

1%リンゴ酸スプレーを用いた血液透析患者の口腔乾燥の抑制と
透析間体重増加量の変化の検討

The examination of dry mouth and over body fluid during dialysis by using
1% malic acid spray in patients with chronic kidney disease

人間生活学研究科 生活科学専攻修士課程

G19171 佐々木 彩

Aya Sasaki

【目次】

| | |
|------|----|
| 要旨 | 1 |
| 緒言 | 2 |
| 方法 | 4 |
| 結果 | 7 |
| 考察 | 10 |
| 結語 | 11 |
| 参考文献 | 12 |
| 資料 | 13 |
| 謝辞 | 15 |

【要旨】

透析患者の死亡原因の第1位は心不全であり、原因として体液過剰があげられる。透析患者は尿量が減少し、水分出納のバランスが崩れやすい。水分摂取や食塩摂取の過多による飲水量の増加が体液量の過剰につながることから、体液過剰を防ぐためには透析間の体重増加量の管理として飲水制限をする必要がある。そこで本研究は透析患者の口腔乾燥による飲水量過多に注目し、口腔乾燥を改善させるとの報告がある1%リンゴ酸スプレーを使用した際の口腔乾燥の抑制効果が透析間体重増加の抑制につながるかどうか透析間体重増加量について調べることにした。

対象はO内科の外来維持血液透析患者であり、透析日と透析日の間隔が中1日3%以上または中2日の場合は5%以上の体重増加率の者とした。同一の被験者を対象としてリンゴ酸スプレー使用前の非介入時とリンゴ酸スプレーを2週間使用した介入時の透析前の状態を比較した。なお、介入時のリンゴ酸スプレーは1日に1~8回の使用を目安とした。調査項目は、ビジュアルアナログスケール(VAS)による口腔乾燥状態の主観的評価、口腔水分計を用いた口腔湿潤度の測定、ろ紙ディスク法による4つの基本味(甘味、塩味、酸味、苦味)の味覚閾値を測定し、血液検査を行った。また、期間中の体重は診療記録から得た。

介入研究の結果、口腔湿潤度が有意に増加し、甘味閾値が低下して感度が鋭敏になっていたことから、リンゴ酸スプレーによって口腔内の唾液分泌量が増えたことにより、甘味閾値が低下し感度が鋭敏になったと推察されたが、体重増加率には有意差がみられず、これらのことが透析間の体重増加を抑制することは認められなかった。また、透析前の非介入時・介入時Cl、BUN、浸透圧については有意差がなかった。しかし、Naについては非介入時の透析前のNa濃度は138.6mEq/Lであったが、介入後は139.8mEq/Lとわずかに濃度が上昇した($p=0.026$)。この結果は1%リンゴ酸スプレーの活用により、体重増加率に影響を及ぼすほどではないが、ある程度の飲水量の抑制の効果があった可能性が考えられた。しかし、この程度の飲水量の抑制効果では体重増加量には影響を及ぼしておらず、体重増加に大きな影響を与えるのは、間食を含めた食事摂取による食塩摂取量が強く関連していると考えられた。

【緒言】

透析患者の死亡原因の第1位は心不全であり、全体の24.0%を占める。死亡原因の推移も1983年から心不全による死亡が最も多く、1995年以降は25%前後で推移している¹⁾。この心不全の原因としては体液量の過剰があげられる²⁾。末期腎不全患者については腎機能低下により尿量が徐々に減少して無尿になるため、体液量の調節は透析で行うが、透析療法中の過剰な水分摂取や食塩摂取の過多による飲水量の増加は体液量の過剰の原因となる。また、体重減少率と死亡リスクの調査では、基礎的因子のみによる補正で4～6%の体重減少率の患者の死亡リスクを最低として、これより体重減少率が大きくても小さくても死亡リスクが増大していた。なお、体重減少率とは、透析前後の体重減少量を透析後体重に対する百分率で表した値のことであり、体重減少率は透析間の体重増加率にほぼ等しいと考えることができる。体重減少率の多い患者の高い死亡リスクには、溢水による心不全が関連している可能性が考えられている³⁾。そのため、透析間の体重増加量は4～6%とすることが理想とされている。

