

造血幹細胞移植前に行う口腔ケアの感染防止効果に関する文献検討

櫻田直也¹ 西岡みどり² 網中眞由美² 平松玉江³

1 国立看護大学校研究課程部前期課程 / 国立がん研究センター中央病院

2 国立看護大学校 3 国立がん研究センター中央病院

nishiokam@adm.ncn.ac.jp

Efficacy of oral care before hematopoietic stem cell transplantation for preventing infections: A review

Naoya Sakurada¹ Midori Nishioka² Mayumi Aminaka² Tamae Hiramatsu³

1 National College of Nursing, Japan/ National Cancer Center Hospital

2 National College of Nursing, Japan

3 National Cancer Center Hospital

【Abstract】 Background: Oral adverse events that frequently occur in hematopoietic stem cell transplantation can become a portal of entry for intraoral microorganisms. However, no comprehensive review of the literature regarding the efficacy of oral care in preventing infection after transplantation has been conducted. **Purpose:** This study aimed to clarify the infection prevention effects of oral care performed before hematopoietic stem cell transplantation. **Methods:** We conducted a review of the literature using the Japan Medical Abstracts Society and PubMed, from which we extracted four papers to examine. Two of the papers were on studies conducted in Japan and the remaining two were on studies conducted in Germany and Brazil. **Results and Discussion:** The studies examined the preventive effects of oral care on bloodstream infections, pneumonia, and dental infections. Multidisciplinary “specialist oral care” was suggested to have a preventive effect on pneumonia. However, the preventive effects of oral care on other types of infection remained unclear. **Conclusions:** Future investigations are needed into the preventive effects of oral care on infections other than pneumonia.

【Keywords】 造血幹細胞移植 hematopoietic stem cell transplantation, 口腔ケア oral care, 感染 infection

I. 緒言

造血幹細胞移植患者は、幹細胞が生着するまでは無顆粒球状態であるため、細菌性日和見感染症を発症しやすい(権藤, 1998)。移植早期に患者の20%が血流感染症を、8%が細菌性肺炎を発症する(Meyer et al., 2007)。移植前処置は、大量化学療法や全身放射線療法を組み合わせた治療であるため、細胞分裂の活発な口腔粘膜などにダメージを与え、口腔有害事象を多く引き起こす(Vera-Llonch et al., 2007)。特に前処置として全身放射線照射を行うと、口腔有害事象は79～100%の患者に発生する(Vera-Llonch et al., 2007; Woo et al., 1993)。口腔有害事象で最も多い口腔粘膜炎では(勝良, 2015)、損傷した粘膜が微生物の侵入門戸になり、移植患者に発生した口腔常在菌による血流感染の報告もある(Kennedy et al., 2000)。

造血幹細胞移植前に行う口腔ケアについては、口腔粘膜炎防止効果に関する文献検討は行われている(Keefe et al., 2007)。しかし、感染防止効果に関する網羅的な文献検討

は行われていない。

そこで、本研究では網羅的な文献検討を行い、造血幹細胞移植前に行う口腔ケアの感染防止効果を明らかにし、造血幹細胞移植患者の看護への示唆を得ることを目的とする。

II. 目的

造血幹細胞移植前に行う口腔ケアの感染防止効果を明らかにする。

III. 用語の定義

1. 造血幹細胞移植

造血幹細胞移植には、患者自身の幹細胞を用いる自家移植とドナーから提供された幹細胞を用いる同種移植がある。本研究では造血幹細胞移植を自家移植と同種移植とする。

2. 口腔ケア

口腔ケアには、看護師が行う口腔ケアのほかに、患者がセルフケアとして行うブラッシングや含嗽、歯科医師等が行う治療処置を含む専門的な介入がある。

本研究では、これらすべてを網羅するものとする。

IV. 方法

医学中央雑誌と PubMed を用いて全年の文献を検索した。検索語は、医学中央雑誌では、造血幹細胞移植 AND 【口腔ケア OR 口腔処置 OR 口腔衛生 OR 歯科処置 OR 歯科介入】 AND 感染症を、PubMed では、【hematopoietic stem cell transplantation OR stem cell transplantation OR bone marrow transplantation】 AND 【oral care OR oral hygiene OR oral treatment OR dental care OR dental hygiene OR dental treatment】 AND infection を用いた。

