

1) 属性

対象者は全て女性で、20代が3人、30代が10人、40代が8人、50代が2人、不明が1人であった。年代の摂食リハに対する興味の有無を表1に示す。摂食リハに関する興味があると10人（41%）が回答した。

表1. 回答者の年代と摂食リハに対する興味の有無

興味	20代	30代	40代	50代	未記入	計
あり	2	3	4	1	0	10
なし	1	6	4	1	0	12
未記入	0	1	0	0	1	2

2) 知識

全項目について、「説明できる」、「知っている」と答えた回答者を“知っている”と回答した者としてその回答率を表2に示した。

1. 生理機能

生理機能について、“知っている”と回答した者の割合が80%以上の項目は、摂食が100%、嚥下が96%、咀嚼が86%であった。

2. 身体の危険性

身体の危険性について多くが“知っている”と回答した項目は、むせ、誤嚥、窒息、拒食および偏食が100%、誤嚥性肺炎と過敏が88%であった。“知っている”との回答率が半数以下の低い項目は不顕性誤嚥が17%、逆嚥下が29%、過開口が42%であった。

3. 解剖

解剖について“知っている”と80%以上が回答した項目は、口蓋、気管、喉頭および咽頭が100%、口蓋籬壁が83%であった。“知っている”との回答が半数以下の項目は喉頭隆起が21%、喉頭蓋が20%であった。

4. 介助・訓練法

介助・訓練法について“知っている”と80%以上が回答した項目は、口腔ケアが92%のみであった。半数以下が“知っている”と回答した項目はガムラビング0%、脱感作が17%、間接訓練および直接訓練は29%であっ

た。

5. 食形態・調理法

食形態・調理法について“知っている”と回答した者は、流動食、ペースト食および刻み食が100%、トロミが92%、軟食が88%であった。一方、嚥下補助食品が34%、増粘剤が46%と“知っている”との回答率が低かった。初期食、中期食、後期食については歯科医師と歯科衛生士に比べて知っていた。

6. 診査・診断法

診査診断法については超音波が100%、VE（内視鏡）が58%で“知っている”という回答が高かったが、それ以外の項目全てが50%以下の回答率であった。

7. 介護保険

介護保険について“知っている”と80%以上が回答した項目は、介護保険が96%、要介護が92%、要支援が83%であった。回答率が半数以下の項目として特定高齢者施策が39%、予防給付が42%、通所系サービスが46%であった。

8. 統計学的検討

生理機能、身体の危険性、介助・訓練法、食形態・調理法、解剖、診査・診断法および介護保険の7項目間について統計学的処理を行ったところ、『生理機能』は『身体の危険性』、『介助・訓練法』、『診査・診断法』および『介護保険』に比較して、『身体の危険性』は『生理機能』、『食形態・調理法』と『診査・診断法』以外の項目に対して知識が有意に高かった ($p < 0.05$)。『介助・訓練法』は『介護保険』以外の項目に比較して有意に知識が低かった ($p < 0.05$)。

職種間の解析では、『食形態・調理法』以外の項目で歯科医師と比較して、『食形態・調理法』と『介護保険』の以外の項目で歯科衛生士に比較して知識は有意に低かった ($p < 0.05$)。

表2. 各項目を“知っている”と回答した割合

%

生理機能		身体の危険性		解剖		介助・訓練法	
経管栄養	64	胃食道逆流現象	67	舌尖	71	間接訓練	29
原始反射	33	むせ	100	舌骨	58	直接訓練	29
嚥下	96	誤嚥	100	□蓋	100	脱感作	17
乳児嚥下	50	誤嚥性肺炎	88	軟□蓋	71	ガムラビング	0
成人嚥下	64	不顕性誤嚥	17	□蓋垂	58	顎介助	50
捕食	54	逆嚥下	28	□蓋雑壁	83	□唇介助	50
押しつぶし	71	窒息	100	食道入口部	50	□唇訓練	54
食塊形成	33	過開□	42	気管	100	舌訓練	75
咀嚼	86	拒食	100	喉頭	100	頬訓練	3
前歯咬断	38	偏食	100	喉頭隆起	21	咀嚼訓練	75
摂食	100	過敏	88	咽頭	100	□腔ケア	92
				喉頭蓋	20		
食形態・調理法		診査・診断法		介護保険			
流動食	100	頸部聴診法	13	介護保険	96		
ペースト食	100	RSST	17	介護予防	79		
軟食	88	鼻息鏡	13	予防給付	42		
トロミ	92	VF(嚥下造影)	17	特定高齢者	75		
増粘剤	46	VE(内視鏡)	58	要支援	83		
刻み食	100	超音波エコー	100	要介護	92		
再調理	74	筋電図	46	一般高齢者施策	58		
押しつぶし食	79	パルスター	13	特定高齢者施策	39		
嚥下補助食品	34	オキシメーター	13	通所系サービス	46		
初期食	54	水飲みテスト	26	地域支援事業	58		
中期食	50	改訂水飲みテスト	8	□腔機能向上	71		
後期食	54	フードテスト	21	地域包括支援センター	50		

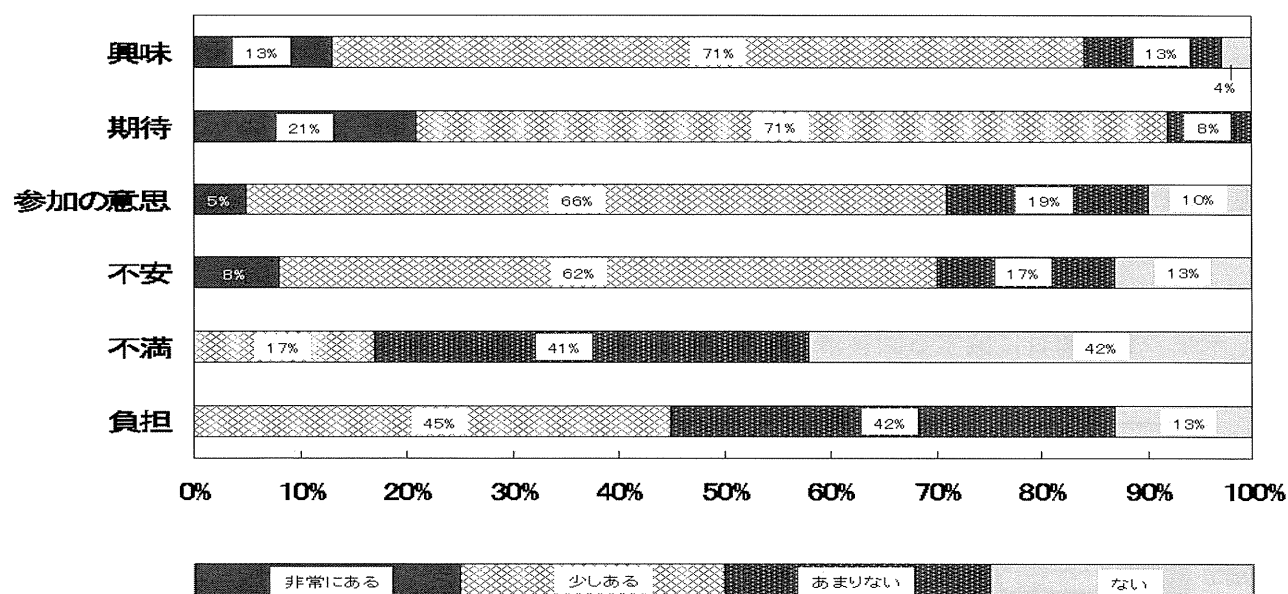


図1 本事業に対する意識

3) 意識

1. 本事業に関する意識

本事業に関する意識の結果を図1に示した。摂食リハおよび本事業に関して各項目の回答において「非常にある」、「少しある」を“あ

る”とすると、興味があるとの回答は84%、期待があるのは92%、参加の意思があるのは71%に認められ、期待の割合は歯科医師と歯科衛生士に比較して高かった。一方、不安が70%、負担が45%と回答した。

