

2009 21008 B

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 19～21 年度 総合研究報告書

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 19～21 年度 総合研究報告書

研究代表者 高柴 正悟

平成 22 (2010) 年 3 月

目次

I. 総合研究報告

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) 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科倫理委員会申請書		
① 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	-----	13
② 肺炎における臨床・細菌学的検討	-----	43
(資料2) 高齢者口腔内健診票	-----	57
(資料3) 歯周病検査実施ご協力のお願い(企業向け)	-----	61
(資料4) 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	-----	67
(資料5) 最終報告会スライド	-----	87

II. 研究成果の刊行に関する一覧表	-----	91
--------------------	-------	----

III. 研究成果の刊行物・別刷	-----	93
------------------	-------	----

I. 総合研究報告

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。研究の対象は、まず、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 [*Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (Aa), *Eikenella corrodens* (Ec), *Porphyromonas gingivalis* (Pg), *Prevotella intermedia* (Pi)] との統計学的な関連を調べた。その結果、口腔乾燥の高齢者では、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。次に、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、上記歯周病原細菌について検討した。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)。

B-4. 血清 IgG 抗体価のカットオフ値の検討および集団健診における血清 IgG 抗体価検査の応用についての臨床的検討

対象：2008 年 9 月～2009 年 11 月の期間中に某企業 (東京) の定期健康診断を受診した従業員 735 名 (平均 44.1±9.1 歳) を対象とした。また、歯周病原細菌に対する血中 IgG 抗体価の基準値決定のために、岡山大学病院をはじめ、全国 11 の大学附属病院における歯周病関連診療科を受診した慢性歯周炎患者 536 名 (平均年齢: 51.8±13.9 歳, 全身疾患のない者) お

よび上記の企業健診で歯周病のない従業員 116 名（平均年齢：34.5±4.8 歳, CPI=0, 視診にて歯肉炎のない者）を対象とした。

歯周病関連検査項目：CPI 検査，歯周病原細菌に対する血清 IgG 抗体価検査とした。血清 IgG 抗体価は，リージャー長崎ラボラトリー（諫早）に外注して測定した。なお，対象菌株は *Porphyromonas gingivalis* FDC381 (Pg) とした。

Pg に対する血中 IgG 抗体価の基準値の設定：抗体価の基準値は，ROC (Receiver Operating Characteristic) 分析によって算出・決定し，その基準値以上の検査値を歯周病「陽性」，基準値未満の検査値を歯周病「陰性」を判定した。

