

2009 21008A

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 21 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 高柴 正悟

平成 22 (2010) 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 21 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 高柴 正悟

平成 22 (2010) 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1) H21年度用ヒアリング会スライド	-----	9
(資料2) ミニシンポジウム「高齢／長寿医療社会における 口腔感染症診断の有用性と将来展望」プログラム	-----	13
(資料5) 最終報告会スライド	-----	33

II. 分担研究報告

1. 観察期間中における発熱と調査項目との関連の検討	-----	37
研究分担者：永田俊彦		
研究協力者：米田 哲		
その他の協力者：大場博史，板東美香，廣島佑香，坂本英次郎		
2. 歯周病細菌の血漿 IgG 抗体価検査と唾液生化学・細菌検査の関連性， および唾液検査の予知性に関する研究	-----	41
研究分担者：佐藤 勉		
3. 唾液検査による歯周病進行の予測	-----	49
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	-----	55
研究協力者：杉浦裕子		
5. 血清歯周病抗体価と COPD（慢性閉塞性肺疾患）増悪との関連性	-----	59
研究協力者：室繁郎，伊藤穰，三嶋理晃		
6. 誤嚥性肺炎における歯周病菌の役割について	-----	63
研究協力者：伊藤功朗，他		

III. 研究成果の刊行に関する一覧表	-----	65
---------------------	-------	----

IV. 研究成果の刊行物・別刷	-----	67
-----------------	-------	----

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

高柴正悟

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、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。本年度は、前年度までに Validation された歯周病原細菌に対する血漿 IgG 抗体価検査を用い、本研究の対象疾患である「誤嚥性肺炎」患者について、その有用性を検討した。比較的高齢者が多く入院する一般的市中病院において、市中肺炎の前向き検討をする中で、患者の歯周病菌に対する血清 IgG 抗体価を測定し、*Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (Aa)、*Eikenella corrodens* (Ec)、*Porphyromonas gingivalis* (Pg)、*Prevotella intermedia* (Pi) について検討した。肺炎入院患者は、誤嚥のリスクの無い「非誤嚥性肺炎」と、誤嚥のリスクを持つ「誤嚥性肺炎」とに分類した。研究に同意を得ることができた 84 名を患者登録し、入院時と肺炎回復期（入院 14 日目）の 2 時点で測定できた 18 名を解析の対象とした。その結果、4 菌種とも慢性歯周病によると考えられる抗体価の高値を示す患者は存在した。そのうち、Pg のみ、2 時点間で有意に抗体価の変動を示した（33 %）。このうち、臨床的に誤嚥性肺炎と考えられたものは 4 名（67 %）であった。誤嚥性肺炎の中では、Pg 抗体価が上昇した患者の年齢は、上昇した患者の年齢よりも高い可能性があった（92 才 vs 78.6 才、 $P=0.08$ ）。以上のことは、誤嚥性肺炎の発症リスクに Pg の感染も大きく関与していることを示唆する。今後、歯周病の程度と感染抗体価の関係、肺炎治療に伴う抗体価の推移を引き続き検討する必要があると考える。次に、対照疾患として慢性閉塞性肺疾患（chronic obstructive lung disease: COPD）に着目した。COPD は、有毒な粒子の吸入（喫煙など）により、気管支・肺胞に慢性炎症と組織改変をきたし、呼吸機能検査で正常に復すことのない気流閉塞を示す病態と定義される。本研究では、COPD 増悪の危険因子として口腔内細菌を想定し、COPD 患者の病態と代表的な歯周病細菌に対する血清 IgG 抗体価（歯周病菌感染度の指標）の関連性を統計学的手法によって検討した。対象患者は、京都大学呼吸器内科通院中の COPD 患者 63 名（平均年齢：73.0 歳）とし、血清 IgG 抗体価の測定は通法にしたがい ELISA 法を用いて行った。興味深いことに、Pg FDC381 および SU63 に対する抗体価陽性群で有意に増悪の程度が減少した（単変量解析）。また、Pg FDC381 および SU63 に対する抗体価陽性は頻回増悪の減少と関連していた（多変量解析）。このことは、歯周病菌に対する IgG 抗体が歯周病起因菌の不顕性誤嚥にともなう下気道感染症を抑止しすることによって、COPD 増悪頻度を抑制している可能性を示唆していると推測された。以上のことから、歯周病原細菌に対する血中 IgG 抗体価は、老人性肺炎症性疾患の病態形成と関連があることが示唆される。

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（日本歯科大学東京短期大学・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。医療面では、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・組織されており、一様の臨床的効果を支持する報告が見られる。しかしながら、日本社会の将来像を見据えながら厚生労働的な政策の方向性を熟考すると、この医療体制が好ましいのかどうかについて、さらに深い議論が行われるべき必要性を感じる。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による医療費減少の効果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、他の角度からも、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も不十分さを感じる。

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種類を越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ことを目的とした。もし、このような候補因子を捉えることができれば、誤嚥性肺炎の疾患予知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. 高齢者の口腔内・全身状態と歯周病原細菌に対する血漿IgG抗体価との関連

対象：研究対象は、徳島県および広島県内の老人関連施設、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）とした（表1）。

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）

口腔・全身診査：口腔内診査項目は、現存歯数、口腔乾燥の有無、義歯の状況、口腔ケア実施の有無、嚥下障害の有

無，および歯周組織検査（歯周ポケット深さ，プロービング時出血の有無）とした。全身診査項目は，介護給付の状況（要介護度），食事の状況，全身的基礎疾患の有無，肺炎の既往の有無，および期間内の発熱回数とした。

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-2. 血清 IgG 抗体価と唾液炎症マーカーの関連性の検討

