加齢による唾液腺の変化と口内乾燥症

千葉大学医学部耳鼻咽喉科学教室（主任：金子敏郎教授）

今 野 昭 義

秋田大学医学部耳鼻咽喉科学教室（主任：戸川 清）

伊 藤 永 子, 岡 本 美 孝

A STUDY ON THE EFFECT OF AGING ON SALIVARY GLAND AND XEROSTOMIA

AKIYOSHI KONNO, M.D.

Department of Otolaryngology, Chiba University, School of Medicine, Chiba

EIKO ITO, Ph. D. and YOSHITAKA OKAMOTO, M.D.

Department of Otolaryngology, Akita University, School of Medicine, Akita

To elucidate the effect of aging on salivary gland, age-related histological changes of parotid gland and age-related changes in the volume of total saliva at rest were evaluated. Histopathological investigation of parotid gland and sialometric analysis were also performed in subjects with xerostomia to elucidate the effect of aging on pathogenesis of xerostomia. Decrease in the number of acinus was histopathologically studied in several microscopic fields, and the rate of remaining acinus was evaluated as residual rate. Residual rate of acinus in parotid gland in normal subjects aged 11-40 (N=9) and in those aged 51-80 (N=15) without apparent signs and symptoms of abnormalities of salivary gland were $88.4 \pm 7.1\%$ and $67.9 \pm 16.9\%$ respectively.

Aging caused statistically significant atrophy of parotid parenchym (P<0.05). Total saliva at rest in the male and the female subjects aged 11-40 were 3.3 ± 2.5 (N=75) and 3.0 ± 2.1 (N=75) respectively and were 2.8 ± 2.0 (N=75) and 1.6 ± 1.5 (N=75) in the male and the female subjects aged 51-80 respectively. Aging caused significant decrease of the volume of total saliva at rest only in female subjects (P<0.05). Apparent sex and age differences were observed in incidence of xerostomia due to atrophy of salivary parenchym which showed significant age-related increase only in female subjects after menopause. Histopathological findings of parotid gland in these patients were characterized by decreased number of acinus with concomitant increase of fat tissue.

Residual rate of acinus in parotid gland (N=13) ranged between 28 and 59% (46.2 ± 9.3). Electronmicroscopically fat droplets, lipofuscin granules and vacuoles were occasionally observed in cytoplasm of remaining acinus cells and peripheral duct epithelial cells. However these degenerative changes were generally mild and majority of individual remaining acinus was assumed ultrastructurally to restore normal function. Pathogenesis of xerostomia due to parenchymal atrophy of salivary gland is related closely with the effect of aging not only on salivary gland but also probably on reproductive hormonal system.

Incidence of drug-induced xerostomia also showed age-related increase in female subjects. Residual rate of acinus in parotid gland of these patients (N=14) ranged between 18 and 70%

(50.4±15.3). Incidence of various systemic diseases which require medications increase with aging. In many patients with drug-induced xerostomia, salivary gland had undergone various degree of age-related parenchymal atrophy. In these subjects mild secretory suppression induced by medication is assumed to result in sufficient decrease of salivary secretion to cause clinical symptoms.

Key words: 加齢, 耳下腺実質残存率, 唾液腺萎縮症,
薬剤による口内乾燥症

A91—1837—43612

I はじめに

口内乾燥症は高齢者にみられることが多いが, 加齢による唾液腺の変化と口内乾燥症との関連は必ずしも明瞭ではない. すなわち加齢による唾液腺の形態学的変化は多くの研究者により合意がえられているのに対して^{1)~10)}, 加齢によって唾液分泌量がどのように変化するかについては研究者の間に見解の一致がない^{11)~19)}. 今回, 我々は①正常者における加齢による耳下腺組織像の変化, 特に腺実質萎縮の程度, ②正常者における加齢による唾液分泌量の変化と口内乾燥感, ③口内乾燥症, 特に唾液腺萎縮症および薬剤による口内乾燥症症例における性別, 発症年齢の分布と耳下腺実質残存率, について検討する機会をえたのでその成績を報告し, 口内乾燥症の病因としての腺萎縮および加齢について考察したい.

