

令和元年6月10日現在

機関番号：16101

研究種目：挑戦的研究(萌芽)

研究期間：2017～2018

課題番号：17K19762

研究課題名(和文)におい強度に着目した唾液流量測定法の開発

研究課題名(英文) Development of saliva secretion test by Alchole odor-detection (STAOD)

研究代表者

市川 哲雄 (ICHIKAWA, Tetsuo)

徳島大学・大学院医歯薬学研究部(歯学域)・教授

研究者番号：90193432

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,400,000円

研究成果の概要(和文)：口腔乾燥は、高齢者においては頻繁に起こる症状であり、高齢者における口腔機能低下症の7つの判断基準の重要な項目の一つである。これまで多くの口腔乾燥および唾液分泌に関する評価法が提案されているものの、非常に手間がかかり、信頼性も必ずしも高くない。そこで、「水溶性のにおい物質を口に含んだ後、そのにおいの消失過程を定量的に測ることで、患者の唾液量を推定できる」という新しいコンセプトの唾液分泌測定法を考案し、その開発を行った。その結果、本測定法は刺激時唾液分泌量と有意な相関が認められ、またテストリテストによる測定の信頼性も高かった。におい強度に着目した唾液流量測定法の開発の目処を示すことができた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究は、唾液によってにおいが洗い出されることを利用した仮説に基づく極めてユニークなものであり、きわめて独創性の高い研究である。口腔乾燥状態や唾液分泌量を定量的かつ簡単に測ることは歯科領域だけでなく、医科領域、介護の分野でも重要で社会的にも意義深いものでもある。におい刺激物質をエチルアルコールとし、汎用のアルコールセンサを用いる方法は、普及の観点でも価値は高く、今後実用化に向けての研究が高く評価できる。

研究成果の概要(英文)：Oral dryness (Xerostomia) is one of the frequent problems in older people, and is one of seven criteria in the diagnosis of oral hypofunction. Although there are a large number of reports on saliva secretion and oral dryness tests, every test requires much care and the reliability is not always high. The new idea "the odor-intensity is dependent on the salivary flow of individuals after a soluble odor material is applied in the mouth" is constructed and we attempted to develop the new saliva secretion test. The new saliva secretion test was significantly correlated with the conventional stimulated saliva secretion test and the high reliability was shown compared with other tests through using a test-retest method. The results of this study showed the possibility of new saliva secretion test by oral odor-detection.

研究分野：歯科補綴学

キーワード：唾液量 におい アルコール 半導体センサ 口腔乾燥

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

日本の高齢化率は2015年現在26.7%となり、一層進んでおり、医療、介護等のシステムの破綻が懸念され、その改革が始まっている。Friesが提案した“Compression of morbidity”は、できるだけ病気の発症を遅らせることにより、療養期間の短縮を期待するものである。そのため、早期発見や病気予備軍を減らすことが叫ばれており、メタボリックシンドローム、サルコペニア、ロコモティブシンドローム、フレイルといったシンドローム、症候に対する対策が喫緊の最重要課題である。歯科においても口腔機能低下症の概念が提唱され、口腔機能の低下に伴う食習慣の悪化を経て、低栄養状態に至るという段階とし、「フレイル」期の前段階に相当するものであるとして、議論されている。口腔機能低下の中で、咀嚼能率や唾液流量の評価は非常に重要な項目であり、これを簡単にかつ定量的に測定できることが強く求められてきた。すでにグミゼリーによる咀嚼能率推定法は保険適用にもなり、標準的な検査法になっているが、患者に吐き出させ、吐き出したものを検査することへの抵抗感と煩雑さ、衛生面が懸念される。

咀嚼能率を患者に咀嚼食品を吐き出させ、それを検査することなく、計測できる方法として、においに注目し、その検査法の開発を行ってきた。その結果、におい強度で咀嚼能率が推定可能であるのを見出した。その検証過程の中で、におい強度が、唾液流量と強く関係することに気づいた。

一方、口腔乾燥症は高齢者やCompromised hostのQOL維持および感染症予防に非常に重要な問題であり、本態的あるいは薬剤の副作用によって生じる。したがって、唾液流量を簡単にかつ定量的に測定できることが強く求められるものの、唾液自体を吐き出す、採取するものしか報告されていない。現在においても、新たな唾液流量測定の開発はほとんど出ておらず、取り組まれていないのが現状である。

