

神奈川歯科大学大学院歯学研究科
2016年度 博士論文

高齢者における生活要因と唾液分泌速度
および唾液中 IgA 濃度の比較検討と
ヨーグルトの介入による変動についての
基礎的研究

2016年8月18日

藤野 和弘

Kazuhiro Fujino

神奈川歯科大学大学院歯学研究科

環境病理学講座

神奈川歯科大学大学院歯学研究科
2016年度 博士論文

高齢者における生活要因と唾液分泌速度
および唾液中 IgA 濃度の比較検討と
ヨーグルトの介入による変動についての
基礎的研究

2016年8月18日

藤野 和弘

Kazuhiro Fujino

神奈川歯科大学大学院歯学研究科

環境病理学講座

槻木恵一教授 指導

論文内容要旨

【目的】唾液は自浄作用をはじめとした様々な作用により口腔の健康に関与している。特に高齢者は肺炎に罹患しやすく、口腔の健康を維持する唾液の役割は重要である。また、口腔内に豊富に存在する唾液中 IgA は、感染に対して抵抗性を示し、唾液中の抗菌物質としては最上位の役割を果たす。そこで、特別養護老人ホーム入所高齢者における各種生活要因に対する唾液分泌速度および唾液中 IgA 濃度の関連について検討を行った。さらに、ヨーグルト介入が唾液分泌速度、唾液中 IgA 濃度および唾液中 IgA 分泌速度に影響するかどうかについて基礎的な検討を行った。

【方法】特別養護老人ホームに入所している 37 名（男性 7 名、女性 30 名）を対象とした。本研究は、神奈川歯科大学研究倫理審査委員会の承認（第 291 番）を得て実施した。

特別養護老人ホーム入所者の生活要因の検討としては、性、要介護度、移動手段、日常生活自立度、服用薬剤を検討した。特に、唾液分泌に影響する降圧薬、抗認知症薬、向精神薬については、服用と非服用に分類し、介入前の唾液分泌速度、唾液中 IgA 濃度は、Mann-Whitney U 検定で比較した。

さらに、ヨーグルト介入については、試験食として *Lactobacillus delbrueckii* ssp. *bulgaricus* (*L. bulgaricus*) OLL1073R-1 で発酵させたヨーグルト毎日 1 カップ (112 g) を 10:00~10:30 に配給した。唾液採取は、ヨーグルト摂取前、摂取開始日より 4 週間目、8 週間目、および 12 週間目の計 4 回行った。唾液試料は、歯科医師あるいは歯科衛生士がサリキッズ®を用いて採取した。採取時間は最長 5 分とし、採取時間と唾液重量を測定した。唾液中 IgA 濃度は ELISA 法にて測定した。唾液分泌速度、唾液中 IgA 濃度、唾液 IgA 分泌速度の比較には Wilcoxon signed-rank test を用い、多重比較に際して Bonferroni 補正を行った。

【結果および考察】介入前の唾液における唾液分泌速度は、移動手段および抗認知症薬において有意差を認めた。唾液中 IgA 濃度では、抗認知症薬の服用有無で有意差を認めた。さらに、ヨーグルト介入試験では、唾液分泌速度は、ヨーグルト摂取前と比較して、ヨーグルト摂取 4 週間目で有意な増加が認められた。唾液中 IgA 濃度は、ヨーグルト摂取前と比較して、ヨーグルト摂取 4 週間目では有意な増加は認められなかったが、ヨーグルト摂取 8 週間目および 12 週間目では有意な増加が認められた。唾液中 IgA 分泌速度は、ヨーグルト摂取前と比較して、ヨーグルト摂取 4 週間目では有意な増加が認められなかったが、唾液中 IgA 濃度と同様、ヨーグルト摂取 8 週間目および 12 週間目では有意な増加が認められた。

本研究から、今回検索対象とした生活要因は、移動手段と抗認知症薬が唾液分泌速度、抗認知症薬が唾液中 IgA 濃度に影響している可能性が示唆されるが、今後詳細な検討が必要である。さらに、本基礎的検討からヨーグルトは、唾液

中 IgA を増加させる食事要因である可能性が示唆された。唾液の抗菌活性を高めることで高齢者の健康維持に貢献することが考えられ、今後唾液中 IgA の増加を目指した歯科栄養指導法の確立を検討する予定である。

論文審査要旨

IgA は、口腔という呼吸器と消化管の入り口において、感染制御に重要な役割を果たしている。高齢者においては、加齢に伴う唾液分泌量の減少とともに、唾液中 IgA も減少し、殺菌・抗菌能力低下を招いて上気道感染症を引き起こしやすくなると考えられる。したがって、高齢者の唾液中 IgA を増加させる食事要因の検討が、高齢者の健康維持に貢献すると考えられる。

学位申請論文である「高齢者における生活要因と唾液分泌速度および唾液中 IgA 濃度の比較検討とヨーグルトの介入による変動についての基礎的研究」は、要介護高齢者の唾液分泌速度および唾液中 IgA 濃度について、入所者の介護度や服用している薬剤などの生活関連パラメータとの関連について検討するとともに、乳酸菌を含むヨーグルト摂取が、唾液分泌速度、唾液中 IgA 濃度および分泌速度に影響するかを検討することが目的である。過去に人を対象にして食品による介入の結果、唾液分泌量や唾液中 IgA が増加することを示した報告はなく、本研究目的は意義深く高く評価できる。

本研究は、神奈川歯科大学研究倫理審査委員会の承認（第 291 番）を得て実施されており、被験者本人または保護者からの同意も得ており、倫理面での問題はない。研究対象として、特別養護老人ホームに入所している 37 名（男性 7 名、女性 30 名）を被験者とした（平均年齢 82.7 歳；範囲 64 歳～101 歳、要介護度平均 4、認知症高齢者の日常生活自立度Ⅲa～Ⅲb）。

研究方法は、まず、生活関連パラメータと唾液分泌速度、唾液中 IgA 濃度および唾液中 IgA 分泌速度の関連を検討している。次に、*Lactobacillus delbrueckii ssp. bulgaricus* (*L. bulgaricus*) OLL1073R-1 を含むヨーグルトを一定期間摂取させ、唾液分泌速度、唾液中 IgA 濃度および唾液中 IgA 分泌速度の変化を検討している。研究方法では、唾液採取時間および方法、ヨーグルトを摂取する時間帯を一定にし、また、唾液中 IgA 測定は確立された方法（ELISA 法）で行われており、対象および方法も適正と判断される。また、統計学的検討では、正規性の有無の確認後、t 検定、Mann-Whitney U 検定、Wilcoxon signed-rank test および Bonferroni の補正を適切に適用している。以上から、研究テーマに対する研究方法の組み立ては論理的であり、適切な解析手法により研究が行われている。

結果では、まず、生活関連パラメータとの関連では、唾液分泌速度は、独歩・車椅子自操による移動者よりも全面的に車椅子介助による移動者の方が有意に速かった（独歩・車椅子自操 中央値 0.150 ml/min、車椅子介助 0.268 ml/min）。また、抗認知症薬の服用の有無で、唾液分泌速度（非服用 0.195 ml/min、服用 0.364 ml/min）および唾液中 IgA 濃度（非服用 225.16 ml/min、服用 64.53 ml/min）は、有意差を認めた。ヨーグルト介入試験では、唾液分泌速度は、ヨーグルト摂取前と比較して、ヨーグルト摂取 4 週間後で有意な増加が認められた。唾液中 IgA 濃度および唾液中 IgA 分泌速度は、ヨーグルト摂取前と比較して、ヨーグルト摂取 8 週間後および 12 週間後で有意な増加が認められた。以上より、生活関連パラメータでは、独歩・車椅子自操の高齢

者は車椅子介助の高齢者に比べて運動量が多く、一定の水分補給はされているにもかかわらず相対的に水分量が低下するために唾液分泌速度が低下した可能性が考えられ、高齢者の生活管理上の改善項目が示されたことと、抗認知症薬服用者では唾液分泌速度は上昇するものの、IgA 濃度が減少することが示された。また、ヨーグルトは 2～3 週以上の摂取にて、唾液中 IgA を増加させる食事要因である可能性が示唆されたことは、人、特に要介護高齢者を対象にした研究結果として明快な結果である。

本研究は、高齢者の唾液中 IgA の増減に与える生活関連パラメータを解析するとともに、ヨーグルトの摂取により唾液中 IgA が増加するという結果を導くために、一貫した論理が展開され、明確に結論が導き出されている。今後、この結果を基に、要介護高齢者の生活管理の改善、および、食事介入により唾液の抗菌活性を高めることで高齢者の健康維持に貢献すると考えられる。また、唾液中 IgA の増加を目指した歯科栄養指導法の確立を今後の研究課題として掲げており、研究の発展により臨床・福祉への貢献も期待されると考えられる。

本審査委員会は、論文内容ならびに関連事項につき口頭試問を行い、十分な回答が得られたことを確認した。また、申請者が全ての教育課程を修了し、教育理念に相応しい成果が認められ、高度専門職としての豊かな学識を有すると判定されたことから、本審査委員会は申請者が博士（歯学）の学位に十分値するものと認めた。

2016 年 8 月 18 日

主査 : 森本 佳成 教授
副査 : 石井 信之 教授
副査 : 浜田 信城 教授

緒 言

唾液腺は唾液を分泌する臓器であり、口腔機能の維持に重要な役割を果たしている。近年、シェーグレン症候群の研究の進展からドライマウスの病態に注目が集まり、唾液分泌減少の問題点についての社会的関心は高く、口腔内の自浄作用低下による誤嚥性肺炎の問題も指摘されている¹⁾。一方、著者の研究室では、唾液中の様々な生理活性物質の機能的役割に注目して研究が行われており、唾液の量だけでなく質の重要性を提唱してきた²⁾。

