

**科学研究費助成事業 研究成果報告書**

平成 27 年 6 月 4 日現在

機関番号：17701

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2012～2014

課題番号：24593160

研究課題名(和文)効果的な保湿が口腔乾燥義歯患者の口腔および咽頭の細菌叢を正常化する

研究課題名(英文)Effective moisturizing is to normalize the oral and pharynx flora of dry mouth patients

研究代表者

村上 格 (Murakami, Mamoru)

鹿児島大学・医学部・歯学部附属病院・講師

研究者番号：80264448

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,800,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、保湿が口腔乾燥患者に与える影響について解明するため、効果的な保湿剤の選択基準を検討した。まず、保湿剤の選択基準を確立する上で必要な各種性状について、多軸的に評価を行った。理工学的観点からジェル保湿剤は、経時的な蒸散により粘度が増加することが示され、細菌学的観点からはジェル保湿剤の抗真菌性は経時的に低下しないことが示された。官能試験の結果、総合点は味と強い相関を認めた。しかしながら、各評価項目に共通して優れた製品は見いだせなかった。抗真菌性を有するジェル保湿剤を口腔乾燥義歯患者に適応した結果、口腔乾燥に対する自覚症状は改善したが、細菌叢に関して有意な変化は認められなかった。

研究成果の概要(英文)：In this study, we examined the impact of oral moisturizers to the dry mouth patients in terms of establishing the selection criteria of oral moisturizer. First, we examined the various aspects of gel and liquid oral moisturizer. From a point of view of material science, the viscosity of the gel moisturizers has increased by the transpiration. From a point of view of microbiology, antifungal effect of the gel moisturizers has not decrease with time. As a result of the sensory test, there was high correlation between taste and total score of gel moisturizers. However, the oral moisturizer, which shows excellent results in all evolution items, was not observed. As a result of the application of gel moisturizer with antifungal effect to the denture patients with dry mouth, subjective symptoms of dry mouth was improved, however, it was observed that there are no significant changes in the microbial flora.

研究分野：歯科補綴学

キーワード：口腔乾燥 保湿剤

様式 C - 19、F - 19、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

これまで、義歯床粘膜面とデンチャーブランクの関係を調査した報告から、義歯が誤嚥性肺炎や全身感染症の原因となる細菌のリザーバーとなることが示されている。また、細菌に対するさまざまな防御因子を持つ唾液の減少により口腔内や義歯床粘膜面におけるカンジダ属の菌数や検出率が増加することも明らかになっている。このような口腔乾燥患者に対する治療は、対症療法として保湿剤が使用されているが、その選択についての明確な基準はなく、保湿により口腔乾燥患者へ及ぼす影響についても不明である。

2. 研究の目的

本研究では、保湿が口腔乾燥を有する義歯患者に与える影響について、効果的な保湿方法について理工学的評価、細菌学的評価ならびに主観的評価などの点から検討を行った。

3. 研究の方法

(1) 保湿剤の種類と湿度が残存重量ならびに粘度に及ぼす影響に関する研究

試料: 保湿剤 17 種(リキッドタイプ 7 種, ジェルタイプ 10 種)を用いた(表 1)。実験は、インキュベーター内の温度を 37℃, 相対湿度を 85%ならびに 40%とした 2 条件で行った。

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 aquagel	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

計測: 各試料をポリプロピレン製ミニカッ

プに 5ml 計量し, 2 種の実験条件下)において計量直後の重量 (W0), 粘度 (V0) と 8 時間後の重量 (W8), 粘度 (V8) を計測し, 重量変化率 (RCW) と粘度変化率 (RCV) を算出した。各試料の粘度は, 粘弾性測定機 (HAAKE RheoStress 600, サーモフィッシャーサイエンティフィック社) にて計測した。試料を計測プレート上に 0.04ml 置き, 1° のコンプレートをを用いて, 計測プレートとコンプレートのギャップを 0.052mm 剪断速度を 0~200/S, 測定テーブルの温度 37℃, 測定時間 60 秒間の条件下で計測した。保湿剤の重量減少率および粘度減少率に保湿剤の種類と湿度が与える影響について 2 元配置分散分析を行い, 多重比較は Scheffe 法にて行った。保湿剤の重量変化率と粘度変化率の関係について Pearson の相関分析を行い, 有意水準は 5% とした。