本方法は、唾液によってにおいが洗い出されることを逆に利用した仮説に基づく極めてユニークであり、咀嚼能力の開発研究結果から着想したきわめて独創性の高い研究である。歯科領域だけでなく、医科領域、介護の分野でも重要な口腔乾燥の定量的、客観的評価につながる意義深いものでもある。

### 2. 研究の目的

高齢者やCompromised hostの口腔機能およびQOLの維持・改善に非常に重要な問題である口腔乾燥について、我々の独創的な仮説「水溶性のにおい物質を口に含んだ後、そのにおいの消失過程を定量的に測ることで、患者の唾液量を推定できる」ことを証明し、その理論に基づいた簡単に、衛生的にかつ患者に不快な思いをさせることなく、唾液流量を測定できるシステムを開発することを目的とする。

### 3. 研究の方法

#### (1) 半導体においセンサによる唾液分泌量の測定

においセンサとして、高感度酸化インジウム系熱線型焼結半導体式センサ(XP-32911IR,新コスモス電機)、高感度酸化スズ系熱線型焼結半導体式においセンサ(OMX-SRM,新栄テクノロジー)の2種類を用意した。

被験者は、顎口腔機能にとくに異常が認められない健常者10名(男性11名,女性9名,平均年齢 $29.0 \pm 5.4$ 歳)を対象とした。におい物質はエチルアルコールと口腔用リンス香料(ライムミント)の2種類とし、口腔への刺激後、その呼吸をにおいセンサによって吸引し、経時的にそのにおい強度をモニターした。

#### (2) 近赤外線光計測による唾液分泌量の測定

健常成人10名(男性7名,女性3名)を対象とした。唾液量関連側頭部の血流量の測定には、顔側面部近赤外光計測装置(WOT-S20,日立ハイテクノロジー,東京)を用いた。実験タスクとして咀嚼刺激タスクとポジティブコントロールとして味覚刺激タスクの2種類を設定した。咀嚼刺激タスクでは滅菌済みガーゼを咀嚼させ、味覚刺激タスクではまるごとおいしい干し梅(カン口株式会社,東京)を舌上に滅菌ガーゼを舌下部に設置した。また、サクソン法に準じて刺激前後のガーゼ重量の差から唾液分泌量を測定した。刺激前の安静2分間,刺激タスク2分間,刺激後の安静5分間を一連のタスクとして設定した。測定開始から終了後までの酸素化ヘモグロビン変化量,および測定開始から終了時までの30秒ごとの積分値を算出した。測定開始から終了後までの酸素化ヘモグロビン変化量を信号ソフトウェア(DADiSP,CAEソリューションズ)で算出した。統計学的分析としてSPSS 24.0(SPSS Co., Chicago, IL, USA)を用いた。

#### (3) アルコールセンサによる唾液分泌量の測定

被験者は、顎口腔機能にとくに異常が認められない健常者20名(男性11名,女性9名,平均年齢 $29.0 \pm 5.4$ 歳)を対象とした。におい物質はエチルアルコールとし、実際にはエチルアルコール含有の市販の口中清涼剤(Ora2,サンスター株式会社,大阪)を用い、においセンサとしてアルコール検知器(FC-900-20,株式会社タニタ,東京)を用いた。口中清涼剤を口腔内に1回噴霧し、刺激直後から60秒ごとに機器に指示された方法で呼気中のアルコール濃度の測定を行った(図1)。得られた結果から60秒ごとの単位時間あたりにおける、におい強度の減少率(Odor reduction

