

学位論文審査の結果及び最終試験の結果の要旨

学位申請者氏名	朝比奈 滉直	
学位論文名	経管栄養の要介護高齢者の口蓋細菌叢に与える剥離上皮膜の影響 (Impact of the membranous substances for palatal microbiota of Japanese older people with tube feeding in nursing care)	
論文審査委員	主査：	松本歯科大学 准教授 正村 正仁
	副査：	松本歯科大学 教授 吉成 伸夫
	副査：	松本歯科大学 教授 村上 聡
	副査：	
	副査：	
	副査：	
最終試験	実施年月日	2021 年 12 月 14 日
	試験方法	□答 ・ 筆答

学位論文の要旨

【目的】

経管栄養患者の口蓋粘膜には剥離上皮膜がみられることがあり、剥離上皮膜除去時の出血や、喉咽頭への落下による気道閉塞などがリスクとして報告されている。さらに剥離上皮膜形成者に有意に発熱が認められ、経管栄養と肺炎に関連があることから、発熱原因として、除去時の出血部位からの局所感染や、咽頭・喉頭に落下した剥離上皮膜を介する口蓋粘膜細菌の呼吸器感染が考えられる。しかし、剥離上皮膜が認められる経管栄養者の口蓋細菌は、明らかにされておらず、細菌学的為害性は不明である。そこで今回、次世代シーケンス 16s rRNA メタゲノム解析にて口蓋細菌叢を検索するとともに、経管栄養者の口蓋細菌叢に関連する因子について検討した。さらに剥離上皮膜の有無で口蓋細菌を比較検討した。

【対象者および方法】

2017 年 5 月から 2019 年 5 月までの間、対象施設にて入院・入所中であった 19 名が対象となった。対象者は経管栄養を必要とする 65 歳以上の要介護高齢者かつ、柿木の臨床診断基準で 1 度以上の口腔乾燥がみられるものとした。患者特性は看護記録と口腔内診査から調査した。口蓋に膜状物質が認められた場合には、それを標本にし、顕微鏡にて角質変性物が認められた場合、剥離上皮膜と診断とした。細菌検出は、口蓋をスワブで擦過し、得られたサンプルから DNA を抽出し、PCR で増幅した後、口腔常在微生物叢解析センターに送り、細菌の検出および細菌叢解析を依頼した。

分析方法として、経管栄養者の口蓋粘膜におけるサンプル間の細菌叢の類似性は、Weighted UniFrac 距離を用いた主座標分析にて細菌叢の類似度関係を視覚化し検討した。細菌叢に関連する要因は、第 1 主座標得点を目的変数に、患者特性を説明変数として相関比を算出し、検討した。また Mann-Whitney の U 検定を用いて、剥離上皮膜の有無において、 α 多様性を表す Shannon 指数と Simpson 指数の比較と細菌種の検出率の比較、酸素要求性別細菌種の検出率の比較を行った。

【結果】

11 名の患者が剥離上皮膜を有していた。口蓋細菌叢に関連する要因探索として相関比の算出、相関行列を作成したところ、「剥離上皮膜」と「性別」が独立した要因として抽出された。細菌叢の類似度を示す散布図は、剥離上皮膜なし群が原点から第 2 象限に集積し、剥離上皮膜あり群が全体的に広く分布し、一部なし群と重なるといった様相を示した。 α 多様性、酸素要求性の比較では剥離上皮膜の有無で有意差はなかった。

(様式第 13 号)

検出された細菌種は 260 菌種であった。そのうち平均検出率が 0.1%以上の細菌を剥離上皮膜の有無にて比較したところ、*Streptococcus agalactiae*, *Fusobacterium nucleatum subsp.vincentii*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Dialister micraerophilus* が剥離上皮膜あり群で有意に多く検出された。

【考察】

本研究により経管栄養者の口蓋細菌叢に最も関連する要因は剥離上皮膜であることが分かった。剥離上皮膜は強乾燥した口腔内に形成されるため、そのような口腔環境が口蓋細菌叢に関連したと考えられた。散布図によると、剥離上皮膜なし群の細菌叢は集積し、あり群は広く分布しているが、一部、なし群と重なっていた。これは、剥離上皮膜なし群の細菌叢が、口腔乾燥の悪化に伴い、移行的に剥離上皮膜あり群の細菌叢に変化していくと捉えることができた。α多様性、酸素要求性の比較では有意差はなかった。以上より、剥離上皮膜の存在は細菌叢全体を変化させるのではなく、一部細菌の比率を変化させるものと判断できた。

S. agalactiae と *H. parainfluenzae* は、剥離上皮膜あり群で有意に高い検出率を示した。これらの細菌種は肺炎と関連しており、また、剥離上皮膜と発熱は関連するとの報告があることから、剥離上皮膜を介した *S. agalactiae*, *H. parainfluenzae* の呼吸器感染による発熱への関与が疑われ、経管栄養の要介護高齢者の健康への悪影響が危惧される。

【結論】

経管栄養の要介護高齢者の口蓋細菌叢に最も関連するものは、剥離上皮膜であり、剥離上皮膜が形成される異常口腔乾燥状態が、肺炎と関連する細菌種を有意に多く検出させることが明らかとなった。よって、剥離上皮膜形成は要介護高齢者の健康を損なう可能性が考えられ、剥離上皮膜の形成予防や粘膜清拭が重要であることが示唆された。

学位論文審査結果の要旨

経管栄養患者の口蓋粘膜には剥離上皮膜がみられることがある。しかし、剥離上皮膜が存在する経管栄養者の口腔粘膜における、う蝕原因菌、歯周疾患関連菌、全身へ影響する細菌の存在については明らかにされておらず、細菌学的為害性は不明である。本研究は、この点に着目し、学位論文名ともなっている「経管栄養の要介護高齢者の口蓋細菌叢に与える剥離上皮膜の影響」を明らかにする事を最大の目的として行われた。

そして、その結果として、経管栄養の要介護高齢者の口蓋細菌叢に最も関連する因子は、剥離上皮膜の存在であり、加えて、剥離上皮膜が存在する経管栄養者では、*Streptococcus agalactiae*, *Fusobacterium nucleatum subsp. vincentii*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Dialister micraerophilus* が有意に多く検出される事を明らかにしている。この新たな知見には、経管栄養要介護高齢者の介護方法、介護時の注意点などに関する重要な示唆が含まれている。また現在、高齢者医療や介護の現場で大きな問題となっている誤嚥性肺炎の予防・防止にも関連するものである事から、臨床的にも大変価値あるものと言える。

以上より、本論文は博士（歯学）の学位論文として十分な内容を有するものと判断した。

最終試験結果の要旨

学位論文の内容に関する質疑に加えて、以下の試験を口頭にて行った。

1. 保湿剤の有用性について
2. 調査対象者除外基準の妥当性について
3. 剥離上皮膜の形成について
4. 「影響」という用語の定義について
5. 誤嚥性肺炎の予防・防止について
6. 経管栄養要介護高齢者の口腔管理について

以上の質問に対して適切な回答が得られた事から、学位申請者は博士（歯学）として足りうる学力・見識を有しているものと判断し、最終試験を合格と判定した。

判定結果

合格

・ 不合格

備考

- 1 学位論文名が外国語で表示されている場合には、日本語訳を（ ）を付して記入すること。
- 2 学位論文名が日本語で表示されている場合には、英語訳を（ ）を付して記入すること。
- 3 論文審査委員名の前に、所属機関・職名を記入すること。