

Comparison of Methods of Eliminating Contaminants after Oral Care —Preliminary Study in Healthy Individuals—

Mayumi IKEDA¹⁾, Tatsuto MIKI¹⁾, Kazuko NISHIMURA¹⁾, Shigeru TAMURA¹⁾,
Masako ATSUMI¹⁾, Kentaro HAMA¹⁾, Ayumi INAGAKI¹⁾, Michio MEGURO²⁾,
Daisuke KANAMORI²⁾, Kazuharu NAKAGAWA²⁾, Risa WATANABE³⁾, Koichiro MATSUO²⁾

- 1) Department of Nursing, Fujita Health University Hospital
- 2) Department of Dentistry, School of Medicine, Fujita Health University
- 3) Department of Dentistry and Oral Surgery, Fujita Health University Hospital

Abstract

Purpose: After physical cleaning in oral care, it is important to eliminate the contaminants in the oral cavity in order to avoid aspiration pneumonia by the contaminants. Rinse and suction is the gold standard, but the risk of aspiration remains with water rinse. Therefore, effective methods of eliminating contaminants are still unknown. This preliminary study aimed to elucidate effective methods of eliminating contaminants after oral care in healthy subjects.

Methods: Twenty healthy volunteers with no history of dysphagia participated in this study. The subjects brushed their teeth more than 4 h after the last brushing. The number of bacteria on the tongue, palate, or gingivobuccal fold was measured by a bacteria detection apparatus (Panasonic Healthcare) before oral care, just after the care, after eliminating contaminants, and 1 h after the care. Three methods of eliminating contaminants were applied: 1. Water rinsing (Rinse), 2. Wiping with wet tissue for oral use (WT), and 3. Wiping with sponge brush (SB). Each procedure was conducted on a different day. The number of bacteria on each location at each timing was compared using the Friedman test.

Results: For the Rinse group, the number of bacteria decreased significantly on the gingivobuccal fold from before the care to after the elimination, but there was no significant difference on the tongue or palate.

For the WT group, the number of bacteria decreased significantly from before the care to after the elimination on all three locations.

For the SB group, the number of bacteria decreased significantly on the gingivobuccal fold from before the care to after the elimination.

Conclusion: The present study demonstrated that wiping with wet tissue is the most effective method to decrease bacteria. The findings suggest that, after oral care, wiping with wet tissue would be a better way of eliminating contaminants than mouth rinse which may increase aspiration of contaminants. Further study is needed to explore effective methods of elimination in individuals with dysphagia.

Key words : oral care, cleaning contaminant, mouth wash, wipe, dysphagia

資料2. 誤嚥性肺炎と唾液内の sIgA について

高齢者の肺炎発症には誤嚥が関与していることが知られている。加齢に伴い、歯牙の欠損、嚥下関連筋の減弱は、食塊形成と移送能の低下、食塊の保持能力の変化、嚥下反射の惹起遅延、安静時の喉頭位の下降、咽頭クリアランスの低下、咽頭流入等をもたらす。これらの機能的な変化によって誤嚥を引き起こすリスクが高くなる。さらに、気道防御反射の低下によって誤嚥時に咳反射が減退すると、不顕性誤嚥が生じる。

誤嚥が原因となって肺炎が生じるとき、誤嚥そのものによる炎症反応、さらに口腔内細菌の流入による感染が考えられる。そのため、誤嚥性肺炎の発症には口腔内環境が大きく関与するが、これらの口腔内細菌の増殖は抗微生物タンパクによって不活化されている。この口腔内免疫には、唾液中に存在する分泌型免疫グロブリン A (secretory Immunoglobulin A: sIgA) が関与し、粘膜防御の主要因子として感染性の病原微生物や抗原が粘膜細胞膜表面に接触することを妨げ¹⁾、さらに微生物の運動や増殖を抑制している²⁾。臨床知見として、脳卒中急性期患者において、肺炎発症群では非肺炎群に比較して sIgA 濃度が有意に上昇したことが報告された³⁾。

加齢や感染と sIgA との関係は未だ明確になっていないが、先行研究からは、口腔内細菌の増加や肺炎発症によって sIgA 濃度が上昇することが考えられ、口腔内環境を判定する指標となる可能性があると考えられる。そこで、本研究では、介入条件（栄養補給及び口腔ケアワンプ法の追加）の前後でどのように変化するかを確認することとした。

- 1) Strugnell RA, Wijburg OL: The role of secretory antibodies in infection immunity, *Nat Rev Microbiol*, 8:656-667, 2010.
- 2) 小林邦彦:sIgA と粘膜免疫.免疫薬理, 11: 253-258, 1993.
- 3) 熊澤友紀, 鎌倉やよい, 米田雅彦他:脳卒中急性期患者における誤嚥性肺炎発症と唾液中 sIgA および細菌 DNA 量との関係. 日本摂食嚥下リハ会誌, 17(2): 134-144, 2013.

(研究分担者 鎌倉やよい氏)



脳卒中急性期患者における誤嚥性肺炎発症と 唾液中 sIgA および細菌 DNA 量との関係

Relations with Complicated Aspiration Pneumonia and the Quantity of Salivary Secretory Immunoglobulin A and Bacterial DNA in Acute Stroke Patients

熊澤 友紀¹⁾, 鎌倉やよい¹⁾, 米田 雅彦¹⁾, 深田 順子¹⁾,
片岡笑美子²⁾, 波多野範和³⁾, 長谷川康博⁴⁾

Yuki KUMAZAWA¹⁾, Yayoi KAMAKURA¹⁾, Masahiko YONEDA¹⁾, Junko FUKADA¹⁾,
Emiko KATAOKA²⁾, Norikazu HATANOKI³⁾, Yasuhiro HASEGAWA⁴⁾

要旨 【目的】脳卒中急性期の誤嚥性肺炎発症には口腔内環境が影響するため、口腔内細菌活性化に関わる唾液中分泌型免疫グロブリン A (secretory Immunoglobulin A: sIgA) および唾液中に含有される細菌 DNA 量を明らかにし、誤嚥性肺炎の発症別に群分けし、比較検討を行った。

【対象・方法】脳卒中で入院した患者 13 名 (年齢中央値 ± 四分位偏差: 81.0 ± 7.0 歳) を対象に、第 5・7・9・11・13 病日午前 10 時の安静時唾液を採取した。唾液検体から ELISA 法を用いて、1 ml あたりの唾液中 sIgA 量、粘膜修復作用を有する上皮成長因子 (Epidermal Growth Factor: EGF) 量を、real-time PCR 法にて、肺炎レンサ球菌、緑膿菌および口腔内常在細菌 (*Streptococcus mitis*: *S. mitis*) の細菌 DNA 量を測定した。対象者を非肺炎群 (5 名) と肺炎群 (8 名) に分類し、両群の属性、第 5・7・9 病日の唾液量、sIgA 量、および EGF 量を統計的に比較した。各細菌 DNA 量は病日ごとに、その推移を検討した。

【結果】肺炎群は非肺炎群より第 5 病日の意識レベルが低く ($p < 0.05$)、非経口摂取者が多かった ($p < 0.05$)。唾液量は、肺炎群で第 7・9 病日に有意に減少し ($p < 0.01$, $p < 0.05$)、sIgA 量は、肺炎群で第 5・7・9 病日も有意に増加した ($p < 0.05$)。肺炎レンサ球菌は、非肺炎群 3 名、肺炎群 4 名から検出された。肺炎群では、すべての対象者に抗生剤が投与され、4 名に緑膿菌が検出されると同時に、*S. mitis* と肺炎レンサ球菌は検出されないか、検出されても少量であった。

【結論】脳卒中急性期の肺炎合併患者では、唾液量が減少し、唾液中 sIgA 量が増加した。各病日の EGF 量は sIgA 量と相関した。非肺炎患者にも肺炎レンサ球菌が検出され、抗生剤が使用された肺炎患者では、同菌にかわり緑膿菌が検出された。

key words : 脳卒中 急性期 誤嚥性肺炎 唾液中 sIgA 細菌 DNA

<所属>

- 1) 愛知県立大学看護学部
- 2) 名古屋第二赤十字病院看護部
- 3) 名古屋第二赤十字病院脳神経外科
- 4) 名古屋第二赤十字病院神経内科

- 1) Department of Nursing & Health, Aichi Prefectural University
- 2) Department of Nursing, Nagoya Daini Red Cross Hospital
- 3) Department of Neurosurgery, Nagoya Daini Red Cross

