

厚生労働省・厚生労働科学研究費補助金
長寿科学総合研究事業

高齢者の口腔乾燥改善と食機能支援に関する研究

H17-長寿-042

平成17年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 柿木 保明 (九州歯科大学 生体機能制御学講座摂食機能リハビリテーション学分野教授)

高齢者の口腔乾燥改善と食機能支援に関する研究

平成17年度研究報告書

高齢者における口腔環境の改善は、食事摂取機能の維持・改善や嚥下性肺炎の防止などにも密接に関連し、とくに唾液は極めて重要な課題である。しかし、これまでの診断基準は寝たきり患者などを想定していない検査法を採用していたことから、高齢者にみられる唾液分泌低下や口腔乾燥の評価基準は明確になっていなかったが、平成13年度の長寿科学研究事業にて、新しい評価方法を開発応用して、高齢者における口腔乾燥の実態を明らかにしてきた。

その結果、多くの高齢者が口腔乾燥を自覚し、口腔機能や嚥下機能などに悩まされていることが認められてきた。

そこで本研究では、高齢者および要介護者に多くみられる口腔乾燥症の予防と治療法の確立、および口腔乾燥や唾液分泌低下に起因する食機能の支援・改善方法の確立を目的とし、高齢者、とくに寝たきり高齢者や障害者にも対応可能な口腔乾燥要の診断・治療・予防ガイドラインの作成とともに、簡便で客観的評価による診断とそれに基づく治療法の選択、治療法の効果や食事指導、生活指導、看護方法などについて、臨床的研究を進め、唾液を活用した食機能支援プログラムと口腔領域のパワーリハビリについて研究を進めることとした。

初年度の17年度では、分担研究として、分担研究として(1)唾液と食機能支援および口腔領域のパワーリハビリに関する研究、(2)口腔乾燥と環境変化に関する研究、(3)口腔乾燥症の予防医学的研究を実施し、意義のある研究成果を得た。

口腔乾燥の改善とこれに関連した食機能支援については、本研究事業の研究成果により、高齢者を中心とした口腔乾燥とそれぞれの患者の口腔症状や口腔機能、食事機能の改善を行うことで、QOL向上に寄与できると考える。次年度は、本年度の研究成果を基にして、より臨床応用可能な研究を推進していく予定である。

平成18年3月31日

主任研究者 柿木 保明 (九州歯科大学教授)

分担研究者 西原 達次 (九州歯科大学教授)

分担研究者 小関 健由 (東北大学大学院教授)

研究組織

主任研究者

柿木 保明 (九州歯科大学 生体機能制御学講座 摂食機能リハビリテーション学分野・教授)
〒803-8580 北九州市小倉北区真鶴 2-6-1 TEL(093)582-1131 FAX(093)581-1139

分担研究者

西原 達次 (九州歯科大学 健康増進学講座 感染分子生物学分野・教授)
〒803-8580 北九州市小倉北区真鶴 2-6-1 TEL(093)582-1131 FAX(093)581-4984
小関 健由 (東北大学大学院歯学研究科 口腔保健発育学 予防歯科学分野・教授)
〒980-8575 仙台市青葉区星陵町 4-1 TEL(022)717-8200 FAX(022)717-8279

研究協力者 (研究協力：五十音順)

井上 裕之 (独立行政法人 国立病院機構久里浜アルコール症センター・歯科医長)
〒239-0841 横須賀市野比 5-3-1 TEL(0468)48-1550 FAX(0468)49-7743
岩永賢二郎 (九州歯科大学 口腔顎顔面外科学講座 病態制御学分野)
〒803-8580 北九州市小倉北区真鶴 2-6-1 TEL(093)582-1131 FAX(093)581-4984
小笠原 正 (松本歯科大学障害者歯科学講座・助教授)
〒399-0781 塩尻市広丘郷原 1780 TEL(0263)52-3100 FAX(0263)51-2115
沖永 敏則 (九州歯科大学 健康増進学講座 感染分子生物学分野)
〒803-8580 北九州市小倉北区真鶴 2-6-1 TEL(093)582-1131 FAX(093)581-4984
河村 太郎 (九州歯科大学 健康増進学講座 保健医療フロンティア科学分野)
〒803-8580 北九州市小倉北区真鶴 2-6-1 TEL(093)582-1131 FAX(093)581-4984
坂井 明順 (九州歯科大学 健康増進学講座 保健医療フロンティア科学分野)
〒803-8580 北九州市小倉北区真鶴 2-6-1 TEL(093)582-1131 FAX(093)581-4984
二川 浩樹 (広島大学歯学部 口腔保健学科 口腔保健工学・教授)
〒734-8553 広島市南区霞 1-2-3 TEL(082)257-5555 FAX(082)257-5615
服部 信一 (佐賀市・北村歯科医院・副院長)
〒840-0804 佐賀市神野東 2-5-26 TEL(0952)30-5232 FAX(0952)30-5232
松坂 利之 (独立行政法人 労働者健康福祉機構関東労災病院精神科・臨床心理士)
〒211-0510 川崎市中原区木月住吉町 1-1 TEL(044)411-3131 FAX(044)433-3150
三觜 桂子 (独立行政法人 国立病院機構久里浜アルコール症センター・歯科医)
〒239-0841 横須賀市野比 5-3-1 TEL(0468)48-1550 FAX(0468)49-7743
宮崎 秀夫 (新潟大学大学院医歯学総合研究科 口腔健康科学講座 予防歯科学分野・教授)
〒951-8514 新潟市学校町通 2 番町 5274 TEL(025)223-6161 FAX(025)227-0803

研究協力

有限会社K I S Oサイエンス (代表 伊東真奈美)
〒221-0003 横浜市神奈川区大口仲町 7-9 TEL(045)439-5505 FAX(045)439-5504

事務局

〒803-8580 北九州市小倉北区真鶴 2-6-1
九州歯科大学 生体機能制御学講座 摂食機能リハビリテーション学分野
TEL(093)582-1131 FAX(093)582-1139
kakinoki@kyu-dent.ac.jp

研究報告書目次

I 章：総括・分担報告書

1. 研究総括報告書 1
主任研究者 柿木 保明（九州歯科大学 生態機能制御学講座
摂食機能リハビリテーション学分野）
2. 分担研究報告書 1 3
(1) 唾液と食機能支援および口腔領域のパワーリハビリに関する研究（総括）
主任研究者 柿木 保明（九州歯科大学 生態機能制御学講座
摂食機能リハビリテーション学分野）
- (2) 口腔乾燥と自浄作用に関する研究 1 9
分担研究者 西原 達次（九州歯科大学 健康増進学講座
感染分子生物学分野）
- (3) 口腔乾燥症の予防医学的研究のためのスクリーニング検査法に関する研究 2 5
分担研究者 小関 健由（東北大学大学院歯学研究科
口腔保健発育学 予防歯科学分野）

