

1-2: 口渇を生じる薬剤の発現頻度とその作用に関する調査研究

研究協力者 岸本 悦央 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科口腔保健学分野
主任研究者 柿木 保明 九州歯科大学摂食機能リハビリテーション学分野

研究要旨

高齢者においては種々の口腔内愁訴が多く、なかでも口腔乾燥症状を訴える患者の頻度が高い。その原因として薬物服用の影響が多く見られる。日本医薬品集に収載された薬品中、副作用項目に口渇が記載された薬効群の口渇発現比率、口渇発現頻度およびその作用機序に関して調べた。口渇発現頻度の表示形式は数値 16%、範囲 64%、頻度不明 20%であった。口渇発現頻度が 10%以上、および 10%未満～5%以上の群では精神神経用剤（抗うつ剤、抗精神病薬、抗パーキンソン病薬など）が過半数を占め、ついで自律神経用剤および鎮痙剤に属する消化性潰瘍剤、排尿障害治療剤などが続いた。口渇発現頻度の高い薬剤ではムスカリン性抗コリン作用、粘液分泌抑制作用、平滑筋活動抑制作用、セロトニン再取り込み阻害などが主な作用機序であった。降圧剤等の例外もあるが、口渇発現比率の高い薬効群は口渇発現頻度も高い傾向があった。

A. 研究の目的

近年、医科と歯科の境界領域に残された疾患に関する取り組みが実を結びつつある。口腔局所の疾患の全身に及ぼす影響、あるいは全身疾患の治療によって生じる歯科的障害の知見も増加してきた。それに伴い口腔乾燥に関する知識も一般化し、口渇誘発性薬剤についての歯科医の関心や理解も一般的になってきた。

今回、これまで報告してきた薬効別分類毎の口渇を副作用とする薬剤調査の検討を更に進め、口渇薬剤の種類、数、発現頻度および作用機序について調査を行った。

B. 研究対象および方法

基本資料は日本医薬品集 DB (JAPIC、じほう) を用い、補助資料として治療薬マニュアル 1995 (医学書院)、カッツング薬理学第 8 版、第 9 版 (丸善)、いずれにも記載のない場合はインターネット上で資料を検索し補正した。薬効別分類、一般名は「日本標準商品分類」に記載の用法に従った。

口渇が副作用として掲載されている薬品（以下 口渇薬剤 と略す）の数、薬効分類毎の薬剤数に対する口渇薬剤数を薬効分類毎の口渇出現比率として算出した。また、各薬剤の口渇出現頻度を調査した。作用機序等については、基本資料に加え補助資料を併せ用いた。基本資料では口渇出現頻度は数値 (〇〇%)、範囲 (〇〇%～〇〇%)、〇〇%以上あるい以下、および頻度不明で示されていた。簡略化のために医薬品集での口渇出現比率表示を参考とし、0.1%以下、0.1%～5%、1～5%、5%以上、5～10%、10%以上、および頻度不明に分けた。

C. 研究結果

この DB は収載薬品数 19,074 で、薬効小分類の一般名ベースでの薬剤数 2,335、うち口渇薬剤数は 603 であった。口渇出現頻度の表示形式の割合は表 1 に示した。口渇発現頻度が数値で示されたもの約 16%、範囲で示されたもの 64%、頻度不明のもの約 20%であった。

表 2 に口渇出現頻度 10%以上の薬を示す。精神神

経用剤に分類される抗うつ剤、抗精神病薬、自律神経用剤および鎮痙剤に分類される消化性潰瘍剤、降圧剤が含まれ、抗コリン性、ドパミン作動性、セロトニン・モノアミン取り込み阻害作用が作用機序であった。

表3に口渇出現頻度5%以上10%未満の薬を示す。抗うつ剤、パーキンソン病薬、排尿障害治療薬、消化性潰瘍治療剤、抗精神病薬が含まれ、抗コリン性、ドパミン作動性、セロトニン・モノアミン取り込み阻害が主な作用機序であった。

表4-1, 表4-2に口渇出現頻度5%以上の薬を示す。抗精神病薬、抗パーキンソン病薬、偏頭痛薬、抗うつ剤、消化性潰瘍治療薬、抗ヒスタミン薬、副腎皮質ホルモン、抗ウイルス薬、麻薬、降圧剤等が含まれる。抗コリン作用、ドパミン受容体拮抗、セロトニン・モノアミン取り込み阻害が主な作用機序のものが多い。

表5-1, 5-2に口渇出現頻度1%以上5%未満の薬を示す。これまでにあげたものに加えてんかん治療薬、咳止め薬、原虫治療薬などが含まれる。

図1、図2に口渇出現頻度0.1%以上5%未満の薬および口渇出現頻度0.1%未満の薬をそれぞれ示す。精神神経用剤、催眠鎮静剤・抗不安薬、血圧降下剤、消化性潰瘍剤、不整脈剤、解熱鎮痛消炎剤、抗パーキンソン剤などが主だった薬品である。図2は図1に殆ど類似していた。図3は口渇出現頻度不明の薬品で副腎皮質ホルモン、眼科用剤、鎮咳剤、アヘンアルカロイド、消化性潰瘍剤など口渇発現出現頻度の高い薬剤と同様な薬剤が中心であった。口渇発現頻度不明群には副腎皮質ホルモン等が多く含まれているが、これらは必ずしも口渇発現頻度が低いものではないと考えられる。

D. 考察

副作用の項目に口渇を含んでいる薬剤の比率が高い中枢神経系用剤は口渇発現頻度も高く、中枢及び末梢でも広範囲に影響を及ぼす可能性のある機序を持つもので口渇出現頻度が高い。口渇を生じさせる唾液の減少は抗コリン作用が重要

な作用機序の一つである(図表参照)。その他、消化器官用は、胃酸等の分泌を抑制するため同じような分泌器官である唾液腺にも影響を与えている可能性が考えられる。同じく降圧剤は血管拡張作用を示し分泌作用にも影響を与えているようであるが、口渇出現頻度はそう高くない。作用点は中枢にある場合と末梢にある場合とが混在していた。抗うつ剤を例にとると第一世代では発現頻度が高率であるが、第二世代は数パーセントと改善がみられるが、依然として発現頻度は高い。

降圧剤等の例外もあるが、口渇発現比率の高い薬効群は口渇発現頻度も高い傾向があった。

E. 結論

口渇薬剤中口渇が副作用として発現する頻度が数値で明示された薬剤は約16%程度と少なく、64%は範囲で表示されており、頻度不明とされる薬剤も20%みられた。口渇発現頻度が10%以上および5%以上10%以下では抗うつ薬を主とする精神神経用剤が過半数を占め、ついで消化性潰瘍治療剤、鎮痙剤などが続いた。口渇発現頻度の高いものはムスカリン性抗コリン作用、セロトニン再取り込み阻害、粘液分泌抑制作用、平滑筋活動抑制作用などが作用機序としてみられた。

抗ヒスタミン薬、抗精神病薬、抗うつ薬は類似した化学構造を持つ。抗うつ剤は三環系、四環系抗うつ剤もノルアドレナリン、セロトニン再取り込み阻害、シナプス前 $\alpha 2$ アドレナリン受容体阻害などを示す。これらの薬剤の口渇発現機序を調整することにより高齢者を薬物副作用による口腔乾燥から遠ざけることも可能となるだろう。

表1 口渇発現頻度の表示形式

口渇出現頻度が数値で表示	96
口渇出現頻度が範囲で表示	388
5%以上	32
0.1~5%	140
0.1%以下	164
その他14の範囲表示	52
頻度不明と表記されたもの	119

表2 口渇出現頻度10%以上の薬

項目名	サブタイトル	薬効番号	出現頻度	作用等
チミベロン	ブチロフェノン系精神安定剤	117	10.70%	ドパミン作動性神経抑制作用、抗メタンフェタミン作用、抗アポモルフィン作用および条件回避反応抑制 抗精神病薬
臭化プリフィニウム	鎮痙四級アンモニウム塩	123	11.70%	鎮痙薬・粘膜分泌抑制薬。消化器や尿路系の末梢での副交感神経抑制作用を示すが、ババベリン様作用や中枢神経作用は示さない 消化性潰瘍治療薬
臭化メチルオクタロピン	副交感神経抑制鎮痙剤	124	12.35%	鎮痙薬・粘膜分泌抑制薬 アトロピン様副交感神経抑制作用 消化性潰瘍治療薬
メチル硫酸N-メチルスコポラミン	消化器系鎮痙・鎮痛剤	124	13.20%	鎮痙薬・粘膜分泌抑制薬。副交感神経末梢シナプスに働き、アセチルコリンと競合的に拮抗して、強力な抗コリン作用を示すが、自律神経節遮断作用は認めず。 消化性潰瘍治療薬
塩酸ノルトリプチリン	三環系情動調整剤	117	14.80%	モノアミン再取り込み阻害薬 抗コリン作用 抗うつ薬
ベモリン	精神賦活剤	117	15.60%	精神刺激薬。覚醒作用、大脳皮質の賦活作用と脳幹の鎮静作用 中枢興奮作用に基づく抗うつ作用 緑内障治療薬 アンフェタミン様薬剤 ナルコレプシー治療薬
塩酸ロフェブラミン	うつ病・うつ状態治療剤	117	15.80%	モノアミン再取り込み阻害薬 視床下部、大脳辺縁系における前シナプス末梢へのモノアミン再取り込み阻害作用 抗うつ薬
塩酸クロミプラミン	うつ病・遺尿症治療剤	117	17.90%	第一世代の三環系抗うつ剤
塩酸クロニジン	中枢性 $\alpha 2$ -刺激剤	214	19.04%	中枢性 $\alpha 2$ -アゴニスト 脳幹部の $\alpha 2$ 受容体に選択的に作用して、交感神経緊張を抑制し、末梢血管を拡張、血漿レニン活性低下作用、血漿CA濃度低下作用抗高血圧薬（交感神経中枢抑制薬）
塩酸メチルフェニデート	中枢神経興奮剤	117	32.90%	精神刺激薬。大脳半球および脳幹に高く分布するので、上位運動中枢及び知覚・感覚系に作用することが示唆されている。アンフェタミン様薬剤 ナルコレプシー治療薬 交感神経作用薬
塩酸イミプラミン	抗うつ剤・遺尿症治療剤	117	34.30%	最初の三環系抗うつ薬。第1世代 抗うつ薬

