

令和 6 年 6 月 18 日現在

機関番号：13101

研究種目：挑戦的研究（萌芽）

研究期間：2022～2023

課題番号：22K19667

研究課題名（和文）認知症に対応し在宅医療を支援する血中抗体価を指標とした誤嚥性肺炎診断キットの開発

研究課題名（英文）Development of an aspiration pneumonia diagnostic kit using blood antibody titer as an indicator to support home medical care in response to dementia.

研究代表者

竹中 彰治（Takenaka, Shoji）

新潟大学・医歯学系・准教授

研究者番号：50313549

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 5,000,000円

研究成果の概要（和文）：本研究の目的は、症状として現れにくい誤嚥性肺炎の発症リスクを、口腔細菌の血清抗体価を指標として感知する手法を開発することであった。

誤嚥性肺炎患者の口腔細菌の血清抗体価を健康高齢者、健康若年者と比較した。これまでに行った解析のうち、健康若年者のStreptococcus mitisの血清抗体価は、健康高齢者および誤嚥性肺炎患者群と比較して低い傾向を示した。S. mitisの血清抗体価の上昇が嚥下機能の低下と関連性があるなら「老化」の指標となる可能性がある。誤嚥性肺炎患者のC. albicansの血清抗体価は、健康若年者群や健康高齢者群と比較して有意に高かった。誤嚥性肺炎を特徴づける真菌であった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

誤嚥性肺炎の発症とともに血中の抗体価が上昇する口腔細菌が存在した場合、指尖から採取した微量の血液から誤嚥性肺炎の兆候を感知できる可能性がある。地方で進む過疎化や医師偏在により、近くに病院がない高齢者が増加している。本システムが実用化されれば、高齢者の体調が普段と違う時に、「病院へ連れて行ったほうが良いか、自宅で薬を飲ませて様子を見て良いか」を判断するツールになりうる。検査は訪問看護師が実施することを想定している。本手法の確立は、在宅医療にとどまらず、遠隔医療、僻地医療、災害医療でも有効なツールとなるだろう。

研究成果の概要（英文）：The purpose of this study was to develop a method to detect the risk of developing aspiration pneumonia, which signs are vague, using the serum antibody titer of oral bacteria as an indicator.

Serum antibody titers of oral bacteria in patients with aspiration pneumonia were compared with those in healthy elderly and young healthy individuals. Among the analyzes conducted so far, the serum antibody titer of Streptococcus mitis in healthy young people tended to be lower compared to those of healthy elderly and aspiration pneumonia patient groups. If an increase in S. mitis serum antibody titer is associated with a decline in swallowing function, it may be an indicator of "aging". The serum antibody titer of C. albicans in patients with aspiration pneumonia was significantly higher than those in healthy young and healthy elderly groups. It was a fungus that characterizes aspiration pneumonia.

研究分野：歯科保存学

キーワード：誤嚥性肺炎 リスクアセスメント 訪問看護師 地域包括ケア 口腔バイオフィルム 科学的評価

1. 研究開始当初の背景

誤嚥性肺炎は、2017年より日本人の死因の分類項目に新たに追加された病名で、死因別では第6位である(厚生労働省, 令和4年人口動態統計月報年計(概数)の概況, 2022)が、70歳以上の高齢者の肺炎症例の70%以上が誤嚥性肺炎である(厚生労働省, 第二回 在宅医療および医療・介護連携に関するワーキンググループ: 高齢者に伴い増加する疾患への対応について, 2016)ことから、高齢者の誤嚥性肺炎への対応が喫緊の課題となっている。死因のうち、肺炎と誤嚥性肺炎を合わせると第4位となる。肺炎は一度発症すると入院を繰り返すことが多く、身体機能や食べる機能がさらに低下して、時に生命に影響する。身体機能や食べる機能の低下は、生活の質に最も関わるため、在宅における高齢者の肺炎のリスク管理は急務である。

政府が推進する地域包括ケアシステムは、住み慣れた地域で自分らしい暮らしを人生の最期まで続けるために、高齢者に包括的な支援とサービスを提供している(図1)。医療は、地域包括支援センターを中心として医療機関、介護サービス事務所、訪問看護事務所に連携して支えている。医療機関や各事務所から派遣される訪問看護師は、他職種を結び、医療依存度が高い高齢者の在宅生活を支える重要な役割を果たしている。高齢者の看護師のリスクアセスメントは、在宅に持ち込む機器に限られるため経験の中でリスクを見抜かなければならず、熟練度により“身体変化の気づき”に差が生じていた。さらに、意思疎通が困難な高齢者からは、体調変化の聞き取りができない。家族が仕事で日中不在の場合や介護者が認知症の場合には、家族からの心身の変化の聞き取りも困難である。そこで、看護師のリスクアセスメントを裏付ける科学的パラメータによるエビデンスの追加が実現されれば、病気の早期発見の確信が得やすくなる。