(2) 保湿剤の抗菌性に関する研究

試料と実験条件: *C. albicans* と保湿剤 18 種 (ジェル保湿剤 11 種, リキッド保湿剤 7 種), 蒸留水ならびにアムホテリシン B (以下, AMPH-B) を用いた。AMPH-B は, 2.5 (µg/ml) から 0.078 (µg/ml) まで段階希釈したものをを用いた。保湿剤は, 37℃ で保温し開封直後のもの (0 時間) とカップに 5ml 計量し 8 時間インキュベーター内で保管したもの (8 時間) を用いた。

抗真菌性の評価: 50% TSA 軟寒天培地 (0.8% 寒天含有) 5ml に *C. albicans* を 10<sup>8</sup> 個/ml の濃度で 10µl 接種し混合したものを 50% TSA 培地上に播種し, 硬化後に直径 5mm, 深さ 5mm の円柱状の穴を開けた。そこに各サンプルを 20µl 封入して 24 時間後の発育阻止円の直径を計測した。AMPH-B と保湿剤の阻止円の比較は Tukey の多重比較を用い, 0 時間と 8 時間の保湿剤の阻止円の比較には対応のある t 検定を用いた。有意水準は 5% とした。

(3) 保湿剤の主観的評価に関する研究

実験条件：実験は、インキュベーター内の温度を 37℃，相対湿度を 85%とした条件で行った。

試料：ジェル保湿剤 10 種を試料として用いた。試料は実験開始まで 37℃ に保温し、開封直後のもの（0 時間）とカップに 5ml 計量し 8 時間インキュベーター内で保管したものの（8 時間）を用いた。

被験者：被験者は味覚障害や口腔乾燥に関する自覚症状を有さない成人女性 14 名（平均年齢 32.4 歳）とした。

保湿剤の官能評価：被験者は、スプーンにて各保湿剤を 1g とり、手指で舌背に塗布した。各保湿剤について、保湿剤の香り、味、舌触り、潤い感、塗布のしやすさ、総合点をそれぞれ 100mm の Visual analog scale (VAS) を用いて評価した。各評価項目間の相関は、Spearman の順位相関係数を、0 時間と 8 時間の保湿剤の比較には Wilcoxon の符号付き順位検定を用いて分析を行った。

（４）効果的な保湿が細菌叢に及ぼす影響に関する研究

口腔乾燥の自覚症状を有する義歯装着者を対象に、保湿剤の適用前後における口腔乾燥の自覚症状と義歯床粘膜面における細菌を Swab 法にて採取、培養し評価した。

#### 4. 研究成果

（１）保湿剤の種類と湿度が残存重量ならびに粘度に及ぼす影響に関する研究

表 2 に湿度 85%と 40%における保湿剤の W0, W8, RCW の平均値を示す。どちらの条件下でも全ての保湿剤において、8 時間後の重量は減少した。リキッドタイプ、ジェルタイプの重量変化率の平均値はそれぞれ、湿度 85%では 3.44%、2.39%、湿度 40%では 7.74%、5.18%であった。保湿剤の重量変化率に保湿剤の種類と湿度が与える影響について 2 元配置分散分析を行った結果、保湿剤の種類ならびに湿度に有意差が認められ、交

互作用に有意差は認められなかった。多重比較の結果、保湿剤の重量変化率は、湿度 40%が湿度 85%と比較して有意に高く、ジェルタイプがリキッドタイプに比べ有意に高い値を示した。

