

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 25 年 4 月 30 日現在

機関番号：13101

研究種目：若手研究（B）

研究期間：2010～2012

課題番号：22792109

研究課題名（和文） 女性ホルモン減少は、口腔乾燥症の一因となりうるか？

研究課題名（英文） The relationship between decreased female hormone and xerostomia

研究代表者

伊藤 加代子 (Kayoko Ito)

新潟大学・医歯学総合病院・助教

研究者番号：80401735

研究成果の概要（和文）：

口腔乾燥症は、更年期の女性に多いといわれている。従って、口腔乾燥症と女性ホルモン、自律神経機能との関連を検討した。その結果、有意な関連が認められたのは、状態不安、特性不安と女性ホルモンとの間のみであった。また、口腔乾燥症の加療によって、有意に改善したのは簡易更年期指数のみであった。自律神経機能および安静時唾液は、測定時の環境の影響を受けやすいため、複数日の測定を行う必要があった可能性がある。また、今後、対象者数を増やして検討することが重要であると思われる。

研究成果の概要（英文）：

Xerostomia is frequently seen in menopausal women. The purpose of this study was to discuss the relation of xerostomia, female hormone and autonomic nervous function. There were statistical significant differences between state anxiety and female hormone, trait anxiety and female hormone. Only simplified menopausal index was improved significantly after treatment of xerostomia. Because autonomic nervous function and unstimulated saliva tend to be influenced by the environment, multiple measurements may be needed. In addition, the study in large number of subjects may be needed.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2010 年度	1,500,000	450,000	1,950,000
2011 年度	500,000	150,000	650,000
2012 年度	700,000	210,000	910,000
年度			
年度			
総計	2,700,000	810,000	3,510,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：歯学・社会歯学系

キーワード：口腔乾燥症、更年期

1. 研究開始当初の背景

口腔乾燥症を引き起こす原因は、薬剤の副作用、シェーグレン症候群、ストレスによる自律神経失調、唾液腺疾患、放射線治療の副作用などさまざまである（申請者ら：女性に

おけるドライマウスの治療に関する検討，更年期と加齢のヘルスケア，5(1)，51-55，2006)。口腔乾燥症は更年期以降の女性に多く見られるため、女性ホルモンの減少との関連性が考えられる（申請者ら：くちのかわき

外来における初診患者の臨床統計的検討, 新潟歯学会誌, 34(1): 59-61, 2004)。更年期症状の代表的なものに、ほてり、のぼせといった血管運動神経症状がある。卵巣における女性ホルモンが減少すると、視床下部のホルモン調節機構に失調をきたす。その失調は、やはり視床下部を中枢とする自律神経機能に障害を与え、血管運動神経症状をはじめとする自律神経症状を引き起こすといわれている(石塚ら, 1996)。唾液分泌は、自律神経支配であるため、唾液分泌量も影響を受ける可能性が考えられる。しかし、女性ホルモンが減少すると唾液分泌量も減少するという報告(Parvinen, 1984)や、唾液分泌量は変化しない(Ship J, 1991)という報告があり、見解の一致を見ていない。また、更年期症状は、人種によって異なるという報告がある(高松ら, 2007)。女性ホルモンと唾液分泌量に関する文献は、いずれも海外のものであるため、国内における関連性を検討する必要がある。また、女性ホルモンと唾液分泌量、および自律神経機能を同時に評価した報告はない。

近年、加速度脈波を用いた自律神経機能の評価が相次いで報告されており、ヘモグロビンの吸光度変化を測定することで血流変動を検出する指先容積脈波計は、広く臨床応用されている。また 2006 年には、容積脈波、速度脈波(一次微分波)、加速度脈波(二次微分波)を同時に表示する機器を用いて、脈拍変動係数と末梢血管抵抗、血管緊張を簡便に測定し、疲労を評価した論文が発表されている(山口, 2006)。申請者は、科学研究費若手(B) 課題名「自律神経失調による口腔乾燥症における客観的な自律神経機能の評価に関する研究」(平成 20-21 年度)にて、加速度脈波を用いた診断とその治療効果判定に関する検討を遂行中である。更年期女性における加速度脈波測定によって、女性ホルモンの減少と自律神経機能および唾液分泌量の関連性について同時に検討することができる可能性があると考えられる。

