

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 24 日現在

機関番号：13101

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25463238

研究課題名(和文)ドライシンドロームの有症率および原因探索に関する研究

研究課題名(英文) Survey of the prevalence of dry syndrome and its related factors

研究代表者

伊藤 加代子 (Ito, Kayoko)

新潟大学・医歯学総合病院・助教

研究者番号：80401735

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：口腔乾燥症専門外来受診患者76名中、眼の乾燥感がある者は51.3%、鼻は35.5%、皮膚は17.1%、膣は女性の30.0%であった。口腔乾燥感が強い者は、他部位の乾燥感の有訴率が高かった。婦人科受診患者221名の有訴率は、鼻の乾燥感が42.1%、口腔が48.4%、膣が25.3%であった。ストレスマーカーであるクロモグラニンAとの関連が認められたのは口腔乾燥感のみであった。全部位の乾燥感を訴えた者に対し、漢方薬、カウンセリングなどによる加療を行ったところ、目や鼻など他部位の乾燥感も改善していた。自律神経失調に伴う口腔乾燥に対する加療により、他の部位の乾燥感も改善する可能性が示唆された。

研究成果の概要(英文)：In xerostomia clinic, 51.3% patients had dryness of eyes, 35.5% patients had dryness of nose, 17.1% patients had dryness of skin, and 30.0% patients had dryness of vagina. In gynecological patient, 42.1% patients had dryness of the nose, 48.4% patients had dryness of mouth, and 25.3 patients had dryness of vagina. Only dryness of mouth was related to chromogranin A, which is a stress marker. The treatment which was including chinese herbal medicine and counseling was performed to the patients who had complained of all regions of dryness. The dryness of the eyes and nose were improved by these treatments. It was suggested that the treatment for xerostomia improved dryness of another regions.

研究分野：高齢者歯科学

キーワード：口腔乾燥症 唾液 ドライシンドローム

## 1. 研究開始当初の背景

近年、ドライシンドロームという概念が注目されている。眼、鼻腔、口腔、膣、皮膚における乾燥感はそれぞれドライアイ、ドライノーズ、ドライマウス、ドライバジaina、ドライスキンなどといわれているが、「ドライシンドローム」とは、これらの乾燥症状を一つの乾燥症候群として捉えようとする概念である。これまで、各部位における乾燥感の有訴率の調査は数多くなされている。しかし、これら5つの部位における乾燥感の関連性についての調査は少ない。もし、各部位の乾燥感を訴えて、各々の専門医療機関を受診した患者が、他部位の乾燥症状も有するならば、症状を早期に把握し、適切な医療機関に紹介する必要がある。

また、各部位の乾燥感の背景に、共通因子が存在するならば、その共通因子に対して加療することにより、複数部位の乾燥感が改善する可能性が考えられる。例えば、自律神経失調が、ドライシンドロームの共通因子のひとつであるならば、漢方薬やカウンセリングによる加療で口腔以外の部位の乾燥感も軽減する可能性が高い。

## 2. 研究の目的

(1)一般地域住民および口腔乾燥症患者におけるドライシンドローム有症率を明らかにする

(2)各部位の乾燥症状の背景に、共通因子が存在するかどうかを探索する

(3)治療介入で口腔乾燥症が改善すると、他部位の乾燥症状も改善が認められるか検討する

上記3点を目的として本研究を立案した。

## 3. 研究の方法

(1)口腔乾燥症専門外来患者における検討

2013年4月-2015年12月にN病院の口腔乾燥症専門外来を受診した初診患者206名を対象とした。評価項目は下記に示すとおりである。

### 質問紙調査

眼・鼻腔・口腔・膣・皮膚の乾燥感を、「強い、中程度、弱い、ない」の4段階で記載するように指示した。また、30項目の自己記入式質問紙であるGHQ30精神健康度(GHQ)を用いた。これは、1項目を1点とし、合計7点以上を「神経症状あり」とみなすものである。次に、既往歴、服用薬剤、喫煙・飲酒の有無について調査し、薬剤については、添付文書に、眼・鼻腔・口腔・膣・皮膚の乾燥感が記載されているかどうか調べた。

### 安静時唾液分泌量の測定

15分間の吐唾法により、安静時唾液分泌量を測定した。

### サクソテスト

2分間、1秒間に1回の割合でガーゼを嚙

み、前後の重量を比較した。

### 解析

データを匿名化してデータベース化した後、記述統計によって有症率を解析した。また、それぞれの部位の乾燥感の有無と各評価項目について単変量解析を行った。また、乾燥感の部位の数と各項目についても単変量解析と実施した。その結果、有意であった項目を説明変数、乾燥感の部位の数を従属変数として重回帰分析を行い、乾燥感に關与している因子を検討した。

