

Title	口腔ケアによる誤嚥性肺炎予防
Author(s)	奥田, 克爾; 君塚, 隆太; 阿部, 修; 加藤, 哲男; 石原, 和幸; 西條, みのり
Journal	歯科学報, 105(2): 129-137
URL	http://hdl.handle.net/10130/182
Right	

口腔ケアによる誤嚥性肺炎予防

奥田克爾¹⁾ 君塚隆太¹⁾ 阿部 修¹⁾
加藤哲男¹⁾ 石原和幸¹⁾ 西條みのり²⁾

はじめに

誤嚥性肺炎 (aspiration pneumonia) の起因微生物は、口腔・咽頭に潜伏している。誤嚥性肺炎は、老人を中心としていることからいわゆる老人性肺炎といわれる重篤な感染症であり、死亡率の高い感染症である。誤嚥性肺炎が治癒したとしても Activities of daily living (ADL) 低下がみられる。誤嚥性肺炎の原因となる不顕性誤嚥 (silent aspiration) の多くは、嚥下反射と咳反射の低下に伴って生じ、特に脳血管障害の見られる高齢者に多い。そのような高齢者の口腔内には、デンタルプラーク (義歯使用者のデンチャープラークを含む) だけでなく、歯周ポケット内、舌背、頬、咽頭、粘膜などにさまざまな微生物がバイオフィーム (biofilm) を形成して持続感染している。それらのバイオフィーム形成細菌や細菌が付着した剥離細胞は、唾液に混入して誤嚥されると下気道に流入してしまう。

誤嚥性肺炎予防の第一は、脳血管障害などで、ADL を低下させないことである。睡眠中には不顕性誤嚥が起きている。誤嚥させないようにすることも大切である。また、唾液に混入する細菌数を減らすことも肝心となる。

本解説は、2004年、9月に米国ニューヨーク州立大学バッファロー校で開催された最新歯周病学 歯

周病と全身疾患シンポジウム における Involvement of Periodontopathic Anaerobes in Aspiration Pneumonia 講演内容を中心としたものである。本解説は、Journal of Periodontology, Vol. 75, 2005 に掲載されるものに図表を追加したものである。

1. 老人に多発する誤嚥性肺炎

高齢者、特に要介護高齢者は、誤嚥性肺炎ハイリスクグループである¹⁻⁵⁾。したがって老人の健康を著しく低下させたり、死亡原因となることから大きな問題となっている。Alzheimer や脳血管障害のある要介護高齢者の誤嚥性肺炎の発症及び死亡率は、極めて高い⁶⁻⁹⁾。誤嚥性肺炎の原因は、口腔内に潜伏する嫌気性細菌を中心とした混合感染である²⁻⁴⁾。また、誤嚥性肺炎の症状や死亡率は、高齢者の健康状態によって異なる。口腔内に潜伏した、いわゆる持続感染している微生物が上気道から下気道に持ち込まれることが原因となって発症する。死亡率が高いだけでなく、回復しても ADL の低下は避けられない。

近年、誤嚥性肺炎は外科手術を受ける患者での罹患率および死亡率が高いことからその予防が重要なことが叫ばれるようになってきた。特に ICU における患者では誤嚥性肺炎がハイリスクでその予防が強調されている人工呼吸器関連性肺炎 (ventilator-

キーワード：口腔ケア，誤嚥性肺炎，バイオフィーム，口腔清掃
東京歯科大学微生物・口腔科学研究センター¹⁾，東京歯科大学歯科麻酔学講座²⁾
(2005年2月3日受付)
(2005年2月17日受理)

別刷請求先：〒261 8502 千葉県美浜区真砂1-2-2
東京歯科大学微生物学講座 奥田克爾

Katsuji OKUDA¹⁾, Ryuta KIMIZUKA¹⁾, Shu ABE¹⁾, Tetsuo KATO¹⁾, Kazuyuki ISHIHARA¹⁾ and Minoru SAIJO²⁾: Effect of Oral Care for Prevention of Aspiration Pneumonia (Department of Microbiology and Oral Health Science Center¹⁾ and Department of Dental Anesthesiology, Tokyo Dental College²⁾)

associated pneumonia, VAP)についても述べる¹⁰⁻¹³⁾。本総説では,自分で口腔清掃がままならない要介護高齢者は,誤嚥性肺炎ハイリスクであることなどについて報告されている,この点を中心に言及する¹⁴⁾。

2. 誤嚥性肺炎から分離される口腔嫌気性菌

市中肺炎の原因細菌は,肺炎球菌,*Moraxella catarrhalis*,インフルエンザ菌などであり,非定型性のもは,肺炎クラミジア,肺炎レジオネラ,肺炎マイコプラズマなどである^{1,15,16)}。それに対して,高齢者を中心とした誤嚥性肺炎原因となるのは,口腔固有といえる歯肉溝や歯周ポケット内に増加する嫌気性グラム陰性菌群を中心とするものである⁶⁻⁸⁾。口腔細菌叢や口腔内嫌気性菌感染症の存在は,人工呼吸器関連性肺炎や高齢者の誤嚥性肺炎に密接に関与¹⁷⁻¹⁹⁾。さらに要介護高齢者の誤嚥性肺炎起因微生物は,義歯プラークなどに潜伏することも明らかにされている²⁰⁾。すなわち,口腔内にバイオフィーム(biofilm)を形成する微生物が誤嚥性肺炎の主な原因である。そのため,表1に示したように口腔内バイオフィーム細菌を少なくする口腔清掃を中心とした口腔ケアが要求される。

口腔ケア(oral care)は,口腔機能である摂食,咀嚼,嚥下,構音,感覚,審美性,唾液の分泌機能などを助け感染症の予防をサポートするものである。口腔機能を中心とする口腔ケアと口腔清掃を中心とするいわゆる衛生管理に重点をおく口腔ケアに分類することが出来る。私たちは,衛生管理に重点を置いた歯科衛生士による口腔ケアを多角的に解析し,呼吸器感染症との関係に焦点を当てて検討した結果についても紹介する。

