

令和 6 年 5 月 29 日現在

機関番号：10101

研究種目：若手研究

研究期間：2021～2023

課題番号：21K17056

研究課題名（和文）カンジダ性義歯性口内炎予防のための義歯への介入研究

研究課題名（英文）Prevention of Candida-associated denture stomatitis: intervention studies

研究代表者

尾崎 公哉（OZAKI, KIMIYA）

北海道大学・大学病院・助教

研究者番号：60876978

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,100,000円

研究成果の概要（和文）：カンジダは細菌と共にバイオフィルムを形成、レジンに付着しデンチャープラーク主体となる。義歯へのカンジダ付着の関連因子が把握できれば高齢者の義歯管理に役立つと考えられる。以前の研究代表者の研究では、口腔内のカンジダの保菌状態・口腔乾燥・義歯清掃状態の3項目がカンジダの義歯への付着状態と有意に関連していた。特に口腔内の保菌状態を有する者に関して義歯へのカンジダ付着は一か月程度の短期間であり、義歯清掃指導介入を行うことで検討を行った。結果は義歯清掃指導を行うことで義歯へのカンジダ付着が抑制され、6か月の長期においても良好な臨床成績を収めた。義歯清掃は口腔カンジダ症の予防に寄与する可能性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

要支援・要介護高齢者の口腔ケアが重要であることは知られているが、義歯の清掃管理まで注意がいきわたらず、正しく行われていないことが多い。義歯床用レジンカンジダのリザーバーとなっており、種々の細菌とともにバイオフィルムを形成しプラークの主体となるため義歯清掃管理が重要となってくる。口腔カンジダは肺炎や義歯性潰瘍の原因となることがあり、入院や食事摂取不良を予防するこの研究は意義があると考えている。また義歯とカンジダに関する横断研究やin vitro・3週間程度の縦断研究は認めるが今回のような半年に及ぶ長期の縦断研究はなく大変価値のあるものだと考えている。

研究成果の概要（英文）：Candida forms a biofilm together with bacteria, adheres to the resin, and becomes the main component of denture plaque. Understanding the factors associated with Candida adhesion to dentures will be useful in denture management for the elderly. In a previous study by the applicants, three items were found to be significantly associated with the state of Candida adhesion to dentures: oral Candida carriage status, dry mouth, and denture cleaning status. In particular, Candida adhesion to dentures occurs over a short period of about one month in people with oral cavity carriers, so we investigated this by providing denture cleaning guidance intervention. The results showed that Candida adhesion to dentures was suppressed by providing denture cleaning instructions, and good clinical results were achieved even over a 6-month period. It was suggested that denture cleaning may contribute to the prevention of oral candidiasis.

研究分野：高齢者歯科

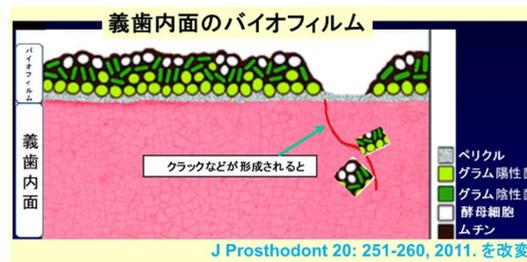
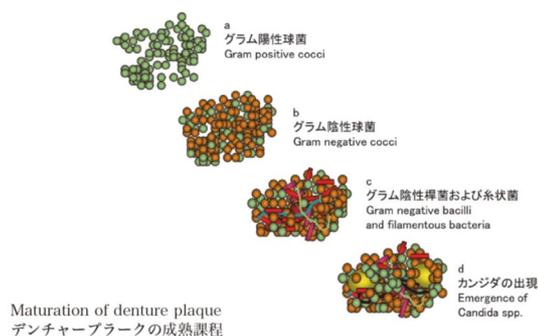
キーワード：義歯 カンジダ 清掃管理 高齢者 義歯性口内炎