II 章：研究報告

1. 唾液と食機能支援および口腔領域のパワーリハビリに関する研究（分担：柿木 保明）
(1) 高齢者における口腔乾燥と Body Mass Index (BMI) の関連性に関する研究 2 8
主任研究者 柿木 保明
研究協力者 井上 裕之
小関 健由
- (2) 高齢者における口腔乾燥と嚥下困難感の関連性に関する研究 3 4
主任研究者 柿木 保明
研究協力者 小笠原 正
- (3) 高齢者における口腔乾燥改善に関する臨床的研究 4 1
ー音波歯ブラシ SONICARE によるマッサージ効果についてー
主任研究者 柿木 保明
研究協力者 服部 信一
- (4) 口腔乾燥および食機能における心理的因子に関する研究 4 9
研究協力者 松坂 利之
三瘡 桂子
井上 裕之
主任研究者 柿木 保明
- (5) 高齢者の刺激唾液と歯周健康状態との関連 5 8
研究協力者 宮崎 秀夫
2. 口腔乾燥と自浄作用に関する研究（分担：西原 達次）
(1) ヒアルロン酸の *Candida albicans* に対する増殖抑制効果について 6 2
分担研究者 西原 達次
研究協力者 坂井 明順
- (2) 歯周病細菌が産生する毒素の致死活性発現メカニズムに関する研究 6 5
分担研究者 西原 達次
研究協力者 河村 太郎

(3) 歯周病細菌のマクロファージ感染時におけるアポトーシス誘導にかかわる分子メカニズムの解析	67
分担研究者 西原 達次	
研究協力者 沖永 敏則	
(4) 唾液腺細胞に薬剤を導入する方法の開発に関する基礎的研究	70
分担研究者 西原 達次	
研究協力者 岩永 賢二郎	

3. 口腔乾燥症の予防医学的研究 (分担: 小関 健由)	73
(1) 口腔乾燥症の集団検診におけるスクリーニングのための質問項目に関する研究	
分担研究者 小関 健由	
(2) 口腔乾燥症の集団検診におけるスクリーニング検査法の開発に関する研究	77
分担研究者 小関 健由	

III章：資料

1. 口腔の乾燥度に関する調査票	80
2. 口腔乾燥の臨床検査	81

IV章：研究成果の刊行に関する一覧表

V章：研究成果の刊行物・別刷

1. 松坂利之：口腔乾燥における心理的因子に関する研究 障害者歯科 26-2, 180-188, 2005.	84
2. 柿木保明：舌から唾液のはたらきは見えるか？ 日本歯科評論増刊「唾液による健康づくり」, 医歯薬出版, 55-60, 2005.	94
3. 柿木保明：口腔乾燥と舌診 「舌診のすべて」, 医歯薬出版, 28-30, 2005.	100
4. 柿木保明：口腔乾燥とは 「看護で役立つ口腔乾燥と口腔ケア」, 医歯薬出版, 1-9, 2005.	103
5. 小関健由：唾液の成分・性状 「看護で役立つ口腔乾燥と口腔ケア」, 医歯薬出版, 16-20, 2005.	112
6. 小関健由：唾液と口臭（口臭の発生） 「看護で役立つ口腔乾燥と口腔ケア」, 医歯薬出版, 21-25, 2005.	117
7. 西原達次：唾液低下による口腔環境の変化 「看護で役立つ口腔乾燥と口腔ケア」, 医歯薬出版, 45-53, 2005.	122
8. 柿木保明：唾液分泌低下と関連する口腔疾患 「看護で役立つ口腔乾燥と口腔ケア」, 医歯薬出版, 59-67, 2005.	131
9. 柿木保明：唾液分泌と口腔乾燥の評価方法 「看護で役立つ口腔乾燥と口腔ケア」, 医歯薬出版, 58-75, 2005.	140
10. 柿木保明：口腔観察と口腔ケアの評価方法 「看護で役立つ口腔乾燥と口腔ケア」, 医歯薬出版, 76-84, 2005.	148
11. 小関健由：口腔環境の評価 「看護で役立つ口腔乾燥と口腔ケア」, 医歯薬出版, 85-89, 2005.	157

12. 柿木保明：口腔乾燥と唾液低下への対応 1 6 2
「看護で役立つ口腔乾燥と口腔ケア」, 医歯薬出版, 95-103, 2005.
13. 柿木保明：食事指導・生活指導 1 7 1
「看護で役立つ口腔乾燥と口腔ケア」, 医歯薬出版, 109-113, 2005.
14. Wataru Ariyoshi:Mechanisms Involved in Enhancement of Osteoclast Formation
And Function by Low Molecular Weight Hyaluronic Acid 1 7 6
The Journal of Biological Chemistry 280-19,18967-18972, 2005.
15. Jumpei Washio:Hydrogen sulfide-producing bacteria in tongue biofilm and
Their relationship with oral malodour 1 8 2
Journal of Medical Microbiology 54, 889-895, 2005.

編集後記

総括研究報告書

高齢者の口腔乾燥改善と食機能支援に関する研究

主任研究者 柿木保明

（九州歯科大学 生体機能制御学講座 摂食機能リハビリテーション学分野教授）

研究要旨

口腔乾燥に伴う誤嚥性肺炎の発症や口腔感染症のリスクを減少させ、味覚障害の防止と経口摂取を可能にすることで、高齢者等の栄養状態や全身状態の改善、高額医療費の抑制につながることも目的である。とくに、唾液分泌を促すことは、口腔機能や嚥下機能を活性化して、食機能支援につながり、唾液と簡便な口腔装置を用いたパワーリハビリの考え方は、介護予防の面からも極めて有用と考える。

そこで、本研究を進めるために、分担研究として（1）唾液と食機能支援および口腔領域のパワーリハビリに関する研究、（2）口腔乾燥と自浄作用に関する研究、（3）口腔乾燥症の予防医学的研究、を実施した。

唾液と食機能支援および口腔領域のパワーリハビリに関する研究では、高齢者における口腔乾燥が全身に及ぼす影響を明らかにする目的で口腔乾燥状態と栄養状態の指標であるBody Mass Index (BMI) との関連性、口腔乾燥と嚥下困難の自覚症状との関連、音波歯ブラシによる口腔乾燥状態改善の臨床的効果、口腔乾燥および食機能と心理的因子の関連性、唾液の機能異常と歯周病との関連について明らかにすることを目的とした。口腔乾燥と自浄作用に関する研究では、「口腔乾燥と自浄作用に関する研究」と題して、唾液と口腔内微生物を指標として、高齢者における口腔環境の改善を図る手法の開発を目指した研究を展開し、ヒアルロン酸ナトリウムが口腔環境を改善する薬剤として利用可能か否かについて検証した。口腔乾燥症の予防医学的研究では、改良ワッテ法を考案し、吐唾法による安静時唾液流出量の臨床診断値から改良ワッテ法の臨床診断値を算出した。

その結果、口腔乾燥とBody Mass Index (BMI) との関連で、口腔乾燥の程度が高くなるにしたがって、有意にBMI値が低下することが認められた。口腔乾燥患者では、咀嚼困難感や嚥下困難感を自覚するものが有意に高いことが認められた。音波歯ブラシによる口腔乾燥改善に関する研究では、音波歯ブラシの週3回の実施により、唾液湿潤度の低い高齢者は高くなり、乾燥が改善されることが認められ、湿潤度高値群では、有意に低下し、いずれも正常範囲に近づく可能性が示唆された。口腔乾燥と心理的因子との関係では、自覚症状あり群は自覚症状なし群に比べ、CES-Dの得点が有意に高かった。刺激唾液量と歯周病の関連では、曳糸性が大きく、かつ、刺激唾液流出量が少ない群は最も悪い歯周健康状態であることが示された。自浄作用に関する研究では、唾液腺細胞を賦活化する薬剤の細胞内導入法の開発に着手し、ソノポレーション法に注目して、基礎的な研究を開始した。比較的分子量の大きいブレオマイシンは、細胞内への薬物導入法としては有効であるという実験結果が得られた。予防医学的研究では、安静時唾液流出量と口腔乾燥に関連した質問紙調査項目で症状のある者では安静時唾液流出量が有意に減少していた。改良ワッテ法は、これからの疫学調査における安静時唾液流出量検査法として有用であることが示された。

