口腔乾燥症に対する代謝性ホルモン剤（メサルモン-F錠） の臨床効果の検討

坂元晴彦・今井 裕・横倉幸弘・細谷玲子
永島知明・豊橋真成・鈴木克昌・朝倉昭人

Evaluation of clinical effect of metabolic hormone preparation (Metharmon-F) on xerostomia

Haruhiko SAKAMOTO・Yutaka IMAI・Yukihiro YOKOKURA
Reiko HOSOYA・Tomoaki NAGASHIMA・Masanari TOYOHASHI
Yoshimasa SUZUKI・Akihito ASAKURA

Abstract: Thirty female patients having xerostomia were each given one tablet of Metharmon-F, a metabolic hormone agent, per administration on a thrice daily basis for 8 consecutive weeks. We evaluated the clinical effects of Metharmon-F treatment and the following results were obtained:

1) Subjective symptoms were improved as follows: feeling of oral dryness was relieved in 30.0% of all the patients; saliva viscid in 35.7%; intraoral pain (other than tongue) in 50.0%; dietary disorder in 37.0%; speech disorder in 50.0%; sleep disorder in 50.0%; taste abnormality in 41.7%; tongue pain in 53.3%; and strange sensation in the pharynx in 60.0%. As for objective symptoms, lingual conditions were effectively improved in 47.6% of all the patients.

2) Overall improvement was observed as follows: 3.3% of the total patients remarkably improved; 36.7% moderately improved; 50.0% slightly improved; and 10.0% remained unchanged. No deterioration was observed. In patients who had already been receiving artificial saliva, salivary gland hormone, or vitamins, the concomitant administration of Metharmon-F resulted in a higher improvement rate.

3) The effect of treatment is considered to appear approximately two weeks after the start of administration. Six-week consecutive administration may be required. In the Cornell Medical Index, a more favorable effect was obtained in patients with slight symptoms for items M to R.

4) Adverse effects, i.e. symptoms of slight hyperaesthesia of limbs, were observed in only one case. However, no abnormal clinical findings were noted in other patients. Therefore, it was concluded that Metharmon-F is essentially safe in clinical application.

Based on the results described above, Metharmon-F tablets were determined to be highly useful in treating xerostomia.

Key words: xerostomia (口腔乾燥症), Metharmon-F (メサルモン-F), sex hormone (性ホルモン)

緒 言

口腔乾燥症は、唾液分泌の低下や口腔粘膜自体の変化によって口腔内が乾燥した状態をさす症状名であり、その原因として唾液腺組織の老化に伴う萎縮や神経的要因、全身的要因などが考えられている。

女性は、閉経期前後を境として卵巣機能が急激に低下し、性ホルモン分泌量の低下とともに種々の代謝障害や内分泌腺、皮膚、粘膜組織の萎縮が進行する。また、心因的要因も加わり多様な精神症状、自律神経症状が発現する。口腔乾燥感を訴える症例のうち更年期前後の婦人の占める割合は高く、これら更年期障害と無関係ではないと考えられる。

メサルモン-F錠（以下 MHF と略す）は、性ホルモンの前駆物質や代謝過程にある中間代謝物質を主成分とする薬剤で、生体のホルモン環境に対し調整的に作用するとされている。本剤は更年期障害および卵巣摘出後の不定愁訴に優れた臨床効果^{1,2)} が認められているほかに、機能性不妊症³⁾、卵巣機能不全⁴⁾、尋常性痤瘡⁵⁾、老人性掻痒症⁶⁾、高脂血症⁷⁾ や閉経後骨粗鬆症⁸⁾ などに有効であるとの報告がある。しかし、本剤の口腔乾燥症に対する検討についての報告はない。

今回、われわれは MHF を口腔乾燥症の女性患者に使用し、その臨床効果を検討したので報告する。

試 験 方 法

1. 対象症例

獨協医科大学口腔外科において口腔乾燥症（Sjögren 症候群を含む）と診断された女性患者のうち、次の条件を満たす30例とした（表 1-1, 1-2）。

1. 炎症、腫瘍、放射線治療により口腔内に変性を生じていないもの。
2. コントロール不良の糖尿病、尿崩症、大出血、鉄欠乏性貧血、甲状腺機能亢進症、全身の脱水症状をきたすと考えられる疾患を合併していないもの。
3. 重篤な精神的疾患を有しないもの。
4. すでに口腔乾燥症に対する治療を施行している症例の場合は、2週間以上経過しているもの。