Hospital

- 4) Department of Neurology, Nagoya Daini Red Cross Hospital

<連絡先>

〒463-8502 愛知県名古屋市長段味東谷

愛知県立大学看護学部

熊澤 友紀

TEL 052-736-1401 FAX 052-736-1415

e-mail address : kumazawa@nrs.aichi-pu.ac.jp

緒 言

意識レベルの低下を伴う脳卒中急性期には誤嚥性肺炎を合併することが多数報告され、重要な問題となっている^{1, 2)}。意識障害の発症率をみると、Glasgow Coma Scale (GCS) 9未満の者が18.7%であったと報告され³⁾、急性期には3~7割に嚥下障害を認めることが報告されている⁴⁻⁶⁾。このような患者は、不顕性誤嚥による肺炎を合併するリスクが高く^{9, 10)}、結果として全身状態を悪化させる。さらに脳卒中中の好発年齢を考えると、加齢現象が嚥下機能に影響することも予測される。これらの背景から、脳卒中患者を順調な回復に導くためには、急性期において誤嚥性肺炎を予防することが重要である。

不顕性誤嚥による誤嚥性肺炎には口腔内細菌が大きく関与する¹¹⁾。さらに、この口腔内細菌は口腔内免疫の影響を受けると考えられ、本研究では、口腔内細菌の活性化を抑制する唾液中分泌型免疫グロブリンA (secretory Immunoglobulin A: sIgA) に着目した。sIgAは口腔内に分泌される免疫グロブリンであり、粘膜上で特異的に細菌を凝集し、感染性を低減させる役割を担っている¹²⁾。sIgAを含む唾液は口腔内の粘膜表面を覆い、細菌の増殖を抑制する。

また、唾液中sIgAは、先行研究としてアカデミックストレスとの関係^{13, 14)}、身体的侵襲を伴うストレスとの関係が報告されている。後者の文献を概観すると、動物実験では、マウスに対する腹部正中から胸部への切開手術によって、手術直後に唾液中sIgA量が一時的に上昇したとの報告¹⁵⁾がある。また、全身麻酔による子宮摘出術後1日目に唾液量が有意に減少し、唾液中sIgA量が有意に上昇したという報告¹⁶⁾、自然分娩事例では分娩期に唾液中sIgA量が漸増し、帝王切開事例では産褥期に著しく増加したとの報告¹⁷⁾もある。

これらの報告は、身体的侵襲を伴う状況下では、唾液中sIgAが上昇することを示唆している。脳卒中急性期には、身体が多大な侵襲に曝されるため、生体反応として免疫応答が起こるが、唾液中sIgAの分泌量が増加することによって、口腔内免疫として肺炎発症抑制に作用するのだろうか。また、肺炎発症は唾液中sIgAをさらに増加させるのだろうか。脳卒中急性期における誤嚥性肺炎発症との関係については明らかにされていない。

さらに、誤嚥性肺炎の起因菌としては多種のものが報告されているが、これは単一菌のみならず、複数の菌による混合感染が原因とも考えられている¹⁸⁾。また、口腔内には多くの常在細菌叢が分布し、外来菌の定着を阻むなど、宿主にとって有利な性質を有する¹⁹⁾。これらの細

菌量を明らかにできれば、誤嚥性肺炎との関係性を検討できると考えられる。細菌量を明らかにする方法として、口腔内の洗口吐出液から細菌数を明らかにした研究報告²⁰⁾にもあるように、細菌のDNAを増幅させ、迅速・簡便にその量を測定できるreal-time PCR法が有用と考えた。

そこで、本研究では、脳卒中急性期患者において肺炎発症を防御する因子のひとつと考えられる唾液中sIgAを、またsIgAとの関係性を検討する目的で細胞増殖・粘膜修復作用を有する蛋白質である上皮成長因子(Epidermal Growth Factor: EGF)を、さらに肺炎発症の代表的な起因菌である肺炎レンサ球菌(*Streptococcus pneumoniae: S.pneumoniae*)²¹⁾、日和見菌である緑膿菌(*Pseudomonas aeruginosa: P.aeruginosa*)および口腔内常在細菌である*Streptococcus mitis (S.mitis)*についてそれぞれ、唾液中に含まれるDNA量を明らかにし、脳卒中急性期における誤嚥性肺炎との関係を検討する。

対象と方法

1. 倫理的手続き

研究実施にあたり、所属大学および研究実施施設の研究倫理審査委員会の承諾を得た。本研究は、研究対象者が意識障害を有する脳卒中患者であるため、研究参加に関する説明は代諾者へ行った。説明時期は患者の生命が確保されたと主治医が判断した第2病日以降に行い、原則として、主治医が代諾者へ文書を用いて説明した。後日、代諾者から病棟看護師へ提出された同意書によって、同意の意思を確認した。

2. 対象者

2008年4~9月の6カ月間に、一施設の第3次救急医療機関に脳卒中(脳出血、脳梗塞、クモ膜下出血)によって緊急入院となり、以下に示す選定基準および除外基準を満たした17名のうち、研究参加の同意が得られた14名(年齢中央値±四分位偏差:81.5±6.8歳)を対象とした。

選定基準:

- (1) 入院時に保存的療法が選択されている。
- (2) 入院時に意識レベルがJapan Coma Scale (JCS) II~IIIである。
- (3) 生命が確保されたと主治医が判断している。

除外基準:

- (1) 研究開始時に気管挿管が施行されている。
- (2) 入院以前から呼吸器感染症を有する。
- (3) sIgAの分泌に影響する血球分化の異常や免疫系

に異常のある疾患を保有している。

(4) 血液透析を行っている。

3. 方法

対象者の第1病日（入院当日）から第14病日までにける全身状態、唾液中 sIgA、細菌 DNA 量の変化を調査し、誤嚥性肺炎の発症との関係性を検討する前向き研究を、研究デザインとした。

対象者には、体位変換（側臥位、仰臥位）が2時間ごとに、口腔ケアが3回/日（午前4～5時、午後1時、午後7～8時）実施された。

(1) 基礎データ

対象者の属性として年齢・性・診断名を、肺炎発症に影響する変数として経口摂取の可否・投薬内容・意識レベルを、肺炎発症に関わる変数として第14病日までの体温・胸部X線検査結果・血液検査データ（白血球数・CRP）を用いた。また、朝の口腔ケア時に、喉頭の動きの有無を看護師が観察して記録した。

(2) 唾液検体の採取

第5・7・9・11・13病日に、対象者の安静時唾液を採取した。sIgAの分泌には日内変動があることが報告されていることから²²⁾、採取時間を午前10時に統一した。

採取には綿棒（綿頭直径8mm）を用いて、一定の方法に従い、口腔内粘膜全体および舌を拭って吸水した。その綿棒の柄を切断し、メンブレンフィルター（孔径：30μm, Millipore Japan）で綿頭を包み、2mlチューブに入れ、パーソナル遠心機によって唾液を分離した。この唾液を、速やかに-20℃で冷凍保存した。後日、唾液検体は、その容量を測定した。

(3) sIgA量の測定

Enzyme-linked Immunosorbent Assay (ELISA 法：SALIMETRICS, State College, PA) を用いて、1mlあたりのsIgA量（以下、sIgA量）を標準曲線から算出した。信頼性を確保するために、すべての検体は二重測定し、これらの平均値を代表値として使用した。

(4) 上皮成長因子 (Epidermal Growth Factor: EGF) 量

の測定

口腔内における細胞増殖や粘膜修復の作用をもつ蛋白質のひとつとして、1mlあたりのEGF量（以下、EGF量）を、sIgA量の測定に用いたものと同じ検体について測定した。測定には、sIgAと同様にELISA法（Quantikine®, R&D Systems, Inc.）を用いた。すべての検体は二重測定し、これらの平均値を代表値として使用した。

(5) 細菌 DNA 量の測定

細菌DNA量 (*S.pneumoniae*, *P.aeruginosa*, *S.mitis*) は、sIgA量の測定に用いたものと同じ検体について、real-time polymerase chain reaction (real-time PCR 法) により測定した。唾液検体は、測定準備として、フェノール・クロロホルム抽出とエタノール沈殿を行った。

