

話題の感染症

口腔細菌がおよぼす全身への影響

Influence of oral bacteria on the universal

お がわ と も ひ さ
小 川 智 久
Tomohisa OGAWA

はじめに

口腔疾患は軽視されがちであるが、口腔内には700種類以上の微生物が存在し、プラークコントロール（口腔清掃）が不良であると当然微生物の数も増加し、全身へ様々な影響を及ぼすようになる。プラークの細菌凝集程度は湿重量1mgあたり約 $10^{8\sim 9}$ 個程度とされ、おそらく体に棲みつく細菌のなかで最も密度が高い菌塊であろう（図1）¹⁾。口腔内の代表的な疾患としてう蝕と歯周病が挙げられるが、両疾患とも進行することにより局所における細菌数は激増し、菌血症などにより血中から全身へ移行して結果的に遠隔地へ細菌を送り出すこととなる。う蝕と歯周病が、全身疾患と関連しているという報告は多数あり、原因菌である口腔細菌が注目されている。米国において、“Floss or Die”というフレーズで歯周病予防が啓発されるようになったのは1990年代

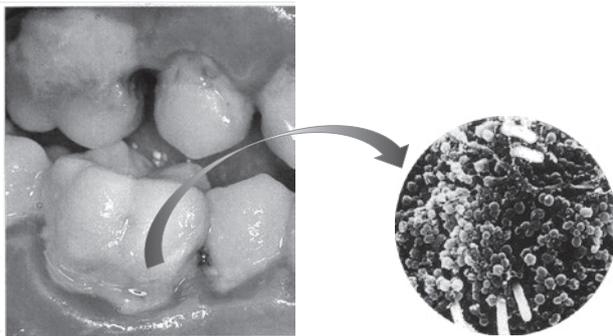


図1 デンタルプラークと細菌の凝集塊
（文献1から引用）

プラークは歯と歯の間、歯と歯ぐきの段差に溜まりやすく、プラークが付着している歯肉には炎症が認められる。プラーク1mg中には約 $10^{8\sim 9}$ 個もの細菌が棲みついている。プラークには球菌や桿菌、紡錘菌などが密に存在している。

なかばであり、この少し前頃から歯周病をはじめとする口腔内疾患が全身へ及ぼす影響が取り沙汰されるようになった。

口腔内の代表的な疾患であるう蝕の代表的な原因菌としてグラム陽性菌の *Streptococcus mutans* (*S. mutans*) が挙げられ、歯周病に関しては多種類のグラム陰性嫌気性菌による混合感染であるが、なかでも *Porphyromonas gingivalis* (*P.gingivalis*) が最も毒性が高いとされている。*S.mutans* は感染性心内膜炎や心臓弁膜症、脳出血、*P.gingivalis* は動脈硬化症やリュウマチ、糖尿病や非アルコール性脂肪肝炎 (non-alcoholic steatohepatitis : NASH) など様々な疾患に影響を与えている。本稿では、全身への影響が多く報告されている *S.mutans* と *P.gingivalis* を中心に、口腔細菌の全身への影響について解説する。

I. 口腔細菌層

口腔内に存在する細菌種について、1980～90年代においては約300種と言われていたが、近年の遺伝子検出法や免疫学的手法を利用した技術の発展によりごく少数の菌種まで検出が可能となり、現在では約700種の口腔細菌が同定されている。

口腔領域は生体において特有な構造と多種類の組織で構成され、それぞれの部位に適した口腔細菌が生息するようになり、その部位に特有な細菌叢を形成するようになった。部位としては歯の表面、歯肉溝（歯と歯ぐきの隙間）、舌、咽頭、頬粘膜、唾液などが挙げられ、なかでも特徴的なのが歯の表面とそれを取り巻く歯肉溝である。歯の表面ではう蝕の原因菌であるグラム陽性菌が主体であり、球菌の *Streptococcus*、桿菌の *Actinomyces* や *Lactobacillus*