2. 投与方法

試験薬剤の MHF は、1錠中に次の有効成分を含有する内服薬である。プレグネロン 1.0 mg、アンドロステンジオン 1.0 mg、アンドロステジオール 0.5 mg、テストステロン 0.1 mg、エストロン 5 μ g、乾燥甲状腺 7.5 mg、投与方法は原則として1回1錠、1日3回、8週間連日経口投与とした。

3. 併用療法

原則として新患の場合は、MHF 単独投与とし、すで

に人工唾液、対症療法などを過去2週間以上使用した症例は、使用量、使用方法を変更せずにそのまま併用した。

利尿剤、降圧剤など口渇をきたす可能性のある薬剤を使用中の場合はその使用状況をケースカードに記入し、評価の際に考慮した。

4. 評価項目、時期および評価基準

1) 自覚症状

自覚症状は、各項目ごとに基準に基づき試験薬剤投与開始前および投与2, 4, 6, 8週後に観察・評価した（表2）。

2) 他覚症状

口腔粘膜症状および舌症状の各所見を、MHF 投与前および投与8週後の各時点で観察した。

3) 自・他覚症状の改善度

各自・他覚症状について、MHF 投与8週後に症状の改善度を次の5段階で評価した。

- 1: 著明改善
- 2: 改善
- 3: やや改善
- 4: 不変
- 5: 悪化

また、各症状の判定基準の各カテゴリーをそれぞれ1→1点、2→2点、3→3点、4→4点とし、MHF 投与開始前と各観察日における点数の差を算出し改善度点数とした。なお、各症状ごとに MHF 投与期間を通じて症状の認められなかった症例は除外して算出した。

5. 心理テスト

MHF 投与開始前に Cornell Medical Index（以下 CMI と略す）の深町法と阿部法について実施した。

6. 臨床検査

MHF 投与前と投与後に、実施可能な症例について下記の臨床検査を行った。

血液検査：RBC, WBC, Hb, Fe, ホルモン値（T, E₁, E₂, cortisol, T₃, T₄）, Na, Ca, 糖, GOT, GPT, ALP, 尿酸

