

#### D. 考察

近年、口腔乾燥症を主訴に歯科あるいは歯科口腔外科を受診する機会も多くなると考えられるが、患者自身はどの診療科を受診すべきが悩んでいる場合も多い。今回は、口腔領域の疾患及び症状を専門領域とする医学部歯科口腔外科および歯学部付属病院などを対象に受け入れ態勢と診療体制に関するアンケートを実施した。

診療体制については、予約と紹介状の必要な施設は、約半数で、不要と回答した診療科も半数に上っていた。

検査、診断治療に関しては、約9割の施設で可能と回答しており、ほとんどの施設で受け入れ態勢が整っていることが示された。一方、シェーグレン症候群の治療については、全身的な関連症状もあることから、可能との回答がやや低いことが認められた。しかしながら、専門医との連携は約9割で可能と回答し、実際には、ほとんどの施設で対応可能と考えられた。漢方薬による治療につ

いては、約半数の5.3.4%のみが可能と回答し、今後、治療方法の選択から考慮すると、漢方薬による治療方法の情報交換や情報提供が必要と考えられた。

#### E. 結論

大学付属病院の歯科口腔外科および関連診療科に対して口腔乾燥患者の受け入れ態勢および検査、診断、治療に関するアンケートを行った結果、検査、診断治療に関しては、約9割の施設で受け入れ態勢が整っていることが示された。シェーグレン症候群の治療については、専門医との連携により約9割が可能と回答した。漢方薬による治療については、約半数が可能と回答し、今後、の治療方法選択から考慮すると、漢方薬による治療方法の情報交換や情報提供が必要と考えられた。

表5:予約の必要は

	医学部	歯学部	合計
必要	17	9	26
不必要	19	12	31
合計	36	21	57

表6:紹介状の必要は

	医学部	歯学部	合計
必要	23	4	27
不必要	12	17	29
合計	35	21	56

表7:検査及び診断・治療について

質問事項	医学部付属病院(n=36)				歯学部付属病院(n=23)				合計(n=59)			
	はい		条件付		はい		条件付		はい		条件付	
	件数	%	件数	%	件数	%	件数	%	件数	%	件数	%
口腔乾燥症の検査ができる	32	88.9	4	11.1	21	91.3	2	8.7	53	89.8	6	10.2
口腔乾燥症の診断ができる	32	88.9	4	11.1	22	95.7	1	4.3	54	91.5	5	8.5
口腔乾燥症の治療ができる	28	77.8	8	22.2	20	87.0	3	13.0	48	81.4	11	18.6
口腔乾燥症の症状の説明ができる	35	97.2	1	2.8	23	100.0	0	0.0	58	98.3	1	1.7
口腔乾燥症の相談を受けることができる	33	91.7	3	8.3	23	100.0	0	0.0	56	94.9	3	5.1
シェーグレン症候群の検査および診断ができる	30	83.3	6	16.7	21	91.3	2	8.7	51	86.4	8	13.6
シェーグレン症候群の治療ができる	22	62.9	9	25.7	16	69.6	7	30.4	38	65.5	16	27.6
漢方薬による治療ができる	18	51.4	12	34.3	13	56.5	8	34.8	31	53.4	20	34.5
膠原病内科などとの連携が取れる	35	97.2	1	2.8	21	91.3	2	8.7	56	94.9	3	5.1
専門医との連携ができる	30	83.3	5	13.9	20	90.9	2	9.1	50	86.2	7	12.1

表8:診療体制について

診療体制	医学部付属病院(n=36)				歯学部付属病院(n=23)				合計(n=59)			
	可能		条件付		可能		条件付		可能		条件付	
	件数	%	件数	%	件数	%	件数	%	件数	%	件数	%
口腔乾燥症の診断・治療が可能	39	58.3	5	11.1	21	78.3	4	4.3	18	66.1	1	8.5
口腔乾燥症の診断が可能	26	38.9	1	2.8	14	52.2	1	0.0	12	44.1	0	1.7
口腔乾燥症の相談を受ける	18	22.2	1	2.8	8	43.5	1	0.0	10	30.5	0	1.7

## 健常高齢者における口腔機能と口腔乾燥の関連について

研究協力者 有田正博 九州歯科大学歯科補綴学第1講座講師  
 分担研究者 西原達次 九州歯科大学口腔微生物学講座教授

## 研究要旨

本研究では、柿木の作成した口腔乾燥に関するアンケートおよび唾液湿潤度検査紙（エルサリボ）を用いて、健常高齢者を対象とした口腔乾燥度について評価を行い、口腔環境と唾液分泌の関連について検討した。

顎義歯患者においては、唾液湿潤度（SWT:Saliva Wet Testing:10秒値）は、通常の義歯装着患者および天然歯列者と比較して有意に低かった。また口腔乾燥症の頻度も有意に高かった。義歯による咀嚼機能の回復度の高い患者（よく噛める患者）と低い患者（噛めない患者）を比較すると、機能回復の良好な患者ほど唾液湿潤度が高くなる傾向が認められたが、両者における口腔乾燥症の頻度は、義歯による機能回復の程度とは無関係であった。年齢、全身疾患および服用薬剤と唾液湿潤度との関連は小さかった。

以上のことから、義歯による機能回復を含めた口腔機能の良否が、唾液分泌および唾液による口腔の湿潤状態を左右することが示唆された。

## A. 研究目的

高齢者の多くは義歯装着患者であり、口腔機能の良否すなわち義歯の適合性は、そのQOLに多大な影響を及ぼしている。一般に義歯の適合性は、患者固有の口腔の状態や患者の巧緻性に大きく左右されるが、口腔の生理的環境とくに唾液分泌も大きな因子のひとつである。

口腔乾燥は唾液分泌の低下に伴う症状であるが、唾液分泌の低下は口渇感だけではなく、義歯による咀嚼機能を著しく低下させる。したがって、量的にも質的にも適切な唾液の存在下での機能回復が必要であり、唾液分泌の低下や質的变化は義歯の適合を著しく阻害すると考えられる。

義歯による機能回復が良好であるならば、口腔機能は健全に保たれ、唾液分泌も正常である。逆に、口腔の機能低下が著明な患者では、唾液分泌の低下が認められるかもしれない。加えて、唾液の異常が義歯による機能回復を阻害しているかもしれない。

本研究の目的は、健常高齢者の口腔機能と唾液分泌との関連について検討することである。

## B. 調査対象と研究方法

対象は九州歯科大学附属病院第1義歯科を受診している患者から、無作為に抽出した50歳以上の患者で、本調査の目的について十分説明を行い、調査

への同意が得られた74名（男性：13名、女性：60名、平均年齢 69.9±7.7歳）である。調査期間は2004年1月～2月の約1ヶ月間である。はじめに、柿木の作成した口腔の乾燥に関する調査票を用いて、各項目について、チェアサイドで2名の歯科医師が聞き取り調査を行った。その後、別の歯科医師が、アンケート結果を見ずに、柿木の臨床診断基準に準じて、口腔乾燥に関する臨床診断を行った。臨床診断後、口腔内の唾液湿潤検査紙（エルサリボ、ライオン歯科研究所）を用いて、舌背部の湿潤状態を測定した。測定方法は、口腔内の貯留唾液を嚥下してから、口唇を30秒間閉鎖させ、舌を突出させて、舌尖部より10mm程度の舌背にエルサリボを垂直にあてて、10秒間接触保持し、その後取り出して、肉眼で湿潤した部分の幅を読み取った。測定は1回のみ行った。

## C. 研究結果

口腔乾燥感に関する自覚症状について、各項目の合計点が0点であった患者（口腔乾燥なし）は74名中13名（17.6%）であった。また4点（平均3.92点）以上である患者（口腔乾燥あり）は、74名中30名であった（40.5%）。

臨床分類基準で、基準1（口腔乾燥あり）以上に判定した患者は74名中26名（35.1%）であった。

舌背部の唾液湿潤テスト（以下 Saliva Wet Test : SWT）10 秒値の平均値と標準偏差は、 $2.05 \pm 1.78\text{mm}$ であった。10 秒値が  $1\text{mm}$  以下のものを口腔乾燥症とした場合、74 名中 29 名（39.2%）が口腔乾燥と診断された。

口腔乾燥の自覚症状、臨床診断、および SWT10 秒値による口腔診断の頻度は、35%–40%であり、概ね一致していた。とりわけ、臨床分類基準と SWT10 秒値による診断一致率は 87.8%と高く、両者に有意な相関が認められた（図 1、2）。

