

学 位 論 文 題 名

在宅自立高齢者における口腔カンジダ菌の保菌状態に関する調査

学位論文内容の要旨

【背景】近年、わが国では高齢人口の割合が増加し、2008年には高齢化率が22.1%と過去最高となり、2055年には40.5%に達すると推計されている。高齢者では免疫機能をはじめとした全身機能が低下することにより、感染症に罹患しやすくなることが明らかになっている。

口腔カンジダ菌は健常人の口腔に3～75%の頻度で認められる常在真菌であり、日和見感染症である口腔カンジダ症を引き起こす。口腔カンジダ症は主に *C. albicans* により引き起こされ、口腔粘膜の発赤や疼痛、味覚異常などの症状を呈する。また、カンジダ菌は誤嚥性肺炎の原因菌の一つともみなされている。

口腔カンジダ菌の保菌状態に関連する因子として、加齢、低栄養状態、義歯、不良な口腔清掃状態、口腔乾燥、服用薬剤(抗がん剤、抗菌薬、ステロイド製剤など)などが指摘されている。現在までも口腔カンジダ菌の保菌状態に関する多くの報告があるが、従来の報告は被験者数が少なく、対象年齢が広範すぎたり、検討された因子が一部の関連因子に関するものが大部分であった。そのため、本研究では前期高齢者における口腔カンジダ菌の保菌状態と保菌に関連するさまざまな因子を検討した。

【対象と方法】余市町(人口約22000人、高齢化率約28%)在住の65歳から74歳の在宅自立高齢者に対し、2009年12月に口腔健康調査を施行した。その際に口腔カンジダ菌の培養検査を行うことができた382人(男性147人、女性235人、平均年齢71歳)を対象とした。なお、臨床的に口腔カンジダ症が疑われる明らかな所見が認められた者やデータが不備であった者は対象から除外した。

被験者に対し、カンジダ菌の保菌に関わるさまざまな因子とカンジダ菌が原因となりえる口腔内の自覚症状についてのアンケート用紙を事前に送付し、記入してもらったうえで持参させた。アンケート調査で全身疾患や内服薬、喫煙歴、飲酒歴の有無や味覚異常、舌痛、口腔内の粘稠感および口腔乾燥といった口腔内の不快症状の有無、義歯の清掃状態について確認した。

調査会場では1人の歯科医師が口腔内を診査して、歯や歯周組織の状態(残存歯数、Community Periodontal Index)、欠損補綴物の有無、口腔清掃状態(Debris Index、Calculus Index)、口腔乾燥の有無などについて評価した。

カンジダ培養検査は滅菌したデンタルミラーで舌背を10回擦過して、得られた検体をクロモアガー培地に塗抹した。その後、35度で48時間培養し、コロニーが認められたものを陽性とした。コロニーの色調と形態により菌種を同定した。

診査結果をもとに、背景因子の有無におけるカンジダ菌の検出率を統計学的に検討

した。単変量解析でカンジダ菌の検出率に有意差が認められた ($p < 0.05$) 項目については多変量解析を行った。

【結果】被験者における口腔カンジダ菌の検出率は 64% (243 人/382 人) であった。検出されたカンジダ菌で最も多く認められたのは *C. albicans* (56%)、続いて *C. glabrata* (31%) でこの 2 種で約 90% を占めていた。また、検出された菌種を単独菌種と混合菌種別で比較したところ、単独菌種では *C. albicans* が 44% と最も多く認められ、次いで *C. glabrata* の 10% だった。混合菌種では *C. albicans* と *C. glabrata* の組み合わせが最も多く検出された。口腔カンジダ菌の保菌に関するさまざまな因子を検討したところ、検出率と有意に関連したのは、“年齢”と“客観的口腔乾燥”、“有床義歯”の 3 つであった。単変量解析で有意差が認められたこの 3 つの因子に関して多変量解析を行った。その結果、年齢 (65~69 歳 vs 70~74 歳) と有床義歯の有無はカンジダ菌の検出に有意に関連する独立因子であった。特に有床義歯を有する者は有さない者に対して検出率が約 3 倍であった。