尿検査：比重, 糖, たん白

7. 副作用

薬剤投与中に発現した随伴症状については、症状名、程度、発現時期、処置および経過、投与薬剤との因果関係を調査した。

8. 総合評価

1) 全般改善度（患者、医師判定）

患者本人の問診および担当医の印象により MHF 投与開始前と比較して試験終了時に全般改善度を次の5段階で評価した。

- 1: 著明改善
- 2: 改善
- 3: やや改善

表 1-2 症例一覧表

症例 No.	性別・年齢	MIF 治療前 投与薬剤		MHF 治療前 投与薬剤		M H F 投与後の自覚症状の推移										他 覚 所 見 の 推 移		全般的改善度		
		薬剤名	1日量	期間	薬剤名	1日量	期間	口乾乾燥感	口乾の程度	唾液分泌	咀嚼障害	会話障害	睡眠障害	味覚異常	舌の痛み	咽下咽頭違和感	投与開始8週後 改善度	舌 症 状	患者判定	医師判定
16	F	パロチン	60mg 15ヵ月	同左	2ヵ月	2	2	2	2	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	有用と 思われる
68	F	パロチン	60mg 7ヵ月	同左	2ヵ月	2	2	2	2	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	有用と 思われる
17	F	パロチン	60mg 13ヵ月	同左	2ヵ月	2	2	2	2	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	有用と 思われる
62	F	パロチン	60mg 6ヵ月	同左	2ヵ月	2	2	2	2	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	有用と 思われる
18	F	パロチン	300mg 6ヵ月	同左	2ヵ月	2	2	2	2	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	有用と 思われる
49	F	パロチン	60mg 25ヵ月	同左	2ヵ月	2	2	2	2	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	有用と 思われる
19	F	パロチン	60mg 25ヵ月	同左	2ヵ月	2	2	2	2	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	有用と 思われる
30	F	パロチン	60mg 25ヵ月	同左	2ヵ月	2	2	2	2	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	有用と 思われる
63	F	パロチン	60mg 25ヵ月	同左	2ヵ月	2	2	2	2	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	有用と 思われる
21	F	パロチン	300mg 25ヵ月	同左	2ヵ月	2	2	2	2	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	有用と 思われる
66	F	パロチン	300mg 25ヵ月	同左	2ヵ月	2	2	2	2	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	有用と 思われる
22	F	パロチン	60mg 25ヵ月	同左	2ヵ月	2	2	2	2	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	有用と 思われる
71	F	パロチン	60mg 25ヵ月	同左	2ヵ月	2	2	2	2	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	有用と 思われる
23	F	パロチン	60mg 25ヵ月	同左	2ヵ月	2	2	2	2	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	有用と 思われる
34	F	パロチン	60mg 25ヵ月	同左	2ヵ月	2	2	2	2	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	有用と 思われる
62	F	パロチン	60mg 25ヵ月	同左	2ヵ月	2	2	2	2	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	有用と 思われる
24	F	パロチン	60mg 25ヵ月	同左	2ヵ月	2	2	2	2	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	有用と 思われる
25	F	パロチン	60mg 25ヵ月	同左	2ヵ月	2	2	2	2	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	有用と 思われる
72	F	パロチン	60mg 25ヵ月	同左	2ヵ月	2	2	2	2	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	有用と 思われる
26	F	パロチン	60mg 25ヵ月	同左	2ヵ月	2	2	2	2	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	有用と 思われる
63	F	パロチン	60mg 25ヵ月	同左	2ヵ月	2	2	2	2	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	有用と 思われる
27	F	パロチン	60mg 25ヵ月	同左	2ヵ月	2	2	2	2	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	有用と 思われる
49	F	パロチン	60mg 25ヵ月	同左	2ヵ月	2	2	2	2	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	有用と 思われる
28	F	パロチン	60mg 25ヵ月	同左	2ヵ月	2	2	2	2	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	有用と 思われる
47	F	パロチン	60mg 25ヵ月	同左	2ヵ月	2	2	2	2	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	有用と 思われる
29	F	パロチン	60mg 25ヵ月	同左	2ヵ月	2	2	2	2	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	有用と 思われる
85	F	パロチン	60mg 25ヵ月	同左	2ヵ月	2	2	2	2	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	有用と 思われる
30	F	パロチン	60mg 25ヵ月	同左	2ヵ月	2	2	2	2	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	有用と 思われる
67	F	パロチン	60mg 25ヵ月	同左	2ヵ月	2	2	2	2	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	有用と 思われる
31	M	パロチン	60mg 25ヵ月	同左	2ヵ月	2	2	2	2	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	有用と 思われる
70	F	パロチン	60mg 25ヵ月	同左	2ヵ月	2	2	2	2	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	有用と 思われる

表 2 自覚症状の判定基準

症 状	判定基準	症 状	判定基準
口腔乾燥感	1. 感じない 2. 水を飲めば気にならない 3. しばしばカラカラになる 4. 常に口がカラカラである	睡眠障害	1. 良く眠れる 2. たまに眠れないことがある 3. 夜とときどき目をさます 4. 口腔乾燥のためほとんど眠れない
口腔の 粘ばつき	1. 感じない 2. たまに気になることがある 3. しばしば気になる 4. 常に口がネバネバする	味覚異常	1. 異常なし 2. たまに味がわからないことがある 3. とときどき味がわからないことがある 4. 味がわからない
口腔の痛み (舌以外の 部位の痛み)	1. 全くない 2. たまに痛むことがある 3. とときどき痛む 4. 常に痛い	舌の痛み	1. 痛みはない 2. たまに痛い 3. とときどき痛い 4. いつも痛い
摂食障害	1. 全く普通にできる 2. とときどき食事がしにくいと思うことがある 3. 食事がつらい 4. ほとんど食事ができない	咽喉頭違和感 〔つまった感じ ひっかかる感じ 圧迫感〕	1. なし 2. たまにある 3. とときどきある 4. いつもある
会話障害	1. なんともない 2. 話しづらい 3. 話していると舌がもつれる 4. 水を飲みながらでないと話せない		

4: 不変

5: 悪化

2) 有用度 (医師判定)

