がん治療患者の口腔機能管理における歯科疾患（う蝕および歯性感染症）管理ガイドライン

日本口腔ケア学会学術委員会　がん口腔ケアガイドライン作成委員会
◎栗田　浩　　信州大学医学部歯科口腔外科学教室
〇梅田正博　　長崎大学大学院医歯薬学総合研究科
冨原　圭　　富山大学学術研究部医学系歯科口腔外科学講座
池上由美子　　がん・感染症センター都立駒込病院
野口一馬　　兵庫医科大学歯科口腔外科学講座
渋谷恭之　　名古屋市立大学大学院医学研究科
滝口裕一　　千葉大学大学院医学研究院 臨床腫瘍学
山本信之　　和歌山県立医科大学内科学第三講座（呼吸器内科・腫瘍内科））

日本口腔科学会学術委員会学術研究委員会
◎栗田　浩　　信州大学　医学部歯科口腔外科学教室
〇梅田正博　　長崎大学大学院医歯薬学総合研究科口腔腫瘍治療学分野
植野高章　　大阪医科大学感覚器機能形態医学講座口腔外科学教室
鵜澤成一　　大阪大学大学院歯学研究科口腔外科学第二教室
渋谷恭之　　名古屋市立大学医学研究科生体機能・構造医学専攻感覚器・形成医学講座口腔外科
中村典史　　鹿児島大学大学院医歯学総合研究科口腔顎顔面外科学分野
長塚　仁　　岡山大学大学院医歯薬学総合研究科口腔病理学分野
林　孝文　　新潟大学大学院医歯学総合研究科顎顔面放射線学分野
溝口　到　　東北大学大学院歯学研究科 顎口腔矯正学分野

◎委員長　〇副委員長

（日本口腔外科学会学術委員会）

I. 背景および目的

がん治療において、支持療法のひとつとして（周術期）口腔機能管理が行われている。包括的口腔ケア、歯性感染巣のコントロール、口腔機能の維持/改善等により、有害事象の予防および軽減、栄養状態の維持/改善、がん治療成績の向上、QOL の維持/向上、質の高い医療の提供等を目指すものである（図１）。

歯のう蝕および歯周病等の歯科疾患は感染症であり、慢性感染の状態で口腔内に存在していることが多い。がん治療中に生じる栄養・免疫力の低下や、医原性免疫抑制状態、放射線や薬物の直接および間接作用により、歯性感染巣の急性憎悪、それに伴う局所症状および機能障害、発熱等の全身症状の憎悪が引き起こされる可能性がある。また、歯性感染巣からは血液への病原性微生物、および、サイトカイン等の炎症関連物質の侵入が起こることが多い（＊注釈：歯のブラッシング等により日常的に菌血症が生じている[1)]）が、がん治療に関連して生じる免疫抑制状態により菌血症、敗血症や血流感染等を惹起することが知られている[2)]。このような有害事象は、がん治療中の患者にとって不快なだけではなく、敗血症等により重篤な結果に結びつく可能性もある。また、有害事象の発症は、がん治療の中断・中止や、治療戦略の変更につながり、がん治療効果の低下をもたらし、結果的にがん治療成績の低下にも結びつく可能性がある。

この様な背景のもと、古くから、がん治療患者における歯科管理の必要性が求められ、多くの研究や実践がなされてきた。現在では、血液がん治療や強度がん化学療法を受ける患者を中心に、治療前からの歯科的管理が行われている。しかしながら、未だ、がん治療前のう蝕および歯周病等の歯科感染症の管理方法に関する研究は少なく、管理方法も定まっていないのが現状であり、統一的なガイドラインの作成が求められていた。そこで、本ガイドラインでは現在まで存在する資料を収集し、がん治療患者の口腔機能管理における歯科疾患（う蝕および歯性感染症）管理ガイドラインの作成を試みた。

II. 本ガイドラインの作成方法

医中誌および PubMed において、下記のキーワードの各種組み合わせにより文献検索を行った。得られた文献のなかから、がん治療患者の歯科的管理に関する文献のみ選び出して、文献レビューを行った。また、文献レビューを進める中で、必要に応じてハンドサーチも追加した。文献レビューから得られた結果を総括し、ガイドラインの作成を行った。