表1 誤嚥性肺炎の発症と口腔衛生状態の関係

口腔衛生状態	誤嚥性肺炎発症 (オッズ比)
0.00	1.00
0.40	1.11
0.16	1.34
2.20	1.74
6.00	4.50

(文献14から引用)

3. バイオフィームは宿主防御機構や抗菌剤に抵抗性である

口腔内には,歯周局所の嫌気性菌を主として500種類に達する細菌が検出される²¹⁾。歯周局所の嫌気性細菌は,糖源,アミノ酸,ミネラル,ビタミンなどの栄養源を歯肉溝滲出液(gingival crevicular fluid, GCF)から取り込んでいる。また,お互いにコミュニケーションを取り合って,細菌の生態系(bacterial ecosystem)を築いている^{22,23)}。Figure 5²⁴⁾は,慢性歯周炎患者歯周ポケット内には,*Porphyromonas gingivalis*や*Treponema denticola*などが凝集して集団となって住み着いていることを示している。バイオフィーム形成細菌は,自分たちの生態系における縄張りを守るためにお互いにコミュニケーションしている。その言葉といえるのが,quorum sensing(QS)シグナルである²¹⁾。QSシグナルは,細菌の菌体外に出して,同一菌種だけでなく,他の菌種とも情報交換する。QSシグナルは,自己誘導(auto-inducer, AI)ともいわれる²¹⁾。最近の研究によって,歯周病原性細菌は,菌体外にQSシグナルを出して菌種を超えて情報交換して歯周ポケット内でバイオフィームを形成し,持続感染することが明らかにされた²⁵⁻²⁷⁾。

自然免疫および獲得免疫は,外来微生物の排除に作用する。獲得免疫におけるT細胞およびB細胞は,外来タンパク質抗原に対して連携して応答する。しかしながら,T細胞はバイオフィームの基質となる多糖体抗原に反応することが出来ない^{28,29)}。そのため,バイオフィーム基質である多糖体抗原に対する獲得免疫は起きてこない。さらに,自然免疫を含む細菌貪食に関する免疫応答は,バイオフィーム上層の菌体を排除できたとしてもバイオフィーム中心部などの細菌に対して貪食や殺菌能を発揮することができない。

消毒薬や,抗生物質などの抗菌剤は,浮遊しているいわゆるplanktonicな細菌に作用するができたとしても,集団となってバイオフィームには滲透することができない^{28,29)}。また,バイオフィーム中心部の細菌は,静止状態にあり,静菌性抗菌薬が効果を発揮することができない。したがって,このような抗菌剤に抵抗するバイオフィーム形成は,歯周病

原性嫌気性菌が持続感染するための卓越した手段といえる。そのため、抗菌剤の使用よりも、バイオフィーム排除という物理的な清拭 (mechanical cleansing) が優先させる。

4. 歯周病原菌はマウスに肺炎を起こす

歯肉縁上および歯肉縁下デンタルプラーク細菌などのバイオフィーム形成細菌が唾液に混入して下気道に吸引されて呼吸器感染症を起こす。表2に *P. gingivalis*, *Prevotella intermedia*, *Eikenella corrodens* および *Fusobacterium nucleatum* などの嫌気性菌が誤嚥性肺炎病巣や肺膿瘍などから分離されていることをまとめた^{4,5,30-33}。慢性歯周炎は *P. gingivalis* と *T. denticola* の増加に相関することが報告されている^{24,24}。さらに, Nelson³⁵らは, *P. gingivalis* は重症の気管支炎, 肺炎および肺膿瘍から検出されることを証明している。*P. gingivalis* と *T. denticola* は, 共生関係を築いて呼吸器疾患に関与していることが考えられる。そこで私たちは³⁶、誤嚥性肺炎における歯周病原性嫌気性菌の病原性を明らかにする目的で老化マウス実験的肺炎モデルにおける *P. gingivalis* と *T. denticola* 混合感染させその病原性について調べた。

麻酔下でマウス気管支内に skim milk に懸濁した *P. gingivalis* と *T. denticola* を接種した。一定時間ごとに採取した肺洗浄液 (bronchoalveolar lavage

表2 誤嚥性肺炎の主な病原菌(ほとんどは混合感染症として検出される)

細菌数	検出例
グラム陰性菌	
<i>Porphyromonas gingivalis</i> など嫌気性桿菌	52
<i>Fusobacterium nucleatum</i>	18
肺炎球菌	6
緑膿菌	6
大腸菌など腸内細菌	10
<i>Veillonella</i> 菌種	4
その他	9
グラム陽性菌	
口腔内嫌気性球菌	23
微好気性球菌	9
黄色ブドウ球菌	8
腸球菌	2
化膿レンサ球菌	1
嫌気性桿菌	16

(文献31から引用)

fluid, BALF) 中の *P. gingivalis* の生菌数を調べた。混合感染させた場合単独感染に比べ多く *P. gingivalis* は, 簡単に排除されなかった。また, 混合感染の場合の肺炎による致死率は単独感染に比べ有意に高かった ($p < 0.05$)。

気管支に *P. gingivalis*, *T. denticola* を感染させた後 BALF 中の炎症性サイトカイン量について調べた。炎症性サイトカインとしては, IL-1 β , IL-6, TNF- α およびヒトでは肺の炎症で好中球の走化を