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）。

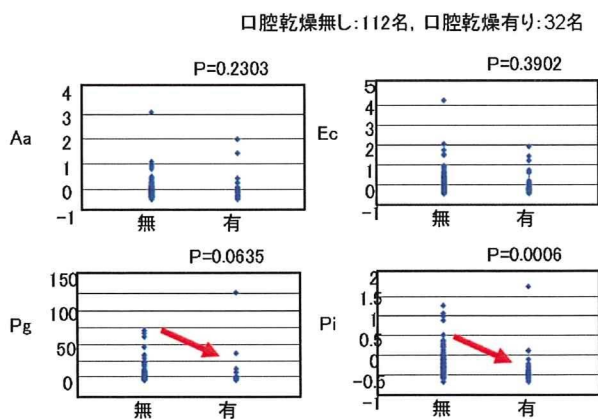


図1 口腔乾燥の有無と歯周病原細菌に対する血漿IgG抗体価の関連

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）。

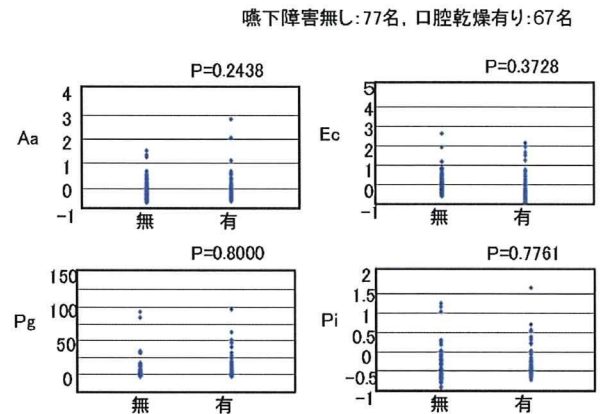


図2 嚥下障害の有無と歯周病原細菌に対する血漿IgG抗体価の関連

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）。

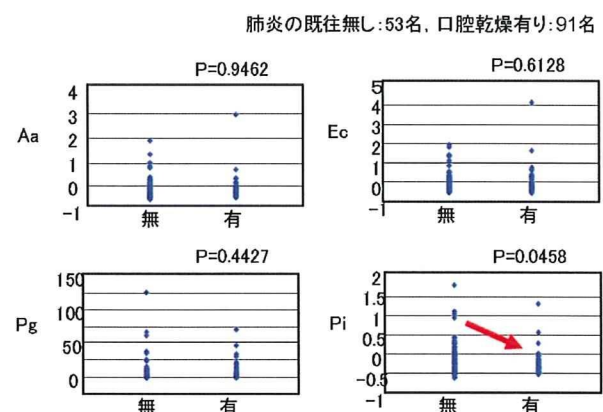


図3 肺炎の既往の有無と歯周病原細菌に対する血漿IgG抗体価の関連

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）。

脳血管障害無し:64名, 口腔乾燥有り:80名

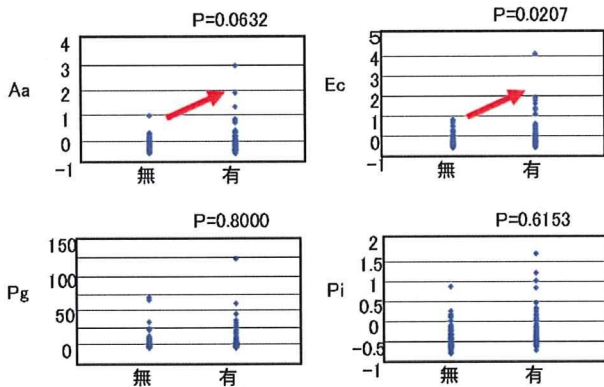


図4 脳血管障害の有無と歯周病原細菌に対する血漿IgG抗体価の関連

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歯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、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。

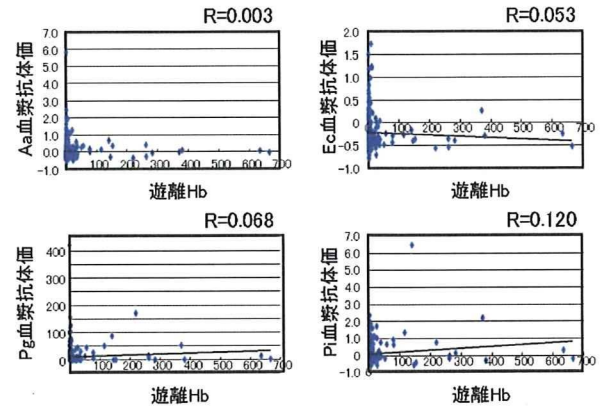


図5 遊離ヘモグロビン量(U)と各種血漿抗体価の関連

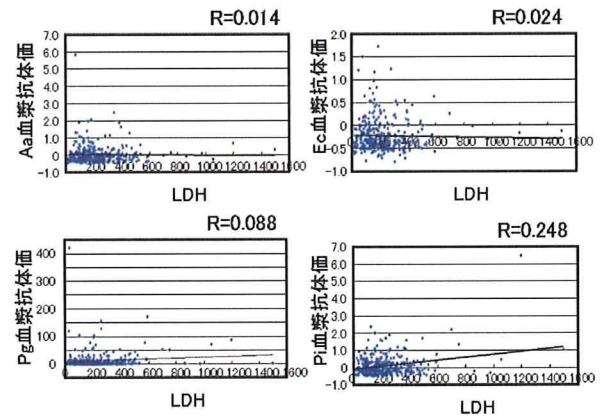


図6 乳酸脱水素酵素活性(U)と各種血漿抗体価の関連

C-6. 老人性（誤嚥性）肺炎と歯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、慢性歯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)。

