

研究者：中原 桃子（所属：岡山大学病院 歯科・予防歯科部門）

研究題目：頭頸部がん患者の放射線治療による口腔内細菌叢と口腔粘膜炎の関係

目的：

国内外で、頭頸部がん患者の口腔内細菌叢が、がんの病態や予後、口腔粘膜炎などの副作用と関連している可能性が報告されている。しかし、口腔内細菌叢が放射線治療によってどのように変化するかを調査し、口腔粘膜炎との関連を検討した研究は少ない。本研究は、頭頸部がん患者の口腔内細菌叢を網羅的に解析し、放射線治療による口腔内細菌叢と口腔粘膜炎との関連を検討することを目的とした。

対象および方法：

2024年12月～2025年2月に岡山大学病院歯科・予防歯科部門を受診した頭頸部がん患者を対象とし、安静時唾液を吐唾法で採取した。唾液から口腔内細菌叢のDNAを抽出して網羅的解析（次世代シーケンシング）を行った。調査項目として、年齢、性別、がんの部位、治療内容を電子カルテより抽出した。自己記入式質問票では、喫煙歴および飲酒歴を調査した。口腔内診査では、現在歯数、口腔粘膜炎の有無および重症度を調査した。口腔粘膜炎重症度は、有害事象共通用語規準v5.0日本語訳JCOG版を使用して評価した。選択基準は20歳以上の者、除外基準は無歯顎の者とした。

治療内容は、放射線治療群（放射線治療のみ、手術+放射線治療、放射線化学療法のみ、および手術+放射線化学療法）、非放射線治療群（手術のみ、化学療法のみ、および手術+化学療法）に分類した。また、放射線治療群において、口腔粘膜炎重症度 \geq グレード2を口腔粘膜炎重症群、<グレード2を非重症群に分類した。

統計分析には、一元配置分散分析およびカイ二乗検定を行い、調査項目と口腔粘膜炎重症度との関連を調査した。アルファ多様性はShannon指数およびSimpson指数を用い、Mann-Whitney U検定およびKruskal-Wallis検定によって評価した。ベータ多様性はBray-Curtis距離に基づく主座標分析およびPERmutational Multivariate ANalysis Of VAriance (PERMANOVA)によって評価した。カイ二乗検定を行い、*Candida*属3菌種（*Candida albicans*、*Candida dubliniensis*、*Candida parapsilosis*）の有無と口腔粘膜炎重症度との関連についても調べた。有意水準は5%とした。

結果および考察：

分析対象者は11名であった。非放射線治療群（5名、45.5%）、口腔粘膜炎非重症群（2名、18.2%）、および口腔粘膜炎重症群（4名、36.4%）との間に有意差がある調査項目はなかった（ $P > 0.05$ ）（表1）。放射線治療群のうち、放射線治療のみ、および手術+放射線治療の患者は0名だった。

表1 調査項目と口腔粘膜炎重症度との関連

調査項目	非放射線 治療群（5名）	口腔粘膜炎 非重症群（2名）	口腔粘膜炎 重症群（4名）	P値
年齢（歳）	64.6 ± 9.8 *	61.5 ± 6.4	49.5 ± 13.7	0.18 ‡
性別	男性	4 (80.0) †	2 (100.0)	0.75 §
	女性	1 (20.0)	0 (0.0)	
がんの部位	歯肉	1 (20.0)	0 (0.0)	0.86
	舌	2 (40.0)	1 (50.0)	
	口腔底	1 (20.0)	0 (0.0)	
治療方法	中咽頭	1 (20.0)	1 (50.0)	2 (50.0)
	手術のみ	3 (60.0)	0 (0.0)	
	化学治療のみ	1 (20.0)	0 (0.0)	
	手術 + 化学療法	1 (20.0)	0 (0.0)	0.09
	放射線化学療法のみ	0 (0.0)	0 (0.0)	
喫煙歴	手術 + 放射線化学療法	0 (0.0)	2 (100.0)	2 (50.0)
	無	0 (0.0)	1 (50.0)	0.27
	有	5 (100.0)	1 (50.0)	
飲酒歴	無	0 (0.0)	1 (50.0)	0.27
	有	5 (100.0)	1 (50.0)	
現在歯数（本）	19.8 ± 10.8	23.5 ± 2.1	25.3 ± 4.9	0.62

