
学位論文

唾液と高齢者の健康

— 唾液成分の特徴と関連する因子について —

平島 佳典

キーワード：唾液，高齢者，健康

Saliva and Health of Elderly Population

— Characteristics of Salivary Compositions and Related Factors —

Yoshinori HEISHIMA

Abstract : Geriatric dentistry and oral care are in the spotlight as the elderly population increases rapidly in Japan. It is known that proper oral care reduces the risk of pneumonia in inpatient elderly. Saliva plays important roles in mastication, swallowing, digestion and prevention of oral and systemic diseases. It is hypothesized that saliva is an appropriate index to evaluate health condition and the risk of aspiration pneumonia in elderly population. The purpose of this study was to investigate the following salivary compositions: mucin, albumin, histatin, human beta-defensin-2 (hBD-2), substance P and total protein, in young and elderly population. Relation of these parameter to nutritional state (body mass index (BMI), midarm muscle area), oral hygiene state (the number of detection of candida spp. in saliva), occlusal support state (Eichner index), and masticatory ability (Questionnaire on Masticatory Function) were also investigated.

In the stimulated whole saliva, the concentrations of mucin, hBD-2, and substance P were lower than those in resting whole saliva. In the stimulated saliva, secretion of total protein was higher, while that of substance P was lower than those in the whole saliva under resting condition. In elderly and inpatient elderly groups, the concentrations of mucin, albumin, and total protein were higher than those of young group, and the concentration of histatin and substance P was low in the former group. Moreover, in inpatient elderly groups, the concentration of hBD-2 was higher than that of young and elderly groups. In the group with BMI less than 18.5, the concentration of substance P showed a tendency to be lower than that in elderly group with BMI higher than 18.5. No relationship was found between the concentration of each salivary compositions and occlusal support state. In the group with the numbers of detection of candida higher than 10^4 colony-forming unit (CFU), the concentration of hBD-2 was higher than that in groups with the numbers of detection of candida less than 10^4 CFU. No relationship was found between the concentration of each salivary compositions and masticatory ability.

緒 言

我が国は世界に類をみない速さで高齢社会を迎えており、2020年には65才以上の高齢者が全人口の1/4以上を占めると予想されている¹⁾。また、高齢社会の到来に伴い日常生活を行う上で何らかの介護を必要とする要介護高齢者も急速に増加している。最近の我が国の高齢者医療は治療よりもケア、健康維持・増進へと比重を移しつつある。その中で歯科医療が果たす役割として、食改善のための咀嚼・嚥下機能の回復・維持や、高齢者にとって致命的な誤嚥性肺炎や感染性心内膜炎などの感染症を予防するための口腔ケアが重要視されている²⁻⁵⁾。

われわれは以前より、「口腔と全身を測る唾液」、「口腔と全身を守る唾液」という考えのもと、高齢者の口腔・咽頭微生物、唾液性状に着目し、高齢者、要介護高齢者では若年者と比較して唾液中のムチン、総タンパク質濃度が高く、ヒスタチン濃度が低いこと、口腔・咽頭のカンジダの検出率・検出数が高いこと、カンジダが誤嚥性肺炎原因菌と共凝集することなどを明らかにした^{6,7)}。

唾液は円滑な咀嚼・嚥下を行うために必須なものであると同時に生体防御においても重要な役割を果たしていると考えられる。しかしながら、加齢、全身疾患、薬剤の副作用などによる唾液分泌量の減少や性状の変化は、口腔内の自浄性を低下させ、う蝕、歯周病の増加を招き、咀嚼・嚥下機能にも大きな影響を及ぼす^{8,9)}。さらに、これらのことが誤嚥性肺炎などの呼吸器疾患や、消化器疾患の誘因や増悪要因になることが予想される。

そこで本研究では、被検者に負担の少ない簡便な方法で高齢者の口腔と全身を評価することを目的に、唾液成分に着目して、高齢者、要介護高齢者の唾液成分の特徴と、唾液成分に影響を及ぼす可能性のある因子について検討した。

材料および方法

1. 唾液の採取

以下の調査は、徳島大学病院臨床研究倫理審査委員会に承認され、被検者には、本研究の主旨を十分に説明し、同意を得たうえで行った。なお、以下の唾液成分濃度の日内変動の影響は文献^{10,11)}、および予備的調査から少ないと判断し、検体採取は日中に行い、飲食後少なくとも2時間以上経過した状態で行った。

唾液成分の変動を検討するために、被検者として高齢者10名（男性5名、女性5名、平均年齢71.1歳）を選択した。唾液は、被検者から安静時唾液、および、約1gのパラフィンを用いて2分間自由咀嚼した際の刺激唾液を吐き出し法により採取し、遠心処理により食物残渣を除去した上清を凍結保存したものをを用いた。

一方、長時間の咀嚼刺激が唾液中のサブスタンスP濃度に及ぼす影響の検討するために、コントロール群として若年有歯顎者9名（男性7名、女性2名、平均年齢27.0歳）を選択し、咀嚼刺激群として若年有歯顎者9名

（男性5名、女性4名、平均年齢27.2歳）を被検者として選択した。コントロール群では、安静時唾液を吐き出し法により採取した後、50分間安静状態を維持した後、再度安静時唾液を採取した。咀嚼刺激群では、安静時唾液を吐き出し法により採取した後、約1gのパラフィンを20分間自由咀嚼させ、その後30分間安静にした後、再度安静時唾液を吐き出し法により採取した（図1）。

若年者と高齢者の唾液成分を比較するため、被検者として、若年者群46名、前期高齢者群51名、後期高齢者群32名、要介護高齢者群7名を選択した。表1に被検者の性別、平均年齢を示す。

2. 唾液中のムチン濃度、アルブミン濃度、ヒスタチン濃度、ディフェンシンβ2（以下hBD-2）濃度、サブスタンスP濃度および総タンパク質濃度の測定

ムチン濃度の測定は、ウシ顎下腺ムチン（Sigma Chemical Co, MO, USA）を標準とし、フェノール硫酸法により測定した¹²⁾。すなわちウシ顎下腺ムチン、あるいは唾液200 μlに5%フェノール溶液200 μl、濃硫酸1.0 mlを混和し、490 nmにおける吸光度を測定後、濃度既知のウシ顎下腺ムチンの吸光度から標準曲線を得、唾液ムチン濃度を算出した。

アルブミン濃度の測定は、Human Albumin Quantitation Kit（BETHYL LABORATORIES, TX, USA）を用いて、添付プロトコールに従いELISA法による測定を行った。すなわち、96 wellのマイクロプレートにGoat anti-Human Albumin-affinity purifiedを100 μlずつ各wellに加え、室温で1時間インキュベートし、50 mM Tris, 0.14 M NaCl, 0.05% Tween 20, pH8.0で洗浄後、50 mM Tris, 0.14 M NaCl, 1% BSA, pH8.0により室温で30分間ブロッキングを行った。各wellを洗浄後、Human Reference Serum、あるいは唾液を100 μlずつ各wellに加え室温で1時間インキュベートした。各wellを洗浄後、Goat anti-Human Albumin-HRP conjugateを100 μlずつ各wellに加え、室温で1時間インキュベートした。各wellを洗浄後、発色基質（3, 3', 5, 5'-tetramethyl benzidine + H₂O₂, TMB Peroxidase, substrate）を100 μlずつ各wellに加え、室温で20分間インキュベートし、450 nmにおける吸光度を測定した。濃度既知のヒトアルブミンの吸光度から標準曲線を得、唾液中のアルブミン濃度を算出した。

ヒスタチン濃度の測定は、寺田、Atkinson^{6,13)}らの報告を参考に、合成ヒスタチン5（ペプチド研究所、大阪）および、抗ヒスタチン家兎血清（北海道大学、久保木芳徳名誉教授より分与された）を用いたELISA法により測定した。96 wellのマイクロプレートに0.5 μg/mlのヒスタチン5を50 μlずつ加え、37℃でインキュベートし、吸着させた。2% (w/v) BSA-PBS溶液により37℃で90分間ブロッキングを行った。一方、エッペンドルフチューブ中で、濃度既知のヒスタチン5溶液、あるいは唾液に等量の3000倍希釈の抗ヒスタチン家兎血清を加え、室

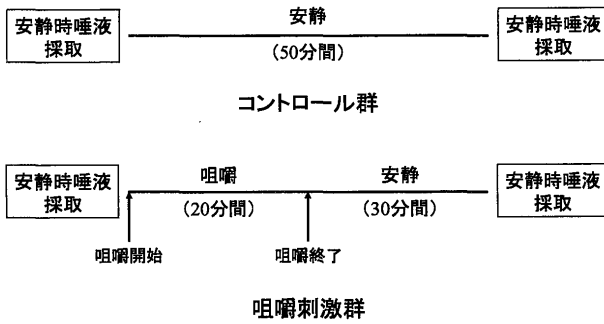


図 1. 咀嚼刺激がサブスタンス P 濃度に及ぼす影響を検討するための唾液採取プロトコール
 コントロール群：安静時唾液を吐き出し法により採取後、50分間安静状態を維持した後、再度、安静時唾液を吐き出し法により採取した。
 咀嚼刺激群：被検者より安静時唾液を吐き出し法により採取した。次に、約 1g のパラフィンで 20 分間自由咀嚼させ、その後 30 分間安静にした後、再度、安静時唾液を吐き出し法により採取した。

温で 2 時間反応させた。0.05% (w/v) Tween 20 含有 PBS 溶液でプレートを洗浄後、上記の反応液を 50 μ l ずつ各 well に加え、37°C で 90 分間インキュベートを行った。プレートを洗浄後、アルカリフォスファターゼ標識抗ウサギ IgG の F(ab')₂ fragment (ROCKLAND, PA, USA) 溶液を 50 μ l ずつ各 well に加え、37°C で 90 分間インキュベートを行った。プレートを洗浄後、発色基質 (1 mg/ml p-nitrophenylphosphate disodium および 0.24 mM MgCl₂ を含む 100 mM diethanolamine, pH9.8) を 50 μ l ずつ各 well に加え、405 nm の吸光度を測定した。濃度既知のヒスタチンの吸光度から標準曲線を得、唾液中のヒスタチン濃度を測定した。

