

平成 30 年 6 月 21 日現在

機関番号：17701

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K11451

研究課題名(和文) コンビネーション保湿による新規保湿方法の開発とその有効性に関する多軸的評価

研究課題名(英文) Development and evaluation on its effectiveness of new moisturizing method by combination moisturizing

研究代表者

村上 格 (MURAKAMI, Mamoru)

鹿児島大学・医歯学域附属病院・講師

研究者番号：80264448

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：本研究は、リキッド保湿剤とジェル保湿剤を混合するコンビネーション保湿の有効性を評価した。市販保湿剤のカンジダ菌に対する抗真菌性を網羅的に調査した結果、抗真菌性を有するリキッド保湿剤とジェル保湿剤の混合は、高濃度の抗真菌剤と同程度の抗真菌性を有することが明らかになった。官能試験の結果、男女ともに総合点と味の評価の間で強い相関関係が得られたが、多くの評価項目において男女間でVAS値に有意差が認められた。そこで、各保湿剤とその混合における糖度を評価した結果、保湿剤の混合によりその糖度が変化することが明らかになった。以上の結果より、保湿剤の混合は、抗真菌性や嗜好性において有効であることが示された。

研究成果の概要(英文)：In this study, the effectiveness of combination moisturizing, which mix the liquid moisturizer and gel moisturizer, was evaluated. As a results of comprehensively investigating for anti-fungal properties of *Candida albicans* of commercial available oral moisturizer, it is revealed that a mixture of liquid and gel oral moisturizers with antifungal effects was found to result in improved antifungal activity.

研究分野：歯科補綴学

キーワード：口腔感染症 口腔保湿剤

1. 研究開始当初の背景

口腔乾燥患者の多くは高齢義歯装着者であり、口腔内の乾燥により義歯の維持力低下、義歯性口内炎、う蝕や歯周病の悪化などが生じ QOL が低下する。我々は、口腔乾燥患者の義歯床粘膜面では健常者に比べ誤嚥性肺炎の起因菌であるカンジダ属やブドウ球菌属の検出率が増加し、その量は口腔水分量と相關することを明らかにした。従って、口腔乾燥患者の全身的な健康を維持するために口腔乾燥に対する適切な対応が必要である。

一方、口腔乾燥感は厚さ 0.1mm 程の唾液層の均一性が失われて生じるが、我々は、口腔乾燥患者は口腔粘膜における水分量の分布が不均一となり、舌粘膜の水分量の低下が口腔乾燥の自覚症状と強く関係していることを明らかにした。これらの結果は、舌粘膜における薄く均一な保湿の重要性を示唆している。しかし、我々の研究結果より、これに適したリキッド保湿剤は、低粘度のため流動性が大きく、水分含有率は高いが経時的な蒸散も大きいため保湿効果が短く、ジェル保湿剤は、高粘度のため薄く均一な塗布が困難なうえ、水分含有率が低く、主成分であるポリグリセリンの吸水作用により口腔乾燥を悪化させることも示唆されており、効果的な保湿を行う上で新規治療法が望まれている。

2. 研究の目的

本研究の目的は、これまで申請者らが行った口腔乾燥ならびに保湿剤に関する一連の研究成果をもとに、リキッド保湿剤とジェル保湿剤を混合して使用するコンビネーション保湿についての有効性について多軸的に評価するものである。

3. 研究方法

(1) 保湿剤の抗真菌性に関する研究

試料：市販口腔保湿剤 17 種（リキッドタイプ保湿剤 7 種、ジェルタイプ保湿剤 10 種）、蒸留水、ジメチルスルホキシドならびにアムホテリシン B（AMPH-B）を用いた（表 1）。