この唾液中の生理活性物質のうち、成長因子の産生に関しては非常に有名で、神経栄養因子 (Nerve growth factor)³⁾ や上皮成長因子 (Epidermal growth factor)⁴⁾ はマウス顎下腺から発見された。著者の研究室でも、唾液腺から脳由来神経栄養因子 (Brain-derived neurotrophic factor) がストレスに伴い産生され、血中に移行後、副腎髄質や海馬などの遠隔臓器に影響をおよぼす事を発見し報告してきた⁵⁾。これらのことから、唾液腺には、唾液を産生するという外分泌腺以外の機能があると考えられる。特に、唾液腺由来生理活性物質は、全身の影響を受けて産生され、さらに他臓器に影響を与えることができるなど、内分泌様に作用する。これは唾液腺が全身との関連で機能的な役割を果たしていることを示唆するものであり興味深い。

さらに、唾液中には、成長因子以外にも明確で重要な役割を持つ生理活性物質として抗菌物質が存在する。唾液中には、ラクトフェリン、リゾチーム、分

泌型 IgA (sIgA) などの多種類の抗菌物質が存在し、相互に関連して口腔の感染症の予防に貢献している⁶⁾。特に sIgA は、1 日に 50~200 mg と、非常に多量に唾液中に分泌され、上気道感染症の予防に関与することが多数報告されており、唾液中の抗菌物質としては中心的な存在である⁶⁾。著者の研究室においても、ラットに難消化性糖類（食物繊維）を摂取させることにより、ラット盲腸内だけでなく唾液腺および唾液中にも IgA が増加し、食事要因で腸管免疫を賦活化させると唾液腺に影響をおよぼすことが明らかにされている⁷⁾。

ヒトの体内にある免疫グロブリンは、IgA、IgD、IgE、IgG および IgM の 5 種類に大別できる。このうち IgA は全体の約 60% を占め、その多くは粘膜上に分泌されて存在し、涙、唾液、鼻汁、気管支粘膜、腸管粘液および尿などの中に最も多く含まれている免疫グロブリンであり、粘膜免疫の中核をなしている⁸⁾。血清中に存在する IgA はほとんどが単量体だが、粘膜下リンパ組織中の抗体産生細胞によって作られた IgA は二量体であり、腺房細胞に取り込まれた後、腺腔に分泌される時には分泌成分 (secretory component) が結合して sIgA として口腔に放出される⁹⁾。また、IgA には IgA1 と IgA2 の 2 つのサブクラスがあり、血中では IgA1 が約 90%、乳汁や粘膜の分泌液中では IgA2 が 30~50% 存在する¹⁰⁾。IgA2 は IgA1 よりヒンジ部が短く、蛋白分解酵素が作用すべきアミノ酸を欠いているため蛋白分解酵素に抵抗性である。このような特性を持つ sIgA は、唾液中でも酵素などによる分解に対して抵抗性で、口腔という呼吸器と消化管の入り口において、感染抑制に重要な役割を果たしている¹¹⁾。

近年、高齢者の死因第3位となった肺炎は、上気道感染症から発症することが多い。高齢者においては、加齢に伴う唾液分泌量の減少とともに、唾液中 IgA の減少という質の問題もあり、これが殺菌・抗菌能力低下を招いて上気道感染症を引き起こしやすくなることが考えられる。この唾液中 IgA は、前述のように食物繊維成分で増加するが、乳酸菌¹²⁾、発酵食品¹³⁾およびクロレラ¹⁴⁾等でも増加することが報告されている。このように、高齢者の唾液中 IgA を増加させる食事要因の検討が、高齢者の健康維持に貢献することは疑いない。

そこで、本研究では、まず初めに特別養護老人ホーム入所高齢者の唾液量および IgA 量について、入所者の介護度や服用している薬剤などの生活関連パラメーターについて関連を検討した。さらに、乳酸菌を含むヨーグルトを摂取してもらい、ヨーグルト摂取が、唾液分泌速度、唾液中 IgA 濃度および唾液中 IgA 分泌速度に影響するかどうかについて基礎的な検討も行った。

材料・方法

1. 被験者

ヘルシンキ宣言の精神に則って事前に趣旨および試験内容を十分に説明し、入所者本人あるいは代諾者から書面による同意を得られた者を対象とした。胃瘻者、モルヒネ投与者、途中入院をした者、ヨーグルトが食べられない者、および4回の唾液採取ができない者は、対象から除外した。これらの条件を満たした特別養護老人ホームに入所している37名（男性7名、女性30名）を被験者とした。

被験者の平均年齢は82.74歳（範囲：64歳～101歳）、要介護度の平均は4、認知症高齢者の日常生活自立度はⅢa～Ⅲbであった。本研究は、神奈川歯科大学研究倫理審査委員会の承認（第291番）を得て実施した。

2. 特別養護老人ホーム入所者の各種パラメーターの比較

性、要介護度として軽度と中重度、移動手段として独歩・車椅子自操と車椅子介助（以下移動手段と略す）、日常生活自立度として軽度と中重度、唾液分泌に影響する降圧薬、抗認知薬、向精神薬については、服用と非服用について分類し、唾液分泌速度と唾液中IgA濃度を検討した。薬剤の一覧については、表に示す(表1)。要介護度は、介護保険法第7条第1項の厚生労働省令で定める区分（要介護状態区分）、日常生活自立度は、「認知症高齢者の日常生活自立度判定

基準の活用について」(平成18年4月3日老健第135号厚生省老人保健福祉局長通知)に準拠した。

3. 唾液採取方法¹⁵⁾

唾液採取時間は午前 9:30~10:30 に統一した。唾液採取はサリキッズ[®](SARSTEDT 社、Germany)を用いて行った。サリキッズ[®]の素材はポリプロピレンとポリエチレンの重合体で、唾液採取時の誤飲防止を目的として、約 150 mm の紐(絹製縫合糸、6号、(株)シラカワ製)がついているものを用いた。

採取方法は、まず被験者の口腔内にサリキッズ[®]を留置し、タイマーにて 1 分計測後、サリキッズ[®]を口腔外に取り出し唾液吸収量を確認した。唾液吸収量の少ない被験者は口腔内に再度サリキッズ[®]を戻し、適量が確保出来るまで最大 5 分間留置した。その後口腔内よりサリキッズ[®]を取り出し、用意しておいた簡易水中ケースにて速やかに冷却した。採取した唾液は 2000 rpm、15 分間の遠心処理後、解析に用いるまで-20℃で保管した。なお、採取時拒否のあった被験者および採取した唾液が一定量に満たない被験者には、翌日同時刻に同様の操作にて再度唾液採取を行った。採取唾液は、量を時間で除して唾液分泌速度 (ml/min) として数値化した。

4. 測定方法

唾液中 IgA 濃度測定は、human IgA ELISA Quantitation Kit (Bethyl Laboratories, Montgomery, Texas, USA) を用いてサンドイッチ ELISA 法で行った。96 穴マイクロプレートの各穴に 100 μ l のコーティングバッファー (pH 9.6、0.05 M の炭酸-重炭酸塩添加溶液) で希釈したヤギ anti-human IgA 抗体 (一次抗体) を加え、室温で 1 時間留置した。その後残留している一次抗体溶液を各穴から除去し、洗浄溶液 (50 mM Tris, 0.14 M NaCl, 0.05% Tween 20, pH 8.0) で 5 回洗浄した。ブロッキング溶液 (50 mM Tris, 0.14 M NaCl, 1% ウシ血清アルブミン pH 8.0) を各穴に加え、ブロッキングを行った。室温で 30 分留置した後、前述の洗浄溶液で 5 回洗浄した。希釈した唾液と Human IgA スタンダード溶液 (Bethyl Laboratories, Montgomery, Texas, USA) を各穴に加え、室温で 1 時間留置後、洗浄溶液で 5 回洗浄した。75,000 倍希釈した、西洋わさびペルオキシダーゼ (HRP) で標識したヤギ anti-Human IgA 検出抗体 (二次抗体) を各穴に加えた。室温にて 1 時間留置し、洗浄溶液で 5 回洗浄した後、TMB を含有した基質・発色剤溶液を各穴に加えて酵素反応させた。マイクロプレートは遮光し、室温にて 15 分間留置した。その後反応停止液 (0.18 M H₂SO₄) を加えて反応を停止した。マイクロプレートリーダー (BioRad, Herchles, California, USA) を用いて、吸光度を 450 nm の波長で測定した。IgA 濃度 (μ g/ml) は、検量線 (標準曲線) を作成し、この検量線とサンプルの吸光度の値から計算した。

5. ヨーグルト介入方法

試験食は、*Lactobacillus delbrueckii* ssp. *bulgaricus* (*L. bulgaricus*) OLL1073R-1 で発酵させたヨーグルト 1 カップ (内容量 112 g) とし、毎日 1 カップを 10:00~10:30 に提供した。被験者の起床時間は午前 7:00、朝食開始は午前 8:00 であったが、被験者の体調により 1 時間程度の変更は除外しなかった。摂取量の記録は施設の管理栄養士が行った。唾液採取は、ヨーグルト摂取前に行い、摂取開始日より 4 週間目、8 週間目、および 12 週間目の計 4 回行った (図 1)。唾液中 IgA 分泌速度 ($\mu\text{g}/\text{min}$) は、唾液中 IgA 濃度 ($\mu\text{g}/\text{ml}$) と唾液分泌速度 (ml/min) の積から求めた。唾液の比重を 1.00 と仮定し、唾液分泌速度を唾液重量と採取時間から求めた。

