様　式　Ｃ－１９、Ｆ－１９－１、Ｚ－１９　（共通）

科学研究費助成事業　　研究成果報告書

令和　５ 年　６ 月　７ 日現在

機関番号：１５３０１
研究種目：基盤研究(C)（一般）
研究期間：2018～2022
課題番号：１８Ｋ０９５７４

研究課題名（和文）がん化学療法中の好中球減少性発熱と歯内・歯周感染の関連の実証および治療効果の発信

研究課題名（英文）Association between febrile neutropenia and periodonntal infection - evidence and practice

研究代表者
曽我　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）　　3,400,000円

研究成果の概要（和文）：乳癌の術前あるいは術後化学療法として、ドキソルビシン（アドリアマイシン）とシクロフォスファミドを用いた治療（AC療法）を受けた患者を対象とし、45名の患者に対して行われた、201回の化学療法を対象として、発熱性好中球減少症の発症の有無、そして発症した際に歯性感染症の関与が疑われるかについて、診療情報から後向き調査研究を行った。
対象とした45名の患者のうち、3名の患者において、口腔感染症の関与が疑われ、その口腔感染症の種類は、根尖性歯周炎、智歯周囲炎、そして口腔粘膜炎が１名であった。歯周病を原因とするものがなかった。智歯周囲炎についても発熱性好中球減少症の原因として念頭に置く必要性を示唆した。

研究成果の学術的意義や社会的意義
乳癌のドキソルビシン（アドリアマイシン）とシクロフォスファミドを用いた治療（AC療法）を例として、発熱性好中球減少症の原因として口腔感染症を念頭に置く必要性、そして、可能であれば実施前に、あるいは実施中の血球数が相応にある時期に必要な歯科治療を行っておくことの重要性を示唆した。
がん治療における感染管理として、発熱性好中球減少症を切り口とし、口腔感染管理の重要性を示した。このことは、がんに罹患する方々がより質の高いがん治療を享受でき、ひいては担がん状態で人生の最後を過ごす方が多い日本における健康寿命の延伸につながる。

研究成果の概要（英文）：A retrospective survey study of 201 chemotherapy treatments with doxorubicin (adriamycin) and cyclophosphamide (AC therapy) as preoperative or postoperative chemotherapy for breast cancer was conducted on 45 patients to determine whether febrile neutropenia developed. Furthermore, involvment of dental infection was also detarmined.
Of the 45 patients included in the study, involvement of oral infection was suspected in three patients. The kinds of oral infection was periapical periodontitis, pericoronitis, and oral mucositis. None was caused by periodontal disease. We suggested that pericoronitis should be kept in mind as a cause of febrile neutropenia.

研究分野：がん口腔支持療法

キーワード：口腔感染症　発熱性好中球減少症

※科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

様　式　Ｃ－１９、Ｆ－１９－１、Ｚ－１９（共通）

１．研究開始当初の背景

研究開始当初から現在に至るまで、歯周病をはじめとする歯性慢性感染と全身疾患・全身状態との関連は注目され続けている。歯周病と全身疾患・全身状態との関連に関する学問領域は Periodontal Medicine（歯周医学）とよばれているが、歯内感染等、他の口腔感染症も同様の影響を及ぼし得るものと予想された。細菌感染症の観点や、微細慢性炎症巣という観点から、多くの科学者が基礎研究・疫学研究を精力的に展開しており、現在もなされている。歯周病と各種の全身疾患・全身状態との関連について継続的かつ精力的に研究がなされ、歯周病と糖尿病, 早産・低体重児出産、心血管系疾患に及ぼす影響、骨粗鬆症および誤嚥性肺炎との関連についての理解が深まり、得られた研究成果をベースにした医科－歯科の連携が推進され、よりよい医療が国民に提供される素地が形成されつつあった。

歯性慢性感染が関連する疾患として対象とされてきた全身疾患が生活習慣病を主とする一方, 本邦では 2 人に１人が生涯でがんを経験し，3 人に 1 人ががんで亡くなる世の中となっており, 全てのがん患者の苦痛の軽減と療養生活の質の維持向上が課題となっている。