なお、本ガイドラインは、**う蝕や歯周病等の歯科疾患の管理に関するガイドライン**であり、一般的に口腔管理の際に対象となる**口腔細菌のコントロールや口腔粘膜炎の管理に関する内容（包括的口腔ケア）は含んでいない。**対象は成人がん治療とし、小児は本ガイドラインの対象としていない。また、あらゆるがんを対象としているが、頭頸部がんでは、がん治療

のフィールドに歯が含まれるため管理方法は他の部位のがんと異なるため、頭頸部がんは本ガイドラインの対象からは除外している。薬剤関連顎骨壊死に関係する薬剤（ビスホスホネート、抗 RANKL 抗体薬、血管新生阻害薬など）は、専用のガイドライン[3)]が策定されているので、それを参照頂きたい。また、なお、多くの英語論文で使用されている、“Intensive cancer chemotherapy”は、「免疫抑制状態を伴う化学療法」として扱う。なお、骨髄抑制状態とは、白血球数 1,000/μL 以下、好中球数 500/μL 以下などを想定している。

【検索キーワード】

cancer, surgery, treatment, chemotherapy, radiotherapy and
dental disease, oral care, oral management, dental intervention, oral health, dental care, dental management

III. 歯のう蝕、歯周病、歯性感染症

歯の二大疾患は、う蝕(dental caries)、および、歯周病(periodontal disease)であり、いずれも口腔細菌による感染症である。う蝕は細菌がつくり出した酸により歯質が脱灰されて起こる歯の実質欠損のことで、進行度から Co～C4 に分類される（表１）。歯周病は歯周組織（歯肉、歯根膜、セメント質、歯槽骨）の細菌感染による炎症で、炎症が歯肉に限定している歯肉炎と、歯根膜の破壊や歯槽骨の吸収がみられる歯周炎（歯槽膿漏）に分類される。歯性感染症は、う蝕、および、歯周病が原因で感染性炎症が周囲の組織に波及した疾患のことで、1 群から 4 群に分類されている（表２）[4)]。

歯科疾患は、急性と慢性があり、急性疾患では発赤、熱感、腫脹、疼痛、排膿などの自・他覚症状/症候を伴うのに対し、慢性の状態では自覚症状を有しない状態のものもある（自覚症状のあるもの、自覚症状の無いものがある）。慢性病巣は、局所の刺激、菌の増加、宿主の免疫・健康状態等により、急性化（急性発作）をきたす。また、歯性感染巣からの菌血症、敗血症、および、血流を介した病巣感染が起こることが知られている[1,2)]。

IV. がん治療中の歯科疾患に関連する有害事象（局所および全身）の発生頻度

がん治療中の歯科疾患に関連する有害事象（局所および全身的）の発生頻度を調べた研究は渉猟しうる範囲で６つの報告[5-10)]があった（表３）。いずれの報告でもがん治療前には急性症状のある歯は抜歯等の処置がなされており、慢性歯性感染巣が残された状態でがん治

療が行われた場合の有害事象の発生率と理解できる。報告の内訳は１つの報告[10]を除いて、造血幹細胞移植、および、がん化学療法患者を対象とした研究結果であった。それによると、がん化学療法中の局所歯科感染症の発生率は全体で４～10%と報告されている。軽度および中等度の慢性歯科感染巣では急性化率が０%であり、重度慢性歯科感染巣では 10%との報告[6]があり、慢性歯科感染巣の重症度により急性化率は異なっている。システマティックレビュー[9]の結果では、発生率は 5.4% (95%CI; 3.14-7.7)と報告されている。全てのがん治療を対象とした Yamada らの報告[10]では、後ろ向き観察研究の結果ではあるが、高い歯科感染症の発生率（8.2%）が報告されている。一方、全身的感染症に関しては、がん治療中に認めた発熱のうち、明らかに歯科感染巣が原因と考えられたのは４%[8]および 6.2%[10]であったと報告されている。がん治療中において原因不明な発熱は比較的多くみられる症状であるが、歯科疾患との関連に関しては不明な点が多い（口腔粘膜炎が関連しているとの報告[11,12]や、歯科感染巣との関連を示唆する報告[13,14]がある）。

がん治療中の口腔管理の大きな目的は、がん治療率の向上である。そのためには口腔有害事象ががん治療に与えた影響の評価が必要である。Toljanic ら[6]、および、Schuurhuis ら[8]は慢性歯科感染巣の急性化ががん治療に与えた影響について言及しており、慢性歯科感染巣の急性化はがん治療に影響を与えなかったと述べている。一方、Yamada らは（口腔粘膜炎も含めた）口腔有害事象により、がん治療の延期が 0.7%の頻度で、中止が 0.4%の頻度で生じていたと報告[10]している。これらの治療への影響が、最終的ながんの治療成績に及ぼす影響は小さいとは考えられるが、詳細は不明である。