### 1. 研究開始当初の背景

高齢化の進展に伴って、より高齢で感染症罹患のリスクが高く、それにより重篤な状態に陥る危険性の高い高齢者、さらには要介護状態や認知症等で義歯の清掃管理等が困難になっている高齢者も増加してきていることが推測され、義歯清掃を毎日行わない患者は肺炎リスクが上がると報告されている (Kusama et al., 2019)。

義歯はカンジダのリザーバーとされ、口腔粘膜のみならず、義歯に対する適切な管理を怠るとカンジダ性の義歯性口内炎を発症し、易感染宿主では誤嚥性肺炎のリスクになることが指摘されている。超高齢社会の進展する我が国において、肺炎は死亡原因の第 3 位であり、高齢者の肺炎の多くは誤嚥性肺炎であることから、その予防対策は喫緊の課題になっている。カンジダ性の義歯性口内炎は、再燃を繰り返し難治性であることが知られている。これは、義歯粘膜面は粗造でカンジダが 1 度表面に付着するとはがれにくいこと、カンジダは義歯装着中、唾液の自浄作用や唾液中の抗真菌物質の作用から逃れることで口内の常在細菌とともに義歯粘膜面の表面にバイオフィームを形成すること、そして、**カンジダは義歯表面からレジンの気泡や微小亀裂に沿って深部にまで容易に浸潤していくため、義歯洗浄剤で義歯表面は除菌できても深部に生息しているカンジダは制御できないことが報告されている (Latib et al., 2018)。**カンジダ性の義歯性口内炎に関する多くの報告があるものの、義歯床下粘膜に明らかな発赤が認められる義歯性口内炎の前段階において、義歯粘膜表面にいつ頃からどんな菌種のカンジダが付着・増殖するかを長期間に亘り経時的に観察した研究は、著者らが渉猟した限りでは 2013 年に発表された Pereira-Cenci, T らの報告だけである。彼らは義歯新製は、一時的には口腔内の

カンジダ数を減らすが、長期間の増殖抑制には有効でないと結論づけている。しかし、この研究では各群のカンジダ数の平均のみで、カンジダが検出されなかった患者の割合などは不明である。また、口腔乾燥や義歯の清掃方法等の関連因子の検討はなく、全例就寝時に義歯を装着させており、義歯清掃に関する記載もない。



### 2. 研究の目的

研究代表者らが行った研究では、義歯装着時と義歯装着後 1、3、6、9、12 か月の時点で経過観察を行い、義歯粘膜面からカンジダが初めて検出される時期とそれに関連する因子を検討した。関連因子は年齢、性別、既往疾患数、常用薬剤数、安静時唾液分泌量、口腔乾燥所見(柿木の分類)、義歯の使用歴の有無、下顎義歯の有無、義歯清掃状況、義歯装着時のカンジダ保菌の有無、口腔内総細菌数であった。結果は上顎義歯を新製・装着した 32 例中、19 例(59.4%)が、新義歯装着後 1~9 か月の間に義歯粘膜面からカンジダが検出された。このうち 15 例は新義歯装着後 1 か月であった。1 年間に亘ってカンジダが義歯粘膜面から 1 度も検出されなかったのは、13 例(40.6%)であった。関連因子に関しては口腔乾燥、義歯清掃状態(p = 0.015)、新義歯装着時の口内のカンジダ保菌状態の 3 項目で有意差を認めた。

そこで本研究では、この 3 つの項目の中で、介入効果が期待できる項目を検討した。カンジダは口腔常在菌であるため、自覚症状がないのに新製義歯装着に際し、口腔内で保菌状態にあるカンジダに対して抗真菌薬を用いて除菌することは、倫理的に問題があり、また耐性菌も誘導するため望ましくない。口腔乾燥に関しては、高齢者の口腔乾燥の原因の多くを占める唾液腺の加齢変化では原因療法はなく、薬剤性ではガム咀嚼や唾液腺マッサージ等である程度の効果は期待できるが完全な回復は困難である。しかし、義歯の清掃に関しては患者の指導を徹底することで介入効果が期待でき、また患者と担当医の負担や手間がごく軽度であるため、この項目で介入研究の計画を立てた。またこの際、臨床で問題となるのは、義歯粘膜面にカンジダが付着していることではなく、それが口蓋粘膜に付着・定着・増殖して発赤を呈する義歯性口内炎に進行した場合である。義歯性口内炎にならず義歯粘膜面にカンジダを保菌したままの状態からどのくらいの期間で、何が関連して、義歯性口内炎になるのかを検索し義歯調整に影響を与えるのかを含め検討していく。

