

平成 30 年 6 月 22 日現在

機関番号：31201

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K11425

研究課題名(和文) 自立高齢者における口腔カンジダ症リスク要因究明のためのコホート研究

研究課題名(英文) A cohort study for investigating risk factors for oral candidiasis in independent elderly

研究代表者

岸 光男 (Kishi, Mitsuo)

岩手医科大学・歯学部・教授

研究者番号：60295988

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：2014年に東日本震災津波被災地に居住する60歳以上の住民を対象として口腔カンジダ菌の検出を行い、その1年後に同様の追跡調査を行った。初回調査の結果、口腔カンジダ菌の保有率は60%以上であった。口腔カンジダ菌のうち、*C. albicans*とそれ以外のカンジダ菌では定着要因が異なり、前者では長期の避難状況が関与していた。それに対し後者では残存歯数や義歯装着の関与が大きかった。2調査時点の比較から、両時点ともに安定して検出されるためには、ある程度以上の菌量を保有していることが必要であった。これらの結果は高齢者や周術期の口腔ケア計画立案に際して考慮すべき事項と考えられる。

研究成果の概要(英文)：In 2014, we detected oral candida in independent elderly over 60 living in a victim area of Great East Japan Earthquake and Tsunami. The follow-up survey was conducted one year later. The aims of the surveys were to elucidate follows. First, distribution of oral candida in independent elderly. Second, factors of colonization of oral candida. Moreover, factors relating to difference in detection results of oral candida from single subjects between first and second surveys. At the first survey, over 60% of subjects harbored oral candida. The colonization related factors of *C. albicans* involved a long evacuation. While, concerning non-*albicans*, oral status such as present teeth number and wearing denture were mainly associated. From comparisons of 2 survey results, stable detection results were obtained from subjects with a certain amount or more of candida in the specimens. These results should be considered in oral care planning for high aged elderly or perioperative patients.

研究分野：予防歯科学

キーワード：口腔カンジダ菌 コホート調査 東日本大震災 自立高齢者 疫学調査 定着要因

## 1. 研究開始当初の背景

カンジダ菌は米国における血液感染の原因第4位の微生物であり、40%の死亡率を伴う重度の全身性カンジダ症(深在性真菌症)を引き起こすことが報告されている。また、周術期や高齢などの免疫力低下、多剤服用により発症する口腔カンジダ症の直接的病原因子であり、重篤な口腔カンジダ症では口腔からの栄養摂取に支障をきたし、全身の免疫力をさらに低下させる要因となる。これらにより、周術期では離床の遅れや治療中のQOL低下につながり、高齢者ではオーラルフレイルによる低体重の原因となると考えられる。さらに口腔カンジダ菌は誤嚥性肺炎とも関連するとの報告がある。それ故超高齢化社会を迎えた我が国において、周術期患者や高齢者の口腔カンジダ菌の分布を把握し、口腔症状との関連を検討することは重要である。口腔カンジダ菌の評価は口腔擦過サンプルを培養して、定性的に判定する方法が一般的である。そのため、研究開始当初、高齢者における口腔カンジダ菌の分布に関するいくつかの先行研究は存在した。培養法は感度や再現性の点でその精度の検証が必要だが、高齢者の口腔カンジダ菌評価に関する定量的なコホート研究はなされていなかった。また、周術期口腔機能管理の重要性が一般的に認知されてきている状況にあっても、周術期患者の口腔カンジダ菌の分布と口腔症状の関連も十分に研究されているとはいえなかった。