6. 統計処理

まず、被験者の体重について、正規性が確認できたため、対応のある t 検定を用いてヨーグルト介入前後の差を比較した。次に、性、要介護度、移動手段、日常生活自立度、降圧薬、抗認知薬、向精神薬それぞれの服用有無について、ヨーグルト介入前の唾液分泌速度と唾液中 IgA 濃度との関連を検討するため、2 群間の差を比較した。唾液分泌速度と唾液中 IgA 濃度は正規性が認められなかったため、Mann-Whitney U 検定を用いて統計解析を行った。P<0.05 の場合を統計学的に有意差ありとした。

さらに、ヨーグルト介入前後の唾液分泌速度、唾液中 IgA 濃度、唾液中 IgA

分泌速度の比較には、Wilcoxon signed-rank test を用いた。その際、Bonferroni の補正を用いて多重比較検定を行った。唾液採取前を基準とした 3 時点との比較であるため、対比較数は 3 であり、各対比較の名義水準は 3 で除したものを採用し、 $P < 0.01$ の場合を統計学的に有意差ありとした。

なお、統計処理には SPSS ver. 17.0 (SPSS, Inc., Chicago, IL, USA) を使用した。

結 果

1. 平均体重

ヨーグルト摂取前およびヨーグルト摂取開始後 12 週間目の時点における被験者の体重を計測した。全被験者（男女 37 名）のヨーグルト摂取前の平均体重は 45.11 ± 6.39 kg、ヨーグルト摂取後の平均体重は 45.29 ± 6.34 kg であり、有意差は認められなかった ($P=0.448$)。(図 2)

2. ヨーグルト介入前における各パラメーターと唾液分泌速度の比較

性、要介護度、日常生活自立度、降圧薬、向精神薬の 2 群間では有意差は認められなかったが、移動手段と抗認知症薬では、2 群間に有意差が認められた ($P<0.05$) (表 2)。

3. ヨーグルト介入前における各パラメーターと唾液 IgA 濃度の比較

性、要介護度、移動手段、日常生活自立度、降圧薬、向精神薬の 2 群間では有意差は認められなかったが、抗認知症薬では、2 群間に有意差が認められた ($P<0.05$) (表 3)。

4. 唾液分泌速度

ヨーグルト摂取前の唾液分泌速度は、最小値 0.015 ml/min、第 1 四分位点 0.1 ml/min、中央値 0.23 ml/min、第 3 四分位点 0.32 ml/min、最大値 0.66 ml/min であった。

ヨーグルト摂取開始後 4 週間の唾液分泌速度は、最小値 0.44 ml/min、第 1 四分位点 0.19 ml/min、中央値 0.24 ml/min、第 3 四分位点 0.398 ml/min、最大値 1.348 ml/min であった。

ヨーグルト摂取開始後 8 週間の唾液分泌速度は、最小値 0.024 ml/min、第 1 四分位点 0.146 ml/min、中央値 0.236 ml/min、第 3 四分位点 0.424 ml/min、最大値 1.192 ml/min であった。

ヨーグルト摂取開始後 12 週間の唾液分泌速度は、最小値 0.029 ml/min、第 1 四分位点 0.154 ml/min、中央値 0.228 ml/min、第 3 四分位点 0.403 ml/min、最大値 1.336 ml/min であった。

唾液分泌速度は、ヨーグルト摂取前とヨーグルト摂取開始後 4 週間との間に有意差が認められた (Bonferroni, $P < 0.01$, 図 3)。

5. 唾液中 IgA 濃度

ヨーグルト摂取前の唾液中 IgA 濃度は、最小値 26.341 μ g/ml、第 1 四分位点 126.005 μ g/ml、中央値 209.127 μ g/ml、第 3 四分位点 333.905 μ g/ml、最大値 772.27 μ g/ml であった。

ヨーグルト摂取開始後 2 週間の唾液中 IgA 濃度は、最小値 31.716 μ g/ml、第 1 四分位点 86.038 μ g/ml、中央値 134.499 μ g/ml、第 3 四分位点 263.214 μ g/ml、最大値 598.318 μ g/ml であった。

ヨーグルト摂取開始後 8 週間の唾液中 IgA 濃度は、最小値 52.74 μ g/ml、第 1 四分位点 245.758 μ g/ml、中央値 468.972 μ g/ml、第 3 四分位点 859.462 μ g/ml、最大値 2507.415 μ g/ml であった。

ヨーグルト摂取開始後 12 週間の唾液中 IgA 濃度は、最小値 88.844 μ g/ml、第 1 四分位点 222.074 μ g/ml、中央値 379.617 μ g/ml、第 3 四分位点 727.686 μ g/ml、最大値 1797.152 μ g/ml であった。

唾液中 IgA 濃度は、ヨーグルト摂取前とヨーグルト摂取開始後 1 回目の間には有意差が認められなかった。しかし、ヨーグルト摂取前とヨーグルト摂取開始後 8 週間および 12 週間との間に有意差が認められた (Bonferroni, $P < 0.01$, 図 4)。

6. 唾液中 IgA 分泌速度

ヨーグルト摂取前の唾液中 IgA 分泌速度は、最小値 $2.603 \mu\text{g}/\text{min}$ 、第 1 四分位点 $13.038 \mu\text{g}/\text{min}$ 、中央値 $38.666 \mu\text{g}/\text{min}$ 、第 3 四分位点 $69.087 \mu\text{g}/\text{min}$ 、最大値 $259.931 \mu\text{g}/\text{min}$ であった。

ヨーグルト摂取開始後 4 週間の唾液中 IgA 分泌速度は、最小値 $2.96 \mu\text{g}/\text{min}$ 、第 1 四分位点 $23.005 \mu\text{g}/\text{min}$ 、中央値 $32.178 \mu\text{g}/\text{min}$ 、第 3 四分位点 $59.053 \mu\text{g}/\text{min}$ 、最大値 $307.268 \mu\text{g}/\text{min}$ であった。

ヨーグルト摂取開始後 8 週間の唾液中 IgA 分泌速度は、最小値 $10.231 \mu\text{g}/\text{min}$ 、第 1 四分位点 $40.304 \mu\text{g}/\text{min}$ 、中央値 $95.374 \mu\text{g}/\text{min}$ 、第 3 四分位点 $193.969 \mu\text{g}/\text{min}$ 、最大値 $698.509 \mu\text{g}/\text{min}$ であった。

ヨーグルト摂取開始後 12 週間の唾液中 IgA 分泌速度は、最小値 $11.771 \mu\text{g}/\text{min}$ 、第 1 四分位点 $45.676 \mu\text{g}/\text{min}$ 、中央値 $94.877 \mu\text{g}/\text{min}$ 、第 3 四分位点 $164.798 \mu\text{g}/\text{min}$ 、最大値 $779.374 \mu\text{g}/\text{min}$ であった。

唾液中 IgA 分泌速度は、ヨーグルト摂取前とヨーグルト摂取開始後 4 週間の間には有意差が認められなかった。しかし、ヨーグルト摂取前とヨーグルト摂取開始後 8 週間および 12 週間との間に有意差が認められた (Bonferroni, $P < 0.01$, 図 5)。

考 察

唾液が口腔の健康に重要な因子であることは広く知られた事実である。唾液の減少は、う蝕の発生を増加し、歯周病の重症度を進行させる。このように唾液による自浄作用の低下は、口腔の健康にとって極めて重要である。一方、唾液中の成分に着目した「唾液の質」の意義に関しては今まであまり重要視されてこなかった²⁾。特に、唾液中には多種多様な抗菌物質が存在し、感染の予防に重要な役割を果たしている。特に上気道感染症の予防的効果に IgA が重要な働きをすることが多数報告されており、唾液中の抗菌物質として IgA は最上位の位置にあると考えられる⁶⁾。この唾液中 IgA の増減に関しては、これまでストレス¹⁶⁾、運動¹⁷⁾および食事要因¹⁸⁾等で変動することが報告されており、唾液中 IgA の増加が健康に有用であることが考えられる。

そこで本研究では、まず初めに、特別養護老人ホームの入所者の生活要因に注目し、各種パラメーターと唾液分泌速度および唾液中 IgA 濃度に関して検討を行った。その後、ヨーグルト介入により唾液分泌速度、唾液中 IgA 濃度、唾液中 IgA 分泌速度に変動があるかどうかの基礎的な検討を行った。

本研究において、唾液分泌に影響する薬剤に対して服用と非服用において検討したところ、唾液分泌速度において、抗認知症薬以外は有意差を認めなかった。一般的に降圧薬、向精神薬は、唾液の分泌を抑制することが示されている。また、今回の検討でも唾液分泌を抑制することがある薬剤の服用を検討したにもかかわらず、有意差が認められていない。中川ら¹⁹⁾は、鶴見大学歯学部附属

