

20082/037A

厚生労働科学研究費補助金

長寿科学総合研究事業

口腔内細菌叢の変化を指標にした  
後期高齢者の老人性肺炎の  
予知診断システムの開発

(H19-長寿-一般-008)

平成 20 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 高柴 正悟

平成 21 (2009) 年 3 月

厚生労働科学研究費補助金

長寿科学総合研究事業

口腔内細菌叢の変化を指標にした  
後期高齢者の老人性肺炎の  
予知診断システムの開発

(H19-長寿-一般-008)

平成 20 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 高柴 正悟

平成 21 (2009) 年 3 月

## 目 次

### I. 総括研究報告

口腔内細菌叢の変化を指標にした後期高齢者の老人性肺炎の 予知診断システムの開発	-----	1
研究代表者：高柴正悟		

(資料) 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科倫理審査申請書	-----	11
<本研究発展のために新規の研究計画を立案した。>		

### II. 分担研究報告

1. 研究協力施設でのサンプリングおよびその結果	-----	25
研究分担者：永田俊彦		
研究協力者：米田 哲		
2. 歯周病原性細菌の血漿IgG抗体価と唾液生化学検査に関する研究	-----	29
研究分担者：佐藤 勉		
3. 唾液検査によるスクリーニングのための基準値設定に関する研究	-----	37
研究分担者：野村義明		
4. ある老人施設（グループホーム）における口腔ケアの実践	-----	41
研究協力者：杉浦裕子		

III. 研究成果の刊行に関する一覧表	-----	45
---------------------	-------	----

IV. 研究成果の刊行物・別刷	-----	47
-----------------	-------	----

# 総括研究報告

## 口腔内細菌叢の変化を指標にした後期高齢者の老人性肺炎の 予知診断システムの開発

研究代表者 高柴正悟

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科・教授

**研究要旨：**高齢者においては、誤嚥性肺炎は主要な死因であるとともに、入退院を反復する原因でもあり、高齢者自身や家族の生活の質を低下させる。本研究は、誤嚥性肺炎の発症予知診断システムを細菌学・感染症学的な見地から構築することを最終目的に、高齢者の肺炎発症因子の候補を得た後、その候補因子を検査することの臨床的有用性を調べるものである。我々は、誤嚥性肺炎発症に関与する候補因子として、口腔内炎症の起因となり得る因子を標的として捉えるという研究戦略を持った。まず、その候補因子として、唾液中炎症マーカー（遊離ヘモグロビンおよび乳酸脱水素酵素）を考えた。これらは、歯周病の検査マーカーとして有用であることが統計学的に示された因子であるので、口腔内の炎症の程度を推し量る指標として有用であると考えられる。しかしながら、臨床の現場において、高齢者においては、しばしば口腔乾燥がみられ、「唾液」は非常に採取しにくい欠点がある検体試料であることが分かった。一方、他の候補因子として、歯周病の原因である歯周病原細菌の感染を考えた。歯周病原細菌に対する血中の IgG 抗体価は、歯周病原細菌の感染度の指標として用いられる検査であるので、この検査値を評価基準とし、肺炎発症との関連について統計学的な検討を行った。なお、歯周病原細菌は、*Aggregatibacter actinomycetemcomitans* ATCC29523 (Aa)、*Eikenella corrodens* FDC1073 (Ec)、*Porphyromonas gingivalis* FDC381 (Pg)、および *Prevotella intermedia* ATCC25611 (Pi) の 4 菌株を標的とした。対象は、老人関連施設、病院に入所（院）中の高齢患者 144 名（男性 40 名、女性 104 名、年齢：51～101 歳、平均 84.6 歳、平均残存歯数：6.9 本）とし、歯周病原細菌に対する血漿 IgG 抗体価との統計学的な関連を調べた。なお、検査系の信憑性に確証を得るために、患者群を有歯顎および無歯顎の 2 群に分け、それぞれの群における血漿 IgG 抗体価の差異を調べたところ、予想どおり、有歯顎高齢者では、Pg および Pi に対する血漿抗体価が、無歯顎高齢者のものと比較して有意に高かった。また口腔が乾燥した高齢者では、Pi に対する血漿抗体価が有意に低かった。肺炎の既往を持つ高齢者においては、Pi に対する血漿抗体価が有意に低かった。脳血管障害のある高齢者では、Ec に対する血漿抗体価が有意に高かった。Aa のそれも有意差はないものの高い傾向にあった。このように歯周病原細菌に対する血漿抗体価は、誤嚥性肺炎の発症リスクを知る上で有効な臨床マーカーとなる可能性が示唆された。

## 研究分担者

- 永田俊彦 (徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部・教授)  
佐藤勉 (日本歯科大学生命歯学部・准教授)  
野村義明 (鶴見大学歯学部探索歯学講座・准教授)

## A. 研究目的

日本社会は著しい高齢社会に突入している。この社会構造の変化は、従来、我々が経験し得なかった様々な軋轢をもたらしている。高齢者医療の面においては、口腔内の常在細菌が老人性(誤嚥性)肺炎などの重篤な日和見感染症の発症に関与することが知られるようになった。昨今、多くの医療施設で栄養サポートチーム(NST)が組織され、高齢者の肺炎発症予防が取り組まれるようになった。NSTは、医師、歯科医師と薬剤師、看護師、管理栄養士、言語聴覚士などの多職種で連携・構成されており、一様の臨床的な効果を支持する報告が見られる。しかしながら、その反面、日本社会の将来像を見据えた厚生労働的な政策を考慮する際、この方向性が正しいのかどうかについて、議論がなされる必要性を感じる。すなわち、NSTの普及のためには、①他職種の連携が必要であること、②摂食嚥下訓練などが行える特別な技術を要する人材の育成が必須であること、など医療経済的な負担が生じる。ここに生じる負担とNSTの効果による高齢者医療費の減少との差し引きを十分に考えなくては、将来の医療福祉財政の破綻を招きかねない。また、他の角度から、そもそも誤嚥性肺炎という「感染症」であるにも関わらず、NSTにおいては、感染様式を念頭に置いた試みは成されていないという学術的側面からの不十分さも感じるものである。

こうした背景の中で、我々は、誤嚥性肺炎の発症予防のため、やはりその発症リスクを捉えることの重要性をあらためて研究戦略として組み入れることにした。すなわち、医療経済性の向上のためには、ハイリスク患者をスクリーニングして重点的なフォローをすること、また学術性の向上のためには、感染症としてのリスク診断のためのバイオマーカーを捉えることを研

