

201222007B

厚生労働科学研究費補助金
循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業

口腔保健とQOLの向上に関する総合的研究
(H22-循環器等(歯)一般-001)

平成22年度～平成24年度 総合研究報告書

研究代表者 小坂 健 (東北大学大学院歯学研究科)

平成25(2013)年 3月

厚生労働科学研究費補助金
循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業

口腔保健とQOLの向上に関する総合的研究
(H22-循環器等（歯）一般-001)

平成22年度～平成24年度 総合研究報告書

研究代表者 小坂 健（東北大学大学院歯学研究科）

平成25（2013）年 3月

目 次

I. 研究組織	1
II. 総合研究報告	2
総括研究報告	2
分担研究報告	13
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	40
IV. 研究成果の刊行物・別刷	50

I. 研究組織

研究代表者

小坂 健 東北大学大学院 歯学研究科 教授

研究分担者

海老原 覚 東北大学病院 内部障害リハビリテーション科 講師

渡邊 誠 東北福祉大学 健康科学部 教授

三浦 宏子 国立保健医療科学院 地域医療システム研究分野 統括研究官

内藤 徹 福岡歯科大学 総合歯科学講座 高齢者歯科分野 准教授

平成 22 年度～平成 24 年度 厚生労働科学研究費補助金
(循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業)
「口腔保健と QOL の向上に関する総合的研究」

総括研究報告

口腔と全身疾患に関するシステマティックレビュー

- 1) 歯周病と脳卒中の関連：測定指標の差異を考慮したメタアナリシス
- 2) 口腔ケアによる肺炎の予防効果：メタアナリシスによる検討

主任研究者	小坂 健	東北大学大学院国際歯科保健学分野	教授
研究協力者	松山 祐輔	東北大学大学院国際歯科保健学分野	
	長谷 晃広	東北大学大学院国際歯科保健学分野	
	相田 潤	東北大学大学院国際歯科保健学分野	准教授
	坪谷 透	東北大学大学院国際歯科保健学分野	助教
	竹内 研時	東北大学大学院国際歯科保健学分野	
	伊藤 奏	東北大学大学院国際歯科保健学分野	
	小山史穂子	東北大学大学院国際歯科保健学分野	
	中安美枝子	東北大学大学院国際歯科保健学分野	
	成田 展章	東北大学付属病院	第二総合歯科診療部

研究要旨

3年間の研究期間の中で、専門家によるアナリティックフレームワーク AF を構築し、システマティックレビューを実施した。さらに、詳細な検討を行うために、メタアナリシスを行い以下の2つ関係について新たな知見を得た。

- 1) 歯周病と脳卒中の関連について複数のメタアナリシスが存在するが、歯周病の測定指標の差異を考慮して解析したものはない。本研究では、歯周病と脳卒中の関連を、歯周病の測定指標ごとにメタアナリシスを用いて検証した。測定指標の分類は a) 測定時の炎症を反映する指標(歯肉出血の有無、ポケットの深さの程度)、b) 測定時の炎症に左右されない指標(アタッチメントロス)とした。メタアナリシスに使用した文献数は、a) 5本、b) 8本である。メタアナリシスの結果、a)では歯周病と脳卒中との間に有意な関連は見られなかった(OR = 1.35, 95%CI ; 0.90-2.02)。一方、b)では歯周病と脳卒中との間に有意な正の関連を認めた(OR = 1.96, 95%CI ; 1.32-2.90)。本研究において、歯周病と脳卒中の関連は測定指標により異なっていた。測定時の歯肉の炎症を反映する BOP や PPD と脳卒中の間には有意な関連が認められなかった。長期の歯周疾患の病歴を反映する CAL の方が、脳卒中との関連が強いことが示唆された。
- 2) これまでのメタアナリシスで、口腔ケアの介入手法の違いによる検討がなされたのは消毒薬と抗生物質の効果においてのみであった。そこで本研究は口腔の機械的清掃についてもメタアナリシスを実施することでそれぞれの効果を検討した。pubmed 検索や引用文献などから文献を得た後、適格性を評価し、合計で 18 編の文献にて検討した。メタアナリシスの結果、口腔の機械的清掃は 4 編あり、リスク比は 0.735 (95%信頼区間 0.477, 1.13)、消毒薬による口腔ケアは 12 編あり、リスク比は 0.727 (95%信頼区間 0.558, 0.948)、抗生物質による口腔ケアは 3 編あり、リスク比は 0.515 (95%信頼区間 0.176, 1.51)であった。本研究から、消毒薬による口腔ケアが有効であることが示唆された。

1) 歯周病と脳卒中の関連：測定指標の差異を考慮したメタアナリシス

A 研究目的

歯周病が脳卒中発症に関連する可能性が指摘され、複数のメタアナリシスが存在するが、共通見解は得られていない¹⁻⁵⁾。その原因として、歯周病の測定指標が多岐に渡るため、統合に適さないことがあげられている¹⁾。

代表的な歯周病の測定指標に、歯肉出血

(Bleeding on Probing, BOP)、歯周ポケット深さ(Probing Pocket Depth, PPD)、アタッチメントロス(Clinical Attachment Loss, CAL)がある⁵⁾。本研究ではこれらの指標を a) 測定時の炎症を反映する指標(BOP、PPD)、b) 測定時の炎症に左右されない指標(CAL)に分類、それぞれの脳卒中発症との関連を、メタアナリシスにより明らかに

することを目的とした。

B 方法

Pubmed を用いた文献検索で、186 本の得られた 186 本のうち、2012 年に出版されたレビューの引用文献も検討し、新たに 4 本の文献を得た。計 190 本にスクリーニングと適格性の評価を行い、a) 5 本⁶⁻¹⁰⁾、b) 8 本^{8, 10, 11-16)}の文献を得た。a),b)それぞれについてメタアナリシスを行い、脳卒中発症の統合オッズ比(OR)と 95%信頼区間(CI)を算出した。

C 結果

a)では歯周病と脳卒中の間に有意な関連は認められず(OR=1.35, 95%CI:0.90-2.02)、b)では有意な正の関連を認めた(OR=1.96, 95%CI:1.32-2.90)。