などが優位である。一方、歯肉溝は歯の表面とは異なり嫌気状態となるため、嫌気性グラム陰性菌が優位になり、歯周病が進行するとさらに嫌気度は増し歯周病菌が生息し易い環境となる。歯周ポケット内のグラム陰性菌として、酸素要求度の低い通性嫌気性菌から高度な偏性嫌気状態を要求する嫌気性菌まで様々であり、症状が重篤化することによりスピロヘータ属の *Treponema* が増えてくる。舌においてはう蝕と歯周病の原因菌が共に検出されるが、加齢等により歯が無い無歯顎者においてう蝕の原因菌である *S.mutans* は検出されるものの、*P.gingivalis* などの歯周病の原因菌は無歯顎者では検出されなくなる。

II. 歯周病

歯周病の進行を図2に示す。健康な状態での歯肉溝は1~2mm程度であり、この状態であれば歯肉溝の中まで歯ブラシの毛先が届くためプラークコントロールが可能である。プラークが溜まりやすい部位として「歯と歯と間」、「歯と歯ぐきの間」があり、歯磨きが苦手な部位に約7日間プラークが除去されることなく停滞すると歯肉に炎症が起こり歯肉炎の状態となる。この間、歯肉溝内では球菌優位から運動性桿菌やらせん菌が増え、歯周病が発症する。しかし、この状態でもほとんど症状がないためそのまま放置すると炎症が歯を支える歯槽骨まで波及し、4mm以上の歯周ポケットを形成するようになる。歯周ポケットが深くなるに従い嫌気性菌が発育・

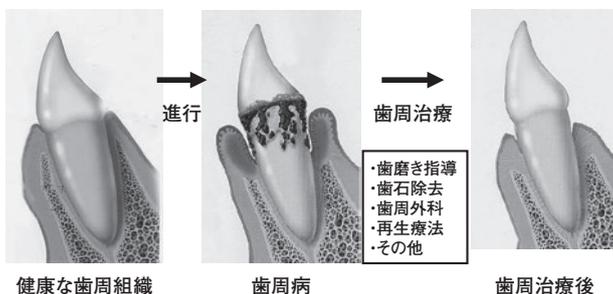


図2 歯周病の進行と歯周治療後の治療
(文献1から引用)

健康な歯肉溝(歯と歯ぐきの隙間)は1~2mm程度であるが歯周病になると4mm以上となり、それに伴い歯を支えている歯槽骨が吸収してくる。歯周治療を行うと吸収した骨の位置はほとんど変化しないが、歯肉溝は1~2mmとなり、ブラッシングを確実に行えば歯周病は進行しない形態へと治癒していく。

増殖し、さらにブラッシングなどの口腔清掃が困難となり(歯ブラシの毛先が深いポケットの中まで届かないため)、歯周病がさらに進行していく結果となる。4mmの歯周ポケットが28本のすべての歯に存在したと仮定するとその総面積は約50cm²になり、歯肉の内面に広範囲の潰瘍組織が存在していることから、慢性的に菌血症が生じていることになる。

III. 歯性感染症

う蝕が進行して歯の内部にある神経組織に感染し壊死した結果、根尖性歯周炎となる(図3)。根尖性歯周炎は歯槽部に限局した炎症であり、根管治療や切開・排膿などの適切な外科的処置および抗菌化学療法を行うことにより、数日で症状は軽減することが多い。しかし、治療を行わずそのまま放置されることで重篤化し、蜂巣炎や壊死性筋膜炎または縦隔炎などの感染症に発展することもある。このような歯性感染症では、根尖性歯周炎のみでなく智歯周囲炎(親知らずの炎症)や歯周病などの辺縁性感染でも生じ、起炎菌は口腔内に常在する偏性嫌気性菌(*Prevotella* 属、*Peptostreptococcus* 属など)や通性嫌気性菌(*Streptococcus* 属)である^{2,3)}。

数年前の研究であるが、歯性感染症の閉塞性膿瘍から検出される菌種の経年的変化はほとんど認められないが、病巣からの検出菌に対するβ-ラクタム系、マクロライド系、およびキノロン系薬の感受性が低下傾向であると報告されている²⁾(表1)。また、歯性感染症病巣から検出された *Prevotella* 属菌株の