## 2. 研究の目的

### 1) 地域高齢者の口腔カンジダ菌の分布と定着要因

東日本震災津波被災地に居住する高齢者の口腔カンジダ菌の分布を明らかにし、その定着要因を検討することを目的とした。

### 2) 地域高齢者における2時点での口腔カンジダ菌の検出状況の差に関する検討

地域高齢者の口腔カンジダ菌検出状況を定量的かつコホート研究として行い、同一被験

者の評価時点による検出結果の差を検討することを目的とした。

### 3) 周術期患者の口腔カンジダ菌の検出と口腔粘膜炎発症との関連

がん化学療法前に口腔カンジダ菌が検出された者で化学療法による口内炎の発症ならびに重篤度に差があるかを検討することを目的とした。

## 3. 研究の方法

### 1) 地域高齢者の口腔カンジダ菌の分布と定着要因

平成26年に東日本大震災津波で重大な被害を被った、岩手県大槌町において実施された特定健康診査と同時行った歯科健康調査時に、研究同意を得た60歳以上の高齢者266名(男性115名、女性151名、平均年齢:  $72.3 \pm 7.0$ 歳)の舌背から擦過試料を採取した。口腔試料はPBS(pH7.4)2mlに浸漬し、研究室に氷中で運搬し、採取8時間以内にクロモアガーカンジダ培地(CHROMager™ Candida)上に接種した。48時間培養後、コロニーの色調により *Candida albicans* と *C. glabrata*、*C. tropicalis*、*C. parapsilosis*、*C. krusei* に分類して検出した。その後 *C. albicans* 以外のカンジダ菌を Non-*albicans* とし *C. albicans* と Non-*albicans* ごとにコロニー数を計測し、その Colony Forming Unit/ml (CFU)を各カンジダ菌量とした。平成27年に、年齢、性別、現在歯数、未処置歯の有無、歯周ポケットの有無、口腔清掃状態、義歯の使用、肥満、血液検査値、生活習慣、被災状況と口腔カンジダ菌の定着ならびに菌量との関連を検討した。また、本調査のために作成した口腔カンジダ症に関連する生活習慣、自覚症状についてのアンケート調査を行い、口腔カンジダ菌の検出ならびに検出量との関連を検討した。

### 2) 地域高齢者における2時点での口腔カンジダ菌の検出状況の差に関する検討

平成 26 年調査と同様の方法で平成 27 年に前年度研究対象とした者の継続調査を行った。追跡調査が可能だった者は前年調査対象 266 名中 205 名（男性 88 名、女性 117 名：73.3 ± 6.8 歳）であった。被験者を、*C. albicans*, Non-*albicans* それぞれについて、両年とも検出された群、初回調査のみ検出された群、2 回目のみ検出された群、いずれも検出されなかった群に分類し、菌量、その他の口腔内状況との関連を検討した。

#### 4. 研究成果

##### 1) 地域高齢者の口腔カンジダ菌の分布と定着要因

各口腔カンジダ菌の検出率は *C. albicans* が最も高く、266 名中 142 名（53.4%）から検出された。次いで *C. glabrata* が 99 名（22.6%）、*C. tropicalis* が 5 名（1.8%）、*C. parapsilosis* が 2 名（0.7%）から検出され、*C. krusei* の検出は認めなかった。いずれかのカンジダ菌が検出された者は 162 名（60.9%）で、non-*albicans* が検出された者 63 名（23.7%）であった（non-*albicans* については 1 被験者から多種類のカンジダ菌が検出される例があるため、各カンジダ菌の検出割合の合計と一致しない）。多項ロジスティック回帰分析は、*C. albicans* の定着要因が「未処置歯の保有」と「自宅からの避難」であることを明らかにした。定性的分析では non-*albicans* の定着要因は、「80 歳以上」、「残存歯数」、「義歯使用」、「肥満」であった。一方、定量的分析では *C. albicans* 量に関連する調査項目はなく、non-*albicans* 量は「歯の数」および「高血圧」と有意に関連していた。以上から、定着及び保有量に関する要因は、*C. albicans* と non-*albicans* では異なることが示された。さらに、口腔の状態以外に、全身および生活条件は、災害後の地域に住む高齢者の口腔カンジダ菌の分布に影響すること明らかとなった。

一方、口腔の自覚症状や生活習慣と口腔カンジダ菌との関連は認められず、自立高齢者では、口腔カンジダ菌は常在菌として存在し、自覚症状を現すほどの影響は与えないことが示された。このことから、口腔カンジダ症は免疫力低下などを引き金とする日和見感染症であることが強く示唆された。

##### 2) 地域高齢者における 2 時点での口腔カンジダ菌の検出状況の差違に関する検討

平成 27 年調査のカンジダ菌種別の検出頻度は、平成 26 年調査と同様に *C. albicans* が最も高く（119 名、58.0%）次いで *C. glabrata*（50 名、24.4%）であった。*C. tropicalis* は 4 名（2.0%）、*C. parapsilosis* は 2 名（1.0%）、*C. krusei* は前年調査同様に検出されなかった。*C. albicans* が両調査時点とも検出された者は 89 名（43.4%）、Non-*albicans* が両調査時点とも検出された者は 39 名（19.0%）であった。両年調査時点での検出状況の変動を比較したところ、*C. albicans* では検出から被検出に転化した者が 26 名、被検出から検出に転化した者が 30 名認められた。同様に、Non-*albicans* では、検出から被検出に転化した者が 7 名、被検出から検出に転化した者が 13 名認められた。しかし集団としての統計学的有意差は認められなかった。