担当医により試験終了時に MHF の有用度を次の 5 段階で評価した。

1: 極めて有用

2: 有用

3: やや有用

4: 有用とおもわれない

5: 有害

結 果

1. 症例

年齢は、47～85歳 (平均 62.9 ± 1.8 歳) であった。発症年齢は、46～82歳 (平均 60.4 ± 1.8 歳) であった。罹病期間は、1～48か月 (平均 25.4 ± 3.5 か月) であった。併用療法を行った症例は 29 例でありその内訳は唾液腺ホルモン剤 27 例、人工唾液 16 例、鎮咳去痰剤 9 例、ビタミン剤 6 例、精神神経用剤 3 例、口腔用剤 1 例の投与であった。更年期障害様症状を訴えた症例は 1 例であり、そ

の症状は“ほてり”であった。合併症を有する症例は 17 例であり、その内訳は眼の乾燥 9 例、舌痛症 5 例、三叉神経痛、上顎洞真菌症、舌炎が各 1 例であった。即往症を有する症例は 18 例であり、高血圧症 10 例、糖尿病 4 例、リウマチ性関節炎 2 例、慢性顎下腺炎、子宮筋腫が各 1 例であった。

2. 心理テスト

CMI 分類は、深町法では I 型: 正常 8 例 (26.7%)、II 型: 準正常 12 例 (40.0%)、III 型: やや神経症的 9 例 (30.0%)、IV 型: 神経症的 1 例 (3.3%)、阿部法では正常 16 例 (53.3%)、自律神経失調型 5 例 (16.7%)、神経症型 4 例 (13.3%)、心身症型 5 例 (16.7%) であった (表 3)。

3. 投与期間

MHF の平均投与期間は、 5.0 ± 0.5 か月であった (表 4)。

4. 投与開始時の症例別重症度

MHF 投与開始時の自覚症状の重症度分布で中等度以上を示した症状は口腔乾燥感 17 例 (56.7%)、口腔の粘ばつき 13 例 (43.3%)、口腔の痛み (舌以外の部位) 6 例 (20.0%)、摂食障害 3 例 (10.0%)、舌の痛み 6 例

表 3 患者背景

背 景			症例数 (%)				
性 別	男	0 (0.0)	重 症 度	重 症	0 (0.0)		
	女	30 (100.0)		中 等 症	24 (80.0)		
年 齢	47～49歳	4 (13.3)	随 伴 症 状	軽 症	6 (20.0)		
	50～59歳	7 (23.3)		な し	29 (96.7)		
	60～69歳	13 (43.4)	あ り	1 (3.3)			
	70～85歳	6 (20.0)	症状 “ほてり”				
	平均年齢 (Mean±S.E.)	62.9± 1.8歳	な し	13 (43.3)			
			あ り	17 (56.7)			
発 症 年 齢	46～49歳	5 (16.6)	合 併 症	眼 の 乾 燥	9 (52.9)		
	50～59歳	8 (26.7)		舌 痛 症	5 (29.4)		
	60～69歳	11 (36.7)		三 叉 神 経 痛	1 (5.9)		
	70～82歳	4 (13.3)		上顎洞真菌症	1 (5.9)		
	不 明	2 (6.7)		舌 炎	1 (5.9)		
	平均発症年齢 (Mean±S.E.)	60.4± 1.8歳					
罹 病 期 間	1～ 5か月	3 (10.0)	既 往 症	な し	12 (40.0)		
	6～11か月	4 (13.3)		あ り	18 (60.0)		
	12～23か月	7 (23.3)		高 血 圧 症	10 (55.6)		
	24～35か月	5 (16.7)		糖 尿 病	4 (22.1)		
	36～82か月	9 (30.0)		リウマチ性関節炎	2 (11.1)		
	不 明	2 (6.7)		慢 性 顎 下 腺 炎	1 (5.6)		
				子 宮 筋 腫	1 (5.6)		
	平均罹病期間 (Mean±S.E.)	25.4±3.5か月	深 町 法 分 類	I 型 (正 常)	8 (26.7)		
月 経	順	1 (3.3)		Ⅱ 型 (準 正 常)	12 (40.0)		
	不 順	5 (16.7)		Ⅲ 型 (やや神経症的)	9 (30.0)		
	無	23 (76.7)		Ⅳ 型 (神 経 症 的)	1 (3.3)		
	不 明	1 (3.3)	阿 部 法 分 類	正 常	16 (53.3)		
併 用 療 法	な し	1 (3.3)		自律神経失調型	5 (16.7)		
	あ り	29 (96.7)		神 経 症 型	4 (13.3)		
	同時スタート	5 (16.7)		心 身 症 型	5 (16.7)		
	1 か月前より	3 (10.3)	I	精神的自覚症状数 (M～R 項目)	10以下 (正常)	21 (70.0)	
	3 か月前より	1 (3.3)			11以上 (異常)	9 (30.0)	
	6 か月前より	20 (66.7)			身体的愁訴のうち 自律神経に関する 症状数 (V 項目)	10以下 (正常)	20 (66.7)
	唾液腺ホルモン剤	27 (93.1)				11以上 (異常)	10 (33.3)
	人 工 唾 液	16 (55.2)					
鎮 咳 去 痰 剤	9 (31.0)						
ビ タ ミ ン 剤	6 (20.7)						
精 神 神 経 用 剤	3 (10.3)						
口 腔 用 剤	1 (3.4)						

