

2021年12月8日

新潟大学

造血幹細胞移植時の集中的口腔ケアの 重要性を明らかに

－ 好中球生着後の血流感染症を軽減する －

新潟大学医学部血液・内分泌・代謝内科学教室(曾根博仁教授)の諏訪部達也医師、布施香子助教、増子正義病院教授らの研究チームは、同大学歯学部顎顔面放射線学分野の勝良剛詞病院准教授との共同研究で、歯科専門チームによる集中的口腔ケアに同種造血幹細胞移植^{注1}時の血流感染^{注2}を減少させる効果があることを示しました。これにより、新潟大学医学部歯学部総合病院の特徴の一つである緊密な医科歯科連携が造血幹細胞移植領域においても重要であることが明らかにされました。

【本研究成果のポイント】

- 主に血液疾患に対して同種造血幹細胞移植が行われますが、一時的免疫低下による重篤な感染症；血流感染が問題となり、時に命の危険も生じます。
- 歯科専門チームによる定期的・集中的口腔ケアを受けた患者さんでは、好中球が回復した後の血流感染発生率は約3分の1に低下していました。
- この研究は造血幹細胞移植領域における医科歯科連携の重要性を示しています。

1. 研究の背景

医療技術の進歩により過去 20 年で同種造血幹細胞移植の安全性は高まったものの、時に命の危険を生じる合併症がいくつかあります。移植後の非再発死亡^{注3}は約 20%とされ、その半分は感染症であり、解決されるべき課題となっています。中でも血流感染は生命を脅かす重篤な感染症で、血液の中に細菌が入り、血中で増殖している状態です。移植時の中心静脈カテーテル^{注4}留置や口腔粘膜障害が原因になりやすく、皮膚や口腔粘膜から細菌（最多はコアグラージェ陰性ブドウ球菌：CoNS^{注5}）が血液の中に入り込み、血流感染を引き起こします。血流感染は好中球減少期のみならず、好中球回復後にも発生しますがそのリスク要因はよくわかっていませんでした。

口腔粘膜障害によって食事摂取が不十分であると中心静脈カテーテルの使用期間も長期化し、血流感染のリスクを上げることがあります。同種造血幹細胞移植時の中心静脈カテーテル挿入は治療継続のために必要な処置であり、また、口腔粘膜障害は、軽症を含めれば、ほぼすべての移植患者さんに起こるありふれた合併症です。つまり、同種造血幹細胞移植は元々血流感染のリスクが高い治療と言えます。これまで集中的口腔ケアによって化学療法や移植時の口腔粘膜障害が軽減できることは知られていましたが、移植後の血流感染の減少効果はよくわかっていませんでした。

II. 研究の概要

今回本研究チームは、集中的口腔ケアと血流感染発生率の因果関係を明らかにするために、新潟大学医歯学総合病院で行われた同種造血幹細胞移植の患者さんの診療経過をさかのぼって調べる後方視的解析を行いました。この研究は 2006 年から 2017 年に移植を受けた患者さんを対象としています。

●口腔ケアの内容

全ての患者さんは移植前に歯科検診と必要な治療とブラッシング指導を受けています。

セルフケア群は 1 日 2 回以上の歯磨き、消毒薬による含嗽を 1 日 3-5 回行い、歯科チームによる集中ケア群では、これらに加えて、移植の 7 日前から週 1-3 回、1 回あたり 15 分の歯科専門チームによる口腔内の診察と洗浄を行っていました。