がん治療を行う腫瘍医を悩ませるものとして, 骨髄抑制に伴う発熱性好中球減少症（febrile neutropenia）（引用文献①）がある（図１）。発熱性好中球減少症は敗血症様の症状を呈し，時に致死的な転機を辿ることもある。申請者は本研究開始に至るまで、極度の易感染状態を伴う白血病治療患者をモデルとし、口腔内感染巣と発熱性好中球減少症との関連を調べてきた。この研究は研究開始時点において症例研究のレベルにとどまっていた。一方で、日常臨床において歯性慢性感染を原因とすると思われる発熱性好中球減少症を頻繁に経験していた。

図１．好中球減少期の発熱(febrile neutropenia)の定義

厚生労働省が所管する「がん対策推進総合研究推進事業（がん政策研究推進事業）」は、平成 26 年度からの「新たながん研究戦略」に基づき、全てのがん患者の苦痛の軽減と療養生活の質の維持向上を目的とする研究事業及びその推進事業を展開していた。研究開始前数年間の中医協の資料においてはがん患者を対象とした医科－歯科連携の推進がテーマとなっており、この背景の一つにはがん患者に特有の口腔内有害事象に対する対応の必要性があった。

このような背景にかかわらず、がん患者を対象とした歯内・歯周感染の治療の重要性を示す論拠は少なく、一般にこのような歯科治療が普及しているとも言えない状況であった。

がん治療における感染管理として、発熱性好中球減少症を切り口とし、歯内・歯周治療の重要性を論拠をもって示し、発信できれば, がんに罹患する方々はより質の高いがん治療を享受でき, ひいては担がん状態で人生の最後を過ごす方が多い日本における健康寿命の延伸につながるのではないか―。これが本研究課題の核心をなす学術的「問い」であった。

２．研究の目的

研究の目的は、臨床腫瘍学で一般に発熱性好中球減少症と称され、致死的な経過を辿る骨髄抑制に伴う全身感染の対策として、歯内・歯周疾患の原因菌が発熱性好中球減少症の原因となっていることを示し、治療戦略およびその効果を明らかにすることであった。

３．研究の方法

全身状態が比較的保たれており、手術前後に比較的定型的かつ骨髄抑制を伴い発熱性好中球減少症が副作用として知られる化学療法レジメンを対象とすることとした。検討した結果、乳癌の術前あるいは術後化学療法として、ドキソルビシン（アドリアマイシン）とシクロフォスファミドを用いた治療（AC 療法）を受けた患者を対象とすることとした。AC 療法は乳癌の患者に対して行う標準的な化学療法の一つであり、術前化学療法・術後補助化学療法のいずれにも使用される。通常、3 週ごとに通常 4 回の点滴（4 サイクル）が行われる。

当院の 45 名の患者に対して行われた、201 回の化学療法を対象として、発熱性好中球減少症の発症の有無、そして発症した際に歯性感染症の関与が疑われるかについて、診療情報から後向き調査研究を行った。なお、本研究は岡山大学倫理審査委員会の審査・承認（研 2004-035）を受けた上で実施した。

４．研究成果

調査結果は以下の通りであった。

⑴　発熱性好中球減少症の発症頻度（患者数比）

対象とした 45 名の患者のうち、12 名が発熱性好中球減少症を来していた。患者数比における発熱性好中球減少症の発症頻度は 26.7%であった。

⑵　発熱性好中球減少症の発症頻度（化学療法回数比）

対象とした総計 201 回の化学療法のうち、22 回で発熱性好中球減少症の発症があった。化学療法回数比における発熱性好中球減少症の発症頻度は 10.9%であった。