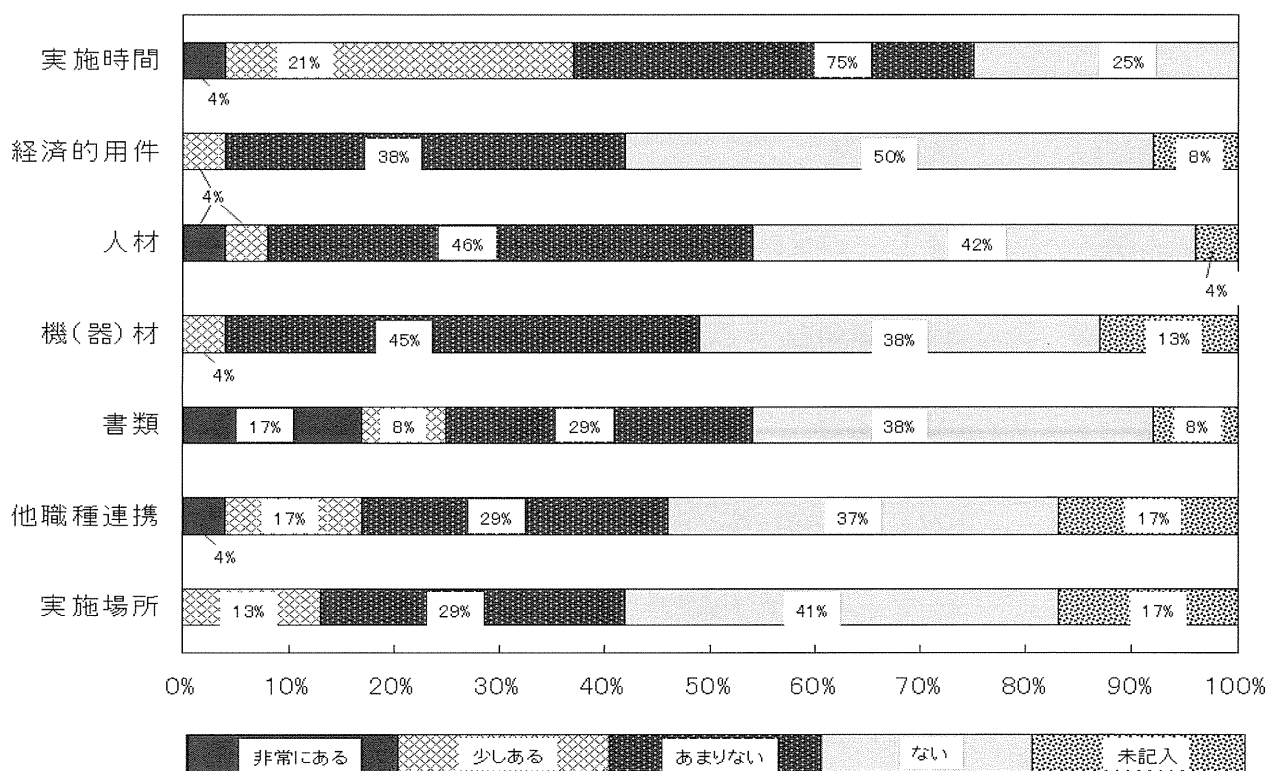


図2. 本事業に対して困っている内容

本事業に対して困っている内容について図2に示した。半数以上で困っている内容はなかったが、37%がその実施時間、25%が書類について困ると回答した。

4) 態度

過去において、食事に関する相談経験ありが25%、研修会受講経験ありは17%であった。摂食リハの仕事に対する積極性について過去、現在、未来の質問項目に関する回答結果を図3

に示した。

摂食リハの仕事に関して非常に積極的および少し積極的に行いたいという合計の回答率が過去で21%、現在では17%で歯科衛生士よりその割合は高かったのに対し、未来において29%と著しい増加を認めず、将来における積極性を認めるとはいえなかった。未来の態度については歯科医師に対して有意に低い積極性であった ($p<0.05$)。

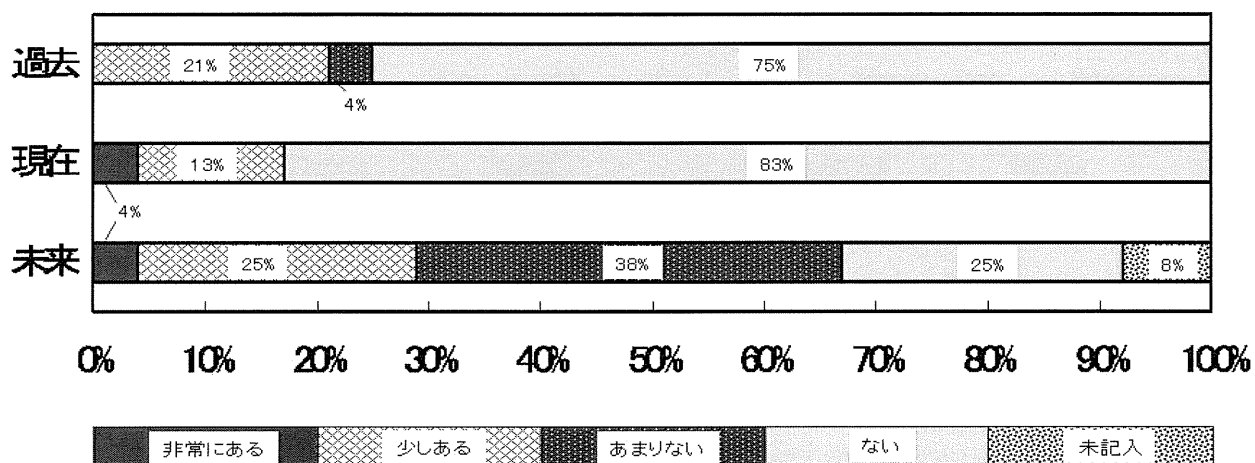


図3. 摂食リハに対する態度

D. 考察

知識は歯科医師や歯科衛生士に比較して回答率が低いものが多かった。一方で、身体の危険性や食形態の項目では、歯科医師や歯科衛生士よりも知っているという回答率が高い内容もあった。本項目は、育児や介護などの内容であり、過去の経験にから得られた知識という可能性が考えられた。歯科助手や受付が歯科の専門的な知識を習得していないことは当然であるが本事業利用者は、高齢者であり、歯科医療職よりも歯科助手や受付を身近なスタッフとして認識し、コミュニケーションを望む可能性がある。従って、本研究対象者が知識不足により利用者に対して誤った情報提供をする可能性も否定ができないため、基礎的な知識を習得してもらうことは必要であると考えられた。

摂食リハの仕事は過去および現在、積極的に行っているとの回答は各 25%、17%であった。また、41%が摂食リハに興味があると回答した。本事業に興味は 87%、期待が 92%、参加の意思が 71%と歯科衛生士や歯科医師に比べて本事業への高い積極性を認めたが、70%が不安を感じていた。顕著に困っている内容はないものの、実施時間について約 40%、書類に対して 25%の者が困るとしていた。本事業は、歯科衛生士や歯科医師と一対一で行う内容が多く、歯科医療スタッフの拘束時間などから考えると通常の診療所時間で対応するのは困難であり、昼休みの実施などが歯科医師会の中で検討されていた。そのような背景から、受付や歯科助手は勤務時間の変更や時間的制約に対して不安を感じているのではないかと推察できた。また、診療時間に行う場合では、実施者による書類記載などが時間的に困難なことが考えられ、歯科医療職以外のスタッフが書類作成を行う可能性があり、書類に不安を感じているのではないかと推測した。摂食リハの仕事に対する過去、現在、未来の積極的な態度について回答率には変化がなかった。未来の態度においては歯科医師と比較して有意に低く、円滑な本事業実施においては障壁となることが考えられた。

歯科助手および受付は、本事業利用者に対し実際の指導を行わない。しかし、利用者にとって、実施場所に勤務する者は相談できる相手であり、特に利用者にとって歯科助手や受付は身近な存在である。事業継続および利用者の満足を得るためには、本スタッフと協力しながらチームとして連携することが不可欠で重要な役割を果たすと推測され、本スタッフの事業への理解や積極性が必要である。そのためにはスタッフの困っていることを解消するべきであり、実施時間確保や書類などの環境整備を検討するべきである。介護予防事業は生活支援ではあるが、実際の対応法や指導内容は摂食リハなどの医学的な知識に基づいており、専門的教育を受けていない歯科助手や受付が専門用語の多用されている参考書物を理解するには困難な場合が予想される。興味を示している者の割合も高いことから、円滑な事業実施においては理解しやすい言葉を使用した書類やマニュアル作成、教育継続が必要だと考えられた。

E. 結論

本調査結果から某地区歯科医師会会員歯科診療所に勤務する歯科助手と受付の摂食リハおよび本事業に関する知識・意識・態度についての現状が理解できた。本事業実施者は歯科医師および歯科衛生士、身近な相談者が歯科助手、受付となることが考えられ、円滑な事業実施においては歯科助手や受付の協力が必要となる。従って、これらの職種が利用しやすい書類やマニュアルなどの環境を整備し、意識を共有していくことが重要になると考えられた。

F. 参考文献

- 1) 遠藤眞美、野本たかと、妻鹿純一、柿木保明：口腔機能向上事業開始前の某歯科医師会における摂食・嚥下リハビリテーションに関する調査、平成 21 年度厚労省・厚労科学研究費補助金長寿科学総合研究事業（H19-長寿-009）「唾液を指標とした口腔機能向上プログラム作成」. 93-109, 2010.

