

B. 口腔に関する調査票

問 21 現在歯	( )本	問 22 未処置歯	( )本	問 23 処置歯	( )本											
問 24 喪失歯	( )本	問 25 左小臼歯	1・2・3	問 26 左大臼歯	1・2・3											
問 27 右小臼歯	1・2・3	問 28 右大臼歯	1・2・3	問 29 前歯	1・2・3											
問 30 歯周組織検査	動揺度															
	出血	頰側														
		口蓋側														
	ポケットの深さ	頰側														
		口蓋側														
	上顎	7	6	5	4	3	2	1	1	2	3	4	5	6	7	
	下顎	7	6	5	4	3	2	1	1	2	3	4	5	6	7	
	ポケットの深さ	舌側														
		頰側														
	出血	舌側														
頰側																
動揺度																
問 31 清掃	1・2・3・4	問 32①義歯	1・2・3	問 32②部分床部位	1・2											
問 32③全部床部位	1・2	問 33 装着	1・2・3													
問 34 時間	午前・午後 ( )時 ( )分 最終水分摂取時間 午前・午後 ( )時 ( )分			問 35 舌上	( ) mm											
問 36 舌下	( ) mm	問 37 舌上	( ) %	問 38 頰	( ) %											
問 39 ワッテ法	( ). ( ) g	問 40 乾燥	A. 正常 ・ B. 軽度 ・ C. 中等度 ・ D. 重度													
問 41 回数	( ) 回	問 42 時間	( ) 秒	問 43 鼻呼吸	1・2											
問 44 口呼吸	1・2	問 45 開口	1・2・3	問 46 渴き	1・2・3・4											
問 47 飲込	1・2・3・4	問 48 主食	1・2・3	問 49 副菜	1・2・3											
問 50 水分	( ) ml															
問 51 サプリ	1 ・ 2 ※選択肢 1 の場合⇒ (具体的に )															
問 52 道具 (複数回答可)	1・2・3・4・5 (商品名 )・6 (商品名 )・7 (具体的に )															
問 53 頻度	1. 1日に ( ) 回・2. 1週間に ( ) 回・3. 行っていない・4. わからない															
問 54 頻度 (複数回答可)	1・2・3・4・5	※選択肢 5 の場合⇒ ( ) 時ごろ		問 55 訓練	1・2・3											
問 55-1 内容	1・2・3・4 ※選択肢 4 の場合⇒ (具体的に )															

## C. QOL

### GOHAI: 状態評価票

質問票をそのままホチキス止めしていただいても結構です。その際は、質問票に大学 ID、施設 ID、回答者 ID を余白にご記入の上、本紙には別紙と赤字でご記入下さい。

1)		2)		3)		4)		5)	
6)		7)		8)		9)		10)	
11)		12)							

### SF-8: 状態評価票

質問票をそのままホチキス止めしていただいても結構です。その際は、質問票に大学 ID、施設 ID、回答者 ID を余白にご記入の上、本紙には別紙と赤字でご記入下さい。

1		2		3		4		5	
6		7		8					

#### <問 13 服薬>

① 薬剤名	② 商品名	③ 服薬期間	④ 具体的な服薬時期(開始日～終了日) (③服薬期間をご記入いただいた場合は本欄の記入は不要です。)
<記入例>	ムコダイン	1. 約 ( ) 年 ( ) か月 2. 約 ( ) 年 ( ) か月以上 3. 不明	④. (22) 年 (6) 月 (15) 日～( ) 年 ( ) 月 ( ) 日 5. ( ) 年 ( ) 月 ( ) 日～( ) 年 ( ) 月 ( ) 日以上
		1. 約 ( ) 年 ( ) か月 2. 約 ( ) 年 ( ) か月以上 3. 不明	4. ( ) 年 ( ) 月 ( ) 日～( ) 年 ( ) 月 ( ) 日 5. ( ) 年 ( ) 月 ( ) 日～( ) 年 ( ) 月 ( ) 日以上
		1. 約 ( ) 年 ( ) か月 2. 約 ( ) 年 ( ) か月以上 3. 不明	4. ( ) 年 ( ) 月 ( ) 日～( ) 年 ( ) 月 ( ) 日 5. ( ) 年 ( ) 月 ( ) 日～( ) 年 ( ) 月 ( ) 日以上
		1. 約 ( ) 年 ( ) か月 2. 約 ( ) 年 ( ) か月以上 3. 不明	4. ( ) 年 ( ) 月 ( ) 日～( ) 年 ( ) 月 ( ) 日 5. ( ) 年 ( ) 月 ( ) 日～( ) 年 ( ) 月 ( ) 日以上
		1. 約 ( ) 年 ( ) か月 2. 約 ( ) 年 ( ) か月以上 3. 不明	4. ( ) 年 ( ) 月 ( ) 日～( ) 年 ( ) 月 ( ) 日 5. ( ) 年 ( ) 月 ( ) 日～( ) 年 ( ) 月 ( ) 日以上
		1. 約 ( ) 年 ( ) か月 2. 約 ( ) 年 ( ) か月以上 3. 不明	4. ( ) 年 ( ) 月 ( ) 日～( ) 年 ( ) 月 ( ) 日 5. ( ) 年 ( ) 月 ( ) 日～( ) 年 ( ) 月 ( ) 日以上
		1. 約 ( ) 年 ( ) か月 2. 約 ( ) 年 ( ) か月以上 3. 不明	4. ( ) 年 ( ) 月 ( ) 日～( ) 年 ( ) 月 ( ) 日 5. ( ) 年 ( ) 月 ( ) 日～( ) 年 ( ) 月 ( ) 日以上
		1. 約 ( ) 年 ( ) か月 2. 約 ( ) 年 ( ) か月以上 3. 不明	4. ( ) 年 ( ) 月 ( ) 日～( ) 年 ( ) 月 ( ) 日 5. ( ) 年 ( ) 月 ( ) 日～( ) 年 ( ) 月 ( ) 日以上
		1. 約 ( ) 年 ( ) か月 2. 約 ( ) 年 ( ) か月以上 3. 不明	4. ( ) 年 ( ) 月 ( ) 日～( ) 年 ( ) 月 ( ) 日 5. ( ) 年 ( ) 月 ( ) 日～( ) 年 ( ) 月 ( ) 日以上
		1. 約 ( ) 年 ( ) か月 2. 約 ( ) 年 ( ) か月以上 3. 不明	4. ( ) 年 ( ) 月 ( ) 日～( ) 年 ( ) 月 ( ) 日 5. ( ) 年 ( ) 月 ( ) 日～( ) 年 ( ) 月 ( ) 日以上

## 要介護高齢者におけるドライマウスのアウトカム指標の相関性について

研究代表者 柿木保明（九州歯科大学摂食嚥下支援学講座、摂食機能リハビリテーション学分野）

研究協力者 遠藤眞美（九州歯科大学摂食機能リハビリテーション学分野）

研究分担者 角舘直樹（京都大学大学院医学研究科医療疫学分野）

研究分担者 村松 幸（松本大学大学院健康科学研究科）

## 研究要旨

これまで、要介護高齢者におけるドライマウスの実態については明らかになっていなかった。これは、ドライマウスに対する判断・診断は主に口腔外科領域の判断・診断基準を準用してきたためであると考えられた、とくに、要介護高齢者では、病理組織診断を含むシェーグレン症候群などの診断に使用する検査方法を受け入れることができない場合が少ないのが現状である。したがって本邦の要介護高齢者における高齢者のドライマウスの実態を明らかにし、その実態および判断・診断する基準が必要と考えられた。

