

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 5 月 24 日現在

機関番号：15301

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2012～2013

課題番号：24792024

研究課題名(和文) 根尖性歯周炎等の口腔内感染巣が易感染性患者の多剤耐性菌感染症に及ぼす潜在的な影響

研究課題名(英文) Potential influence of odontogenic infection as periapical periodontitis on multi-drug resistant bacterial infection in compromised patients

研究代表者

曾我 賢彦 (SOGA, Yoshihiko)

岡山大学・大学病院・准教授

研究者番号：70509489

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円、(間接経費) 990,000円

研究成果の概要(和文)：口腔粘膜上細菌を対象とした研究で、*mecA*の保有者が造血幹細胞移植期にきわめて多く、このことを歯科のみならず、医科あるいは口腔ケアすなわち口腔感染管理をテーマとする看護の学会で発信した。また、得られた結果について国際学会で発表を行うとともに、結果については論文としてまとめ、国際誌に受理され、発信されるに至った。

感染根管の細菌培養は極めて困難であり、培養同定ができたとしても感受性検査までたどり着くことが極めて困難であった。しかし、*Enterococcus faecalis*を検出した例が多く、VREのリザーバーとしての可能性について今後さらなる研究の必要性が示唆できた。

研究成果の概要(英文)：From our studies on oral mucosal bacteria after hematopoietic transplantation, we obtained the result that *mecA* carriers are frequently identified. We presented this result in dental, medical and nursing academic meetings. We submitted manuscripts on obtained results, and accepted from international journals. Culture of causing pathogen in periapical periodontitis was so difficult, and it was too hard to perform the test of antibiotics sensitivity. But, we obtained a result that *Enterococcus faecalis* is detected frequently from infected root canals. This result suggests that infected root canal could be reservoir of vancomycin-resistant *Enterococcus* (VRE), and need of further studies.

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：歯学・保存治療系歯学

キーワード：易感染 耐性菌 遺伝子 口腔ケア

1. 研究開始当初の背景

白血病治療では抗がん剤による化学療法が行われ、これのみでは予後が悪いと考えられる場合に造血幹細胞移植(骨髄,末梢血幹細胞および臍帯血幹細胞移植の総称)がさらなる治療の選択肢となる。いずれの治療も化学療法に伴う骨髄抑制で白血球数がゼロに近い易感染状態を来すことから、感染管理が大きな課題となる。口腔内感染巣にも注意を払うべきであり、根尖性歯周炎はその一つと考えられる。

申請者は、白血病治療中の患者の歯肉が多剤耐性菌の増殖の場となり、その患者の死との関連が疑われた症例研究(Soga Y et al, *J Periodontol.* 2008)や、白血病に対して複数回なされる化学療法前後の血液像の回復期に歯周病治療を行った患者で、febrile neutropenia が減少する症例研究を報告し(Soga Y et al, *Support Care Cancer.* 2009)、口腔内感染巣の管理が全身的感染管理上の問題に与える影響を明らかにしてきた。また、白血病治療中の患者の口腔内では、全身的感染管理に使用される抗生剤の使用による影響で、常在菌が減少し、非常在菌の検出率が上昇する菌交代現象が起こっていることも明らかにしてきた(Soga Y et al, *Support Care Cancer.* 2011)。この結果は口腔内に抗生剤耐性菌が存在することを示唆している。

申請者はこれらの知見から、易感染性患者を対象とした歯内療法等をはじめとする口腔感染管理の重要性を示すエビデンスを、口腔内細菌の抗生剤耐性遺伝子の保有状況という切り口で打ち出せると考えた。

2. 研究の目的

白血病治療等を受けている易感染患者を対象として、根尖性歯周炎の原因菌をはじめとする口腔内細菌の抗生剤耐性遺伝子保有状況を調べることにした。

骨髄抑制を伴う抗がん剤治療等で易感染状態に陥る患者は、多種多量の抗生剤による感染管理が行われるが、抗生剤耐性菌による感染症管理で困難を伴うことが多い。医科の治療前に歯内療法等をはじめとする口腔内感染巣の除去等、歯科治療を行うことは、抗生剤耐性遺伝子の物理的な除去に繋がっている可能性がある。

易感染性患者を対象とした歯科治療の重要性を示すエビデンスについて、口腔内細菌の抗生剤耐性遺伝子の保有状況という切り口で打ち出すことを目的とした。

3. 研究の方法

申請者らは、日々の臨床の一環として、造血器腫瘍を中心とした血液疾患患者を対象に根尖性歯周炎等の歯性感染巣除去および管理を行っている。この際に、感染根管から細菌サンプルの採取を行った。また、造血幹細胞移植期に病棟往診を行う中で、口腔粘膜

上から細菌サンプルの採取を行った。得られたサンプルについて、培養法にて抗菌薬感受性を調べるとともに、PCR法によりMRSAを規定するmecA遺伝子の保有状況を調べ、そのデータの蓄積を行った。