V. がん治療における歯科疾患の影響および歯科疾患管理の効果

歯科疾患とがん治療中の有害事象との関連を調べた報告が２つ得られた（表４）。間接的な所見になるが、Laine ら[13]は、リンパ腫で化学療法を受けた患者で、発熱性好中球減少症を発症した患者と発症しなかった患者を比較して、前者で X 線検査所見上の歯性病巣の数が有意に多かったと報告している。Raber-Durlacher ら[14]は、造血幹細胞移植患者で、歯周病を有していた患者群は、有していなかった患者群に比べ有意に菌血症が多かったと報告している。

がん治療における歯科疾患管理の効果に関して検討したランダム化比較試験はない。歯科管理の有無または完遂の有無で比較した観察研究（Greenberg ら[15]、Tsuji ら[16]）では、歯科疾患管理を行った、または、完遂した患者群では、行わなかった、または、完遂しなかった患者群に比べて、発熱などの全身的な症状/症候、局所の歯科感染症、および、敗血症のいずれの発生率も有意に低かったと報告している。Elad ら[17]は、血液がん治療患者および造血幹細胞移植患者を対象とした decision analysis を行い、化学療法前に歯科治療を受けなかった場合、歯科治療を受けた場合に比べ患者 1,000 人あたり 1.8 人の死亡が増加すると報告している。上記いずれの報告も血液・造血器のがん治療患者を対象とした研究である。

Yamada ら [10]は、固形がんを含めた対象患者で歯科疾患管理を行った患者を後ろ向きに多変量解析を用いて検討し、がん治療前に歯科管理が開始されていること、歯科疾患管理が治療開始前に完遂していること、および、抜歯等を含む積極的な歯科管理は、がん治療中の歯性感染症の発症を有意に低下させる因子であったと報告している。また、歯科疾患管理の完遂は、がん治療中の不明熱の発症を低下させる傾向がみられたと報告している。

上記の結果から、がん治療開始前の歯科疾患管理は、がん治療中の有害事象の減少に効果があると考えられる。

VI. がん治療における歯科治療による害

いずれの医療行為においても、その有用性の判断には効果と害のバランスの検討が必要である。がん治療における歯科治療（歯周治療および抜歯）の害に関して 4 つの報告 [18-21]があった（表 5）。歯周治療に関する研究では、Weikel ら [18]は、骨髄抑制があるがん治療で、侵襲的な歯周治療を行った群と、処置を行わなかった群で発熱および菌血症を比較し、両群間に有意な差は見られなかったと報告している。但し、この研究では両群ともに好中球数 500/μL 未満の患者が約半数含まれており、予防的な抗菌薬の投与が行われている。また、Usmani ら [19]は、歯肉縁下の歯石除去を行ったがん治療患者（全例好中球数 1,000/μL 以上、予防的抗菌薬の投与なし）では、処置直後に菌血症を認めるものの、一過性であり、血流感染は見られなかったと報告している。抜歯に関する研究では、Raut ら [20]は、血液がん治療前に抜歯を行った患者と、抜歯を行わなかった患者を検討した結果、抜歯による合併症の発現率は 13%と高かったが、抜歯あり合併症なし、抜歯あり合併症あり、抜歯なしの 3 群間で、入院期間、生存率に有意差を認めなかったと報告し、がん治療前の抜歯はがんの治療に悪影響を及ぼさなかったと報告している。Tai ら [21]は、がん患者において智歯抜歯を行った際の合併症の発症率は 40%と高かったと報告しているが、対象とした患者には、抜歯による合併症の発症率が高い頭頸部の放射線治療患者や、がん治療開始後に抜歯が行われた患者も多く含まれており、がん治療前の智歯抜歯の害を検討したものではない。

以上の結果から、侵襲的な歯周治療や抜歯は、一過性の菌血症や合併症を生じる可能性があるものの、がんの治療に悪影響を及ぼさないと推察される。但し、免疫抑制状態の患者では侵襲的歯科治療の前に抗菌薬の予防投与が必要であろう。