SWT10 秒値に年齢による差は認められなかった（図 3）。口腔乾燥自覚症状（各項目の合計点）と SWT10 秒値との間には弱い負の相関が認められた（図 4）。薬の服用数の違いによる SWT10 秒値の差は認められなかった（図 5）。

顎義歯装着患者の SWT10 秒値は他の義歯患者と比較して有意に小さかった（図 6）。また、通常の義歯装着患者の口腔乾燥頻度が約 31%であったのに対して、顎義歯患者の口腔乾燥頻度は 73%であり、口腔乾燥症と診断された割合は有意に高かった（図 7）。

口腔機能についての満足度の高い（よく噛めると回答した）患者の SWT10 秒値（ $2.3 \pm 1.8\text{mm}$ ）は、口腔機能についての満足度の低い（よく噛めないもしくは噛めないと回答した）患者の SWT10 秒値（ $1.6 \pm 1.6\text{mm}$ ）より高い傾向にあったが（図 8）、SWT10 秒値で口腔乾燥症と診断される割合（機能高：45%、機能低 36%）には差は認められなかった（図 9）。

#### D. 考察

口腔乾燥は全身疾患をはじめ、薬剤の副作用など様々な要因によって発症する。口腔乾燥すなわち唾液分泌低下は、補綴物による口腔機能の回復を困難にすることは確かである。特に可撤性義歯の維持安定性および適合性には深い関係がある。種々の清費で取り上げられているにもかかわらず、シェーグレン症候群などの特定疾患における口腔乾燥症以外は、日常臨床においてあまり問題視されてこなかった。チェアサイドで簡便に検査する方法やその治療方

法も確立されていなかったことも、歯科臨床で取り上げられなかった原因の一つである。

今回、九州歯科大学附属病院第 1 義歯科を受診した患者に対して、柿木の作成した口腔乾燥に関するアンケート調査とエリサリボを用いた唾液湿潤度（SWT10 秒値）を行い、その有用性について確認するとともに、得られた結果を元に、口腔機能と口腔乾燥の関連について検討した。

柿木の作成した臨床分類基準による分類と SWT10 秒値を用いた診断との間には有意な相関が認められた。このことから、エリサリボによる唾液湿潤度診査は、日常臨床において口腔乾燥を診査するための客観評価法として有用であることがわかった。自覚症状アンケート結果の合計点と SWT10 秒値との間には弱い相関が認められたものの、患者の自覚と舌背部の湿潤度が全く異なるケースもあった。患者の訴えだけではなく、舌背部の視診による臨床診断と SWT10 秒値による客観的診断により口腔乾燥を判定する必要がある。

年齢と服用薬物の種類と数、さらに現在加療中の疾患と SWT10 秒値との間に相関性は認められなかった。ある種の降圧剤や抗精神薬および多剤の長期服用で口腔乾燥を呈することはよく経験することであるが、個体差、疾患の重症度、投与量や投与期間など、さらなる検討が必要であろう。

今回調査対象者数はまだ少ないが、上顎または下顎顎欠損患者で、顎義歯による機能回復が終了した顎補綴患者の口腔乾燥について調査した。口腔腫瘍切除前後の放射線治療や抗ガン剤治療の期間において、口腔乾燥を訴える患者は多い。今回の調査した顎義歯患者は、術後 1 年以上経過している顎補綴患者である。顎補綴患者のサンプル数は少ないものの、通常の義歯装着患者と比較して、舌背部の唾液湿潤度に有意な低下が認められた。口腔乾燥の頻度も有意に高い傾向を示した。

上下顎の別、顎欠損の範囲や手術方法によって口腔乾燥症の発症頻度は異なると思われるが、手術による唾液腺への侵襲、放射線治療や抗ガン剤の副作用に加え、鼻咽腔閉鎖不全に伴う口呼吸などが原因として考えられる。一方、舌癌により舌切除を施行

した患者においては、舌の可動性が失われているため、唾液の嚥下が困難で、口腔底に多量の唾液が貯留が認められる。しかたがって舌や口腔底切除患者では、口腔乾燥を訴えることは少ない。しかしながら、唾液の舌背、頬、口唇粘膜への移送が阻害されるために、口腔底以外の口腔粘膜は乾燥し、舌背部に唾液を認められないことが多い。口臭などの原因となるため、エリサリボによる舌背の湿潤度の診査が必要である。

顎顔面補綴患者においては術後の口腔機能の回復が困難であることに加え、唾液分泌の低下から、う蝕や歯周病による歯および周囲組織の破壊、さらに顎義歯による残存組織の破壊が生じやすい。また口腔衛生管理が困難なこともあり、欠損腔から顎義歯のオブチュレータ部の汚染が著名なことが多い。顎補綴患者で、口腔乾燥と診断した場合には、頻繁の飲水や含嗽を指示し、顎義歯清掃管理を適切に行うよう指導することが大切である。我々の報告してきたオゾン水を用いた効果的な超音波洗浄法もそのひとつである。

一般に、口腔乾燥を訴える患者は義歯への順応が困難なことが多い。逆に、義歯装着による顎口腔機能運動がうまく行えない患者では、唾液分泌は低下し、口腔粘膜の湿潤度は低下し潤滑、口腔乾燥が強くなると考えられる。今回の調査で、「よく噛める」と答え、臨床評価においても機能回復が良好と思われる患者と、「あまり噛めないあるいは噛めない」と回答し、義歯による機能回復が困難である患者を比較すると、前者の舌背部の唾液湿潤度が後者と比較して高い傾向にあった。このことは、義歯による機能回復の良否が唾液分泌と唾液による口腔の潤滑に影響を及ぼすことを示唆している。

一方、義歯による機能回復の良否と口腔乾燥症の発症率に関連性は認められなかった。このことは、口腔乾燥すなわち唾液分泌の低下や口腔湿潤状態の低下が、義歯による機能回復を常に妨げるものではないということを示唆している。

義歯の適合性は、唾液分泌量や口腔湿潤度に影響を及ぼすものの、唾液分泌の低下や湿潤度の低下は義歯の適合性や機能性を必ずしも低下させるもの

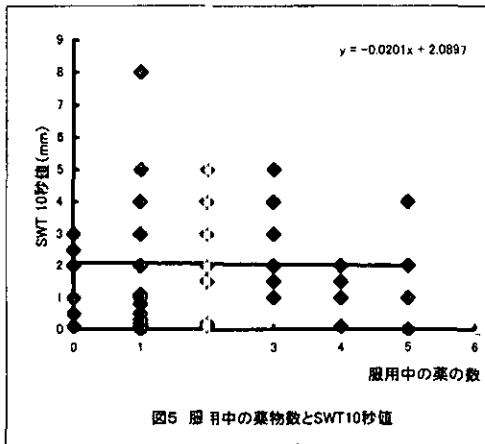
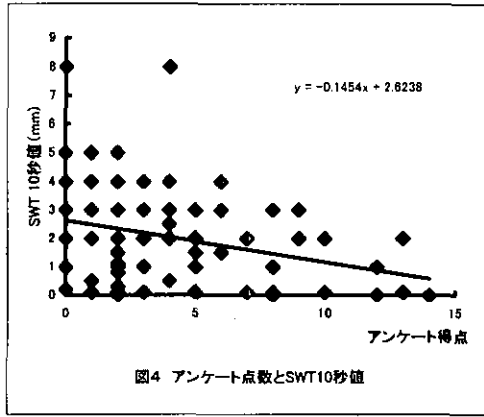
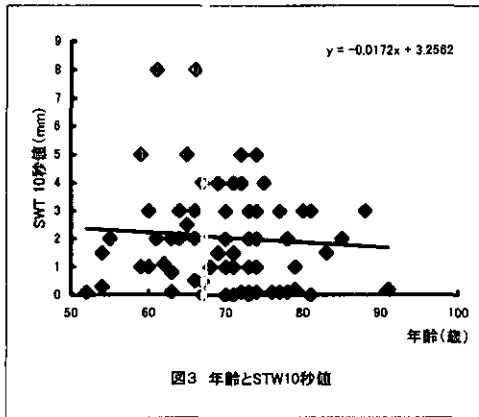
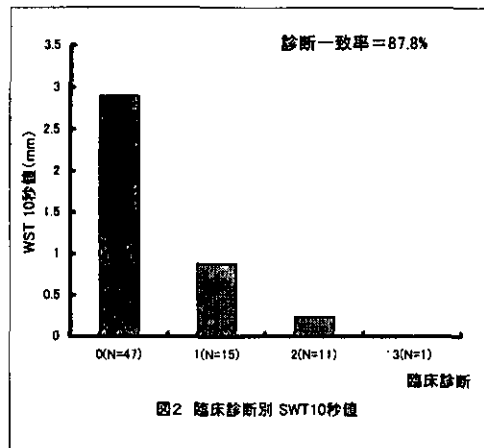
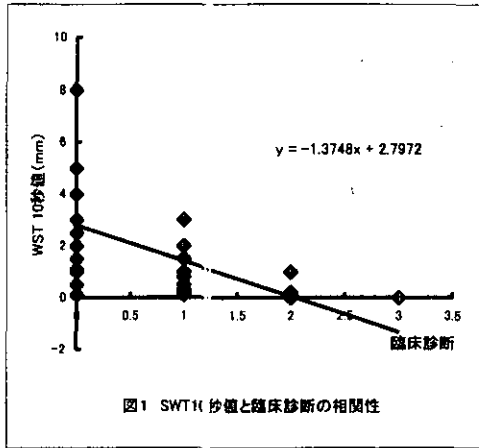
ではないということを示唆している。