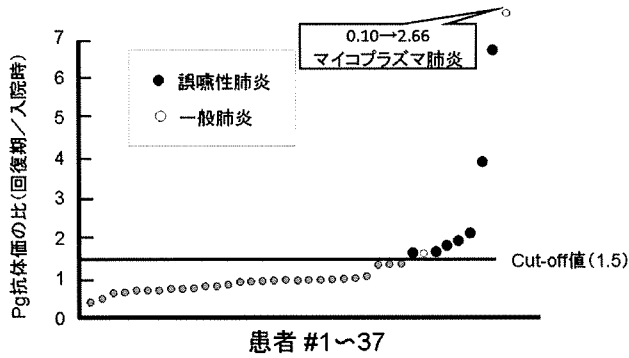


図7 Pg抗体値の比(回復期/入院時)(1.5倍以上)と誤嚥性肺炎患者

C-7. COPD と歯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)。

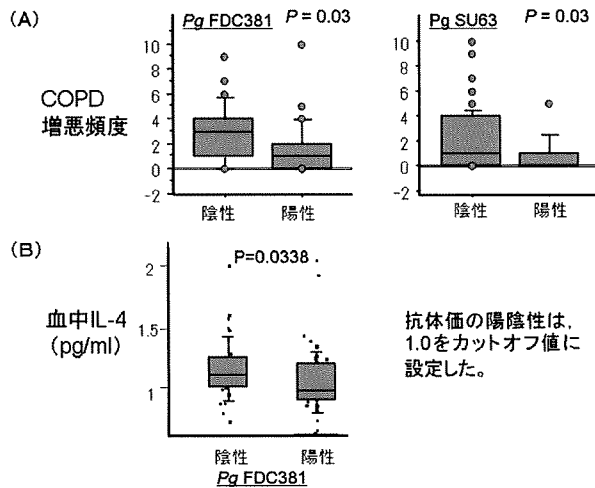
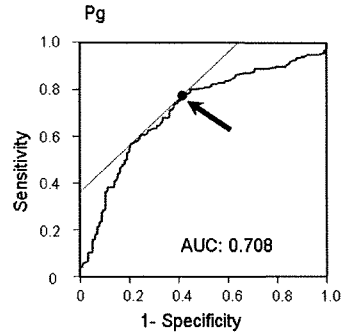


図8 Pgに対する血清IgG抗体価とCOPDの関連性

C-8. Pg に対する血中 IgG 抗体価のカットオフ値の検討

Pg に対する血中 IgG 抗体価をもとに ROC 曲線を作製し、そのカットオフ基準値を 1.682 (感度: 0.774, 特異度: 0.586) と決定した。Area Under the Curve (AUC) は 0.708 だった (図 9)。



	Diagnostic test result		Total
	(+) 歯周炎	(-) 健常	
Target disorder (plasma IgG Ab titer)	415	48	463
	121	68	189
Total	536	116	652
カットオフ値	1.682		
感度	0.774		
特異度	0.586		

図9 Pgに対する血清IgG抗体価のカットオフ解析

D. 考察

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、経験し得なかった様々な転轍をもたらしている。高齢者医療の面においては、口腔内の常在細菌が、超高齢者の老人性 (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。

本研究のコンセプトは、超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、超高齢者の肺炎発症因子の候補を得た後、その候補因子の臨床的有用性を調べることである。この検査システムが構築できれば、日常生活動作 (ADL) によってランク分けされる要介護制度の概念を根本的に見直し、口腔感染度を基準にして老人性肺炎発症の高リスク高齢者を科学的にスクリーニング可能になるかもしれない。また、我が国の医療および介護制度の両立・連携にも貢献し得るものと考えて

いる。

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。

低栄養の高齢者は、免疫機能を含めて感染源に対する抵抗力が減退するので、老人性肺炎を発症するという明確なメカニズムがある。この発症予防のためには、高齢者の栄養状態改善は当然であるが、体内に侵入する感染源の量を減少させることも重要であるので、我々は口腔内細菌を含めた老廃物の徹底除去に着目している。本研究では、血漿IgG抗体価検査による老人性肺炎発症の予知診断システムの構築を目指しているものの、その効果判定のために、適切な口腔ケアの手法を確立し、口腔内感染源が減少した状態での抗体価測定も必須であると考えている。したがって、以下に記述するような口腔ケア法の確立にも着眼した。