表 1：用いた試料

Type	Materials	Code	Manufacture	Viscosity-shear rate curve
Liquid (Spray)	DMX Mist	A	ROHTO Pharmaceutical	Newtonian fluid
Liquid (Spray)	Stoppers for	B	Sun Dental	Newtonian fluid
Liquid (Spray)	Oral Moisturizer Ai Spray	C	Hishika Dental	Newtonian fluid
Liquid (Spray)	Oral Wet Spray	D	Yoshida	Newtonian fluid
Liquid	Aqua Mucus Liquid	E	Life	Newtonian fluid
Liquid	ConCool mouth rinse	F	Weltec	Newtonian fluid
Liquid	Oral Balance Liquid	G	T&K	Non-Newtonian fluid
Gel	Oral Moisturizer Ai Gel	a	Hishika Dental	Non-Newtonian fluid
Gel	Oral aqagel	b	GC	Non-Newtonian fluid
Gel	Denture Gel	c	Kamemizu Chem. Ind	Non-Newtonian fluid
Gel	Ulora Gel	d	Bee Brand Medico Dental	Non-Newtonian fluid
Gel	Wet Keeping	e	Oral care	Non-Newtonian fluid
Gel	Refre-care H	f	EN Otsuka	Non-Newtonian fluid
Gel	Honey Wet Pro	g	Nippon Zettoc Morita	Non-Newtonian fluid
Gel	ConCool mouth gel	h	Weltec	Non-Newtonian fluid
Gel	Oral Balance jell	i	T&K	Non-Newtonian fluid
Gel	Mouth Moist plus	j	Mind Up	Non-Newtonian fluid

実験条件：試料は実験開始まで 37℃ で保温し、開封直後（0 時間）と、ミニカップに 5ml 計量し、インキュベーター内で 8 時間保管したもの（8 時間）を用いた。AMPH-B は、ジメチルスルホキシドを用いて、最終濃度が 2.5 (µg/ml) から 0.08 (µg/ml) となるよう段階希釈した。

抗真菌性の評価：TSA 軟寒天培地 5ml に *C. albicans* (JCM1537) を 10⁸ 個播種し混合したものを 50%TSA 培地上に播種した。培地に直径 5mm、深さ 5mm の円柱状の穴を開け、各試料を 20µl 封入して 24 時間後の発育阻止円の直径を計測した。抗真菌性の評価の結果、発育阻止円が認められた保湿剤については、それぞれを等量に混合したのもも試料とし、各サンプルの計測は 5 回行った。

統計分析：口腔保湿剤の発育阻止円の大きさに保湿剤のタイプと経過時間が与える影響の調査は分散分析を行った。発育阻止円の大きさの比較は Tukey の多重比較を行った。有意水準は 5% とした。

(2) 保湿剤の嗜好性に関する研究

試料と被験者：市販ジェル保湿剤 10 種を用いた（表 1）。各試料は、37℃ のインキュベーター内で保温し、開封直後のもの（0 時間）とシャーレ内で 8 時間保管したもの（8 時間）を用いた。本研究内容について同意の得られ

た味覚障害や口腔乾燥に関する自覚症状のない男性 20 名（平均年齢 35.4 歳）と女性 20 名（平均年齢 30.5 歳）を被験者とした。食物にアレルギー反応の既往があるものは除外した。

官能試験。被験者は、シャーレ内の各試料をスプーンで 1g 採取し、手指で舌背に塗布した。各試料における香り、味、舌触り、潤い感、塗りやすさ、総合点について、それぞれ 100mm の Visual analog scale（以下 VAS）を用いて評価した。

統計分析。計測した VAS 値について、各評価項目における男女間の比較は、Mann-Whitney の U 検定を用いて分析し、各評価項目間における相関関係は、Spearman の順位相関を用いて分析した。有意水準は 5% とした。

（3）保湿剤の糖度に関する研究

研究（1）で *C.albicans* に対する抗真菌性が認められたリキッドタイプ保湿剤、ジェルタイプ保湿剤ならびにその混合について、25 の室内における糖度を測定した。測定は、糖度計（PAL-Patissier・アタゴ）を用い、5 回計測を行い、その平均値を算出した。