117：精神神経用剤、123：自律神経剤、124：鎮けい剤 214：血圧降下剤

表3 5%以上10%未満の口渇出現頻度

項目名	サブタイトル	薬効番号	出現頻度	作用等
アモキサピン	三環系抗うつ剤	117	5.61%	ノルアドレナリン再取り込み阻害薬。第二世代三環系抗うつ薬
臭化エチルピベタナート	抗コリン・鎮痙剤	124	5.87%	四級アンモニウム塩合成コリン剤 抗ムスカリン性抗コリン薬、消化性潰瘍治療剤
塩酸ドスレピン	三環系抗うつ剤	117	6.31%	セロトニン再取り込み阻害 第二世代三環系抗うつ薬
チオリダジン	フェノチアジン系精神安定剤	117	6.80%	フェノチアジン誘導体（ピペリジン誘導体） ドーパミン受容体拮抗薬 抗精神病薬
マジンドール	食欲抑制剤	119	7.10%	食欲中枢への直接作用及び神経終末におけるノルアドレナリン、ドパミン、セロトニンを介した機序により摂食抑制作用及び消化吸収抑制。
マレイン酸フルボキサミン	選択的セロトニン再取り込み阻害剤（SSRI）	117	7.20%	セロトニンの再取り込みを選択的に阻害。ノルアドレナリン及びドパミン再取り込み阻害活性 抗うつ薬
塩酸ミルナシبران	セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤（SNRI）	117	7.50%	セロトニン及びノルアドレナリンの特異的な再取り込み阻害 抗うつ薬
塩酸メチキセン	抗パーキンソン剤	116	8.97%	抗コリン薬。副交感神経遮断作用。抗トレモリン作用。
塩酸オキシブチニン	排尿障害治療剤	259	8.98%	平滑筋弛緩作用を伴って膀胱不安定膀胱（無抑制収縮を伴う過緊張性膀胱状態）の排尿障害（尿失禁、尿意切迫感、頻尿）の改善 三級アミン 抗ムスカリン性抗コリン薬
塩酸プロピベリン	排尿抑制ベンジル酸誘導体	259	9.00%	平滑筋直接作用及び抗コリン作用を持ち、主に平滑筋直接作用による排尿運動抑制作用 抗ムスカリン性抗コリン薬
塩酸パロキセチン水和物	選択的セロトニン再取り込み阻害剤	117	9.20%	選択的セロトニン再取り込み阻害薬（SSRI） 商品名パキシル 抗うつ薬
臭化ブチルスコポラミン	鎮痙四級アンモニウム塩	124	9.40%	鎮痙薬・粘膜分泌抑制薬。鎮痙は主として副交感神経節遮断作用による。消化管運動抑制作用、胃液分泌抑制、胆嚢収縮抑制、膀胱内圧上昇抑制、子宮収縮抑制作用。 消化性潰瘍剤
塩酸アミトリプチリン	三環系抗うつ剤	117	9.94%	モノアミン再取り込み阻害薬。 抗うつ薬

116：抗パーキンソン剤、117：精神神経用剤、119：その他の中枢神経用剤、124：鎮けい剤、259：その他の生殖器官および肛門用薬

表 4-1 5%以上の口渇出現頻度

項目名	サブタイトル	薬効番号	出現頻度	作用等
メシル酸ジメトチアジン	抗セロトニン剤	114	5H	抗セロトニン作用、抗ヒスタミン作用 偏頭痛治療薬
プロフェナミン	抗パーキンソン剤	116	5H	副交感神経遮断薬
塩酸タリベキソール	抗パーキンソン剤	116	5H	ドパミン作動薬、非菱角系ドパミンD2受容体刺激薬
クロルプロマジン	フェノチアジン系精神安定剤	117	5H	ドパミン受容体拮抗薬 抗精神病薬
フルフェナジン	フェノチアジン系精神安定剤	117	5H	ドパミン受容体拮抗薬 抗精神病薬
プロクロルペラジン	フェノチアジン系精神安定剤	117	5H	ドパミン受容体拮抗薬 抗精神病薬
プロペリシアジン	フェノチアジン系精神安定剤	117	5H	ドパミン受容体拮抗薬 抗精神病薬
ペルフェナジン	フェノチアジン系精神安定剤	117	5H	ドパミン受容体拮抗薬 抗精神病薬
レボメプロマジン	フェノチアジン系精神安定剤	117	5H	ドパミン受容体拮抗薬 抗精神病薬
マレイン酸トリプロベラジン	フェノチアジン系精神安定剤	117	5H	ドパミン受容体拮抗薬 抗精神病薬
リスベリドン	抗精神病薬、D2・5-HT2拮抗薬	117	5H	セロトニン・ドーパミンアンタゴニスト(SDA) 抗精神病薬
オランザピン	抗精神病薬	117	5H	セロトニン・ドーパミンアンタゴニスト(SDA) 抗精神病薬
塩酸ペロスピロン水和物	抗精神病薬	117	5H	セロトニン・ドーパミンアンタゴニスト(SDA) 抗精神病薬
塩酸マプロチリン	四環系抗うつ剤	117	5H	最初の四環系抗うつ薬、ノルエピネフリン(モノアミン)再取り込み阻害薬。中枢性抗コリン作用がない。
P L	総合感冒剤	118	5H	合剤(サリチルアミド、アセトアミノフェン、無水カフェイン、メチレンジサリチル酸プロメタジン)

表 4-2 5%以上の口渇出現頻度(つづき)

臭化プロバンテリン	抗コリン性鎮痙四級アンモニウム塩	123	5H	四級アンモニウム塩合成抗コリン薬 消化性潰瘍治療剤
エトミドリリン	鎮痙・鎮痛剤	124	5H	合成抗コリン剤 消化性潰瘍治療剤
臭化メチルペナクチジウム	鎮痙四級アンモニウム塩	124	5H	抗コリン作用 消化性潰瘍治療剤
臭化ブトロピウム	副交感神経遮断四級アンモニウム塩	124	5H	抗コリン作用 抗ムスカリン性抗コリン薬、消化性潰瘍治療剤
ジメンヒドリナート	鎮うん・鎮吐剤	133	5H	第一世代抗ヒスタミン薬(第一世代H1受容体拮抗薬)
塩酸メトキシフェナミン	気管支拡張剤	225	5H	交感神経興奮薬、β1-アドレナリン受容体刺激薬、第1世代 気管支拡張薬
コランテル	胃炎・消化性潰瘍治療剤	232	5H	合剤(塩酸ジシクロペリン(抗コリン性鎮けい薬)、乾燥水酸化アルミニウムゲル、酸化マグネシウム) 消化性潰瘍治療薬
酢酸フルドコルチゾン	鉱質副腎皮質ホルモン	245	5H	ミネラルコルチコステロイド、塩貯留ホルモン
酢酸バラメタゾン	副腎皮質ホルモン	245	5H	コルチコステロイド中期作用型 副腎皮質コルチコステロイド
ベタメタゾン・d-マレイン酸コロルフェニラミン スビチオスタン	副腎皮質ホルモン配合剤	245	5H	合剤 副腎皮質ステロイド、局所用コルチコステロイド
マレイン酸クロルフェニラミン	アンドロスタン系腎性貧血・抗乳腺腫瘍剤	249	5H	エストロゲン(エストラジオール、エストロゲン、エストリオールなど) 貧血治療薬、抗エストロゲン薬
マレイン酸クロルフェニラミン	抗ヒスタミン剤	441	5H	第一世代抗ヒスタミン薬(第一世代H1受容体拮抗薬)
ニラミジダノシン	抗ウイルス・HIV逆転写酵素阻害薬	625	5H	ヌクレオチド系逆転写酵素阻害剤(NRTI) 抗ウイルス薬
塩酸アヘンアルカロイド・硫酸ロピン	鎮痛・鎮痙・鎮静剤	811	5H	合剤 麻薬
塩酸ベチジン	鎮痛・鎮痙合成麻薬	821	5H	抗コリン作用 麻薬
レセルピン	降圧・鎮静剤	117*214	5H	セロトニン・ノルエピネフリン等のアミン伝達物質の貯蔵を阻害 交感神経末梢遮断薬・ラウオルフィア製剤
メタスルホ安息香酸デキサメタゾンナトリウム	副腎皮質ホルモン	131*132*245	5H	ステロイド外用剤、注射剤、副腎皮質ホルモン コルチコステロイド長期作用型

114: 解熱鎮痛消炎剤、116: 抗パーキンソン剤、117: 精神神経用剤、118: 総合感冒剤、123: 自律神経剤、124: 鎮痙剤、131: 眼科用剤、132: 耳鼻科用剤、133: 鎮痙剤、214: 血圧降下剤、225: 気管支拡張剤、245: 副腎ホルモン剤、249: その他のホルモン剤、625: 抗ウイルス剤、811: アヘンアルカロイド、821: 合成麻薬