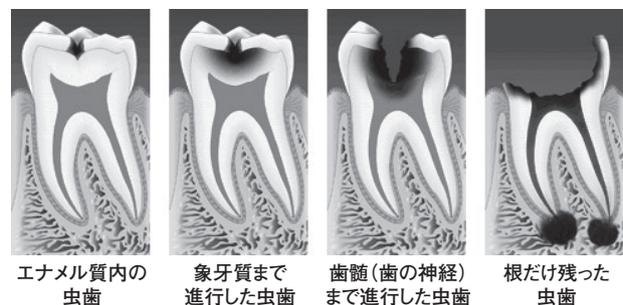


図3 う蝕(むし歯)の進行

初期のう蝕では冷たいものに軽い痛みを感じる程度であるが、象牙の深部まで進行すると温かいものや甘いものにも痛みを感じるようになる。歯髄まで進行すると強い自発痛が3日程度続くが、その後神経が失活するため痛みが消失する。その状態で放置すると最終的に根の先に病巣が形成され、全身へと移行する。

表 1 各種抗菌薬の菌性感染症起炎菌に対する抗菌力 (文献 2 から引用)

対象菌	抗菌薬	MIC90 ($\mu\text{g}/\text{mL}$)		
		2005-07年 (278株)	2008-09年 (252株)	2010-2011年 (185株)
Prevotella	ABPC	> 32	> 32	> 32
	SBT/ABPC	2	2	4
	CFDN	16	16	16
	CTRX	> 32	> 32	> 32
	AZM	8	> 16	> 16
	CLDM	4	32	> 32
	LVFX	-	2	8
		(278株)	(252株)	(185株)
Peptostreptococcus	ABPC	0.25	0.12	0.5
	SBT/ABPC	0.25	0.12	0.5
	CFDN	0.5	0.12	0.5
	CTRX	1	0.5	4
	AZM	2	8	> 16
	CLDM	0.5	0.25	2
	LVFX	-	4	8
		(278株)	(252株)	(185株)
Viridans group Streptococci	ABPC	0.5	1	1
	CFDN	1	2	2
	CTRX	0.5	1	0.5
	AZM	> 16	> 16	8
	CLDM	8	16	≤ 0.06
	LVFX	-	2	16
		(278株)	(252株)	(185株)
Anginosus group Streptococci	ABPC	0.25	0.12	0.25
	CFDN	1	0.5	1
	CTRX	0.5	0.25	0.5
	AZM	2	4	> 16
	CLDM	0.12	≤ 0.06	16
	LVFX	-	1	1

約 35% に β -ラクタマーゼ産生菌が存在したとの報告もある²⁾。以前より、歯科治療における漫然とした抗菌薬の使用について問題視されているようだ。特に抜歯後の予防的投与は不要ではないかとの意見が多いように感じるが、局所的または全身的な要因から歯科治療時の予防投与が必要なことも多々あり、抗菌薬の感受性低下を抑制するためにも今後は歯科処置における予防投与について慎重に検討する必要があるように思われる。

IV. 口腔内感染症と菌血症

歯科における抜歯等の観血的処置により、口腔細菌が血液中へ侵入し一過性の菌血症が生じることは以前よりよく知られている^{4,5)}。最近では抜歯だけでなく歯周治療や通常のブラッシング、さらには咀嚼などの日常生活においても菌血症が生じているとの報告⁶⁾がある(表 2)。一過性の菌血症では数分以内に検出が困難となるが、実際には菌血症の起こる頻度や歯周病の重症度などにより、血液中に流入する細菌数はかなりの数に達すると考えられている。

表 2 歯科処置により引き起こされる菌血症の頻度

処置	頻度 (%)
抜歯	23.7 ~ 71.4
予防処置(PMTC含む)	47.7
SRP	46.9
ポケットプロービング	33.4
デンタルフロス・歯間ブラシ	27.5
ブラッシング	4.2 ~ 21.8
咀嚼	0 ~ 3.6

歯周病に罹患した歯肉の内面(歯周ポケット内面)では炎症による毛細血管の拡張や透過性亢進が起こることにより、歯周ポケット内の細菌が侵入し遠隔臓器へ伝搬する。また、菌血症はブラッシングなどの口腔清掃が不良であると発生頻度のリスクが上昇することが知られている⁷⁾。ここで注意が必要であるが、ブラッシングによって引き起こされる菌血症は歯肉に炎症が生じている状態であり、健康な歯肉では菌血症のリスクはほとんど無いと言える。ブラッシングをリスクと考え口腔清掃を行わないと、プラークの付着増加と歯周病の進行によりさらに危険率が上昇するので、誤解のないようにしていただきたい。

