エストロゲンによる唾液分泌能の変化

老木 浩之¹⁾・山本 悦生²⁾・大村 正樹³⁾・水上千佳司⁴⁾
小形 哲也²⁾・宗田 由紀³⁾・田辺 牧人⁵⁾・村田 清高¹⁾

Effect of Estrogen Replacement Therapy on Salivary Flow Dysfunction

Hiroyuki Oiki and Kiyotaka Murata
(Kinki University)

Etsuo Yamamoto and Tetsuya Ogata
(Kobe City General Hospital)

Masaki Ohmura and Yuki Muneta
(Nishi-Kobe Medical Center)

Chikashi Mizukami
(Okazaki City)

Makito Tanabe
(Kyoto University)

Changes in salivary flow rate were evaluated after administration of oral estrogen medication to 4 female patients with menopausal syndrome accompanied by various oral symptoms. Four patients showed symptoms including glossodynia (3 cases) and problems with taste (1 case). All patients were diagnosed with menopausal syndrome by a gynecologist and were administered oral estrogen medication. Salivary flow rate was evaluated by analysis of the time-activity curve of ^{99m}Tc-pertechnetate scintigraphy. Before treatment, 2 patients showed salivary flow hypofunction while the other 2 patients showed normal function. Complaints of each patient were resolved completely a few months after medication was prescribed. The uptake and secretion rates of the parotid glands in all patients increased after medication, but that of the submandibular gland did not change with medication. Thus, there appears to be a difference in the effect of estrogen on salivary flow rates between the parotid and submandibular gland. The results suggested that estrogen replacement therapy could be effective for salivary gland hypofunction.

Key words : estrogen replacement therapy, salivary flow rate, glossodynia

1) 近畿大学医学部耳鼻咽喉科学教室

2) 神戸市立中央市民病院耳鼻咽喉科

3) 西神戸医療センター耳鼻咽喉科

4) 岡崎市

5) 京都大学大学院医学研究科感覚運動系病態学講座聴覚・言語病態学領域

はじめに

舌痛や口内炎など口腔内の諸症状を訴える患者で、高率に唾液分泌能の低下がみられることはすでに報告した¹⁾。今回、我々は、口腔内の諸症状で当科を受診の後、更年期障害との診断でエストロゲン製剤の投与を受け、口腔内症状が著明に改善した症例を経験したので、その唾液分泌能を中心に報告する。

対象と方法

対象は、口腔内の諸症状が数カ月以上持続し、口腔内に顕著な病的所見を認めない閉経後の症例である。症例は表1に示す簡略更年期指数の問診表²⁾を念頭に置いた簡単な問診で、「のぼせやすい」や「汗をかきやすい」など更年期障害が疑われた症例で、産婦人科受診に同意し、当科から診療依頼した4例である。4例は、いずれも産婦人科受診で更年期障害の診断を受け、エストロゲン製剤の内服治療を開始された。当科では、口腔内症状の経過観察とテクネシウム、^{99m}Tc-pertechnetate

(^{99m}TcO₄⁻)を用いたシンチグラフィ検査(以下、Tcシンチと略す)による唾液分泌能の評価を行った。Tcシンチでは、耳下腺、顎下腺の左右4腺を関心領域として、集積カウント数の時間経過を動態曲線として描出し、安静時の機能、唾液分泌刺激時の機能に分けて評価した。安静時にはピーク時のカウント数を投与総カウント数で除して摂取率を求め、刺激時には刺激後の最低値のカウント数をピーク時から減じてから投与総カウント数で除し、分泌率として数値化した。検査方法の詳細は別に報告する³⁾。

結 果

症例の詳細を表2に示す。年齢は51～54歳で、閉経後4カ月から2年を経過していた。主訴は、3例が舌のビリビリした痛み、1例が口の中が苦い、であった。治療前後の摂取率と分泌率を表3に示す。正常値は、十分に満足できるものではないが、すでに報告したとおり、唾液腺腫瘍症例の正常唾液腺から1標準偏差以内として算

表1 簡略更年期指数²⁾

症 状	症状の程度 (点数)			
	強	中	弱	無
1. 顔がほてる	10	6	3	0
2. 汗をかきやすい	10	6	3	0
3. 腰や手足が冷えやすい	14	9	5	0
4. 息切れ、動悸がする	12	8	4	0
5. 寝つきが悪い、または眠りが浅い	14	9	5	0
6. 怒りやすく、すぐいらいらする	12	8	4	0
7. くよくよしたり、憂鬱になることがある	7	5	3	0
8. 頭痛、めまい、吐き気がよくある	7	5	3	0
9. 疲れやすい	7	4	2	0
10. 肩こり、腰痛、手足の痛みがある	7	5	3	0