対象：某企業内健診受診者のうち，研究に同意を得た就業者 762 名（男性 433 名，女性 329 名，平均年齢：43.7±9.1 歳）とした。

検診項目：口腔内検診の項目は，CPI 法による歯周組織検査口腔診査および口臭検査も実施した。歯周病の生化学検査として，歯周病原細菌（Aa, Pg, Pi および Ec）に対する血清 IgG 抗体価および唾液中遊離ヘモグロビン量，唾液中乳酸脱水素酵素活性，を測定した。

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。

B-3. 歯周病原細菌に対する血漿 IgG 抗体価と高齢者肺炎の関連性の検討

対象：比較的高齢者が多く入院する一般市中病院（兵庫県小野市民病院）において，肺炎のため入院した患者の中で，誤嚥のリスクの無い「一般肺炎」と，誤嚥のリスクを持つ「誤嚥性肺炎」とに分類した。研究に同意を得ることができた 84 名を患者登録し，入院時と肺炎回復期（入院 14 日目）の 2 時点で測定できた 36 名を解析の対象とした（一般肺炎：14 名，誤嚥性肺炎 22 名）。また，誤嚥性肺炎の対照疾患として慢性閉塞性肺疾患（chronic obstructive lung disease: COPD）を選択し，京都大学呼吸器内科通院中の COPD 患者 63 名（平均年齢：73.0 歳）を対象とした。

横断研究：誤嚥性，非誤嚥性肺炎および COPD 患者の病態と代表的な歯周病原細菌に対する血清 IgG 抗体価（歯周病菌感染度の指標）の関連性を統計学的手法によって検討した。血清 IgG 抗体価の測定は通法にしたがい ELISA 法を用いて行った（外注）。

C. 結果

C-1. 口腔乾燥と歯周病原細菌に対する血漿 IgG 抗体価

口腔乾燥無しの群（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。口腔乾燥有りの群における Pg および Pi に対する血漿 IgG 抗体価は，口腔乾燥無しの群と比較して有意に低かった。一方，通性嫌気性菌の Aa, Ec に対する血漿 IgG 抗体価は，口腔乾燥の有無によって統計学的な有意差はなかった（図 1）。

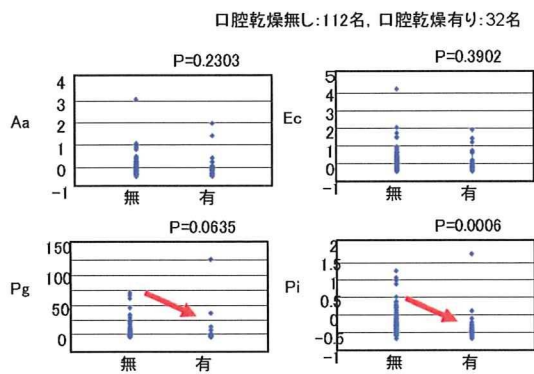


図1 口腔乾燥の有無と歯周病原細菌に対する血漿IgG抗体価の関連

C-2. 嚥下障害と歯周病原細菌に対する血漿 IgG 抗体価

嚥下障害無しの群 (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、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、統計学的な有意差はなかった (図 2)。

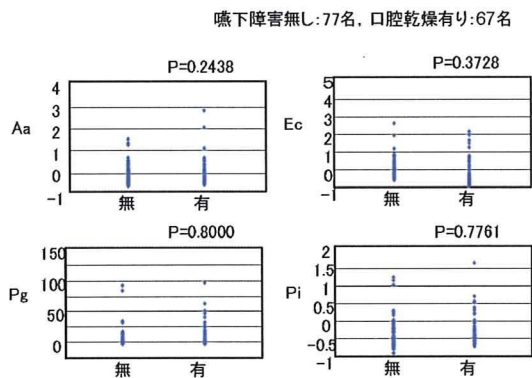


図2 嚥下障害の有無と歯周病原細菌に対する血漿IgG抗体価の関連

C-3. 肺炎の既往と歯周病原細菌に対する血漿 IgG 抗体価

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、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かった。一方、他の 3 菌種においては、2 群間に有意差はなかった。すなわち、高齢に伴う免疫反応の減弱化が肺炎発症に関わっているのかもしれない (図 3)。

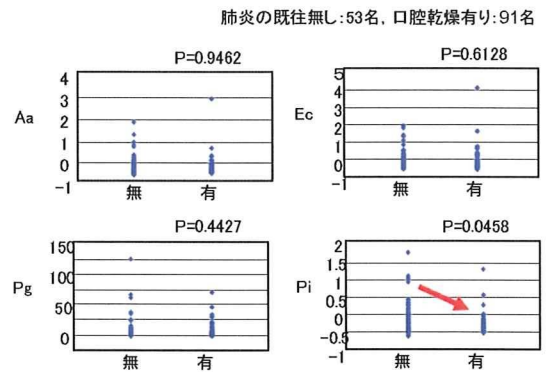


図3 肺炎の既往の有無と歯周病原細菌に対する血漿IgG抗体価の関連

C-4. 脳血管障害と歯周病原細菌に対する血漿 IgG 抗体価

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。脳血管障害有りの群における 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かった。一方、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差はなかった。すなわち、脳血管障害をきたした高齢者は、口腔粘膜に棲息する通性嫌気性菌を誤嚥することで日和見感染症を発症しやすくなるのかもしれない (図 4)。

