

学位論文題名

唾液流量検査シートの改良

学位論文内容の要旨

口腔乾燥症は、加齢、薬剤の副作用、更年期障害、全身の水分代謝障害などを原因とし、主に安静時唾液の分泌量低下を主症状とする疾患である。また、口腔乾燥症は、う蝕および歯周病の増悪、カンジダ菌の感染、義歯の不適合、咀嚼および嚥下の障害、高齢者における誤嚥性肺炎の原因となり得る。そのため、日常の歯科臨床において、口腔乾燥症を診断することは、全身および口腔の健康保持の点から重要であり、簡便な検査法が求められている。

すでに我々は、ペーパークロマトグラフィーの原理とヨードデンプン反応による発色を利用した、3つの発色可能スポットをもつ安静時唾液量検査シートを製作し、その研究結果について報告した。安静時唾液量検査シートは、ペーパークロマトグラフィー用ろ紙をシート状にカットした後、発色可能スポットの設定のため、デンプン・ヨードカリウム溶液を、4 μ l ずつ3カ所に滴下して製作した。なお、口腔粘膜との付着を防止するため、スポット部分は非塩素系5層構造ポリエチレン・ポリプロピレン耐熱ラップで被覆した。また、発色液は、過酸化水素水、エタノール、蒸留水を混合して製作した。しかし、3つの発色可能スポットでは、安静時唾液量を比例性に測定するという点において、改良の必要なことが明らかとなった。

そこで、本研究では、5つの発色可能スポットをもつ安静時唾液量検査シートを新たに製作し、更なる検討を行った。

最初に、著者ら3名から吐唾法により唾液を採取し、混合および遠心(10,000 rpm、10分間)した後、上清をシャーレに取り分け安静時唾液量検査シートに吸収させた。吸収させた唾液量(μ l)は、0 (blank)、100、150、200、250、300、350、400、450、500、600である。2分後、シート上に発色液を滴下し、ヨードデンプン反応により青色を呈した発色スポット数を確認した。その結果、吸収させた唾液量が多くなるにつれ、発色スポット数が少なくなった。これにより、安静時唾液量検査シートは、安静時唾液量を比例性に測定できることが示唆された。

次に、被験者100名を対象に、吐唾法により安静時唾液量を測定した後、この安静時唾液量検査シートにおいても安静時唾液量を測定し、両結果の相関係数(Spearmanの相関係数)を求めた。その結果、被験者の安静時唾液量とこの安静時唾液量検査シートによる測定結果の間には、有意な相関($r = -0.801$ 、 $p < 0.01$)が認められた。これにより、安静時唾液量検査シートは、安静時唾液量

を比例性に測定できることが明らかとなった。また、安静時唾液量のカットオフ値を 1.0 ml に設定し、1.0 ml 以下の場合を「口腔乾燥症」、1.0 ml より大きい場合を「正常」として、発色スポット数が 5 つのときを口腔乾燥症、4 つ以上のときを口腔乾燥症とした場合の敏感度と特異度をそれぞれ求めた。なお、統計学的解析には、SPSS for WINDOWS (ver.15)を用いた。発色スポット数が 5 つのときを口腔乾燥症とした場合は、敏感度が 0.688、特異度が 0.857 となり、その高い特異度から疑陽性者は少なくなるものの、敏感度が若干低いため検出精度という点で問題が認められた。同様に、発色スポット数が 4 つ以上のときを口腔乾燥症とした場合は、敏感度が 1.0、特異度が 0.523 となり、ほとんどの口腔乾燥症の被験者を検出できるようになるが、疑陽性者も増え、やはり検出精度という点で問題があると考えられた。敏感度を上げつつ、かつ特異度を上げるためには、スポットの位置を若干移動することで可能と思われるが、いずれの場合もカットオフ値との関連も含め、更なる検討が必要である。

次に、安静時唾液量検査シートの先端部に痛み刺激物質であるカプサイシンを塗布することで、刺激時唾液量の測定についても検討を行った。まず、刺激時唾液量検査シート製作のため、至適カプサイシン濃度について検討した。被験者 5 名を対象に、カプサイシン溶液 60 μ l を安静時唾液量検査シートの先端部に塗布、自然乾燥させたものを使用し、発色スポット数を確認した。塗布したカプサイシン溶液の濃度 (μ g/ml) は、0 (blank)、4、8、16、23、33、66、133 である。その結果、カプサイシン濃度が高くなるにつれ、発色スポット数は少なくなった。しかし、カプサイシン濃度が 23 μ g/ml 以上になると、発色スポット数が一定であるにも関わらず、濃度依存的により強い痛みの感覚を生じさせた。そのため、刺激時唾液量検査シートでは、23 μ g/ml のカプサイシン濃度を用いることにした。なお、カプサイシンはエタノールに可溶なため、安静時唾液量検査シートへの塗布が容易であった。