病院ドライマウス外来患者で抗うつ薬の服用の有無と唾液分泌量を検討しているが、有意差はあるものの、その差は小さいことが示されている。高齢者はもともと加齢的变化のために唾液分泌量が減少しており、薬の副作用としての唾液分泌量の減少は、検出しにくい可能性が考えられる。なお、抗認知症薬で認められた有意差は、今後症例数を増して詳細な検討が必要である。一方、独歩・車椅子自操と車椅子介助では、運動量の多いと考えられる独歩・車椅子自操の方が車椅子介助より、唾液量が少ないことが統計学的に示された。入所者の水分補給は適切に行われているとしても、運動量が多い方が水分の排出が多く、そのために唾液分泌量に影響を与えた可能性が考えられる。この詳細は不明であるが興味ある知見であり、入所者の水分補給の仕方に示唆的である。今後、さらに詳細な入所者の生活管理状況および背景の検討が必要である。さらに、唾液中 IgA 濃度については、抗認知症薬ドネベジル塩酸塩を服用している入所者の方が、有意に少ないことが明らかとなった。ドネベジル塩酸塩は、コリン作動性を示すことから胃酸分泌の促進などの副作用がある²⁰⁾。特に過剰摂取した場合は唾液の分泌量が増加することが報告されており²⁰⁾、本検討でも唾液分泌量は増加傾向を示している。しかし、唾液中 IgA 濃度に関してはこれまでに報告がない。一般的に唾液中 IgA 濃度は、交感神経による刺激で増加することから¹⁶⁾、副交感神経に作用するドネベジル塩酸塩が唾液中 IgA の分泌を抑制する可能性と唾液分泌速度が増加したことによる相対的な減少も考えられる。今回の検討では服用入所者は 5 名であり、IgA に対する変動因子として今後さら

なる検討が必要である。

一方、高齢者の健康長寿に食が与える効果は重要である。食事要因は全身への作用が注目されがちであるが、それ以外の効果として、口腔の健康の維持や上気道感染症の予防にも貢献すると考えると、食のあり方を歯科医療の中に位置付けることができる。特に高齢者の場合、機能的・体力的に多くの制約があり、健康に有効な様々な取り組みも成人のように自由に行えるわけではない。したがって、毎日の食事が高齢者の健康の基本であり、食事メニューにおける食材をカロリーの視点からだけでなく、どのような健康効果があるかを踏まえた上で選択することが、健康科学上極めて大きな意義があると思われる。WHOは、2005年、口腔がんや慢性炎症などの口腔疾患を予防し、う蝕や歯周病から歯を守るための栄養学について報告している¹⁶⁾。このように、食を歯科の立場から検討することが世界的にも求められている¹⁷⁾。

ヨーグルトは、牛乳を基に乳酸菌を添加して作製される食品であり、近年様々な効能を示したヨーグルトが市販されている。ヨーグルトの健康効果については多くの報告があり、反面、1日の適量である約100g程度の摂取では副作用がほとんどない食品でもある²¹⁾。また、牛乳の摂取により下痢をする人の原因の一つに乳糖不耐症があるが、ヨーグルトではこの乳糖不耐症に影響がないことも多く²²⁾、これは乳酸菌による発酵で乳糖の一部が分解されていることによるとされている。このようにヨーグルトは幅広い年代の多くの人が日常生活で食べやすい乳製品である。本研究で用いた *L. bulgaricus* OLL1073R-1 で発酵した

ヨーグルトの健康効果については、これまでにいくつかの興味深い報告がされている²³⁾。*L. bulgaricus* OLL1073R-1 で発酵したヨーグルトを佐賀県有田町の小・中学生および教職員を対象に給食時に配給し、半年間継続摂取を行った臨床試験では、インフルエンザの罹患率やインフルエンザ感染による欠席率が、隣接する地域と比較して有意に低かった²³⁻²⁵⁾。さらに、山形県舟形町の70～80歳の健康な高齢者57名と、佐賀県有田町の60歳以上の健康な高齢者85名を対象に、*L. bulgaricus* OLL1073R-1 で発酵したヨーグルトを1日90g摂取した群と牛乳を1日100ml摂取した群で比較検討すると、*L. bulgaricus* OLL1073R-1 で発酵したヨーグルトを摂取した群では、加齢に伴い低下するT細胞増殖能が有意に上昇した²³⁻²⁵⁾。またnatural killer (NK) 活性の増加も報告されている^{23,26)}。これらの事から著者らは、*L. bulgaricus* OLL1073R-1 で発酵したヨーグルトは高齢者の免疫系に影響をおよぼす食品であり、唾液中IgAの増加を促す可能性があると考えた。

本研究では、過去の文献に従い²⁷⁾、12週間 *L. bulgaricus* OLL1073R-1 で発酵したヨーグルトを施設入所高齢者に摂取させ、ヨーグルト摂取前およびヨーグルト摂取12週間目の時点で体重の増減を測定すると、平均体重において有意な変化は認められなかった。以上から、ヨーグルトの摂取は高齢者の体重変動には影響を与えなかったという結果を得た。

本検討では、唾液分泌速度は、ヨーグルト摂取前と比較して、ヨーグルト摂取開始後1回目において有意な増加を示したが、ヨーグルト摂取開始後2回目

および3回目とでは有意差を認めなかった。食品やいわゆるサプリメントを摂取することで唾液分泌速度が増加するという報告が散見され、例えばイソフラボン²⁸⁾やケルセチン²⁹⁾などは唾液分泌速度を増加させると言われている。また、Kotani³⁰⁾らは、b240 乳酸菌で発酵したヨーグルト摂取開始後に唾液分泌速度が増加することを示しており、摂取開始後2週間からの増加と、6週以降での安定、そして12週までの維持が示されている。本検討では、4週間目（摂取開始後1回目）に増加しているが、その後は、統計的にはヨーグルト摂取前のレベルに留まっている。一方、唾液量には季節変動があることが報告されている^{31,32)}。一般的には、唾液量は春から増加していき夏でプラトーとなり、秋から冬にかけて減少する^{31,32)}。臨床試験を行った当該期間の神奈川県寒川町の平均気温は、10月19.1℃、11月14.9℃、12月7.1℃と低下している³³⁾。季節変動によりヨーグルト摂取開始後2回目および3回目の唾液分泌速度が気温の低下につれて有意に減少しても不思議ではないが、本研究では減少していない。高齢者施設において施設内空調システムによる一定温度管理下でも、体重の季節変動が生じることが報告されており³⁴⁾、唾液分泌において *L. bulgaricus* OLL1073R-1 で発酵したヨーグルトが唾液分泌速度の増加を促した可能性が示唆される。

唾液中 IgA 濃度は、ヨーグルト摂取前とヨーグルト摂取開始後1回目の間には有意差が認められなかったが、ヨーグルト摂取開始後2回目および3回目の値はヨーグルト摂取前の値から有意に増加していた。本結果は、いわゆる乳酸

菌を用いた発酵食品の摂取で唾液中 IgA 濃度が増加することを示した初めての報告である。Kotani³⁰⁾らの報告では、b240 乳酸菌で発酵したヨーグルト摂取開始後に唾液量は常に増加するが、唾液中 IgA 濃度は 2 週目をピークとして増加した後はむしろ減少し、6 週以降 12 週間後でも摂取前より有意に減少したことが報告されている。したがって、ヨーグルトの種類の違いで IgA 産生に関して効果が異なる可能性が示唆された。

一方、唾液分泌を増加させる食品やサプリメントの報告が近年散見され、興味深いことに、それらは抗酸化能を持つ食品であるという共通点が見いだされる^{28, 29, 35)}。唾液腺は、腺房細胞、導管細胞および筋上皮細胞から構成されるが、腺房細胞には再生力はほとんどなく、慢性炎症細胞が生じると腺房細胞から早期に消失していくことから比較的再生力の弱い臓器といえる。特に放射線照射で唾液腺の萎縮が生じるが、フリーラジカルによる腺組織実質細胞の傷害によることが明らかとなっており、唾液腺機能の傷害因子としてフリーラジカルの存在は重要である^{36, 37)}。一方、唾液中にはフリーラジカルのスカベンジャーであるスーパーオキシドディスムターゼが恒常的に含まれており、フリーラジカルから唾液腺破壊の予防的作用を担っている³⁸⁾。また、*L. bulgaricus* OLL1073R-1 で発酵したヨーグルトの成分中で特筆すべきなのがエクソポリサッカライド (EPS) である³⁹⁾。EPS は乳酸菌による発酵過程で生じる生理活性物質であり、NK 活性を増加させた中心的な物質として報告されているが²⁶⁾、この EPS にも抗酸化活性がある⁴⁰⁾。さらに、一般的なヨーグルトに脂肪酸は少ない

ながらも含まれており、その中でパルミチン酸が量的に最も多く⁴¹⁾、このパルミチン酸にも抗酸化活性が報告されている⁴²⁾。今後、食品によるフリーラジカルの抑制と唾液腺の機能維持との関連について明らかにしていきたい。

ヨーグルト等の食品による IgA の増加機序であるが、腸管免疫の亢進との関連で推察されてきたが、その詳細は不明である^{26, 43)}。著者の共同研究者の山本⁹⁾らは、ラットに食物繊維を摂取させることで、唾液腺組織内および唾液中に IgA の増加を見出し、実験モデルとして開発している。この食物繊維摂取による IgA 増加メカニズムについては、腸管免疫に関与する短鎖脂肪酸が注目されている。短鎖脂肪酸は、大腸に到達した食物繊維を腸内細菌が代謝し、腸内発酵の結果産生されることが報告されており⁴⁴⁾、遠隔臓器に影響を与えることができる生理活性物質である⁴⁵⁾。短鎖脂肪酸のレセプターが三叉神経節に認められることから、自律神経系を介して IgA の産生が制御されているかどうかを検討中である。

本研究では、ヨーグルトの摂取前をベースラインとして、ヨーグルト摂取開始後の唾液中 IgA の変動を観察した。この方法は、Gillum²⁷⁾らの論文を参考に実施しており、傾向を検討するには有用と思われる。しかし、IgA 増加が、本検討で用いたヨーグルトに特異的な効果によるものなのか、あるいはヨーグルトの一般的な効果なのかは断定できない。そこで、本検討で示された、ヨーグルトの唾液 IgA を増加させる効果を検討するため、サンプルサイズを増加し、二重盲検法により検討する新たな試験を実施中である。