VII. がん治療中の歯科疾患管理プロトコール

がん治療患者の歯科疾患の診断および治療に関しては、統一した見解が得られていないのが現状である。渉猟した範囲で、がん化学療法および造血幹細胞移植患者における、各種歯科疾患の予防的治療の必要性に関して検討した報告がある（表 6）。いずれにおいても、

急性（感染）症状のある歯、および、保存不可能と判断される歯は、ほぼ全ての研究で抜歯が行われており、これらの歯のがん治療前の抜歯に関しては、コンセンサスが得られていると考えられる。一方で、慢性歯性感染巣の診断・治療に関しては、経過観察可能であるとの報告が多い。Toljanic ら[6]は、急性炎症および保存不可能な歯は抜歯した後、う蝕および慢性歯性感染巣は未治療で経過観察を行っている。その際、表 7 に示した基準で、慢性歯科感染巣を軽度/中等度と重度の 2 群に分けて検討し、がん治療中に軽度/中等度の慢性歯科感染巣では、急性転化が見られなかったのに対し、重度の慢性歯科感染巣では 9.5%の頻度で急性転化が見られたと報告している。Schuurhuis ら[8]も Toljanic ら[6]と同様の基準で急性症状のある歯や保存不可能な歯を抜歯した後、慢性歯科感染巣を有した群と有しなかった群で比較を行っている。その結果、慢性歯性感染巣の急性化率は 4 %で、両群間で発熱日数には差がある傾向（詳細なデータは記載されていない）を認めたが、血液培養の結果に有意差がなかったと報告している。Toljanic ら[6]や Schuurhuis ら[8]も、がん化学療法中に慢性歯科感染巣の急性化を認めたものの、抗菌薬の投与等で対応可能であり、最終的にがん治療への影響はなかったと報告している。Melkos ら[22]は、歯性感染巣がない、および、治療が終了した患者と歯性感染巣があるが治療が行えなかった患者の 2 群で比較を行い、感染の発症や短期生存率には両群間で有意差がなかったと報告し、がん治療前には根治的な歯科治療は不要であると述べている。これらの結果から、無症状または慢性の歯性感染巣はがん治療前に必ずしも治療を要しないことを示している。しかしながら、Toljanic ら[6]の基準で重度の慢性歯科感染巣では、がん治療中の急性転化率は 9.5%と高く、急性炎症症状の発現は病的状態であり、患者の生命への影響も否定できず、また、患者の QOL を損なうことから、がん治療前の治療を考慮する必要があろう。

埋伏智歯に関連した歯性感染症は多く、その扱いは重要である。渉猟した限りで、がん化学療法および造血幹細胞移植患者における埋伏智歯の扱いに関する研究が 1 つあった。Yamagata ら[23]は、造血幹細胞移植患者で症状の無い埋伏智歯を有する患者と埋伏智歯のない患者で、がん治療中の局所感染症，好中球減少性発熱日数、および，生存期間を比較した結果、両群間に有意差を認めなかったと報告し、症状のない埋伏智歯は経過観察が可能であると述べている。この研究では、症状のある埋伏智歯は、がん治療開始前に抜歯が行われており、症状を有する埋伏智歯の抜歯を否定するものではない。前にも触れたが、Tai ら[21]は、がん患者の症状を有する埋伏智歯の抜歯において、高い（40%）合併症発症率を報告しているが、抜歯が行われた時期（がん治療前、中、後）に関する情報は記載されていない。一般的にがん治療開始後では、全身および局所の免疫力や治癒力の低下が予想されることから、症状のある埋伏智歯はがん治療前に抜歯を済ませておくことが推奨される。

一般の歯科臨床において、根尖病巣・X 線透過像を有する歯は多い。これらの病巣は細菌感染を伴っている（根尖性歯周炎・歯槽膿瘍）可能性があり、がん治療前の治療の必要性について検討した研究がある。Peters ら[24]は、骨髄移植患者において、（1 年以上前に）根管充填済みの無症状の根尖病巣（X 線学的に 1.5mm 以上の歯根膜の拡大）をがん治療前に治