究計画立案の基本戦略とした。

口腔内には500種類を超える細菌が存在してバイオフィルムを形成し、老人性肺炎などの発症に関与することが知られる。誤嚥性肺炎の原因として口腔内常在菌や、高齢者の殆どが持つ歯周感染が想定されている。しかしながら、従来の喀痰培養法では誤嚥性肺炎の起炎菌判定は困難であり、また細菌学的・口腔衛生学的見地からの肺炎発症リスクについての定量的評価法は国内外を問わず未確立である。本研究は、高齢者に多く見られる口腔細菌感染による重篤な全身疾患、とりわけ誤嚥性肺炎の発症予知診断システムを細菌学・感染症学的な見地から構築することを最終目的に、高齢者の肺炎発症因子の候補を得た後、その候補因子を検査することの臨床的有用性を調べるものである。もし、このような候補因子を捉えることができれば、誤嚥性肺炎の疾患マーカーとして臨床検査に応用可能となり、結果的に疾患の発症予防に大きく貢献し得ると考える。

## B. 研究方法

### B-1. 対象高齢者の口腔内・全身既往歴の状況

対象：老人関連施設、病院に入所(院)中の高齢患者144名(年齢51~101歳、男性40名、女性104名)

検診項目：口腔内診査(残存歯の状況、口腔乾燥の程度、嚥下障害の有無)、全身既往歴(肺炎の既往の有無、脳血管障害、心臓疾患)および歯周病原細菌に対する血漿IgG抗体価

### B-2. 高齢者の口腔内・全身既往歴と歯周病原細菌に対する血漿IgG抗体価との統計学的関連

対象：老人関連施設、病院に入所(院)中の高齢患者144名(年齢51~101歳、男性40名、女性104名)(上記B-1と同じ)

歯周病原細菌(抗原)：標的とした抗原は、代表的な歯周病原細菌である

*Aggregatibacter actinomycetemcomitans* ATCC29523 (Aa), *Eikenella corrodens* FDC1073 (Ec), *Porphyromonas gingivalis* FDC381 (Pg), および *Prevotella intermedia* ATCC25611 (Pi) の超音波破碎処理した菌体蛋白を用いた。

血漿 IgG 抗体価測定：酵素免疫-ELISA 法 (Murayama らの記載, *Adv Dent Res*, 1988 を改変) を用いて行った。なお、測定は外注して行った (リージャー長崎ラボトリー, 諫早)。

統計解析: 各群における血漿 IgG 抗体価は, Mann-Whitney の U 検定を用いて解析し, P 値が 0.05 未満の場合を有意差ありと判定した。

### B-3. 血清 IgG 抗体価と唾液炎症マーカーの関連性の検討

対象：某企業内健診の受診者のうち、研究に同意を得た就業者 344 名 (年齢, 性別不問)

検診項目：歯周病原細菌 (Aa, Pg, Pi および Ec) に対する血清 IgG 抗体価

唾液中遊離ヘモグロビン量, 唾液中乳酸脱水素酵素活性, および口腔内所見

統計解析：歯周病原細菌 (Aa, Pg, Pi および Ec) に対する血清 IgG 抗体価と唾液中の炎症マーカーを X-Y 軸上にプロットし, それらの相関係数を算出することで, 関連の程度を考察した。

### 【倫理面への配慮】

本研究で計画しているすべての研究は, ヒトを対象とする医学研究の倫理的原則を述べたヘルシンキ宣言に基づいて行っている。また本研究は, 岡山大学大学院医歯薬総合研究科の倫理審査委員会の承認を得ている。

個人情報の厳重な管理を行うために, すべての試料 (検体試料, 診療情報等) は, 個人識別情報を除去して符号化 (連結可能匿名化) している。研究者は, この符号化

された試料を用いて研究を進めているので, その試料の個人識別情報は研究者自身の目にも触れることはない。匿名化符号と個人識別情報との対応表は研究管理者が厳重に管理し, 電子情報化されたものは他の一切のコンピュータと切り離され, パスワードで管理されたコンピュータのみに保存されている。以上のように, 個人情報を厳重に管理し, それらが外部に漏洩することのないように, その保護に万全を期している。

本研究の内容は, 説明文書を用いて書面と口頭で被験者ご本人あるいは代諾者に直接, 説明している。各々の被験者からの参加の同意は, 同意文書に被験者あるいは代諾者に直接記入してもらうことで完了としている。尚, 同意書は 1 通を診療録に綴り, その写しを被験者あるいは代諾者に手渡ししている。

## C. 研究結果

### C-1. 対象高齢者の口腔内・全身既往歴の状況

口腔内検診および問診により, 本研究の対象高齢者の口腔・全身状況を一覧表にまとめた (下図参照)。対象は, 老人医療施設内に入院・入所中の高齢者で同意を得た 144 名とした。

表 1 対象高齢者の口腔内・全身状態

年齢	84.6歳 (51~101歳)
性別	男40名, 女104名
平均歯数	6.9本
口腔乾燥	あり: 32名, なし: 112名
嚥下障害	あり: 67名, なし: 77名
肺炎の既往	あり: 53名, なし: 91名
脳血管障害	あり: 80名, なし: 64名
心臓疾患	あり: 59名, なし: 85名

(母数: 144名)

### C-2. 高齢者の口腔内・全身既往歴と歯周病原細菌に対する血漿 IgG 抗体価との統計学的検討

### C-2-1. 歯の有無と歯周病原細菌に対する血漿 IgG 抗体価との統計学的検討

歯周病原細菌に対する血漿 IgG 抗体価は、文字通り、「歯周病原細菌」に対する生体反応を捉える検査なので、本来、検査の対象者は有歯顎者となる。もし、無歯顎患者において、この検査値が頻繁に高値を示すようであれば、検査システムの信憑性が疑われることになる。したがって、高齢者 144 名を有歯顎群 (83 名) および無歯顎群 (59 名) の 2 群にカテゴリー化して、それぞれの群間における血漿 IgG 抗体価のレベルを比較検討した。図 1 に示すように、有歯顎群における偏性嫌気性の歯周病菌である Pg および Pi に対する血漿 IgG 抗体価は、無歯顎群と比較して有意に高いという予想どおりの結果を得た。一方、通性嫌気性菌の Aa や Ec に対する血漿 IgG 抗体価は、有歯顎群の方が無歯顎群と比較して高い傾向にあるものの、歯の有無によって統計学的な有意な差は見られなかった。

