

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 25 年 5 月 22 日現在

機関番号：15301

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2011～2012

課題番号：23890127

研究課題名（和文）肺炎重症度と歯周病原細菌感染度の関連性に関する研究

研究課題名（英文）Study on the relationship between pneumonia severity and infection level with periodontal pathogens

研究代表者

工藤 値英子 (KUDO CHIEKO)

岡山大学・岡山大学病院・助教

研究者番号：00397887

研究成果の概要（和文）：一般市中病院に肺炎のため入院した患者を対象として、肺炎と歯周病との関連性について統計学的に検討した。歯周病が重度であるほど肺炎に罹患しやすく、特に、誤嚥性肺炎になりやすい可能性があることが示唆された。これまでに私が参加した研究から、歯周病細菌感染度検査である歯周病細菌に対する血中 IgG 抗体価が、歯周病重症度と有意に正の相関があることが分かっている。従って、この歯周病細菌に対する血中 IgG 抗体価による細菌学的評価が肺炎患者の早期スクリーニング検査に有効かもしれない。

研究成果の概要（英文）：In patients who went into the community hospital for pneumonia, a relationship between periodontal disease and pneumonia was examined statistically. It was found that, the more severe periodontitis the patients had, the easier they got pneumonia. Also, it was suggested that in particular, it is likely that they more easily contracted aspiration pneumonia. From the result of the study in which I participated, it has been suggested that blood IgG antibody titer to periodontal pathogen (it is a test for checking the infection level of periodontal pathogen.) had a significant positive correlation with the severity of periodontal disease. Therefore, the bacteriological evaluation using this blood IgG antibody titers to periodontal pathogen may be useful for screening early patients with pneumonia.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2011 年度	1,300,000	390,000	1,690,000
2012 年度	1,200,000	360,000	1,560,000
総計	2,500,000	750,000	3,250,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：歯周治療系歯学

キーワード：肺炎，歯周病，歯周病細菌感染度

1. 研究開始当初の背景

肺炎は日本人の死因別死亡率の第 4 位であり、そのうちの 90%以上を 65 歳以上の高齢者が占めている（厚生労働省：平成 19 年人

口動態統計月報年計)。また、細菌性肺炎は歯周病との関係が深いと考えられている呼吸器疾患であり、その経路としては誤嚥性肺炎と院内肺炎が注目されている（図 1）。口腔

内には500種類を越える細菌が存在してバイオフィルムを形成し、老人性肺炎などの発症に関与することが知られる。これらの口腔内細菌のうち、嫌気性菌が多く生息する歯周ポケットが形成されると、細菌性肺炎の原因菌が増殖する温床となり、それらが口腔内細菌やサイトカインと一緒に気管へ誤嚥されることにより致死レベルでの肺炎を引き起こすことになる。細菌培養により、肺に感染が見られる歯周病関連細菌としては、*Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (Aa), *Eikenella corrodens* (Ec), *Porphyromonas gingivalis* (Pg), *Prevotella intermedia* (Pi), *Fusobacterium nucleatum* (Fn)などが確認されている(Scannapieco FA et al, J Periodontol, 1999)。しかしながら、従来の喀痰培養法では誤嚥性肺炎の起炎菌判定は困難であり、また細菌学的・口腔衛生学的見地からの肺炎発症リスクについての定量的評価法は国内外を問わず未確立である。

これまでに私が参加した研究において、高齢者に多く見られる誤嚥性肺炎の発症予知診断システムを細菌学・感染症学的な見地から構築することを目的として、高齢者の肺炎発症因子として歯周病原細菌の感染度の指標である歯周病原細菌に対する血中IgG抗体価を検査することの臨床的有用性について調査してきた。その結果は、以下の通りである。

まず、老人関連施設、病院に入所(院)中の高齢患者(144名)に対して、歯周病原細菌(Aa, Ec, Pg, Pi)に対する血漿IgG抗体価との関連性を調べたところ、肺炎の既往を持つ高齢者では、Piに対する血漿IgG抗体価が既往の無い高齢者に比べて有意に低かった。このことから、高齢に伴う免疫反応の減弱化が肺炎発症に関わっている可能性がうかがえる(図2)。

また、一般市中病院に入院する老人性肺炎罹患患者を対象として、誤嚥性肺炎患者における歯周病原細菌(Aa, Ec, Pg, Pi)に対する血中IgG抗体価検査の有用性を検討した。対象患者のうち、4菌種ともに慢性歯周炎によると考えられる血清IgG抗体価が高値を示す患者が存在した。そのうち、Pgにおいては、初診および約2週間後(感染症状消退後)の2時点間で抗体価の上昇を示す割合が高かった(一般肺炎:14%, 誤嚥性肺炎27%)。また、2時点間の抗体価の上昇程度のカットオフ値を1.5倍に設定すると、その多くは誤嚥性肺炎であることが分かった(図3)。

