

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。

■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)

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、特に口腔乾燥状態の改善は極めて重要な課題である。

85歳以上の高齢者は口腔内が乾燥していても、乾燥感を自覚しない傾向があることが示唆されたことから、より客観的な指標による唾液評価が口腔機能向上および誤嚥性肺炎のために必要と思われた。

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)

口渇発現には、多くの薬剤が関与していることから、高齢者の口腔乾燥症では、医原性の症状であることも多いと考えられた。

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ることから、患者に対しての情報提供の重要性が示唆された。

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)

今回の研究結果から、高齢者の口腔乾燥改善と食機能支援に対して、音波歯ブラシによる口腔刺激は、臨床的に有用であると思われた。パワーリハビリとしての応用も可能になると考えられた。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

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)

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。

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)

今回の研究結果は、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おり、特に、高齢者の口腔乾燥では、関連因子についての把握も必要であると思われた。

6) 高齢者の唾液牽糸性と歯周病進行との関連(宮崎、柿木)

歯周病進行と唾液牽糸性(曳糸性)には正の有意な関連が認められたことから、高齢者では、高い唾液牽糸性(曳糸性)は歯周病のリスクファクターであることが示唆された。

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)

舌苔の付着状況と、舌の運動の力、Oral diadochokinesisの回数は統計学的な相関が「認められたことから、舌苔の付着に舌の機能低下が関連していることが示唆された。さらに、舌の機能訓練が舌苔の付着の改善に影響を与える可能性が示された。

8) 嚥下時の食塊水分量と嚥下閾(渡部、柿木)

1) 口量の咀嚼時間、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、ほぼ一定しており、唾液分泌量の減少時、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

なかったことから、食塊を嚥下するには一定の食塊水分量が必要であることが示唆された。

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)

今回は、形態変化に応じて高電圧を出力する厚さの非常に薄いピエゾフィルムを応用して、嚥下時の動態を捉える嚥下センサー装置を試作したところ、簡便に空嚥下の状態を描出することができた。嚥下センサーとしては、シンプルな構造であるため、他の要因からの影響を受けやすいが、改良することで、安価なエンゲセンサーが開発できると思われた。

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)

剥離上皮膜について病理組織学的に調査研究を実施し、実際の口腔ケアにおける効果として、除去や形成予防は、要介護高齢者の QOL を向上させるものと思われた。適切な口腔ケアが要介護高齢者の QOL を向上させる可能性があることが示唆された。

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)

就寝前の口腔ケアを行うことで、発熱の回数が減少することが示唆されたことから、今後はより詳細なデザインによる研究調査を行い、就寝前の口腔ケアの有効性を確認し、効果的なケア方法を確立することが必要であると思われた。

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)

平成18年4月に、介護保険の改正により介護予防の中に口腔機能向上が位置づけられたこともあり、摂食・嚥下訓練とともに、介護予防だけではなく、高齢者施設における要介護者の口腔ケアにも関心が持たれ始めている。口腔ケアは、口腔環境や食べる機能とも関連しており、高齢者の口腔乾燥と食機能支援においても重要なケアであるが、まだ歯科などの専門家の関与が少ない現状がうかがわれた。

今後は、高齢者施設における口腔機能の向上を図る口腔ケアに関しては、口腔乾燥や食機能など、

個々の患者の口腔状態に応じたアセスメントとケア指針が必要と思われた。

<分担研究2>口腔乾燥と自浄作用に関する研究

口腔カンジダ症の発症と唾液の関連については、これまでに多くの知見が集積されてきており、口腔カンジダ症モデルマウスの実験により、正常ヒト唾液を塗布した群は、滅菌蒸留水を塗布した群に比較して口腔粘膜上のカンジダ量が抑制されることが示されている。ヒト唾液成分におけるカンジダ症の発症抑制因子として、ラクトフェリン、リゾチーム、ディフェンシンなどの機能性タンパクが同定されているが、口腔カンジダ症を発症した高齢者の唾液では、これらの唾液タンパクが正常に機能しないことが示唆されていることから⁶⁾、口腔乾燥を伴う高齢者に対しては唾液量の補完だけでなく、唾液機能の補完が重要であると考えられる。