Real-time PCRの検出方法として、インターカレーション法 (SYBR® Green I) を用い、測定装置 (Thermal Cycler Dice® Real Time System: タカラバイオ(株)) と専用ソフト (Thermal Cycler Dice Real Time System TP800 Software Ver.2.10B: タカラバイオ(株)) を使用した。PCR混合液 (25μl) の内容は、SYBR® Premix Ex Taq™ (タカラバイオ(株)) 12.5μl, プライマー (Forward, Reverse) 1μl, template 2μl, 蒸留水 8.5μl とした。プライマーの塩基配列 (Forward, Reverse) と real-time PCR 条件²³⁻²⁶⁾ は表1のとおりとした。

4. 分析

採取した唾液検体のうち、採取された唾液量（以下、唾液量）、sIgAおよびEGFについては、変動が大きかった第5・7・9病日を選択し、分析対象とした。また、細菌DNA量については、第13病日までの推移をみるために、第5・7・9・11・13病日を分析対象とした。

次に、対象者を肺炎発症によって、非肺炎群と肺炎群に分類した。誤嚥性肺炎の診断基準²⁷⁾ に準拠し、「①胸部X線または胸部CT上で肺泡性陰影（浸潤影）を認める」、「②発熱（ $\geq 37.5^{\circ}\text{C}$ ）、CRPの異常高値、末梢白血球数の増加（ $\geq 9,000/\mu\text{l}$ ）、喀痰など気道症例、のいずれ

表1 対象菌種におけるプライマー配列と real-time PCR 条件

対象菌種	Primer	Sequence (5'→3')	条件	サイクル数
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	ply-FW	GATGGCAAATAAAGCAGTAAATGACT	94-60-72 (°C)	45
	ply-R	TGATGCCACTTAGCCAACAAATCG	30-30-39 (s)	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	gyrPA-398	CCTGACCATCCGTCGCCACAAC	94-68-72 (°C)	40
	gyrPA-620	CGCAGCAGGATGCCGACGCC	30-30-30 (s)	
<i>Streptococcus mitis</i>	S.Mit-F2	CATGCAAGTAGAACGCTGA	95-60 (°C)	45
	S.Mit-R2	AGCAAATGTCATGCAACATC	15-60 (s)	

表 2 対象者属性と意識レベルおよび栄養管理法の推移

対象者	性	年齢	疾患	障害部位 (一側性核上性障害:A 核性障害:B)	肺炎発症 (病日)	抗生剤投与 (病日)	意識レベル (JCS ^a) と栄養管理法							
							病日							
							1	2	3	4	5	6	7	
非肺炎群	N1	男	89	脳梗塞 (右 MCA ^b , ACA ^c 領域)	A	—	—	30	10	2	2	10	10	10
	N2	女	61	右視床出血	A	—	—	10	20	30	30	10	10	10
	N3	女	72	右被殻出血 (水頭症)	A	—	—	10	10	10	10	2	2	2
	N4	男	70	右側頭～頭頂葉皮質下出血	A	—	—	10	10	2	2	2	2	2
	N5	女	67	左視床・被殻混合出血	A	—	—	10	20	30	20	10	10	10
肺炎群	P1	男	80	脳梗塞 (左 MCA 領域)	A	5	1～14	10	20	3	3	10	10	10
	P2	男	81	脳梗塞 (右 MCA 領域, 左 MCA 領域散在)	A	2	2～14	10	10	3	20	20	20	10
	P3	男	82	出血性脳梗塞 (左後頭頭頂葉皮質下出血)	A	5	7～14	3	30	30	10	30	20	30
	P4	男	89	左後頭葉皮質下出血, 脳室内出血	A	2	2～14	10	10	10	3	30	3	10
	P5	女	87	右前頭葉皮質下出血	A	3	3～14	3	3	100	100	30	30	30
	P6	女	83	右被殻出血	A	6	6～14	200	200	100	100	100	30	100
	P7	男	77	脳梗塞 (脳底動脈～椎骨動脈領域)	B	3	4～14	10	3	10	3	10	3	10
	P8	女	86	右視床出血	A	4	4～14	20	30	10	20	30	30	30

^aJCS=Japan Coma Scale.

^bMCA=middle cerebral artery : 中大脳動脈.

^cACA=anterior cerebral artery : 前大脳動脈.

注 1) 意識レベルは、その日において判定された、最も低いレベルを示した。

注 2) 経管栄養や経口摂取が末梢静脈栄養と併用されている場合は、経管栄養あるいは経口摂取として示した。

	末梢静脈栄養単独
	経管栄養
	経口摂取
	喉頭の動きを確認した時期

か2つ以上存在する場合」の両要件を満たした対象者を肺炎群とした。

ただし、対象者のうち1名は、両要件のすべてを満たすには至らなかったものの、発熱があり心機能や呼吸機能が不良であるため、臨床的に肺炎発症が疑われたことから、分析対象から除外した。したがって、対象者は13名(年齢中央値±四分位偏差:81.0±7.0歳)となり、肺炎群は8名、非肺炎群は5名となった。

両群の対象者の属性(年齢, 性, 疾患), 肺炎発症に影響する変数(経口摂取の可否, 意識レベル)について、Mann-WhitneyのU検定およびχ²検定を用いて比較した。また、唾液量, sIgA量についてMann-WhitneyのU検定により比較した。さらに、sIgA量とEGF量との相関について、Spearmanの相関係数を用いて検討した。データの統計的分析にはPASW Statistics 18 (SPSS, Inc.)を使用した。有意水準は5%とした。

結 果

1. 非肺炎群と肺炎群における対象者別状況

非肺炎群と肺炎群の対象者の特徴を表2に示した。非肺炎群において、4名(N1～4)は第2・3病日に喉頭の動きが確認され、経口摂取が開始された。肺炎群の肺炎

発症時期は入院後第2～6病日であり、P3を除く7名が、喉頭の動きを認める前あるいは同時期に肺炎を合併した。肺炎群の全対象者は、第7病日までに経口摂取に至らず、第14病日まで継続して抗生剤が投与された。なお、両群とも、口腔・咽頭および神経筋疾患などの摂食・嚥下障害に影響する疾患を保有している者は認められなかった。

2. 肺炎発症への意識レベルおよび経口摂取の影響

両群を比較すると(表3)、年齢, 性および疾患に差は認められなかった。肺炎発症の変数として、意識レベルおよび経口摂取の可否を群間比較した。第5病日の意識レベルは、肺炎群が有意に低かった(p<0.05)。肺炎群では、すべての対象者が第14病日まで非経口摂取であり、経口摂取が開始された者は非肺炎群で有意に多かった(p<0.05)。次に、脳浮腫改善を目的とした治療について、非肺炎群では、高浸透圧利尿剤を使用した者は4名、ループ利尿薬を使用した者は1名であった。肺炎群では、おのおの5名と3名であった。

3. 安静時唾液量

非肺炎群の唾液量の中央値は、第5病日では117.0

表 3 非肺炎群と肺炎群の比較

	非肺炎群 (n=5)	肺炎群 (n=8)	
性；男性：女性 (%)	2：3 (40：60)	5：3 (62.5：37.5)	NS ^c
年齢；中央値±四分位偏差 (歳)	70 ± 2.5	82.5 ± 2.8	NS
脳出血：脳梗塞 (%)	4：1 (80：20)	5：3 (62.5：37.5)	NS
経口摂取：非経口摂取 ^a (%)	4：1 (80：20)	0：8 (0：100)	$p < 0.05$
意識レベル JCS ^b (5 病日) JCS1-20：JCS30-300 (%)	5：0 (100：0)	3：5 (37.5：62.5)	$p < 0.05$

性別、脳出血：脳梗塞、経口摂取の可否、意識レベルは χ^2 検定、年齢は Mann-Whitney の U 検定を用いた。

^a第 14 病日までの経口摂取の可否を示す。

^bJCS=Japan Coma Scale.

^cNS=not significant.

mg, 第 7 病日では 122.0 mg, 第 9 病日では 94.0 mg であった。肺炎群では、おのおの 43.5 mg, 48.0 mg, 36.0 mg であった。各病日で両群を比較した結果 (図 1), 肺炎群は第 7・9 病日に、唾液量が有意に減少した ($p < 0.01$, $p < 0.05$).

