

*Retrospective study of association between oral
candidiasis and bacterial pneumonia*

A.D.2020

Masato Nakajima

*Section of General Dentistry,
Department of General Dentistry, Fukuoka Dental College,
2-15-1 Tamura, Sawara-ku, Fukuoka 814-0193, Japan*

地域密着型病院で歯科訪問診療を行った
患者における口腔カンジダ症と細菌性肺炎との
関連性についての後方視的研究

2020 年

福岡歯科大学総合歯科学講座総合歯科学分野

中島 正人

福岡歯科大学総合歯科学講座訪問歯科センター

指導教員：森田 浩光 教授

福岡歯科大学口腔保健学講座口腔健康科学分野

指導教員：谷口 奈央 准教授

対 象 論 文

Association between oral candidiasis and bacterial pneumonia: a
retrospective study.

Nakajima M, Umezaki Y, Takeda S, Yamaguchi M, Suzuki N, Yoneda M,

Hirofuji T, Sekitani H, Yamashita Y, Morita H.

Oral Diseases. 26: 234-7, 2020

目 次

1. 要旨.....	1
2. 緒言.....	3
3. 対象と方法.....	5
4. 結果.....	13
5. 考察.....	19
6. 謝辞.....	24
7. 参考文献.....	25

1. 要 旨

口腔カンジダ症は、口腔内に常在する *Candida albicans* や *non-Candida albicans* *Candida* (NCAC) による日和見感染症の 1 つであり、有病・高齢者において、しばしば罹患することが報告されている。特に、地域包括ケアシステムの中核を担う地域密着型病院に入院している多くの患者は有病・高齢者であり、歯科訪問診療を依頼された患者にも口腔カンジダ症が多く発症していた。その際、口腔カンジダ症を有する患者の多くが誤嚥性肺炎等の細菌性肺炎を併発していたことが判明した。調査した過去の文献では、口腔カンジダ症と細菌性肺炎の関連性について明らかとなった報告は皆無であった。その後の文献調査により、両疾患の多くのリスク因子が共通している事実が明らかとなった。以上の予備調査から、細菌性肺炎は口腔カンジダ症のリスク因子になるのではないかと仮定し、この関係を明らかにすることを目的に、本研究を開始した。

調査対象者は、2014 年 5 月から 2016 年 10 月にかけて 2 年 6 ヶ月の間に地域密着型病院から歯科訪問診療を依頼された全患者（228 人：男性 105 人、女性 123 人）を対象とした。対象者の平均年齢は 81.3 歳（SD：11.1 歳）であった。研究デザインは後方視的研究とし、単変量解析および多重ロジスティック回帰分析を用いて統計解析を行った。対象者の年齢や性別、入院に至る主病名、口腔カンジダ症、細菌性肺炎、および既存の口腔カンジダ症危険因子を調査し、さらに口腔カンジダ症と細菌性肺炎を併発していた対象者の喀痰培養検査の結果も調査した。

調査の結果、口腔カンジダ症陽性者および非陽性者は、それぞれ 44 人と 184 人であった。多重ロジスティック回帰分析により、細菌性肺炎と口腔カンジダ症との間に統計学的に有意な関連性を認めた ($p < 0.001$ 、オッズ比 (OR) : 5.173、95%CI : 2.368-11.298)。また、口腔衛生不良 ($p = 0.001$ 、OR : 6.095、95%CI : 2.003-18.545) と重度口腔乾燥 ($p = 0.043$ 、OR : 2.507、95%CI : 1.031-6.098) にも口腔カンジダ症との間に統計学的に有意な関連性を認めた。糖尿病、血清アルブミン低値、要介護、吸入ステロイド薬常用、義歯装着者、摂食嚥下障害など、従来から報告されている口腔カンジダ症の危険因子との間には、本研究では統計学的に有意な差は認められなかった。

口腔カンジダ症と細菌性肺炎を併発していた 31 人のうち、喀痰培養検査を行った 24 人の検査結果にから全 15 種の細菌が分離され、 α -*Streptococcus* (α -溶血性レンサ球菌) 属、*Pseudomonas aeruginosa* (緑膿菌) および *Klebsiella pneumoniae* (肺炎桿菌) などの呼吸器病原体を含む口腔周囲常在菌が多く検出された。

以上のことから、地域密着型病院から歯科訪問診療を依頼された患者において、細菌性肺炎と口腔カンジダ症の間には有意な関連性があることが示唆された。

2. 緒 言

日本は世界の中で最長寿国であり、2016年には全人口の27%以上がいわゆる高齢者である65歳以上に達した¹。再発性の誤嚥性肺炎等の慢性疾患を有し、介護施設で療養している多くの有病・高齢者は、ときに疾患の悪化により、近隣の地域密着型病院での治療を余儀なくされる。

有病・高齢者は、*Streptococcus*（レンサ球菌）属、*Klebsiella pneumoniae*（肺炎桿菌）、*Pseudomonas aeruginosa*（緑膿菌）などの口腔内外に常在する呼吸器病原体による日和見感染症として誤嚥性肺炎を含む細菌性肺炎が発症することも報告されている²⁻⁴。

口腔カンジダ症は、口腔内に常在する *Candida albicans* や *non-Candida albicans* *Candida*（NCAC）による日和見感染症の1つであり、様々な全身疾患に加えて、免疫低下や、ステロイド剤の常用、抗菌薬の長期使用などの全身疾患やそれに対する治療、さらに口腔乾燥、義歯の不衛生などの口腔の諸問題によって引き起こされることが知られている⁵。また、低栄養や要介護（寝たきり）状態などの有病・高齢者は、しばしば口腔カンジダ症に罹患していることが報告されている^{6,7}。

