

平成 22 年 5 月 20 日現在

研究種目：若手研究 (B)
 研究期間：2008～2009
 課題番号：20791637
 研究課題名 (和文)
 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的評価に関する研究
 研究課題名 (英文)
 Evaluation of autonomic nerve function in xerostomia induced by autonomic imbalance
 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)：

神経性の口腔乾燥症の診断法は未だ確立されていない。質問紙票は数多く存在するが、反復して実施すると、学習効果により正確な値が得られない可能性がある。今回、加速度脈波計を用いて自律神経機能を測定したところ、不安尺度と有意な相関が認められた。従って、本法を用いることによって、神経性の口腔乾燥症を診断できる可能性が示唆された。

研究成果の概要 (英文)：

Clinical strategy for diagnosis of xerostomia has not yet been established. Although clinicians sometimes utilize questionnaires to assess patients' mental conditions in the course of treatment, repetitive use of them may lead the patient to learn the questions, which possibly interrupt the diagnosis. In the present study, the positive correlation between autonomic nervous function measured by acceleration plethysmography and anxiety score was noted. The results suggest that xerostomia induced by autonomic imbalance can be diagnosed by the method in this study.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008 年度	1,100,000	330,000	1,430,000
2009 年度	600,000	180,000	780,000
年度			
年度			
年度			
総計	1,700,000	510,000	2,210,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：歯学・社会系歯学

キーワード：唾液、口腔乾燥症、自律神経、加速度脈波

1. 研究開始当初の背景

口腔乾燥を訴える患者は年々増加している。新潟大学医歯学総合病院では、2003 年に、国立大学で最初の口腔乾燥症専門外来である「くちのかわき外来」を開設した。現在、

その患者は 500 名を超えている。

口腔乾燥を引き起こす原因は、シェーグレン症候群、ストレスによる自律神経失調、薬剤の副作用、放射線治療の副作用、唾液腺疾患などさまざまである (伊藤加代子ら：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.)。このうち、シェーグレン症候群は診断基準が明確になっており、血液検査や口唇生検などで診断することができる。また、薬剤や放射線治療の副作用によるものはその既往歴から、唾液腺疾患は画像検査からある程度診断することができる。ストレスによる自律神経失調が原因と思われる口腔乾燥症の診断には、精神健康調査 (GHQ) や評価式抑うつ尺度 (SDS 尺度) などの主観的評価方法やクロモグラニン A の測定が行われる。しかし、前者は、客観的評価でないことに加え、何度も繰り返し実施すると学習効果によって正しく評価できなくなるため、治療の効果判定に使用できないという欠点がある。後者は、チェアサイドで簡便に評価することができないという欠点がある。

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。しかし、基線が不安定であることや、単調な波形のため評価可能な情報量に乏しいことが欠点であるため、波形指数 (wave index) - I、II を用いる方法が報告された (Takeda H *et al.*: Acceleration plethysmography to evaluate aging effect in cardiovascular system. Using new criteria of four wave patterns. Medical progress through technology 21(4), 205-210, 1997)。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 (山口浩二: 加速度脈波を用いた診断法, 総合臨床, 55 (1), 57-64, 2006)。しかしながら、自律神経機能評価を用いた口腔乾燥症の診断および治療効果判定についての報告はない。

2. 研究の目的

自律神経失調による口腔乾燥症の診断とその治療効果判定における加速度脈波を用いた客観的な自律神経系の機能的評価の有効性を検討することが本研究の目的である。具体的には、(1) 心拍変動周波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、精神健康度の合計点数、状態特性不安検査 (STAI)、唾液中ストレスマーカーであるクロモグラニン A およびコルチゾールの関連性を解析することによって、加速度脈波測定の有用性を検討し、(2) 加速度脈波を用いて、唾液分泌低下症の治療効果を判定することを試みた。

3. 研究の方法

(1) 加速度脈波測定の有用性の検討

①対象者

本研究の趣旨に賛同の得られた某企業勤務者 41 名 (男性 34 名、女性 7 名) および新潟大学医歯学総合病院「くちのかわき外来」受診患者 6 名 (女性 6 名) の計 47 名 (男性 34 名、女性 13 名、平均年齢 49.5 ± 9.5 歳)