### 3. 研究の方法

義歯装着時と義歯装着後 1、3、6、9、12 か月の時点で経過観察を行い、各時点で、切歯乳頭周辺の 義歯粘膜面、 に相当する 口蓋粘膜、 義歯装着下の口内リンズ液から検体を採取し、クロモアガー培地で培養後、菌種とコロニー数(CFU/ml) を測定し、義歯粘膜面からのカンジダ検出の有無と関連因子との関係を検索する。関連因子は年齢、性別、既往疾患数、常用薬剤数、安静時唾液分泌量、口腔乾燥所見(柿木の分類)、義歯の使用歴の有無、下顎義歯の有無、義歯清掃状況、義歯装着時のカンジダ保菌の有無、口腔内総細菌数、口腔内湿潤度、義歯調整回数及び義歯調整部位にて検討を行う。

義歯性口内炎に関しては、舌および口蓋粘膜の発赤で判断し写真を撮影し 2 名以上の歯科医師にて発赤の程度を確認する。口蓋の発赤の程度としては Newton の分類、舌の発赤は舌乳頭の程度で判断する。

旧義歯において新義歯同様の方法で培養検査を行い、同意取得可能であれば切歯乳頭周辺部を 1 cm 四方のレジンを削合し走査型電子顕微鏡にて観察を行う。

①義歯粘膜面  
生量1mlを採取したチューブ内で  
完全滅菌した綿棒で粘膜表面  
菌叢の裏面や口蓋を10回擦過

②口蓋粘膜  
糸のチューブに押し  
十分に擦り

③口内リンズ液  
新義歯装着時に、5mlの消毒液を  
5分間、口内やリンズ液に浸漬出す  
十分に擦り

全て100μl

クロモアガー培地に塗布し、35℃48時  
間後のコロニー数と菌種を判定する

口腔カンジダの種類(クロモアガー培地)  
non-albicans  
C. glabrata C. parapsilosis  
C. albicans C. tropicalis C. kefyr

| 期間                             | 装着時 | 観察期間(12か月間) |      |      |      |       |
|--------------------------------|-----|-------------|------|------|------|-------|
|                                |     | 1か月後        | 3か月後 | 6か月後 | 9か月後 | 12か月後 |
| 同意書                            |     |             |      |      |      |       |
| 患者基本情報                         |     |             |      |      |      |       |
| 口腔内診査・撮影                       |     |             |      |      |      |       |
| 義歯清掃状況の確認                      |     |             |      |      |      |       |
| カンジダ培養検査                       |     |             |      |      |      |       |
| 口内細菌数                          |     |             |      |      |      |       |
| 安静時唾液                          |     |             |      |      |      |       |
| 口腔内湿潤度                         | ○   | ○           | ○    | ○    | ○    | ○     |
| 舌および口蓋粘膜の発赤                    | ○   | ○           | ○    | ○    | ○    | ○     |
| 口蓋粘膜の疼痛や違和感、<br>味覚等の自覚症状       | ○   | ○           | ○    | ○    | ○    | ○     |
| 義歯調整回数                         |     | ○           | ○    | ○    | ○    | ○     |
| 旧義歯におけるレジン切片の採取<br>およびカンジダ培養検査 | ○   |             |      |      |      |       |

#### 4. 研究成果

今回ランダム化比較試験にて行おうとしたものの症例数が足りなかったこと、義歯清掃管理について医局員がしっかりと行い、差がなかったことから以前行った義歯清掃指導のない 32 例と今回義歯清掃管理指導を行った 22 例にて比較検討を行った。