(20.0%)であった(表5)。

5. 治療成績

1) 全般改善度

全般改善度の患者判定では、著明改善1例(3.3%)、改善15例(50.0%)、やや改善11例(36.7%)、不変3例(10.0%)、悪化0例で、改善以上の改善度は53.3%、やや改善以上では90.0%であった(図1)。医師判定では、

著明改善1例(3.3%)、改善11例(36.7%)、やや改善15例(50.0%)、不変3例(10.0%)、悪化0例で、改善以上の改善度は41.0%、やや改善以上では90.0%であった(図2)。

2) 有用度

MHFの有有用度判定結果では、きわめて有用1例(3.3%)、有用13例(43.3%)、やや有用13例(43.3%)、有用と思われない3例(10.0%)、有害0例で、有用以上の有用度は46.6%、やや有用以上では90.0%であった(図3)。

3) 自覚症状の改善度

投与前、投与2週後、4週後、6週後、8週後における各自覚症状の改善度点数の推移は口腔乾燥感、口腔の粘ばつき、摂食障害、会話障害、味覚異常はいずれも2週後において投与前に比し有意な改善($P < 0.05$)が認められ、4週後以降ではいずれの症状もきわめて有意な改善($P < 0.01$)が認められた(図4-1, 4-2, 4-4, 4-5, 4-7)。口腔の痛み(舌以外の部位)、舌の痛みは2週後には傾向差($P < 0.1$)であったが、4週後以降きわめて有意な差($P < 0.01$)が認められた(図4-3, 4-8)。睡眠障害は、2週後では有意な差が認められなかったが、

表4 MHF 投与期間

投 与 期 間	症例数	(%)
2か月	7	(23.3%)
3～4か月	5	(16.8%)
5～6か月	10	(33.3%)
7～12か月	7	(23.3%)
14か月	1	(3.3%)
計	30	(100.0%)
平均投与期間 (Mean±S.E.)	5.0±0.5か月	

表5 MHF 投与開始時の自覚症状の重症度分布

* 重症度	1	2	3	4
症 状	症例数 (%)	症例数 (%)	症例数 (%)	症例数 (%)
口 腔 乾 燥 感	0 (0.0)	13 (3.3)	15 (50.0)	2 (6.7)
口腔の粘ばつき	1 (3.3)	16 (53.3)	12 (40.0)	1 (3.3)
口腔の痛み (舌以外の部位)	12 (40.0)	12 (40.0)	3 (10.0)	3 (10.0)
摂 食 障 害	3 (10.0)	24 (80.0)	3 (10.0)	0 (0.0)
会 話 障 害	8 (26.7)	22 (73.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
睡 眠 障 害	22 (73.3)	8 (26.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
味 覚 異 常	18 (60.0)	12 (40.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
舌 の 痛 み	15 (50.0)	9 (30.0)	4 (13.3)	2 (6.7)
咽喉頭違和感	25 (83.3)	4 (13.3)	0 (0.0)	0 (0.0)

* 重症度 1. 2. 3. 4. は表1の自覚症状の判定基準による。

図1 全般改善度<患者判定>

図 2 全般改善度<医師判定>

図 3 有用度

<Wilcoxon signed-ranks test> **:P<0.01

図 4-1 自覚症状の改善度
(Mean±S.E.)

