

第 77 回日本大学歯学会特別講演寄稿

難治性根尖性歯周疾患へのマクロとミクロのアプローチ

武 市 収

日本大学歯学部歯科保存学第Ⅱ講座

要旨：根尖性歯周炎は根尖歯周組織の破壊を伴う炎症性疾患であり、咬合痛、自発痛や歯肉腫脹などの症状を誘発する。口腔内常在菌の根管感染によって生じることから、一般的に根管内感染細菌や感染象牙質などを除去する目的で感染根管治療（以下根管治療）が実施される。根管治療によって多くの根尖性歯周炎は治癒するが、根管治療は複雑な根管系に対する治療であり、簡単な治療ではない。そのため、根管治療を繰り返してもなかなか治癒せず、難治化する症例も少なくない。また、根管治療の偶発症として知られる根管形態の破壊、根管壁への穿孔および根管内のファイル破折などを生じた症例では、十分な治療ができず、最終的に抜歯が適応と判断されることもある。近年、手術用顕微鏡が歯内治療に応用されるようになり、これまで手探りでやってきた根管治療が明視下で精密に実施できるようになってきた。これによって抜歯と判断された根尖性歯周炎患者であっても、保存可能な症例が格段に増えている。しかし、治癒したようでも突然疼痛や歯肉腫脹を生じるフェニックス膿瘍は、身体の不調により生じるとされているが、難治性根尖性歯周炎に限らず、感染細菌だけを病因として捉えるだけでは十分な説明がつかないこともある。

Epstein-Barr ウイルス（以下 EBV）はヒトヘルペスウイルスの一つであり、バーキットリンパ腫患者から検出・同定された。興味深いことに、ヒトに感染すると潜伏性を示すが、再活性化することにより炎症を惹起する。仮に、根尖性歯周炎が EBV に感染していると仮定すると、潜伏感染した EBV が再活性化することで根尖性歯周炎を誘発している可能性が示唆される。しかし、根尖性歯周炎は細菌感染によって生じることがスタンダードな考えとなっており、ウイルスが関与する可能性について検索された研究は少なく、未だに不明な点が多い。難治性根尖性歯周炎に対する EBV の関与が明らかにされれば、根管治療で治癒しない、あるいはフェニックス膿瘍を生じる原因が明らかになり、根尖性歯周炎の治癒や再発を生じないようにするための治療法が確立されるものと思われる。

本稿では、抜歯が適応とされた難治性根尖性歯周炎患者に対する治療例および難治性根尖性歯周炎患者の根尖病変組織を用いた EBV 研究に関する最新の知見を紹介し、難治性根尖性歯周炎に対する臨床的（マクロ）および基礎研究的（ミクロ）アプローチについて概説する。

キーワード：難治性根尖性歯周炎、フェニックス膿瘍、手術用顕微鏡、Epstein-Barr ウイルス、炎症性サイトカイン

Macroscopic and microscopic approaches for persistent apical periodontitis

Osamu Takeichi

Department of Endodontics, Nihon University School of Dentistry

Abstract : Apical periodontitis (AP) is an inflammatory disease with an alveolar bone resorption. Clinically, the patients complain occlusal pain, throbbing pain, or swelling of mucous membranes around the apex. AP is caused by bacteria commonly found in the oral cavity, and root canal treatment is performed to eliminate the bacteria from the root canal. The root canal treatment is effective for most AP patients; however, some AP patients are not well healed with the treatment because of complicated root canal systems. In addition, procedural accidents such as apical transportation, perforation, or breakage of root canal instruments are very difficult to recover, and dentists sometimes decide to extract the teeth. Recently, operative microscopes were introduced to endodontic treatments, and we can perform precise treatments with bright and enlarged fields in root canals. We can save teeth by means of operative microscopes, even if patients are diagnosed with tooth extraction. On the other hand, a phoenix abscess is an acute exacerbation of a chronic AP, and throbbing pain or swelling of mucous membranes around the apex are typically caused. The reason for occurring the disease is related to the patient's condition; however, the pathogenesis is not well understood.

Epstein-Barr virus (EBV) is one of herpesviruses and were established from Burkitt lymphoma patients. Interestingly, EBV stays latency after infection to human and does not cause inflammation; however, once the EBV is reactivated, the EBV causes inflammation. It is hypothesized that reactivated EBV infected AP patients could be related to apical inflammation. Pathogenesis of AP is thought to be bacterial infections, and viral infections to AP are not well examined yet. Thus, the study of EBV associations to AP gives us useful information for the pathogenesis and treatment procedures of persistent AP and a phoenix abscess.

This manuscript summarizes clinical approaches to persistent AP with the usage of operative microscopes. In addition, current findings of reactivated EBV in AP and novel clinical approaches of persistent AP are introduced.

Keywords: persistent apical periodontitis, a phoenix abscess, operative microscopes, Epstein-Barr virus, inflammatory cytokines

(受付：令和 7 年 9 月 26 日)

責任著者連絡先：武市 収

日本大学歯学部歯科保存学第Ⅱ講座

〒101-8310 東京都千代田区神田駿河台 1-8-13

TEL : 03-3219-8132

FAX : 03-3219-8348

E-mail : takeichi.osamu@nihon-u.ac.jp

はじめに

歯科の一般臨床において根尖性歯周炎患者の治療を行わない日はない。根尖性歯周炎患者が多い理由は様々であるが、複雑な根管系に対する治療は難しく、また手探りで行うため、同じように治療を行っているようでも、治ったり治らなかったりする。事実、抜髄や感染根管治療などのイニシャルトリートメントにおける成功率は85%であるが、再根管治療症例の成功率は30~50%程度であり¹⁾、治療が終了したにも関わらず、再発してしまった症例は負のループのように再発を繰り返すことになる。