日本における歯周病の有病率は 80% と非常に高

いため、菌血症のリスクを軽減させるためには、プラークコントロールが重要となる。特にがん患者における化学療法や放射線療法を行う際には、治療前に口腔内環境を整える必要がある。

V. 感染性心内膜炎

以前から抜歯等の観血的処置により菌血症となり、感染性心内膜炎の原因であるように指摘されていた。したがって、感染性心内膜炎のリスクとなる疾患を有する患者に対し、抜歯や菌血症を惹起する可能性のある歯科処置を行う際には抗菌薬をあらかじめ投与する必要性が示されていた。しかし、2008年AHA (American Heart Association) ガイドラインなどでは、歯科処置における予防投与は人工弁置換術後、感染性心内膜炎既往者および先天性心疾患とし、ハイリスク群のみに限定した。理由としては、先にも述べたとおり、日常のブラッシングや咀嚼運動により菌血症は生じており、さらにその程度は抜歯などに比べてはるかに危険であると指摘している。本邦においても、感染性心内膜炎の予防として抜歯時のみに抗菌薬の予防投与を行うのは無意味であるとの意見もある。日本感染症学会と日本化学療法学会のJAID/JSCガイドライン2016では、先天性疾患、弁膜疾患を含む感染性心内膜炎の危険性が高い患者に対して、処置の1時間前に抗菌薬の投与を推奨している。抜歯などの歯科治療が必要となった際は、現状としては医科担当医へ抗菌薬投与の必要性も含めた対診を行い、医科歯科連携による患者の状況に応じた対応が好ましい。

いずれにしても、発症リスクを有する患者においては確実な口腔清掃と予防的歯科治療が重要であることは明確である。さらに、起因菌として血管内皮に対する付着能と血小板凝集能を有する *S. mutans* が挙げられ^{8,9)}、なかでも齧蝕原性が低く低検出率の血清型 *k* 型が注目され^{10,11)}、今後は歯科処置に際して詳細な細菌学的検索も必要とされてくる可能性もある。

VI. 動脈硬化症・虚血性心疾患

喫煙や飲酒の習慣、肥満やメタボリックシンドロームなどが動脈硬化のリスク因子であるが、近年、

歯周病もリスク因子であることが疫学的研究のみならず生化学的研究からも示されている。

冠状動脈や頸動脈の狭窄部位からの歯周病菌の検出については、以前より多数報告されている¹²⁾。また、冠状動脈狭窄部位からの歯周病菌検出率は、患者の歯周ポケット深さと関連するとの報告もある。メカニズムについて簡単に説明すると、まず、菌血症により全身へ移行した歯周病菌（主に *P. gingivalis*）が血管内皮細胞に付着し、侵入することにより炎症が惹起され、サイトカインが産生される。そこに単球などが集積して細菌や壊死細胞などを貪食し、血管内皮間隙を抜けて血管壁に侵入したのちLDLコレステロールを取り込んで泡沫細胞となってコレステロールエステルを細胞内に蓄積するようになる。最終的に泡沫細胞がアポトーシスを誘発してアテローム性プラークを形成していると推測されている。

歯周病と虚血性心疾患の関係について複数の大規模な研究結果が報告され^{13,14)}、いずれも歯周病患者は有意に虚血性心疾患の発症リスクが高いと結論づけている。コホート研究によるオッズ比 (odds ratio) は1.14～1.34程度であるが、信頼性は高いと思われる。しかし、実際には直接的に関係が示されたわけではなく、様々な因子が複合的に影響を与えているなかの1つの因子に過ぎないとの意見もある。

VII. 糖尿病

糖尿病は以前より歯周病のリスク因子であると考えられていて、歯周治療を行ううえで糖尿病の既往や現状把握は、治療効果に影響を与えることもあるため大切である。また、現在では歯周病は糖尿病の「第6の合併症」と位置づけられ、糖尿病の医療連携として歯科医師の役割が明確にされてきた。このように、糖尿病と歯周病は双方向の関係であり、大規模な研究からお互いの関連性や治療効果などが報告されてきた。