文献の採用基準は、造血幹細胞移植前に行った口腔ケアの効果を移植後早期の感染を指標に用いて検証した原著論文とした。文献の除外基準は、日本語または英語以外のものとした。医学中央雑誌より検索された 28 件より基準に沿って選定した 1 件と、PubMed で検索された 75 件より基準に沿って選定した 3 件の合計 4 件を検討した。

V. 結果および考察

1. 文献概要

4 件の検討文献を表 1 に示す。いずれも 2003 年以降の論文であり、日本が 2 件（片岡ら, 2009; Yamagata et al., 2006）、ドイツが 1 件（Melkos et al., 2003）、ブラジルが 1 件であった（Antunes et al., 2010）。研究デザインはプロスペクティブスタディ（Melkos et al., 2003）、ヒストリカルコントロール（片岡ら, 2009）、ケースシリーズ（Yamagata et al., 2006）、レトロスペクティブスタディであった（Antunes et al., 2010）。大学病院での検討が 2 件（Melkos et al., 2003; Yamagata et al., 2006）、国立病院が 2 件であった（片岡ら, 2009; Antunes et al., 2010）。同種移植と自家移植を対象としたもの 2 件（Melkos et al., 2003; Antunes et al., 2010）、同種移植のみを対象としたものが 1 件（片岡ら, 2009）、記載なしが 1 件であった（Yamagata et al., 2006）。

効果の評価指標としての感染症の種類は、すべての感染症（Melkos et al., 2003）、菌性感染症（Yamagata et al., 2006）、肺炎（片岡ら, 2009）、血流感染症であった（Antunes et al., 2010）。

2. 造血幹細胞移植前の口腔ケアの感染防止効果

Melkos ら（2003）は、2000 年 1 月から 12 月に造血幹細胞移植をした 58 名に「移植前早期歯科介入」を行い、そ

の感染症防止効果を検討した。「移植前早期歯科介入」の内容は以下のとおりである。まず、移植前に 2 名の歯科医師が歯科診察を行った。その後、主治医が歯科処置を実施できるかどうかと、その場合に必要な予防抗菌薬について検討した。患者は出血傾向に関する検査を受けた後に移植日までに歯科医師による歯科処置を受けた。

その結果、歯科処置不要と診断された患者を含む 36 名が移植日までに歯科処置を終了したが、22 名は必要な歯科処置を終了できなかった。そこで歯科処置が終了できた患者群と終了できなかった患者群を対象にして感染率を比べたところ統計学的に有意な差は認められなかった。

Yamagata ら（2006）は、1998 年から 2004 年に造血幹細胞移植をした 41 名に対し、新しい「歯科処置プロトコル」を行い、その菌性感染症防止効果を検討した。新しい「歯科処置プロトコル」では、歯科医師が前処置開始 10 日前までに次のような歯科処置を行った。齲歯には、進行度と確保できる治療期間に応じて充填、抜髄、経過観察を行った。根尖性歯周組織炎には、症状と炎症に応じて抜歯、根管治療、経過観察を行った。辺縁性歯周組織炎には、症状、炎症、歯の動揺の程度に応じて抜歯、ブラッシング指導、歯石除去を行った。第三大臼歯の萌出には、症状に応じて抜歯または経過観察を行った。その結果、歯科処置不要と診断された 5 名を含む 41 名全員が、移植後に菌性感染症を発症しなかった。