表 2:湿度 85%と 40%における保湿剤の W0, W8, RCW の平均値

Code	Type	85% RH			40% RH		
		W0, g	W8, g	RCW, % average (sd)	W0, g	W8, g	RCW, % average (sd)
A	Spray & Liquids	7.51	7.19	4.31	7.68	6.97	9.22
B		7.51	7.28	3.12	7.81	7.16	8.34
C		7.50	7.17	4.34	7.41	6.76	8.75
D		7.85	7.52	4.12	8.02	7.33	8.58
E		7.94	7.66	3.63	7.93	7.29	8.09
F		7.32	7.05	3.59	7.46	6.88	7.80
G		9.56	9.47	1.00	9.13	8.82	3.44
a	Gels	8.13	7.81	4.01	8.47	7.84	7.46
b		8.97	8.89	0.93	9.17	8.90	2.87
c		9.39	9.26	1.45	10.04	9.76	2.80
d		8.19	7.91	3.41	8.34	7.78	6.80
e		9.17	8.85	3.50	10.06	9.35	7.02
f		8.74	8.57	2.01	8.60	8.17	4.98
g		9.12	8.83	3.13	8.70	8.17	6.08
h		9.05	8.95	1.11	10.09	9.78	3.12
i		7.92	7.82	1.28	9.25	8.87	4.07
j		8.93	8.66	3.08	9.17	8.57	6.56

p<0.05: Spray & Liquids > Gels, 40% RH > 85% RH (Scheffe test)

図 1 に粘度の計測結果の例を示す。各口腔保湿剤の粘度 - 剪断速度曲線を分析した結果、リキッドタイプの 6 種が Newton 流体 (A ~ F), リキッドタイプ 1 種 (G) とジェルタイプの全て (a ~ j) が非 Newton 流体の挙動を示した。非ニュートン流体の保湿剤は、粘度が定常値となるまでの剪断速度が各々で異なったため (図 1 矢印), 各試料の比較を行うために、全ての試料において粘度が定常となる剪断速度を分析し、剪断速度 180/s における粘度を分析に使用した。

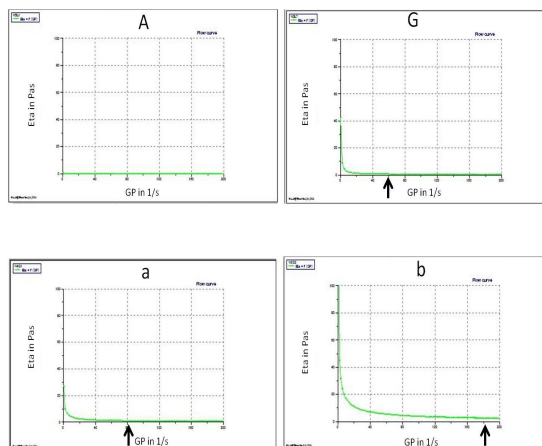


図 1：粘度の計測結果の例

表 3 に湿度 85%と湿度 40%における保湿剤の V0,V8,RCV の平均値を示す。どちらの条件下でも全ての保湿剤において、8 時間後の粘度は増加した。リキッドタイプ、ジェルタイプの RCV の平均値はそれぞれ、湿度 85%では、-9.35(%)、-17.80(%)、湿度 40%では、-46.77(%)、-92.97(%)であった。保湿剤の粘度変化率に保湿剤の種類と湿度が与える影響について 2 元配置分散分析を行った結果、種類と湿度に有意差が認められ、交互作用に有意差は認められなかった。多重比較の結果、粘度変化率は、湿度 85%に比べ湿度 40%が有意に高く、ジェルタイプがリキッドタイプに比べ有意に大きかった。