表5-1 1-5%の口渇出現頻度

項目名	サブタイトル	薬効番号	出現頻度	作用等
プロマゼパム	ベンゾジアゼピン系精神神経用剤	112	2.60%	脳のGABA受容体サブユニットに結合してGABAの親和性を増大してCl ⁻ の透過性を増強する
クロキサゾラム	マイナートランキライザー	112	1.13%	抗不安薬、第三種向精神病薬 ベンゾジアゼピン系長期作用型
ロベンザリットニナトリウム	慢性関節リウマチ治療剤	114	1.30%	抗リウマチ薬 非ステロイド性抗炎症薬
レボドパ・カルビドパ	抗パーキンソン剤	116	1H	パーキンソニズム治療剤 d83を参照
塩酸マザテコール	抗パーキンソン剤	116	1.30%	抗パーキンソン剤/抗コリン薬/薬剤性パーキンソン症候群治療剤
レボドパ	抗パーキンソン剤	116	2.04%	パーキンソニズム治療剤 レボドパは脳内で ドパミンに変化し、ドパミン系の神経を活性化
塩酸ピロヘプテン	抗パーキンソン剤	116	3.60%	中枢性の抗コリン作用 が強く、振戦の抑制、カタトニーの抑制作用があるので末梢での抗コリン作用は弱い、線条体シナプトドームへのドパミンの取り込み阻止作用は強い。
カベルゴリン	抗パーキンソン剤	116	4.50%	ドパミン作動薬
ソテピン	チエピン系精神分裂病治療剤	117	2.93%	ソテピンは三環系のジベンゾチエピンに属し、D1(ドパミン1)・D2(ドパミン2)・セロトニン2・H1(ヒスタミン1)受容体に拮抗して効果 抗精神病薬
塩酸トラゾドン	トリアゾロピリジン系抗うつ剤	117	2.90%	モノアミン再取り込み阻害薬。トリアゾロピリジン系抗うつ薬、抗コリン作用は殆どみられず心臓でのノルアドレナリンの取り込みを殆ど阻害しない。
塩酸モベロン	ブチロフェノン系精神安定剤	117	2.40%	中枢神経抑制作用は、抗アンフェタミン作用、抗アモルヒネ作用。自律神経に対する作用はヒスタミン、バロウム、セロトニンの作用を抑制、高温度において抗アセチルコリン作用、抗精神病薬
マレイン酸セチプチリン	四環系抗うつ剤	117	2.30%	シナプス前のα2-エピネフリン受容体遮断 中枢ノルエピネフリン作動性神経の活動を増強させうつ病・うつ状態を改善。新しい四環化合物で、再取り込み阻害とは異なる作用機序を持つ。
塩酸ミアンセリン	四環系抗うつ剤	117	2.93%	上に同じ
炭酸リチウム	躁病・躁状態治療剤	117	2.40%	抗躁薬(気分安定薬)。自発運動抑制作用。抗メタンフェタミン作用。条件回避反応抑制作用。闘争行動抑制作用。抗精神病薬
ダン・リッチ	上気道炎治療剤	118	1.60%	平成15年販売中止 ヨウ化イソプロバミド…自律神経系作用薬 塩酸フェニルプロパノールアミン…交感神経作用薬、塩酸ジフェニルピラリン…抗ヒスタミン剤
臭化チキジウム	キノリジン系抗ムスカリン剤	123	2.30%	鎮痙薬・粘膜分泌抑制薬。ムスカリン作用部位における競合的な 抗アセチルコリン作用。鎮痙作用、胃液分泌抑制作用。 抗ムスカリン性抗コリン薬
ヨウ化オキサピウム	鎮痙抗コリン剤	123	3.21%	アトロピン様の 副交感神経末梢抑制作用 とノババリン様の 向筋肉性鎮痙作用の異なる二つの薬理作用によって、消化器、泌尿器、女性生殖器等内臓平滑筋の痙攣及び運動亢進を寛解する。 抗ムスカリン性抗コリン薬
臭化チメジウム	鎮痙四級アンモニウム塩	124	2.17%	鎮痙薬・粘膜分泌抑制薬。抗潰瘍作用、膀胱運動抑制作用、抗オキシトシン作用を有する。抗ムスカリン性抗コリン薬、選択的抗ムスカリン薬

表5-2 1-5%の口渇出現頻度(つづき)

塩酸ジフェニドール	抗めまい剤	133	4.45%	めまいの原因の一つとされる椎骨脳底動脈不全の寛解、血流量の増加、聴機能のアンバランスを改善。
メチルドパ	中枢性α2-刺激剤	214	1.03%	交感神経中枢抑制薬、レニン分泌阻害
塩酸グアンファシン	中枢性α2-刺激剤	214	3.60%	中枢のα受容体を刺激することによる末梢交感神経系の緊張減弱。末梢前シナプスの伝達物質遊離抑制作用も一部関与か。交感神経中枢抑制薬
アスゲン	鎮咳去痰剤	222	1.90%	鎮咳薬>塩酸エフェドリン>塩酸エフェドリン(交感神経、特にβ2受容体のみを特異的に刺激、交感神経興奮剤)配合製剤
アストモリジンD、-M	喘息治療剤	222	1.18%	鎮咳薬>塩酸エフェドリン>塩酸エフェドリン(交感神経、特にβ2受容体のみを特異的に刺激、交感神経興奮剤)配合製剤
塩酸ピレンゼピン	胃炎・消化性潰瘍治療剤	232	1.45%	抗ムスカリン性抗コリン薬、消化性潰瘍薬
マリジンM	胃炎・消化性潰瘍治療剤	232	4.10%	抗コリン薬、副交感神経遮断作用、持続的に胃液分泌抑制し胃運動緩和作用に加え、強力な鎮痙作用。
ポリカルボフィルカルシウム	過敏性腸症候群治療剤	239	1.20%	過敏性腸症候群治療薬
クエン酸シルデナフィル	勃起不全治療剤	259	2H	商品名バイアグラ p200を参照 PDE-5阻害薬
リンバック、-3号	人工腎臓用透析液粉末製剤	341	3.00%	
バイフィル	透析ろ過型人工腎臓用透析液	341	3.10%	
テオクル酸ジフェニルピラリン	抗ヒスタミン剤	441	1.46%	抗ヒスタミン薬(H1受容体拮抗薬)第一世代抗ヒスタミン薬(第一世代H1受容体拮抗薬)
ベシル酸ベボタステン	アレルギー性疾患治療剤	449	1.00%	第二世代抗ヒスタミン薬(非鎮静性H1受容体拮抗薬)
リトナビル	抗ウイルス・HIVプロテアーゼ阻害剤	625	2.90%	抗ウイルス薬
硫酸インジナビルエタノール付加物	抗ウイルス・HIVプロテアーゼ阻害剤	625	1.5	抗ウイルス薬
メシル酸ネルフィナビル	抗ウイルス・HIVプロテアーゼ阻害剤	625	2L	抗ウイルス薬
メシル酸デラビルジン	抗ウイルス・HIVプロテアーゼ阻害剤	625	2L	口内乾燥もあり 抗ウイルス薬
酒石酸アンチモンナトリウム	アンチモン吸虫駆除剤	642	1.10	広域駆虫薬
ニトラゼパム	ベンゾジアゼピン系催眠剤	112,113	1.91%	抗てんかん薬
カルバマゼピン	向精神作用性抗てんかん剤	113,117	2.10%	三環系抗うつ薬に近似のイミノステルベン核をもつ抗てんかん薬。精神運動発作及び強直間代発作(全般痙攣発作、大発作)を抑制するとともに、てんかんに伴う精神障害やてんかん性格に優れた効果。三叉神経痛に対しても優れた効果。抗てんかん薬、抗精神病薬