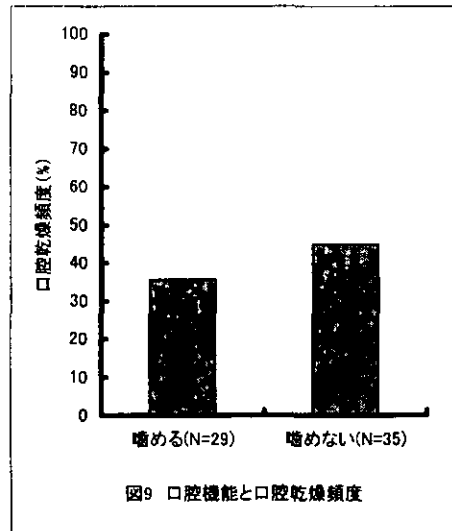
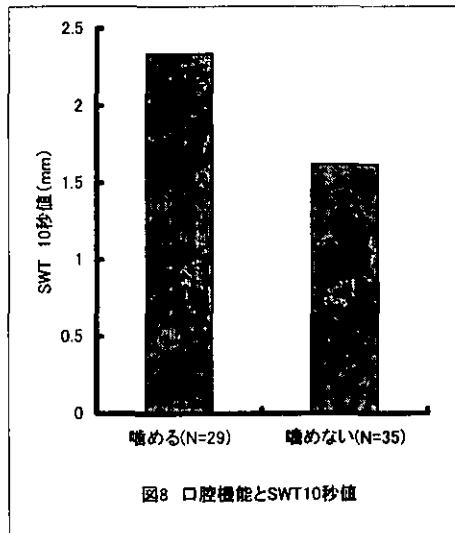
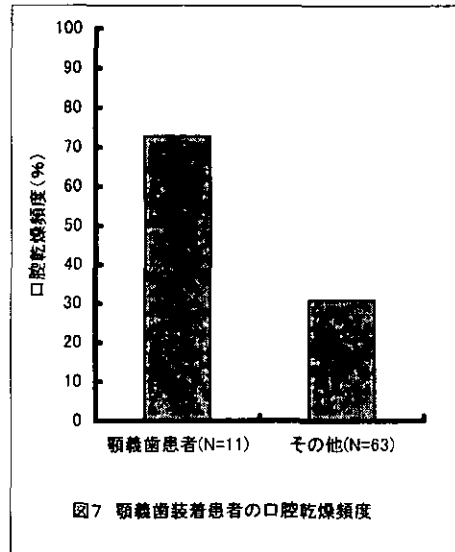
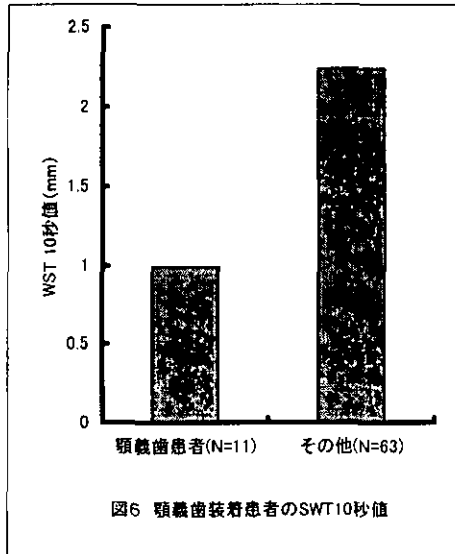
## E. 結論

今回、柿木の作成した口腔乾燥に関するアンケートおよび唾液湿潤度検査紙(エルサリボ)を用いて、健常高齢者を対象とした口腔乾燥度について評価を行い、口腔環境と唾液分泌の関連について検討した。

顎義歯患者においては、唾液湿潤度(SWT:Saliva Wet Testing:10秒値)は、通常の義歯装着患者もしくは天然歯列者と比較して有意に低かった。また口腔乾燥症の頻度も有意に高かった。義歯による咀嚼機能の回復度の高い患者(よく噛める患者)と低い患者(噛めない患者)を比較すると、機能回復の良好な患者ほど唾液湿潤度が高くなる傾向が認められたが、両者における口腔乾燥症の頻度は、義歯による機能回復の程度とは無関係であった。年齢、全身疾患、および服用薬剤と唾液湿潤度との関連は小さかった。

以上のことから、顎口腔機能の良否が唾液分泌および唾液による口腔湿潤状態を左右していることが示唆された。





口腔乾燥症の発症機序に関する生理学的研究

- 口腔乾燥感は浸透圧受容ばかりでなくナトリウム受容によっても引き起こされる-

研究協力者 稲永 清敏 九州歯科大学生理学講座  
 小野堅太郎 九州歯科大学生理学講座  
 本田 栄子 九州歯科大学生理学講座  
 分担研究者 西原 達次 九州歯科大学微生物学講座  
 主任研究者 柿木 保明 国立療養所南福岡病院歯科

研究要旨

口腔乾燥症の発症機序を生理学的に解明するために実験を行った。前年度までに、ラットの側脳室に高張シヨ糖あるいは食塩水溶液を注入し、渇き中枢を刺激することで誘発される飲水行動および唾液分泌量の変化を調べた。その結果、シヨ糖よりも食塩水刺激のほうが、飲水量が多く、唾液分泌は顕著に減少することがわかった。これは、シヨ糖刺激が浸透圧受容体を刺激するのに対し、食塩水刺激は浸透圧受容体ばかりでなくナトリウム受容体も刺激する可能性があるためと考えられた。今年度の本事業では、渇き中枢のひとつである脳弓下器官に浸透圧受容体およびナトリウム受容体があるのではないかと考え実験を行った。実験には、マウスの脳スライス標本あるいは単離細胞を用い、電気生理学的手法および細胞内ナトリウムイメージング法にて、脳弓下器官ニューロンの浸透圧受容およびナトリウム受容について検索した。脳弓下器官ニューロンは、浸透圧およびナトリウム刺激により、興奮性反応を示し、ナトリウムイオンの透過性を高めることおよび神経活動を活発にすることが認められた。

脳弓下器官は脳血液門を欠き、容易に血液中の液性情報を受容することができる。したがって、血液中の塩化ナトリウム濃度が上昇すると、脳弓下器官にある浸透圧およびナトリウム受容体が活性化され、唾液分泌の低下を起し、口腔乾燥感を誘発する可能性が示唆された。

A. 研究目的

加齢により、人の刺激唾液分泌量は変化しないとされている。しかし、唾液の腺房細胞数は加齢により減少し、唾液分泌の予備能力は低下することがわかっている。その結果、わずかな体調の変化、病気あるいは投薬により、唾液分泌量が低下し口腔乾燥症になりやすい。

平成 13 年度の本事業において、ラットの側脳室に高張シヨ糖あるいは食塩水溶液を注入し、渇き中枢を刺激することによる飲水行動および唾液分泌量の変化を調べた。その結果、シヨ糖よりも食塩水刺激のほうが飲水量が多く、唾液分泌は顕著に減少することがわかった<sup>1)</sup>。これは、シヨ糖刺激が浸透圧受容体を刺激するのに対し、食塩水刺激が浸透圧受容体ばかりでなくナトリウム受容体をも刺激していると考えられた。

中枢には、浸透圧受容体が存在することは、すでに明らかとなっているが、ナトリウム受容体の存在については報告がなかった。われわれは、渇き中枢のひとつである脳弓下器官に浸透圧受容体およびナトリウム受容体があるのではないかと考えた。

