

平成 22 年 3 月 31 日現在

研究種目：若手研究（スタートアップ）

研究期間：2008～2009

課題番号：20890138

研究課題名（和文）

歯周病等の口腔内感染巣が白血病治療患者の好中球減少性発熱に及ぼす影響

研究課題名（英文） The influences of oral infections such as periodontitis on the febrile neutropenia in patients undergoing leukemia treatment

研究代表者

曾我 賢彦（SOGA YOSHIHIKO）

岡山大学・岡山大学病院・助教

研究者番号：70509489

研究成果の概要（和文）：

造血器腫瘍を中心とした血液疾患患者を対象として、歯周病等の口腔内感染巣が白血病治療患者の好中球減少性発熱に及ぼす影響を明らかにした。具体的には、歯周炎を原因として重度の好中球減少性発熱を発症した患者を対象に、複数回行われた化学療法の中に歯周病治療を行い、その減少をみた症例研究を行った。また、歯周炎のみならず、抗がん剤および放射線治療に伴う口腔粘膜炎の管理についても、感染管理上の重要性を示した。

研究成果の概要（英文）：

We have studied the influences of oral infections such as periodontitis on the febrile neutropenia in patients undergoing leukemia treatment, especially from the typical case periodontal treatment decreased febrile neutropenia. This was published as a case study. Furthermore, we performed the study of the oral mucositis caused by irradiation and chemotherapy, and showed the significances of an infection route.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	1,340,000	402,000	1,742,000
2009年度	1,200,000	360,000	1,560,000
年度			
年度			
年度			
総計	2,540,000	762,000	3,302,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：歯学・歯周治療系歯学

キーワード：好中球減少性発熱，感染管理，歯周病

## 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、歯周病はその代表格である。歯周病を専門とする当科は、血液腫瘍内科とのチーム医療に参画し、白血病治療に際して

口腔感染管理を行っている。その内容は、血液像の回復期に歯周炎をはじめとする口腔内感染源を除去すること、および白血球数低下期の口腔内の感染管理である。

白血病治療を行う血液内科医を悩ませるものとして、好中球減少に伴う発熱（febrile neutropenia）がある。febrile neutropeniaは種々の疾患に随伴して発生するが、血液疾患の治療中はその発生頻度が極めて高い。血液疾患におけるfebrile neutropeniaの特徴は、経過が急激であり、敗血症様の症状を呈しながら原因菌不明例が多いことである。

一方、研究代表者は、日々の診療で、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が減少するケースを経験していた。

歯周病原性細菌に対するIgG抗体価検査は、日々の臨床のみならず、歯周病感染が全身に及ぼす影響をエビデンスとして客観的に発信するにあたって役立つ。

研究代表者らは、これまでに、歯周感染の重症度とメタボリックシンドロームなどの全身疾患との関わりを調べた既報で、歯周病原性細菌に対する血清IgG抗体価を客観的な指標とし、慢性微細炎症である歯周炎がメタボリックシンドロームに悪影響を及ぼす事実を発信してきた（Nishimura F, Iwamoto Y, Soga Y. *Periodontol* 2000. 2007）。

これと同様の手法によって、歯周病原性細菌の抗体価などの客観的な口腔感染の指標と、化学療法時あるいは造血幹細胞移植期のfebrile neutropeniaとの関連を調べることにより、白血病治療患者等、易感染性患者を対象としたときの歯周病由来の感染巣の除去あるいは管理の重要性を示すエビデンスを打ち出すことを考えた。

## 2. 研究の目的

歯周病原性細菌の抗体価などの客観的な口腔感染の指標と、化学療法時あるいは造血幹細胞移植期のfebrile neutropeniaとの関連を調べることにより、白血病治療患者等、易感染性患者を対象としたときの歯周病由来の感染巣の除去あるいは管理の重要性を示すエビデンスを打ち出すこと

## 3. 研究の方法

本院血液・腫瘍内科の全面的な協力を得て、約50名の白血病治療患者を対象とし、歯周病原性細菌に対する血清IgG抗体価などの客観的な口腔感染の指標とfebrile neutropeniaの日数との関連を調べた。

また、これのみならず、白血病治療では抗がん剤および放射線治療が用いられるが、これは重度の口腔粘膜炎を引き起こす副作用も持ち、この口腔内の潰瘍からの感染はこれまで血液内科の感染管理上きわめて厄介な問題であったため、これについても感染管理上の重要性を示すエビデンスを求めた。

## 4. 研究成果

歯周病原性細菌に対するIgG抗体価等の歯周病感染を示す指標や、内科化学療法時のfebrile neutropeniaの日数等のデータの蓄積を行った。得られた結果について解析を行ったが、現有する歯周病原性細菌に対するIgG抗体価の測定系は特異度が高いものの、感度が良好ではなく、そのことが障害となり、残念ながら両者の関連性を示す結果には至らなかった。

一方で、歯周炎を原因として重度のfebrile neutropeniaを発症したと考えられ、複数回行われた化学療法の間歯周病治療を行うことで、その現象が顕著に見られた症例研究を発表した。さらに、白血病治療では抗がん剤お

よび放射線治療が用いられるが、これは重度の口腔粘膜炎を引きおこす副作用も持つ。この口腔内の潰瘍からの感染はこれまで血液内科の感染管理上きわめて厄介な問題であったため、これについても感染管理上の重要性を示すエビデンスを論文の形で発表した。これらは血液内科医から多大な反響を得た。歯科のみならず、医科あるいは看護の分野からの招待講演の依頼が相次いだ。

発表論文および学会等の発表の項に示すように、本研究課題は十分な研究実績を出すことができた。また、その内容を多くの機会でも公表することができた。白血病治療患者等、易感染状態にある患者の口腔内の感染管理の重要性を示し、そのあり方に一石を投じることができた。

