

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～18 年度 総合研究報告書

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)

平成 19 (2007) 年 3 月

# 高齢者の口腔乾燥改善と食機能支援に関する研究

## 総合研究報告書

唾液分泌低下は、口腔乾燥だけでなく、粘性亢進のために細菌学的変化や口腔粘膜の変化、機能障害なども生じさせるが、物性に対する簡便で客観的な評価基準が確立されていない。薬剤の副作用による唾液分泌低下も多く、重度の口腔乾燥では発語障害や潰瘍性口内炎などを引き起こす。これらの症状は、自立した生活行動や健康維持増進に対する意欲が消失させ、う蝕や歯周炎だけでなく、カンジダ症や口内炎、舌痛症を増加させるとともに、嚥下障害により誤嚥性肺炎発症や栄養不良、口腔内免疫力低下等、全身状態悪化の引き金にもなる。

そこで本研究では、新しく開発した検査法を用いた臨床研究および基礎的研究を実施した。すなわち、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、の3課題について研究を行った。とくに、本研究では、唾液湿潤度検査用具など客観的評価を用いた研究や口腔乾燥および唾液物性の改善研究、口腔乾燥と口腔機能との関係、口腔乾燥と口腔ケアの関連、口腔乾燥と細菌に関する基礎的研究、検診事業で用いる口腔乾燥の評価方法などに関して幅広い研究を行い、意義のある研究成果を得た。

高齢者における口腔乾燥状態や唾液の物理的性状の改善については、これまで、基準があいまいであったが、本研究事業により、高齢者を中心とした口腔乾燥患者の口腔症状と口腔機能や食機能との関連が明らかになり、高齢者のQOL向上に寄与できると考える。今後は、これらの研究成果を生かして、介護保険などの事業にも応用できるような調査研究を推進していく予定である。

平成19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) 582-1139

### 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 口腔保健发育学 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)

秋房 住郎 (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) 582-1139  
安細 敏弘 (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・助教授)  
〒803-8580 北九州市小倉北区真鶴 2-6-1 TEL (093) 582-1131 FAX (093) 582-1139  
稲永 清敏 (九州歯科大学 生命科学講座 生理学分野・教授)  
〒803-8580 北九州市小倉北区真鶴 2-6-1 TEL (093) 582-1131 FAX (093) 582-8288  
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  
岩佐 康行 (特定医療法人 原土井病院・歯科医長)  
〒813-8588 福岡市東区青葉 6-40-8 TEL (092) 691-3881 FAX (092) 691-1059  
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) 582-1139  
上森 尚子 (九州歯科大学附属病院 高齢者歯科)  
〒803-8580 北九州市小倉北区真鶴 2-6-1 TEL (093) 582-1131 FAX (093) 582-1139  
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  
尾崎 由衛 (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)  
〒803-8580 北九州市小倉北区真鶴 2-6-1 TEL (093) 582-1131 FAX (093) 582-1139  
小野堅太郎 (九州歯科大学 生命科学講座 生理学分野)  
〒803-8580 北九州市小倉北区真鶴 2-6-1 TEL (093) 582-1131 FAX (093) 582-8288  
川瀬 ゆか (医療法人 千秋病院歯科)  
〒491-0815 一宮市千秋町塩尻字山王 1 TEL (0586) 77-0012 FAX (0586) 76-8017  
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) 582-1139  
菊谷 武 (日本歯科大学附属病院 口腔介護・リハビリセンター)  
〒102-8158 千代田区富士見 2-3-16 TEL (03) 3261-5511 FAX (03) 3261-3924  
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・助教授)  
〒700-8525 岡山市鹿田町 2-5-1 TEL (086) 223-7151 FAX (086) 235-6612  
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) 582-1139  
榊原 葉子 (みかも歯科医院)  
〒820-0112 嘉穂郡庄内町有井 334-12 TEL (0948) 82-4682 FAX (0948) 82-4682  
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・院長)  
〒840-0804 佐賀市神野東 2-5-26 TEL(0952)30-5232 FAX(0952)30-5232

原 等子 (新潟県立看護大学 老年看護学・助教授)  
〒943-0147 上越市新南町 240 番地 TEL(025)526-2811 FAX(025)526-2815

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)  
〒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