唾液中の hBD-2 濃度の測定は、Beta defensin-2 (hBD-2) Control Peptides (ALPHA DIAGNOSTIC INTERNATIONAL, TX, USA) および、Rabbit Anti-hBD-2 antiserum (ALPHA DIAGNOSTIC INTERNATIONAL, TX, USA) を用いた ELISA 法により測定した。96 well のマイクロプレートに 3.0 μ g/ml の hBD-2 Control Peptides を 50 μ l ずつ加え、37°C でインキュベートし、吸着させた。5% (w/v) BSA-PBS 溶液により 37°C で 90 分間ブロッキングを行った。一方、エッセンドルフチューブ中で、濃度既知の hBD-2 溶液、あるいは唾液に等量の 500 倍希釈の Rabbit Anti-hBD-2 antiserum を加え、室温で 24 時間反応させた。0.05% (w/v) Tween 20 含有 PBS 溶液でプレートを洗浄後、上記の反応液を 50 μ l ずつ各 well に加え、37°C で 90 分間インキュベートを行った。プレートを洗浄後、アルカリフォスファターゼ標識抗ウサギ IgG の F(ab')₂ fragment (ROCKLAND, PA, USA) 溶液を 50 μ l ずつ各 well に加え、37°C で 90 分間インキュベートを行った。プレートを洗浄後、発色基質 (1 mg/ml p-nitrophenylphosphate disodium および 0.24 mM MgCl₂ を

表 1. 被検者の性別, 年齢

	若年者群	前期高齢者群	後期高齢者群	要介護高齢者群
被検者数(人)	46	51	33	7
男性	25	19	16	1
女性	21	32	17	6
平均年齢(歳)	25 \pm 2.8	70 \pm 2.6	80 \pm 4.0	84 \pm 5.4

含む 100 mM diethanolamine, pH9.8) を 50 μ l ずつ各 well に加え、405 nm の吸光度を測定した。濃度既知の hBD-2 の吸光度から標準曲線を得、唾液中の hBD-2 濃度を測定した。

唾液中のサブスタンス P 濃度の測定は、Substance P Immunoassay Kit (R&D SYSTEMS, MN, USA) を用いて添付プロトコールに従い ELISA 法による測定を行った。

総タンパク質濃度の測定は、Protein Assay Kit (BIORAD, CA, USA) を用いて添付プロトコールに従い Bradford 法¹⁴⁾による測定を行った。

3. 栄養状態の評価

Body Mass Index (以下 BMI とする) および上腕筋面積にて評価した^{15, 16)}。なお、上腕筋面積は、キャリパーおよびメジャーテープ (アボットジャパン社製) を用いて上腕三頭筋皮下脂肪厚および上腕周囲長を測定し、算出した (図 2)。日本肥満学会による肥満の判定基準にもとづき、BMI 値が 18.5 未満の「やせ群」、18.5 以上 25 未満の「正常群」、25 以上の「肥満群」に分類し比較した。また、JADR2001 (日本人の新身体計測基準値)¹⁷⁾ の各年齢群、性別の中央値をもとに上腕筋面積パーセントイル (% 上腕筋面積) として算出した。% 上腕筋面積が 80 未満のものを筋肉量が「少ない群」、80 以上 120 未満を「標準群」、120 以上を「多い群」に分類し比較した。

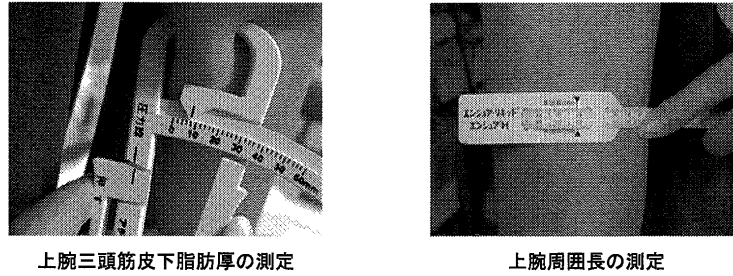
4. 唾液中のカンジダの検出数の測定

唾液を transfer medium (0.05% チオグリコール酸ナトリウム含有 PBS 溶液) で希釈し、スパイラルプレーター (モデル D 型, グンゼ産業 (株)) で CHROMagar Candida 培地 (CHROMagar, Paris, France) に接種し 37°C, 48 時間好気培養し測定した (図 3)。唾液中にカンジダが検出されなかったものをカンジダが「検出されない群」、10⁴ colony-forming unit (CFU) 未満のものを「中等度群」、10⁴ CFU 以上のものを「多い群」と分類した。

5. 咬合支持状態の評価

Eichner の分類を用いて、A 群および B 1 群を咬合安定群、B 2 ~ B 4 群を咬合不安定群、C 群を咬合崩壊群とし、さらに C 群を義歯使用群と不使用群に分類し評価した¹⁸⁾。

- ① Body Mass Index (BMI) = 体重 (kg) / 身長 (m)²
- ② 上腕筋面積 (cm²) = { 上腕周囲長 (cm) - π × 上腕三頭筋皮下脂肪厚 (mm) / 10 }² / 4π



上腕三頭筋皮下脂肪厚の測定

上腕周囲長の測定

図2. 栄養状態の評価

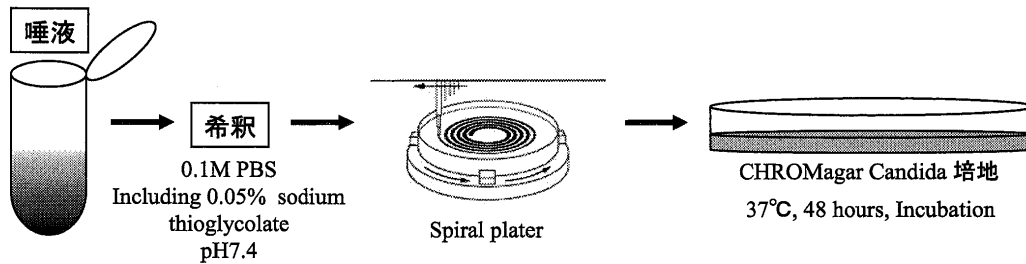


図3. カンジダ菌数の測定

6. 咀嚼能力の評価

平井ら^{19,20)}の報告した, 摂食可能食品アンケート (表2) を用いて評価した。すなわち, 「容易に食べられる」を2ポイント, 「困難だが食べられる」を1ポイント, 「食べられない」と「義歯になってから食べたことがない」を0ポイントとし, 「嫌いだから食べない」は除外し, 標準摂取可能率を基にした計算式により咀嚼スコアを算出した。咀嚼スコアをもとに, スコアが80以上を咀嚼能力が「高い群」, 60以上80未満を「中等度群」, 60未満を「低い群」と分類した。

7. 統計学的分析法

安静時唾液と刺激唾液での唾液成分の変動の検討, および長時間の咀嚼刺激が唾液中のサブスタンスP濃度に及ぼす影響の検討には Mann-Whitney's U-test を用いた。また, 若年者と高齢者における唾液成分の比較, および, 高齢者の唾液成分に影響を及ぼす因子の検討には Kruskal-Wallis 検定を行い, 多重比較を行った。なお, p<0.05にて有意とした。

表2. 摂食可能食品アンケート

次の食品について, 現在の状況に最も近いものを選んで () の中に書き入れてください。

- (2)...容易に食べられる (1)...困難だが食べられる (0)...食べられない
- (□)...嫌いだから食べない (△)...義歯になってから食べたことがない

1. 揚げせんべい ()	2. あられ ()	3. (生)あわび ()
4. いか刺し ()	5. イチゴ ()	6. カマボコ ()
7.(生)キャベツ ()	8.(煮)牛肉 ()	9. (ゆで)キャベツ ()
10.(生)きゅうり ()	11. クラゲ ()	12. こんにやく ()
13.(煮)さといも ()	14. スルメ ()	15. 酢だこ ()
16.(漬)大根 ()	17. (煮)たまねぎ ()	18.(古漬け)たくあん ()
19. 佃煮こんぶ ()	20. (揚)鳥肉 ()	21.(煮)鳥肉 ()
22.(焼)鳥肉 ()	23. (漬)なす ()	24.(生)なまこ ()
25.(生)ニンジン ()	26. (煮)ニンジン ()	27. パナナ ()
28. ハム ()	29. ピーナッツ ()	30.(焼)豚肉 ()
31. トンカツ ()	32. プリン ()	33. まぐろ刺身 ()
34. らっきょう ()	35. りんご ()	

結 果

1. 安静時唾液と刺激唾液での唾液成分の変動の検討

図4に安静時唾液と刺激唾液中のムチン、アルブミン、ヒスタチン、hBD-2、サブスタンスPおよび総タンパク質の濃度の変動を示す。各唾液成分における、安静時および刺激唾液の濃度はそれぞれ、ムチンで平均28.8 mg/ml, 16.7 mg/ml, アルブミンで平均81.7 µg/ml, 63.8 µg/ml, ヒスタチンで15.2 µg/ml, 8.1 µg/ml, hBD-2で13.0 µg/ml, 6.8 µg/ml, サブスタンスPで30.1 pg/ml, 10.7 pg/ml, 総タンパク質で3.0 mg/ml, 2.4 mg/mlであり、安静時唾液と比較して刺激唾液では、ムチン、hBD-2およびサブスタンスP濃度が有意に低く、またヒスタチン濃度が低い傾向 ($p=0.063$) にあった。