最後に、被験者 26 名を対象に、吐唾法による 10 分間の安静時唾液量から、1 ml 以下 (6 名)、1~2 ml (8 名)、2 ml 以上 (12 名) と群分けした後、安静時および刺激時唾液量検査シートを使用し、発色スポット数の違いについて検討した。その結果、1 ml 以下の群で 3 名が変化なし、3 名が減少、1~2 ml の群で 3 名が変化なし、5 名が減少、2 ml 以上の群で 1 名が増加、1 名が変化なし、10 名が減少と、多くの被験者では、刺激時唾液量検査シートの方で発色スポット数の減少が認められた。すなわち、カプサイシンにより唾液分泌量の増加が認められたと考えられる。これにより、静時唾液量検査シートは、刺激時唾液量についても測定できることが示唆された。なお、26 名中 8 名では、発色スポット数の減少が認められなかった。これらの被験者では、カプサイシンを溶出させるだけの唾液すらも出ていない状態、すなわち、重度の口腔乾燥症であることが考えられる。

本研究は、集団歯科健診や医療機関のチェアサイドおよびベッドサイド、または自宅など、様々な場所において、口腔乾燥症の検査法のひとつとして、安静時および刺激時唾液用シートが利用されることが、最終的な目標である。そのためには、このシートを商品化するのに十分な完成度まで到達させる必要がある。例えば、シートと口腔粘膜との付着を防止するための耐熱ラップについては、シートの素材を再検討し、口腔粘膜に付着しない他の素材に置き換えることで、より簡便に扱えるよう改良する必要があり、ろ紙と類似した水分吸収

特性を有し、ろ紙同様にデンプンを安定した状態でシート上に固着できる素材であることが必須条件となる。また、敏感度と特異度についても更なる改善が必要である。その他、カプサイシンだけでなく、他の刺激物質による刺激時唾液量の測定についても実用可能なものとなるよう、今後も更なる検討を続けていく所存である。

学位論文審査の要旨

主 査 教 授 船 橋 誠

副 査 教 授 北 川 善 政

副 査 准教授 本 多 丘 人

学 位 論 文 題 名

唾液流量検査シートの改良

審査は審査担当者の全員出席のもと、はじめに、申請者による研究要旨の説明が行われ、次に、その内容および関連事項についての口頭試問が行われた。審査論文の概要は以下のとおりである。

口腔乾燥症は、安静時唾液の分泌量低下を主症状とする疾患であり、加齢、薬剤の副作用、更年期障害、全身の水分代謝障害などが随伴する症状としてしばしば認められ、中高年以降の男女に多い。また、う蝕および歯周病の増悪、強い口臭、カンジダ菌の感染、義歯の不適合、咀嚼および嚥下の障害、口腔粘膜の疼痛および灼熱感、味覚の異常、高齢者の誤嚥性肺炎などとの関連が示されている。そのため、日常の歯科臨床においては、口腔乾燥症を早期に診断する必要性が高まっており、集団歯科健診や医療機関のチェアサイドおよびベッドサイドにおいて容易に使用できる、唾液流量の簡便な検査法が求められている。本学歯学研究科予防歯科学教室では、以前よりペーパークロマトグラフィの原理とヨードデンプン反応による発色を利用した、3つの発色スポットをもつ唾液流量検査シートを製作し、その研究結果を報告してきた。本研究では、同シートを改良して、唾液流量をより詳細に評価することを検討した。

5つの発色スポットをもつ唾液流量検査シートを新たに製作し、唾液流量の評価を行った。被験者100名を対象に、同じ被験者から吐唾法（10分間）と唾液流量検査シートにより唾液流量を測定し、安静時唾液量の評価について比較検討した。その結果、吐唾法と唾液流量検査シートによるそれぞれの測定値の間には、有意な相関（ $r = -0.801$, $p < 0.01$ ）が認められた。これにより、5つの発色スポットをもつ唾液流量検査シートによる測定値は、安静時唾液量を比例性に反映していることが確認された。

重篤な口腔乾燥症の場合、安静時唾液量のみならず刺激時唾液量の評価も重要である。そこで、刺激物質であるカプサイシンを塗布した唾液流量検査シートを新たに製作し、刺激時唾液量の評価を試みた。被験者26名を対象に、吐唾法（10分間）により安静時唾液量を測定し、1.0 ml 以下、1.0～2.0 ml、2.0 ml 以上の3群に分けた後、通常の唾液流量検査シートおよびカプサイシンを塗布した唾液流量検査シートを使用し、それぞれの

群における発色スポット数の違いについて比較検討した。その結果、多くの被験者では、カプサイシンを塗布した唾液流量検査シートを用いた場合、唾液流量の増加が確認された。今回の研究では、カプサイシン刺激による唾液流量の増加について、定量的に詳細を明らかにするまでには至っていないが、唾液流量検査シートの先端部にカプサイシンなどの刺激物質や味物質を塗布して用いることにより、刺激時唾液量をより簡便に評価できる可能性が示された。

口頭試問の概要は以下のとおりである。

1. 口腔乾燥症の定義
2. シートの先端部を舌下部に置く理由
3. 主な評価対象としている唾液腺
4. シートと発色液の保存可能期間
5. 発色の原理
6. 発色スポットの経時的な変化
7. 発色スポットの大きさの均一性
8. 発色液に含まれる過酸化水素水の濃度
9. 感度と特異度
10. 刺激物質にカプサイシンを選択した理由
11. カプサイシンによる痛み刺激の強さ
12. カプサイシン以外の刺激物質
13. シートの商品化

これらの質問に対して申請者からは適切な回答および説明がなされ、また、関連分野についても十分な学識を有していることが示された。従って、審査担当者全員は申請者が博士（歯学）の学位を授与されるにふさわしいものと認めた。