## 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)

- ① SUGIURA Y, SOGA Y, YAMABE K et al. Total bacterial counts on oral mucosa after using a commercial saliva substitute in patients undergoing hematopoietic cell transplantation, 査読有, Vol. 18, Issue 3, 2010, 395-398.
- ② TAKAHASHI K, SOGA Y, MURAYAMA Y et al. Oral mucositis in patients receiving reduced-intensity regimens for allogeneic hematopoietic cell transplantation: comparison with conventional regimen, 査読有, Vol. 18, Issue 1, 2010, 115-119.
- ③ SOGA Y, YAMASUJI Y, KUDO C et al. Febrile neutropenia and periodontitis: lessons from a case periodontal treatment in the intervals between chemotherapy cycles for leukemia reduced febrile neutropenia, 査読有, Vol. 17, Issue 5, 2009, 581-587.

[学会発表] (計18件)

- ① 荏田典子, 口腔粘膜障害に抗葉酸代謝拮抗剤(ロイコボリン)を軟膏様にして使用した一症例, 第32回日本造血細胞移植学会総会, 2010/2/20, アクトシティ浜松
- ② 曾我賢彦, 移植と口腔ケア, 第32回日本造血細胞移植学会総会(市民公開講座), 2010/2/20, アクトシティ浜松
- ③ 曾我賢彦, 造血幹細胞移植における口腔ケア—エビデンスに基づいたその意義と実際—, 第32回日本造血細胞移植学会総会(看護教育講演), 2010/2/20, アクトシティ浜松
- ④ 曾我賢彦, がん治療における口腔内管理の意義—医歯看連携が生んだ驚くべき効果の実例から—, 第1回高知口腔ケアフォーラム—がん治療を支える口腔ケア—, 2009/12/12, 高知新聞放送会館
- ⑤ 曾我賢彦, より良い治療とより良い治癒をめざして—歯科医師としてのこれまでの挑戦と今後の課題—, 移植患者の方々への市民公開講座, 2009/11/21, 岡山全日空ホテル
- ⑥ 曾我賢彦, 歯科の生き残りではなくさらなる発展を目指して—がん・周術期の病院医療という見過ごされていた「夢(?)舞台」—平成21年度日本補綴歯科学会関西支部, 中国・四国支部総会ならびに合同学術大会, 2009/11/15, 淡路夢舞台国際会議場
- ⑦ 曾我賢彦, 移植・化学療法の口腔ケア, NPO法人血液情報広場・つばさ岡山フォーラム, 2009/11/8, 岡山市民会館
- ⑧ 曾我賢彦, 入院患者への口腔ケアに対する提言, 公立診療施設看護師等及び国保歯科

部会合同研修会, 2009/11/5, 岡山市・まき  
び会館

- ⑨園井教裕, 歯肉増殖を Myeloperoxidase および CD68 免疫染色で単球性白血病によるものと証明した一症例, 第 2 回日本口腔検査学会総会学術大会, 2009/10/4, 広島大学霞キャンパス
- ⑩曾我賢彦, 造血器悪性疾患治療の口腔内管理に対する提言 —チーム医療の一員として—, 第 2 回岡山造血細胞移植看護交流会, 2009/8/27, 岡山大学病院
- ⑪曾我賢彦, 白血病治療患者の口腔感染対策, 小児白血病カンファレンス in OKAYAMA, 2009/8/1, アークホテル岡山
- ⑫曾我賢彦, 移植・化学療法中の口腔ケア, NPO 法人血液情報広場・つばさ定例フォーラム, 2009/7/25, TKP 三田・田町ビジネスセンター
- ⑬曾我賢彦, 造血器悪性疾患治療の感染管理に対する歯科からの提言 —チーム医療の一員として—, 第 10 回中四国血液内科レジデントカンファレンス, 2009/7/4, 福山ニューキャッスルホテル
- ⑭曾我賢彦, 造血幹細胞移植患者に対する口腔感染対策について, ミニ移植フォーラム, 2009/4/16, JRタワーホテル日航札幌
- ⑮曾我賢彦, 造血幹細胞移植直前から生着までの期間における口腔粘膜上細菌の変化の調査および血液から検出される細菌との比較検討, 第 31 回日本造血細胞移植学会, 2009/2/6, 札幌市
- ⑯曾我賢彦, 易感染性宿主に対する口腔ケアへの取り組み, 第 21 回日本歯科医学会総会, 2009/11/14-16, パシフィコ横浜
- ⑰目黒道生, 易感染性患者の敗血症の原因に根尖性歯周炎が関与することを示唆する 1 例, 第 17 回日本口腔感染症学会総会, 2009/11/8, 神戸市産業振興センター

⑰曾我賢彦, 入院患者に対する口腔ケアの意義と実際, 第 15 回倉敷NST研究会, 2009/10/21, 倉敷アイビースクウェア

⑱園井教裕, 急性骨髄性白血病の歯周病治療における歯周病細菌の血清 IgG 抗体価および細菌 DNA 検査の応用例, 第 1 回日本口腔検査学会総会・学術大会, 2009/8/23, 東京歯科大学

[図書] (計 3 件)

①曾我賢彦 他, 日本看護協会出版会, ナーシング・トゥデイ 総特集 病棟でもココまでできる口腔ケア 実践ガイド, 2009, 10 (6-7, 52-59)

②高柴正悟, 曾我賢彦, 医歯薬出版, デンタルハイジーン別冊歯科衛生士のためのペリオドンタルメディスン, 2009, 6 (90-95)

③西村英紀, 曾我賢彦, 永末書店, ザ・ペリオドントロジー, 2009, 2 (78-79)

## 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・助教

研究者番号: 70509489