療した群と治療しなかった群で比較した結果、局所および全身的な炎症所見の発症に有意差は無かったと報告している。また、Skalsjö ら[25]は、リンパ腫に対する化学療法を受けた患者で、X 線学的に歯槽硬線の消失を伴う根尖透過像を有した患者と有しなかった患者を比較した結果、全身的な感染やそれに伴う入院について、両群間に有意差は認めなかったと報告している。また、根尖病巣の急性化率は 8 %（7/86 例）で、急性化した 7 例中 5 例は未処置（根管治療歴のない歯）であることや、術前の歯科健診で打診痛が見られた 5 例中 3 例で急性化が見られたことを報告している。山縣ら[26]、Yamagata ら[27]の観察研究では、無症状かつ根管治療済みのそれぞれ 2 ㎜以下、5 mm 以下の根尖透過像は、未治療で歯性感染症は発症しなかったと述べている。また、宜保ら[28]の観察研究では、根尖病巣が 5 ㎜未満かつ無症状でも、根管治療の行われていなかった症例で根尖病巣の急性化がみられたと報告し、根管治療が行われていない根尖病巣の治療の必要性を述べている。これらの結果から、無症状な X 線上の根尖透過像は、根管治療が済んでいないもの、および、打診痛が見られるものは、がん治療前に治療が必要であろう。しかしながら、これら根尖病巣の急性化はがん治療の結果には影響を及ぼしていない可能性がある事には注意が必要である。一方、無症状で根管治療済みの根尖透過像は経過観察が可能と考えられる。根尖透過像のサイズに関しては、最大で 5mm 以下を基準とした場合、急性化が見られなかったとの報告[27,28]がある。

歯科治療基準の策定と、それに沿って管理を行った結果の報告がいくつか見られる。Gürgan ら[29]は、造血幹細胞移植患者を対象に、かなり積極的な治療［根管治療の必要な歯、半埋伏智歯（症状有無に係わらず）、根尖病巣を有する歯（症状有無に係わらず）、重度歯周病（根分岐部病変、2/3 以上の骨吸収、動揺の著しい歯）の抜歯］を行った結果、がん治療中に有害事象は認めなかったと報告している。山縣ら[26]は骨髄移植患者を対象に、図 2 A に示した基準に沿って歯科治療を行った結果を報告し、中等度の歯周病患者で歯性感染症が生じたことと、 2 ㎜以下の根尖透過像は未治療で歯性感染症は発症しなかったことを報告している。その後、基準を改訂［図 2 B：根尖病巣の大きさの基準を 2 ㎜ → 5 ㎜に変更、症状の無い歯周病の重症度の基準（ポケットの深さ＞8 ㎜）を追加］し、この基準に沿って造血幹細胞移植患者の歯科管理を行った結果、歯科に関連した有害事象は見られなかったと報告[27]している。宜保ら[28]もこの基準に沿って、がん治療等の歯科管理を行った結果、未治療の根尖病巣で急性炎症がみられた他は、この基準で歯に関連する有害事象は認めなかったと報告している。しかし、一方で、あらゆるがん治療を対象とした場合、この基準に沿うとオーバートリートメントになる可能性を指摘している。Tsuji ら[16]は、図 3 に示すような基準に沿って血液がん治療患者の歯科管理を行った結果を報告している。がん化学療法の強度を層別化（骨髄抑制の程度別に 4 段階に分類[30]：表 8 ）して分析しており、その結果、化学療法中の歯科感染症に関連する有害事象は化学療法の骨髄抑制強度と関連が見られ、軽度の化学療法では歯科感染症に関連する有害事象は見られなかったと報告しており、がん治療患者の歯科治療を計画する上ではがん治療、特に患者の免疫状態を考慮にいれ

た治療基準の必要性を示している。Hong ら[9]は、これらの報告をまとめたシステマティックレビュー結果を報告している。それによると、がん治療中の歯科疾患管理法を、Complete、Partial、Minimal の 3 段階（表９）に分けて、免疫抑制状態を伴うがん化学療法患者では Partial としたプロトコールが適切であろうと結論づけている。

