様　式　Ｃ－１９、Ｆ－１９、Ｚ－１９　（共通）

科学研究費助成事業　　研究成果報告書

平成 ２８ 年　 ５ 月 ２０ 日現在

機関番号：１１３０１
研究種目：基盤研究(C)（一般）
研究期間：2012～2015
課題番号：２４５９０７８０

研究課題名（和文）小唾液腺をターゲットとした高齢者口腔乾燥症の治療戦略と大震災の影響

研究課題名（英文）Teratment strategy for elderly patients with dry mouth focussed on minor salivary gland, and Influence of Great East Japan Earthquake on dry mouth

研究代表者
佐藤　しづ子（Satoh, Shizuko）

東北大学・歯学研究科（研究院）・助教

研究者番号：６０２２５２７４

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費）　　4,200,000円

研究成果の概要（和文）：　小唾液腺唾液分泌量が高齢者口腔乾燥の重要な鍵であることを解明するために、開発した小唾液腺分泌量測定法であるヨードデンプン濾紙法を用いて、口腔乾燥症患者と健常者の下唇小唾液腺唾液分泌量を比較した。さらに両群の総唾液分泌量を比較した。その結果、患者群では小唾液腺分泌量、総唾液分泌量ともに減少していたが、両者の間に相関はなく総唾液分泌量よりも小唾液腺分泌量は有意に著しく減少していた。
　また、震災３年後も、高齢者口腔乾燥患者には心理的ストレスが持続し、総唾液分泌量は正常に戻りながら小唾液分泌量低下が確認された。さらに、高齢者口腔乾燥者には、健常者よりも栄養不良、食欲不振、体調不良が有意にみられた。

研究成果の概要（英文）：　To clarify that minor salivary gland flow rate (MF) seem to be as a key feature of xerostomia in the elderly, MF in the lower labial mucosa was compared in xerostomia and control subjects　using the iodine-starch filter paper method. Moreover, ｓtimulated whole salivary flow rates were also measured. As the ｒesults, Both labial-MF and stimulated-WF were significantly lower in xerostomia subjects than in controls. There was no correlation between labial-MF and stimulated-WF in xerostomia subjects. In xerostomia subjects compared to controls, there was a significantly larger reduction in labial-MF than in stimulated-WF. Though after 3 years the great east japn earth earthquake,in the elderly patients with xerostomia, psychological stress lasted and MF has still redused, whereas stimulates-WF has recovered to normal level. Moreover, in elderly patients with xerostomia, inadequate nutrition, appetite loss and poor health were significantly seen than in control without xerostomia.

研究分野：口腔診断学

キーワード：口腔乾燥症　小唾液腺分泌唾液　高齢者　震災ストレス　東日本大震災　栄養不良

１．研究開始当初の背景

これまで口腔乾燥症は、総唾液量低下で生じると考えられていた。しかしながら近年、総唾液分泌量低下を伴わずに口腔乾燥を訴える患者が存在することが報告されている(Fox1985; Sreebny 1987; Narhi 1994)。その原因として粘膜保湿成分であるムチンや IgA などの含有率の高い小唾液腺唾液の分泌量低下が考えられるが、小唾液腺分泌唾液の測定は困難で、小唾液腺唾液量の正確な測定法がなかったために、小唾液腺の関与の詳細は不明であった。そこで、我々は、小唾液腺分泌量を測定する方法として、ヨウ素デンプン反応を応用した簡易測定法：すなわち口腔粘膜に分泌した小唾液腺分泌唾液を、ヨウ素ならびにデンプン液を浸漬した濾紙に吸水させ、ヨウ素デンプン反応によって、着色した濾紙面積を、唾液量に変換し測定する、の開発に成功した（Arch Oral Biol 48: 761-765,2003)。この測定法を用いることにより、口腔乾燥症における小唾液腺唾液分泌低下の意義を明らかにすることが可能である。

また、ストレスは、大唾液腺において唾液分泌量促進に関わる副交感神経を抑制して唾液分泌量を低下させるが、小唾液腺分泌については不明である。最近、東日本大震災のストレスが、高齢者体調不良を惹起したことが明らかになってきたが口腔乾燥症については不明である。