最近、膜電位依存性ナトリウムチャンネルと相同性

が高いが、膜電位受容部位と不活性化部位のアミノ酸配列が異なる  $\text{Na}_x$  チャンネルがナトリウム受容を行う可能性が示唆されていた。しかも、脳弓下器官には  $\text{Na}_x$  チャンネルが特異的に存在することが報告されていた。本研究では、 $\text{Na}_x$  遺伝子欠損マウスとワイルドマウスを用い、電気生理学的手法および細胞内ナトリウムイメージング法にて実験を行った。尚、後者は、基礎生物研究所野田教授のグループとの共同研究で行ったものである<sup>2)</sup>。

B. 研究方法

動物の飼育ならびに実験は、九州歯科大学動物実験委員会の承認を得て、「九州歯科大学における動物実験に関する指針」に従って行った。

1) 標本

マウス C57BL/6J を用いた。通法に従って、 $\text{Na}_x$  遺伝子欠損マウスとワイルドマウスの脳スライス標本作製し、脳弓下器官より細胞を単離した。

2) 細胞内ナトリウム濃度測定

脳弓下器官単離細胞にナトリウム感受性色素を負荷し、細胞内ナトリウム濃度の変化を調べた。

3) 膜電位および膜電流測定



脳スライス標本を用い、脳弓下器官ニューロンより、膜電流固定下に膜電位変化、膜電位固定下に膜電流を測定した。

### C. 研究結果

#### 1) 細胞内ナトリウム濃度変化

脳弓下器官単離細胞を用いて実験を行った。細胞外のナトリウム濃度を段階的に上昇させると、ワイルドマウス (+/+) の脳弓下器官ニューロンの細胞内ナトリウム濃度は上昇したが、 $\text{Na}_x$  遺伝子欠損マウス (-/-) では変化を認めなかった。同じ浸透圧のマニトールおよびコリンクロライドでは変化せず、メタンスルホン酸ナトリウムでは、増加した。細胞外ナトリウム上昇による細胞内ナトリウム濃度の上昇はテトロドトキシンでは、遮断されなかった。

#### 2) 膜電位および膜電流測定

ワイルドタイプのマウス脳スライス標本を用いて、膜電流固定下にて、膜電位の変化を調べた。高張塩化ナトリウム刺激 (30mM) で、脱分極とそれに伴う放電頻度の増加が観察された (図 1A)。一方、これと等張のマニトール刺激 (60mM) では脱分極および放電の増加が観察されたが、高張塩化ナトリウム刺激に比べて小さかった。また、膜電流固定下にて膜電流変化を調べてみると、高張塩化ナトリウム刺激のほうが高張マニトール刺激より大きな内向き電流が観察された (図 1B)。あらかじめ人工脳脊髄液の塩化ナトリウム 30mM をマニトール 60mM で置換しておき、浸透圧を一定 (309mM) にしたまま、塩化ナトリウム 30mM に戻したところ、一過性の内向き電流が観察された (図 1C)。この現象はテトロドトキシン存在下でも観察された。

### D. 考察

脳弓下器官は脳室周囲系のひとつであり、脳室に突出した構造をしている。血管が豊富で、通常の脳神経細胞と血管の間で認められる脳血液関門を欠いている。これらの特異的な構造から脳弓下器官は、血液や脳室の液性情報を受容しやすいと考えられ、これを示唆する研究報告は多い。浸透圧情報もそのひとつであり、脳弓下器官ニューロンは浸透圧受容を行うことがすでに報告されていた。われわれの今回の結果は、それを支持する結果であった。

さらに、図 1C で示したように、細胞外液の浸透圧を一定にして、ナトリウム濃度を変化させた場合においても内向き電流が観察された。このことと細胞内ナトリウムイメージング法で得られた結果を合わせると、脳弓下器官に存在する  $\text{Na}_x$  チャネルが細胞外ナトリウムを受容し、チャネルを開き、細胞外から細胞内にナトリウムイオンを通すことによって、細胞内ナトリウム濃度の上昇を引き起こしている可能性が示唆された。それによって、脳弓下器

官ニューロンの神経活動を上昇させている可能性が考えられる。

脳弓下器官は、渴中枢のひとつであり、この部位の神経細胞の活性化は、口渴感を引き起こす。血液中の塩化ナトリウム濃度の上昇は、脳弓下器官に存在する浸透圧受容器ばかりでなくナトリウム受容器をも刺激して、口渴感を誘発している可能性がある。

先に報告したように、中枢に存在する浸透圧およびナトリウム受容器の刺激は唾液分泌を減少させる。このことは、恒常的に体液量が少なくなり、浸透圧が上昇している (ナトリウム濃度が上昇している) 高齢者にとって、きわめて重要な意味を持っている。わずかな塩分濃度の変化あるいは体液量の変化でも、若年者より容易に浸透圧上昇およびナトリウム上昇を引き起こす。その結果、唾液分泌能力を減少させ、唾液分泌減少に伴う口腔乾燥症に罹患しやすくなると考えられる。

### E. 結論

若年者と比較して、高齢者の体液量は減少し、浸透圧は高い。体液量の減少や浸透圧刺激は、唾液分泌を抑制する方向に働く。高齢者の唾液腺は腺房細胞の萎縮や数の減少といった形態的变化に加え、体液調節系からの影響により、恒常的に唾液分泌予備能力は低下している。したがって、わずかな体調の変化、薬の服用などにより、唾液分泌量が低下し、口腔乾燥症に陥りやすいと考えられる。

### F. 参考文献

- 1) Ito K, Morikawa M, Inenaga K. Suppression of reflex saliva from rat parotid gland following intracerebroventricular injection of hypertonic NaCl and sucrose. Arch. Oral Biol. 47:93-97, 2002
- 2) Hiyama T, Watanabe E, Ono K, Inenaga K, et al.  $\text{Na}_x$  channel involved in CNS sodium-level sensing. Nature Neuroscience 5:511-512, 2002

### G. 研究発表

- 1) Ito K, Morikawa M, Inenaga K. Suppression of reflex saliva from rat parotid gland following intracerebroventricular injection of hypertonic NaCl and sucrose. Arch. Oral Biol. 47:93-97, 2002
- 2) Hiyama T, Watanabe E, Ono K, Inenaga K, et al.  $\text{Na}_x$  channel involved in CNS sodium-level sensing. Nature Neuroscience 5:511-512, 2002
- 3) 稲永清敏 第 14 回日本老年歯科医学会総会 口腔乾燥症：唾液分泌機序一体の水分量と渴き— 2003. 6
- 4) 稲永清敏 第 37 回日本味と匂学会大会 塩受容機構の新しい動向：脳におけるナトリウム受容 2003. 9

- 5) 本田栄子、小野聖太郎、中村太志、佐藤奈緒、稲永清敏 マウス脳弓下器官ニューロンの浸透圧受容 第45回歯科基礎医学誌; 2003. 9
- 6) 稲永清敏 生理学の立場から (唾液と口腔乾燥症) デンタルハイジーン別冊、120-125, 2003

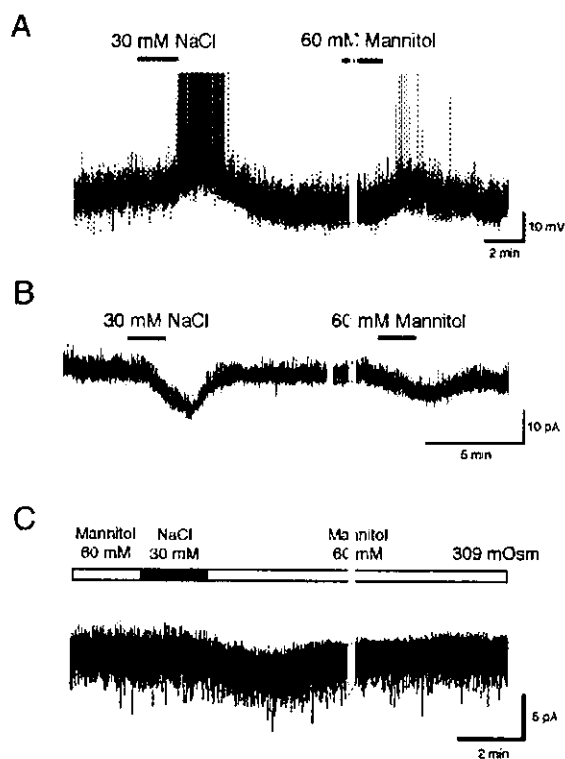


図1. 脳弓下器官ニューロンの浸透圧・ナトリウム感受性

スケールは、すべて各図の右下に示す。(A) 電流固定下にて、人工脳脊髄液に NaCl 30 mM 加えたものと、同浸透圧のマニトール 60 mM を加えたものとで刺激した (刺激時を横棒で示している)。NaCl は電離するため、浸透圧を合わせるために 2 倍用量のマニトールを用いている。高張ナトリウム液刺激の方が、浸透圧刺激よりも強い脱分極と放電頻度増加を示している。(B)  $-70$  mV 電位固定下にて、同様の刺激をしたところ、いずれも内向き電流を検出した。これも高張ナトリウム液刺激の方が、反応が大きい。(C) あらかじめ人工脳脊髄液の NaCl 30 mM をマニトール 60 mM で置換しておいた (白棒)。浸透圧を一定 (309 mOsm) のまま、NaCl 30 mM を戻したところ (黒棒)、一過性の内向き電流が検出された。