表 3: 湿度 85%と湿度 40%における保湿剤の V0,V8,RCV の平均値

Code	Type	85% RH			40% RH				
		V0, mPa·s	V8, mPa·s	RCV, %	average (sd)	V0, mPa·s	V8, mPa·s	RCV, %	average (sd)
A		0.18	0.20	-10.34	0.18	0.24	-32.28		
B		0.19	0.20	-6.31	0.19	0.22	-14.69		
C		2.34	2.75	-18.44	2.34	4.43	-90.21		
D	Spray & Liquid	0.25	0.25	-0.48	-9.58 (8.89)	0.25	0.36	-42.69	-46.97 (33.71)
E		6.28	6.58	-4.75		6.28	8.23	-31.04	
F		0.55	0.56	-2.21	0.55	0.66	-19.4		
G		34.31	42.47	-24.56	34.31	67.86	-98.51		
a	Gel	41.44	49.12	-18.53	41.44	81.31	-96.22		
b		332.94	419.57	-26.02	332.94	520.78	-56.42		
c		233.85	301.78	-29.05	233.85	429.25	-83.56		
d		46.16	53.45	-15.8	46.16	72.58	-57.24		
e		241.13	261.55	-8.47	241.13	422.19	-75.09		
f		105.60	119.71	-13.36	-18.05 (13.39)	105.60	204.01	-93.19	-92.96 (37.69)
g		23.32	33.92	-47.94	23.32	47.80	-104.97		
h		174.45	184.55	-5.79	174.45	334.10	-91.52		
i		354.19	362.99	-2.49	354.19	1028.54	-190.3		
j		95.45	107.93	-13.08	95.45	172.87	-81.11		

p<0.05: Gels > Spray & Liquids, 40% RH > 85% RH (Scheffe test)

図 2 に Pearson の相関係数を用いて保湿剤の重量減少率と粘度の減少率を分析した結果を示す。それぞれ青が 85%RH を赤が 40%RH を示す。リキッドタイプにおいては重量減少率と粘度減少率に相関は認められなかったが、ジェルタイプにおいては、両者に有意な負の相関関係を認め、特に 40%RH において両者の値が大きいことが示された。

### (2) 保湿剤の抗菌性に関する研究

リキッド保湿剤 2 種、ジェル保湿剤 1 種ならびに各濃度の AMPH-B において *C. albicans* に対する発育阻止円が観察された。AMPH-B と保湿剤 3 種類の発育阻止円の大きさを比較し

た結果、0 時間の保湿剤は全て AMPH-B0.25 倍ならびに AMPH-B0.125 倍と有意差が認められなかった。8 時間の保湿剤の発育阻止円の大きさは、ジェル保湿剤では AMPH-B0.25 倍ならびに AMPH-B0.125 倍とのみ有意差が認められなかったが、リキッド保湿剤では、AMPH-B0.125 倍ならびに AMPH-B0.06 倍とのみ有意差が認められなかった。0 時間と 8 時間の保湿剤の比較では、リキッド保湿剤 2 種は 0 時間に比べ 8 時間の発育阻止円の大きさが有意に低下したが、ジェル保湿剤では発育阻止円の大きさに有意差は認められなかった (図 3)。

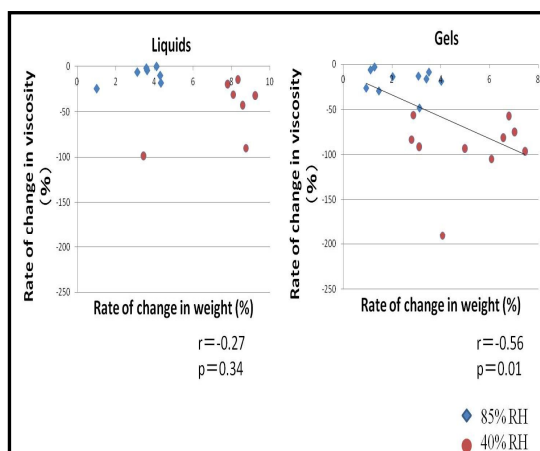


図 2: 保湿剤の重量減少率と粘度の減少率

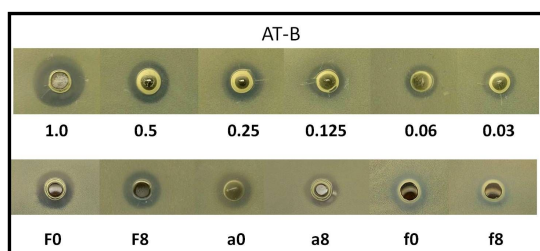


図 3: 保湿剤の抗真菌性の結果

### (3) 保湿剤の主観的評価に関する研究

各評価項目の合計における中央値が 60 以上の高い値を示したのは 6 つの試料だけであり、そのうち A と E のみが 0 時間と 8 時間でともに 60 以上の値を示した。すべての保湿剤において、総合点は、保湿剤の香り、味、舌触り、潤い感ならびに塗布のしやすさと有意な