②測定項目

- ・精神健康度
自己記入式の質問紙 GHQ30 を用いた。合計点数が 6 点以下である者を精神健康状態良群、7 点以上である者を精神健康状態不良群とした。
- ・状態・特性不安検査 (STAI)
自己記入式の質問紙 STAI を用いた。男性では状態不安は 42 点以上、特性不安は 44 点以上、女性ではそれぞれ 42 点以上、45 点以上を高不安とした。
- ・安静時唾液分泌量 (15 分間の吐出法)
- ・刺激唾液分泌量 (10 分間のガムテスト)
- ・唾液中クロモグラニン A 測定
唾液中ストレスマーカーであるクロモグラニン A (CgA) を、クロモグラニン A 測定キットを用いて測定した。また、唾液中のタンパク量を測定し、タンパク量で補正した CgA 値を求めた。
- ・唾液中コルチゾール測定
唾液中ストレスマーカーであるコルチゾールを測定キットを用いて測定した。
- ・加速度脈波の測定
加速度脈波測定器アルテット (ユメディカ) を用いて、1 分間の加速度脈波測定を行った。得られたデータのうち、心拍変動周波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 値を使用した (最大エントロピー法)。

③データ解析

まず、安静時唾液分泌量が 0.1 ml/min 以下であった者を「唾液分泌低下群」、唾液分泌量が減少していない者を「正常群」に分類した。次に、精神健康度、状態・特性不安、安静時唾液分泌量、刺激唾液分泌量、CgA、コルチゾール、LF/HF 値の記述統計を行い、両群の値を比較した。比較には、Mann-Whitney の検定を用いた。また、Spearman の相関分析を用いてそれぞれの相関関係を検討した。

「唾液分泌低下群」については、唾液分泌低下の原因を「神経性の唾液分泌低下症群」、薬剤性、シェーグレン症候群、特発性の唾液分泌低下症を「神経性以外の原因による唾液分泌低下症群」の 2 つに分類した。両群における相関関係を Spearman の相関分析を用いて分析した。

データの解析にはSPSS ver16.0を用い、 $p < 0.05$ を有意であるとみなした。

(2) 加速度脈波を用いた唾液分泌低下症の治療効果判定

①対象者

本研究の趣旨に賛同の得られた新潟大学医歯学総合病院「くちのかわき外来」受診患者4名(女性4名、平均年齢65.5 ± 2.9歳)

②測定項目

- ・刺激唾液分泌量(10分間のガムテスト)
- ・加速度脈波の測定(LF/HF値)

③測定プロトコール

口腔乾燥症の治療を目的としたカウンセリング開始前および開始3カ月後の2回、測定を行った。

④データ解析

開始前、開始3カ月後の刺激唾液分泌量およびLF/HF値を、Wilcoxonの符号付順位検定を用いて分析した。

データの解析にはSPSS ver16.0を用い、 $p < 0.05$ を有意であるとみなした。

4. 研究成果

(1) 加速度脈波測定の有用性の検討

対象者の精神健康度、状態・特性不安、安静時唾液分泌量、刺激唾液分泌量、CgA、タンパク量、CgAタンパク補正值、コルチゾール、LF/HF値の平均値および標準偏差を下表に示す。唾液分泌低下群と正常群の間に有意差が認められたのは、安静時唾液分泌量、刺激唾液分泌量のみであった。

次にそれぞれの項目の相関関係を分析した。有意な相関が認められたのは、精神健康度と状態不安・特性不安、状態不安と特性不安・LF/HF値、安静時唾液分泌量と刺激唾液

安静時唾液分泌量が低下している群のうち、「神経性の唾液分泌低下症群」は10名、「神経性以外の原因による唾液分泌低下症群」は11名(特発性の唾液分泌低下症6名、シェーグレン症候群による唾液分泌低下症3名、薬剤性の唾液分泌低下症2名)であった。両群のLF/HF値はそれぞれ 5.2 ± 3.9 、 0.9 ± 0.5 であり、神経性の唾液分泌低下症群の方が有意に高かった($p = 0.001$)。