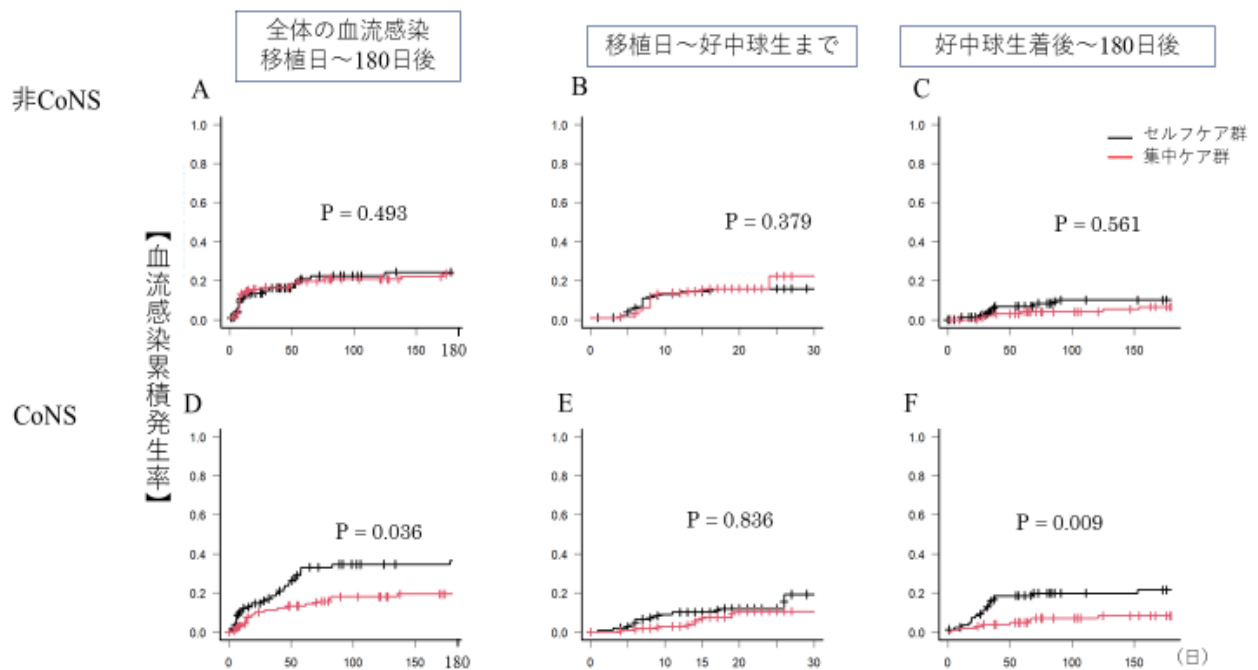
III. 研究の成果

解析可能な同種造血幹細胞移植は 206 件で、移植後 180 日までの全期間および好中球生着^{注 6}の前と後に分けた場合の血流感染の発生率、起因菌の種類を解析しました。全体の血流感染の発生率は 44.3%、好中球生着の前 30.7%、後 21.1%でした。最多の起因菌はいずれも CoNS で、それぞれ 43.3%、35.7%、54.0%でした。口腔ケアの違いとして、歯科専門チームによる集中ケア群と自分で行うセルフケア群を比較したところ、好中球生着前の血流感染に違いはありませんでしたが、集中的口腔ケアを受けた患者さんでは、好中球生着後の血流感染、特に CoNS 感染が著減（8.3% 対 21.5%、セルフケア群、図の F のグラフ）していました。中心静脈カテーテルの留置期間や病気の状態、移植方法の違いなどを考慮した場合でも、集中的ケアは好中球生着後の血流感染を低下させる因子でした。今回の本研究チームの解析によって、同種造血幹細胞移植における集中的口腔ケアの具体的な効果を明らかにすることができました。

IV. 今後の展開

新潟大学医歯学総合病院のグランドデザインにある「患者さんにやさしい高度医療の実践」に則り、より安全性が高く、患者さんの身体的負担を軽減する移植療法を多職種連携により実現していきます。

(図) 非CoNSとCoNSの血流感染の発生率：集中ケア群（赤）のセルフケア群（黒）比較



CoNS：コアグラージェ陰性ブドウ球菌

V. 研究成果の公表

本研究成果は、supportive care in cancer (IF 3.603) 2022年1月号に掲載されました。

論文タイトル：Intensive oral care can reduce bloodstream infection with coagulase-negative staphylococci after neutrophil engraftment in allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation

著者：Tatsuya Suwabe, Kyoko Fuse, Kouji Katsura, Marie Soga, Takayuki Katagiri, Yasuhiko Shibasaki, Miwako Narita, Hirohito Sone, Masayoshi Masuko

DOI: 10.1007/s00520-021-06447-8

【用語解説】

注1：同種造血幹細胞移植

造血幹細胞は骨髄の中で全ての血球を作り出す源となる細胞です。ドナーさんから採取した造血幹細胞を抗がん剤などで治療した後の患者さんに移植、病気を治すために行うのが、同種造血幹細胞移植です。血液疾患のほか、一部の先天性疾患でも行われることがあります。一時的に高度な免疫不全の状態になります。

注 2：血流感染

感染症のうち、血液の細菌培養が陽性であること。菌血症。

注 3：非再発死亡

移植の理由となった病気以外の原因で起こる死亡。主に移植合併症による死亡になります。不慮の事故や別の病気に起因するものも含まれます。

注 4：中心静脈カテーテル

点滴治療のために鎖骨下、頸部、大腿などの太めの静脈から 15-30cm のカテーテルを挿入することがあり、カテーテルの先端は心臓近くの太い静脈（中心静脈）に達します。このようなカテーテルのことを言います。

注 5：コアグラゼ陰性ブドウ球菌

皮膚常在菌の大部分を占める弱毒菌で、通常は問題になりません。皮膚バリアが破綻するような状況；傷、粘膜障害、中心静脈カテーテル等、で血流感染の原因になることがあります。

注 6：好中球生着

免疫を担う白血球のうち好中球は体内で最も多い細胞ですが、移植後に一旦ゼロになり、ドナーの造血が始まると再度増加します。好中球が 3 日間連続して 500 個/ μ L を越え、安定した造血を認めることを好中球生着と定義します。移植が成功したかどうかの目安です。

本件に関するお問い合わせ先

新潟大学医学部血液・内分泌・代謝内科学教室/

新潟大学医歯学総合病院 高密度無菌治療部

病院教授 増子正義（ますこ まさよし）

E-mail：mmasuko@med.niigata-u.ac.jp

助教 布施香子（ふせ きょうこ）

E-mail：kyo-fuse@med.niigata-u.ac.jp