II 対象および方法

1. 加齢による耳下腺組織の変化・特に耳下腺実質萎縮の程度について

対象は臨床的に唾液腺には明らかな異常を認めない被検者26名(40歳以下, 男性5名, 女性5名; 51歳以上, 男性9名, 女性6名)である. いずれも頭頸部腫瘍のために頸部の手術を必要としたものであり, 手術の際に耳下腺の一部を切除した. 被検者には照射療法, 化学療法の既往なく, また薬剤常用の病歴もない. 耳下腺組織はホルマリン固定・ヘマトキシレン・エオジン染色後に標本作製し, at random に選ばれた10視野を200倍拡大で写真撮影し, これを半切の大きさに拡大印画した. 次に ATAC 450 (日本光電) に接続した digitizer 9111A Graphic Tablet (Hewlett Packard) を用いて, それぞれの写真上で腺房が耳下腺組織内に占める面積の比率を計測し, これを腺実質残存率として加齢による変化を検討した.

表1 唾液分泌抑制の副作用を持つ薬剤

1. 向精神薬
2. 抗てんかん薬
3. 鎮けい剤
4. 抗うん剤
5. 抗ヒスタミン剤
6. 鎮咳去たん剤
7. 消化性潰瘍剤・制酸剤
8. 血圧降下剤・血管拡張剤
9. 不整脈用剤

2. 正常者における加齢による唾液分泌量の変化と口内乾燥症

対象は秋田県仙北郡角館町にある公立角館病院周辺の居住者であり, 戸籍名簿を用いて31~40歳, 41~50歳, 51~60歳, 61~70歳, 71~80歳, 各群それぞれ男女25名ずつ年齢を対応させて at random に選び検査協力を依頼して10分間の安静時総唾液分泌量を測定した. 測定は公立角館病院外来にて行い, 各被検者とも7日の間隔をおいて計3回, 2.00PM~3.00PMの間に測定し, その平均値を唾液分泌量とした. なお高齢者の多くは各種の薬剤を内服しているが表1に示す唾液分泌抑制をおこす可能性のある薬剤を検査時期に常用している者は除外した. 11~40歳(N=75)と51~80歳(N=75)の2群に大別して男女別に唾液分泌量を比較した. 推計学的有意差の検討には t 検定を用いた.

次に同じ角館町にある養老院入居中の65~85歳までの男性17名, 女性25名を対象として日を変えて3回, 2.00PM~3.00PMの間に安静時唾液分泌量および1/4 M酒石酸刺激時唾液分泌量測定を行った. 同時に, 問診にて口内乾燥感自覚の有無を確認し, 唾液分泌量との相関を検討した. なお表1に示す薬剤の常用者は除外してある. 安静時総唾液量は軽くうがいをさせた後に10分間の安静時唾液を0.1mlのスケールを持つ

図1 加齢による耳下腺実質残存率の変化
○：男性，●：女性

10mlのメスシリンダーの中に吐き出させて測定した。また刺激時総唾液分泌量は1/4M酒石酸 2mlを30秒かけて舌背全体に均等にふりかけた後、2分間口内にふくませ、この2分間をも含め、刺激開始後の10分間に分泌された唾液をメスシリンダー内に吐き出させてその量を測定した。

3. 口内乾燥症症例における性別および発症年齢の分布と耳下腺実質残存率との相関

1972年12月から1987年11月までの16年間に秋田大学医学部付属病院、耳鼻咽喉科外来を受診した口内乾燥症症例を疾患別に分類し、発症年齢とその性差について分析した。広義の口内乾燥症の診断基準はこれまで我々は安静時唾液分泌量 1ml/10分間、1/4M酒石酸刺激時唾液分泌量 5ml/10分間以下を唾液分泌量異常低値として、日をかえ6回測定し、5回以上の測定でいずれかに異常低値を認めた場合に口内乾燥症と診断してきたが、今回もこれに従った。

