

口腔乾燥症診断における改良型口腔水分計を用いた口腔湿潤度の評価

福島洋介^a、依田哲也^a、荒木隆一郎^b、阪井丘芳^c、戸谷収二^d、伊藤加代子^e、船山さおり^e、榎木祐一郎^f、佐藤 毅^f

^a 埼玉医科大学医学部口腔外科学教室

^b 埼玉医科大学地域医学・医療センター

^c 大阪大学大学院歯学研究所高次脳口腔機能学講座顎口腔機能治療学教室

^d 日本歯科大学新潟病院口腔外科・口のかわき治療外来

^e 新潟大学医歯学総合病院口腔リハビリテーション科

^f 埼玉医科大学医学部口腔外科学教室

抄 録

目 的：2013 年、口腔乾燥症患者および健常被験者からなる多施設臨床試験において第 3 世代口腔水分計の結果を報告した。その後、第 3 世代器にいくつかの改善がなされ、現在は第 4 世代器が市販されている。本研究の目的は、口腔乾燥症の診断において改良型の第 4 世代器の有用性を確認すること、および本機器を用いて舌粘膜の生理学的湿潤度を評価することであった。

対象および方法：本多施設試験は、口腔乾燥症の被験者（口腔乾燥症群）および口腔乾燥症のない被験者（健常群）から構成された。

結 果：本研究において、2 群間にかなりの湿潤度の違いがみられた。ROC 解析により、曲線下面積（AUC）は 0.831 を示した。湿潤度が 29.6 以上を正常、27.9 以下を口腔乾燥症および 28.0～29.5 を境界域とすると、感度および特異度は、ともに 80% 近くになった。

結 論：これらの結果から、改良型の第 4 世代口腔水分計は口腔乾燥症の診断に使用可能であることが示唆される。

キーワード：口腔乾燥症、舌粘膜、口腔水分計、口腔湿潤度

1. 緒 言

一般的に、唾液流量の測定はガムテストやサクソンテストあるいは吐唾法のような種々の試験を用いて行われており、また口腔乾燥症の評価には唾液腺シンチグラフィーによる唾液腺機能の評価が用いられてきた。しかしながら、これらの方法は口腔乾燥症を直接評価するものではなく、唾液分泌能を評価するものである。加えて、ガムテストや吐唾法における結果の再現性は了解度によりあるいは唾液を吐き出す方法に影響される。

これらの測定技法と関連する問題を考慮して、2002 年に口腔水分計が開発された。本機器は、

7.2mm²のセンサ表面に組み込んだプラス・マイナスのくし型電極に5Vの電圧をかけ、共振高周波によるインピーダンスを基に静電容量を測定するものである。静電容量は口腔粘膜表面の水分量のみでなく、約50μmの深度までの粘膜内水分量をも反映する[2]。正確な測定値を得るためには、センサ表面を粘膜表面ときちんと接触することが重要である。そのため、測定部位としては舌粘膜と頬粘膜が用いられてきた[4,6,8]。2010年6月2日、ムーカス®は、日本の医薬品医療機器総合機構(PMDA)により、体成分分析装置、クラスII管理医療機器として製造販売の承認を得た(承認番号:22200BZX00640000)。2013年、健常群および口腔乾燥症群における口腔湿潤度の測定をするため、本機器の第3世代器を用いて多施設臨床試験が実施された[3]。舌粘膜の湿潤度に2群間でかなりの違いがみられたが、一方、頬粘膜ではみられなかった。このように、湿潤度検査には頬粘膜よりも舌粘膜の方が適していた。ROC解析を基にすると、舌粘膜における曲線下面積(AUC)は0.653である。研究の結果から、本機器は口腔乾燥症のスクリーニングに使用可能な機器と示唆されたが、測定値の変動が測定者の熟練度に依存することがわかった。その結果、センサ表面の均一性、センサーカバーのフィルムの厚さなど、いくつかの改良がなされ、現在は第4世代器として市販されている(図1)。

本研究の目的は、口腔乾燥症の診断において改良型の第4世代口腔水分計の有用性を確認すること、および本機器を用いて舌粘膜の生理学的湿潤度を評価することであった。

2. 対象および方法

試験群は、2012年12月から2013年8月までに次の4つの参加医療機関に登録された口腔乾燥症の被験者(口腔乾燥症群)および口腔乾燥症でない被験者(健常群)から構成された: 埼玉医科大学医学部口腔外科学教室; 大阪大学大学院歯学研究所高次脳口腔機能学講座顎口腔機能治療学教室; 日本歯科大学新潟病院口腔外科・口のかわき治療外来および新潟大学歯学総合病院口腔リハビリテーション科。