(2)婦人科外来受診患者における検討

2014年10月-2015年1月にT病院の婦人科外来を受診した患者221名を対象とした。評価項目は下記に示すとおりである。

### 質問紙調査

鼻腔・口腔・膣・皮膚の乾燥感を、「強い、中程度、弱い、ない」の4段階で記載するように指示した。また、36項目の自己記入式質問紙である健康関連QOL尺度(SF-36)とGOHAIを用いた。次に、既往歴、服用薬剤、喫煙・飲酒の有無、閉経の有無について調査し、薬剤については、添付文書に、鼻腔・口腔・膣・皮膚の乾燥感が記載されているかどうか調べた。

### 安静時唾液分泌量の測定

10分間の吐唾法により安静時唾液分泌量を測定した。

クロモグラニンA、コルチゾール、17-エストラジオールの測定

で採取した唾液を、スピッツに入れて速やかに冷凍保存し、それぞれキットを用いて通法通り測定した。

### 解析

データを匿名化してデータベース化した後、記述統計によって有症率を解析した。また、口腔乾燥感の有無と各項目について単変量解析を行った。単変量解析の結果、有意な因子を説明変数、口腔乾燥の有無を従属変数とした多重ロジスティック解析を行い、乾燥感に關与している因子を検討した。

(3)口腔乾燥症専門外来における、口腔乾燥症に対する加療

対象者は、2013年4月から2015年12月までに、口腔乾燥を主訴に、N病院の口腔乾燥症専門外来を受診した患者206名とした。既往歴、服用薬剤、喫煙・飲酒の有無、口腔乾燥感等の程度、眼・鼻・皮膚・膣の乾燥感の有無、舌痛の有無、GHQ30精神健康度(GHQ)について問診を行った後、安静時唾液分泌量、刺激唾液分泌量を測定した。

問診の結果、眼・鼻腔・口腔・膣・皮膚のすべての部位の乾燥感を有している患者のうち、当外来で用いている口腔乾燥症の診断シートにより、自律神経失調が口腔乾燥の主な原因であると診断され、本研究について同意が得られた患者を対象とした。

それぞれの患者の症状に応じて、漢方薬あ

るいはカウンセリングなどの加療を行った後、安静時唾液分泌量を測定した。また、各部位の乾燥感について「強い、中程度、弱い、ない」の4段階で評価し、加療前後の比較を行った。

#### 4. 研究成果

##### (1) 口腔乾燥症専門外来患者における検討

外来患者 206 名の内訳は、男性 28 名、女性 178 名、平均年齢 63.6 ± 14.1 歳であった。

206 名全員が口腔乾燥感を有していた。眼の乾燥感がある者は 105 名 (52.5%)、鼻は 80 名 (40.0%)、皮膚は 90 名 (45.0%)、膣は 34 名 (女性の 19.1%) であった。

各部位の乾燥感の有無についてカイ二乗検定を実施した結果、表 1 に示すように、すべてに有意な関係が認められた。

表 1 各部位の乾燥感の関連

	眼	鼻	皮膚	膣
眼		<0.001	<0.001	0.001
鼻	<0.001		<0.001	0.042
皮膚	<0.001	<0.001		0.025
膣	0.001	0.042	0.025	

表中の数値はカイ二乗検定による P 値を示す

次に、各部位の乾燥感の有無と GHQ の合計点数、安静時唾液分泌量、刺激唾液分泌量について Mann-Whitney 検定を行った結果を表 2-5 に示す。鼻、皮膚、膣の乾燥感と GHQ の合計点数には有意な関連が認められた。

表 2 眼の乾燥感の有無と GHQ、唾液分泌量

	眼の乾燥		P 値
	なし	あり	
GHQ 合計	8.9 ± 6.3	9.2 ± 7.4	0.788
安静時唾液 (mL)	1.0 ± 1.2	2.4 ± 2.0	0.146
刺激唾液 (g)	1.0 ± 1.5	2.0 ± 1.6	0.495

表 3 鼻の乾燥感の有無と GHQ、唾液分泌量

	鼻の乾燥		P 値
	なし	あり	
GHQ 合計	8.1 ± 6.6	10.4 ± 7.0	0.024
安静時唾液 (mL)	1.0 ± 1.4	1.0 ± 1.4	0.953
刺激唾液 (g)	2.2 ± 1.8	2.1 ± 1.8	0.730