rate, 以下ORRと略す)を算出した。

高齢者15名においても、同様な計測を行った。

唾液分泌量関連評価として、安静時唾液分泌量、刺激時唾液分泌量、口腔湿潤度、口腔乾燥感(患者のみ、平均年齢73.3歳)を測定した。

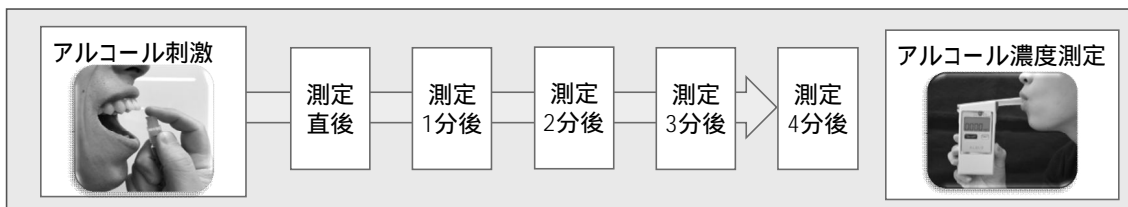
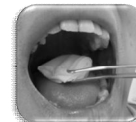


図1 測定プロトコール

(4) 唾液分泌量および口腔乾燥の外的基準として以下の4項目を測定した。

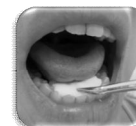
安静時唾液分泌量の測定

40×40 mm滅菌ガーゼ(滅菌トリーゼP, 株式会社エフスリー, 愛知)を2分間舌下部に含み安静にさせ、挿入前後のガーゼ重量の差から安静時唾液分泌量を求めた。



刺激時唾液分泌量の測定

同様の40×40 mm滅菌ガーゼを2分間咀嚼させ、咀嚼前後のガーゼ重量の差から刺激時唾液分泌量を求めた。



口腔湿潤度の測定

口腔湿潤度計(ムーカス, 株式会社ライフ)を用いて、舌上の口腔湿潤度を3回測定し、その中央値を代表値とした。

口腔乾燥質問票による口腔乾燥感

口腔乾燥に関する質問を、過去の論文を参考に以下の質問を行い、口腔乾燥感を評価した(表1)。

表1 口腔乾燥感を尋ねる口腔乾燥質問票

最近、口の中の乾燥感がありますか？	1 ない	2 まれに ある	3 ときどき ある	4 よく ある
最近、食事の際に、口が渴いた感じはしますか？	1 ない	2 まれに ある	3 ときどき ある	4 よく ある
食事の際に、ものを呑み込む段になって、水類(水、お茶、お汁など)の助けを借りますか？	1 ない	2 まれに ある	3 ときどき ある	4 よく ある
寝る際に枕元に水を置いて、夜中に飲むことがありますか？	1 ない	2 まれに ある	3 ときどき ある	4 よく ある

なお、本研究は徳島大学病院臨床研究倫理審査委員会の承認(承認番号:3150)を得て、ヘルシンキ宣言を遵守して行った。

4. 研究成果

(1) 半導体においセンサによる計測

2種類のおい物質による口腔内刺激後の呼気中のおい強度を2種類の半導体においセンサで計測した。その結果を下記に示す。

アルコール刺激については、酸化インジウム系センサにおいても、酸化スズ系センサにおいても刺激後すぐに最高強度になり、その後、対数関数的に低下していく様相が観察された(図2, 3)。