図5にムチン、アルブミン、ヒスタチン、hBD-2、サブスタンスPおよび総タンパク質の分泌量の変動を示す。各唾液成分における、安静時および刺激唾液の分泌量はそれぞれ、ムチンで平均10.7 mg/min, 12.6 mg/min, アルブミンで平均23.1 µg/min, 46.8 µg/min, ヒスタチンで5.7 µg/min, 14.5 µg/min, hBD-2で5.0 µg/min, 5.8 µg/min, サブスタンスPで10.6 pg/min, 7.2 pg/min, 総タンパク質で1.0 mg/min, 2.0 mg/minであり安静時唾液と比較して刺激唾液では、サブスタンスPの分泌量が有意に低下し、総タンパク質の分泌量は有意に増加した。

2. 長時間の咀嚼刺激が唾液中のサブスタンスP濃度に及ぼす影響の検討

図6に長時間の咀嚼刺激が唾液中のサブスタンスP濃度に及ぼす影響を示す。コントロール群では、開始時は平均109.1 pg/ml, 50分安静後は平均97.0 pg/mlであった。一方、咀嚼刺激群では、咀嚼前は平均60.0 pg/ml, 咀嚼後は平均33.9 pg/mlであり、コントロール群、咀嚼刺激群ともに大きな変化は認められなかった。

3. 若年者と高齢者における唾液成分の比較

図7に安静時唾液におけるムチン濃度、アルブミン濃度、ヒスタチン濃度、hBD-2濃度、サブスタンスP濃度および総タンパク質濃度を各被検群別に示す。ムチン濃度は若年者群で1.4~57.0 mg/ml, 平均22.8 mg/ml, 前期高齢者群で7.0~68.1 mg/ml, 平均30.5 mg/ml, 後期高齢者群で4.9~65.3 mg/ml, 平均30.0 mg/ml, 要介護高齢者群で14.0~110.4 mg/ml, 平均61.1 mg/mlであった。若年者群と比較して、高齢者、要介護高齢者群で有意に高い値となった。

アルブミン濃度は若年者群で4.6~67.0 µg/ml, 平均21.1 µg/ml, 前期高齢者群で15.0~570.0 µg/ml, 平均112.0 µg/ml, 後期高齢者群で13.2~690.2 µg/ml, 平均111.8 µg/ml, 要介護高齢者群で23.2~455.0 µg/ml, 平均133.5 µg/mlであった。若年者群と比較して、高齢者、要介護高齢者群で有意に高い値となった。

ヒスタチン濃度は若年者群で4.1~188.5 µg/ml, 平均

85.4 µg/ml, 前期高齢者群で3.5~182.5 µg/ml, 平均19.7 µg/ml, 後期高齢者群で3.7~157.7 µg/ml, 平均28.6 µg/ml, 要介護高齢者群で25.9~66.0 µg/ml, 平均39.3 µg/mlであった。若年者群と比較して、高齢者で有意に低い値となった。

hBD-2濃度は若年者群で0.5~33.3 µg/ml, 平均15.6 µg/ml, 前期高齢者群で0.4~42.3 µg/ml, 平均14.1 µg/ml, 後期高齢者群で0.4~33.3 µg/ml, 平均12.8 µg/ml, 要介護高齢者群で12.0~46.3 µg/ml, 平均29.9 µg/mlであった。若年者、高齢者群と比較して要介護高齢者群で有意に高い値となった。

サブスタンスP濃度は若年者群で30.0~435.0 pg/ml, 平均130.2 pg/ml, 前期高齢者群で8.3~375.0 pg/ml, 平均54.8 pg/ml, 後期高齢者群で5.6~225.0 pg/ml, 平均46.2 pg/ml, 要介護高齢者群で22.5~82.5 pg/ml, 平均67.5 pg/mlであった。若年者群と比較して、高齢者、要介護高齢者群で有意に低い値となった。

総タンパク質濃度は若年者群で0.3~4.3 mg/ml, 平均1.3 mg/ml, 前期高齢者群で0.9~9.3 mg/ml, 平均3.3 mg/ml, 後期高齢者群で1.0~6.4 mg/ml, 平均3.2 mg/ml, 要介護高齢者群で2.5~10.0 mg/ml, 平均5.1 mg/mlであった。若年者群と比較して、高齢者、要介護高齢者群で有意に高い値となった。

4. 高齢者の唾液成分に影響を及ぼす因子の検討

3の被検者のうち高齢者、要介護高齢者を対象に、高齢者の唾液成分に影響を及ぼす可能性のある因子として、栄養状態、口腔衛生状態の指標でもあるカンジダ菌、咬合支持状態および咀嚼能力に着目し、高齢者の唾液成分との関係を調査した。

図8に高齢者のBMI値と各唾液成分との関係を示す。各群間に有意な差は認められなかった。しかしながら、サブスタンスP濃度では、「やせ群」で19.6 pg/ml, 「正常群」で52.7 pg/ml, 「肥満群」で61.7 pg/mlとなり、「やせ群」で低くなる傾向 ($p=0.071$) を示し、また、個人差も小さかった。

図9に高齢者における上腕筋面積と唾液成分との関係を示す。各群間に有意な差は認められなかった。

図10に高齢者の唾液中のカンジダの検出数と各唾液成分との関係を示す。hBD-2濃度では、「検出されない群」で12.4 µg/ml, 「中等度群」14.5 µg/ml, 「多い群」で19.5 µg/mlとなり、「検出されない群」, 「中等度群」と比較して「多い群」で有意に高い値となった。また、ムチン濃度では「検出されない群」で27.1 mg/ml, 「中等度群」35.7 mg/ml, 「多い群」で36.5 mg/mlとなり、「検出されない群」と比較して「中等度群」, 「多い群」で高くなる傾向 ($p=0.087$) を示した。また、アルブミン濃度では「検出されない群」で67.7 µg/ml, 「中等度群」135.5 µg/ml, 「多い群」で144.2 µg/mlとなり、ムチン濃度と同様に「検出されない群」と比較して「中等度群」, 「多い群」で高