一方、口腔乾燥は、高齢者に食欲低下や栄養不良を生じ、体調不良と関連することが最近、世界的に着目されるようになった。高齢者における栄養不良は、歩行障害、転倒、骨折を増加させ、要介護のリスクを増大させる。さらに、入院患者における褥瘡形成、敗血症や院内感染の危険因子となり、在院日数の延長や生命予後の悪化を招くことが報告されている。超高齢化が進行し続けている我が国において、高齢者の栄養障害は、国内の経済、財政、医療を圧迫する要因となっており、その予防と改善のためにも、高齢者の口腔乾燥症を改善する治療戦略を構築することが必要とされている。

２．研究の目的

超高齢化の進行するわが国で、増加しつづけている高齢者口腔乾燥症に対して、これまでの視点と全く異なる小唾液腺をターゲットとした「新たな口腔乾燥症の診断法と治療法」を構築することを目標とする。そのために、本研究では、第一の目的として、口腔乾燥症における小唾液腺分泌低下の病態的意義を、大唾液腺分泌（主総唾液分泌量の約９割を占める）低下と比較し明らかにすること、第二の目的として、東日本大震災ストレスが高齢者口腔乾燥症へ及ぼす影響（体調不良や栄養障害を含む）を明らかとすることを目的とした。

３．研究の方法

(1)高齢者口腔乾燥症における小唾液腺分泌量低下の意義について

口腔乾燥を訴えて当科を受診した平均年齢 70.1 歳の高齢者患者 66 名（男性 9 名、女性 57 名)、およびコントロール群として平均年齢 70.5 歳の口腔乾燥感のない歯科外来患者 30 名（男性 5 名、女性 25 名）を被験者として、我々が開発したヨウ素デンプン濾紙法（図 1）を用いて小唾液腺分泌量を測定し、さらに、臨床で広く用いられているガムテストを用いて総唾液分泌量を測定し、口腔乾燥症患者における小唾液分泌量低下と総唾液分泌量低下との関連について検討した。なお、コントロール群には、全身疾患に関する聞き取り調査を行い、唾液腺関連疾患（唾液腺炎、唾液腺腫瘍、シェーグレン症候群、放射線治療、抗癌剤治療など）を有する者は除外した。採取したデータは、Welch’s t-test、Fisher’s exact probability test を用い統計学的に検討した。棄却域は $p<0.05$ とした。

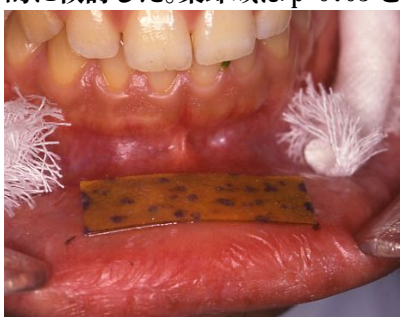

図 1.ヨウ素デンプン濾紙法

(2)東日本大震災ストレスが高齢者口腔乾燥症患者へ与えた影響

口腔乾燥を訴えて受診した高齢者患者の中で、東日本大震災に関するアンケート調査に同意を得られた患者を対象とした。患者には、心理的因子の中でも身体化に影響を与える重要因子である不安とうつの評価を含む SSAS 身体感覚増幅尺度東京大学翻訳版、ならびに医療・教育・産業界などの広領域で用いられている POMS 感情・気分プロフィール評価法を用いて、患者の心理的ストレスを評価した。さらに、ヨウ素デンプン濾紙法を用いて小唾液腺分泌量を測定し、ガムテストを用いて総唾液分泌量を測定した。

(3)口腔症状を有する高齢者患者における味覚障害、食欲低下、体調不良、栄養障害の実態調査

口腔乾燥、義歯不適合などの口腔症状を主訴として東北大学病院ならびに当科 OB 歯科医院を受診した 65 歳以上の高齢者 126 名のうち、研究参加に同意の得られた 120 名（平均年齢 73.9 歳、男性 35 名、女性 85 名）を対象に、味覚障害感の有無とその内容、食欲低下ならびに体調不良の有無、摂取栄養の内容について 10 食品摂取法（東京都老人総合研究所版）を用いて調査した。

