

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 3 年 6 月 5 日現在

機関番号：31201

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18K09889

研究課題名(和文) 周術期口腔粘膜炎症インディケータとしての唾液炎症マーカーの検討

研究課題名(英文) Study on effectiveness of salivary inflammation markers as an indicator of perioperative oral mucositis.

研究代表者

岸 光男 (Kishi, Mtsuo)

岩手医科大学・歯学部・教授

研究者番号：60295988

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,100,000円

研究成果の概要(和文)：唾液中の炎症成分の変動から、がん化学療法患者の口腔粘膜炎症発症を予測できるという仮説を検討した。

がん化学療法開始前後に患者26名から唾液を採取し、唾液中の乳酸脱水素酵素(LDH)、ヘモグロビン(Hb)および白血球を定量した。末梢血中の白血球、CRPを診療録から抽出した。重度口腔粘膜炎症が発症したのは5名で唾液炎症成分との関連は不明だった。血中の白血球数減少に伴い唾液中の白血球は減少した。化学療法中のみならず唾液と血液の白血球に強い相関を認めた。以上から、化学療法により血液と唾液の白血球は同様に低下することが示され、これが骨髄抑制による口腔免疫の低下の機序の一つであることが示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

がん化学療法による口腔粘膜炎症は一次性粘膜炎症と二次性粘膜炎症に分類される。一次性は抗がん剤の直接作用であり、二次性のは骨髄抑制による白血球減少により、口腔内が易感染状態になることによると考えられている。しかし、血液中の白血球低下がなぜ口腔の易感染性につながるのかを研究した例はほとんどない。今回の研究で、化学療法による血液中の白血球低下には症例差が大きいこと、血液中の白血球低下率が高い者は唾液中でも同様に低下率が高いことが観察され、化学療法の白血球減少への影響は血液と同様に唾液にも現れることが観察された。このことは二次性口腔粘膜炎症の発症機序の解明と予防法の開発に大きく寄与するものと考えられる。

研究成果の概要(英文)：We tested the hypothesis that the onset of oral mucositis in cancer chemotherapy patients can be predicted from changes in the inflammatory components in saliva. Saliva samples were collected from 26 patients before and after starting chemotherapy. Lactate dehydrogenase (LDH), hemoglobin (Hb) and leukocytes in the saliva were quantified. Leukocytes and CRP in peripheral blood on the same day as saliva collection were obtained from medical records. As the results, severe oral mucositis developed in only 5 patients, and association with salivary inflammatory components was not found. Leukocytes in saliva decreased according with decrement of leukocytes in blood. A strong correlation was found between leukocyte amounts between saliva and blood only during chemotherapy. From the above, chemotherapy decreased leukocytes number in blood and saliva simultaneously, suggesting that this is one of the mechanisms of the decrease in oral immunity due to myelosuppression.

研究分野：歯科医学

キーワード：口腔粘膜炎症 唾液 骨髄抑制 白血球 血液 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

近年、がん治療の周術期に治療による副作用等を軽減させるための支持療法が重視されている。周術期患者のQOLを低下させる合併症1つに、がん化学療法による口腔粘膜炎がある。アメリカ国立がん研究所の報告は、化学療法では40%、造血幹細胞移植患者で80%、頭頸部放射線療法の場合ほぼ100%の確率で患者に口腔合併症が生じると報告している<sup>1)</sup>。口腔粘膜炎は重症化すると食事時の接触痛や開口障害の原因となり、QOLの低下のみならず、栄養不良や痛みやコミュニケーション障害による治療へのモチベーションの低下の原因にもなりうる<sup>2)</sup>。口腔の評価は歯科専門家に限らず、医師や看護師が行うことも多いが、現在用いられている口腔粘膜炎の評価は主に発現した臨床症状に対する視診によるグレード評価であり、発症の予測を行うものではない。それ故、臨床的所見が現れる前のリスクを検知できる口腔粘膜のインディケータが必要であった。一方、歯周病に関しては唾液中のヘモグロビン(Hb)や乳酸脱水素酵素(LDH)、白血球といった炎症マーカーが歯周病の病態と関連することが報告されており、実際に平成26年には日本歯科医師会のモデル事業である成人歯科健診プログラムに唾液検査が導入されていた<sup>3)</sup>。歯周病は口腔粘膜炎同様に口腔粘膜の炎症性病変であり、重度口腔粘膜炎の発症を、視診ではとらえられないごく初期の兆候で把握するための評価法に、この検査が利用できる可能性が考えられた。