対象は、介護保険施設等に入所中の要介護高齢者とし、口腔内および口腔機能の診査と質問票によってドライマウスの実態を調査した。本研究では過去に口腔乾燥度の客観的評価方法として有用性が示されている唾液湿潤度度紙による検査、口腔水分計による検査、口腔乾燥の臨床診断によってアウトカム指標の検討を行なった。質問票調査回収後の有効回答は要介護高齢者 460 人であった。結果を回収後、それぞれの客観的評価方法と臨床的診断について関連を明らかにする目的で統計学的分析を行なった。

今回、唾液湿潤度舌上値、唾液湿潤度舌下値、口腔水分計舌上値、口腔水分計頬粘膜値、臨床診断基準値の各項目間の相互関連性について統計学的解析を試みたところ、唾液湿潤度舌上値と口腔水分計頬粘膜値との間に相関がみられなかった以外は、各指標間に強い正の相関が認められたことから、いずれの測定方法も臨床的には有用である可能性が示唆された。今後は、本研究成果を高齢者におけるドライマウスの診断基準作成に生かし、標準的ケア指針に応用する必要があると考えられた。

## A. 研究の目的

これまで、要介護高齢者におけるドライマウスの実態については明らかになっていなかった。これは、ドライマウスに対する判断・診断は主に口腔外科領域の判断・診断基準を準用してきたためであると考えられた、とくに、要介護高齢者では、病理組織診断を含むシェーグレン症候群などの診断に使用する検査方法を受け入れることができない場合が少ないのが現状である。したがって本邦の要介護高齢者における高齢者のドライマウスの実態を明らか

にし、その実態および判断・診断する基準が必要と考えられた。

以上から、今回は、要介護高齢者におけるドライマウスの実態と診断基準が必要となることから、これまでの我々の研究で、口腔乾燥度の客観的評価方法として有用性が示されている唾液湿潤度用具による検査、口腔水分計による検査、口腔乾燥の臨床診断等のアウトカム指標の検討を行なった。

## B. 調査対象および方法

調査対象者は、ドライマウスに関する質問票調査回収後の有効回答であった要介護高齢者 460 人とした。ドライマウス評価のアウトカムとしては、唾液湿潤度舌上値、唾液湿潤度舌下値、口腔水分計舌上値、口腔水分計頬粘膜値、臨床診断基準値の各項目とし、それぞれの項目間の関連性について統計学的解析を行なった(表 1)。

対象者に対しては、同時に唾液湿潤度検査紙(キシウエット、キシサイエンス株式会社製)と口腔水分計(モイスターチェッカームーカス、株式会社ライフ社製)により、唾液湿潤度と口腔粘膜の水分量を測定した(図 1、図 2)。キシウエットによる測定部位は、舌尖から 10mm の舌背部(図 3)および舌下小丘部とした。測定は原則として 10 秒間に湿潤した唾液量を目盛りを読み取ることで判定した。

口腔水分計は、舌粘膜部と頬粘膜部の 2 箇所を測定部位とした。舌粘膜部はキシウエットと同じ舌背部とし、頬粘膜部は、左右の口角から 10mm の頬粘膜部とした(図 4)。口腔水分計は、専用のセンサーカバーを装着して、約 200g の圧力で測定を行い、自動的に表示される数値を測定値とした。

調査票回収後、回答項目に不備や欠落のあるものを除いた。有効回答の調査票は要介護高齢者 460 人で、それぞれのデータを集計および解析を行った。

これらのデータは、項目ごとにコンピューターに入力し、統計学的な集計解析を行った。統計処理は、SPSS を用いて、ノンパラメトリック法により行った。

表 1: アウトカム指標

1.	唾液湿潤度	舌上 10 秒法
2.	唾液湿潤度	舌下 10 秒法
3.	口腔水分計	舌上 (ムーカス)
4.	口腔水分計	頬粘膜 (ムーカス)
5.	臨床診断基準	



図 1: 唾液湿潤度検査紙 (キシウエット)

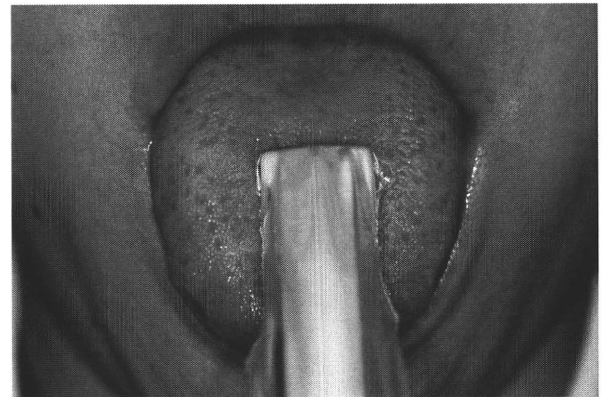


図 2: 口腔水分計 (ムーカス)

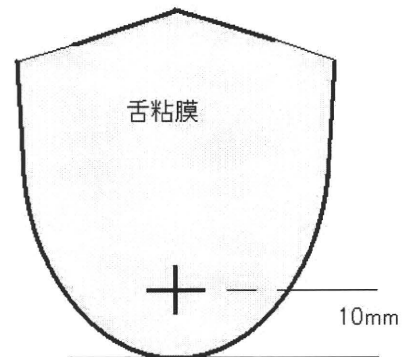


図 3: 舌粘膜測定部

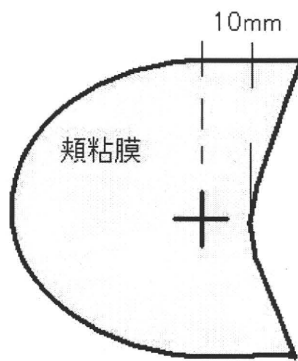


図4：頬粘膜測定部

### C. 研究結果

#### 1) 対象者の年齢分布

対象者の460名の平均年齢は85.23±7.6歳で、65歳から101歳までであった。性別では、男性22%、女性78%であった。

#### 2) アウトカム指標(表1)

##### 1. 唾液湿潤度 舌上10秒法

全体の平均値は3.26で、最大値13、最小値0、標準偏差2.443であった。中央値は3.00であった。

##### 2. 唾液湿潤度 舌下10秒法

全体の平均値は8.00で、最大値30、最小値0、標準偏差6.032であった。中央値は5.00であった。

##### 3. 口腔水分計 舌上(ムーカス)

全体の平均値は24.13で、最大値65、最小値0、標準偏差6.921であった。中央値は25.40であった。

##### 4. 口腔水分計 頬粘膜(ムーカス)

全体の平均値は26.46で、最大値78、最小値4、標準偏差5.762であった。中央値は27.20であった。

##### 5. 臨床診断基準

要介護高齢者では、0度(正常)が174名(35.4%)、1度(軽度)が182名(37.1%)、2度(中程度)が79名(16.1%)、および3度(重度)が53名(10.8%)であった。