ヨーグルト摂取終了後に唾液中 IgA が減少するかどうかは興味深いところだが、ヨーグルトは排便を良好にするために提供されており、乳製品の提供をやめることができないことから、本研究では検討されていない。しかし、ヨーグルトを中止すれば唾液 IgA は減少する可能性が予測できる。

結 語

本研究では、高齢者施設に入所している 37 名を被験者として、入所者の各種パラメーターと唾液分泌速度および唾液中 IgA 濃度の関連を検討した。その結果、抗認知症薬以外の降圧薬、向精神薬の服用の有無は唾液分泌速度において有意差を認めなかった。しかし、移動手段において有意差が認められた。唾液中 IgA 濃度では、抗認知症薬の服用者で統計学的に有意に減少していた。今後、これらのパラメーターと唾液分泌速度および唾液中 IgA 濃度の関連について詳細な検討が必要である。

さらに、12 週間 *L. bulgaricus* OLL1073R-1 で発酵したヨーグルトを摂取させ、それが唾液分泌速度、唾液中 IgA 濃度、および唾液中 IgA 分泌速度に影響するかどうかについて検討した。唾液中 IgA 濃度は、ヨーグルト摂取前とヨーグルト摂取開始後 1 回目の間に有意差は認められなかったが、ヨーグルト摂取前とヨーグルト摂取開始後 2 回目、および 3 回目の間に有意差が認められ増加を示した。唾液 IgA の増加は、上気道感染症の罹患率抑制と関連することから、高齢者の唾液中 IgA 濃度の増加を誘導する食事要因を日常の生活に導入することは、高齢者の健康長寿に重要な役割を果たすと考えられる。

本研究では、唾液の質を食事要因でコントロールできる可能性が示された。今後、歯科栄養指導を高齢者の健康長寿に貢献する医療として位置付け、臨床応用できるよう検討を加えることで、歯科医療の拡大に寄与していきたいと考えている。

謝 辞

本研究を進めるにあたり、多くのご指導をいただきました神奈川歯科大学大学院口腔科学講座環境病理学分野槻木恵一教授に深く感謝申し上げます。また、論文作成に終始ご協力いただきました神奈川歯科大学大学院口腔科学講座唾液腺健康医学分野猿田樹理准教授、神奈川歯科大学大学院口腔科学講座歯科形態学東雅啓助教、および神奈川歯科大学短期大学部山本裕子講師に深く感謝申し上げます。本研究を遂行するにあたり、ご協力をいただきました社会福祉法人吉祥会寒川ホーム三澤京子施設長に深く感謝申し上げます。統計解析では、慶應義塾大学先端生命科学研究科杉本昌弘特任准教授、神奈川歯科大学大学院口腔科学講座社会歯科学分野瀧田慎也助教にご指導いただきました。重ねて御礼申し上げます。最後にいつも快く実験をお手伝いいただきました神奈川歯科大学大学院口腔科学講座環境病理学分野・唾液腺健康医学分野教室員の皆様に感謝の意を表します。

利益相反

本研究では株式会社明治よりヨーグルトの提供を無償にて受けておりますが、利益相反に該当する事項はありません。

文 献

1. 鳥飼勝隆, 延永正, 宮垣昌二, 鈴木輝彦, 大野修嗣, 東條毅, 小笠原孝, 橋本博史, 高崎芳成, 夏目いつ子, 橋本武則, 大塚栄治, 佐久間昭. シェーグレン症候群の乾燥症（特に唾液分泌低下）に対する FEM-102 の臨床評価. 臨床医薬 6 : 469-490, 1990.
2. 槻木恵一. 唾液腺産生物質の全身への影響についての研究. 日歯医学会誌 32 : 39-43, 2013.
3. Cohen S. Purification of a nerve-growth promoting protein from the mouse salivary gland and its neuro-cytotoxic antiserum. Proc Natl Acad Sci USA 46: 302-311, 1960.
4. Cohen S. Isolation of a mouse submaxillary gland protein accelerating incisor eruption and eyelid opening in the new-born animal. J Biol Chem 237:1555-1562, 1962.
5. Saruta J, To M, Hayashi T, Kawashima R, Shimizu T, Kamata Y, Kato M, Takeuchi M, Tsukinoki K. Relationship between brain-derived neurotrophic factor and stress in saliva and salivary glands. J Oral Maxillofac Surg Med Pathol 26:379-389, 2014.
6. 石川達也, 高江洲義矩; 石川達也, 高江洲義矩, 中山すみえ, 麻希吉信, 高柳篤史, 野村登志夫, 北村雅保. 唾液の科学. 1 版. 一世出版. 東京. 165-234, 2006.

7. Yamamoto Y, To M, Hayashi T, Shimizu T, Kamata Y, Saruta J, Takahashi T, Tsukinoki K. Intake of indigestible influences IgA response and polymeric Ig receptor expression in the rat submandibular gland. *Br J Nutr* 113:1895–1902, 2015.
8. Abul K. Abbas Andrew H, Lichtman SP; Basic Immunology–Functions and Disorders of the Immune System, 4 版. Elsevier Japan. 東京. 1–75, 2014.
9. Norderhaug IN, Johansen FE, Schjerven H, Brandtzaeg P. Regulation of the formation and external transport of secretory immunoglobulins. *Crit Rev Immunol* 19: 481–508, 1999.
10. 矢田純一. 医系免疫学. 13 版. 中外医学社. 東京. 15–38, 2013.
11. 海老原覚. 唾液と誤嚥性肺炎. *日本味と匂学会誌* 21 : 61–67, 2008.
12. Gleeson M, Bishop NC, Oliveira M, Tauler P. Daily probiotic's (*Lactobacillus casei* Shirota) reduction of infection incidence in athletes. *Int J Sport Nutr Exerc Metab* 21:55–64, 2011.
13. Richter J, Svozil V, Kral V, Dobiasova RL, Vetvicka V. β -glucan affects mucosal immunity in children with chronic respiratory problems under physical stress: clinical trials. *Ann Transl Med* 3(4):52. doi: 10.3978/j.issn.2305-5839, 2015.
14. Otsuki T, Shimizu K, Iemitsu M, Kono I. Chlorella intake attenuates reduced salivary SIgA secretion in kendo training camp participants.

- Nutr J 11;11:103. doi: 10.1186/1475-2891-11-103, 2012.
15. 勝俣聖夫, 平田紀美子, 稲垣弘文, 平田幸代, 川田智之. 新しい素材を用いた唾液採取器具による唾液中のコチニン, コルチゾール, デヒドロエピアンドロステロン及びテストステロンの測定. 日衛誌 64 : 811-816, 2009.
 16. 藤原修治, 余語真夫. 急性ストレス付加による唾液中分泌型免疫グロブリンAの時系列的変化. 生理心理学と精神生理学 29 : 193-203, 2011.
 17. Yamada T, Ryo K, Tai Y, Tamaki Y, Inoue H, Mishima K, Tubota K, Saito I. Evaluation of therapeutic effects of astaxanthin on impairments in salivary secretion. J Clin Biochem Nutr 47:130-137, 2010.
 18. Shimizu K, Sato H, Suga Y, Yamahira S, Tabe M, Hamuro K, Kakumoto K, Kohda N, Akama T, Kono S, Kuno S. The effects of Lactobacillus pentosus strain b240 and appropriate physical training on salivary secretory IgA levels in elderly adults with low physical fitness: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. J Clin Biochem Nutr 54:61-66, 2014.
 19. 中川洋一. うつと唾液分泌低下. 歯科薬物療法 3 : 125-126, 2011.
 20. www.eisai.jp/medical/products/di/PI/PDF/ART-D_T_PI.pdf
 21. 本間道, 大谷恭一郎, 菊池英彰. いわゆる乳酸菌製剤の効用. 新薬と臨床 36:75-80, 1987.
 22. 奥和之, 笠木健, 澤谷郁夫, 福田恵温, 栗本雅司. 乳頭不耐症状に及ぼす

4^G-β-D-

Galactosylsucrose(ラクトスクロース)摂取の影響. 日本栄養・食糧学会誌
5:353-356, 2002.

23. 牧野聖也. *Lactobacillus delbrueckii* ssp. *bulgaricus* OLL1073R-1 で発酵したヨーグルトおよび産生多糖体の免疫賦活効果. *Milk Sci* 58:35-40, 2009.

24. Makino S, Ikegami S, Kume A, Horiuchi H, Sasaki H, Orii N. Reducing the risk of infection in the elderly by dietary intake of yoghurt fermented with *Lactobacillus delbrueckii* ssp. *bulgaricus* OLL1073R-1. *Br J Nutr* 104(7):998-1006, 2010.

25. Makino S, Ikegami S, Kano H, Sashihara T, Sugano H, Horiuchi H, Saito T, Oda M. Immunomodulatory effects of polysaccharides produced by *Lactobacillus delbrueckii* ssp. *bulgaricus* OLL1073R-1. *J Dairy Sci* 9(8):2873-81, 2006.

26. Kano H, Mogami O, Uchida M. Oral administration of milk fermented with *Lactobacillus delbrueckii* ssp. *bulgaricus* OLL1073-R1 to DBA/1 mice inhibits secretion of proinflammatory cytokines. *Cytotechnol* 40:67-73, 2002.