両調査時点ともに検出されたことを目的変数として多重ロジスティック回帰分析を行ったところ、*C. albicans* については菌量（ $p < 0.001$ ）であった Non-*albicans* については菌量（ $p = 0.01$ ）、初回調査時の年齢が 80 歳以上（ $p = 0.017$ ）、口腔清掃状態（ $p = 0.048$ ）が有意な項目として選択された。そこで、両調査時点でのカンジダ菌量から両年度検出者を予測する ROC 分析を行ったところ、いずれの調査年の菌量を用いた場合でも大きい曲線下面積が得られた（*C. albicans* : 2014 年度；AUC=0.858、 $p < 0.001$ 、2015 年度；AUC=0.823、 $p < 0.001$  Non-*albicans* : 2014 年度；AUC=0.958、 $p < 0.001$ 、2015 年度；AUC=0.935、 $p < 0.001$ ）。

また、尤度比を用いた予測精度では、いずれの菌種でも、1.1 logCFU付近をカットオフ値とした場合に高い尤度比が得られた。

さらに、義歯装着している両年度検出者における*C. albicans*および*Non-albicans*の菌量と喪失歯数の相関関係をSpearmanの順位相関で分析したところ、両群ともに菌量と喪失歯数の間に有意な相関が認められた (*C. albicans* :  $\rho = 0.48$ ,  $p < 0.01$ , *Non-albicans* :  $\rho = 0.41$ ,  $p = 0.014$ )

以上のことから、カンジダ菌の培養法による検出結果は、調査時点によって変化し、安定した検出結果が得られるためには、ある程度の菌量を保有していることが条件となることが示された。現在、周術期の口腔機能管理では術前の口腔カンジダ菌の定性結果から、ケア計画を立案することが多いが、今後、義歯装着や定量的評価もケア計画立案に際して考慮する必要があることが示唆された。

#### 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

〔雑誌論文〕(計2件)

1. 岸 光男: 被災地大槌町の歯科健康調査でしてきたこと、してこなかったこと、これからすべきこと. 岩手医科大学歯学会雑誌 42 suppl. 26-33, 2017.
2. Toshiro Sato, Mitsuo Kishi, Miki Suda, Kiyomi Sakata, Haruki Shimoda, Hiroyuki Miura, Akira Ogawa and Seiichiro Kobayashi: Prevalence of *Candida albicans* and non-*albicans* on the tongue dorsa of elderly people living in a post-disaster area: a cross-sectional survey. BMC Oral Health 2017, 17:51.

〔学会発表〕(計6件)

1. 佐藤俊郎、須田美樹、阿部晶子、南 健太郎、相澤文恵、坂田清美、岸 光男:

地域高齢者の口腔 *Candida* 菌分布の経年変化と菌量との関連. 第67回日本口腔衛生学会・総会. 2017年6月1, 2日、山形.

2. 佐藤俊郎、須田美樹、阿部晶子、南 健太郎、大石泰子、岸 光男: 高齢者の口腔カンジダ菌検出の再現性と菌量との関連. 第6回東北口腔衛生学会総会・学術大会. 2016年11月19日、山形.
3. 阿部晶子、松井美樹、大石泰子、佐藤俊郎、南 健太郎、岸 光男: 岩手医科大学附属病院における造血幹細胞移植チームによる口腔ケア方法の改善への取組. 第57回日本歯科医療管理学会総会・学術大会. 2016年7月16, 17日、東京.
4. Toshiro Satoh, Miki Matsui, Akiko Abe, Kentaro Minami, Fumie Aizawa, Ruriko Suzuki, Kiyomi Sakata, Mitsuo Kishi: Prevalence of *Candida* species in oral cavities of elderly living in a post-disaster area. The 12<sup>th</sup> International Conference of Asian Academy of Preventive Dentistry. 27<sup>th</sup> to 29<sup>th</sup> of May, 2016, Tokyo.
5. 佐藤俊郎、松井美樹、阿部晶子、南 健太郎、大石泰子、相澤文恵、岸 光男: 岩手県大槌町における高齢者の口腔 *Candida* 菌分布状況の経年的変化. 第5回東北口腔衛生学会総会・学術大会 2015年11月14日、盛岡.
6. 佐藤俊郎、相澤文恵、松井美樹、阿部晶子、南 健太郎、岸 光男: 岩手県大槌町における高齢者の口腔 *Candida* 菌の検出率と菌量の分布について. 第64回日本口腔衛生学会・総会 2015年5月28日、つくば.

〔図書〕(計 件)

〔産業財産権〕

出願状況（計 件）

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
出願年月日：  
国内外の別：

取得状況（計 件）

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
取得年月日：  
国内外の別：

〔その他〕  
ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

岸 光男 (KISHI, Mitsuo)  
岩手医科大学・歯学部・教授  
研究者番号：60295988

(2) 研究分担者

( )

研究者番号：

(3) 連携研究者

( )

研究者番号：

(4) 研究協力者

佐藤 俊郎 (SATO, Toshiro)  
阿部 晶子 (ABE, Akiko)  
須田 美樹 (SUDA, Miki)  
大石 泰子 (OISHI, Taiko)