口腔リンスに使われているおい物質による刺激では、呼気中のおい強度はそれほど上がらなかった。

アルコール刺激で十分なおい強度の変化が把握できることが示された。

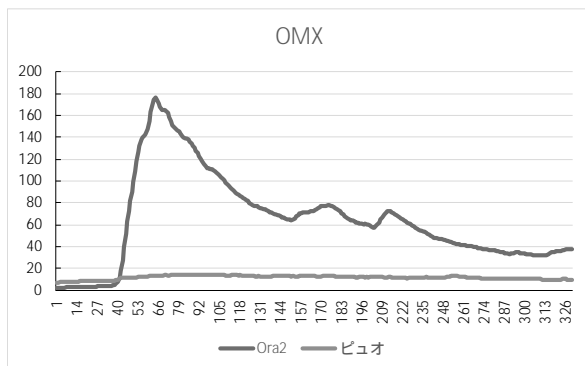


図2 酸化スズ系センサによる観察

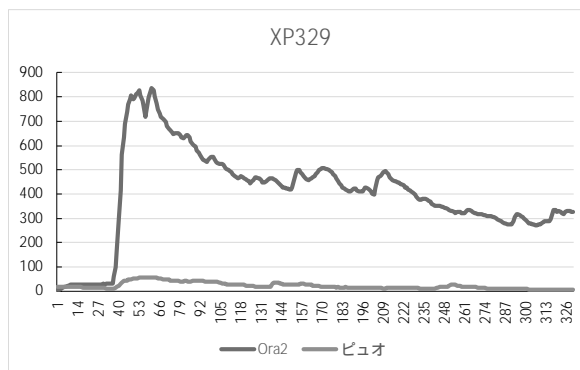


図3 酸化インジウム系センサによる観察

(2) 近赤外線光計測による唾液分泌量の推定

咀嚼, 味覚刺激により, 刺激タスク前と比較して唾液量関連側頭部の血流量は増加し, その後緩やかに減少する傾向が認められた. また咀嚼・味覚刺激時の血流量と, 唾液流量との間に有意な相関関係は認められなかった. 以上の結果より, 咀嚼刺激によって, 唾液量関連側頭部の血流量は, 定性的に味覚刺激と同様に増加するものの, 必ずしも実際の全唾液量に比例するものではないことが示唆された. 近赤外線光計測による唾液分泌量の推定は, われわれが問題とするような口腔の乾燥状態を示すものではないことが示唆された.

(3) アルコールセンサによる唾液分泌量の推定

上記の研究から, におい刺激物質としてアルコールを選定し, 飲酒検査等で用いられるアルコールセンサで呼気中のにおい物質(アルコール)の濃度を計測することによって, 唾液分泌量あるいは口腔乾燥の推定を行った.

以下は20名の若い健常者の唾液分泌量の外的基準である安静時唾液分泌量, 刺激時唾液分泌量, 口腔湿潤度の平均を表2に示す.

表2 唾液分泌量の外的基準の評価

外的基準の測定による平均値	
安静時唾液分泌量(g)	0.73 ± 0.44
刺激時唾液分泌量(g)	4.23 ± 2.22
ムーカス	28.79 ± 2.00

アルコール含有の市販の口中清涼剤で口腔内刺激後の, 呼気中のアルコールの濃度を経時的に計測した結果を表2に示す. さらに, 60秒ごとの単位時間(秒)あたりにおけるにおい強度の減少率(Odor reduction rate, 以下ORRと略す)を図4, 5に示す.

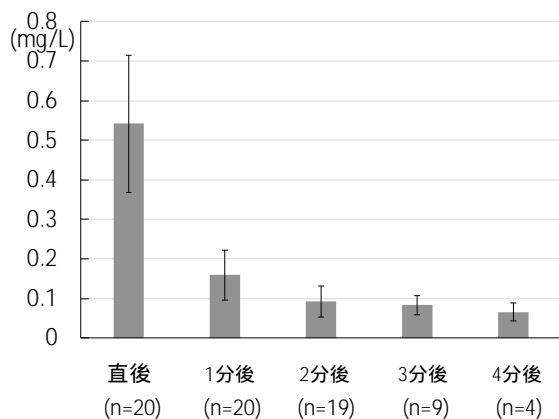


図4 呼気中のアルコール濃度の経時的変化

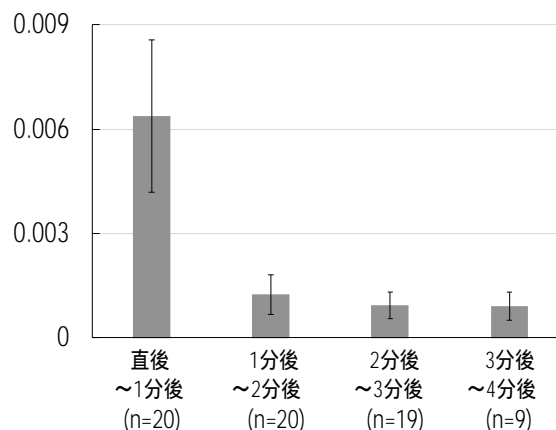


図5 単位時間毎のにおい強度の減少率

さらに, このORRと外的基準との相関を求めたところ表3のとおりになった. また, 隔日の2回の測定による各測定法の級内相関係数を表4に示す.