義歯の清掃・管理方法について

義歯の管理方法について義歯の既往がなかった 1 例を除き、21 例を確認したところ、今回の 3 つの義歯の清掃・管理方法と異なっていたのは 7 例であった。義歯の保管方法について異なっていた症例はなく、歯磨剤を使って清掃していた症例が 4 例、 の機械的清掃のみで の化学的洗浄を行っていない症例が 1 例、 の機械的清掃なく 化学的洗浄を行っていた症例が 1 例、 機械的清掃 化学的洗浄を行っていない症例が 1 例であった。

関連因子

関連因子については第一弾と統計学的に比較検討を行った。

年齢、安静時唾液量、口腔内総一般細菌数、常用薬剤数、既往疾患数においては t 検定にて、その他の関連因子については Fisher 正確確立検定を用いて統計学的検討を行ったが、すべての項目で有意差は認めなかった。

|                    | 第1章:32例                                              | 第2章:22例                                              | p値    |
|--------------------|------------------------------------------------------|------------------------------------------------------|-------|
| 年齢                 | 68.6(±11.3)                                          | 72.0(±6.59)                                          | 0.211 |
| 安静時唾液<br>(ml/5min) | 1.20(±0.85)*                                         | 1.43(±1.04)                                          | 0.395 |
| 一般総細菌数             | 1.31 × 10 <sup>7</sup><br>(±0.95 × 10 <sup>7</sup> ) | 0.88 × 10 <sup>7</sup><br>(±0.92 × 10 <sup>7</sup> ) | 0.106 |
| 常用薬剤数              | 5.19(±4.40)                                          | 5.05(±3.15)                                          | 0.647 |
| 既往疾患数              | 2.28(±1.20)                                          | 2.59(±1.27)                                          | 0.377 |
| 性別(男)              | 12例                                                  | 8例                                                   | 1     |
| 口腔乾燥(+)            | 12例                                                  | 8例                                                   | 1     |
| 下顎義歯(+)            | 27例                                                  | 19例                                                  | 1     |
| 義歯使用歴(+)           | 29例                                                  | 21例                                                  | 0.637 |
| 口蓋カンジダ(+)          | 14例                                                  | 6例                                                   | 0.262 |
| 口内リンズ(+)           | 22例                                                  | 15例                                                  | 1     |

#### 義歯粘膜面からのカンジダ検出時期

新義歯装着 6 か月間に、カンジダが義歯粘膜面から検出されたのは 22 例中 4 例、18.2%であった。時期別では 1 か月後 25%、3 か月後 25%、6 か月後 50%であった。6 か月間のカンジダ検出率を第 1 章の研究の 56.2% (18/32) と比較すると、有意な差を認められた ( $p = 0.005$ )。

#### 義歯粘膜面へのカンジダの検出率

|                 |    | 第1章         | 第2章         |             |
|-----------------|----|-------------|-------------|-------------|
| カンジダ付着<br>(6か月) | 陽性 | 18例 (56.2%) | 4例 (18.2%)  | } $p=0.005$ |
|                 | 陰性 | 14例 (43.8%) | 18例 (81.8%) |             |
| 合計              |    | 32例         | 22例         |             |

検体別では、新義歯装着時に、口蓋粘膜および口内リンス液の両方からカンジダが検出されたのは 6 例でそのうち、その後 6 か月間に義歯粘膜面からカンジダが検出されたのは、わずか 1 例、17%であった。逆に両方の検体からカンジダが検出されなかったのは 7 例であり、そのすべてが 6 か月間にカンジダは検出されなかった。口内リンス液のみからカンジダが検出されたのは 9 例で、そのうち 3 例、33%が 6 か月間にカンジダが検出された。口蓋粘膜からカンジダが検出された症例はなかった。検体別の各群間でカンジダの検出率に有意な差は認めなかった。第 1 章の研究のカンジダ保菌率は 75% (24/32) で、第 2 章は 68% (15/22) と差はほとんどないにもかかわらず、義歯の管理を徹底することで、義歯からのカンジダ検出は有意に減少した。しかも、保菌状態であってもカンジダの検出率は低いままであった。なお、新義歯装着時に口蓋粘膜および口内リンス液からカンジダが検出された 6 例中 4 例は、旧義歯を使用していた際には歯磨剤で機械的洗浄を行っていた。