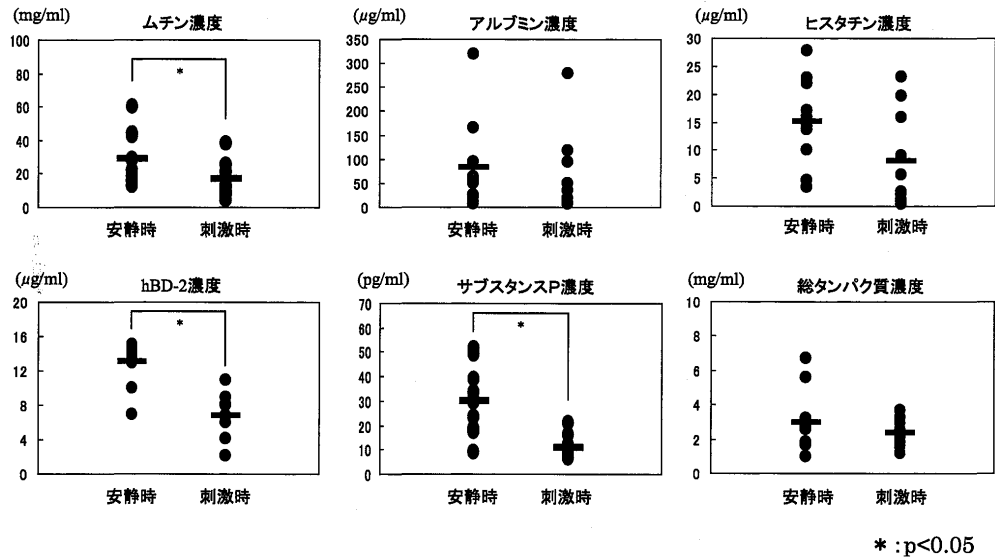


図4. 安静時唾液と刺激唾液中の唾液成分の濃度の変動

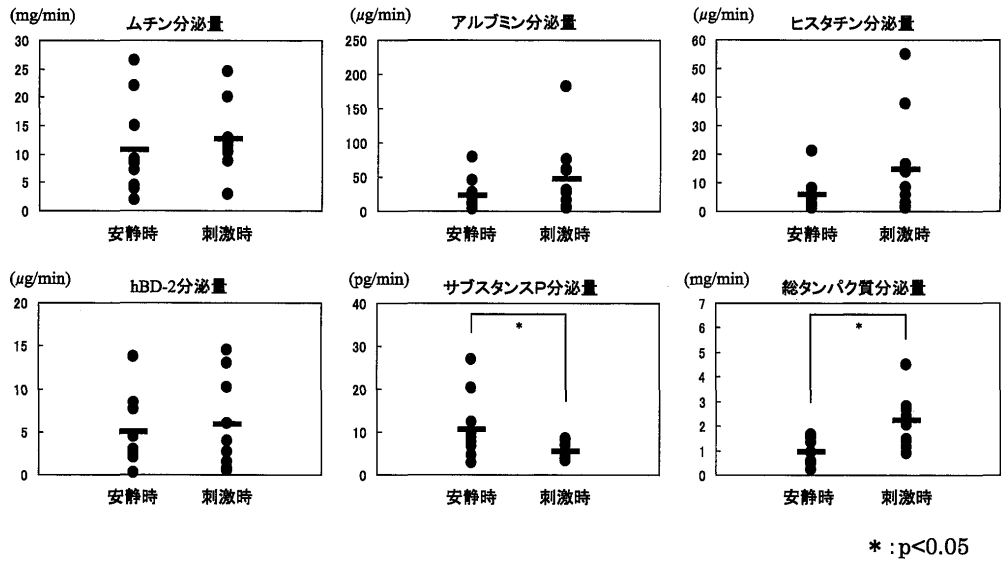


図5. 安静時唾液と刺激唾液中の唾液成分の分泌量の変動

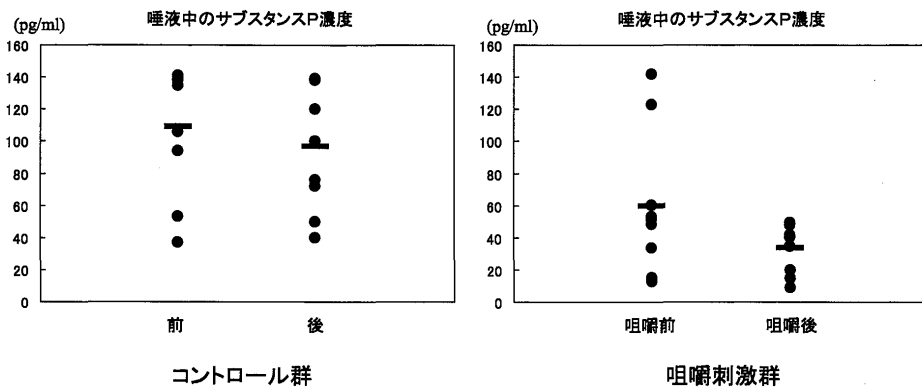


図6. 長時間の咀嚼刺激が唾液中のサブスタンスP濃度に及ぼす影響
左図, コントロール群; 右図, 咀嚼刺激群を示す。

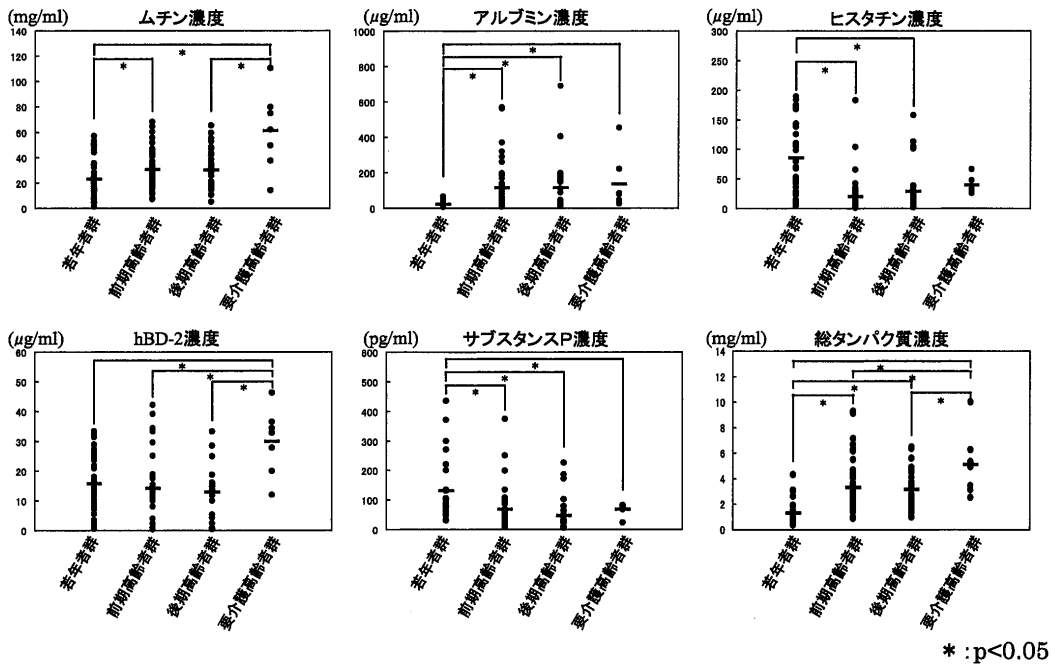


図7. 若年者と高齢者の唾液成分の比較

若年者群46名，前期高齢者群51名，後期高齢者群32名，要介護高齢者群7名

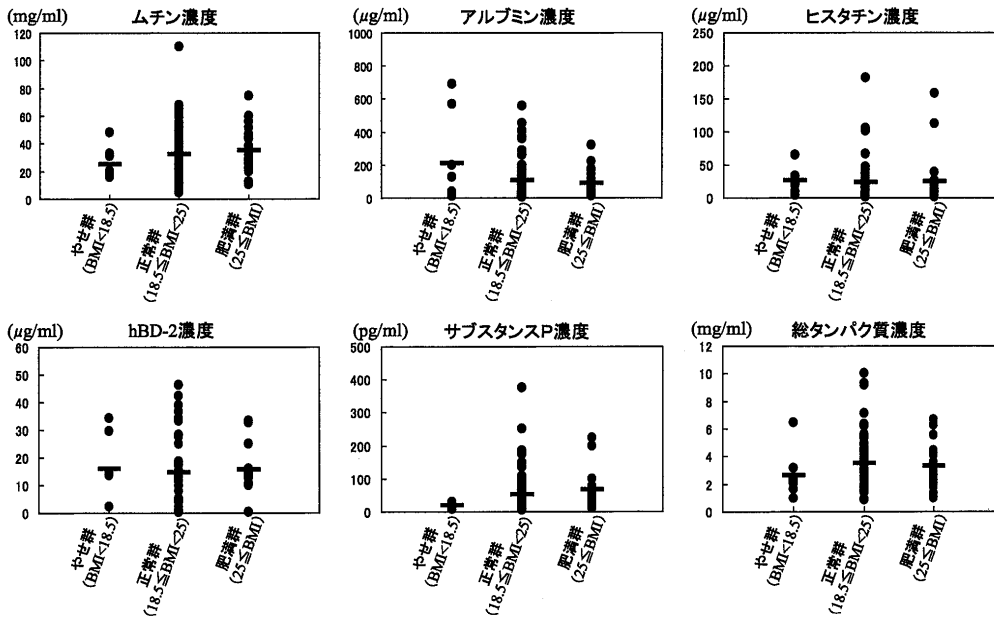


図8. 高齢者におけるBMI値と唾液成分との関係

BMI値が18.5未満の「やせ群」8名，BMI値が18.5以上25未満の「正常群」63名，BMI値が25以上の「肥満群」19名に分類し比較した。

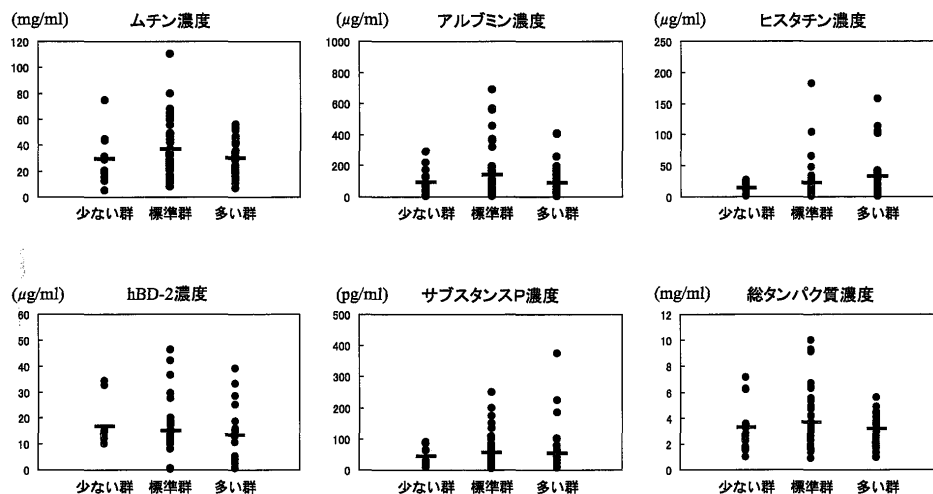
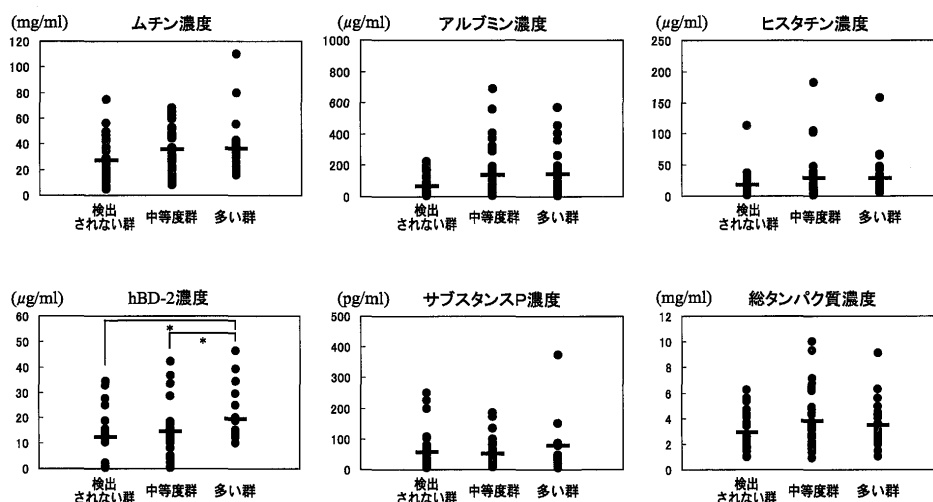


図9. 高齢者における上腕筋面積と唾液成分との関係

JADR2001 (日本人の新身体計測基準値)の各年齢群, 性別の中央値をもとに上腕筋面積パーセンタイル (%上腕筋面積)として算出した。%上腕筋面積が80未満のものを筋肉量が「少ない群」14名, 80以上120未満を「標準群」43名, 120以上を「多い群」33名に分類した。



* : $p < 0.05$

図10. 高齢者における口腔衛生状態と唾液成分との関係

唾液中にカンジダが検出されなかったものを「検出されない群」32名, 104 CFU 未満のものを「中等度群」33名, 104 CFU 以上のものを「多い群」25名に分類した。

くなる傾向 ($p = 0.071$) を示した。

図11に高齢者の咬合支持状態と各唾液成分との関係を示す。各唾液成分において, 各群間に有意な差は認められなかった。

図12に高齢者の咀嚼能力と各唾液成分との関係を示す。各唾液成分において, 各群間に有意な差は認められなかった。

考 察

高齢者の肺炎は, 高齢者の死亡原因の第一位であ

り, 高齢社会の健康対策における大きな問題となっている²¹⁾。肺炎の感染経路としては, 飛沫感染, 血行感染などがあるが, 口腔内の細菌を誤嚥して生じる誤嚥性肺炎も少なくなく, 抗菌療法の発達した今日でも主要老年病の一つである。Yoneyama ら⁴⁾の報告以来, 口腔ケアの重要性が高まり, 誤嚥性肺炎は口腔ケアの徹底によりある程度予防が可能であると認識されつつある。口腔ケアには, 口腔衛生管理に主眼を置くいわゆる狭義の口腔ケアと, 口腔の持つ機能である摂食, 咀嚼, 嚥下, 発音, 審美性・顔貌の回復, 唾液分泌などを回復・維持する広義