0～ 25点 問題なし
 26～ 50点 食事、運動に気をつけ、無理しないように
 51～ 65点 更年期-閉経外来で生活指導カウンセリング、薬物療法を受けたほうがよい
 66～ 80点 長期(半年以上)の治療が必要
 81～100点 各科の精密検査を受け、更年期障害のみである場合は、更年期-閉経外来で長期の治療が必要

表2 対象症例

症例	年齢	主訴	口内乾燥感	閉経後(月)	病悩期間(月)
1	54	舌痛	有	4	4
2	53	口内の苦み	無	24	5
3	53	舌痛	有	12	2
4	51	舌痛	無	19	3

表3 治療前後の唾液分泌能

症例	治療	期間 (月)	摂取率				分泌率			
			耳下腺		顎下腺		耳下腺		顎下腺	
			右	左	右	左	右	左	右	左
1	前	4	0.27	0.53	0.13	0.18	0.19	0.38	0.04	0.05
	後		0.45	0.65	0.11	0.16	0.30	0.45	0.03	0.05
2	前	4	0.24	0.33	0.39	0.28	0.04	0.22	0.18	0.15
	後		0.31	0.26	0.32	0.30	0.17	0.15	0.15	0.07
3	前	2	0.32	0.62	0.39	0.52	0.19	0.39	0.16	0.26
	後		0.38	0.63	0.33	0.42	0.26	0.40	0.15	0.18
4	前		0.44	0.52	0.50	0.57	0.33	0.30	0.30	0.35
正常値			≥0.28		≥0.30		≥0.14		≥0.13	

定したものをを用いたり。以下、各症例毎の唾液分泌能と治療経過を示す。

(症例1)

54歳，主訴は舌尖部のピリピリした痛みで，本症例では閉経期と口腔内症状の自覚時期とが一致していた。治療前，顎下腺機能が摂取率，分泌率とも低下し，右耳下腺摂取率も低下していた。参考として動態曲線を図1に示す。エストロゲンの投与後は約4週間で症状が消失し，4ヵ月後の再検査では右耳下腺機能が摂取率，分泌率とも改善された(表2)。治療前から正常範囲内であった左耳下腺機能も亢進した。顎下腺機能の変化はほとんど認められなかった。

(症例2)

53歳，口内の苦みが主訴である。右耳下腺の摂取率，分泌率，左顎下腺の摂取率低下が認められた。治療は当初，結合型エストロゲン2.5mgの投与を受けていたが，改善傾向がないため2ヵ月後に5mgに増量された。さらに，その2ヵ月後から徐々に自覚症状が改善しはじめた。その頃の動態曲線を図2に示す。右耳下腺は摂取率，分泌率とも改善しているが，それ以外の腺では概ね，わずかだが，むしろ低下する傾向にあった。なお，治療開始後6ヵ月で自覚症状は完全に消失した。

(症例3)

53歳，舌痛を主訴として来院した。治療前，摂取率，分泌率は全て正常範囲内にあったが，耳下腺ではエストロゲンの投与により亢進し，顎下腺では低下する傾向が認められた(図3)。本症例は治療後1ヵ月で自覚症状が消失した。

(症例4)

51歳で，同じく舌痛が主訴であった。治療前には症例3と同様，摂取率，分泌率は全て正常範囲内にあった。本症例は，エストロゲン治療6週間で症状は消失したが，その後は来院せず，Tcシンチの再検はできなかった。

今回のエストロゲン投与による摂取率の変化を図4にまとめた。耳下腺，顎下腺とも1側を除いて，耳下腺では分泌が増加し，顎下腺では逆に低下した。

図1 症例1のTcシンチ動態曲線

図 2 症例 2 の Tc シンチ動態曲線

図 3 症例 3 の Tc シンチ動態曲線

考 察

唾液分泌と女性ホルモンとの関連性は古くから指摘され、月経周期、妊娠による唾液分泌量の変動^{4)~6)}が知られており、さらに女性の唾液分泌能の年齢変化の検討からも唾液分泌に対する女性ホルモンの関与が示唆されている^{1)7)~9)}。