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

急性期病院入院患者の口腔内唾液分布と舌粘膜表面粗さの関連性について

研究分担者 上森 尚子（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 久保田有香（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 口腔保健学科摂食嚥下支援学講座
同 歯学科摂食機能リハビリテーション学分野）

研究要旨

舌は咀嚼、嚥下、構音、味覚など多岐にわたる機能を有しており、それらの機能を遂行する重要な器官であるが、加齢変化のみられる高齢者や唾液分泌減少を伴うシェーグレン症候群罹患患者の舌乳頭においては萎縮傾向がみられると報告されている。舌乳頭萎縮と口腔乾燥の間に何らかの関連性があると考え、今回、急性期病院に入院している高齢者を対象に口腔内唾液分布と舌粘膜状態の関連性を明らかにすることを目的として実態調査を行った。

調査方法は、年齢、性別の他に口腔内唾液分布の調査項目として吐唾法、唾液湿潤度検査を行った。舌粘膜の実態調査として舌乳頭の状態評価を目的に舌尖部中央の粘膜面の印象採得を行い、印象面の表面粗さ Ra を測定した。

Spearman の順位相関係数を用いて統計学的分析を行った結果、舌下唾液湿潤度検査値と Ra 間には統計学的に有意な相関がみられた。これは、安静時の口腔内唾液分布が大きいほど舌乳頭が大きいことを示している。しかしながら、調査途中であるため対象者数が十分でないことと対象者の基礎疾患、服用薬などの影響で数値のばらつきが大きいことも否定できないため、今後は引き続き調査を重ねて対象者数を増やすことと、対象者の基礎疾患や服用薬などの調査も含めて検討していく必要があると思われる。

A. 研究の目的

舌は咀嚼、嚥下、構音、味覚など多岐にわたる機能を有しており、それらの機能を遂行する重要な器官であるが、加齢変化により舌乳頭が萎縮傾向を示すという報告¹⁾がある。また、顕著な唾液分泌量減少を伴うシェーグレン症候群患者では舌乳頭萎縮が多く見られるとも言われている^{2,3)}。シェーグレン症候群に罹患していない高齢者においても唾液分泌量減少が多く見られ、舌乳頭萎縮傾向も増加していることから口腔内唾液分布と舌乳頭萎縮に関連性があると予想される。

そこで、本研究では急性期病院入院患者のうち同意の得られた高齢者を対象に口腔内唾液

分布と舌粘膜状態の関連性を明らかにすることを目的として実態調査を行ったので報告する。

B. 研究対象および方法

1) 対象

2011年3月から2012年3月までの間に某急性期病院に入院した高齢者患者のうち、本調査の趣旨を理解され、同意された方のみを対象とした。

2) 方法

調査項目は年齢、性別、吐唾法、唾液湿潤度検査、舌尖部の表面粗さとした。吐唾法は5分間の安静時唾液分泌量とし、1分あたり

の分泌量を測定値とした。唾液湿潤度検査は唾液湿潤度検査紙(キシウエット)を舌尖から10mmの舌背部および舌下小丘部の粘膜面に10秒間、垂直に保持して行った。さらに、舌尖部舌乳頭の状態の評価法として舌尖部中央の粘膜面の印象採得を行い、印象面の表面粗さRaを測定した。過去の研究の、舌乳頭萎縮度を客観的に評価する手法として舌粘膜の印象を採取し、その印象面の凹凸度を表面粗さ測定器で計測して数値に表す方法⁴⁾を本研究にも採用した。独自にプラスチックフレームを作製し(図1)、舌尖部をフレームで保持し、モリタ社製のシリコンラバー印象材genieを用いて印象採得を行った(図2)。表面粗さの測定には表面粗さ測定器「フォームコーダEF-12H」(小坂研究所)を用いた。

3) 統計学的分析

得られたRa値と口腔内唾液分布の指標となる吐唾法、唾液湿潤度検査の関連性についてSpearmanの順位相関係数を用いて統計学的分析を行った。

C. 研究結果

1) 対象者

対象者は、男性4名女性10名の計14名であった。平均年齢は75.0±8.2歳であった。

2) 吐唾法と舌粘膜表面粗さ

吐唾法測定値の平均値は0.22±0.18ml/min(range 0.002-0.72)であった。一方、舌尖部舌粘膜Raの平均値は67.2±18.4μm(range 40.2-107.3μm)であった。吐唾法とRaについて統計学的分析を行ったところ、相関はみられなかった(図3)。

3) 唾液湿潤度検査と舌粘膜表面粗さ

舌上唾液湿潤度検査値(以下、舌上キシウエット値)の平均値は2.1±1.5mm(range 0.2-5.0mm)、舌下唾液湿潤度検査値(以下、舌下キシウエット値)の平均値は3.6±3.7mm(range 0.1-12.0mm)であった。唾液湿潤度検査結果とRaについて統計学的分

析を行ったところ、舌上キシウエット値とRaとの間に相関はみられなかったが(図4)、舌下キシウエット値とRaの間には相関関係を認めた($p<0.05$)(図5)。

D. 考察

舌尖部舌粘膜Raの平均値は67.2±18.4μm(range 40.2-107.3μm)であった。今までの研究結果では、高齢者の舌尖部舌粘膜の表面粗さの平均値において萎縮傾向にある者は42.2±9.6μm、正常に近い者は73.9±11.6μm、浮腫傾向にある者は94.1±13.8μmであることから⁴⁾、今回の対象者の舌乳頭の大きさにはばらつきがあると思われた。また、吐唾法測定値や唾液湿潤度検査値もrangeの幅が大きく、ばらつきが認められた。

今回、舌尖部舌粘膜の表面粗さと口腔内唾液分布の指標となる吐唾法、唾液湿潤度検査の相関について検討した結果、舌下キシウエット値とRaとの間に相関関係を認めた。これは、安静時の舌下部の唾液貯留が大きいほど舌乳頭が大きい傾向にあることを示しているが、この関連性については今後更なる検討が必要と思われた。

一方、吐唾法とRa、舌上キシウエット値とRa間には統計学的に有意な相関は認められなかった。本調査の対象者では唾液を無理に吐きだそうとする行動が多々見られたため、安静時唾液ではなく刺激時唾液の測定結果となっている可能性が要因として考えられる。今後、引き続き調査を行っていく上で吐唾法に代わる安静時唾液量の指標となる測定法の検討も必要と思われた。また、調査途中であるため対象者数が十分でないこと、対象者の基礎疾患、服用薬などの影響も要因として考えられるため、今後更なる検討が課題として挙げられる。

E. 結論

急性期病院に入院中の高齢者14名における口腔内唾液分布と舌粘膜状態の関連性について実態調査を行った。その結果、数値のばら

つきが大きく、対象者の基礎疾患や服用薬等の影響、対象者数の少ないことが考えられるため、今後更なる調査・検討が必要と思われた。

F. 参考文献

- 1) 川口肇子：高齢者における舌尖部の構造変化について．耳鼻臨床 89：2；249～262,1996
- 2) Maeda M. Dermoscopic patterns of the filiform papillae of the tongue in patients with Sjögren syndrome：Journal of Dermatology;2:96-102: 2006
- 3) 前田 學：ビデオスコープを用いた検討：舌表面構造と皮膚疾患、特にシェーグレン症候群を中心に．日東医誌 Kampo Med vol.54 No.3, 2003
- 4) Uemori N, Kakinoki Y *et al.* New method for determining surface roughness of tongue: Gerodontology ; doi :10.1111/j.1741-2358. 2011. 00509.x