D 考察

本研究で、歯周病と脳卒中の関連は、歯周病の測定指標により異なっていた。BOP や PPD は歯肉炎の初期においても陽性となる可能性があり、歯周病に罹患していた期間は、正確には反映されない。一方 CAL は歯肉炎によって変動せず、歯周病の既往を表す蓄積指標である。CAL が陽性であることは、ある程度の期間歯周病に罹患していたことを表すため、BOP や PPD は脳卒中と有意な関連を示さず、CAL は有意な正の関連を示したと考えられる。

E 結論

本研究において、歯周病と脳卒中の関連は測定指標により異なっていた。長期の歯周疾患の病歴を反映する CAL の方が、脳卒

文献を得た。使用したキーワードは (periodontitis, “periodontal disease”) および (stroke, “cerebral ischemia”, “cerebrovascular disease”) である。

中との関連が強いことが示唆された。歯周病と脳卒中の関連について、測定指標による差異を踏まえた上で、さらなる検討が必要である。

F 研究発表

1. 論文発表

該当なし

2. 学会発表

○松山祐輔、相田潤、竹内研時、伊藤奏、中安美枝子、小山史穂子、長谷晃広、坪谷透、小坂健、「歯周病と脳卒中の関連：測定指標の差異を考慮したメタアナリシス」、『第 62 回日本口腔衛生学会総会』、松本市、2013 年 5 月

3. その他

該当なし

G 参考文献

- 1) Sfyroeras GS, Roussas N, Saleptsis VG, Argyriou C, Giannoukas AD. Association between periodontal disease and stroke. *J Vasc Surg.* 2012 Apr;55(4):1178-84.
- 2) Mustapha IZ, Debrey S, Oladubu M, Ugarte R. Markers of systemic bacterial exposure in periodontal disease and cardiovascular disease risk: a systematic review and meta-analysis. *J Periodontol.* 2007

- Dec;78(12):2289-302.
- 3) Scannapieco FA, Bush RB, Paju S. Associations between periodontal disease and risk for atherosclerosis, cardiovascular disease, and stroke. A systematic review. *Ann Periodontol.* 2003 Dec;8(1):38-53.
 - 4) Janket SJ, Baird AE, Chuang SK, Jones JA. Meta-analysis of periodontal disease and risk of coronary heart disease and stroke. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2003 May;95(5):559-69.
 - 5) Lockhart PB, Bolger AF, Papapanou PN, Osinbowale O, Trevisan M, Levison ME, Taubert KA, Newburger JW, Gornik HL, Gewitz MH, Wilson WR, Smith SC Jr, Baddour LM; American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease Committee of the Council on Cardiovascular Disease in the Young, Council on Epidemiology and Prevention, Council on Peripheral Vascular Disease, and Council on Clinical Cardiology. Periodontal disease and atherosclerotic vascular disease: does the evidence support an independent association?: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2012 May 22;125(20):2520-44
 - 6) Jimenez M, Krall EA, Garcia RI, Vokonas PS, Dietrich T. Periodontitis and incidence of cerebrovascular disease in men. *Ann Neurol.* 2009 Oct;66(4):505-12.
 - 7) Wu T, Trevisan M, Genco RJ, Dorn JP, Falkner KL, Sempos CT. Periodontaldisease and risk of cerebrovascular disease: the first national health andnutrition examination survey and its follow-up study. *Arch Intern Med.* 2000 Oct9;160(18):2749-55.
 - 8) Pradeep AR, Hadge P, Arjun Raju P, Shetty SR, Shareef K, Guruprasad CN. Periodontitis as a risk factor for cerebrovascular accident: a case-control study in the Indian population. *J Periodontal Res.* 2010 Apr;45(2):223-8. Epub 2009 Sep 23.
 - 9) K. Buhlin, A. Gustafsson, J. Hakansson, B. Klinge. Oral health and cardiovascular disease in Sweden: Results of a national questionnaire survey. *J Clin Periodontol* 2002; 29: 254–259
 - 10) Loesche WJ, Schork A, Terpenning MS, Chen YM, Kerr C, Dominguez BL. The Relationship Between Dental Disease and Cerebral Vascular Accident in Elderly United States Veterans. *Annals of Periodontology.* July 1998, Vol. 3, No. 1, Pages 161-174
 - 11) Kim HD, Sim SJ, Moon JY, Hong YC, Han DH. Association between periodontitis and hemorrhagic stroke among Koreans: a case-control study.

- J Periodontol. 2010. May;81(5):658-65.
- 12) Sim SJ, Kim HD, Moon JY, Zavras AI, Zdanowicz J, Jang SJ, Jin BH, Bae KH, Paik DI, Douglass CW. Periodontitis and the risk for non-fatal stroke in Korean adults. J Periodontol. 2008 Sep;79(9):1652-8.
- 13) Grau AJ, Becher H, Ziegler CM, Lichy C, Buggle F, Kaiser C, Lutz R, Bültmann S, Preusch M, Dörfer CE. Periodontal disease as a risk factor for ischemic stroke. Stroke. 2004 Feb;35(2):496-501. Epub 2004 Jan 5.
- 14) Dörfer CE, Becher H, Ziegler CM, Kaiser C, Lutz R, Jörss D, Lichy C, Buggle F, Bültmann S, Preusch M, Grau AJ. The association of gingivitis and periodontitis with ischemic stroke. J Clin Periodontol. 2004 May;31(5):396-401.
- 15) Lee HJ, Garcia RI, Janket SJ, Jones JA, Mascarenhas AK, Scott TE, Nunn ME. The association between cumulative periodontal disease and stroke history in older adults. J Periodontol. 2006 Oct;77(10):1744-54.
- 16) Elter JR, Offenbacher S, Toole JF, Beck JD. Relationship of periodontal disease and edentulism to stroke/TIA. J Dent Res. 2003 Dec;82(12):998-1001.

