

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 5 月 13 日現在

機関番号：11301

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2013～2014

課題番号：25670889

研究課題名(和文) 口腔内環境と個体運動に連動する口腔内設置型唾液分泌装置の開発

研究課題名(英文) Development of artificial saliva-secreting automated device placed inside the mouth activated by oral environment and functional activities

研究代表者

小関 健由 (Koseki, Takeyoshi)

東北大学・歯学研究科(研究院)・教授

研究者番号：80291128

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,900,000円

研究成果の概要(和文)：安静時唾液は口腔内の環境を規定し、口腔機能の円滑な活動に極めて重要な役割を担う。この安静時唾液が減少すると、口腔内疾病の増加のみならず、口腔機能不全により栄養摂取から発声までもが障害を受け、生活の質(QOL)を著しく低下させる。本研究では、口腔乾燥症の補充療法に着目し、安静時唾液の性状と機能を検討し、人工唾液・保湿剤を調整して口腔内設置型唾液分泌装置のプロトタイプ開発を行い、安静時唾液補充による口腔QOLの維持法の提案を行った。

研究成果の概要(英文)：Saliva has important roles in maintaining the environment of the healthy mouth and in supporting the smooth activities of many oral functions in daily lives. When the secretion of saliva was reduced, the quality of life (QOL) related to the mouth would be heavily decreased, because of the increasing the risks of oral diseases and the dysfunctions of nutrition intake and difficulty in speaking. In this study, we proposed the means of maintaining good oral QOL by replacement therapy of artificial saliva in the patients with xerostomia, through analyzing the functions of saliva, preparing of artificial saliva, and developing the saliva-secreting automated device placed inside the mouth.

研究分野：口腔衛生学

キーワード：唾液 口腔内環境 運動 分泌 人工唾液

1. 研究開始当初の背景

唾液分泌量減少による口腔乾燥症は、高齢者の3割が常時乾燥していると訴え、唾液腺性疾患や頭頸部がん治療患者においても大きな問題となっている。1日1リットル弱程度分泌されている唾液は、常時口腔内を潤して口腔内環境を規定する重要な構成要素であり、健康維持のために口腔内の湿潤作用、自浄作用、味覚の媒体、消化作用、抗菌作用、排泄作用、緩衝作用、歯の再石灰化作用等の機能を持つ。この唾液分泌量が減少すると口腔乾燥症となり、口腔内の不潔、口腔内疾病のリスクの上昇(う蝕、歯周病等)、義歯不適や疼痛、味覚異常、咀嚼不全・誤嚥の増加、発声の不明瞭化、口臭などの様々な問題を引き起こし、生活の質(QOL)を大きく脅かす。この口腔乾燥症に対する治療法は、シェーグレン症候群における薬物療法等があるものの、根治的な治療法は見あたらないのが現状である。よって、口腔乾燥症に対する対策は対症療法であり、唾液腺マッサージ等による唾液腺の直接刺激による強制唾液分泌・分泌促進が、人工唾液・保湿剤の補充しか具体的な対策がない。

口腔乾燥症の患者は、口腔内を保湿しようとしてうがいを励行している場合が多いが、通常うがいでは口腔内の唾液も含めて洗い流してしまい、更に口腔乾燥感を強めてしまう。唾液分泌量が低下した状態で口腔内の残った唾液を失うと、唾液の口腔内環境の保全機能が完全に停止し、口腔内違和感から義歯の不適、口腔内疾病の発生等の様々な不快症状と病気の発生をもたらす。

2. 研究の目的

安静時唾液は口腔内の環境を規定し、口腔機能の円滑な活動に極めて重要な役割を担う。この安静時唾液が減少すると、口腔内疾病の罹患率の増加のみならず、口腔機能不全により栄養摂取から発声までもが障害を受け、口腔内疼痛から生活の質(QOL)を著しく低下させる。本研究では、口腔乾燥症の補充療法に着目し、安静時唾液の性状と機能を検討し、人工唾液・保湿剤を調整して口腔内設置型唾液分泌装置の開発を行い、安静時唾液補充による口腔QOLの維持法の提案を行った。本研究は、高齢者の3割以上を占める口腔乾燥症の新しい治療オプションの提供となり、口腔内設置型装置の実用化に向けた取り組みは、新しい口腔内設置型口腔環境モニタ・治療装置の提案となり、高度情報化時代の新しい口腔科学推進のデバイスを具現化し提供する道筋を整えた。本研究によって、口腔内唾液の大切さを理解し、不足した唾液を適切に人工唾液・保湿剤で補充して唾液本来の働きを増強することが出来れば、口腔乾燥症に付随する多くの臨床的問題を解決する可能性が示された。唾液の補充療法にて口腔機能の改善が図られると、口腔の運動を促進することとなり、これは口腔内刺激となって脳機