唾液腺萎縮症13症例(男性2例、女性11例)、薬剤による口内乾燥症14例(男性3例、女性11例)を対象として、昼食後2～4時間の一定の時間に1%キシロカイン局所麻酔下に耳下腺の一部を試験切除し、前述の

表2 加齢による安静時総唾液分泌量の変化

年 齢 (歳)	男 性 (ml/10分間)	女 性 (ml/10分間)
11～20	3.2±2.2	3.7±2.8
21～30	3.3±1.8	2.5±1.9
31～40	3.3±2.6	2.9±1.7
41～50	3.3±1.5	2.2±1.7
51～60	2.9±2.2	2.0±1.8
61～70	2.7±2.3	1.4±1.3
71～80	2.9±2.0	1.2±1.0

平均値±標準偏差を示す。
各群被検者数 25名

表3 加齢による安静時総唾液分泌量の変化と男女差

年 齢	唾液分泌量(ml/10分間)		有 意 差
	男 性	女 性	
11～40歳	3.3±2.5	3.0±2.1	N. S.
51～80歳	2.8±2.0	1.6±1.5	p<0.05
有 意 差	N. S.	p<0.05	

平均値±標準偏差を示す。
各群被検者数 75名

N.S.: 推計学的有意差なし

方法にて耳下腺実質残存率を計測して安静時総唾液分泌量との相関を検討した。また耳下腺組織の一部を電顕用資料として2.5%カコジレイト緩衝グルタルアルデハイド液で前固定し、1%カコジレイト緩衝オスミウム酸で後固定し、エポンに包埋した。超薄切片はLKB ウルトラトームで作製し、酢酸ウラニウムとクエン酸鉛で2重染色を行った。

III 成 績

1. 加齢による耳下腺組織像、特に耳下腺実質萎縮の程度の変化について

図1に加齢による耳下腺実質残存率の変化を示す。40歳以下(88.4±7.1%)、50歳以上(67.9±16.9%)の2群に大別して比較すると被検者間のバラツキは大きいものの50歳以上の被検査で耳下腺実質残存率は有意に減少している(P<0.05)。症例数が少ないために男女差については検定できない。

2. 正常者における加齢による唾液分泌量の変化と口内乾燥症

表4 高齢者における総唾液分泌量の分布と口内乾燥感

		安静時唾液分泌量			刺激時唾液分泌量			計 (名)
		1 ml 未満	1~2 ml	2 ml 以上	5 ml 未満	5~10 ml	10 ml 以上	
男性	唾液分泌量の分布	0 (0%)	4 (23.5%)	13 (76.5%)	1 (6.6%)	7 (39.9%)	9 (53.5%)	17
	口内乾燥感の分布	0	0	1	0	1	0	1
女性	唾液分泌量の分布	4 (16%)	9 (36%)	12 (48%)	5 (20%)	10 (40%)	10 (40%)	25
	口内乾燥感の分布	2	1	3	0	2	4	6

表5 口内乾燥症の症例構成

	男性	女性	計
唾液腺萎縮症	4	28	32
薬剤による口内乾燥症	8	22	30
降圧剤	4	14	18
向精神薬	1	7	8
自律神経薬	1	1	2
その他	2	0	2
原因不明	1	2	3
シェーグレン症候群	0	31	31