口腔と全身疾患に関するシステマティックレビュー

2) 口腔ケアによる肺炎の予防効果：メタアナリシスによる検討

A 研究目的

平成 23 年度の人口動態統計の報告では、約 60 年ぶりに肺炎が死因の第三位となり、肺炎の死亡の 95%以上が高齢者であることが明らかとなった¹⁾。さらなる高齢化の進展に伴う肺炎の増加が想定され、対策の必要性が高まっている。

これまでの研究では口腔ケアが肺炎を予防するとの報告もあるが、ランダム化比較試験の結果は一貫していない²⁾。ランダム化比較試験の結果を統合したメタアナリシスは、消毒薬と抗生物質での効果比較はあるものの、口腔の機械的清掃は考慮されていない³⁾。

そこで本研究は、口腔の機械的清掃および消毒薬による口腔ケア、抗生物質による口腔ケアという 3 つの異なる介入手法に注目して、メタアナリシスによるランダム化比較試験の結果の統合を行い、それぞれの効果を検討することを目的とした。

B 研究方法

1. 文献の検索

pubmed を用いて、ヒトを対象とした口腔ケアと肺炎に関するランダム化比較試験の文献検索を行なった。使用したキーワードは “pneumonia”、“respiratory tract infections”、“antibiotics”、“antiseptics”、“chlorhexidine”、“dental plaque”、“mouthwashes”、“oral care”、“oral decontamination”、“oral health”、“oral hygiene”、“oral swab”、“periodontal

disease”、“povidone iodine”、

“toothbrushing”、“tooth cleaning” である。言語による制限として日本語と英語の文献のみとした。

また、先行研究の引用文献からも文献を得た。

2. 文献の選定

タイトルとアブストラクトを読み、文献のスクリーニングを行なった後、必要に応じて文献を入手し適格性の評価をした。適格性の基準は”口腔への介入であること”、“肺炎の発生または死亡がアウトカムであること”、“肺炎の診断基準が明確に記載されていること”、“被検者の人数が明確に記載されていること”とした。

両群に介入をしている研究および中断されたランダム化比較試験は除外した。

3. 統計学的解析

それぞれの文献から、介入群と非介入群でのアウトカムを発生した人数および発生していない人数を抽出した。

抽出したデータを、EPPI Reviewer 4.0 を用いてランダム効果モデルによるメタアナリシスを実施し、統合リスク比と 95%信頼区間を算出した。

異質性の検討は I² 統計量にて行なった。I² 統計量は 25%未満 で低度、25~50% で中等度、50% 以上で高度の異質性があるとした。

メタアナリシスに使用する文献数が 10

編を超える場合は、出版バイアスの検討をファンネルプロットにより視覚的に行なった。

適格性の評価を行なった。最終的にメタアナリシスに使用した文献は合計で 18 編^{2, 4-21)}であった。

C 結果

pubmed 検索により得られた文献は 441 編であった。また先行研究から 16 編の文献を得た。それぞれのタイトルとアブストラクトを読み 64 編の文献が本研究に関連すると考えられたため、全ての文献を入手して

1. 口腔の機械的清掃

適格な文献は 4 編^{2, 4-6)}であった。被検者は 1,002 人(介入群 502 人、非介入群 500 人)であった。統合リスク比は 0.735 (95%信頼区間 0.477, 1.13)と統計学的に有意な減少はみられなかった(図 1)。I² 統計量は

