

## 博士論文の要旨及び審査結果の要旨

氏名 篠原 千鶴子  
学位 博士 (歯学)  
学位記番号 新大院博 (歯) 第 382 号  
学位授与の日付 平成 29 年 3 月 23 日  
学位授与の要件 学位規則第 4 条第 1 項該当  
博士論文名 更年期女性における口腔乾燥感と関連する因子の検討

論文審査委員 主査 山村 健介  
副査 井上 誠  
副査 葭原 明宏

### 博士論文の要旨

#### 【目的】

女性が閉経を迎えると、のぼせ、発汗、肩こり、頭痛などの全身症状が出現し、QOL が著しく低下する。これらの症状は女性ホルモンが低下することによって生じる。口腔にも、口腔乾燥症、バーニングマウス シンドロームなど、様々な症状が現れることが報告されている。実際、女性専用外来を訪れた患者からは、口腔乾燥症、味覚障害、舌痛、顎関節痛などの訴えが多く聞かれている。このうち口腔乾燥症についてみると、狭義の口腔乾燥症は唾液分泌量低下を伴う唾液分泌低下症を指し、広義の口腔乾燥症は唾液分泌量が減少していないにも関わらず口腔乾燥感を伴うものも含めることが多い。前者は、シェーグレン症候群、頭頸部への放射線照射、ストレス、服用薬剤の副作用、全身疾患などによって発症するといわれている。

しかし、女性ホルモンとの関連について言及した報告は少ない。白人を対象とした調査によると、更年期以前の女性の唾液分泌量は、更年期以降の女性よりも多かったという。一方、更年期以前および更年期以降の女性の安静時唾液分泌量には、有意差が認められなかったという報告もあり、見解の一致を得ていない。もし、女性ホルモン減少が唾液分泌減少を招くなら、ホルモン補充療法 (HRT) 施行によって唾液分泌量が増加する可能性が考えられる。その一方で、安静時唾液および刺激唾液分泌量は HRT 施行の有無によって変化しなかったという 2 年間の縦断研究もある。広義の口腔乾燥症についてみると、口腔乾燥感の罹患率は HRT 施行者と未施行者で有意差は認められなかったという報告と、HRT 施行者と未施行者で、未施行者の方が有意に高かったという報告があり、口腔乾燥感と女性ホルモンとの関連についても、見解の一致を得ていない。研究者によるばらつきはあるものの、口腔乾燥感の有訴率は更年期世代の女性の 15-70%にも上っており、QOL 低下の一因となっている可能性は否定できない。にもかかわらず、女性専門外来において、口腔に関する症状を訴えた患者に対して適切な対応がなされていない可能性が指摘されている。更年期女性における口腔乾燥感に関連する因子が明らかになり、その因子を婦人科、内科などの更年期障害の診療を行う医療スタッフに広く周知することができれば、早期発見および早期の加療が可能になると考えられる。それにより、更年期女性の QOL 向上に大きく寄与できる可能性がある。

#### 【対象及び方法】

産婦人科外来を受診した 45-55 歳の女性患者 118 名 (平均年齢 49.9 ± 3.2 歳) を対象とした。卵巣摘

出術によって閉経した者は除外した。調査期間は、2014年9月から2014年1月までとした。

調査対象に対して、年齢、既往歴、服用薬剤、喫煙、月経および更年期治療の有無、口腔や他部位の乾燥症状、更年期症状、QOLに関する問診を行った。また、安静時唾液分泌量の測定は10分間の吐唾法で行い、1gを1mlとみなして換算した。舌および頬粘膜水分量の測定には、口腔水分計ムーカス（ライフ社）を使用した。冷凍保存した安静時唾液を用いて、唾液中 $\alpha$ -アミラーゼ、クロモグラニン A (CgA)、17- $\beta$  エストラジオール量を測定した。解析にあたって、口腔乾燥感が「弱い」あるいは「強い」と回答した者を、口腔乾燥感ありとみなした。最初に、口腔乾燥感の有無と各評価項目との関連を調べるために、単変量解析を行った。次に、口腔乾燥感と関連する因子を検討するために、口腔乾燥感の有無を従属変数、単変量解析で有意であった項目を説明変数としたロジスティック回帰分析を行った。

#### 【結果および考察】

単変量解析の結果、口腔内のねばつきおよび舌痛は、口腔乾燥感のある者の方がいない者より有意に強かったが、味覚、顎関節痛については有意差が認められなかった。また、鼻粘膜の乾燥は、口腔乾燥感のある者の方がいない者より有意に強かったが、皮膚の乾燥感、膣乾燥感には、有意差が認められなかった。口腔乾燥感と更年期症状について単変量解析を行った結果、口腔乾燥感を有する者の方が21項目の更年期症状のうち18項目の症状を有意に強く感じていた。有意差が認められなかったのは、「いつも不安がある」「背中や腰が痛む」「最近音に敏感である」の3つの症状であった。

口腔乾燥感とQOLについては、SF-36の8項目のうち、体の痛み以外の7項目において、口腔乾燥感との有意な関連が認められ、口腔乾燥感を有する者のQOLが有意に低くなっていた。GOHAI合計得点においても口腔乾燥感を有する者は、有さない者より有意に低下していた。