4. 研究成果

（1）保湿剤の抗真菌性に関する研究

0 時間ならびに 8 時間ともに 2 種のリキッドタイプ（a, f）、1 種のジェルタイプ（F）、リキッドタイプとジェルタイプ保湿剤の混合（a+F, f+F）、リキッド保湿剤の混合（a+f）ならびに各濃度の AMPH-B に発育阻止円が認められた。表 2 に 0 時間ならびに 8 時間における蒸留水、ジメチルスルホキシド、各保湿剤ならびにその混合における発育阻止円の平均値と標準偏差を示す。

表 2：0 時間ならびに 8 時間における各試料の発育阻止円。

Code	Type	Growth-inhibition zone (mm)	
		0 h	8 h
W	Distilled water	0	0
DMSO	Solvent	0	0
a	Liquid moisturizer	8.32 (0.23) #*	7.63 (0.25) # [§]
b		0	0
c		0	0
d		0	0
e		0	0
f		8.45 (0.36) #*	7.76 (0.22) # [§]
g		0	0
A	Gel moisturizer	0	0
B		0	0
C		0	0
D		0	0
E		0	0
F		8.32 (0.56) #*	8.14 (0.37) #*
G		0	0
H		0	0
I		0	0
J		0	0
a+F	Liquid + Gel moisturizer	11.1 (0.27) [§] *	9.63 (0.25) [§]
f+F		10.09 (0.13) [§] *	9.61 (0.33) [§]
a+f	Liquid + Liquid moisturizer	8.69 (0.13) #*	7.75 (0.11) # [§]

表 3 に ANOVA の結果を示す。口腔保湿剤の発育阻止円の大きさに保湿剤のタイプと経過時間が与える影響を調査するため、保湿剤の発育阻止円の大きさを従属変数、保湿剤のタイプ（ジェル、リキッド、混合）と経過時間（0 時間、8 時間）を独立変数として 2 元配置分散分析を行った。その結果、保湿剤のタイプ、経過時間ならびにこれらの交互作用に有意差が認められた（表 3 上）。続いて、保湿剤のタイプと経過時間を組み合わせた全ての条件に対し 1 元配置分散分析を行った結果、有意差を認めた（表 3 下）。Tukey の多重比較により各保湿剤の発育阻止円の大きさを比較した結果、0 時間と 8 時間ともに、リキッドとジェルタイプ保湿剤の混合における発育阻止円の大きさは、他の保湿剤の発育阻止円の大きさより有意に大きかった（表 2：大文字、縦）。0 時間と 8 時間を比較した場合、ジェルタイプ保湿剤にのみ阻止円の大きさに有意差は認められなかった（表 2：小文字、横）。

表 4 に各濃度の AMPH-B と保湿剤の発育阻止円の大きさについて、平均値と標準偏差ならびに Tukey の多重比較を行った結果を示す。濃い色の桁は、両者の値に有意差がないことを示す。リキッドタイプとジェルタイプ保湿剤の混合（a+F, f+F）の発育阻止円の大きさは、AMPH-B 1.25 (µg/ml) ならびに AMPH-B 2.5 (µg/ml) と同じであったが、リキッドタイプとジェルタイプ保湿剤単体（a, f, F）な

らびにリキッド保湿剤同士の混合 (a+f) における発育阻止円の大きさは AMPH-B 0.16 (µg/ml), AMPH-B 0.31 (µg/ml) ならびに AMPH-B 0.63 (µg/ml) と同じであった。

表 3 : ANOVA の結果 .

Source	d. f.	Sum of squares	Mean squares	F value	p value
Two-way ANOVA					
Type of moisturizers (A)	5	97.99	19.59	201.86	0.00*
Time (B)	1	20.57	20.57	211.85	0.00*
A × B	5	4.62	0.93	9.52	0.00*
Error	108	10.49	0.09		
Total	120	9317.99			
One-way ANOVA					
Samples	11	123.19	11.19	115.34	0.00*
Error	108	10.49	0.09		
Total	120	9317.99			

*p<.05 denotes significant difference

表 4 : 各濃度の AMPH-B と保湿剤の発育阻止円の大きさ .