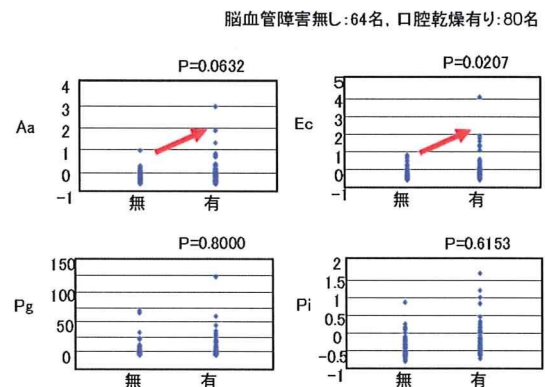


図4 脳血管障害の有無と歯周病原細菌に対する血漿IgG抗体価の関連

C-5. 唾液検査と血液検査の相関

唾液中の遊離ヘモグロビン量や乳酸脱水素酵素 (LDH) 活性は、歯周病の診断マーカーとして有用である。我々は、この「唾液検査」の応用を考えたものの、実際の高齢者の口腔内は乾燥することが多く、唾液採取困難な状況にしばしば遭遇した。そこで歯周病原細菌に対する血漿 IgG 抗体価が、

唾液検査の代替検査になり得るかどうかを検討した。しかしながら、唾液中の遊離ヘモグロビン量と各種菌周病原細菌に対する血漿 IgG 抗体価の間に有意な相関はなかった (図 5)。次に、唾液中の乳酸脱水素酵素 (LDH) と各種菌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、同様に 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、偏性嫌気性菌である Pi に対する血漿 IgG 抗体価のレベルは LDH と緩やかな正の相関を認めた (図 6)。すなわち、唾液検査と血液検査は相互に関連した病態を捉える可能性を示唆するものの、今後の検討事項である。

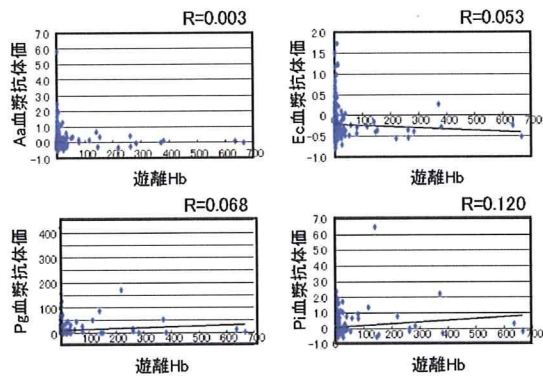


図5 遊離ヘモグロビン量(U)と各種血漿抗体価の関連

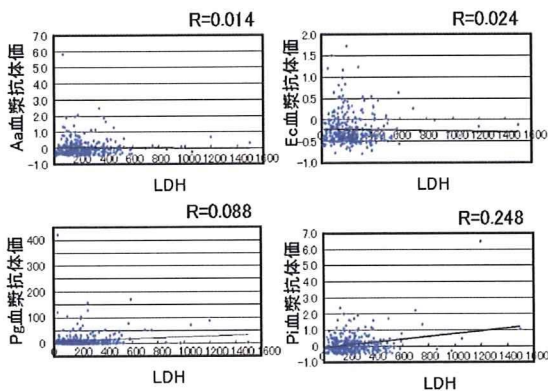


図6 乳酸脱水素酵素活性(U)と各種血漿抗体価の関連

C-6. 老人性 (誤嚥性) 肺炎と菌周病原細菌に対する血漿 IgG 抗体価

Aa, Ec, Pg, および Pi の 4 菌種ともに、慢性菌周炎によると考えられる血清 IgG 抗体価の高値を示す患者が存在した。そのうち、Pg においては、初診および約 2 週間後 (感染症状消退後) の 2 時点間で抗体価の上昇を示す割合が高かった (一般肺炎: 14%, 誤嚥性肺炎 27%)。また、2 時点間の抗体価の上昇程度のカットオフ値を 1.5 倍に設定

すると、その多くは誤嚥性肺炎であることが分かった (図 7)。

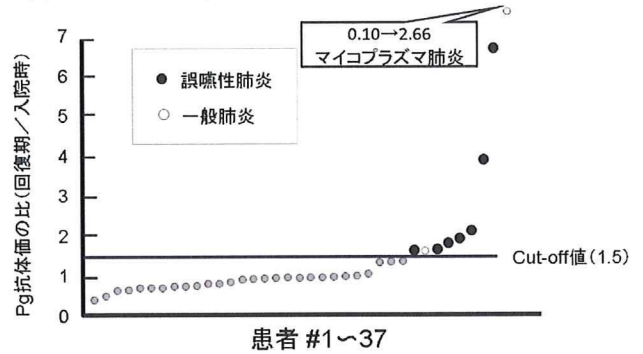


図7 Pg抗体価の比(回復期/入院時)(1.5倍以上)と誤嚥性肺炎患者

C-7. COPD と菌周病原細菌に対する血漿 IgG 抗体価

COPD は、有毒な粒子の吸入 (喫煙など) により、気管支・肺胞に慢性炎症と組織改変をきたし、呼吸機能検査で正常に復すことのない気流閉塞を示す病態と定義される。本研究において、COPD を老人性 (誤嚥性) 肺炎の対照疾患とした。

興味深いことに、Pg FDC381 および SU63 に対する抗体価陽性群で有意に増悪の程度が減少した (単変量解析) (図 8A)。また、Pg FDC381 に対する抗体価陽性群における血清 IL-4 レベルは有意に低かった (図 8B)。

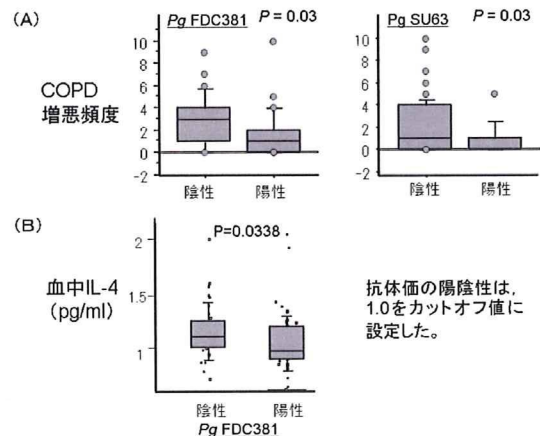


図8 Pgに対する血清IgG抗体価とCOPDの関連性

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、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、認知症状の変化、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して、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。