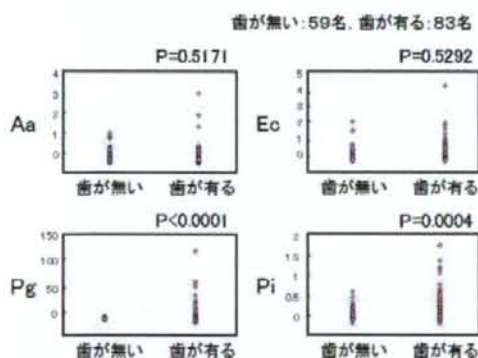


図1 歯の有無と歯周病原細菌に対する血漿IgG抗体価の関連

### C-2-2. 口腔乾燥の有無と歯周病原細菌に対する血漿 IgG 抗体価との統計学的検討

口腔乾燥は、老人にしばしば見られる現象である。乾燥状態は口腔常在菌の生息に何らかの影響を与えることが考えられるが、口腔乾燥状態の有無による血漿 IgG 抗体のレベルに対する影響は不明である。したがって、高齢者 144 名を口腔乾燥無し群 (112 名) および口腔乾燥有りの群 (32 名) の 2 群にカテゴリー化して、それぞれ

の群間における血漿 IgG 抗体価のレベルを比較検討した。図 2 に示すように、有歯顎群における偏性嫌気性の歯周病菌である Pg および Pi に対する血漿 IgG 抗体価は、無歯顎群と比較して有意に低いという結果を得た。一方、通性嫌気性菌の Aa や Ec に対する血漿 IgG 抗体価は、口腔乾燥状態の有無によって統計学的な有意な差は見られなかった。

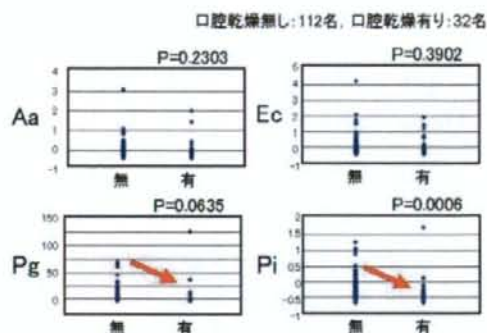


図2 口腔乾燥の有無と歯周病原細菌に対する血漿IgG抗体価の関連

### C-2-3. 嚥下障害の有無と歯周病原細菌に対する血漿 IgG 抗体価との統計学的検討

嚥下障害は、器質的な変化、廃用性変化をきたした老人にしばしば見られ、誤嚥を誘発する危険因子であることが知られる。そこで、本研究において、嚥下障害の有無と血漿 IgG 抗体のレベルとの関連を調べることは重要である。したがって、高齢者 144 名を嚥下障害無し群 (77 名) および嚥下障害有りの群 (67 名) の 2 群にカテゴリー化して、それぞれの群間における血漿 IgG 抗体価のレベルを比較検討した。その結果、意外にも図 3 に示すように、嚥下障害の有無と調べた 4 菌種すべてにおける血漿 IgG 抗体のレベルとの間に、統計学的な有意な差は見られなかった。



嚥下障害無し:77名, 口腔乾燥有り:67名

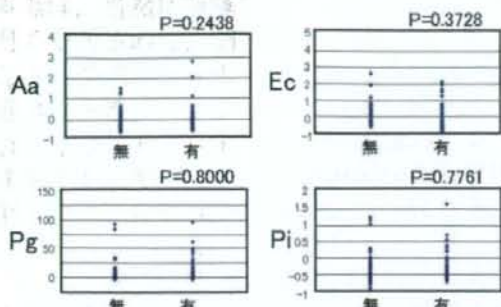


図3 嚥下障害の有無と歯周病原細菌に対する血漿IgG抗体価の関連

### C-2-4. 肺炎の既往の有無と歯周病原細菌に対する血漿 IgG 抗体価との統計学的検討

本研究の調査対象である肺炎は、しばしば同一高齢者に頻発するので、肺炎の既往の有無は重要な問診事項である。そこで、肺炎の既往の有無と血漿 IgG 抗体のレベルとの関連を調べた。高齢者 144 名を肺炎の既往無しの群 (53 名) および肺炎の既往有りの群 (91 名) の 2 群にカテゴリー化して、それぞれの群間における血漿 IgG 抗体価のレベルを比較検討した。その結果、意外にも図 4 に示すように、肺炎の既往の有りの群における Pi に対する血漿 IgG 抗体のレベルは、肺炎の既往なしの群と比較して有意に低いという結果を得た。他の 3 菌種においては、2 群間に有意な差は見られなかった。

肺炎の既往無し:53名, 口腔乾燥有り:91名

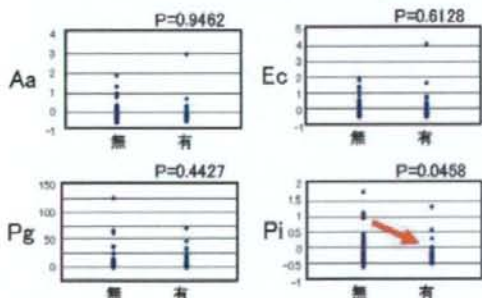


図4 肺炎の既往の有無と歯周病原細菌に対する血漿IgG抗体価の関連

### C-2-5. 脳血管障害の有無と歯周病原細菌に対する血漿 IgG 抗体価との統計学的検討

脳血管障害が発生すると、器質的な変化、

廃用性変化をきたし、誤嚥を誘発することが知られる。誤嚥は、当然に誤嚥性肺炎を発症する危険因子であるので、脳血管障害の有無と血漿 IgG 抗体のレベルとの関連を調べることは重要である。したがって、高齢者 144 名を脳血管障害無しの群 (64 名) および脳血管障害有りの群 (80 名) の 2 群にカテゴリー化して、それぞれの群間における血漿 IgG 抗体価のレベルを比較検討した。図 5 に示すように、脳血管障害有りの群における通性嫌気性菌 Aa および Ec に対する血漿 IgG 抗体のレベルは、脳血管障害無しの群と比較して、有意に高いという結果を得た。一方、偏性嫌気性菌の Pg や Pi に対する血漿 IgG 抗体価は、脳血管障害の有無によって統計学的な有意な差は見られなかった。

脳血管障害無し:64名, 口腔乾燥有り:80名

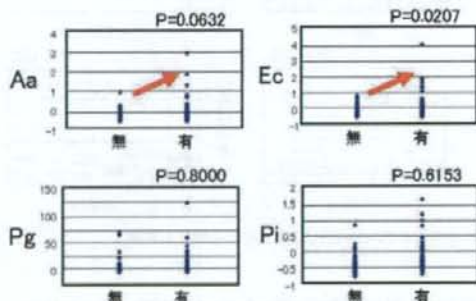


図5 脳血管障害の有無と歯周病原細菌に対する血漿IgG抗体価の関連

### C-3. 唾液中炎症マーカーと歯周病原細菌に対する血漿 IgG 抗体価との関連の統計学的検討



図6 高齢者にしばしば見られる口腔乾燥状態

これまでに、歯周病の診断マーカーとして唾液中の遊離ヘモグロビン量や乳酸脱水素酵素 (LDH) 活性が有用であるという研究結果が報告された。我々は、この「唾液検査」の臨床の現場での応用を考え、当初、研究計画に入れていたものの、実際の高齢