#### 3) 各アウトカム指標相互の関連性(図1)

アウトカム指標の項目ごとの相関について、ノンパラメトリック法であるspearmanの相関係数により統計学的に解析した。

##### 1. 唾液湿潤度舌上値(キシウエット舌上)

唾液湿潤度舌上値は、唾液湿潤度舌下値( $p=0.034$ )、口腔水分計舌上値( $p=0.003$ )、臨床診断基準( $p<0.001$ )と統計学的に有意の相関が認められた。一方、口腔水分計頬粘膜値とは相関が認められなかった。

##### 2. 唾液湿潤度舌下値(キシウエット舌下)

唾液湿潤度舌下値は、唾液湿潤度舌上値( $p=0.034$ )、口腔水分計舌上値( $p<0.001$ )、口腔水分計頬粘膜値( $p<0.001$ )、臨床診断基準( $P<0.001$ )と統計学的に有意の相関が認められた。

##### 3. 口腔水分計舌上値(ムーカス)

口腔水分計舌上値は、唾液湿潤度舌上値( $p=0.003$ )、唾液湿潤度舌下値( $p<0.001$ )、口腔水分計頬粘膜値( $p<0.001$ )、臨床診断基準( $P<0.001$ )とすべてのアウトカム指標と統計学的に有意の相関が認められた。

##### 4. 口腔水分計頬粘膜値(ムーカス)

口腔水分計頬粘膜値は、唾液湿潤度舌下値( $p<0.001$ )、口腔水分計舌上値( $p<0.001$ )、臨床診断基準( $P<0.001$ )と統計学的に有意の相関が認められた。一方、唾液湿潤度舌上値とは、統計学的な相関は認められなかった。

##### 5. 臨床診断基準

臨床診断基準は、唾液湿潤度舌上値( $p<0.001$ )、唾液湿潤度舌下値( $p<0.001$ )、口腔水分計舌上値( $p<0.001$ )、口腔水分計頬粘膜値( $p<0.001$ )と、すべてのアウトカム指標と統計学的に有意の相関が認められた。

### D. 考察

今回、各アウトカム指標の相関について検討した結果、唾液湿潤度舌上値と口腔水分計頬粘膜の間のみ相関が認められなかったが、その他の項目間には統計学的に有意の相関が認められた。

各項目のうち、いずれの項目とも高い相関が認められたのは臨床診断基準の値で、臨床的には有用な評価法の一つと考えられた。

唾液湿潤度舌上法は、10秒で測定可能なことから、ほとんどの要介護高齢者でも容易に測定可能であることから、今後、要介護高齢者におけるスクリーニング検査としては、有用であると思われる。今回の相関性では、頬粘膜の口腔水分計値との相関が認められなかったが、これは、別の病態を見ている可能性もあることから、今後、詳細な検討が必要と思われる。

唾液湿潤度舌下法は、これまでの研究報告からも、吐唾法など安静時唾液との相関が認められていることから、舌上法と同様にスクリーニング法としての応用が期待できる。

口腔水分計の計測値では、舌の基準部位は、臨床的な口腔乾燥感や問診項目と有意に関連しており、客観的な評価法として応用可能と考えられた。一方、頬粘膜基準部位では、舌上粘膜の湿潤度とは関連が見られなかったが、実際の水分量の評価を行っており、重度の口腔乾燥症の症例では、客観的評価法としての意義があると思われる。

口腔水分計は、200gの圧で測定するが、習熟していない検査者によっては数値のばらつきが出ることがあるので、検査法を習得してから実施する必要があると思われる。しかしながら、今回の各アウトカム使用の相関では、いずれの項目とも相関がみられたことから、他の項目と同様に有用であると思われる。口腔水分計は粘膜上皮下の水分量を評価しているが、頬粘膜と舌上粘膜との相関もみられたことから、口腔粘膜の保湿度評価としては有用と考えられた。

## E. 結果

要介護高齢者を含めた高齢者における口腔乾燥度の評価は、これまでの唾液分泌量を指標とした診断基準の準用が難しく、新たな指標が必要となることから、今回、唾液湿潤度舌上値、唾液湿潤度舌下値、口腔水分計舌上値、口腔水分計頬粘膜値、臨床

診断基準値の各項目間の相互関連性について統計学的解析を試みた。その結果、唾液湿潤度舌上値と口腔水分計頬粘膜値との間に相関がみられなかった以外は、各指標間に強い正の相関が認められたことから、いずれの測定方法も臨床的には有用である可能性が示唆された。今後は、本研究成果を高齢者におけるドライマウスの診断基準作成に生かし、標準的ケア指針に応用する必要があると考えられた。

## F. 研究発表

- 1) 柿木保明：口腔乾燥症の診断・評価と臨床対応－唾液分泌低下症としてとらえる－. 歯界展望 95-2、321-332、2000.
- 2) 柿木保明編著：臨床オーラルケア. 196-201、日総研出版、名古屋、2000.
- 3) 柿木保明：口腔乾燥症. 歯科医師・歯科衛生士のための舌診入門（柿木保明、西原達次編著）. 日本歯科評論 2001年別冊、ヒョーロン、東京、2001、190-194.
- 4) 柿木保明：湿潤剤配合洗口液. 今注目の歯科器材・薬剤 2002、歯界展望別冊. 170-175、2001.
- 5) 柿木保明：口腔領域に症状を現す常用薬とその臨床対応－口腔乾燥症－. 歯界展望 98-4、729-731、2001.
- 6) 柿木保明：口腔領域に症状を現す常用薬とその臨床対応－歯頸部う蝕. 歯界展望 98-4、734-737、2001.
- 7) 柿木保明：口腔乾燥症の現状と口腔湿潤剤(オーラルウェット)の効果. デンタルダイヤモンド Vol27-371、138-141、2002.
- 8) 柿木保明：高齢者の口腔乾燥症. デンタルダイヤモンド Vol.27 No.373、42-47、2002
- 9) 柿木保明：高齢者の根面う蝕の問題とその対応. 日本歯科評論 62-3、79-86、2002.
- 10) 柿木保明：口腔乾燥症－唾液分泌低下のメカニズムと臨床的対応－. 歯界展望 100-1、26、2002.
- 11) 柿木保明：口腔乾燥症の診断・治療・ケア. 歯界展望 100-2、366-376、2002.
- 12) 柿木保明：水分計. 歯界展望 100-2、406-407、

2002.

13) 柿木保明：口腔水分計モイスチャーチェッカーを活用した患者へのアプローチ法. dental products news 139、1-3、2003.

14) 柿木保明：唾液湿潤度検査紙を用いた高齢障害者の口腔乾燥度評価に関する研究. 障害者歯科 25-1、11-17、2004.

15) 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.

16) 柿木保明：高齢者の口腔乾燥改善と食機能支援に関する研究(総括). 厚生労働省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」18年度報告書、1-11、2007.