このような現状の中で慢性透析患者の食事療法基準の報告では、血液透析患者は1日食塩量6g未満、水分はできるだけ少なくする⁴⁾よう記載されているが、透析患者にとって体重管理は難しい問題である。また、齊藤ら⁵⁾は透析が味覚障害の発生に関与し、味覚障害が塩味摂取制限に影響を与えると報告しており、他にも年齢や性別、喫煙、血中亜鉛濃度など様々な要因によって味覚が影響を受けると言われているが、味覚障害に対する解決策は見つかっていないのが現状である。

味覚障害以外に口腔乾燥も飲水量の増加につながる一つの原因である。Bots CPらは、透析の口腔乾燥や他の潜在的な口渴誘発の要因は唾液流動の減少によって引き起こされ、のどの渇きと口腔乾燥が透析間の体重増加に関連していると報告している⁶⁾。その他に、チューイングガムを使用して口腔乾燥を防ぐことで、のどの渇きと口腔乾燥、透析間の体重増加量は大幅に低下したとの報告⁷⁾がある。

口腔乾燥を防ぐ方法として、今までリンゴ酸やクエン酸などの酸性物質が唾液刺激として使用されてきたが、口腔乾燥の患者では歯の脱灰がおこることが知られている。しかし、キシリトールとフッ素化合物を組み合わせた1%リンゴ酸を唾液刺激として使用することで歯の脱灰はほとんど影響を受けず、唾液を刺激することができると報告されている⁸⁾。また、最近のシステムティックレビューでも、他の唾液代替物や唾液刺激剤と比較して1%リンゴ酸スプレー（Xeros Dentaid Spray[®]; Dentaid, バルセロナ, スペイン）の使用で口腔

乾燥を改善できる報告がある⁹⁾が、透析患者において透析間の体重増加量を低下させることができるかはまだわかっていない。そこで、本研究では透析患者で1%リンゴ酸スプレーを活用し、口腔乾燥の改善と透析間の体重増加量の関係について調べることにした。

【方法】

(1)被験者の選択基準

被験者は O 内科の外来維持血液透析患者であり、週 3 回で 1 日 4 時間の透析を実施しており、透析歴 5 ヶ月以上の者とした。また、透析日と透析日の間隔が中 1 日の場合は 3% 以上、中 2 日の場合は 5% 以上の体重増加率の者を対象とした。なお、精神疾患のある者は対象外とした。

(2)倫理的配慮

本研究はヘルシンキ宣言に基づき、広島女学院大学倫理委員会の承認を得て実施した（承認番号：2019-10）。参加者には研究の目的、調査方法、被験者の利益、被験者の負担および不利益、個人情報の保護、同意しなくても不利益を受けないこと、同意後も撤回できることを書面および口頭にて説明し、同意が得られた場合に実施した。

(3)調査方法

同一の被験者を対象としてリンゴ酸スプレー使用前の透析開始前の状態（非介入時）とリンゴ酸スプレーを 2 週間使用した後の透析開始前の状態（介入時）を比較した。なお、介入時のリンゴ酸スプレーは 1 日 1～8 回の使用を目安とし、実際に使用した回数を記録させた。調査項目は、ビジュアルアナログスケール（VAS）による口腔乾燥状態の主観的評価、口腔水分計を用いた口腔湿潤度の測定、ろ紙ディスク法による 4 つの基本味（甘味、塩味、酸味、苦味）の味覚閾値を測定し、血液検査を行った。なお、調査期間中の体重は診療記録から情報を収集した。

① 1%リンゴ酸スプレーの使用方法

リンゴ酸スプレーとはリンゴ酸 1%、フッ素化合物 0.05%、キシリトール 10%を含んでおり、局所に使用するスプレーである。口腔乾燥やのどの渴きを感じた時にスプレーを 1 日最大 8 回まで使用し、不快な症状や不安を感じた場合には中止するように説明した。