者の口腔内は、しばしば乾燥することがあり、多くの場合において、唾液採取困難な状況になった(図6)。そこで、歯周病診断に対して有用な歯周病原細菌に対する血漿IgG抗体価が、口腔内、とりわけ歯周病診断の唾液検査の代替検査になり得るかどうかを検討した。まず、唾液中の遊離ヘモグロビン量と各種歯周病原細菌に対する血漿IgG抗体価の相関を調べたところ、Aa, Ec, およびPgに対する血漿IgG抗体価のレベルは遊離ヘモグロビン量と相関を認めなかった。一方、Piに対する血漿IgG抗体価のレベルは遊離ヘモグロビン量と緩やかながら正の相関を認めた(図7)。

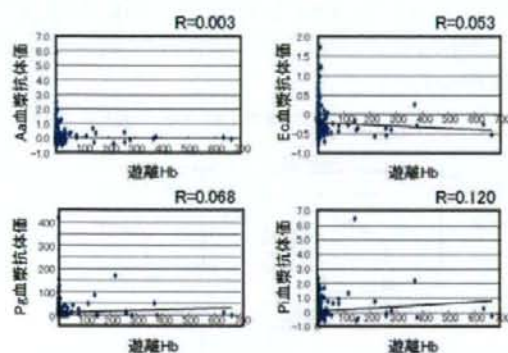


図7 遊離ヘモグロビン量(U)と各種血漿抗体価の関連

次に、唾液中の乳酸脱水素酵素(LDH)と各種歯周病原細菌に対する血漿IgG抗体価の相関を調べたところ、やはりAa, Ec, およびPgに対する血漿IgG抗体価のレベルはLDHと相関を認めなかったものの、Piに対する血漿IgG抗体価のレベルはLDHと強い正の相関を認めた(図8)。

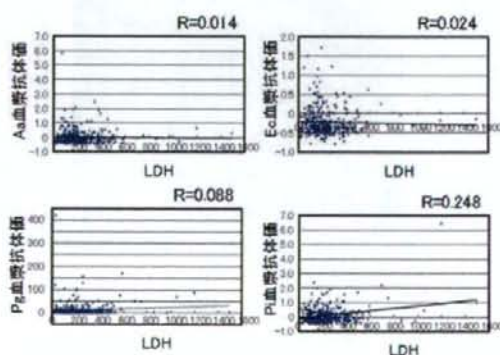


図8 乳酸脱水素酵素活性(U)と各種血漿抗体価の関連

#### D. 考察

多くの高齢者は脳卒中(脳血管疾患)により寝たきりになり、肺炎で死亡するケースが非常に多い。要介護高齢者の直接死因の多くは肺炎である。肺炎は日本人の死因別死亡率の第四位であり、肺炎で死亡する患者の92%は65歳以上の高齢者であると報告され、老人性肺炎とも呼ばれる。老人性肺炎は、65歳以上の方において発症した肺炎と定義され、発症状況によって市中発症型・院内発症型・施設居住者肺炎に分けられる。さらに加齢と共にリスクが増大する。ただし、加齢自体が肺炎発症の直接的なリスクではなく、加齢によりもたらされる環境が発症リスクを増大させると考えられている。すなわち誤嚥性肺炎の病原菌は、口腔内や咽頭部等に存在する細菌であり、これが易感染者である高齢者や有病者の肺に侵入すること(不顕性誤嚥等により)により肺炎を発症(誤嚥性肺炎)すると考えられる。なお、病態的側面からみた老人性肺炎のカテゴリーには、誤嚥性肺炎に加えて、胃酸の気管への逆流により発症する化学性肺炎や尿路感染によって発症する尿路由来肺炎などが存在するが、本研究における老人性肺炎は「誤嚥性肺炎」を主な対象疾患とする。

老人性肺炎は、発熱などの明らかな肺炎の症状を示さないケースが多いため、不顕性のまま進行して重篤な状態になる。臨床的には、精神状態の変化、認知状態の変化、食欲不振や倦怠感などが認められた場合に注意が必要であり、ナースや介護士サイドによる早期発見が望まれる。近年、老人性肺炎の病態が明らかになるにつれ、とりわけ口腔ケアの重要性と脳血管障害の予防が重要視されるようになってきた。口腔ケアは、高齢者の口腔内の感染源を除去して衛生状態を保つだけでなく、摂食・嚥下訓練を行うことによって、スムーズな食事が行えるように「口腔」機能の向上を視野に入れて実施される。さらに高齢者の栄養状態の改善にも注意が払われるようになった。すなわち、これまで行われてきたナースや介護士による「老人介護」の概念を払拭し、栄養士、言語聴覚士、あるいは歯科衛生士などの多職種が連携して包括的

に「老人」の健康を維持するチームが作られるようになった。このチーム体系は栄養サポートチーム (NST) と呼ばれ、全国各地の老人医療施設で組織され、現在の高齢者医療の中核を構成するものである。

我々は、NST が効率よく組織され、医療的観点から効果あるものに体系化されるためには、①他職種との連携が必要であること、②摂食嚥下訓練など特別な技術を要する人材の育成が必須であること、など人的なフォローアップ体制が必須であるので、ひいては医療費を軸とした経済的な負担の増大につながるという危惧を感じていた。また、そもそも誤嚥性肺炎は「感染症」であるにも関わらず、NST においては、“感染”ではなく、高齢者の器質的・廃用的な変化に注目した医療 (介護) 展開が成されているという学術的側面からも、不十分さを感じざるを得なかった。そのような背景の中で、我々は、医療経済的および学術的側面からの問題をクリアした新規の高齢者医療体系の整備を念頭に、一つの医療検査システムの確立を目指した。すなわち誤嚥性肺炎の発症予防のため、その発症リスクを捉えることの重要性をあらためて研究戦略に組み入れることとした。医療経済性の向上のためには、ハイリスク患者をスクリーニングして重点的なフォローをすること、また学術性の向上のためには、感染症としてのリスク診断のためのバイオマーカーを捉えることを目指して、本研究を開始した。