高齢者の免疫機能は加齢に伴い弱体する傾向にあるので、わずかな口腔衛生状態の不良であっても、日和見感染症が発症する可能性がある。このような高齢者に対しては、健常者に対する口腔衛生指導・管理とは異なった視点から対応する必要がある。そこで、高齢者に対する口腔ケアの手法を確立するためのモデルとして、免疫機能が極度に低下する造血幹細胞移植術（骨髄移植）を受ける白血病患者に対する口腔ケア法を応用することを考えた。対象は、岡山大学医学部・歯学部附属病院血液腫瘍内科に入院中の造血幹細胞移植患者とした。評価は、我々が考案した口腔アセスメント表（図10にアセスメント表の一例を示す）にしたがって患者の日々の口腔内の状況を記載し、その状態推移を注意深く観察するこ

とによって行った。

口腔内観察表

氏名()

Date	1月1日	1月15日	1月31日	2月15日	2月31日	3月15日	3月31日
記録者	day 1	day 2	day 3	day 4	day 5	day 6	day 7
口腔状態							
舌苔							
歯肉							
舌							
咽喉							
嚥下							
経路							
バイオフィ							
歯磨き							
含嗽							
ケア内法							
ケアプラン							
サイン							

図10 口腔内のアセスメント表の一例

まず、口腔ケア用の歯ブラシの選択は重要であると考え、患者の口腔内の状況、口腔乾燥、口腔粘膜のびらんなどに適応する条件として、①口腔粘膜に傷をつくらぬ、②患者自身が操作しやすい、そして③介助者が操作しやすい、という3点があるという結論を得た。そのための具体的な条件は、①毛先が軟らかい、②ヘッドが小さい、③歯磨圧のコントロールが想像しやすく調整できる、そして④把持力のコントロールが調整しやすく持ちやすい、などが挙げられる。また高齢者で問題になる真菌対策についても考慮する必要がある。すなわち、①食後は基本的な口腔ケア（ブラッシング、義歯清掃等）を行う、②抗真菌含嗽剤で含嗽する（“モグモグ”＋“ガラガラ”）、③抗真菌含嗽剤の味が苦手な時は、含嗽後に滅菌水で再度軽く含嗽する、そして最後に、④市販の保湿剤を用いて保湿する（ジェルタイプの保湿剤を用いる際には、個別包装の滅菌された綿棒を用いて塗布する）。ただし、含嗽が難しい場合は、含嗽剤を軽く口に含む程度にする。以上のように造血幹細胞移植患者に対する口腔ケアの方法を鑑みて、高齢者に対する口腔ケアのポイントは、①全身既往歴のない患者以上に清潔を保つこと、②易感染状態であること、出血傾向にあることを十分考慮すること、③日々の血液デ

ータを把握すること、④歯肉や粘膜を損傷させない効果的なケアを行うこと、⑤口腔内の状況にあった歯ブラシの選択や操作を行うこと、そして⑥口腔乾燥や口腔粘膜障害に対する予防策について考慮する、との結論を得るに至った。このように多くの老人施設の協力が必要であったので、高齢者に対する口腔ケア法に対する共通のコンセンサスを得ることが重要であった。

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とが、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 11）。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。

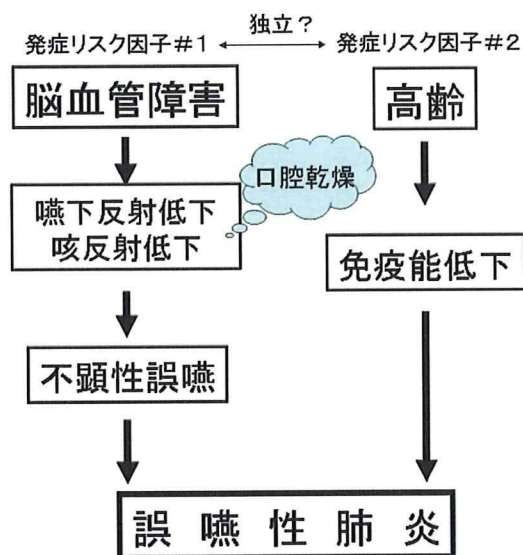


図11 誤嚥性肺炎の発症メカニズム

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。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 1990 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。