### 2. 研究の目的

(1) 歯周病の唾液検査における唾液成分の分析は検査会社に委託して行われており、進行の速い口腔粘膜炎の評価には不適なため、ベッドサイドで実施できる唾液成分分析に簡易検査キットを用い、委託検査の結果と比較することでその有用性を検討することを予備的な研究目的とした。

(2) がん化学療法を施行された患者の術前、術中における唾液の炎症マーカーの濃度を定量し、重度口腔粘膜炎発症までの観察期間に炎症マーカーの上昇が観察されるか、上昇程度と発症までの期間の関連を検討することを目的とした。

(3) がん化学療法を施行された患者の術前、術中における唾液の炎症マーカーの濃度と唾液採取同日の末梢血中の白血球とC-リアクティブ・プロテイン(CRP)の濃度を観察することにより、両者の変動の関係を検討することを目的とした。

### 3. 研究の方法

(1) 20代から60代の健全な男女10名(男性4名、女性6名)を対象とし、3mlの唾液を採取して岩手県予防医学協会へLDH、Hbの分析を委託した。その後3mlの精製水で10秒間軽くすすいで吐出してもらい、唾液簡易検査キットSi11-Ha(Arkray、京都)を使用して白血球、タンパク質の測定を行った。その後、研究(2)の対象者である、化学療法を受けた血液腫瘍性疾患患者について、同様の検討を行い、それらに加え、Si11-Haでの白血球数測定を行った。唾液中の白血球数はSi11-Haの測定値とした。

項目間の相関についてSpearmanの順位相関係数を算出した。

(2) 化学療法を施行された血液腫瘍性疾患患者26名(男性15名、女性11名、平均値例46.1±13.4歳)を対象とした。原疾患の内訳はリンパ系疾患12例、骨髄系疾患13例、再生不良性貧血1例であった。口腔内検査として、化学療法開始前の現在歯数、全ての現在歯の歯周ポケット長、BOP、動揺度の測定ならびにEilersのOral Assessment Guide(OGA)<sup>4)</sup>による口腔内評価を行った。唾液試料の採取は化学療法開始前(ベースライン)から行い、重度の口腔粘膜炎が発症するまでの期間、1日おきに行ったが、対象者の体調不良などにより採取困難な場合は採取しなかった。口腔粘膜炎の発症は口唇、粘膜、歯肉のいずれかまたは複数箇所に口腔粘膜炎によるスコア3が形成された場合とした。また、口腔粘膜炎の発症以前に倦怠感などの副作用により採取困難になった場合はそこで唾液採取を中止した。成分の分析は方法(1)に示す通りである。また、同日の末梢血中の白血球数とCRPのデータを診療録から抽出、採得した。

(3) ベースライン時と化学療法開始後5-13日(化学療法中)の唾液成分の分析結果と、診療録から抽出した同日の末梢血による血液データを対象とし、化学療法開始前と化学療法中の各サンプル中成分量の比較をあるt検定、またはWilcoxon符号付き順位検定で、相関をSpearmanの順位相関係数を算出することで検討した。さらに唾液中と血液中の炎症性成分の相関をSpearmanの順位相関係数で検討した。

なお、本研究は岩手医科大学歯学部林委員会の承認を得て行った(#01311)。

### 4. 研究成果

(1) 委託検査で測定された LDH と唾液簡易キットで測定された白血球の相関係数は 1 日目で 0.721、2 日目 0.770、3 日目の相関係数 0.766 でいずれも有意な強い相関を認めた ( $p < 0.05$ )。また 3 日間で計測したすべての検体の結果を合計した場合の LDH と白血球の相関係数は 0.793 ( $p < 0.001$ ) であった。一方、LDH と唾液簡易キットで測定されたタンパク質の相関係数 0.44 ( $p = 0.015$ ) で有意ながらも中程度の相関関係であった。

血液腫瘍性疾患患者については、化学療法前で、委託検査の LDH と唾液簡易キットでの白血球の間に相関係数 0.591 ( $p = 0.002$ )、化学療法中で、同じく LDH と白血球の間に相関係数 0.705 ( $p < 0.001$ ) と強い相関が認められた。以上のことから、対象者が変わっても LDH と白血球の間にはある程度強い相関が認められ、唾液簡易検査キットの白血球測定値は口腔の炎症性マーカーになりうることを示された。