本研究は、研究協力施設である老人医療施設において、研究実施に同意をいただいた 144 名の高齢者を対象とした (母集団)。本対象の特徴として、過半数を超える対象者が脳血管障害を有することが挙げられる。これに相応して、約半数の対象者が嚥下障害を有していた。すなわち、本集団には誤嚥性肺炎を発症しやすい高齢者が多くの割合を占めることが伺えた。また、歯周病原細菌に対する血漿 IgG 抗体価を調べる際に、歯の有無を調べることは重要である。すなわち無歯顎の患者においては、やはり歯周病原細菌の感染がほとんどない患者であると考えられるので、歯周病原細菌に対する血漿 IgG 抗体価を調べる意義は少ないものであると思われる。したがって、

血漿 IgG 抗体価検査の検査システムとしての感度を確認するために、母集団を無歯顎群と有歯顎群にカテゴリー化して、各群における血漿 IgG 抗体価の差を統計学的に検討した。その結果、図 1 に示すように、有歯顎群における血漿 IgG 抗体価、とりわけ偏性嫌気性菌に対する血漿 IgG 抗体価は、予想どおり無歯顎群と比較して有意に高値を示すことが確認できたので、本検査のシステムは、歯周病原細菌の感染の程度を表す指標として有効であることが分かった。そこで、次に、現在の歯周病原細菌に対する血漿 IgG 抗体価と肺炎の発症との関連について、後ろ向きな研究デザインによって検討することとした。統計解析は、①口腔乾燥の有無、②嚥下障害の有無、③肺炎の既往、および④脳血管障害の有無、の 4 項目をパラメータにして、血漿 IgG 抗体価のレベルを比較検討した (図 2 ~ 図 5)。

誤嚥性肺炎発症における我々の仮説は、歯周病原細菌が口腔内に多く生息する高齢者において、嚥下障害が起こり食事中あるいは就寝中に口腔内の常在菌が誤嚥され肺炎を発症しやすくなるというものであった (不顕性誤嚥)。すなわち、歯周病原細菌に対する血漿 IgG 抗体価が高い高齢者ほど、肺炎の発症頻度が多くなるというものであった。しかしながら、肺炎の既往の有無と血漿 IgG 抗体価のレベルを比較検討した結果から、むしろ肺炎の既往が有る高齢者の方が血漿 IgG 抗体価のレベルが有意に低いことが分かった (図 4)。このことは、肺炎の発症は、口腔内の歯周病感染の量というより、老化による免疫反応の衰えのために生じる易感染状態による方が大きなリスク因子である可能性を示唆する。すなわち、歯周病原細菌に対する血漿 IgG 抗体価の測定は、高齢者の抗体産生性の指標に過ぎないのかもしれない。今後、total IgG 量の測定を行うことで、今回、得られた疑問点の解決に繋がるかもしれない。さらに、興味あることに、誤嚥性肺炎の重要な発症リスクとして考えられている「嚥下」機能の低下と血漿 IgG 抗体価のレベルには、何ら有意な統計学的関連は見られなかった。このことは、誤嚥性肺炎の発症には、嚥下障害起因によるものと免疫反応の減衰によるものとが、お互いに独立したり

スク因子として関わっている可能性を示唆するものである(図9)。また、今後、さらに信憑性のある疫学研究への発展を目指して、サンプルサイズの拡充を予定している(兵庫県小野市民病院内科に研究協力を依頼した。別添資料として、岡山大学大学院医歯薬学総合研究科倫理委員会への申請書を掲載。)さらに、誤嚥性肺炎の発症メカニズムの解明にも本研究結果が貢献できればと考えている。

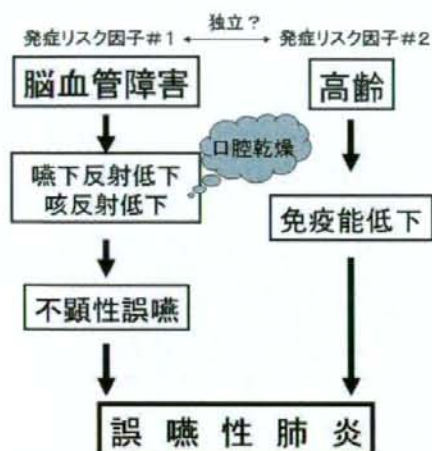


図9 誤嚥性肺炎の発症メカニズム

唾液検査は、従来、その pH 測定やミュータンス連鎖球菌量の測定などの面から、う蝕のリスク検査として有効であることが知られていた。一方、最近、唾液中の遊離ヘモグロビン量や LDH の活性を測定することで、その検査値が歯周病の診断マーカーに利用できるとする報告がなされるようになった。遊離ヘモグロビンは歯肉出血の指標であり、LDH は上皮細胞の破壊の程度の指標になると考えられている。我々の研究班では、この唾液検査(遊離ヘモグロビン量や LDH 活性)は口腔内の炎症マーカーとして重要であり、誤嚥性肺炎の診断マーカーとして臨床応用可能ではないかと考え、高齢者検診の一項目に挙げた。しかしながら、図6に示すように、多くの高齢者の口腔内は乾燥している場合が多く、検査に十分量の唾液を採取することが困難な場面にしばしば遭遇した。したがって、唾液検査が行えない高齢者には、血漿 IgG 抗体価の測定結果に頼らざるを得ない状況になるので、我々は、唾液検査と血漿 IgG

抗体価検査の一致度をそれぞれの値の相関を調べて検討した(某企業健診の受診者を対象、年齢、性別不問)。すなわち唾液検査と血漿 IgG 抗体価検査は根本的に標的因子が異なるものの、これらの値に相関が見られれば、高齢者の状態に応じて、どちらか実施しやすい検査方法を駆使することによって、各個人の口腔内の感染・炎症の程度を捉えることができるかもしれない。図7および図8に示したように、Aa, Ec, Pg に対する血漿 IgG 抗体価においては、遊離ヘモグロビンおよび LDH のいずれのパラメータにおいても、統計学的な相関は見られなかった。一方、Pi に対する血漿 IgG 抗体価について調べると、遊離ヘモグロビンにおいては相関係数  $R=0.120$  ( $N=344$ ) の緩やかな相関、LDH においては相関係数  $R=0.248$  ( $N=344$ ) の強い相関が見られた。この菌種による違いが如何なるメカニズムによって起こるものかは不明であり、今後も、継続的な検討を行う予定である。

上述のとおり、歯周病原細菌に対する血漿 IgG 抗体価の測定検査は、あくまで“歯周病”菌の感染の程度を調べるものであるため、無歯顎の患者においては理論的に有効ではない。しかしながら、高齢者は無歯顎である場合も多く、この discrepancy は解決する必要がある。すなわち、無歯顎患者においては、何らかの別の診断マーカーを考慮することが要求された。唾液検査が無歯顎患者に有効であれば、我々の戦略に一筋の光明である。いずれにせよ、唾液検査と血漿 IgG 抗体価検査の数値は、一部、統計学的な関連が示唆されるので、双方の検査システムを確立することで、お互いに欠点を補うことが可能になり、臨床的に有効であるかもしれない。