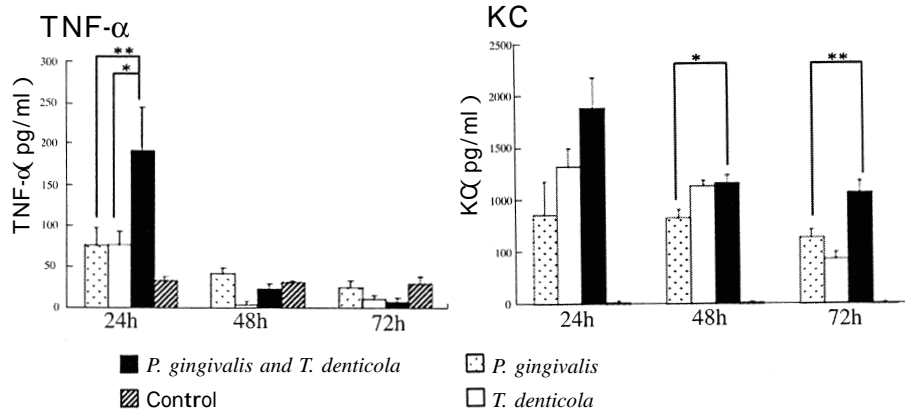


図1 老化マウス気管支に歯周病原性 *Porphyromonas gingivalis* と *Treponema denticola* を混合あるいはそれぞれを単独感染させた後, 各マウス肺洗浄液 (bronchoalveolar lavage fluid, BALF) 中の TNF- α および KC の炎症性サイトカイン。KC はヒト IL-8 と類似する肺への好中球集積などで重要な役割を果たすサイトカインである。混合感染1日後の TNF- α および2日後ならびに3日後の産生が顕著である。*P. gingivalis* と *T. denticola* 混合感染は, 単独感染に比べて強い肺炎起因性を持つことがわかる。

もたらすなど重要な役割を果たす IL-8 と類似する KC について検討した³⁷⁾。BALF 中の TNF- α と KC の量的変化を図 1 に示した。TNF- α は *P. gingivalis* と *T. denticola* 感染 24 時間後有意に多く産生されていた。また、感染 2 日および 3 日後の KC 産生量は、*P. gingivalis* と *T. denticola* 混合感染のほうがそれぞれの単独感染に比べて有意に多かった。

本マウス肺炎実験モデルを用いて *P. gingivalis* と *T. denticola* の混合感染は、肺炎を発症させたり肺膿瘍を作ること示した³⁶⁾。この所見は、誤嚥性肺炎病巣から単独菌種として検出されることがなく、歯周病原性嫌気性グラム陰性菌の混合感染として見いだされることと一致するものである。

5. 人工呼吸関連性肺炎予防に繋げる口腔清掃

人工呼吸関連性肺炎は、口腔・咽頭細菌がカテーテルにバイオフィルムを形成して下気道や肺に持ち込まれることによって発症する。院内感染としても高い割合を占め、その死亡率は 30~50% と高いし、最も費用のかかるものである。人工呼吸管理を 1 日経過するごとに、肺炎発症リスクは 1% 上昇するといわれる^{1, 37, 38)}。検出頻度の高い細菌は唾液に混入する細菌である^{11, 13, 39)}。口腔・鼻腔だけでなく咽頭に常在する肺炎球菌、インフルエンザ菌、緑膿菌、ブドウ球菌及び *Candida albicans* がうがい液に検出されるし、誤嚥性肺炎起因微生物となっている^{14, 40, 41)}。

私たちは、口腔内から潜在的肺炎起因微生物はどのような機械的および化学的口腔清掃によって排除できるのか検討した⁴²⁾。被験対象者は、インフォームドコンセントを得た東京歯科大学千葉病院で口腔外科手術を受けるために気管内挿管を受ける患者とした。口腔清掃には、注水と吸水ができる電動ブラシ(Dento-Elac 910, Ozkga, ライオン)を用いた。0.5%濃度のポビドンヨード液(Isodine-Gargle, 明治)200ml を注入しながら手術前日、歯面、歯周局所、舌背、頬粘膜をブラッシングしながら洗浄した。手術後は、同ポビドンヨード剤で一日 2 回うがいさせた。対象とした肺炎球菌、インフルエンザ菌、緑膿菌は PCR 法により検出し、黄色ブドウ球菌、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌(MRSA)、表皮ブドウ球菌およびメチシリン耐性表皮ブドウ球菌

(MRSE) は培養法によって調べた。機械的および化学的口腔清掃グループの結果を図 2 にまとめた。すべての患者に手術 12 時間前から cephazolin を一日あたり 3 g を 5 日間服用させた。手術一週間後、うがい液中の肺炎球菌、インフルエンザ菌、メチシリン感受性ブドウ球菌は有意に検出率が低下していた。しかし、緑膿菌とメチシリン耐性ブドウ球菌の検出率を低下させることはできなかった。ICU などの患者に対する、このような方法での潜在的肺炎病原菌を排除することによって人工呼吸関連性肺炎を少なくできる可能性を示した。