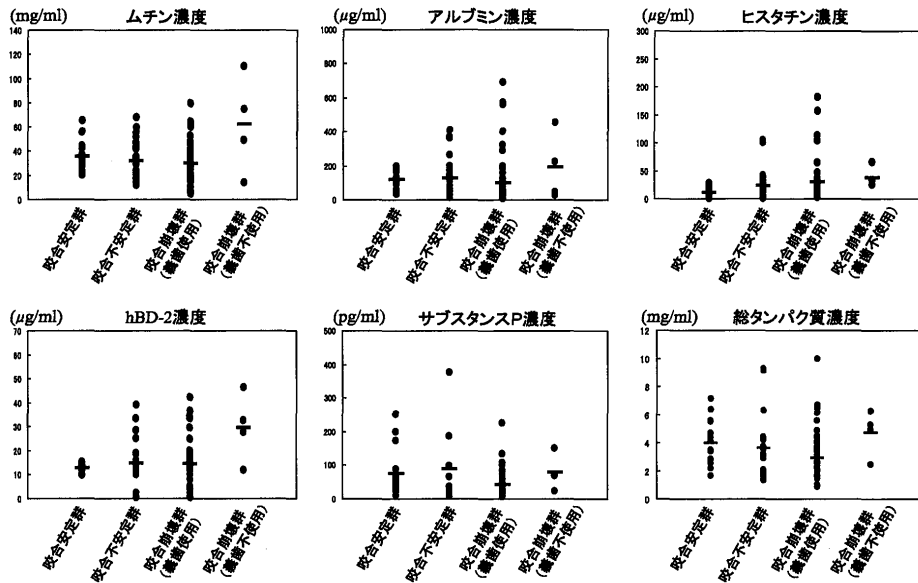


図11. 高齢者における咬合状態と唾液成分との関係
Eichner の分類を用いて、A群およびB 1群を咬合安定群16名、B 2～B 4群を咬合不安定群23名、C群を咬合崩壊群とし、さらにC群を義歯使用群47名と不使用群4名に分類した。

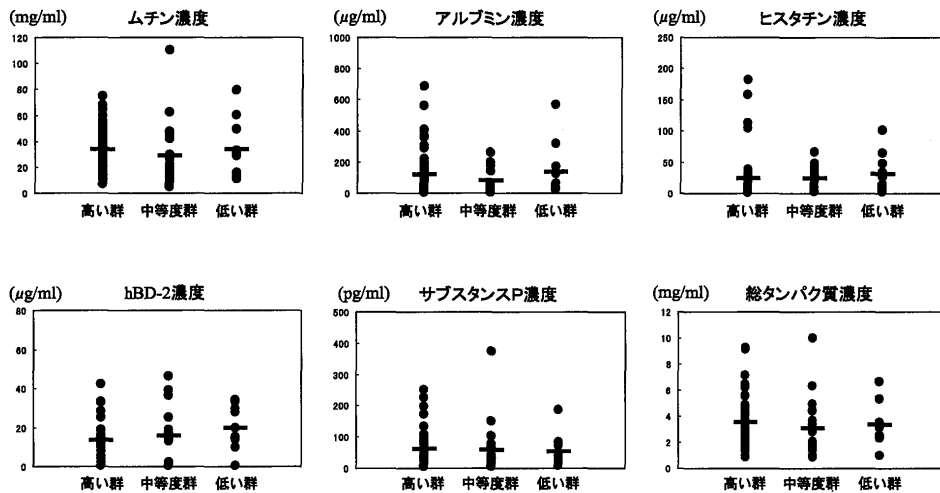


図12. 高齢者における咀嚼能力と唾液成分との関係
咀嚼スコアをもとに、スコアが80以上を咀嚼能力が「高い群」60名、60以上80未満を「中等度群」20名、60未満を「低い群」10名に分類した。

の口腔ケアに分けられる。また、口腔ケアを衛生管理に主眼を置く器質的口腔ケアと、機能面に重点を置く機能的口腔ケアに分け、ケアの内容に方向性を持たせる考え方もある^{2,22)}。高齢者、要介護高齢者の個々に応じた適切な口腔ケアを行うためには、口腔の機能、防御能、細菌の状態などを把握しておく必要がある。そこで円滑な咀嚼・嚥下を行うために必須なものであり、粘膜の保護作用、自浄作用、抗菌作用など様々な作用をもち、かつ採取が容易であり、被検者の負担の少ない唾液に着目した。高齢者の唾液分泌量に関する研究は多くあるが、高

齢者の唾液成分について総合的に評価した研究は少なく意義があると考えられる。

本研究では、高齢者の唾液成分の評価が、高齢者の全身の健康状態、とりわけ誤嚥性肺炎のリスクを測る指標、および個々の高齢者にどのような口腔ケアを提供すべきかを判定する指標となるのではないかと考え、高齢者の唾液成分の特徴と関連する口腔の因子についての調査を行った。

今回、唾液成分の特徴を明らかにするにあたり、唾液の粘性に関与しているムチン、血清中では栄養状態の指

標として用いられているアルブミン, 抗菌物質であるヒスタチン, hBD-2, 咳・嚥下反射を制御しているサブスタンスP, および総タンパク質量に着目した。

1. 唾液成分と加齢の影響

1) ムチン

唾液ムチンは顎下腺, 舌下腺, 小唾液腺の粘液細胞から分泌される高分子唾液ムチン (MG1) と, 耳下腺以外の漿液細胞から分泌される低分子唾液ムチン (MG2) の2種類が報告されている²³⁾。唾液ムチンの役割として, 食塊を形成し咀嚼嚥下を助ける, 唾液に粘性を与え, 口腔粘膜の潤滑性を保つ, 被膜を形成して口腔粘膜・歯の損傷を防ぐ, 細菌やウイルスと結合し感染を防ぐなどが知られている^{23, 24)}。このようにムチンは口腔の健康維持に重要な役割を果たしている。しかしながら, 唾液ムチン量に関する研究は少ない。安静時唾液と刺激唾液を比較した報告はなく, 今回, 刺激唾液では, 安静時唾液と比較して濃度は有意に低かったが, 分泌量に有意な差は認められなかった。このことより, 咀嚼刺激による水分分泌の増加によって相対的に濃度が低下したと考えられる。加齢による変化では, Navazeshら²⁵⁾は, 高齢者では若年者と比較して, 唾液ムチン濃度が著しく低下していると報告している。一方, 寺田⁶⁾は若年者と比較して高齢者で逆に上昇すると報告している。今回, 若年者群と比較して, 高齢者, 要介護高齢者で有意に高い値となり寺田の報告と同様の結果であった。しかしながら, 総タンパク質量に占めるムチン濃度は逆に高齢者, 要介護高齢者で減少傾向を示しており, 水分量の減少による相対的な増加であると考えられる。そのため, 高齢者, 要介護高齢者では唾液の粘性が亢進し, 細菌や食物残渣が歯や口腔粘膜に付着し, 口腔内が不潔になりやすい状況であると考えられる。

2) アルブミン

アルブミンは血清総タンパク質の50~70%を占め, 血漿膠質浸透圧の維持に重要である。血清アルブミン値の低下は栄養障害の存在を強く示唆している。一方, 唾液中のアルブミンは血清からの漏出と考えられ²⁶⁾, 歯周組織, 口腔粘膜の炎症などにより濃度が上昇すると報告されている^{27, 28)}。また, 血清アルブミン値と唾液中のIgG濃度で補正した唾液中のアルブミン濃度には, 有意な正の相関があると報告されており²⁹⁾, 唾液中のアルブミン濃度を測定することにより, 栄養状態や口腔内の炎症の状態を推定出来るのではないかと考えた。

安静時唾液と刺激唾液を比較した報告はなく, 今回, 濃度, 分泌量ともに刺激唾液と安静時唾液との間に有意な差は認められなかった。唾液中のアルブミンに対する咀嚼刺激の影響は少ないのではないかと考えられる。

加齢による影響の報告はなく, 今回, 唾液中のアルブミン濃度は, 若年者群と比較して, 高齢者, 要介護高齢者で有意に高い値となった。しかも若年者ではばらつきが小さいのに対して, 高齢者, 要介護高齢者ではば

らつきが大きかった。唾液中のアルブミンは歯周組織や口腔粘膜の血管などから漏出することから, 高齢者, 要介護高齢者群では歯周組織や口腔粘膜の炎症により増加したのではないかと考えられる。また, 今回, 無歯顎者の唾液中のアルブミン濃度は若年者とはほぼ同程度でありTerraponら³⁰⁾の報告と同様の結果であった。そのことより, 唾液中のアルブミンは血清中とは異なり, 栄養状態を反映するのではなく, 歯周組織や口腔粘膜からの漏出の影響が大きいのではないかと考えられる。