以上から、高齢者における口腔乾燥は、口腔内に限らず、栄養摂取あるいは栄養吸収とも関連していることが考えられ、また、その改善と予防に対する積極的な基礎的研究と臨床対応が必要と思われた。口腔乾燥は、食事機能などの口腔機能低下や嚥下機能低下とも関連していることが示唆され、とくに薬剤性の口腔乾燥改善については、早急の対応が必要であると考えられた。

分担研究者氏名・所機関名及び職名

西原達次

九州歯科大学 健康促進科学講座 感染分子生物学分野教授

小関 健由

東北大学大学院歯学研究科 口腔保健発育学講座 予防歯科分野教授

A. 研究目的

本研究は、高齢者および要介護者に多くみられる口腔乾燥症の予防と治療法の確立、および口腔乾燥や唾液分泌低下に起因する食機能の支援・改善方法の確立を目的とする。とくに、高齢者では、薬物の副作用としての唾液分泌低下および口腔機能低下が高齢者および要介護者に多くみられる。寝たきり患者や入院中の高齢者では、服用薬剤による副作用やその生活環境のために唾液分泌が低下しやすく、口腔乾燥や咀嚼障害、嚥下障害、構音障害を来し、経口摂取障害による栄養状態悪化や誤嚥性肺炎により死に直面している症例も多い。

また、口腔が乾燥すると、唾液による嚥下のウォーミングアップができなくなることも、嚥下機能低下と関連している。したがって、高齢者にみられるこれらの症状は、その多くが医原性疾患とも関連しており、行政としても、ガイドラインの整備などを始めとした、早急な臨床的対応が必要であると考えられる。唾液分泌低下や口腔乾燥に関連した症状や機能障害に対応した治療法やケア方法のシステム化により、高齢者や要介護高齢者等における口腔環境を改善し、健康状態の維持増進と機能回復を図ることができ、高齢者のQOL向上を目指すことも目的とする。また、口腔乾燥に伴う誤嚥性肺炎の発症や口腔感染症のリスクを減少させ、味覚障害の防止と経口摂取を可能にすることで、高齢者等の栄養状態や全身状態の改善、高額医療費の抑制につながることも目的である。とくに、唾液分泌を促すことは、口腔機能や嚥下機能を活性化して、食機能支援につながり、唾液と簡便な口腔装置を用いたパワーリハビリ

の考え方は、介護予防の面からも極めて有用と考える。

我々は、これまでの調査研究により、高齢者における口腔乾燥の自覚症状は約3割であり、軽度を含めると半数以上に及ぶことを報告してきた。その中で、口腔乾燥は、唾液低下と関連する口腔症状にも大きく影響を与えており、嚥下や義歯との関連がみられた。また、口腔乾燥は、歯科口腔領域の疾患や症状だけでなく、味覚や咀嚼、嚥下などの口腔機能とも大きく関連し、全身状態やQOLとも関連する。

そこで、本研究を進めるために、分担研究として(1)唾液と食機能支援および口腔領域のパワーリハビリに関する研究、(2)口腔乾燥と自浄作用に関する研究、(3)口腔乾燥症の予防医学的研究、を実施した。

B. 研究方法

<分担研究1>唾液と食機能支援および口腔領域のパワーリハビリに関する研究(分担：柿木保明)

本分担研究では、唾液と食機能支援および口腔領域のパワーリハビリに関する研究について、5課題について研究を実施した。ここでは、それぞれの課題ごとの研究方法について述べる。

1) 高齢者における口腔乾燥と Body Mass Index (BMI) の関連性に関する研究
口腔乾燥感と口腔乾燥度に調査研究(柿木、井上、小関)

病院歯科や歯科診療所および老人保健施設等に入所中の65歳以上の高齢者412名とした。対象者に対しては、口腔乾燥の自覚症状およびその関連症状についての問診のほか、身長および体重、全身状態などについて調査した。

2) 高齢者における口腔乾燥と嚥下困難感の関連性に関する研究(柿木、小笠原)

課題1と同様に、病院歯科および歯科診療所を受診した患者および老人保健施設等に入所中の65歳以上の高齢者412名とした。対象者に対しては、口腔乾燥の自覚症状についての問診のほか、乾燥した食品の噛みにくさ(咀嚼困

難感)および食品の飲み込みにくさ(嚥下困難感)について調査した。そのほか、身長および体重、全身状態等についても調査した。

3) 高齢者における口腔乾燥改善に関する臨床的研究—音波歯ブラシ SONICARE によるマッサージ効果について—(柿木、服部)

対象者は、老人保健施設に入所中の要介護高齢者 39 名(年齢分布は 87.4 ± 6.5 歳で、性別は男性 6 名、女性 33 名)とし、コントロール群を、同施設に入所中で、通常の口腔ケアを行っている要介護高齢者 35 名(年齢分布は 85.0 ± 6.6 歳で、男性 7 名、女性 28 名)とした。

対象者に対しては、歯科衛生士が週に 3 回で 4 週間、左右頬粘膜および左右舌粘膜側縁部を 10 秒ずつ、音波歯ブラシの毛束の裏側を用いてマッサージした。有歯顎者に対しては、引き続いて音波歯ブラシを用いた歯磨きを行った。口腔乾燥度の評価は、臨床診断基準と唾液湿潤度検査紙による舌粘膜上部の 10 秒法による評価を行った。対象者は、実施前の唾液湿潤度の値により、3mm 以上の高値群と 3mm 未満の低値群の 2 群に分けた。

4) 口腔乾燥および食機能における心理的因子に関する研究(松坂、三觜、井上、柿木)

平成 16 年 1~5 月、口腔乾燥度に関するアンケート調査票、the Center for Epidemiologic Studies Depression Scale(うつ病、うつ状態自己評価尺度:以下 CES-D)を個別の面接法にて、また、唾液湿潤度を測るために唾液湿潤度検査紙(エルサリボ 10 秒法)を施行した。調査対象は、神奈川県横浜市にある老人福祉施設に通う高齢者 168 名(男性 63、女性 105 名、平均年齢 74.9 歳)とした。

5) 高齢者の刺激唾液と歯周健康状態との関連(宮崎)

1927 年生まれ(76 歳)の男女 355 名を対象に、唾液の機能異常と歯周病の関連を明らかにする目的で調査研究を実施した。歯周組織診査は、TPS PROBE®(Viva Care 社)を使用し、歯肉出血(BOP)の有無、歯石沈着(CAL)の有無、歯

周ポケット(PD)ならびにアタッチメントロス(LA)を 1mm 単位で診査、記録した。また 1g のパラフィンワックスを 3 分間噛み、全唾液を回収後、1 分当たりの刺激唾液量(SFR)をもとめた。次に、ネバメーター™(IMI-001, 石川鉄工所)を用い、採取直後の各唾液について曳糸性(粘稠度 mm)を測定した。

<分担研究 2> 口腔乾燥と自浄作用に関する研究(分担:西原達次)

B. 研究方法

今年度、分担研究者は実験研究を中心に「口腔乾燥と自浄作用に関する研究」を展開した。主に、細菌学および細胞生物学的な手法を用いて解析してきたが、ここでは、4つの課題に分けて、研究方法を記載する。

1) ヒアルロン酸の *Candida albicans* に対する増殖抑制効果について(西原、坂井)