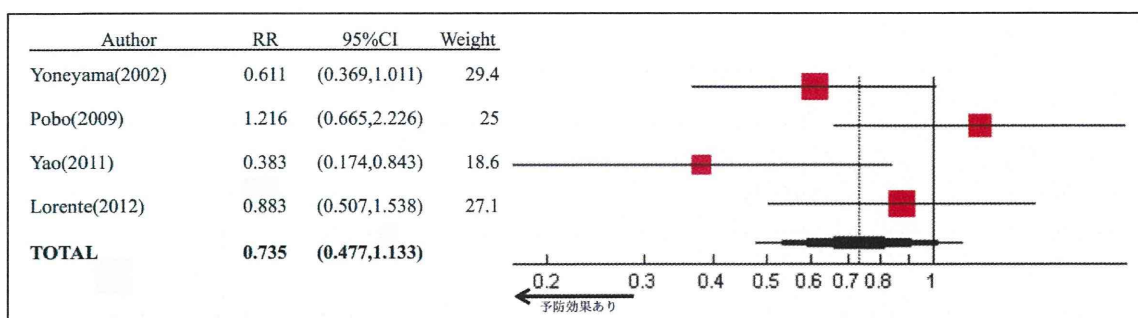


図 1 口腔の機械的清掃の肺炎予防効果

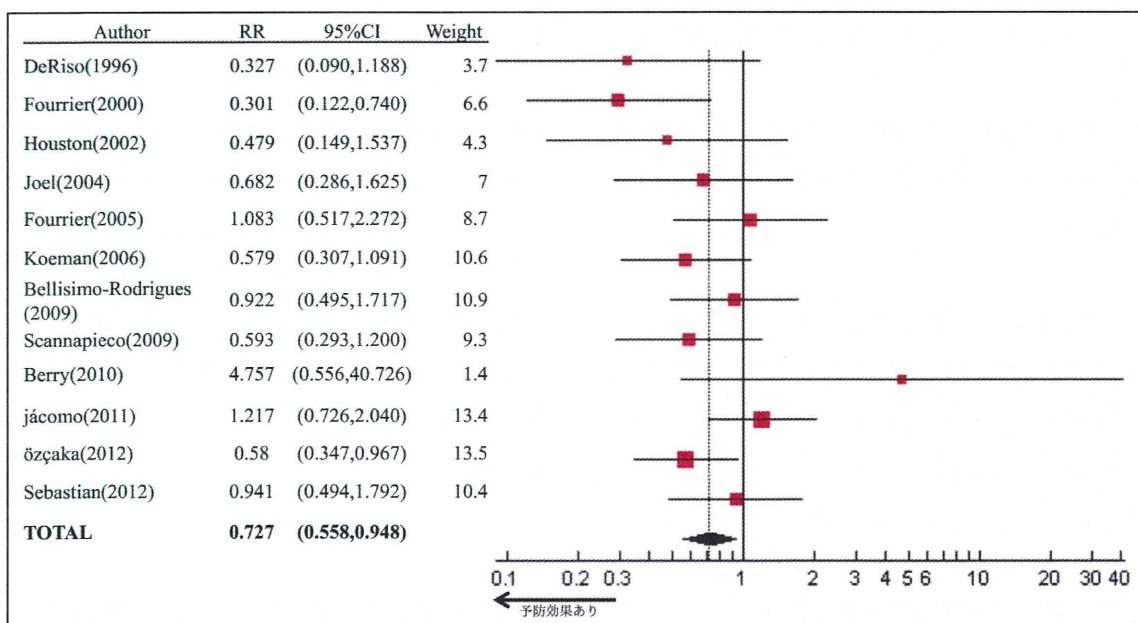


図 2 消毒薬による口腔ケアの肺炎予防効果

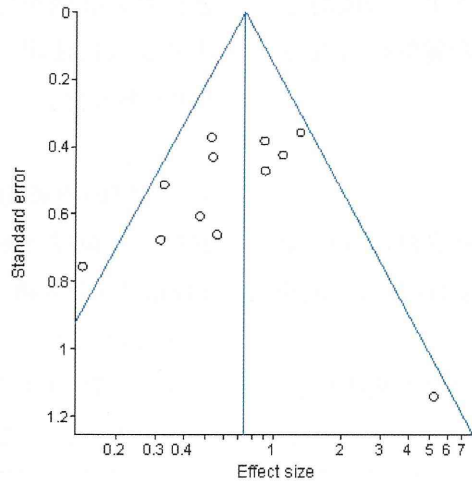


図3 消毒薬による口腔ケアの出版バイアス

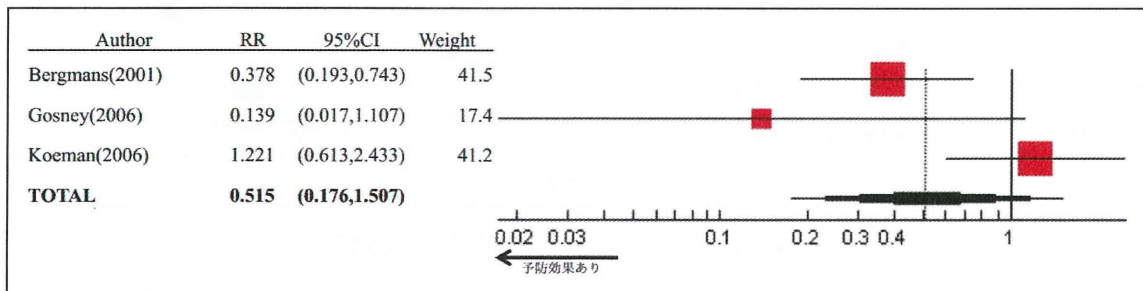


図4 抗生物質による口腔ケアの肺炎予防効果

51.8%と高度の異質性が認められた。文献数が少ないため出版バイアスの検討は行わなかった。

2. 消毒薬を用いた口腔ケア

適格な文献は 12 編⁷⁻¹⁸⁾であった。被検者は 2,227 人 (介入群 1,141 人、非介入群 1,086 人) であった。統合リスク比は 0.727 (95% 信頼区間 0.558, 0.948) と統計学的に有意に減少していた (図 2)。I² 統計量は 32.3% と中等度の異質性が認められた。ファンネルプロットから出版バイアスの存在は否定された (図 3)。

3. 抗生物質を用いた口腔ケア

適格な文献は 3 編^{12, 19, 20)}であった。被検者は 684 人 (介入群 318 人、非介入群 366 人) であった。統合リスク比は 0.515 (95% 信頼区間 0.176, 1.51) と統計学的に有意な減少はみられなかった (図 4)。I² 統計量は 74.2% と高度の異質性が認められた。文献数が少ないため出版バイアスの検討は行わなかった。

D 考察

本研究から、消毒薬による口腔ケアが肺炎を予防することが示唆された。

本研究の制限として、口腔の機械的清掃および抗生物質による口腔ケアは文献数が 10 編未満のため出版バイアスの検討を行

うことができず、出版バイアスの存在が否定出来ないこと、高度の異質性が認められたこと、使用したデータベースが pubmed のみであることが挙げられる。異質性が高まる要因は、研究プロトコルの違いや肺炎の診断基準の違い、被検者の特性の違いによるものと考えられる。

消毒薬の有効性が認められたのは人工呼吸器関連肺炎を対象とした先行研究と一致していた³⁾。本研究でも同様に、多くの文献がクロルヘキシジンを使用していたものの、日本での使用が認められていない濃度であった。今後高まることが予測される肺炎に対して適切な予防をするためにはクロルヘキシジンの認可を検討する必要があると考えられる。

E 結論

本研究から消毒薬による口腔ケアが肺炎を予防することが示唆された。多くの文献で消毒薬としてクロルヘキシジンを使用しており、日本でもクロルヘキシジンの使用を検討する必要があると考えられる。

F 研究発表

1. 論文発表

日本口腔衛生学会誌または日本老年歯科医学会誌に投稿予定

2. 学会発表

○長谷晃広、長谷 晃広、相田 潤、竹内 研時、伊藤 奏、中安 美枝子、小山 史穂子、坪谷 透、小坂 健、「口腔ケアによる肺炎の抑制効果：メタアナリシスによる検討」、『第 62 回日本口腔衛生学会総会』、松本市、2013 年 5 月

3. その他 該当なし

G 参考文献

- 1) 厚生労働省, 人口動態統計, 2012
- 2) Yoneyama T, Yoshida M, Ohruji T, Mukaiyama H, Okamoto H, Hoshihara K, Ihara S, Yanagisawa S, Ariumi S, Morita T, Mizuno Y, Ohsawa T, Akagawa Y, Hashimoto K, Sasaki H; Oral Care Working Group. Oral care reduces pneumonia in older patients in nursing homes. *J Am Geriatr Soc.* 2002 Mar;50(3):430-3.
- 3) Ee Yuee Chan, Annie Ruest, Maureen O Meade, Deborah J Cook, Oral decontamination for prevention of pneumonia in mechanically ventilated adults: systematic review and meta-analysis, *BMJ*, 2007 Apr 28;334(7599):889.
- 4) Pobo A, Lisboa T, Rodriguez A, Sole R, Magret M, Trefler S, Gómez F, Rello J; RASPALL Study Investigators. A randomized trial of dental brushing for preventing ventilator-associated pneumonia. *Chest.* 2009 Aug;136(2):433-9.
- 5) Yao LY, Chang CK, Maa SH, Wang C, Chen CC. Brushing teeth with purified water to reduce ventilator-associated pneumonia. *J Nurs Res.* 2011 Dec;19(4):289-97.
- 6) Lorente L, Lecuona M, Jiménez A, Palmero S, Pastor E, Lafuente N,