4. sIgA 量

非肺炎群の sIgA 量の中央値は、第 5 病日では 125.0 $\mu\text{g/ml}$, 第 7 病日では 740.0 $\mu\text{g/ml}$, 第 9 病日では 550.0 $\mu\text{g/ml}$ であった。肺炎群では、おのおの 983.3 $\mu\text{g/ml}$, 1,825.0 $\mu\text{g/ml}$, 2,268.2 $\mu\text{g/ml}$ であった。

各病日で両群を比較した結果 (図 2), 第 5・7・9 病日とも、肺炎群において有意な増加がみられた ($p < 0.05$)。両群の各対象者における、第 5・7・9 病日の唾液量と sIgA 量を表 4 に示した。

5. EGF 量および sIgA 量との相関関係

第 5・7・9 病日の EGF 量については、いずれの病日

においても、両群間に有意差を認めなかった。sIgA 量との関係を見ると、 $r_s = 0.629 \sim 0.742$ の有意な相関関係が認められた (表 5)。

6. 細菌 DNA 量

両群の各対象者における第 5・7・9 病日の *S.pneumoniae*・*P.aeruginosa*・*S.mitis* DNA 量を図 3 および図 4 に示した。

非肺炎群では、*S.pneumoniae* は 5 名中 3 名 (N1・N2・N3) に検出された。*S.mitis* は、対象者により量の差はあったものの、5 名とも 5~13 病日まで持続的に検出された。また、*P.aeruginosa* は、N1 の第 7 病日に 0.06 ($\times 10^{-6}$ fg/ μl) とわずかに検出されたのみであった。

一方、肺炎群では、P1・P2・P3 において *S.pneumoniae* が明らかに検出された。P6 では抗生剤開始前日 (第 5 病日), P7 では第 11 病日のみの検出であり、P8 は第 7~13 病日に少量認められた。このうち、P4・P5・P6・P7 では、*P.aeruginosa* が検出された。

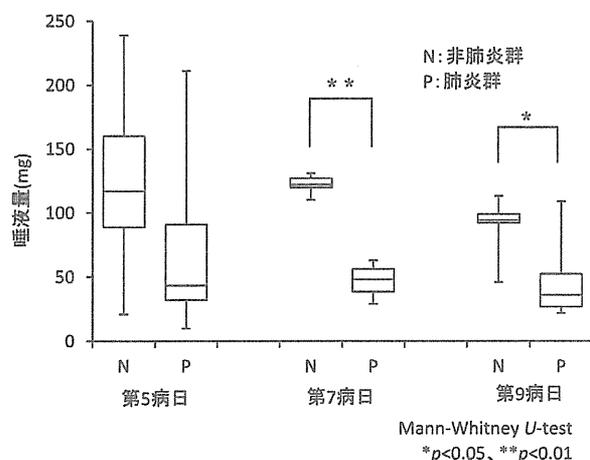


図 1 非肺炎群と肺炎群における第 5・7・9 病日の唾液量

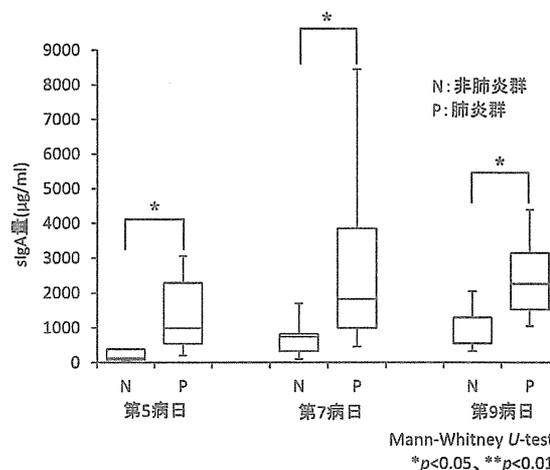


図 2 非肺炎群と肺炎群における第 5・7・9 病日の唾液中 sIgA 量

表4 非肺炎群と肺炎群における対象者の第5・7・9病日の唾液量と唾液中sIgA量

		唾液量 (mg)			唾液中sIgA量 (μg/ml)		
		第5病日	第7病日	第9病日	第5病日	第7病日	第9病日
非肺炎群	N1	239	127	92	70	740	1,300
	N2	160	120	99	50	820	540
	N3	21	131	46	125	1,700	2,050
	N4	117	110	94	380	95	550
	N5	89	122	113	390	320	320
肺炎群	P1	94	46	23	350	460	2,150
	P2	30	54	33	767	3,000	3,052
	P3	33	29	109	3,052	8,448	4,400
	P4	39	63	39	2,200	6,400	1,150
	P5	48	39	22	1,200	740	2,386
	P6	90	50	28	600	1,900	3,429
	P7	10	63	54	2,550	1,750	1,050
	P8	211	37	52	205	1,078	1,650

表5 EGF量とsIgA量の相関関係

		EGF		
		第5病日	第7病日	第9病日
sIgA	第5病日	.664*	—	—
	第7病日	—	.700**	—
	第9病日	—	—	.742**

数字は Spearman の相関係数を示す。

* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$.

P.aeruginosa が検出された時点において、*S.mitis* は、認められないか $0.39 \sim 2.60$ ($\times 10^{-3}$ fg/ μ l) の範囲内で、ごく少量認められた。

考 察

脳卒中急性期において、嚥下障害に後続して生じる誤嚥性肺炎は、全身状態を悪化させる合併症といえる。本研究では、脳卒中発症第5～13病日の口腔内環境として、免疫物質であるsIgA量およびEGF量、さらに細菌DNA量 (*S.pneumoniae*, *P.aeruginosa*, *S.mitis*) を測定し、肺炎発症した群 (肺炎群8名) と発症しなかった群 (非肺炎群5名) との間で比較した。また、意識レベルおよび経口摂取の影響を検討した。

肺炎群をみると、肺炎は第2～6病日に発症し、抗生剤の使用開始日は第1～7病日であった。Dziewas²⁵⁾ が平均第2.4病日であったと報告しているように、肺炎は脳卒中発症後早期に合併していた。

群別に比較すると、肺炎群では意識レベル (第5病

日) が低く、経口的に摂取できない者が多く、これらが肺炎発症に関与したと考えられた。脳卒中発症後1週間ほどは脳浮腫が生じ、嚥下反射は障害されるが、喉頭の動きの開始は嚥下反射の回復を示唆している。結果1で示したように、肺炎群では喉頭の動きと発症病日との関係性が示唆され、肺炎発症への嚥下障害による影響を考え、今後、喉頭運動の回復と口腔内状態および誤嚥との関係性を詳細に検討する必要があると考えられる。

また、肺炎群では、経管栄養は6名であり、3名 (P1, 2, 3) が開始当日に、3名 (P5, 6, 8) は1～2日後に肺炎を発症したことから、経管栄養の影響も考えられた。

Kikawadaら¹¹⁾ は、危険因子として、経管栄養チューブの存在、口腔衛生の不良、低栄養等を述べ、Langmoreら²⁹⁾ も、嚥下障害は誤嚥性肺炎にとって重要な危険因子でありながら、単因子のみでは肺炎発症に十分とはいえず、他の危険因子の重要性を述べている。その意味からも、口腔内環境の変化による影響を検討した。今回、肺炎発症時期は第2～6病日であったため、脳卒中発症後早期から唾液を採取して比較することが望ましいが、倫理的手続きから、第5病日が研究を開始できる最も早い時期であった。

本研究で注目した口腔内免疫をつかさどる唾液中sIgAは、身体的侵襲によるストレスに関連して増加することが、これまでに明らかに示されている。また、自律神経系への刺激により増加するという報告^{30, 31)} もあり、手術侵襲による影響がsIgAの分泌を増加させることが考えられた。第5・7・9病日において、肺炎群で