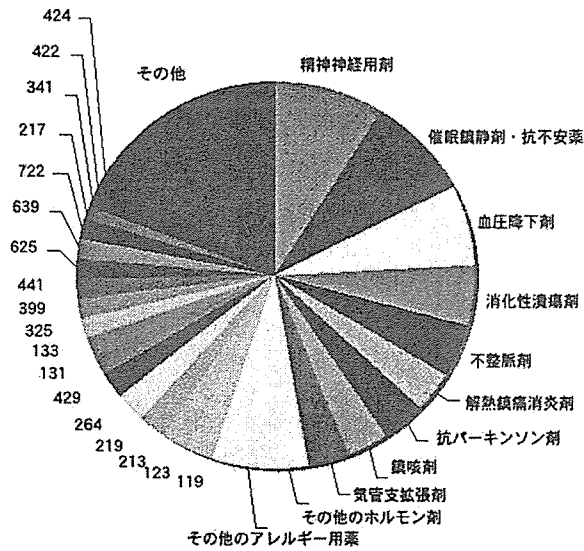


図1 口渇出現頻度0.1%~5%での各薬効分類薬品の割合

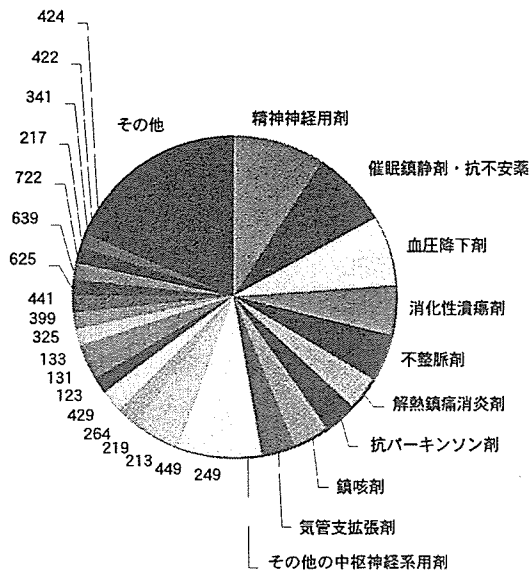


図2 口渇出現頻度0.1%以下での各薬効分類薬品の割合

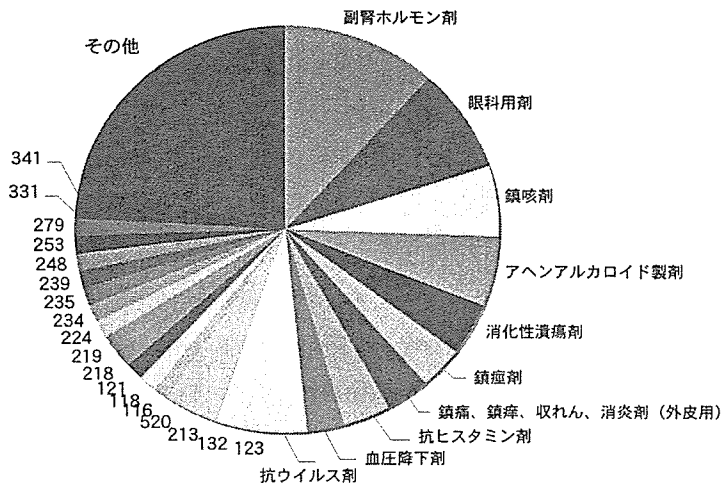


図3 頻度不明での各薬効分類薬品の割合

1-3：音波歯ブラシの口腔刺激による唾液の物性変化に関する研究

主任研究者 柿木保明 九州歯科大学摂食機能リハビリテーション学分野
研究協力者 尾崎由衛 九州歯科大学摂食機能リハビリテーション学分野
服部信一 九州歯科大学摂食機能リハビリテーション学分野

研究要旨

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。

佐賀県内の老人保健施設に入所中の要介護高齢者 39 名 (平均 87.4±6.5 歳) に対して、舌側縁と頬粘膜部を音波歯ブラシの毛束部の裏側を用いて左右 10 秒ずつ、計 40 秒の口腔刺激を行った。口腔刺激は歯科衛生士により週 3 回行い、計 4 週間実施した。口腔内の評価は、臨床診断基準、唾液湿潤度、唾液の曳糸性などについて、実施前と 4 週後、口腔刺激の中止後 2 週目の 6 週後に行った。

その結果、口腔乾燥症の臨床診断基準の改善がみられ、唾液の曳糸性の変化が見られた。開始前の唾液曳糸性の平均値は 4.23±2.0mm (平均値±標準偏差) であったが、音波歯ブラシによる刺激開始後 4 週間後には、2.51±0.8mm と有意 ($p<0.02$) に低下した。その後、音波歯ブラシの使用を中止して 2 週後、すなわち開始後 6 週後には、3.44±2.1mm と 4 週後よりも高くなり、開始前の値と有意差はみられなかった。音波歯ブラシによる刺激により唾液の曳糸性が低下して、粘性度が低下した可能性が示唆された。曳糸性の低下した唾液は、粘性や曳糸性の高い唾液よりも高齢者における唾液嚥下を容易にすることも考えられ、機能低下を予防する上でも有効であると思われた。

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、唾液曳糸性の評価値は、口腔機能と関連している可能性も示唆され、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。

A. 研究の目的

高齢社会の到来により、高齢者における疾病構造も変化してきており、とくに要介護高齢者では、服用薬の副作用や生活行動の変化により、口腔乾燥を来していることが多い。そのため、咀嚼機能や構音機能などの口腔機能や嚥下機能の障害される例もみられる。このような患者では、食機能支援の問題からも、口腔乾燥度の改善は、生活の質を向上させる上でも重要な課題である。

我々は、近年、音波歯ブラシの使用により唾液湿潤度が改善することを報告し、音波歯ブラシが高齢者における口腔乾燥度を改善する可能性について示唆した。

そこで本研究では、口腔乾燥のみられる高齢者を主な対象に、効果的な口腔乾燥改善方法について検討する目的で、音波歯ブラシの使用による口腔乾燥度および唾液性状の改善度について検討した。また、唾液湿潤度検査紙の使用感および正

常値についても検討を加えた。

B. 研究方法

対象は、佐賀県内の老人保健施設に入所中の要介護高齢者 39 名で、年齢分布（平均±標準偏差）は 87.4±6.5 歳であった。性別は男性 6 名、女性 33 名であった（表 1）。

これらの要介護者高齢者およびその家族に対しては、本研究による外科的な侵襲や、不利益はないこと、収集した情報のうち、個人を特定出来るものについては、公開しないことなどを、事前に十分に説明を行い、承諾を得て実施した。

対象群に対しては、口腔乾燥度の評価とともに、口腔乾燥に関する問診および口腔の状況、身長、体重、食事の状況、全身疾患、服用薬剤について調査した。

1. 音波歯ブラシによる清掃とマッサージ

音波歯ブラシは、フィリップス社製の音波歯ブラシ SONICARE ELITE®（国内販売：株式会社ヨシダ、本社：東京都）を使用した。対象群に対する音波歯ブラシによるマッサージおよび歯磨きは、十分な臨床経験を有する歯科衛生士により、要介護高齢者の生活の場において行った。

対象群の全員に対しては、両側の頬粘膜と舌の左右辺縁部後方部の 4 カ所を音波歯ブラシの植毛部の裏側を用いて、10 秒ずつ、計 40 秒間マッサージを行った（表 2）。この時の圧力は、歯ブラシ圧よりもやや低い 50~100g になるようにした。音波歯ブラシの振動の強さは、弱に設定して実施した。これらの清掃とマッサージは、原則として午前 10 時~12 時の間に実施した。

対象者のうち、残存歯のある者に対しては、音波歯ブラシによる歯磨きを実施した。

音波歯ブラシによる清掃とマッサージは、週に 3 回で 4 週間、計 12 回実施した。それ以外の歯磨きや口腔ケアは通常通りとした。

2. 口腔乾燥度の評価

口腔乾燥度に関する評価は、臨床診断分類と唾液湿潤度検査紙を用いて評価した。

臨床診断分類の評価は、柿木の報告した臨床診断基準³⁾を用いて行い、口腔乾燥症を専門とする同一の歯科医師により実施し、正常が 0 度で、口腔乾燥の程度が上がるにしたがって、1 度から 3 度に高い指数になる 4 段階に分類した（表 4）。

3. 唾液の曳糸性

唾液の曳糸性は、石川鉄工所製の曳糸性測定器 NEVA-METER IMI-0501 型を用いて測定した。測定の条件は、測定端子の速度は 10mm/sec、検知方式：電気モード、測定形式：WET モードとした。

これら口腔乾燥度の測定は、原則として午前 10 時から 11 時の間とし、30 分以上、水分や食事を摂取していないことを確認して行った。

3. 音波歯ブラシ使用による効果の評価と解析方法

対象群に対する音波歯ブラシによる歯磨きおよびマッサージの実施は、週に 3 回で 1 ヶ月間とし、開始前に口腔乾燥度、および口腔の状態の記録および問診を行い、同時に全身状態についての記録を行った。

開始後 4 週目に 2 回目の口腔乾燥度等の評価を行った。また、音波歯ブラシ使用期間の終了後 2 週後に、再度、3 回目の口腔乾燥度等の評価を実施した。

これらの評価データをパソコンに入力後、統計ソフト SPSS による統計学的解析を行った。解析方法は、ノンパラメトリック法を中心に行い、有意水準 5%をもって有意とした。

表 1 : 対象群の内訳

年 齢	65-69	70-79	80-89	90-99	Total
男 性	0	0	2	4	6
女 性	1	4	16	12	33
合 計	1	4	18	16	39

表 2. 音波歯ブラシによる歯磨きとマッサージ

有歯顎の場合	(1) 頬粘膜部のマッサージ (左右 10 秒ずつ) (2) 舌辺縁部のマッサージ (左右 10 秒ずつ) (3) 音波歯ブラシによる歯磨き 2分
無歯顎の場合	(1) 頬粘膜部のマッサージ (左右 10 秒ずつ) (2) 舌辺縁部のマッサージ (左右 10 秒ずつ)

表 3 : 口腔乾燥症の臨床診断分類

分類	症状
0度	1～3の症状がなく、正常範囲
1度	唾液が粘性亢進、やや唾液が少ない
2度	唾液が極めて少ない。細かい唾液の泡がある
3度	唾液が舌粘膜上にみられない

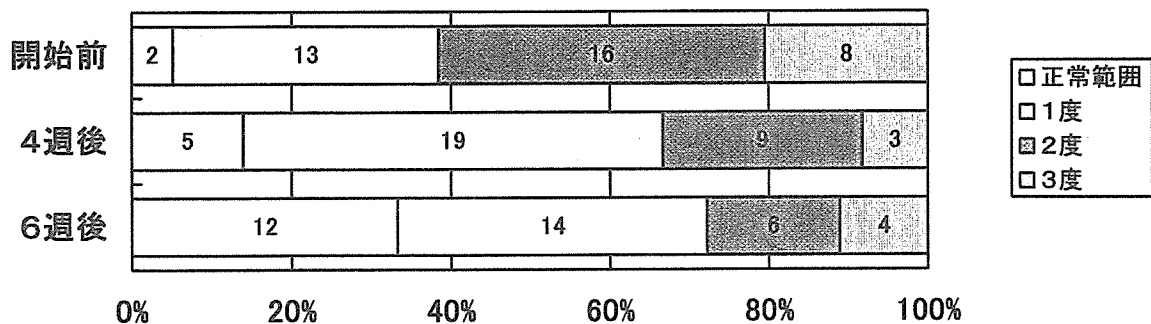


図 1 : 対象群における臨床診断分類の推移

* $p < 0.01$ (開始前と比べて、Wilcoxon の符号付き順位検定) (単位: 人)