能の改善をも期待できる口腔機能リハビリテーションになることも考えられる。

3. 研究の方法

本研究では、安静時唾液の役割の理解を進め、誤嚥と唾液の関連を検証し、さらには実用可能な人工唾液・保湿剤の設計を考え、最終的には口腔内設置型唾液分泌装置のプロトタイプの開発を行った。これらは、以下の4段階の実験段階により実施した。則ち、(1)口腔内唾液の最小必要分泌量の見積、(2)人工唾液・保湿剤の性状と成分の決定、(3)人工唾液・保湿剤を補充するタイミングと流量の決定、(4)人工唾液・保湿剤の投与方法の開発を実施した。

(1) 口腔内唾液の最小必要分泌量の見積

安静時唾液の通常分泌量計測には、通常行われている吐唾法に加えて、機能的安静時唾液分泌量推定法を考案した。始めに被験者の口腔内診査(歯科健診項目)を実施した後、安静を30分保った状態で一定のデータ入力業務を行ってもらい、同時に自然嚥下した時刻を記録した。その後、口底の舌下ヒダの唾液腺開口部付近に微小径シリコンチューブ(外径0.7mm、内径0.5mm)を設置して、同様に15分間自然嚥下した時刻を記録した。その後、0.5mL/minのスピードで水道水を10分間連続して注入し、同様に自然嚥下した時刻を記録した。水の注入を終了した状態で15分間自然嚥下した時刻を記録し、さらに安静を保ってデータ入力業務を行った状態で、同時に自然嚥下した時刻を記録した。その後、通常分泌量測定(吐唾法)を行った。被験者は、食後1時間から2時間経過した午前と午後の時間帯に実験を行い、空腹の影響を受けないようにした。この方法で得られた自然嚥下間隔時間から、機能的安静時唾液分泌量を推測した。

(2) 人工唾液・保湿剤の性状と成分の決定

人工唾液・保湿剤の保湿成分(湿潤成分)として、グリセリン、ヒアルロン酸、アルギン酸ナトリウム、水添デンプン等が応用される。本研究にて口腔内保湿に最適な人工唾液・保湿剤の構成要素を検討し、口腔内に制御された状態で補充した場合に最適な組成を考察した。

(3) 人工唾液・保湿剤を補充するタイミングと流量の決定

人工唾液・保湿剤を口腔内に補充する際には、誤嚥を絶対させないために、人工唾液・保湿剤が必要以上に供給されて正常な嚥下プロセスが干渉される事態が生じないようにしなければならない。その為に、人工唾液・保湿剤の補充速度を正確に見積もる必要がある。実験(1)口腔内唾液の最小必要分泌量の見積と、口腔内QOL維持のための安静時唾液量の解析を、過去にF県で実施した成

人歯科健康診査時の安静時唾液測定量の結果を基に、人口唾液補充装置の人口唾液流量と流速を見積もった。

(4) 人工唾液・保湿剤の投与方法の開発

これまでの実験結果を統合し、口腔内で人工唾液・保湿剤の分泌を行う装置のプロトタイプを制作した。装置は自立型とし、治験機器としての承認等を受ける以前の段階の装置となる。現行の応用可能な機器を集約して稼働可能な装置を制作した。