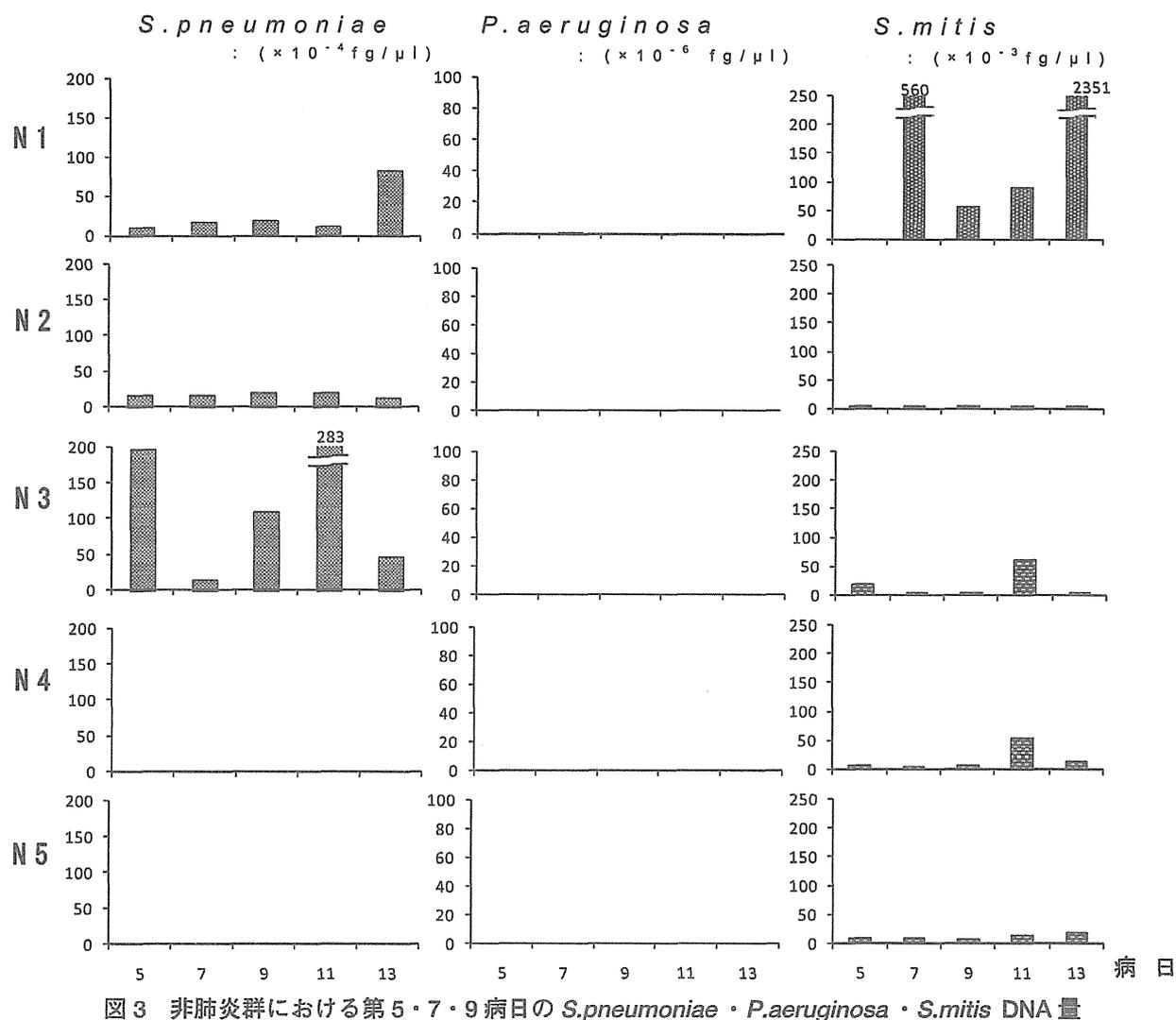


図3 非肺炎群における第5・7・9病日の *S.pneumoniae*・*P.aeruginosa*・*S.mit*is DNA量

は、非肺炎群と比較して唾液中 sIgA 量が有意に増加したことから、肺炎による増加が考えられた。

また、唾液量は第7・9病日に、肺炎群が非肺炎群より有意に減少していた。一側性の脳卒中患者における口腔内の唾液分泌総量が健常者に比較して有意に低下していたとの報告³²⁾や、長期経管栄養を施行された高齢者で、安静時・刺激時の唾液分泌および唾液流速率が減少したという報告³³⁾がある。また、唾液量に言及しては無いものの、急性期病院に入院した誤嚥性肺炎患者の約6割には口腔内乾燥が認められた³⁴⁾。

sIgA量 (μ g/ml) の増加は、唾液量の減少によるものであるかどうかを検討すると、第5病日には両群の唾液量に有意差が認められなかったものの、唾液中 sIgA 量は有意に増加していた。これは、sIgA 量の増加は唾液量の減少による濃縮だけでは説明しきれず、肺炎によって sIgA が増加したことが考えられる。sIgA の機能の観点

からみると、sIgA は抗体として必ずしも強力ではなく、粘膜面で分泌液が絶えず放出されることで、sIgA と微生物の結合体が効率的に体外に排泄されて感染防御的に作用する³⁵⁾ ため、唾液量が十分に分泌されることが重要であった。また、粘膜修復に作用する EGF 量との関係を検討したが、sIgA と比較的強い相関関係を認めたことから、これらの相互的な作用が、口腔内環境に影響を与えていることが考えられた。

さらに、細菌 DNA 量と唾液中 sIgA の関係をみると、両群ともに、sIgA 量と細菌 DNA 量との増減に一定の傾向は認められなかった。*S.pneumoniae* は両群から検出され、非肺炎群も5名中3名に認められた。この3名は意識レベルが比較的良好で、経口摂取へ早期(第3・4病日)に移行できており、このような症例では、*S.pneumoniae* を保菌していても必ずしも肺炎発症に至らないことが示唆された。

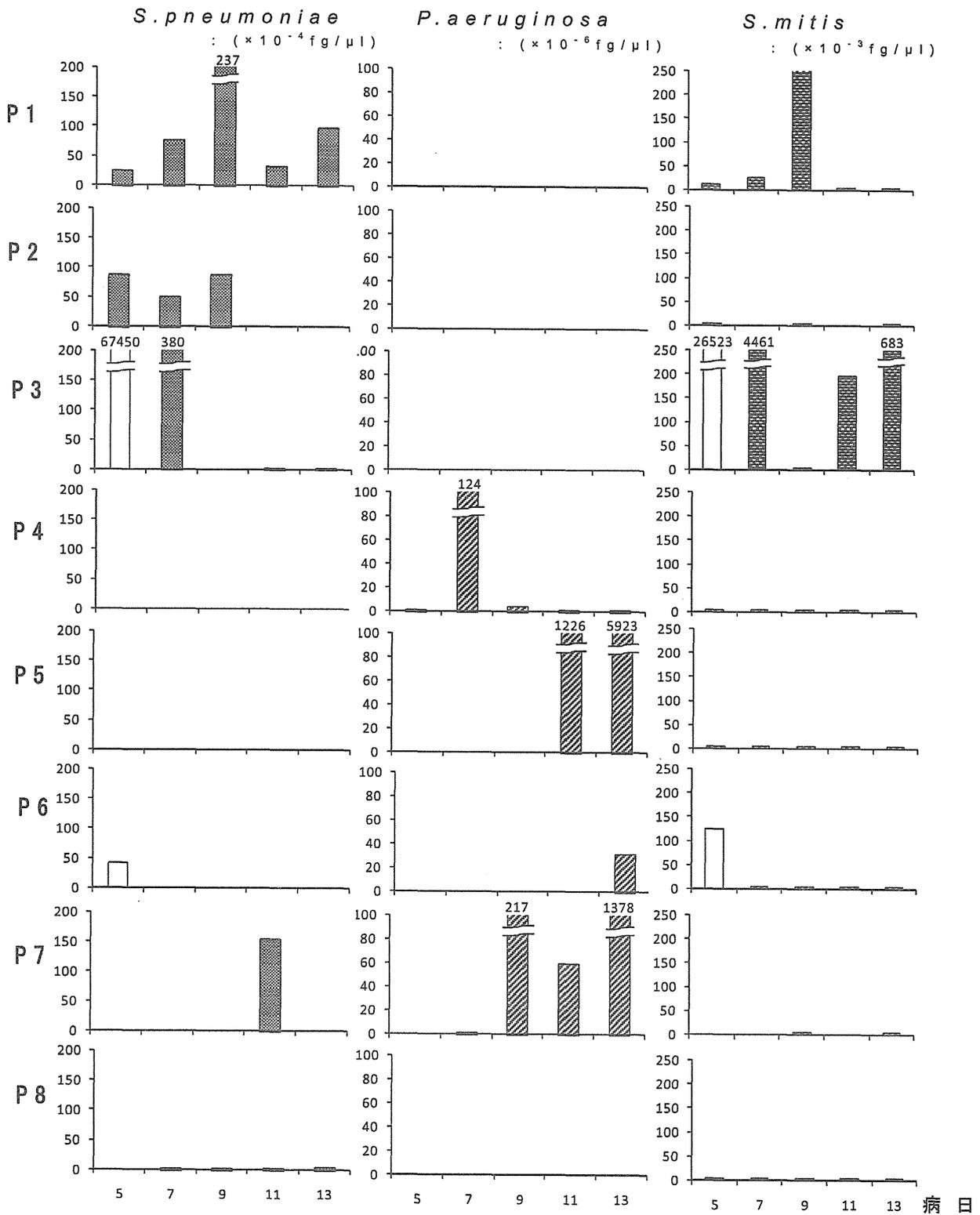


図4 肺炎群における第5・7・9病日の *S.pneumoniae*・*P.aeruginosa*・*S.mit* DNA量

白棒グラフは抗生剤が投与されていない病日を示す。

また一方で、肺炎群 4 名からは *P.aeruginosa* が検出され、この 4 名では *S.mitis* や *S.pneumoniae* が消失または減少していた。これは、肺炎治療として使用された抗生剤（ペニシリン系）の影響により、菌交代現象が生じた可能性によるものと考えられた。肺炎治療に抗生剤は必須であるものの、弊害が口腔内で生じることを予測し、菌交代現象によって生じた変化に対応していくことも重要となろう。