C. albicans ATCC18804 をヒアルロン酸(14 mer, 60 kDa, 250 kDa, 800 kDa, 2000 kD)を 0.1, 1.0 mg/ml の濃度で添加した PG broth を接種して菌液を調製した。次に、歯肉粘膜細胞株 KB 細胞およびマウス歯肉上皮細胞株 GE1 細胞を用いた共培養系を確立した。ここでは、細胞(E)と *C. albicans* (T)の比率が各々 20:1, 40:1, 80:1 となるよう 9 時間共培養し、その後、菌液を回収して平板培地に接種し、CFU を測定した。

KB 細胞に hyaluronidase を 10、20、100 units/ml の濃度で反応させた後、菌液とともに共培養し、同様の手順で CFU を測定した。また、ヒアルロン酸合成酵素 HAS1, HAS2, HAS3 をそれぞれ強発現した COS-7 細胞に *C. albicans* を添加し、ここでも共培養実験を行い、CFU を測定した。

2) 歯周病細菌が産生する毒素の細胞毒性発現メカニズムについて(西原、河村)

歯周病は、歯周組織組織周辺に堆積するプラーク中の細菌による感染症であり、自浄作用が低下した口腔内では歯周炎の症状が増悪する。そこで、今回は、歯周病細菌 *A. actinomycetemcomitans*

が産生する外毒素の一つである Cytolethal Distending Toxin (CDT) に着目して、その発症メカニズムについて基礎的な研究を行った。まず、ヒト単球系細胞株 U937 細胞にリコンビナント CDT を作用させ、細胞周期の変化をフローサイトメーターで解析した。また、ヘキスト染色により核の断片化やウェスタンブロットにより細胞核膜タンパクである Lamin A の分解を観察することで、アポトーシスを評価した。

3) 細胞内に侵入した歯周病細菌による致死活性発現メカニズムについて (西原, 沖永)

A. actinomycetemcomitans などの歯周病細菌が抵抗力の弱った患者に感染すると重篤な全身疾患が引き起こされることが報告され、全身の健康を脅かす存在として注目されている。なかでも、高齢者における誤嚥性肺炎は、口腔内常在菌や歯周病によって発症するということが明らかとなり、口腔内ケアにより肺炎の発症が抑えられるという考え方が定着してきた。しかし、発症メカニズムに関する基礎的研究は少ない。そこで、今回、歯周病細菌とマクロファージを用いた感染実験系で、感染マクロファージに誘導される細胞内情報伝達系を解析した。今回の実験では、マウスマクロファージ細胞株 J774.1 細胞に A. actinomycetemcomitans Y4 株を感染させ、細胞の動態を細胞生物的手法を用いて解析した。さらに、それに関わる細胞内シグナルタンパクの発現をウェスタンブロットで調べた。

4) 唾液腺細胞に薬剤を導入する方法の開発に関する基礎的研究 (西原, 岩永)

ヒト歯肉扁平上皮癌細胞株 Ca9-22 細胞を実験に用いた。細胞懸濁液に β -galactosidase 発現プラスミドとマイクロバブルの混合液を加え、超音波発振装置を用い超音波照射した。24 時間培養後に X-gal 染色を行い、陽性細胞数を計測して導入効率を検討した。次に、in vitro の実験系で、Ca9-22 細胞に Bleomycin (BLM) および細胞毒素関連遺伝子 (pVIVO1-cdtB) を導入し、フローサイトメトリーおよびヘキスト染色により細胞の状態を観察した。さらに、ヌードマウスの背部に Ca9-22

細胞を移植して担癌マウスを作製し、同装置を用いて担癌マウスの癌組織に BLM および pVIVO1-cdtB を導入し、抗腫瘍効果を検討した。また、同組織から切片標本を作製し TUNEL 染色、caspase-3 を認識する抗体による免疫染色を行い、病理組織学的に評価した。

<分担研究3> 口腔乾燥症の予防医学的研究 (分担: 小関健由)

1) 口腔乾燥症の集団健診におけるスクリーニング検査法の開発に関する研究

安静時唾液流出量の測定法には、吐唾法とワッテ法、エルサリボ法が現在使用されている。この中で、我々は改良ワッテ法を考案し、集団健診に効用可能な方法であるかを検証した。検証には二十代男子 10 名に対し、様々な安静時唾液分泌量を繰り返し実施した。

2) 口腔乾燥症の集団健診におけるスクリーニングのための質問項目に関する研究

改良ワッテ法を用いて、一農村地帯での成人歯科健診に併設して歯科健診を実施し、その中で安静時唾液流出量検査を行った。対象は、男性 278 名、女性 518 名の成人総計 796 名において、各年代の受診者が参加し、平均年齢は 60.9 歳であった。同時に質問紙調査を実施し、口腔乾燥症の実態と口腔症状について、439 名に対して調査研究を行った。

C. 研究結果

<分担研究1> 唾液と食機能支援および口腔領域のパワーリハビリに関する研究 (分担: 柿木保明)

1) 高齢者における口腔乾燥と Body Mass Index (BMI) の関連性に関する研究 口腔乾燥感と口腔乾燥度に調査研究 (柿木、井上、小関)

口腔乾燥感(0-2度)と BMI の間に統計学的有意差および関連性はみられなかった。口のネバネバ感の項目では、「ない」群に比べて「軽度」および「ある」と回答した群の BMI が有意($p < 0.05$)に高かった。

臨床診断基準(0-3度)とBMIの間には、有意の相関($p=0.029$)がみられ、口腔乾燥の程度が高くなるにしたがって、BMIが低下することが認められた。また、0度に比べて、2度および3度を示す群では有意($p<0.05$)にBMIが低下していた。唾液湿潤度(舌上部10秒法)とBMIでは、1mm未満を示す群が、2~3mm群および3mm以上群に比べて、有意($p<0.05$)にBMIが低下していた。

2) 高齢者における口腔乾燥と嚥下困難感の関連性に関する研究(柿木、小笠原)

口腔乾燥の程度については、長寿科学総合研究事業「高齢者の口腔乾燥症と唾液物性に関する研究」で作成した口腔乾燥の臨床診断基準により正常から舌上粘膜乾燥までの4段階に分類した。また、唾液湿潤度検査紙(L-SALOVO®)を用いて、舌尖端から10mmの舌背部湿潤度を10秒法で測定した

その結果、口腔乾燥感を自覚する者では乾いた食品の咀嚼困難感と嚥下困難感を自覚する者が有意($p<0.01$)に多いことが認められた。また、臨床診断基準との関連においても、臨床診断で口腔乾燥の程度が強くなるにしたがって、咀嚼困難感と嚥下困難感を自覚している者が有意($p<0.01$)に増加していた。さらに、唾液湿潤度との関連においても、同様に、咀嚼困難感と嚥下困難感との有意($p<0.01$)の関連性が認められた。

3) 高齢者における口腔乾燥改善に関する臨床的研究—音波歯ブラシ SONICARE によるマッサージ効果について—(柿木、服部)

臨床診断基準においては、4週後、6週後になるにしたがって乾燥度の低下がみられ、有意($p<0.01$)に改善したことが認められた。一方、コントロール群では、統計学的な変化はみられなかった。

対象群のうち、湿潤度高値群($n=20$)では、開始前 $7.1\pm 5.2\text{mm}$ であったが、4週後には $5.1\pm 4.7\text{mm}$ 、6週後には $3.5\pm 3.3\text{mm}$ と有意($p<0.02$)に低下した。一方、開始前3mm未満であった湿潤度低値群($n=16$)では、開始前 1.2