(2) 重度口腔粘膜炎が発症したのは 26 名中 5 名であった。発症者のベースラインから重度口腔粘膜炎発症までの唾液中 LDH と白血球の推移を観察したところ、発症の兆候を示す変動は認められなかった (図 1, 2)。口腔粘膜炎発症者 5 名中 4 名にシタラピンを投与されていた。全体照射中シタラピンが投与されていたのは 7 名であり、7 名中 4 名に重度口腔粘膜炎が発症したことから、当該薬剤の口腔粘膜障害作用が特に大きい可能性が示唆された。

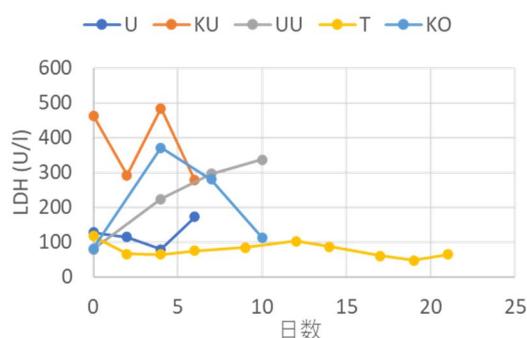


図 1 口腔粘膜炎発症までの唾液LDHの変動  
日数はベースラインからの経過日数、凡例は各対象者を示す。

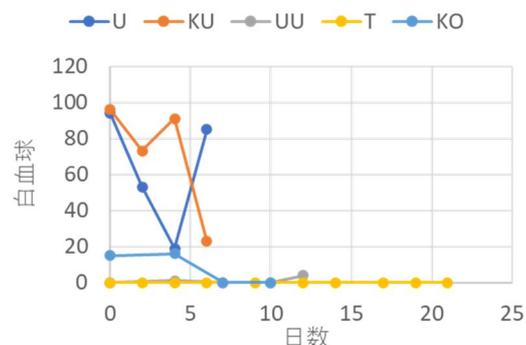


図2 口腔粘膜炎発症までの唾液白血球の変動  
日数、凡例は図 1 に同じ。白血球はSII-Haの測定値。

(3) 化学療法開始前のベースラインと化学療法中で、白血球数に唾液、血液とも有意な減少が見られた。CRP は化学療法中に上昇傾向にあったが有意ではなかった。一方、口腔の炎症マーカーである LDH と Hb には化学療法開始前後で差を認めなかった (表 1, 図 3, 4)。

化学療法開始前後の相関は白血球でわずかに認められたが有意ではなかった (血液 : 相関係数 0.371,  $p = 0.062$ 、唾液 : 相関係数 0.370,  $p = 0.075$ )。また、その他の成分に相関は認められなかった。

化学療法中の末梢血の白血球数減少に伴い、唾液中の白血球数は減少し、化学療法中には化学療法開始前に見られなかった唾液中と血液中の白血球数に相関 (相関係数 0.630,  $p = 0.001$ ) が認められた (図 5)。また化学療法中の白血球低下率 [(化学療法開始前 - 化学療法中) / 化学療法開始前] を唾液と血液の両方について算出し、両者の相関を検討したところ、有意な相関 (相関係数 0.426,  $p = 0.038$ ) が認められた。これらの結果から、化学療法による白血球低下には症例差が大きく、末梢血と唾液中の白血球を同様に低下させることが示され、口腔の白血球の減少が骨髄抑制による口腔免疫低下の機序の 1 つであることが示唆された。

表 1. 化学療法開始前後の各サンプル中成分量の比較\*

サンプル	成分	開始前	化学療法中	p値**
血液	白血球	4.15 (2.33)	1.99 (3.03)	0.002
	CRP	0.90 (1.41)	1.44 (2.14)	0.064
唾液	白血球	53.3 (32.4)	25.6 (32.6)	0.002
	LDH	259 (260)	179 (126)	0.135
	Hb	1.80 (2.85)	2.52 (8.43)	0.390

\*表中の数値は平均値 (標準偏差)