宮下 展子 (医療法人 千秋病院歯科)  
〒491-0815 一宮市千秋町塩尻字山王 1 TEL(0586)77-0012 FAX(0586)76-8017

渡部 茂 (明海大学歯学部 形態発育学講座 口腔小児科学分野・教授)  
〒350-0283 坂戸市けやき台 1-1 TEL(049)279-2733 FAX(049)285-6036

#### 研究協力

K I S Oサイエンス株式会社 (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](mailto:kakinoki@kyu-dent.ac.jp)

# 総合研究報告書目次

## I 章：総合研究報告書

|                                                   |   |
|---------------------------------------------------|---|
| 主任研究者 柿木 保明（九州歯科大学 生体機能制御学講座<br>摂食機能リハビリテーション学分野） | 1 |
|---------------------------------------------------|---|

## II 章：研究報告要旨 2 4

## III 章：資料

|                  |     |
|------------------|-----|
| 1. 口腔の乾燥度に関する調査票 | 4 0 |
| 2. 口腔乾燥の臨床検査     | 4 1 |
| 3. 調査依頼文         | 4 2 |
| 4. 口腔ケアに関する調査    | 4 3 |

## III 章：研究成果の刊行に関する一覧表 4 7

## IV 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<br>障害者歯科 26-2, 180-188, 2005.               | 5 0 |
| 2. 柿木保明・山田静子編著：<br>看護で役立つ口腔乾燥と口腔ケア, 医歯薬出版, 1-9, 2005.                   | 5 9 |
| 3. 柿木保明：高齢者における口腔乾燥症<br>九州歯科学会雑誌第 60 巻, 43-50, 2006.                    | 6 2 |
| 4. 柿木保明：口腔乾燥症とその関連症状<br>歯界時報 No. 617, 1-10, 2006                        | 7 0 |
| 5. 柿木保明：口腔乾燥-在宅で必要な知識とケア<br>訪問看護と介護 Vol. 12 No. 3, 医学書院, 203-210, 2007. | 8 0 |
| 6. 柿木保明：口臭に関連するドライマウス<br>口臭診療マニュアル, 第一歯科出版, 121-134, 2007.              | 8 8 |

## 編集後記

# 総合研究報告書

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。

【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

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、平成17年度は、口腔乾燥と栄養状態の指標であるBody Mass Index(BMI)や嚥下困難の自覚症状、心理的因子との関連、口腔乾燥状態改善の臨床的効果、などの5課題について研究を実施した。平成18年度は、口腔乾燥の自覚症状や口腔乾燥をきたす薬剤、口腔刺激による唾液物性変化、保湿ゲル剤や唾液の曳糸性、舌苔の付着度と口腔機能、食塊水分量と嚥下閾、ピエゾセンサーを用いた嚥下センサー、口腔乾燥症患者の剥離上皮膜、就寝前の口腔ケアの効果、高齢者施設ケアにおける口腔ケアの現状などの12課題について研究を進めた。

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。

口腔乾燥と唾液に関する検討では、高齢者の口腔乾燥は、年齢によっても自覚症状が異なることから、より客観的な指標による評価が必要と思われた。口腔乾燥および唾液分泌低下の原因には、名全身疾患や心身医学的な薬剤による副作用が大きく関連していることが示唆されたことから、患者およびその介護スタッフに対する口腔乾燥に関する情報提供が、口腔機能向上と誤嚥性肺炎の予防においても重要であると思われた。これらの口腔乾燥の改善に、音波歯ブラシの口腔刺激を用いたところ、唾液の粘性と相関する曳糸性が低下して、口腔内の機能や環境、自浄作用にも良好な状態になることが示唆されたことから、パワーリハビリ的な効果も期待できると考えられた。口腔乾燥を改善するために用いる保湿剤についてのKISO的検討では、粘性だけでなく、曳糸性なども多方面からの検討が必要であることが示唆された。また、唾液の曳糸性についての検討では、全身的な状態や服用薬剤なども関連しており、また歯周疾患も関連していることが認められ、唾液物性の正常化に関しては、局所的な因子はもちろんであるが、全身的な因子についても検討すべきと思われた。

