

機関番号：11301

研究種目：基盤研究 (C)

研究期間：2008～2010

課題番号：20591661

研究課題名 (和文) 肺切除術後肺炎発症機序への咳、嚥下反射異常と口腔内、咽頭常在菌誤嚥の関与の解明

研究課題名 (英文) Contribution of impairment of cough and swallowing reflexes and silent aspiration of oropharyngeal bacteria to the mechanism of postoperative pneumonia after lung resection

研究代表者

星川 康 (HOSHIKAWA YASUSHI)

東北大学・加齢医学研究所・助教

研究者番号：90333814

研究成果の概要 (和文)：肺切除術後肺炎が咳、嚥下反射異常と密接に関連することを改めて示し、口腔生化学的技法を用いて術後肺炎発症例の気管支液中に多数の口腔内常在嫌気性菌が存在することを確認した。予防歯科における口腔内評価・専門的口腔清掃・自己口腔ケア指導、その後周術期を通して看護師による徹底的な口腔ケア介入を行う周術期口腔ケアプログラムが、気管支への嫌気性菌入り込みを減らし、肺切除術後肺炎予防効果を有する可能性を示した。

研究成果の概要 (英文)： This study reconfirmed the close relevance of impairment of cough and swallowing reflexes to postoperative pneumonia after lung resection. We showed the bronchial fluid from patients developing postoperative pneumonia contained considerable oral anaerobic bacteria, by using oral biochemical technique. Our intensive perioperative oral care program, including professional assessment of oral status, dental cleaning, and patient education for self-oral care by a dentist, followed by intensive oral care at least 3 times a day by ICU nurses, and encouragement of self-oral care by floor nurses, tended to decrease anaerobic bacterial amounts in the bronchial fluid and prevented the incidence of postoperative pneumonia.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	1,100,000	330,000	1,430,000
2009年度	900,000	270,000	1,170,000
2010年度	1,000,000	300,000	1,300,000
年度			
年度			
総計	3,000,000	900,000	3,900,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・胸部外科

キーワード：呼吸器外科学

1. 研究開始当初の背景

肺炎は、肺癌肺切除術後の重症合併症のうち最も頻度が高く全症例の約7%にみられる。術後肺炎は、それ自体が死因となるばかりか、特発性肺線維症の急性増悪や気管支断端瘻

など他の危険な合併症を誘発することもあるためその予防は重要である。肺切除の安全性は、手術および術中・術後管理技術の向上により確実に増してきているが、驚くべきことに術後肺炎発症率は、この10年間低下し

ていない(星川, 第23回日本呼吸器外科学会. 2006)。

肺炎は要介護高齢者の死因として非常に重要で、実にその90%以上を占める(1998年厚生省統計)。本学老年科の長年の研究により老人性肺炎の多くは上気道防御反射(咳・嚥下反射)の低下により惹起される口腔内あるいは咽頭常在菌の不顕性誤嚥によって招来されることが明らかにされてきた(Yamaya M, J Am Geriatr Soc. 2001)。

私たちは、肺癌肺切除症例の多くが高齢者であることから、術後肺炎の発症にも一般の老人性肺炎と同様の機序が関与するとの仮説をたて先行調査を行った。その結果、術後肺炎を発症するのは、ほぼ全例65歳以上の高齢者で(65歳以上症例の11%にも及ぶ)(星川, 第47回日本呼吸器学会. 2007)、例外なく、術後上気道防御反射異常(多くは術後一過性の低下)を呈する症例であることを見だし、術後肺炎発症機序にも不顕性誤嚥が関与する可能性を外科領域では初めて示した(星川, 呼吸器外科の最新医療. 2004; Hoshikawa Y, American Thoracic Society International Conference. 2007)。