口腔乾燥症群は口腔乾燥感を自覚する成人患者から構成された。非刺激時唾液流量(USFR)が $\leq 1.5\text{mL}/15$ 分および刺激時唾液流量(SSFR) $\leq 10\text{mL}/10$ 分を示す患者が本試験に組み込まれた。一方、口腔保湿剤を常用しているもの、唾液刺激剤(塩酸セビメリン、塩酸ピロカルピンなど)を使用しているもの、および担当者が対象として適当でないと判断したものは除外した。健常群は口腔乾燥感の自覚がない成人ボランティアで、USFRおよびSSFRが各々 $>1.5\text{mL}/15$ 分および $>10\text{mL}/10$ 分を示した。口腔乾燥症、シェーグレン症候群、口腔粘膜異常あるいは口腔灼熱症候群と診断されたものおよび担当者が対象として適当でないと判断したものは除外した。

第4世代の口腔水分計・改良型ムーカス®(製造番号401391~401398、株式会社ライフ、埼玉県、日本)を用いて舌粘膜の湿潤度を測定した。以前の研究に従って[2]、測定に対する食物、水分摂取、音読、ストレス負荷などの刺激の影響を除くため、測定前に5分間程度被験者を身体的・精神的に安静状態とした。測定部位は舌尖から約10mmの舌粘膜中央部および口角から約10mmの右頬粘膜部とした(図2)。ポリエチレン製のディスプレイ・センサーカバーをセンサにかぶせ、測定部位に約200g圧で(あらかじめマンメーターで練習しておく)、手動で圧接した。外れ値を除くため、口腔粘膜湿潤度の測定は連続して3回行い、中央値を代表値として採用した[1]。USFRの測定には吐唾法を用い、一方SSFRの測定にはガムテストを用いた。他覚的口腔乾燥(口腔内乾燥、口腔内発赤、舌乳頭萎縮、口角びらん)は次のように

評価した：なし（0点）、軽度（1点）、中等度（2点）および高度（3点）。

バイアスを除去するため、測定は前もって決定した順番で行った：口腔湿潤度、USFR、SSFR、および他覚的口腔乾燥症の評価。実験的バイアスを避けるため、唾液流量は口腔湿潤度の測定後に実施された。口腔湿潤度は口腔水分計を用い75例の患者（口腔乾燥症群）および21例のボランティア（健常群）で測定し、その後USFRおよびSSFRの測定を行った。口腔乾燥症群に属する12例の患者で正常なUSFRおよびSSFR値が観察され、一方、健常群では3例の患者が異常なUSFRおよびSSFR値を示した。本研究においては、口腔乾燥の自覚症状および唾液分泌低下の両方をもつ被験者を口腔乾燥症群と定義し、口腔乾燥の自覚症状および唾液分泌低下の両方をもたない被験者を健常群と定義した。それ故、これらの被験者は試験から除外され、試験群は口腔乾燥症をもつ63例の被験者（男性9例、女性54例）、および口腔乾燥症の証拠のない18例の健常被験者（男性6例、女性12例）から構成された。口腔乾燥症群の被験者の平均年齢は70.3歳、健常群のそれは71.3歳であった。両群間に男女比および平均年齢に特に差はみられなかった。

2.1. 統計学的解析

2群間の被験者の男女比および平均年齢は統計的に同等であった。この後、次のような変数について検討した：口腔湿潤度、カットオフ値ならびに口腔湿潤度と唾液流量および口腔湿潤度と他覚的口腔乾燥スコアとの相関。統計学的解析として、ROC解析、スチューデントt-test、ピアソンの相関係数およびスピアマンの相関係数（Medcalc version 11.3 for Windows）を用いた。AUC（ROC曲線下面積）を算出し、感度と特異度との最適なバランスから得られた値をカットオフ値として求めた。有意差レベルは $p<0.05$ とした。

本研究においては、試験内容、検査の必要性、試験方法、関連するリスク、プライバシーおよび個人情報保護の保護、期待される利益および他の代替的検査についてすべての被験者に十分な説明を実施した。その上で、彼らには試験への参加・不参加の自由な選択が与えられた。すべての被験者はインフォームドコンセントに同意した。本研究の倫理的承認を埼玉医科大学治験審査委員会（IRB）により得た（承認番号：12-047-1）、同様に各医療機関においてもIRBの承認を得た。

3. 結果

舌粘膜での口腔湿潤度は健常群（ 30.1 ± 4.2 ：平均値±標準偏差）に比較して口腔乾燥症群（ 24.7 ± 6.3 ）で有意に低かった（ $p<0.001$ ）。ROC解析により算出されたAUCは0.831であった（図3）。感度と特異度との最適バランスはカットオフ値29.0として得られ、感度および特異度はそれぞれ71.4%および72.2%であった。カットオフ値27.9では、感度65.1%および特異度83.3%であり、一方、カットオフ値29.6では、感度81.0%および特異度61.1%であった（表1）。

USFR、SSFRおよび他覚的口腔乾燥スコアを81例の全被験者で測定した。口腔湿潤度とUSFRおよびSSFRとの相関係数は、各々0.347および0.434であり、やや正の相関がみられた（ $p<0.05$ ）（表2）。口腔湿潤度と口腔内乾燥、口腔内発赤および舌乳頭萎縮の他覚的口腔乾燥スコアとの相関係数は、各々-0.716、-0.287および-0.582であり、負の相関がみられた