近年、手術用実体顕微鏡（マイクロスコープ）が歯内療法に応用されるようになってきた。マイクロスコープの使用により、手探りでやってきた根管内の探索と治療を明視下で行うことが可能となり、抜髄あるいは抜歯が適応と診断された症例であっても、歯髄や歯の保存を図ることが可能な症例が増えてきた。

著者が歯内療法学講座に入局し、大学院生として研究を行いつつ臨床も行っていた際、臨床症状を示さない無症候性根尖性歯周炎患者が急に咬合痛、自発痛、歯肉腫脹を生じることを目の当たりにした。教科書では、無症候性であっても何らかの理由で細菌性刺激が有意となり、症状を生じるようになることとされている²⁾。これは、当時も今も変わらず記載されているが、これに多くの疑問を感じていた。そこで当時、根尖性歯周炎の病因として、自身を攻撃してしまう自己免疫疾患説とウイルス感染説の二つの仮説を立てた。自己免疫疾患説を思い立った理由は、外科的に摘出した根尖病変組織にCD5陽性B細胞の割合が多かったことに起因する。

著者は、これまでマイクロスコープを用いて数多くの患者の治療を手掛け、また難治性根尖性歯周炎の病態を解明する一助としてEpstein-Barrウイルス（以下EBV）に関する研究を行ってきた。EBVは自己免疫疾患に関与することが報告されており、著者が長年抱えてきた仮説に大きく関連するものがある。そこで、臨床と研究を融合した難治性根尖性歯周炎に対するアプローチについて紹介したい。

1. Modern Endodontic Therapy

一口に根管治療といっても、その手技は検査、根管形成、根管清掃、根管貼薬、根管充填と様々なステップで構成されている。近年、この全てのステップで歯内療法に関する新しい機器、材料や治療法が応用されるようになってきた（表1）。特に、マイクロスコープ、歯科用コーンビームCT（CBCT）およびニッケルチタンファイルは歯内療法の三種の神器と言われ、これにMineral Trioxide Aggregate（MTA）といったバイオセラミックス系材料を加えると、難治症例を含めた非常に幅広い症例に対する

治療を可能にする。また、これらの機器や材料は日々進歩を遂げており、より使いやすく、安価になっている。

2. マイクロスコープの応用

マイクロスコープが具備すべき条件は拡大、照明、記録である。すなわち、狭く、暗い根管内の検査、探索、治療を行う際、手探りで行っていた歯内療法が、明るい視野下で根管内を拡大し、手に取るように根管内の状況を把握しつつ治療が行える。いわゆる、エンドの可視化を可能とした。

1) 拡大

視野拡大装置にはマイクロスコープの他、双眼ルーペがある。双眼ルーペの拡大率は2~8倍程度、あるいは10倍のものもある。一方、マイクロスコープの拡大率は40倍までと双眼ルーペに比較して格段に高い倍率を誇る。ただし、マイクロスコープの使用法としてchecking view（観察時倍率）とworking view（治療時倍率）があり、checking viewでは5~20倍程度で使用するが、working viewでは5~10倍程度の弱拡大で使った方が画像の揺れが少なく、使いやすい。

対物レンズはマイクロスコープの性能を決定づける重要なパーツである。焦点距離は200 mmあるいは250 mmであるが、バリオスコープを装着することで200~300 mmの範囲で焦点を合わせることが可能となる。電動フォーカス装着機種では、焦点距離が200~450 mmと長くなるため、さらに使いやすくなる。

2) 照明

一般的にハロゲンライトが使用されるが、光源としては暗く、根尖孔付近の観察時にストレスを感じてしまう。高輝度の光源として、キセノンやLEDがオプション設定されている。対物レンズから光が照射されるため、同軸と思われがちであるが、鏡筒内に二つの穴を有するビームスプリッターが装着されており、それぞれ観察用と照明・録画用として使用している。そのため、照明や録画時の範囲は視野と比較して若干のズレが生じる。

表1 Modern endodontic therapy

治療のステップ	使用機器・薬剤・方法 など
検査・治療	マイクロスコープ
	歯科用コーンビームCT
根管形成	ニッケルチタンファイル
根管洗浄・清掃	根管清掃用機器
根管貼薬	水酸化カルシウム製剤
根管充填	CWCT法 Hydraulic condensation technique
失活根未完成歯の治療	再生歯内療法(Revascularization)
直接覆髄法 生活歯髄切断法	Vital pulp therapy 低位断髄法

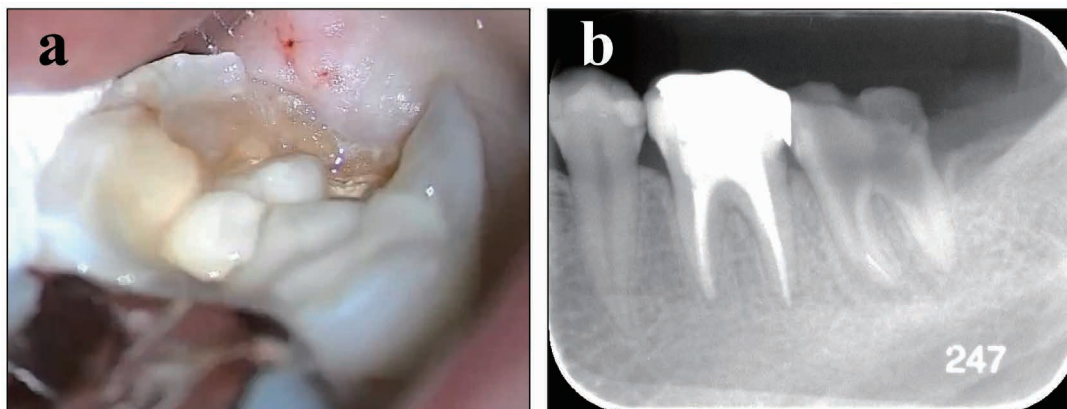


図1 術前口腔内写真およびエックス線写真
a 術前口腔内写真, b 術前エックス線写真

3) 記録

静止画とビデオ動画が記録可能である。静止画の記録にはデジタルカメラ、動画の記録には家庭用ビデオカメラを使用することが可能である。録画装置がマイクロスコープに内蔵されているものもあれば、カメラなどを後付けできるものもある。ハイビジョン化しており、録画装置の進歩と共に画質は年々向上している。