さらに、高齢者に多い慢性閉塞性肺疾患(chronic obstructive lung disease: COPD)患者に対して、COPD増悪の危険因子として口腔内細菌を想定し、COPD患者の病態と代表的な歯周病細菌に対する血清IgG抗体価

の関連性を統計学的に検討した。興味深いことに、Pg FDC381およびSU63に対する抗体価陰性群で有意に増悪の程度が減少した(図4A)。また、Pg FDC381に対する抗体価陽性群における血清IL-4レベルは有意に低かった(図4B)。このことは、歯周病原細菌に対するIgG抗体が歯周病起因菌の不顕性誤嚥にともなう下気道感染症を抑制することによって、COPD増悪頻度を抑制している可能性を示唆していると推測している。

以上のことから、歯周病原細菌に対する血中IgG抗体価は、老人性肺炎の病態形成と関連があると考えられ、誤嚥性肺炎のリスク診断に有用であるかもしれない。従って今後、歯周病の程度と感染抗体価の関係、肺炎治療に伴う抗体価の推移を引き続き検討する必要があると考えている。そのためには、口腔状態の評価項目を充実させ、抗体価検査の有用性についてより詳細な検討を行う必要がある。

2. 研究の目的

本研究は、超高齢者に多く見られる口腔細菌感染による重篤な全身疾患、とりわけ肺炎の発症予知診断システムを細菌学・感染症学的な見地から構築することを目的としている。

3. 研究の方法

岡山大学病院歯周科と医科歯科連携を行っている一般市中病院 臨床研究倫理審査委員会に、本研究施行に対する承認を得たうえで、下記の研究を進めた。

対象：岡山大学病院歯周科と医科歯科連携を行っている一般市中病院において、肺炎のため入院した患者を対象とした。また、個々の患者あるいは患者の家族に対して研究内容を説明し、同意を得た。

肺炎発症時における全身臨床検査結果等の情報収集：肺炎罹患患者に対して、肺炎発症時において下表の全身臨床検査項目について調べた。

患者情報および全身臨床検査項目	肺炎発症時
患者情報 [年齢, 性別等]	○
血液検査 [白血球, 好酸球, 赤沈, 尿素窒素 (BUN), CRP等]	○
血中酸素飽和度 (SpO ₂)	○
血圧	○
喀痰細菌検査	○
胸部 X 線検査 [浸潤影の程度: 陰影が上肺野, 中肺野および下肺野のどの部位に浸潤しているかについて]	○
意識障害評価	○
認知症評価	○

肺炎発症時における口腔内診査：肺炎罹患患者に対して、肺炎発症時において下表の口腔

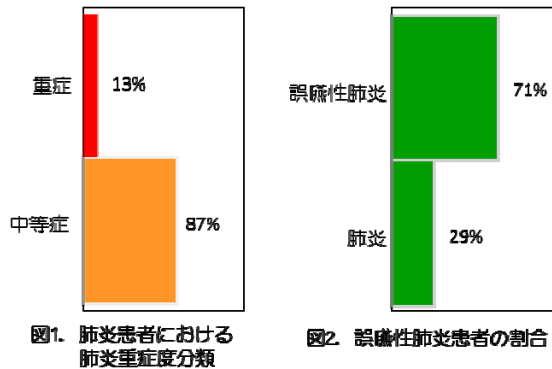
口腔内診査項目	肺炎発症時
口腔粘膜病変の有無	○
歯周組織検査 [残存菌数, 歯周ポケット深さ, 歯周ポケット深さ測定時の出血 (Bleeding on probing), 歯の動揺度]	○
口腔内細菌検査	○

内診査項目について調べた。
統計学的解析：蓄積した患者データから、肺炎と歯周病との関連性について統計学的に検討した。

4. 研究成果

(1) 対象患者に関する情報

岡山大学病院歯周科と医科歯科連携を行っている一般市中病院において、2012年5月1日～2012年11月30日の期間中に、口腔内感染巣精査を目的に内科から歯科へ紹介された肺炎疑いの患者は、40名（男性：16名，女性：24名，平均年齢：85.4±6.4歳）だった。その後、肺炎と診断された患者は31名だった。そのうち、A-Drop（日本呼吸器学会重症度分類）による中等症患者が87%（27名），重症患者が13%（4名）であった（図1）。また、誤嚥性肺炎患者は、71%（22名）だった（図2）。



(2) 肺炎の有無と残存歯数の状態との関係

患者40名に対して口腔内診査を行ったところ、無歯顎者は16名であった。さらに、患者40名に対して年齢調整を行った後、非肺炎患者群と肺炎患者群間において①残存歯の有無②齶蝕歯の有無について比較検討（Cochran-Mantel-Haenszel χ^2 test）を行った。その結果、残存歯のある患者は、非肺炎患者群に比べて肺炎患者群の方が有意に多かった。同様に、齶蝕を保有している患者も、非肺炎患者群に比べて肺炎患者群の方が有意に多かった（表1）。