$\pm 0.9\text{mm}$ 、4週後 $3.3\pm 3.9\text{mm}$ 、6週後には $4.1\pm 3.3\text{mm}$ と有意($p<0.02$)に高くなった。コントロール群では、有意な差はみられなかった。

4) 口腔乾燥および食機能における心理的因子に関する研究(松坂、三觜、井上、柿木)

口腔乾燥感の有無を調べる「口が渇く」において「ある」および「ときどき」と口腔乾燥感のある者が約6割を占めた。食機能と関連のある「乾き物が噛みにくい」では「ある」、「ときどき」を含め17%、同様に「飲み込みにくい」では14%、「味がおかしい」では17%の人が自覚を有していた。

唾液湿潤度の測定結果では、「口腔乾燥レベル」が22%、「境界領域レベル」が46%であり、約7割近い人が唾液湿潤度において問題を抱えている可能性があった。CES-Dにおいては、気分障害群にあてはまる人が17%存在した。

口腔乾燥感における自覚あり群は自覚なし群に比べ湿潤度が有意に低かった。口腔乾燥感があるにもかかわらず、唾液湿潤度がほぼ正常、もしくは豊富にある者が26%存在した。また、逆に唾液湿潤度は境界領域以下であるにもかかわらず、口腔乾燥の自覚がない者が半数を超えていた。高齢者の場合、自分の口腔内環境を的確に捉えることは難しいことがあらためて示唆された。

口腔乾燥感、「乾き物が噛みにくい」、「飲み込みにくい」、「味がおかしい」において、自覚症状あり群は自覚症状なし群に比べ、CES-Dの得点が有意に高かった。

5) 高齢者の刺激唾液と歯周健康状態との関連(宮崎)

基本属性による唾液流出量と曳糸性では、男女間に有意な差は認められなかった。常用薬の数、基礎疾患の数においても有意差は認められなかった。

唾液曳糸性(SS)の大小について各歯周健康パラメーターをみてみると、平均ALにのみ有意差が認められた。

平均PD、PD 4mm以上の部位の割合、平均AL、AL 4mm以上の部位の割合で曳糸性が大きく、か

つ、刺激唾液流出量が少ない群は最も悪い歯周健康状態であることが示された。

4 mm以上のPDが高位20%に入る対象者を特定する要因としては、SFR 0.7 ml/min. 未満でSS 2 mmを超える者はオッズ比 3.84 を示した。また、喫煙者は非喫煙者に対して 5.08 倍、4 mm以上のポケット所有リスクがあった。同様に、歯間部清掃をしない者は 2.12 倍、BOP 部位が 19.4% 以上ある者は 5.20 倍、4 mm以上のポケット所有リスクがあった。

<分担研究2> 口腔乾燥と自浄作用に関する研究(分担：西原達次)

1) ヒアルロン酸の *C. albicans* に対する増殖抑制効果について

ヒアルロン酸 (14 mer, 60 kDa, 250 kDa, 800 kDa, 2000 kDa) による *C. albicans* に対する増殖抑制効果を調べたところ、高分子量のヒアルロン酸が最も高い活性が認められ、2000 kDa のヒアルロン酸で、約 42% の増殖抑制効果が観察された。

KB 細胞および GE1 細胞が *C. albicans* の増殖にどのような影響をおよぼすかについて検討した。まず、共培養の実験系で調べたところ、上皮系の細胞である KB 細胞と GE1 細胞は、*C. albicans* の増殖を抑制することが明らかとなった。さらに、これらの細胞を hyaluronidase で処理したところ、*C. albicans* の増殖抑制効果が著しく減少した。次に、細胞膜上のヒアルロン酸を強発現させた上皮細胞が *C. albicans* の増殖におよぼす影響を調べたところ、HAS1 を強発現させた細胞で 64.5%、HAS2 を強発現させた細胞で 63.8%、HAS3 を強発現させた細胞で 51.1% の増殖抑制効果が認められた。

2) 歯周病細菌が産生する毒素の細胞毒性発現メカニズムについて

リコンビナント CDT をヒト由来の単球系細胞 U937 に添加し、48 時間後にヘキスト染色を行い蛍光顕微鏡下で細胞を観察したところ、核の断片化といった典型的なアポトーシス像が認められ

た。つぎに、U937 細胞に CDT を添加し、フローサイトメーターで細胞周期を解析した。培養 12 時間で G2/M 期の割合が増加し、U937 細胞に G2/M 期での細胞周期の停止が起きていた。18 時間の培養では、アポトーシスを表す subG1 期の割合が多くなり、アポトーシスが誘導されていることを確認することができた。CDT で刺激した U937 細胞を SDS-PAGE で展開後、ウェスタンブロットで解析したところ、培養 12 時間後から 28 kDa の Lamin A の分解産物が検出され、アポトーシス特有の細胞内変化が観察された。以上のことから、CDT が U937 細胞にアポトーシスおよび G2/M 期でのアレストを引き起こしているのが明らかとなった。

3) 細胞内に侵入した歯周病細菌による致死活性発現メカニズムについて

A. actinomycetemcomitans 感染マクロファージを *in vitro* の培養系で 24 時間培養すると、G1 期での細胞周期の停止が誘導された。さらに、培養を続けていったところ、核の断片化といったアポトーシス特有の細胞変化が認められた。それにとともに、caspase-6 および caspase-7 の活性が上昇し、核膜構成タンパクの Lamin A と DNA 修復に関与する PARP の分解が見られた。そこで、caspase-6 および caspase-7 の 阻害剤を感染マクロファージの培養系に加えたところ、G1 期の細胞周期には変化が見られなかったが、アポトーシスは完全に抑制された。さらに、細胞内タンパクの変化を確認したところ、阻害剤を添加すると Lamin A と PARP の分解は完全に阻害された。以上の結果から、感染マクロファージのアポトーシス誘導において caspase-6, -7 が活性化し、アポトーシスが誘導されるとともに、細胞内の Lamin A と PARP の分解が起きていることが明らかとなった。

4) 唾液腺細胞に薬剤を導入する方法の開発に関する基礎的研究

超音波の最適条件を検討したところ、周波数 1.0 MHz, 超音波強度 2.0 W/cm², DUTY 比 10%, 照射時間 20 秒で最大の効果が認められ、マイク

ロバブルを併用することにより導入効率が約 250 倍増強した。In vitro の実験系で BLM および pVIVO1-cdtB を Ca9-22 cell に導入したところ、強い致死活性の発現が認められた。また、フローサイトメーターを用いて解析したところ、BLM を導入した群では sub-G1 期の細胞数の増加、Annexin-V/PI 陽性細胞数の増加が観察された。また、ヘキスト染色にて細胞死を示す核の断片化が著明に認められた。In vivo の実験系において、BLM および pVIVO1-cdtB を導入した群では処置後 4 週目で明らかな抗腫瘍効果が認められた。また、TUNEL 染色、caspase-3 を認識する抗体による免疫染色の結果、導入群の腫瘍細胞の一部に TUNEL 陽性細胞、caspase-3 陽性細胞が認められた。

<分担研究 3> 口腔乾燥症の予防医学的研究 (分担: 小関健由)

1) 口腔乾燥症の集団健診におけるスクリーニング検査法の開発に関する研究

二十代男子 10 名での、安静時唾液流出量の測定では、5 分間の吐唾法、5 分間のワッテ法 (舌下部)、5 分間、及び 3 分間の改良ワッテ法とも有意な相関が観察された。