コロナ禍においては、第5学年院内実習生が診療ユニットから離れて実習見学を行っていた。術者の背中を見るだけの実習で、治療の実際を一切見ることができなかった。一方、マイクロスコープにカメラを装着することにより、術野をモニターに映し出すことが可能であることから、コロナ禍においても院内実習生は術者が行っている治療を見て学ぶことができ、教育効果の向上に大きく寄与した。

3. 難治性根尖性歯周炎患者に対するマイクロスコープの臨床応用

—根管ファイル破折と根管側壁穿孔を同時に生じた症例—

1) 患者および患歯の情報

主 訴：左下奥歯の神経を取ってもらったが、いつまでも痛みが消えない

患 者：38歳、女性

現病歴：3年前に下顎左側第二大臼歯の齲蝕処置を受け、その後疼痛もなく経過良好であった。4か月前に拍動性自発痛を生じたため近医を受診したところ、抜髄処置を受けた。その後、何回受診しても痛みが取れず、歯内療法専門医による治療の必要性を説明され、紹介された。

既往歴：特記事項なし

現症の診査：

視 診：仮封は脱落しており、歯冠部遠心歯質の欠損および欠損部辺縁歯質を覆う増殖歯肉を認める（図1 a）。

咬合痛、打診痛および根尖部歯肉の圧痛あり。

エックス線検査：近心根の根尖付近にファイルが残留しており、その部分に一致して近心側歯槽骨にJ字のびまん性透過像を認める（図1 b）。

2) 治療経過

(1) 初診時

エックス線撮影後に、その読影所見と治療計画について説明を行い、コーンビームCTを撮影した。

(2) 2回目来院時

遠心欠損部の隔壁を行ったのち、破折ファイルと根管歯質の間にスペースを作るよう、CPR超音波チップ（Obtura Spartan, Fenton, MO, USA）を用いて根管象牙質の切削を行った。その後、超音波チップを用いて破折器具の除去を実施した（図2 a, b）。続いて、穿孔部に入り込んだ肉芽組織をNd：YAGレーザーで除去し、ProRoot MTA（デンツプライシロナ, Charlotte, NC）を用いて穿孔部の封鎖を行った（図2 c）。

(3) 3回目来院時

根管のネゴシエーションを行い、作業長の決定を行った（図2 d, e）。ニッケルチタンファイル（Hy-Flex EDM：Coltene, Altstätten, Switzerland）を用いて根管形成を行い、19% EDTA（ファイリーズJ）を用いてスミヤー層の除去を行った。カルシペックスを根管内に貼薬したのち、二重仮封を行った。

(4) 4回目来院時

症状が消失したのを確認し、Continuous wave condensation techniqueを用いて垂直加圧根管充填を行った。紹介元で補綴処置を行ってもらおう依頼した。