27. Gillum TL, Kuennen M, Gourlel C, Schneider S, Dokladney K, Moseley P. Salivary antimicrobial protein response to prolonged running. *Biol*

- Sport 30:3-8, 2013.
28. Ryo K, Takahashi A, Tamaki Y, Ohnishi-Kameyama M, Inoue H, Saito I. Therapeutic effects of isoflavones on impaired salivary secretion. *J Clin Biochem Nutr* 55:168-173, 2014.
29. Takahashi A, Inoue H, Mishima K, Ide F, Nakayama R, Hasaka A, Ryo K, Ito Y, Sakurai T, Hasegawa Y, Saito I. Evaluation of the effect of quercetin on damaged salivary secretion. *Plos one* 10: e0116008, 2015.
30. Kotani Y, Shinkai S, Okamatsu H, Toba M, Ogawa K, Yoshida H, Fukaya T, Fujiwara Y, Paulo HM, Kakumoto K, Kohda N. Oral intake of *Lactobacillus pentosus* strain b240 accelerates salivary immunoglobulin A secretion in the elderly: A randomized, Placebo-controlled, double-blind trial. *Immun Ageing* 26:7:11. doi: 10.1186/1742-4933-7-11, 2011.
31. Takaoka W, Mori T, Kawata T. Studies on acid-base balance of saliva. IV. Studies on the seasonal variations of secretory rate and acid-base balance of saliva. *J Physiol Soc Jpn* 16:1-11, 1954.
32. Shannon IL. Climatological effects on human parotid gland function. *Arch Oral Biol* 11:451-453, 1966.
33. <http://www.jma.go.jp/jp/warn/1420700.html>.
34. Moroguchi Y, Inayama T, Yamada Y, Takeuchi F, Oonishi N, Shibata T, Oka J, Ikemoto S. Trend of Body Weight and Diet-related Quality of Life among

- Elderly People in Nursing Home. J DA 53:35-41, 2010.
35. Terao J, Yamaguchi S, Shirai M, Miyoshi M, Moon JH, Oshima S, Inakuma T, Tsushida T, Kato Y. Protection by quercetin and quercetin 3-O-beta-D-glucuronide of peroxynitrite-induced antioxidant consumption in human plasma low-density lipoprotein. Free Radic Res 35: 925-931, 2001.
36. Tai Y, Inoue H, Sakurai T, Yamada H, Morito M, Ide F, Mishima K, Saito I. Protective effect of lecithinized SOD on reactive oxygen species-induced xerostomia. Radiat Res 172: 331-338, 2009.
37. Guo MY, Satoh K, Qi B, Narita T, Katsumata-Kato O, Matsuki-Fukushima M, Fujita-Yoshigaki J, Sugiya H. Thiol-oxidation reduces the release of amylase induced by β -adrenergic receptor activation in rat parotid acinar cells. Biomed Res 31: 293-299, 2010.
38. Strehlow K, Rotter S, Wassmann S, Adam O, Grohe C, Laufs K, Bohm M, Nickenig G. Modulation of antioxidant enzyme expression and function by estrogen. Circ Res 93: 170-177, 2003.
39. Ciszek-Lenda M. Biological functions of exopolysaccharides from probiotic bacteria. Cent Eur J Immunol 36: 51-55, 2011.
40. Zhang L, Liu C, Li D, Zhao Y, Zhang X, Zeng X, Yang Z, Li S. Antioxidant activity on exopolysaccharide isolated from *Lactobacillus*

- plantarumC88. *Int J Biol Macromol* 54: 270-275, 2013.
41. www.geocities.jp/jr2bvb/syokuhin/sibousan/milk_s.htm.
42. Nagachinta S, Akoh CC. Spray-dried structured lipid containing long-chain polyunsaturated fatty acids for use in infant formulas. *J Food Sci* 78(10):C1523-8. doi: 10.1111/1750-3841.12243, 2013.
43. Otsuki T, Shimizu K, Iemitsu M, Kano I. Salivary secretory immunoglobulin a secretion increases after 4-weeks ingestion of chlorella-derived multicomponent supplement in humans: a randomized cross over study. *Nutr J* 9;10:91. doi: 10.1186/1475-2891-10-91, 2011.
44. Mitsuoka T. Development of functional foods. *Biosci Microbiota Food Health* 33(3):117-28. doi: 10.12938/bmfh.33.117, 2014.
45. Sakata T. Stimulatory effect of short-chain fatty acids on epithelial cell proliferation in the rat intestine: a possible explanation for trophic effects of fermentable fiber, gut microbes and luminal trophic factors. *Br J Nutr* 58 : 95-103, 1987.

付図説明

図 1：唾液採取のタイムスケジュール

図 2：全被験者の平均体重(kg)

グラフは、平均値±標準偏差を示す。ヨーグルト介入前と介入後において有意差は認められなかった。有意差の検定には t 検定を用いた。N=37 人。

図 3：唾液分泌速度 (ml/min)

箱ひげ図は、中央値、第 1 四分位、第 3 四分位、最小値、最大値を示す。
X 軸は、1:摂取開始後 4 週間、2：摂取開始後 8 週間、3：摂取開始後 12 週間を示す。採取前と採取開始後 4 週目の間に有差が認められた ($P < 0.01$)。有意差は、Wilcoxon signed rank test によって検定し、Bonferroni で補正した。N=37 人。

図 4：唾液中 IgA 濃度 ($\mu\text{g/ml}$)

箱ひげ図は、中央値、第 1 四分位、第 3 四分位、最小値、最大値を示す。有意差は、
X 軸は、1:摂取開始後 4 週間)、2：摂取開始後 8 週間、3：摂取開始後 12 週間を示す。採取前と採取開始後 8 週目あるいは 12 週目の間に有差が認められた ($P < 0.01$)。有意差は、Wilcoxon signed rank test によって検定し、Bonferroni

で補正した。N=37 人。

図 5 : 唾液中 IgA 分泌速度 ($\mu\text{g}/\text{min}$)

箱ひげ図は、中央値、第 1 四分位、第 3 四分位、最小値、最大値を示す。有意差は、

X 軸は、1: 摂取開始後 4 週間、2: 摂取開始後 8 週間、3: 摂取開始後 12 週間を示す。採取前と摂取開始後 8 週間あるいは 12 週間の間に有差が認められた ($P < 0.01$)。有意差は、Wilcoxon signed rank test によって検定し、Bonferroni で補正した。N=37 人。