3) ヒスタチン

ヒスタチンはヒト唾液腺から分泌される分子量1000~5000のヒスタチンに富む中性から塩基性のポリペプチドであり, 主に顎下腺および舌下腺から分泌される³¹⁾。現在までに12個の唾液ヒスタチンが確認されており, ヒスタチン1~12のうち, ヒスタチン1, 3および5の3種だけで唾液中の総ヒスタチン量の85~90%を占める^{32, 33)}。ヒスタチンの生物学的機能として, エナメルペリクル形成に関与し再石灰化などの関連性が示唆されている^{34, 35)}。また, *Streptococcus mutans* やカンジダに対する抗菌作用^{36, 37)}だけでなく, *Porphyromonas gingivalis* の産生する酵素に対する阻害作用^{38, 39)}なども知られており, 微生物に対して口腔内における第一次防御として作用している。また, これら12個のヒスタチンのうち, ヒスタチン5の抗菌作用が最も高いとされ⁴⁰⁾, アンホテリシンB耐性菌やアゾール耐性菌に対しても, 高い殺カンジダ作用が認められている^{41, 42)}。そのため, ヒスタチン濃度を測定することによって, 高齢者の口腔内の非特異的免疫系防御機能を測定した。Johnsonら⁴³⁾は, 耳下腺唾液において, 刺激唾液では安静時唾液と比較してヒスタチンの濃度が低下し, 分泌量は増加する傾向にあると報告している。今回, 刺激唾液では, 安静時唾液と比較して有意ではないが, 濃度が低下する傾向を示し, 分泌量も増加する傾向にあった。このことより, 耳下腺唾液だけでなく全唾液においても同様の傾向があると考えられる。加齢による変化では, 寺田⁶⁾, Johnsonら⁴³⁾は, 加齢によりヒスタチン濃度は低下すると報告している。今回, 若年者群と比較して, 高齢者で有意に低い値となり, 同様の傾向を示した。高齢者ではヒスタチンによる口腔内の非特異的免疫系防御機能が低下し, 口腔・咽頭細菌が増加しやすいことも考えられる。しかし, いずれの群もばらつきが大きく, ヒスタチン濃度に影響を与える因子については今後の課題である。

4) hBD-2

ディフェンシンは29~54個のアミノ酸からなる塩基性のペプチドであり, ヒトでは6種類の α ディフェンシン [human neutrophil peptide (HNP) 1~4, human defensin (HD) 5, 6] と4種類の β ディフェンシン [human β defensin (hBD) 1~4] が同定されている⁴⁴⁻⁴⁶⁾。 α ディフェンシンは主に好中球のアズール顆粒と小腸のパネト細胞の顆粒に存在し, β ディフェンシンは主に皮膚や肺などの上皮

組織に存在している^{47,48)}。ディフェンシンは塩基性アミノ酸を多く含み、疎水性基と親水性基からなる両親媒性の性質をもち、細菌の細胞膜に結合し、細胞膜の透過性を亢進させることで抗菌作用を発揮するとされている⁴⁹⁾。なかでも hBD-2 は、皮膚、気道粘膜上皮や口腔上皮で多く発現がみられると報告されており、肺炎などの呼吸器感染に関与していると考えられている^{46,50)}。唾液中の hBD-2 濃度を測定した研究は少なく、口腔上皮における hBD-2 の発現量について不明な点が多い。安静時唾液と刺激唾液を比較した報告はなく、今回、刺激唾液では、安静時唾液と比較して濃度が有意に低下したが、分泌量に有意な差は認められなかった。このことより、唾液中の hBD-2 分泌に対する咀嚼刺激の影響は少ないのではないかと考えられる。加齢による影響については、唾液中の hBD-2 濃度は、若年者、高齢者群と比較して、要介護高齢者群で有意に高い値となった。これは、要介護高齢者では口腔内に感染や炎症が多いことが予想され、細菌感染や炎症性サイトカイン刺激によってその発現が誘導される^{51,52)} という性質を反映すると考えられる。

5) サブスタンス P

サブスタンス P は、11個のアミノ酸残基よりなるペプチドであり、主に知覚神経ニューロンに含まれている。知覚神経のなかでも特に無髄の C fiber に多く含まれており、後根神経節の主に type B 細胞で作られ、脊髄後角や末梢組織に送られるが、大部分は末梢側に分泌される⁵³⁾。脊髄内に分泌されたサブスタンス P は、痛覚情報伝達に働いている⁵⁴⁾。一方、末梢では主に血管拡張、血管透過性の亢進に作用している^{55,56)}。また、サブスタンス P は咳・嚥下反射制御物質であることも知られており、老人性肺炎を起こした患者の喀痰中のサブスタンス P 濃度は、健常者に比べて低下していると報告されている⁵⁷⁾。大脳基底核領域に脳血管障害があると、ドーパミンの代謝が障害され^{58,59)}、その結果サブスタンス P の産生量が減少する。それにより舌咽神経や迷走神経の神経節のサブスタンス P 含有量が減少し、咽頭、喉頭および気管の粘膜にあるこれらの神経の知覚枝の神経叢からのサブスタンス P の放出量が減少することによって不顕性誤嚥が起こると考えられている^{60,61)}。日本の高齢者の30~50%に全く症状のない無症候性の脳梗塞が認められ、そのうち約半数に大脳基底核領域の脳梗塞が認められ、不顕性誤嚥の危険性がある⁶²⁾ ことより、唾液中のサブスタンス P 濃度を測定し、咳・嚥下反射を評価することは不顕性誤嚥の早期発見にとって意義があると考えられる。安静時唾液と刺激唾液を比較した報告はないが、今回、刺激唾液では、他の成分とは異なり、安静時唾液と比較して濃度、分泌量ともに有意に低下した。

また、長時間の咀嚼刺激が唾液中のサブスタンス P 濃度に及ぼす影響を調べた結果、咀嚼前と咀嚼後で唾液中のサブスタンス P 濃度に有意な差は認められなかった。

以上のことより、急性の咀嚼刺激によってサブスタンス P 分泌量は増加しないのではないかと考えられる。

一方、Yoshino ら⁶³⁾ は、慢性療養型病棟に入院中の脳血管疾患に起因する嚥下障害を持つ患者を対象に、介護者により口腔ケアを受けるグループ（介入群）と、自力で口腔ケアを行う群（非介入群）に分け、介入群には口腔ケアを1日3回、毎食後1ヶ月間行った。その結果、介入群では嚥下反射の有意な改善、唾液中のサブスタンス P 濃度の有意な上昇、および ADL の軽度の改善がみられたと報告している。そのため、口腔ケアによる継続的な触刺激が知覚神経終末を刺激し、末梢性あるいは中枢性にサブスタンス P の放出を促進させる可能性は否定できないと考えられる。

また、加齢による影響の報告はなく、唾液中のサブスタンス P 濃度は、若年者群と比較して高齢者、要介護高齢者群で有意に低い値となった。高齢者、要介護高齢者では、咳・嚥下反射が低下しており口腔・咽頭細菌を不顕性誤嚥しやすい状態であると考えられる。不顕性誤嚥を起こしても、繊毛運動による排除機構や粘膜表面や肺での免疫機能が正常に働いていれば肺炎の発症にはいたらないが、高齢者などの免疫機能の低下した immunocompromised host においては、咳・嚥下反射の低下は深刻な問題である。

以上をまとめると、総タンパク質は、咀嚼刺激による水分量の増加とともに分泌量が有意に増加したが、サブスタンス P では逆に咀嚼刺激により分泌量が有意に低下した。また、高齢者、要介護高齢者と若年者とは唾液成分の特徴は加齢とともに変化することが示唆された。しかしながら、高齢者の口腔・咽頭微生物叢、舌の機能、残存歯や義歯の状態など口腔内の状態は多彩であり、さらに、基礎疾患や薬剤の影響など全身の状態も多彩である。したがって、そのことが各唾液成分における個人差の大きさを表していると推察される。

2. 高齢者の唾液成分に影響を及ぼす因子の検討

本研究では、高齢者の唾液成分に影響を及ぼす可能性のある因子について、栄養状態、口腔衛生状態、咬合支持状態および咀嚼能力に着目した。

栄養状態の評価には、栄養スクリーニング項目の中の身体計測項目である BMI、および上腕筋面積を用いた。身体計測による評価は簡便で非侵襲的であり、身体の栄養貯蔵状態を推定することが可能である。栄養不良は死亡率や罹患率と相互に関連しており、タンパク質・エネルギー栄養失調症になると生体の修復・再生機能が低下し、疾病や創傷治癒の遅延、抵抗力の低下による感染症などを引き起こすと報告されている^{64,65)}。また、日本国内の調査では、高齢者施設入居者や在宅療養患者の30~40%、外来患者の10%が低栄養であると報告されている⁶⁶⁾。高齢者の栄養状態と唾液成分との関係を調査した報告はない。今回、栄養状態と唾液成分との間に有意な

関係は認められなかった。しかしながら、BMI値が18.5未満のやせに分類される高齢者で、唾液中のサブスタンスP濃度が低い傾向にあり、また個人差も少なかった。このことより、栄養状態の低下した高齢者では、咳・嚥下反射が低下しているのではないかと考えられる。栄養状態の低下は免疫機能の低下を引き起こす⁶⁷⁾ことより、栄養状態の低下した高齢者でサブスタンスP濃度が低いことは誤嚥性肺炎のリスクを考えると望ましくない傾向であるといえる。

口腔衛生状態の評価は、唾液中のカンジダの検出数を測定することによって行った。カンジダの増加は、生体の免疫能の低下を意味し、易感染状態のサインとなることが示されている^{68,69)}。また、大村⁷⁾はカンジダが誤嚥性肺炎原因菌と共凝集することによって誤嚥性肺炎に関与すると報告しているためカンジダに着目した。高齢者、要介護高齢者では、若年者と比較してカンジダの検出率が高く、また、デンチャープラークから高頻度で検出されているため^{6,7)}、加齢による唾液成分の変化がカンジダの増加に影響を及ぼすのではないかと考えた。今回、唾液中のカンジダの検出数が多い群では、他の群と比較してhBD-2濃度が有意に高かった。一方、Tanidaら⁷⁰⁾は、口腔カンジダ症の患者では、健常者と比較して唾液中のhBD-2などの抗菌物質の濃度が低下していると報告し、これらの抗菌物質量の低下によってカンジダ症を発症したのではないかと考察している。しかしながら、今回の被検者に口腔カンジダ症を発症しているものがないことが、およびhBD-2が細菌感染や炎症性サイトカイン刺激によってその発現が誘導されることを考え合わせると、唾液中のカンジダ数の増加による口腔衛生状態の悪化によってhBD-2の発現量が増加し、その結果、カンジダ症の発症にいたっていないのではないかと考えられる。また、カンジダが検出されない群と比較して、中等度群、多い群で唾液中のムチン、アルブミン濃度が高い傾向を示した。寺田⁶⁾は、唾液ムチン濃度と咽頭のカンジダ数との間に正の相関傾向が認められたと報告しており、同様の傾向を示した。唾液中の水分量の減少による粘性の増加によって、カンジダが口腔内に停滞しやすい状態であると考えられる。また、アルブミンは、歯周組織、口腔粘膜の炎症などにより濃度が上昇することより、カンジダ数の増加による口腔衛生状態の悪化によって、アルブミン濃度が上昇したのではないかと考えられる。