(5) 5回目来院時

3ヶ月後の来院時にエックス線検査を行ったところ、根尖部透過像は縮小しており、経過良好で

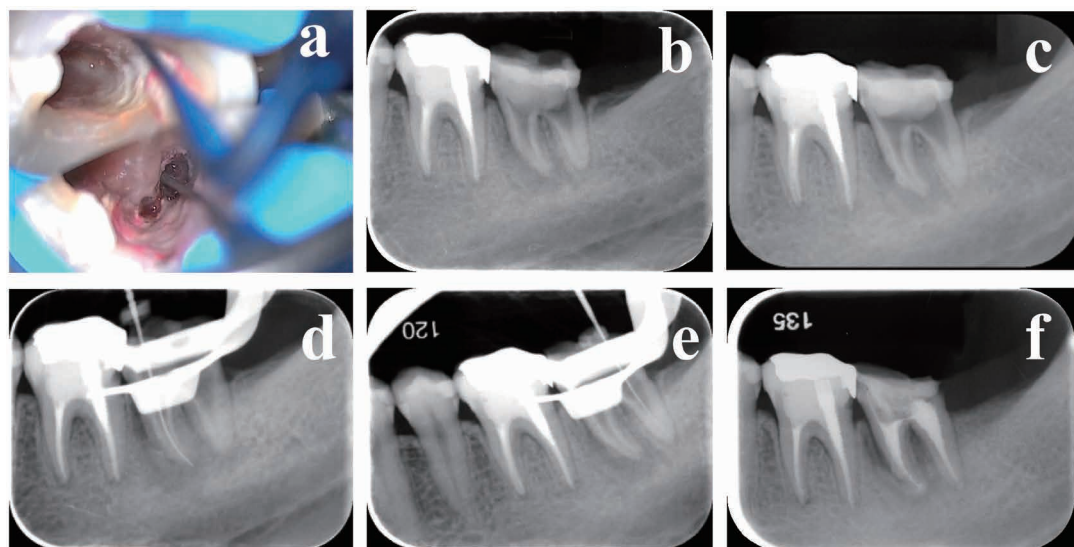


図2 術中口腔内写真およびエックス線写真

a 超音波チップを用いたファイル除去, b ファイル除去後の確認, c 穿孔部封鎖後の確認, d, e 近心および遠心根へのファイル試適, f 根充後5か月経過

あった(図2f)。仮封の状態のまま経過していたため、紹介元には直ちに築造処置を行うよう依頼した。

3) マイクロスコープを用いた歯内治療

複雑な根管系に対して行う根管治療は、高度なテクニックを要する難しい治療である。そのため、根管内ファイル破折や穿孔といった偶発事故を生じることは少なくない。重要なポイントは、偶発事故に対して的確な治療を行えるかということにある。これまで手探りでやってきた治療であっても、マイクロスコープを用いることで手に取るように治療が行える、いわゆるエンドの可視化が実践できるようになった。マイクロスコープを用いることで歯内療法における予知性の高い治療を可能にした。

4. EBV による根尖歯周組織の破壊

1) EBV の特徴

- (1) 1963年、Epstein 博士と Barr 博士により、バーキットリンパ腫患者から検出された。ヒトヘルペスウイルス(表2)のうちの4型である³⁾。
- (2) 日本に限らず、世界的にも人口の90%以上に感染しており、伝染性単核球症(kissing disease)を誘発することで知られている⁴⁾。
- (3) B細胞や上皮細胞に特異的に感染する。感染後は持続的に感染しており、生涯に渡って体内から排除されることはない⁵⁾。潜伏性を示すが、再活性化すると炎症を誘発する。
- (4) 潜伏感染EBVは、B細胞からlatent membrane protein-1(LMP-1)タンパクやEBV-encoded small RNA(EBER)遺伝子の発現を誘導する⁶⁾。

- (5) 潜伏感染EBVが再活性化すると、感染細胞からBamHI Z fragment leftward open reading frame 1(BZLF-1)遺伝子およびその遺伝子産物であるBamHI Z Epstein-Barr virus replication activator(ZEBRA)タンパクの発現を誘導する^{7,8)}。
- (6) バーキットリンパ腫やホジキンリンパ腫などの悪性腫瘍の病因と考えられている⁹⁾。
- (7) シェーグレン症候群や関節リウマチなどの自己免疫疾患の誘発に関与する¹⁰⁾。
- (8) 慢性活動性EBウイルス感染症では、4.3年の平均生存期間で死亡する¹¹⁾。

2) 根尖性歯周炎とEBV感染の研究

これまで、根尖性歯周炎とEBVの関連を検索した研究はあるものの、そのほとんどは根尖病変組織を試料とし、PCR法でEBVの検出を行った研究ばかりである(表2)。しかし、外科的に摘出した病変組織は唾液の汚染があることから、PCR法を用いたDNA解析結果が根尖病変由来と結論付けるのは難しい。そのため、著者らは潜伏感染EBVのマーカーであるEBERの*in situ* hybridization法とLMP-1免疫染色法を行い、根尖病変中に浸潤したB細胞にEBVが潜伏感染していることを明らかにした(図3)¹²⁾。

3) 難治性根尖性歯周炎におけるEBVの再活性化

EBVはヒストン脱アセチル化酵素(HDAC)の関与により潜伏性を示す。そのため、HDAC阻害薬の作用により、EBVは再活性化する¹³⁾。HDAC阻害薬にはn-酪酸、トリコスタチンA(抗真菌薬)およびバルプロ酸ナトリウム(抗てんかん薬)がある。その中でもn-酪酸は酪酸産生菌によって産生されるため、難治性根尖性歯周炎関連細菌の中で酪酸を産生する細菌が存在すれば、難治性根尖

表2 ヒトヘルペスウイルスの分類

ウイルスのタイプ		亜科	感染部位・細胞	関連する疾患
HHV-1	単純ヘルペスウイルス1型	<i>a</i>	神経節、皮膚、粘膜	口唇ヘルペス、ヘルペス性歯肉口内炎
HHV-2	単純ヘルペスウイルス2型	<i>a</i>	神経節、皮膚、粘膜	性器ヘルペス
HHV-3	水痘・帯状疱疹ウイルス	<i>a</i>	三叉神経などの神経細胞	水痘、帯状疱疹
HHV-4	エプスタイン・バーウイルス	<i>γ</i>	B細胞、上皮細胞	伝染性単核球症
HHV-5	サイトメガロウイルス	<i>β</i>	単球、マクロファージ	先天性CMV感染症、間質性肺炎
HHV-6A	ヒトベータヘルペスウイルス6A	<i>β</i>	単核球、唾液腺	成人由来
HHV-6B	ヒトベータヘルペスウイルス6B	<i>β</i>	単核球、唾液腺	乳幼児由来、突発性発疹、脳炎
HHV-7	ヒトヘルペスウイルス7	<i>β</i>	単核球、唾液腺	突発性発疹
HHV-8	カポジ肉腫関連ヘルペスウイルス	<i>γ</i>	B細胞、血管内皮細胞	カポジ肉腫