表2に安静時総唾液分泌量の性差および加齢による変化を示す。11~40歳 (N=75), 51~80歳 (N=75) の2群に大別して男女別の唾液分泌量を比較すると(表3), 男性では40歳以下と51歳以上で有意差を認めない。一方, 女性では40歳以下と比較して51歳以上の被検者で唾液分泌量は有意に減少している ($P < 0.05$)。また40歳以下では安静時総唾液分泌量に男女差を認めないが, 50歳以上の被検者では女性の唾液分泌量は有意 ($P < 0.05$) に減少している。65~85歳までの養老院入居中の高齢者を対象とした安静時総唾液分泌量および1/4M酒石酸刺激時総唾液分泌量と口内乾燥感自覚の有無との関係を表4に示す。安静時唾液分泌量1ml以下の被検査の50%は口内乾燥感を訴えているが, 同時に安静時唾液分泌量2ml以上の被検査の16%, 刺激時唾液分泌量10ml以上の被検査の21%も

図2 唾液腺萎縮症症例における発症年齢と性差

図3 唾液腺萎縮症症例における耳下腺の組織像 (H.E 染色, ×400), 67歳女性

口内乾燥感を自覚している。

3. 口内乾燥症症例における性別および発症年齢の分布と耳下腺実残存率

1) 広義の口内乾燥症症例の症例構成

過去16年間に口内乾燥症を主訴として秋田大学医学

図4 唾液腺萎縮症症例耳下腺における変性過程にある腺胞細胞の電顕像(×5200)
75歳女性, V: 空胞, 原形質内には多数のr-ERの拡張像を認める。

図5 唾液腺萎縮症症例耳下腺における変性過程にある腺胞細胞の電顕像(×4000)
75歳女性, 腺胞細胞は高度の空胞変性を示し, 筋上皮細胞内に脂肪滴(Lip)を認める。下: 脂肪細胞の一部

図6 唾液腺萎縮症症例耳下腺腺条部導管細胞にみられた lipofuscin granule の電顕像(×6000) 63歳男性
※ lipofuscin granule, N: 核, Lu: 管腔

図7 唾液腺萎縮症症例における耳下腺腺胞細胞の電顕像(×4000)
52歳女性, N: 核, gr: 分泌顆粒, ICC: 細胞間分泌細管

図8 唾液腺萎縮症症例における耳下腺实质残存率と年齢
○: 男性, ●: 女性

部附属病院耳鼻咽喉科を受診し, 唾液分泌量測定によって広義の口内乾燥症と診断された症例の症例構成を表5に示す。頭頸部癌に対する放射線療法後の口内乾燥症症例は除外してある。

唾液腺萎縮症とは局所の炎症所見なく, 唾液腺造影像で主管および末梢導管に異常を認めず, また免疫血清学的異常の存在を否定できたものである。耳下腺組

図9 唾液腺萎縮症症例における耳下腺実質残存率と安静時唾液分泌量
○：男性，●：女性

図10 薬剤による口内乾燥症の症例構成

組織の試験切除による組織学的検査では腺房数の減少と脂肪組織の増殖を認め、炎症細胞浸潤は全くないか、またはごく軽度に認めるのみである。

薬剤による口内乾燥症とは唾液分泌抑制をおこす薬剤の内服開始後に唾液分泌減少を自覚し、内服中止により症状消失をみた症例である。原因不明の口内乾燥症とは頻回の唾液分泌量測定にて明らかな唾液分泌減少を認めるが、光顕および電顕の検索を含めて組織学的には強い唾液分泌量の減少を説明できる腺房数の減少、腺房細胞変性、間質の炎症を認めず、薬剤の影響も否定できる症例である。神経系を介する中枢の影響も考えられるが自験例においては心療内科、神経精神