17) 柿木保明、真木吉信、小笠原正、小関健由、西原達次、菊谷 武、植田耕一郎、渡部茂、岸本悦央：障害者・要介護者における口腔乾燥症の診断評価が

イドライン. 日本歯科医学会誌、27：30-34、2008.

18) Ogasawara T, Andou N, Kawase S, Kawase Y, Matsuo K, Ozaki Y, Kakinoki Y. : Potential factors responsible for dryness of the dorsum of the tongue in elderly requiring care. Gerodontology. 2008 Mar 31.

19) Shigeyama C, Ansai T, Awano S, Soh I, Yoshida A, Hamasaki T, Kakinoki Y, Tominaga K, Takahashi T, Takehara T. : Salivary levels of cortisol and chromogranin A in patients with dry mouth compared with age-matched controls. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 2008 Dec;106(6):833-9.

20) 柿木保明：高齢者における口腔乾燥症. 高齢者の口腔機能とケア、長寿財団、東京、89-96、2010.

表2：アウトカム指標の相関性

	湿潤度舌上	湿潤度舌下	口腔水分計 舌上	口腔水分計 頬粘膜	臨床診断基準
湿潤度舌上	1.000	0.099* 0.034	0.136** 0.004	-0.019 0.676	0.235** <0.001
湿潤度舌下	0.099* 0.034	1.000	0.260** <0.001	0.274** <0.001	0.191** <0.001
口腔水分計 舌上	0.136** 0.004	0.260** <0.001	1.000	0.373** <0.001	0.282** <0.001
口腔水分計 頬粘膜	-0.019 0.676	0.274** <0.001	0.373** <0.001	1.000	0.225** <0.001
臨床診断基準	0.235** <0.001	0.191** <0.001	0.282** <0.001	0.225** <0.001	1.000

\* : 5%水準で有意 spearman の順位相関係数

上段：相関係数

\*\* : 1%水準で有意 同上

下段：有意確率(両側)

## 厚生労働科学研究費補助金（長寿科学総合研究事業）

## 分担研究報告書

## 非酵素系洗浄剤の口腔内細菌叢に対する効果発現について

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 沖永 敏則 （九州歯科大学感染分子生物学分野）  
唐木 純一 （九州歯科大学摂食機能リハビリテーション学分野）  
研究代表者 柿木 保明 （九州歯科大学摂食嚥下支援学講座、摂食機能リハビリテーション学分野）

## 研究要旨

口腔内には常在菌叢が形成され、外来の病原性微生物の侵入を防ぐなど、感染防御機能の一端を担っているが、その生態系は浮遊細菌とは異なり、バイオフィルムの様相を呈している。口腔内の歯、歯肉、舌、あるいは唾液中には多種多様の細菌が存在しているが、多くの高齢者が装着している義歯表層には、複雑な細菌叢からなるバイオフィルムを形成されている。一方、今回の研究事業のテーマである唾液に焦点を絞ると、唾液中には食物残渣をはじめとする有機成分が含まれており、常在菌にとって豊かな栄養供給源となっている。その反面、唾液中には組織体液と同様に抗菌作用を示す液性成分が含まれており、抗菌活性を示す活性物質が存在している。

一般的に、高齢者では唾液の分泌が低下することにより、摂食および嚥下機能を始めとする様々な機能が低下することが知られている。とくに、義歯は人工物であり、日常の洗浄を怠ることにより、容易にバイオフィルム化した細菌叢が形成され、口腔内の環境を悪化させる要因となる。義歯の洗浄ということを考える時に、自立した生活を営む高齢者であるか、介護を必要とする高齢者であるかということを考慮する必要がある。現在、数多くの義歯洗浄剤が市販されているが、細菌学的な視点に立って効果的かつ経済的にも納得のいく洗浄剤は少なく、開発の余地は残されている。

そこで、今回、医科領域で、内視鏡等の医療器具でバイオフィルム除去に使用されている非酵素系洗浄剤 **Intercept**（Mintech Japan 社）を口腔内細菌 *Streptococcus mutans* 由来のバイオフィルムに応用し、細菌の増殖および殺菌効果の検討を行った。さらに、**Intercept** を作用させた後に、過酢酸消毒薬 **XX dental**（Mintech Japan）を作用させて、バイオフィル中の細菌に対する消毒効果を確認した。

今回の研究により、義歯等に付着するバイオフィルムの除去に際し、非酵素系洗浄剤と過酢酸消毒薬を併用することにより、著しいバイオフィルム形成阻害効果が得られることが明らかとなった。今後、臨床への応用の可能性を探るとともに、義歯床に付着したバイオフィルムを除去することにより、唾液の分泌の減少した高齢者の口腔環境がどのように変化するかを細菌学的な観点で検討を加えていく予定である。



## A. 研究の目的

高齢者の唾液分泌を考える際に、多くの高齢者が有床義歯を使用していることに注意を払う必要がある。とくに、有床義歯は金属とレジンからなる人工物であり、そこに口腔内細菌が定着して、バイオフィルムを形成することは広く知られている。さらに、有床義歯を装着した高齢者では、バイオフィルム化した細菌叢から発生する悪臭が指摘され、市販の洗浄剤もその視点で販売が強化されていることは周知のことである。

口腔内は適度な温度、湿度、栄養源に恵まれ、微生物にとって生育しやすい環境となっている。なかでも、唾液中には様々な有機成分が含まれており、それらはバイオフィルムを形成する口腔内細菌にとって貴重な栄養源となっている。高齢者の多くが装着している有床義歯は人工物ということから、咀嚼力の低下だけではなく唾液分泌の妨げになる。さらに、義歯を装着する患者は、唾液が低下することにより、食塊形成や摂食機能不全を起し、その結果、口腔内には食物残渣がたまり、口腔内細菌が増殖する際の温床となるといふ負のサイクルをたどり、口腔内の環境が悪化する。

一方、唾液中には、リゾチーム、ラクトフェリン、ヒスチジンなどの抗菌物質が含まれている。これらの物質を試験管内で、細菌に作用させると強い抗菌活性を発揮するが、この中には、高齢者で増加する真菌（カンジダ菌）の増殖を強く抑制するものもある。とくに、義歯性口内炎が見られる部位からカンジダが検出されたことから、義歯床に定着するカンジダの除去は臨床的にも重要視されている。

そこで、今年度の研究事業では、すでに消化器内科分野で、内視鏡等の医療器具に存在するバイオフィルムの除去に使用されている非酵素系洗浄剤の口腔内バイオフィルムに適応し、その効果発現を確認する実験を行った。さらに、非酵素系洗浄剤がバイオフィルムを形成する有機成分の分解に有効に作用することは十分に考えられることではあるが、強い消毒効果は望めないと考

え、持続的なバイオフィルム形成阻害を期待して、過酢酸消毒薬の併用効果を検討した。

今回の研究成果を踏まえて、義歯に定着した細菌による様々な全身感染症の予防について考察するとともに、長寿科学研究事業における重要な課題となる高齢者の誤嚥性肺炎の問題について、新たな消毒法の開発という視点に立ち、新たな研究成果を報告する。