- Ramos MJ, Mora ML, Sierra A. Ventilator-associated pneumonia with or without toothbrushing: a randomized controlled trial. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2012 Oct;31(10):2621-9. Epub 2012 Mar 16.
- 7) DeRiso AJ 2nd, Ladowski JS, Dillon TA, Justice JW, Peterson AC. Chlorhexidine gluconate 0.12% oral rinse reduces the incidence of total nosocomial respiratory infection and nonprophylactic systemic antibiotic use in patients undergoing heart surgery. *Chest*. 1996 Jun;109(6):1556-61.
 - 8) Fourrier F, Cau-Pottier E, Boutigny H, Roussel-Delvallez M, Jourdain M, Chopin C. Effects of dental plaque antiseptic decontamination on bacterial colonization and nosocomial infections in critically ill patients. *Intensive Care Med*. 2000 Sep;26(9):1239-47.
 - 9) Houston S, Houglund P, Anderson JJ, LaRocco M, Kennedy V, Gentry LO. Effectiveness of 0.12% chlorhexidine gluconate oral rinse in reducing prevalence of nosocomial pneumonia in patients undergoing heart surgery. *Am J Crit Care*. 2002 Nov;11(6):567-70.
 - 10) Joel V. Chua, Eleanor A. Dominguez, Cherrie Mae C. Sison, Regina P. Berba, The efficacy of povidone-iodine oral rinse in preventing ventilator-associated pneumonia a randomized, double-blind, placebo-controlled (VAPOR) trial preliminary report. *Phil J Microbiol Infect Dis* 2004; 33(4):153-161
 - 11) Fourrier F, Dubois D, Pronnier P, Herbecq P, Leroy O, Desmettre T, Pottier-Cau E, Boutigny H, Di Pompéo C, Durocher A, Roussel-Delvallez M; PIRAD Study Group. Effect of gingival and dental plaque antiseptic decontamination on nosocomial infections acquired in the intensive care unit: a double-blind placebo-controlled multicenter study. *Crit Care Med*. 2005 Aug;33(8):1728-35.
 - 12) Koeman M, van der Ven AJ, Hak E, Joore HC, Kaasjager K, de Smet AG, Ramsay G, Dormans TP, Aarts LP, de Bel EE, Hustinx WN, van der Tweel I, Hoepelman AM, Bonten MJ. Oral decontamination with chlorhexidine reduces the incidence of ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006 Jun 15;173(12):1348-55. Epub 2006 Apr 7.
 - 13) Bellissimo-Rodrigues F, Bellissimo-Rodrigues WT, Viana JM, Teixeira GC, Nicolini E, Auxiliadora-Martins M, Passos AD, Martinez EZ, Basile-Filho A, Martinez R. Effectiveness of oral rinse with chlorhexidine in

- preventing nosocomial respiratory tract infections among intensive care unit patients. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2009 Oct;30(10):952-8.
- 14) Scannapieco FA, Yu J, Raghavendran K, Vacanti A, Owens SI, Wood K, Mylotte JM. A randomized trial of chlorhexidine gluconate on oral bacterial pathogens in mechanically ventilated patients. *Crit Care.* 2009;13(4):R117.
- 15) Berry AM, Davidson PM, Masters J, Rolls K, Ollerton R. Effects of three approaches to standardized oral hygiene to reduce bacterial colonization and ventilator associated pneumonia in mechanically ventilated patients: a randomised control trial. *Int J Nurs Stud.* 2011 Jun;48(6):681-8.
- 16) Jácomo AD, Carmona F, Matsuno AK, Manso PH, Carlotti AP. Effect of oral hygiene with 0.12% chlorhexidine gluconate on the incidence of nosocomial pneumonia in children undergoing cardiac surgery. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2011 Jun;32(6):591-6.
- 17) Ö.Özçaka, Ö. K Basoglu, N. Buduneli, M. S. Tasbakan , F. Bacakoglu, D. F. Kinane. Chlorhexidine decreases the risk of ventilator-associated pneumonia in intensive care unit patients: a randomized clinical trial. *J Periodontal Res.* 2012 Oct;47(5):584-92.
- 18) Sebastian MR, Lodha R, Kapil A, Kabra SK. Oral mucosal decontamination with chlorhexidine for the prevention of ventilator-associated pneumonia in children - a randomized, controlled trial. *Pediatr Crit Care Med.* 2012 Sep;13(5):e305-10.
- 19) Bergmans DC, Bonten MJ, Gaillard CA, Paling JC, van der Geest S, van Tiel FH, Beysens AJ, de Leeuw PW, Stobberingh EE. Prevention of ventilator-associated pneumonia by oral decontamination: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001 Aug 1;164(3):382-8.
- 20) Gosney M, Martin MV, Wright AE. The role of selective decontamination of the digestive tract in acute stroke. *Age Ageing.* 2006 Jan;35(1):42-7.

研究要旨：高齢者への口腔ケアは低下した咳反射を改善させ、誤嚥性肺炎の発症を低下させることがこれまで知られている。その機序として、咳反射における中枢性制御（咳衝動）の関与の可能性が示唆されているが、咳衝動の特性自体十分に明らかにされていない。そこで、クエン酸による咳反射と不快な呼吸感覚である咳衝動（咳のしたさ）を測定することにより、咳衝動の特性を喫煙、性差と加齢の観点から検証した。また、咳衝動と他の身体感覚呼吸困難及び痛みとの関係も検討した。その結果、喫煙者は咳衝動の低下を伴うことにより、咳反射が低下することが判明した。また、女性では男性に比べ、咳衝動と呼吸困難の亢進を伴って、咳反射が敏感になることが判明した。そして、高齢者は若年者と比べて、咳反射閾値は低下しないが、咳衝動は若年者に比べて高齢者において有意に低下していた。さらに、咳衝動の増加に伴い、痛覚閾値が有意に上昇しました。ヒトは不快な呼吸感覚が大きければ大きくなるほど、痛みに対する感受性が鈍くなることを初めて報告した。以上より、高齢者において、これらの因子を考慮して口腔ケアを行い、口腔保健を改善させることは誤嚥性肺炎対策に於いて重要であることが示唆された。