図 1

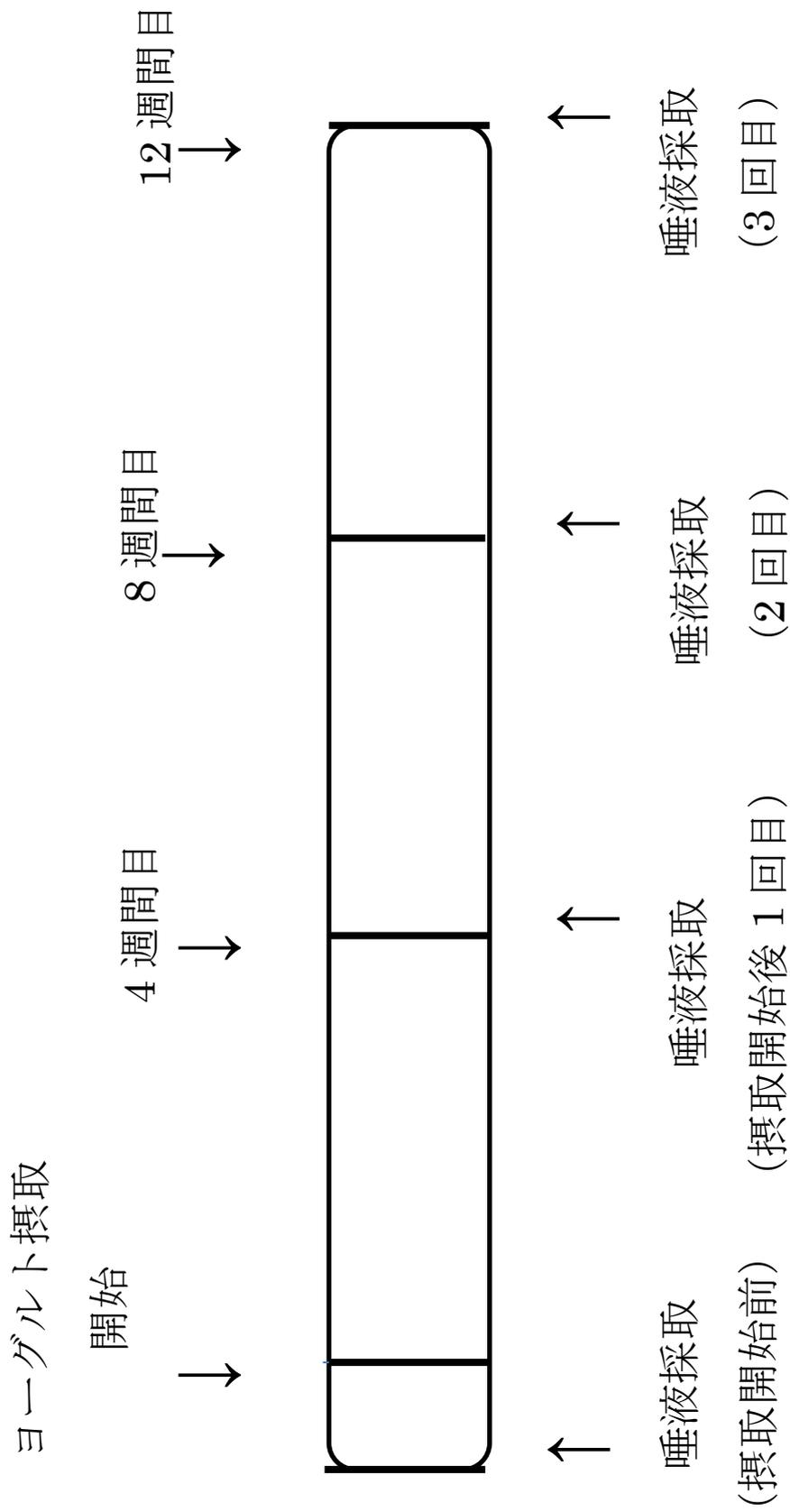


図 2

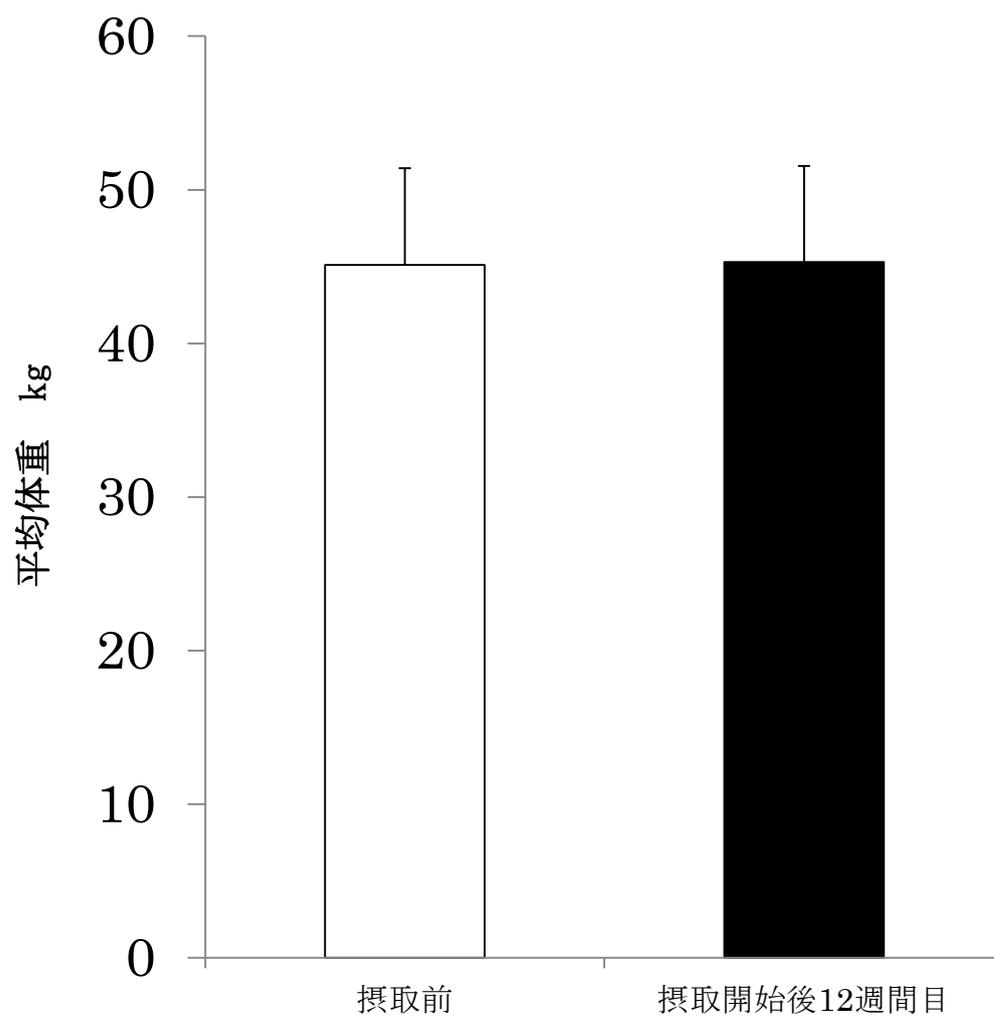


図 3

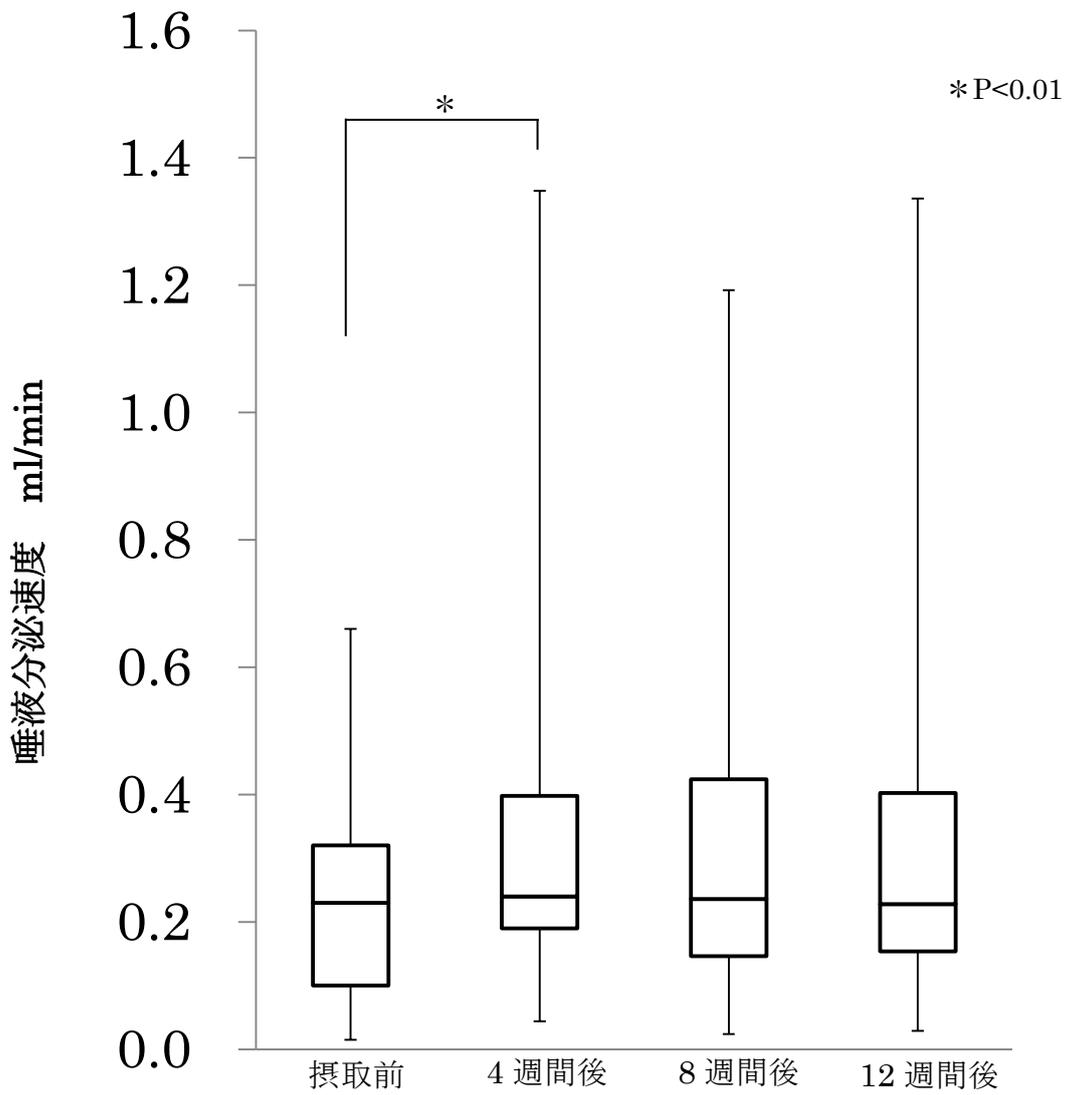


図 4

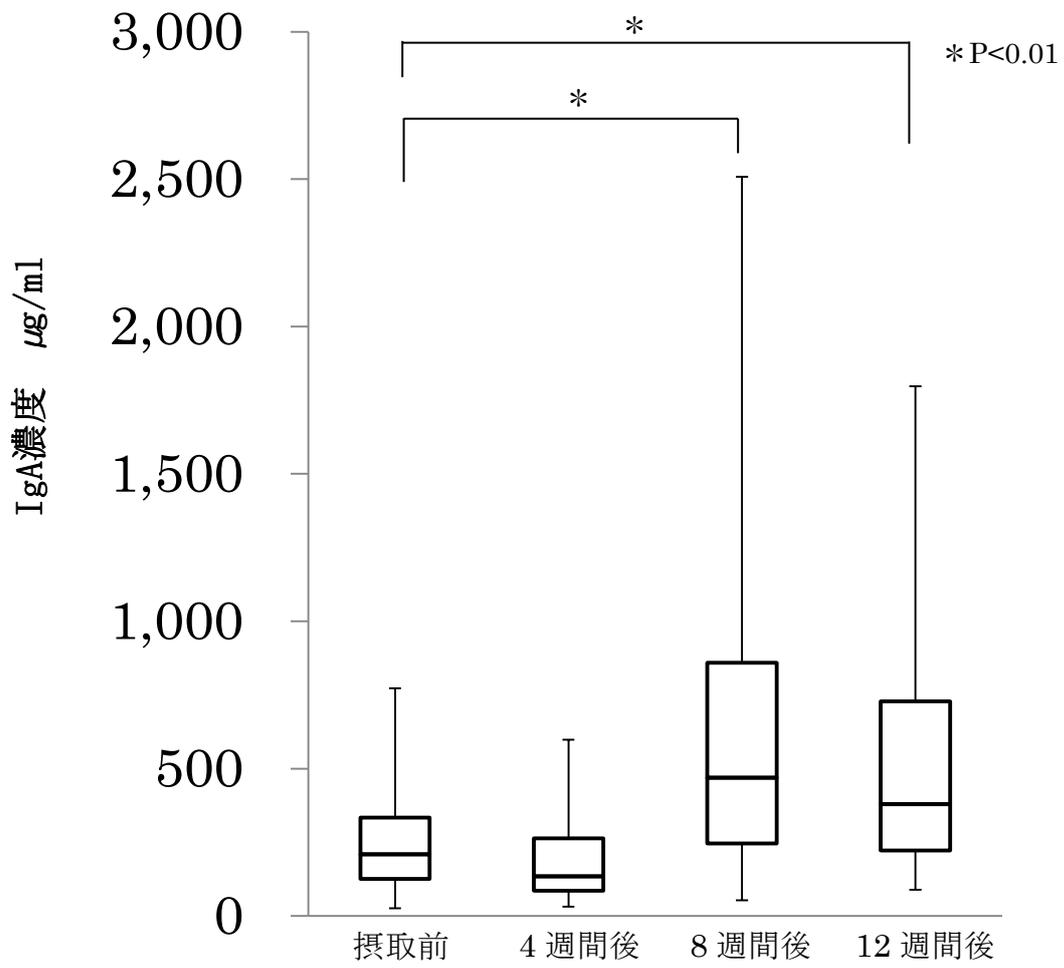


図 5

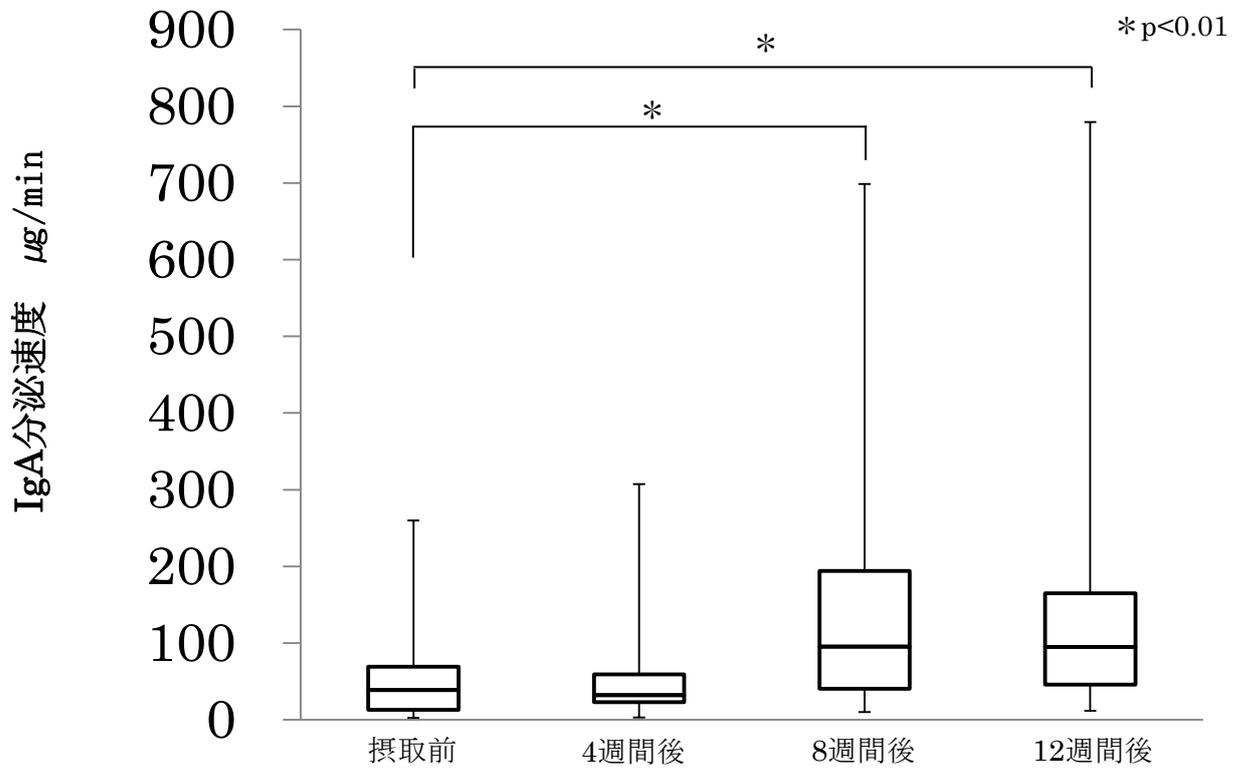


表1

乳酸菌製剤		高血圧薬		循環器薬		精神薬		血液製剤	
薬剤名	商品名	薬剤名	商品名	薬剤名	商品名	薬剤名	商品名	薬剤名	商品名
酪酸菌配合	ビオスリー	マレイ酸イナラツリル	レニヘース	硝酸イソソルビド	ニトロール	レネソリチマシツ	レネソソ	クエリ酸第一鉄ナトリウム	フレソソ
		乳酸カルタツ	チイロバツ	塩酸シラセツド	コメリアソコフ	レネソリチマシツ	ヒルナソソ	クエリ酸第一鉄ナトリウム	フレソソ
		塩酸ヘキシチツ	ユニール	ニコラツツリ	シクマート	乳酸チアソド	セネソス	フルオソソ	クエリ酸第一鉄ナトリウム
		アロセソド	ラソックス	ソコソソソ	ハソソソソソソソ	塩酸チアソド	チアソソ	ソソソソソソソソ	ソソソソソソソソ
		ニコソソソソ	アソソソソ	ソソソソソソソ	ソソソソ	塩酸チアソド	クソソソソソ	アソソソソ	ハソソソソソソソ
		マレイ酸イナラツリル	レニメツク錠	硝酸イソソルビド	ソソソソソソソソ	カルバマセソソ	チソソソソ		
		ヘソソソソソソソソ	アソソソソソ	ソソソソソソソ	ソソソソソソソ	ソソソソソソ	ソソソソソソ		
		塩酸ニカソソソ	ニカソソソ			ソソソソソソソ	ソソソソソソ		
		マレイ酸イナラツリル	セソソソ			ソソソソソソソソ	ソソソソソソ		
		ソソソソソソソソ	アソソソソソ			ソソソソソソソソ	ソソソソソソ		
		塩酸ニカソソソ	ヘソソソソ			ソソソソソソソソ	ソソソソソソ		
		ニコソソソソソソソソ	ニコソソソソ			ソソソソソソソソ	ソソソソソソ		
		ソソソソソソソ	ソソソソソソ			ソソソソソソソソ	ソソソソソソ		
		カソソソソソソソソソソソ	ソソソソソソ			ソソソソソソソソ	ソソソソソソ		
		ソソソソソソソソソソソ	ソソソソソソ			ソソソソソソソソ	ソソソソソソ		

表 2

唾液分泌速度		N	最小値	25%	中央値	75%	最大値	P
性	男性	7	0.040	0.091	0.194	0.364	0.660	0.846
	女性	30	0.015	0.097	0.233	0.328	0.449	
要介護度	軽度(1-2)	10	0.072	0.091	0.226	0.351	0.376	0.945
	中重度(3-5)	27	0.015	0.100	0.231	0.320	0.660	