($p < 0.05$) (表 3)。

4. 考 察

以前の研究において、我々は第 3 世代器を用いて、口腔乾燥症の被験者と健常群との間に舌粘膜の湿潤度にかかなりの差異を認めた。しかしながら、その研究における ROC 曲線から求めた舌粘膜の AUC はわずか 0.653 であった。したがって、第 4 世代器は、センサのコーティング・プロセスの向上およびセンサーカバーの厚さの均一性などの改善がなされている。その結果、本研究においては AUC が 0.831 と増大し、それによって糖尿病の診断における空腹時血中グルコース濃度の診断精度に匹敵する精度に達しており、口腔乾燥症の診断に口腔水分計は有用であることを示している。しかしながら、カットオフ値 29.0 では、舌粘膜の敏感度および特異度は各々 71.4% および 72.2% であった。このカットオフ値を用いると、口腔乾燥症患者と健常者とを明確に区別するのは困難であろうから、口腔乾燥症と非口腔乾燥症との間に境界域を設ける必要性が出てくる。本研究においては、少なくとも 80% の敏感度を与えるカットオフ値は 29.6 であり (敏感度 : 81.0%)、口腔乾燥症の患者 10 例のうち約 2 例は口腔乾燥症とは診断されないことになる。少なくとも 80% の特異度を与えるカットオフ値は 27.9 であり (特異度 : 83.3%)、健常被験者 10 例のうち 2 例未満は口腔乾燥症と誤診されることになる。上記の結果および測定の普及性と簡便性を考慮に入れて、湿潤度 28.0~29.5 を口腔乾燥症の診断の境界域、29.6 以上を正常および 27.9 以下を口腔乾燥症とみなすということ、および本研究における敏感度および特異度が 80% に近いという事実から、この第 4 世代口腔水分計は口腔乾燥症のスクリーニングに使用可能な機器である。このように、前世代器に比較して、改良型の第 4 世代器においては、ROC 解析の AUC は増大し、口腔乾燥症の診断における境界域の幅は小さくなっている。

本研究において、舌粘膜の湿潤度と唾液流量 (USFR および SSFR) との間に弱い相関がみられた。Osailan らの最近の研究では、口腔乾燥症患者において前舌の粘膜湿潤度と USFR との間に相関がみられた [5]。しかしながら、Won らは、口腔内の湿潤度は非刺激時唾液量に依存し、ある患者においては少なくとも常に減少しているわけではないと報告している [7]。唾液流量は唾液腺の分泌機能を必ずしも反映するわけではないし、唾液分泌の減少は口腔乾燥症の原因として知られているが、口腔乾燥症は唾液流量の減少なしに過度の口腔の蒸散によっても起こり得る。本研究において、口腔乾燥症と舌粘膜の湿潤度との間に比較的強い逆相関がみられた。Osailan らは、USFR は湿潤状態の減少に付随して起こり、臨床的な口腔乾燥スコアと湿潤状態との間に逆相関の存在が示唆されることを示した [5]。このように、ある範囲内では、減少した湿潤状態は増加した他覚的な口腔乾燥スコアおよび口腔乾燥症の臨床的兆候に関連があるように見える。逆に、本研究では口角びらんとは口腔湿潤度とは相関しないようであり、おそらく口角が口腔内の外側にあるという事実によるものであろう。他覚的な口腔乾燥スコアと粘膜湿潤の間には逆の関係があり、口腔の湿潤性は我々の臨床的な口腔所見を反映することが示唆される。

一般に、口腔乾燥症状態の評価にはガムテストなどの唾液流量の測定が用いられている。しかしながら、意思疎通のできない人や脳卒中などの状態が原因で口腔機能障害をもっている患者にはこれらの測定方法を適用することは難しい。急速な高齢化を考慮すると、口腔ケアの重要性を理解することは不可欠なことである。客観的かつ簡便に口腔乾燥の状態を評価し、適正

な口腔ケアを達成することはきわめて重要である。我々は、本研究で述べた第4世代器は人々の口腔乾燥症の評価およびそれによる適切な治療を手助けするものと信じている。

5. 結 論

口腔乾燥症患者群および健常群の被験者における口腔湿潤度を第4世代口腔水分計を用いて測定した。両群間の湿潤度にかんがりの差異がみられた。ROC解析によるAUCは0.831であった。湿潤度29.6以上を正常、27.9以下を口腔乾燥症および28.0~29.5を口腔乾燥症の境界域と定義すると、敏感度および特異度ともに80%近くになった。これらの結果から、本口腔水分計は口腔乾燥症の診断に十分な能力を有することが示唆される。

6. 謝 辞

口腔水分計を提供していただいた株式会社ライフに心から感謝の意を表します。

*翻訳：株式会社ライフ