本研究は、意思疎通困難な高齢者を含めて、高齢者(対照として若年層)の口腔、全身の臨床検査のデータを集積し、統計学的に検討する「疫学研究」のスタイルで実施されるものである。この時、倫理的問題が生じないように配慮する必要があったので、研究開始前に高齢者本人ではなくご家族の同意を得なくてはならない場面にしばしば遭遇した。この「研究の同意」は、ご家族が医療施設や病院を訪問する機会を見計らったことになるのであるが意外にも難航した。すなわち、被験高齢者によっては、ご家庭の事情からかご家

族が訪問する機会がごく限られる場合があり、我々がなかなか面会して研究の説明をすることができないという事態が生じた。このように我々は、この研究遂行に際して、高齢者社会を取り巻く現状を垣間見ることができた。このことは、研究者としてではなく、一個人として日本の高齢社会における老人の“孤独感”を考えさせられたので、研究成果とは異なる次元にある事項であるものの、本報告書に一筆記載しておきたいと考える。

## E. 結論

老人性肺炎の発症には、歯周病原細菌に対する血漿 IgG 抗体価のレベルが関連する可能性が統計学的に示された。以上のことから、次年度以降の研究発展を期待し得る成果を得ることができたと考える。

## F. 健康危険情報

特に記載事項はない。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

1. 福家教子, 荻田典子, 熊崎洋平, 成石浩司, 大西典子, 明貝文夫, 岩本義博, 新井英雄, 高柴正悟 サポートィブペリオドンタルセラピーおよびメンテナンスによる歯周病の再発防止と進行抑制の効果に関する統計学的検討, 岡山歯学会雑誌, 第 27 巻 2 号, 105-113, 2008 年
2. 工藤値英子, 成石浩司, 久枝 綾, 新井英雄, 前田博史, 高柴正悟 歯周病スクリーニング検査としての歯周病原細菌に対する指尖血漿 IgG 抗体価の有用性 日本口腔検査学会会誌, 第 1 巻 1 号, 13-19, 2009 年 (印刷中)
3. 杉浦裕子, 高柴正悟 造血期幹細胞移植期の口腔ケア, T&K 株式会社, 小冊子, 2008 年
4. 杉浦裕子 スーパー-DH に聞く! だから歯科衛生士はやめられない, 歯科衛生士, 第 33 巻 1 号, 73-75, 2009 年

### 2. 学会発表

1. 工藤値英子, 成石浩司, 久枝 綾, 安孫

子宣光, 小方頼昌, 島内英俊, 長澤敏行, 永田俊彦, 沼部幸博, 野口俊英, 日野孝宗, 村上伸也, 山崎和久, 吉村篤利, 新井英雄, 高柴正悟 歯周病スクリーニング検査としての歯周病原細菌に対する指尖血漿 IgG 抗体価の有用性, 平成 20 年 8 月 23 日, 第 1 回日本口腔検査学会, 東京 (学会ポスター賞受賞)。

2. 佐藤勉ら, 歯周病原性細菌に対する血漿 IgG 抗体価と唾液生化学検査結果の比較検討, 平成 21 年 5 月 15 日, 第 52 回春期日本歯周病学会学術大会 (平成 22 年 5 月 15 日, 岡山), 演題登録。
3. 三橋千代子ら, 企業内定期健康診断に歯周病生化学検査を追加して, 第 52 回春期日本歯周病学会学術大会 (平成 21 年 5 月 15 日, 岡山), 演題登録。
4. 高柴正悟, 成石浩司, 山崎和久 指尖毛細血管採血による血漿 IgG 抗体価測定を用いた歯周病細菌感染度判定法の確立, 平成 21 年 5 月 15~16 日, 岡山にて開催の第 52 回春期日本歯周病学会学術集会においてランチョンセミナー開催 (予定)。
5. 野村義明, 佐藤 勉, 花田信弘, 鴨井久一 唾液による歯周病のスクリーニング 第 53 回日本唾液腺学会, 平成 20 年 12 月 6 日, 東京
6. 杉浦裕子 がん患者のニーズに及び現場のスタッフに伝えられる歯科衛生士をめざして, 第 26 回 日本臨床歯周病学会年次大会, 平成 20 年 6 月 21 日, 市川
7. 杉浦裕子 Stevens-Jonson 症候群の患者の口腔粘膜炎に対応した一例, 第 3 回日本歯科衛生学会, 平成 20 年 9 月 6 日, 横浜
8. 杉浦裕子 化学療法・移植患者の口腔ケア, 第 11 回病院歯科介護研究会学術講演会, 平成 20 年 10 月 12 日, 岡山
9. 杉浦裕子 病院における口腔ケアの取り組み 化学療法・移植患者の口腔ケア, 日本口腔衛生学会 東海地方会, 平成 20 年 12 月 14 日, 浜松

## H. 知的財産権の出願・登録状況

特に記載事項はない。

<b>■疫学研究</b> <b>□ヒトゲノム・遺伝子解析研究</b> <b>□臨床研究等</b>  <b>倫 理 審 査 申 請 書</b>
--

申請日：平成 21 年 1 月 23 日

受付番号：\_\_\_\_\_

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科長 殿

下記のとおり申請します。

研究責任者：所属	大学院医歯薬学総合研究科 病態制御科学専攻 病態機構学講座 歯周病態学分野
職名	教授
氏名	高柴正悟 印
委員会報告者：所属	医学部・歯学部附属病院 歯周科
職名	講師
氏名	成石浩司 印

**1. 研究課題名**

肺炎における臨床・細菌学的検討

**■実施計画**

- 岡山大学単独での研究
- 岡山大学を主管校とする多施設共同研究（全施設名を列挙又はリストを添付）
- 他施設を主管校とする多施設共同研究（全施設名を列挙又はリストを添付）

主管：小野市民病院内科

共同研究機関：京都大学医学部附属病院呼吸器内科

岡山大学（本研究申請者）

 出版公表原稿**2. 研究分担者**

所属	職名	氏名
岡山大学大学院医歯薬学総合研究科病態制御科学専攻病態機構学講座歯周病態 学分野	准教授	前田博史
岡山大学医学部・歯学部附属病院 歯周科	講師	成石浩司
岡山大学医学部・歯学部附属病院 歯周科	医員	加古 綾

### 3. 所属長等サイン(署名)

---

### 4. 添付書類

■被験者への説明書    ■同意書    □同意撤回書

■多施設共同研究の場合:

□全国等共通プロトコール    ■主管校(本学以外)の倫理委員会承認通知書(写)

□アンケート(名称: \_\_\_\_\_ )

□その他(名称: \_\_\_\_\_ )

### 5. 研究実施計画

#### (1) 研究の背景

口腔内には 500 種類を越える細菌が存在してバイオフィルムを形成し、超高齢者における老人性肺炎などの発症に関与することが知られる。高齢者では、誤嚥性肺炎は主要な死因であるとともに、入退院を反復する原因でもあり、高齢者自身や家族の生活の質を低下させる。誤嚥性肺炎の原因として口腔内常在菌や、高齢者の殆どが持つ歯周感染が想定されている。しかしながら、従来の喀痰培養法では誤嚥性肺炎の起炎菌判定は困難であり、また細菌学的・口腔衛生学的見地からの肺炎発症リスクについての定量的評価法は国内外を問わず未確立である。

歯周病原細菌に対する血中の IgG 抗体価は、歯周病原細菌の口腔内感染度の指標になることが知られている。そこで、誤嚥性肺炎の発症に関わる因子として、細菌学・免疫学的な側面から歯周病原細菌に対する血中の IgG 抗体価に着目し、それらの関連について統計学的な検討を行うこととした。

#### (2) 研究の目的

誤嚥性肺炎患者において、歯周病原細菌に対する血中の IgG 抗体価の反復測定により、①歯周病原細菌の肺炎への関与、②血中の IgG 抗体価の診断的意義、③安定期の肺炎リスク評価、を目的とする。

#### (3) 研究の内容、方法

本研究は、京都大学医学部附属病院呼吸器内科と小野市民病院内科の共同研究(主に誤嚥性肺炎の発症リスクについての臨床研究)において、歯周病原細菌に対する血清(漿) IgG 抗体価測定の技術的なノウハウ・学術的なエビデンスを有する岡山大学大学院医歯薬学総合研究科歯周病態学分野(主任:高柴正悟教授)に対して、研究協力を依頼されたことにより開始されるものである。

岡山大学としては、小野市民病院の担当医から本研究に対するインフォームド・コンセントを受けた患者を対象として、①歯周病原細菌に対する血清 IgG 抗体価測定(血清は、他の医療的な要求による血液検査に付随して、約 1 ml ほど余分に採血して採取・分離する。)、②対象患者の口腔内診査(医療保険の範囲内の診査、歯科医療行為として歯科カルテを作成する)、の 2 点を実施する。

**対象:** 近辺の老健施設と診療提携を行う一地域病院である小野市民病院(兵庫県小野市)において、入院加療を行う誤嚥性肺炎(老健施設発症肺炎を含む)患者(可及的全患者、概ね100名程度)。対照: 誤嚥性肺炎以外の疾患のため、同院に入院中の患者(概ね100名程度)

**方法:** 同意を得た患者において、入院日・14日目・回復期の3時点の血清を採取し、歯周病原細菌に対する血中のIgG抗体価を、岡山大学大学院医歯薬学総合研究科歯周病態学分野で開発されたELISA法を用いて測定する(採血は、担当内科主治医の指示のもと、小野市民病院病院所属の看護師によって実施する。株式会社リージャー長崎ラボラトリーに外注予定。)同時に、全身的所見も診査(検査)する。

#### 歯科医師側(岡山大学、歯科医師)

歯科医師は、可及的に入院日に対象患者の口腔内検診を行い(医療カルテを作成し、診査・診断料として歯科医療保険請求)、歯周病原細菌に対する血中のIgG抗体価と口腔内検診の結果(臨床データ)との統計学的な検討を行う。なお、すでに、研究に対するインフォームド・コンセントは小野市民病院の担当内科医師によって行われ(同意書も取り交わしている)、その口腔内検診の実施に何ら問題はないと思われるが、実際に検診を行う前には、その確認を行う(患者様本人、担当看護師あるいはご家族)。

#### 医師側(小野市民病院内科医師、京大医師)

臨床的背景(誤嚥のリスク、基礎疾患、肺炎の頻度、生活環境)、Fineの重症度分類を評価する。胸部X線や一般的採血検査のほか、保険診療範囲内で細菌学的検査、血清異型肺炎抗体価、肺炎球菌尿中抗原検査を行い、それぞれの項目間の関連について統計学的な検討を行う。また、歯周病原細菌に対する血中のIgG抗体価と各種診査項目との関連も統計学的に検討する。

2年間症例を蓄積し、1年間の追跡期間をおき、肺炎起炎菌診断としての歯周病原細菌に対する血中のIgG抗体価検査の有用性、歯周病の状態と肺炎のリスク、歯周病の状態とIgG抗体価の関連について統計解析を行う。

### (4) 予想される医学上の貢献

本研究によって、細菌学的な見地から誤嚥性肺炎のリスク因子を捉えることができれば、その予知診断システムの構築に繋がるので医学上の貢献度は高い。また、誤嚥性肺炎の予知診断が可能になれば、高齢者のQuality of Life(QOL)の維持のために活用できることから臨床社会的な価値がある。

### (5) 研究の対象者(被験者)

#### 1) 対象者種別及び人数

健常者 (      人[そのうち本学の対象健常者      人])

具体的に対象とする者:

■ 患者 ( 200人[そのうち本学の対象患者      0人])

具体的疾患名: 誤嚥性肺炎100名(対照: 誤嚥性肺炎以外の疾患患者100名)

岡山大学医学部・歯学部附属病院を受診する外来患者



岡山大学医学部・歯学部附属病院の入院患者

上記以外の施設(施設名: )を受診する外来患者

上記以外の施設(施設名: 小野市民病院)の入院患者

## 2) 対象者年齢

高齢者  成人  20歳未満 16歳以上  16歳未満

## 3) 対象者の募集方法

対象となる者に直接依頼

インターネットへの情報公開及びポスター掲示による募集

(ポスター掲示場所: )

その他 ( )

## (6) 研究実施場所

- 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科病態制御科学専攻病態機構学講座歯周病態学分野研究室
- 小野市民病院医局
- 京都大学医学部附属病院呼吸器内科研究室

## (7) 研究実施期間

始期 :  平成 21 年 2 月開催の倫理委員会承認後  平成 年 月 日

終期 :  平成 24 年 3 月 31 日

## (8) 研究資金

運営費交付金: 約 50 万円  委任経理金: 円  産学連携等研究費: 円

科学研究費補助金(種目: 厚生労働科学研究費補助金 長寿科学研究総合事業) 約 50 万円

その他 ( ): 円

## 6. 研究に使用する資料

### (1) 資料の収集

#### 1) 診療情報等

既存の診療情報等を使用する。

病歴書:  医師用  看護師用  その他 ( )