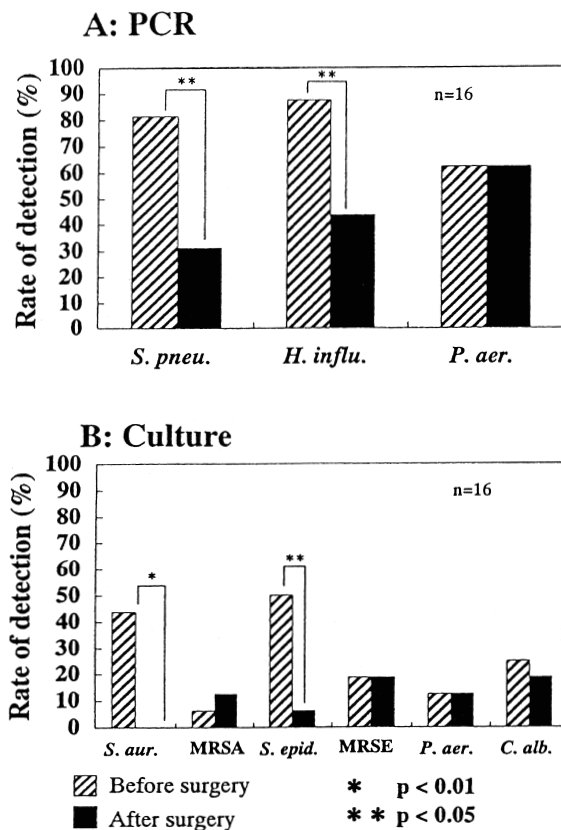


図 2 口腔内機械的ならびに化学的(抗菌剤)清掃による潜在的呼吸器感染起因細菌の排除効果。被験対象者は全身麻酔科での口腔外科手術を受ける患者である。自動的に注水と排水ができる電動歯ブラシ装置を用い 200 ml の 0.5%ポビドンヨード液を使って口腔内を洗浄後、一日 2 回 50ml のポビドンヨード液によるうがいをさせた。全患者には同時に手術 12 時間前から cephazolin を一日 3 g 5 日間服用させた。手術前および一週間における唾液中の細菌の検出を PCR および培養法で調べた。口腔内の機械的および化学的清掃によって肺炎球菌、インフルエンザ菌、メチシリン感受性ブドウ球菌の検出率を有意に減少させることができた。しかし、メチシリン耐性ブドウ球菌および緑膿菌検出率を減らすことはできなかった。

6. 特別養護ホーム高齢者への専門的口腔ケア効果

高齢者，特に ADL の低下した寝たきり老人などは，睡眠中嚥下反射が低下している⁴³⁾。さらに，ADL の低下した高齢者では気道の繊毛性排除機構や咳反射が低く，口腔・咽頭細菌の肺への吸引が起きている⁴⁴⁻⁴⁵⁾。そのため，誤嚥性肺炎が起きてしまう。横断的研究において，特別養護ホームなどの要介護高齢者は，支援はなされていたとしても一般の高齢者に比べ口腔の健康状態はよくないことがわかっている⁴⁶⁻⁴⁹⁾。介護を必要とする高齢者は，痴呆を含むさまざまな基礎疾患があり，口腔健康状態の維持は容易ではない。

私たちは，2施設の養護ホームの要介護高齢者に対して歯科衛生士が週一回24ヶ月にわたる専門的口腔ケア (professional oral health care, POHC) について解析した^{53, 54)}。歯科衛生士による POHC の主体は，歯ブラシ，歯間ブラシ，舌ブラシなどによる口腔清掃を中心とするものである。また，自分でできる口腔清掃の支援である。対象高齢者口腔内の MRSA を含むブドウ球菌，緑膿菌，*C. albicans* 菌数を調べたところ，それらの培養法による算定は，要介護高齢者の口腔衛生状態を反映することが判明した⁵⁰⁻⁵²⁾。歯科衛生士による POHC は，うがい材料中の *C. albicans* などの菌数現象に効果的である

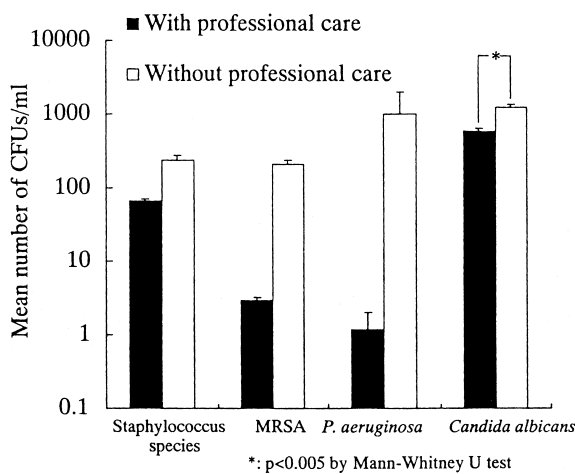


図3 要介護高齢者に対する歯科衛生士による週一回の24ヶ月にわたる専門的口腔ケア (professional oral health care, POHC) は，潜在的誤嚥性肺炎起因微生物を減らす。唾液中の *Candida albicans* を統計学的有意に減らした。また，ブドウ球菌，MRSA，緑膿菌も減らした。

表3 歯科衛生士による専門的口腔ケア (professional oral health care, POHC) による誤嚥性肺炎予防。要介護高齢者に対する歯科衛生士による週一回の24ヶ月にわたる専門的口腔ケアは，誤嚥性肺炎による死亡率を有意に減少させる効果があった。

	専門的口腔ケア 実施群 (40名)	専門的口腔ケア 非実施群 (48名)
全死亡者数	10	15
誤嚥性肺炎死亡数	2*	8*

(Fisher exact test, $p < 0.05$)

ことを図3に示した。

口臭の原因となるメチルカプタンなどの硫化物や酪酸や吉草酸は，歯周ポケット内嫌気性菌が産生する。私たちは，要介護高齢者に対する POHC は有意に呼気中メチルメルカプタンの減少をもたらすことも明らかにしている (図4)。呼気中メチルメルカプタン量の減少は，歯周局所の嫌気性菌群の減少に相関すると考えている。

歯科衛生士による週一回の24ヶ月にわたる POHC は，有意に要介護者の致死的な誤嚥性肺炎を減少させる効果のあることも明らかにした (表3)⁵⁵⁾。

さらに，歯科衛生士による POHC は，要介護高齢者の37.8%以上の発熱回数を有意に抑えたことを

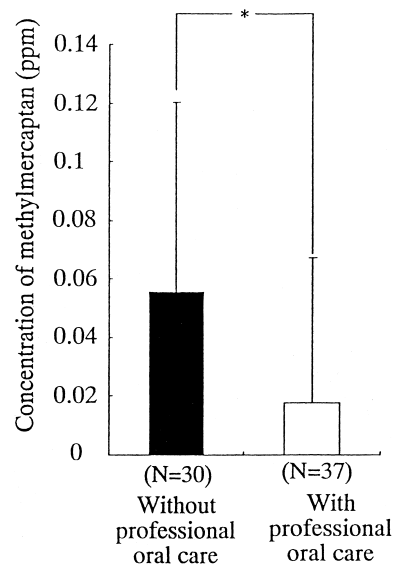


図4 要介護高齢者に対する歯科衛生士による週一回の24ヶ月にわたる専門的口腔ケア (POHC) は，呼気中のメチルメルカプタン量を有意に減少させた。歯周局所の嫌気性細菌はメチルメルカプタンや揮発性脂肪酸を産生する。メチルメルカプタン量の減少は，歯周局所の嫌気性細菌数の減少を反映させていると考えられる。