2. 研究の目的

女性ホルモンの量と、自律神経機能および唾液分泌量との関連性、治療による自律神経機能の改善が唾液分泌量に及ぼす影響、について検討することが本研究の目的である。

3. 研究の方法

(1) 女性ホルモン、自律神経機能、唾液分泌量との関連性の検討

①デザイン: 観察研究

②対象者: 新潟市内在住の 45 歳以上の女性 60 名

③評価方法

・精神健康度 (GHQ)

判定には、合計点数と各カテゴリーの点数を用いた。合計点数は、7 点以上を神経症状ありとみなした。

・簡易更年期指数 (SMI)

10 項目の自己記入式質問紙である SMI を用いた。0~25 点を「異常なし」とみなした。

・状態・特性不安検査 (STAI)

自己記入式の質問紙を用いた。状態不安は 42 点以上、特性不安は男性では 44 点以上、女性では 45 点以上を高不安とした。

・口腔乾燥感

「口が乾いている」、「話しにくい」、「乾いた食べ物が食べにくい」、「乾いた食べ物が飲み込みにくい」、「口の中がネバネバする」の 5 項目について Face Scale (鎌下, 2008) を用いて 7 段階で評価した。

・安静時および刺激唾液分泌量の測定

安静時唾液分泌量は 15 分間の吐唾法で測定し、1 分間に 0.1 ml 以下を唾液分泌低下とした。刺激唾液は 10 分間のガム法で測定し、1 分間に 1.0 ml 以下を唾液分泌低下とした。

・唾液中コルチゾールおよびエストロゲン量の測定

上記で測定した安静時唾液を試料とし、コルチゾール測定キットおよびエストロゲン測定キットを用いて測定した。

・加速度脈波を用いた自律神経機能評価

加速度脈波計アルテットを用いた。座位で 2 分間安静にした後、右手示指を加速度脈波計にあて、5 分間の脈波を測定した。その後、付属の解析ソフトを用いて、LF 成分(交感神経)、HF 成分(副交感神経)および LF/HF を求め、自律神経機能の評価した。

④解析方法

データを匿名化してデータベースを作成した後、統計ソフト SPSS (SPSS, Chicago, USA) を用いて、記述統計を行った。その後、安静時および刺激唾液分泌量測定、精神健康度評価、簡易更年期指数による評価、加速度脈波計による自律神経機能評価、唾液中コルチゾールおよび唾液中エストロゲン値測定女性ホルモン量、唾液分泌量、自律神経機能について相関関係を Spearman の順位相関係数を用いて解析した。

(2) 治療による自律神経機能の改善が唾液分泌量に及ぼす影響についての検討

①デザイン: 介入研究、前後比較

②対象者: 新潟大学医歯学総合病院「くちのかわき外来」を受診した患者 10 名。唾液分泌量低下が、唾液腺の器質的変化(放射線照射によるものやシェーグレン症候群によるものなど)による患者は除外した。

③介入方法: 漢方薬、カウンセリングなどによる加療を行う。

- ④評価方法：治療開始前、3、6ヶ月後に、上述の方法と同様に、精神健康度、簡易更年期指数、口腔乾燥感について自記式質問紙法で調査した。その後、安静時および刺激唾液分泌量、加速度脈波を用いた自律神経機能評価を行った。なお、上記では、刺激唾液分泌量をガムテストにて測定していたが、今回は、サクソンテストにて測定した。
- ⑤解析方法：データを匿名化してデータベースを作成し、統計学的検討を行った。各項目の介入前後比較を行うために、Wilcoxonの符号付順位検定を用いた。