次に、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、後ろ向きの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 1～図 4）。

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 3）。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

減衰によるものだが、お互いに独立したリ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)。今後、サンプルサイズを拡充して、さらに信憑性のある疫学研究に発展させていきたい。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。

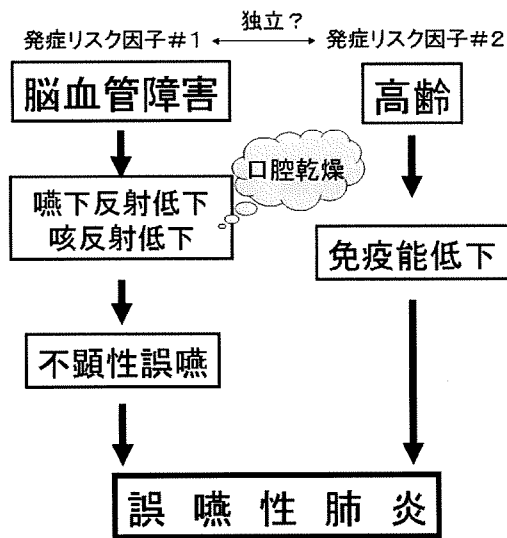


図9 誤嚥性肺炎の発症メカニズム

一方、誤嚥性肺炎の患者を対象にして、回復期と入院時の抗体価の比を指標にしてPg菌に対する血清IgG抗体価の変動を検討した。興味あることに、僅か2週間程度の短期間のうちに、誤嚥性肺炎の患者におけるPg菌に対する血清IgG抗体価は、一般肺炎の患者のそれと比較して、上昇する傾向があった(図7)。このことは、Pgの感染は誤嚥性肺炎の病態形成に関与することを示唆する。今後、歯周病の程度と感染抗体価の関係、肺炎治療に伴う抗体価の推移を引き続き検討する必要があると考える。

さらに、誤嚥性肺炎の対照疾患として、喫煙等が原因で発症するCOPDを選択し、Pg菌に対する血清IgG抗体価との関連を検討した。COPDは有毒な粒子の吸入(喫煙など)により、気管支・肺胞に慢性炎症と組織変化をきたし、呼吸機能検査で正常に復すことのない気流閉塞を示す病態と定義される。臨床的には、咳、痰、労作時の呼吸困難を呈する慢性進行性の呼吸器疾患である。COPDは70歳代をピークとして中高年の喫煙者に多い病気で、本邦では40歳以上の約530万人が罹患していると推定されている。世界的にも増加傾向にあり、世界の疾患別死因順位で199

0年第12位から2020年には第5位になると考えられている。また、COPDの経過中に、呼吸困難、咳、喀痰などの症状が日常の生理的変動を超えて急激に悪化することがあり、COPD増悪と呼ばれる。増悪の主要原因は気道感染であり、急激に呼吸器症状が悪化(増悪)することで、病態が進行する。COPD増悪は死亡率増加・医療費高騰の原因であり、増悪の予防・抑制は極めて重要である。京都大学呼吸器内科通院中のCOPD患者63名(平均年齢:73.0歳)を対象として検討したところ、興味深いことにPg FDC381, SU63に対する抗体価陽性群で有意に増悪の程度が減少した(単変量解析)(図8)。また、Pg FDC381, SU63に対する抗体価陽性は頻回増悪の減少と関連していた(多変量解析)(未掲載データ)。このことは、歯周病菌に対するIgG抗体が歯周病起因菌の不顕性誤嚥に伴う下気道感染症を抑止しすることで、COPD増悪頻度を抑制する可能性を示唆しているのかもしれない。また、Pg FDC381に対する抗体価陽性群における血清IL-4レベルは有意に低かった(図8B)。このことは、歯周病感染によるTh1レスキューが作用しているのかもしれない。

上記のように、誤嚥性肺炎とCOPDにおける歯周病原細菌に対する血清IgG抗体価の関連性は、相異なる反応を示すことが分かった。しかしながら、本研究の一連の成果から、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。今後、肺炎発症のリスク診断のために、血漿IgG抗体価のカットオフ値を設定し、有効な検査として広く提唱していきたい。

E. 結論

誤嚥性肺炎の発症と歯周病原細菌に対する血中IgG抗体価のレベルは、統計学的に関連する可能性が示された。また、高齢者の口腔感染症診断に、血中IgG抗体価検査は有用であると考えられる。

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. Noriko Sugi, Koji Naruishi, Chieko Kudo, Aya Hisaeda-Kako, Takayuki Kono, Hiroshi Maeda, Shogo Takashiba, Prognosis of Periodontitis Recurrence after Intensive Periodontal Treatment using Examination of Serum IgG Antibody Titer against Periodontal Bacteria. J Clin Lab Anal, *in press*
2. 小出康史, 杉典子, 向井麻理子, 児玉由佳, 竹本奈奈, 大隅満奈, 藤井友利江, 成石浩司, 高柴正悟, 周術期患者に対する口腔管理システムの樹立と評価: 日本口腔検査学会会誌, 2(1):45-49, 2010.