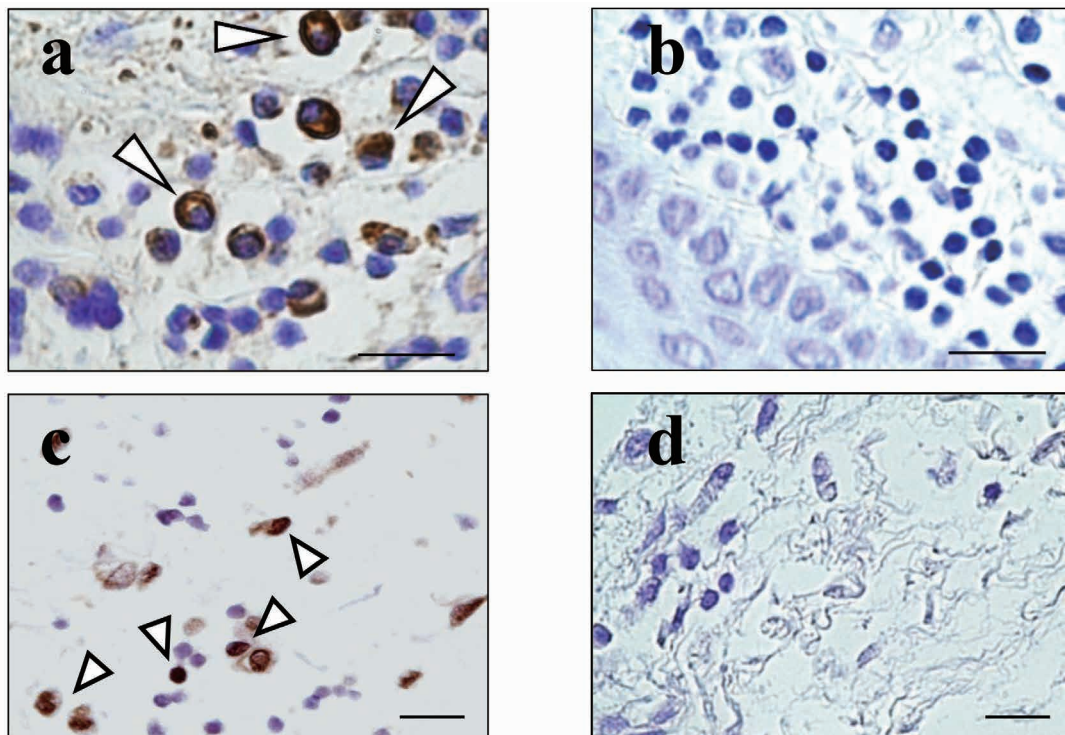


図3 潜伏感染EBVの検出

a, b *in situ* hybridization 法 (a 歯根肉芽腫, b 健常歯肉)

c, d LMP-1免疫染色法 (c 歯根肉芽腫, d 健常歯肉)

矢頭：陽性細胞, Scale bars = 25 μ m

性歯周炎の病変中で潜伏感染したEBVが再活性化される可能性がある。

そこで、難治性根尖性歯周炎関連細菌の培養液を用いて、高速液体クロマトグラフィーによる短鎖脂肪酸の定量を行ったところ、*Porphyromonas endodontalis*, *Fusobacterium nucleatum* や *Pseudoramibacter alactolyticus* から高濃度のn-酪酸が産生されることを確認した(図4)¹⁴⁻¹⁶⁾。再活性化EBVは、感染したB細胞からBZLF-1遺伝子およびその生成タンパクであるZEBRAの発現を誘導する。そこで、BZLF-1ルシフェラーゼアッセイを行ったところ、*F. nucleatum* や *P. alactolyticus* が産生したn-酪酸がルシフェラーゼ活性を上昇させた(図5)。すなわち、*F.*

nucleatum や *P. alactolyticus* がEBVを再活性化することが明らかとなった。

4) 難治性根尖性歯周炎における再活性化EBVとサイトカイン発現

F. nucleatum の培養液からLPSを除去したのち、その培養液をDaudi細胞(EBV潜伏感染B細胞cell line)に添加したところ、Daudi細胞はBZLF-1遺伝子とZABRAタンパクを発現した(図6)。また、インターロイキン(IL)1 β 、IL-6およびRANKLの遺伝子およびタンパク発現を誘導した(図7)。すなわち、B細胞に潜伏感染したEBVは*F. nucleatum*が産生したn-酪酸により再活性化し、骨吸収性サイトカインを発現させることが明らかと