糖尿病が歯周病に及ぼす影響について、米国で1990年にピマインデアン2,273名を対象とした疫学調査での歯周病発生率は2.6倍、血糖コントロールが不良だと歯周病がより重篤化することが報告された¹⁵⁾。糖尿病が歯周病に及ぼす影響について図4に

示す。歯周ポケット内における免疫機能の低下は歯周病原細菌の増殖につながり、歯肉は末梢組織であるため微小循環の障害は組織抵抗性の減弱となり、結果として歯周病が進行する。さらに口渇に表される唾液分泌量減少は、口腔内の自浄作用を低下させ口腔細菌が増殖しやすい環境となり、歯周病が悪化する。一方、歯周病の悪化により炎症歯肉からTNF- α やIL-1 β などの炎症性サイトカインが全身へ放出され、インスリンの抵抗性を高めることによりさらに糖尿病を悪化させていると推測されている(図5)。歯周治療を行うことによるHbA1cの改善について、いくつかのメタアナリシスでは約0.34~0.4%程度であると報告されている^{16,17)}。特にHbA1cの改善は重度の歯周病患者で顕著に認められる傾向であるが、一方、軽度の歯周病ではあまり変化がないとの報告もある¹⁸⁾。

糖尿病治療は食事療法と運動療法が重要であり、

糖尿病患者の歯周組織：高血糖によるインスリン抵抗性の状態

- ・歯周ポケット内の好中球の機能(遊走能や食作用)低下
- ・微小循環の障害(血行不良)により歯周組織の抵抗性減弱
- ・コラーゲン合成の低下により歯周組織の修復遅延
- ・口渇による自浄作用の低下
- ・AGEにより、マクロファージが活性化しTNF- α やIL-6などの炎症性サイトカインや活性酵素の産生による歯周組織の炎症状態促進

図4 糖尿病が歯周病におよぼす影響

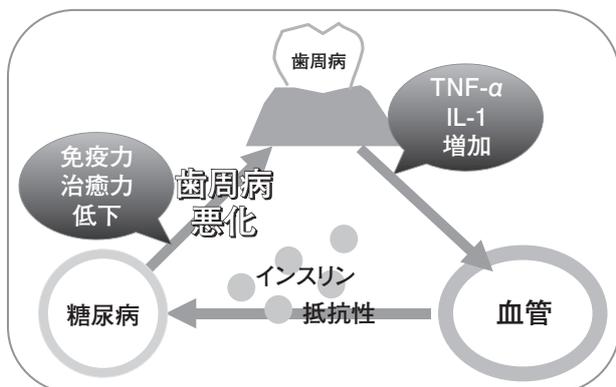


図5 歯周病と糖尿病の関係

歯肉に炎症が起こることによりサイトカインが産生され、血管へ放出される。TNF- α やIL-1 β などはインスリンに抵抗性を示すため糖尿病に影響を与える。糖尿病により歯周病がさらに悪化して、より多量のサイトカインを放出するようになるという悪循環に陥る。

それには生活習慣の指導が必要となる。歯周治療はメンテナンスに移行するまで月に数回来院するため、糖尿病で加療中の患者にこまめな生活習慣指導を実行することにより、歯周治療の効果に加えさらなる糖尿病の病状軽減が期待できるのではないかと考える。また、患者が何かをきっかけに健康に目覚めると、生活習慣の改善とともに歯周治療にも関心を示すようになり、結果として全てにおいて良い方向へ向かっているように臨床で感じることもある。以上から、今後は医科歯科のさらなる効率的な強い連携が望まれる。