口腔衛生不良は、細菌性肺炎および口腔カンジダ症の両方の重大なリスク因子であることが知られている^{3,6-14}。一方で、*Streptococcus pneumoniae*（肺炎球菌）、*K. pneumoniae*（肺炎桿菌）およびその他の細菌性肺炎の原因となる微生物が、*C. albicans* および NCAC とともに、咽頭および義歯に付着しているプラークから

検出されたとの報告もある^{13,14}。それゆえ、口腔カンジダ症と細菌性肺炎は、お互いに口腔・咽頭感染を源とする関連性の高い疾患である可能性が考えられたが、これらの臨床的關係は不明のままである。

福岡歯科大学医科歯科総合病院では、2014年から地域密着型病院への歯科訪問診療を開始した。訪問診療の際に、口腔カンジダ症を発症していた患者の多くが、細菌性肺炎を併発していたことを契機として、過去の文献報告を検索したところ、両疾患のリスク因子が共通していることが判明した。

上記の背景から、地域密着型病院から歯科訪問診療を依頼された患者において、口腔カンジダ症と細菌感染症との間に強い関連性があると仮定し、本研究を開始した。

3. 対 象 と 方 法

3-1. 研 究 倫 理

本研究は、学校法人福岡学園倫理審査委員会の承認を受け、遂行した（研究番号：370）。研究情報は事前に福岡歯科大学と福西会病院のホームページを用いて公開し、研究対象者およびその代諾者に研究参加の意思を上記ホームページ上で確認したが、拒否の申し出はなかった。

3-2. 研 究 デ ザ イ ン と 手 法

本研究は後方視的研究として、2014年5月1日から2016年10月31日までの2年6ヶ月を調査期間とした。調査対象者は、福岡歯科大学近隣の歯科診療部門を有しない地域密着型病院にて、歯科訪問診療を依頼された全患者（228人：男性105人、女性123人）とした。なお、除外した対象者はいなかった。対象者の平均年齢は81.3歳（SD:11.1）であった。入院に至る主病名、血清アルブミンの値、喀痰培養の結果など、各対象者の医療データは地域密着型病院の診療録から抽出した。

3-3. 口 腔 カ ン ジ ダ 症 の 診 断

口腔カンジダ症の検査には、視診検査と真菌培養検査を施行した。視診検査と真菌培養検査両方陽性と判断した場合は、口腔カンジダ症と診断した（陽性群）。視診検査では陽性と判断したが、真菌培養検査で陰性と判断した場合は、口腔カンジダ症陰性と診断した（非陽性群）。なお、視診検査にて陰性と判断した症例については、真菌培養検査は行わず、陰性と診断した（非陽性群）。

視診検査は、舌粘膜表面や口腔粘膜表面の白苔、灼熱感や口腔粘膜の痛み等の臨床症状、口腔粘膜の慢性炎症、および口内炎の徴候や症状を有する対象者を陽性と判断した¹⁵。

真菌培養検査は、カンジダ簡易培養キット(Stomastat[®]:デンツプライ・シロナ株式会社, 東京, 日本)を用いて判断した (Table 1)^{5,16,17}。色見本を参考とし、オレンジ色または黄色であった場合を陽性、赤色であった場合を陰性と判断した。なお、判定は担当した歯科医師と歯科衛生士とで行い、お互いの判定が異なる場合は、第三者の歯科医師の判定を加え、多数意見を採用した。

Stomastat[®]は *Lactobacillus* 属、*Streptococcus mutans* および *Escherichia coli* (大腸菌) などの細菌には非感受性だが、*C. albicans*、*Candida tropicalis*、*Candida krusei* 等の真菌には感受性を示すことが報告されている¹⁶。これは、培地に含まれているクロラムフェニコールが原核生物である細菌の 50S リボソームに結合し、ペプチジルトランスフェラーゼが阻害され、タンパク質合成を妨げられるため細菌の増殖が抑制されるためである¹⁷。さらに Stomastat[®]の *C. albicans* に対する感度は、口腔カンジダ症の他のカンジダ培養キットと比較して高いという報告も

ある¹⁶。視診検査と Stomastat[®]検査の両者に陽性を示した陽性群について、口腔カンジダ症とカンジダ関連疾患分類は Lehner による分類を用いた¹⁸ (Table 2)。

Table 1 Stomastat[®]による口腔カンジダ症の検査方法

A																	
B																	
C	<table border="1" data-bbox="606 1420 1107 1765"> <tr> <td>色</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td>赤色</td> <td>橙赤色</td> <td>黄色</td> </tr> <tr> <td>判別</td> <td>陰性 (-)</td> <td>疑陽性 (±)</td> <td>陽性 (+)</td> </tr> <tr> <td><i>Candida albicans</i> の菌数 (菌数/mL)</td> <td>検出限界 (約100)以下</td> <td>約7.0×10^3</td> <td>約7.0×10^5</td> </tr> </table>	色					赤色	橙赤色	黄色	判別	陰性 (-)	疑陽性 (±)	陽性 (+)	<i>Candida albicans</i> の菌数 (菌数/mL)	検出限界 (約100)以下	約 7.0×10^3	約 7.0×10^5
色																	
	赤色	橙赤色	黄色														
判別	陰性 (-)	疑陽性 (±)	陽性 (+)														
<i>Candida albicans</i> の菌数 (菌数/mL)	検出限界 (約100)以下	約 7.0×10^3	約 7.0×10^5														
<p>綿棒にて舌や頬粘膜、口蓋から検体を採取し、Stomastat[®]のボトル内に封入 (A)、37°Cで24時間、恒温器にて培養 (B)。培養後のアンプルの色を付属の色見本と比較して判定 (C) した。</p>																	