2) 口腔乾燥症の集団健診におけるスクリーニングのための質問項目に関する研究

改良ワッテ法を用いて、一農村地帯の歯科健診で、安静時唾液流出量検査を行った結果、安静時唾液流出量は年齢、性別、現在歯数や DMF 歯数で有意に相関が見られた。質問紙調査の結果では、「口の中が乾く、カラカラする」、「水をよく飲む、いつも持参している」、「口の中がネバネバする、話しにくい」、及び、「一週間以内の服薬の有無」の 4 項目では、程度が上がると共に安静時唾液流出量が有意に低下していた。

倫理面への配慮

本研究では、調査研究の対象者に対する外科的侵襲はない。またそれ以外の調査研究に対しても、不利益、危険性が及ばないことの説明を十分に行

い、理解および同意を得た上で実施した。また、本研究の性格上、倫理面について問題はないと考えた。

D. 考察

<分担研究 1> 唾液と食機能支援および口腔領域のパワーリハビリに関する研究 (分担: 柿木保明)

本分担課題では、5 課題の研究を実施した。

臨床診断基準および唾液湿潤度検査紙の評価値は BMI と有意に関連しており、口腔乾燥の状態が進行すると BMI が低下することが示唆された。高齢者における口腔乾燥は、口腔内に限らず、栄養摂取あるいは栄養吸収とも関連していることが考えられ、その改善と予防に対する積極的な臨床対応が必要と思われた。

高齢者における口腔乾燥状態と栄養状態の指標でもある BMI と関連性についての研究では、高齢者における口腔乾燥は、咀嚼困難感や嚥下困難感といった口腔機能に対する影響も認められることから十分な臨床的対応が必要と思われた。

口腔乾燥状態と咀嚼困難感および嚥下困難感との関連についてみると、舌粘膜上の唾液湿潤度の評価では、音波歯ブラシの刺激により唾液の性状や口腔機能、嚥下機能が改善した可能性が示唆され、また低値群では、唾液湿潤度が有意に高くなり、口腔乾燥度の改善したと考えられた。

音波歯ブラシ SONICARE を用いた口腔乾燥状態の改善に関する臨床的な検討の結果、音波歯ブラシは、要介護高齢者の口腔乾燥改善に有効なツールであると思われた。また、口腔機能改善にも有効である可能性が示唆され、有歯顎者だけでなく、無歯顎者に対しても有効であると考えられた。

口腔乾燥と心理的因子に関する検討では、口腔乾燥感、味覚異常以外にも「乾き物が噛みにくい」、「飲み込みにくい」など食機能の障害も心理面に影響を与えていることが示唆された。また、

「飲み込みにくい」、疾患の有無、口腔乾燥感、「味がおかしい（味覚の異常）」によって、抑うつなど心理的問題のスクリーニングが可能であると考えられた。

高齢者における刺激唾液量と歯周病に関する研究で、高齢者では、刺激唾液流出量が少なく曳糸性が高い唾液性状は歯周病のハイリスクあることが示唆された。

<分担研究2>口腔乾燥と自浄作用に関する研究(分担：西原達次)

今回の基礎研究の成果から、臨床につながる成果が得られた。まず、要介護高齢者にみられるカンジダ症の予防に、高分子のヒアルロン酸が有効であることが明らかとなった。さらに、口腔粘膜の上皮細胞膜に存在するヒアルロン酸がカンジダ・アルビカンスの増殖を抑制することが実証され、粘膜上皮細胞を賦活化することにより、口腔内環境が改善される可能性が示された。あわせて、粘膜上皮細胞とヒアルロン酸の抗カンジダ活性の発現に、唾液が重要な役割を果たしていることが明らかとなった。

口腔乾燥により自浄作用が妨げられると、口腔内に歯周病の原因菌であるグラム陰性嫌気性菌が増加する。さらに、感染に対する抵抗力が低下した高齢者においては、歯周病だけでなく全身感染症を引き起こす可能性があり、口腔ケアにより適正なレベルまでコントロールする必要性が指摘されている。そこで、今回の研究では、歯周病細菌 *A. actinomycetemcomitans* の病原因子なかで、この細菌が産生する外毒素に着目して、単球系の細胞におよぼす影響について調べた。その結果、様々な宿主細胞に対して強い致死活性を示すことが明らかとなった。

一方、*A. actinomycetemcomitans* が感染防御の担い手であるマクロファージ内に侵入すると、その後、マクロファージがアポトーシスを起こして死滅することが明らかとなった。これらの事実は、*A. actinomycetemcomitans* が歯周組織のみならず、全身にも傷害をおよぼす可能性を示すも

のであった。そこで、このアポトーシス誘導メカニズムを解析して、感染防御機能の破綻を防ぐ方法の開発に着手したところ、今後につながる有益な実験結果が得られた。

いずれにしても、口腔乾燥およびそれにともない自浄作用が低下すると口腔環境が悪化する。それを防ぐには、口腔内が常に湿潤状態にあり、正常な摂食嚥下機能が保たれていることが必要である。これまで、人工唾液や口腔内の保湿を維持する薬剤が対処療法として用いられてきた。さらに、唾液腺マッサージなどで唾液分泌の機能を亢進する方法も試みられてきた。しかし、臨床的に満足する方法は見出されていない。そこで、我々は次世代に続く方法として、超音波を用いたソノポレーション法で唾液腺に直接的に薬剤を導入する手法の開発を開始した。この研究は、まだまだ予備実験の域を超えていないが、将来性の高い方法として期待している

<分担研究3>口腔乾燥症の予防医学的研究(分担：小関健由)

開発した改良ワッテ法は、糸付きのロールワッテがひとつ入っているプラスチックチューブを秤量したものを使用し、被検者自身がロールワッテを操作することによって、集団健診時などでの安静時唾液流出量測定を可能にした。さらに、紐を付けることによって誤嚥防止になり、唾液流出量に減少した高齢者でもより安全に検査を実施することができるようになる。さらに、安静時唾液検体もチューブを遠心分離すれば回収することができ、更なる生化学検査への応用が可能となる方法である。改良ワッテ法は、吐唾法を置き換えることが可能であることが示された。

一農村地帯の歯科健診で、改良ワッテ法を用いて安静時唾液流出量検査を行った。実際の健診会場では、受診者の集中する時間帯では、十名あまりを椅子に座らせて、全員一緒に紐付きのワッテを口腔内に設置し、時間の合図で同時に取り出す操作を行い、煩雑な操作や、受診者に対して難しい操作を要求することなく、簡便に安静時唾液量の測定ができることが確認された。質問紙調査の

結果では、「口の中が乾く、カラカラする」、「水をよく飲む、いつも持参している」、「口の中がネバネバする、話しにくい」、及び、「一週間以内の服薬の有無」の4項目の結果は、互いに相関性が高く、いくつかの項目を組み合わせると、より効率的に安静時唾液流出量の低下した者をスクリーニングでき、QOLに及ぼす影響を検索できると推測された。

E. 結論

<分担研究1>唾液と食機能支援および口腔領域のパワーリハビリに関する研究(分担：柿木保明)