4. 研究成果

(1) 口腔内唾液の最小必要分泌量の見積

口腔内唾液の最小必要分泌量の見積を、口腔内に一定速度で水道水の微量連続注入を行い、自然嚥下の回数の変化を解析した結果、口腔内の自然嚥下を維持する事に必要な安静時唾液は、1分間当たり1mLであるとかかなり少量である事が推測された。飛び値を除いた20歳代成人の例では、0.24~0.75mLであり、安静時唾液流出量も自然嚥下の回数に影響を与えることが示唆された。水道水0.5mL/minでの連続注水下では、口腔内貯留液量を安静時唾液と注水道水の輪として計算しても、1回の自然嚥下に要する口腔内貯留液量は0.27~0.72mLであり、同様の範囲内にある。よって、口腔内への唾液補充療法は、適切な自然嚥下回数を設定すれば、補充すべき液量を設定できる可能性が示され、新しい指標に基づいた口腔乾燥症へのアプローチへの布石となった。

(2) 人工唾液・保湿剤の性状と成分の決定

人工唾液・保湿剤の性状と成分には、口腔内保湿に最適な人工唾液・保湿剤の構成要素として一般的なグリセリンをベースとした人工唾液を考えた。とくに頭頸部がんの放射線治療時に激しい口腔炎膜炎が発症した場合には、グリセリンを基剤とし、キシロカインを麻痺剤として用いた含嗽剤で口腔内疼痛を緩和するが、この成分を考慮しながら保湿状態を検索する評価法を考察した。口腔内唾液の最小必要分泌量の見積の実験から、グリセリンをベースとした人工唾液の分泌量を1分間当たり0.1マイクロリットルと仮定した場合は1時間当たり6ミリリットル量と試算された。しかしながら、グリセリン・ベースの保湿剤は、口腔内の残存唾液を包含して、口腔内貯溜量を増すことも考えられ、さらに少量の保湿剤で、口腔内環境を維持できる可能性もあることがかんがえられた。この試算から、口腔内設置型唾液分泌装置の基本的な稼働量が得られた。

(3) 人工唾液・保湿剤を補充するタイミングと流量の決定

人工唾液・保湿剤を口腔内に補充する際には、誤嚥を回避するために適量を供給されるように厳密に制御しなければならない。その

為に、人工唾液・保湿剤の補充速度を口腔内状況に合わせて正確に見積もる必要がある。日常生活に於いて、口腔内唾液の生体防御機能の一つとして、食事時などの動作時に義歯等が口腔粘膜を擦過して粘膜が受傷する事への回避がある。食事時等では刺激唾液も分泌されて食事を支援しているので、その分泌量も考慮しながら、食事時の運動や義歯の咬合面への力負荷の状態に応じて、保湿剤の放出量を決定するシステムを考案した。食事時に誤嚥を導かさずに食塊形成に必要な唾液量を、自身の唾液分泌量に合わせて可変することとした。

(4) 人工唾液・保湿剤の投与方法の開発

これまでの研究成果から、口腔内設置型唾液分泌装置のプロトタイプを試作した。全体の機械制御と環境測定のために、口腔内へ設置できる大きさで低消費電力の機器として、1つの半導体チップ上に必要とされる一連の機能(システム)を集積する集積回路技術であるSystem-on-a-chip(SoC)を採用することとした。さらに、組み込みシステムとしてのマイクロコントローラは、目的によって様々にセンサ制御回路と制御プログラムが大きく変わることから、これら全てをプログラム可能なSoC(PSoC)を求めたが、この分野の技術進歩は著しく、年次毎に機能強化した新製品が入手可能な状態であった。よって、現在の装置開発への大きな問題となっている電源の確保に関しての配慮を考えず、高機能と高いシステム設計の冗長性を備えたPSoCを選択し、初めに口腔内環境・生活活動モニタのプロトタイプを制作した。

制作した口腔内設置型唾液分泌装置のプロトタイプは、4つの加速度センサのそれぞれの3軸方向の加速度と8回路のセンサ出力のアナログ値を25HzにてMicroSDカードに記録することができ、単3型のニッケル水素電池4本にて66時間の連続記録が可能である。このアナログ入力に圧力センサやフォースセンサを搭載し、それらの入力条件で分岐処理を行うことは、書き込みプログラムの変更のみで対応が可能で有り、口腔内に設置した場合でも、機能的には問題が無く口腔内設置型唾液分泌装置として機能することができる仕様である。