なお、FAO/WHO はキシリトールの安全性について、「キシリトールは 1 日の許容摂取量を特定しない」としている。フッ化物利用は、歯質のむし歯抵抗性（耐酸性の獲得・結晶性の向上・再石灰化の促進）を高めてむし歯を予防する方法である。全身応用（経口的に摂取されたフッ化物を歯の形成期にエナメル質に作用させる）と局所応用（フッ化物

を直接歯面に作用させる)があり、有効性・安全性に関する証拠が確認されている¹⁰⁾。

②調査時期

調査時期は2020年4月～6月にかけてリンゴ酸スプレー使用前の透析開始前の非介入時とリンゴ酸スプレーを2週間使用した後の透析開始前の介入時を比較した。

③食事調査

食事内容を把握するため、食事記録法で1日分の食事の記録を依頼した。さらに食事調査を正確に把握するため、調査用紙を確認した後に、聞き取り調査を行った。その後、栄養計算ソフトを用いて栄養量の計算を行い、1日分のエネルギー、たんぱく質、食塩等の栄養素量を算出した。

④主観的な口腔乾燥の程度の評価 (VAS)

主観的な口腔乾燥の程度をビジュアルアナログスケール (Visual Analogue Scale: VAS) によって評価した。VASは用紙に100mmの直線を引き、左端を“全く乾燥していない”、右端を“とても乾燥している”とし、透析前に被験者の口腔乾燥の程度を100mmの直線状に垂直に線を引き、左端から○mmを○点と読み替えて評価する方法である。

⑤口腔水分の測定

水分口腔計 (ムーカス[®]) を用いて、口腔内の水分を測定した。ムーカス[®]は手軽に口腔内の水分量を測定できる機械である。使用法は専用のカバーを付け、舌尖端から約10mmの場所に、垂直に200g程度の力で当てて測定した。はずれ値を除外するため、連続3回測定し、その中央値を測定値とした。口腔水分計は、測定時の接触圧を適切にコントロールすることにより測定誤差は1%以下となることから、安静時の口腔乾燥状態を検査するのに有用な機器であることが示唆されている¹¹⁾。水分量の目安は表1のとおりである¹²⁾。

表1 ムーカス[®] 判定の目安

| | 数値 |
|---------|-----------|
| 正常範囲 | 29.0～ |
| 唾液分泌低下 | 27.0～28.9 |
| 中程度口腔乾燥 | 25.0～26.9 |
| 重度口腔乾燥 | ～25.0 |

⑥味覚の測定

ろ紙ディスク法の味覚検査用試薬テストディスク[®]（株式会社三和化学研究所）を用いて、4基本味（甘味、塩味、酸味、苦味）の認知閾値を求めた。これらの味質溶液の濃度は5段階となっている。ろ紙ディスク法は、塗布法や滴下法に比較し刺激量、刺激範囲ともに一定し、定量法に優れているという特性がある。測定方法は、ろ紙ディスクを1枚ピンセットでつまみ、濃度の一番薄い味質溶液をディスクに滴下して湿らせる程度とし、湿らせたディスクを舌へ静かに置き、口を開けたまま2～3秒で味質指示表のうち1つの味質の正解を回答させた。不正解の場合はディスクを検者が再びピンセットで取り除き、濃度を濃くして同様の操作を繰り返し、認知閾値を求めた。味質を変更するときには、残味を防ぐため水で含嗽させた後、次の味質へ移った。最後に苦味液について同様に操作し、認知閾値を求めた。最初の濃度の一番薄い味質溶液で正解した場合を1とし、5段階目の濃度の濃い味質溶液でも正解が得られない場合を6とした。なお、被験者の推量による誤った結果を防ぐため、甘味、酸味、塩味については順番を毎回変更した。

⑦血液生化学検査値

非介入・介入後の透析前に、血清尿素窒素（BUN）、血清クレアチニン（Cr）、血清ナトリウム（Na）、血清クロール（Cl）、血清カリウム（K）、血清リン（P）、血清亜鉛（Zn）、血清浸透圧、血糖値の血液サンプルを採取した。