４．研究成果

(1)高齢者口腔乾燥症における小唾液腺分泌量低下の意義について

小唾液腺分泌量の平均値は、患者群 0.09±0.06 μL/cm²/min、コントロール群 0.51±0.25μL/cm²/min で両群の間に有意差が得られた。また、総唾液分泌量の平均値は、患者群 0.73±0.42 mL/min、コントロール群 2.16±0.72 mL/min で両群の間に有意差が得られた（図２）。また、コントロール群に対する患者群の平均唾液量割合は、小唾液腺分泌量では 16.7%、総唾液分泌量では 33.7%で、小唾液腺分泌量低下率は、総唾液分泌量低下率よりも有意に著しかった（図３）。小唾液腺分泌量における口腔乾燥診断のカットオフ値は、ROC 曲線から 0.25μL/cm²/min であった。一方、過去の報告より総唾液分泌量(ガムテスト)のカットオフ値を 1.0mL/ min とすると、高齢者患者群では、全ての患者において小唾液分泌量は低下していたが、総唾液分泌量が低下していた患者は 61.1%で、37.9%の患者では総唾液分泌量は正常値であった。

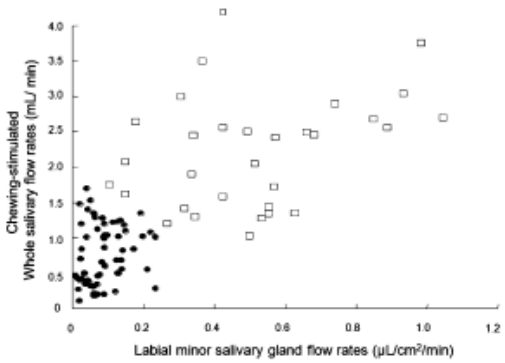

図２．小唾液分泌量と総唾液分泌量

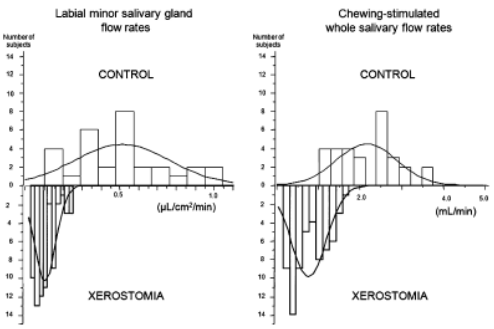

図３．患者群と健常群の比較

以上の結果から、口腔乾燥症患者の中には、総唾液分泌量正常者が含まれるが、小唾液腺分泌量は全ての患者で低下していることが判明し、高齢者口腔乾燥症は、総唾液分泌量低下よりも小唾液分泌量低下に強く依存することが明らかとなった。

(2)東日本大震災ストレスが高齢者口腔乾燥症患者へ与えた影響

症例．65 歳、女性

現病歴：震災後、口の乾きが増悪し、余震で眠れず体調が悪い。少しずつ改善するも、震災３年後の現在も口渇が持続している。

総唾液分泌量：10.2ml/10min（10 ml/10min 未満は分泌量低下）、小唾液腺分泌量：0.16 μL/cm²/min(0.25μL/cm²/min は分泌量低下)

SSAS 身体感覚増幅尺度：震災直後 38、震災３年後　33（健常者の平均：24 以下）、POMS 感情プロフィール検査：震災直後 65、震災３年後　44、T 得点（図４）

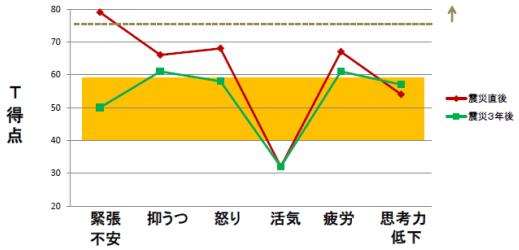

図 4.POMS 検査（正常値は黄色帯内範囲）

以上の結果から、東日本大震災は、震災３年後も高齢者患者の心理的ストレスを持続させ、総唾液分泌量は正常値に改善したものの、小唾液腺分泌量低下を持続させ、患者に影響を与えていることが判明した。

(3)口腔症状を有する高齢者患者における味覚障害、食欲低下、体調不良、栄養障害

口腔乾燥症を含む口腔症状を有する高齢者患者では、120 名中 67 名に味覚障害感がみられた。食欲低下は、味覚正常群では 4%、味覚障害感のある高齢者群では 43%で有意に多かった。体調不良は、味覚正常群では 6%。味覚異常感のある群では 45%で有意に多かった。栄養では、味覚正常群の毎日摂取食品数 7.8 に対して味覚異常感のある群では 4.9 で有意に摂取食品品目数が減少しており、口腔乾燥症は栄養状態に影響を与えていた。

５．主な発表論文等

（研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線

〔雑誌論文〕（計１４件）

① 佐藤しづ子、笹野高嗣, 味覚唾液反射を応用した新たな口腔乾燥治療, YAKUGAKU ZASSHI, 135 巻, 783-787, 2015 年, 査読有.