結 論

脳卒中急性期患者における唾液中の sIgA, EGF および *S.pneumoniae*, *P.aeruginosa*, *S.mitis* の細菌 DNA 量を明らかにし、誤嚥性肺炎との関係について検討した。

対象者 13 名中 8 名が、脳卒中発症後第 2~6 病日に肺炎を発症した。肺炎群は非肺炎群より第 5 病日の意識レベルが有意に低く、非経口摂取者が有意に多かった。次に、肺炎群は、非肺炎群より第 7・9 病日に唾液量が有意に減少し、第 5・7・9 病日に唾液中 sIgA 量が有意に上昇した。また、EGF 量は、sIgA 量との相関関係を認めた。*S.pneumoniae* は、肺炎群のみならず、非肺炎群にも検出された。肺炎群では抗生剤治療が行われ、うち 4 名に、*S.pneumoniae* にかわり *P.aeruginosa* の増加が認められた。

謝 辞

本研究の実施にあたり、ご協力いただきました対象者の皆様とご家族に、深く感謝申し上げます。

本研究は、平成 20 年度文部科学研究補助金基盤研究 (C) 課題番号 15592291 の助成、平成 20 年度日本摂食・嚥下リハビリテーション学会研究助成を受けて実施した。なお、本研究の一部は、第 15 回日本摂食・嚥下リハビリテーション学会学術大会 (2009 年、愛知) において発表した。

文 献

- Langhorne P, Stott DJ, Robertson L, et al: Medical complications after stroke: A multicenter study, *Stroke*, 31: 1223-1229, 2000.
- Smithard DG, O'Neill PA, Park C, et al: Complications and outcome after acute stroke. Does dysphagia matter? *Stroke*, 27: 1200-1204, 1996.
- Lawrence ES, Coshall C, Dundas R, et al: Estimates of the prevalence of acute stroke impairments and disability in a multiethnic population, *Stroke*, 32: 1279-1284, 2001.
- Smithard DG, O'Neill PA, England RE, et al: The natural history of dysphagia following a stroke, *Dysphagia*, 12: 188-193, 1997.
- Mann G, Hankey GJ, Cameron D: Swallowing function after stroke prognosis and prognostic factor at 6 months, *Stroke*, 30: 744-748, 1999.
- Gordon C, Hewer RL, Wade DT: Dysphagia in acute stroke, *Br Med J*, 295: 411-414, 1987.
- Paciaroni M, Mazzotta G, Corea F, et al: Dysphagia following stroke, *EurNeurol*, 51: 162-167, 2004.
- 元橋靖友: 脳卒中急性期における摂食・嚥下機能の経時的変化, *障齒誌*, 26: 17-24, 2005.
- Ramsey D, Smithard D, Kalra L: Silent aspiration: What do we know? *Dysphagia*, 20: 218-225, 2005.
- Adnet F, Baud F: Relation between Glasgow Coma Scale and aspiration pneumonia, *Lancet*, 348: 123-124, 1996.
- Kikawada M, Iwamoto T, Takasaki M: Aspiration and infection in the elderly: Epidemiology, diagnosis and management, *Drugs Aging*, 22: 115-130, 2005.
- Strugnell RA, Wijburg OL: The role of secretory antibodies in infection immunity, *Nat Rev Microbiol*, 8: 656-667, 2010.
- Deinzer R, Schuller N: Dynamics of stress-related decrease of salivary Immunoglobulin A (sIgA): Relationship to symptoms of the common cold and studying behavior, *Behav Med*, 23: 161-169, 1998.
- Jemmott JB, Borysenko JZ, Borysenko M: Academic stress, power motivation, and decrease in secretion rate of salivary secretory immunoglobulin A, *Lancet*, 25: 1400-1402, 1983.
- Watanabe NY, Nakagawa Y, Akutsu S, et al: Effects of stress response to surgical procedures upon secretion of salivary Immunoglobulin A in mice, *Oral SciInt*, 2: 96-103, 2005.
- Lähteenmäki M, Salo M, Tenovuo J: Mucosal host defence response to hysterectomy assessed by saliva analyses: A comparison of propofol and isoflurane anaesthesia, *Anaesthesia*, 53: 1067-1073, 1998.
- 下見千恵: 周産期女性における唾液中分泌型 IgA 濃度の縦断的研究—経膈分娩事例と帝王切開事例の比較—, *母性衛生*, 47: 643-648, 2007.
- 花田信弘: 誤嚥性肺炎の起炎菌, *呼吸器科*, 10: 171-178, 2006.
- 金子明寛, 佐々木次郎: 口腔常在菌叢とその意義, *臨検*, 38: 533-537, 1994.
- 石川正夫, 山崎洋治, 森田十誉子, 他: 洗口吐出液中のアンモニア濃度および濁度を指標とした口腔清潔度検査について, *口腔衛会誌*, 59: 93-100, 2009.
- Carol P. Chong, Philip R. Street: Pneumonia in the elderly: A

- review of the epidemiology, pathogenesis, microbiology, and clinical features, *South Med J*, 101: 1141-1145, 2008.
- 22) Hucklebridge F, Clow A, Evans P: The relationship between salivary secretory immunoglobulin A and cortisol: Neuroendocrine response to awakening and the diurnal cycle, *Int J Psychophysiol*, 31: 69-76, 1998.
- 23) Kwon H-Y, Kim S-W, Choi M-H, et al: Effect of heat shock and mutations in ClpL and ClpP on virulence gene expression in *Streptococcus pneumoniae*, *Infect Immun*, 71: 3757-3765, 2003.
- 24) Ogunniyi AD, Giammarinaro P, Paton JC: The genes encoding virulence-associated proteins and the capsules of *Streptococcus pneumoniae* are upregulated and differentially expressed *in vivo*, *Microbiology*, 148: 2045-2053, 2002.
- 25) Qin X, Emerson J, Stapp J, et al: Use of real-time PCR with multiple targets to identify *Pseudomonas aeruginosa* and other nonfermenting gram-negative bacilli from patients with cystic fibrosis, *J Clin Microbiol*, 41: 4312-4317, 2003.
- 26) Morita E, Narikiyo M, Nishimura E, et al: Molecular analysis of age-related changes of *Streptococcus anginosus* group and *Streptococcus mitis* in saliva. *Oral Microbiol Immunol*, 19: 386-389, 2004.
- 27) 嚥下性肺疾患研究会：嚥下性肺炎の診断と治療，ファイザー株式会社，2003，7.
- 28) Dziejwas R, Ritter M, Schilling M, et al: Pneumonia in acute stroke patients fed by nasogastric tube, *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 75: 852-856, 2004.
- 29) Langmore SE, Terpenning MS, Schork A, et al: Predictors of aspiration pneumonia: How important is dysphagia? *Dysphagia*, 13: 69-81, 1998.
- 30) Carpenter GH, Garrett JR, Hartley RH, et al: The influence of nerves on the secretion of immunoglobulin A into submandibular saliva in rats, *J Physiol*, 512: 567-573, 1998.
- 31) Carpenter GH, Proctor GB, Anderson LC, et al: Immunoglobulin A secretion into saliva during dual sympathetic and parasympathetic nerve stimulation of rat submandibular glands, *ExpPhysiol*, 85: 281-286, 2000.
- 32) Kawasaka T, Shimodozono M, Ogata A, et al: Salivary secretion and occlusal force in patients with unilateral cerebral stroke, *Int J Neurosci*, 120: 355-360, 2010.
- 33) Leibovitz A, Plotnikov G, Habet B, et al: Saliva secretion and oral flora in prolonged nasogastric tube-fed elderly patients, *Isr Med Assoc J*, 5: 329-332, 2003.
- 34) 形山優子, 山本満寿美, 千田好子, 他：誤嚥性肺炎患者の口腔内の状態と口腔ケアおよび口腔と吸引痰からの検出菌に関する実態調査, *環境感染*, 23 : 97-103, 2008.
- 35) 小林邦彦：sIgA と粘膜免疫, *免疫薬理*, 11 : 253-258, 1993.