口腔機能に関する検討では、舌苔の付着状況と口腔機能が関連しており、舌苔の評価は、口腔

機能評価に有用である可能性が示唆された。嚥下に関しては、食塊の嚥下には、一定量の水分量が食塊に含まれている必要性が認められたことから、嚥下のリハビリテーションに用いるゲル剤の基準づくりには、水分保有量の検討が必要と思われた。唾液分泌量の低下と関連する空嚥下の回数をモニタリングする唾液嚥下センサーを、非常に薄いピエゾフィルムを応用して試作したところ、簡便に描出できることが認められた。今後は、ノイズの除去について検討する必要性が考えられた。また、摂食機能療法のフィードバックにも応用できることから、摂食嚥下リハビリテーション用の機器としても有用であると考えられた。

口腔ケアに関する検討では、高齢者の口腔乾燥の結果として形成される剥離上皮膜の病理的解析から、口腔乾燥の部位的特異性も示唆された。口腔乾燥を改善するための口腔ケアについては、就寝前が有効であり、発熱回数の減少も認められたことから、口腔ケアを実施する時間についても検討が必要と思われた。

今後の課題としては、効果的な口腔ケアに関する知識や技についても術の必要性が示唆され、口腔乾燥改善を考慮した口腔ケアガイドラインの必要性が認められた。

#### 【分担研究2】口腔乾燥と自浄作用に関する研究

初年度は、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。次年度は、口腔乾燥に伴って生じやすい口腔カンジダ症に着目して研究を実施した。口腔カンジダ症は免疫力の低下した高齢者や要介護者にみられる日和見感染症であるが、社会の高齢化に伴い、看護・介護の現場で課題の一つとなっている。口腔カンジダ症は口腔乾燥と関連が認められることから、我々のグループが開発した口腔保湿剤「絹水®」の保湿成分であるヒアルロン酸が、本症の原因菌である *Candida albicans* カンジダの増殖にどのような影響をあたえるか検討したところ、ヒアルロン酸は分子量に依存して *C. albicans* の増殖を静菌的に抑制した。またヒアルロン酸の増殖抑制効果は *C. albicans* 以外のカンジダ (*C. glabrata*, *C. krusei*, *C. tropicalis*) に対しても同様に認められた。これらのことから、高分子ヒアルロン酸を配合した口腔保湿剤「絹水®」は、口腔乾燥を有する高齢者の口腔ケアに活用することで、口腔カンジダ症の予防に効果的である可能性が示唆された。

#### 【分担研究3】口腔乾燥症の予防医学的研究

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。大規模歯科健診でも実施可能な唾液流出量検査と唾液採取方法として、改良ワッテ法を開発した。この方法は多くの受診者に対して煩雑な操作や難しい操作を要求することなく、不快を感じさせない所要時間で安静時唾液流出量検査を実施できる。この方法を住民一般健診に併設した歯科健診にて約 800 名に実施し、安静時唾液流出量に関連する因子を検索したところ、年齢、性別、BMI が挙げられた。しかしながら、安静時唾液流出量はこの3つの因子だけでは規定できるものではなく、実に多くの全身状態が反映されていることが示された。さらに、歯科健診で実施する質問紙票の内容を検討したところ、「口に中がネバネバする・話しにくい」、「水をよく飲む、いつも持参している」、「義歯で傷がつきやすい」、「口臭が気になる」、「口で息をする」、「一週間以内の服薬の有無」の6項目が口腔乾燥症と口腔内に現れる現症の質問項目として重要であることが示された。これらの質問項目を基本にして、口腔乾燥症の早期発見や健康教育に役立てていくべきと考えられた。

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。

今後は、これらの研究成果から、唾液を指標とした口腔機能向上プログラム作成に関する研究を進めたい。



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 教授

健康促進科学講座

感染分子生物学分野

小関健由・東北大学大学院歯学研究科 教授

口腔保健発育学講座

予防歯科分野

## A. 研究目的

高齢者の口腔乾燥は、歯科口腔疾患の問題だけでなく、誤嚥性肺炎の発症や全身状態にまで影響することが、わかってきたことから、要介護高齢者や高齢者医療における重要な課題のひとつになっている。また、咀嚼機能や嚥下機能といった食機能とも大きく関連していることから、高齢者の口腔乾燥状態の改善と食機能の改善に関する調査研究が必要と考えられる。