Stomastat[®]の説明書より抜粋

Table 2 口腔カンジダ症の分類¹⁵

分類	臨床所見
<p>A 急性偽膜性カンジダ症</p> <p>口腔粘膜に付着した、拭って除去できる白苔を有する病変である。白苔の周囲の粘膜が発赤している場合は疼痛を認めるが、発赤がない場合は疼痛の訴えに乏しい。</p>	
<p>B 急性萎縮性カンジダ症</p> <p>舌乳頭の萎縮や粘膜の発赤を特徴とし、自覚症状では口腔内、特に舌のヒリヒリした疼痛や灼熱感、味覚異常、口腔乾燥などが多い。</p>	
<p>C 慢性萎縮性カンジダ症</p> <p>自覚症状に乏しく、軽度の痛み（灼熱感やヒリヒリ）や違和感程度の場合が多い。また、咬合痛や接触痛は義歯不適合が原因の場合より軽度の場合が多い。</p>	
<p>D 慢性肥厚性カンジダ症</p> <p>周囲の粘膜が肥厚し固くなる病変で舌背粘膜や口角後方の頬粘膜に好発する。白色病変は粘膜に固着し、拭っても除去はできない。</p>	

口腔カンジダ症薬物療法の指針¹⁵より一部抜粋

Table 2 口腔カンジダ症の分類¹⁵ (つづき)

分類	臨床所見
E カンジダ関連疾患	
<p>a : 両側口角炎</p> <p>両側口角のびらん性疾患として診られる。片側性の場合もあり、再発を繰り返す場合はカンジダ症を疑う。</p>	
<p>b : 黒毛舌</p> <p>舌の糸状乳頭が角質増生により著しく延長し、舌に毛が生えたように見え黒色で着色された状態を黒毛舌という。</p>	
<p>c : 義歯性紅斑</p> <p>義歯床下粘膜に一致した粘膜の発赤が特徴である。</p>	
<p>d : 正中菱形舌炎</p> <p>舌背部正中後方 1/3 の部位に菱形、楕円形の乳頭のない赤い平滑な部分が存在する状態である。</p>	

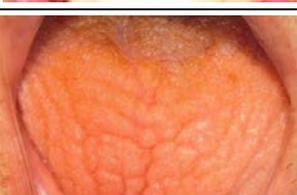
口腔カンジダ症薬物療法の指針¹⁵より一部抜粋

3-4. 口 腔 内 診 査

口腔乾燥の重症度は、口腔乾燥の臨床診断基準（柿木の分類）（0～3 の範囲）で判断した¹⁹。内訳としては、0～2（正常から少量の唾液あり）を非重症、3（乾いた舌）を重症として定義した（Table 3）。

口腔衛生状態の判定については、Oral Health Assessment Tool（OHAT）の口腔清掃（0～3 の範囲）を基準として判断した²⁰。内訳としては、0（口腔清掃状態良好、食渣、歯石、プラークなし）を良好。1～2（1～2 部位または多くの部位に食渣、歯石、プラーク、口臭あり）を不良と定義した。

Table 3 口腔乾燥の臨床診断基準（柿木の分類）¹⁹

判定	分類	臨床所見	口腔内写真
非 重 症	0度（正常）	1～3度の所見がなく、正常範囲と思われる	
	1度（軽度）	唾液の粘性が亢進している	
	2度（中程度）	唾液中に細かい泡が認められる	
重 症	3度（重度）	舌の上にほとんど唾液が見られず、乾いている	

柿木の分類¹⁹より一部抜粋

3-5. 統計解析

統計解析は、単変量解析および多重ロジスティック回帰分析を用いた。説明変数には、年齢、性別、細菌性肺炎、糖尿病、血清アルブミン低値、要介護、吸入ステロイド薬常用、口腔衛生不良、重度口腔乾燥、義歯装着者および摂食嚥下障害を選択した。なお、説明変数のそれぞれ定義については Table 4 に示す。また、変数の選択は、尤度比検定による変数増加法を用いた。すべての統計解析は、SPSS ソフトウェア (version 25 for Windows, IBM Statistics, NY, USA) を用いた。なお、有意水準は $p < 0.05$ とした。

Table 4 細菌性肺炎と口腔カンジダ症リスク因子の定義と判断について

変数	定義	判断
細菌性肺炎	有/無	細菌性肺炎や細菌由来の肺炎または誤嚥性肺炎と診断で受けた患者を有とした。
糖尿病	有/無	診療録にて病名の有無で判断した。
血清アルブミン低値	低値/正常	入院時の血清アルブミン値が3.5 g/dl 未満を低値とした。
要介護	要介護/非要介護	日常生活自立度で自立している非要介護とし、準寝たきりや寝たきりを要介護とした。
吸入ステロイド薬	常用/非常用	診療録にて判断した。
口腔衛生不良	不良/良好	OHAT で0を良好とし、それ以外を不良とした。
口腔乾燥	重症/非重症	柿木の分類で3度を重症とし、それ以外は非重症とした。
義歯装着者	使用中/それ以外	現在、義歯を使用している対象者を使用中とした。
摂食嚥下障害	有/無	診療録にて判断した。

4. 結 果

調査対象者の入院時に至る主病名を Table 5 に示す。なお、対象者の予後は転院または退院で、研究期間中に死亡者は存在しなかった。

228 人のうち、口腔カンジダ症陽性群は 44 人 (19.3%)、口腔カンジダ症非陽性群は 184 人 (80.3%) であった。その平均年齢は陽性群 83.0 歳 (SD:9.8)、非陽性群 82.9 歳 (SD:11.4) であった。なお、口腔カンジダ症の臨床的分類とカンジダ関連疾患をそれぞれ Table 6-1,2 に示す。