VIII. まとめ

がん治療患者の口腔機能管理における、う蝕および歯性感染症管理に関する文献レビューを行った。

その結果は以下のごとくである。

1. がん化学療法中の局所歯性感染症の発症率は全体で４～10%であり、歯性感染病巣の重症度により発症率が異なる（軽度/中等度の慢性感染巣では急性化の可能性は低いと考えられた）。一方、全身的な影響（敗血症、発熱など）に関しては不明な点が多いが、全身的な感染症を発症した例で歯性感染巣が原因と診断された例が散見される（４および 6.2%）ことや、不明熱の原因の可能性を示唆した研究があることから、歯性感染巣の全身的な影響は否定できない。
2. がん治療における歯科疾患管理の効果に関して検討したランダム化比較試験はないが、観察研究や Decision analysis の結果から、がん治療開始前の歯科疾患管理は、がん治療中の有害事象や死亡の減少に効果があることが示唆されている。また、侵襲的な歯科治療は一過性の菌血症や合併症を生じる可能性があるものの、がんの治療に悪影響を及ぼさないと推察される。
3. がん治療における歯科疾患管理に関しては、未だ十分な根拠は整っていないものの、下記の基準で行うのが現状では適切であると考えられる。但し、本基準は、成人がん治療を対象としたものであること。頭頸部がん治療、および、骨吸収抑制剤を使用する患者は対象外であることに注意が必要である。また、免疫抑制状態にある患者の侵襲的歯科処置にあたっては、予防的な抗菌薬の投与が必要であると考えられる。

- 時間および患者の全身状態などの事情が許せば、積極的かつ必要な歯科治療をがん治療前に済ませておくことが望まれる。
- 免疫抑制状態が予想されない場合は、最低限、症状のある歯科疾患に対する処置のみ行っておくのが適切であろう。
- 免疫抑制状態が予想される場合は、下記の基準で処置を行っておくのが適切であろう。
  - ✓ 急性・重度の症状を有する歯性感染巣は、抜歯等の処置を行っておく。
  - ✓ う蝕：　C1,C2 は時間があれば修復処置、なければ暫間的進行抑制処置。歯髄露出が予想される C2、C3 は、抜髄・根管充填処置。

症状の無い C4 は経過観察（根管治療済みのものは経過観察可能。根管治療が行われていないものでは、経過観察が可能であると思われるが、根尖病巣の状態で判断が必要）。

- ✓ 根尖病巣：症状（自発痛、打診痛、膿瘍形成など）のあるもの、5mm 以上の病巣は、抜歯または根管治療（但し、根管治療の有効性に関するデータはない）。
  無症状のものでも、根管治療が行われていないものは、抜歯または根管治療（但し、根管治療の有効性に関するデータはない）。
  無症状のもので、根管治療が行われており、5 ㎜以下の病巣は経過観察が可能。
- ✓ 歯周病：歯周ポケットが 8 ㎜以上、動揺度 3 以上のものは抜歯。
  無症状で、歯周ポケット 8 ㎜未満、動揺度 2 以下のものは経過観察が可能（基本的歯周治療は行う）。
- ✓ 埋伏智歯：症状のある・最近あったものは抜歯。
  症状の無いものは経過観察可能。

- 時間および患者の全身状態などの事情により、がん治療前の歯科治療が十分行えない場合でも、急性・重度の症状のある歯科疾患に対する処置は、可能ならばがん治療前に、または、がん治療と並行して行っておくことが望ましい。

なお、今回参考にした研究のほとんどは観察研究によるものであり、観察研究によるバイアスの可能性や、歯科治療が必要ない条件の患者で歯科治療が行われている可能性もあると考えられる。今後、さらなる研究が必要である。