## 味センサを用いた唾液の味に関する研究

研究協力者 岩倉 宗弘 (九州大学大学院システム情報科学研究院)  
 分担研究者 西原 達次 (九州歯科大学口腔微生物学講座)

## 研究要旨

唾液中に含有する代表的無機イオンによる味覚への影響について味センサを用いて調べた。その結果、唾液中の重炭酸イオンの増減によって味覚に少なからぬ影響を与えていることが示唆された。さらに唾液そのものを測定した結果、若干ではあるが、基本味である「うま味」に近い応答を示した。唾液濃度に変動がある場合、順応効果によってうま味に対する感覚が変化することが推測される。また、唾液の測定による味覚異常のスクリーニングに向けて、基準液の調整やセンサセルの小型化を検討した。さらに、ろ紙ディスク法による味覚強度試験と唾液のセンサ応答を比較した。

## A. 研究目的

高齢者や身体に何らかの疾病があるものは、適正な栄養摂取を必要とするが、そこでは味覚異常は切実な問題となる。正常な味覚は、健康な体を維持もしくは回復していくために必要な機能であるばかりでなく、QOLの観点からも非常に重要な感覚といえる。

一方、近年の研究で加齢が直接の味覚減衰の原因ではないといわれているにも拘らず、最近の調査では高齢になるほど、味覚異常を訴える割合が増加しているという報告<sup>(1)</sup>がある。また、亜鉛の摂取不足によって味細胞等の成長が抑制され味覚異常になるといわれているが、明らかに亜鉛欠乏性味覚障害と診断できる割合が15%程度であったという報告<sup>(1)</sup>もあることから、その他の原因についても検討する必要性は高いと考える。そこで我々は唾液の影響に着目する。

唾液はその成分に呈味性をもち、それらの成分変化による味覚異常があるとも考えられる。また、味覚異常の指標となる何らかの変化が唾液応答に現れる可能性もある。ヒトの味覚は疾病や口腔内の唾液の状態によって変化すると考えられる。特に高齢者や口腔乾燥症患者では唾液の分泌量が減少することにより、正常な味覚機能が損なわれていることが報告されている。これらのことから、高齢者と口腔乾燥症患者の唾液と味覚機能について、より多くの知見を得ることが必要と考えられる。

これまでヒトにおいて、食性が唾液成分に与える影響に関する報告<sup>(2)</sup>は幾つかあるが、唾液が味覚に

およぼす影響に関する研究は、あまりなされていないのが現状である。これはヒトが被験者であるために、味覚を評価する際に、心理的・経験的な要素が絡んでくるため客観的な評価が困難であるからと考える。

我々はこれまでに食品の味をヒトに代わって評価することのできる「味センサ<sup>(3)</sup>」の開発をすすめてきた。この味センサは電荷や親和性の異なる複数の脂質/高分子膜を受容部としており、大半の呈味物質において、味質ごとに特異的応答を示す。これまでに基本的な呈味成分をはじめ、アルコール飲料その他の食品を測定し、味質毎の分類に成功してきた。

本研究の目的は、この味覚センサを用いて唾液中に含まれる成分が味覚に与える影響を調べることである。また、唾液の味を測定するために測定方法、センサセルなどの改良をおこなった。

## B. 研究方法

唾液を分析する目的には2つの考え方がある。1つは唾液中の成分が変化することで味成分自体が変化することが考えられることから、唾液中の成分が味物質に影響を与えるのかといったことと、もう一つは直接には味覚に影響を及ぼさないが、味覚異常の指標となるものが唾液中に含まれている可能性があり、唾液成分を分析することで、非侵襲的に味覚障害の診断を可能にすることが期待される。本研究では前者の考えに基づき、五基本味を代表する呈味物質に唾液中に含まれる主な各無機成分を混合し、呈味への影響を調べた。具体的には、(KCl, NaCl,

KHCO<sub>3</sub>, NaHCO<sub>3</sub>)各々30 mMを基本味物質溶液に混入して味覚センサで測定する。さらに各無機成分についても測定し、データ整理において、その応答を差し引いた。なお、この実験で測定する基本味物質としては Quinine「苦味」、Citric Acid「酸味」、NaCl「塩味」、MSG(グルタミン酸ナトリウム)「うま味」、Sucrose, Alanine「甘味」を採用した。測定装置としてアンリツ(株)製の味認識装置 SA402 を用いた。

また、唾液と味覚状態の測定にかかわる知見を得るために、濾紙ディスク味覚検査法<sup>(3)</sup>と味センサ応答を用いて、被験者の味覚強度を調べた。さらに同一被験者の唾液を味センサで測定し相関をみた。また、現在の味センサでは、測定に1検体当たり100mlのサンプルを必要とする。一人の被験者から、これだけの唾液を採取するのは事実上困難なため、少量のサンプル量で測定可能なフロータイプセンサセルを試作した。

### C. 研究結果

各実験結果を以下に示す。

#### C-1. 基本味に対する唾液中の無機成分の影響

図-1に各基本味の応答を示す。これらは各基本味と各無機成分を混合して測定し、各無機成分の応答を差し引いたものである。4種類の添加物質の関係から、Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, Cl<sup>-</sup>, HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>の影響の有無をみることができる。

#### C-2. 唾液の測定

6名の被験者から唾液を採取して味覚センサによる測定をおこなった。唾液の種類はパラフィンガムを用いた刺激時の全唾液とした。その他採取に関して標準化法<sup>(4)</sup>を考慮した。被験者のうち1名についてはその濃度依存性を確認した。その応答波形を図-2に示す。唾液の分泌速度は毎分2ml程度であったが、当味センサでは最低100mlのサンプル量が必要となる。そのため、採取した試料を最高0.1%まで希釈した。また、基準液として50 mM KCl溶液を用いた。

応答波形については、高濃度になるにしたがって、

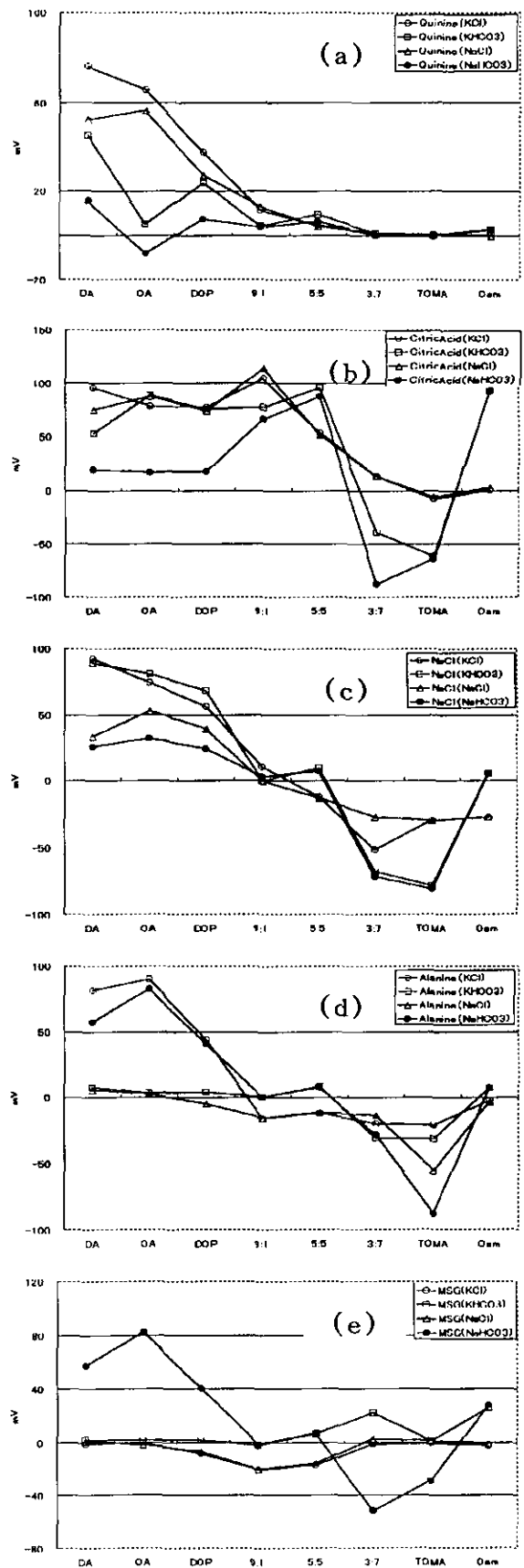


図-1 基本味物質と無機イオン応答

a: Quinine, b: Citric Acid, c: NaCl, d: Alanine, e: MSG(グルタミン酸ナトリウム)