L liquid moisturizer	a0 8.32 (0.23)	AMPH-B 2.5	AMPH-B 1.25	AMPH-B 0.63	AMPH-B 0.31	AMPH-B 0.16	AMPH-B 0.08
		11.17 (0.48)	9.43 (0.17)	8.45 (0.98)	7.94 (0.49)	7.30 (0.25)	6.61 (0.52)
a8 7.63 (0.25)	0.00*	0.00*	0.99	0.43	0.00 #	0.00 #	
b0 8.45 (0.36)	0.00*	0.00*	1.0	0.07	0.00 #	0.00 #	
b2 7.76 (0.22)	0.00*	0.00*	0.00*	0.99	0.19	0.00 #	
F0 8.32 (0.34)	0.00*	0.00*	0.99	0.52	0.00 #	0.00 #	
F8 8.14 (0.37)	0.00*	0.00*	0.83	0.99	0.00 #	0.00 #	
Liquid+Gel moisturizer	(a+f)0 11.1 (0.27)	1.0	0.00 #	0.00 #	0.00 #	0.00 #	0.00 #
(a+f)8 9.63 (0.25)	0.00*	0.99	0.00 #	0.00 #	0.00 #	0.00 #	
(f+F)0 10.09 (0.13)	0.00*	0.35	0.00 #	0.00 #	0.00 #	0.00 #	
(f+F)8 9.61 (0.33)	0.00*	0.72	0.00 #	0.00 #	0.00 #	0.00 #	
Liquid+Liquid moisturizer	(a+f)0 8.69 (0.13)	0.00*	0.00*	0.99	0.00 #	0.00 #	0.00 #
(a+f)8 7.75 (0.11)	0.00*	0.00*	0.00*	0.99	0.24	0.00 #	

Horizontally, *AMTB > oral moisturizer, # AMTB < oral moisturizer (p<0.05; Tukey test)

(2) 保湿剤の主観的評価に関する研究

表 5 に 0 時間の試料における各評価項目の VAS 値を示す Mann-Whitney の U 検定の結果, 味, 潤い感, 塗りやすさ, 総合点の評価項目において男性の VAS 値が女性のものより有意に高かった。

表 6 に 8 時間の試料における各評価項目の VAS 値を示す Mann-Whitney の U 検定の結果, 味と総合点の評価項目において男性の VAS 値が女性のものより有意に高かった。

表 7 に Spearman の順位相関係数を用いた各評価項目間の相関分析の結果を示す。0 時間ならびに 8 時間の試料は, 男女ともに全ての評価項目間で有意な正の相関を示したが, 中でも総合点と味の評価の間で最も強い正

の相関関係を示した。

表 5 : 各評価項目の VAS 値(0 時間) .

項目	0時間											
	香り				味				舌触り			
	男性	女性	中央値	p値	男性	女性	中央値	p値	男性	女性	中央値	p値
A	54.1	40.0	77.0	66.0	47.7	76.2	64.4	51.5	73.4	65.2	50.3	75.7
B	48.3	28.4	63.1	48.5	42.6	51.8	49.1	36.3	47.4	42.2	35.5	52.9
C	47.3	31.4	63.8	50.6	40.6	71.6	51.0	29.3	73.6	49.6	36.0	72.0
D	42.8	15.4	51.1	42.0	30.7	61.5	43.0	24.5	62.0	33.7	19.8	57.4
E	73.2	55.0	83.8	80.6	64.0	87.7	58.7	45.3	79.6	77.5	55.8	84.4
F	51.2	33.6	68.2	50.9	24.9	60.7	46.7	19.8	68.6	31.0	17.2	52.9
G	31.1	10.2	52.5	33.3	21.2	65.2	38.9	21.8	62.9	36.3	9.2	56.2
H	60.0	50.7	81.4	61.0	43.7	78.8	69.2	54.4	84.6	60.9	49.4	72.1
I	36.3	40.4	77.4	47.1	36.3	66.8	60.8	47.0	74.5	39.2	26.7	55.6
J	55.7	44.0	68.2	46.6	26.9	64.4	55.2	39.5	68.3	48.8	24.0	70.6
中央値	52.64	31.82	69.34	52.01	34.31	70.66	53.08	38.79	72.29	50.04	31.34	67.81

表 6 : 各評価項目の VAS 値(8 時間) .