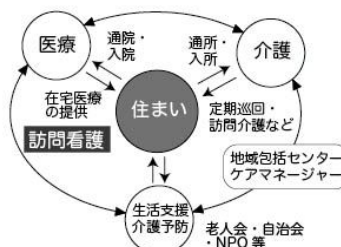


図1 地域包括ケアシステムの全体像

食事の誤嚥が誤嚥性肺炎を引き起こすと考えられがちであるが、誤嚥性肺炎の主な原因は、夜間を中心に、気が付かないうちに唾液(=細菌)を嚥下する不顕性誤嚥によるものが多い。しかも、健常者においても不顕性誤嚥は起こる。つまり、誤嚥性肺炎は、夜間の不顕性誤嚥という高齢者では日常的にみられる現象において、細菌感染(唾液中の細菌)と嚥下機能の低下と免疫力の低下により引き起こされる疾患である。これらの3つの要因のうち、細菌感染にフォーカスをあて、自宅で活用できる POCT デバイスを開発することとした。

背景 地域包括ケアシステムは、“在宅移行支援”
求められる方向性 疾病発症の早期発見のために、身体状態の変化を察知するリスクアセスメントが重要
現状 持ち込める測定器に限りがある在宅でのリスクアセスメントは、経験の中でリスクを見抜いてきたため看護師の熟練度により“身体変化の気づき”に差がある。
挑戦的研究 経験の中で見抜いてきた高齢者の変化を裏付ける科学的客観的評価法を開発し、病気の早期発見をサポート

2. 研究の目的

本研究は、感染初期に発熱や頻脈などの典型的な症状が現れにくい誤嚥性肺炎の感染リスク上昇を口腔細菌の血中抗体価から予知する手法を開発することである。開発する手法は「患者の協力度に左右されない」必要がある。認知症高齢者数は、2025年には5人に1人になると推計されている(平成29年版高齢社会白書, 内閣府)。認知症や寝たきりなど、意思疎通が困難な高齢者に対しても、実施可能な検査が望ましい。

これまで誤嚥性肺炎の起炎菌は、肺炎球菌や口腔内の常在菌である嫌気性菌であると考えられてきた。ところが、近年の網羅的細菌叢解析(メタゲノム解析)では、口腔レンサ球菌が、肺炎球菌や嫌気性菌の2倍以上多く検出されている。誤嚥性肺炎において、嫌気性菌の関与は従来考えられていたより少ない可能性があり、口腔レンサ球菌が重要である可能性がある。そこで、誤嚥性肺炎患者の口腔レンサ球菌を中心とした口腔細菌の血清抗体価を健常高齢者と比較した。

3. 研究の方法

1) 被験者

・誤嚥性肺炎患者(41名)

呼吸器内科専門医が、誤嚥性肺炎と診断後に採取した血清を対象とした(新潟大学倫理審査委員会承認番号: 2019-0079)。

・健常高齢者(40名)

健康診断の目的で受診した65歳以上の高齢者で、白血球数およびC反応性タンパク(CRP)値が正常(白血球数: 3,300-8,600/ μ l, CRP: 0.14mg/dl以下)であった人を健常高齢者と定義した(国立長寿医療研究センターバイオバンク運営委員会承認番号: R02046)。

・ 健常若年者 (20 名)
健康診断の目的で受診した 20-34 歳で、白血球数および CRP 値が正常であった人を健常若年者と定義した。

2) 解析した口腔細菌および真菌

- ・ *Streptococcus oralis*
- ・ *Streptococcus gordonii*
- ・ *Streptococcus mitis*
- ・ *Streptococcus pneumoniae*
- ・ *Porphyromonas gingivalis*
- ・ *Candida albicans*

3) 解析方法

血清抗体価の測定は ELISA 法を用いた。統計学的解析は、多重比較検定 (Steel-Dwass test, EXCEL 統計 Ver. 7, エスミ社, 東京) を行った。

4. 研究成果

解析結果の中から、特徴的な結果が得られた 2 つを紹介する。

S. mitis は、舌背、唾液、歯肉溝、咽頭など広く常在している口腔レンサ球菌で、ほとんどの日本人が保菌する“ありふれた”常在菌である。う蝕病巣、感染根管、歯周ポケットからも検出されるが、口腔感染症と直接的な関連性はないと考えられている。また、*S. mitis* は、肺炎球菌と遺伝子学的に高い相同性を示すことも知られている。健常若年者群の *S. mitis* の血清抗体価は、健常高齢者群、誤嚥性肺炎患者群と比較して低い傾向がみられた (図 2 A)。健常高齢者群と誤嚥性肺炎群は、同程度の抗体価を示した。このことから、高齢者は嚥下機能の低下により、不顕性誤嚥が日常的に起こった結果として、*S. mitis* の血清抗体価が上昇したことが推測された。*S. mitis* の血清抗体価の上昇が嚥下機能の低下と関連性があるなら「老化」の指標となる可能性がある。現在、健常高齢者で血清抗体価の上昇を示す口腔常在細菌の検索を行っている。