⑧体重測定

各2週間の透析前後に体重を計測し、透析間に増加した体重増加量を計測した。透析間の体重増加比率は患者のドライウェイトを基本として、透析間の体重増加量から算出した。

(4)解析方法

データ分析は統計解析ソフトのJMP 9を用いて行った。非介入時と介入時の口腔湿潤度、味覚閾値、体重増加率、主観的口腔乾燥および血液検査データの比較についてデータが正規分布した場合は対応のあるt検定を用い、データが正規分布しなかった場合はウィルコクソン符号付順位検定を用いた。なお、検定におけるp値は両側であり、有意水準は $p < 0.05$ とした。

【結果】

(1)患者背景

対象者の性別は男性 21 名、女性 5 名であり、平均年齢は 63 歳±12 歳、透析歴 79 カ月±60 カ月だった。

(2)栄養摂取量

食事記録から算出した栄養摂取量は表 2 の通りであった。

表2 栄養摂取量

| | 平均±標準偏差 |
|-------------|-----------|
| エネルギー(kcal) | 1569±375 |
| たんぱく質(g) | 54.9±16.0 |
| 食塩(g) | 6.7±2.0 |
| 飲水量(ml) | 896±284 |

n=26

(3)介入による口腔湿潤度の比較

口腔湿潤度の非介入時と介入時の比較は表 3 の通りであった。非介入時の口腔湿潤度は平均値が 26.7 で判定の目安では中程度口腔乾燥であったのに対し、介入によって口腔湿潤度は有意に増加し(p=0.045)、判定の目安では 28.0 となり唾液分泌低下の評価に改善された。

表3 口腔湿潤度の比較

| | 口腔湿潤度 (平均±標準偏差) | | p値 ^a |
|-----|-----------------|----------|-----------------|
| | 非介入時 | 介入時 | |
| 測定値 | 26.7±2.8 | 28.0±1.5 | 0.045* |

n=26

^a: 対応のある t 検定

*: p<0.05

(4)介入による味覚閾値の比較

4 基本味の味覚閾値は次の表4の通りであった。介入により、甘味の閾値が有意に低下し、感度が鋭敏になった($p < 0.001$)。塩味、酸味、苦味には有意差はみられなかった。

表4 味覚閾値の比較

| | 非介入時 | 介入時 | p値 ^a |
|----|--------------------|--------------------|-----------------|
| | 中央値 (5-95パーセンタイル値) | 中央値 (5-95パーセンタイル値) | |
| 甘味 | 4.0 (2.0-6.0) | 3.0 (1.0-3.0) | <0.001** |
| 塩味 | 3.0 (1.0-6.0) | 3.0 (1.0-5.0) | 0.263 |
| 酸味 | 3.0 (1.0-6.0) | 3.0 (1.3-5.8) | 0.852 |
| 苦味 | 3.0 (1.3-5.8) | 3.0 (1.0-4.0) | 0.095 |

n=26

^a: ウィルコクソン符号付順位検定

** : <0.01

(5)介入による体重増加率の比較

透析間体重増加率の比較は表5の通りであり、有意差はみられなかった。透析日と透析日の間隔が中1日3%、中2日5%の体重増加率を目安にすると目標の平均値は3.7%以内であり、被験者の体重増加率が多かった。

表5 体重増加率の比較

| | 非介入時 | 介入時 | p値 ^a |
|----------|------------|------------|-----------------|
| | (平均値±標準偏差) | (平均値±標準偏差) | |
| 体重増加率(%) | 4.7±0.7 | 4.6±0.9 | 0.321 |

n=26

^a: 対応のある t 検定

(6)介入による主観的な口腔内乾燥の比較

VASによる主観的な口腔内乾燥の比較は表6の通りであった。非介入時31.9点、介入時26.2点であり、有意差はみられなかった。

表6 主観的な口腔内乾燥の比較

| | 非介入時 | 介入時 | p値 ^a |
|-----|------------|------------|-----------------|
| | (平均値±標準偏差) | (平均値±標準偏差) | |
| VAS | 31.9±21.5 | 26.2±17.7 | 0.248 |

n=26

^a: 対応のある t 検定

(7)血液検査データの比較

非介入時と介入時の透析前の比較は表 7 の通りであった。非介入時の透析前の Na は 138.6mEq/L であったが、介入後は 139.8mEq/L とわずかに濃度が上昇した。