2. 学会発表

1. Kazuhiro Omori, Koji Naruishi, Chieko Kudo, Shogo Takashiba. Mail Medicine Using Fingertip Plasma for Screening and Monitoring Periodontitis, American Academy of Periodontology Annual Meeting 2009, Boston, Sep 14, 2009.
2. 杉浦裕子 今, 地域医療の中で Co Dental Staff に求められているもの ~ 口腔ケアチーム医科歯科連携の中で学んだこと~, 福山日備会, 平成 21 年 9 月 29 日
3. 高柴正悟 メタボリック症候群の検査に取り入れられるか? 歯周感染の検査, 第 2 回日本口腔検査学会総会・学術大会, 広島, 平成 21 年 10 月 4 日
4. 杉浦裕子 移植患者の口腔衛生管理 ~ 保湿と保清を中心とした口腔ケア~, 東京大学医学部血液内科主催講演会, 東京, 平成 21 年 11 月 10 日
5. 杉浦裕子 チームで取り組む口腔衛生管理の実際 ~ 保湿と保清ケアを中心に~, 高知口腔ケアフォーラム, 高知, 平成 21 年 12 月 12 日

3. その他

1. 歯周病原細菌に対する血中 IgG 抗体価検査 誤嚥性肺炎の発症リスク診断に有用, Medical Tribune, 54 頁, 2010 年 3 月 18 日発刊
2. エビデンスで探る歯周病とからだのかかわり 第 5 回 高齢者における歯周病のリスク, Medical Tribune, 印刷中 (2010 年 6 月第 1 週発刊予定).

H. 知的財産権の出願・登録状況

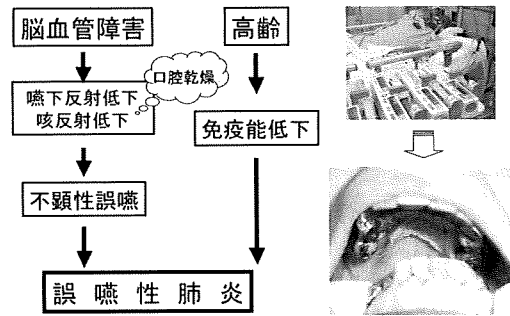
特に記載事項はない。

厚生労働科学研究費補助金
長寿科学総合研究事業／認知症対策総合研究事業

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)

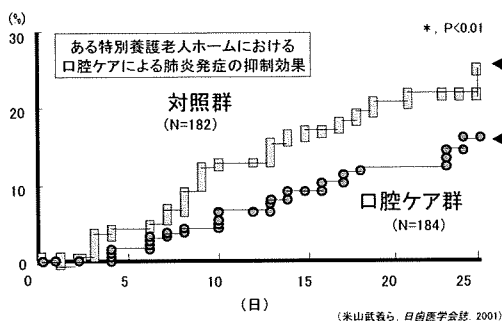
研究代表者 高柴正悟
岡山大学大学院医歯薬学総合研究科
病態機構学講座教授

誤嚥性肺炎の発症メカニズム



(米山武義ら, 日歯医学会誌, 2001)

口腔ケアによる誤嚥性肺炎の発症予防



(米山武義ら, 日歯医学会誌, 2001)

誤嚥性肺炎の発症予防対策

NST(栄養サポートチーム)の組織化 ◀ “口腔ケア”の発展

医師, 歯科医師
看護師, 管理栄養士
薬剤師, 言語聴覚士
などで組織される。

- ・ 口腔清掃
- ・ 摂食嚥下訓練
- ・ 栄養状態のチェック

この方向性は厚生労働的に好ましいか？

1. 他職種連携が必要である。
 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。
 3. 感染症であるのに、その評価がない。
- 医療経済性
→ 学術性

将来のあるべき誤嚥性肺炎対策

→ まずは、発症予防が重要

- 医療経済性がある → 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行う
- 学術性がある → 感染症リスク診断のためのバイオマーカーを探索する。

我々のスキル

唾液検査: LDH,遊離ヘモグロビンが口腔内炎症のマーカーとして有効である。

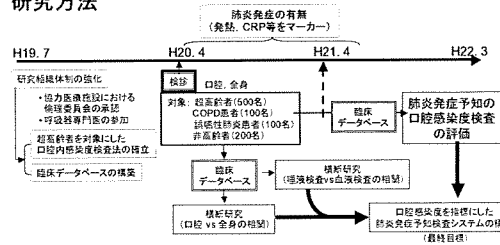
血液検査: 歯周病原細菌に対する血漿IgG抗体価が、歯周細菌の感染度の指標になる。

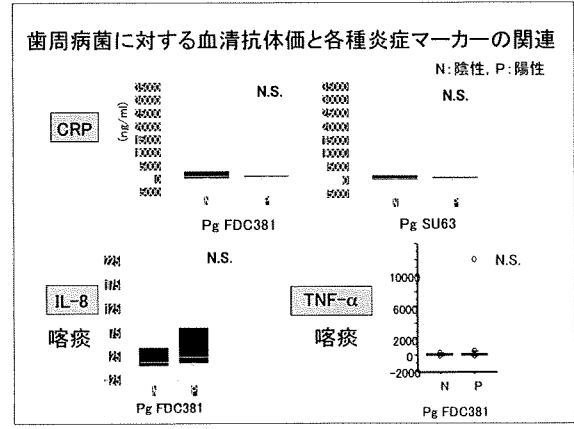
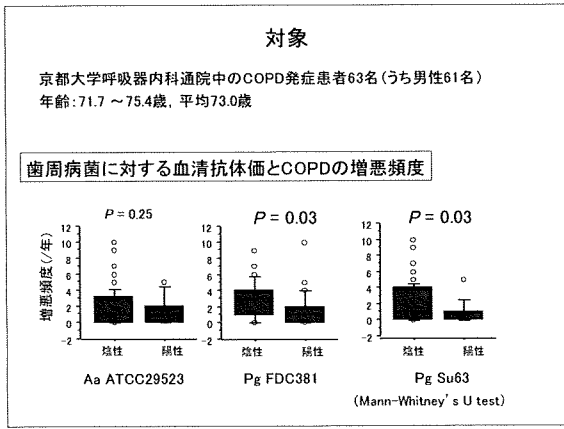
唾液検査, 血液検査が誤嚥性肺炎のリスク診断に応用する。