4. 研究成果

口腔粘膜上細菌を対象とした研究で、mecAの保有者が造血幹細胞移植期にきわめて多く、このことを歯科のみならず、医科あるいは口腔ケアすなわち口腔感染管理をテーマとする看護の学会で発信した。また、得られた結果について国際学会で発表を行うとともに、結果については論文としてまとめ、国際誌に受理され、発信されるに至った。

感染根管の細菌培養は極めて困難であり、培養同定ができたとしても感受性検査までたどり着くことが極めて困難であった。しかし、*Enterococcus faecalis*を検出した例が多く、VREのリザーバーとしての可能性について今後さらなる研究の必要性が示唆できた。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計3件)

Ebinuma T, Soga Y, Sato T, Matsunaga K, Kudo C, Maeda H, Maeda Y, Tanimoto M, Takashiba S. Distribution of oral mucosal bacteria with mecA in patients undergoing hematopoietic cell transplantation. *Support Care Cancer*, in press (online available). 査読有 doi: 10.1007/s00520-014-2151-1

Soga Y, Maeda Y, Tanimoto M, Ebinuma T, Maeda H, Takashiba S. Antibiotic sensitivity of bacteria on the oral mucosa after hematopoietic cell transplantation. *Support Care Cancer.* 21:367-368, 2013. 査読有 doi: 10.1007/s00520-012-1602-9

Sato T, Soga Y, Yamaguchi T, Meguro M, Maeda H, Tada J, Otani T, Seno M, Takashiba S. Cytokine expression in human dermal fibroblasts stimulated with eosinophil cationic protein measured by protein array. *Asian Pac J Allergy Immunol.* 31, 271-6, 2013. 査読有 doi: 10.12932/AP0287.31.4.2013

[学会発表](計32件)

曽我賢彦. 病院医療における口腔感染管理の意義と実際. 第23回日本有病者歯科医療学会総会・学術大会時 第179回ICD講習会(招待講演). 2014年03月23日, 福岡市

曽我賢彦. 医療関係の場を利用した医療

人育成を目的とする歯学教育の推進 . 第 2 回高度医療を支える歯科医療を具体的に考えるシンポジウム . 2014 年 01 月 26 日 , 岡山市

曾我賢彦 . がん支持療法としての口腔内管理 歯科技工士の貢献 . 第 25 回全国国立大学歯学部附属病院歯科技工士協議会研修会 (招待講演) . 2013 年 12 月 07 日 , 岡山市

曾我賢彦 . 今後求められる地域医療を担い得る医療人育成を目指した歯学教育の推進 . 平成 25 年度文部科学省 先導的の大学改革推進委託事業 医療提供体制見直しに対応する医療系教育実施のためのマネジメントの在り方に関する調査研究 医学・看護学・歯学チーム合同シンポジウム (招待講演) . 2013 年 12 月 06 日 , 東京

曾我賢彦 . がん診断されたときからの口腔ケアについて . 岡山大学病院 第 4 2 回総合がんサボード (招待講演) . 2013 年 11 月 15 日 , 岡山市

曾我賢彦 . がん支持療法としての口腔内管理 ~ 意義と実際 ~ . 東北大学平成 25 年度総合地域医療研修センター事業 第 5 回周術期口腔機能管理セミナー (招待講演) . 2013 年 10 月 17 日 , 仙台

Yoshihiko SOGA. Advancing Hospital Medicine with Dentistry- Research and Education in Okayama University. The 3rd International Symposium of Medical-Dental-Pharmaceutical Education and Research in Okayama (招待講演) . 2013 年 09 月 22 日 , 岡山

曾我賢彦 . 周術期口腔機能管理 歯科衛生士教育にどのように取り入れるか . 全国歯科衛生士教育協議会 関東甲信越地区協議会 (招待講演) . 2013 年 08 月 03 日 , 東京

曾我賢彦 . がん支持療法としての口腔ケア・口腔内管理 意義と実際 . 第 9 回金沢口腔フォーラム (招待講演) . 2013 年 07 月 28 日 , 金沢市

Nanae Yamada, Yoshihiko Soga, Kanayo Takahashi, Yumeno Kawamura-Murayama, Hitomi Nishimoto, Yuko Sugiura, Eisei Kondo, Yoshinobu Maeda. Risk factors for oral mucositis in patients after hematopoietic stem cell transplantation under intensive oral care. 2013 MASCC/ISOO Symposium. 2013 年 06 月 27 日 ~ 2013 年 06 月 29 日 , Berlin, Germany

曾我賢彦 . 病院医療における口腔内管理の意義と実際 岡山大学病院を例として . 第 10 回日本口腔ケア学会総会・学術大会 (招待講演) . 2013 年 06 月 22 日 ~ 2013 年 06 月 23 日 , 福岡市

佐藤公磨, 河村麻里, 吉原千暁, 峯柴淳二, 山本直史, 高柴正悟, 曾我賢彦 . 生

体腎移植患者の周術期口腔感染管理を病棟連携にて行った 1 例 . 第 38 回尾三因医学会 . 2013 年 06 月 23 日 ~ 2013 年 06 月 23 日 , 尾道市