今回の研究で、高分子ヒアルロン酸はカンジダの増殖抑制を示したが、低分子ではその活性が認められなかった。近年の盛んな糖質科学の研究により、ヒアルロン酸の分子サイズにより生物活性が大きく異なることが明らかになってきている (図4)。低分子ヒアルロン酸には血管新生作用や破骨細胞の誘導能、また炎症および細胞外基質破壊に関与するサイトカインやケモカインなどの誘導能を有する。一方、高分子ヒアルロン酸は、血管新生、炎症性サイトカインおよび MMP の産生、ならびに NF- κ B の活性化を抑制することが報告されている。今回の研究結果におけるカンジダの増殖に対する高分子ヒアルロン酸の作用機序は明らかでないが、この現象は高分子ヒアルロン酸の生物活性が抑制的であることを反映したものと考えられる。カンジダ以外の真核細胞では、外因性の高分子ヒアルロン酸はエンドゾームあるいはファゴゾーム様の空胞構造に取り込まれることが知られているが、カンジダに対する作用機序については今後の研究課題である。

嚥下機能が低下した要介護者等においては、誤嚥性肺炎が問題となるが、免疫機能が低下した宿主

ではカンジダも誤嚥性肺炎の起因菌となりうることから、カンジダの総菌数のコントロールは、誤嚥性肺炎の予防にも効果があると考えられる。これらのことから、口腔乾燥を有する高齢者の口腔ケアを行うときは、適切な口腔保湿剤を使用して、口腔乾燥を積極的に改善する必要があり、高分子ヒアルロン酸を配合した絹水®は、要介護者等の口腔乾燥改善に適していると考えられる。

＜分担研究3＞口腔乾燥症の予防医学的研究

口は動物として生きてゆくための食べるといった必須の機能を持つだけでなく、味わい話して笑うといった心に必須の機能を持ち、生活の質そのものに大きな影響を与える。この口の機能は、いわば潤滑油である安静時唾液の存在によって障害なく役割を担うことができる。口の機能への唾液の関与を研究する際は、唾液の流出量と性状の双方を関連付けて総合的に考察しなければならない。しかしながら、唾液流出量測定にしても、唾液の性状の検査法にしても、十分臨床で活用される方法として確立されているわけではなく、特に大規模疫学的調査では実際の使用に耐えうるものはほとんど無い。今回、開発した改良ワッテ法は、唾液の採取と流出量の測定を同時に行いうる、大規模疫学調査対応の安静時唾液流出量測定・採取システムである。

安静時唾液流出量は、様々な要因で変化する。多変量解析を行うと多くの因子が年齢の因子に吸収され、さらに体格を表す性別とBMIの項目が安静時唾液流出量に影響を与える因子として抽出された。しかしながら、これらの因子で安静時唾液流出量が規定されている訳ではなく、他の多くの因子が関与すると考えられる。その項目が抽出されなかった理由は、今回解析した集団が、種々の生活習慣病の治療の有無や喫煙の有無等に関して条件を揃えていないことが大きく影響していると考えられる。口渇に大きく関与する因子として常用薬の服薬が知られているが、これに関する情報を再度検証する必要がある。

口渇感の質問項目は、特に高齢者の歯科健診時の確認事項で大きな意味合いを占める。しかしながら、歯科健診の受診者への質問票の項目数は限られているので、多くの質問項目を重ねることは避けるべきである。今回の質問項目の選択には、安静時唾液流出量を指標として選択したが、口腔乾燥症の原因を考え、その判別診断の資料とする場合に関しては、それぞれの診断項目に関して質問項目の組合せが変化するであろう。これから、それら個別の唾液に関わる疾病に関する項目を考察してゆく必要がある。

E. 結論

■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)

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 3 mm から 5 mm 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。

■平成18年度

高齢者の口腔乾燥は、口腔機能の低下や誤嚥性肺炎の発症とも大きく関連しており、これらの状態を改善することは、口腔機能向上やQOL向上からも、極めて重要な課題と考えられる。