そこで、本分担研究では、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、1) 1の課題、すなわち、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、2) 保湿ゲル剤の曳糸性に関する基礎的研究、3) 唾液曳糸性に関連する因子の解析に関する調査研究、4) 舌苔の付着度と口腔機能との関連に関する研究、5) 高齢者の唾液牽糸性と歯周病進行との関連、6) 要介護高齢者に対する就寝前の口腔ケアの効果に関する基礎的調査研究、7) 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、8) 口腔乾燥症患者の剥離上皮膜の性状と除去の効果、9) ピエゾセンサーを用いた嚥下センサーに関する研究、10) 嚥下時の食塊水分量と嚥下閾、11) 介護保険下の高齢者施設ケアにおける口腔ケアの現状と課題について、明らかにすることを目的とした。

## B. 研究方法

### ■平成17年度

＜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 $87.4 \pm 6.5$ 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 $85.0 \pm 6.6$ 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<sup>®</sup> (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<sup>TM</sup> (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  $\beta$ -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。

## ■平成 18 年度

<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

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、大きく、口腔乾燥と唾液に関する研究、食機能と口腔機能に関する研究、口腔ケアに関する研究に分けて、11 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の自覚症状に関する調査 (尾崎、柿木)

65 歳以上の高齢者を対象に口腔乾燥に関する主観的、客観的調査を行った。さらに対象者の年齢により高齢者を第 1 期高齢者(65-74 歳)、第 2 期高齢者(75-84 歳)、第 3 期高齢者(85 歳以上)の 3 群に分類し年齢群間での比較検討を行った。調査対象は歯科医院および病院歯科を受診した患者(歯科患者)、病院入院患者および介護保険関連施設入所者(入院入所者)のうち、65 歳以上の高齢者 420 名とした。主観的調査として口腔乾燥感の自覚症状に関するアンケートを、客観的評価として口腔乾燥の臨床診断基準、唾液湿潤度検査紙による測定をおこない、得られた結果をパソコンに入力後、統計処理を行った。

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 (岸本、柿木)

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。

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 (柿木、尾崎、服部)

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  $87.4 \pm 6.5$  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。

4) 保湿ゲル剤の曳糸性に関する基礎的研究 (柿木、尾崎、上森)

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。

5) 唾液曳糸性に関連する因子の解析に関する調査研究 (安細、柿木)

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変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。

6) 高齢者の唾液牽糸性と歯周病進行との関連 (宮崎、柿木)

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。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、唾液の粘性と関係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、家庭で通常的生活を送っている 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。

7) 舌苔の付着度と口腔機能との関連に関する研究 (菊谷、柿木)

重度歯周病を有さない高齢者 46 名 (平均年齢  $80.8 \pm 7.7$  歳) を対象に、舌苔の付着状況に関連する要因について検討した。さらに、舌苔の付着が認められるものに対して、口腔機能訓練を行い、舌苔の付着状況の変化を検討した。付着関連因子として検討した項目は、口腔清掃回数、口腔清掃状態、舌の運動機能、口腔乾燥状態、咀嚼力とした。

8) 嚥下時の食塊水分量と嚥下閾 (渡部、柿木)

食塊水分量が嚥下閾にどのように関与しているかを明らかにするために本研究を行った。

Chewing spit 法を用いて 1 口量咀嚼時間、嚥下時食塊水分量を求めた。唾液分泌量を塩酸ピロカルピンおよび硫酸アトロピンを用いて促進および抑制させた状態で、同様に 1 口量咀嚼時間、嚥下時食塊水分量を求め、正常値と比較した。被験者は成人 8 名、被験試料は 2 種類用いた。

9) ピエゾセンサーを用いた嚥下センサーに関する研究 (尾崎、稲永、小野、榊原、柿木)

口腔乾燥症状を有している場合、唾液分泌量の減少から唾液の嚥下であるから嚥下の回数の減少が起こっていることが推察される。また、高齢者では実際に唾液分泌量が減少していても、口腔乾燥感を自覚しないものが増加するという報告があるため、空嚥下回数を客観的に評価する方法の開発が必要である。そこで形態変

化に応じて高電圧を出力する厚さの非常にうすいピエゾフィルムを応用し、嚥下時の動態を捉える装置を作製し、空嚥下の状態を評価することを目的に、嚥下センサーの試作品を作製し、健常者での嚥下動態を記録し分析した。