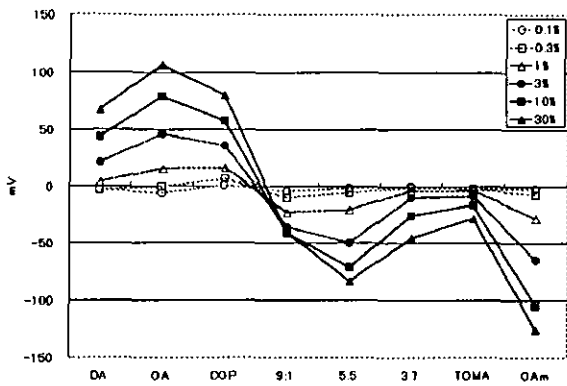


図-2 唾液の応答

電荷が中性である 5:5 膜が負側に大きく応答している。この波形はイノシン酸やグアニル酸、グルタミン酸と似ていることから「うま味」に近いと推察できる。

### C-3. 濾紙ディスク式味覚検査法

表-1 に 6 名の味覚検査結果を示す。被験者間で特徴ある結果が得られ、このうち 2 名について同様の検査を繰り返したが、ほぼ同様な結果がとなったため、この結果にはある程度の再現性があるといえる。

味センサの測定結果を主成分分析にかけた結果と味覚検査結果を比較したところ、有意の相関はみられなかった。しかしながら、唾液 pH や重碳酸イオンの変化は少なからず味覚に影響を与えていると考えられるため、今後、個別に感度を上げた測定を行う必要があると考える。さらに今回は被験者数が 6 名と少ないため、より多くの被験者で検討し、統計的解析を行わなければならない。

表-1 濾紙ディスクによる味覚検査

○: 正答 △: 何かかわからない味がする。または誤答 ×: 無味

被験者	1	2	3	4	5
精製白糖	×	×	○	—	—
NaCl	△	○	—	—	—
清石炭	×	△	○	△	—
塩酸キニーネ	×	×	△	○	—

被験者	1	2	3	4	5
精製白糖	×	×	△	—	—
NaCl	×	△	—	—	—
清石炭	×	△	△	△	—
塩酸キニーネ	×	△	△	○	—

被験者	1	2	3	4	5
精製白糖	×	×	×	△	△
NaCl	×	△	△	○	—
清石炭	×	×	×	△	○
塩酸キニーネ	×	×	×	○	—

被験者	1	2	3	4	5
精製白糖	△	○	—	—	—
NaCl	△	△	○	—	—
清石炭	×	△	△	△	—
塩酸キニーネ	×	×	△	△	○

### C-4. 小型センサセルの試作

試作したセンサセルの外観を図-3 に示す。セル容量は 120  $\mu$ l となり、これまでのバッチ式測定シス

テムに比べて、サンプル量の大幅な少量化となる。さらに空気との接触を最小限に抑えることが可能となり、測定安定化が期待できる。

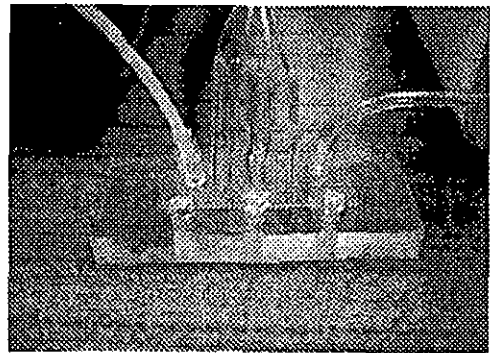


図-3 フローセンサセル (試作)

### D. 考察

$\text{HCO}_3^-$  を除く無機イオンの添加による味質の改変現象はほとんど見られなかった。また、平均的な唾液中のイオン濃度<sup>(6)</sup>は  $\text{Na}^+$ : 6~26 mM,  $\text{Cl}^-$ : 17~29 mM であり、塩味の認知閾値: 40 mM よりも低濃度であることから、これらのイオン濃度変化によって唾液を直接塩辛いと感じることはないであろう。しかしながら生体においては、塩味は甘味を強めるなどの相互作用があるといわれていることから、その変化を無視することはできないとも考える。また、唾液中の  $\text{NH}_4^+$  濃度は 1~7 mM であり、 $\text{NH}_4\text{Cl}$  の塩味としての認知閾値<sup>(6)</sup>は約 0.3 mM と非常に低濃度であることから、その変化には敏感に影響を受けることが予想される。

苦味物質である Quinine (0.1mM) の応答についてみると、Quinine の苦味強度を表す DA, OA, DOP 膜では  $\text{HCO}_3^-$  を含む無機成分を作用させた方が応答が小さいことから、苦味が抑制されたと示唆する。これは  $\text{HCO}_3^-$  によって正電荷をもつ呈味成分の効果が抑えられたことによると考えられる。酸味についてはその閾値が pH で 3.1~3.8 とされていることから、無機イオンが直接関与することはないと考えられる。

また、味センサを用いた唾液応答とテイストディスクによる味覚検査結果を比較したが、今回の結果からは相関はみられなかった。しかしながら、僅かな被験者数にもかかわらず味覚が大きく異なる被験者がいたことから、潜在的な味覚異常者の数は非常に多いと推測できる。

現在、味覚異常の新たなスクリーニング方法として、電気化学的手法を用いた簡便な測定方法を研究中である。これは血清中の亜鉛分析に替えて、非侵

襲的に、唾液中の亜鉛、銅、その他無機イオン成分をアンペロメトリ法によって定量化するものである。特に銅の定量については、唾液中には血清中の25倍の濃度があることから、指標として用い易いという長所がある。今後さらに味センサや味覚検査等の測定精度を高め、総合的な評価を行なう方針である。

#### E. 結論

唾液成分と味覚の関係について、その客観的評価方法として、味覚センサを用いた。唾液中に含まれる無機イオンが呈味物質のもつ味質へ影響を与えることが示唆された。さらに唾液そのものを測定した結果、若干ではあるが、基本味である「うま味」に近い応答を示した。多くの臨床内データを必要とするが、口腔内が乾燥し、唾液濃度が濃い状態では、常にうま味に順応していることとなり、その結果、うま味に対する感覚が鈍くなるといったことが推測される。味センサでヒトの唾液を測定し、味覚検査との相関をみた。今回の実験では相関がみられなかった。

#### 「参考文献」

- (1) 阪上雅史 編：耳鼻咽喉科診療プラクティス 12 嗅覚・味覚障害の臨床最前線，文光堂(2003)
- (2) 日本味と匂学会：学会誌(特集 味覚と食性)，(1999)
- (3) 石川達也・高江州義矩：唾液の科学，一世出版(1998)
- (4) 都甲 潔：感性バイオセンサ，朝倉書店(2001)
- (5) 河野正司：唾液，医歯薬出版(1999)。
- (6) 小俣 靖：美味しさと味覚の科学，日本工業新聞社(1986)

## 口腔内血流分布画像化システムの開発

研究協力者	藤居 仁	九州工業大学情報工学部
	小ノ上奈央子	九州工業大学情報工学部
	坂井明順	九州歯科大学予防歯科学講座
研究分担者	西原達次	九州歯科大学口腔微生物学講座

### 研究要旨

前年度までに開発した舌用レーザースペckル血流画像化装置のプローブ先端部を改良し、口に含みやすくスリムにしたところ、測定視野を拡大できた。その結果、舌表面を背後から圧迫し、血流が低下する様子を観察することができた。