正の相関を認めた。中でも、総合点と味は相関係数が 0.72 と最も強い相関を認めた(表 4)。

一方で、各評価項目における 0 時間と 8 時間の保湿剤の比較を行った結果、保湿剤の香り、舌触り、潤い感、塗布のしやすさにおける有意差は認められなかったが、味と総合点については 8 時間で有意に評価結果が低下した。以上の結果から、保湿剤の選択において、味は重要な要因であることや長時間経過した保湿剤の味に関する評価が低下することが示唆された。

表 4：保湿剤の主観評価項目と総合点

	塗りやすさ	香り	味	舌触り	潤い感	総合点
塗りやすさ	相関係数 1.000	270	232	538	524	572
	有意確率	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
香り	相関係数	270	1.000	757	434	816
	有意確率	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
味	相関係数	232	757	1.000	463	719
	有意確率	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
舌触り	相関係数	538	434	463	1.000	449
	有意確率	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
潤い感	相関係数	524	267	332	449	1.000
	有意確率	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
総合点	相関係数	572	816	719	857	1.000
	有意確率	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

#### (4) 効果的な保湿が細菌叢に及ぼす影響に関する研究

効果的な保湿条件を検討した上記の研究成果より、本研究で用いた研究開始時に入手可能であった保湿剤では、すべての調査項目において共通した優れた結果を示す保湿剤を見出すことは出来なかった。そこで、本研究では、口腔乾燥を有する義歯患者の細菌叢に関する検討を行うために、患者の全体的な健康を維持する観点から、*C. albicans* に抗菌性を認めたジェル保湿剤 1 種を口腔乾燥義歯患者に適用した。口腔乾燥に関する調査は、乾燥感に対する自覚症状を Face Scale、柿木らの調査票を用いて行い、細菌叢は滅菌綿棒を用いた Swab 法により採取し、総菌数や細菌叢を評価した。その結果、口腔乾燥に関する自覚症状は保湿剤の適用で改善は認められたが、細菌数や叢に関しては有意な変化は認められなかった。

本研究結果からは、保湿剤は様々な性質を有し、すべての性質において優れた成績を示

す製品が認められないこと、適用方法については、理工学的に種類や湿度を考慮するだけでなく、抗菌性や主観的評価も加味した選択が必要であることが示唆された。

#### 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 6 件)

Murakami M, Nishi Y, Fujishima K, Nishio M, Minemoto Y, Kanie T, Nishimura M. Impact of types of moisturizer and humidity on the residual weight and viscosity of liquid and gel oral moisturizers. Journal of Prosthodontics 2015; in press. 査読あり

Murakami M, Nishi Y, Umezono M, Kamashita Y, Nishimura M. Fabrication of a movable obturator following maxillary reconstruction with slit-shaped fenestration. J Prosthodont 2015; 24, 254-259. 査読あり

Murakami M, Nishi Y, Kamashita Y, Nagaoka E. Comparison of a saliva wetness tester and a moisture-checking device in patients with maxillary obturator prostheses. Gerodontology 2014; 31(2): 83-88. 査読あり

Nishi Y, Seto K, Kamashita Y, et al. Survival of microorganisms on complete dentures following ultrasonic cleaning combined with immersion in peroxide-based cleanser solution. Gerodontology 2014; 31(3), 202-209. 査読あり