片岡ら（2009）は、2003 年 8 月に導入した「専門的口腔ケア」の肺炎防止効果を検討した。「専門的口腔ケア」導入後の 40 名を介入群とし、導入前の 37 名を対照群とした。介入群には、以下の「専門的口腔ケア」を実施した。無菌室入室までに歯科医師が歯科撮影をし、歯科処置を終了した。歯科衛生士がブラッシング指導（バス法、スクラッピング法）と歯石除去を行い、口腔ケア用品について説明した。看護師が口腔パンフレットを提供し、患者がブラッシングを 1 日 3 回、含嗽を 1 日 7 回励行した。無菌室入室中は、歯科医師が 1～2 週間ごと（口内炎増悪時は毎日）に往診し、含嗽薬と抗菌薬を処方した。看護師が毎日、口腔状態を観察し、口内炎増悪時にはポビドンヨードによる口腔内清掃を 1 日 3 回実施した。また、口内炎カンファレンスを開催し、必要時に歯科医師に連絡した。患者は引き続きブラッシングと含嗽を励行した。主治医、看護師、薬剤師、栄養士、歯科医師が毎週、移植カンファレンスで問題を解決した。対照群には、無菌室入室までに、歯科医師が歯科撮影をし、歯科処置を終了した。看護師は、口腔パンフレットを提供し、無菌室入室中は毎日、口腔状態を観察した。患者は、ブラッシングと含嗽を 1 日 3 回励行した。

この結果、介入群のほうが対照群よりも肺炎発症率が低かった（ $p=0.043$ ）。

表 1 造血幹細胞移植前に行う口腔ケアの感染防止効果に関する文献一覧

著者 発行年 国	デザイン サイズ	施設	移植 種類	口腔ケア	指標 (観察期間)	感染防止効果	備考
Meikos et al. 2003 ドイツ	プロスベ クティブ スタディ 58名	大学 病院	同種 自家	「移植前早期歯科介入」 移植日までに ①2名の歯科医師が診察 ②血液科医師に歯科処置の可否および予防抗菌薬を判断 ③患者が血液凝固系検査を受ける ④歯科医師が歯科処置 36名が(歯科処置不要も含む)歯科処置を終了【1群】 22名が(歯科処置を終了できず)【2群】 「歯科処置プロトコール」 歯科医師が前処置開始10日前までに歯科処置を終了 「歯菌」：進行、治療期間に応じて充填、抜歯、経過観察 根尖性歯周組織炎、症状と炎症に応じて 抜歯、根管治療、経過観察 辺縁性歯周組織炎：症状、炎症、歯の動揺に応じて 抜歯、ブラッシング指導、歯石除去 第三大臼歯の萌出：症状に応じて抜歯、経過観察	すべての感染症 (移植日から 50.45週目)	両群の感染症率に 有意差なし	
Yamagata et al. 2006 日本	ケース シリーズ 41名	大学 病院	-	「専門的口腔ケア」 無菌室入室まで ①歯科医師が歯科撮影し歯科処置を終了 ②歯科衛生士がブラッシング指導、歯石除去、口腔ケア用品説明 ③看護師が口腔ケアパンフレット提供 ④患者がブラッシング3回/日、含嗽7回/日を励行 無菌室入室中 ⑤歯科医師が1～2週間ごとに往診(口内炎増悪時毎日)、含嗽薬、抗菌薬を処方 ⑥看護師が毎日、口腔状態を観察し、口内炎増悪時ヒトヨード口腔清浄3回/日 口内炎カンファレンスを開催し、必要時歯科医師に連絡 ⑦患者がブラッシング3回/日、含嗽7回/日を励行 ⑧主治医、看護師、薬剤師、栄養士、歯科医師が毎週の移植カンファレンスで問題を解決 40名が「専門的口腔ケア」導入後の患者【介入群】 37名が「専門的口腔ケア」導入前の患者【対象群】 ①③のほかは ⑥、看護師が毎日、口腔状態を観察 ⑦、患者がブラッシングと含嗽を励行3回/日	歯性感染症 (移植日から 3週間)	全例に歯性感染症 の発症なし	【介入群】の患者は無菌室退 出後もブラッシングを継続 歯科医師が6か月ごとに定期 健診 【対象群】の患者は無菌室退 出後、口内炎等の症状増悪時 のみ歯科医師が介入
片岡ら 2009 日本	ヒストリカル コントロール 77名	国立 病院	同種	「ブラッシングとCHG含嗽」 入院まで ①歯科医師が歯科撮影し歯科処置を終了 ②患者が歯科処置を受ける 口腔衛生指導 軟部組織と骨の検査 歯周病検査 歯石除去 ③患者が15日間フッ素配合含嗽剤によるブラッシングと 0.12%CHG含嗽を3回/日 入院中 ④患者が軟毛ブラシとペルオキシダーゼ配合含嗽剤によるブラッシングと 0.12%CHG含嗽を3回/日	肺炎 (-)	肺炎防止 効果あり 肺炎率(p=0.043) 介入10.0% 対照29.7%	
Antunes et al. 2010 ブラジル	レトロスペ クティブ スタディ 73名	国立 病院	同種 自家	①患者が軟毛ブラシとペルオキシダーゼ配合含嗽剤によるブラッシングと 0.12%CHG含嗽を3回/日	血流感染 (入院から 好中球生着日)	両群の血流感染率 に有意差なし	【A群】の患者は好中球生着 日まで軟毛ブラシとペルオキ シダーゼ配合含嗽剤によるブ ラッシングと0.12%CHG含嗽を3 回/日継続 【B群】の患者は好中球生着 日まで任意のブラシと含嗽剤 によるブラッシングを3回/日継 続

