

氏名	丸山 貴之
学位	博士
専門分野の名称	歯学
学位授与番号	博甲第4516号
学位授与の日付	平成24年3月23日
学位授与の要件	医歯薬学総合研究科社会環境生命科学専攻 (学位規則(文部省令)第4条第1項該当)
学位論文題目	Relationship between serum albumin concentration and periodontal condition in head and neck cancer patients 頭頸部がん患者における血清アルブミン値と歯周状態の関係
学位論文審査委員	教授 浅海 淳一 教授 森田 学 准教授 高木 慎

学位論文内容の要旨

【緒言】

世界中で1年間に約60万人が新たに頭頸部がんを発症している。近年、治療法の進歩に伴い術後のQuality of lifeは向上しているが、5年生存率の大きな改善はみられない。したがって、頭頸部がん患者において生存率に影響する因子の検討が必要である。

アルブミンは肝臓で合成されるタンパク質で、その値は全身栄養状態を示す指標の一つである。また、血清アルブミン値は肺がん、膵臓がん、胃がん、大腸がん、乳がんにおいて生存率を予測する因子であるとも報告されている。頭頸部がんにおいても同様で、がん治療開始前の血清アルブミン値が低い者(<3.85 g/dl)の方が予後不良であると報告されている。したがって、頭頸部がん患者では、がん治療開始前より血清アルブミン値が高い状態であることが望ましく、血清アルブミン値を左右する因子について調査することは意義深い。

血清アルブミン値が減少する原因として、栄養摂取不良、肝機能障害による合成低下、腎機能障害による代謝異常、がん悪液質などが考えられる。一方、口腔は栄養摂取において重要な器官であり、口腔内状態も血清アルブミン値を左右する因子である可能性がある。血清アルブミン値と口腔内状態との関係については、重篤な全身疾患を持たない高齢者において、血清アルブミン値とう蝕歯数やクリニカルアタッチメントレベル(CAL)との間に関連があるとの報告がある。しかし、頭頸部がん患者において、同様の関連が成立するかについては不明である。

本研究では、頭頸部がん患者において口腔内状態が不良であると血清アルブミン値が低いのではないかと、この仮説を設定し、頭頸部がん患者における血清アルブミン値と口腔内状態との関連について検討することを目的とした。

【対象と方法】

岡山大学病院耳鼻咽喉科にて頭頸部がんと診断を受け、がん治療開始前から口腔ケアを受けるために同院予防歯科へ紹介を受けた170名(男性124名、女性46名)を調査対象とした。

電子カルテより、初診時におけるがんの進行度、Body Mass Index、飲酒経験の有無、喫煙量(pack-years)、アルブミン値、肝機能指標(アスパラギン酸アミノ基転移酵素[AST]値、アラニンアミノ基転移酵素[ALT]値、総ビリルビン量、乳酸脱水素酵素値)、腎機能指標(血中尿素窒素量)、炎症指標(C反応性タンパク[CRP]値)を調査した。また、口腔内状態の評価として、現在歯数、動揺歯数、う蝕歯数、平均プロービングポケットデプス(PPD)、平均CAL、プロービング時出血(BOP)部位数の割合、O'Learyのプラークコントロールレコード(PCR)、咬合接触数を診査した。

以降の統計分析には、無歯顎の患者 25 名と電子カルテデータおよび口腔内指標に欠落のあった 10 名を除外した 135 名（男性 102 名、女性 33 名）のデータを用いた。

まず 135 名の集団について、Pearson の相関係数を算出し、血清アルブミン値と口腔内指標との相関を検討した。

次に、頭頸部がんの予後予測因子である血清アルブミン値 3.85 g/dl をカットオフ値に設定し、血清アルブミン正常値群 (≥ 3.85 g/dl : 110 名) と低値群 (< 3.85 g/dl : 25 名) の 2 群に分類した。そして、血清アルブミン低値群 25 名に対して、性別・年齢をマッチングさせた 25 名を血清アルブミン正常値群から抽出し、両群それぞれ 25 名ずつからなる群を設定した。この 2 群間において、Student's *t* 検定と χ^2 検定を用いて臨床指標を比較した。さらに、ステップワイズ変数減少法によるロジスティック回帰分析を行い、血清アルブミン値の高低に関連する因子について検討した。