項目	8時間											
	香り				味				舌触り			
	男性	女性	中央値	p値	男性	女性	中央値	p値	男性	女性	中央値	p値
A	50.4	37.5	67.0	62.9	43.6	82.7	58.8	47.2	69.3	59.7	41.9	76.6
B	54.1	37.0	79.5	47.2	37.2	64.9	66.1	32.2	78.6	43.7	28.9	61.9
C	65.7	43.5	74.1	54.0	46.6	66.0	63.7	30.5	75.0	51.5	27.5	68.2
D	35.2	22.1	50.1	43.6	27.2	70.8	46.0	22.0	66.0	17.9	11.4	55.0
E	53.8	28.3	84.0	71.4	51.5	80.6	52.4	34.2	77.5	71.4	44.7	81.1
F	56.2	23.9	71.8	43.9	27.0	69.1	46.5	32.2	67.7	32.7	15.3	56.6
G	33.2	18.0	53.4	35.7	7.1	55.4	43.7	27.5	66.1	24.9	8.3	52.2
H	60.3	38.2	77.2	45.7	35.6	68.7	61.3	42.9	76.6	44.6	30.4	68.4
I	57.6	45.8	87.1	43.9	29.7	68.0	50.7	25.5	83.1	46.8	28.8	76.6
J	54.5	39.1	67.1	47.2	27.7	80.2	53.8	45.5	69.2	51.2	27.0	80.1
中央値	52.26	31.36	70.56	51.34	34.84	71.00	53.63	36.63	70.91	45.61	24.81	66.71

表 7 : 各評価項目間の相関分析の結果 .

項目	男性	0時間					8時間						
		香り	味	舌触り	潤い感	塗りやすさ	総合点	香り	味	舌触り	潤い感	塗りやすさ	総合点
香り	相関係数	1.000					相関係数	1.000					
	有意率	0.79	1.000				0.66	1.000					
味	相関係数	0.79	1.000				0.66	1.000					
	有意率	0.00	0.00				0.00	0.00					
舌触り	相関係数	0.58	0.79	1.000			0.64	0.79	1.000				
	有意率	0.00	0.00	0.00			0.00	0.00	0.00				
潤い感	相関係数	0.51	0.69	0.69	1.000		0.54	0.69	0.78	1.000			
	有意率	0.00	0.00	0.00	0.00		0.00	0.00	0.00	0.00			
塗りやすさ	相関係数	0.44	0.59	0.67	0.59	1.000	0.48	0.62	0.68	0.56	1.000		
	有意率	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00		
総合点	相関係数	0.27	0.38	0.54	0.53	0.65	1.000	0.27	0.37	0.44	0.51	1.000	
	有意率	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	

(3) 保湿剤の糖度に関する研究

抗真菌性を有するリキッド保湿剤 (a, f) とジェル保湿剤単体 (F) ならびにその組み合わせにおける糖度を測定した結果, 保湿剤の糖度 (Brix.) は, リキッド保湿剤単体の (a) は 10.2, (f) は 15.5 であり, ジェル保湿剤単体 (F) は 39.2 であった。一方, リ

キッド保湿剤とジェル保湿剤の混合の糖度は、(a+F)で23.2、(f+F)で29.4とリキッド保湿剤単体より増加し、ジェル保湿剤単体と比べると低下した。また、リキッド保湿剤同士の混合(a+f)では12.7とほぼ両者の中間値となった。