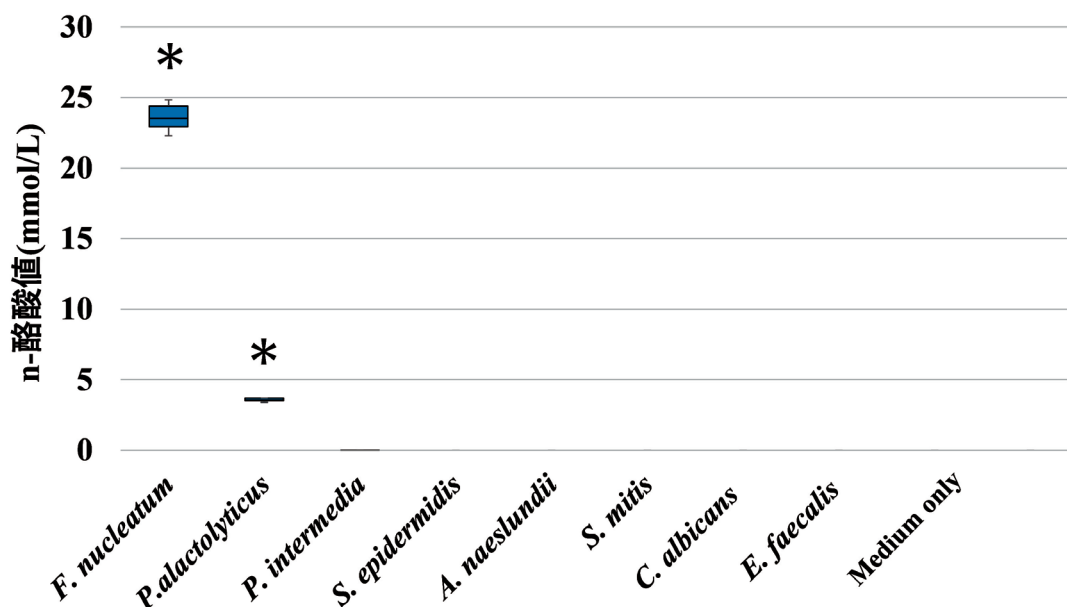


図4 難治性根尖性歯周炎関連細菌による n-酪酸産生量
Steel test (n = 6), *: $p < 0.05$

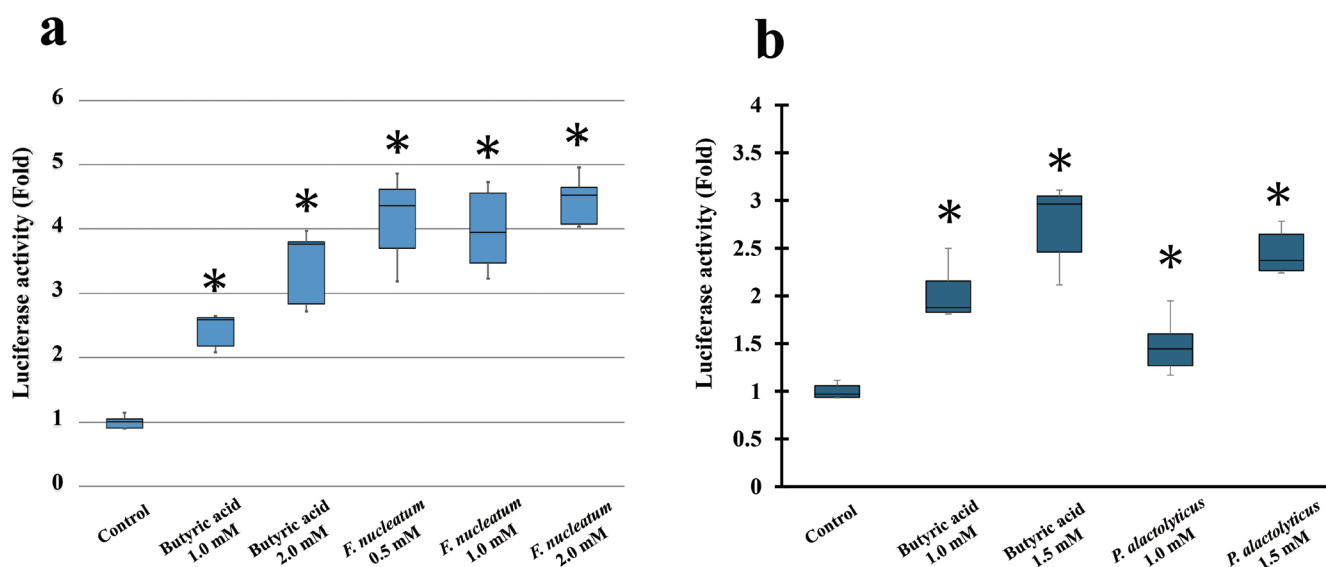


図5 BZLF-1ルシフェラーゼアッセイ
a *F. nucleatum* の培養液, b *P. alactolyticus* の培養液
24時間培養, Steel test (n = 6), *: $p < 0.05$

なった¹⁵⁾。

また、難治性根尖性歯周炎患者から摘出した根尖病変組織を解析したところ、病変中のB細胞がZEBRAおよびIL-1, IL-6またはRANKLタンパクを共発現していた(図8)。すなわち、難治性根尖性歯周炎局所においても潜伏感染したEBVが再活性化し、B細胞からサイトカインを発現させることで根尖性歯周炎を惹起する可能性が示唆された。なお、完全埋伏智歯を抜去する際に摘出した健全歯肉組織中のB細胞は、BZLF-1遺伝子のみならず、ZEBRA, IL-1, およびIL-6タンパクを発現しなかった。

5) フェニックス膿瘍の病因

HDAC阻害薬にはトリコスタチンA(抗真菌薬)およびバルプロ酸ナトリウム(抗てんかん薬)があることから、真菌感染症患者やてんかん患者がこれらの治療薬を服用したことによって、根尖性歯周炎を引き起こし、フェニックス膿瘍を発症させる可能性が示唆された。