A. 研究目的

高齢者における感染症のうち、致死的になる可能性が大きく尚且つ頻度が高いのは誤嚥性肺炎である。その成因には高齢者の気道防御反射である咳反射の低下が大きく関与している。その改善策の一つである口腔ケアは、高齢者の咳反射を改善させ、誤嚥性肺炎を予防することが明らかにされている。

咳反射とは、気道の異物あるいは炎症による分泌物などが気道の咳の受容体への刺激に対する生体の防御反射の一つである。これまで、脳幹を中枢として考えてきたが、最近の研究結果では、咳の受容体から入力したシグナルの一部は脳皮質を介して、咳をしたい不快な感覚である咳衝動 (Urge-to-Cough) を生じ、咳をさらに調節することが報告された。上気道感染患者において、咳反射感受性が敏感であり、同時に咳衝動も敏感であることが報告された。また、誤嚥性肺炎患者における咳反射感受性が低下には、咳衝動の低下を伴っていることが報告された。これらの研究から、咳衝動は咳反射

を修飾する作用があることを分かってきた。そして、口腔ケアの奏効機序として、咳反射における中枢性制御（咳衝動）への関与の可能性が示唆されているが、咳衝動の特性自体十分に明らかにされていない。

したがって、我々はクエン酸による咳反射と不快な呼吸感覚である咳衝動を測定することにより、咳衝動の特性を喫煙、性差と加齢の観点から検証した。また、咳衝動と他の身体感覚呼吸困難及び痛みとの関係も検討した。

B. 研究方法

喫煙の影響を明らかにするために、健常非喫煙男性 14 人と健常喫煙男性 14 人を対象者とした。また、性差の影響を明らかにするために、健常非喫煙男性 19 人と健常非喫煙女性 20 人を対象者とした。そして、加齢の影響を明らかにするために、健常非喫煙女性 14 人と健常非喫煙高齢女性 12 人を対象者とした。さらに、健常非喫煙者 48 人を対象として、咳衝動と他の身体感覚呼吸困難及び痛みとの関係を検討

した。

咳反射は2回及び5回咳が誘発されたクエン酸濃度 (C_2 及び C_5) を測定し、咳衝動は吸入したクエン酸濃度に対するボルグスケール値により評価した。呼吸困難感は 10、20、30 cmH₂O/L/s の吸気抵抗負荷時に修正ボルグスケール値より評価した。痛覚感受性を評価するために、温痛覚計を用い、クエン酸吸入時と吸気抵抗負荷時に、痛みの閾値と耐容能を評価した。

(倫理面への配慮)

本研究は東北大学医学部倫理委員会による承認を受けて実施し、すべての被験者からインフォームドコンセントを得て、同意の上に行っている。

C. 研究結果

本研究において副作用や問題等は無く、被験者全員に実験を行うことが出来た。

ところ、喫煙者は有意に非喫煙者に比べて咳反射が低下し (図 1)、咳衝動 (Urge-to-Cough log-log slope) の低下を伴っていた (図 2)。しかし、咳衝動の閾値には2群間に有意差は無かった。一方、喫煙者における呼吸困難の感受性には非喫煙者と差は認められなかった。

図 1

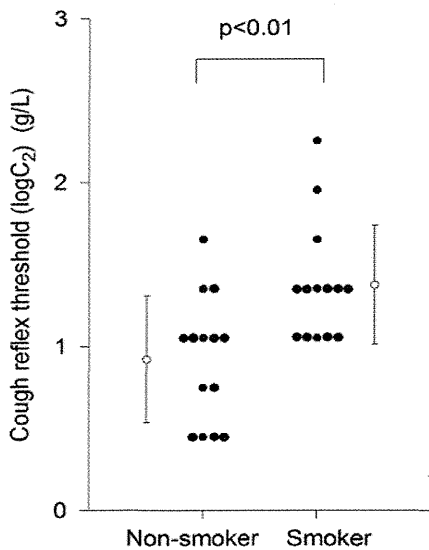
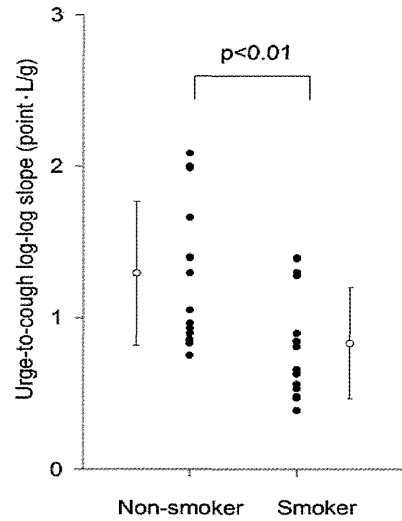


図 2



女性における咳反射は男性に比べ、有意に敏感であった (図 3)。また、女性における咳衝動と呼吸困難は共に男性のものに比べ、有意に敏感であった (図 4、咳衝動の結果)。さらに、咳衝動と呼吸困難の間には、中等度の相関関係 ($r=0.53, p<0.001$) があることが判明し、女性における相関係数 ($r=0.54, p<0.03$) は男性の係数 ($r=0.51, p<0.03$) よりも大きかった。