② 佐藤しづ子、笹野高嗣, ドライマウス治療に味覚刺激を応用する, 日本薬理学雑誌, 145 巻, 288-292, 2015 年, 査読有.

③ Sasano T, Satoh-Kuriwada S, Shoji N. The important role of umami taste in oral and

overall health. Flavor, 4, 4-10, 2015. **査読有** Doi: 10.1186/2044-7248-4-10.

④ Shoji N, Kaneta N, Satoh-Kuriwada S, Tsuchiya M, Sasano T. Expression of umami-taste related genes in the tongue : a pilot study for genetic taste diagnosis. Oral Disease, 21, 801-806, 2015. **査読有** Doi: 10.1111/odi. 12350.

⑤ Sasano T, Satoh-Kuriwada S, Shoji N. The important role of umami taste in oral and overall health. Flavor, 4, 4-10, 2015. **査読有** Doi: 10.1186/2044-7248-4-10.

⑥ Shinoda M, Takeda M, Honda K, Maruno M, Katagiri A, Satoh-Kuriwada S, Shoji N, Tsuchiya M, Iwata K. Involvement of peripheral artemin signaling in tongue pain: possible mechanism in burning mouth syndrome. Pain, 156, 2528-37, 2015. **査読有** Doi: 10.1097/j.pain.0000000000000322.

⑦ Satoh-Kuriwada S, Kawai M, Iikubo M, Sekine-Hayakawa Y, Shoji N, Uneyama H, Sasano T. Development of an Umami Taste Sensitivity and Its Clinical Use. PLOS ONE, 1-8, 2014. **査読有** Doi: 10.1371/journal. pone.0095177.

⑧ Sasano T, Satoh-Kuriwada S, Shoji N, Iikubo M, Kawai M, Uneyama H, Sakamoto M.. Important Role of Umami Taste Sensitivity in Oral and Overall Health. Current Pharmaceutical Design, 20, 2750-2754, 2014. **査読有** Doi: 1873-4286/14.

⑨ **佐藤しづ子**. 60 **歳以上の患者に関する重要トピックス　高齢者の味覚障害に対する歯科的対応**、The Quintessence, **査読有**, 33-7 **巻**, 2014 **年**, 1521-31.

⑩ **佐藤しづ子**. **特集　知っていますか？“舌”と“味覚”のこと　②味覚障害を知ろう！③知っておきたい！味覚障害への対応～患者さんが舌や味覚の異常を訴えられたら？～、デンタルハイジーン**, **査読有**, 34-9 **巻**, 2014 **年**, 948-57

⑪ **佐藤しづ子、金田直人、酒井梓、金田敏夫、遠藤雄、熊坂彰、嶋田雄介、大方理絵、庄司憲明、笹野高嗣**. **高齢者における味覚異常感が食品摂取、食欲および体調に及ぼす影響　－口腔疾患との関連－ 日本口腔診断学会雑誌**, **査読有**, 26-3 **巻**, 2013 **年**, 280-288.

⑫ **佐藤しづ子　高齢者の味覚に対する口腔内科学的診断および治療の重要性 日本味と匂学会誌**, **査読有**, 20-2 **巻**, 2013 **年**, 97-109.

⑬ Satoh-Kuriwada S, Iikubo M, Shoji N, Sakamoto M, Sasano T. Diagnostic performance of labial minor salivary gland flow measurement for assessment of xerostomia. Arch Oral Biol. 57, 1121-26, 2012. **査読有** Doi: 10.1016/j.archorallbio.2012.05.007

⑭ Satoh-Kuriwada S, Kawai M, Shoji N, Sekine Y, Uneyama H, Sasano T. Assessment of umami taste sensitivity. J. Nutrition & Food Science. 1, S10-003, 2012. **査読有** Doi: 10.4172/2155-9600.