## B. 研究対象および方法

今回の研究では、これまで、我々の研究室で行ってきた *in vitro* におけるバイオフィルム形成の実験系で研究を遂行した。齶蝕レンサ球菌である *Streptococcus mutans* UA159 を 0.5% スクロース存在下で培養し、ポリエチレンチューブ内壁にバイオフィルムを形成させ、実験に供した。

まず、非酵素系洗浄剤のバイオフィルム形成阻害に関しては、Mintech 社製 Intercept をバイオフィルムに相当時間作用させ、壁面に残存するバイオフィルム量を測定し、除去率を算定した。次いで、バイオフィルムに同社製過酢酸消毒薬 XX dental を Intercept とともに作用させ、ポリエチレンチューブ内壁に形成させたバイオフィルムの残量をもって、バイオフィルム形成阻害効果として評価した。

## C. 研究結果

### 1) 非酵素系洗浄剤 Intercept のバイオフィルム形成阻害効果について

今回、ポリエチレンチューブ内壁に形成させたバイオフィルムに Intercept を作用させたグループ（テスト群）と純水を添加したグループ（コントロール群）を比較検討したところ、テスト群で高いバイオフィルム除去効果が認められた。（図 1）。

### 2) 非酵素系洗浄剤 Intercept と過酢酸 XX dental の併用による効果発現

ポリエチレンチューブ内壁に形成させたバイ

オフィームに Intercept と過酢酸消毒薬 XX dental を作用させることにより、バイオフィーム形成にどのような効果が認められるかを検証したところ、両者を併用することにより、バイオフィーム形成が著しく阻害され、相乗的な阻害効果を示すことが明らかとなった（図2）。

#### D. 考察

今回、我々の研究グループは、高齢者の多くが義歯を装着していることに着目して、多種多様な細菌が生息するバイオフィームの形成を阻害する薬剤の開発を目指して、研究を展開した。

高齢者が義歯を装着しているだけでなく、唾液の分泌が低下していることから、義歯性口内炎が多発する。そこには口腔内に生息する真菌であるカンジダが異常に増殖し、口腔内の環境を悪化させている。今回の実験系では、*in vitro* で形成させたバイオフィームに対する薬剤の効果を確認した。ここで得られた結果は、高齢者の口腔内のカンジダを始めとする口腔内常在菌でも同じような効果を発現するか否かについては、今後、確認する必要がある。

これまでの研究で、バイオフィームという視点ではなく、浮遊培養系を用いて、過酢酸消毒薬 XX dental の様々な口腔内常在菌に及ぼす効果を調べてきた。そのなかで、過酢酸消毒薬 XX dental は真菌（カンジダ）に対しても、きわめて高い除菌効果を発揮することを明らかにしている。このことは、今後、非酵素系洗浄剤 Intercept により、バイオフィームの構造に変化を与え、その後、過酢酸消毒薬 XX dental を使用することにより、浮遊化した細菌が殺菌されるという効果が期待される。今後、臨床的な観点に立って、多面的に検証し、実用化への道を探っていく。

#### E. 結論

今回の研究で、非酵素系洗浄剤と過酢酸消毒薬を併用することにより、義歯等に付着するバイオ

フィルム除去が可能であることを強く示唆する結果が得られた。

今後、要介護高齢者が装着している義歯に付着しているバイオフィームの除去に、これらの薬剤が効果を及ぼすか否かについて、要介護施設等で使われている義歯などを対象に検証していく。

図1. バイオフィーム形成阻害能の比較

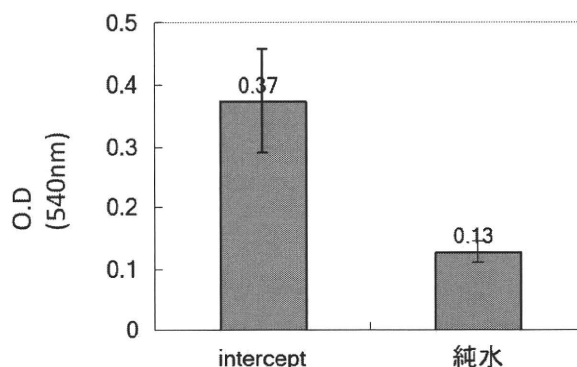
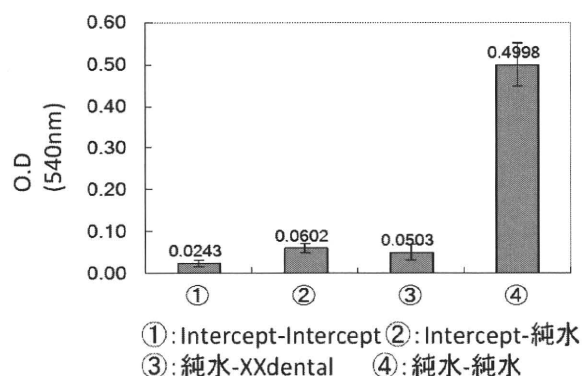


図2. InterceptとXX dentalの併用によるバイオフィーム形成阻害能の比較



厚生労働科学研究費補助金（長寿科学総合研究事業）  
分担研究報告書

歯周病細菌の血栓形成能の測定法の開発

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 中島 啓介 九州歯科大学歯周病制御再建学分野  
研究代表者 柿木 保明 九州歯科大学摂食嚥下支援学講座、摂食機能リハビリテーション学分野

研究要旨

心筋梗塞は生活習慣病であり、多くの因子により発症することから、食事生活を含め、多面的な視点に立った予防法が求められる。さらに、高齢化社会の中で、当然のことながら、高齢者の心血管系疾患の発症も多くなり、その対応が求められている。これまで、歯周病と心筋梗塞の因果関係を示唆する調査研究成果が数多く報告されている。心筋梗塞患者の剖検例でも、冠状動脈梗塞化部位から歯周病細菌が検出され、梗塞形成における歯周病細菌の関与が注目されている。さらに、歯周病細菌だけでなく、口腔内常在菌であるレンサ球菌のなかで、*Streptococcus sanguinis* が強い血栓形成能を有することから、心筋梗塞を始めとする心血管系疾患の誘発菌の一つと考えられている。

昨年度、*in vitro*における微小流路の実験系を用いて、いくつかの興味ある実験結果を報告した。そのなかで、マクロファージ系細胞を歯周病細菌由来のリポ多糖で刺激すると、細胞表層に高発現される細胞接着因子により細胞が強く凝集することを見出した。さらに、細胞接着因子のなかでも、intracellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) の関与を示す実験結果が得られた。

そこで、今年度の研究では、すでに確立した微小流路の実験系で、あらかじめ歯周病細菌由来のリポ多糖で刺激したマクロファージを微小流路中で凝集塊を形成させ、そこに、細菌遺伝学的手法で作成した *S. sanguinis* の pili 欠損株を用いて、細胞凝集塊への付着のメカニズムについて解析した。今回の研究の結果、pili 欠損株は親株である pili 保有株に比べて、流路中の細胞凝集塊への付着が低下することが明らかとなった。さらに、今回の結果から、我々が構築した *in vitro* における微小流路の実験系は、口腔常在菌あるいは歯周病細菌による血栓形成メカニズムの解析に有用であることが強く示唆された。