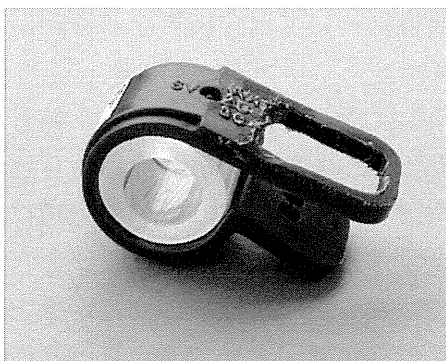


図 1. 舌粘膜印象用に作成したトレー

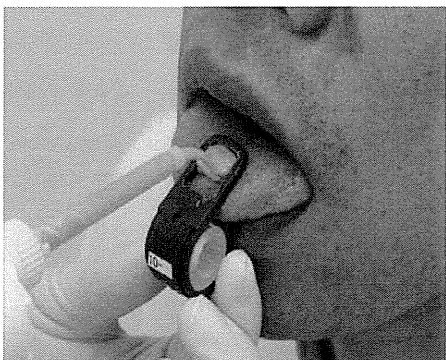


図 2. 舌粘膜印象採得

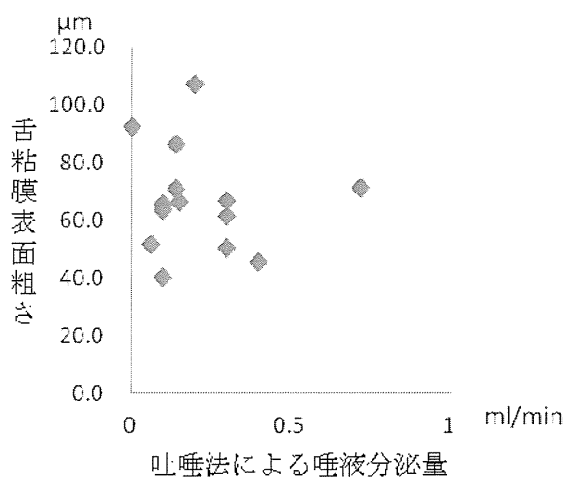


図 3. 吐唾法と舌粘膜表面粗さ

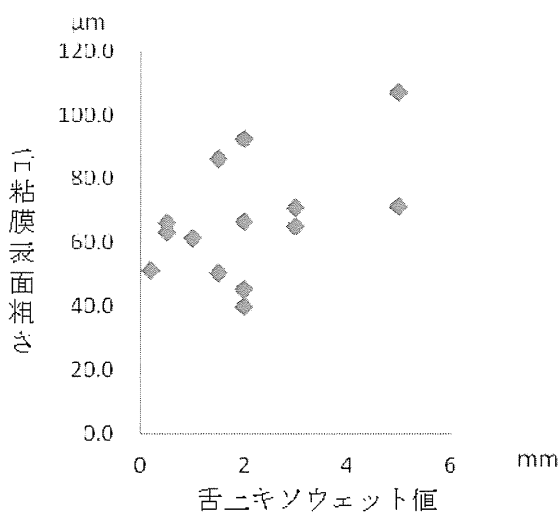


図 4. 舌上キソウェット値と舌粘膜表面粗さ

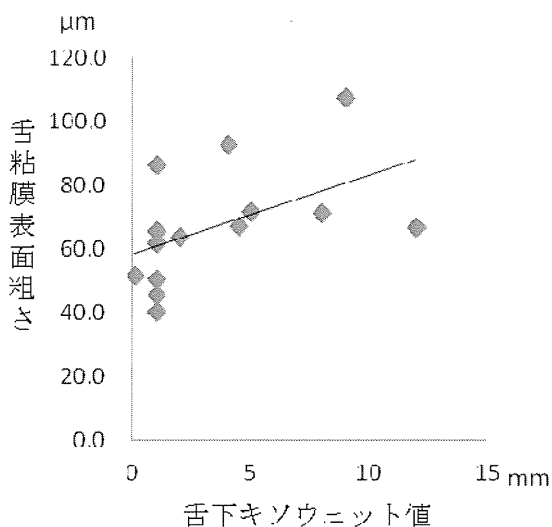


図 5. 舌下キソウェット値と舌粘膜表面粗さ
 $r=0.65$ ($p<0.02$)

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

要介護高齢者における機能的口腔ケアと血漿中活性型グレリン値の関連

研究協力者 木村 貴之（九州歯科大学摂食機能リハビリテーション学分野）
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）
研究代表者 柿木 保明（九州歯科大学 口腔保健学科摂食嚥下支援学講座
同 歯学科摂食機能リハビリテーション学分野）

研究要旨

要介護高齢者の増加に伴い、非経口摂取の高齢者も増加していると考えられるが、非経口摂取の高齢者では、咀嚼や嚥下に関与する筋群の廃用性萎縮が生じやすく、機能面を考慮した口腔ケアが重要であるとされている。そこで、口腔感覚が自律神経を介して消化管運動を誘発し、また消化管運動を支配する自律神経系がペプチドホルモンであるグレリン分泌を調節すると報告されていることなどから、機能的口腔ケアによるグレリン動態の改善について検討した。

非経口摂取の入院中要介護高齢者 6 名（男性 2 名、女性 4 名、平均年齢 82 歳）に対して機能的口腔ケアを 1 カ月間実施し、血漿中活性型グレリン濃度（以下、グレリン）との関連性を調査した。

機能的口腔ケア実施前において、グレリン濃度は、朝食後、昼食直前、昼食後の順に 15.6 ± 10.0 fmol/ml、 17.3 ± 9.2 fmol/ml、 16.7 ± 10.4 fmol/ml であり、変化の少ない平坦な分泌リズムであった。このことから、朝の経管栄養剤注入後、空腹感が抑制され、食欲が十分に亢進していない状態で昼の栄養剤注入が行われており、消化吸収に問題があった可能性が推察された。実施後では 12.6 ± 6.6 fmol/ml、 27.9 ± 20.4 fmol/ml、 14.9 ± 7.4 fmol/ml となり、有意な食前の濃度上昇 ($p < 0.05$)・食後の濃度下降 ($p < 0.05$) がともに見られ、より生理的なグレリン分泌リズムが出現したと考えられた。

これらの結果より、機能的口腔ケアは要介護高齢者のグレリン分泌リズムを改善する可能性が示唆された。

A. 研究の目的

近年、口腔ケアによる口腔の廃用性筋萎縮に対する専門的支援が重要とされ、口腔清掃などの器質的口腔ケアに加え、日常生活の維持・向上を目的に歯科医療従事者が要介護高齢者に関わるようになってきた。さらに、要介護高齢者の増加と共に胃瘻や経鼻経管栄養などの非経口摂取者が今後さらに増加すると考えられる。従って非経口摂取の要介護高齢者に対して口腔ケアを実施する機会が増加することが予

想される。非経口摂取者では、胃を含む消化管粘膜の萎縮が生じると考えられ、正常な消化管機能となっていないことが推察される。機能的口腔ケア実施による口腔粘膜刺激によって、自律神経を介して胃の運動や胃液分泌が促されることがわかっている。また、機能的口腔ケアによって唾液分泌が増加し、その唾液中の亜硝酸塩が胃内環境で一酸化窒素となり、胃粘膜の血流や厚みを改善するとの報告がある。

近年、1999 年に発見された胃粘膜内分泌細胞

で産生されるペプチドホルモンであるグレリンが、老年医学やリハビリテーションの分野においてその生理作用が期待されている。本ホルモンは、成長ホルモン分泌や摂食などに機能するホルモンであり、胃粘膜萎縮を伴う非経口摂取者ではその分泌リズムに異常が出ると考えられている。したがって、機能的口腔ケアによって胃の運動促進、胃粘膜改善を図ることにより正常なグレリン分泌を促すと考えることができる。

そこで今回、機能的口腔ケアとグレリン分泌動態の変化との関連性について着目し、非経口摂取の入院中要介護高齢者に対する機能的口腔ケアによる口腔状態や栄養学的指標の変化と血漿中活性型グレリン（以下、グレリン）濃度の変化について調査した。

B. 研究対象および方法

1) 対象

対象は、介護病棟入院中の要介護高齢者のうち、脳血管障害発症後 3 カ月以上経過し、担当医から許可が得られた非経口摂取の 6 人（男性 2 人、女性 4 人）とした。対象者の年齢は 74-93 歳で、平均年齢 82.0 歳であった。対象者の要介護度は、5 度が 4 人、4 度が 2 人であった。栄養摂取方法は、胃瘻 5 人、経鼻経管 1 人であった(表 1)。

本研究は九州歯科大学倫理委員会による承認（承認番号 11-8）後、対象者またはその家族に対し本研究の目的と実験方法を十分に説明し、同意を得たうえで実施した。

2) 方法

SAKODA 式口腔ケアアセスメントを改良した口腔ケアアセスメント票（以下、口腔ケアアセスメント票）および栄養状態に関する全身状態の検査項目値の抽出を行った。その 3 日後より、以下に示す方法および期間で機能的口腔ケア実施し、口腔ケア実施開始から 1 カ月終了後に再度、同項目の評価を行い、同時期にグレリン濃度測定を行った。