⑶　口腔感染症の関与が強く疑われる発熱性好中球減少症の発症頻度（患者数比）

12 名の発熱性好中球減少症を発症した患者のうち、3 名の患者において、口腔感染症の関与が疑われた。発熱性好中球減少症全体に占める口腔感染症の関与が疑われたものの割合は 25%であり、対象患者全体に占める口腔感染症の関与が疑われた発熱性好中球減少症の発症頻度は 6.7%であった。

⑷　口腔感染症の関与が強く疑われる発熱性好中球減少症の発症頻度（化学療法回数比）

22 回の発熱性好中球減少症のうち、4 回において、口腔感染症の関与が疑われた。発熱性好中球減少症全体に占める口腔感染症の関与が疑われたものの割合は 18.1%であり、対象とした化学療法施行回数全体に占める口腔感染症の関与が疑われた発熱性好中球減少症の発症頻度は 2.0%であった。

⑸　発熱性好中球減少症への関与が強く疑われた口腔感染症の種類

上述の通り、3 名の患者において、口腔感染症の関与が疑われ、その口腔感染症の種類は、根尖性歯周炎が１名、智歯周囲炎が１名、口腔粘膜炎が１名であった。

日本臨床腫瘍学会の発熱性好中球減少症（FN）診療ガイドライン（引用文献②）は Biganzoli らの報告（引用文献③）を引用し、AC 療法における発熱性好中球減少症の頻度を 9%としている。一方で、本研究の対象患者の発熱性好中球減少症の発症頻度は 26.7%と高かった。期せずして、今回の研究は、欧米の報告と比較して、日本において AC 療法による発熱性好中球減少は欧米より高頻度に起こっていることを示唆する結果を得た。

そして、発熱性好中球減少症全体に占める口腔感染症の関与が疑われた割合は 25%であり、口腔感染症が相応に原因となり得ることを示している。一方で、想定していたほどの割合ではなかった結果、n 数が少ないため、この割合の解釈は慎重に行う必要があると考えられた。なお、対象患者全体に占める口腔感染症の関与が疑われた発熱性好中球減少症の発症頻度は 6.7%であった。このことについても、n 数の少なさから解釈は慎重であるべきだが、発熱性好中球減少症の原因として口腔感染症を念頭に置く必要性、そして、可能であれば実施前に、あるいは実施中の血球数が相応にある時期に必要な歯科治療を行っておくことの重要性を示唆している。

なお、発熱性好中球減少症への関与が強く疑われた口腔感染症の種類は予想に反し歯周病を原因とするものがなく、根尖性歯周炎が１名、智歯周囲炎が１名、そして口腔粘膜炎からの感染が１名であった。智歯周囲炎は率直なところ研究開始時点であまり念頭になかったが、当該症例では抜歯後に発熱性好中球減少が起こらなくなった経過を辿っており、智歯周囲炎についても発熱性好中球減少症の原因として念頭に置く必要性が示唆された。

n 数が限られたことは、新型コロナウイルス感染症の蔓延により、想定外に研究に割ける時間が少なくなったことが大きな理由であった。新型コロナウイルス感染症に対する業務負担が想定外に多くなり、研究の進捗が妨げられた。研究期間の延長措置の承認を受け、現段階における総括を行い、本科学研究費補助金事業としての報告とするが、今回得られた結果は引き続き今後の研究に役立つ。乳癌の術前後化学療法の観点からは、近年、AC 療法からパクリタキセルとカルボプラチンを用いた治療（TC 療法）が主流になっており、日本臨床腫瘍学会の発熱性好中球減少症（FN）診療ガイドライン（引用文献②）は Kosaka らの報告（引用文献④）を引用し、発熱性好中球減少症の頻度を 68.8%としている。

今後は AC 療法における調査研究を引き続き行うとともに、TC 療法との比較研究も予定する。

なお、本研究課題の遂行に当たっては、本研究内容等を含む医科歯科連携の重要性を示す論文、学会発表、ならびに図書（教科書含む）による発信も行った。

＜引用文献＞

① Masaoka T. Evidence-based recommendations for antimicrobial use in febrile neutropenia in Japan: executive summary. Clin Infect Dis. 2004 Jul 15;39 Suppl 1:S49-52. doi: 10.1086/383054. PMID: 15250021.