A. 研究の目的

歯周病細菌により、さまざまな全身疾患が誘発されることは広く知られるようになってきた。そのなかでも、心筋梗塞の病巣から歯周病細菌が見出されて以来、歯周病細菌と虚血性心疾患との関連については、調査研究のみならず、発症メカニズムに関する研究報告も多くなってきた。さらに、

歯周病細菌が産生するプロテアーゼや細菌の表層に存在するリポ多糖が冠状動脈の梗塞化を促進することが報告されている。

我々の研究グループは、これまでの研究で、歯周病細菌感染マクロファージが泡沫化して梗塞巣の形成を促進していることを見出している。一方で、主たる歯周病原細菌はグラム陰性嫌気性菌

で、その菌体表層成分であるリポ多糖がマクロファージを活性化し、low density lipoprotein (LDL) などの血中コレステロールとともに血栓形成を促進することを報告している。

しかし、臨床的に、梗塞巣で歯周病細菌が検出されるという現象が、歯周病細菌が梗塞巣の形成に直接的に係わっているのか、すでに形成された病巣に細菌が付着したものなのかについて、明確な答えは得られておらず、歯周病細菌と梗塞巣形成の因果関係について不明確な部分を残している。

そこで、本研究事業では、マイクロチップ上に微小流路を作成し、*in vitro* で細胞の付着を観察するシステムを活用し、主たる口腔内常在菌であり、デンタルプラーク中に最も多く存在する *Streptococcus sanguinis* がマクロファージ系の細胞にどのようなメカニズムで付着するのかについて検証を加えた。

## B. 研究対象および方法

### (1) 微小流路を形成したチップ

今年度も昨年同様、図1のように流路中に突起部（マイクロピラー）を設置したチップを使用した。

### (2) 観察方法

微小流路を形成したチップを顕微鏡下で、この流路に流れる細胞をリアルタイムで観察し、マイクロピラー周辺にマクロファージを付着・集積させた。

### (3) 使用菌株

今回の実験では、*S. sanguinis* 3菌株を使用した。

- ・ *S. sanguinis* SK36/pDL278-*gfp* (pili 保有株)
- ・ *S. sanguinis* SK36 pili-/-pDL278-*gfp* (pili 欠失株)
- ・ *S. sanguinis* ATCC10556/pDL278-*gfp* (pili 非保有株)

これらの菌株は、細菌遺伝学手法を用いてプラ

ズミドが組み込まれ、菌体外に GFP タンパク質を発現するようになっている。そこで、蛍光顕微鏡で細胞への付着を確認し、今回の実験では、付着率を「細菌の付着率=蛍光を発する面積/マクロファージの凝集塊面積」で表した。

## C. 研究結果

まず、歯周病細菌由来のリポ多糖で刺激したマクロファージをマイクロチップに流して、凝集塊を形成させた。そこに、*S. sanguinis* を一定の流速で流し、しばらく洗浄したのち、蛍光顕微鏡で蛍光を発するエリアの面積を測定した。

あらかじめ歯周病細菌由来のリポ多糖で刺激したマクロファージでは、pili を保有している SK36 株は pili を保有していない SK36 pili-/- 株や ATCC10556 株に比べて、細胞への付着率が著しく低下していた（図2）。しかし、歯周病細菌由来のリポ多糖で刺激しないマクロファージでは、SK36 株であっても顕著な *S. sanguinis* の付着は認められなかった（図3）。

そこで、血液中のコレステロールのうち、動脈硬化に深く関連していると考えられている LDL の影響を調べたところ、歯周病細菌由来のリポ多糖で刺激したマクロファージにおいても、*S. sanguinis* 3 菌株の細胞への付着傾向に差異は認められなかった（図4）。

## D. 考察

口腔内常在菌である *S. sanguinis* は、古くから亜急性心内膜炎の原因菌として知られ、口腔外科処置である抜歯後に、亜急性心内膜炎を誘発することが知られている。さらに、心筋梗塞は典型的な生活習慣病であり、その発症の背景となる梗塞巣形成には、血液中のコレステロール、なかでも LDL と酸化 LDL が重要な因子として作用することは広く知られている。そのような生活習慣のなかで急性心筋梗塞を発症する際に、血栓形成能が高い *S. sanguinis* が深く関与すると考えられてい

る。

そこで、今回、細胞への付着にも関与する *S. sanguinis* の pili のマクロファージへの付着について、血液中のコレステロール LDL と関連を視野に入れて検討を加えた。細菌遺伝学的に pili を欠損させた菌株と野生株を用いて、マイクロチップ中に微小流路の実験系で検証した。

その結果、*S. sanguinis* 野生株は歯周病細菌由来のリポ多糖で刺激したマウスマクロファージに強く付着するのに対し、*S. sanguinis* の pili 欠損株の付着はきわめて弱いということが明らかとなった。さらに、この現象は、*S. sanguinis* の pili を有していない *S. sanguinis* ATCC10556 でも確認することができた。これらの結果から、*S. sanguinis* が細胞に付着する際には、pili が重要な役割を果たしていることが明らかとなった。

これまでの研究で、歯周病細菌由来のリポ多糖刺激により、マクロファージの細胞凝集能が亢進する。あわせて、そのような亢進作用において、細胞接着因子である ICAM-1 が深く関与していることを見出している。このことから、今回の *S. sanguinis* の pili を介した細胞付着にも ICAM-1 を始めとする複数の細胞接着因子が関与してい

る可能性が強く示唆された。

今回の流路を用いた実験系で、*S. sanguinis* の細胞への付着能と血液中のコレステロール LDL の関連について検証したところ、相乗効果的に付着を亢進するという結果は得られなかった。今後、酸化 LDL と比較検討するなど、血液中の成分の関わりについて、より詳細な解析を加えていくつもりである。

## E. 結論

今回の研究で開発した微小流路を用いて、*S. sanguinis* が歯周病細菌由来のリポ多糖で刺激したマクロファージに強く付着することが明らかとなった。今後、その付着亢進のメカニズムを解析し、急性期の心筋梗塞の発症と *S. sanguinis* の pili との関連を明らかにしていく予定である。さらに、口腔内細菌と血液内の LDL とが複合的に作用し、血管内で梗塞化を増強している可能性についても検討していく予定である。

