

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 9 日現在

機関番号：15301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26462881

研究課題名(和文) 根尖性歯周炎等の口腔内感染巣に由来する「歯性好中球減少性発熱」の概念の確立

研究課題名(英文) Establishment of the concept of "febrile neutropenia caused by odontogenic infection" as periapical periodontitis

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) 3,900,000円

研究成果の概要(和文)：1) 歯性感染と好中球減少性発熱の関連を明らかにした。智歯周囲炎も好中球減少性発熱に関与することが明らかとなった。
2) 濃厚な抗菌剤治療を行っている患者においては口腔粘膜上細菌叢が通常の口腔内細菌叢と全く異なり、口腔粘膜障害は普段想像し得ない菌種の感染門戸になっていることを明らかにした。細菌叢の変化が口腔粘膜障害の増悪に関係し、感染経路が形成されることで好中球減少性発熱を呈する可能性を示唆した。
3) 心内膜炎の一症例を対象に起炎菌と口腔内細菌の同一性について遺伝子レベルで証明した。口腔内感染巣との関連が重要視される感染性心内膜炎を対象にして、口腔内の感染管理の重要性を示す成果を得た。

研究成果の概要(英文)：1) Febrile neutropenia caused by odontogenic infection was identified. Pericoronitis was suspected as the origin of febrile neutropenia, and needs of further study was indicated.

2) The oral mucosal microbiota in cases treated with strong antibiotics, such as glycopeptides, differs from normal. As ulcerative oral mucositis was observed only in unusual mucosal microbiota, it may be associated with progression of oral mucositis. These unexpected bacteria may be involved in the pathophysiology of oral mucositis, and in general infection, including febrile neutropenia, via oral mucositis.

3) The same bacteria isolates were identified in the blood and oral mucosa in a patient with infective endocarditis. This observation suggests that there is a route between the focus of infection with infective endocarditis and the oral cavity.

研究分野：がん口腔支持療法

キーワード：好中球減少性発熱 歯性感染 口腔内感染巣

1. 研究開始当初の背景

がん治療では抗がん剤による化学療法が行われ、抗がん剤の薬種・レジメンによっては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。がん治療を行う腫瘍内科医を悩ませるものとして、骨髄抑制に伴う好中球減少性発熱がある。申請者はこれまで極度の易感染状態を伴う白血病治療患者を対象に口腔内感染巣と好中球減少性発熱との関連を調べてきた。

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、好中球減少性発熱(FN)が減少する症例研究を報告し(Soga Y et al, Support Care Cancer. 2009)、歯周病をはじめとする口腔内感染巣が全身的な感染管理上の問題に与える影響の一端を明らかにしてきた。

申請者はこれらの知見から、現在、歯周病のみならず根尖性歯周炎も、易感染性患者の感染管理上注意を払うに十分値すると考えた。

2. 研究の目的

好中球減少性発熱に根尖性歯周炎をはじめとする歯性感染が占める割合を明らかにすることで、易感染性患者を対象とした歯内療法等の歯科治療の重要性を示すエビデンスを打ち出すとともに、一般に医科で好中球減少性発熱と称される骨髄抑制に伴う発熱について、歯性好中球減少性発熱の概念を追加することが目的である。

3. 研究の方法

1) 根尖性歯周炎をはじめとする歯性感染と febrile neutropenia との関連について、乳がんの術後化学療法：アドリアマイシン(Adriamycin)とシクロホスファミド(Cyclophosphamide)による AC 療法を受けた 60 名を対象とし、歯性好中球減少性発熱の発生頻度を調べた。

2) 化学療法施行中の殺細胞性抗がん剤治療における口腔粘膜障害からの感染についても研究を行った。化学療法施行中の口腔粘膜上細菌叢を明らかにした。

3) がん化学療法のみならず、歯性感染との関連が重要視される感染性心内膜炎も対象として研究を進めた。

4. 研究成果

1) 乳がんの AC 療法を受けた 60 名を対象として調べたところ、7 例で好中球減少性発熱があり、うち 2 例は歯性感染によるとみられるものであった。好中球減少性発熱の発症が

あった。ただ、2 例とも智歯周囲炎によるものであり、根尖性歯周炎によるものではなかった。しかし、歯性感染として智歯周囲炎も好中球減少性発熱に關与することが明らかとなった。

2) 濃厚な抗菌剤治療を行っている患者においては口腔粘膜上細菌叢が通常の口腔内細菌叢と全く異なり、口腔粘膜障害は普段想像し得ない菌種の感染門戸になっていることを明らかにした。-ラクタム-グリコペプチド系抗菌薬併用群の口腔粘膜上細菌叢はキノロンおよび -ラクタム単剤治療群と全く異なり、*Staphylococcus* spp. および *Enterococcus* spp. が同定された。さらに、