目的

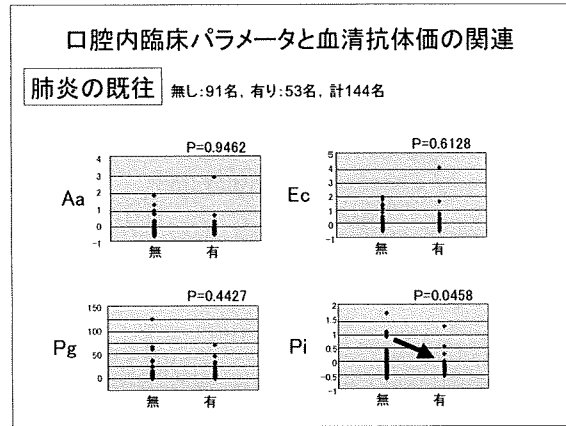
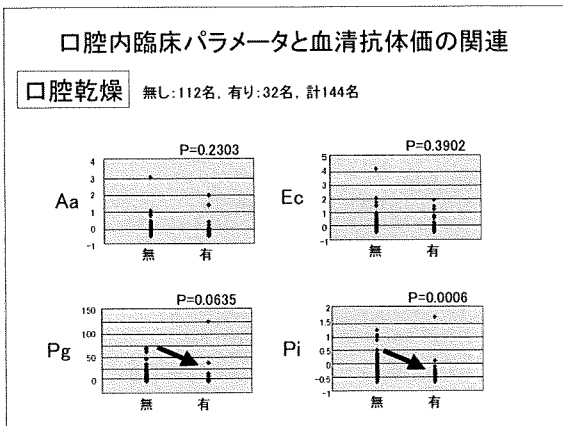
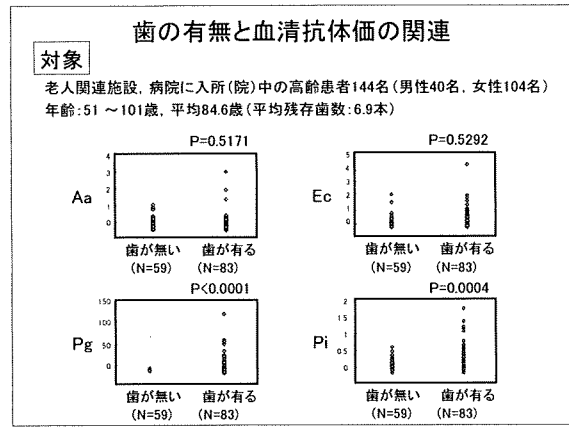
高齢者における
誤嚥性肺炎発症と口腔感染度の関連を調べて、
その発症予知検査システムの構築を目指すこと

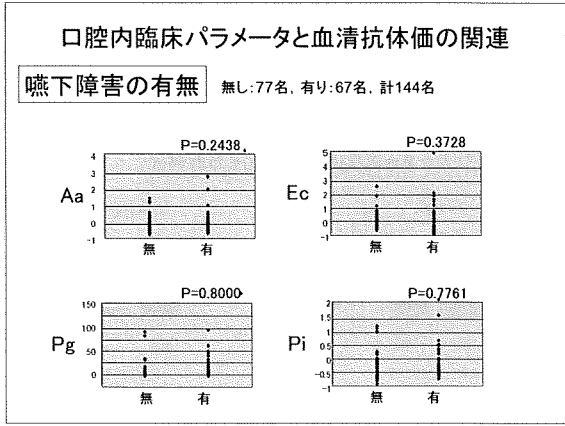
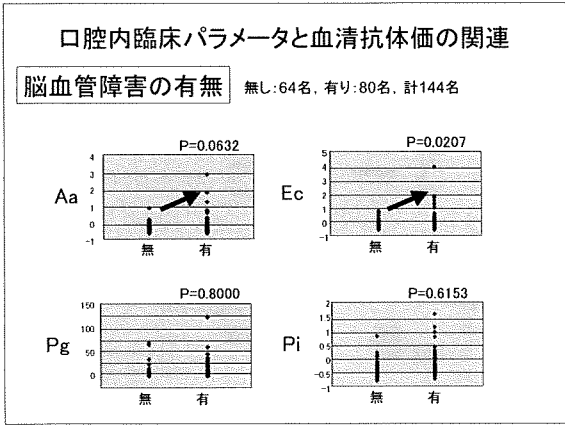
研究方法





- ### 結果のまとめ
1. 歯周病血清抗体価とCOPD増悪との関連性
 - ・ Pg FDC381, SU63に対する抗体価陽性群で増悪と相反する(単変量)
 - ・ Pg FDC381 or SU63に対する抗体価陽性は頻回増悪と相反する(多変量)
 2. 歯周病血清抗体価と嚥下反射: 増悪頻度への影響
 - ・ すべてのペアで増悪頻度に差なし(未公表)
 3. 歯周病血清抗体価と炎症反応
 - ・ 抗体価陽性・陰性群で血漿CRP, 喀痰上清IL-8・TNF-αに差なし