<Wilcoxon signed-ranks test> **:P<0.01

図 4-2 自覚症状の改善度
(Mean±S.E.)

週後に傾向差 ($P < 0.1$) を認めた (図 4-6)。咽喉頭違和感は、症例数が少なく観察期間を通じて有意な改善が認められなかった (図 4-9)。

MHF 投与 8 週後の各自覚症状の改善度は、改善以上の改善率は、口腔乾燥感 30.0%，口腔の粘ばつき 35.7%，口腔の痛み 50.0%，摂食障害 37.0%，会話障害 50.0%，睡眠障害 50.0%，味覚異常 41.7%，舌の痛み 53.3%，咽喉頭違和感 60.0% であった (図 5)。

4) 他覚所見の改善度

MHF 投与開始時の他覚所見の改善度は、口腔粘膜症状は平滑が 5 例 (18.7%)、発赤が 2 例 (6.7%) に認められ、7 例における改善以上の改善率は 14.3% であった。

舌症状は舌面のビランが 2 例 (6.7%)、発赤が 5 例 (16.7%)、溝状舌が 4 例 (13.3%)、表面平滑が 4 例 (13.3%)、舌乳頭の平滑が 4 例 (13.3%)、舌炎が 2 例

口腔の痛み(舌以外の部位) (n=18)

〈Wilcoxon signed-ranks test〉 +: $P < 0.1$, **: $P < 0.01$

図 4-3 自覚症状の改善度
(Mean $\pm$ S.E.)

会 話 障 害 (n=8)

〈Wilcoxon signed-ranks test〉 *: $P < 0.05$, **: $P < 0.01$

図 4-5 自覚症状の改善度
(Mean $\pm$ S.E.)

摂 食 障 害 (n=3)

〈Wilcoxon signed-ranks test〉 *: $P < 0.05$, **: $P < 0.01$

図 4-4 自覚症状の改善度
(Mean $\pm$ S.E.)

睡 眠 障 害 (n=8)

〈Wilcoxon signed-ranks test〉 NS: $P \geq 0.1$, +: $P < 0.1$, *: $P < 0.05$

図 4-6 自覚症状の改善度
(Mean $\pm$ S.E.)

(6.7%) に認められ、21例 (70.0%) における改善以上の改善率は47.6%であった (図6)。

5) MHF 投与前治療群の全般改善度

MHF 投与前開始前に2週間以上他剤による治療を受けた24例にMHFを追加併用投与した成績は、著明改善1例 (4.2%)、改善8例 (33.3%)、やや改善12例 (50.0%)、不変3例 (12.5%)、悪化0例で、改善以上の改善率は37.5%、やや改善以上は87.5%であった (図7)。

6) CMI 分類別全般改善度

CMI 分類別全般改善度は深町法分類では正常のI型、準正常のII型に改善以上が多く、阿部法では正常型および自律神経失調症型に改善以上が多かった。また、

精神的自覚症状を表すM~R項目が高い神経症傾向が強い症例では改善率が11.1%とMHFの効果が低下したが、それ以外の症例ではいずれも効果は高かった (表6)。

6. 臨床検査

MHF 投与前と投与後に採血を実施した症例数が少なく、今回は検討より除外した。

7. 副作用

除外例を含めた全症例31例のうち1例において、内服後3日目頃までに手足の皮膚に軽度の知覚過敏症状が出現したため、投与量を3錠から2錠に減量して継続投与

図 4-7 自覚症状の改善度
(Mean±S.E.)

図 4-9 自覚症状の改善度
(Mean±S.E.)

図 4-8 自覚症状の改善度
(Mean±S.E.)