口腔乾燥感の有無と安静時唾液分泌量、舌および頬粘膜の水分量、唾液中 $\alpha$ -アミラーゼ、CgA、17- $\beta$  エストラジオールには、いずれも有意な関連が認められなかった。

口腔乾燥感に関連する因子について検討するために、口腔乾燥感ありを1、なしを0とするロジスティック回帰分析を行った。年齢、更年期障害に対する治療の有無、夜眠っても目をさましやす（夜間覚醒）、頭が重かったり、頭痛がよくする（頭重・頭痛感）、口の中がねばねばする（口のねばつき）が有意な説明変数となった。

本研究の結果、口腔乾燥感がある者は、ない者と比較すると、口腔内のねばつき、舌痛、鼻粘膜の乾燥、更年期症状が有意に強く、QOLが有意に低いことが明らかになった。また、年齢、更年期障害に対する治療の有無、夜間覚醒、頭重・頭痛感、口のねばつきが口腔乾燥感と関連することが示唆された。

#### 審査結果の要旨

更年期症状は主に45歳ごろから55歳ごろに多くみられ、閉経に伴う女性ホルモンの減少によってその症状が現れるとされる。症状としてはのぼせ、発汗、肩こり、頭痛などの全身症状や口腔乾燥症、バーニングマウスシンドロームなど、様々な口腔症状が現れ、いずれも更年期女性のQOLを著しく低下させる。申請者は更年期世代の女性の15-70%に認められるという口腔乾燥感に着目し、女性専門外来において、これらの患者に対して適切な対応がなされていない現状も踏まえ、更年期女性のQOL向上の一助とするために、更年期女性における口腔乾燥感に関連する因子を明らかにするという目的で本研究を企画した。

産婦人科外来を受診した45-55歳の女性患者118名を研究対象としてアンケート調査、安静時唾液分泌量測定および唾液生化学検査、舌および頬粘膜水分量測定を行った。アンケート項目は「口の中が乾燥する」「口の中がねばねばする」といった口腔乾燥に関するものに加え「舌がひりひりする」「味を感じにくい」「歯磨きの時に歯ぐきから血が出る」「あごの関節が痛い」「皮膚が乾燥する」「鼻の中が乾燥する」と

いった口腔に関する症状8項目と膾の症状として3項目、「顔や上半身がほてる(熱くなる)」「汗をかきやすい」などの日本産婦人科学会によって作成された日本人女性の更年期症状評価表の21項目について「強い、弱い、なし」の3段階から選択させた。さらに対象者のQOLを評価するために日本語版SF-36v2、GOHAIの調査も行った。安静時唾液分泌量は、10分間の吐唾法で行った。そこで得た唾液を冷凍保存して $\alpha$ -アミラーゼ、クロモグラニンA、17- $\beta$ エストラジオールについての唾液生化学検査を行った。

これらのデータを用い、まず口腔乾燥感の有無と他の評価項目との関連を単変量解析を用いて調べた。次いで、口腔乾燥感の有無を従属変数、単変量解析で有意だった項目を説明変数としたロジスティック回帰分析を行い口腔乾燥感に関連する因子の抽出を試みた。

その結果以下のことが明らかになった。1) 対象とした118名のうち、64名(54.2%)に口腔乾燥感が認められた。これらの者の服用薬剤数は口渇の副作用を持つ薬剤も含め口腔乾燥感をもたない者よりも有意に多かった。単変量解析の結果、2) 口腔症状では「口の中がねばねばする」「舌がひりひりする」について、更年期症状評価表の21項目中18項目において口腔乾燥感との関連性が認められた。また3) QOL指標であるSF-36の8項目中7項目、GOHAI総得点で口腔乾燥感との関連性が認められた。一方4) 口腔乾燥感の有無と安静時唾液分泌量、舌および頬粘膜の水分量、唾液中 $\alpha$ -アミラーゼ、CgA、17- $\beta$ エストラジオールには有意な関連が認められなかった。また、ロジスティック回帰分析の結果、5) 年齢、更年期障害に対する治療の有無、夜間覚醒、頭重・頭痛感、口のねばつきが口腔乾燥感の有意な因子であることが明らかになった。

これらの結果を基に申請者は口腔乾燥感がある者は、ない者と比較すると、口腔内のねばつき、舌痛、鼻粘膜の乾燥、更年期症状が有意に強く、QOLが有意に低く、年齢、更年期障害に対する治療の有無、夜間覚醒、頭重・頭痛感、口のねばつきが口腔乾燥感に関連する因子であると結論づけた。申請者の研究フィールドの制限に伴う対象者の数の限界、サンプリングバイアスなどの問題、口腔症状のアンケート調査項目、唾液生化学検査項目の設定の論拠などに問題は見られるものの、45歳ごろから55歳ごろの更年期世代の女性にルーティンで行われる夜間覚醒、頭重・頭痛感などの調査項目が口腔乾燥感の抽出因子であることを示唆したことにより、口腔乾燥感以外を主訴として産婦人科外来を受診した女性に対して口腔に関する特別な調査をすること無しに、口腔乾燥感の有無をスクリーニングし、必要に応じ処置を行うことでこれらの女性のQOLを向上させる可能性を示した点に学位論文としての価値を認める。本研究で得た知見や研究デザインに関する学びを元に研究を継続することが期待される。