〔学会発表〕（計１０件）

① Satoh-Kuriwada S, Kawai M, Shoji N, Uneyama H, Sasano T., Risk of malnutrition in the elderly with umami taste sensitivitiy loss revealed by the newly developed umami taste sensitivity test. ILSI Japan **第７回「栄養とエイジング」国際学会**, 2015 **年** 9 **月** 29 **日**-30 **日**, **東京大学弥生講堂・一条ホール**, **東京（日本）**

② **佐藤しづ子、庄司憲明、笹野高嗣、味覚－唾液反射による小唾液腺唾液の分泌量促進および** IgA **増加について、第** 28 **回日本口腔診断学会学術大会**、2015 **年** 9 **月** 5 **日、東京医科歯科大学歯学部湯島キャンパス（東京）**

③ **佐藤しづ子、庄司憲明、河合美佐子、畝山寿之、笹野高嗣、「うま味」刺激による新たなドライマウス治療の試み、日本味**

と匂学会第 48 回大会、2014 年 10 月 2 日-4 日、（静岡）

④ 佐藤しづ子、熊坂晃、飯久保正弘、庄司憲明、笹野高嗣、東日本大震災と舌痛症―震災３年後、口腔心身症への影響は終息したのか―、第 27 回日本口腔診断学会･第 24 回日本口腔内科学会合同学術大会、2014 年 9 月 18 日-20 日、（福岡）

⑤ 佐藤しづ子、シンポジウム「味覚＆栄養素センサー研究の最前線：新規創薬ターゲットとしての可能性を探る」味覚唾液分泌反射反応を応用した口腔乾燥治療、日本薬学会第 134 年回、2014 年 3 月 27 日-28 日、（熊本）

⑥ Satoh-Kuriwada S, Sasano T, Symposia「Frontiers in sensory pharmacology: nutrient and thermal sensors as a target of new medicines and functional foods」Application of oral sense to remedy for dry mouth, The 87th Annual meeting of Japanese Pharmacological Society, 2014年3月19日、（仙台）

⑦ 佐藤しづ子、金田直人、酒井梓、金田敏夫、遠藤雄、熊坂晃、嶋田雄介、大方理絵、庄司憲明、笹野高嗣、味覚異常感が高齢者の食と栄養摂取に与える影響、第 26 回日本口腔診断学会・第 23 回日本口腔内科学会合同学術大会、2013 年 9 月 13 日-14 日、（東京）

⑧ 佐藤しづ子、庄司憲明、河合美佐子、畝山寿之、笹野高嗣、小唾液腺における「うま味―唾液分泌反射」について、日本味と匂学会第 47 回大会、2013 年 9 月 5 日-7 日、（仙台）

⑨ 佐藤しづ子、飯久保正弘、庄司憲明、阪本真弥、笹野高嗣、口腔乾燥感は総唾液分泌量よりも小唾液腺分泌量と関連する、第 25 回日本口腔診断学会・第 22 回日本口腔内科学会合同学術大会、2012 年 9 月 21 日-22 日、（東京）

⑩ Satoh-Kuriwada S, Kawai M, Shoji N, Sekine Y, Uneyama H, Sasano T, Importance of umami-taste sensation Part 2: Loss of appetite and weight in elderly due to umami-taste disorders, XVI International Symposium in Olfaction and Taste, 2012 年 6 月 23 日-27 日、ストックホルム（スエーデン）

〔図書〕（計２件）

① 佐藤しづ子、庄司憲明、笹野高嗣

永末書店、「口腔内科学」、2016 年 3 月, 466-470 ページ

② 佐藤しづ子、笹野高嗣

学建書院、「高齢者の味覚障害に歯科医院を役立てよう！」2014 年, 1-45 ページ

〔産業財産権〕

○出願状況（計０件）

なし

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
国内外の別：

○取得状況（計０件）

なし

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等

なし

６．研究組織

(1)研究代表者

佐藤　しづ子（SATOH, SHIZUKO）
東北大学・大学院歯学研究科・助教
研究者番号：60225274

(2)研究分担者

庄司　憲明　（SHOJI, NORIAKI）
東北大学大学病院・講師
研究者番号： 70250800

笹野　高嗣　(SASANO, TAKASHI)
東北大学・大学院歯学研究科・教授
研究者番号： 10125560

(3)連携研究者

なし