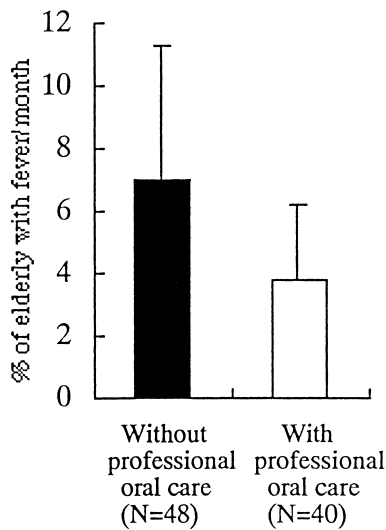


図5 要介護高齢者に対する歯科衛生士による週一回の24ヶ月にわたる専門的口腔ケア(POHC)は、37.8以上の発熱回数を有意に減少させる効果があった($p < 0.05$)。

示した(図5)⁵²⁾。POHCは、グラム陰性菌が作り出す内毒素(endotoxin)成分であるリポ多糖(lipopolysaccharide, LPS)量を結果として減少させたと考えている。歯肉線維芽細胞やマクロファージは、LPSのレセプターとなるToll-like receptor(TLRs)やCD14を保有する^{53,54)}。LPSと結合した細胞は、IL-1, IL-6およびTNF- α を産生する。それらのサイ

トカインは副腎皮質ホルモン分泌を促し、結果として発熱因子(endogenous pyrogen)を産生させ発熱させると考えられる。

口腔・咽頭粘膜に存在するウイルスレセプターは、シアル酸などの唾液成分によって隠蔽されているが、微生物の酵素によって切断され露出すると考えられる⁵⁵⁻⁵⁷⁾。私たちは、口腔清掃によって細菌性酵素活性を減らすことによって上気道へのウイルスの吸着を防げることができるという仮説を立てている(図6)。この仮説に基づけば、POHCをうける高齢者グループはかぜウイルス感染症も少なくすることができると考えられる。要介護高齢者に対する歯科衛生士による24ヶ月にわたるPOHCは、結果として有意に誤嚥性肺炎を低下させることができた⁵²⁾。本研究ではPOHCを実施した人数は限られており、さらに対象者を増やす必要がある。POHCによる誤嚥性肺炎起因性口腔細菌数減少は、不顕性吸引細菌数を減らし、結果として死に直結する確率の高い老人の肺炎を少なくさせることを示唆した。

7. 高齢者に対するPOHCはインフルエンザの発症を抑えた

インフルエンザウイルスの血球凝集素であるhemagglutinin(HA)は、本ウイルスが細胞内侵入する際の鍵をにぎる因子である⁵⁸⁾。インフルエンザウイ

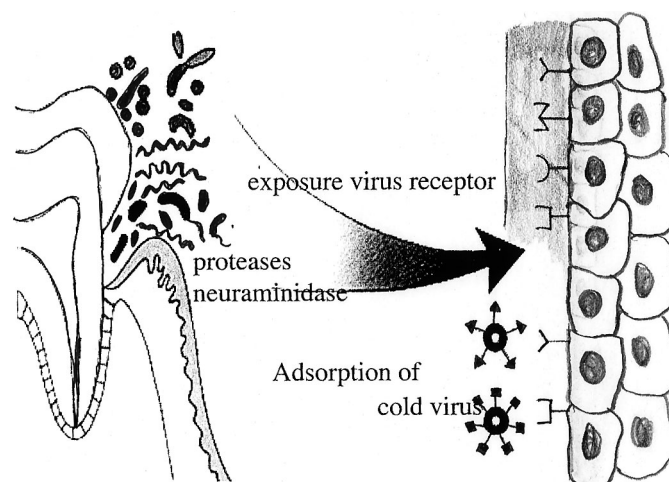


図6 咽頭粘膜に存在するかぜウイルスレセプターは、唾液のシアル酸などの成分によって被覆されて隠蔽されている。しかし、口腔内バイオフィーム形成細菌などが産生するプロテアーゼやneuraminidaseによって粘膜表層の唾液成分が分解されるとウイルスレセプターが露出し、ウイルスの吸着を誘導してしまうと考えられる。

ルスのHAは、インフルエンザウイルスエンベロープとウイルス吸着細胞質膜の融合に関わる⁵⁹⁻⁶¹⁾。上気道に感染している細菌は、プロテアーゼを産生し、HAに働きHA1とHA2に切断する。多くの研究者は、上気道での細菌感染は、インフルエンザ肺炎に極めて大きな役割を果たすとしている^{65,66)}。すなわち上気道に感染する細菌のプロテアーゼがインフルエンザウイルスのHAをHA1とHA2に切断する結果、インフルエンザウイルスのエンベロープと気管支や肺の細胞質膜との融合がおきウイルスが侵入して複製されるため肺炎になる^{62,63)}。

インフルエンザウイルスのneuraminidase(NA)は、本ウイルスの細胞から細胞への感染においてきわめて重要な働きをしている^{66,67)}。口腔内グラム陰性菌には、neuraminidaseを産生するものが存在し、インフルエンザウイルス細胞感染を助けて重篤化させると考えられる^{63,64)}。事実、上気道に肺炎球菌、インフルエンザ菌およびブドウ球菌が感染しているとそのインフルエンザ感染は重篤となり、死亡率が高くなる^{66,67)}。