唾液と食機能支援および口腔領域のパワーリハビリに関する研究として5つの課題について検討を行った。

65歳以上の高齢者412名を対象に、口腔乾燥とBMIとの関連について検討した結果、口腔乾燥感の程度とBMIには有意な関連はみられなかったが、ネバネバ感の自覚群では、ない群に比べて、有意にBMIが低下することが認められた。臨床診断基準および唾液湿潤度検査紙の評価値はBMIと有意に関連しており、口腔乾燥の状態が進行するとBMIが低下することが示唆された。

高齢者における口腔乾燥は、口腔内に限らず、栄養摂取あるいは栄養吸収とも関連していることが考えられ、その改善と予防に対する積極的な臨床対応が必要と思われた。

口腔乾燥と咀嚼や嚥下機能との関連についてみると、高齢者では、口腔乾燥を訴える患者が増加しているが、今回の調査で、乾いた食品の咀嚼困難感や嚥下困難感にも影響を与えていることが示唆された。とくに、臨床診断では、舌上粘膜が乾燥している3度は、他の群に比較して、高い咀嚼や嚥下の困難感が見られた。

高齢者の唾液分泌低下や口腔粘膜の乾燥は、咀嚼障害や嚥下障害などとも関連することが示唆されたことから、さらに、誤嚥性肺炎との関連や栄養状態との関連について、より詳細な

検討が必要と思われた。

このことから、高齢者における口腔乾燥は、咀嚼困難感や嚥下困難感といった口腔機能に対する影響も認められることから十分な臨床的対応が必要と思われた。

口腔ケアと口腔リハビリに音波歯ブラシSONICARE®を用いて、要介護高齢者における口腔乾燥度および唾液の状態に及ぼす影響について、検討したところ、口腔乾燥症の臨床診断基準、舌上粘膜の唾液湿潤度、および唾液の曳糸性において改善がみられた。

また、今回の結果から、唾液湿潤度検査紙(商品名：K-サリボ)を用いた舌上部の唾液湿潤度10秒値の正常値は、おおむね3mmから5mmの間であると考えられ、今後、本検査紙を用いて評価する場合は、これらの正常値の範囲を考慮して、実施することが重要と考えられた。これらの結果から、高齢者の口腔乾燥改善と食機能支援に対して、音波歯ブラシは、臨床的に有用なツールと思われた。また、唾液湿潤度検査紙の評価値は、唾液の分布量だけでなく、口腔機能や唾液の性状と関連していることが示唆され、要介護高齢者においても有用な評価方法であることが示唆された。

口腔乾燥と心理的因子との関連では、高齢者における口腔乾燥感ならびに食機能と唾液湿潤度、心理的因子との関係を精査すべく、老人福祉施設に通う高齢者168名を対象に調査を行った結果、「口が渇く」において「ある」および「ときどき」と口腔乾燥感のある者が約6割を占めた。

また、約7割近い人が唾液湿潤度において問題を抱えている可能性があることが示唆された。

CES-Dにおいては、cut-off pointの16点を超えない正常対照群が139名(83%)、16点を超える気分障害群が29名(17%)であった。

口腔乾燥感の自覚と唾液湿潤度との関連を検討した結果、口腔乾燥感における自覚あり群は自覚なし群に比べ湿潤度が有意に低かった。

口腔乾燥における自覚あり群、自覚なし群を唾液湿潤度によって口腔乾燥・境界領域・ほぼ正常・豊富に分類したところ、口腔乾燥感の自覚が

ある（自覚症状あり群）にもかかわらず、唾液湿潤度がほぼ正常、もしくは豊富群にある者が 26 名（26%）存在した。

また、逆に唾液湿潤度は境界領域以下であるにもかかわらず、口腔乾燥感の自覚がない者が 41 名（61%）と半数を超えていた。

高齢者の場合、自分の口腔内環境を的確に捉えることは難しいことがあらためて示唆された。

今後、予防活動の充実化など、これらの人々への対応が必要であると考えられる。

これまで、口腔乾燥感、味覚異常と抑うつとの関連は数々報告されているが、今回、それ以外にも「乾き物が噛みにくい」、「飲み込みにくい」等の食機能においても抑うつとの関連性が示唆された。口腔乾燥感、食機能に関する自覚症状等によって気分障害群の予測が可能かどうか判別分析を行ったところ、「飲み込みにくい」、疾患の有無、口腔乾燥感、「味がおかしい（味覚の異常）」等を把握することで、抑うつ等の心理的問題を約 70% の確立でスクリーニングできる可能性が示唆された。

高齢者の刺激唾液と歯周病に関する検討から、高齢者では、刺激唾液流出量が少なく曳糸性が高い唾液性状は歯周病のハイリスクであることが示唆された。

< 分担研究 2 > 口腔乾燥と自浄作用に関する研究（分担：西原達次）

ヒアルロン酸の *C. albicans* に対する増殖抑制効果については、今回の実験結果から、高分子ヒアルロン酸が *C. albicans* に対する増殖抑制効果を持っていること、口腔上皮細胞が *C. albicans* に対する増殖抑制効果を持っていること、上皮細胞をヒアルロン酸分解酵素 hyaluronidase で処理すると、上皮細胞の *C. albicans* に対する増殖抑制効果が減少すること、ヒアルロン酸を強発現させた口腔上皮細胞の *C. albicans* に対する増殖抑制効果は増強すること、以上の 4 点が明らかとなった。以上の結果から、*C. albicans* に対する口腔上皮細胞の増殖抑制効果には、細胞膜上のヒア

ルロン酸が関与していることが強く示唆された。

歯周病細菌が産生する毒素の細胞毒性発現メカニズムについては、歯周病細菌 *A. actinomycetemcomitans* に由来する外毒素 CDT が、単球系細胞の細胞死を誘導することが明らかとなった。一般に、単球マクロファージ系の細胞は、感染防御の担い手として重要な役割を果たしている。このことを考えあわせると、CDT による細胞死発現により初期感染防御と共に免疫系の働きが妨げられることが強く示唆され、このことが、基礎疾患をもつ高齢者の健康を脅かす要因になる可能性が考えられた。

細胞内に侵入した歯周病細菌による致死活性発現メカニズムについては、今回の研究で、歯周病細菌が歯周組織に定着・侵入し、局所での感染防御を担当するマクロファージの細胞死を誘導することが明らかとなった。単球・マクロファージ系の細胞は全身各組織に存在し、局所における初期の感染防御の役割を担っている。そのなかで、肺では肺泡マクロファージが外来から侵入する微生物を貪食し死滅させるという重要な役割を果たしている。このようなことを考えあわせると、今回、行った研究を進展させることにより、単に歯周病の発症メカニズムの解明だけでなく、誤嚥性肺炎といった全身疾患の予防への道が開かれる。このような基礎研究成果を蓄積して、肺泡マクロファージの活性化による殺菌力の増強など、新たな誤嚥性肺炎予防への道を探求していく予定である。

唾液腺細胞に薬剤を導入する方法の開発に関する基礎的研究は、今回の結果から、超音波により細胞膜に可逆性の細孔が形成され、薬剤および遺伝子の細胞内到達が改善され、より多くの薬剤および遺伝子が効果的に腫瘍細胞に作用することが確認された。したがって、唾液腺細胞にソノポレーションを用いた超音波導入法で、非侵襲的かつ安全に遺伝子および薬物を導入することが可能となり、口腔乾燥症に対する新しい治療方法として大きな福音がもたらされると考えている。

<分担研究3> 口腔乾燥症の予防医学的研究 (分担: 小関健由)