本研究で用いた歯周病原細菌に対する血清 IgG 抗体価検査は、その基準値が設定されていないため、歯周病診断のために広く臨床の現場で応用されることがなかった。

そのため、我々は代表的な歯周病細菌である Pg 菌に注目して、それに対する血清 IgG 抗体価の基準値の設定を試みた。その結果、図 9 に示したように、ROC 曲線を描き、もっともカットオフ値として相応しい値を 1.682 に設定することができた。しかしながら、このカットオフ値はあくまで歯周病罹患の有無を判断するための基準値であるので、誤嚥性肺炎の発症とは異なる概念で算出されたことに注意を要する。我々の関連の研究において、Pg 菌に対する血清 IgG 抗体価は、歯周病の重症度を推し量ることができる有用な検査法であることも示唆されており、今後、肺炎発症のリスク診断のために、血中 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と考えている。

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. Sugiura Y, Soga Y, Tanimoto I, Kokeguchi S, Nishide S, Kono K, Takahashi K, Fujii N, Ishimaru F, Tanimoto M, Yamabe K, Tsutani S, Nishimura F, Takashiba S. Antimicrobial effects of the saliva substitute, Oralbalance[®], against microorganisms from oral mucosa in the hematopoietic cell transplantation period. *Support Care Cancer*, 16(4):421-424, 2008.
2. 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*

3. 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*, 27(2):105-113, 2008.
 4. 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.
 5. 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*, 1(1):13-19, 2009.
 6. 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. *日本口腔検査学会雑誌*, 2(1):8-13, 2010.
 7. 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. 久枝綾, 成石浩司, 工藤値英子, 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。歯周病細菌感染度診断のための血清 IgG 抗体価検査の臨床的有用性－血清バンク（バイオバンクジャパン）試料での検討－。平成 20 年 4 月 25～26 日，第 51 回春期日本歯周病学会学術集会，大宮。
3. 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。歯周病細菌感染度検査のための指尖血漿 IgG 抗体価の臨床的評価－中間報告－。平成 20 年 4 月 25～26 日，第 51 回春期日本歯周病学会学術集会，大宮。
 4. 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）。
 5. 佐藤勉，野村義明，花田信弘，米田哲，永田俊彦，成石浩司，高柴正悟。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，岡山。
 6. 三橋千代子，成石浩司，佐藤勉，野村義明，永田俊彦，米田哲，花田信弘，鴨井久一，高柴正悟，岩田全充。企業内定期健康診断に歯周病生化学検査を追加して。平成 21 年 5 月 15 日，第 52 回春期日本歯周病学会学術大会，岡山。
 7. 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 日，第 52 回春期日本歯周病学会学術大会，岡山。
 8. 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。
 9. 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。
 10. 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。
 11. 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。
 12. 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。

疫学研究 ヒトゲノム・遺伝子解析研究 臨床研究等
倫 理 審 査 申 請 書

申請日：平成19年 7月20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

1 課題名 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

■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（徳島大学，日本歯科大学，国立保健医療科学院，医療法人里仁会興生総合病院，医療法人長光会長島病院，特定医療法人万成病院，財団法人江原積善会積善病院，トヨタ自動車株式会社）
- 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）
- 出版公表原稿

2 研究分担者所属・職名・氏名

所属	職名	氏名
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
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	助教	谷本一郎
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	助教	峯柴淳二
岡山大学医学部・歯学部附属病院歯周科	助教	山本直史
岡山大学医学部・歯学部附属病院歯周科	助教	曾我賢彦
大学院医歯薬学総合研究科生体制御科学専攻機能制御学講座歯周病態学分野	助教	塩見信行
大学院医歯薬学総合研究科生体制御科学専攻機能制御学講座歯周病態学分野	助教	畑中加珠
歯学部予防・発育加齢歯科学歯周病態学分野	研究生 (歯科医師)	工藤値英子
岡山大学医学部・歯学部附属病院歯周科	医員	久枝 綾
岡山大学医学部・歯学部附属病院歯周科	医員	妹尾京子
岡山大学医学部・歯学部附属病院歯周科	研修登録医 (歯科医師)	新井英雄
大学院医歯薬学総合研究科生体制御科学専攻機能制御学講座歯周病態学分野	技術補佐員 (歯科衛生士)	杉浦裕子