さらに、人工唾液を分泌するためのポンプを駆動するモーター（SBL02-0904EPG1024、並木精密宝石株式会社、東京）は、定量性と安定性を考え、超小型ブラシレスモータに減速機を備え、プランジャの移動にてシリンジ内の人口唾液を押し出すシステムとした。モーター自体は最先端の超小型モーターとし、プランジャの押し出し機構と合わせたポンプ駆動部は9mmx 5mm x 29mmの大きさに収まった。この大きさでは、義歯の内部に装着する部位が限られてしまうので、今後さらに小さなポンプの開発が必要であると思われる。



医療機器としての承認が無いので口腔内に設置には至らなかったが、適切な駆動のための二次電池が入手できれば技術的に、実際に臨床で使用できる口腔内設置型唾液分泌装置の制作が可能である事が示された。この機器は、口腔内QOLを大きく改善する臨床的な唾液補充療法のキーとなる治療器具としての活用が期待でき、今後の更なる研究の発展が望まれる。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 1 件)

小関 健由, 玉原 亨, 百々 美奈, 加藤翼、口の健康と認知に関する歯科からの話題 健康の基は食べることと話すこと 口の健康から全身の健康へ、認知神経科学、査読無し、16 巻、2014 年、1-8 頁

〔学会発表〕(計 26 件)

山崎 佐千子, 伊藤 恵美, 福井 玲子, 原美里, 笠原 千秋, 細川 亮一, 玉原 了, 吉田 英子, 丹田 菜緒子, 菅崎 将樹, 末永華子, 百々 美奈, 加藤 翼, 菊池 瑞穂, 小関 健由 / 東北大学病院におけるがん支持療法としての取り組み、第 8 回日本歯科衛生学会学術集会、平成 26 年 9 月 14-15 日、ソニックシティ大宮 (大宮市)

加藤 翼, 細川 亮一, 玉原 亨, 吉田 英子, 丹田 菜緒子, 菅崎 将樹, 末永 華子, 百々 美奈, 小野 瑞穂, 伊藤 恵美, 小関 健由 / 東北大学病院におけるがん支持療法としての口腔機能管理の取り組み / 第 63 回日本口腔衛生学会学術集会 / 平成 26 年 5 月 29-31 日 / 熊本市市民会館崇城大学ホール (熊本市)

伊藤 恵美, 玉原 亨, 吉田 英子, 丹田 菜緒子, 細川 亮一, 大内 康宏, 小関 健由

/ 妊産婦の出産前後における口腔保健の意識および行動の変化 / 第 8 回日本歯科衛生学会学術集会 / 平成 25 年 9 月 14-15 日 / 神戸国際会議場 (神戸市)

吉田 志麻, 細川 亮一, 伊藤 恵美, 小関 健由 / 歯科衛生士と看護師が効果的に協働するための研修カリキュラムの提案 / 第 18 回日本緩和医療学会学術大会 / 平成 25 年 6 月 21-22 日 / パシフィコ横浜 (横浜市)

吉田 英子, 玉原 亨, 細川 亮一, 丹田 奈緒子, 小島 健, 福井 玲子, 佐藤 由美子, 高橋 美里, 小野 ゆかり, 伊藤 恵美, 小関 健由 / 東北大学病院における周術期口腔機能管理 / 第 62 回日本口腔衛生学会学術集会 / 平成 25 年 5 月 15-17 日 / キッセイ文化ホール (松本市)

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況 (計 0 件)

取得状況 (計 0 件)

〔その他〕

ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

小関 健由 (KOSEKI, Takeyoshi)

東北大学・大学院歯学研究科・教授

研究者番号: 80291128

(2) 研究分担者

細川 亮一 (HOSOKAWA, Ryoichi)

東北大学・大学院歯学研究科・准教授

研究者番号: 40547254

丹田 奈緒子 (TANDA Naoko)

東北大学・病院・助教

研究者番号: 00422121

吉田 英子 (YOSHIDA, Eiko)

東北大学・病院・医員

研究者番号: 40648458

伊藤 恵美 (ITO, Emi)

東北大学・大学院歯学研究科・技術専門職員

研究者番号: 80596817

(3) 連携研究者

西原 達次 (NISHIHARA Tatsuji)

九州歯科大学・歯学研究科・教授

研究者番号: 80192251