### A. 研究目的

昨年度までレーザースペckル血流画像化装置 (Laser Speckle Flowgraphy, 以下 LSFG) を舌血流測定に応用した、舌用 LSFG の開発研究を進めてきた。その結果、舌表面の約 50 mm 角の領域について、約 5 秒で血流分布を測定し、画像表示できる装置が出来上がった。また本装置を用いて実際に舌血流を測定した例も報告した。前報までの装置では、口に含むプローブ先端部の形状が若干大き過ぎたことと、測定視野が奥行き方向で十分ではなかった点が、改良点として指摘されていた。そこで今回はプローブ先端部の形状をスリムにすることと、測定視野拡大を目指して、装置の改良を行った。

### B. 研究方法

図 1 は昨年度まで使用していたプローブ先端部分と、今回改良した同部分の光学系を比較したものである。従来の装置では平面鏡を 45 度傾けて奥行き 45 mm を測定していたが、今回は凸面鏡を 40 度傾け、さらに回転鏡の中心をずらすことにより、奥行き 68 mm を測定できるようにした。また口に含む部分の高さが従来機では 52 mm であったのに対し、今回の装置では 42 mm と低くなっているため、顎の開きが小さい被験者でも測定可能になった。図 2 に本プローブの外観を示す。プローブ先端部分

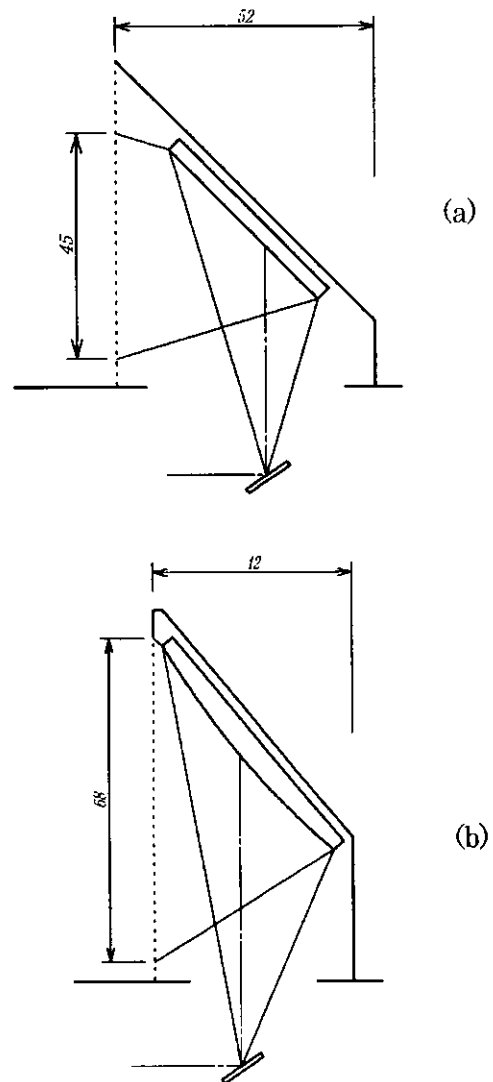


図 1 光学系の改良点

は角を少し落として、丸みを帯びた形状にしている。プローブ内部の金属部品を減らして軽量化を図った。

今回は内部の回路基板も見直し、より高速なマイコンと、高感度なイメージセンサーを搭載した、新しい基板に置き換えた。また従来の装置ではデータ転送にパソコンのプリンターポートを利用していたが、従来のノートパソコンの利用を念頭において、USBポートを使えるように改良した。

### C. 研究結果

図3は回転オパールガラスを用いて、今回の装置の速度特性を調べたものであり、従来機と同様の直線性を確認できた。図4は今回の装置の測定画面で、指先をプローブの測定部に当て、血流マップを測定した例である。指先の第一関節部分を輪ゴムで止血し、血流が低下する様子を表示している。この図から従来の装置に比べて、縦方向に測定領域が拡大しているが、凸面鏡を用いたため画像が若干歪んでいるのが分かる。今回のソフトウェアでは、舌上の光強度分布を画面右上に同時に表示できるようにした。また測定したデータを保存した後 (SAVE) 読み出す (LOAD) 際に、保存されているファイルリストをクリックするだけで、血流マップを確認できるように改良した。今回の装置では設計上は奥行き68mmになっているが、両端で光量が減衰したため、実効的な測定範囲は60mm程度になっている。

図5は舌部の血流分布を実際に測定した例である。ここで (a) はプローブの測定面に透明アクリル板を貼り付け、これに舌の先端部を当てた状態、(b) は背後から指で押して舌表面の一部 (右下) を圧迫し、血流を下げた状態を示している。この他に舌血流を下げるため血管収縮剤を注入するなどの実験を試みたが、血流の顕著な変化は確認できなかった。

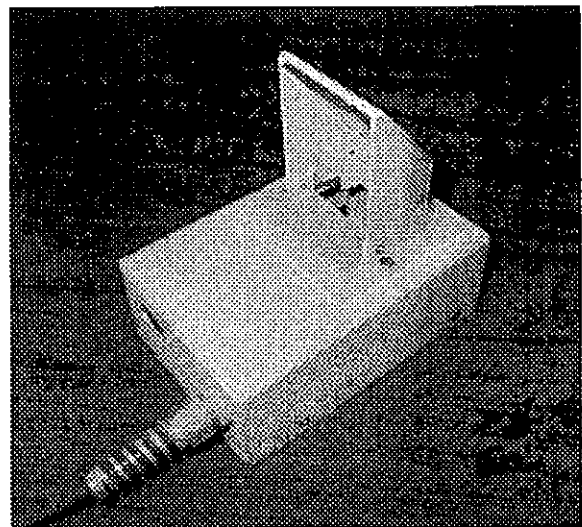


図2 新しいプローブ外観

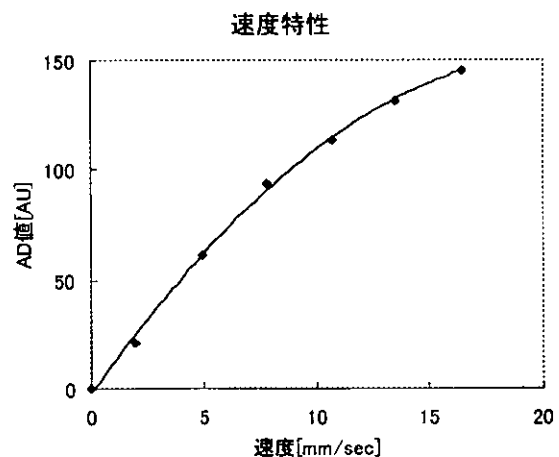


図3 回転オパールガラス板を用いた速度特性測定

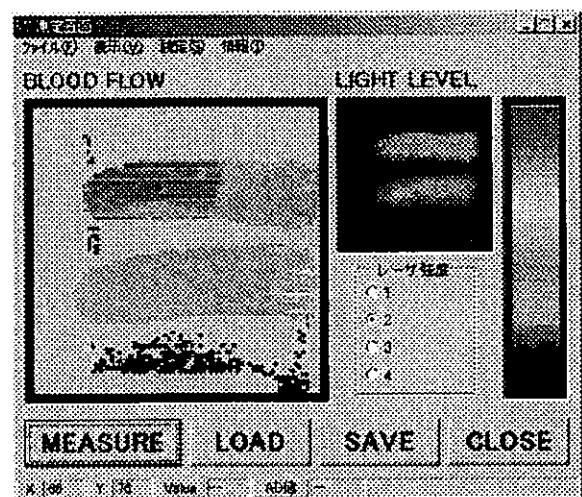
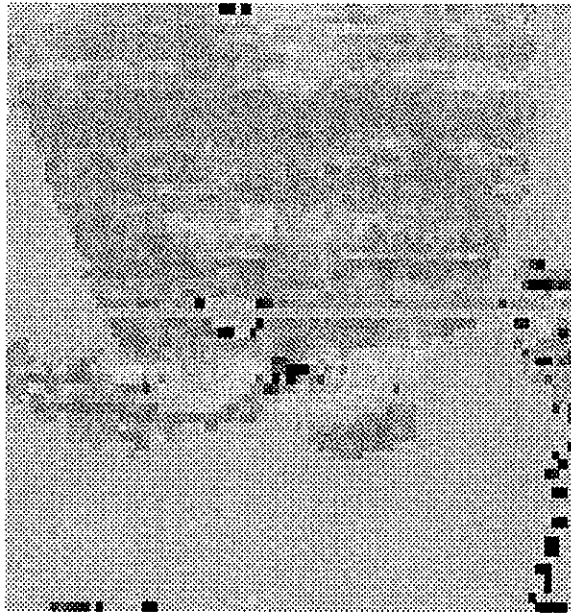