<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のうち、研究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る。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湯様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では、高分子ヒアルロン酸は、カンジダ(*C. albicans*、*C. glabrata*、*C. krusei*、及び*C. tropicalis*)の増殖を静菌的に抑制した。このことから、口腔乾燥を有する要介護者等に絹水®を活用することは、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。さらに、その保湿作用により、舌や口腔組織の円滑な動きにも有用であることから口腔機能改善にも応用でき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では、大規模検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。この手法を用いて、住民一般検診に併設した歯科健診にて、全身の身体データと唾液流出量との関連を検索した。その結果、改良ワッテ法は、検査法を明示すると簡便に安静時唾液流出量を測定することができ、これからの歯科健診に応用可能なことが受診者側からの評価も含めて示された。さらに、安静時唾液流出量は口腔内状態のみならず、全身状態も反映することから、これからの歯科健診の中で、特に高齢者の全身の健康と生活の質を維持向上させ、口腔内と全身の予防医学的な指標として大変重要であることが示唆された。今後、安静時唾液の流出量のみならず、安静時唾液の生化学的性状や物性を詳細に検討し、より予知度の高い健診項目として発展させるべきである。

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へのつなげ、高齢者のQOL向上に寄与したい。

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、誤嚥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.
-
- 19) 柿木保明: 高齢者の口腔乾燥症. 九州歯科学会雑誌 60:43-50, 2006.
- 20) 柿木保明: 口臭に関連するドライマウス. 口臭診療マニュアル-EBMに基づく診断と治療(宮崎秀夫編著). 第一歯科出版. 121-134. 2006.
- 21) 柿木保明: 口腔乾燥-在宅で必要な知識とケア. 訪問看護と介護 12-3: 203-210.
- 22) 柿木保明: 口腔乾燥症とその関連症状. 歯界時報 vol-9. 1-10、2006.
- 23) Hirota, Y., M. Habu, K. Tominaga, M. Sakedai, A. Marsukawa, T. Nishihara, and J. Fukuda. 2006. Relationship between TNF- α and TUNEL-positive chondrocytes in antigen-induced arthritis of the rabbit temporomandibular joint. *J. Oral Pathol. Med.* 35: 91-98.
- 24) Yamato, K., J. Fen, H. Kobuchi, Y. Nasu, T. Yamada, T. Nishihara, Y. Ikeda, M. Kizaki, and M. Yoshinouti. 2006. Induction of cell death in human papillomavirus 18-positive cervical cancer cells by E6 siRNA. *Cancer Gene Therapy* 13: 234-241.
- 25) toh, N., H. Kasai, W. Ariyoshi, E. Harada, M. Yokota, and T. Nishihara. 2006. Mechanisms involved in enhancements of osteoclast formation by enamel matrix derivative. *J. Periodont. Res.* 41: 273-279.
- 26) Kitamura, C., T. Nishihara, Y. Ueno, K.-K.