(2) 加速度脈波を用いた唾液分泌低下症の治療効果判定

治療開始前と3カ月後の刺激唾液分泌量の平均値はそれぞれ 0.17 ± 0.29 ml、 0.21 ± 0.26 mlであった。また、LF/HF値はそれぞれ 1.5 ± 0.8 、 0.82 ± 0.26 であった。いずれも改善した傾向が見られたが、統計学的有意差は認められなかった。

3. 考察

(1) 加速度脈波測定の有用性の検討

唾液分泌低下症の原因には、シェーグレン症候群、神経性、薬剤性、放射線性などがあげられる。このうち、神経性の唾液分泌低下症は、口腔乾燥症の専門外来患者の約3分の1を占める。しかし、その診断法は確立しておらず、精神健康度やうつ状態の質問紙票での把握にとどまっている。数ある質問紙票のうち、STAIは状態・特性不安を把握するものであり、記入には10分程度の時間を要する。また、繰り返し行くとその学習効果によって、正しい値が得られないことがある。また、精神健康度の調査にはGHQが使用されるが、STAIと同様、記入に時間を要するうえ反復による学習効果を否定することはできない。したがって、治療の効果判定を目的として何度も反復して実施した場合、正確性に欠ける恐れがある。一方、加速度脈波測定に要する時

	精神健康度	状態不安	特性不安	安静時唾液 (ml/min)	刺激唾液 (ml/min)
全対象者 (n = 47)	4.6 ± 4.0	41.4 ± 7.6	43.1 ± 8.7	0.3 ± 0.3	1.3 ± 1.2
唾液分泌低下群 (n = 21)	5.4 ± 4.8	42.0 ± 8.3	44.0 ± 9.2	0.07 ± 0.1	0.6 ± 0.6
正常群 (n = 26)	4.0 ± 3.4	41.0 ± 7.2	42.3 ± 8.3	0.4 ± 0.4	1.8 ± 1.4

	CgA (pmol/ml)	タンパク (mg/ml)	CgAタンパク補 正值 (pmol/mg)	コルチゾール (μg/dL)	LF/HF値
全対象者 (n = 47)	6.7 ± 4.9	1.1 ± 0.8	6.7 ± 4.7	1.0 ± 0.5	2.7 ± 2.8
唾液分泌低下群 (n = 21)	7.1 ± 5.4	1.5 ± 1.0	5.5 ± 3.2	0.9 ± 0.3	2.8 ± 3.3
正常群 (n = 26)	6.5 ± 4.6	0.9 ± 0.3	7.9 ± 5.3	1.1 ± 0.5	2.8 ± 2.5

表 対象者の精神健康度、状態・特性不安、安静時唾液分泌量、刺激唾液分泌量、CgA、タンパク量、CgAタンパク補正值、コルチゾール、LF/HF値

分泌量であった。

間はわずか1分間であり、反復による値への

影響を考慮する必要はない。本研究によって、状態不安と LF/HF 値と相関することが示されたため、今後、加速度脈波測定を行うことで、神経性の唾液分泌低下症を診断することができる可能性がある。

本研究では LF/HF 値、精神健康度および STAI と唾液中ストレスマーカーであるコルチゾール、CgA の値に相関は認められなかった。しかし、過去の研究では、うつ尺度とコルチゾールの値に相関が認められたという報告もなされている。ストレスを負荷した介入研究によると、コルチゾールおよび CgA 値はストレス負荷よりも少し遅れて上昇していた。本研究では、ストレスを負荷せず、慢性的なストレス状態の評価を試みた。慢性ストレスに対する LF/HF 値とストレスマーカーの反応は異なる様相を示すのかもしれない。また、被験者の中には、測定場所が職場であったケースもあったため、環境がストレスサースターとなった可能性は否定できない。今後、さらに検討する必要がある。

(2) 加速度脈波を用いた唾液分泌低下症の治療効果判定

本研究では、有意差は認められなかったものの、神経性の口腔乾燥症に対する治療を行うと LF/HF 値および刺激唾液分泌量が改善する傾向が見られた。症例数が 4 例と少ないため、今後、症例を増やして検討する必要があるといえる。

5. 主な発表論文等 なし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

伊藤 加代子

(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