博士（歯学）　加　藤　卓　己

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再調査

学位論文内容の要旨

【緒　言】

口腔カンジダ症は、口腔常在菌である口腔カンジダ菌による日和見感染症である。口腔カンジダ菌は、健常人の3～75%に認められ、宿主の免疫能の低下により口腔カンジダ症を発症する。健常者における口腔カンジダ菌の保菌状態と、さまざまな全身的、局所的な口腔カンジダ菌関連因子を明らかにすることは、口腔カンジダ症の予防として重要である。さらに近年、口腔カンジダ菌は、義歯性口内炎の原因菌となることや、誤嚥性肺炎の原因菌のひとつとして注目されており、その保菌状態を把握することは、これらの疾患予防の観点からも重要である。

以前、われわれは在宅自立前期高齢者における口腔カンジダ菌の保菌状態を調査し、口腔カンジダ菌の検出率は年齢、客観的口腔乾燥の有無、有床義歯の有無と有意に関連することを報告した。約 3 年後の今回、同所で再調査を行う機会を得た。

本研究の目的は，口腔カンジダ菌の関連因子(特に前回有意に関連していた客観的口腔乾燥と有床義歯)に関して詳細に検討することと、約3年の経時的変化を調査し、保菌状態と加齢に関して、縦断的・横断的に検討することである。

なお、本研究は、北海道大学大学院歯学研究科臨床・疫学研究倫理審査委員会の承認のもとに行った(承認番号 2012 第 5 号)。

【対　象】

余市町在住の在宅自立高齢者に対し、2012 年に実施した口腔健康調査の際に、カンジダ培養検査が実施でき、かつ明らかな口腔カンジダ症を認めなかった 198 人(男性 76 人、女性 122 人、平均年齢 75 歳)を対象とした。なお、198 人中 134 人は 2009 年の調査と同一の被験者であった。

【方　法】

被験者に対して、あらかじめ全身と口腔の健康に関する質問票を郵送し、記入させて口腔健康調査当日に持参させた。質問票では、年齢、性別、血液型、全身疾患、内服薬、飲酒歴、喫煙歴、口腔内不快症状(味覚異常、舌痛、粘稠感、主観的口腔乾燥)の有無について調査した。会場での口腔健康調査では、身長・体重、残存歯の状態、口腔清掃状態(DI、CI)、歯周組織の状態(CPI)、客観的口腔乾燥の評価、有床義歯(作製時期、清掃習慣、就寝時装着の有無、汚染状況、軟性裏層剤の有無、設計)について調査した。今回新たに、客観的口腔乾燥の指標として柿木分類に加え唾液湿潤度検査とガムテストを、口腔衛生状態の指標として舌背部の総細菌数の測定を追加した。また、義歯床面積の比較のため規格写真を撮影し、画像解析を行った。カンジダ菌培養検査は、舌背および義歯粘膜面(上顎義歯粘膜面口蓋部および歯槽部、下顎義歯粘膜面歯槽部)より採取した検体を培養した。

【結　果】

被験者全体の口腔カンジダ菌の検出率は約 80%で、従来の報告よりもやや高率であった。そのなかで、有床義歯使用者の検出率は約 89%とさらに高率であった。菌種別では、最優勢菌は *Candida albicans* で全体の 50%、次いで *Candida glabrata* が全体の 33%であった。

口腔カンジダ菌の検出率と保菌状態に関連する因子を検索した結果、有意差を認めた項目は飲酒歴、残存歯数、有床義歯の有無の 3 つであった。これら 3 項目で多変量解析を施行したところ、有床義歯の有無(オッズ比 3.5)は有意に関連する独立因子であった。従来の報告で口腔カンジダ菌の検出率との関連が指摘されている血液型、全身疾患や薬剤の有無、舌背の総細菌数などについては、関連を認めなかった。前回の調査で口腔カンジダ菌検出率と有意な関連を認めた客観的口腔乾燥について、柿木分類に加え唾液湿潤度検査とガムテストを施行して詳細な検索を行ったが、有意差は認めなかった。

約 3 年の経時的な変化により、口腔カンジダ菌検出率は、63%から 79%と有意な上昇を認めた。カンジダ陰性から陽性に転じた被験者において有意に変化した関連因子は、口腔清掃状態(DI)であった。また、3 年以内の短期間にカンジダ菌を保菌した被験者は、3 年以上保菌している被験者に比べ、単独菌種の割合が有意に高かった。