口腔カンジダ症の陽性群と非陽性群の間の各項目の症例数および単変量解析の結果を Table 7 に示す。

Table 5 入院に至る主病名

病名	n (人)
細菌性肺炎	51
骨折	20
脳血管障害	19
非定型肺炎	18
心不全	18
悪性腫瘍	18
イレウス	8
尿路感染症	7
腎不全	6
気管支炎	6
パーキンソン病	6
腸管感染症	5
心肺停止	4
虚血性心疾患	4
その他	38

Table 6-1 口腔カンジダ症の臨床的分類

	n (人)	割合 (%)
急性偽膜性カンジダ症	29	65.91
急性萎縮性カンジダ症	7	15.91
慢性萎縮性カンジダ症	8	18.18
慢性肥厚性カンジダ症	0	0.00

Table 6-2 口腔カンジダ関連疾患

	n (人)	割合 (%)
両側口角炎	11	25.00
黒毛舌	6	13.64
義歯性カンジダ	3	6.82
正中菱形舌炎	0	0.00

Table 7 基準項目と口腔カンジダ症の有無の分布

	陽性群 (n=44)	非陽性群 (n=184)	p 値
	n (人)	n (人)	
年齢 (SD)	83.0 (SD:9.8)	80.9 (SD:11.4)	0.21 ^a
性別 (男性/女性)	21/23	84/100	0.80 ^b
細菌性肺炎	31	47	0.00 ^b
糖尿病	4	29	0.26 ^b
血清アルブミン低値	37	115	0.06 ^b
要介護	18	50	0.70 ^b
吸入ステロイド薬常用	2	5	0.40 ^b
口腔清掃状態不良	40	99	0.00 ^b
重度口腔乾燥	16	16	0.00 ^b
義歯装着者	12	44	0.64 ^b
摂食嚥下障害	21	70	0.24 ^b

a : Mann-Whitney 検定 b : χ^2 検定

口腔カンジダ症の有無に影響する変数として、年齢、性別、細菌性肺炎、糖尿病、血清アルブミン低値、要介護、吸入ステロイド薬常用、口腔衛生不良、重度口腔乾燥、義歯装着者および摂食嚥下障害を選択した（モデル χ^2 検定で $p < 0.01$ ）。解析の結果、細菌性肺炎は口腔カンジダ症との間に統計学的に有意な関連性を認めた（ $p < 0.001$ 、OR : 5.173、95%CI : 2.368-11.298）。また、口腔衛生不良（ $p = 0.001$ 、OR : 6.095、95%CI : 2.003-18.545）および重度口腔乾燥（ $p = 0.043$ 、OR : 1.031、95%CI : 1.031-6.098）も統計学的に有意差を認めた（Table 8）。

このモデルの Hosmer-Lemeshow 検定結果は、 $p = 0.671$ で適合していることが示され、予測値と実測値の判別率の中率は 83.3%であった。

Table 8 口腔カンジダ症危険因子の多重ロジスティック回帰分析

	オッズ比	95% 信頼区間		P値
		下限	上限	
口腔衛生不良	6.095	2.003	18.545	0.001
細菌性肺炎	5.173	2.368	11.298	<0.001
重度口腔乾燥	2.507	1.031	6.098	0.043

年齢・性別で調整済み

口腔カンジダ症と細菌性肺炎を併発していた対象者 31 人のうち喀痰培養検査を行っていた 24 人の細菌結果を Table 9-1 に示す。全 15 種の細菌が検出された。細菌種としては、多い順から α -*Streptococcus* (α -溶血性レンサ球菌) 属 (n=20)、methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) (メチシリン耐性黄色ブドウ球菌) (n=8)、*Corynebacterium* 属 (n=7) と続いた。*P. aeruginosa* (緑膿菌) (n=4)、*Neisseria* 属 (n=2)、*Streptococcus agalactiae* (n=2)、*Serratia marcescens* (n=2)、*E. coli* (大腸菌) (n=2)、*K. pneumoniae* (肺炎桿菌) (n=2)、 γ -*Streptococcus* (γ -溶血性レンサ球菌) 属 (n=1)、*Staphylococcus epidermidis* (表皮ブドウ球菌) (n=1)、*Klebsiella oxytoca* (n=1)、*Hemophilus influenzae* (n=1)、*Stenotrophomonas maltophilia* (n=1) および *Pseudomonas* 属 (n=1) であった。1 人の患者から検出された細菌種の数による分類を Table 9-2 に示す。3 菌種以上が検出された症例は 11 人であった。2 菌種と単一菌種が検出された症例数はそれぞれ 6 人と 9 人であった。

Table 9-1 口腔カンジダ症と細菌性肺炎を併発していた対象者から喀痰種
の数による分類培養により検出された細菌種

細菌の種類	n (人)
α - <i>Streptococcus</i> (α -溶血性レンサ球菌) 属	20
methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA) (メチシリン耐性黄色ブドウ球菌)	8
<i>Corynebacterium</i> 属	7
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (緑膿菌)	4
<i>Neisseria</i> 属	2
<i>Streptococcus agalactiae</i>	2
<i>Serratia marcescens</i>	2
<i>Escherichia coli</i> (大腸菌)	2
<i>Klebsiella pneumoniae</i> (肺炎桿菌)	2
γ - <i>Streptococcus</i> (γ -溶血性レンサ球菌) 属	1
<i>Staphylococcus epidermidis</i> (表皮ブドウ球菌)	1
<i>Klebsiella oxytoca</i>	1
<i>Haemophilus influenzae</i>	1
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	1
<i>Pseudomonas</i> 属	1