- Chen, T. Morotomi, J. Yano, M. Nagayoshi, and M. Terashita. 2006. Effects of sequential exposure to lipopolysaccharide and heat stress on dental pulp cells. *J. Cell. Biochem.* 99: 797-806.
- 27) Ueno, Y., C. Kitamura, M. Terashita, and T. Nishihara. 2006. Reoxygenation Improves Pulp Cell Growth Arrest by Hypoxia. *J. Dent. Res.* 85: 824-828.
- 28) Ichimiya, H., T. Takahashi, W. Ariyoshi, H. Takano, T. Matayoshi, and T. Nishihara. 2006. Compressive mechanical stress promotes osteoclast formation through RANKL expression on synovial cells. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.* Accepted.
- 29) Furuta, N., I. Yoshioka, T. Fukuizumi, T. Tominaga, T. Nishihara, and J. Fukuda. 2006. Morphological features of cartilage during mandibular distraction in rabbits. *Int. J. Oral Maxillofac. Surg.* Accepted
- 30) Sakai, A., S. Akifusa, N. Itano, T. Kawamura, T. Koseki, T. Takehara, and T. Nishihara. 2006. Potential role of high molecular weight hyaluronan in the anti-Candida activity of human oral epithelial cells. *Medical Mycology.* Accepted.
- 31) Iwanaga, K., K. Tominaga, K. Yamamoto, H. Maeda, S. Akifusa, T. Okinaga, J. Fukuda, and T. Nishihara. 2006. Local delivery system of cytotoxic agents to tumor by focused sonoporation. *Cancer Gene Therapy.* Accepted.
- 32) Kannno, T., T. Takahashi, T. Tsujisawa, W. Ariyoshi, and T. Nishihara. 2006. Mechanical stress-mediated Runx2 activation is dependent on Ras/Erk 1/2 MAPK signaling pathways in osteoblasts. *J. Cell. Biochem.* Accepted.
- 33) Shinmyozu, K., T. Takahashi, W. Ariyoshi, H. Ichimiya, S. Kanzaki and T. Nishihara. 2007. Dermatan sulfate inhibits osteoclast formation by binding to receptor activator of NF- κ B ligand. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* Accepted.
- 34) Sakai A, Akifusa S, Itano N, Kimata K, Kawamura T, Koseki T, Takehara T, Nishihara T. Potential role of high molecular weight hyaluronan in the anti-Candida activity of human oral epithelial cells. *Med Mycol.* 2007 Feb;45(1):73-9.
- 35) Tanda N, Washio J, Ikawa K, Suzuki K, Koseki T, Iwakura M. : A new portable sulfide monitor with a Zinc-Oxid semiconductor sensor for daily use and field study. *J Dent*, in press, 2007
- 36) 柿木保明 : 高齢者の口腔乾燥症と口腔ケア. *口腔ケア学会雑誌* 1 : 3-10、2007.
- 37) 尾崎由衛、柿木保明 : 年齢群別にみた高齢者の唾液湿潤度に関する調査. *日本口腔ケア学会雑誌* 1 : 19-23、2007.

研究報告要旨

17-1-1：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

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 井上 裕之 国立病院機構久里浜アルコール症センター歯科
小関 健由 東北大学大学院予防歯科学分野

研究要旨

高齢者における口腔乾燥状態は、口腔の違和感や歯科口腔疾患という口腔領域だけでなく、全身状態にも大きく影響されると考えられる。とくに、臨床的には、咀嚼や嚥下機能にも影響を与えている症例が見られる。

そこで今回は、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、栄養状態の指標のひとつでもある Body Mass Index (BMI) との関連性について調査研究を行った。

対象者は、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。

その結果、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。

以上から、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。

(平成 17 年度総括・分担報告書 p28)

17-1-2：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

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 小笠原 正 松本歯科大学障害者歯科学講座

研究要旨

高齢者においては、服用薬剤の問題や飲水行動の問題から、口腔乾燥感を自覚する者が多く、口腔乾燥のある者では有意に BMI が低下していることが認められた。そこで、これらの問題とも関連する嚥下困難感と口腔乾燥感の関連性について明らかにする目的で、調査研究を実施した。

調査対象は、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。

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。

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。

（平成 17 年度総括・分担報告書 p34）

17-1-3：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—

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野

研究協力者 服部 信一 佐賀市・北村歯科医院、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

今回、我々は、要介護高齢者における口腔乾燥度の効果的な改善方法について検討する目的で、音波歯ブラシを応用した口腔乾燥度および唾液性状の改善度について検討した。

対象は、某老人保健施設に入所中の要介護高齢者 39 名とし、年齢分布は 87.4 ± 6.5 歳で、性別は男性 6 名、女性 33 名であった。また、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 名をコントロール群とし、年齢分布は 85.0 ± 6.6 歳で、男性 7 名、女性 28 名の計 35 名であった。

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各 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、歯科医師による臨床診断基準の判定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。

その結果、対象群の臨床診断基準による評価で、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 ± 5.2 mm であったが、4 週後には 5.1 ± 4.7 mm、6 週後には 3.5 ± 3.3 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 ± 0.9 mm、4 週後 3.3 ± 3.9 mm、6 週後には 4.1 ± 3.3 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。これらの結果は、高値群では、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 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。

(平成17年度総括・分担報告書 p41)

17-1-4：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

研究協力者 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
三鶯桂子 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
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
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

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。

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。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。「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。

(平成17年度総括・分担報告書 p49)