私たちは、デーケアに通う高齢者に対する歯科衛生士による週1回のPOHCが唾液中のプロテアーゼとneuraminidaseの減少効果があるか否かについて調べた。対象とした高齢者はランダムに2群に分けた。介入グループには、2003年の10月から2004年4月にわたってPOHCを行った。6ヶ月間にわたる継続したPOHCは、有意に唾液中プロテアーゼおよびneuraminidaseを非POHCに比べて減少させていた。同時にインフルエンザ発症についても調べた。インフルエンザは、38以上の発熱患者に対する診断キットで調べたところ、インフルエンザ患者は、POHC実施群の98名中1名(1.0%)であったのに対して非POHC実施群は92名中9名(9.8%)であり有意にPOHC実施群で少なかった($p < 0.01$)。本臨床研究から、対照とした非POHCグループを含めて高齢者がインフルエンザ予防ワクチン接種していたか、いなかったかに関連性を見出すことができなかった。デーケアに通う要介護高齢者に対する歯科衛生士による週一回の継続したPOHCは、唾液中のプロテアーゼおよびneuraminidase活性を低下させ、結果としてインフルエンザ

予防接種の受けたことに関係なくインフルエンザを予防する効果があることを明らかにした。すなわち、口腔衛生の維持は、高齢者のインフルエンザ感染症予防にもなることを示した。

おわりに

私たちは、歯科衛生士の実施する口腔ケアの意義について、誤嚥性肺炎およびインフルエンザ予防に繋がるかなど解析してきた。そして、口腔ケアが介護保険に組み込まれることに対して貢献してきたと確信している。特に地域保健研究会の代表田中甲子先生らとの共同研究によって、社会保険研究所から2004年11月に「口腔ケアによる気道感染予防」を発行することができた。口腔ケアという地味な仕事の中から、Oral health for a healthy lifeがはっきりと見えたこと確信している。本解説では、さらにICUや一般入院患者などの呼吸器感染予防における口腔ケアの意義を示した。前述の本には実践的な内容も書かれており、参考にして多くの分野で口腔ケアが実施されその成果が発表され評価されていくことを期待している。

参考文献

- 1) Marik PE. Aspiration pneumonitis and aspiration pneumonia. *N Engl J Med*, 344 : 665 ~ 671, 2001 .
- 2) Yoneyama T, Yoshida M, Ohnishi T, et al. Oral care reduces pneumonia in older patients in nursing homes. *J Am Geriatr Soc*, 50 : 430 ~ 433, 2002 .
- 3) Bentley DW. Bacterial pneumonia in the elderly: Clinical features, diagnosis, etiology, and treatment. *Gerontology*, 30 : 297 ~ 307, 1984 .
- 4) El-Solh AA, Pietrantonio C, Bhat A, et al. Microbiology of severe aspiration pneumonia in institutionalized elderly. *Am J Respir Crit Care Med*, 167(15) : 1650 ~ 1654, 2003 .
- 5) Imsand M, Janssens JP, Auckenthaler R, Mojon P, Budtz-Jorgensen E. Bronchopneumonia and oral health in hospitalized older patients. A pilot study. *Gerodontology*, 19 : 66 ~ 72, 2002 .
- 6) Terpenning MS, Taylor GW, Lopatin DE, Kerr CK, Dominguez BL, Loesche WJ. Aspiration pneumonia: Dental and oral risk factors in an older veteran population. *J Am Geriatr Soc*, 49 : 557 ~ 563, 2001 .
- 7) Preston AJ, Gosney MA, Noon S, Martin MV. Oral flora of elderly patients following acute medical admission. *Gerontology*, 45 : 49 ~ 52, 1999 .
- 8) Shay K. Infectious complications of dental and periodontal diseases in the elderly population. *Clin Infect Dis*, 34 : 1215 ~ 1223, 2002 .
- 9) Wada H, Nakajoh K, Satoh-Nakagawa T, et al. Risk factors of aspiration pneumonia in Alzheimer's disease pa-