咬合支持状態の評価はEichnerの分類を用いて、少なくとも3箇所咬合支持域が保たれている者を咬合安定群、2箇所あるいは1箇所咬合支持域が保たれているもの、および前歯部で咬合接触が保たれているものを咬合不安定群、咬合接触関係がまったくないものを咬合崩壊群とし、咬合崩壊群をさらに、義歯使用群と義歯不使用群に分類した¹⁸⁾。歯の喪失は唾液分泌量に影響を与えると報告されており⁷¹⁾、咬合支持状態が唾液成分にも

何らかの影響を及ぼすのではないかと考えた。今回、咬合支持状態と唾液成分との間に有意な関係は認められなかった。しかしながら、各唾液成分において個人差は大きく、残存歯や義歯の状態が多彩であることを裏付ける結果である。その一方、咬合安定群ではアルブミン、ヒスタチンおよびhBD-2のばらつきが小さく、咬合支持が口腔の条件の安定に寄与しているのかもしれない。

咀嚼能力の評価は、平井ら^{19,20)}の報告した摂食可能食品アンケート表を用いて行った。すなわち、35品目を摂取難易度によりI~V群に分け、各群の得点をそれぞれa~eとし、I群の摂取難易度を基準とした係数を乗じて、合計点を100点満点に換算した式{咀嚼スコア=(a+1.14b+1.30c+1.52d+3.00e)×100/111.4}に代入して算出した。このアンケート表による咀嚼能力の評価は、篩分法^{72,73)}や比色法⁷⁴⁾に比べて被検者の負担が少なく、また、特別な機器を必要とせず非常に簡便である。また、篩分法による咀嚼能率とこのアンケート表によって算出した咀嚼スコアとの間に有意な正の相関関係が報告されている¹⁹⁾ため、高齢者の咀嚼能力評価に有効であると考えた。

今回、咀嚼能力と唾液成分との間に有意な関係は認められなかった。これは、今回の実験がその時点における横断的調査であり、口腔の状態を必ずしも反映していない可能性もある。そのため、補綴処置前後などの縦断的調査を加えて検討することにより何らかの関係が明らかになるのではないかと考えられる。

結 論

今回、高齢者のムチン、アルブミン、ヒスタチン、hBD-2、サブスタンスPおよび総タンパク質の6つの唾液成分に着目し、安静時唾液と刺激唾液での変動、高齢者の特徴、およびこれらに影響を与える可能性のある因子について検討し、以下の結論を得た。

1. 刺激唾液では安静時唾液と比較して、唾液中のムチン、hBD-2、および総タンパク質濃度が有意に低かった。
2. 刺激唾液では安静時唾液と比較して、唾液中のサブスタンスPの分泌量は有意に減少し、総タンパク質の分泌量は有意に増加した。
3. 長時間の咀嚼刺激でもサブスタンスPの分泌量は増加しなかった。
4. 高齢者、要介護高齢者では、若年者と比較して唾液中のムチン、アルブミン濃度が有意に高く、ヒスタチン、サブスタンスPおよび総タンパク質濃度が有意に低かった。
5. 要介護高齢者では、若年者、高齢者と比較して唾液中のhBD-2濃度が有意に高かった。
6. BMIが18.5未満のやせに分類される高齢者では、BMIが18.5以上の高齢者と比較して、サブスタンスP濃度が低い傾向にあった。

7. 唾液中のカンジダの検出数が多い群では、カンジダが検出されない群, 中等度群と比較して唾液中のhBD-2濃度が有意に高かった。
8. 咬合支持状態と唾液成分との間に有意な関係は認められなかった。
9. 咀嚼能力と唾液成分との間に有意な関係は認められなかった。

謝 辞

稿を終えるにあたり, 御指導, 御校閲を賜った口腔顎顔面補綴学分野 市川哲雄教授に深甚なる謝意を表しますとともに, 御校閲, 御助言を戴いた口腔分子生理学分野 細井和雄教授, 口腔感染症学分野 三宅洋一郎教授に深謝致します。また, 本研究の実施において多大なる御助言, 御指導を戴いた口腔顎顔面補綴学分野 永尾 寛講師に厚く御礼申し上げます。最後に, 本研究の円滑な遂行のために特別の配慮を戴きました口腔顎顔面補綴学分野, 口腔分子生理学分野および口腔感染症学分野の教室員の方々に深く感謝致します。

参考文献

- 1) (財) 厚生統計協会: 国民衛生の動向. 東京, (財) 厚生統計協会, 2005, 33-38
- 2) 米山武義, 鴨田博司: 口腔ケアと誤嚥性肺炎予防. 老年歯学16, 3-13 (2001)
- 3) 角 保徳: 高齢者の口腔ケア. 医療56, 594-600(2002)
- 4) Yoneyama T, Yoshida M, Matsui T and Sasaki H: Oral care and pneumonia. Oral Care Working Group. Lancet 354, 515 (1999)
- 5) 弘田克彦, 米山武義, 太田昌子, 橋本賢二, 三宅洋一郎: プロフェッショナル・オーラルヘルス・ケアを受けた高齢者の咽頭細菌数の変動. 日老医誌 34, 125-129 (1997)
- 6) 寺田容子: 高齢者における口腔健康度の評価について. 四国歯学会雑誌13, 49-65 (2000)
- 7) 大村直幹: デンチャープラークと誤嚥性肺炎に関する研究—特にカンジダに着目して—. 四国歯学会雑誌17, 75-90 (2004)
- 8) Liedberg B and Owall B: Masticatory ability in experimentally induced xerostomia. Dysphagia 6, 211-213 (1991)
- 9) Pedersen AM, Bardow A, Jensen SB and Nauntofte B: Saliva and gastrointestinal functions of taste, mastication, swallowing and digestion. Oral Diseases 8, 117-129 (2002)
- 10) Rantonen PJ and Meurman JH: Correlations between total protein, lysozyme, immunoglobulins, amylase, and albumin in stimulated whole saliva during daytime. Acta Odontol Scand 58, 160-165 (2000)
- 11) Wang PL, Kanehira T, Ohura K, Tani H and Kuboki Y: Measurement of histatins in the saliva of healthy humans. 歯科基礎医学会雑誌41, 591-595 (1999)
- 12) 高橋禮子: 生化学実験法23 糖蛋白質糖鎖研究法. 第2版. 東京, 学会出版センター, 1982, 9-10.
- 13) Atkinson JC, Yeh C, Oppenheim FG, Bermudez D, Baum BJ and Fox PC: Elevation of salivary antimicrobial proteins following HIV-1 infection. J Acquir Immune Defic Syndr 3, 41-48 (1990)
- 14) Bradford MM: A rapid and sensitive method for the quantitation of microgram quantities of protein utilizing the principle of protein-dye binding. Anal Biochem 72, 248-254 (1976)
- 15) Roche AF, Siervogel RM, Chumlea WC and Webb P: Grading body fatness from limited anthropometric data. Am J of Clin Nutr 36, 680-690 (1982)
- 16) 杉山みち子: 栄養アセスメントの実施 身体計測の手技. 第3版. 医科学出版社, 2003, 8-13.
- 17) 日本栄養アセスメント研究会 身体計測基準値検討委員会: 日本人の新身体計測基準値 JADR2001. 栄養評価と治療19, 45-81 (2002)
- 18) 森川英彦, 吉田光由, 田地 豪, 林 亮, 吉川峰加, 津賀一弘, 赤川安正: 地域高齢者における咬合と生命予後—8年後の予後調査より— (抄). 第15回日本老年歯科医学会大会, 鹿児島, 2004-09. 老年歯科医学 19, 187-188 (2004)
- 19) 平井敏博, 安斎 隆, 金田 洸, 又井直也, 田中 収, 池田和博, 内田達郎: 摂食可能食品アンケートを用いた全部床義歯装着者用咀嚼機能判定表の試作. 補綴誌32, 1261-1267 (1988)
- 20) Hirai T, Ishijima T, Koshino H and Anzai T: Age-related change of masticatory function in complete denture wearers: evaluation by a sieving method with peanuts and a food intake questionnaire method. Int J Prosth 7, 454-460 (1994)
- 21) (財) 厚生統計協会: 国民衛生の動向・厚生指標 臨時増刊. 東京, (財) 厚生統計協会50, 2003, 46-54.
- 22) 米山武義, 吉田光由, 佐々木英忠, 橋本賢二, 三宅洋一郎, 向井美恵, 渡辺 誠, 赤川安正: 要介護高齢者に対する口腔衛生の誤嚥性肺炎予防効果に関する研究. 日歯医学会誌20, 58-68 (2001)
- 23) Tabak LA: In defense of the oral cavity: structure, biosynthesis, and function of salivary mucins. Annu Rev Physiol 57, 547-564 (1995)
- 24) Amerongen AV, Bolscher JG and Veerman EC: Salivary mucins: protective functions in relation to their diversity. Glycobiology 5, 733-740 (1995)
- 25) Navazesh M, Mulligan RA, Kipnis V, Denny PA and Denny PC: Comparison of whole saliva flow rates and mucin concentrations in healthy caucasian young and