図11 薬剤による口内乾燥症症例における耳下腺実質残存率と年齢
○：男性，●：女性

図12 薬剤による口内乾燥症症例における耳下腺実質残存率と安静時唾液分泌量
○：男性，●：女性

図13 降圧剤長期内服症例における耳下腺腺房細胞の電顕像(×6600)
63歳女性, N:核, gr:分泌顆粒, Lu:腺腔, Lip:脂肪滴, M:大喰細胞

科における精査にもかかわらず原因を明らかにすることができなかった。狭義の口内乾燥症とは唾液腺萎縮症および原因不明の口内乾燥症を意味する。

2) 加齢と唾液腺萎縮症

図2に唾液腺萎縮症32症例における発症年齢の分布と性差を示す。女性に多く、男性症例は女性症例の1/7にすぎない。閉経期以降の女性にみられ、発症頻度は40歳代、50歳代、60歳代と加齢とともに急激に増加する。ピークは60歳代にみられ、70歳代、80歳代には減少する。これは構成人口の違い、すなわち当該年齢層の減少によるものと思われる。男性では加齢とともに症例数の増加をみることはなく、本症は確かに加齢と関係があるが、単純に加齢によるものではない。代表的な症例における耳下腺の光顕組織像を図3に示す。高度の腺房の消失と脂肪組織の補空性増殖を認める。残存する腺房細胞を電顕的に観察すると、一部の腺房および末梢導管上皮に変性過程にある細胞と大喰細胞の浸潤を認め(図4, 図5), さらに一部の腺房細胞および末梢導管上皮細胞内に脂肪滴または老化性色素であるlipofuscin granuleを認める(図6)。しかし大部分の腺房細胞においては分泌顆粒, rough ER, ゴルジ装置の発達良好であり(図7), これらの残存腺房は正常に機能していると思われる。

唾液腺萎縮症13症例における耳下腺実質残存率と年齢および耳下腺実質残存率と安静時総唾液分泌量との相関を図8, 9に示す。本症における耳下腺実質残存率は28%から59%(平均 $46.2 \pm 9.3\%$)に分布し、耳下腺実質残存率と安静時総唾液分泌量との相関は明らかでない。

3. 加齢と薬剤による口内乾燥症

発症年齢の分布と性差を図10に示す。本症も女性に多く、60歳代に発症年齢のピークをみる。耳下腺実質残存率の分布をみると、18%~70%(平均 $50.4 \pm 15.3\%$)の間に分布する(図11)。耳下腺実質残存率と安静時総唾液分泌量との間には全く相関を認めない(図12)。唾液腺萎縮症症例と比較して腺実質残存率のパラツキは大きい、高度の腺萎縮を伴う症例が少なからず含まれている。残存腺房細胞を電顕的に観察すると一部に変性過程にある細胞または細胞質内に脂肪滴を伴う細胞を認めるが(図13), 一般的には同じ程度の腺萎縮を示す唾液腺萎縮症例と比較して分泌顆粒形成, rough ER, ゴルジ装置の発達に明らかな差を認めない。

IV 考 察

1. 加齢による唾液腺および唾液分泌量の変化

加齢による唾液腺の形態学的特長は腺房数の減少と脂肪組織の補空性増殖を第一の特長とする。これは多くの研究者によって合意がえられているのに対して、加齢によって唾液分泌量がどのように変化するかについては研究者の間に見解の統一がない。Meyer¹¹⁾, Brun¹²⁾, Bertram⁹⁾, Mason ら¹³⁾は加齢とともに耳下腺唾液および総唾液分泌量は減少することを報告している。また Pedersen ら¹⁴⁾は18~39歳の青壮年と70~90歳の高齢者で顎下腺唾液分泌量を比較し、安静時唾液量は80%, 刺激時唾液量は60%高齢者で減少していると述べ、Gandara ら¹⁵⁾は口唇小唾液腺の唾液分泌量を59歳未満の被検者と59歳以上の被検者で比較して、高齢者では唾液分泌量は50%減少すると述べている。一方 Baum¹⁶⁾, Chauncey ら¹⁷⁾, Beck ら¹⁸⁾, Ben-Aryeh ら¹⁹⁾は加齢による耳下腺唾液分泌量、総唾液分泌量の減少を否定している。以上の研究者にみられる見解の相違は第一に唾液分泌刺激方法。特に刺激の強さおよび刺激持続時間の違い、第二に被検者の選択方法と年齢構成、特に高齢者の選択法の違い、すなわち健康な高齢者のみを対象とするのか、at random に選ばれた高齢者を対象とするのか、第三に被検者の性差を考慮に入れたか否か、によるものと思われる。唾液分泌量は精神的刺激をも含めた種々な刺激で容易に影響され、バラツキも大きいため1回の唾液分泌量測定の結果で判断することは困難であり、また一定数以上の被検者も必要となる。さらに、多くの高齢者は種々な疾患の既往を持ち、各種薬剤を内服しているが、