② 日本臨床腫瘍学会，"発熱性好中球減少症（FN）診療ガイドライン"，南江堂，東京，2012，pp 29-31.

③ Biganzoli L, Cufer T, Bruning P, Coleman R, Duchateau L, Calvert AH, Gamucci T, Twelves C, Fargeot P, Epelbaum R, Lohrisch C, Piccart MJ. Doxorubicin and paclitaxel versus doxorubicin and cyclophosphamide as first-line chemotherapy in metastatic breast cancer: The European Organization for Research and Treatment of Cancer 10961 Multicenter Phase III Trial. J Clin Oncol. 2002 Jul 15;20(14):3114-21. doi: 10.1200/JCO.2002.11.005. PMID: 12118025.

④ Kosaka Y, Rai Y, Masuda N, Takano T, Saeki T, Nakamura S, Shimazaki R, Ito Y, Tokuda Y, Tamura K. Phase III placebo-controlled, double-blind, randomized trial of pegfilgrastim to reduce the risk of febrile neutropenia in breast cancer patients receiving docetaxel/cyclophosphamide chemotherapy. Support Care Cancer. 2015 Apr;23(4):1137-43. doi: 10.1007/s00520-014-2597-1. Epub 2015 Jan 10. PMID:

25576433; PMCID: PMC4381099.

５．主な発表論文等

〔雑誌論文〕　計2件（うち査読付論文　2件／うち国際共著　0件／うちオープンアクセス　0件）

１．著者名 Soga Yoshihiko、Shirakawa Yasuhiro、Fujiwara Toshiyoshi、Ashiwa Takako、Morimatsu Hiroshi	４．巻 6
２．論文標題 Recent Changes and Improvements in Multidisciplinary Perioperative Management From a Nutritional Perspective: Dental Specialty Should Be Considered Important	５．発行年 2019年
３．雑誌名 Current Oral Health Reports	６．最初と最後の頁 70～75
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s40496-019-0217-3	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 －

１．著者名 Soga Yoshihiko、Shirakawa Yasuhiro、Fujiwara Toshiyoshi、Ashiwa Takako、Morimatsu Hiroshi	４．巻 6
２．論文標題 Recent Changes and Improvements in Multidisciplinary Perioperative Management From a Nutritional Perspective: Dental Specialty Should Be Considered Important	５．発行年 2019年
３．雑誌名 Current Oral Health Reports	６．最初と最後の頁 70～75
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s40496-019-0217-3	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 －

〔学会発表〕　計25件（うち招待講演　6件／うち国際学会　2件）

１．発表者名 Nakagawa M, Muro M, Sato A, Kishimoto-Higuchi T, Sugiura Y, Miuchi C, Sada H, Nishimori H, Maeda Y, Soga Y
２．発表標題 The power of oral cryotherapy for oral mucositis in hematopoietic stem cell transplantation with melphalan conditioning under intensive basic oral care
３．学会等名 Multinational Association of Supportive Care in Cancer/ International Society of Oral Oncology 2021 International Symposium（国際学会）
４．発表年 2021年

１．発表者名 佐藤あやめ，中山真彰，藤井伸治，松岡賢市，前田嘉信，和田崇之，曽我賢彦，大原直也
２．発表標題 Lautropia mirabilisの分離・培養および検出法の確立と分離株の薬剤感受性に関する解析
３．学会等名 第95回日本細菌学会総会
４．発表年 2022年

１．発表者名 曽我賢彦
２．発表標題 がん患者を口腔から支援するためのサイエンスとアート
３．学会等名 緩和・支持・心のケア 合同学術大会２０２０（第５回日本がんサポーティブケア学会学術集会、第33回日本サイコオンコロジー学会総会、第25回日本緩和医療学会学術大会）（招待講演）
４．発表年 2020年