したところ症状は消失した。
これ以外の副作用症状の発現は認められなかった。

考 察

口腔乾燥症の原因としては種々の要素が考えられているが、口腔乾燥症の主たる原因は (1) 加齢による生理的变化、すなわち唾液分泌量の減少と粘稠化、口腔粘膜上皮の菲薄化と粘膜下結合組織の萎縮で粘膜の弾力性が低下し、傷がつきやすくなり疼痛が生ずる。(2) 慢性唾液腺炎、Shögren 症候群、Mikulicz 病、放射線照射の影響

による唾液腺の萎縮による唾液分泌量の低下、(3) 向神経薬や降圧剤服用による薬物の影響、(4) 鼻疾患や習慣性による口呼吸、(5) 神経症や心身症などの心因性、など種々の要素が考えられており、対症療法が主な治療法となる場合が少なくない。

一方、口腔乾燥症を訴える症例に更年期以降の婦人が比較的多く、女性ホルモンの低下が1つの原因になっているとも考えられる。福本ら⁹⁾は、女性ホルモンの分泌状態を腔粘膜細胞同様に口腔の粘膜上皮細胞が反映すること、また、女性ホルモン投与により口腔粘膜組織像に変化を与え、上皮細胞の分化を促進することを報告していることから、今回われわれは人工唾液、唾液腺ホルモン剤、ビタミン剤など種々の治療薬によって十分な改善の得られなかった更年期婦人の口腔乾燥症に対し、代謝性ホルモン剤である MHF を使用した。

MHF の主成分は、女性ホルモンの前駆体であり、生体の中で必要に応じて活性型の女性ホルモンに転換され、作用を発揮しうる薬剤である^{10,11)}。

MHF 投与により口腔乾燥感、口腔の粘ばつき、会話障害、舌の痛み、口腔の痛み(舌以外の部位)などの口腔、舌症状に高い改善率が認められ、また、他覚所見においても舌症状のうち舌炎症状、舌乳頭の平滑、発赤などに高い改善が認められた。

さらに、解析対象30例中、すでに人工唾液、唾液腺ホルモン剤、ビタミン剤などの治療薬をすでに2週間以上投与しておりそのまま MHF を併用投与した15例に対する全般改善度は改善以上の改善度は40.0%、やや改善以上は80.0%と高い効果が認められたことは、MHF の効果を裏づけるものと考えられる。

一方、CMI 分類別では、MHF の効果は神経症傾向

図 5 MHF 投与 8 週後の各自覚症状の改善度

図 6 他覚所見の改善度

の強い症例で低下していた。これは、口腔乾燥症が心因的要因とも強くかかわっているためと考えられる。これらの症例にはマイナートランキライザーの併用も必要であろう。

なお、MHF の口腔乾燥症に対する効果は投与 2 週頃

より現れ、6 週間程度の投与期間が必要であると考えられる。

今回の除外例の中に MHF 投与を行っている男性の症例があった。この症例は罹病期間 1 か月、自覚症状として強い咽喉頭違和感、口腔乾燥感、舌の痛み、睡眠障

(n=24)

図 7 MHF 投与前治療群の全般改善度

表 6 CMI 分類別全般改善度＜医師判定＞

背景			改善度	著明改善	改善	やや改善	不変	悪化	合計	改善以上
CMI	深町法分類	I 型（正常）		1	3	2	2	0	8	50.0%
		II 型（準正常）		0	5	6	1	0	12	41.7%
		III 型（やや神経症的）		0	3	6	0	0	9	33.3%
		IV 型（神経症的）		0	0	1	0	0	1	0.0%
	阿部法分類	正常		1	7	6	2	0	16	50.0%
		自律神経失調症		0	3	2	0	0	5	60.0%
		神経症		0	1	2	1	0	4	25.0%
		心身症		0	0	5	0	0	5	0.0%
	精神的自覚症状数（M～R 項目）	10 以下（正常）		1	10	8	2	0	21	52.4%
		11 以上（異常）		0	1	7	1	0	9	11.1%
	身体的愁訴のうち自律神経に関する症状数（V 項目）	10 以下（正常）		1	8	8	3	0	20	45.0%
		11 以上（異常）		0	3	7	0	0	10	30.0%

害のほかには口腔の粘ばつき、口腔の痛み、摂食障害を訴え、他覚所見の舌症状として溝状舌、発赤を認めた。MHF 3 錠/日を単独投与したところ、4 週後より自覚症状は著しく軽減し、8 週後にはすべての自覚症状が消失、溝状舌の軽減も認めるなど著効を示した。

MHF が男女ホルモンの前駆体を含有する混合ホルモン剤であり、老年男子に投与した場合、テストステロン血中濃度が上昇するとの報告¹²⁾もあり口腔乾燥症の性腺機能との関係も今後検討する必要があると考えられる。