Table 9-2 1人の患者から検出された細菌種の数による分類

検出された細菌数	n (人)
>3	11
2	6
1	7
合計	24

5. 考 察

上記の結果から、多重ロジスティック回帰分析により細菌性肺炎は、口腔衛生不良および重度の口腔乾燥とともに口腔カンジダ症に統計学的に有意な関連性を示すことが明らかとなった。なお、本研究により上記の事実が明らかとなった理由として、

1) 調査対象者のほとんどが、肺炎や骨折などの老人性疾患にて地域密着型病院に入院中の有病・高齢者であり、2) 特に細菌性肺炎を発症している患者が多く含まれていた (228 人中 79 人 (34.6%))。3) ほとんどの歯科紹介患者は口腔清掃が困難な状態であった、ことが考えられた。

これまでの口腔カンジダ症についての研究は、介護施設や慢性期病院で療養中の高齢者を対象とした調査がほとんどであった。本研究は急性期病院入院中患者における口腔カンジダ症と細菌性肺炎を含む様々な因子を比較したもので、我々の知る限りでは最初の報告である。

Table 10 は口腔カンジダ症と細菌性肺炎に共通する危険因子の文献報告をまとめた。興味深いことに、口腔カンジダ症と細菌性肺炎の両方の危険因子は非常に類似している。特に共通する点として、年齢 (65 歳以上)、糖尿病、義歯装着者、口腔乾燥、口腔衛生不良、摂食嚥下障害、低栄養、および要介護者が挙げられる。

口腔衛生不良、義歯の清掃状態および口腔乾燥は、口腔カンジダ症と誤嚥性肺炎を含む細菌性肺炎の両方の重大な危険因子として知られている^{3,7,9,10,14,21}。また、これまでの様々な研究において、専門的口腔ケアが *C. albicans* と誤嚥性肺

炎の病原体細菌の数を減少させる結果が報告されている^{6,8,22}。歯科医師と歯科衛生士による専門的口腔ケアにより、長期介護施設入居者の義歯性紅斑、舌炎の重症度や、義歯付着真菌数が改善されたこと⁸、さらに、専門的口腔ケアは口腔咽頭の *Streptococcus* (レンサ球菌) 属の数を有意に減少させた上に、*Staphylococcus* (ブドウ球菌) 属、*Pseudomonas* 属、black-pigmented *Bacteroides* species (黒色色素産生細菌) と *C. albicans* についても減少傾向を示したことなどである⁶。以上の報告を我々の結果を比較すると、私の結果は、過去の研究結果に矛盾していない妥当な結果であることが考えられた。専門的口腔ケアにより口腔内を清潔で湿潤な状態に保つことが重要であり、専門的口腔ケアによって口腔カンジダ症および細菌性肺炎の両方の予防に寄与しうることが示唆された。

一方、基礎研究では、*C. albicans* は、細菌性肺炎の起炎菌となる *K. pneumoniae* (肺炎桿菌) のような嫌気性細菌とともにバイオフィルムを形成し、細菌の増殖を助長すること²³、また別の細菌性肺炎の原因菌である *P. aeruginosa* (緑膿菌) と *C. albicans* をマウスに共感染されると、いずれか1種のみを感染された時よりも有意に高い死亡率を示したという結果が報告されている²⁴。

臨床研究においても、*C. albicans* と *P. aeruginosa* (緑膿菌) の両方の存在の可能性が示されたこと、*C. albicans* と *P. aeruginosa* (緑膿菌) は通常、慢性肺感染症や皮膚感染症時のカテーテルから分離されたこと²⁵、さらに、*C. albicans*、*P. aeruginosa* (緑膿菌)、*Pseudomonas* 属およびその他の細菌性肺炎を惹起する病原体は、要介護(例えば寝たきり)や残存歯の少ない高齢者から有意に多く検出されたことが報告されている¹³。これらの呼吸器系病原体や *C. albicans* は、自立した高齢者が使用した義歯に付着したプラークからも検出された¹⁴。以上の事

実は、*C. albicans* が、義歯の清掃状態を含めて口腔衛生状態不良の高齢者の口腔内で、細菌性肺炎を引き起こす病原体とともにバイオフィーム形成することを示唆している。バイオフィームは抗菌薬や消毒薬の効果を減弱するなど治療を妨げる可能性が考えられることから、両者の発症および増悪予防のために口腔ケアの機械的清掃にて口腔内清掃状態を維持することが不可欠であると考えられた。

1997年から2016年にかけて、世界規模で行われた SENTRY 抗真菌サーベイランスプログラムにより、分離される *C. albicans* の減少と NCAC (*Candida glabrata* と *Candida parapsilosis*) の増加が報告された²⁶。口腔カンジダ症の起炎菌として鹿児島大学においても *C. glabrata* が 2006-2007 年の調査時より 2012-2013 年で増加しており²⁷、またドイツのベルリンにあるシャリテ大学での研究でも 2006 年と 2011 年との間で *C. glabrata* が増加を示したことを報告している²⁸。さらに、義歯性口内炎の患者では *C. albicans* 単独よりも *C. albicans* と *C. glabrata* の両者が分離されるケースが多かった²⁷。本研究では、カンジダの種類についての調査は行わなかったが、NCAC が存在していた可能性が考えられたことから、今後の研究では、NCAC の分離を試み、NCAC と細菌性肺炎の関係を調査する必要があることが示唆された。さらに、喀痰検査においても単独の細菌が検出された患者よりも複数の細菌が検出された患者が多かったことから、カンジダ属 (*C. albicans* および NCAC) と複数の細菌との相互作用も考えられることから、さらなる研究が必要であると考えられた。