１．発表者名 高馬由季子，杉浦裕子，山中玲子，森貴幸，千神八重子，中田靖章，藤田佑貴，曽我賢彦，田端雅弘
２．発表標題 口蓋隆起部に顎骨壊死を起こしたデノスマブ投与患者の口腔衛生管理の経験
３．学会等名 日本歯科衛生学会第１５回学術大会
４．発表年 2020年

１．発表者名 高橋麻里子，花岡愛弓，高坂由紀奈，小倉早妃，三浦留美，吉冨愛子，内田悠理香，曽我賢彦，白川靖博，森松博史
２．発表標題 食道癌治療の術前準備として歯科衛生士が行う口腔衛生管理が術後合併症予防に貢献できた一症例
３．学会等名 日本歯科衛生学会第１５回学術大会
４．発表年 2020年

１．発表者名 小倉早妃，花岡愛弓，三浦留美，木口隆，吉冨愛子，山中玲子，曽我賢彦
２．発表標題 医科歯科連携による口腔衛生管理が中毒性表皮壊死症患者の合併症予防に効果的であった一症例
３．学会等名 日本歯科衛生学会第１５回学術大会
４．発表年 2020年

１．発表者名 曽我賢彦
２．発表標題 メルファランを用いる造血細胞移植で口腔クライオセラピーが口腔粘膜炎に与える影響
３．学会等名 第42回日本造血細胞移植学会総会（招待講演）
４．発表年 2020年

１．発表者名 中川美緒，室美里，佐藤あやめ，岸本智子，杉浦裕子，　海内千春，佐田光，西森久和，前田嘉信，曽我賢彦
２．発表標題 メルファランを用いる造血細胞移植で口腔クライオセラピーが口腔粘膜炎に与える影響
３．学会等名 第42回日本造血細胞移植学会総会
４．発表年 2020年

１．発表者名 佐藤あやめ、中山真彰、中川美緒、小﨑弘貴、室美里、曽我賢彦、大原直也
２．発表標題 Lautropia mirabilisの簡便な検出法と分離法確立の試み
３．学会等名 第72回日本細菌学会中国・四国支部総会
４．発表年 2019年

１．発表者名 佐藤あやめ、中山真彰、中川美緒、小﨑弘貴、室美里、大原直也、曽我賢彦
２．発表標題 健常者口腔内からのLautropia mirabilisの分離とL. mirabilis検出方法の確立
３．学会等名 第40回岡山歯学会学術集会
４．発表年 2019年

１．発表者名 Aiko Yoshitomi, Misato Muro, Yoshihiko Soga
２．発表標題 Sensitivity and specificity of the question “Do you have concerns with your mouth when undergoing surgery?” for perioperative patients with cancer
３．学会等名 2019 MASCC/ISOO Annual Meeting（国際学会）
４．発表年 2019年

１．発表者名 吉冨愛子、室美里、曽我賢彦
２．発表標題 「手術を受けるにあたって，お口で気になることはありますか？」の質問の感度・特異度
３．学会等名 日本がん口腔支持療法学会第5回学術大会
４．発表年 2019年

１．発表者名 小﨑弘貴、大橋圭明、木浦勝行、曽我賢彦
２．発表標題 Atezolizumab投与期間中に白色の変化を伴う粘膜炎を呈した1症例
３．学会等名 日本がん口腔支持療法学会第5回学術大会
４．発表年 2019年

１．発表者名 中川美緒、室美里、佐藤あやめ、岸本智子、杉浦裕子、海内千春、佐田光、西森久和、前田嘉信、曽我賢彦
２．発表標題 メルファランを用いる造血細胞移植で 口腔クライオセラピーが口腔粘膜炎に与える影響
３．学会等名 日本がん口腔支持療法学会第5回学術大会
４．発表年 2019年

１．発表者名 内田悠理香、高坂由紀奈、田尻絢子、村田尚道、曽我賢彦
２．発表標題 術後肺炎の予防に重点を置いて口腔機能管理を行った肺癌患者の一例
３．学会等名 日本がん口腔支持療法学会第5回学術大会
４．発表年 2019年