#### 検体別の義歯からのカンジダ検出時期

|                                |     | 口蓋粘膜(+)および<br>口内リンス液(+) | 口蓋粘膜のみ(+) | 口内リンス液のみ(+) | 口蓋粘膜(-)および<br>口内リンス液(-) | 計                 |
|--------------------------------|-----|-------------------------|-----------|-------------|-------------------------|-------------------|
| 義歯<br>粘膜面<br>からの<br>カンジダ<br>検出 | 1か月 | 1例                      | 0例        | 0例          | 0例                      | 1例                |
|                                | 3か月 | 0例                      | 0例        | 1例          | 0例                      | 1例                |
|                                | 6か月 | 0例                      | 0例        | 2例          | 0例                      | 2例                |
| 表7                             |     | 1例/6例 (17%)             | 0例/0例     | 3例/9例 (33%) | 0例/7例                   | 4例/22例<br>(18.2%) |

#### 新義歯装着後のカンジダ菌数の経時的変化について

義歯粘膜面からカンジダが検出された付着群(4 例)と、検出されなかった非付着群(18 例)の検体別のカンジダ菌数を経時的に検索した。付着群の義歯粘膜面では、3 か月後に急激に減少した後、6 か月後には軽度増加するが、カンジダ菌数は 1 章と比較すると、1 桁低い値で推移した。付着群の口蓋粘膜、口内リンス液では、1 か月後はほぼ横ばいであったが、3 か月後に増加し 6 か月後には口蓋粘膜は軽度増加、口内リンス液は軽度減少した。1 章では、口蓋粘膜、口内リンス液ともにカンジダ菌数が経時的に増加傾向を示していたが、今回の研究では軽度の増加にとどまり、またカンジダ菌数も少量であった。非付着群では口蓋粘膜、口内リンス液では初回にごく軽度の菌数を認められたが、6 か月目には菌数は認めなかった。

#### 義歯粘膜面から検出されたカンジダ菌種

両群とも *C. albicans*、*C. glabrata*、*C. albicans+C. glabrata* の 3 種のみ検出された。付着群 4 例の義歯粘膜面からは 6 か月目には単独菌しか検出されなかったのに対し、口内リンス液では全て *C. albicans+C. glabrata* であった。カンジダ非付着群の口内リンス液では、新義歯装着時、*C. albicans+C. glabrata* の割合が 45%であったのが経時的に徐々に減少し、6 か月後には 0%になった。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 0件）

|                                                                                                                                                    |                         |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|
| 1. 著者名<br>Ozaki Kimiya, Okada Kazutaka, Matsushita Takae, Kondoh Miyoko, Arai Eri, Miura Kazuhito, Baba Haruhisa, Watanabe Yutaka, Yamazaki Yutaka | 4. 巻<br>34              |
| 2. 論文標題<br>Clinical study of risk factors for adherence of Candida to dentures                                                                     | 5. 発行年<br>2022年         |
| 3. 雑誌名<br>Journal of Oral and Maxillofacial Surgery, Medicine, and Pathology                                                                       | 6. 最初と最後の頁<br>653 ~ 660 |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子）<br>10.1016/j.ajoms.2022.02.010                                                                                             | 査読の有無<br>有              |
| オープンアクセス<br>オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難                                                                                                             | 国際共著<br>-               |

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

|                                                                              |
|------------------------------------------------------------------------------|
| 1. 発表者名<br>尾崎公哉                                                              |
| 2. 発表標題<br>口腔カンジダ症におけるCandida albicansとCandida glabrataの混合感染の抗真菌薬に対する治療効果の検討 |
| 3. 学会等名<br>日本口腔内科学会                                                          |
| 4. 発表年<br>2022年                                                              |

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

6. 研究組織

| 氏名<br>(ローマ字氏名)<br>(研究者番号) | 所属研究機関・部局・職<br>(機関番号) | 備考 |
|---------------------------|-----------------------|----|
|---------------------------|-----------------------|----|

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

| 共同研究相手国 | 相手方研究機関 |
|---------|---------|
|---------|---------|