Relations with Complicated Aspiration Pneumonia and the Quantity of Salivary Secretory Immunoglobulin A and Bacterial DNA in Acute Stroke Patients

Yuki KUMAZAWA¹⁾, Yayoi KAMAKURA¹⁾, Masahiko YONEDA¹⁾, Junko FUKADA¹⁾,
Emiko KATAOKA²⁾, Norikazu HATANNO³⁾, Yasuhiro HASEGAWA⁴⁾

- 1) Department of Nursing & Health, Aichi Prefectural University
- 2) Department of Nursing, Nagoya Daini Red Cross Hospital
- 3) Department of Neurosurgery, Nagoya Daini Red Cross Hospital
- 4) Department of Neurology, Nagoya Daini Red Cross Hospital

Abstract

Purpose: In acute stroke, the oral environment influences aspiration pneumonia. We investigated salivary secretory immunoglobulin A (sIgA) which is related to oral immunity and the quantity of bacterial DNA, and examined the relationship with aspiration pneumonia.

Method (s): Thirteen patients (Median age \pm quartile deviation; 81.0 ± 7.0) who were hospitalized for the onset of stroke were enrolled in the study. Saliva samples were collected at about 10:00 a.m. on days 5, 7, 9, 11 and 13 in the hospital, and the quantity of salivary sIgA (per 1 ml) and the quantity of epidermal growth factor (EGF) which has proliferation with mucous membrane (per 1 ml) were measured by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). The quantity of three bacterial DNA (*Streptococcus pneumoniae*: *S. pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*: *P. aeruginosa*, *Streptococcus mitis*: *S. mitis*) was measured by real-time polymerase chain reaction (real-time PCR). The subjects were divided into a non-pneumonia group (5 subjects) and a pneumonia group (8 subjects). The characteristics, saliva volume, the quantity of salivary sIgA and the quantity of EGF were compared in both groups and the amount of each bacterial DNA was examined by the change on each of hospital days 5, 7, 9, 11, and 13.

Result (s): In the pneumonia group, the level of consciousness on the 5th day of hospitalization was significantly lower than in the non-pneumonia group ($p < 0.05$), and the non-oral feeding subjects significantly outnumbered those in the non-pneumonia group. Saliva volume on day 7 and 9 of hospitalization significantly decreased in the pneumonia group ($p < 0.01$, $p < 0.05$), the quantity of sIgA on days 5, 7 and 9 of hospitalization significantly increased in the pneumonia group ($p < 0.05$). *S. pneumoniae* was detected in 3 subjects in the non-pneumonia group, and 4 subjects in the pneumonia group. An antibiotic was used for all subjects in the pneumonia group, and *P. aeruginosa* was detected in 4 subjects. At the same time, *S. mitis* and *S. pneumoniae* were not detected or in only a small quantity.

Conclusion: Acute stroke patients with complicated pneumonia showed decreased saliva volume, and increased sIgA. The quantity of EGF correlated with that of sIgA. *S. pneumoniae* was detected in the non-pneumonia subjects. In pneumonia subjects administered antibiotics, *P. aeruginosa* was detected instead of *S. pneumoniae*.

Key words : stroke, acute stage, aspiration pneumonia, salivary secretory immunoglobulin A, bacterial DNA

平成 25 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事業

口腔ケアと栄養管理による誤嚥性肺炎の予防に関する研究
(H25-循環器等(生習)一般-006)

研究実施計画書

Ver. 1.0

作成日：平成 25 年 10 月 16 日
初版作成日：平成 25 年 7 月 28 日

目次

1.	本研究の背景・目的	1
2.	倫理	2
2.1.	倫理委員会	2
2.2.	被験者者の同意	2
2.2.1.	同意説明文書の作成	2
2.2.2.	同意取得方法	2
2.2.3.	説明文書・同意文書の内容	2
2.2.4.	同意取得に関する留意事項	3
2.3.	研究対象者のプライバシー保護	4
3.	研究の目的	4
4.	研究対象者の選定	4
4.1.	対象者	4
4.2.	選択基準	4
4.3.	除外基準	5
5.	研究デザイン・方法	5
5.1.	研究デザイン	5
5.1.1.	目標症例数	5
5.1.2.	目標症例数の設定根拠	5
5.1.3.	症例の登録	5
5.2.	研究手順	5
5.3.	介入方法	6
5.4.	観察・検査・評価項目	7
5.4.1.	被験者毎の観察・検査・評価スケジュール	7
5.4.2.	施設情報	8
5.4.3.	被験者背景	8
5.4.4.	身体計測	8
5.4.5.	血液学的検査及び生化学検査	
5.4.6.	口腔内細菌数	8
5.4.7.	誤嚥性肺炎の発症	8
5.4.8.	発熱の有無	9
5.4.9.	併存疾患の発症・増悪	9
5.4.10.	有害事象の観察	10
6.	有効性・安全性評価	10
6.1.	主要評価項目	10
6.2.	副次評価項目	10
7.	有害事象	10
7.1.	有害事象の定義	10

7.2.	有害事象の程度.....	10
7.2.1.	重篤度.....	10
7.2.2.	転帰.....	11
7.2.3.	因果関係.....	11
7.2.4.	症例報告書への記載.....	11
8.	被験者毎の中止基準と手順.....	12
8.1.	研究の中止基準.....	12
8.2.	中止手順.....	12
9.	記録文書の取り扱い.....	12
10.	統計解析.....	12
10.1.	症例の取り扱い.....	12
10.2.	解析対象集団.....	13
10.3.	統計解析方法.....	13
10.3.1.	データの取り扱い.....	13
11.	臨床研究倫理審査委員会への報告義務.....	13
11.1.	重篤な有害事象が発生した場合の連絡・処置.....	13
11.2.	研究実施計画書の変更を行う場合.....	13
11.3.	研究を終了もしくは中止する場合.....	14
11.3.1.	研究の終了.....	14
11.3.2.	研究の中止.....	14
12.	健康被害等に対する補償の有無.....	14
13.	研究資金および利益の衝突.....	14
14.	研究実施期間.....	14
15.	研究実施体制.....	14
15.1.	研究実施施設.....	14
15.2.	研究実施者.....	14
15.3.	解析実施者.....	15
16.	引用文献.....	15

1. 本研究の背景・目的

肺炎は罹患率・死亡率ともに高い疾患であり、平成 23 年度の死因統計では脳血管疾患を抜き第 3 位になった。また、高齢者の肺炎の多くが誤嚥性肺炎であることが指摘されているが、誤嚥性肺炎について患者発生数や発症割合、死亡者数などの綿密な実態把握は行われていない。

誤嚥性肺炎は、嚥下障害により口腔内細菌を唾液や時に食物と一緒に誤嚥することにより発症するとされている。近年は医療－介護関連肺炎（NHCAp:nursing-and healthcare-associated pneumonia）に占める誤嚥性肺炎の割合は、市中肺炎（CAP: community-acquired pneumonia）における割合に比して明らかに高いとされている。平成 23 年度の国立長寿医療研究センターの調査¹⁾によると、医療・介護療養病床、施設における摂食嚥下障害者は 4 割を超えており、我が国の高齢化の現状から、誤嚥性肺炎は今後ますます増加することが懸念される。

誤嚥性肺炎の予防には、口腔ケア、摂食・嚥下訓練、食後の座位保持及び栄養改善等が重要な要素と考えられ、すでに低栄養状態が高齢者の肺炎のリスクになること²⁾や、口腔ケア介入により要介護高齢者の肺炎の発症を予防したとの報告がある³⁾。一方、安易な口腔ケアにより口腔内内容物の肺への流引を惹起し、かえってリスクを高めるとの指摘もある。