血液検査:  末梢血  生化学  その他 ( )

画像診断:  X線  CT  MRI  その他 ( )

生理学検査:  心電図  脳波  肺機能  その他 ( )

手術の記録:  術者用  麻酔医用  看護師用  その他 ( )

病理学検査:  細胞  組織  その他 ( )

感染症検査:  細菌  ウイルス  ( )

質問紙調査: 測定尺度名 ( )

染色体検査:  生殖細胞  腫瘍細胞  その他 ( )

その他 ( )

既存の診療情報等は使用しない。

■新たな診療情報を取得する。

- 病歴書：■医師用 看護師用 その他（ ）
- 血液検査：■末梢血 ■生化学 ■その他（菌周病原細菌に対する血中のIgG抗体価）
- 画像診断：■X線 ■CT MRI その他（ ）
- 生理学検査：心電図 脳波 ■肺機能 その他（ ）
- 手術記録：術者用 麻酔医用 看護師用 その他（ ）
- 病理学検査：細胞 ■組織 その他（ ）
- 感染症検査：■細菌 ウイルス
- 質問紙調査：測定尺度名（ ）
- 染色体検査：生殖細胞 腫瘍細胞 その他（ ）
- その他（ ）

新たな診療情報は取得しない。

## 2) 試料（ヒト組織等）

既存の試料を使用する。

使用する試料の種類：

被験者の同意の有無

- 同意あり（同意を得た時の説明書等を添付）
- 同意なし（研究承認後新たに同意を得る 新たに同意を得る予定はない）
- 新たに同意を得ない理由：

■既存の試料は使用しない。

■新たな試料を採取する。 健常者 ■患者

■血液 採取回数：期間中 3回 1回当たりの量： 1ml

骨髄 採取回数：期間中 回 1回当たりの量： ml

その他（ 喀痰 ）採取回数：期間中 3回 1回当たりの量： 1ml

試料の採取は、被験者自身の疾病の診断・治療に必要な検査等を実施する際に付随的に行うのではなく、本研究を実施するためだけに行う。

■試料の採取は、被験者自身の疾病の診断・治療に必要な検査等を実施する際に、研究に使用する量を増量して行う。

## (2) 資料の匿名化

■資料を匿名化する。

■連結可能匿名化 資料の種類： 医療カルテ

匿名化の時期： ■研究開始時 研究期間中の一定の時期 研究終了時

匿名化の方法：診療資料は、カルテの一部であるため診療施設において通常の診療録とし

て厳重に管理する。血液、喀痰サンプルは検査内容に応じて適切な検査機関（会社）に検査依頼され、検査結果は小野市民病院へ返却され、診療資料として診療録と同じく厳重に管理する。

得られた患者資料は、統計解析のため小野市民病院が管理するコンピュータ内（小野市民病院医局内に設置、セキュリティ対策済み）にデータとして保存される（データの管理者：研究総責任者、小野市民病院非常勤医、京都大学医学部附属病院呼吸器内科助教 伊藤功朗内科医師、対象患者の主治医）。なお、データの入力の際には、上記研究責任者が一定則にしたがって割り振った患者 ID を用いて、小野市民病院のカルテ ID と連結される連結可能匿名化を行う。これによって資料は、小野市民病院においては連結可能であるが、一部資料の解析を行う岡山大学の研究者には匿名化がなされたことになり、研究のまとめおよび成果の公表の際には個人が特定されることは一切ない。

連結不可能匿名化 資料の種類：

匿名化の時期  研究開始時  研究期間中の一定の時期  研究終了時

匿名化の方法：

連結不可能にしない理由： 解析結果を提供者に通知する。 提供後の臨床データが必要。

その他（ ）

資料を匿名化しない。 資料の種類：

匿名化しない理由：医療カルテのため、匿名化

### (3) 資料の保存と廃棄

■ 研究終了後、資料を保存する。 資料の種類：医療カルテから抽出した患者臨床データベース  
保存が必要な理由：新規の研究課題に対して、今回作製した臨床データベースを活用して再度の解析を行う可能性があるため。

■ 保存した資料を別の目的に使用する際は、本学倫理委員会に改めて申請し承認を得る。

■ 保存した資料を別の目的に使用する際に改めて被験者の同意を得る。

保存した資料を別の目的に使用する際に改めて被験者の同意を得ない。

改めて同意を得ない理由：

保存場所：

岡山大学(具体的な保存場所：  施錠可能  施錠不可能)

■ 共同研究施設(具体的な保存場所：

小野市民病院医局内の保管庫 ■ 施錠可能  施錠不可能)

研究終了後、資料を廃棄する。 資料の種類：

資料廃棄の方法：

オートクレーブ滅菌後焼却  シュレッダーにて裁断

その他（ ）

■被験者が研究参加の意思表示を撤回した場合、資料を廃棄する。

□被験者が研究参加の意思表示を撤回した場合、資料を廃棄しない。

理由：□連結不可能匿名化されている。

□廃棄しないことで個人情報明らかになるおそれが極めて小さい。

□その他（

#### (4) 資料解析の委託

□外部検査機関等へ資料解析を委託する。

解析を委託する資料の種類：

外部委託機関名及び所在地：

匿名化の方法 □連結可能匿名化 □連結不可能匿名化

□匿名化しない（被験者の同意が得られている。）

■外部検査機関等へ資料解析を委託しない。

#### (5) 試料の登録

□試料を組織・細胞・遺伝子バンク等へ登録する。

登録する試料の種類：

登録施設名及び所在地：

匿名化の方法 □連結可能匿名化 □連結不可能匿名化

□匿名化しない（被験者の同意が得られている。）

■試料等を組織・細胞・遺伝子・バンク等へ登録しない。

## 7. 被験者保護等

### (1) 被験者の自由な選択の保障

■何ら不利益をうけることなく自由意思で、研究への参加・不参加を選択できること、また、一旦、研究に同意を示した場合であっても、その研究参加の意思表示を撤回できることを保障する。被験者が同意撤回の意思を表明した場合、その旨は担当医師（京大所属、研究の総責任者）によって速やかに診療録に記載されると同時に、関連の資料は廃棄される。

### (2) 被験者のプライバシー及び個人情報の保護

■被験者のプライバシー及び個人情報の保護に努める。

### (3) 被験者の費用負担

□研究に参加した場合に被験者の費用負担がある。

□保険診療の範囲内 □全額自己負担（負担額： 円）

□一部自己負担（負担額： 円） □その他（

■研究に参加した場合に被験者の費用負担はない。