口腔内・咽頭常在菌の多くは嫌気性菌であり、しかも、いわゆる病原性細菌に比べその数が膨大である。これまでの報告では、術後肺炎の起炎菌が通常の(嫌気培養を用いない)喀痰あるいは気管支液培養で同定される確率は低い(Schussler O, Am J Respir Crit Care Med. 2006)。術後肺炎発症にも、口腔内・咽頭常在の嫌気性菌が寄与する可能性が高いが、検索し得た範囲では、術後肺炎起炎菌としての口腔内・咽頭常在菌を直接同定した報告はこれまでない。私たちの先行研究では、術後第一病日に上気道防御反射低下を呈する症例ではそうでない症例に比し、気管支液内の嫌気性菌数が多い傾向を認めている。

我々は、これまでに術後口腔ケア介入により肺切除術後肺炎発症予防を試みたが、残念ながら肺炎発症率は低下しなかった(未発表データ)。要介護高齢者では、毎日の口腔ケアに加えて1~2週に1回歯科衛生士による歯石除去を含む専門的口腔清掃を行うことが肺炎予防に極めて有効であることが実証されている(米山武義, 日歯医学会誌. 2001)。また、食道癌術後においては、術前の歯科衛生士による歯石除去を含む専門的口腔清掃が術後吻合部縫合不全の発症率を有意に低下させることが報告されている(舘村卓, デンタルハイジーン. 2003)。以上より、

肺切除領域においても術前の専門的口腔清掃を含む周術期口腔ケアが術後肺炎発症率を有意に低下させる可能性があると考えに至った。

2. 研究の目的

- (1) 肺切除術後肺炎起炎菌の起源を周術期の咽頭、気管・気管支微生物フローラのモニタリングから同定し、術後肺炎への上気道防御反射異常と口腔内・咽頭常在菌不顕性誤嚥の関与を直接証明すること
- (2) 歯科医による術前専門的口腔清掃、自己口腔ケア指導、集中治療室看護師による口腔介入を含む継続的かつ徹底的な周術期口腔ケアが術後肺炎発症予防効果をもつことを検証し、肺切除周術期の包括的ケアプログラムを確立すること。

3. 研究の方法

(1) 高齢者肺切除例の気管支液中の嫌気性菌と上気道防御反射、術後肺炎発症との関連性の検討：60歳以上の高齢肺切除症例22例から、インフォームドコンセントを得て肺切除術中に気管支液を採取し、さらに、このうち気管支形成術を受けた2例(このうち1例は後に肺炎発症)からは術後第1病日の気管支鏡検査時にも気管支液を採取し、嫌気培養に供し Colony forming unit (CFU)を計測した。一部の症例で生育コロニーを分離・DNA抽出を行い、16S rRNA PCR-Sequence法にて細菌種を同定した。術後第1病日朝に不顕性誤嚥のリスク=上気道防御反射(咳・嚥下反射)を評価した。

上気道防御反射測定：咳反射測定は、2.25%から36%まで、5段階の濃度のクエン酸を超音波ネブライザーを用いて1分間吸入し、咳が3回以上出た濃度を咳の閾値とした。2.25%で咳が出れば正常、4.5%以上は異常とみなした。嚥下反射は、鼻腔より細い喀痰吸引チューブを口蓋垂の高さまで挿入し、遠位端より1mlの滅菌蒸留水を注入、注入開始から嚥下までの時間(潜時)を測定した。5回測定し最大値、最小値を除いた3回分の平均値を採用し、3秒以内を正常とした。

術後肺炎の診断：日本呼吸器学会「呼吸器感染症に関するガイドライン成人院内肺炎診療の基本的考え方」をもとに行なった。

(2) 継続的かつ徹底的な周術期口腔ケア介入の術中気管支液中嫌気性菌、喀痰・咽頭細菌叢、術後肺炎発症率に及ぼす効果の検討：予防歯科医(研究分担者)、重症病棟看護師(研究協力者：遠藤ひとみ、他6名)、呼吸器外科病棟看護師(研究協力者：鳴海真理子)、呼吸器外科医(研究代表者：星川)とで複数回のミーティングを行い肺切除術周術期口腔ケアプログラムを作成した。60歳以上の