-ラクタム-グリコペプチド系抗菌薬併用群の患者の一人においては、比較的近年発見され、細菌の性状及び病原性が明らかとなっていない *Lautropia mirabilis* が細菌叢の主要構成菌となっていた。潰瘍を伴う口腔粘膜障害は -ラクタム-グリコペプチド系抗菌薬併用群のみでみられた。-ラクタム-グリコペプチド系抗菌薬を併用するような強力な抗菌薬治療を受けた造血幹細胞移植患者の口腔粘膜上細菌叢は通常細菌叢と全く異なる。口腔粘膜上細菌叢が通常細菌叢と全く異なる -ラクタム-グリコペプチド系抗菌薬併用群においてのみ潰瘍を伴う口腔粘膜障害がみられたので、細菌叢の変化が口腔粘膜障害の増悪に関係し、感染経路が形成されることで好中球減少性発熱を呈する可能性を示唆した。また、*L. mirabilis* といった性状および病原性が未知である細菌も口腔粘膜障害の重症化の病態に關与し、さらには潰瘍面からの全身的な感染の原因菌となっている可能性を示唆した。

3) 心内膜炎の起炎菌と口腔内細菌の同一性について遺伝子レベルで証明する結果を得た。口腔内感染巣との関連が重要視される感染性心内膜炎を対象にして、口腔内の感染管理の重要性を示す成果を得た。

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 1 件)

Akemi Okui, Yoshihiko Soga, Susumu Kokeyuchi, Motoko Nose, Reiko Yamanaka, Nobuchika Kusano, Manabu Morita. Detection of Identical Isolates of *Enterococcus faecalis* from the Blood and Oral Mucosa in a Patient with Infective Endocarditis. Intern Med. 2015; 54(14): 1809-14. doi: 10.2169/internalmedicine.54.3223. 査読有

〔学会発表〕(計 15 件)

室美里、曾我賢彦、樋口智子、片岡広太、江國大輔、前田嘉信、谷本光音、飯田征二、森田学、造血幹細胞移植患者へのグリコペ

チド系抗菌薬投与と口腔粘膜上細菌叢の変化、第2回日本がん口腔支持療法学会学術大会、2016年12月18日、静岡県立静岡がんセンター研究所（静岡県駿東郡長泉町）

曾我賢彦、病院医療に歯科の専門性はどの役割つか？ がん口腔支持療法を切り口として、第9回日本総合歯科学会 総会・学術大会、2016年11月19日、岡山大学 Junko Fukutake Hall（岡山市）

曾我賢彦、「MASCC/ISOO がん治療に伴う粘膜障害に対するエビデンスに基づいた臨床診療ガイドライン」について、第26回日本口腔内科学会、第29回日本口腔診断学会合同学術大会、2016年9月23日、さん太ホール（岡山市）

曾我賢彦、「MASCC/ISOO がん治療に伴う粘膜障害に対するエビデンスに基づいた臨床診療ガイドライン」の策定過程と概要、第14回日本臨床腫瘍学会学術集会、2016年7月30日、神戸国際会議場（神戸市）

曾我賢彦、がん治療に伴う粘膜障害対策の国際的な潮流 - MASCC/ISOO 粘膜障害対策ガイドライン 2013年改訂版、第1回日本がん口腔支持療法学会学術大会、2016年3月6日、愛知県がんセンター中央病院国際医学交流センター（名古屋市）

室美里、曾我賢彦、片岡広太、江國大輔、飯田征二、森田学、造血幹細胞移植後におこる口腔粘膜上細菌叢の変化 PCR-DGGE法を用いた解析、第38回日本造血細胞移植学会総会、2016年3月5日、名古屋国際会議場（名古屋市）

曾我賢彦、造血幹細胞移植におけるチーム医療 口腔ケア：歯科医の立場から、第38回日本造血細胞移植学会総会、2016年3月5日、名古屋国際会議場（名古屋市）

松田友里、川村夢乃、安岡利香、武田悠理子、三島美鈴、片山朋子、小野佳子、高橋郁名代、曾我賢彦、近藤英生、藤井伸治、前田嘉信、造血細胞移植患者の咽頭痛の発生状況および粘膜障害との関連について、第38回日本造血細胞移植学会総会、2016年3月5日、名古屋国際会議場（名古屋市）

志茂加代子、工藤直英子、曾我賢彦、佐伯恭昌、橋本倫子、高橋郁名代、前田嘉信、三浦留美、岩月啓氏、谷本光音、高柴正悟、造血幹細胞移植期間中に下唇に発症した深在性真菌症に対する多職種連携による対応と経過 - 歯科衛生士の立場から -、第38回日本造血細胞移植学会総会、2016年3月5日、名古屋国際会議場（名古屋市）