欠損補綴物別のカンジダ菌の検出率は“欠損補綴物なし”が 44%、“橋義歯”が 51%、“部分床義歯”が 71%、“全部床義歯”が 79% と形態が大きくなるにつれて高くなる傾向があり、有床義歯使用者では有意に検出率が高かった。カンジダ菌種に関しては、“補綴物なし”と“橋義歯”の被験者で単独菌種がほとんどを占めたのに対し、有床義歯使用者では単独菌種の割合が減少し、*Candida albicans* と *C. glabrata* からなる混合菌種の占める割合が有意に高くなった。

【考察】口腔カンジダ症を発症していない、いわゆる保菌者におけるカンジダ検出率は、加齢と共に増加するとされている。本研究は健康な在宅自立前期高齢者が対象であったが、同じ年齢層であっても施設入居者や入院患者では全身状態の低下により検出率は高くなるものと思われる。したがってカンジダ菌の検出率を比較する場合は、対象の年齢、ADL、カンジダ菌の検出法を考慮する必要がある。

近年、誤嚥性肺炎予防における口腔ケアの重要性が論じられており、誤嚥性肺炎には口腔常在細菌の他に、真菌であるカンジダ菌が関与するとされている。義歯はカンジダ菌のリザーバーとされ、不適切な管理の下ではカンジダ菌と細菌がバイオフィルムを形成して義歯に定着するため、口腔ケアの際には義歯に定着したカンジダ菌を念頭に置いた対処が必要になる。義歯の効果的洗浄法を施行するためには、義歯に関連する口腔カンジダ菌叢を正しく把握する必要がある。そこで本研究では、義歯の清掃状況とカンジダ菌の検出率の関連、補綴物の種類別でのカンジダ菌の検出率や、カンジダ菌種の違いに関して検討した。各補綴物間で平均年齢に差はなかったが、補綴物の形態が大きくなるほど、カンジダ菌の検出率は増加する傾向を示した。“補綴物なし”と“橋義歯”の間では検出率に有意差は認めなかったことから、義歯床であるアクリルレジンの面積がカンジダ菌の保菌と関連していることが示唆された。また、本研究の有床義歯使用者は口腔カンジダ症を発症していない保菌者であるにも関わらず、義歯性口内炎を発症している症例と同様のカンジダ菌叢を示した。そのため、特

に有床義歯使用者に対しては口腔ケアの際に口腔粘膜とともに義歯に定着しているカンジダ菌を標的にした清掃が必要である。本研究では、義歯清掃法として現在推奨されている義歯ブラシによる機械的洗浄と、義歯洗浄剤による化学的洗浄を併用して毎日義歯清掃を行っても、カンジダ菌の検出率は87%認められ、これらの清掃を行わなかった人と検出率に差は認めなかった。これは少なくとも現在の義歯清掃法では、義歯に定着したカンジダ菌を十分に除菌することは困難であることを示した結果と思われる。今後、新しい義歯床用材料や洗浄法の開発が期待される。

【結語】本研究より在宅自立前期高齢者 382 人のカンジダ菌検出率は 64%であった。年齢、有床義歯はカンジダ菌の保菌状態における独立した関連因子であった。補綴物形態が大きくなるほどカンジダ菌の検出率は増加し、有床義歯使用者では単独菌種の割合が減少し、*Candida albicans*と *C.glabrata* からなる混合菌種の占める割合が有意に高くなった。

学位論文審査の要旨

主 査 教 授 北 川 善 政
副 査 教 授 横 山 敦 郎
副 査 准教授 本 多 丘 人

学 位 論 文 題 名

在宅自立高齢者における口腔カンジダ菌の保菌状態に関する調査

審査は、全審査委員出席のもと、学位申請者に対して提出論文の内容の説明を求めた。学位申請者からは以下の内容の論述がなされた。

口腔カンジダ菌は口腔常在真菌であるが、宿主の全身状態の低下により日和見感染症である口腔カンジダ症が発症する。カンジダ保菌者におけるさまざまな全身的、局所的な関連因子を把握することは、カンジダ症予防、ひいては口腔ケアの誤嚥性肺炎対策として重要である。現在までに口腔カンジダ菌の保菌状態に関する多くの報告はあるが、被験者数が少なく、対象年齢が広範すぎたり、検討された因子が一部の関連因子に関するものが大部分であった。カンジダ菌の保菌率は加齢と共に増加するため、保菌率を検討する場合は年齢を揃えた群で比較する必要がある。また、関連する因子の検討では、多くのさまざまな因子を検討する必要があるが、複数の因子が互いに関連しているものも少なくないため、多数例による多変量解析が望まれる。そこで本研究では、400 人弱の前期高齢者のみを対象とし、カンジダ保菌率を調査すると共にそれに関連する全身的、局所的なさまざまな因子を検討し、多変量解析を行った。