高齢肺切除症例30例からインフォームドコンセントを得て、本プログラムを適用し（介入群）、術中気管支液中の嫌気性細菌数、術後第1病日の上気道防御反射（咳・嚥下反射）、喀痰・咽頭細菌叢、術後肺炎発症率を評価、口腔ケアを施行しない60歳以上の高齢肺切除対照症例28例（非介入群）と比較検討した。

①口腔ケア介入：

- A. 手術2～5日前に予防歯科受診させ歯科医による口腔内環境評価と専門的口腔清掃を施行した。また患者自身が施行できる口腔ケア法を指導した。
- B. 自己口腔ケア法パンフレットを作成し、ICU看護師の術前（予防歯科受診後）一般病棟訪室時に被験者に渡した。患者の歯みがき方法・患者の口腔内の状況を目視で確認し、パンフレットに沿って口腔ケア法を指導した（以後の自己口腔ケアは、パンフレットに沿って行うよう指導した）。その際、患者用チェックシートを配布し、患者本人に自己口腔ケアをした時刻・自己口腔ケアの所要時間・パンフレットの注意点を意識したか否か・含嗽回数を術後訪問まで毎日記入するよう説明した。平成21年度の20例については、院内ネットワークの回覧板で本研究チームと呼吸器外科病棟スタッフが被験者の予防歯科受診日、手術日、術式、術前併存疾患、上気道防御反射測定値などの情報を共有した。病棟看護師は自己口腔ケアの促しと、眠前の口腔内観察を行った。
- C. 重症病棟入床中、スタッフ用チェックリストとパンフレットに沿って看護師が患者本人の歯みがき状況・口腔内を目視にて確認し、必要時介助した。
 - a. 重症病棟入室時、舌苔・口腔粘膜の汚れ・乾燥・手術時の挿管による損傷の有無、口臭の有無・程度をチェックした。また、覚醒状態と口腔内感覚鈍麻の有無を確認しながら生理食塩水にて口腔清拭を行い、口腔粘膜保護剤（オーラルバランス®）を塗布した。
 - b. 口渇の訴えがある場合・排痰後に口腔内に痰の残渣を認める場合に含嗽を介助し、回数を記録した。排痰時は喀痰の性状・色、口腔内の状態（乾燥・痰の残渣の有無）を確認した。
 - c. 手術当日は入室3～4時間後と就寝前に口腔ケアを施行した。入室時間が18時以降の場合は、入室後初回の口腔ケアを就寝前とした。入室時に口腔内感覚鈍麻が認められた場合は入室3～4時間後口腔内感覚鈍麻の有無を再確認し、認められた場合は看護師が口腔ケアを施行した。また、入室時に口腔粘膜の損傷が認められた場合は患者に注意を促し、必要時（口腔内感覚

鈍麻を認める場合、出血傾向を認める場合）介助しながら毎回口腔ケア前後に粘膜損傷の悪化の有無を確認した。

d. 手術当日と第1病日就寝時酸素マスクを着用時、就寝前口腔ケア後にオーラルバランス®を塗布した。

e. 第1病日朝は経口摂取（飲水）開始前に口腔ケアを施行し、食事摂取開始以降は各食後・就寝前に口腔ケアを施行した。その際、舌苔・食物残渣の有無、歯垢の有無を目視にてチェックし、いずれかを認めた場合口腔ケアを再度促し必要時介助した。