図1 今回の研究で用いたマイクロチップの模式図

## 微小流路チップの概観

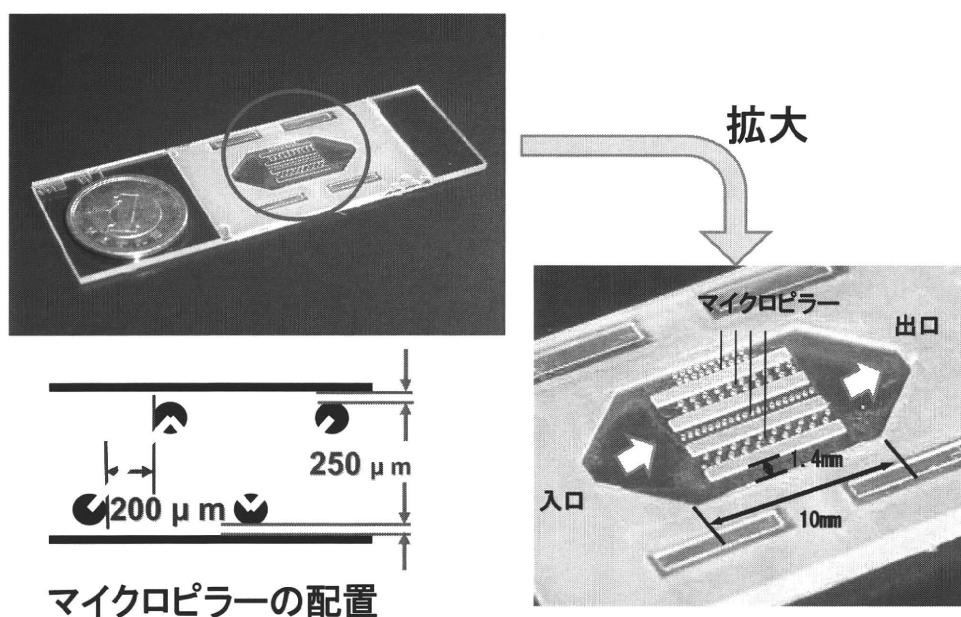


図2 *S. sanguinis* 3 菌株のリポ多糖で刺激したマクロファージ細胞塊への付着率について

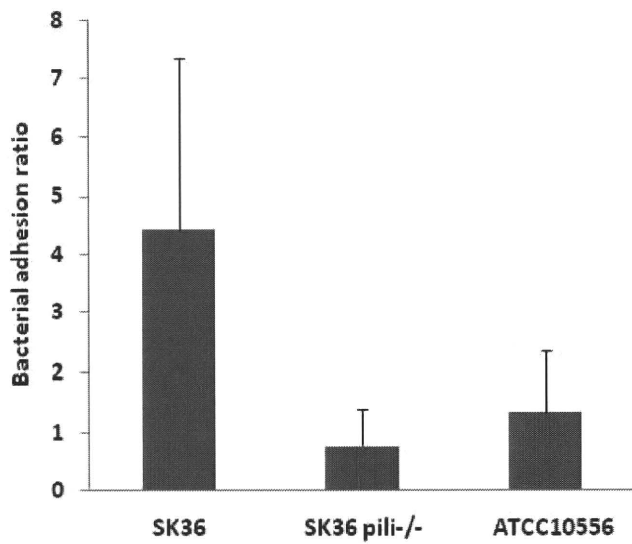


図3 *S. sanguinis* 3 菌株の無刺激マクロファージ細胞塊への付着率について

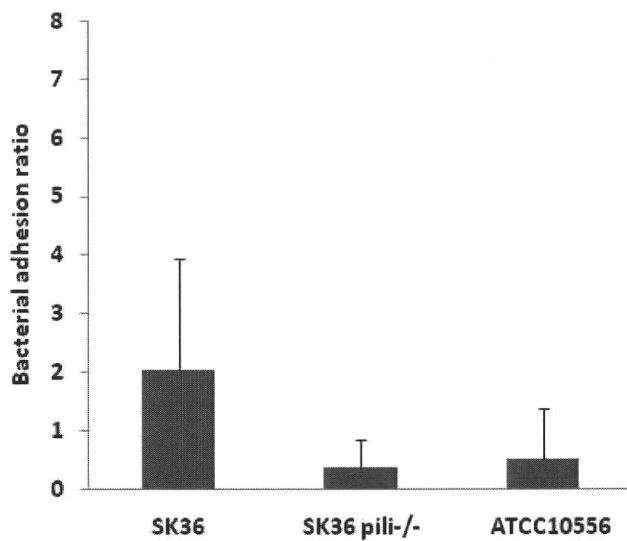
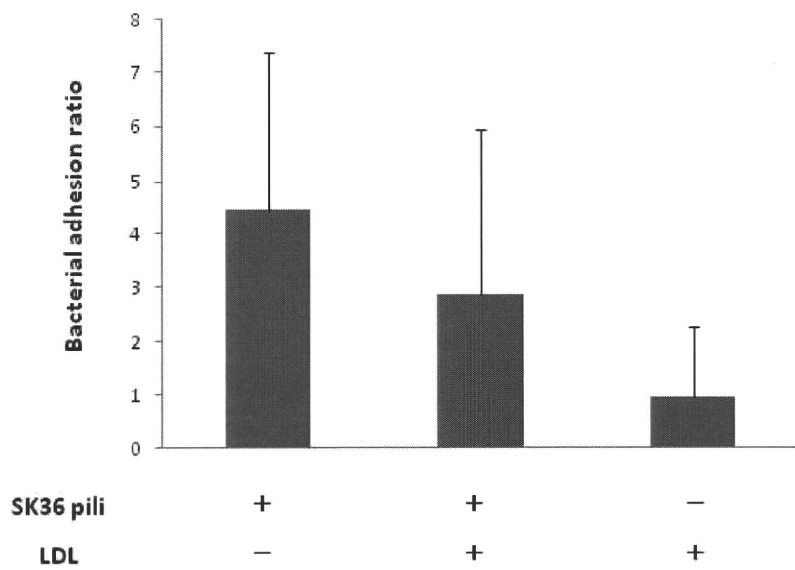


図4 LDL存在下における *S. sanguinis* 3菌株のマクロファージ細胞塊への付着率について



資 料



## 資料（外来・施設別集計）

【名義変数】Q2 性別	
男性	無回答
女性	無回答
合計	
57	34
100.0%	59.6%
0	0.0%

【順序変数】Q7 心筋梗塞の既往	
既往あり で、後遺症 あり	既往なし 無回答
なし	
合計	
57	54
1.8%	94.7%
0	0.0%

【順序変数】Q8 脳梗塞の既往	
既往あり で、後遺症 あり	既往なし 無回答
なし	
合計	
57	54
1.8%	94.7%
0	0.0%

【順序変数】Q9 脳梗塞以外の脳血管疾患の既往	
既往あり で、後遺症 あり	既往なし 無回答
なし	
合計	
57	56
0.0%	98.2%
0	0.0%

【名義変数】Q10 せんそくなどの呼吸器疾患の既往	
あり	無回答
なし	
合計	
57	48
15.8%	84.2%
0	0.0%

【名義変数】Q11 その他の疾患の有無			
高血圧症	糖尿病	うつ病	統合失調症
心不全	狭心症既往あり	パーキンソン病	骨粗しょう症
合計			
57	28	7	0
49.1%	12.3%	0.0%	0.0%
1	3	0	7
1.8%	5.3%	0.0%	12.3%