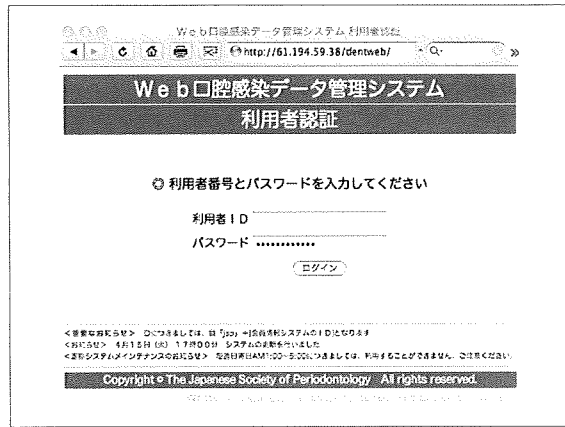
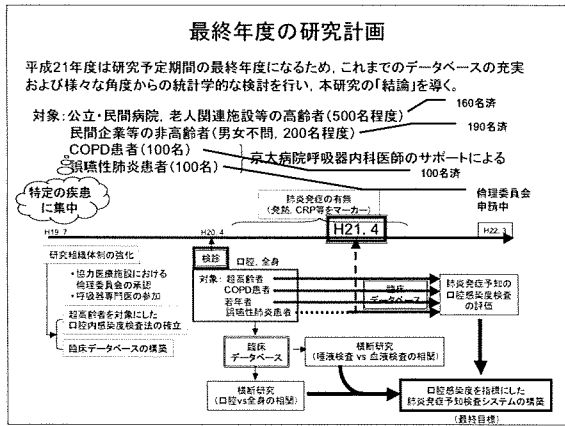
結果のまとめ

1. 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。
2. 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。また、肺炎の既往を持つ高齢者においても有意に低かった。
3. 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。

↓

歯周病菌に対する血清抗体価検査は、肺炎発症のリスク診断に応用可能かもしれない。

今後の更なる機序を含む検討が必要！！



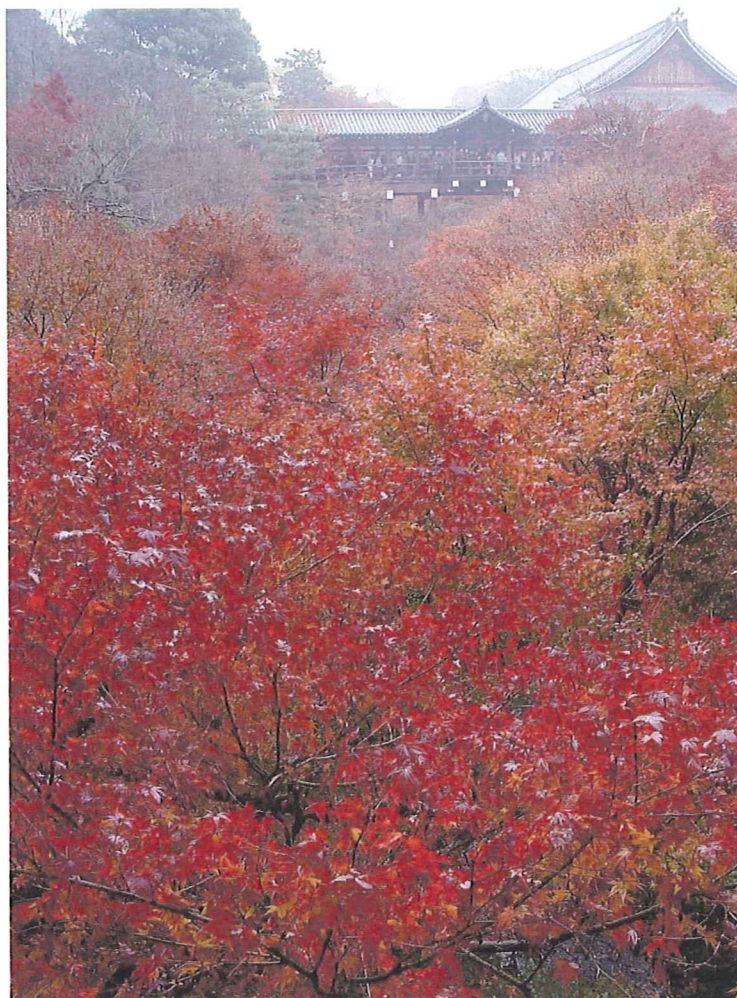
本研究班のメンバー

研究代表者: 高柴正悟
研究分担者: 永田俊彦, 佐藤勉, 野村義明

研究協力者:
 鴨井久一(日本歯科大学・名誉教授)
 花田信弘(元国立保健医療科学院・口腔保健部・部長 現鶴見大学・教授)
 米田哲(徳島大学・大学院ヘルスバイオサイエンス研究部・助教)
 三嶋理晃(京都大学医学部・呼吸器内科・助教)
 伊藤種(京都大学医学部・呼吸器内科・助教)
 伊藤功朗(京都大学医学部・呼吸器内科・講師)
 室繁郎(京都大学医学部・呼吸器内科・講師)
 寺田邦彦(京都大学医学部・呼吸器内科・大学院生)
 成石浩司(岡山大学・医学部・歯学部附属病院・講師)

ミニシンポジウム

高齢／長寿医療社会における「口腔感染症」
診断の有用性と将来展望



日時：平成 21 年 12 月 5 日（土）13 時～16 時 30 分

会場：京都リサーチパーク（AV 会議室）
〒600-8813 京都市下京区中堂寺南町 134
TEL：075-322-7888

主催：岡山大学大学院医歯薬学総合研究科歯周病態学分野

ミニシンポジウム

高齢／長寿医療社会における「口腔感染症」 診断の有用性と将来展望

プログラム

日時：平成 21 年 12 月 5 日（土）13 時～16 時 30 分

会場：京都リサーチパーク（AV 会議室）
〒600-8813 京都市下京区中堂寺南町 134
TEL：075-322-7888

－併催－

厚生労働省科学研究費補助金（長寿科学総合研究事業）報告会
研究課題「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）（研究代表者：高柴正悟）