有床義歯の使用により、混合菌種の割合が増加し、その多くは *Candida albicans*＋*Candida glabrata* の組み合わせであった。義歯床粘膜面のカンジダ培養結果から、上顎義歯において、口蓋が被覆され、人工歯の歯数がより多く、

義歯床粘膜面の面積がより大きな義歯は、カンジダ菌検出率が有意に高くなった。また、上顎義歯粘膜面から検出されるカンジダ菌の菌量は、口蓋部よりも歯槽部に有意に多く付着していた。

【考　察】

1．加齢に関して

口腔カンジダ菌検出率を前回の調査と同一被験者 134 人で行った縦断研究では、約 3 年の加齢で 63%から 79%と有意な上昇を認めた。口腔カンジダ菌の保菌状態に関する縦断研究は、著者らが渉猟し得た範囲では報告がなく、しかも、わずか 3 年という短期間において同一被験者の口腔カンジダ菌検出率が有意に上昇したことは、非常に興味深い。また、3 年以内の短期間にカンジダ菌を保菌した被験者は、3 年以上保菌している被験者に比べ、単独菌種の割合が有意に高かった。この結果から、カンジダ菌の保菌初期には単独菌種の割合が高いが、保菌状態が長期間になると混合菌種として増殖することが示唆された。

2．客観的口腔乾燥に関して

本研究の結果は、客観的口腔乾燥の指標とした3種類全てにおいて、カンジダ菌検出率との間に関連は認めなかった。これは、今回の被験者は客観的口腔乾燥を呈している者が少なかったため、口腔カンジダ菌検出率との間に有意差を認めなかった可能性が考えられる。今回の被験者は、約80%と高率にカンジダ菌が検出されているが、口腔カンジダ症を発症している者を除外しているため、口腔乾燥は口腔カンジダ菌の保菌状態においてよりも、口腔カンジダ症の発症段階でより強く関連しているものと推測された。

3．有床義歯に関して

本研究では、義歯を上顎と下顎、さらに上顎義歯の粘膜面については歯槽部と口蓋部に分けて培養した。その結果、カンジダ菌の検出率はどれもほぼ同じで、カンジダ菌種についても単独菌種、混合菌種の割合や *Candida albicans*、*Candida glabrata* などの検出される菌の菌叢はほぼ同じであった。また、義歯の設計との関連については、上顎義歯において、口蓋が被覆され、人工歯の歯数がより多く、義歯床粘膜面の面積がより大きな義歯は有意にカンジダ菌検出率が高くなった。さらに、上顎義歯粘膜面の口蓋部と歯槽部を比較してみると、カンジダ菌検出率には有意差は認めなかったが、菌量に有意差を認め、口蓋部に比べ歯槽部に有意に多くのカンジダ菌の付着を認めた。これは、義歯の形状によるものと推測され、口蓋部が凸面であるのに対し、歯槽部は凹面となるため、菌が停滞しやすいことと清掃性が悪くなることによるものと考えられた。

【結　語】

有床義歯の使用は、口腔カンジダ菌の保菌率および菌叢の変化と密接に関連した因子であることから、今後口腔カンジダ菌対策として義歯の材質、設計、清掃法を再検討する必要があると思われる。

学位論文審査の要旨

主　査　　教　授　　北　川　善　政
副　査　　教　授　　柴　田　健一郎
副　査　　教　授　　横　山　敦　郎

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再調査

審査は、審査担当者が一同に会し口頭試問の形式により行われた。申請者に本論文の概要の説明を求め、口頭試問形式で提出論文の内容及び関連分野について試問した。申請者は論文の概要を以下のように説明した。