10) 口腔乾燥症患者の剥離上皮膜の性状と除去の効果（小笠原、川瀬、宮下、柿木）

要介護高齢者では、口腔粘膜や歯に唾液の湿潤がみられず、乾燥状態を呈していることがある。そうした患者には剥離可能な膜、つまり剥離上皮膜が形成されていることがあるが、その性状や形成しやすい要因、除去した効果などは明らかにされていない。さらに膜を除去する効果は局所だけでなく、患者の QOL への貢献もあると思われるが、それらについて検討した報告はない。今回は、要介護高齢者に形成される剥離上皮膜の性状、形成しやすい要因、除去する効果について調査した。

11) 要介護高齢者に対する就寝前の口腔ケアの効果に関する基礎的調査研究（岩佐、柿木）

重度の摂食嚥下障害のために経口摂取をしていない要介護高齢者の口腔内は乾燥し、汚染されやすい。誤嚥性肺炎の主要な原因として口腔内細菌が指摘されるようになり、口腔ケアの重要性は医療の現場でも認識されている。しかし、病棟業務の忙しさや口腔ケアに対する知識の不足、および技術の問題などから必ずしも適切なケアが行えているとは言い難い。

そこで今回、療養病棟入院患者のうち、経口摂取を行っていない寝たきり高齢者で口腔内汚染が著明な 9 名（男：女＝1：8、平均年齢 86.1 歳）を対象に、就寝前の口腔ケアを試みた。すなわち 2006 年 6 月より、従来から行っていた日中の口腔ケアに加えて、病棟業務が比較的落ち着いた時間帯である就寝前（20 時頃）を利用した口腔ケアを対象者に行った。また、2006 年 5 月～2007 年 1 月における 9 名の発熱日数をカルテより抽出してその推移をみた。

12) 介護保険下の高齢者施設ケアにおける口腔ケアの現状と課題（原、柿木）

本研究では、歯科専門家が十分に介入しきれていないと思われる高齢者施設（介護老人保健施設および介護福祉施設）において口腔ケアが誰によって、どのように行われているかを把握することにより、今後の口腔ケアのチーム連携およびケア方法の課題を明らかにすることである。調査は、質問紙により実施し、調査内容としては、回答者の基本属性に関する項目（職種、所属、口腔ケア研修参加の状況など）、回答者が担当しているケア対象者の状況、口腔ケアに関する考え方、口腔ケアの内容、口腔ケア物品の管理保管方法、歯科コンサルテーションの状況、その他とした。

## <分担研究 2> 口腔乾燥と自浄作用に関する研究

カンジダ（*C. albicans* ATCC18804、*C. glabrata* ATCC2001、*C. krusei* ATCC6258、*C. tropicalis* ATCC4563）は Candida GE agar（ニッスイ）にて 25 °C で培養した。*C. albicans* ATCC18804 に対して各種分子量のヒアルロン酸（14mer、60 kDa、250 kDa、2,000 kDa）をそれぞれ 0.1 及び 1.0 mg/ml 添加した PG broth を用いて、室温で 12 時間培養を行い、増殖抑制率を濁度（吸光度 OD<sub>620</sub>）により測定した。

カンジダの生菌と死菌を区別するため、fluorescein diacetate (FDA；生菌染色用、50 µg/ml) と propidium iodide (PI；死菌染色用、1 µg/ml) を用いてカンジダを、以下の方法で蛍光染色した。カンジダを集菌後、FDA-PI 二重染色液に懸濁し、常温、暗所にて 20 分静置した。その後、リン酸緩衝液 (PBS)、20% ウシ胎児血清含有 PBS、続いて PBS で 1 回ずつ洗浄した。PBS でカンジダを再懸濁した後、蛍光顕微鏡（オリンパス DP-70 dual-filter fluorescent microscopy）にて観察した。

## <分担研究 3> 口腔乾燥症の予防医学的研究

一農村地帯で大規模一般検診に併設した歯科健診で改良ワッテ法を実施し、安静時唾液量を測定した。同意を得られた対象者は約 800 名で各年

代の受診者が参加し、平均年齢は 60.9 歳であった。全身のデータとしては、一般検診時の身体計測データと生化学的性状検査、内科的検査の結果、歯科健診のデータとしては、歯周疾患検診の基本データと舌苔付着量の評価、ブレスロトロンによる口臭測定値を解析した。同時に口渇感に関する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」で用いられた柿木らの 12 項目の口渇に関する質問、及び、一週間以内の服薬の有無を加えた計 13 項目に対して回答を求めた。また、歯科健診の実施後 7 ヶ月後に、唾液検査に関して住民へ質問紙調査を実施した。これらのデータを統計解析した。一連の調査研究は東北大学大学院歯学研究科研究倫理委員会の承認を受けて実施した。