結論として、地域密着型病院から歯科訪問診療を依頼された患者において、口腔カンジダ症と細菌性肺炎の間には強い統計学的に有意な関連があることを明

らかにした。両者の危険因子については、特に口腔清掃状態不良を含めて多くの類似点がある。したがって、高齢者における口腔カンジダ症および細菌性肺炎の予防には、カンジダ属と呼吸器系病原体によって形成されるであろうバイオフィルムを機械的に除去することにより、口腔内清掃状態を維持することが不可欠であると考えられた。

Table 10 口腔カンジダ症および細菌性肺炎リスク因子の比較

共通因子	口腔カンジダ症	細菌性肺炎
年齢（65歳以上）	Patil <i>et al</i> ⁵ , Hertel <i>et al</i> ²⁸ , Weerasuriya and Snape ²⁹ .	Marik and Kaplan ⁴ , Sellars <i>et al</i> ¹² , Knol <i>et al</i> ³⁰ , Kwon <i>et al</i> ³¹ , van der Maarel-Wierink <i>et al</i> ^{22,32} , Walter <i>et al</i> ³³ .
男性	なし	Hayashi <i>et al</i> ² , Knol <i>et al</i> ³⁰ , Kwon <i>et al</i> ³¹ , van der Maarel-Wierink <i>et al</i> ^{22,32} , Walter <i>et al</i> ³³ , Aslanyan <i>et al</i> ³⁴ , Hennessy <i>et al</i> ³⁵ , Morimoto <i>et al</i> ³⁶ , Sund-Levander <i>et al</i> ³⁷ , Skull <i>et al</i> ³⁸ , Takahashi <i>et al</i> ³⁹ , Wada <i>et al</i> ⁴⁰ .
糖尿病	Patil <i>et al</i> ⁵ , Martins <i>et al</i> ⁴¹ .	Kwon <i>et al</i> ³¹ , van der Maarel-Wierink <i>et al</i> ^{22,32} , Aslanyan <i>et al</i> ³⁴ , Morimoto <i>et al</i> ³⁶ , Skull <i>et al</i> ³⁸ , Takahashi <i>et al</i> ³⁹ , Jackson <i>et al</i> ⁴² .
義歯装着者	Patil <i>et al</i> ⁵ , Budtz-Jørgensen <i>et al</i> ^{8,9} , Sumi <i>et al</i> ¹⁴ , Hertel <i>et al</i> ²⁸ .	Sellars <i>et al</i> ¹² , Sumi <i>et al</i> ¹⁴ .
口腔乾燥	Patil <i>et al</i> ⁵ , Poisson <i>et al</i> ¹⁰ , Scully <i>et al</i> ⁴³ , Turner and Ship ⁴⁴ .	Huang <i>et al</i> ³ .
口腔衛生不良	Gluati and Nobile ⁴⁵ , Miller ⁴⁶ , Patil <i>et al</i> ⁵ .	Quagliariello <i>et al</i> ¹¹ , Sellars <i>et al</i> ¹² .
摂食嚥下障害	Poisson <i>et al</i> ¹⁰ .	Marik and Kaplan ⁴ , Quagliariello <i>et al</i> ¹¹ , Sellars <i>et al</i> ¹² , Kwon <i>et al</i> ³¹ , van der Maarel-Wierink <i>et al</i> ^{22,32} , Walter <i>et al</i> ³³ , Hennessy <i>et al</i> ³⁵ , Masiero <i>et al</i> ⁴⁷ , Skull <i>et al</i> ³⁸ , Langmore <i>et al</i> ⁴⁸ .
低栄養	Patil <i>et al</i> ⁵ , Paillaud <i>et al</i> ⁷ , Poisson <i>et al</i> ¹⁰ .	Sellars <i>et al</i> ¹² , van der Maarel-Wierink <i>et al</i> ^{22,32} , Hennessy <i>et al</i> ³⁵ , Jackson <i>et al</i> ⁴² , Langmore <i>et al</i> ⁴⁸ , Rothan-Tondeur <i>et al</i> ⁴⁹ , Vergia <i>et al</i> ⁵⁰ .
要介護	Senpuku <i>et al</i> ¹³ .	Hayashi <i>et al</i> ² , Senpuku <i>et al</i> ¹³ .
ステロイド常用	Miller ⁴⁶ , Hertel <i>et al</i> ²⁸ .	なし

6. 謝 辞

本研究の発案及び直接御指導を仰ぎました森田 浩光教授（福岡歯科大学総合歯科学講座訪問歯科センター）、統計解析および論文作成の御指導を仰ぎました梅崎 陽二郎講師（福岡歯科大学総合歯科学講座高齢者歯科学分野）、呼吸器疾患についての御指導を仰ぎました竹田 悟志講師（福岡大学筑紫病院呼吸器内科）、データ収集を協力していただきました山口 真広助教（福岡歯科大学総合歯科学講座高齢者歯科学分野）、さらに、論文作成及び細菌学的な御指導を仰ぎました谷口 奈央准教授（福岡歯科大学口腔保健学講座口腔健康科学分野）、米田 雅裕教授（福岡歯科大学総合歯科学講座総合歯科分野）、廣藤 卓雄教授（福岡歯科大学総合歯科学講座総合歯科分野）の諸先生に深く感謝致します。

また、本研究のデータ収集に御協力いただきました特定医療法人福西会福西会病院の関谷 弘子看護部長（特定医療法人福西会福西会病院）、論文についての貴重な御意見を賜りました山下 裕一病院長（特定医療法人福西会福西会病院）に深感謝いたします。