3 所属長等サイン(自署)

4 研究期間

- (1) 始期 : 平成 19 年 8 月開催の倫理委員会承認後 平成 年 月 日
(2) 終期 : 平成 22 年 3 月 31 日

5 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：)

6 研究等の概要(実施計画について具体的に記載すること。)

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、要介護高齢者における老人性肺炎などの全身疾患の発症に関与することが知られる。昨今、要介護高齢者に対する口腔ケアの必要性が叫ばれ、とりわけ誤嚥性肺炎の発症予防に対して焦点が当てられ、口腔清掃の手法から摂食嚥下指導にまで、その範囲を広げて取り組まれている。しかしながら、これらの取り組みは、要介護高齢者の生活面での機能回復を念頭に行われているものであり、すべての要介護高齢者が対象となる。超高齢社会の我が国の現状を鑑みると、このことは家族の身体的負担増はもちろん、ひいては介護費の高騰による保険財政の圧迫は避けられない状況にあることを意味するものであり、将来の効率的な口腔ケアを行うためのシステム整備が望まれる。

我々は、老人性肺炎の病態形成における口腔細菌叢の関与の程度を細菌学的に解析した結果をもとに、高齢者各々の老人性肺炎発症の危険度を科学的な根拠に基づいて判定できれば、高齢者各々の危険度に応じた口腔ケア実施の可能性が見出せると考えた。

2) 研究の目的

本研究では、我が国の社会的な問題も鑑みて、高齢者層を対象にした口腔内細菌感染による重篤な全身疾患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目的に、①高齢者の口腔内細菌叢と口腔組織破壊の新規検査システムの構築、②構築した検査システムの臨床的有用性の検討、という戦略を立てた。この新規診断システムの構築が達成できれば、口腔細菌叢を基準にして、老人性肺炎などの全身疾患発症の高リスク高齢者を科学的にスクリーニングすることが可能になり、必要な口腔ケアのレベルを各々の高齢者で差別化できる(添付図参照)。このことは、介護家族の負担の減少、あるいは介護費の抑制などの環境社会的な面の向上に貢献し得るので、非常に意義がある。

3) 研究の方法(手法について具体的に記載すること。)

高齢者の口腔内の細菌感染による組織破壊度を、各種のバイオマーカーで調べる。その際には、高齢者の日常生活動作(ADL)と内科的検査値(CRP 値など)の情報を得て、総合的に口腔感染症による老人性肺炎の発症予知診断システムを構築する。

高齢者の口腔細菌叢変化と口腔組織破壊の検出システムの構築

- ・口腔内細菌叢変化の解析(細菌検査)
- ・歯周病原性細菌に対する血清(あるいは血漿)IgG抗体価の測定(感染度検査)
- ・唾液中のLDH活性と遊離ヘモグロビン値の測定(歯周組織の炎症度検査)

構築した口腔細菌叢の検出システムの臨床的有用性の検証

- ・全身状態の検査値に対する「細菌検査」、「感染度検査」、および「唾液中の炎症マーカー検

査」の統計学的相関（横断研究）

・高齢者の全身疾患発症予知診断における本検査システムの有用性の評価（コホート研究）

4) 研究の対象者（被験者）

(1) 対象者種別及び人数

■健常者（ 500 人[そのうち本学の対象健常者 0人]）

具体的に対象とする者：トヨタ自動車株式会社従業員で社内の歯科健診を受ける方々

■患者（ 1000 人[そのうち本学の対象患者 100 人]）

具体的対象者：後期高齢者

■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：各共同研究機関）を受診する外来患者

■上記以外の施設（施設名：各共同研究機関）の入院（入所）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 □インターネットによる募集