表 4 皮膚の乾燥感の有無と GHQ、唾液分泌量

	皮膚の乾燥		P 値
	なし	あり	
GHQ 合計	7.9 ± 6.0	10.4 ± 7.5	0.017
安静時唾液 (mL)	1.1 ± 1.4	0.84 ± 1.3	0.370
刺激唾液 (g)	2.4 ± 1.9	1.9 ± 1.5	0.107

表 5 膣の乾燥感の有無と GHQ、唾液分泌量

	膣の乾燥		P 値
	なし	あり	
GHQ 合計	8.7 ± 6.8	10.9 ± 6.9	0.025
安静時唾液 (mL)	0.7 ± 1.0	1.4 ± 1.9	0.157
刺激唾液 (g)	2.0 ± 1.7	2.2 ± 1.9	0.817

女性患者のうち、乾燥感の部位が 5 か所である者は 11 名 (6.2%)、4 か所は 37 名 (20.8%)、3 か所は 44 名 (24.7%)、2 か所は 44 名 (24.7%)、1 か所は 40 名 (22.5%) であった。相関行列表で相関係数の高い変数は存在しなかったため、すべての変数を説明変数として重回帰分析を行った。その結果を表 6 に示す。適合度は 0.25 で高いとは言えなかった。

表 6 女性における乾燥感の部位の数に関連する因子

	偏回帰係数	標準偏回帰係数	有意確率	95.0% 信頼区間	
				下限	上限
定数	2.37		0.01	2.07	2.67
GHQ	0.03	0.16	0.04	0.01	0.05

同様に男性について解析した結果、関連する因子は年齢のみで、偏回帰係数 -0.031、標準偏回帰係数 -0.586、有意確率 0.001、適合度は 0.34 であった。

本解析の結果、口腔乾燥の専門外来受診患者には、他部位の乾燥症状を有する者が多いことが示唆された。特に GHQ 合計点数が高い場合は、口腔以外の部位の乾燥感の有無について問診し、必要に応じて他科受診を勧奨することで、QOL の向上につながる可能性が考えられる。

##### (2) 婦人科外来受診患者における検討

対象者 221 名の平均年齢は、50.9 ± 7.5 歳 (33-70 歳) であった。問診は自己記入式であったため、記入漏れのため解析できない項目もあった。閉経している者は 108 名、月経のある者は 106 名であった。各部位の乾燥感の有訴者は、鼻が 93 名 (42.1%)、口腔が 107 名 (48.4%)、膣が 56 名 (25.3%) であった。

表 7 に各項目と口腔乾燥感の有無との単変量解析結果を示す。口腔乾燥感と更年期治療の有無、総薬剤数、更年期症状に関する各項目 (ほてり、汗をかく、寝付きが悪い、夜間覚醒する、興奮・イライラする、不安感がある、些細なことが気になる、憂鬱になる、無気力、眼が疲れる、物忘れをする、めまい、動悸、胸の締め付け感がある、頭重・頭痛、肩・首こり、腰背部痛、関節痛、冷え、しびれ、音に敏感である)、舌痛、鼻・皮膚・膣

乾燥、GOHAI の合計点数との有意な関連が認められた。従って、これらの項目を説明変数、口腔乾燥の有無を従属変数としたロジスティック回帰分析を行ったところ、更年期治療の有無、夜間覚醒、肩と首の凝り、日常役割機能(身体)が有意な説明変数となった(表8)。モデルは有意であり、適合度は78.4%であった。

表7 口腔乾燥感の有無と各項目の単変量解析

	□あり	□なし	P値
年齢	51.2±7.2	50.6±7.8	0.31
BMI	21.7±3.8	21.6±4.0	0.9
月経	50/55	56/53	0.58
更年期治療有/無	54/51	25/85	<0.001
喫煙 有/無	11/85	13/77	0.10
総薬剤数	2.9±3.1	2.1±2.7	0.004
PF_N	46.8±9.1	49.2±9.2	0.064
RP_N	41.2±12.0	48.5±10.5	<0.001
BP_N	43.2±10.9	46.7±11.4	0.010
GH_N	43.0±9.0	46.8±8.7	<0.001
VT_N	42.2±11.2	47.5±10.1	<0.001
SF_N	42.3±11.7	49.7±10.6	<0.001
RE_N	43.7±10.9	48.6±10.0	<0.001
MH_N	45.8±9.9	50.0±9.7	<0.0010
皮膚乾燥	2.1±0.7	1.8±0.7	<0.0011
鼻乾燥	1.6±0.7	1.4±0.6	0.027
膣乾燥	1.4±0.5	1.2±0.5	0.035
GOHAI	51.4±7.7	54.9±5.8	<0.0011
安静時唾液	2.7±1.9	3.0±2.1	0.193
舌水分量	30.0±2.6	30.2±2.7	0.467
CgA 蛋白	10.9±7.9	9.5±9.4	0.060
17 Estradiol	1.85±0.8	1.91±0.7	0.276