* : 平均値 ± 標準偏差、 † : 人数 (%)、 ‡ : 一元配置分散分析、 § : カイ二乗検定

アルファ多様性では、非放射線治療群と放射線治療群との間に有意差は認められなかった ($P > 0.05$) (図1)。ベータ多様性においても、2群間で有意差は認められなかった ($P > 0.05$) (図2)。また、非放射線治療群、口腔粘膜炎非重症群、および口腔粘膜炎重症群を比較した結果、アルファ・ベータ多様性において3群間に有意差は認められなかった ($P > 0.05$) (図3、4)。過去の研究では、化学放射線療法の前後で唾液細菌叢のコミュニティ構造が有意に変化したことや、化学放射線療法に対する反応性と特定の細菌の存在量との間に有意な関連があったことが報告されている (Medeiros et al, 2023)。また、頭頸部がん患者の口腔内細菌叢において、手術前と比較して手術後にアルファ多様性が有意に低下したことや、放射線量の増加とともに細菌叢の多様性が減少したことが報告されているが (Gao et al, 2015; Chan et al, 2021)、含嗽法での採取や歯肉縁下歯垢の採取によって細菌叢解析を行っている点で、本研究と異なる。口腔内細菌叢の採取方法や採取時期の違いが、本研究結果に影響した可能性がある。

今回検出された *Candida* 属3菌種の有無と口腔粘膜炎重症度との間にも有意差は認められなかった ($P > 0.05$) (表2)。過去の研究では、放射線治療後に *Candida* 属の発生が有意に増加することが報告されている (Gaetti-Jardim et al, 2011)。当科では、入院患者への定期的な口腔ケアおよび口腔清掃指導を行っており、過去の報告の分析対象者と比較して口腔清掃状態が異なっていた可能性がある。

今後、放射線治療による口腔内細菌叢への影響をさらに検討するため、対象患者を増やす必要がある。また、将来的に縦断研究を行い、放射線治療による口腔内細菌叢と口腔粘膜炎発症との関連を検討する必要がある。