\*\*ヘモグロビンのみ対応のある t 検定、他は Wilcoxon 符号付き順位検定

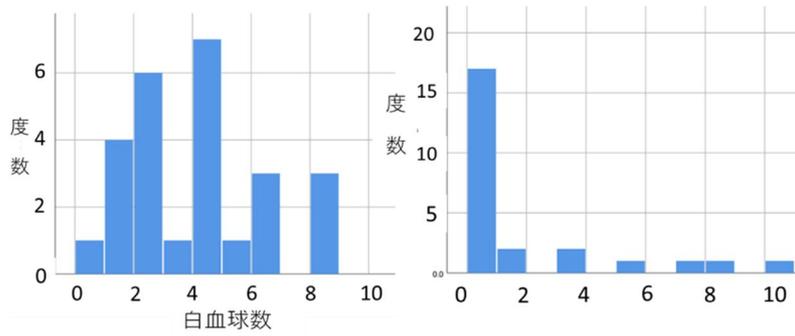


図3 化学療法開始前後の白血球数の分布（血液）  
白血球数単位：1000/ $\mu$ l

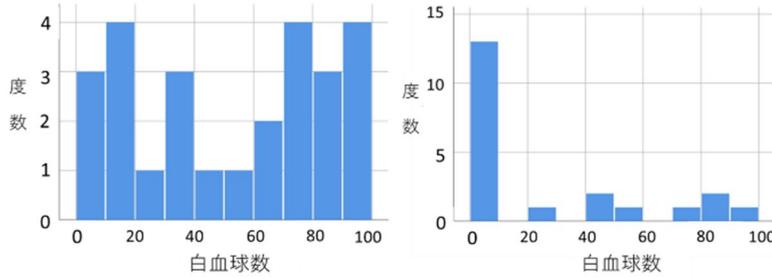


図4 化学療法開始前後の白血球数の分布（唾液）  
白血球数はSill-Ha測定値

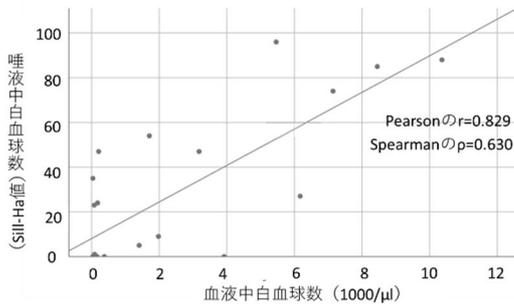


図5 化学療法中の唾液中と血液中の白血球数の関連

< 引用文献 >

- 1) National Cancer Institute: Comprehensive Cancer Information.  
<https://www.cancer.gov/> (2021年6月5日最終アクセス)
- 2) Kudo Y. et al. Oral environment and cancer. Genes and Environment 38:13, 2016.
- 3) 日本歯科医師会．標準的な成人歯科健診プログラム・保健指導マニュアル，2014年12
- 4) Eilers J, Epstein JB. Assessment and measurement of oral mucositis. Semin Oncol Nurs 20:22, 2004.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計5件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 杉山由紀子、佐藤俊郎、野宮孝之、下田陽樹、坂田清美、小林誠一郎、小川 彰、岸 光男
2. 発表標題 地域高齢者における口腔カンジダと口腔癌、口腔潜在性悪性疾患発症の関連
3. 学会等名 第9回東北口腔衛生学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 須田美樹
2. 発表標題 周術期における口腔カンジダ量と口腔粘膜炎の関連についての検討
3. 学会等名 岩手医科大学歯学会第87回例会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 203. 杉山由紀子、阿部晶子、佐藤俊郎、大石泰子、難波眞記、佐藤華子、岸 光男
2. 発表標題 唾液による歯周病検査と簡易検査キットの炎症マーカーの関連
3. 学会等名 第69回日本口腔衛生学会総会・学術大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 大石泰子、阿部晶子、佐藤俊郎、難波眞記、岸 光男
2. 発表標題 肺がん手術患者に対する周術期口腔管理の取り組み
3. 学会等名 第8回東北口腔衛生学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 杉山由紀子、阿部晶子、佐藤俊郎、佐藤華子、大石泰子、小宅達郎、岸 光男
2. 発表標題 血液腫瘍性疾患患者における化学療法中の末梢血中と唾液中の白血球数の関連
3. 学会等名 第70回日本口腔衛生学会・総会
4. 発表年 2021年

〔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