- tients. *Gerontology*, 47 : 271 ~ 276 , 2001 .
- 10) Kozlow JH, Berenholtz SM, Garrett E, Dorman T, Pronovost PJ. Epidemiology and impact of aspiration pneumonia in patients undergoing surgery in Maryland, 1999 ~ 2000. *Crit Care Med*, 31 : 1930 ~ 1937 , 2003 .
 - 11) Scannapieco FA, Stewart EM, Mylotte JM. Colonization of dental plaque by respiratory pathogens in medical intensive care patients. *Crit Care Med*, 20 : 740 ~ 745 , 1992 .
 - 12) Estes RJ, Meduri GU. The pathogenesis of ventilation-associated pneumonia: I. Mechanisms of bacterial transcolonization and airway inoculation. *Intensive Care Med*, 21 : 365 ~ 383 , 1995 .
 - 13) Van Uffelen R, Rommes JH, van Saene HKF. Preventing lower airway colonization and infection in mechanically ventilated patients. *Crit Care Med*, 15 : 99 ~ 102 , 1998 .
 - 14) Scannapieco FA, Papandonatos GD, Dunford RG. Associations between oral conditions and respiratory disease in a national sample survey population. *Ann Periodontol*, 3 : 251 ~ 256 , 1998 .
 - 15) Fernandez-Sabe N, Carratala J, Rosan B et al. Community-acquired pneumonia in very elderly patients. Causative organisms, clinical characteristics and outcome. *Medicine*, 82 : 159 ~ 169 , 2003 .
 - 16) Pirali F, Longo M, Gelmi M, et al. Diagnosis of bronchopulmonary infections by quantification of microflora. *Eur J Epidemiol*, 10 : 703 ~ 706 , 1994 .
 - 17) Morhart RE, Fitzgerald RJ. Nutritional determinants of the ecology of oral flora. *Dent Clin North Am*, 20 : 473 ~ 489 , 1976 .
 - 18) Marik PE, Careau P. The role of anaerobes in patients with ventilator-associated pneumonia and aspiration pneumonia: A prospective study. *Chest*, 115 : 178 ~ 183 , 1999 .
 - 19) Coman G, Panzaru C, Diculencu D et al. Pyogenic infections with different locations caused by *Streptococcus anginosus* alone or in association with anaerobic bacteria. *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi*, 99 : 215 ~ 219 , 1995 .
 - 20) Sumi Y, Kagami H, Ohtsuka Y, Kakinoki Y, Haruguchi Y, Miyamoto H. High correlation between the bacterial species in denture plaque and pharyngeal microflora. *Gerodontology*, 20 : 84 ~ 87 , 2003 .
 - 21) Kolenbrander PE. Oral microbial communities: Biofilms, interactions, and genetic systems. *Annu Rev Microbiol*, 54 : 413 ~ 437 , 2000 .
 - 22) Carlsson J. Growth and nutrition as ecological factors. In: Kuramitsu HK, Ellen RP, eds. *Oral Bacteriology*. Horizontal Scientific Press. 67 ~ 130 , 2000 .
 - 23) Palmer RJ Jr, Kazmerzak K, Hansen MC, Kolenbrander PE. Mutualism versus independence: Strategies of mixed-species oral biofilms *in vitro* using saliva as the sole nutrient source. *Infect Immun*, 69 : 5794 ~ 5804 , 2001 .
 - 24) Kigure T, Saito A, Seida K, Yamada S, Ishihara K, Okuda K. Distribution of *Porphyromonas gingivalis* and *Treponema denticola* in human subgingival plaque at different periodontal pocket depths examined by immunohistochemical methods. *J Periodont Res*, 30 : 332 ~ 341 , 1995 .
 - 25) Chung WO, Park Y, Lamont RJ, McNab R, Barbieri B, Demuth DR. Signaling system in *Porphyromonas gingivalis* based on a Lux S protein. *J Bacteriol*, 183 : 3903 ~ 3909 , 2001 .
 - 26) Frias J, Olle E, Alsina M. Periodontal pathogens produce quorum sensing signal molecules. *Infect Immun*, 69 : 3431 ~ 3434 , 2001 .
 - 27) Fong KP, Chung WO, Lamont RJ, Demuth DR. Intra- and interspecies regulation of gene expression by *Actinobacillus actinomycetemcomitans*. *Infect Immun*, 69 : 7625 ~ 7634 , 2001 .
 - 28) Gilbert P, Allison DG, McBain AJ. Biofilms *in vitro* and *in vivo*: Do singular mechanisms imply cross-resistance? *J Appl Microbiol*, 92 (Suppl) : 98S ~ 110S , 2002 .
 - 29) Sreenivasan P, Gaffar A. Antiplaque biocides and bacterial resistance: A review. *J Clin Periodontol*, 29 : 965 ~ 974 , 2002 .
 - 30) Terpenning M, Bretz W, Lopatin D, Langmore S, Dominguez B, Loesche W. Bacterial colonization of saliva and plaque in the elderly. *Clin Infect Dis*, 16 (Suppl) : S314 ~ S316 , 1993 .
 - 31) Bartlett JG, Gorbach SL, Finegold SM. The bacteriology of aspiration pneumonia. *Am J Med*, 56 : 202 ~ 207 , 1974 .
 - 32) Finegold SM, Strong CA, McTeague M, Marina M. The importance of black-pigmented Gram-negative anaerobes in human infections. *FEMS Immunol Med Microbiol*, 6 : 77 ~ 82 , 1993 .
 - 33) Goldstein EJC, Kirby BD, Finegold SM. Isolation of *Eikenella corrodens* from pulmonary infections in humans. *Am Rev Respir Dis*, 119 : 55 ~ 58 , 1979 .
 - 34) Riviere GR, Smith KS, Carranza NJr, et al. Associations between *Porphyromonas gingivalis* and oral treponemes in subgingival plaque. *Oral Microbiol Immunol*, 11 : 150 ~ 155 , 1996 .
 - 35) Nelson S, Laughon BE, Summer WR, Eckhaus MA, Bartlett JG, Jakab GJ. Characterization of the pulmonary inflammatory response to an anaerobic bacterial challenge. *Am Rev Respir Dis*, 133 : 212 ~ 217 , 1986 .
 - 36) Kimizuka R, Kato T, Ishihara K, Okuda K. Mixed infections with *Porphyromonas gingivalis* and *Treponema denticola* cause excessive inflammatory responses in a mouse pneumonia model compared with mono-infections. *Microbes Infect*, 5 : 1357 ~ 1362 , 2003 .
 - 37) Hanazawa S, Murakami Y, Takeshita A, et al. *Porphyromonas gingivalis* fimbriae induce expression of the neutrophil chemotactic factor KC gene of mouse peritoneal macrophages: Role of protein kinase C. *Infect Immun*, 60 : 1544 ~ 1549 , 1992 .
 - 38) Pugin J, Auckenthaler R, Lew DP, Suter PM. Oropharyngeal decontamination decreases incidence of ventilator-associated pneumonia. A randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trial. *JAMA*, 265 : 2704 ~ 2710 , 1991 .
 - 39) Levine SA, Niederman MS. The impact of tracheal intubation on host defenses and risks for nosocomial pneumonia. *Clinics Chest Med*, 12 : 523 ~ 543 .
 - 40) Allaouchiche B, Jaumain H, Chassard D, Bouletreau P. Gram stain of bronchoalveolar lavage fluid in the elderly diagnosis of ventilator-associated pneumonia. *Br J Anaesth*, 83 : 845 ~ 849 , 1999 .
 - 41) Mimoz O, Karim A, Mazoit JX, Edouard A, Leprince S, Nordmann P. Gram staining of protected pulmonary specimens in the early diagnosis of ventilator-associated pneumonia. *Br J Anaesth*, 85 : 735 ~ 739 , 2000 .