VIII. リウマチ

関節リウマチの患者は歯周病が進行しやすい傾向にあることは以前より知られており、原因として関節の痛みで上手くブラッシングができないからではないかと推測されていた。近年、関節リウマチの原因として関節内で新たに作られた異物であるシトルリン化タンパク質が注目されている。このタンパク質を認識する抗シトルリン化タンパク(抗CCP抗体)が関節リウマチ患者の血清から高濃度に検出されるため、リウマチのマーカーとして用いられるようになった。この生体にとって異物であるシトルリン化タンパク質はヒト由来ではなく、ペプチジルアルギニン・デイミナーゼ(PAD)によってアミノ酸であるアルギニンから作られる。PADに関しては、歯周病菌である*P.gingivalis*がPADを有する唯一の細菌として注目され、関節リウマチの発症に歯周病が関連しているのではないかと考えられている。歯周病を併発している関節リウマチ患者に歯周治療を行うことにより関節リウマチの活動度が低下するとともに、血中の*P.gingivalis*抗体価とシトルリン濃度も低下することも報告されている¹⁹⁾。歯周病患者の歯肉もシトルリン化されているとの報告もあり²⁰⁾、関節リウマチと歯周病はともに慢性炎症として病態も類似しているため、今後両疾患に共通した治療法が現れることを期待する。

IX. 口腔ケア

誤嚥性肺炎の予防やがん周術期、脳卒中患者などに対する口腔ケアの重要性が指摘されている。高齢

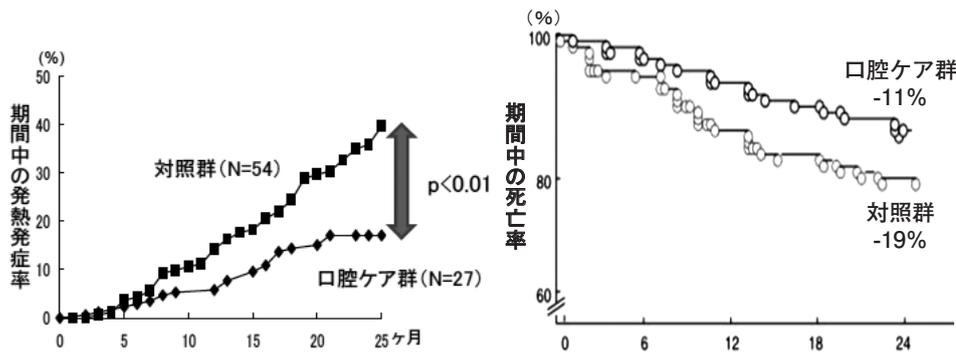


図6 口腔ケアの効果(文献22から引用)

施設入居高齢者に対し口腔ケアを提供した群において発熱が50%減少し、肺炎発症率が40%減少し、肺炎による死亡率も50%減少した。

に加え多種薬剤の内服、化学療法や放射線療法などを原因として唾液分泌量が減少し、さらに麻痺等による運動障害でブラッシングが困難になってしまうため、口腔内は微生物が繁殖するのに最適な条件となり爆発的に菌数が増加してくる。そのような状況であるため、摂食・嚥下障害を有する患者や気管内挿管を伴ったがん手術後の誤嚥性肺炎の発生頻度が高くなってしまふ。

誤嚥性肺炎については、Yoneyamaら²¹⁾が特別養護老人ホーム入居者366名を対象にした研究で、口腔ケア群は対照群に比較して発熱の発生率が有意に低く、死亡者数も減少傾向であったとLancetに掲載され、それ以降、口腔ケアの重要性が多方面から研究されるようになった(図6)²²⁾。がん周術期における口腔ケアについて図7に示す。気管内挿管、呼吸機能や嚥下機能の低下による誤嚥性肺炎の危険性に加え、頭頸部腫瘍や食道がんなどでは口腔内常在菌による創感染についても考慮する必要がある。専門的な口腔清掃を行うことにより、実施前後の口腔細菌数は 10^{1-3} 減少するとされていることから、歯科医師または歯科衛生士による術前の処置は必須である。

おわりに

口腔は体の入り口であり、その口腔から様々な疾患との関連性が示されるようになってきた。今回紹介した疾患以外にも脳出血、早産、非アルコール性脂肪肝、骨粗鬆症、パージャージャー病、腎機能障害などについても歯周病との関連性が疫学的に示され、今

- ・ 歯科受診の重要性を説明
- ・ 口腔衛生状況のチェックと指導
- ・ 可能な限りのスケーリング、機械的歯面研磨
- ・ 動揺歯の処置(抜歯もしくは固定)
- ・ う蝕の応急処置
- ・ 口腔粘膜病変の確認
- ・ 補綴物(義歯やブリッジ、冠)の確認