主催：岡山大学大学院医歯薬学総合研究科歯周病態学分野

～巻頭言～

皆様には益々ご健勝にてご活躍のこととお慶び申し上げます。

この度、京都リサーチパーク（京都市）におきまして、“高齢／長寿医療社会における「口腔感染症」診断の有用性と将来展望”と題したミニシンポジウムを開催する運びとなりました。

現在、我国は世界に類をみない高齢／長寿社会に突入しています。このことは、昨今の医療技術の飛躍的な発展による成果である一方、脳梗塞や老人性肺炎などのいわゆる“老年病”と言われる様々な疾患の増加を招いていることも否めません。したがって、厚生労働行政において、これら老年病の病態を理解し、この領域に係る予防医療体制の充実・整備は急務であると考えます。

昨今、微弱ではあるものの持続的な慢性口腔感染症である“歯周病”が、全身疾患を悪化させる危険性についてクローズアップされています。さらに、平成19年には「健康国家への挑戦」と題して、今後の10年間にわたる日本の健康戦略の指標となる政府の「新健康フロンティア戦略」がまとめられ、その柱の一つに「歯の健康」が組み入れられました。この指針では、とりわけ近年の生活習慣病と歯周疾患との関連や妊産婦と歯周疾患の関係等、歯・口腔の健康と全身との関連性が注目されており、食事からの健康的な生活の維持・向上、介護予防、あるいは肺炎予防、そして歯周医学“Periodontal Medicine”と称される領域からの新たな知見の蓄積が期待されています。

したがって、今後、歯周病に代表される口腔感染症に関する研究と臨床の重要性が社会的にも益々注目され、当該領域の進展と社会的認知の拡大がより一層望まれることと思えます。そこで、これまでの研究成果や口腔感染症の診断・治療の方法論などを広く社会に提唱し、将来の高齢者医療の発展に向けて、より一層のこれらの充実を図ることが我々の責務であると存じます。

このような時代背景の中、平成19年度から厚生労働省科学研究費補助金（長寿科学総合研究事業）の支援のもと、私たちは「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」に関連する研究活動を展開してきました。本研究が成功裏に終了できることは、本研究班が、医歯学、生物学および統計疫学の学術的分野におけるエキスパートのみならず、高齢者医療の現場に従事する臨床医、そして新技術を産み出すノウハウを備えた関連企業の皆様の力が上手く融合し結実した結果だと考えます。まさに「臨・産・学・官」が連携して、一大研究事業を完遂できたことにつきまして、ここに改めて深く感謝をいたします。

この度のシンポジウムでは、本厚生労働研究に携わった「臨・産・学・官」の関連各位が集い、当該医療に関する臨床・研究の進歩を互いに共有するという有意義な機会になることを心から望みます。本会が活発で明るいシンポジウムになりますように、皆様のご参加とご支援を宜しくお願い申し上げます。

平成21年11月20日

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 教授
高柴正悟

ミニシンポジウム

高齢／長寿医療社会における「口腔感染症」診断の有用性と将来展望 プログラム

司会進行 岡山大学病院 歯周科 講師 成石浩司

- 13:00～13:05 開会の辞・・・・・・・・岡山大学 大学院医歯薬学総合研究科
歯周病態学分野 教授（研究代表者） 高柴正悟
- 13:05～13:25 基調講演「高齢者／長寿医療社会における「口腔感染症」診断の有用性と
将来展望 ―歯周病（慢性感染症）における唾液検査の有用性―
・・・・・・・・日本歯科大学 名誉教授 鴨井久一
- 13:25～13:40 研究発表「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」
・・・・・・・・岡山大学 大学院医歯薬学総合研究科
歯周病態学分野 教授 高柴正悟
- 13:40～13:55 研究発表「唾液検査による歯周病進行の予測」
・・・・・・・・鶴見大学 歯学部 探索歯学講座 准教授 野村義明
- 13:55～14:10 研究発表「企業内定期健診受診者における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」
・・・・・・・・日本歯科大学 東京短期大学 教授 佐藤勉
- 14:10～14:30 特別講演「共通する危険因子」
・・・・・・・・鶴見大学 歯学部 探索歯学講座 教授 花田信弘
- ～ 休憩 ～
- 14:50～15:10 特別講演「COPD と併存症－COPD は全身の病気です－」
・・・・・・・・京都大学 医学部附属病院 呼吸器内科 教授 三嶋理晃
- 15:10～15:20 一般発表「急性期病棟における専門的口腔ケアの効果と必要性」
・・・・・・・・洛和会 音羽病院 京都口腔健康センター
○濱之上恵，杉典子，村田恵美，詫間朋子，横江義彦
- 15:20～15:30 一般発表「誤嚥性肺炎における歯周病菌の役割について」
・・・・・・・・京都大学 医学部附属病院 呼吸器内科
○伊藤功朗，田辺直也，室繁郎，三嶋理晃
小野市民病院 内科 嘉瀬正仁，安友佳朗，門脇誠三
岡山大学 大学院医歯薬学総合研究科 歯周病態学分野
加古綾，成石浩司，高柴正悟
- 15:30～15:40 一般発表「血清歯周病抗体価と COPD（慢性閉塞性肺疾患）増悪との関
連性」
・・・・・・・・京都大学 医学部附属病院 呼吸器内科
○室繁郎，三嶋理晃
- 15:40～15:55 研究発表「老健施設での誤嚥性肺炎の発症と歯周病細菌に対する指尖採
血血清抗体価の調査」
・・・・・・・・徳島大学 大学院ヘルスバイオサイエンス研究部
歯周歯内治療学分野
○米田哲，大場博史，板東美香，廣島佑香，坂本英次郎，永田俊彦
- 15:55～16:10 研究班総括，まとめ・・・・・・・・岡山大学 大学院医歯薬学総合研究科
歯周病態学分野 教授（研究代表者） 高柴正悟