【背景】以前、我々は在宅自立前期高齢者における口腔カンジダ菌の保菌状態を調査し、口腔カンジダ菌の検出率は年齢、客観的口腔乾燥の有無、有床義歯の有無と有意に関連することを報告した。約3年後の今回、同町で再調査を行う機会を得た。本研究の目的は、口腔カンジダ菌の関連因子(特に前回の調査で有意に関連していた客観的口腔乾燥と有床義歯)に関して詳細に検討しその影響を明らかにすることと、約3年の経時的変化を縦断的に検討し、加齢に関してその影響を明らかにすることである。
【対象】余市町の在宅自立高齢者に対し、2012 年に実施した口腔健康調査の際に、明らかな口腔カンジダ症を認めなかった198人(男性76人、女性122人、平均年齢75歳)を対象とした。なお、198人中134人は前回の調査と同一の被験者であった。
【方法】被験者に対して、質問票を送付し事前に記入させて口腔健康調査当日に持参させた。質問票では、年齢、性別、血液型、全身疾患、内服薬、飲酒歴、喫煙歴、口腔内不快症状の有無について調査した。会場での口腔健康調査では、身長、体重、残存歯の状態、口腔清掃状態、歯周組織の状態、客観的口腔乾燥の評価、有床義歯の状態について調査した。今回新たに、客観的口腔乾燥の指標として柿木分類に加え唾液湿潤度検査とガムテストを、口腔衛生状態の指標として舌背部の細菌数の測定を追加した。また、義歯床面積の比較のため規格写真を撮影し、画像解析を行った。カンジダ菌培養検査は、舌背および義歯粘膜面(上顎義歯粘膜面口蓋部および歯槽部、下顎義歯粘膜面歯槽部)より採取した検体を培養した。
【結果】被験者全体の口腔カンジダ菌検出率は80%で、従来の報告より高めであった。そのなかで、有床義歯使用者の検出率は89%とさらに高率であった。口腔カンジダ菌の検出率と保菌状態に関連する因子を検索した結果、有意差を認めた項目は飲酒歴、残

存歯数、有床義歯の有無の3つであった。これら3項目で多変量解析を施行したところ、有床義歯の有無のみが、有意に関連する独立因子であった(オッズ比 3.5)。補綴物ごとに比較すると、有床義歯使用者は非使用者に比べ検出率が有意に高い結果であった。また、その菌叢を比較すると、PD使用者に比べFD使用者は *C. albicans* 以外の菌種の検出率が有意に高かった。義歯粘膜面のカンジダ培養結果から、上顎義歯において口蓋が被覆され、人工歯の歯数がより多く、義歯床粘膜面の面積がより大きな義歯は、カンジダ菌検出率が有意に高くなった。また、上顎義歯粘膜面から検出されるカンジダ菌の菌数は、口蓋部よりも歯槽部に有意に多く付着していた。約3年の経時的な変化により、口腔カンジダ菌検出率は63%から79%と有意な上昇を認めた。カンジダ陰性から陽性に転化した被験者において、有意に変化した背景因子は口腔清掃状態であった。陰性から陽性に転化した被験者の菌叢は、前回から陽性であった被験者よりも単独菌種の割合が有意に高かった。

【結語】以上の結果より、今回は口腔カンジダ菌の検出と客観的口腔乾燥に有意差は認めなかったが、有床義歯の使用および加齢は口腔カンジダ菌の保菌率および菌叢の変化と関連した因子であることが明らかとなった。

各審査員より、本研究の背景、方法、結果、結語および関連の研究について質問がなされた。主な質問内容は、以下の通りであった。

1) 口腔カンジダ症患者と健常な口腔カンジダ菌保菌者の保菌状態の違いについて
2) 今回の研究対象において口腔カンジダ症患者を除外した理由について
3) カンジダ培養検査において口腔内と義歯粘膜面との検体採取方法の違いについて
4) 義歯からの培養の方が舌からの培養より検出率が低かった理由について
5) 義歯粘膜面の部位別培養で菌数は歯槽部に多いのに対し、舌の培養結果では義歯が口蓋を覆うと検出率が高くなる理由について
6) 義歯粘膜面の部位別カンジダ培養結果と、臨床における口腔カンジダ症発生部位の違いについて
7) 加齢により新たに認めた菌種はどこからどのように発生したか
8) 今回の研究結果からいえることおよび結果を今後どのように活かしていけるか

これらの質問に対して、論文申請者から明快な回答と説明が得られ、さらに今後の研究の発展性についても明確な計画を持っていると判定した。本研究は、高齢者におけるカンジダ保菌状態の新しい知見を示したものであり、その内容が高く評価された。

審査委員は全員、本研究が学位論文として十分値し、申請者が歯学博士の学位を授与される資格を有するものと認めた。