図4 指先の血流分布。第一関節より先を輪ゴムで止血している。





(a)



(b)

図5 舌血流の測定例。(a) 平常時の舌血流マップ。中央の一部にアクリル板からの正反射が映り、血流マップが測定できない場所がある。(b) 舌の裏側から指で圧迫して、舌表面の一部の血流が低下した血流マップ

#### D. 結論

今年度の研究では舌血流分布測定用 LSFSG システムの測定視野拡大と、プローブ先端部のスリム化を目指した装置改良を行った。測定視野は奥行き 60 mm になり、従来の装置に比べ

て 15 mm ほど延長できた。また口に含むプローブ先端部分は高さが従来機よりも 10 mm 低くなり、全体的に丸みを帯びて口に含み易くなった。ただし舌部の動きを止め、安定な測定をするためには、透明な樹脂板を測定面に取りつける必要があるが、この板表面からの正反射が血流マップの一部に被ってしまう点が問題である。この影響を抑えるために、偏光板などを挿入するなど、改良を進める必要がある。

資料

# 口腔の乾燥度に関する調査票(15年度)

A Code [ ] - No. [ ]

問診表 (本調査は厚生労働省研究事業で実施されます。ご記入・ご協力をお願いします)

お名前 (イニシャル可)	※	01 [ ] 歳	02 (1男・2女)	01 [ ]	02 [ ]
1. 身長 [ ] cm	03	04	体重 [ ] kg	※ご記入ください	03 [ ] 04 [ ]
2. 歩行状態 (○印)	0. 自力歩行可、	1. 杖が必要、	2. 車イスが必要、	3. 移動困難	05 [ ]
3. 生活の場所 (○印)	0. 自宅、	1. 施設、	2. 病院、	3. その他	06 [ ]
4. 全身状態 (今現在治療中の疾患があれば、数字記号に○、軽度の場合は△)					
0特になし、A気管支喘息、Bアレルギー性鼻炎、C花粉症、Dアトピー性皮膚炎					07 [ ]
1高血圧、2糖尿病、3消化器疾患、4呼吸器疾患、5心疾患、6心不全、7肝臓疾患					08 [ ]
8血液疾患、9パーキンソン病、10腎疾患、11尿路疾患、12心身症、13精神疾患、					09 [ ]
14悪性腫瘍、15他(具体的に )					10 [ ]
5. 口の状態に○印をつけてください。 ※入れ歯：取り外しできる義歯(ブリッジは除く)					
1) 歯の状態：すべて自分の歯、部分入れ歯がある、総入れ歯がある					11 [ ]
2) 咬みあわせ：よく噛める、噛みにくい、噛めない、口から食べていない					12 [ ]
6. 口腔乾燥感(自覚症状)の該当するものに、○印を付けてください					
1) 口の中が乾く、カラカラする。	0ない、	1時々・少し、	2ある	13 [ ]	
2) 水をよく飲む、いつも持参している	0ない、	1時々・少し、	2ある	14 [ ]	
3) 夜間に起きて水を飲む	0ない、	1時々・少し、	2ある	15 [ ]	
4) クラッカーなど乾いた食品が咬みにくい	0ない、	1時々・少し、	2ある	16 [ ]	
5) 食物が飲み込みにくい	0ない、	1時々・少し、	2ある	17 [ ]	
6) 口の中がネバネバする、話しにくい	0ない、	1時々・少し、	2ある	18 [ ]	
7) 味がおかしい	0ない、	1時々・少し、	2ある	19 [ ]	
7. 現在、薬の服用あるいはアルコールの飲用がありますか？(主なもの5つ以内に○)					
0. 特になし、					26 [ ]
1. 抗高血圧剤、2. 抗ヒスタミン剤、3. 精神安定剤、4. 抗うつ剤、					26 [ ]
5. 抗パーキンソン剤、6. 利尿剤、7. β遮断剤(心臓の薬、胃潰瘍の薬など)					27 [ ]
8. アルコール(ほぼ毎日) 9. 睡眠薬					
A. 漢方薬	※いずれも市販薬も含みます				28 [ ]
B. アレルギー剤、C. 他・不明→記号など( )					29 [ ]

## 検査表

★：必須項目 ☆できるだけ実施

### 8. 臨床分類基準

0：正 常 (0度)：口腔乾燥や唾液の粘性亢進はない

1：軽 度 (1度)：唾液が粘性亢進、やや唾液が少ない。唾液が糸を引く ★

2：中程度 (2度)：唾液が極めて少ない。細かい泡がみられる

3：重 度 (3度)：唾液が舌粘膜上にみられない

※細かい泡=おおよそ1ミリ以下の泡あるいは白くみえる泡1~2ミリ以上の泡の場合は1度と判定する。

9. エルサリポ ★舌上、/10秒 ☆舌下、/10秒

10. 口腔水分計 ☆舌上、% ☆右頬粘膜、%

11. サクソン法 g/30s 12. ワッテ法 g/30s 13. 曳糸度 g/30s

## 口腔乾燥に関する臨床検査の手順（15年度）

### 問診について

基本的には、本人に記載してもらおう。本人が無理な場合は、介護者や家族、施設スタッフなどに記入してもらおう。

### 検査について

#### 8. 臨床分類基準

- 0：正常（0度）：口腔乾燥や唾液の粘性亢進はない
- 1：軽度（1度）：唾液が粘性亢進、やや唾液が少ない。唾液が糸を引く
- 2：中程度（2度）：唾液が極めて少ない。細かい泡がみられる
- 3：重度（3度）：唾液が舌粘膜上にみられない

※唾液の泡は、粘性亢進や口腔乾燥の傾向がある。

細かい泡＝おおよそ1ミリ以下の泡あるいは白くみえる泡

粘性亢進は、糸引き状態で判定する。1～2ミリ以上の泡の場合は1度と判定する。

#### 9. 唾液湿潤検査紙(SWT:Saliva Wet Tester) ミリ数

「エルサリボ」（販売元：ライオン歯科衛生研究所）を使用する。

- 1) [10秒法]標準法 ※色がかすかに付く場合は、±  
測定用具を舌尖から10mmの舌背部に垂直に立てて、10秒間接触させて保持し、その後取り外して、明るい光源下で湿潤した部分の幅を測定する。
- 2) [30秒法] 10秒法に続いて、すぐに20秒続けて測定する。

#### 10. 口腔水分計（モイスチェッカー・フォー・ムーカス）：%

「モイスチェッカー・フォー・ムーカス」（販売元：ライフ）を使用する。

測定法：水分計のセンサー部をセンサカバーで覆い、測定部に当ててスイッチを押す

【注意】必ず200グラム以上の圧がかかるように測定してください。

- 1) 舌尖から10mmの舌背部
- 2) 右口角から10mmの頬粘膜部（不可能な場合は左側）
- 3) 左口角から10mmの頬粘膜部

#### 11. サクソンテスト グラム数

「ガーゼ」と「電子はかり（0.01g表示）」、「容器」を使用する。

測定法：1. 容器とガーゼの重量を、あらかじめ計測する

2. 口から唾液を吐き出す。

3. 測定用ガーゼ（10cm×10cm程度）を口に入れて、2分間咀嚼してもらおう

4. 測定ガーゼと唾液を容器に吐き出して、増えた重量を計測する。

#### 12. 安静時唾液量測定（ワッテ法） グラム数

「ワッテ」と「電子はかり（0.01g表示）」、「密閉袋」を使用する。

測定法：1. あらかじめ、ワッテを密閉ポリ袋に入れて全体の重量を計測しておく

2. 密閉袋からワッテを取り出して、舌下部（舌下小丘部）に置く。

3. 口を閉じて、顔をやや下に向けて、30秒間維持する。

4. ワッテを取り出して袋に入れ、電子はかりで、増加した重量を計測する。

#### 13. 唾液の曳糸性検査 ミリ数

「ネバメーター」と「測定キット（専用の採取器）」を使用する。

測定法：1. 唾液を専用の採取器で採取する。

2. 採取した唾液を、測定器に入れる。

3. 自動測定ボタンを押す（平均値が表示されます）。