表7 非介入時と介入時の透析前の血液検査データの比較

| | 非介入時 (平均±標準偏差) | 介入時 (平均±標準偏差) | p値 ^a |
|------------------------------|-------------------|------------------|-----------------|
| BUN(mg/dL) | 66.3 ± 13.5 | 64.0 ± 13.3 | 0.291 |
| Cr(mg/dL) | 11.34 ± 2.12 | 11.76 ± 2.88 | 0.023* |
| Na(mEq/L) | 138.6 ± 2.4 | 139.8 ± 2.9 | 0.026* |
| K(mEq/L) | 4.8 ± 0.7 | 4.6 ± 0.5 | 0.048* |
| Cl(mEq/L) | 98.3 ± 3.3 | 98.8 ± 4.2 | 0.392 |
| IP(mg/dL) | 5.61 ± 1.33 | 5.45 ± 1.53 | 0.460 |
| Zn(μg/dL) | 62.2 ± 7.8 | 61.2 ± 8.0 | 0.373 |
| 浸透圧(mOsm/kgH ₂ O) | 304 ± 8 | 302 ± 7 | 0.136 |
| 血糖値(mg/dL) | 113 ± 42 | 129 ± 50 | 0.576 |

n=26

^a: 対応のある t 検定またはウィルコクソン符号付順位

*: <0.05

【考察】

本研究では、透析患者の口腔乾燥による飲水量の過多に注目し、透析間の体重増加量を低下させることを目的として、透析患者に 1%リンゴ酸スプレーを活用した際の有用性と透析間の体重増加量について調べることにした。

介入研究の結果、口腔湿潤度が有意に増加し、甘味閾値が低下して感度が鋭敏になっていたことから、リンゴ酸スプレーによって口腔内の唾液分泌量が増えたことにより、甘味閾値が低下し感度が鋭敏になったと推察されるが、体重増加率には有意差がみられず、これらのことが透析間の体重増加を抑制することは確認できなかった。

また、口腔湿潤度は増加したが、介入による主観的な口腔内乾燥の VAS 得点は介入前後で違いは見られず、どちらも主観的に乾燥していないと感じていた。これについては、口腔乾燥の自覚症状と口腔湿潤度の関連を裏付ける報告¹¹⁾もあるが、主観的口腔乾燥の有無と客観的評価の関連が認められていない報告¹³⁾もあった。対象者は透析患者であり、透析歴が平均で 79 カ月と長期透析を行っているため、自分自身の口腔乾燥に無自覚になっていることも、介入による主観的な口腔内乾燥の VAS 得点に違いが見られなかった要因の一つとして考えられた。

最後に今回の研究では、1%リンゴ酸スプレーの活用により、体重増加率に影響を及ぼすものではなかった。この点について、調査結果を振り返って検討すると、透析前の非介入時・介入時 Cl、BUN、浸透圧については有意差がなかったものの、Na については非介入時の透析前の Na 濃度 138.6mEq/L であったが、介入後は 139.8mEq/L とわずかに濃度が上昇していた(p=0.026)。これはリンゴ酸スプレーによる効果とも考えられるが、しかし一方では慢性透析患者の食事療法基準は、1 日食塩量 6g 未満と定められており⁴⁾、今回の調査対象者では食事調査結果から食塩摂取量は 6.7 ± 2.0 g であり、基準より高めであったことから、体重増加を抑制するには至らなかったことも考えられ、透析間での食塩摂取制限の徹底の必要性が示唆された。