□ポスター掲示等による募集（ ）

□その他（ ）

5) 研究の実施場所

岡山大学医学部・歯学部附属病院歯周科の外来診療室（歯学部棟2階）

大学院医歯薬学総合研究科 歯周病態学分野の研究室（歯学部棟7階）

6) 使用する既存の診療情報の種類（項目を選択し、該当項目がない場合は括弧内に記すこと。）

■(1) 病歴書：■医師用 □看護師用 □（ ）

■(2) 血液検査：■末梢血 ■生化学 □（ ）

■(3) 画像診断：■X線 □CT □MRI □（ ）

□(4) 生理学検査：□心電図 □脳波 □肺機能 □（ ）

□(5) 手術の記録：□術者用 □麻酔医用 □看護師用 □（ ）

□(6) 病理学検査：□細胞 □組織 □（ ）

■(7) 感染症検査：■細菌 ■ウイルス □（ ）

□(8) 質問紙調査：測定尺度名（ ）

□(9) 染色体検査：□生殖細胞 □腫瘍細胞 □（ ）

□その他（ ）

□既存の診療情報は使用しない。

7) 新たに取得する診療情報の種類（項目を選択し、該当項目がない場合は括弧内に記すこと。）

■(1) 病歴書：■医師用 □看護師用 □（ ）

■(2) 血液検査：■末梢血 □生化学 □（ ）

■(3) 画像診断：■X線 □CT □MRI □（ ）

□(4) 生理学検査：□心電図 □脳波 □肺機能 □（ ）

□(5) 手術の記録：□術者用 □麻酔医用 □看護師用 □（ ）

□(6) 病理学検査：□細胞 □組織 □（ ）

■(7) 感染症検査：■細菌 ■ウイルス □（ ）

□(8) 質問紙調査：測定尺度名（ ）

□(9) 染色体検査：□生殖細胞 □腫瘍細胞 □（ ）

□その他（ ）

□新たな診療情報は取得しない。

8) 本研究のための新たな試料（資料）採取の有無

■(1) 新たな試料（資料）を採取する。 □健常者 ■患者

■(1-1) 試料（資料）の採取は被験者の診療等に必要な検査等を実施する際に付随的に（研究に使用する量を増量して）行う。

- 項目：■(1)末梢血採血：採血回数：期間中 少なくとも3回 1回当たり採血量 1.0 ml
 (2)生理学的測定：項目 検査回数 回
 (3)病理検査：細胞 病理組織 (臓器名 約 g)
 ■(4)細菌・ウイルス検査 (定量PCRによる細菌ゲノムDNA量の測定)
 (5)質問紙検査：(測定尺度名)
 (実施回数 回 1回当たり所要時間 分)
 ■(6)その他 (唾液)

(1-2) 試料(資料)の採取は被験者の診療等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。

- 項目： (1)末梢血採血：採血回数：期間中 回 1回当たり採血量 ml
 (2)生理学的測定：項目 検査回数 回
 (3)病理検査：細胞 病理組織 (臓器名 約 g)
 (4)細菌・ウイルス検査 ()
 (5)質問紙検査：(測定尺度名)
 (実施回数 回 1回当たり所要時間 分)
 (6)その他 ()

(2) 新たな試料(資料)は採取しない

- 患者の治療に必要な検査等に用いられた残りの試料(資料)を使用する。
 医療廃棄物等として廃棄される試料(資料)を使用する。
 患者の治療に必要な検査等に用いられた残りの試料(資料)を使用しない。

9) 試料(資料)匿名化の種類

(1) 連結不可能匿名化

匿名化の方法：

■ (2) 連結可能匿名化

匿名化の方法：すべての試料(検体試料、診療情報等)から個人識別情報を除去してランダムに符号化(パスワード作成ソフトを利用した数字とアルファベットを含む6文字の符号)したものを用いる。匿名化符号と個人識別情報との対応の際には、研究責任者が当該患者担当研究分担者の同席の下で匿名化符号に治療後を示す枝番を付与する。なお、共同研究機関において採取された試料等の扱いについても同様で、各施設の研究責任者のみが符号化されたパスワードをもとに、当該患者を検索し、その情報を得ることができる。