口腔ケアアセスメント票を用いて歯科医師、

歯科衛生士、医師によって評価を行った。

1. 口腔ケアアセスメント

口腔ケアアセスメント値は、口腔状態の 17 項目および表情・会話の 9 項目の合計点数とした。合計点数が高いものが良い状態を示す。

(1) 口腔状態の項目

口腔状態の項目の評価は、舌苔、舌の乾燥、口唇・粘膜の乾燥、口唇・粘膜の腫脹、歯肉の色調、歯肉の乾燥、歯肉出血、口角炎、う蝕、口臭、清潔状態、唾液湿潤度、発声、明瞭な構音、嚥下、むせ、舌の動きの 17 項目として各評価項目の合計点数を口腔状態の項目値とした。「良好な場合を 2 点、やや不良な場合を 1 点、不良な場合を 0 点」とし、0~34 点で評価した。ただし、唾液湿潤度は「<3mm または>5mm : 0 点、3~5mm : 2 点」とした。

(2) 表情・会話の項目

表情・会話の項目の評価は、笑顔が出る、生活にリズムがある、気分が安定している、人との交流を好む、言葉数が増える、会話ができる、悲しい表情が出る、恐怖の表情が出る、嫌悪の表情が出る、の 9 項目として各評価項目の合計点数を表情・会話の項目値とした。「ある場合は 2 点、時々の場合は 1 点、無い場合は 0 点」として、0~18 点で評価した。ただし、悲しい表情が出る、恐怖の表情が出る、嫌悪の表情が出る、の 3 項目については、「ある場合を 0 点、時々の場合を 1 点、無い場合を 2 点」とした。

2. 全身の栄養状態

口腔ケア開始前の 1 カ月以内、口腔ケア実施 1 カ月経過後に全身の栄養状態評価として BMI および血中アルブミン値を診療録より抽出した。

3. 機能的口腔ケア方法

機能的口腔ケアは、歯科医師指導の下、1 名の歯科衛生士が原則として週 2 回、1 カ月間行った。本対象施設では、本研究前から病棟の看護師・介護士によるガーゼを用いた清

拭や歯ブラシを用いたブラッシングなどの器質的口腔ケアのみが1日1回約5分日常的に行われていたため、本研究では日常的口腔ケア方法の頻度・内容変更は行わず、保湿剤使用によるスポンジブラシでの粘膜清掃、舌・頬・口唇などの筋機能訓練などの機能的口腔ケアを追加実施した。実施時間は各人の経管栄養剤注入中および終了1時間後を除き、1人に対して約20分ずつ行った。

4. グレリン測定

(1) 採血方法

対象者に機能的口腔ケア実施3日前（以下、実施前）および口腔ケア実施1カ月後の3日以内（以下、実施後）を採血日とした。

採血回数は計3回で、時間は午前5時からの朝の経管栄養剤注入が終了してから1時間後、午前11時からの昼の経管栄養剤注入直前ならびに注入終了後から1時間後とした。

採血は、EDTA-2Na入り採血管を用いて、各人2ccとした。

(2) 測定方法

EDTA-2Na入り採血管に採集された血液を、転倒混和後に氷中保存した。敏速にアプロチニン500KIU/mlを添加し、2000g×10分間の遠心分離し、得られた血漿に10%volの1N HClを加えた。その後、測定まで-20°Cにて凍結保存した。

Active-Ghrelin ELISA kit（三菱化学メディエンス）を用いて、グレリン濃度を通法に従い測定した。

5) 解析方法

統計学的検討には Wilcoxon の符号順位和検定、Spearman の順位相関係数を用いた。有意水準は5%とした。

食前の濃度上昇量は[昼食直前の濃度－朝食後の濃度] (fmol/ml)、食後の濃度下降量は[昼食直前の濃度－昼食後の濃度] (fmol/ml) として変化量を求めた。

C. 研究結果

1) 口腔ケアアセスメントおよび全身の栄養状態

1. 口腔ケアアセスメント値

対象者各人における口腔ケアアセスメント値は実施前、実施後の順に 20.6 ± 4.0 （平均±標準偏差）点、 26.8 ± 4.0 点であり、有意 ($p < 0.05$) に改善が認められた。

(1) 口腔状態の項目

実施前後における口腔状態の項目値の変化は、それぞれ 15.0 ± 2.8 点、 18.6 ± 4.3 点であり、有意 ($p < 0.05$) に改善が認められた。

(2) 表情・会話の項目

実施前後における表情・会話の項目値の変化は、それぞれ 5.6 ± 4.0 点、 8.2 ± 2.6 点で、実施前後で比較すると有意 ($p < 0.05$) に良好な状態となっていた。

2. 全身の栄養状態

全身の栄養状態の実施前後の変化を表2に示す。BMIは実施前、実施後の順に $19.7 \pm 4.8 \text{kg/m}^2$ 、 $19.7 \pm 4.8 \text{kg/m}^2$ と変化はなかった。実施前後とも、やせすぎとされる 18.5kg/m^2 未満は3人であった。同様に、アルブミン値は $3.0 \pm 0.4 \text{g/dl}$ 、 $3.1 \pm 0.4 \text{g/dl}$ であり変化は認められなかった。5人が低栄養有リスク者とされる 3.5g/dl 未満であった。

2) グレリン濃度

1. 実施前

実施前の平均グレリン濃度変化を図1に示した。朝食後、昼食直前、昼食後の順に $15.6 \pm 10.0 \text{fmol/ml}$ 、 $17.3 \pm 9.2 \text{fmol/ml}$ 、 $16.7 \pm 10.4 \text{fmol/ml}$ で、実施前の食前の平均グレリン濃度上昇量は $1.7 \pm 3.0 \text{fmol/ml}$ 、食後の平均濃度下降量は $0.7 \pm 3.2 \text{fmol/ml}$ であった。実施前の朝食後－昼食直前間、昼食直前－昼食後間、朝食後と昼食後におけるグレリン濃度には有意差はなかった。

2. 実施後

実施後のグレリン濃度変化を図2に示した。朝食後、昼食直前、昼食後の順に $12.6 \pm$

6.6fmol/ml、 27.9 ± 20.4 fmol/ml、 14.9 ± 7.4 fmol/ml であり、実施後の食前の平均濃度上昇量は 15.4 ± 16.3 fmol/ml、食後の平均濃度下降量は 13.0 ± 13.9 fmol/ml であった。朝食後一昼食直前間および昼食直前一昼食後間における濃度変化ではどちらにも有意差 ($p < 0.05$) が認められた。一方、朝食後一昼食後間の濃度変化では、有意差はなかった。

D. 考察

機能的口腔ケアによる感覚刺激や唾液分泌状態の改善が胃粘膜を改善してグレリン分泌改善につながると考えられ、本研究では、非経口摂取の要介護高齢者に対して機能的口腔ケアを実施し、機能的口腔ケアとグレリン濃度変化について調査した。

口腔ケアアセスメントの全項目の合計、口腔状態および表情・会話の各項目についてそれぞれ実施前後に有意な改善が認められ、本ケアは臨床的に効果があることがわかった。

本調査における実施前後の BMI およびアルブミン値においては、有意な変化は認められなかった。アルブミンの半減期は約 21 日であり、短期的栄養状態の指標としては鋭敏性に欠けると報告されていることから、本研究期間中に変化がみられなかったと考えられた。本調査のような短期的な機能的口腔ケアの評価にはアルブミン値や BMI などは応用できない可能性が推察された。

グレリンは成長ホルモン分泌促進によるタンパク合成促進や食欲亢進作用などの生理作用があるとされている。正常なグレリン動態は食事毎および深夜の計 4 回に濃度上昇と下降を示すパルス上のグレリン分泌リズムがある。グレリン分泌リズムが消失によって体温の日内リズムや血圧などに影響し、自律神経系の恒常性維持を崩すと考えられている。また、食前のグレリン濃度上昇が食欲を亢進させ、食後の濃度下降の欠如が、空腹感の減弱と飽満感につながるとの報告があることから、食事前後のグレリン分泌リズムの存在が食欲を表すと理解され、

摂食開始前の食欲亢進において生理的な役割を担っていることを意味するともいえる。

実施前のグレリン濃度変化では、グレリン分泌リズムの欠如を認めた。本対象者は、口腔粘膜への感覚刺激や咀嚼などの口腔感覚が少なく、自律神経を介したグレリン分泌修飾がなかったことから、グレリン分泌リズムが欠如した可能性が推察された。また、朝の経管栄養剤注入後に空腹感が抑制され、食欲が十分に亢進していない状態で昼の栄養剤注入が行われていたことを示していると推察された。