Ishii M, Nishimura M et al. Vildagliptin stimulates endothelial cell network formation and ischemia-induced revascularization via an endothelial nitric oxide synthase-dependent mechanism. J Biol Chem 2014; doi: 10.1074/jbc.M114.557835. 査読あり

Murakami M, Nishi Y, Kamashita Y, Nagaoka E. Dry mouth and denture plaque microflora in complete denture and palatal obturator prosthesis wearers. Gerodontology 2013; doi:10.1111/ger. 12073. 査読あり

[学会発表](計 10 件)

村上 格, 西 恭宏, 橋口千琴, 西尾美咲, 田中帝臣, 蟹江隆人, 西村正宏. 口腔保湿剤の種類および湿度が粘度に及

ばす影響. 第 123 回日本補綴歯科学会.  
仙台 2014.5.23  
西 恭宏, 村上 格, 蟹江隆人, 橋口千  
琴, 田中帝臣, 西尾美咲, 西村正宏. 床  
用レジンにおけるエアラップ法鏡面  
研磨による研磨時間. 第 123 回日本補綴  
歯科学会. 仙台. 2014.5.23.  
村上 格, 西 恭宏, 鎌下祐次, 西村正  
宏. 口腔保湿剤の種類と湿度が残存重  
量ならびに粘度に及ぼす影響. 第 25 回  
日本老年歯科医学会. 福岡. 2014.6.13.  
西 恭宏, 村上 格, 鎌下祐次, 西村正  
宏. エアラップ法鏡面研磨による床  
用レジンの研削量. 第 25 回 日本老年歯  
科医学会. 福岡. 2014.6.13.  
村上 格. 顎義歯の難症例に対する補  
綴的治療例と口腔乾燥. 平成 25 年度日  
本補綴歯科学会九州支部学術大会, 佐賀,  
2013 年 8 月 24 日. 招待講演.  
村上 格. 専門外来における最近の取  
り組み-口腔乾燥の診断と対応を中心に  
-. 鹿児島臨床歯学懇話会, 鹿児島, 2013  
年 2 月 16 日. 招待講演.  
村上 格, 鎌下祐次, 葛西貴行, 瀬戸 佳,  
田中帝臣, 富宿美紀, 西 恭宏. 口腔保  
湿剤の種類および湿度が残存重量に及  
ぼす影響. 2013 年 5 月 18-19 日. 第 122  
回公益社団法人日本補綴歯科学会 福岡  
富宿美紀, 西 恭宏, 村上 格, 鎌下祐次,  
西村正宏. エアラップ法による鏡面研  
磨が床用レジンの表面荒さにおよぼす  
影響. 2013 年 6 月 5 日. 日本老年歯科  
医学会第 24 回学術大会. 大阪.  
村上 格, 西 恭宏, 瀬戸 佳, 鎌下 祐次,  
西村 正宏. 顎義歯粘膜面の鏡面研磨に  
よるデンチャープラークの付着抑制.  
2013 年 6 月 6 日. 日本老年歯科医学会  
第 24 回学術大会. 大阪.  
村上 格, 西 恭宏, 鎌下祐次, 長岡英一:  
顎欠損患者と口腔乾燥 - 簡便な評価方  
法と口腔細菌叢に及ぼす影響 第 22  
回日本歯科医学会総会 2012 年 11 月  
9-11 日 大阪.

〔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://www.hal.kagoshima-u.ac.jp/dental/Prosthodont2/gakuhotetsu1.pdf>

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

村上 格 (MURAKAMI MAMORU)

鹿児島大学・医学部・歯学部附属病院・講  
師

研究者番号：80264448

### (2) 研究分担者

西 恭宏 (NISHI YASUHIRO)

鹿児島大学・医歯学総合研究科・准教授  
研究者番号：10189251

松尾 美樹 (MATSUO MIKI)

鹿児島大学・医歯学総合研究科・講師  
研究者番号：20527048

西村 正宏 (NISHIMURA MASAHIRO)

鹿児島大学・医歯学総合研究科・教授  
研究者番号：00294570