最後に、福岡歯科大学総合歯科学講座総合歯科学分野、訪問歯科センター、高齢者歯科学分野及び特定医療法人福西会福西会病院の皆様に心より感謝致します。

7. 参 考 文 献

1. Japan Ministry of Health, Labour and Welfare (2017). Chapter 1 Population, Handbook of Health and Welfare Statistics 2017.
<https://www.mhlw.go.jp/english/database/db-hh/1-1.html>
2. Hayashi M, Iwasaki T, Yamazaki Y, Takayasu H, Tateno H, Tazawa S, Tateno H, Tazawa S, Kato E, Wakabayashi A, Yamaguchi F, Tsuchiya Y, Yamashita J, Takeda N, Matsukura S, Kokubu F (2014). Clinical features and outcomes of aspiration pneumonia compared with non-aspiration pneumonia: A retrospective cohort study. *J Infect Chemother*, 20: 436-442.
3. Huang S, Chiou C, Liu H (2017). Risk factors of aspiration pneumonia related to improper oral hygiene behavior in community dysphagia persons with nasogastric tube feeding. *J Dent Sci*, 12: 375-381.
4. Marik PE, Kaplan D (2003). Aspiration pneumonia and dysphagia in the elderly. *Chest*, 124: 328-336.
5. Patil S, Rao RS, Majumdar B, Anil S (2015). Clinical appearance of oral candida infection and therapeutic strategies. *Front Microbiol*, 6: 1391.
6. Ishikawa A, Yoneyama T, Hirota K, Miyake Y, Miyake K (2008). Professional oral health care reduces the number of oropharyngeal bacteria. *J Dent Res*, 87: 594-598.
7. Paillaud E, Merlier I, Dupeyron C, Scherman E, Pupon J, Bories P (2004). Oral candidiasis and nutritional deficiencies in elderly hospitalized patients. *Br J Nutr*, 92: 861-867.
8. Budtz-Jørgensen E, Mojon E, Rentsch A, Deslauriers N (2000). Effects of an oral health program on the occurrence of oral candidosis in a long-term care facility. *Community Dent Oral Epidemiol*, 28: 141-149.
9. Budtz-Jørgensen E, Mojon P, Banon-Clément JM, Baehni P (1996). Oral candidosis in long-term hospital care: comparison of edentulous and dentate subjects. *Oral Dis*, 2: 285-290.
10. Poisson P, Laffond T, Campos S, Dupuis V, Bourdel-Marchasson I (2014). Relationships between oral health, dysphagia and undernutrition in hospitalised elderly patients. *Gerodontology*, 33: 161-168.

11. Quagliarello V, Ginter S, Han L, Van Ness P, Allore H, Tinetti M (2005) Modifiable risk factors for nursing home-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis*, 40: 1–6.
12. Sellars C, Bowie L, Bagg J, Sweeney MP, Miller H, Tilston J, Langhorne P, Stott DJ (2007) Risk factors for chest infection in acute stroke: A prospective cohort study. *Stroke*, 38: 2284–2291.
13. Senpuku H, Sogame A, Inoshita E, Tsuha Y, Miyazaki H (2003). Systemic diseases in association with microbial species in oral biofilm from elderly requiring care. *Gerodontology*, 49: 301-309.
14. Sumi Y, Miura H, Sunakawa M, Michiwaki Y, Sakagami N (2002). Colonization of denture plaque by respiratory pathogens in dependent elderly. *Gerodontology*, 19: 25-29.
15. 日本歯科薬物療法学会：口腔カンジダ症薬物療法の指針 第1版. 医歯薬出版株式会社.東京. 2016
16. Nikawa H, Iwanaga H, Hamada T (1992). An in vitro evaluation of simplified quantitative diagnostic aids for detection of *Candida albicans*. *J Prosthet Dent*, 68: 629-633.
17. 浜田 泰三, 他：義歯性口内炎診断用簡易培地. 補綴誌 26:131.1982
18. Lehner T (1967). Oral Candidosis. *Dent Pract*, 91:209-216.
19. Kakinoki Y, Nishihara T, Arita M, Shibuya K, Ishikawa M (2004). Usefulness of new wetness tester for diagnosis of dry mouth in disabled patients. *Gerodontology*, 21: 229-231.
20. Chalmers JM, King PL, Spencer AJ, Wright FA, Carter KD (2005). The oral health assessment tool - Validity and reliability. *Aust Dent J*, 50: 191-199.
21. Ogasawara T, Andou N, Kawase S, Kawase Y, Matsuo K, Ozaki Y, Kakinoki Y (2008). Potential factors responsible for dryness of the dorsum of the tongue in elderly requiring care. *Gerodontology*, 25: 217-221.
22. van der Maarel-Wierink CD, Vanobbergen JN, Bronkhorst EM, Schols JM, de Baat C (2013) Oral health care and aspiration pneumonia in frail older people: a systematic literature review. *Gerodontology*, 30: 3-9.