移動手段	独歩・車椅子自操	17	0.023	0.080	0.150	0.247	0.448	0.038
	車椅子介助	20	0.015	0.154	0.268	0.362	0.660	
日常生活自立度	軽度(-Ⅲa)	5	0.091	0.124	0.203	0.318	0.376	0.894
	中重度(Ⅲb-)	32	0.015	0.092	0.233	0.343	0.660	
降圧薬	非服用	13	0.015	0.199	0.272	0.368	0.660	0.086
	服用	24	0.023	0.088	0.154	0.298	0.449	
抗認知症薬	非服用	32	0.015	0.090	0.195	0.301	0.660	0.033
	服用	5	0.249	0.256	0.364	0.410	0.448	
向精神薬	非服用	17	0.023	0.096	0.203	0.291	0.660	0.446
	服用	20	0.015	0.103	0.255	0.368	0.449	
		37	0.015	0.096	0.231	0.335	0.660	

表 3

IgA濃度		N	最小値	25%	中央値	75%	最大値	P
性	男性	7	27.98	141.76	172.31	333.91	393.84	0.816
	女性	30	26.34	107.16	214.61	362.68	772.27	
要介護度	軽度(1-2)	10	74.37	122.84	146.81	215.62	469.58	0.274
	中重度(3-5)	27	26.34	108.38	225.84	377.33	772.27	
移動手段	独歩・車椅子自操	17	65.03	122.27	154.47	264.84	772.27	0.428
	車椅子介助	20	26.34	109.11	246.13	389.71	700.53	
日常生活自立度	軽度(-Ⅲa)	5	141.76	143.33	148.72	312.02	469.58	0.790
	中重度(Ⅲb-)	32	26.34	104.70	222.29	351.83	772.27	
降圧薬	非服用	13	27.98	122.27	195.39	405.84	700.53	0.611
	服用	24	26.34	109.11	216.80	276.01	772.27	
抗認知症薬	非服用	32	46.49	142.55	225.16	372.45	772.27	0.007
	服用	5	26.34	27.16	64.53	151.89	195.39	
向精神薬	非服用	17	27.98	145.31	267.78	386.83	469.58	0.144
	服用	20	26.34	82.88	160.51	269.21	772.27	
		37	26.34	117.19	209.13	345.85	772.27	