一方、一口腔内における残存歯数を非肺炎患者群と肺炎患者群間において比較検討したところ（Wilcoxon rank sum test），両患者群間において差は無かった（図3）。

(3) 肺炎重症度と歯周病重症度との関係

歯科初診時に、歯周ポケット深さを測定することが出来た患者は、歯牙保有患者24名中9名であった。そのうち、肺炎患者が6名，非肺炎患者が3名であった。一口腔内における平均ポケット深さ（mm）および4mm以上の平均ポケット深さ（mm）および4mm以上の

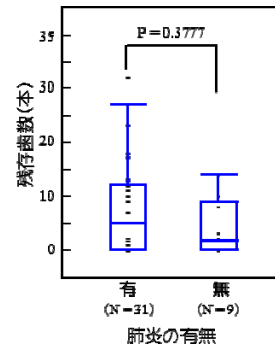


図3. 肺炎の有無と残存歯数との関係

表1. 肺炎の有無と残存歯の状態との関係

		肺炎の有無		P-value
		有	無	
残存歯の有無	有	20	4	C.0095*
	無	11	5	
齶蝕歯の有無	有	12	2	C.0352*
	無	19	7	

歯周ポケット保有率（%）を、肺炎患者群と非肺炎患者群との間で比較検討した（Student t-test）。一口腔内における平均ポケット深さは、非肺炎患者群より肺炎患者群の方が有意に深かった（P=0.0325）。また、4mm以上のポケット保有率は、両群間において差はなかった（P=0.3843）（図4）。

さらに、歯周状態に関する情報がある肺炎患者群（6名）において、肺炎重症度と歯周病重症度の関係を比較する予定であったが、6名全ての患者が、中等症であり比較はでき

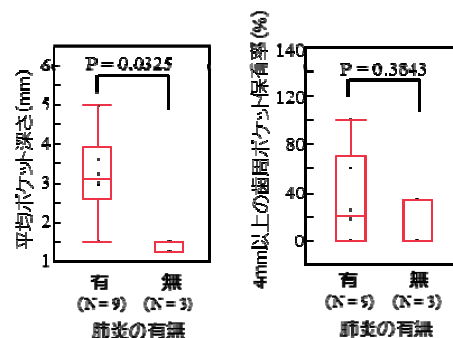


図4. 肺炎の有無と歯周病重症度との関係

表2. 肺炎患者における誤嚥の有無と歯周病重症度との関係

	誤嚥性肺炎患者群 (N=2)	非誤嚥性肺炎患者群 (N=4)	P-value
平均ポケット深さ (mm)	2.25 ± 1.06	3.70 ± 0.90	0.1458
4mm以上のポケット保有率 (%)	0.00 ± 0.00	50.00 ± 37.5	0.1052

なかった。なお、同患者群における平均ポケット深さは、 3.2 ± 1.1 (mm)であった。一方、平均ポケット深さ (mm) および 4mm 以上のポケット保有率 (%) を誤嚥性肺炎患者群と非誤嚥性肺炎患者群間にて比較検討したところ (Student t-test), 両項目とも誤嚥性患者群の方が非誤嚥性患者群よりも高値を示す傾向にあったが、有意差は無かった (表 2)。

(4) 肺炎患者群および非肺炎患者群における口腔内細菌叢

歯科初診時に、肺炎患者に対して口腔内の一般細菌検査を行ったところ、① *Candida albicans* ② α -*Streptococcus* spp. ③ *Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus* の順に検出率が高かった。一方、非肺炎患者群の口腔内からは、 α -*Streptococcus* spp. のみのが検出された。

(5) 考察および結論

(1) ~ (4) の結果より、高齢者において、歯牙保有者や齲蝕保有者は、肺炎に罹患しやすいことが示唆された。また、歯周病が重度であるほど肺炎に罹患しやすく、特に、誤嚥性肺炎になりやすい可能性があることが示唆された。これまでに私が参加した研究において、歯周病細菌感染度検査である病歯周病細菌に対する血中 IgG 抗体価検査が、歯周病患者において臨床的に有用であるかどうかについて調査してきた。その結果、*Porphyromonas gingivalis* (Pg) に対する血中 IgG 抗体価が歯周病重症度と有意に正の相関があり、その基準値 (標準値) は 1.68 であることがわかった (Kudo C et. al., J Dent Res, 2012)。従って、肺炎患者においても、この Pg に対する血中 IgG 抗体価による細菌学的評価が有効かもしれない。血液を用いた歯周病細菌に対する口腔内の細菌学的な肺炎の発症予知診断システムの確立は、肺炎の早期スクリーニングを可能にする可能性がある。