長期入所施設における誤嚥性肺炎について患者発生数や平成 23 年度厚生労働科研費事業「要介護高齢者の経口摂取に関する縦断調査」では経口摂取維持相当の入所者で 1 年後には約 68%が摂食嚥下機能の悪化を認め、1 年間での誤嚥性肺炎の発症率は 14.7%に達していた⁴⁾。また介護保険施設における肺炎発症実態の検討においても、2614 名の対象患者について 6 か月の観察期間中の肺炎発症は 5.92%であった⁵⁾。これらの報告に於いては誤嚥性肺炎のリスクファクターとして低栄養、低アルブミン血症、脳血管障害や神経筋疾患の有無が挙げられ、栄養管理の重要性が示唆されている。さらに高齢施設から ICU に搬入された患者の口腔内細菌の調査では、プラーク内細菌と肺炎起炎菌との相関がみられ、特にグラム陰性桿菌の増加が認められたという報告⁶⁾もあり、口腔内環境に対して定期的な口腔ケアが有効である可能性が示唆されている。しかしながら、誤嚥性肺炎の高リスク患者に対して、栄養管理と口腔ケアの介入効果を前向きに検討した報告は少ない。

上記のことを踏まえ、本研究では、栄養管理および口腔ケア介入の併用による予防効果を検証することを目的とする。即ち、医療モデルを設定し、長期療養型病床・介護施設に入所している被験者を対象に、摂食・嚥下機能評価と栄養アセスメントを行い、口腔ケアのレベル、嚥下機能、栄養状態などの誤嚥性肺炎の高リスク群に対して、栄養管理（栄養形態・摂食指導を含む）、および質の高い口腔ケアの併用介入による発症予防 RCT にて評価する。本研究終了後にその内容を広く啓発し、全国の誤嚥性

肺炎の発症をできるだけ減少させることを最終目標とする。

本事業は3年計画で行い、1年目前半に調査及び介入試験計画の固定や実施法の教育・指導を行い1年目後半から3年目前半にかけて多施設において介入による発症予防効果の検証を行う。最終年度には介入研究から得られたエビデンスに基づく予防マニュアルを作成し、口腔ケアと栄養管理に関連した種々のガイドラインに加えらるるよう提言する予定である。

2. 倫理

本研究はヘルシンキ宣言に基づく倫理的原則、および「臨床研究に関する倫理指針(平成20年厚生労働省告示第425号)」を遵守して行う。

2.1. 倫理委員会

本研究は実施に先立ち、実施の適否について、倫理的及び科学的妥当性の観点から研究実施施設の倫理委員会等にて審査を受け、承認されたうえで実施される。

2.2. 被験者の同意

2.2.1 同意説明文書の作成

研究代表医師は、被験者から臨床研究への参加の同意を得るために用いる同意説明文書を作成し、倫理審査委員会に提出、承認を得る。

2.2.2 同意取得方法

臨床研究に先立ち、倫理委員会で承認が得られた説明文書、同意文書を被験者もしくは被験者代諾人に渡し、文書及び口頭による説明を行い、被験者もしくは被験者代諾人の自由意思による同意を文書で得る。

2.2.3 説明文書・同意文書の内容

- (1) 本研究への参加は任意であること
- (2) 本研究への参加に同意しないことをもって不利益な対応を受けないこと
- (3) 被験者又は代諾者等は、自らが与えた同意について、いつでも不利益を受けることなく撤回することができること
- (4) 被験者として選定された理由
- (5) 本研究の意義、目的、方法及び期間
- (6) 研究者等の氏名及び職名
- (7) 本研究に参加することにより期待される利益及び起こり得る危険並びに必然的に伴う不快な状態、本研究終了後の対応
- (8) 被験者及び代諾者等の希望により、他の被験者の個人情報保護や本研究の独創

性の確保に支障がない範囲内で、本研究計画及び研究に係る資料を入手又は閲覧することができること

- (9) 個人情報の取扱い、提供先の機関名、提供先における利用目的が妥当であること等について倫理審査委員会で審査した上で、本研究の結果を他の機関へ提供する可能性があること
- (10) 本研究の成果により知的財産権等が生み出された場合の帰属先
- (11) 被験者を特定できないようにした上で、本研究の成果が公表される可能性があること
- (12) 本研究に係る資金源、起こりうる利害の衝突及び研究者等の関連組織との関わり
- (13) 本研究に伴う補償の有無（本研究に伴う補償がある場合にあっては、当該補償の内容を含む。）
- (14) 問い合わせ・苦情等の窓口の連絡先等に関する情報

2.2.4 同意取得に関する留意事項

- (1) 研究担当医師等は、本研究への参加又は参加の継続に関し、被験者に強制、又は不当な影響を及ぼしてはならない。
- (2) 同意取得に際して被験者に提供される情報には、被験者に権利を放棄させるかそれを疑わせる語句、又は研究担当医師等および実施医療機関、研究代表者の法的責任を免除するかそれを疑わせる語句が含まれていてはならない。
- (3) 口頭及び文書による説明には、被験者が理解可能で、可能な限り非専門的な言葉が用いられていなければならない。
- (4) 研究担当医師等は、同意を得る前に、被験者が質問をする機会と、本研究に参加するか否かを判断するのに十分な時間を与えなければならない。その際、研究担当医師等は、すべての質問に対して被験者が満足するように答えなければならない。
- (5) 同意能力を欠く等により被験者本人より同意を得ることが困難な場合には、研究代表医師等は、被験者の代諾者に本研究の内容等を同意説明文書を用いて十分説明し、本研究への参加について文書による同意を得なければならない。この場合、同意に関する記録とともに代諾者と被験者本人との関係を示す記録を残さなければならない。なお、代諾者とは、被験者本人に代わって同意することが正当なものと認められる者として、被験者の配偶者、後見人、その他の保護者およびこれらに準じる者として両者の生活の実質や精神的共同関係からみて、被験者本人の最善の利益を図りうる者とする。また、研究代表医師等は、この場合であっても、被験者本人の理解力に応じて説明を行い、可能であれば被験者本人からも同意文書への署名と日付の記入を得なければならない。

2.3. 研究対象者のプライバシー保護

被験者の選定にあたり、研究代表医師等は、人権保護の観点並びに選択基準及び除外基準に基づき、被験者の健康状態、症状、年齢、性別、同意能力、研究代表医師等との依存関係、他の臨床研究への参加の有無等を考慮の上、臨床研究に参加を求めることについて慎重に検討する。

研究代表医師等は、症例報告書の作成、臨床研究の実施に係る原資料及び被験者の同意文書等に基づいた臨床成績の公表に関しては、被験者の氏名や疾患等のプライバシー保護に十分配慮する。

本研究に係る資料の廃棄にあたっては、外部記憶装置に保存された個人データは全て消去し、記録文書やメモ類は全てシュレッダーで粉碎処理する。

3. 研究の目的

本研究は、口腔ケア後に最終清拭の実践および支持的栄養管理の有用性を検討するものである。誤嚥性肺炎の高リスク群は、既報などから得られたリスク因子に基づく。介入群と非介入群での誤嚥性肺炎の発症率、各種評価項目について解析し、誤嚥性肺炎の予防に資する提言あるいはマニュアルの作成を最終的な目的とする。

4. 研究対象者の選定

4.1. 対象者

研究実施施設において2013年12月から2015年5月末日までの間に入院・入所している被験者のうち、選択基準を全て満たし除外基準のいずれにも抵触しない被験者を対象とする。

4.2. 選択基準

研究責任者は、下記の基準をすべて満たすものを選択する。

- (1) 同意取得時の年齢が75歳以上^{※1}の被験者。
- (2) 栄養状態が不良と判断できる被験者。すなわち、BMI18.5未満^{※2}かつ血清Alb値3.5g/dl未満^{※3}（登録時から起算して直近1年以内のデータ）である被験者。
- (3) 食事としての経口摂取が可能で、嚥下障害を認める被験者（以下のいずれかに該当する被験者*）
 - *お茶などの水分にとろみをつけている
 - *1回の食事に30分以上を費やす^{※4}
- (4) 文書にて研究者本人または家族から同意が得られる被験者

誤嚥性肺炎発症の高リスク群となる根拠

※1：長期入所施設の平均年齢および加齢による誤嚥性肺炎発症リスクの報告⁷⁾による

※2：BMIと誤嚥性肺炎発症リスクの菊谷らの報告⁵⁾による