### C. 研究結果

#### ■平成 17 年度

＜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、舌先端から 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、三薺、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、「乾き物が嚙みにくい」、「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ると、平均ALにのみ有意差が認められた。

平均PD、PD 4 mm以上の部位の割合、平均AL、AL 4 mm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/cm<sup>2</sup>, 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。

■平成 18 年度

<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

1) 高齢者における口腔乾燥の自覚症状に関する調査 (尾崎、柿木)

85 歳以上の第 3 期高齢者は、84 歳未満の高齢者に比較して、実際口腔内が乾燥していても、乾



乾燥感を自覚しない傾向があることが示唆された。

2) 口渴を生じる薬剤の発現頻度とその作用に関する調査研究 (岸本、柿木)

口渴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。口渴発現頻度が 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。口渴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。

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 (柿木、尾崎、服部)

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  $4.23 \pm 2.0\text{mm}$  (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。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、 $3.44 \pm 2.1\text{mm}$  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る。

4) 保湿ゲル剤の曳糸性に関する基礎的研究 (柿木、尾崎、上森)

ヒアルロン酸ナトリウムは、濃度と曳糸性と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る。

5) 唾液曳糸性に関連する因子の解析に関する調査研究 (安細、柿木)

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。

6) 高齢者の唾液牽糸性と歯周病進行との関連 (宮崎、柿木)

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。

7) 舌苔の付着度と口腔機能との関連に関する研究 (菊谷、柿木)

重度歯周病を有さない高齢者 46 名 (平均年齢  $80.8 \pm 7.7$  歳) を対象に、舌苔の付着状況に関する要因について検討した。さらに、舌苔の付着が認められるものに対して、口腔機能訓練を行い、舌苔の付着状況の変化を検討した。付着関連因子として検討した項目は、口腔清掃回数、口腔清掃状態、舌の運動機能、口腔乾燥状態、咀嚼力である。

その結果、舌苔の付着状況と有意に関連を示した項目は、舌の運動の力と /ka/ を指標とした Oral diadochokinesis の回数であった。さらに、27 名平均年齢 ( $82.4 \pm 7.2$  歳) に対する口腔機能訓練によって口腔機能を示すいくつかの項目が向上し、舌苔の付着状況も改善を示した。

8) 嚥下時の食塊水分量と嚥下域 (渡部、柿木)

1 口量咀嚼時間、嚥下時の食塊水分量は同一被験者、試料では変動が少なく、ほぼ一定していた。唾液分泌の量の減少時、および増加時では 1 口量咀嚼時間はそれぞれ延長および短縮した。しかし嚥下時の食塊水分量には両者間に差はみられな

かった。

9) ピエゾセンサーを用いた嚥下センサーに関する研究（尾崎、稲永、小野、桝原、柿木）

ピエゾフィルムをセンサーとした嚥下センサーを試作したところ、嚥下動態の抽出がされた。また、ピエゾフィルムの特性から、さまざまな動きが感知され、アーチファクトが生じることが認められた。

10) 口腔乾燥症患者の剥離上皮膜の性状と除去の効果（小笠原、川瀬、宮下、柿木）

剥離上皮膜が形成されやすい要因として、口腔機能の活動性が関与していた。つまり、話さない、経口摂取困難などの要因が挙げられ、唾液が口腔粘膜を湿潤する機会がないことが示唆された。また、それらを象徴するキーワードが意識障害、常時開口状態と思われた。

剥離上皮膜は形成された部位の特徴を反映していた。口蓋に形成されたものはムチン成分が約50%を占め、他は層状構造の角質層であった。それ以外は、主成分はサイトケラチン1陽性の角質層であった。粘膜上に形成されたものは好中球、リンパ球、形質細胞などが認められた。いずれの部位の剥離上皮膜は角質成分内に細菌塊が認められた。また歯に付着したものは細菌塊とともに石灰化が始まっている所見がみられた。

剥離上皮膜の除去効果として QOL の向上が示唆された。多くの者がコミュニケーション困難であったが、理解力があつた者のうち3名は、会話できなかった者が剥離上皮膜の除去後に会話が可能となった。