17-1-5 : 高齢者の刺激唾液と歯周健康状態との関連

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

研究要旨

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。

その結果、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。

以上のことより、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。

(平成 17 年度総括・分担報告書 p58)

17-2-1 : ヒアルロン酸の *Candida albicans* に対する増殖抑制効果について

研究分担者 西原 達次 九州歯科大学感染分子生物学分野

研究協力者 坂井 明順 九州歯科大学保健医療フロンティア科学分野

研究要旨

Candida albicans は日和見感染病因菌として知らせており、口腔粘膜に感染して口腔カンジダ症を引き起こす。近年、口腔カンジダ症が要介護者など高齢者や抵抗力の低下した人の口腔ケアを行ううえで大きな問題となっている。我々は、細胞膜表層の高分子ヒアルロン酸が *C. albicans* の増殖を抑制する効果について検討したところ、上皮細胞膜表層のヒアルロン酸が *C. albicans* の増殖抑制に関与していることが明らかとなった。今回の結果から、口腔乾燥症の治療や口腔ケアの補助剤として用いられているヒアルロン酸が臨床的に有効であることが示唆された。

(平成 17 年度総括・分担報告書 p62)

17-2-2 : 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

分担研究者 西原 達次 九州歯科大学感染分子生物学分野

研究協力者 河村 太郎 九州歯科大学保健医療フロンティア科学分野

研究要旨

*Actinobacillus actinomycetemcomitans*は著しい骨吸収を伴った歯周炎の原因菌と考えられているが、主たる病原因子については未だ不明な点を残している。

そこで、今回は、その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。

研究方法は、ヒト単球系細胞株 U937 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、Hoechst 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。

その結果、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すことで、歯周病発症の一端を担っていることが明らかとなった。

(平成 17 年度総括・分担報告書 p65)

17-2-3 :

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

主任研究者 西原 達次 九州歯科大学感染分子生物学分野

研究協力者 沖永 敏則 九州歯科大学感染分子生物学分野

研究要旨

Actinobacillus. 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分かり、口腔内細菌が全身の健康を脅かす存在として注目されている。近年、要介護高齢者における誤嚥性肺炎の発症は大きな社会問題となっている。この誤嚥性肺炎は、細菌（口腔内常在菌や歯周病に関連した嫌気性菌）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臨床成績が報告されている。これは、口腔清掃状態が不良となり、歯周ポケットや舌苔中の嫌気性菌が増加すれば、誤嚥によって肺に侵入する細菌量は増加し、肺炎の症状は悪化するということを意味している。このような事実は明らかにされたものの、歯周病細菌と肺マクロファージに関する基礎的な研究は見られない。そこで、今回、我々が確立した実験系によりマクロファージに、歯周病細菌を感染させ、アポトーシスに至る情報伝達経路を詳細に解析した。

研究方法は、マウスマクロファージ細胞株 J774.1 に、*A. actinomycetemcomitans* の Y4 株を感染させ、アポトーシスに関わる細胞内シグナルタンパクの発現を Western blotting にて解析した。

その結果、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、Lamin A と PARP の cleavage が関与していることが明らかとなった。

本研究事業において、感染防御を担当するマクロファージの細胞死のメカニズムを解明することは、単に歯周病の発症メカニズムの解明に貢献するだけでなく、肺マクロファージが主体となる誤嚥性肺炎の予防法の確立に貢献するものと思われる。

(平成17年度総括・分担報告書 p67)

17-2-4：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

主任研究者 西原 達次 九州歯科大学感染分子生物学分野
研究協力者 岩永 賢二郎 九州歯科大学病態制御学分野

研究要旨

口腔乾燥症とは、種々の原因による唾液の分泌低下のため、口腔内が乾燥する疾患である。口腔乾燥症による食生活上の障害は、患者にとって大きな負担であり、Quality of life(生活の質)の向上の観点からも、これに対する対応が望まれている。

しかし、現状では、種々の日常生活指導や口腔ケア、唾液腺マッサージなどの対症療法が主に行われており、根本的な治療法はいまだ確立されていない。唾液の分泌低下は主に唾液腺細胞の機能低下によると考えられている。そこで、唾液腺細胞の機能を活性化する方法として超音波を用いた新たな遺伝子・薬剤導入法であるソノポレーション法に着目した。