図7 がん手術前に行う歯科的処置

後もさらなる詳細が解明されてくるだろう。

口腔疾患や口腔細菌と全身疾患との関係について、現状においては疫学的研究が主であるため、今後は詳細なメカニズムを解明する必要がある。現在は病因論として、「菌血症」「病巣部からの炎症メディエーター」が最も有力視されている。しかし、健康な口腔内環境を獲得して維持していくことができれば、恐らく直接的にも間接的にも全身の健康にとって良い効果をもたらすと思われる。

文 献

- 1) 鴨井久一(編著)、沼部幸博(著). 歯周病をなおそう. 東京: 砂書房; 2000.
- 2) 金子明寛. 菌性感染症の細菌学. 歯学療法. 2015; 34(3): 85-93.
- 3) Robertsom D, et al. The microbiology of the acute dental abscess. J Med Microbiol. 2009; 58: 155-162.
- 4) Heimdahl A, et al. Detection and quantitation by lysis filtration of bacteremia after different oral surgical procedures. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol. 1990; 99: 292-298.

- 5) 坂本春生. 定量的血液培養法を用いた抜歯後菌血症の解析. 鶴見歯学. 1996 ; **22** : 161-173.
- 6) 花田信弘. 歯周病と全身の健康. 東京 : 日本歯周病学会 ; 2016. 68-74.
- 7) Lockhart PB, et al. Poor oral hygiene as a risk factor for infective endocarditis-related bacteremia. J Am Dent Assoc. 2009 ; **140** : 1238-1244.
- 8) Nakano K, et al. Detection of cariogenic *Streptococcus mutans* in extirpated heart valve and atheromatous plaque specimens. J Clin Microbiol. 2006 ; **44** : 3313-3317.
- 9) Nakano K, et al. Detection of oral bacteria in cardiovascular specimens. Oral Microbiol Immunol. 2009 ; **24** : 64-68.
- 10) Nakano K, et al. Detection of novel serotype k *Streptococcus mutans* in infective endocarditis patients. J Med microbial. 2007 ; **56** : 1413-1415.
- 11) Nakano K, et al. Roles of oral bacteria in cardiovascular diseases - from molecular mechanism to clinical cases. : Cell-surface structures of novel serotype k *Streptococcus mutans* strains and their correlation to virulence. J. Pharmacol. Sci. 2010 ; **113** : 120-125.
- 12) 島内英俊. 歯周病と全身疾患のEBM. 東京 : 医歯薬出版 ; 2007. 68-77.
- 13) Bahekar AA, et al. The prevalence and incidence of coronary heart disease is significantly increased in periodontitis. Am Heart J. 2007 ; **154** : 830-837.
- 14) Humphrey LL, et al. Periodontal disease and coronary heart disease incidence. J Gen Intern Med. 2008 ; **23** : 2079-2086.
- 15) Nelson RG, et al. Periodontal disease and NIDDM in Pima Indians. Diabetes Care. 1990 ; **13** : 836-840.
- 16) Simpson, et al. Treatment of periodontal disease for glycaemic control in people with diabetes. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2010 ; Issue 5 Art. No.:CD004714.DOI:10.1002/14651858.CD004714.pub2
- 17) Engebretson S, Kocher T. Evidence that periodontal treatment improves diabetes outcomes : a systematic review and meta-analysis. J Periodontol. 2013 ; **84** : S153-163.
- 18) Engebretson SP, et al. The effect of nonsurgical periodontal therapy of hemoglobin A1c levels in persons with type 2 diabetes and chronic periodontitis:a randomized clinical trial. JAMA. 2013 ; **310** : 2523-2532.
- 19) Okada M, et al. Periodontal treatment decreases levels of antibodies to *Porphyromonas gingivalis* and citrulline in patients with rheumatoid arthritis and periodontitis. J Periodontol. 2013 ; **84** : e74-e84.
- 20) Janssen K.M, et al. Lessons to be learned from periodontitis. Curr.Opin.Rheumatol. 2013 ; **25** : 241-247.
- 21) Yoneyama T, et al. Oral care and pneumonia. Oral Care Working Group. Lancet. 1999 ; **354** : 515.
- 22) 米山武義. 要介護高齢者に対する口腔衛生の誤嚥性肺炎予防効果に関する研究. 日本歯科医学会誌. 2001 ; **20** : 58-68.