一方、実施後には昼食直前の濃度が高く、有意な食前の濃度上昇、食後の濃度下降を示すパルス状の濃度変化を認め、グレリン分泌リズムを認めた。本対象者は寝たきり状態で、期間中に活動範囲の広がりや他のリハビリテーションの追加などが無く、機能的口腔ケア実施以外の日常生活に大きな変化はなかった。したがって、本結果は機能的口腔ケア実施が自律神経系を介してグレリン分泌を促し、生理的なグレリン分泌リズムの出現を修飾したのではないかと考えられた。また、グレリンの分泌は、成長ホルモン分泌亢進をし、筋力増加につながるとされていることから、機能的口腔ケアによる筋力増加時の成長ホルモン分泌促進に関与する可能性も推察された。

本研究は短期的な実施であったことから、機能的口腔ケアと全身の栄養状態との関連は認められなかった。しかし、長期的にグレリン分泌リズムが維持されれば、栄養状態の維持、改善につながる可能性が推察されるため、長期間実施後に再検討する必要があると考えられた。

要介護高齢者の日常生活における楽しみの第 1 位は食事であるとの報告がある。要介護高齢者の中には返答が不可能であり、食欲を表現できない者もみられる。グレリン濃度は食欲とも関連していることが報告されていることから、味覚刺激や直接訓練の効果的なりハビリテーション開始時期の決定などの指標としても応用できるのではないかと考えられた。

E. 結論

機能的口腔ケア実施前において、対象者のグレリン濃度変化は小さく、グレリン分泌リズムの欠如が推察された。一方、実施後には、食前のグレリン濃度上昇ならびに食後のグレリン濃度下降を認め、より生理的な分泌リズムに改善することが示された。

F. 文献

1) Cummings DE, Purnell JQ, Frayo RS, Schmidova K, Wisse BE, Weigle DS: A

preprandial rise in plasma ghrelin levels suggests a role in meal initiation in humans. *Diabetes*. 50 : 1714-9, 2001.

2) Di Francesco V, Fantin F, Residori L, Bissoli L, Micciolo R, Zivelonghi A, Zoico E, Omizzolo F, Bosello O, Zamboni M : Effect of age on the dynamics of acylated ghrelin in fasting conditions and in response to a meal. *J. Am. Geriatr. Soc.* 56 : 1369-70, 2008.

表1 対象者一覧

No.	年齢	性別	基礎疾患	要介護度	栄養摂取方法
1	74	男性	脳出血 高血圧	5	胃瘻
2	77	女性	脳出血 高血圧	5	胃瘻
3	85	男性	脳梗塞 狭心症	5	胃瘻
4	93	女性	脳梗塞 高血圧 不整脈	5	胃瘻
5	75	女性	脳出血 高血圧	4	胃瘻
6	88	女性	脳梗塞 高血圧 心房細動	4	経鼻

表2 実施前後の全身状態

No.	BMI (kg/m ²)		アルブミン値 (g/dl)	
	実施前	実施後	実施前	実施後
1	16.7	15.8	3.8	3.7
2	18.2	18.3	3.0	3.3
3	14.6	15.0	2.6	2.6
4	19.5	19.7	2.8	2.9
5	28.6	28.4	2.9	3.2
6	20.6	21.2	2.9	3.1
平均±SD	19.7±4.8	19.7±4.8	3.0±0.4	3.1±0.4

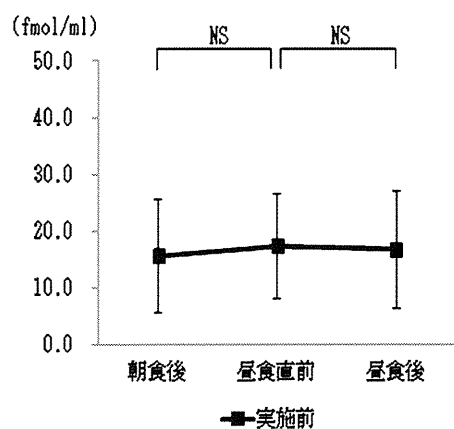


図1

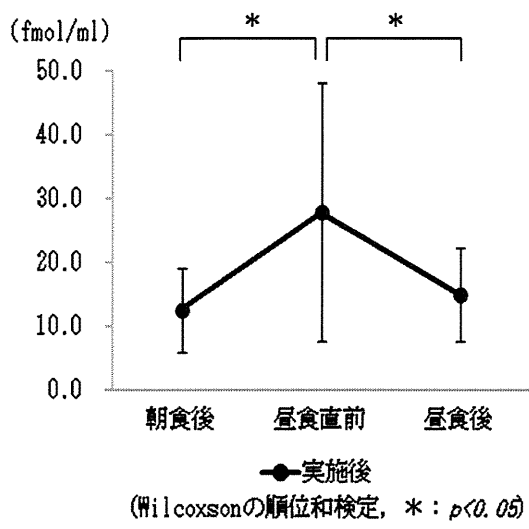


図 2

シェーグレン症候群患者末梢血 B 細胞におけるアダプター分子 Act1 の発現異常

研究分担者 柏崎 晴彦（北海道大学 大学院歯学研究科 口腔健康科学講座）

研究協力者 中川 靖子（北海道大学 大学院歯学研究科 口腔健康科学講座）

研究代表者 柿木 保明（九州歯科大学 口腔保健学科摂食嚥下支援学講座

同 歯学科摂食機能リハビリテーション学分野）

研究要旨

シェーグレン症候群（Sjögren's syndrome ; 以下 SS）は、外分泌腺に対する自己免疫反応による腺組織の破壊と機能障害から生じる眼・口腔などの乾燥症状を主症状とし、同時に抗 SS-A・SS-B 抗体などの自己抗体産生や高 γ グロブリン血症が認められる自己免疫疾患である。その背景として、SS 患者末梢血 B 細胞の過剰活性化や形質細胞への過剰分化が指摘されている。

アダプター分子 NF- κ B activator 1 (Act1)は CD40-B cell-activating factor belonging to the tumor necrosis factor family receptor (BAFFR)を介した B 細胞の分化生存に対する抑制因子であり SS の B 細胞異常活性化に関与する可能性が考えられる。Act1 欠損マウスがヒトの SS に類似した臨床、病理所見、免疫異常を呈することは、これを示唆している。そこで SS 患者の末梢血 B 細胞における Act1 発現と SS の病態生理に関連が認められるかを検討した。

その結果 SS 患者末梢血 B 細胞における Act1mRNA 発現が健常人に比べ有意に低下しており、その相対的発現量は血清 IgG 値と逆相関していた。この SS 患者 B 細胞における Act1mRNA 発現の低下により、CD40 あるいは BAFFR シグナル経路の抑制解除による B 細胞の活性化および形質細胞への過剰分化が促進され、自己抗体産生や高 γ グロブリン血症などが生じ、SS の病態形成へとつながる可能性が考えられた。

A. 研究の目的

シェーグレン症候群（Sjögren's syndrome ; 以下 SS）は、外分泌腺に対する自己免疫反応による腺組織の破壊と機能障害から生じる眼・口腔などの乾燥症状を主症状とし、同時に抗 SS-A・SS-B 抗体などの自己抗体産生や高 γ グロブリン血症が認められる自己免疫疾患である^{1,2)}。

SS 患者の末梢血 B 細胞において過剰な活性化や形質細胞への分化が認められ、抗 SS-A,B 抗体などの自己抗体の発現や高 γ グロブリン血症に結びつくと考えられている³⁻⁵⁾。B 細胞の異常活性化と形質細胞への過剰分化の機序と

して、活性化 T 細胞による CD40L-CD40 を介した活性化や、B cell-activating factor belonging to the tumor necrosis factor family (BAFF)などの関与が指摘されているものの⁶⁻⁹⁾、SS の B 細胞活性化経路の亢進の原因についてはよくわかっていない。

アダプター分子 NF- κ B activator 1 (Act1)は CD40 あるいは BAFF receptor (BAFFR)を介したシグナルによる B 細胞の分化および生存に対する抑制因子であり、SS の B 細胞異常活性化に関与する可能性が考えられる。Act1 欠損マウスにおいて、唾液分泌低下、眼および眼周囲の乾燥所見、顎下腺の腫脹および腺に付