Misato Muro, Yoshihiko Soga, Kota Kataoka, Daisuke Ekuni, Seiji Iida, Manabu Morita, Bacterial substitution on the oral mucosa before and after hematopoietic cell transplantation: gene level analysis by PCR-denaturing gradient gel electrophoresis, The 20th Annual Congress of Asia-Pacific Blood and Marrow Transplantation Group, 2015年10月30日

~2015年11月01日、万国津梁館（沖縄県名護市）

曾我賢彦、病院医療における口腔感染管理の意義と実際、第85回日本感染症学会西日本地方会学術集会 / 第58回日本感染症学会中日本地方会学術集会 / 第63回日本化学療法学会西日本支部総会、2015年10月17日、奈良春日野国際フォーラム 薨~I・RA・KA~（奈良市）

Yoshihiko SOGA, Antimicrobial Resistance. MASCC/ISOO Continuing Education (CE) Course, MASCC/ISOO 2016 Annual Meeting, 2015年6月27日, Bella Center（デンマーク国コペンハーゲン）

Yoshihiko SOGA, Advancing hospital medicine with dentistry: activities of dental staff, including dental hygienists, at Okayama University Hospital, International Conference: Outcomes Research and Translational Medicine in Oral Health Care, Taipei Medical University, 2015年5月17日、台北医学大学口腔医学院（台湾、台北）

曾我賢彦、がん患者に歯科の専門性はどのように役立つか？ がん支持療法としての口腔内管理の意義と実際、信州大学がん患者等歯科医療連携講習会、2015年4月5日、信州大学（長野県松本市）

峠亜也香、佐藤公磨、藤井友利江、宮岡満奈、向井麻里子、兒玉由佳、竹本奈奈、曾我賢彦、高柴正悟、慢性歯周炎に罹患した生体腎移植患者の周術期口腔感染管理を病病連携で行った症例、第57回秋季日本歯周病学会学術大会、2014年10月19日、神戸国際会議場（神戸市）

〔図書〕(計2件)

曾我賢彦、文光堂、がん患者の口腔マネジメントテキスト . がん患者に対する歯科支持療法 2 . がん薬物療法の歯科支持療法 B . 造血幹細胞移植、2016、114-123

曾我賢彦、一世出版、多職種共同チーム先制医療での口腔ケアFAQ50 第9章 血液がん患者の口腔ケアのポイントを教えてください、2016、120-121

〔産業財産権〕

なし

〔その他〕

なし

6 . 研究組織

(1)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

(2)研究分担者

なし

(3)連携研究者

前田 嘉信 (MAEDA, Yoshinobu)
岡山大学・大学病院・講師
研究者番号：60403474

(4)研究協力者

室 美里 (MURO, Misato)
樋口 智子 (HIGUCHI, Tomoko)
奥井 明美 (OKUI, Akemi)
片岡 広太 (KATAOKA, Kota)
江國 大輔 (EKUNI, Daisuke)
谷本 光音 (TANIMOTO, Mitsune)
飯田 征二 (IIDA, Seiji)
森田 学 (MORITA, Manabu)
松田 友里 (MATSUDA, Yuri)
川村 夢乃 (KAWAMURA, Yumeno)
安岡 利香 (Yasuoka, Rika)
武田 悠理子 (TAKEDA, Yuriko)
三島 美鈴 (MISHIMA, Misuzu)
片山 朋子 (KATAYAMA, Tomoko)
小野 佳子 (ONO Yoshiko)
高橋 郁名代 (TAKAHASHI, Kanayo)
近藤 英生 (KONDO, Eisei)
藤井 伸治 (FUJII, Nobuharu)
峠 亜也香 (TAO, Ayaka)
佐藤 公麿 (SATO, Takamaro)
藤井 友利江 (FUJII, Yurie)
宮岡 満奈 (MIYAKA, Mana)
向井 麻里子 (MUKAI, Mariko)
兒玉 由佳 (KODAMA, Yuka)
竹本 奈奈 (TAKEMORO, Nana)
高柴 正悟 (TAKASHIBA, Shogo)
森 毅彦 (MORI, Takehiko)
細川 亮一 (HOSOKAWA, Ryoichi)
那須 淳一郎 (NASU, Junichiro)
松原 稔 (MATSUBARA, Minoru)
三浦 公 (MIURA Ko)
神崎 洋光 (KANZAKI Hiromitsu)
岡田 裕之 (OKADA Hiroyuki)
山本 和秀 (YAMAMOTO Kazuhide)
杉浦 裕子 (SUGIURA Yuko)