6) 根尖性歯周炎再発の予防

EBVが再活性化することにより、炎症が惹起される。そのため、EBVの再活性化を防止することで根尖性歯周炎の再発を予防する可能性が示唆される。現在、EBVの

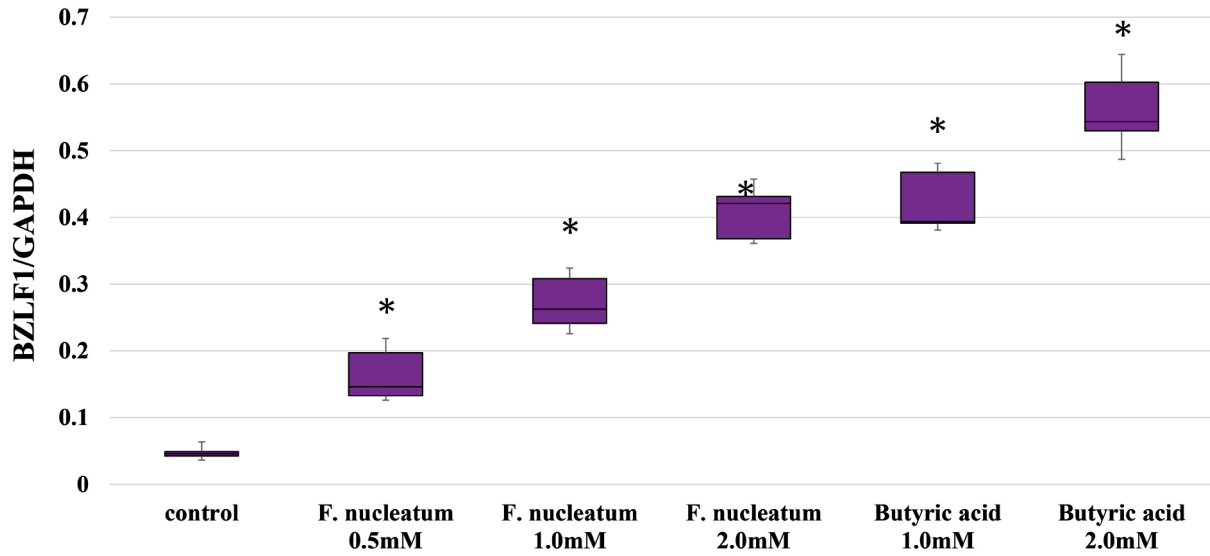


図6 *F. nucleatum* による Daudi 細胞からの BZLF-1 遺伝子発現誘導
12時間培養, Steel test (n = 6), *: $p < 0.05$

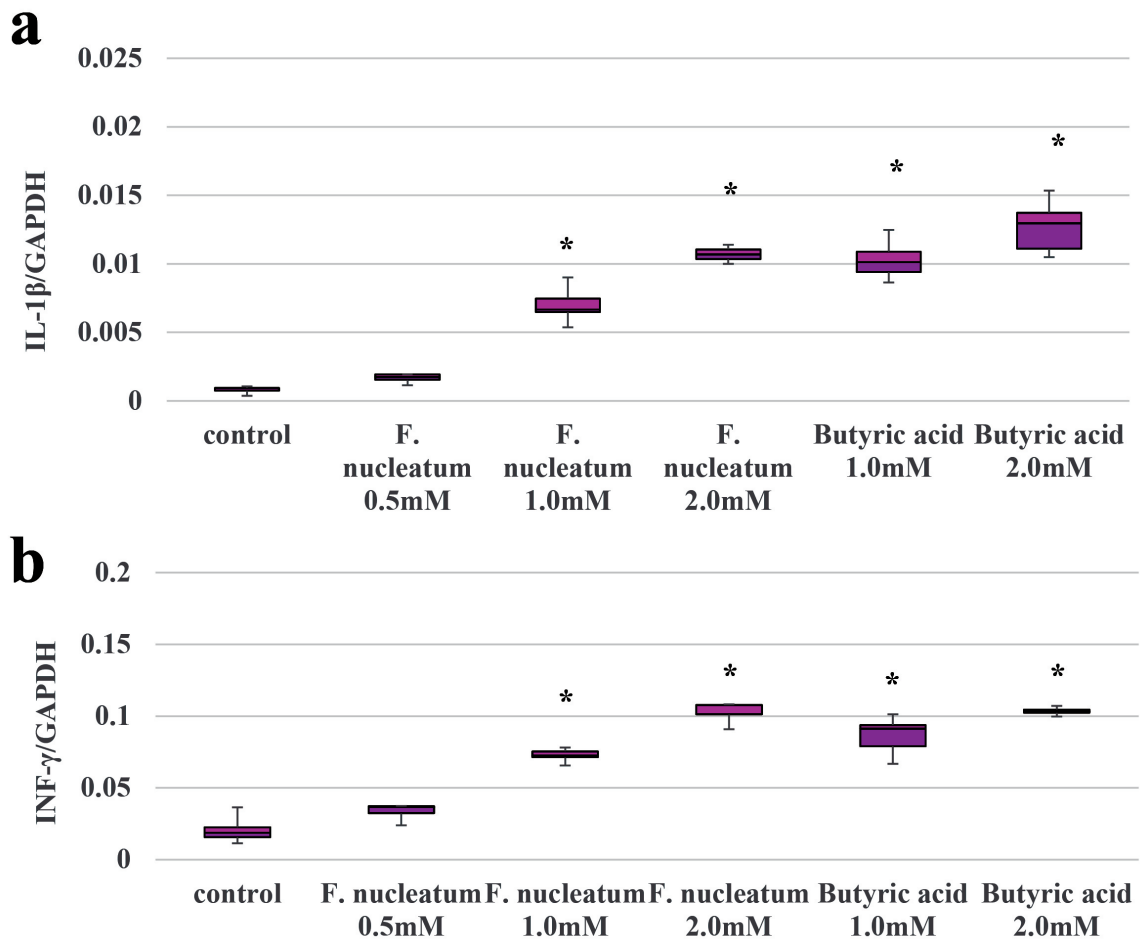


図7 *F. nucleatum* による Daudi 細胞からのサイトカイン遺伝子発現誘導

a IL-1β 発現量 b INF-γ 発現量

12時間培養, Steel test (n = 6), *: $p < 0.05$

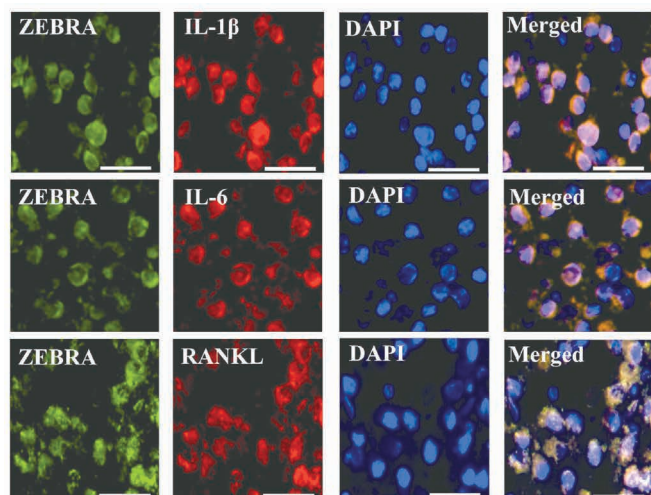


図 8 歯根肉芽腫中の潜伏感染 EBV とサイトカインの共発現
Scale bars = 50 μ m

再活性化を防止するための方策を検討しており、得られる結果は根尖性歯周炎の再発を防止するなど、患者や歯科医師にとって朗報となるであろう。

まとめ

根管治療を繰り返しても治癒しない難治性根尖性歯周炎および根管内器具破折や穿孔を生じたために抜歯が適応とされた根尖性歯周炎であっても、適切にマイクロスコープを使用することで治癒させることが可能な症例も少なくない。