また、基礎的検討においても、ヒトやラットで唾液腺内にエストロゲン・リセプターなどの性ホルモン受容体が存在し¹⁰⁾¹¹⁾、マウスでは顎下腺内にアンドロゲン・リ

セプターが認められており¹²⁾、唾液腺が各種性ホルモンの標的臓器であることは間違いない。今回の結果は、エストロゲンが耳下腺の唾液分泌を亢進し、顎下腺の唾液分泌には影響しないという作用を持つ可能性を示唆したものと考えられる。このことは、ヒト唾液腺で男性よりも女性にエストロゲン・リセプターが多く、また男性症例だけだが、顎下腺よりも耳下腺に多く分布しているらしいという過去の基礎的報告¹³⁾と関連のある結果といえるかもしれない。また、ヒトとは逆に、ラットではエ

図4 エストロゲンによる摂取率の変化

ストロゲン・リセプターの分布密度は耳下腺よりも顎下腺で有意に高いこと¹⁰⁾が示されており、種差なども検討する必要があるが、いずれにしても耳下腺、顎下腺でその分布密度が異なる点が興味深い事実といえる。また臨床的にも最近の我々の研究⁹⁾で、加齢により耳下腺機能が低下し、顎下腺機能の変化が認められない傾向にあったという事実にも、今回の結果は適合しているものと考えられる。しかし、実際、性ホルモンが唾液腺上のリセプターに結合したときの働きについて報告しているものは少なく、わずかにアンドロゲンの投与でマウス顎下腺顆粒導管細胞の増殖が報告されている¹⁴⁾が、詳細はいまだ不明である。

今回の結果では、エストロゲンの投与により、耳下腺分泌機能が改善もしくは亢進し、それとは逆に顎下腺機能はわずかに低下する傾向が認められた。しかしながら、前述のように、唾液腺にはエストロゲン・リセプターが存在することは知られているものの、エストロゲンが唾液腺に直接作用したかどうかは不明である。また、耳下腺機能が亢進したことによって口腔内症状が改善したと結論づけるのは早計である。つまり、今回の対象症例の主訴は4例中3例が舌痛であり、舌痛症の本態がいまだ確立されていないため、耳下腺唾液分泌亢進のために症状が消失したかどうかは不明である。舌痛症の原因としては、心因、鉄欠乏性貧血、カンジダ症¹⁵⁾、亜鉛欠乏¹⁶⁾などが列挙される一方、我々の過去の検討では舌痛を訴えた9例中7例に唾液分泌低下が認められ、唾液分泌低下が舌痛症の有力な原因の1つとなっている可能性があることを指摘した¹⁾。したがって、今回の結果も舌痛症

の原因が唾液分泌低下にあることを示唆した結果である可能性は十分に考えられる。今後は対象症例の増加を待って、種々の問題点について検討したい。

口内乾燥症の治療薬としては、ビスルボン®(塩酸ブロムヘキシン)、セファランチン®, パロチン®, 人工唾液(サリベート®)¹⁷⁾、チスタニン®(L-システイン)¹⁸⁾、白虎加人参湯¹⁹⁾、麦門冬湯²⁰⁾²¹⁾、フェルビテン®(Anethol Trithion, FEM-102)²²⁾などが報告されているが、以上の薬剤は我々の経験でも必ずしも満足な効果が得られているとはいえない。さて、今回検討したエストロゲンの内服治療は、唾液分泌そのものを改善させる可能性があり、今後、口内乾燥症の治療として新たに考慮する価値があるものと考えられる。しかし、近年、更年期障害の治療法として、産婦人科領域でも世界的に普及しつつある、エストロゲンなどの少量長期内服療法(ホルモン補充療法; HRT (hormone replacement therapy))は、誤った投与法で乳癌、子宮癌の発生率を上昇させることが知られており²⁾²³⁾、耳鼻科医による安易な投与は危険であり、産婦人科医による診断と治療が不可欠であるものと思われる。

まとめ

1. 口腔内症状のある、閉経後の4例でエストロゲン治療前後の唾液分泌能を測定した。
2. 自覚症状は4例とも消失し、唾液腺機能検査では、耳下腺機能が亢進、顎下腺機能がやや低下する傾向が認められた。
3. 口内乾燥症の治療として、エストロゲンが有効な