１．発表者名 曽我賢彦
２．発表標題 口腔粘膜保護剤と口腔ケアについて
３．学会等名 第4回日本がんサポーティブケア学会学術集会（招待講演）
４．発表年 2019年

１．発表者名 杉浦裕子，三浦留美，畑中加珠 ，曽我賢彦，田端雅弘
２．発表標題 病診連携のもと病院歯科衛生士が化学療法中のがん患者と口腔セルフケアの継続を目指した症例
３．学会等名 第14回日本歯科衛生学会
４．発表年 2019年

１．発表者名 小倉早妃、花岡愛弓、高坂由紀奈、三浦留美、吉冨愛子、山中玲子、曽我賢彦、白川靖博、森松博史
２．発表標題 食道癌術前補助化学療法中のセルフケアの確立に難渋した一症例
３．学会等名 第14回日本歯科衛生学会
４．発表年 2019年

１．発表者名 大森裕子，花岡愛弓，高坂由紀奈，三浦留美，佐藤あやめ，　吉冨愛子，山中玲子，曽我賢彦，白川靖博，森松博史
２．発表標題 食道癌周術期患者の口腔衛生状態を改善させ術後肺炎予防に貢献した一症例
３．学会等名 第14回日本歯科衛生学会
４．発表年 2019年

１．発表者名 高坂由紀奈、花岡愛弓、三浦留美、山中玲子、吉冨愛子、曽我賢彦、白川靖博、森松博史
２．発表標題 食道癌術前化学療法中の口腔衛生管理が口腔粘膜炎の重症化を防ぎ歯科治療遂行に貢献した一症例
３．学会等名 第14回日本歯科衛生学会
４．発表年 2019年

１．発表者名 曽我賢彦
２．発表標題 がん口腔支持療法の現状とこれから
３．学会等名 東北次世代がんプロフェッショナル養成事業平成30年度口腔支持療法研修コース・インテンシブコース（招待講演）
４．発表年 2019年

１．発表者名 曽我賢彦
２．発表標題 歯科衛生士が広げる医療の幅
３．学会等名 第11回周術期口腔機能管理勉強会（招待講演）
４．発表年 2018年

１．発表者名 曽我賢彦
２．発表標題 がん化学療法における口腔粘膜炎対策の意義と実際
３．学会等名 第28回日本医療薬学会年会（招待講演）
４．発表年 2018年

１．発表者名 花岡愛弓，三浦留美，山中玲子，曽我賢彦，足羽孝子，森松博史
２．発表標題 周術期における歯科衛生士の口腔衛生管理は食道癌患者の術後肺炎予防に有効である
３．学会等名 日本がん口腔支持療法学会第4回学術大会
４．発表年 2018年

１．発表者名 花岡愛弓，小倉早妃，山中玲子，曽我賢彦，大河知世，大藤剛宏
２．発表標題 歯科衛生士による口腔衛生管理が生体肺移植後の合併症予防に貢献できた一症例
３．学会等名 日本歯科衛生学会第13回学術大会
４．発表年 2018年

〔図書〕　計2件

１．著者名 曽我賢彦	４．発行年 2021年
２．出版社 南江堂	５．総ページ数 7
３．書名 造血細胞移植看護基礎テキスト　第４章 合併症予防と看護 ４．支持的ケア A.口腔ケア	

１．著者名 監修：宮脇修一、中尾眞二　編集：清井仁、宮本敏浩　執筆：曽我賢彦、他50名	４．発行年 2020年
２．出版社 南江堂	５．総ページ数 366
３．書名 白血病治療マニュアル（改訂第4版）	

〔産業財産権〕

〔その他〕

Systematic review: To manage oral mucositis
https://www.mascc.org/mucositis-guidelines

６．研究組織

	氏名 （ローマ字氏名） （研究者番号）	所属研究機関・部局・職 （機関番号）	備考

７．科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕　計0件

８．本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関