ソノポレーション法は局所に照射された超音波により細胞膜に一時的に小孔を開け、その穴を介して遺伝子および薬剤を導入する方法で、正常組織への為害性が少ないことが大きな利点である。しかし、超音波を用いただけでは遺伝子の導入効率は低く、その改善が急務であった。申請者らはこの方法の検討に着手し、超音波造影剤であるマイクロバブルを用いることで、導入効率が飛躍的に向上することを確認した。また *in vitro*、*in vivo* の実験系にてソノポレーション法を用いヒト歯肉扁平上皮癌細胞 Ca9-22 cell および、同細胞を移植した担癌マウスに抗癌剤および細胞毒素関連遺伝子を導入したところ、コントロール群に比べ、導入群で明らかな致死活性効果の増強が認められた。

これらの結果は、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働いたためと考えられた。また、現在、唾液腺の検査として唾液腺管にカテーテルを挿入して造影剤を注入して唾液腺の機能や唾石の有無などを検査する唾液腺造影が行われている。したがって、超音波造影剤であるマイクロバブルを唾液腺管に注入し、唾液腺局所にバブルを集積させ、超音波で診断した上で、治療用超音波エネルギーでバブルを破壊し、その部位で薬物および遺伝子を導入できる。超音波で非侵襲的かつ安全に遺伝子および薬物導入を増強・制御できれば、口腔乾燥症に対する新しい治療方法として多いに期待できるものと考えられる。

(平成17年度総括・分担報告書 p70)

17-3-1：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

分担研究者 小関 健由 東北大学大学院歯学研究科

研究要旨

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の開発が求められている。唾液は採取条件により刺激唾液と安静時唾液に大別されるが、通常口腔内を潤しているのは安静時唾液であり、口腔乾燥症の症状に深く関わっている。この安静時唾液の流出量の測定法は、吐唾法やワッテ法、エルサリボ法があるが、集団歯科健診時に実施するには、健診会場の設営や関わる人員の制限などから必ずしも適当な方法とはいえない。そこで、ワッテ法に使う綿球に被検者が自身で取り扱えるように紐を付けた改良ワッテ法を考案した。この改良ワッテ法は、吐唾法やワッテ法との相関性は高く、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。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、簡便に安静時唾液量を測定できた。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た。

(平成17年度総括・分担報告書 p73)

17-3-2：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

分担研究者 小関 健由 東北大学大学院歯学研究科

研究要旨

口渇感を代表とする口腔内感覚と口腔乾燥症は必ずしも同一ではなく、唾液分泌量が通常値以上であっても口渇感を訴える者は多い。このことは質問紙調査で口腔乾燥症をスクリーニングしようとする際に大きな問題点となる。本研究では、一農村地帯で行った成人健診に併設の歯科健診において、改良ワッテ法にて計測した安静時唾液流出量と口渇に関する質問票の回答を得、その関連を検索した。その結果、「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」の3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。一方で、「口で息をする」では、程度が上がると共にとの間に安静時唾液流出量が有意に増加していた。「服薬の有無」では、一週間以内に服薬があると安静時唾液流出量が有意に低下していた。これらの結果から、口腔乾燥症の質問紙票調査に有効な項目が選出され、集団を対象とした口腔乾燥症のスクリーニングへの応用が期待される。

(平成17年度総括・分担報告書 p77)

18-1-1：高齢者における口腔乾燥の自覚症状に関する調査

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
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、特に口腔乾燥状態の改善は極めて重要な課題である。そこで、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。その結果、第3期高齢者は実際口腔内が乾燥していても、乾燥感を自覚しない傾向があることが示唆された。

(平成18年度総合・分担報告書)

18-1-2: 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。

(平成18年度総合・分担報告書)

18-1-3 : 音波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、検討したところ、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±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週間後、すなわち開始後6週間後には、 $3.44 \pm 2.1\text{mm}$ と4週間よりも高くなり、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。

(平成18年度総合・分担報告書)

18-1-4 : 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。

(平成18年度総合・分担報告書)

18-1-5：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。

（平成18年度総合・分担報告書）

18-1-6：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。

（平成18年度総合・分担報告書）