一方、誤嚥性肺炎群の *C. albicans* の血清抗体価は、健常若年者群や健常高齢者群と比較して有意に高かった (図 2 B)。*C. albicans* は、健常者の口腔、皮膚、咽頭などの正常細菌叢に存在する二形性真菌である。高齢者の口腔は、加齢に伴う唾液線の萎縮や薬剤服用に起因する口腔乾燥、免疫力の低下などにより、*C. albicans* にとって生息しやすい環境となっており、誤嚥性肺炎の原因菌の 1 つと考えられている。本実験でも、*C. albicans* と誤嚥性肺炎の関連性が示唆された。現在、誤嚥性肺炎の発症リスクを検知する口腔細菌を探索中である。

本研究は、当初、誤嚥性肺炎の診断キットの開発を最終目標としていた。CRP のイムノクロマト試薬を開発した実績 (Takenaka S et al. Diagnostics 13: 2407, 2023.) から、キット化は可能であるが、誤嚥性肺炎に特徴的な口腔細菌をさらに探索する必要性を感じた。本研究は、今後も継続し、より特徴的な口腔細菌種を探索した上で、診断キット化に着手する。

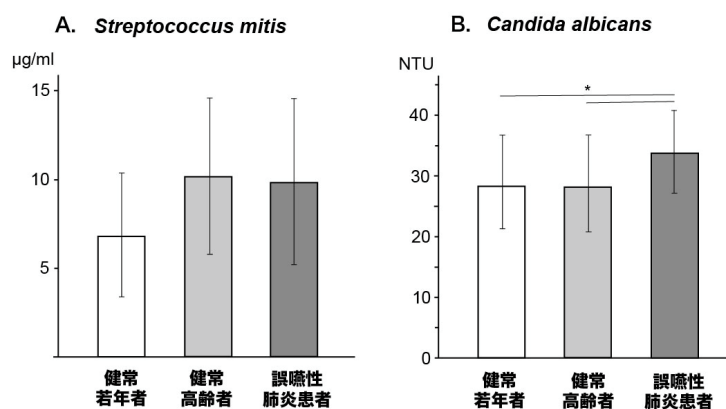


図 2. 健常若年者、健常高齢者および誤嚥性肺炎患者の *S. mitis* と *C. albicans* の血清抗体価

- A. *S. mitis* の抗原は、Recombinant *S. mitis* competence-stimulating peptide (CUSABIO TECHNOLOGY 社製) を用い、ウサギ血清抗体を作製し、ELISA 法で測定した。
- B. *C. albicans* の抗体価は、Candida albicans IgG ELISA キット (NovaTec Immundiagnostica GmbH 社製) を用いた。NTU は、ELISA キットの Cut-off 値に対する割合を示す。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 3件 / うち国際共著 1件 / うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 竹中彰治、野杵由一郎	4. 巻 20
2. 論文標題 口腔細菌の血清抗体価を指標として誤嚥性肺炎のリスク上昇と老化を予知する試み	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 アンチエイジング医学-日本抗加齢医学会	6. 最初と最後の頁 16-20
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 有
オープンアクセス 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 -

1. 著者名 Takenaka S, Moro H, Shimizu U, Koizumi T, Nagano K, Edanami N, Ohkura N, Domon H, Terao Y, Noiri Y.	4. 巻 13
2. 論文標題 Preparing of Point-of-Care Reagents for Risk Assessment in the Elderly at Home by a Home-Visit Nurse and Verification of Their Analytical Accuracy	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Diagnostics	6. 最初と最後の頁 2407
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/diagnostics13142407	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

〔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 竹中彰治、枝並直樹、齋藤瑠郁、大倉直人、野杵由一郎
2. 発表標題 在宅高齢者のリスクアセスメントを容易にする感染症迅速診断キットの開発
3. 学会等名 日本歯科保存学会2023年度春季学術大会(第158回)
4. 発表年 2023年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	清水 詩子 (Shimizu Utako) (10401762)	新潟大学・医歯学系・准教授 (13101)	

6. 研究組織（つづき）

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	茂呂 寛 (Moro Hiroshi) (40509452)	新潟大学・医歯学総合病院・准教授 (13101)	
研究分担者	野杣 由一郎 (Noiri Yuichiro) (50218286)	新潟大学・医歯学系・教授 (13101)	

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