随するリンパ節の肥大といった SS に類似した臨床所見が観察される。さらに、成熟 B 細胞の増加、脾臓の肥大、germinal center の増大、高 γ グロブリン血症、脾臓髄質における Ig 産生形質細胞の大量蓄積などの B 細胞活性化経路の異常が認められることから、Act1 が SS の病態生理に何らかの関与をしていることが示唆される¹⁰⁾。Act1 は 574 塩基のアミノ酸からなる multi-domain 蛋白で、2 つの TRAF binding domain と helix-loop-helix domain, coli-coiled domain, SEFIR domain を持つ¹¹⁾

(図 1)。CD40L あるいは BAFF による刺激により、B 細胞内に活性化シグナルが伝達されると、Act1 は CD40 あるいは BAFFR の近傍にリクルートされ、TRAF3 (tumor necrosis factor receptor-associated factor-3) と複合体を形成し、TRAF3 側で CD40 あるいは BAFFR の細胞内領域と結合する。Act1-TRAF3 複合体が受容体から分離した後、MAP3K (mitogen-actiated protein-3-kinase) -IKK(IkappaB kinase)複合体に対し抑制的に作用することにより、NF- κ B(nuclear factor-kappa B)や JNK(c-jun N-terminal kinase)の活性化を阻害して、CD40 および BAFFR シグナルの B 細胞活性化に抑制的に働く^{10, 12, 13)}(図 2)。Act1 欠損 B 細胞では CD40L と BAFF を介した生存シグナルが著しく亢進していることから、Act1 が CD40L や BAFF を介したシグナル伝達に抑制的に働き、Act1 がこれらのシグナル経路を介して B 細胞のホメオスタシスに重要な役割を果たしていると考えられる。それを支持する所見として、Act1 欠損マウスにおいて、末梢血 B 細胞中の marginal zone B 細胞および follicular B 細胞数の増加が認められ、唾液腺組織の導管周囲に浸潤しているリンパ球の 80% は marginal zone B 細胞であるという観察結果がある。また、Act1 欠損マウス血清中には IgG 値の上昇が認められると共に、種々の自己抗体、すなわち抗 SS-A, B 抗体、抗 ssDNA 抗体、抗 dsDNA 抗体、抗ヒストン抗体、リウマトイド因子 (RF) が高

力価で検出される。Act1 欠損マウスのこれらの所見より Act1 のヒトの SS の病態への関与が推測される¹⁴⁾。

そこで SS 患者の末梢血 B 細胞における Act1 発現と SS の病態生理への関連を検討した。

B. 研究対象および方法

対象者は、北海道大学病院第 2 内科を受診し、1999 年厚生労働省シェーグレン症候群診断基準¹⁵⁾に基づき診断された SS 患者 55 人 (SS 群)、自己免疫疾患に罹患していない健康人 28 人 (control 群)、関節リウマチ患者 (RA 群) 18 人 (表 1)。研究対象者の人権擁護上の配慮、インフォームド・コンセントについては、ヘルシンキ宣言を遵守し、被験者の人権および利益の保護に配慮し研究を行った。なお、本研究は北海道大学病院自主臨床試験事務局の承認のもとで施行した(自 008-0152)。

対象者末梢血 10ml に Rosette Sep[®] Human B cell Enrichment Cocktail (StemCell Technologies) 50 μ /ml を加え、攪拌してから室温で 20 分放置した。比重液 RosetteSep[™] DM-L (StemCell Technologies) を用いて遠心法にて CD19 陽性 B 細胞を純化した。PE-conjugated 抗 CD19 抗体 (BD pharmingen) で染色し、純度をフローサイトメトリーにて確認した (表 1)。totalRNA の抽出を RNeasy Mini Plus[®] Kit (QIAGEN) を用いて行い、1 μ g の totalRNA を random primer および、QuantiTect[®] Reverse Transcription (QIAGEN) を用いて 42°C 30 分で逆転写反応を行い cDNA を精製した。

Act1 mRNA 発現量を Applied Biosystems 7500 Fast real-time PCR system (Applied Biosystems) を用いて Real-time-PCR で半定量した。すべての PCR 反応において Fast SYBR[®] Green PCR Master Mix (Applied Biosystems) を用いた。プライマーの設計は primer3 を用い、exon-exon junction をまたいで設計した。配列を以下に示す。Act1 forward 5'-GCA TTC CTG TGG AGG TTG

AT-3',reverse 5'-CGG AGG AAT TGT GAA GCA TT-3', GAPDH forward 5'-CTC TGC TCC TCC TGT TCG AC-3',reverse 5'-AAT GAA GGG GTC ATT GAT GG-3'.

PCRのプロトコールは、イニシャルインキュベーションを95°C 20秒行い、熱変性95°C 3秒、アニーリングおよび熱伸長反応60°C 30秒で40サイクル行った。サンプルはすべてtriplicateで行い、各アッセイにおいてはテンプレートを入れない陰性コントロールを用意した。この実験を3回行った。Act1mRNAのCT値からGAPDHmRNAのCT値を減じ(Δ CT)、 $2^{-\Delta CT}$ をAct1mRNAの相対量とした。健常人の一人を1としたときの相対比として表し、SS群と健常群、RA群の値を比較検討した。各群間の検定はMann-WhitneyのU検定(片側)、臨床所見との相関解析はSpearman順位相関(片側)を用い、SPSS 16.0(IBM)を用いて解析した。刺激唾液量測定はガーゼを2分間咀嚼したときに分泌される唾液量を測定するサクソンテストを用いた。口唇生検病理像は同病院の病理担当歯科医によって4mm²範囲内の浸潤リンパ球数を計測してスコア化したフォーカススコア法を用い、grade2以上の群とgrade1以下の2群間でAct1mRNA発現をMann-WhitneyのU検定(片側)を用いて比較した。

C. 研究結果

1) 末梢血 B 細胞における Act1mRNA 発現

末梢血におけるリンパ球数はSS群で1469±576個/ μ l、RA群で1682±840個/ μ lでいずれの疾患群でもリンパ球数における著しい増加は認められなかった。末梢血から分離したCD19⁺B細胞の純度はそれぞれ健常群77.8±14.0%、SS群72.9±16.9%、RA群83.0±10.1%であった(表1)。SS群のAct1mRNA発現相対値の中央値は健常群(control群)に比べ有意に低値を示し($p=0.021$)、対照疾患のRA群との比較においても有意に低値を示した($p=0.004$)。またRA群と健常群との間に

Act1mRNA発現相対値の有意差は認められなかった。

2) Act1 発現と臨床所見との関連

SS群においてAct1発現と刺激唾液量、口唇生検病理像、血液検査諸項目との関連を調べた(表2)。刺激唾液量・口唇生検病理像・抗SS-A/SS-B抗体値との相関は認められなかったが、血清IgG値との間に逆相関が認められた($r=-0.249$ ・ $p=0.04$)(図3)。なお、RA群においてはAct1mRNA発現と血清IgG値との相関は認められなかった。

D. 考察

本研究にてSS患者B細胞におけるAct1mRNA発現が健常人に比べ有意に低下しており、その相対的発現量は血清IgG値と逆相関していることが明らかとなった。

CD40あるいはBAFFRシグナル経路において、TRAF2およびTRAF3の関与が知られている。TRAF3はCD40あるいはBAFFRシグナル経路において抑制的に働く一方¹⁶⁾、TRAF2はそのTRAF3の機能低下をもたらすことでB細胞の分化に働く。すなわち、TRAF2とTRAF3は連動してB細胞の生存に関わるのであるが^{17, 18)}、Act1はTRAF3と結合してCD40L・BAFF刺激におけるTRAF3の作用を増強しTRAF2の作用を抑制する機能を有している¹⁰⁾。これにより、CD40やBAFFRシグナルの下流にあるI κ Bのproteasomeにおける分解が阻害され、結果としてCD40あるいはBAFFRシグナル経路で抑制的に働く。

CD40あるいはBAFFRシグナル経路において、CD40-CD40Lの相互作用はT細胞依存性のB細胞活性化とアイソタイプスイッチを、BAFF-BAFFRの作用はB細胞の生存をもたらす。Act1はTRAF2およびTRAF3を介してこれらのシグナルを抑制することで、CD40を介したT細胞依存性B細胞活性化およびそれに引き続いて生じる抗体産生と、BAFF依存性のB細胞生存を阻害する。したがって、Act1の発現低下はCD40由来の自己抗体産生亢進する一方

で、BAFF 由来の B 細胞の増殖をもたらす可能性が考えられる。

また、Act1 欠損マウスでは IgG1・IgG2・IgE 値の上昇と 2 次リンパ組織での形質細胞の増加が認められるが、類似した所見は BAFF 過剰発現マウスでも認められることより、Act1 は、BAFF を介した B 細胞の生存のみならず、分化にも影響しているものと考えられる^{19, 20}。