図 3

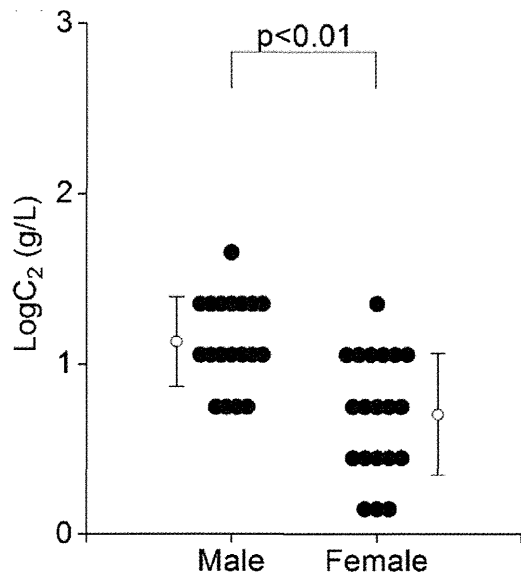


図 4

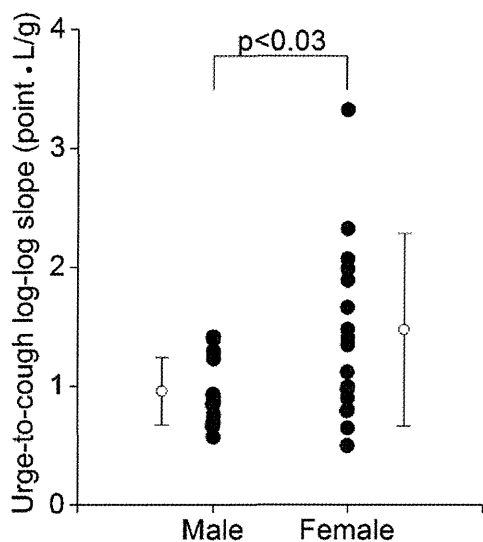


図 5 に示すように、Log C_2 で表わす咳反射閾値は若年者と高齢者との間で有意差を認めなかった (図 5A)。高齢者における C_2 の濃度での咳衝動スコアは若年者に比べて有意に低値を示した (図 5B)。 C_2 の濃度を 2 倍希釈した濃度 ($C_2/2$) の咳衝動スコアもまた若年者に比べて高齢者において低値を示した (図 5C)。図 6A に示すように、高齢者の咳衝動 log-log slope は若年者に比べて有意に低値を示した。咳衝動閾値には健常者と高齢者との間に有意差を認めなかった (図 6B)。

図 5

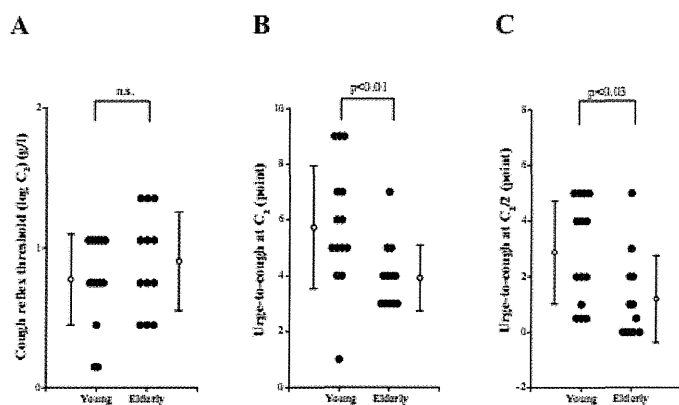


図 6

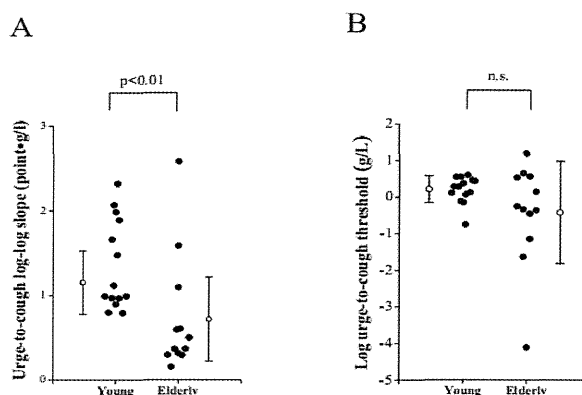


図 7 に示したように、咳衝動のクエン酸濃度依存性について、クエン酸刺激濃度の増加に伴い、咳衝動が有意に増加した (図 7a)。また、咳衝動と痛覚の関係に関しては、咳衝動の増加に伴い、痛覚閾値は有意に増加した (図 7b)。そして、痛覚耐容能も増加する傾向が示唆された (図 7c)。最後に、咳衝動の鎮痛効果と呼吸困難の鎮痛効果の関係について検討した。図 8 に示したように、痛覚閾値において、咳衝動の増加に対する痛覚閾値の変化と呼吸困難に対する痛覚閾値の変化との間に有意な相関を認めた ($r=0.507$, 図 8a)。また、痛覚耐容能においても、咳衝動の鎮痛効果と呼吸困難の鎮痛効果の有意な相関を認めた ($r=0.522$, 図 8b)。

図 7

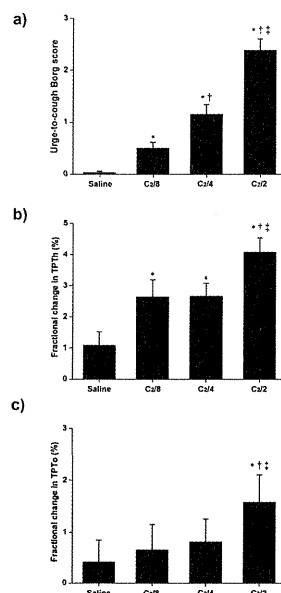
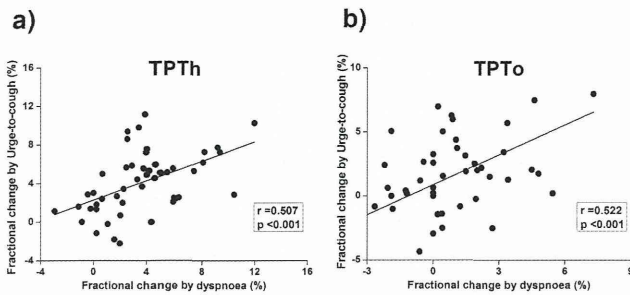