- : 記載なし ; 同種 : 同種移植 ; 自家 : 自家移植 ; CHG : chlorhexidine, クロルヘキシジン ; 歯科処置 : 充填処置, 根管充填, 根管充真, 根管充真, 根管等

Antunes ら (2010) は、別の研究 (低出力レーザー照射に関する第Ⅲ相試験) のプロトコールの一部であった「ブラッシングとクロルヘキシジン chlorhexidine (CHG) 含嗽」の血流感染防止効果を検討した。「ブラッシングと CHG 含嗽」を行った同試験の被験者 38 名と、同時期 (2004 年 1 月から 2005 年 5 月) に入院して通常の口腔ケアを行った患者 35 名とを比較した。「ブラッシングと CHG 含嗽」の内容は以下のとおりである。入院までに歯科医師が歯科撮影、軟部組織と骨の検査、歯周病検査を行って診察した。患者は、口腔衛生教育、歯科処置 (充填、根管治療、抜髄、抜歯等)、口腔粘膜を傷つける恐れのある矯正器具等の除去、歯石除去などのケアを受けた。患者は入院までの 15 日間、フッ素配合歯磨剤によるブラッシングと 0.12%CHG 含嗽を 1 日 3 回実施した。入院後は、軟毛ブラシとペルオキシダーゼ配合歯磨剤によるブラッシングと 0.12%CHG 含嗽を 1 日 3 回継続した。通常の口腔ケアと「ブラッシングと 0.12%CHG 含嗽」の違いは、通常の口腔ケアでは入院後に 0.12%CHG 含嗽は行わず、患者の裁量で食後に軟毛ブラシとフッ素配合歯磨剤によるブラッシングを行ったことである。その結果、好中球生着日までの血流感染の発生率に統計学的に有意な差は認められなかった。

以上、造血幹細胞移植前に行う口腔ケアの感染防止効果については、4 件の論文で検討されていたが、有意な感染防止効果が認められた論文は 1 件のみであった。

効果が認められた論文が少なかつた原因としては、いずれの論文の検討でも交絡因子の制御は行われていなかったことがあげられる。先行研究では、移植後の感染症のリスク因子として、急性骨髄性白血病やリンパ腫などの原疾患の種類 (Poutsiaka et al., 2007; Chaberny et al., 2009; Meyer et al., 2007)、同種移植や非血縁者間末梢血幹細胞移植などの移植の種類が示されている (Lim et al., 2006; Meyer et al., 2007)。また、年齢についても、14 歳以上が血流感染のリスクであるというものや (Kobayashi et al., 2014)、20 歳以上が肺炎リスクになるというものがある (Weiner et al., 1989)。今後、造血幹細胞移植前に行う口腔ケアの感染防止効果を検証する際には、少なくともこれらの交絡を制御して評価する必要があると考えられた。

3. 看護への示唆

肺炎防止効果が示唆された片岡ら (2009) の「専門的口腔ケア」において、従来の口腔ケアに追加されていたケアは、歯科衛生士によるブラッシング指導と口腔ケア用品の説明、歯科医師往診、看護師による口内炎カンファレンスの実施であった。歯科衛生士によるブラッシング指導は、移植患者が適切なブラッシング方法を学ぶことができる重要な機会である。今村ら (2015) は、移植前に歯科衛生士