今回示した SS 群における Act1 mRNA 発現の低下により、CD40 あるいは BAFFR シグナル経路の抑制による B 細胞の生存および分化促進と自己抗体産生が生じ、SS の病態形成に関与する可能性が考えられた。また、今回認められた血清 IgG 値との逆相関より Act1 発現低下が高γグロブリン血症と関連している可能性が考えられ、このことも SS 患者における Act1 発現低下が B 細胞活性化と形質細胞過剰分化に何らかの影響を与えている可能性を示唆するものと考えられた。

F. 参考文献

- 1) Moutsopoulos H.M. Sjögren's syndrome: autoimmune epithelitis. *Clin Immunol Immunopathol*, 72: 162-165, 1994.
- 2) Fox R.I. Sjögren's syndrome. *Lancet*, 366: 321-331, 2005.
- 3) Bohnhorst J.O., et al. Significantly depressed percentage of CD27+ (memory) B cells among peripheral blood B cells in patients with primary Sjögren's syndrome. *Scand J Immunol*, 54: 421-427, 2001.
- 4) Bohnhorst J.O., et al. Abnormal B cell differentiation in primary Sjögren's syndrome results in a depressed percentage of circulating memory B cells and elevated levels of soluble CD27 that correlate with Serum IgG concentration. *Clin Immunol*, 103: 79-88, 2002.
- 5) Hansen A., et al. Abnormalities in peripheral B cell memory of patients with primary Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum*, 50: 1897-1908, 2004.
- 6) Groom J., et al. Association of BAFF/BLyS overexpression and altered B cell differentiation with Sjögren's syndrome. *J Clin Invest*, 109: 59-68, 2002.
- 7) Lavie F., et al. Expression of BAFF (BLyS) in T cells infiltrating labial salivary glands from patients with Sjögren's syndrome. *J Pathol*, 202: 496-502, 2004.
- 8) Tobon G.J., et al. B cell-targeted therapies in Sjögren's syndrome. *Autoimmun Rev*, 9: 224-228, 2010.
- 9) Le Pottier L., et al. The mosaic of B-cell subsets (with special emphasis on primary Sjögren's syndrome). *Autoimmun Rev*, 6: 149-154, 2007.
- 10) Qian Y., et al. Act1, a negative regulator in CD40- and BAFF-mediated B cell survival. *Immunity*, 21: 575-587, 2004.
- 11) Qian Y., et al. Role of NF kappa B activator Act1 in CD40-mediated signaling in epithelial cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 99: 9386-9391, 2002.
- 12) Li X. Act1 modulates autoimmunity through its dual functions in CD40L/BAFF and IL-17 signaling. *Cytokine*, 41: 105-113, 2008.
- 13) Giltiay N.V., et al. The adaptor molecule Act1 regulates BAFF responsiveness and self-reactive B cell selection during transitional B cell maturation. *J Immunol*, 185: 99-109, 2010.
- 14) Qian Y., et al. Deficiency of Act1, a critical modulator of B cell function, leads to development of Sjögren's syndrome. *Eur J Immunol*, 38: 2219-2228, 2008.
- 15) Fujibayashi T., et al. Revised Japanese criteria for Sjögren's syndrome (1999): availability and validity. *Modern Rheumatology*, 14: 425-434, 2004.
- 16) He J.Q., et al. Specificity of TRAF3 in its negative regulation of the noncanonical NF-kappa B pathway. *The Journal of*

biological chemistry, 282: 3688-3694, 2007.

- 17) Grech A.P., et al. TRAF2 differentially regulates the canonical and noncanonical pathways of NF-kappaB activation in mature B cells. *Immunity*, 21: 629-642, 2004.
- 18) Gardam S., et al. TRAF2 and TRAF3 signal adapters act cooperatively to control the maturation and survival signals delivered to B cells by the BAFF receptor. *Immunity*, 28: 391-401, 2008.
- 19) Gross J.A., et al. TACI and BCMA are receptors for a TNF homologue implicated

in B-cell autoimmune disease. *Nature*, 404: 995-999, 2000.

- 20) Mackay F., et al. Mice transgenic for BAFF develop lymphocytic disorders along with autoimmune manifestations. *J Exp Med*, 190: 1697-1710, 1999.

表 1 対象群概要

group	male / female	age (range)	B cell purity (%)
healthy (n=28)	2/26	46(34~58)	77.8 ± 14.0
SS (n=55)	4/51	53(17~79)	72.9 ± 16.9
RA (n=18)	2/16	57(41~71)	83.0 ± 10.1

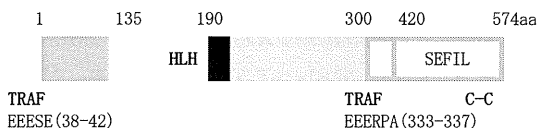


図 1 Act1 の構造

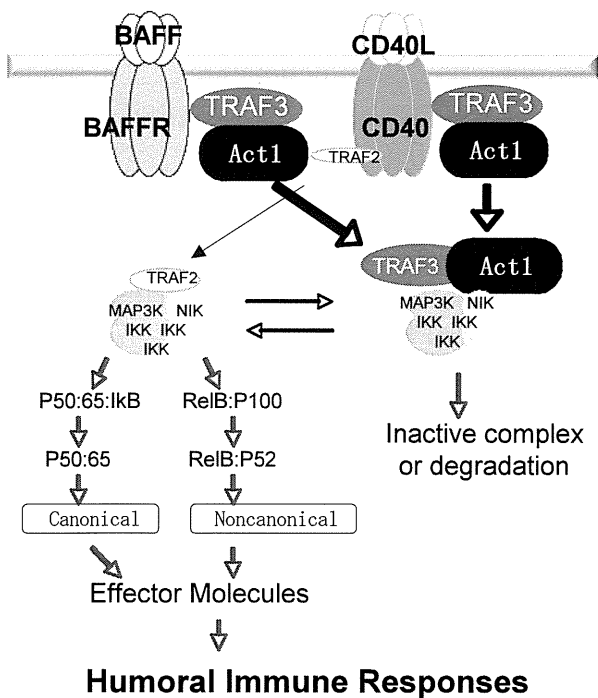


図 2 CD40-BAFFR signaling における Act1 の役割

表 2 ActmRNA 発現と臨床所見との相関

	n	相関係数 (r)	有意確率 (P)
リンパ球数	54	0.113	0.209
抗 SS-A 抗体	29	-0.062	0.374
抗 SS-B 抗体	26	0.214	0.147
血沈 1 時間値	43	-0.051	0.24
血清 IgG 値	50	-0.249*	0.041
リウマトイド因子	22	-0.196	0.191
抗核抗体	39	-0.074	0.327
刺激唾液量	28	-0.094	0.317

* Spearman 順位相関 5% 水準で有意 (片側)

	n	危険率 (P)
口唇生検病理像	30	0.261

grade1 以下群、grade2 以上群の 2 群間検定
Mann-Whitney の U 検定 (片側) を用いて検定した。

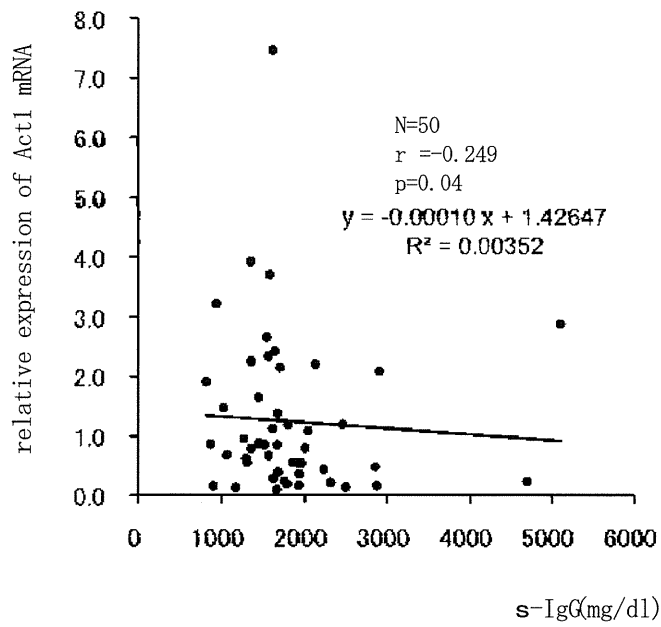


図3 SS末梢血B細胞におけるAct1mRNAの発現と血清IgG値との相関