D. 術後1～4日目に予防歯科医が被験者を訪問し、口腔内の状態と口腔ケアの継続を確認・再指導した。指導内容はメモに残し、研究メンバーが情報を共有できるようにした。

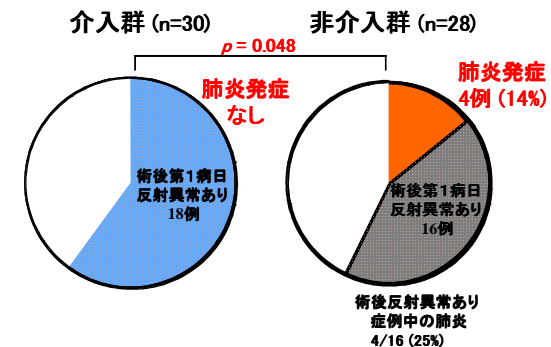
E. 退室5～7日後に術後訪問し、自己口腔ケア継続の有無をチェックシートを用いて確認した。口腔内を目視にてチェックし、目立った舌苔・歯垢の有無、食物残渣の有無を確認し、認める場合はパンフレットに沿って自己口腔ケアを介助しながら再指導した。患者用チェックシートを回収し、介入終了とした。

②術中気管支液中の嫌気性細菌数測定：術中気管チューブよりマイクロサンプリンググローブを挿入し、可視内の出来る限り深い部位から気管支液を採取した。嫌気培養に供し Colony forming unit (CFU) を計測、16S rRNA PCR-Sequence 法を用いて菌種の同定を行った（研究分担者：佐藤、研究協力者：長谷川 彩子）。

③上気道防御反射測定（前述）。

④術後喀痰・咽頭培養検査：術後第1病日に喀痰および咽頭ぬぐい液を採取し一般細菌培養・真菌培養に供した。咽頭ぬぐい液採取は手技と採取時間（朝の口腔ケア後）を統一した。喀痰採取は朝の患者の喀痰喀出時とし口腔ケア前後を問わなかった。

⑤術後肺炎発症の有無評価（前述）。



⑥被験者背景を診療録から調査し、比較検討した。

4. 研究成果

(1) 高齢者肺切除例の気管支液中の嫌気性

菌と上気道防御反射、術後肺炎発症との関連性の検討：術中気管支液中の細菌量(logCFU/ml)は、上気道防御反射正常群(n=11, 平均 2.41±1.64)に比し、上気道防御反射異常群(n=11, 平均 3.18±2.13)で多い傾向を認めた。気管支形成を受けた2例中1例の上気道防御反射は正常、1例は異常であったが、術後第1病日の気管支液中の細菌量は順に5.08と4.38であった。術後肺炎は上気道防御反射異常群11例中2例のみから発症し、上気道防御反射正常群からは発症しなかった。肺炎発症例の術中気管支液からは *Streptococcus* や *Actinomyces* といったグラム陽性通性菌が、術後気管支液からは *Prevotella*, *Atopobium*, *Fusobacterium*, *Veillonella* といった口腔内嫌気性菌が検出され、術後肺炎への口腔内常在嫌気性菌の関与の可能性を示すことができた。

(2) 周術期口腔ケア介入の術中気管支液中嫌気性菌、喀痰・咽頭細菌叢、術後肺炎発症率に及ぼす効果の検討：

①口腔ケア介入例30例の自己口腔ケア完遂率は86%(26/30例)であった。

②年齢、性、手術対象疾患、既知の術後肺炎の危険因子である術前8週間以内の喫煙・併存疾患としての慢性閉塞性肺疾患の有無・頭頸部手術の既往の有無、術式に口腔ケア介入群、非介入群間で明らかな差異を認めなかった。

③術後第1病日には口腔ケア介入群、非介入群いずれにおいても約6割の被験者で上気道防御反射(咳・嚥下反射)に異常を認めた。

④術後第1病日の喀痰一般細菌および真菌に口腔ケア介入群、非介入群間で有意差を認めなかった。10⁵ CFU/ml以上の一般細菌検出率は非介入群に比し介入群で低い傾向がみられた。