11) 要介護高齢者に対する就寝前の口腔ケアの効果に関する基礎的調査研究（岩佐、柿木）

各月の平均発熱日数は、就寝前の口腔ケア開始前の5月（5.0日）と開始直後の6月（5.4日）とでは同程度であったが、7月から減少（3.1日）した。発熱がもっとも多くなると予想された冬季にはむしろ調査期間中の最低値を示すなど、就寝前の口腔ケアの有効性を示唆する所見が得られた。

12) 介護保険下の高齢者施設ケアにおける口腔

ケアの現状と課題（原、柿木）

その結果、歯科専門家の高齢者施設におけるコンサルテーションおよび定期的介入が望まれており、看護師の口腔ケアに関する知識、技術および専門的調整能力の向上や看護師、介護士、言語聴覚士、歯科衛生士などそれぞれの職種の専門性に応じた知識、技術の向上の必要性が示唆された。また、現場においては、ケア物品の選択、ケアの方法など具体的スキルの向上が望まれており、口腔アセスメント項目や観察の指針を整備する必要性や口腔内の清潔保持のためのケア方法のガイドラインが必要性、口腔ケア物品の保管、管理方法についてのガイドラインが必要の必要性が認められた。さらに、口腔ケアの困難事例として、口腔乾燥や機能障害のある要介護高齢者が上げられた。

＜分担研究2＞口腔乾燥と自浄作用に関する研究

（1）*C. albicans* に対するヒアルロン酸の増殖抑制効果

各種分子量のヒアルロン酸による増殖抑制効果を図1に示す。*C. albicans* をそれぞれ0.1及び1.0 mg/m の各種分子量ヒアルロン酸存在下で12時間培養すると、分子量に依存して増殖を抑制した。

同条件下でカンジダをFDA-PI二重染色により観察したところ、死菌が認められなかったことから、ヒアルロン酸による増殖抑制効果は、殺菌的でなく、静菌的であることが示唆された。

（2）各種カンジダの増殖に対するヒアルロン酸の影響

他のカンジダ（*C. glabrata*、*C. krusei*、*C. tropicalis*）に対するヒアルロン酸の増殖抑制効果は、40%～50%であり、*C. albicans* に対する効果と同等であった。

＜分担研究3＞口腔乾燥症の予防医学的研究

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、一人の検査者の周りに十名あまりの被験者が椅子に座っ

て集まり、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、実施できない受診者もなく、簡便に安静時唾液量の測定ができることが確認された。しかしながら、一部の受診者では難しさや所要時間に関する問題が在ることが示されたので、特に高齢の方に対する改良ワッテ法の検査方法の明示が必要であることが示された。改良ワッテ法による安静時唾液流出量が0.2グラム未満であった受診者は80代で43%、70代で31%と30代までその割合が減少した。さらに、80代では男性が28%、女性が54%と有意に性別や年代で安静時唾液流出量の違いが示された。

安静時唾液量と各全身の計測値や生化学的検査値との関連を検索してみると、1%有意水準以下である項目は、年齢、身長、最高血圧、ヘモグロビン A1 値であり、身長以外は負の相関であった。口腔内所見と安静時唾液流出量との関連では、1%有意水準以下である項目は、現在歯数、DMF 歯数、補綴指数、最大 CPI 値であった。これらは、現在歯数を除き負の相関であった。

ステップワイズ法による線形回帰の解析から、従属変数の安静時唾液流出量に関与する因子として、年齢、性別、BMI が挙げられた。しかしながら、この  $R^2$  統計量からは、安静時唾液流出量は3つの因子だけでは規定できるものではないことが示された。

男女別に安静時唾液流出量と口渇に関する各質問項目の回答との関連を検索した場合、男性では「服薬の有無」「口臭が気になる」が安静時唾液流出量と有意に関連があった。一方女性では、「義歯で傷が付きやすい」、「口の中がネバネバする、話しにくい」、「口で息をする」の3項目が安静時唾液流出量と有意に関連があった。Ward 法を用いて質問項目を階層クラスター分析で分類したところ、質問項目はいくつかの群に分類され、「口の中がネバネバする・話しにくい」、「水をよく飲む、いつも持参している」、「義歯で傷が付きやすい」、「口臭が気にな

る」、「口で息をする」、「一週間以内の服薬の有無」の6項目が口腔乾燥症と口渇感の状況を把握するのに重要であると考えられた。

#### D. 考察

##### ■平成17年度

＜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「乾き物が嚥みにくい」、「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、*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