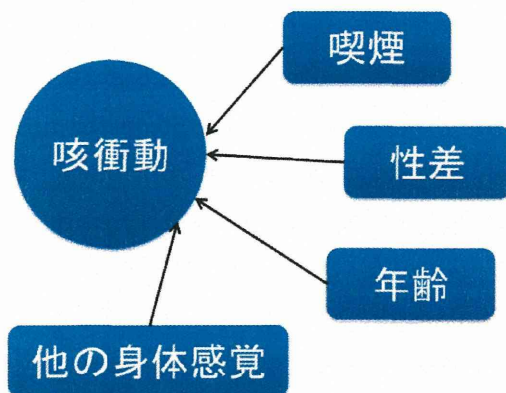
図 8



D. 考察

本研究で、我々は喫煙、性差、加齢、他の身体感覚との関係の四つの観点から咳衝動の特性を検証した (図 9)。

図9 本研究でわかったことのまとめ



喫煙者は咳衝動の低下を伴うことにより、咳反射が低下することが判明した。また、女性では男性に比べ、咳衝動と呼吸困難の亢進を伴って、咳反射が敏感になることが判明した。そして、高齢者は若年者と比べて、咳反射閾値は低下しないが、咳衝動は若年者に比べて高齢者において有意に低下していた。さらに、咳衝動の増加に伴い、痛覚閾値が有意に上昇しました。ヒトは不快な呼吸感覚が大きければ大きくなるほど、痛みに対する感受性が鈍くなること

を初めて報告した。

咳反射はしばしば脳幹による制御を受けることが報告されてきたが、最近では脳幹より上位の脳機能の制御も受けることが示唆されている。よって、喫煙者において、咳反射の低下はこれらの双方の障害が考えられたが、動機付け-報酬機構である咳衝動の低下を認めたため、喫煙者は延髄より上位の脳機能への障害の関与があることが考えられた。一方、女性は、咳衝動と呼吸困難の中枢経路において、男性に比べ中枢増幅作用が強いことが示唆され、咳衝動と呼吸困難の共通部位である島、小脳、前帯状皮質に女性ホルモンの影響がより強く作用することが示唆された。また、高齢者において、低下した咳衝動は脳幹より上位の咳反射経路の障害が示唆された。さらに、咳反射刺激が存在している場合、脳皮質感覚野で咳衝動が引き起こり、また呼吸困難刺激により、呼吸困難感を生じ、この二つの感覚が脳皮質の共通領域を通して、痛覚感受性を抑制すると考えた。

E. 結論

咳は最も頻度の高い臨床症状の一つであり、それに伴う呼吸感覚 (咳衝動) の特性を喫煙、性差、年齢、他の身体感覚との関係の四つの観点から明らかにした。よって、高齢者において、これらの因子を考慮して口腔ケアを行い、口腔保健を改善させることは誤嚥性肺炎対策に於いて重要であることが示唆された。

F. 研究発表

1) 論文発表

1. Nakagawa H, Niu K, Hozawa A, Ikeda Y, Kaiho Y, Ohmori-Matsuda K, Nakaya N,

- Kuriyama S, Ebihara S, Nagatomi R, Tsuji I, Arai Y. Impact of Nocturia on Bone Fracture and Mortality in Older Individuals: A Japanese Longitudinal Cohort Study. *J Urol*. 2010; 184: 1413-1418.
2. Monma Y, Niu K, Iwasaki K, Tomita N, Nakaya N, Hozawa A, Kuriyama S, Takayama S, Seki T, Takeda T, Yaegashi N, Ebihara S, Arai H, Nagatomi R, Tsuji I. Dietary patterns associated with fall-related fracture in elderly Japanese: a population based prospective study. *BMC Geriatr*. 2010; 10: 31.
 3. Gui P, Ebihara S, Kanezaki M, Suda C, Nikkuni E, Ebihara T, Yamasaki M, Kohzuki M, Gender difference in perceptions of urge-to-cough induced by citric acid and dyspnea in healthy never-smokers. *Chest* 2010; 138(5): 1166-1172.
 4. Ebihara S, Maruyama Y, Ebihara T, Ohshiro T, Kohzuki M. Red wine polyphenols and swallowing reflex in dysphagia. *Geriatr Gerontol Int* 2010; 10(4): 329-330.
 5. Yamanda Y, Ebihara S, Ebihara T, Yamasaki M, Arai H, Kohzuki M. Bacteriology of aspiration pneumonia due to delayed triggering of the swallowing reflex in elderly patients. *J Hosp Infect* 2010; 74(4): 399-401.
 6. Ebihara S, Kohzuki M. Taste disturbance by angiotensin-converting enzyme inhibitor/angiotensin-2 receptor blocker. *Kidney Int* 2010; 77(7): 649-650.
 7. Freeman S, Kurosawa H, Ebihara S, Kohzuki M. Caregiving Burden for the Oldest Old: A Population Based Study of Centenarian Caregivers in Northern Japan. *Arch Gerontol Geriatr* 2010; 50(3): 282-291.
 8. Kanezaki M, Ebihara S, Nikkuni E, Gui P, Suda C, Ebihara T, Yamasaki M, Kohzuki M. Perception of urge-to-cough and dyspnea in healthy smokers with decreased cough reflex sensitivity. *Cough*. 2010; 6: 1.
 9. Ebihara T, Ebihara S, Yamazaki M, Asada M, Yamanda S, and Arai H. Intensive stepwise method for oral intake using a combination of transient receptor potential stimulation and olfactory stimulation inhibits the incidence of pneumonia in the dysphagic elderly. *J Am Geriatr Soc* 2010; 58: 196-198.
 10. Yamasaki M, Ebihara S, Ebihara T, Yamanda S, Arai H, Kohzuki M. Effects of capsiate on the triggering of the swallowing reflex in elderly patients with aspiration pneumonia. *Geriatr Gerontol Int* 2010; 10: 107-109.
 11. Freeman S, Kurosawa H, Ebihara S, Kohzuki M. Understanding the oldest old in northern Japan: An overview of the functional ability and characteristics of centenarians. *Geriatr Gerontol Int* 2010; 10: 78-84.
 12. Ebihara S, Freeman S, Ebihara T, Kohzuki M. Missing centenarians in Japan: a new ageism. *Lancet* 2010; 376: 1739.
 13. Ebihara S, Ebihara T, Kanezaki M, Gui P, Yamasaki M, Arai H, Kohzuki M. Aging deteriorated perception of urge-to-cough without changing cough reflex threshold to citric acid in female never-smokers. *Cough* 2011; 7: 3.
 14. Yang G, Niu K, Fujita K, Hozawa A, Ohmori-Matsuda K, Kuriyama S, Nakaya N, Ebihara S, Okazaki T, Guo H, Miura C, Takahashi H, Arai H, Tsuji I, Nagatomi R.