【名義変数】Q11 その他の疾患の有無	
緑内障	その他
白内障	無回答
合計	
57	26
3.5%	45.6%
10	17.5%

【名義変数】Q12 過去1年以内の肺炎の有無	
あり	無回答
なし	
合計	
57	57
0.0%	100.0%
0	0.0%

【名義変数】Q12-1 肺炎による入院の有無	
あり	無回答
なし	非該当
合計	
0	0
0.0%	0.0%
0	0.0%

【順序変数】Q14 生活リズムの安定	
概ねリズムがある	その日に よって異なる わからない 無回答
合計	
57	1
98.2%	1.8%
0	0.0%

【順序変数】Q15 日常活動			
活発に活動している	ほとんど活動している	全く活動していない	無回答
合計			
57	55	2	0
100.0%	96.5%	3.5%	0.0%
0	0.0%	0.0%	0.0%

【順序変数】Q17 夜間睡眠の様子				
熟睡	やや浅い	あまり眠れていない	わからない	無回答
合計				
57	36	15	5	1
100.0%	63.2%	26.3%	8.8%	1.8%
0	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%

【順序変数】Q18 活動時間の睡眠				
日中は活動的である	日中は時々寝ている	日中はほとんど寝ている	わからない	無回答
合計				
57	41	16	0	0
100.0%	71.9%	28.1%	0.0%	0.0%
0	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%

【順序変数】Q19 就業中の開口状況			
基本的に基本的な開口状況	基本的な開口状況	わからない	無回答
合計			
57	19	28	10
100.0%	33.3%	49.1%	17.5%
0	0.0%	0.0%	0.0%

【順序変数】 Q20④ 喫煙状況			
合計	喫煙していない	現在喫煙している	過去に喫煙していた
57	41	0	16
100.0%	71.9%	0.0%	28.1%
			わかからない
			無回答
			0
			0.0%

MNA-A 食事量の变化			
合計	著しい食事量の減少	中等度の食事量の減少	食事量の減少が少しなし
57	0	2	55
100.0%	0.0%	3.5%	96.5%
			無回答
			0
			0.0%

MNA-B 体重の変化			
合計	3kg以上の減少	1~3kgの減少	1kg未満
57	2	0	9
100.0%	3.5%	0.0%	15.8%
			46
			80.7%
			0
			0.0%

MNA-C 自力歩行の程度			
合計	家たきりまわり	ベントや車椅子を離れて外出できるが、歩行を常時使用する	自由に歩行して外出できる
57	0	0	57
100.0%	0.0%	0.0%	100.0%
			無回答
			0
			0.0%

MNA-D 精神的ストレスや急性疾患の経験			
合計	はい	いいえ	無回答
57	9	48	0
100.0%	15.8%	84.2%	0.0%

MNA-E 神経・精神的問題の有無			
合計	強度認知症またはうつ状態	中程度の認知症	軽度の認知症
57	0	0	57
100.0%	0.0%	0.0%	100.0%
			無回答
			0
			0.0%

MNA-F BMI			
合計	BMIが19未満	BMIが19以上、21未満	BMIが21以上、23未満
57	10	10	8
100.0%	17.5%	17.5%	14.0%
			29
			50.9%
			0
			0.0%

MNA-G 自立した生活			
合計	はい	いいえ	無回答
16	15	1	0
100.0%	93.8%	6.3%	0.0%
			41

MNA-H 1日に3種類以上の処方薬を服用			
合計	はい	いいえ	無回答
16	10	6	0
100.0%	62.5%	37.5%	0.0%
			41

MNA-I 押して痛い所、皮膚潰瘍がある			
合計	はい	いいえ	無回答
16	3	13	0
100.0%	18.8%	81.3%	0.0%
			41

MNA-J 1日の食事回数			
合計	1回	2回	3回
16	0	0	16
100.0%	0.0%	0.0%	100.0%
			無回答
			0
			0.0%

MNA-K たんぱく質の摂取			
合計	はい、0~1つ	はい、2つ	はい、3つ
16	0	5	11
100.0%	0.0%	31.3%	68.8%
			無回答
			0
			0.0%

MNA-L 果物・野菜の摂取			
合計	はい	いいえ	無回答
16	0	16	0
100.0%	0.0%	100.0%	0.0%
			41

MNA-M 1日の水分量			
合計	コップ3杯未満	3杯以上5杯未満	5杯以上
16	1	2	13
100.0%	6.3%	12.5%	81.3%
			無回答
			0
			0.0%

MNA-N 食事の状況			
合計	介護なしで は食事不可 能	多少困難で 問題なく自 力で食事可 能	無回答 非該当
100.0%	16 0.0%	0 0.0%	15 100.0%
41	0	15	0

MNA-O 栄養状態の自己評価			
合計	自分は低栄養 だとと思う	わからない 問題ないと 思う	無回答 非該当
100.0%	16 6.3%	0 0.0%	15 93.8%
41	16	0	0

MNA-P 同年齢の人と比べての自分の健康状態			
合計	良くない わからない	わからない 同じ	良い 無回答 非該当
100.0%	16 18.8%	2 6.3%	1 37.5%
41	16	2	1

MNA-Q 上腕の中央の周囲長			
合計	21cm未満	21cm以上、 22cm未満	無回答 非該当
100.0%	16 12.5%	2 31.3%	5 56.3%
41	16	2	5

MNA-R ふくらはぎの周囲長			
合計	31cm未満	31cm以上 無回答	無回答 非該当
100.0%	16 43.8%	7 56.3%	0 0.0%
41	16	7	0

【順序変数】MNA-低栄養状態指標スコア			
合計	低栄養のお それあり	低栄養 無回答	無回答 非該当
100.0%	16 37.5%	6 6.3%	1 56.3%
41	16	6	1

【名義変数】Q25 咬合接触:左側小臼歯部			
合計	あり	なし	診査不可能 無回答
100.0%	57 61.4%	35 38.6%	22 0.0%
0	57	35	22

【名義変数】Q26 咬合接触:左側大臼歯部			
合計	あり	なし	診査不可能 無回答
100.0%	57 43.9%	25 56.1%	32 0.0%
0	57	25	32

【名義変数】Q27 咬合接触:右側小臼歯部			
合計	あり	なし	診査不可能 無回答
100.0%	57 66.7%	38 33.3%	19 0.0%
0	57	38	19

【名義変数】Q28 咬合接触:右側大臼歯部			
合計	あり	なし	診査不可能 無回答
100.0%	57 56.1%	32 43.9%	25 0.0%
0	57	32	25

【名義変数】Q29 咬合接触:前歯部			
合計	あり	なし	診査不可能 無回答
100.0%	57 73.7%	42 26.3%	15 0.0%
0	57	42	15

【順序変数】Q31 口腔清掃状態			
合計	ブラッシングが まったくな い	ブラッシングが 認められ る	少量のプラ ークが 度々付着し ている
100.0%	57 28.1%	16 63.2%	36 7.0%
0	57	16	36

【名義変数】Q32① 義歯の必要性			
合計	なし	部分床義歯 が必要	全部床義歯 が必要 無回答
100.0%	57 40.4%	23 57.9%	33 8.8%
0	57	23	33

【名義変数】Q32② 部分床義歯が必要な部位			
合計	上顎	下顎	無回答 非該当
100.0%	34 82.4%	28 70.6%	0 0.0%
23	34	28	0