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 3 件)

- ① Kudo C, Naruishi K, Maeda H, Abiko Y, Hino T, Iwata M, Mitsuhashi C, Murakami S, Nagasawa T, Nagata T, Yoneda S, Nomura Y, Noguchi T, Numabe Y, Ogata Y, Sato T, Shimauchi H, Yamazaki K, Yoshimura A, Takashiba S. Assessment of use of Plasma/Serum IgG Test to Screen for Periodontitis. J Dent Res. 2012; 91(12):1190-5. (査読有)
- ② Hirasaki S, Murakami K, Mizushima T,

Ohmori K, Fujita S, Hanayama Y, Kanamori T, Yokota R, Ebara H, Kusano N, Kudo C, Yamaguchi T, Akagi T, Koide N. Successful treatment of sepsis caused by *Staphylococcus lugdunensis* in an adult with 22q11.2 deletion syndrome. Intern Med. 2012; 51(4):377-80. (査読有)

- ③ Sugi N, Naruishi K, Kudo C, Hisaeda-Kako A, Kono T, Maeda H, Takashiba S. Prognosis of periodontitis recurrence after intensive periodontal treatment using examination of serum IgG antibody titer against periodontal bacteria. Journal of Clinical Laboratory Analysis. 2011; 25(1):25-32. (査読有)

[学会発表] (計 10 件)

- ① 工藤値英子, 峯柴淳二, 畑中加珠, 高木慎, 飯田征二, 前田博史, 高柴正悟. 歯周病原細菌感染度を指標に用いた口腔インプラント施術前後 10 年間の追跡調査研究の提案. 第 33 回岡山歯学会総会・学術集会, 岡山, 2012 年 11 月 24 日.
- ② 伊東昌洋, 工藤値英子, 高柴正悟. IgG 抗体価による歯周病細菌感染度と骨吸収率および高感度 CRP 値との関係. 第 22 回日本歯科医学会総会, 大阪, 2012 年 11 月 11 日.
- ③ 目黒道生, 澤田弘一, 工藤値英子, 久保克行, 岩田宏隆, 富山祐佳, 下江正幸, 荻田典子, 前田博史, 高柴正悟. 地域における医療要求度への医科歯科連携の中で果たす歯科医療の役割. 第 22 回日本歯科医学会総会, 大阪, 2012 年 11 月 11 日.
- ④ 山口知子, 野添幹雄, 工藤値英子, 平井公人, 江口徹, 前田博史, 高柴正悟. 歯周病原細菌の血漿 IgG 抗体価測定の高速自動化. 第 22 回日本歯科医学会総会, 大阪, 2012 年 11 月 10 日.
- ⑤ 伊東孝, 塩田康祥, 工藤値英子, 高柴正悟. *Streptococcus mutans* のバイオフィルム形成に対するレクチン抑制機構の解析. 第 19 回日本未病システム学会学術総会, 金沢, 2012 年 10 月 28 日.
- ⑥ 工藤値英子, 申偉秀, 三辺正人, 原井一雄, 郷家英二, 佐々木脩浩, 藤野健正, 前田博史, 高柴正悟. 医科歯科連携による未病対策推進を目的とした歯周病と動脈硬化性疾患の関連性に関する統計学的検討. 第 19 回日本未病システム学会学術総会, 金沢, 2012 年 10 月 27 日.
- ⑦ 工藤値英子, 畑中加珠, 前田博史, 高柴正悟. 歯周病原細菌感染度を指標に用いた口腔インプラント施術前後 10 年間の

追跡調査研究の提案. 日本歯周病学会学術大会, 筑波, 2012年9月23日.

- ⑧ 杉浦裕子, 工藤値英子, 志茂加代子, 三宅香里, 三浦留美, 高下典子, 木村卓爾, 玉村亮, 市原英基, 松岡順治, 高柴正悟. 急性期病院の緩和ケアにおける口腔衛生管理が末期がん患者のQOLの向上につながった症例. 日本歯科衛生学会 第6回学術大会, 盛岡, 2012年9月17日.
- ⑨ 工藤値英子, 畑中加珠, 前田博史, 高柴正悟. インプラント周囲炎予防のための細菌学的検査による評価基準設定を視野に入れた長期コホート研究の提案. 日本口腔検査学会総会・学術大会, 東京, 2012年8月25-26日.
- ⑩ 工藤値英子, 新井英雄, 前田博史, 高柴正悟. 全身疾患を有する慢性歯周炎患者に対して内科と連携して歯周治療を行った症例. 日本歯周病学会学術大会, 札幌, 2012年5月19日.

6. 研究組織

(1) 研究代表者

工藤 値英子 (KUDO CHIEKO)
岡山大学・岡山大学病院・助教
研究者番号: 00397887

研究者番号:

(2) 研究分担者

(3) 連携研究者