のブラッシング指導を行うことは、移植後の口腔粘膜障害を軽減させると述べている。しかし、移植前の歯科衛生士によるブラッシング指導が移植後の感染防止効果があるのかどうかは、交絡因子を制御して検討されていないため、今後検討が必要である。歯科医師往診も追加されていたが、吉田ら (2010) は、造血幹細胞移植患者は口内炎出現が高く、積極的な歯科医師の介入が必要だと述べている。移植前から歯科医師が介入することによる感染防止効果については、今後も検討する必要があると考える。

看護師による口内炎カンファレンスの実施に関しては、論文中に頻度や内容などの記載がなく、詳細は不明であった。しかし、看護師間で口腔状態に関して情報共有を図ることは、共通した口腔ケアを継続的に実施でき、口腔ケアの質の向上につながると考える。しかし、移植前処置の大量化学療法や全身放射線照射によって引き起こされた口腔粘膜炎は (Vera-Llonch et al., 2007; Woo et al., 1993)、その痛みにより口腔ケアの継続を困難にする。そこで、看護師は、保湿剤やスポンジブラシなどさまざまな口腔ケア物品を活用して、苦痛の少ない口腔ケア技術を工夫することで、口腔ケアの継続に貢献できると考える。

今回の文献検討では、看護師が造血幹細胞移植前に行う口腔ケアの感染防止効果は明らかにならなかったが、今後は感染防止効果の高い口腔ケア開発のために、まずは、観察研究を行って移植時の口腔状態と移植後の感染症との関連を明らかにする必要があるだろう。この際、造血幹細胞移植は症例数が少ないため、レトロスペクティブ研究が適当であり、結果に関しては、多様な交絡因子を制御して検証する必要があるだろう。

VI. 結論

本研究では、文献検討を行い以下のことが明らかになった。

1. 造血幹細胞移植前に行う「専門的口腔ケア」に肺炎防止効果がある可能性が示唆された。
2. 今後は、感染防止効果の高い口腔ケア開発のために、移植時の口腔状態と移植後の感染症との関連を明らかにする必要がある。

謝辞

本研究は JSPS 科研費 JP26293458 の助成を受けて実施した。

利益相反 (COI)

開示すべき COI はない。

■文 献

アスタリスクをつけた文献は文献検討に使用した研究を示す。

*Antunes, H. S., De Sa Ferreira, E. M., De Faria, L. M. D., Schirmer, M., Rodrigues, P. C., Small, Isabele-Avila., et al. (2010). Streptococcal bacteremia in patients submitted to hematopoietic stem cell transplantation: The role of tooth brushing and use of chlorhexidine. *Medicina Oral Patologia Oral y Cirugia Bucal*, 15(2), 303–309.

Chaberny, I. F., Ruseva, E., Sohr, D., Buchholz, S., Ganser, A., & Mattner, F. (2009). Surveillance with successful reduction of central line-associated bloodstream infections among neutropenic patients with hematologic or oncologic malignancies. *Annals of Hematology*, 88(9), 907–912.

権藤久司 (1998). 造血幹細胞移植の合併症：病態と対策 1. 感染症. 日本内科学会雑誌, 87(8), 1495–1501.

今村貴子, 山本未陶, 亀崎健次郎, 赤木恵津子, 楠田詠司, 安部喜八郎, 他 (2015). 造血細胞移植前の専門的口腔ケア介入と口腔粘膜障害の重症度との関連について. 日本造血細胞移植学会雑誌, 4(1), 23–30.

*片岡奈々美, 佐藤みやこ, 蔵本和咲, 児玉罔昭, 松井崇浩, 河北敏郎, 他 (2009). 造血幹細胞移植患者への専門的口腔ケアと肺炎発症についての臨床的検討. 国立病院機構熊本医療センター医学雑誌, 9, 14–21.

勝良剛詞 (2015). 同種造血幹細胞移植治療における口腔ケア 適切で効果的な口腔ケアのための基礎知識. 日本口腔ケア学会雑誌, 9(1), 12–18.