⑤術後第1病日の咽頭一般細菌および真菌(≥2+)の検出率に口腔ケア介入群、非介入群間で有意差を認めなかった。

⑥術中気管支液中嫌気性菌(正確には嫌気性菌+通性菌数)は、口腔ケア介入群(4.99±1.02 logCFU/ml, n=28)で非介入群(5.21±1.06 logCFU/ml, n=28)に比し低い傾向があった。口腔ケア介入例9例(術前上気道防御反射正常5例、反射異常4例)、口腔ケア非介入5例(反射正常2例、反射異常3例)の嫌気性菌+通性菌数と菌種同定(16S rRNA PCR-Sequence法)の結果、口腔ケア介入群では、反射正常例でも異常例でも、嫌気性菌+通性菌数および構成菌種の多様性も類似していた。口腔ケア非介入群では、細菌数も構成菌種の多様性も反射正常例に比し異常例で大きい傾向を認めた。この結果を国際歯科研究学会で発表し(発表者：研究協力者 長谷川彩子)、現在症例数を加えてさらに検討中である。

⑦術後肺炎は非介入群(4例、14%)でのみ発症し介入群ではみられなかった(p<0.05)。

以上の結果は、検索し得た範囲では、国内外で初めて周術期の専門的口腔清掃を含む徹底した口腔ケア介入が、肺切除術後肺炎発症予防効果を有する可能性を示した研究結果である。今後、多変量解析による術後肺炎発症寄与因子の同定、口腔ケア介入の術後肺炎予防効果を検証するための無作為化比較試験の施行を検討中である。

さらに、本研究結果をもとに、病棟患者用術前指導パンフレットに術前・術後の口腔ケアの重要性と口腔ケア法について加筆し、口腔ケア介入指示、観察、介入に関する記載事項を含む新たな集中治療室肺切除術後パスを作成し、早速運用を開始している。

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0件)

〔学会発表〕(計5件)

(1) 星川 康、Intensive Perioperative Oral Care Prevents postoperative pneumonia after Lung Resection. American Thoracic Society 2011 International Conference, 2011年5月17日、コロラドコペンションセンター(アメリカ)。

(2) 長谷川 彩子、Silent aspiration of oral bacteria in elderly subjects. 第88回国際歯科研究学会、2010年6月17日、バルセロナコンベンションセンター(スペイン)。

(3) 遠藤 ひとみ、肺切除術後肺炎予防を目指した周術期専門的・継続的口腔ケア介入、第27回日本呼吸器外科学会学術総会、2010年5月13日、仙台国際センター(宮城県)。

(4) 星川 康、高齢者肺切除術後肺炎発症機序の解明と予防対策、第27回日本呼吸器外科学会学術総会、2010年5月13日、仙台国際センター(宮城県)。

(5) 星川 康、周術期専門的口腔ケア介入の肺切除術後肺炎予防効果、第50回日本呼吸器学会、2010年4月25日、京都国際会議場(京都府)。

〔図書〕(計0件)

〔産業財産権〕

○出願状況(計0件)

○取得状況(計0件)

〔その他〕

東北大学病院重症病棟、東3階病棟呼吸器外科肺切除術後クリニカルパス

6. 研究組織

(1) 研究代表者

星川 康 (HOSHIKAWA YASUSHI)
東北大学・加齢医学研究所・助教

(2) 研究者番号：90333814

研究分担者

野田 雅史 (NODA MASAFUMI)
東北大学・病院・助教

研究者番号：70400356

佐渡 哲 (SADO TETSU)

東北大学・病院・助教

研究者番号：20396485

近藤 丘 (KONDO TAKASHI)

東北大学・加齢医学研究所・教授

研究者番号：10195901

佐藤 拓一 (SATO TAKUICHI)

東北大学・歯学研究科・講師

研究者番号：10303132

(3) 連携研究者

高橋 信博 (TAKAHASHI NOBUHIRO)

東北大学・歯学研究科・教授

研究者番号：60183852