引用文献

1. Lockhart PB, Brennan MT, et al. Bacteremia Associated with Tooth Brushing and Dental Extraction. Circulation. 2008; 117(24): 3118–3125.
2. Kumar PS. From focal sepsis to periodontal medicine: a century of exploring the role of the oral microbiome in systemic disease. J Physiol. 2017 Jan 15;595(2):465-476.
3. 米田俊之、萩野 浩、他：骨吸収抑制薬関連顎骨壊死の病態と管理 ： 顎骨壊死検討委員会ポジションペーパー2016. http://jsbmr.umin.jp/guide/pdf/bppositionpaper2016.pdf
4. 金子明寛:歯科・口腔外科感染症，日本感染症学会・日本化学療法学会編，抗菌薬使用のガイドライン，協和 企画，東京，2005;p.213-216.
5. Overholser CD, Peterson DE, et al. Periodontal Infection in Patients With Acute Nonlymphocytic Leukemia Prevalence of Acute Exacerbations. Arch Intern Med 1982;142:551-554.
6. Toljanic JA, Bedard JF, et al. A Prospective Pilot Study to Evaluate a New Dental Assessment and Treatment Paradigm for Patients Scheduled to Undergo Intensive Chemotherapy for Cancer. CANCER 1999;85 :1843-1848.
7. Cullen M, Steven N, et al. Antibacterial Prophylaxis after Chemotherapy for Solid Tumors and Lymphomas. N Engl J Med 2005; 353:988-998.
8. Schuurhuis JM, Span LFR, et al. Effect of leaving chronic oral foci untreated on infectious complications during intensive chemotherapy. British Journal of Cancer 2016; 114:972–978
9. Hong CHL, Hu S, et al. A systematic review of dental disease management in cancer patients Support Care Cancer 2018;26(1):155-174.
10. Yamada S, Soutome S, et al. A multicenter retrospective investigation on the efficacy of perioperative oral management in cancer patients. Medicine 2020;99:10.
11. Epstein JB, Schubert MM. Oral mucositis in myelosuppressive cancer therapy. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 1999;88(3):273-6.
12. Zecha JAEM, Raber-Durlacher JE, et al. The impact of the oral cavity in febrile neutropenia and infectious complications in patients treated with myelosuppressive chemotherapy. Support Care Cancer. 2019; 27(10):3667-3679.
13. Laine PO, Lindqvist JC, et al. Oral infection as a reason for febrile episodes in lymphoma patients receiving cytostatic drugs. Eur J Cancer B Oral Oncol 1992; 28b(2): 103–107 .
14. Raber-Durlacher JE, Laheij AMGA, et al. Periodontal status and bacteremia with oral viridans streptococci and coagulase negative staphylococci in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation recipients: a prospective observational study. Supportive Care in Cancer 2013; 21: 1621–1627.

15. Greenberg MS, Cohen SG, et al. The oral flor as a source of septicemia in patients with acute leu- kemia. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1982; 53: 32–36.
16. Tsuji K, Shibuya Y, et al. Prospective study of dental intervention for hematopoietic malignancy. J Dent Res 2015; 94: 289-296.
17. Elad S, Thierer T, et al. A decision analysis: The dental management of patients prior to hematology cytotoxic therapy or hematopoietic stem cell transplantation. Oral Oncology 2008; 44: 37–42
18. Weikel DS, Peterson DE, et al. Incidence of fever following invasive oral inter- ventions in the myelosuppressed cancer patient. Cancer Nurs 1989; 12: 265-270.
19. Usmani S, Choquette L, et al. Transient bacteremia induced by dental cleaning is not associated with infection of central venous catheters in patients with cancer. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol 2018; 125: 286–294
20. Raut A, Huryn JM, et al. Sequelae and complications related to dental extractions in patients with hemato- logic malignancies and the impact on medical outcome. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2001; 92:49–55.
21. Tai CCE, Precious DS, et al. Prophylactk extraction of third molars in cancer patients. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1994;78:151-155.
22. Melkos AB, Massenkeil G, et al. Dental treatment prior to stem cell transplantation and its influence on the posttransplantation outcome. Clin Oral Investig 2003; 7:113–115.
23. Yamagata K, Onizawa K, et al. Prospective study establishing a man- agement plan for impacted third molar in patients undergoing he- matopoietic stem cell transplantation. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2011; 111: 146–152.
24. Peters E, Mopopoli M, et al. Assessment of the need for treatment of postendodontic asymptomatic periapical radiolucencies in bone marrow transplant recipients. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1993; 76: 45-48.
25. Skalsjö K, Johansson JE, et al. Apical periodontitis as potential source of infection in patients with lymphoma treated with chemotherapy. Clinical Oral Investigations 2020; 24: 133–140.
26. 山縣憲司、鬼澤浩司、他. 骨髄移植患者における移植前歯科的管理. 移植 1990;34: 22-26.
27. Yamagata K, Onizawa K, et al. A prospective study to evaluate a new dental management protocol before hematopoietic stem cell transplantation. Bone Marrow Transplantation 2006; 38: 237–242.
28. 宜保明希子, 栗田 浩,他. 周術期の予防的歯科健康管理(dental-checkup and management)における歯科治療の判断基準に関する検討. 有病者歯科医療 2013: 22:97-104.

29. Gurgan CA, Ozcan M, et al. Periodontal status and post-transplantation complications following intensive periodontal treatment in patients underwent allogenic hematopoietic stem cell transplantation conditioned with myeloablative regimen. Int J Dent Hyg 2013;11: 84–90.
30. Akashi M, Shibuya Y, et al. Myelosuppression grading of chemotherapies for hematologic malignancies to facilitate communication between medical and dental staff: lessons from two cases experienced odontogenic septicemia. BMC Oral Health 2013, 13:41