可能性が示唆された。

本論文の要旨は、第56回耳鼻咽喉科臨床学会(平成6年7月16~17日、鹿児島)において口演した。

参考文献

- 1) 老木浩之, 山本悦生, 大村正樹, 他: 口腔内諸症状と唾液分泌能. 口咽科 **6**: 151~157, 1994.
- 2) 小山嵩夫: 更年期-閉経外来 —更年期から老年期の婦人の健康管理について—. 日本医師会雑誌 **109**: 259~264, 1993.
- 3) 老木浩之, 山本悦生, 大村正樹, 他: Tc シンチによる唾液分泌機能検査の検討. 耳鼻臨床 **88**: 1319~1328, 1995.
- 4) Kullander L and Sonesson B: Studies on saliva in menstruating, pregnant and post-menopausal women. Acta Endocrinologica **48**: 329~336, 1965.
- 5) Hugoson A: Salivary secretion in pregnancy; a longitudinal study of flow rate, total protein, sodium, potassium and calcium concentration in parotid saliva from pregnant women. Acta Odontol Scand **30**: 49~66, 1972.
- 6) Wardrop RW, Hailes J, Burger H, et al: Oral discomfort at menopause. Oral Surg Oral Med Oral Pathol **67**: 535~540, 1989.
- 7) 今野昭義, 伊藤永子, 岡本美孝: 加齢による唾液腺の変化と口内乾燥症. 日耳鼻 **91**: 1837~1846, 1988.
- 8) 池田 稔, 濱田敬永, 田中正美, 他: 口腔の異常. 耳喉頭頸 **63**: 209~216, 1991.
- 9) 老木浩之, 山本悦生, 村田清高: 加齢による唾液分泌能の変化. 口咽科 **7**: 139~144, 1995.
- 10) Campbell PS, Ben-Aryeh H and Swanson KA: Differential distribution of an estrogen receptor in the submandibular and parotid salivary glands of female rats. Endocr Res **16**: 333~345, 1990.
- 11) 限上秀伯, 中島成人: 耳鼻咽喉科疾患と性ホルモン. 耳鼻臨床 **85**: 1183~1194, 1992.
- 12) 竹村秀一, 樽井まゆみ, 小麓真理, 他: ラット顎下腺中の Androgen Receptor に関する研究. 神奈川歯学 **17**: 525~535, 1983.
- 13) Dimery IW, Jones LA, Verjan RP, et al: Estrogen receptors in normal salivary gland and salivary carcinoma. Arch Otolaryngol Head Neck Surg **113**: 1082~1085, 1987.
- 14) 伊東真人: マウス顎下腺におけるホルモン反応性細胞増殖の検索. 日耳鼻 **90**: 590~597, 1987.
- 15) 大島 仁, 市原三千子, 岡崎則子, 他: 舌疼痛および味覚障害を訴えた患者に対する臨床的, 生理学的検討. 心身歯 **5**: 48~56, 1990.
- 16) 田中正美, 富田 寛: 舌痛症. 日本耳鼻咽喉科学会専門医通信 **41**: 16~17, 1994.
- 17) 佐藤雅志, 賀来 亨: 口内乾燥症の診断と治療. JOHNS **5**: 971~980, 1989.
- 18) 又賀 泉, 土持 眞, 土川幸三, 他: 高齢者における口腔乾燥症の検討(その1). 老年歯学 **3**: 56~67, 1989.
- 19) 山内康平, 三木知博: 高齢者の乾燥症状に対する白虎加人参湯の治療効果. 和漢医薬学会誌 **6**: 274~275, 1989.
- 20) 山田 隆, 後藤 眞: ツムラ麦門冬湯の乾燥症候群に対する長期投与成績. 漢方医学 **13**: 183~187, 1989.
- 21) 山際幹和: 口渇, 口乾に対する漢方製剤の効果. 口咽科 **2**: 61~65, 1990.
- 22) 鵜飼洋司郎, 竹下恵子, 樋口智子, 他: Anethole Trithione の唾液分泌促進作用について. 薬理と治療 **18**: 1051~1055, 1990.
- 23) 小山嵩夫: ホルモン補充療法. ドクターサロン **38**: 463~469, 1994.

(原稿受付: 平成7年5月25日)

(原稿採択: 平成7年7月12日)

(別刷請求先: 老木浩之)

〒589 大阪狭山市大野東377-2

近畿大学医学部耳鼻咽喉科学教室)