根尖性歯周炎は細菌感染によって生じるとされるが、難治性根尖性歯周炎においては病変中の B 細胞に EBV が感染している。感染後は潜伏性を示し、直ちに炎症を引き起こすことはない。しかし、難治性根尖性歯周炎関連細菌である *F. nucleatum* や *P. alactolyticus* が産生する n-酪酸により潜伏感染 EBV は再活性化し、IL-1 β 、IL-6 および RANKL の発現を誘導する。そのため、EBV の再活性化を防止することで根尖病変を予防することが可能となることが示唆される。

当科で行っている治療と基礎研究により、難治性根尖性歯周炎は治癒させることが可能であることが示唆された。

本論文に関連し、開示すべき利益相反はない。

文 献

- 1) Ricucci D, Russo J, Rutberg M, Burleson JA, Spångberg LS (2011) A prospective cohort study of endodontic treatments of 1,369 root canals: results after 5 years. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 112, 825-842
- 2) 興地隆史 (2022) 根尖性歯周疾患. エンドドンティクス, 第 6 版, 興地隆史, 石井信之, 北村知昭, 林美加子 編, 永末書店, 京都, 55.
- 3) Küppers R (2003) B cells under influence: transformation of B cells by Epstein-Barr virus. *Nat Rev Immunol* 3, 801-812
- 4) Johansen EC, Kaye KM (2015) Epstein-Barr Virus (Infectious Mononucleosis, Epstein-Barr virus-associated malignant diseases, and other disease) in Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, 8th ed, Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ ed, Churchill Livingstone, Philadelphia, 1754-1771
- 5) Amon W, Farrell PJ (2005) Reactivation of Epstein-Barr virus from latency. *Rev Med Virol* 15, 149-156
- 6) Chang KL, Chen YY, Shibata D, Weiss LM (1992) Description of an *in situ* hybridization methodology for detection of Epstein-Barr virus RNA in paraffin-embedded tissues, with a survey of normal and neoplastic tissues. *Diagn Mol Pathol* 1, 246-255
- 7) Schwarzmann F, Jäger M, Hornef M, Prang N, Wolf H (1998) Epstein-Barr viral gene expression in B-lymphocytes. *Leuk Lymphoma* 30, 123-129
- 8) Tedeschi R, Pin E, Martorelli D, Bidoli E, Marus A, Pratesi C, Bortolin MT, Zanussi S, Vaccher E, Dolcetti R, De Paoli P (2007) Serum antibody response to lytic and latent Epstein-Barr virus antigens in undifferentiated nasopharyngeal carcinoma patients from an area of nonendemicity. *Clin Vaccine Immunol* 14, 435-441
- 9) Maeda E, Akahane M, Kiryu S, Kato N, Yoshikawa T, Hayashi N, Aoki S, Minami M, Uozaki H, Fukayama M, Ohtomo K (2009) Spectrum of Epstein-Barr virus-related diseases: a pictorial review. *Jpn J Radiol* 27, 4-19
- 10) Pender MP (2012) CD8⁺ T-cell deficiency, Epstein-Barr virus infection, vitamin D deficiency, and steps to autoimmunity: a unifying hypothesis. *Autoimmune Dis*, 189096
- 11) Kimura H, Morishima T, Kanegane H, Ohga S, Hoshino Y, Maeda A, Imai S, Okano M, Morio T, Yokota S, Tsuchiya S, Yachie A, Imashuku S, Kawa K, Wakiguchi H (2003) Prognostic factors for chronic active Epstein-Barr virus infection. *J Infect Dis* 187, 527-533
- 12) Makino K, Takeichi O, Hatori K, Imai K, Ochiai K, Ogiso B (2015) Epstein-Barr virus infection in chronically inflamed periapical granulomas. *PLoS One* 10, e0121548
- 13) Tsai PF, Lin SJ, Weng PL, Tsai SC, Lin JH, Chou YC, Tsai CH (2011) Interplay between PKC δ and Spl on histone deacetylase inhibitor-mediated Epstein-Barr virus reactivation. *J Virol* 85, 2373-2385
- 14) Makino K, Takeichi O, Imai K, Inoue H, Hatori K, Himi K, Saito I, Ochiai K, Ogiso B (2018) *Porphyromonas endodontalis* reactivates latent Epstein-Barr virus. *Int Endod J* 51, 1410-1419
- 15) Himi K, Takeichi O, Imai K, Hatori K, Tamura T, Ogiso B (2020) Epstein-Barr virus reactivation by persistent apical periodontal pathogens. *Int Endod J* 53, 492-505
- 16) Miyata T, Takeichi O, Imai K, Okano M, Inoue S, Yasukawa T, Suzuki (2025) Reactivation of Epstein-Barr virus by n-butyric acid from *Pseudoramibacter alactolyticus* induces inflammatory cytokines in periapical granulomas. *J Oral Biosci* 67, 100569