- aged adults. *J Dent Res* 71, 1275-1281 (1992)
- 26) Oppenheim FG: Preliminary observations on the presence and origin of serum albumin in human saliva. *Helv Odontol Acta* 14, 10-17 (1970)
- 27) Izutsu KT, Truelove EL, Bleyer WA, Anderson WA, Schubert MM and Rice JG: Whole saliva albumin as an indicator of stomatitis in cancer therapy patients. *Cancer* 48, 1450-1454 (1981)
- 28) Henskens YM, van der Velden U, Veerman EC and Nieuw Amerongen AV: Protein, albumin and cystatin concentrations in saliva of healthy subjects and of patients with gingivitis or periodontitis. *J Periodontal Res* 28, 43-48 (1993)
- 29) Murayama N, Hirota K, Sugiyama M, Amamoto H and Totani M: Salivary indicators of protein nutritional status in the elderly. *Nutr Res* 19, 979-988 (1999)
- 30) Terrapon B, Mojon P, Mensi N and Cimasoni G: Salivary albumin of edentulous patients. *Arch Oral Biol* 41, 1183-1185 (1996)
- 31) Johnson DA, Yeh CK and Dodds MW: Effect of donor age on the concentration of histatins in human parotid and submandibular / sublingual saliva: *Arch Oral Biol* 45, 731-740 (2000)
- 32) Troxler RF, Offner GD, Xu T, Vanderspek JC and Oppenheim FG: Structural relationship between human salivary histatins. *J Dent Res* 69, 2-6 (1990)
- 33) 兼平 孝, 森田 学: ヒト唾液ヒスタチンの臨床応用—非特異的口腔免疫システムの重要因子—. *北海道歯誌* 23, 291-295 (2002)
- 34) Hay DI: Fractionation of human parotid salivary proteins and the isolation of an histidine-rich acidic peptide which shows high affinity for hydroxyapatite surfaces. *Arch Oral Biol* 20, 553-558 (1975)
- 35) Oppenheim FG, Xu T, McMillian FM, Levitz SM, Diamond RD, Offner GD and Troxler RF: Histatins, a novel family of histidine-rich proteins in human parotid secretion. Isolation, characterization, primary structure, and fungistatic effects on *Candida albicans*. *J Biol Chem* 263, 7472-7477 (1988)
- 36) MacKay BJ, Denepitiya L, Iacono VJ, Krost SB and Pollock JJ: Growth-inhibitory and bactericidal effects of human parotid salivary histidine-rich polypeptide on *Streptococcus mutans*. *Infect Immun* 44, 695-701 (1984)
- 37) Oppenheim FG, Yang YC, Diamond RD, Hyslop D, Offner GD and Troxler RF: The primary structure and functional characterization of the neutral histidine-rich polypeptide from human parotid secretion. *J Biol Chem* 261, 1177-1182 (1986)
- 38) Murakami Y, Amano A, Takagaki M, Shizukuishi S, Tsunemitsu A and Aimoto S: Purification and characterization from human parotid secretion of a peptide which inhibits hemagglutination of *Bacteroides gingivalis* 381. *FEMS Microbiol Lett* 60, 275-279 (1990)
- 39) Murakami Y, Nagata H, Amano A, Takagaki M, Shizukuishi S, Tsunemitsu A and Aimoto S: Inhibitory effects of human salivary histatins and lysozyme on coaggregation between *Porphyromonas gingivalis* and *Streptococcus mitis*. *Infect Immun* 59, 3284-3286 (1991)
- 40) Xu T, Levitz SM, Diamond RD and Oppenheim FG: Anticandidal activity of major human salivary histatins. *Infect Immun* 59, 2549-2554 (1991)
- 41) Tsai H and Bobek LA: Human salivary histatin-5 exerts potent fungicidal activity against *Cryptococcus neoformans*. *Biochim Biophys Acta* 1336, 367-369 (1997)
- 42) Helmerhorst EJ, Reijnders IM, van't Hof W, Simoons-Smit I, Veerman EC and Amerongen AV: Amphotericin B- and fluconazole-resistant *Candida* spp., *Aspergillus fumigatus*, and other newly emerging pathogenic fungi are susceptible to basic antifungal peptides. *Antimicrob Agents Chemother* 43, 702-704 (1999)
- 43) Johnson DA, Yeh CK and Dodds MW: Effect of donor age on the concentrations of histatins in human parotid and submandibular/sublingual saliva. *Arch Oral Biol* 45, 731-740 (2000)
- 44) 長岡 功, 石井 (堤) 裕子, Niyonsaba F: Defebisin の感染防御と免疫応答における役割. *臨床免疫* 33, 557-565 (2000)
- 45) Ganz T and Lehrer RI: Defensins. *Curr Opin Immunol* 6, 584-589 (1994)
- 46) 石井 (堤) 裕子, Niyonsaba F, 長岡 功: 殺菌ペプチド defebisin と cathelicidin の生体防御における役割. *感染・炎症・免疫* 31, 326-329 (2001)
- 47) Hancock RE and Diamond G: The role of cationic antimicrobial peptides in innate host defences. *Trends Microbiol* 8, 402-410 (2000)
- 48) Hughes AL: Evolutionary diversification of the mammalian defensins. *Cell Mol Life Sci* 56, 94-103 (1999)
- 49) Lehrer RI, Lichtenstein AK and Ganz T: Defensins: antimicrobial and cytotoxic peptides of mammalian cells. *Annu Rev Immunol* 11, 105-128 (1993)
- 50) 富田哲治, 長瀬隆英: 生体防御としてのディフェンシン. *日本老年医学会雑誌* 38, 440-443 (2001)
- 51) Harder J, Bartels J, Christophers E and Schroder JM: A peptide antibiotic from human skin. *Nature* 387, 861 (1997)
- 52) Singh PK, Jia HP, Wiles K, Hesselberth J, Liu L, Conway BA, Greenberg EP, Valore EV, Welsh MJ, Ganz T, Tack BF and McCray PB Jr: Production of beta-defensins by

- human airway epithelia. *Proc Natl Acad Sci U S A* 95, 14961-14966 (1998)
- 53) Brimijoin S, Lundberg JM, Brodin E, Hokfelt T and Nilsson G: Axonal transport of substance P in the vagus and sciatic nerves of the guinea pig. *Brain Res* 191, 443-457 (1980)
- 54) Otsuka M and Yoshioka K: Neurotransmitter functions of mammalian tachykinins. *Physiol Rev* 73, 229-308 (1993)
- 55) Brodin E, Gazelius B, Olgart L and Nilsson G: Tissue concentration and release of substance P-like immunoreactivity in the dental pulp. *Acta Physiol Scand* 111, 141-149 (1981)
- 56) Lembeck F and Holzer P: Substance P as neurogenic mediator of antidromic vasodilation and neurogenic plasma extravasation. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 310, 175-183 (1979)
- 57) Nakagawa T, Ohru T, Sekizawa K and Sasaki H: Sputum substance P in aspiration pneumonia. *Lancet* 345, 1447 (1995)
- 58) Ito M, Ido T: First signs of Alzheimers? *Science* 259, 898 (1993)
- 59) Jia YX, Sekizawa K, Ohru T, Nakayama K and Sasaki H: Dopamine D1 receptor antagonist inhibits swallowing reflex in guinea pigs. *Am J Physiol* 274,76-80 (1998)
- 60) Uehara T, Tabuchi M and Mori E: Risk factors for silent cerebral infarcts in subcortical white matter and basal ganglia. *Stroke* 30, 378-382 (1999)
- 61) Itoh M, Meguro K, Fujiwara T, Hatazawa J, Iwata R, Ishiwata K, Takahashi T, Ido T and Sasaki H: Assessment of dopamine metabolism in brain of patients with dementia by means of 18F-fluorodopa and PET. *Ann Nucl Med* 8, 245-251 (1994)
- 62) Yamaya M, Yanai M, Ohru T, Arai H and Sasaki H: Interventions to prevent pneumonia among older adults. *J Am Geriatr Soc* 49, 85-90 (2001)
- 63) Yoshino A, Ebihara T, Ebihara S, Fuji H and Sasaki H: Daily oral care and risk factors for pneumonia among elderly nursing home patients. *JAMA* 286, 2235-2236 (2001)
- 64) Keller HH: Malnutrition in institutionalized elderly: how and why? *J Am Geriatr Soc* 41, 1212-1218 (1993)
- 65) Lesourd B: Nutrition and Immunity in the elderly: modification of immune responses with nutrition treatments. *Ame J Clin Nutr* 66, 478-484 (1997)
- 66) 杉山みち子, 清水瑠美子, 若木陽子, 中本典子, 小山和作, 三橋扶佐子, 小山秀夫: 高齢者の栄養状態の実態— nation-wide study —. *栄養—評価と治療* 17, 69-78 (2000)
- 67) Lesourd BM: Nutrition and immunity in the elderly: modification of immune responses with nutritional treatments. *Am J Clin Nutr* 66, 478-484 (1997)
- 68) Mitchell KG: Oral Candida colonization in surgical patients. *J R Coll Surg Edinb* 27, 50-52 (1982)
- 69) 前田伸子: 口腔常在真菌 Candida の生態学的研究. *口腔衛生学会雑誌*21, 264-278 (1971)
- 70) Tanida T, Okamoto T, Okamoto A, Wang H, Hamada T, Ueta E and Osaki T: Decreased excretion of antimicrobial proteins and peptides in saliva of patients with oral candidiasis. *J Oral Pathol Med* 32, 586-594 (2003)
- 71) Makila E and Vaaja U: The relationship bewteen the rate of flow, pH, buffer capacity and viscosity of the saliva and the number of extracted teeth. *Suom Hammaslaak Toim* 62, 195-200 (1966)
- 72) 石原寿郎: 篩分法による咀嚼能率の研究. *口病誌* 22, 207-255 (1955)
- 73) Manly RS and Braley LC: Masticatory performance and efficiency. *J Dent Res* 29, 448-462 (1950)
- 74) 今村太郎: 非色法を用いた咀嚼能率の簡易測定法の開発. *補綴誌*23, 603-612 (1979)