これらの高齢被検者をどのように扱うかが問題となる。歯牙が良好な状態にあり、義歯を必要としない健康な高齢者のみを対象とした報告もあるが、高齢者全体の唾液分泌能の変化を知るためには適当でない。我々は表1に示す唾液分泌抑制をおこすことが知られている薬剤を内服中の被検者は除外したが、合併疾患、歯牙の状態とは無関係に被検者を選択した。また検査は被検者が慣れ親んでいる地元の病院において、一定の時間に日を変えて3回行い、その平均値を安静時総唾液分泌量とした。今回の検査では女性においてのみ加齢による安静時唾液分泌量の減少を認め、男性では唾液分泌量に与える加齢の影響はみられなかった。

2. 唾液分泌量と口内乾燥感

養老院入居中の高齢者を対象として安静時総唾液分泌量、1/4M 酒石酸刺激時総唾液分泌量を測定し、口内乾燥感自覚の有無との相関を検討した。安静時唾液分泌量1ml/10分以下の被検者の50%は口内乾燥感を自覚したが、同時に安静時唾液分泌量2ml/10分以上の被検査の16%、刺激時唾液分泌量5ml/10分以上の被検査の30%、10ml/10分以上の被検者の21%も口内乾燥感を自覚している。唾液分泌量と口内乾燥感自覚との関係は必ずしも単純ではない。口内乾燥感という感覚のあいまいさ、慣れ、感覚閾値の個人差によるものと思われる。

3. 口内乾燥症（広義）の診断基準

唾液分泌量の正常下限値をどこに置くべきかの問題がある。安静時総唾液分泌量2ml/10分以下を異常とする考えもあるが²⁰⁾、表2に示す正常被検者における唾液分泌量の平均値とそのバラツキよりみると、1ml/10分が正常下限値として妥当であろうと考えられる。表4にみるように高齢者においては2ml/10分以上の安静時総唾液分泌量を示しながら、口内乾燥感を訴えるものが全体の25%にみられたが、2ml/10分を異常値とした場合にはあまりにも多くの正常者、特に女性が唾液分泌異常者に含まれることになる。また唾液分泌量は種々な要因で変化するために刺激時総唾液分泌量も同時に測定する必要がある。我々は1/4モル酒石酸(2ml)刺激時総唾液量5ml/10分以下を異常低値とし、日を変えて6回唾液分泌検査を行い、安静時総唾液量または刺激時総唾液量のいずれかに5回以上の異常値を認めた場合に唾液分泌減少と判定している。

4. 口内乾燥症における唾液分泌障害の原因について

口内乾燥症は発症および経過から卒中性、潜伏性に

分けられ、また病因から症候性、本態性に、または腺因性、唾液分泌反射弓性、精神性²⁰⁾²¹⁾に分類されている。我々は持続する唾液分泌障害と口内乾燥感を伴う症例をすべて広義の口内乾燥症に包括し、これを①腺因性(シェーグレン症候群、唾液腺萎縮症)、②病因不明、③薬剤性に分類している。口内乾燥症症例の大部分は病歴、唾影像、免疫血清学的検索、組織学的検索によって唾液分泌障害の本態を明らかにできるが、唾液腺の電顕組織学的検索を加えても長期に持続する唾液分泌障害と高度の口内乾燥感の病因を説明できない症例が自験例91例中に3例みられた。組織学的にみた耳下腺実質残存率は61.2~64%であり、軽度の腺萎縮を認めるが、これのみで強い分泌障害を説明することはできず、さらに心因および精神的因子の関与も否定されている。またほとんどの症例は潜伏性に発症するが、自験例の中にはカゼ症候群を契機として急激に発症し、以来、唾液分泌障害、口内乾燥感が持続している女性症例が1例ある。しかしこの症例の耳下腺実質残存率は21%と著明に低く、炎症性細胞浸潤はごく軽度であり、組織学的には唾液腺萎縮症と診断できる。無症状に経過してはいたが、もともと唾液分泌障害は持病しており、軽度の炎症の合併で分泌障害が急激に進行した可能性がある。

