔粘膜炎の発症のみならず、重篤度にも影響を及ぼす可能性が示された。

以上の研究成果は、地域包括ケアシステムや周術期管理におけるチーム医療としての医科歯科連携において非常に重視されるものと考えられる。そのなかで周術期口腔管理は原疾患治療に伴う QOL の低下を防ぐという具体的な目標があり、急務となっている。口腔カンジダは口腔粘膜炎のみならず、重篤な真菌血症の原因となることから、これまで多くの医療施設や高齢者施設で口腔内の分布頻度について報告されている。しかし、実際の周術期において、化学療法後に発症した口腔粘膜炎をアウトカムとして、カンジダ量ならびに口腔局所の状態との関連を検討し

た報告はほとんど見られない。近年、超高齢化社会を迎え、多臓器疾患を抱えた患者が増加し、多岐にわたる薬剤の使用に伴い抵抗力が低下する患者が増加しているなか、当研究の社会的意義は大きいものと考えられる。

本研究で得られた知見は今後の周術期口腔管理の介入にとって有用であると考えられた。今後、同様の研究を継続し、これら手法を用いて、口腔カンジダと口腔粘膜炎のより詳細な関連を検討していく予定である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計4件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 佐藤俊郎, 大石泰子, 阿部晶子, 鈴木 豪, 杉山由紀子, 佐藤華子, 岸 光男
2. 発表標題 周術期患者における口腔カンジダと口腔粘膜炎の関連についての検討
3. 学会等名 第63回日本歯科医療管理学会総会・学術大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 佐藤華子, 下山 佑, 矢野 明, 佐藤俊郎, 阿部晶子, 大石泰子, 杉山由紀子, 岸 光男
2. 発表標題 高齢者における舌苔中口腔真菌量およびレンサ球菌量と栄養状態との関連
3. 学会等名 第70回日本口腔衛生学会・総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 佐藤華子, 杉山由紀子, 矢野 明, 佐藤俊郎, 下山 佑, 岸 光男
2. 発表標題 口腔Candida量と有床義歯による補綴歯数との関連
3. 学会等名 第71回日本口腔衛生学会・総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 佐藤華子, 下山 佑, 矢野 明, 佐藤俊郎, 阿部晶子, 大石泰子, 杉山由紀子, 岸 光男
2. 発表標題 定量PCR法による舌苔試料中の真菌ならびに日間変動の検討
3. 学会等名 第69回日本口腔衛生学会・総会
4. 発表年 2020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
--	---------------------------	-----------------------	----

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