D. 研究結果

1. 音波歯ブラシ使用による臨床診断基準変化

対象群では、開始前に正常を示す0度は2名のみで、1度13名、2度16名、口腔乾燥を示す3度は8名であったが、4週後には0度5名、1度19名、2度9名、3度3名で、有意 ($p < 0.01$) に乾燥度の低い群が増加した。さらに、6週後には、正常を示す0度が12名に増加した。

2. 唾液曳糸性の変化

対象群の唾液曳糸性の変化についてみた。3回の測定において、いずれも唾液が一定量採取できた26名について検討した。開始前の唾液曳糸性の平均値は $4.23 \pm 2.0\text{mm}$ (平均値 \pm 標準偏差) であったが、音波歯ブラシによる刺激開始後4週間後には、 $2.51 \pm 0.8\text{mm}$ と有意 ($p < 0.02$) に低下した。

音波歯ブラシの使用中止して2週後、すなわち開始後6週後には、 $3.44 \pm 2.1\text{mm}$ と4週後より高くなり、開始前の値と有意差はみられなかった。

E. 研究の考察

本研究では、介助者の技術や知識にできるだけ左右されず、より簡便に清掃とマッサージ効果が得られると考えられた音波歯ブラシ (SONICARE®) を用いて、口腔乾燥改善効果について、検討した。

音波歯ブラシ SONICARE®は、毎分31000回の超高速動で、清掃効果についてもソフトな波型ブラシ、幅広い振幅運動の3つの要素が作用して、手磨きよりも除去効果が期待できるとされ、健常者や口腔乾燥患者に対する唾液分泌促進効果もみられることから、今回、要介護高齢者における口腔乾燥改善効果を検討するために用いた。

音波歯ブラシ SONICARE®による清掃効果は、音波による振動を利用したもので、歯肉へのマッサージ効果や口腔内へのマッサージ効果も期待できると考えられた。

要介護高齢者における口腔乾燥度については、義歯の適合の問題や指示に従えない点、寝たきりや高度口腔乾燥のため、通常用いられるガム法やサクソン法といった刺激唾液量の評価方法は、適

応できない。また、安静時唾液量の測定法である吐唾法も同様に、応用できないことから、口腔乾燥度の確認には唾液湿潤度検査紙を用いた。この検査紙は、口腔乾燥感の自覚症状と極めて高い有意の相関があることから、要介護高齢者の口腔乾燥度の評価に有益であり、かつ簡便であると考えられた。また、侵襲がないことから、寝たきり高齢者などに対しても問題なく使用できる点が優れていると考えられた。

本研究では、この音波歯ブラシを用いて、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、および唾液の曳糸性において改善がみられた。

音波歯ブラシによるマッサージ効果の部位としては、両側の頬粘膜と舌の左右辺縁部後方部を4カ所選定したが、これらの部位は、通常の歯磨き時に植毛部の裏側が当たる部位であることから、選定した。圧の強さは、対象者のほとんどがいやがらずにできる強さで、約50~100g程度とした。同じ理由から音波歯ブラシの振動の強さは、弱に設定して行った。その結果、ほとんどの要介護高齢者で、実施可能であった。

今回の要介護高齢者に対する音波歯ブラシ使用においては、唾液曳糸性の改善が見られ、粘性が低下してサラサラの唾液になることが認められた。しかしながら、音波歯ブラシの中止により、粘性が4週後よりも高くなり、開始前との有意差が見られなくなった。これは、音波歯ブラシの刺激が唾液腺あるいは唾液腺の導管に刺激を与えたことによる結果と考えられた。

唾液の曳糸性が高いと、粘着力も高まりやすいことから唾液が舌上粘膜上に滞留しやすく、唾液の空嚥下の回数が減少する可能性も考えられた。

今回の調査では、無歯顎患者に対しても音波歯ブラシの振動を利用したマッサージを行うことで、唾液の湿潤度、臨床診断基準が改善し、曳糸性の改善に有効であることが示唆された。

今後、介護保険における介護予防に、口腔機能

の向上がサービスとして採用されることになったが、今回の結果から、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。

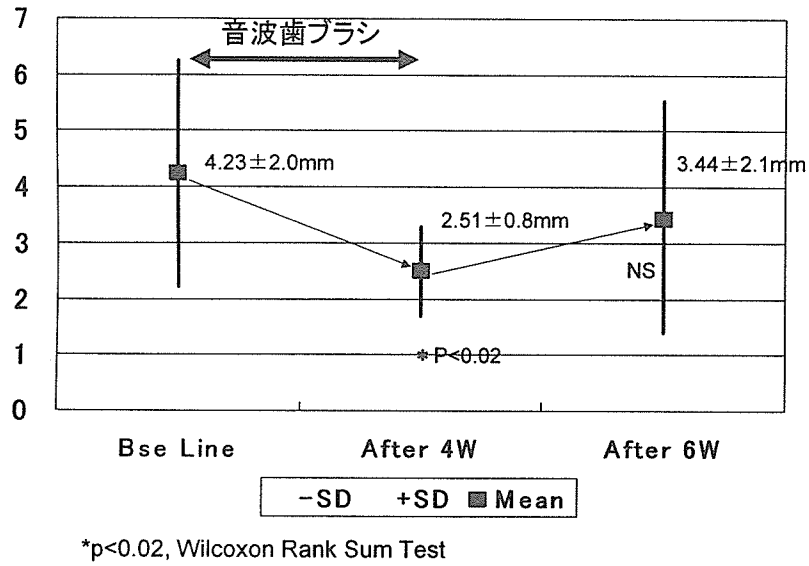


図 2 : 音波歯ブラシによる唾液曳糸性の変化

1-4：保湿ゲル剤の曳糸性に関する基礎的研究

主任研究者 柿木保明 九州歯科大学摂食機能リハビリテーション学分野
研究協力者 尾崎由衛 九州歯科大学摂食機能リハビリテーション学分野
上森尚子 九州歯科大学附属病院高齢者歯科

研究要旨

口腔機能評価にも応用可能な保湿ゲル化剤を開発するための標準物質となりうる物質の物理的性状について検討する目的で、臨床で用いられている保湿剤およびトロミ剤の曳糸性、およびヒアルロン酸ナトリウムの各濃度における曳糸性について検討を行った。

その結果、ヒアルロン酸ナトリウムは、濃度と曳糸性が比例すると思われる結果が得られたが、とろみ剤では、濃度と曳糸性が必ずしも相関しない可能性が示唆されたことから、口腔機能評価のための基準ゲル剤の開発においては、使用する成分の濃度だけでなく曳糸性のような物理的性質なども考慮した検討が重要であると思われた。

今後の口腔機能評価にも応用できる保湿ゲル剤の開発においては、曳糸性のほかに、粘性やその他の物理的性質についても検討しながら、行うべきであると思われた。

ゲル化剤としては、粘膜の改善作用や創傷治癒作用があり、粘膜への保湿作用を有するヒアルロン酸ナトリウムを含有し、また、粘性や曳糸性などの物性も段階的に調製可能な製品を開発する予定である。

A. 研究目的

高齢社会の到来により、高齢者人口の割合が増加し、歯科医療機関を受診する高齢者の口腔内に、老化に伴う変化や全身疾患による変化、服用薬剤による変化がみられることが多くなった。特に要介護者では、全身状況やADL、服用薬剤、口腔清掃の程度や頻度、食事の状況などによって、口腔が様々な影響を受けており、これらの症状は、老化の一つと自覚されている場合も多いため、主訴やニーズとして浮かび上がってこない。

その中でも、口腔乾燥は、口腔粘膜や舌粘膜の乾燥による運動障害や構音機能をきたすことが知られている。また、感覚低下や唾液嚥下の回数減少とも関連して、摂食嚥下機能の障害から、誤嚥性肺炎の発症につながる症例も多いと考えられる。この口腔乾燥症状に対して、臨床現場で人工唾液や多くの保湿剤などの応用が行われているが、それぞれの長所や短所を理解した十分な使

用ができていない場合も多い。

また、高齢者の増加で、中途障害者も増加してきており、摂食嚥下機能の障害された患者も増加している。これらの患者に対する摂食機能や嚥下機能の評価としては、それぞれの施設や医療機関において、工夫されたトロミ剤などを用いて、機能評価しているが、調理形態についても、栄養士や調理師の意見交換で作成されていることも多い。しかしながら、各施設での対応が異なるために、摂食嚥下の機能評価のデータを共有することが困難であった。

そこで、本研究では、保湿剤を応用した嚥下訓練に用いる基準ゲル剤について検討する目的で、現在、臨床で用いられて保湿剤やとろみ剤などのほか、ヒアルロン酸ナトリウムの各濃度における曳糸性を測定し、標準化の基礎データとすることにした。