表8 口腔乾燥感に関連する因子

	偏回帰係数	有意確率	オッズ比
更年期治療有無	1.444	0.000	4.24
日常役割機能	-0.039	0.014	0.96
夜間覚醒	1.237	0.000	3.44
肩・首こり	0.832	0.004	2.23
定数	-2.955	0.017	0.05

本解析の結果、口腔乾燥感と関連があるのは、更年期治療の有無や一部の更年期症状であることが示唆された。今後、婦人科受診患者に、これらの症状の有無を問うことで、口腔乾燥感の有無の早期把握、受診勧奨ができ、QOL 向上につながる可能性が考えられた。

### (3) 口腔乾燥症専門外来における、口腔乾燥症に対する加療

対象者のうち、口腔、眼、鼻、皮膚の乾燥感を有していた男性は1名(男性の3.4%)で、すべての部位の乾燥感を有していた女性は、13名(女性の7.2%)であった。そのうち、自律神経失調に伴う口腔乾燥症であると診断され、漢方薬処方やカウンセリングを希望した者は3名であった。

漢方薬は証に合わせて、ツムラ麦門冬湯エキス顆粒、ツムラ補中益気湯エキス顆粒、ツムラ五苓散エキス顆粒を1日3回食前に処方した。このうち2名は、唾液分泌量が増加し、眼、鼻、皮膚、膣の乾燥感も軽減していた。自律神経失調に伴う口腔乾燥症患者に対する加療により、ほかの部位の乾燥感も改善する可能性があることが示された。しかし、対象者数が少なかったため、統計解析を実施することが出来なかったことが、本研究の限界点である。

以上により、眼、鼻、口腔、皮膚、膣のうち、ある部位の乾燥感を有する者は、他の部位の乾燥感も有する可能性が高いことが示唆された。受診患者に対して、他部位の乾燥感の有無を問うことで、他部位の乾燥感の有無の早期把握、受診勧奨ができ、QOL 向上につながる可能性が考えられた。また、自律神経失調に伴う口腔乾燥症患者については、口腔乾燥感に対して加療することで、他部位の乾燥感も改善する可能性があることが示唆された。

### 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

〔雑誌論文〕(計 0件)

〔学会発表〕(計 4件)

篠原千鶴子, 伊藤加代子, 船山さおり, 井上 誠: 更年期女性の口腔乾燥感と更年期症状との関連に関する検討. 平成 27 年度新潟歯学会第 2 回例会, 新潟大学(新潟県・新潟市), 2015 年 11 月 27 日.

伊藤加代子, 藤田康平, 佐藤英和, 小澤夏生: 当院口腔乾燥症専門外来における薬物療法に関する報告, 日本歯科東洋医学会第 33 回学術大会, 日本大学法学部(東京都・千代田区), 2015 年 10 月 4 日.

高松 潔, 伊藤 加代子: 口から全身の老化を考える 抗加齢歯科医学の最前線 ドライシンドローム ドライマウスと膣乾燥

感との関連性，第 14 回日本抗加齢医学会総会，2014 年 6 月 6 日，大阪国際会議場（大阪府・大阪市），日本抗加齢医学会総会プログラム・抄録集 14 回：135.2014.6.

K Ito, K Takamatsu, K Nohno, A Yamada, S Funayama, K Katsura, N Kaneko, A Hatakeyama, M Ogawa, M Inoue : Factors associated with vaginal dryness; comparison with multiple regions, the 5th Scientific Meeting of the Asia Pacific Menopause Federation (APMF), Keio Plaza Hotel Tokyo (Tokyo・Japan), 10.18, 2013

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
出願年月日：  
国内外の別：

取得状況(計 0 件)

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
取得年月日：  
国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

伊藤 加代子 (ITO kayoko)  
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

高松 潔 (TAKAMATSU kiyoshi)  
東京歯科大学・歯学部・教授  
研究者番号：30206875

船山 さおり (FUNAYAMA saori)  
新潟大学・医歯学総合病院・医員  
研究者番号：30422611

濃野 要 (NOHNO kaname)  
新潟大学・医歯学総合病院・助教  
研究者番号：80422608

### (3) 連携研究者

なし