なお、本研究の課題として、リンゴ酸スプレーの嗜好性については考慮しておらず好みがかかれ、スプレー回数に大きな違いがあった。また、非介入時・介入時の飲水量の変化について把握できていなかった。記録表を用いて、飲水量に差があったかどうか見るべきだったと考える。今後は嗜好性や食塩摂取制限の徹底も考慮し、さらに研究を進めていきたい。

【結語】

今回の調査・研究結果で、リンゴ酸スプレーによって口腔湿潤度が増加することにより、味覚閾値が低下する可能性が示された。主観的な口腔内乾燥と体重増加量には影響を及ぼしておらず、体重増加に大きな影響を与えるのは食塩摂取量が強く関連していると考えられた。

【参考文献】

- 1) わが国の慢性透析療法の現況 2017 年 日本透析医学会
- 2) 多川斉：透析患者の循環器合併症. 透析会誌 25：969-976, 1992
- 3) わが国の慢性透析療法の現況 2009 年 日本透析医学会
- 4) 日本透析医学会学術委員会ガイドライン作成小委員会栄養問題検討ワーキンググループ 中尾俊之, 菅野義彦, 長澤康行ほか：慢性透析患者の食事療法基準. 透析会誌 47：287-291, 2014
- 5) 齊藤裕：腎不全透析療法中患者における味覚障害. 日本口腔科学会雑誌 33：873-874, 1984
- 6) Casper P. Bots, Henk S. Brand, Enno C.I. Veerman et al. : Interdialytic weight gain in patients on hemodialysis is associated with dry mouth and thirst. *Kidney International* 66 : 1662-1668, 2004
- 7) Wei-Feng Fan, Qi Zhang, Li-Hong Luo et al. : Study on the clinical significance and related factors of thirst and xerostomia in maintenance hemodialysis patients. *Kidney Blood Press Research* 37 : 464-474, 2013
- 8) ADSP da Mata, DN da Silva Marques, JML Silveira et al. : Effects of gustatory stimulants of salivary secretion on salivary pH and flow: a randomized controlled trial. *Oral Diseases* 15 : 220-228, 2009
- 9) Lydia See, Mehdi Mohammadi, Phuu P.Han et al. : Efficacy of saliva substitutes and stimulants in the treatment of dry mouth. *Spec Care Dentist* 39 : 287-297, 2019
- 10) 厚生労働省：生活習慣病予防のための健康情報サイト e-ヘルスネット〔情報提供〕
<https://www.e-healthnet.mhlw.go.jp/information/teeth/h-02-006.html>
- 11) 高橋史, 小司利明, 森田修己：口腔水分計（モイスチャーチェッカー・ムーカス®）の有用性. *日本補綴歯科学会雑誌* 49：283-289, 2015
- 12) 柿木保明：高齢者の口腔乾燥症と唾液物性に関する研究. 厚生労働省・厚生労働科学研究費補助金 長寿科学総合研究事業, 平成 14 年度研究報告書：37-41, 2003
- 13) 岡根百江, 北村由紀子, 佐藤裕二ほか：口腔乾燥感の客観的な評価法に関する検討. *老年歯科医学* 22：298-308, 2007

ご自身の主観的な口腔乾燥状態の程度について評価してください。

お名前 ()

口腔乾燥状態の程度を示すところに垂直に線を引いてください。



全く乾燥していない

とても乾燥している

食事記録(月 日)

お名前 _____

1日分の食べたもの、飲んだものの記入をお願い致します。

| | 料理名 | 食材 | 重さ(g) | 備考欄 |
|---|-----|----|-------|-----|
| 朝 | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| 昼 | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| 夕 | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |

ご協力ありがとうございます。

【謝辞】

本研究を行うにあたり、調査にご協力いただきました O 内科のスタッフ、患者様には心より感謝いたします。

ご指導いただきました広島女学院大学人間生活学部特任教授野間隆文先生、同学部准教授妻木陽子先生、終始ご指導ご鞭撻をいただいた同学部教授石長孝二郎先生に深く感謝いたします。