

(様式4)

学位論文の内容の要旨

(渡邊 隆嘉) 印

(学位論文のタイトル)

Preoperative evaluation of oral hygiene may predict the overall survival of patients with esophageal cancer.

(術前の口腔衛生状況評価は食道癌術後予後予測に有用である)

(学位論文の要旨)

【背景】

食道癌の治療は、手術療法、化学放射線療法、化学療法に加えて、近年の免疫療法の普及により治療法の進歩があるものの食道切除術は根治の見込める主要な治療法である。一方、食道切除術は高侵襲であり、合併症や手術関連死亡の可能性を伴う治療である。術後合併症としての肺炎は比較的多くみられる合併症で、全身性炎症を伴う合併症を生じた症例の予後は不良であると報告されている。食道癌術後期の口腔ケアは肺炎の予防に重要であり、当院では手術症例を対象に歯科口腔外科に依頼し術前口腔内評価と口腔ケアを行ってきた。このため、口腔ケアに伴う術前口腔内評価による歯牙本数や歯周病罹患状況が後ろ向きに把握可能であった。過去に術前歯牙本数が食道癌術後予後因子であると報告された。歯周病は歯牙喪失(Tooth loss : TL)の主要な原因で全身疾患との関連が報告されているが、歯周病罹患状況と食道癌術後予後との関係は明らかではない。今回我々は食道癌手術症例におけるTLおよび歯周病罹患状況を組み合わせて評価を行い、口腔内衛生状況と術後の短期・長期予後との関連を検討した。

【対象と方法】

2010年から2017年の食道癌手術症例で、術前口腔ケア・評価を施行されTLと歯周ポケットの深さ(mm)が確認できた163例を解析対象とした。歯牙本数はX線もしくはCTで確認し、歯周病は術前口腔内評価でのスケーリングによる歯周ポケットの深さに着目した。残歯の歯周ポケットの深さの合計(mm)を残歯の本数で除した値を歯周ポケット指数(periodontal pocket index : PPI=残歯の歯周ポケットの深さの合計(mm)/残歯の本数)として定義した。TLとPPIの至適cut-off値をOverall survival (OS)に対するROC解析で算出(TL13, 歯周ポケットindex 3.67)し、cut-off値に基づき、A群(TL<13, PPI<3.67)62例, B群(TL<13, PPI≥3.67)60例, C群(TL≥ 13)41例の3群に分類し以下の検討を行った。

<検討①>年齢、TL、PPIの3つ因子の相関分析。

<検討②>口腔内衛生状況に基づき分類した群間での臨床病理学的因子の検討。

<検討③>口腔内衛生状況に基づき分類した群間での術後合併症発生との関連に関する検討。

<検討④>口腔内衛生状況に基づき分類した群間でのKaplan-Meier法による予後解析。

<検討⑤>口腔内衛生状況(TLとPPIに基づく)がOSとCancer specific survival (CSS)の予後因子となり得るかCox比例ハザードモデルによる単・多変量解析。

【結果】

<検討①>年齢とTLには正の相関を認めた($r=0.265$, $p<0.001$)。PPIと年齢には有意な相関を認

めなかった($r=0.093$, $p=0.254$)。TLとPPIには、正の相関を認めた($r=0.350$, $p<0.001$)。

＜検討②＞臨床病理学的因子の検討では、病理学的病期、性別、組織型に有意差は認めなかった。平均年齢(A:B:C=65.1:66.8:70.3; $p=0.0047$)、術前アルブミン値 $<3.5\text{g/dL}$ (A:B:C=9.7%:6.7%:24.4%; $p=0.021$)、Brinkman index ≥ 800 (A:B:C = 27.4%:41.7%:61.0%; $p=0.003$)で群間に有意差を認めた。

＜検討③＞群間における術後合併症(CD分類Ⅱ以上)発生の検討では、全合併症、肺炎、縫合不全発生前に有意差を認めなかった。

＜検討④＞Kaplan-Meier法による予後解析では、5 year OS rate(A:B:C=74.8%:62.8%:50.5%; $p=0.0098$)、5 year CSS rate(A:B:C = 80.2%:64.2%:62.2%; $p=0.0849$)であった。OSに関して群間に有意差を認め、CSSに関してはOS同様の傾向を認めるものの統計学的有意差は認めなかった。

＜検討⑤＞多変量解析においては、口腔内衛生状況(B群(TL <13 , PPI ≥ 3.67)+C群(TL ≥ 13))が独立したOSに対する予後不良因子であった。

【考察】

本検討の臨床病理学的因子の検討におけるアルブミン値は、TLに起因する咀嚼力低下による低栄養が寄与した可能性が考察された。また、喫煙はTL、歯周病悪化の双方の共通したリスク因子であり群間に有意差をもたらした可能性が考察される。合併症としての肺炎の発生頻度に群間で有意差を認めなかったが、当院では食道癌手術症例にルーチンで周術期口腔ケアを施行しており、適切なケアの施行された症例間での検討であった事が寄与したと考察された。予後に関しては、A→B→C群の順に予後良好であった。TLとPPIを組み合わせる事で、従来のTLのみの解析では拾い上げる事ができていなかった、歯牙本数は比較的保たれているものの歯周病を罹患している症例(本検討におけるB群)を早期に発見する事ができ、適切な口腔ケアの継続によって歯周病を治療しTLを防ぐ事ができれば予後改善に寄与する可能性があると考えられる。多変量解析において口腔内衛生状況がOSに対する独立予後因子であった。歯周病はグラム陰性菌が原因菌でありLPSを有し、Toll様受容体を介したNF- κ B経路の活性化の機序が想定され、腫瘍増殖・進展に寄与する可能性が考察される。今回OSでのみ有意な予後因子であったが、歯周病は単なる歯性炎症にとどまらず、全身性炎症を惹起し癌死以外の他病死にも関連している可能性が考えられOS不良に寄与している可能性が考察される。

【結語】

食道癌手術症例において歯牙本数だけでなく歯周病評価を加味することが、長期予後予測に有用である。本検討での口腔内衛生状態の評価により、治療可能で予後改善が見込める症例を発見でき、適切な口腔ケアの継続によって長期予後改善に寄与する可能性が示唆された。