曾我賢彦 . がん化学療法・放射線療法時の口腔ケアの意義と実際 . 第 2 回三豊観音寺地区口腔ケアネットワーク研修会 (招待講演) . 2013 年 03 月 23 日 , 観音寺市

曾我賢彦 . 造血幹細胞移植後の口腔粘膜障害好発時期における口腔粘膜上細菌の抗生剤感受性 . 第 35 回日本造血細胞移植学会総会 . 2013 年 03 月 07 日 ~ 2013 年 03 月 09 日 , 金沢市

曾我賢彦 . 医科歯科連携がん医療における口腔管理の意義と実際 岡山大学病院における口腔管理への取り組み . 中国・四国広域がんプロ養成コンソーシアム 第 4 回がん治療認定医 (歯科口腔外科) 養成インテンシブコース (招待講演) . 2012 年 12 月 13 日 , 岡山市

曾我賢彦 . 病院医療における口腔内管理の意義と実際 . 高知大学病院感染対策研修会 (招待講演) . 2012 年 12 月 06 日 , 南国市

奥井明美, 曾我賢彦, 山中玲子, 荅口 進, 森田学 . 口腔粘膜上細菌と心内膜炎原因菌の同一性を遺伝子レベルで検討した一症例 . 第 137 回日本歯科保存学会 2012 年度秋季学術大会 . 2012 年 11 月 22 日 ~ 2012 年 11 月 23 日 , 広島市

曾我賢彦 . 特定機能病院における医科歯科連携の中で果たす歯科医療の役割 . 第 22 回日本歯科医学会総会 . 2012 年 11 月 09 日 ~ 2012 年 11 月 11 日 , 大阪市

曾我賢彦 . 周術期等における口腔内管理の意義と実際 . 平成 24 年度倉敷歯科医師会学術部講演会 (招待講演) . 2012 年 10 月 28 日 , 倉敷市

曾我賢彦 . もしがん患者さんが診療室に来院したら . 平成 24 年度 愛知県歯科衛生士会 研修会 (招待講演) . 2012 年 10 月 21 日 , 名古屋市

②① 曾我賢彦 . 周術期における口腔内管理の意義と実際 . 第 5 回おかやま栄養連携懇話会 (招待講演) . 2012 年 09 月 29 日 , 岡山市

②② 曾我賢彦 . がん医療における口腔内管理の意義と実際 . 第 2 回九州大学病院口腔ケアセミナー (招待講演) . 2012 年 09 月 27 日 , 福岡市

②③ 曾我賢彦 . 周術期における口腔内管理の意義と実際 . 第 2 回 PERIO 人材育成研修センター教育講演会 (招待講演) . 2012 年 09 月 25 日 , 岡山市

②④ 曾我賢彦 . 慢性歯周炎および全身疾患関連歯周炎・白血病を併発した患者に対する歯周治療の一例 . 第 55 回秋季日本歯周病学会学術大会 . 2012 年 09 月 22 日 ~ 2012 年 09 月 23 日 , つくば市

- ②⑤ 曾我賢彦．周術期等における口腔内管理の意義と実際．香川県歯科医師会学術研修会（招待講演）．2012年08月09日，高松市
- ②⑥ 曾我賢彦．岡山大学病院の周術期口腔機能管理の具体的な内容．周術期における口腔機能管理を具体的に考えるシンポジウム（招待講演）．2012年07月22日，岡山市
- ②⑦ 曾我賢彦．卒後臨床研修における多職種連携教育の実践例．第31回日本歯科医学教育学会総会・学術大会（招待講演）．2012年07月21日，岡山市
- ②⑧ 志茂加代子，杉浦裕子，曾我賢彦，山中玲子，吉富愛子，奥井明美，十河京子，緒形孝子，三浦留美，高柴正悟，森田学．医療連携担当歯科衛生士としての活動報告．日本歯周病学会第7回中国地区臨床研修会．2012年07月08日，出雲市
- ②⑨ Ebinuma T, Soga Y, Takashiba S. Prevalence of mecA on oral mucosa in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation. 2012 MASCC/ISOO annual meeting. 2012年06月28日～2012年06月30日，New York, USA
- ③⑩ 曾我賢彦．造血器疾患における口腔ケア．第22回山形造血器疾患研究会春季講演会（招待講演）．2012年06月02日，山形市
- ③⑪ 曾我賢彦．造血幹細胞移植における口腔内管理・ケア．中国中央病院学術講演会（招待講演）．2012年05月25日，福山市
- ③⑫ 曾我賢彦．周術期における口腔管理の重要性．食介護おかやま研究会 第7回総会（招待講演）．2012年05月13日，岡山市

〔図書〕（計0件）

〔産業財産権〕

出願状況（計0件）

取得状況（計0件）

〔その他〕

ホームページ等：なし

6．研究組織

(1)研究代表者

曾我 賢彦 (SOGA, Yoshihiko)

岡山大学・岡山大学病院・准教授

研究者番号：70509489