23. Fox EP, Cowley ES, Nobile C, Hartooni N, Newman DK, Johnson AD (2014). Anaerobic bacteria grow within *Candida albicans* biofilms and induce biofilm formation in suspension cultures. *Curr Biol*, 24: 2411-2416.
24. Neely AN, Law EJ, Holder IA (1986). Increased susceptibility to lethal *Candida* infections in burned mice preinfected with *Pseudomonas aeruginosa* or pretreated with proteolytic enzymes. *Infect Immun*, 52: 200-204.
25. Linsay AK, Hogan DA (2014). *Candida albicans*: molecular interactions with *Pseudomonas aeruginosa* and *Staphylococcus aureus*. *Fungal Biol Rev*, 28: 85-96.
26. Pfaller MA, Diekema DJ, Turnidge JD, Castanheira M, Jones RN (2019). Twenty years of the SENTRY antifungal surveillance program: results for *Candida* species from 1997-2016. *OFID*, 6: (Supple 1) S79.
27. Kamikawa Y, Mori Y, Nagayama T, Fujisaki J, Hirabayashi D, Sakamoto R, Hamada T, Sugihara K (2014). Frequency of clinically isolated strains of oral *Candida* species at Kagoshima University Hospital, Japan, and their susceptibility to antifungal drugs in 2006-2007 and 2012-2013. *BMC Oral Health*, 14: 14.
28. Hertel M, Schmidt-Westhausen AM, Strietzel F (2016). Local, systemic, demographic, and health-related factors influencing pathogenic yeast spectrum and antifungal drug administration frequency in oral candidiasis: a retrospective study. *Clin Oral Invest*, 20: 1477-1486.
29. Weerasuriya N, Snape J (2008). Oesophageal candidiasis in elderly patients: risk factors, prevention and management. *Drug Aging*, 25: 119-130.
30. Knol W, van Marum RJ, Jansen PA, Souverein PC, Schobben AF, Egberts AC (2008). Antipsychotic drug use and risk of pneumonia in elderly people. *J Am Geriatr Soc*, 56: 661-666.
31. Kwon HM, Jeong SW, Lee SH, Yoon BW. (2006) The pneumonia score: A simple grading scale for prediction of pneumonia after acute stroke. *Am J Infect Control*, 34: 64-68.
32. van der Maarel-Wierink CD, Vanobbergen JN, Bronkhorst EM, Schols JM, de Baat C (2011) Risk factors for aspiration pneumonia in frail older people: A systematic literature review. *Am J Med Dir Assoc*, 12: 344-354.

33. Walter U, Knoblich R, Steinhagen V, Donat M, Benecke R, Kloth A (2007) Predictors of pneumonia in acute stroke patients admitted to a neurological intensive care unit. *J Neurol*, 254: 1323–1329.
34. Aslanyan S, Weir CJ, Diener HC, Kaste M, Lees KR (2004) Pneumonia and urinary tract infection after acute ischaemic stroke: A tertiary analysis of the GAIN International trial. *Eur J Neurol*, 11: 49–53.
35. Hennessy S, Bilker WB, Leonard CE, Chittams J, Palumbo CM, Karlawish JH, Yang YX, Lautenbach E, Baine WB, Metlay JP (2007) Observed association between antidepressant use and pneumonia risk was confounded by comorbidity measures. *J Clin Epidemiol*, 60: 911–918.
36. Morimoto S, Okaishi K, Onishi M, Katsuya T, Yang J, Okuro M, Sakurai S, Onishi T, Ogiwara T (2002) Deletion allele of the angiotensin-converting enzyme gene as a risk factor for pneumonia in elderly patients. *Am J Med*, 112: 89–94.
37. Sund-Levander M, Ortqvist A, Grodzinsky E, Klefsgård O, Wahlen LK (2003) Morbidity, mortality and clinical presentation of nursing home-acquired pneumonia in a Swedish population. *Scand J Infect Dis*, 35: 306–310.
38. Skull SA, Andrews RM, Byrnes GB, Campbell DA, Kelly HA, Brown GV, Nolan TM (2009) Hospitalized community-acquired pneumonia in the elderly: An Australian case-cohort study. *Epidemiol Infect*, 137: 194–202.
39. Takahashi T, Morimoto S, Okaishi K, Kanda T, Nakahashi T, Okuro M, Murai H, Nishimura Y, Iwai K, Matsumoto M (2005) Reduction of pneumonia risk by an angiotensin I-converting enzyme inhibitor in elderly Japanese inpatients according to insertion/deletion polymorphism of the angiotensin I-converting enzyme gene. *Am J Hypertens*, 18: 1353–1359.
40. Wada H, Nakajoh K, Satoh-Nakagawa T, Suzuki T, Ohru T, Arai H, Sasaki H (2001) Risk factors of aspiration pneumonia in Alzheimer's disease patients. *Gerontology*, 47: 271-276.
41. Martins N, Ferreira IC, Barros L, Silva S, Henriques M (2014). Candidiasis: predisposing factors, prevention, diagnosis and alternative treatment. *Mycopathologia*, 177: 223-240.

42. Jackson ML, Nelson JC, Jackson LA. (2009) Risk factors for communityacquired pneumonia in immunocompetent seniors. *J Am Geriatr Soc*, 57: 882–888.
43. Scully C, El-Kabir M, Samaranayake LP (1994). *Candida* and oral candidosis: a review. *Crit Rev Oral Biol Med*, 5: 125-157.
44. Turner MD, Ship JA (2007). Dry mouth and its effect on the oral health of elderly people. *J Am Dent Assoc*, 138(Suppl.): 15S-20S.
45. Gluati M, Nobile CJ (2016). *Candida albicans* biofilms: development, regulation, and molecular mechanisms. *Microbes Infect*, 18: 310-321.
46. Miller DJ (2002). Diagnosis and management of *Candida* and other fungal infections of the head and neck. *Curr Infect Dis Rep*, 4: 194-200.
47. Masiero S, Pierobon R, Previato C, Gomiero E. (2008) Pneumonia in stroke patients with oropharyngeal dysphagia: A six-month follow-up study. *Neurol Sci*, 29: 139–145.
48. Langmore SE, Skarupski KA, Park PS, Fries BE (2002) Predictors of aspiration pneumonia in nursing home residents. *Dysphagia*, 17: 298-307.
49. Rothan-Tondeur M, Meaume S, Girard L, Weill-Engerer S, Lancien E, Abdelmalak S, Rufat P, Le Blanche AF (2003) Risk factors for nosocomial pneumonia in a geriatric hospital: A control-case one-center study. *J Am Geriatr Soc*, 51: 997–1001.
50. Vergia EN, Brennen C, Wagener M, Murder RR (2001) Pneumonia in long-term care: A prospective case-control study of risk factors and impact on survival. *Arch Intern Med*, 161: 2378-2381.