アルコール刺激直後と1分後の呼気中アルコール濃度の差は, 以下の図6のように刺激時唾液分泌量と有意な相関が認められた

	直後～ 1分後	1～2分 後	2～3 分後	3～4 分後
安静時唾液 分泌量	0.391	0.318	-0.036	0.226
刺激時唾液 分泌量	0.516*	0.363	0.150	-0.184
ムーカス	0.058	0.184	0.023	-0.176

測定法	級内相関係数
安静時唾液分泌量	0.431
刺激時唾液分泌量	0.371
ムーカス	0.272
におい強度	0.686

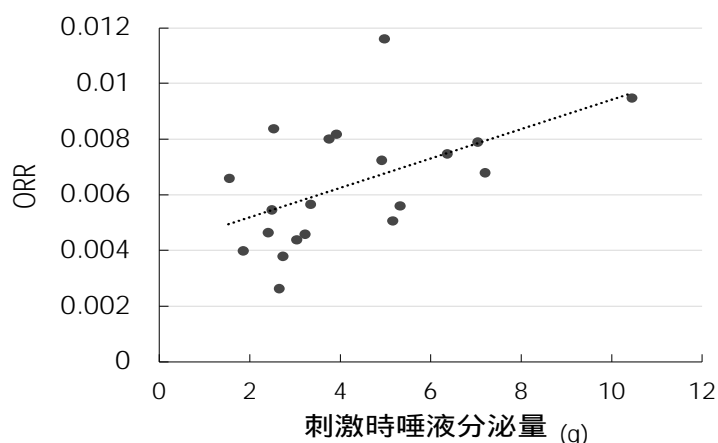


図6 刺激時唾液分泌量とORRとの関係

#### 【総括】

本研究で、わずかなアルコール含有の液を口腔内に噴霧し、その直後から、1、2回程度アルコールセンサで口腔からの呼気中のアルコール濃度を計測することによって、手軽にかつ安価に刺激時唾液分泌量を計測できる可能性が示された。本術式は誰でも容易にできることも確認された。本測定法は、テストリテストの結果、級内相関係数が高く、非常に信頼性の高いことも示された。

本方法の利点として、におい物質としてアルコールを用いたため、アルコール含有の液は保存が容易なこと、またアルコールチェッカーはにおいセンサに比べて汎用品が多く非常に安価であることなどから、歯科用検査機器としては非常に資材提供の面から好都合である。

問題点として、アルコール過敏症の人には使えないことがあげられる。さらに、アルコールチェッカーの使い方が、高齢者にはなかなか理解が難しいことなどがあげられた。

今後より信頼性のある検査法にするため、アルコール噴霧の仕方およびアルコールの濃度の計測法、推定方法をより詳細に検討していく予定である。

#### 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 0件)

〔学会発表〕(計 2件)

1. 村岡佑紀, 後藤崇晴, 岸本卓大, 市川哲雄. 咀嚼刺激が顔側面部近赤外光計測装置における血流量に与える影響. 特定非営利活動法人 日本咀嚼学会 第29回総会・学術大会 2018年10月13日 松本
2. 岸本卓大, 後藤崇晴, 岩脇有軌, 藤本けい子, 市川哲雄. においセンサによる唾液分泌量推定法の検討. 公益社団法人 日本補綴歯科学会 第128回総会・学術大会 2018年5月11日 札幌

〔図書〕(計 0件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 1件)

名称: 唾液能率の測定方法, 唾液能率測定装置

発明者：市川哲雄  
権利者：ジーシー  
種類：特許  
番号：190079JP  
出願年月日：2018 年  
国内外の別：国内

取得状況（計 0 件）

〔その他〕

## 6．研究組織

### (1) 研究分担者

研究分担者氏名：伊藤 照明  
ローマ字氏名：( ITO, Teruaki )  
所属研究機関名：徳島大学  
部局名：大学院社会産業理工学研究部（理工学域）  
職名：准教授  
研究者番号：90284306

研究分担者氏名：石田 雄一  
ローマ字氏名：( ISHIDA, Yuichi )  
所属研究機関名：徳島大学  
部局名：病院  
職名：講師  
研究者番号：90403708

研究分担者氏名：後藤 崇晴  
ローマ字氏名：( GOTO, Takaharu )  
所属研究機関名：徳島大学  
部局名：大学院医歯薬学研究部（歯学域）  
職名：助教  
研究者番号：00581381

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。