その基礎研究として、口腔内保湿剤の曳糸性お

よび保湿剤、市販トロミ剤、ヒアルロン酸ナトリウムの各濃度における曳糸性について検討した。

B. 研究方法

測定対象物は、蒸留水、洗口液絹水（生化学工業）、オーラルバランス（T&K）、グリセリン、ヒアルロン酸ナトリウム（商品名：アダント）、とろみ食の素とろみ&ゼリー（WAKODO）の6種類とした。ヒアルロン酸ナトリウムは、1.0%、0.5%、0.2%、0.1%の4種類の濃度とし、蒸留水により濃度を調節して測定を行った。また、とろみ剤の素は、使用量の目安として指定されているトロミ状に応じて、蒸留水で指定された濃度に調整し、ポタージュ状、ヨーグルト状、ケチャップ状の3種類とした。ポタージュ状は蒸留水100mlに対して「とろみ食の素」を0.8g加え、ヨーグルト状は蒸留水100mlに対して「とろみ食の素」を1.3g加えた。またケチャップ状は、蒸留水100mlに対し「とろみ食の素」を2.5g加えた。

それぞれの曳糸性測定は、石川鉄工所製の曳糸性測定器 NEVA-METER IMI-0501 型を用いて測定した。測定条件は、測定端子の速度は10mm/sec、浸漬深さは0.5mm、大気時間2sec、浸漬時間2sec、追尾レート50%、検知方式：光モード、測定形式：WETモードとした。測定時の温度は25度Cであった。1回のサンプル量は50 μ lとし、5回測定して、その平均値と標準偏差を求めた。

C. 研究結果（図1）

1) 蒸留水

蒸留水の測定結果は、 1.91 ± 0.01 mm（平均値 \pm 標準偏差）であった。

2) 洗口液絹水

洗口液絹水の測定値は 1.89 ± 0.00 mmであった。

3) オーラルバランス

臨床で保湿剤として使用されているジェル状のオーラルバランスは、 3.02 ± 0.19 mmであった。

4) グリセリン

グリセリンの測定結果は、 2.01 ± 0.01 mmであった。

5) ヒアルロン酸ナトリウム

生体内の保湿成分であるヒアルロン酸ナトリウムは、1.0%における曳糸性測定値は 2.71 ± 0.01 mmであった。0.5%では 2.09 ± 0.01 mm、0.2%では 1.94 ± 0.01 mm、0.1%では 1.92 ± 0.01 mmであった。

6) とろみ食の素

ポタージュ状の曳糸性測定結果は、 2.93 ± 0.11 mmであった。ヨーグルト状では 3.27 ± 0.08 mm、ケチャップ状では 3.22 ± 0.14 mmであった。

D. 研究の考察

今回、測定の対象とした基準物質は、臨床の現場で用いられている蒸留水をはじめとして、洗口液絹水、オーラルバランス、グリセリン、ヒアルロン酸ナトリウム、とろみ食の素の6種類とした。これらの製品のうち、蒸留水や絹水、オーラルバランスは口腔乾燥患者における保湿や嚥下の補助として使用されることが多い。また、グリセリンも、まれに乾燥患者の粘膜に用いられる場合がある。

これらの測定結果では、蒸留水と絹水の曳糸性の測定結果は、ほとんど同じ程度であったが、口腔粘膜における親和性は、蒸留水に比べて絹水の方がはるかに高いことが知られており、今後、曳糸性以外の含有成分に関する検討も必要であると思われる。オーラルバランスは、粘膜からの蒸発を防止する目的で、口腔ケアや保湿剤として良く試用されている製品である。また、従来からグリセリンも、保湿剤として使用されてきた経緯があるが、最近では、保湿剤の開発に伴って、使用頻度は減少してきていると思われる。これらは、グリセリンの測定値は平均 2.01 mmであったのに対して、オーラルバランスは、 3.02 mmで、糸引き度が高いことが認められたことから、口腔粘膜への停留度が良いと思われる。

ヒアルロン酸ナトリウムは、洗口液絹水にも含まれており、外傷に対する治癒能力や保湿効果が高い生体成分である。分子量の大きさによっては、その性質が大きく異なることが知られている。ヒ

アルロン酸ナトリウムは、高分子のものでは真菌の生育抑制効果もあり、口腔粘膜の保湿効果から、臨床でもよく用いられている成分である。ヒアルロン酸ナトリウムはその濃度によってその曳糸性が変化し、濃度が薄くなるにしたがって、曳糸性も低くなることが認められた。

とろみ剤であるとろみ食の素は、その指定された目安であるポタージュ状、ヨーグルト状、ケチャップ状の3種で測定した結果、もっとも濃度が薄いポタージュ状が2.93mmと3種の中では最も低い値を示したが、ヨーグルト状とケチャップ状では、濃度が約2倍であるにもかかわらず3.27mmと3.22mmと大きな変化はないと思われる結果であった。これらの結果から、とくにとろみ食の素を利用したとろみの調整には、口腔内における粘膜への粘着度や操作性を考慮する意味からも、濃度だけではなく曳糸性なども含めた、物理的性質の検討も重要であると思われた。

今回の研究結果から、ヒアルロン酸ナトリウムは、濃度と曳糸性が比例すると思われる結果が得られたが、とろみ剤では、濃度と曳糸性が必ずしも相関しない可能性が示唆されたことから、口腔機能評価のための基準ゲル剤の開発においては、使用する成分の濃度だけでなく曳糸性のよう

な物理的性質なども考慮した検討が重要であると思われた。

今後の保湿ゲル剤の開発においては、曳糸性のほかに、粘性やその他の物理的性質についても検討しながら、行うべきであると思われた。

効果的な食事訓練効果を期待するためには、摂食嚥下の機能評価だけでなく、食事訓練の基準調理形態としても応用できるゲル剤の開発が必要と思われる。また、嚥下訓練をすることで、口腔ケアの一助にもなるような、ゲル剤であれば、食事訓練することで、粘膜の症状を改善することも期待できる。

ゲル化剤としては、粘膜の改善作用や創傷治癒作用があり、粘膜への保湿作用を有するヒアルロン酸ナトリウムを含有し、また、粘性や曳糸性などの物性も段階的に調製可能な製品を開発する。

高齢者における口腔乾燥や口腔ケア、食べる機能の問題は、死亡率の高い誤嚥性肺炎の発症とも大きく関連し、これらを予防する効果的な方法に関する研究は、きわめて重要な課題である。また食べる楽しみや食欲は高齢者の生活場面において極めて大切なことであり、これらの楽しみを奪う疾患や症状の予防と改善が必要と考える。

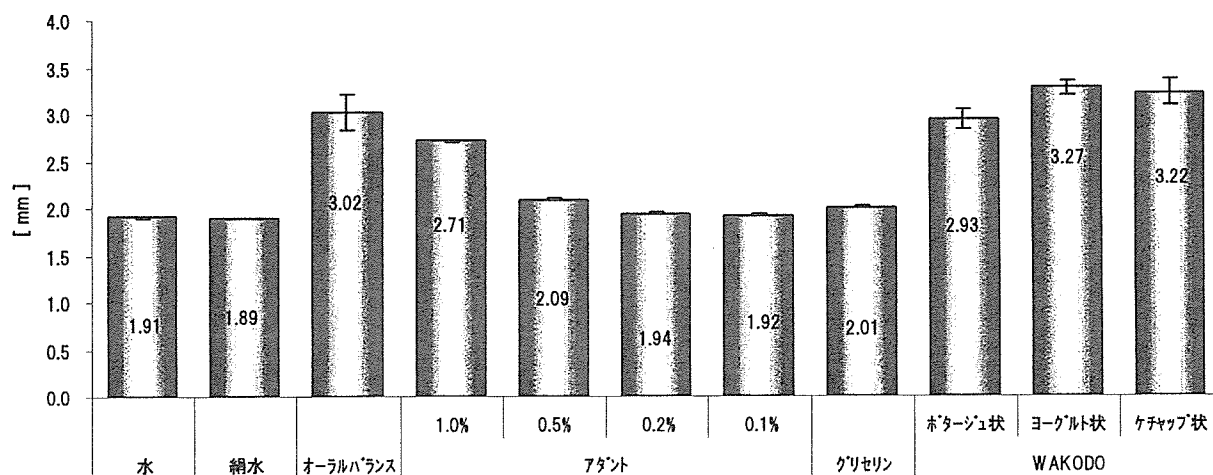


図1：各成分の曳糸性

1-5：唾液曳糸性に関連する因子の解析に関する調査研究

研究協力者 安細 敏弘 九州歯科大学保健医療フロンティア科学分野
主任研究者 柿木 保明 九州歯科大学摂食機能リハビリテーション学分野

研究要旨

近年口腔疾患の疾病構造の変化に伴い、口腔乾燥や舌痛を訴える患者が増加している。一般に口腔乾燥症の病態に、唾液量の低下や唾液の質的变化が関与することが知られているが、唾液の物性との関連に注目した研究は少ない。そこで今回我々は、本学ドライマウス外来を受診した患者を対象に唾液曳糸性と口腔乾燥症の病態との関連を調べた。口腔乾燥感および服薬を有する者では、唾液流出量の減少および曳糸性値（安静時、wet モード）との間に有意な関連を示した。そこで曳糸性値（安静時、wet モード）を従属変数として重回帰分析を行ったところ、65歳未満に比べ65-75歳、また口腔乾燥感（-）と比べて乾燥感（+）・服薬（+）・安静時の唾液流出量低下（+）を有する重度な患者ほど曳糸性が有意に低下することが示された。本結果は、唾液曳糸性には、年齢、服薬、唾液量低下、口腔乾燥感といった因子が関連していることを示唆している。

A. 研究の目的

最近口腔乾燥、舌痛および味覚異常を訴える患者が増加している。一般に口腔乾燥症の病態には、唾液分泌量の低下、校区乾燥感ならびに唾液の質的变化の3つが知られている。しかし、唾液物性と口腔乾燥症との関わりについては十分な検討がなされていない。そこで本研究では唾液物性の1つである曳糸性に着目し、曳糸性に関連する因子を統計学的手法を用いて解析すること、および口腔乾燥症の重症度と曳糸性との関連について検討したので報告する。