なお本研究は、岡山大学大学院医歯薬学総合研究科疫学研究倫理審査委員会の承認（承認番号 814）を得た。

【結果】

分析対象者 135 名の平均年齢は 63.4 ± 12.1 歳、平均血清アルブミン値は 4.2 ± 0.4 g/dl、平均現在歯数は 18.8 ± 8.0 本、平均 PPD は 2.4 ± 0.8 mm、平均 CAL は 3.2 ± 1.2 mm であった。がんの進行度 Stage III 以上の患者の割合は 67.5% であった。血清アルブミン値は、個人の平均 PPD、平均 CAL、PCR との間で有意な負の相関関係を示した。血清アルブミン値で分けた 2 群間における比較では、低値群の平均 CAL、CRP 値は正常値群のそれと比べて有意に大きな値を示した。さらに、ロジスティック回帰分析において、平均 CAL (OR=9.752)、AST 値 (OR=1.395)、ALT 値 (OR=0.575)、CRP 値 (OR=1152.165) が血清アルブミンの低値と有意に関連する因子として認められた。

【考察】

平均 CAL の増加と血清アルブミン値の低下との間の有意な関連については、重篤な全身疾患のない地域在住高齢者を対象とした疫学研究では既に確認されている。今回、頭頸部がん患者においても同様の結果が認められた。頭頸部がん患者においては、血清アルブミン値が生存率を左右する因子の一つである。一方、CAL は歯周組織破壊の重症度を反映する指標である。したがって、日常より歯周病の重症化を予防することで、血清アルブミン値が維持される結果、生存率の向上につながる可能性が示唆される。

歯周病メンテナンス期の患者において、平均 CAL は咬合力と負の相関があると報告されている。また、咬合力は咀嚼能力や食物選択と関連があるとの報告もある。本研究において、血清アルブミン値と平均 CAL との因果関係については不明であるが、歯周状態が不良であることによって無意識に咬合力を制限し、軟らかい食物を選択するなど食物摂取に偏りが生じることによって、栄養状態が不良となった可能性が考えられる。

CRP 値の上昇は血清アルブミンの低値と有意に関連する因子として認められた。がんに対する炎症反応の一つとして、がん細胞で産生されるインターロイキン 6 が肝臓での CRP をはじめとする急性期タンパク合成を促進する。その反面、アルブミン合成は抑制される。この相反的な作用によって、CRP 値と血清アルブミン値との間に負の関連があったと考察できる。

本研究の限界は、①栄養摂取状況、消化吸収能力についての評価ができなかった、②研究対象者が岡山大学病院の患者であるという地域特異性がある、③横断研究であるため血清アルブミン値と歯周状態との因果関係については不明である、などの点が考えられる。

【結論】

頭頸部がん患者において、血清アルブミン値の低下が平均 CAL の増加と有意に関連していた。

学位論文審査結果の要旨

頭頸部がんにおいて、治療法の進歩に伴い術後の Quality of life は向上しているが、5年生存率の大きな改善はみられていない。したがって、頭頸部がん患者において生存率に影響する因子の検討が必要とされている。血清アルブミン (sAlb) 値は全身栄養状態を示す指標の一つであり、頭頸部がんを含む様々ながん患者の生存率を予測する因子であると報告されている。一方、口腔は栄養摂取において重要な器官であり、口腔内状態も sAlb 値を左右する因子である可能性がある。本研究では、頭頸部がん患者において口腔内状態が不良であると sAlb 値が低いのではないかと、この仮説を設定し、頭頸部がん患者における sAlb 値と口腔内状態との関連について検討することを目的とした。

頭頸部がん治療開始前の患者を対象とし、がんの進行度、Body Mass Index、飲酒経験の有無、喫煙量 (pack-years)、sAlb 値、肝機能指標 (アスパラギン酸アミノ基転移酵素 [AST] 量、アラニンアミノ基転移酵素 [ALT] 量、総ビリルビン量、乳酸脱水素酵素量)、腎機能指標 (血中尿素窒素量)、炎症指標 (C 反応性タンパク [CRP] 値) を調査した。また、口腔内状態の評価として、現在歯数、動揺歯数、う蝕歯数、平均プロービングポケットデプス、平均クリニカルアタッチメントレベル (CAL)、プロービング時出血部位数の割合、O'Leary のプラークコントロールレコード、咬合接触数を診査した。頭頸部がんの予後予測因子である sAlb 値 3.85 g/dl をカットオフ値として、sAlb 正常値群 (≥ 3.85 g/dl : 110 名) と低値群 (< 3.85 g/dl : 25 名) の 2 群に分類し、各指標の比較検討を行った。その結果、sAlb 低値群の平均 CAL、CRP 値は sAlb 正常値群のそれと比べて有意に大きな値を示した。さらに、ロジスティック回帰分析において、平均 CAL (OR=9.752)、AST 値 (OR=1.395)、ALT 値 (OR=0.575)、CRP 値 (OR=1152.165) が sAlb の低値と有意に関連する因子として認められた。

本論文は、頭頸部がん患者の生存率の予測因子である sAlb 値について、口腔内状態の違いがその値を左右する一つの要因である可能性について示しており、歯科分野における重要な知見であるといえる。よって、審査委員会は全員一致で本論文に博士 (歯学) の学位論文としての価値を認めるに至った。