余市町在住の在宅自立前期高齢者に対し、2009 年 12 月に口腔健康調査を行った際に口腔カンジダ菌の培養検査を施行できた 382 人を対象とした。なお、今回はカンジダ菌の保菌率の調査を目的としたため、口腔カンジダ症を示唆する所見を認めた者は対象から除外した。

全身疾患や内服薬、喫煙および飲酒歴、口腔内の不快症状についてのアンケート票を事前を送付し、記入してもらったうえで会場に持参させた。診査会場では、残存歯数や口腔清掃状態、歯周疾患の状態、欠損補綴物や客観的口腔乾燥の有無などを記録した。口腔カンジダ菌の培養検査についてはクロモアガー培地を用いて、コロニーの形成を 1 個以上認めたものを陽性とし、コロニーの色調と形態により菌種を同定した。

各因子とカンジダ菌の検出率について単変量解析を行ったところ、従来の報告で関連因子と指摘されている全身疾患や内服薬などの有無については検出率に有意差を認めなかったが、年齢と客観的口腔乾燥および有床義歯の有無が検出率と有意に関連していた。そこで、上記 3 種について多変量解析を行ったところ、年齢と有床義歯の

有無がカンジダ菌の検出率について独立した関連因子であり、特に有床義歯使用者は非使用者と比較して、カンジダ菌の検出率は3倍だった。有床義歯がカンジダ菌の保菌と関連していることが示されたため、さらに義歯の清掃習慣についての検討を行ったところ、義歯の清掃を十分に行っていると思われた者でも検出率は高く、清掃が不十分と思われる者と有意差は認められなかった。さらに検出されたカンジダ菌種についても検討したところ、有床義歯非使用者では *C. albicans* を主とした単独菌種が検出されたのに対し、有床義歯使用者では *C. glabrata* が検出される頻度が増加し、*C. albicans* と *C. glabrata* の組み合わせを主とした複合菌種が検出される頻度が増加した。有床義歯がリザーバーとなることにより、使用者では検出率が増加していることが考えられた。また、有床義歯使用者で *C. glabrata* の検出される頻度が増加したことについては、*C. glabrata* は *C. albicans* と比較して細胞表面の疎水性が高く、アクリルレジンへの付着力が高いためと考えられている。

本研究の結果から、高齢者において有床義歯が口腔カンジダ症や誤嚥性肺炎のリスク因子となっていることが示唆されたため、効果的な義歯洗浄方法や抗真菌性を有する義歯床用材料の開発が期待される。

論文審査にあたって、論文申請者による研究要旨の説明後、本研究ならびに関連する研究について口頭試問を行った。主な質問事項は、1) カンジダ菌の感染経路について、2) 対象を前期高齢者に限定した理由について、3) 口腔カンジダ症を示唆する者を除外した理由、4) *C. glabrata* と有床義歯の関連について、5) カンジダ菌と口腔衛生状態の関連について、6) 口腔乾燥の評価に柿木の分類を用いた理由などであった。これらの質問に対して申請者から適切かつ明快な回答、説明が得られ、研究の立案と遂行、結果の収集とその評価について申請者が十分な能力を有していることが確認された。本研究は、高齢者における口腔カンジダ菌の保菌に関わる因子や、有床義歯と口腔カンジダ菌の関連を示唆するものであり、その内容が高く評価された。本研究業績は高齢者における口腔カンジダ菌の保菌率や関連因子を明らかにするだけでなく、将来的に誤嚥性肺炎などのリスクを減少させる研究などに寄与することも考えられ、博士(歯学)の学位に値するものと認められた。