- 42) Okuda M, Kaneko Y, Ichinohe, Ishihara K. and Okuda K. Reduction of potential respiratory pathogens by oral hygienic treatment in patients undergoing endotracheal anesthesia. *J Anesthsi*, 17 : 84 ~ 91 , 2003 .
- 43) Kikuchi R, Watabe N, Konno T, Mishima N, Sekizawa K, Sasaki H. High incidence of silent aspiration in elderly patients with community-acquired pneumonia. *Am J Respir*, 150 : 251 ~ 253 , 1994 .
- 44) Sekizawa K, Ujiie Y, Itabashi S, Sasaki H, Takashima T. Lack of cough reflex in aspiration pneumonia. *Lancet*, 335 : 1228 ~ 1229 , 1990 .
- 45) Nakagawa T, Sekizawa K, Arai H, Kikuchi R, Manabe K, Sasaki H. High incidence of pneumonia in elderly patients with basal ganglia infarction. *Arch Intern Med*, 157 : 321 ~ 324 , 1997 .
- 46) Kiyak HA, Grayston MN, Crinean CL. Oral health problems and needs for nursing home residents. *Commun Dent Oral Epidemiol*, 21 : 49 ~ 52 , 1993 .
- 47) Stockwell AJ. Survey of the oral health needs of institutionalized elderly patients in Western Australia. *Community Dent Oral Epidemiol*, 15 : 273 ~ 276 , 1987 .
- 48) Vigild M, Brinck JJ, Christensen J. Oral health and treatment needs among patients in psychiatric institutions for the elderly. *Community Dent Oral Epidemiol*, 21 : 169 ~ 171 , 1993 .
- 49) Weyant RJ, Jones JA, Hobbins M, Nissen LC, Adelson R, Rhyne RR. Oral health status of a long-term-care, veteran population. *Community Dent Oral Epidemiol*, 21 : 227 ~ 233 , 1993 .
- 50) Abe S, Ishihara K, Okuda K. Prevalence of potential respiratory pathogens in the mouths of elderly patients and effects of professional oral care. *Arch Gerontol Geriatr*, 32 : 45 ~ 55 , 2001 .
- 51) Ishihara K, Adachi M, Eguchi J, Washizu M, Kosugi M, Okuda K. Prevalence of Staphylococcus species and *Candida albicans* in the oral cavities of elderly who require daily care in a nursing home. *Bull Tokyo dent Coll*, 41 : 169 ~ 174 , 2000 .
- 52) Adachi M, Ishihara K, Abe S, Okuda K, Ishikawa T. Effect of professional oral health care on elderly living in nursing homes. *Oral Sur Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 94 : 191 ~ 195 , 2002 .
- 53) Nonnenmacher C, Dalpke A, Zimmermann S, Flores-de-Jacoby L, Mutters R, Heeg K. DNA from periodontopathic bacteria is immunostimulatory for mouse and human immune cells. *Infect Immun*, 71 : 850 ~ 856 , 2003 .
- 54) Wang PL, Ohura K, Fujii T, et al. DNA microarray analysis of human gingival fibroblasts from healthy and inflammatory gingival tissues. *Biochem Biophys Res Comm*, 13 : 970 ~ 973 , 2003 .
- 55) Eash S, Tavares R, Stopa EG, Robbins SH, Brossay L, Atwood WJ. Differentiation of the JC virus receptor-type sialic acid in normal human tissues. *Am J Pathol*, 164 : 419 ~ 428 , 2004 .
- 56) Chu VC, Whittaker GR. Influenza virus entry and infection require host cell N-linked glycoprotein. *Proc Natl Acad Sci USA*, 101 : 18153 ~ 18158 , 2004 .
- 57) Schultze B, Enjuanes L, Cavanagh D, Herrler G. N-acetylneuramic acid plays a critical role for the hemagglutinating activity of avian infectious bronchitis virus and porcine transmissible gastroenteritis virus. *Adv Exp Med Biol*, 342 : 305 ~ 310 , 1993 .
- 58) Godley L, Pfeifer J, Steinhauer D, et al. Introduction of intersubunit disulfide bonds in the membrane-distal region of the influenza hemagglutinin abolishes membrane fusion activity. *Cell*, 68 : 635 ~ 645 , 1992 .
- 59) Scheiblaue H, Reinacher M, Tashiro M, Rott R. Interactions between bacteria and influenza A virus in the development of influenza pneumonia. *J Infect Dis*, 166 : 783 ~ 791 , 1992 .
- 60) Tashiro M, Ciborowski P, Reinacher M, Pulverer G, Klenk HD, Rott R. Synergistic role of staphylococcal proteases in the induction of influenza virus pathogenicity. *Virology*, 157 : 421 ~ 430 , 1987 .
- 61) Tashiro M, Ciborowski P, Klenk HD, Pulverer G, Rott R. Role of Staphylococcus protease in the development of influenza pneumonia. *Nature*, 325 : 536 ~ 537 , 1987 .
- 62) Mohsin MA, Morris SJ, Smith H, Sweet C. Correlation between levels of apoptosis, levels of infection and haemagglutinin receptor binding interaction of various subtypes of influenza virus: Does the viral neuraminidase have a role in these associations. *Virus Res*, 85(10) : 123 ~ 131 , 2002 .
- 63) Wagner R, Matrosovich M, Klenk HD. Functional balance between haemagglutinin and neuraminidase in influenza virus infections. *Rev Med Virol*, 12 : 159 ~ 166 , 2002 .
- 64) Leach SA, Hayes ML. Isolation in pure culture of human oral organisms capable of producing neuraminidase. *Nature*, 216 : 599 ~ 600 , 1967 .
- 65) Bjornson HS. Enzymes associated with the survival and virulence of gram-negative anaerobes. *Rev Infect Dis*, 6 : 21 ~ 2464 , 1984 .
- 66) Ramirez JA. Community-acquired pneumonia in adults. *Prim Care Clin*, 30 : 155 ~ 171 , 2003 .
- 67) Sanford BA, Ramsay MA. Bacterial adherence to the upper respiratory tract of ferrets infected with influenza A virus. *Proc Soc Exp Biol Med*, 185 : 120 ~ 128 , 1987 .