唾液腺萎縮症の発症頻度は女性においては加齢とともに増加し、本症の発症は確かに加齢と関係する。しかし男性では加齢とともに症例数の増加をみることはなく、単純に加齢によるものではない。加齢による唾液分泌量の減少が女性においてのみ推計学的に有意であることとも一致し、女性ホルモンを中心とした内分泌系の影響が考えられる。これらが加齢による唾液腺の変化にどのような機序を介して影響を与えるのかは不明であり、今後の課題である。本症では組織学的に腺房数の高度の減少と脂肪組織の増殖を認めるが、慢性耳下腺炎、シェーグレン症候群における耳下腺組織像とは異なって残存腺房細胞に高度の変性像を認めることはない。原形質内に脂肪滴、lipofuscin granuleを伴った細胞を認めることはあるが大部分の残存細胞は正常に機能しているものと思われる。本症における口内乾燥症は特に夜間に強い。唾液分泌能にはかなりの予備力があり、安静時唾液とは言え、種々な分泌刺激が加わる日中には安静時唾液量はある程度保たれるが、分泌刺激がほとんどなくなる夜間の睡眠中に唾液量が高度に減少するためであろう。

薬剤による口内乾燥症も女性に多く、60歳代にピー

クをみる。これは薬剤内服を必要とする基礎疾患が加齢とともに増加するだけでなく、加齢とともに腺実質は萎縮し、腺分泌の予備能が低下するためと思われる。女性に多い理由は明らかでないが、自験例における耳下腺実質残存率の分布をみると、本症にもかなり高度の腺萎縮を伴う症例が少なからず含まれている。口内乾燥症を自覚するまでには到らないが、もともと背景に唾液腺萎縮があり、薬剤による軽度または中等度の分泌障害が加わって乾燥症状が明らかとなった症例も多いと思われる。唾液腺が既に萎縮しつつある高齢者において、長期の薬剤内服による唾液分泌抑制の持続が腺房細胞の変性をさらに助長させることがないか否かを今後検討する必要がある。

V. ま と め

1. 加齢とともに唾液腺では明らかな腺房数の減少と脂肪組織の補空性増殖がおこる。また加齢とともに唾液分泌量は減少するが、女性においてのみ推計学的有意差を認める。

2. 唾液腺萎縮症には明らかな性差があり、閉経期以降の女性に発症し加齢とともに発症頻度は増加する。男性においては加齢に応じた症例数の増加を認めることはない。本症の病因は加齢と明らかに関連するが加齢のみでは説明できない。女性ホルモンを中心とする内分泌系の影響が考えられるが今後の課題である。

3. 唾液腺萎縮症における耳下腺実質残存率は28～59% (平均 $46.2 \pm 9.3\%$) に分布する。腺房および末梢導管上皮には変性過程にある細胞をまれに認め、また一部の腺胞細胞、末梢導管上皮細胞内に脂肪滴、lipofuscin granule を認めることがある。しかし大部分の細胞は電顕組織学的に正常の形態を示し、腺房数は減少しているものの残存腺房の大部分は正常に機能しているものと思われる。