Keefe, D. M., Schubert, M. M., Elting, L. S., Sonis, S. T., Epstein, J. B., Raber-Durlacher, J. E., et al. (2007). Updated clinical practice guidelines for the prevention and treatment of mucositis. *Cancer*, 109(5), 820–831.

Kennedy, H. F., Morrison, D., Kaufmann, M. E., Jackson, M. S., Bagg, J., Gibson, B. E. S., et al. (2000). Origins of *Staphylococcus epidermidis* and *Streptococcus oralis* causing bacteraemia in a bone marrow transplant patient. *Journal of Medical Microbiology*, 49(4), 367–370.

Kobayashi, R., Yabe, H., Kikuchi, A., Kudo, K., Yoshida, N., & Watanabe, K. (2014). Bloodstream infection after stem cell transplantation in children with idiopathic aplastic anemia. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*,

20(8), 1145–1149.

Lim, D. H., Lee, J., Lee, H. G., Park, B. B., Peck, K. R., Oh, W. S., et al. (2006). Pulmonary complications after hematopoietic stem cell transplantation. *Journal of Korean Medical Science*, 21(3), 406–411.

*Melkos, A.B., Massenkeil, G., Arnold, R., & Reichart, P. A. (2003). Dental treatment prior to stem cell transplantation and its influence on the post transplantation outcome. *Clinical Oral Investigations*, 7(2), 113–5.

Meyer, E., Beyersmann, J., Bertz, H., Wenzler-Rottele, S., Babikir, R., Schumacher, M., et al. (2007). Risk factor analysis of blood stream infection and pneumonia in neutropenic patients after peripheral blood stem-cell transplantation. *Bone Marrow Transplantation*, 39(3), 173–178.

Poutsiaika, D.D., Price, L.L., Ucuzian, A., Chan, G.W., Miller, K.B., & Snyderman, D.R. (2007). Blood stream infection after hematopoietic stem cell transplantation is associated with increased mortality. *Bone Marrow Transplantation*, 40(1), 63–70.

Vera-Llonch, M., Oster, G., Ford, C. M., Lu, J., & Sonis, S. (2007). Oral mucositis and outcomes of allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation in patients with hematologic malignancies. *Supportive Care in Cancer* 15(5), 491–496.

Weiner, R. S., Horowitz, M. M., Gale, R. P., Dicke, K. A., Bekkum, D. W., Masaoka T, et al. (1989). Risk factors for interstitial pneumonia following bone marrow transplantation for severe aplastic anaemia. *British Journal of Haematology*, 71(4), 535–543.

Woo, S. B., Sonis, S. T., Monopoli, M. M., & Sonis, A. L. (1993). A longitudinal study of oral ulcerative mucositis in bone marrow transplant recipients. *Cancer*, 72(5), 1612–1617.

*Yamagata, K., Onizawa, K., Yanagawa, T., Hasegawa, Y., Kojima, H., Nagasawa, T., & Yoshida, H. (2006). A prospective study to evaluate a new dental management protocol before hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplantation*, 38(3), 237–242.

吉田将律, 吉川博政, 福元俊輔, 樋口崇 (2010). 急性骨髄性白血病治療時の口内炎に関する研究. 日本口腔粘膜学会雑誌, 16(1), 10–16.

【要旨】 背景：造血幹細胞移植で頻発する口腔有害事象は口腔内微生物の侵入門戸となる。どのような口腔ケアが移植後の感染防止に有効であるかについての網羅的な文献検討は行われていない。目的：造血幹細胞移植前に行う口腔ケアの感染防止効果を明らかにすることを目的とした。方法：文献検討を行った。医学中央雑誌と PubMed を用いて抽出した4件の論文を検討した。論文は日本での検討が2件、ドイツ、ブラジルが1件ずつであった。結果および考察：血流感染、肺炎、菌性感染症の防止効果が検討されていた。多職種で行う「専門的口腔ケア」の肺炎防止効果が示唆された。ほかの種類感染症の防止効果については明らかにならなかった。結論：今後は、肺炎以外の感染の防止効果の検証が必要である。

受付日 2017年9月13日 採用決定日 2017年9月29日