B. 研究対象および方法

研究対象は、平成16年末から17年5月にかけて本学附属病院ドライマウス外来を受診した患者163名（男性38名、女性125名）である。平均年齢は62.5歳であった。

問診項目を表1に示す。すなわち、現在の健康状態、現病歴、既往歴、服薬の有無や種類、喫煙歴、生活習慣、口腔の自覚症状ならびに簡略更年期指数（SMI）であった。

表1：問診項目

現在の健康状態
現病歴・既往歴
服薬の有無・種類
喫煙歴
生活習慣など
口腔の自覚症状
簡略更年期指数（SMI）

SMIによる全身健康度の評価について表2および表3に示す。

表2：SMIスコアによる評価

～25点：とくに問題なし
25～50点：食事、運動に気をつけ無理をしない
51～70点：専門外来の受診を勧める。生活習慣指導、カウンセリング、薬物療法の対象となる
71～90点：半年以上の計画的な治療が必要
91点～：各科の精密検査が必要

表3 SMIの項目

本日までの1週間のなかで当てはまるものに、○印をつけてください。

本日までの1週間のうち	ない	たまにある	時々ある	いつもある
A. 顔がほてる	0	3	6	10
B. 汗をかきやすい	0	3	6	10
C. 腰や手足が冷えやすい	0	5	9	14
D. 息切れ、動悸がする	0	4	8	12
E. 寝つきが悪い、眠りが浅い	0	5	9	14
F. 怒りやすく、すぐイライラする	0	4	8	12
G. くよくよしたり、憂うつになることがある	0	3	5	7
H. 頭痛、めまい、吐き気がよくある	0	3	5	7
I. 疲れやすい	0	2	4	7
J. 肩こり、腰痛、手足の痛みがある	0	3	5	7
K. トイレが近い、尿もれがある	0	3	6	10
L. 膣や尿道がヒリヒリする	0	3	6	10

表4に検査項目を示す。

表4：検査項目

唾液流出量検査（安静時と刺激時）
粘膜上皮内水分量（口腔水分計）
粘膜湿潤度（エルサリボ）
唾液曳糸性（NEVAメーター）
唾液中ヒアルロン酸定量

C. 研究結果

1) 対象者の基本特性（表5）

口腔乾燥感の有無により2群に分け、年齢、性別、喫煙習慣、服薬の有無、健康度、SMIスコア、舌痛の有無ならびに味覚異常の有無を比較した。その結果、性別において有意差がみられたのみであり、他の因子について差は認められなかった。

表5 口腔乾燥感の有無からみた対象者の基本特性

因子	口腔乾燥感 (-)	口腔乾燥感 (+)	P値
N	25	138	
年齢	63.2±2.01	62.5±1.12	NS ^a
性別 (N, %)			0.005 ^a
男性	11 (44)	27 (20)	
女性	14 (56)	111 (80)	
喫煙習慣 (N, %)			NS ^a
あり	7 (28)	21 (15)	
過去にあり	5 (20)	17 (12)	
なし	13 (52)	93 (73)	
服薬の有無 (N, %)			NS ^a
あり	14 (56)	97 (70)	
なし	11 (44)	41 (30)	
健康度 (N, %)			NS ^a
低下	10 (40)	40 (29)	
良好	15 (60)	95 (71)	
SMIスコア ^c	33.1±5.16	35.9±1.75	NS ^b
舌痛 (N, %)			NS ^a
あり	13 (52)	101 (73)	
なし	12 (48)	36 (27)	
味覚異常 (N, %)			NS ^a
あり	7 (28)	36 (26)	
なし	18 (72)	97 (74)	

^a: Chi-square test, ^b: Mann-Whitney U test, ^c: Simplified Menopausal Index 値は平均値±SEで示す。

2) 各種検査の結果（表6）

口腔乾燥感の有無による2群間で比較したところ、唾液流出量（安静時および刺激時）において口腔乾燥感を有する者では有意に低かった。他の検査結果については有意差が認められなかった。

表6 口腔乾燥検査の結果

検査項目	口腔乾燥感 (-)	口腔乾燥感 (+)	P値 ^a
N	25	138	
唾液流出量(安静時) ^b	0.3±0.07	0.2±0.02	0.006
唾液流出量(刺激時) ^b	1.4±0.18	0.9±0.03	0.004
口腔水分計	28.1±1.21	27.4±0.42	NS
粘膜湿潤度 ^c	4.3±0.57	3.4±0.21	NS
曳糸性値(dry)(安静時) ^c	4.9±0.92	4.2±0.33	NS
曳糸性値(wet)(安静時) ^c	3.0±0.54	2.2±0.09	NS
曳糸性値(dry)(刺激時) ^c	3.1±0.36	3.3±0.28	NS
曳糸性値(wet)(刺激時) ^c	2.0±0.10	2.1±0.12	NS
ヒアルロン酸(刺激時) ^d	97.8±49.3	91.6±31.3	NS

^a: Mann-Whitney U test 測定値は平均値±SEで示す。^b: ml/分、^c: mm、^d: ng/mL

3) 服薬の有無でみた検査結果（表7）

さらに服薬の有無を考慮して解析したところ、唾液流出量（安静時および刺激時）における差に加えて、粘膜湿潤度ならびに曳糸性値（wetモード）においても有意差が認められ、服薬(+)群でも低い値を示した。

表7 口腔乾燥検査の結果

検査項目	口腔乾燥感 (-)	口腔乾燥感 (+)		
		服薬 (-)	P値 ^a	服薬 (+)
N	25	41		97
唾液流出量(安静時) ^b	0.3±0.07	0.3±0.04	NS	0.2±0.02 0.001
唾液流出量(刺激時) ^b	1.4±0.18	1.3±0.19	NS	0.8±0.06 0.001
口腔水分計	28.1±1.21	27.5±0.83	NS	27.4±0.49 NS
粘膜湿度 ^c	4.3±0.60	4.3±0.41	NS	3.1±0.23 0.046
曳糸性値 (dry) (安静時) ^d	4.9±0.92	4.0±0.42	NS	4.3±0.50 NS
曳糸性値 (wet) (安静時) ^d	3.0±0.54	2.4±0.18	NS	2.1±0.09 0.017
曳糸性値 (dry) (刺激時) ^d	3.1±0.36	3.3±0.51	NS	3.2±0.33 NS
曳糸性値 (wet) (刺激時) ^d	2.0±0.10	2.1±0.19	NS	2.1±0.16 NS
ヒアルロン酸(刺激時)	97.8±49.3	60.1±19.7	NS	106.3±44.9 NS

^aMann-Whitney U test: 口腔乾燥感(-)群との比較
測定値は平均値±SEで示す: ^b ml/分、^c mm、^d ng/ml

4) 重回帰分析の結果 (表 8)

次に曳糸性値 (wet モード時) を説明変数、性別、年齢、口腔乾燥感の有無、服薬の有無およびヒアルロン酸を独立変数として重回帰分析を行った。その結果、曳糸性は年齢 (65 歳未満に比べて 65~75 歳) および乾燥感・服薬(+)^a・唾液流出量低下 (口腔乾燥感無に比べて) と有意な関係がみられ、いずれも負の相関関係であった。

表8 重回帰分析の結果

独立変数	従属変数: 曳糸性値 (wet, 安静時)		
	β	t	P値
性別:			
女	0.064	0.64	0.52
年齢 ^a :			
65~75歳	-0.23	-2.25	0.027
75歳≤	-0.10	-0.94	0.348
口腔乾燥感の有無 ^b :			
乾燥感(+) ^c ・服薬(-)	-0.34	-2.31	0.023
乾燥感(+) ^c ・服薬(+) ^a	-0.40	-2.81	0.006
乾燥感(+) ^c ・服薬(+) ^a ・唾液量低下 ^{**}	-0.40	-2.82	0.006
ヒアルロン酸	-0.03	-0.33	0.74
Coefficient of determination (R ²)		0.148	

^a65歳以下、^b乾燥感(-)をそれぞれreferenceとする。

^c降圧剤、利尿剤、睡眠剤、抗うつ剤、精神安定剤、^{**}安静時唾液量が中央値以下を示す。

D. 考察

本研究の結果、曳糸性を決定している因子には年齢、服薬、唾液流出量の低下および口腔乾燥感が関連していることがわかった。しかも曳糸性が低いほど重症度が高かった。最近の研究によると、

曳糸性と唾液中ムチン (MG2) との間に正の相関関係がみられることが報告されている。すなわち、曳糸性が低いことは湿潤作用の役割を有するムチン含有量が低いことを示唆している。曳糸性はネバメーターにより簡便に測定可能であることから、口腔乾燥症の重症度をチェアサイドで迅速に診断するツールとして曳糸性値は有用かもしれない。

一方、本研究対象者は外来患者で比較的 ADL が高い高齢者であった。本研究の結果がより普遍的な所見であるかどうかを検討するためには、今後他の対象、例えば施設の介護者などの ADL がより低下したケースなどの調査を行うことが必要と思われる。

E. 結論

本研究の結果、唾液曳糸性には年齢、服薬、唾液流出量低下および口腔乾燥感が関与していた。しかし、唾液中ヒアルロン酸との間に明確な関連性は認められなかった。また、病態の重症度と唾液曳糸性との間に有意な関連がみられ、負の関係であった。今後さらなる調査研究が必要ではあるが、本研究結果は口腔乾燥症の重症度を曳糸性という唾液物性を用いてチェアサイドで迅速に診断することが可能かもしれないことを示唆している。