高齢者における口腔乾燥症の実態調査を行うにあたり、集団歯科健診時に実施できる唾液流出量測定法として、改良ワッテ法を考案した。改良ワッテ法の、吐唾法やワッテ法との測定値の相関性は高く、臨床応用の正当性が証明された。この改良ワッテ法を用いて、一農村地帯の成人検診に併設した歯科健診において、およそ900名の受診者に対して安静時唾液流出量検査を行った。その結果、煩雑な操作や受診者に対して難しい操作を要求することなく、簡便に安静時唾液流出量を測定できた。さらに、口渇に関する質問票の回答から、「口の中が乾く、カラカラする」、「水をよく飲む、いつも持参している」、「口の中がネバネバする、話しにくい」、および、「一週間以内の服薬の有無」の4項目では、程度が上がると共に安静時唾液流出量が有意に低下していた。以上から、この改良ワッテ法は、これからの疫学調査における安静時唾液流出量検査法として有用であることが示され、口腔乾燥症の質問紙票調査に有効な項目が選出された。以上から、口腔乾燥と関連して生じた口腔機能や関連疾患の進行状態や効果的な予防方法についての研究を行う基盤が整い、その詳細を解析中である。

F. 健康危惧情報

口腔乾燥の症状は、言語障害や口腔機能障害、嚥下障害などを引き起こす可能性が高く、また細菌数の増殖にも関与することから、嚥下性肺炎や口腔感染症の成立に関連している可能性が示唆された。また、口腔乾燥は服用薬剤とも大きく関連しており、さらに移動状態も影響しており、介護や看護の場面における口腔観察の実施と、服用薬剤の副作用としての口腔乾燥に関する情報を関連職種へ周知徹底することが必要と思われた。

G. 研究発表

1) 松坂利之: 口腔乾燥における心理的因子に

関する研究. 障害者者歯科 26-2, 180-188, 2005.

- 2) 柿木保明: 舌から唾液のはたらきは見えるか? 日本歯科評論増刊「唾液による健康づくり」, 医歯薬出版, 55-60, 2005.
- 3) 柿木保明: 口腔乾燥と舌診. 舌診のすべて, 医歯薬出版, 28-30, 2005.
- 4) 柿木保明: 口腔乾燥とは. 看護で役立つ口腔乾燥と口腔ケア, 医歯薬出版, 1-9, 2005.
- 5) 小関健由: 唾液の成分・性状. 看護で役立つ口腔乾燥と口腔ケア, 医歯薬出版, 16-20, 2005.
- 6) 小関健由: 唾液と口臭 (口臭の発生). 看護で役立つ口腔乾燥と口腔ケア, 医歯薬出版, 21-25, 2005.
- 7) 原達次: 唾液低下による口腔環境の変化. 看護で役立つ口腔乾燥と口腔ケア, 医歯薬出版, 45-53, 2005.
- 8) 柿木保明: 唾液分泌低下と関連する口腔疾患. 看護で役立つ口腔乾燥と口腔ケア, 医歯薬出版, 59-67, 2005.
- 9) 柿木保明: 唾液分泌と口腔乾燥の評価方法. 看護で役立つ口腔乾燥と口腔ケア, 医歯薬出版, 58-75, 2005.
- 10) 柿木保明: 口腔観察と口腔ケアの評価方法. 看護で役立つ口腔乾燥と口腔ケア, 医歯薬出版, 76-84, 2005.
- 11) 小関健由: 口腔環境の評価. 看護で役立つ口腔乾燥と口腔ケア, 医歯薬出版, 85-89, 2005.
- 12) 柿木保明: 口腔乾燥と唾液低下への対応. 看護で役立つ口腔乾燥と口腔ケア, 医歯薬出版, 95-103, 2005.
- 13) 柿木保明: 食事指導・生活指導. 看護で役立つ口腔乾燥と口腔ケア, 医歯薬出版, 109-113, 2005.
- 14) Kitamura, C., T. Nishihara, Y. Ueno, M. Nagayoshi, S. Kasugai, and M. Terashita. Thermotolerance of pulp cells and phagocytosis of apoptotic pulp cells by

- surviving pulp cells following heat stress. *J. Cell. Physiol.* 94: 826-834. 2005.
- 15) Kanno, T., T. Takahashi, T. Tsujisawa, W. Ariyoshi, and T. Nishihara. Platelet-rich plasma enhances human osteoblast-like cell proliferation and differentiation. *J. Oral Maxillofac. surg.* 63: 362-369. 2005.
- 16) Kato, S., N. Sugimura, K. Nakashima, T. Nishihara, Y. Kowashi. *Actinobacillus actinomycetemcomitans* induces apoptosis in human monocytic THP-1 cells. *J. Med. Microbiol.* 54: 293-298. 2005.
- 17) Ariyoshi, W., T. Takahashi, T. Kanno, H. Ichimiya, H. Takano, T. Koseki, and T. Nishihara. Mechanisms involved in enhancement of osteoclast formation and function by low-molecular weight hyaluronic acid. *J. Biol. Chem.* 280: 18967-18972. 2005.
- 18) Arita, M., M. Nagayoshi, T. Fukuizumi, T. Okinaga, S. Masumi, M. Morikawa, Kakinoki and T. Nishihara. Microbicidal efficacy of ozonated water against *Candida albicans* adhered to acyclic resin plate. *Oral Microbiol. Immunol.* 20: 206-210. 2005.
- 19) Mise, K., S. Akifusa, T. Ansai, T. Nishihara, and T. Takehara. Involvement of ganglioside GM3 in G2/M cell cycle arrest of human monocytic cells induced by *Actinobacillus actinomycetemcomitans* cytolethal distending toxin. *Infect. Immun.* 73: 4846-4852. 2005.
- 20) Kanno, T., T. Takahashi, W. Ariyoshi, T. Tsujisawa, M. Iwamura, and T. Nishihara. Tensile mechanical strain up-regulates Runx2 and osteogenic factor expression in human periosteal cells: Implications for distraction osteogenesis. *J. Oral and Maxillofacial surgery.* 63: 499-504. 2005.
- 21) Otsuka, T., H. Kasai, K. Yamaguchi, and T. Nishihara. Enamel matrix derivative promotes osteoclast cell formation by RANKL production in mouse marrow cultures. *J. Dentistry.* 33: 749-755. 2005.
- 22) 西原達次 口腔細菌と全身疾患-これまで得られた知見から考えられること 歯誠会誌 第6号 86-90,2005.
- 23) 秋房住郎, 西原達次 歯科における感染制御 感染と消毒 12巻、13-18、2005.
- 24) 西原達次 歯周病と骨粗鬆症 高歯会報 第341号 16-23、2005.
- 25) 永吉雅人, 寺下正道, 西原達次 オゾン療法は根管治療に利用可能か 30巻 430号 76-79、2005.
- 26) 秋房住郎, 西原達次 看護で役立つ口腔乾燥と口腔ケア 機能低下の予防をめざして 柿木保明, 山田静子 (編集) 唾液低下による口腔環境の変化、45-53、医歯薬出版株式会社、2005.
- 27) Washio J, Sato T, Koseki T, Takahashi N. Hydrogen sulfide-producing bacteria in tongue biofilm and their relationship with oral malodour. *J Med Microbiol.* 2005 Sep;54(Pt 9):889-95.
- 28) Ariyoshi W, Takahashi T, Kanno T, Ichimiya H, Takano H, Koseki T, Nishihara T. Mechanisms involved in enhancement of osteoclast formation and function by low molecular weight hyaluronic acid. *J Biol Chem.* 2005 May 13;280(19):18967-72.

分担研究報告書