4. 薬剤による口内乾燥症も女性に多く、60歳代にピークを示す。薬剤内服を必要とする基礎疾患が加齢とともに増加するためではあるが、本症における耳下腺実質残存率は18～70% (平均 $50.4 \pm 15.3\%$) に分布し、バラツキは大きいものの高度の腺萎縮を示す症例も少なくない。口内乾燥を自覚するには到らないが、背景には唾液腺萎縮があり、薬剤による分泌抑制が発症のひきがねとなった者も多いと思われる。

文 献

- 1) Andrew W: A comparison of age changes in salivary glands of man and of the rat. *J Gerontol* 7: 178-190, 1952.
- 2) Waterhouse JP, Chisholm DM, Winter RB et al: Replacement of functional parenchymal cells by fat and connective tissue in human submandibular salivary glands: An age-related change. *J Oral Pathol* 2: 16-27, 1973.
- 3) Scott J: Quantitative age changes in the histological structure of human submandibular salivary glands. *Arch Oral Biol* 22: 221-227, 1977.
- 4) Scott J: Degenerative changes in the histology of the human submandibular salivary gland occurring with age. *J Biol Buccale* 5: 331-319, 1977.
- 5) Scott J: Qualitative and quantitative observations on the histology of the human labial salivary glands obtained at post mortem. *J Biol Buccale* 8: 182-200, 1980.
- 6) Drummond JR and Chisholm DM: A qualitative study of the aging human labial salivary glands. *Arch Oral Biol* 29: 151-155, 1984.
- 7) Stina S: Age-related changes in structure of labial minor salivary glands. *Age and Ageing* 13: 159-165, 1984.
- 8) Bertram U: Xerostomia. *Acta Odontol Scand* 25 Suppl: 49, 1967.
- 9) 小守 昭: 唾液腺における加齢と病変. 歯界展望59: 751-755, 1982.
- 10) 武田泰典: ヒト小唾腺の加齢にともなう組織学的変化. 医学と生物学111: 23-26, 1985.
- 11) Meyer J and Necheles H: Studies in old age. IV. The clinical significance of salivary, gastric and pancreatic secretion in the aged. *J Am Med Assoc* 115: 2050-2053, 1940.
- 12) Brun R and Domine E: Etude sur la transpiration. *Acta Dermatovenereo* 38: 91-103, 1958.
- 13) Mason DK and Chisholm DM: Salivary glands in health and disease. WB Saunders CO, London p. 229, 1975.
- 14) Pedersen W, Schubert M, Izutsu KT et al: Age-dependent decreases in human submandibular gland flow rates as measured under resting and poststimulation conditions. *J Dent Res* 64: 822-826, 1985.
- 15) Gandara BK, Izutsu KT, Truelove EL et al: Age-related salivary flow rate changes in controls and patients with oral lichen planus. *J Dent Res* 64: 1149-1152, 1985.
- 1) Andrew W: A comparison of age changes in sali-

- 16) Baum BJ: Evaluation of stimulated parotid saliva flow rate in different age groups. J Dent Res 60: 1292-1296, 1985.
- 17) Chauncey HH, Borkan GA, Wayler AH et al: Parotid fluid composition in healthy aging males. Adv Physiol Sci 28: 323-328, 1981.
- 18) Becks H and Wainwright WW: Human saliva. XIII. Rate of flow of resting saliva of healthy individuals. J Dent Res 22: 391-396, 1943.
- 19) Ben-Aryeh H, Shalev A, Szargel R et al: The salivary flow rate and composition of whole and parotid resting and stimulated saliva in young and old healthy subjects. Biochem Med Metab Biol 36: 260-265, 1986.
- 20) 奥田 稔: 唾液腺機能検査法とその臨床. 耳喉科32: 913-925, 1960.
- 21) 北村 武, 奥田 稔, 中野清幸, 金子敏郎: 唾液腺疾患のいろいろ(その5), 口内乾燥症——その分類について. 耳喉科31: 157-161, 1959.
-
- (原稿受付 昭和63. 1.25日)
- 別刷請求先 〒280 千葉市亥鼻1-8-1
千葉大学医学部耳鼻咽喉科学教室 今野昭義