1-6：高齢者の唾液牽糸性と歯周病進行との関連

研究協力者 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
主任研究者 柿木保明 九州歯科大学摂食機能リハビリテーション学分野

研究要旨

唾液には様々な物理的性質があるが、これらのうち、舌や口唇の動きを滑らかにし、嚥下や摂食を促すのに重要なのが粘性である²⁾。唾液は非ニュートン性流体であるため、その粘性を計測するには特殊な粘度計が必要であるが、唾液の粘性と相関がある曳糸性は容易に計測できることが示されていることから、今回は、唾液の曳糸性と歯周病進行との関連を経年的に調査する目的で研究した。

研究対象者は、家庭で通常の生活を送っている1927年生まれ(76歳)の男女355名で、本対象者は新潟市高齢者コホート集団(1998年当時70歳, 600名)に属し、有歯顎でかつ唾液検査を受け、分析データが完備している者とした。歯周パラメーターは12ヶ月間の経年変化量を、唾液パラメーターはベースライン時(2004年)の測定値を基に分析を行った。その結果、

歯周病進行の部位割合を目的変数に、唾液牽糸性、現在歯数、ベースライン時のPD6mm以上の部位割合、ベースライン時のLA6mm以上の部位割合を説明変数に用いた重回帰分析の結果を表2に示す。他の交絡因子を調整したうえで、歯周病進行と唾液牽糸性には正の有意な関連($p<0.05$)が認められた。

以上から、高齢者では、高い唾液牽糸性は歯周病のリスクファクターであることが示唆された。

はじめに

唾液は口腔機能の維持に重要な役割を果たしているため、唾液流量の減少は正常な口腔健康の保持に多大な影響を与えると考えられる。事実、唾液流量の減少は根面う蝕の発生原因の一つと報告されている¹⁾。唾液には様々な物理的性質があるが、これらのうち、舌や口唇の動きを滑らかにし、嚥下や摂食を促すのに重要なのが粘性である²⁾。唾液は非ニュートン性流体であるため、その粘性を計測するには特殊な粘度計が必要である³⁾。しかし、唾液の粘性とその糸引き度(曳糸性)との間には正の相関があり、唾液の曳糸性は容易に計測できることが示されている⁴⁾。我々は新潟市高齢者コホート集団を対象として、刺激唾液流量が少なくかつ唾液牽糸性が高い者では、歯周組織状態が悪いことを示した⁵⁾。しかし、その研究は断面調査であったため、唾液のパラメータ

と歯周病との因果関係は明らかでない。本研究の目的は、唾液牽糸性と歯周病進行との関連を経年的に調査することにある。

研究方法

研究対象者は、家庭で通常の生活を送っている1927年生まれ(76歳)の男女355名である。本対象者は新潟市高齢者コホート集団(1998年当時70歳, 600名)⁶⁾に属し、有歯顎でかつ唾液検査を受け、分析データが完備している者である。歯周パラメーターは12ヶ月間の経年変化量を、唾液パラメーターはベースライン時(2004年)の測定値を基に分析を行った。

口腔診査は人工照明下にて簡易ベッドを使用して仰臥位で行なった。歯周組織診査は、TPS PROBE[®] (Viva Care社)を使用し、智歯を含む全ての歯に対して1歯あたり6点(頬舌側に、近

心・中央・遠心) について、歯肉出血 (BOP) 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。なお、セメント-エナメル境界線が不明瞭や多量の歯石沈着が認められた場合は診査から除外した。診査部位各点において、12ヶ月間で 3mm 以上の LA 増加が認められた場合を歯周病進行と定義し、対象者それぞれについてその割合(歯周病進行の認められた部位÷診査対象部位数、%)を算出した。4名の診査者は新潟大学歯学総合病院予防歯科診療室を受診した患者を対象にして診査者間の診断基準の標準化を行なった。診査者間の Kappa 値は PD で 0.79-0.93, LA で 0.56-0.92 であった。

対象者は 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流量 (SFR、ml/min) をもとめた。次に、ネバメーター™ (IMI-001, 石川鉄工所) を用い、採取直後の唾液について牽糸性 (SS、mm) を測定した。データの解析には、対象者を刺激唾液流量 0.7 未満と 0.7 以上の 2 群に、牽糸性 2.0 以下と 2.0 を超える 2 群にそれぞれ分けて行った。

結果

基本属性による SFR と SS のデータについて、男性 (174 名) ではそれぞれ 1.62 ± 0.91 , 1.94 ± 0.42 , 女性 (167 名) では 1.24 ± 0.66 , 1.88 ± 0.32 であり、SFR は男性で有意に多かった ($p < 0.001$) が、SS では有意な性差は認められなかった。常用薬の数により 0, 1-4, 5 種類以上服用の 3 群で見ると、それぞれ、 1.51 ± 0.84 , 1.92 ± 0.35 , 1.40 ± 0.81 , 1.90 ± 0.38 , 1.36 ± 0.80 , 1.91 ± 0.43 と、SFR と SS いずれも有意差はなかった。同じく、基礎疾患の数により 0, 1-2, 3-5 種類の 3 群で比較すると、それぞれ、 1.57 ± 0.84 , 1.94 ± 0.39 , 1.40 ± 0.82 , 1.91 ± 0.39 , 1.43 ± 0.79 , 1.87 ± 0.27 であり、SFR と SS いずれも有意差は認められなかった。

歯周病進行の部位割合(%)について、男性では 5.0 ± 9.2 、女性では 3.4 ± 7.6 であり、有意な性差

は認められなかった。現在歯数により 1-9、10-19、20-32 本の 3 群で見ると、それぞれ、 9.7 ± 15.1 , 4.0 ± 6.9 , 2.4 ± 4.2 と、現在歯数の少ない群で歯周病進行が有意に高かった ($p > 0.001$)。唾液流量 0.7 未満と 0.7 以上の 2 群について比較すると、それぞれ、 4.5 ± 8.0 , 4.2 ± 8.7 であり、有意差は認められなかった。牽糸性 2.0 以下と 2.0 を超える 2 群について比較すると、それぞれ、 3.7 ± 7.0 , 6.3 ± 12.3 であり、牽糸性が 2.0 を超える群で有意に高かった ($p < 0.05$)。その他に、喫煙状態、歯間部清掃の頻度、歯科受診の頻度について歯周病進行の多寡を比較したが、有意差は認められなかった。

歯周病進行の部位割合を目的変数に、ベースライン時の歯周組織状態を説明変数に用いた単回帰分析の結果を表 1 に示す。歯周病進行は、ベースライン時の PD6mm 以上の部位割合と正の有意な関連 ($p < 0.001$) が認められた。さらに、ベースライン時の LA6mm 以上の部位割合とも正の有意な関連 ($p < 0.01$) が認められた。しかし、BOP との関連は認められなかった。

歯周病進行の部位割合を目的変数に、唾液牽糸性、現在歯数、ベースライン時の PD6mm 以上の部位割合、ベースライン時の LA6mm 以上の部位割合を説明変数に用いた重回帰分析の結果を表 2 に示す。他の交絡因子を調整したうえで、歯周病進行と唾液牽糸性には正の有意な関連 ($p < 0.05$) が認められた。

結論

高齢者では、高い唾液牽糸性は歯周病のリスクファクターであることが示唆された。

引用文献

- 1) Pow, E. H., McMillan, A. S., Leung, W. K., Kwong, D. L. & Wong, M. C. (2003) Oral health condition in southern Chinese after radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma: extent and nature of the problem. *Oral Diseases* 9, 196-202.

- 2) Waterman, H. A., Blom, C., Holterman, H. J., 's-Gravenmade, E. J. & Mellema, J. (1988) Rheological properties of human saliva. *Archives of Oral Biology* **33**, 589-596.
- 3) Rantonen, P. J. & Meurman, J. H. (1998) Viscosity of whole saliva. *Acta Odontologica Scandinavica* **56**, 210-214.
- 4) Gohara, K., Ansai, T., Koseki, T., Ishikawa, M., Kakinoki, Y., Shibuya, K., Nishihara, T. & Takehara, T. (2004) A new automatic device for measuring the spinnbarkeit of saliva: the Neva Meter. *Journal of Dentistry* **32**, 335-338.
- 5) Hirotsu, T., Yoshihara, A., Ogawa, H., Ito, K., Igarashi, A. & Miyazaki, H. (2006) A preliminary study on the relationship between stimulated saliva and periodontal conditions in community-dwelling elderly people. *Journal of Dentistry* **34**, 692-698.
- 6) Hirotsu, T., Yoshihara, A., Yano, M., Ando, Y. & Miyazaki, H. (2002) Longitudinal study on periodontal conditions in healthy elderly people in Japan. *Community Dentistry & Oral Epidemiology* **30**, 409-417.

表1. 歯周病進行の部位割合を目的変数に、ベースライン時の歯周組織状態を説明変数に用いた単回帰分析

表2. 歯周病進行の部位割合を目的変数とした重回帰分析

説明変数	Coefficient	<i>p</i>	95% CI
唾液牽糸性 (mm)	2.61	0.024	0.35-4.87
現在歯数	-0.30	0.000	-0.42--0.19
PD ≥6 mm (%)	0.73	0.000	0.43-1.04
AL ≥6 mm (%)	-0.09	0.039	-0.17-0.00
定数	4.43	0.090	-0.69-9.56

N=332. Explained variance, adjusted for degrees of freedom (R^2 adj.) = 15.5%.