4. 研究成果

(1) 女性ホルモン、自律神経機能、唾液分泌量との関連性の検討

45歳以上の女性60名(46.4±6.9歳)に対して、安静時および刺激唾液分泌量測定、精神健康度評価、簡易更年期指数による評価、加速度脈波計による自律神経機能評価、唾液中コルチゾールおよび唾液中エストロジオール値測定を行ったところ、簡易更年期指数と精神健康度の間には有意な相関(R=0.7)が認められたが、心拍変動周波数解析における低周波領域(LF)と高周波領域(HF)の比であるLF/HF値、および唾液分泌量との間には有意な関連性が認められなかった。また、閉経群(n=11)と閉経前群(n=49)とに分けて解析をしたが、簡易更年期指数と自律神経機能および唾液分泌量には関連性が認められなかった。一方、閉経後の女性では、状態不安とエストロジオール(R=-0.732、P=0.039)、特性不安とエストロジオール(R=-0.849、P=0.008)に有意な相関関係が認められた。

本研究立案時には、簡易更年期指数と自律神経機能および唾液分泌量には有意な関連があるのではないかと予想したが、結果は予想に反していた。その理由として、今回の被験者の安静時唾液分泌量の平均は0.24±0.15 ml/minであり、低下者が少なかったこと、また、更年期症状が強い対象者が少なかったことが考えられる。今後、唾液分泌量が減少している女性を対象として検討する必要がある。

(2) 治療による自律神経機能の改善が唾液分泌量に及ぼす影響についての検討

新潟大学医歯学総合病院口腔リハビリテーション科くちのかわき外来を受診した女性患者10名を対象とした介入研究を行った。当初、初年度の研究の被験者のうち、唾液分泌量が低下している者を対象とする予定であったが、唾液分泌量が低下している対象者が少なかったこと、および本介入研究への協力が得られなかったことから、やむを得なく、

対象者をドライマウスの専門外来受診者に変更した。対象者10名のうち、2名は来院が中断し、2名は薬剤の服用が継続できなかったため、最終的な解析対象は6名となった。

平均年齢は60.7±7.2歳で、介入前の安静時唾液分泌量は1.17±0.75ml、刺激唾液分泌量は1.97±1.1gであった。GHQは12±7.5、SMIは44.3±23.4、自律神経機能を示すLH/FHは、2.7±3.4であった。その後、漢方薬による加療を行った。漢方薬は、対象者の証に合わせて選択したため、麦門冬湯、半夏厚朴湯、五苓散、加味逍遙散などであった。唾液分泌促進剤である塩酸セビメリンやピロカルピン塩酸塩を使用したものはいなかった。また、全対象者に対して、認知行動療法を含むカウンセリングを行った。3か月後には、安静時唾液分泌量は1.0±0.47ml、刺激唾液分泌量は2.0±0.63g、SMIは38.2±13.9、LH/FHは1.2±0.8であった。GHQは、短期に繰り返し実施すると慣れを生じる可能性があるため、3か月後の時点では実施しなかった。6か月後には、安静時唾液分泌量は1.16±0.39ml、刺激唾液分泌量は2.3±0.59g、GHQは9±2.4、SMIは31.5±9.8、LH/FHは1.4±0.5であり、統計学的に有意な変化が認められたのは、簡易更年期指数のみであった。

当初、治療介入によって、自律神経機能が改善し、唾液分泌量および更年期関連症状が改善するのではないかと予測した。しかし、統計学的に有意な改善が認められたのは簡易更年期指数のみであった。その理由のひとつとして、測定回数が少なかったことが考えられる。安静時唾液および自律神経機能は、測定時の状態に大きく影響する可能性が考えられる。今回、測定回数は、介入前、3、6か月後のいずれも1回ずつであった。今後、日を改めてそれぞれ3回程度測定し、平均を求めることが必要であるかもしれない。また、今回の対象者の平均年齢は60.7歳であった。更年期以降ではなく、更年期世代(45-55歳)の女性を対象とした研究を行うと、異なる結果が得られたかもしれない。しかし、本研究では、更年期世代の対象者を集めることが困難であった。今後、他施設との共同研究を実施して、女性ホルモンと自律神経機能および唾液分泌量について、さらに検討したいと考えている。

5. 主な発表論文等

なし

〔産業財産権〕

なし

〔その他〕

なし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

伊藤 加代子 (Kayoko Ito)
新潟大学・医歯学総合病院・助教
研究者番号：80401735

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

なし