連結可能匿名化する理由： ■ 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(解析結果を提供者の家族に通知する)

利用する個人情報：■ 氏名 ■ 生年月日 住所 その他(臨床検査の結果)

注) 匿名化の工夫

データの番号付は各医療施設の研究分担者が行い、以下の2種のデータセットとなる。データの匿名化は2段階として、各医療施設内では患者およびその家族に結果をフィードバックさせる機会を設ける。第1段階匿名化では、唾液検査および血清抗体価の測定会社に患者名等が分からないようにするが、データが返却された時に患者に結果を説明できるように連結可能匿名化とする。

一方で、各医療施設のデータは、岡山大学に集積される際に再度匿名化されて、結果的に連結不可能な匿名化が行われる。すなわち老人性肺炎の診断を行う京都大学医学部呼吸器内科の共同研究者にデータが送られる際、および大学外で統計解析される際には、完全に連結不可能匿名化されたデータを扱うことになる。また、成果を公表する際には、この匿名化されたデータのみを使用する。

(3) 匿名化しない

匿名化しない理由：

10) 過去に実施された臨床研究の際に提供されている試料（資料）使用予定の有無

(1) 過去に提供されている試料（資料）を使用する

使用する試料（資料）の種類：

(1-1) 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）

(1-2) 新たに同意を得ない場合の匿名化の種類

連結不可能匿名化 連結可能匿名化 匿名化しない

(1-3) 新たに同意を得ず、連結不可能匿名化しない場合の説明

(1-3-1) 提供者の利益や危険性： きわめて小さい 小さい かなり大きい 大きい

(1-3-2) 過去に提供されている試料（資料）を使用しない場合の研究遂行の可能性：

不可能 極めて困難 可能

(1-3-3) 提供者が拒否する機会の保証：

拒否できるように保証している

保証の方法： ホームページで周知 提供者に個別に通知

その他

拒否できるように保証していない

理由：

■ (2) 過去に提供されている試料（資料）は使用しない

11) 本研究を実施することにより予想される医学上の貢献

本研究によって、細菌学・感染症学的な見地から、高齢者層を対象にした口腔内細菌の日和見感染による重篤な全身症状の悪化に対する予知診断システムを構築できるので医学上の貢献度は高い。また、高齢者の日和見感染に対するリスク度を知ることができれば、臨床社会的な高齢者の Quality of Life (QOL) の維持のために活用できることから価値がある。

7 共同研究機関

■ (1) 共同研究機関がある

■ (1-1) 国内の機関と共同研究を行う

(1-1-1) 共同研究機関の名称（多数の場合は別紙に記載し添付）

徳島大学、日本歯科大学、国立保健医療科学院、医療法人里仁会興生総合病院（所在地：〒723-0052 広島県三原市皆実町 1427-1）、医療法人長光会長島病院（所在地：〒709-0861 岡山市瀬戸町瀬戸 40-1）、特定医療法人万成病院（所在地：〒700-0761 岡山市谷万成 1-6-5）、財団法人江原積善会積善病院（所在地：〒708-0883 津山市一方 140）、トヨタ自動車株式会社（〒112-8701 東京都文京区後楽 1-4-18）

(1-1-2) 共同研究者 所属・職名・氏名（多数の場合は別紙に記載し添付）

徳島大学・大学院ヘルスバイオサイエンス研究部・教授 永田 俊彦

日本歯科大学生命歯学部・衛生学講座・准教授 佐藤 勉

国立保健医療科学院・口腔保健部・口腔保健技術室長 野村 義明

日本歯科大学・名誉教授 鴨井 久一

国立保健医療科学院・口腔保健部・部長・花田 信弘

京都大学医学部・呼吸器内科・教授 三嶋 理晃

京都大学医学部・呼吸器内科・助教 伊藤 穰

京都大学医学部・呼吸器内科・助教 室 繁郎

京都大学医学部・呼吸器内科・大学院生（医師） 寺田 邦彦

医療法人里仁会興生総合病院・院長・藤原 恒太郎

医療法人里仁会興生総合病院・歯科医長・小出康史

医療法人長光会長島病院・院長・長島 洋