(4) まとめ

口腔保湿剤の抗真菌性に関する研究結果より、口腔保湿剤の抗真菌性は、用いる保湿剤の種類と経過時間に関係し、抗真菌性を有するリキッドタイプとジェルタイプ保湿剤を混合することでその抗真菌性は高濃度の抗真菌剤と同程度であることが示された。保湿剤の嗜好性に関する研究結果では、保湿剤を選択する上で味が重要な要因である一方で、保湿剤の性質を表す多くの項目において男女間に嗜好性の違いが認められた。しかしながら、口腔保湿剤の糖度に関する研究結果より、ジェルタイプとリキッドタイプの混合によりその糖度が変化することが明らかになった。これらの結果より、リキッド保湿剤とジェル保湿剤を混合して使用するコンビネーション保湿は、抗真菌性や嗜好性において有効であることが示された。

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1件)

Murakami M, Fujishima K, Nishi Y, Minemoto Y, Kanie T, Taguchi N, Nishimura M. Impact of type and duration of application of commercially available oral moisturizers on their antifungal effects. *Journal of Prosthodontics* 2018; 52-56. 査読あり

[学会発表](計10件)

藤島 慶, 村上 格, 西 恭宏, 西村正宏. 異なる口腔環境から採取した *C. albicans* 病原性発現解析について. 第10回日本義歯ケア学会学術大会. 2018年1月27日. 徳島.
藤島 慶, 村上 格, 西 恭宏, 西村正宏. 義歯粘膜面より採取した *Candida albicans, Candida glabrata* 共培養時の

病原性発現について. 平成29年度日本補綴歯科学会九州支部会. 2017年8月27日. 鹿児島.

藤島 慶, 村上 格, 西 恭宏, 西村正宏. *Candida albicans, Candida glabrata* 共培養時における病原性発現検証. 第9回日本義歯ケア学会. 2017年2月11日. 鹿児島市.

村上 格, 西 恭宏, 藤島 慶, 西村正宏. 口腔保湿剤の多軸的評価. 第23回日本歯科医学会総会. 2016年10月21日. 福岡市.

元山彩良, 村上格, 峰元洋光, 西 恭宏, 西尾美咲, 西村正宏. 口腔保湿剤の嗜好性と性差との関係. 平成28年度日本補綴歯科学会九州支部, 中国・四国支部合同学術大会. 2016年9月4日. 熊本.

村上 格, 西 恭宏, 峰元洋光, 西村正宏. 抗真菌性の観点からみた効果的な口腔保湿剤の使用法. 日本老年歯科医学会第27回総会. 2016年6月19日. 徳島.

藤島 慶, 村上 格, 末廣史雄, 橋口千琴, 西 恭宏, 西村正宏. 義歯形態から分離された *Candida albicans* 抗真菌性評価について. 日本義歯ケア学会第8回学術大会. 2016年1月24日. 仙台.

元山彩良, 村上 格, 西尾美咲, 峰元洋光, 西 恭宏, 西村正宏. 官能試験による口腔保湿剤の嗜好評価. 平成27年度日本補綴歯科学会九州支部会. 2015年8月23日. 小倉.

村上 格, 藤島 慶, 西 恭宏, 西尾美咲, 峰元洋光, 西村正宏. *Candida albicans* に対する口腔保湿剤の抗真菌性. 第124回日本補綴歯科学会. 2015年5月23日, 24日. 大宮.

[その他]

ホームページ等

顎顔面欠損補綴と口腔乾燥への対応

<http://w3.hal.kagoshima-u.ac.jp/dental/prostho2/20180507gakuhotetsu1.pdf>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

村上 格 (MURAKAMI MAMORU)

鹿児島大学病院・医歯学域附属病院・講師
研究者番号: 80264448

(2) 研究分担者

西 恭宏 (NISHI YASUHIRO)

鹿児島大学・医歯学域歯学系・准教授

研究者番号: 10189251

西村 正宏 (NISHIMURA MASAHIRO)

鹿児島大学・医歯学域歯学系・教授

研究者番号: 00294570

藤島 慶 (FUJISHIMA KEI)

鹿児島大学・医歯学域歯学系・助教

研究者番号: 50553153