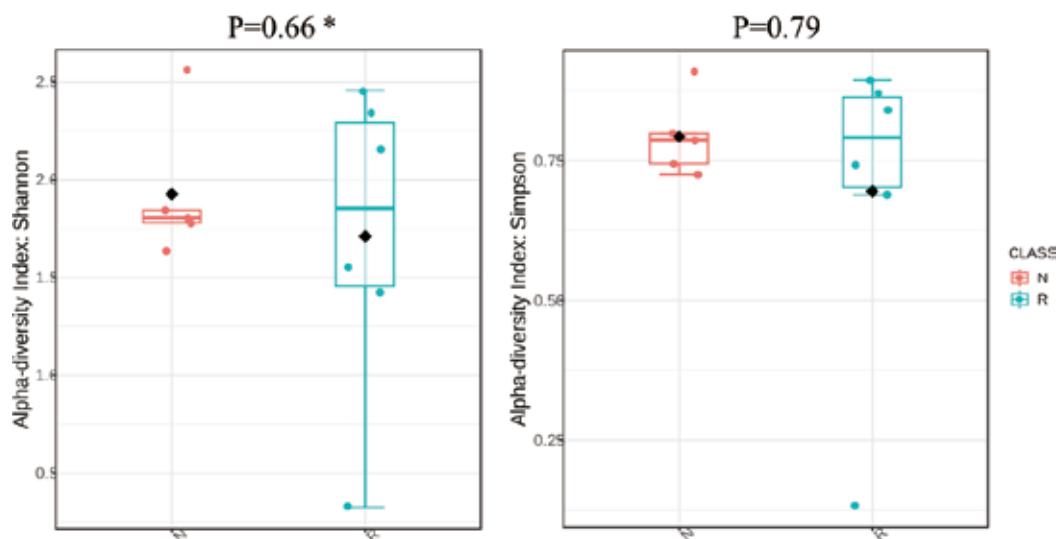


図1 放射線治療の有無とアルファ多様性との関連
N：非放射線治療群、R：放射線治療群、*：Mann-Whitney U 検定

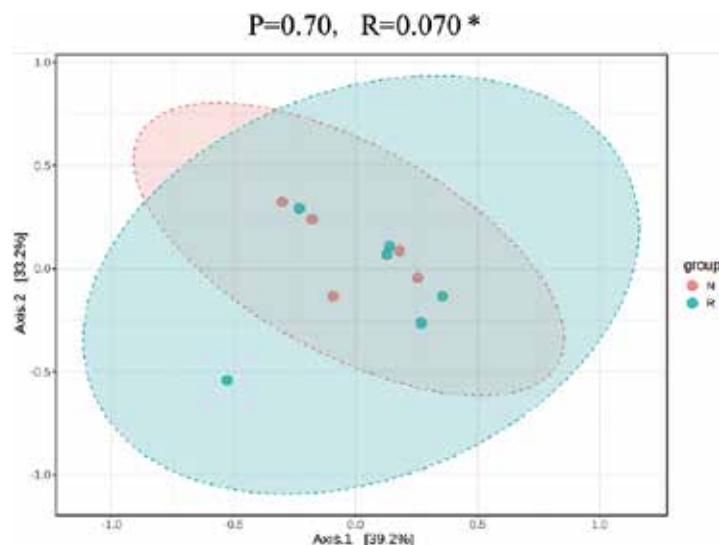


図2 放射線治療の有無とベータ多様性との関連
N：非放射線治療群、R：放射線治療群、*：Bray-Curtis 距離に基づく主座標分析およびPERMANOVA

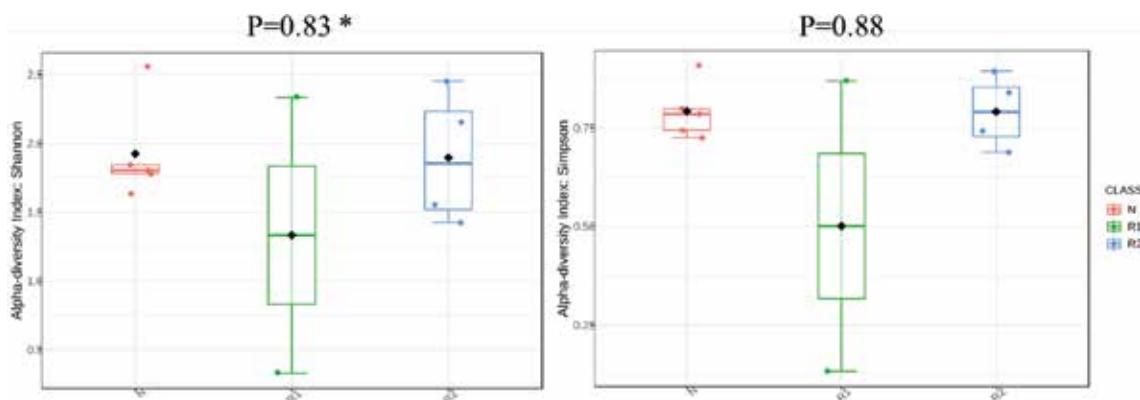


図3 口腔粘膜炎重症度とアルファ多様性との関連
N：非放射線治療群、R1：口腔粘膜炎非重症群、R2：口腔粘膜炎重症群、*：Kruskal-Wallis 検定

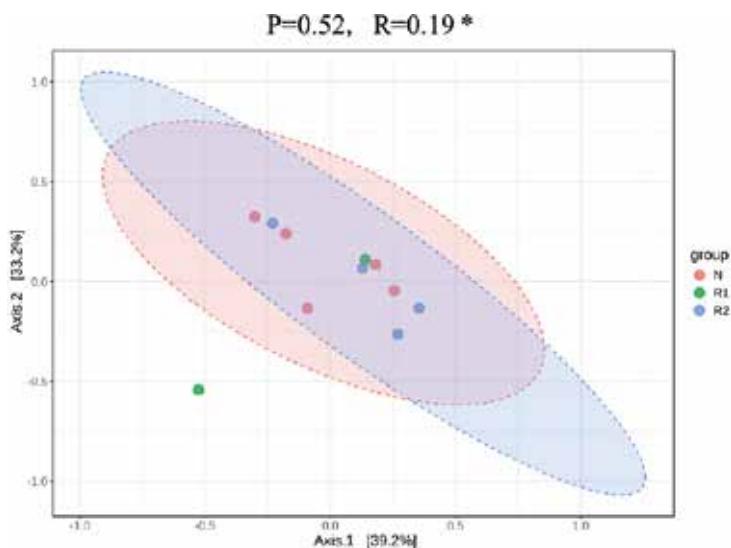


図4 口腔粘膜炎重症度とベータ多様性との関連
N：非放射線治療群、R1：口腔粘膜炎非重症群、R2：口腔粘膜炎重症群
* : Bray-Curtis 距離に基づく主座標分析およびPERMANOVA

表2 *Candida* 属3菌種の有無と口腔粘膜炎重症度との関連

菌種	検出	非放射線治療群	口腔粘膜炎非重症群	口腔粘膜炎重症群	P 値 †
<i>Candida albicans</i>	-	2 (40.0) *	1 (50.0)	2 (50.0)	0.95
	+	3 (60.0)	1 (50.0)	2 (50.0)	
<i>Candida dubliniensis</i>	-	5 (100.0)	1 (50.0)	4 (100.0)	0.08
	+	0 (0.0)	1 (50.0)	0 (0.0)	
<i>Candida parapsilosis</i>	-	4 (80.0)	2 (100.0)	3 (75.0)	0.75
	+	1 (20.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	

* : 人数 (%)、† : カイ二乗検定

結論として、頭頸部がん患者において、放射線治療による口腔内細菌叢と口腔粘膜炎との関係を横断的に調べた結果、口腔内細菌叢の多様性と口腔粘膜炎重症度との間に関連はなかった。

成果発表：(予定を含めて口頭発表、学術雑誌など)

今後さらに対象患者を増やして検討し、成果発表（学会発表、学術雑誌など）を行う予定である。