MHF の作用機序が、唾液腺分泌能を亢進することによるものか、口腔粘膜に作用し症状を改善したものかは明らかでないが、性ホルモンの作用を含め今後さらに検討が必要であると考えられる。

軽度の副作用を訴えた症例が 1 例に認められたが、臨床検査値に異常はなく MHF は安全性については問題がないと考えられ、口腔乾燥症に対する治療薬として MHF は有用性が高い薬剤と考えられた。

結 語

口腔乾燥症の女性患者 30 例に対して代謝性ホルモン剤であるメサルモン-F 錠を 1 回 1 錠、1 日 3 回、8 週間連日投与し、その臨床効果を検討したところ、結果は以下のごとくであった。

1. 自覚症状の改善以上の改善率は、口腔乾燥感 30.0%、口腔の粘ばつき 35.7%、口腔の痛み（舌以外の部位）50.0%、摂食障害 37.0%、会話障害 50.0%、睡眠障害 50.0%、味覚異常 41.7%、舌の痛み 53.3%、咽喉頭違和感 60.0% であり、他覚所見の改善度は、舌症状 47.6% で効果が認められた。

2. 全般改善度では、著明改善 3.3%、改善 50.0%、やや改善 36.7%、不変 10.0%、悪化 0.0% であった。

すでに人工唾液、唾液腺ホルモン剤、ビタミン剤などをすでに使用中の症例に対してもメサルモン-F 錠併用投与により高い改善が得られた。

3. 効果発現時期は投与 2 週頃と考えられ、6 週間程

度の投与が必要であると考えられる。

Cornell Medical Index において精神的自覚症状を表すM～R項目の症状の少ない症例に高い効果が認められた。

4. 副作用は手足の皮膚に軽度の知覚過敏症状が1例に認められたのみで安全性に問題はないと考えられた。

以上の結果より、メサルモン-F錠は口腔乾燥症の治療薬としての有用性の高い薬剤と考えられた。

引用文献

- 1) 唐沢陽介, 石原 力, 他: 更年期障害に対する代謝性ステロイド療法剤“メサルモン-F錠”の治療効果—その組成と治療効果の関連について— 産婦人科の世界 29: 237-244 1977.
- 2) 北脇 城, 伊藤将史, 他: 更年期障害と卵巣欠落症候群に対するプレマリン錠とメサルモンF錠の効果の比較検討. ホルモンと臨床 34: 721-725 1986.
- 3) 中村幸雄, 吉尾敬徳, 他: 機能性不妊症に対する Metharmon-F の応用. 日本不妊学会雑誌 30: 22-27 1985.
- 4) 辻 啓, 宮島 貴, 他: 婦人科的ホルモン失調性疾患に対する Metharmon-F 錠の効果. 産婦人科の世界 17: 775-778 1965.
- 5) 佐藤則子, 中山秀夫, 他: 女子痤瘡患者の血中ホルモン値に対するメサルモン-Fの影響. 西日本皮膚科 49: 325-330 1987.
- 6) 羽田妙子, 遠藤秀彦, 他: 女子の皮膚掻痒症に対するメサルモン-Fの臨床効果. 西日本皮膚科 48: 528-533 1986.
- 7) 和田素女: 更年期周辺の婦人に対するメサルモン-F錠の脂質代謝改善作用. 新薬と臨床 32: 1837-1846 1983.
- 8) 大西利夫, 広中隆志, 他: 老人性骨粗鬆症に対するメサルモン-Fの有用性について. ホルモンと臨床 35: 859-861 1987.
- 9) 福本ひろみ, 印牧義孝, 他: 口腔細胞診によるエストロゲン動態の検索—膣スミアと口腔スミアの比較検討— J Jpn Soc Clin Cytol 7: 24-27 1988.
- 10) 小林拓郎, 岡村 隆, 他: 更年期ならびに去勢婦人の内分泌環境に対するメサルモン-F錠の影響—長期投与による検討— 産科と婦人科 50: 1440-1444 1983.
- 11) 岡野一年, 中井瑠美子, 他: 老年女子における脳下垂体・性腺機能に関する研究. Geriatric Medicine 15: 523-526 1977.
- 12) 岡野一年, 中井瑠美子, 他: 老年男子における間脳・下垂体・性腺系の代謝とそれにおよぼすMetharmon-Fの効果. 日本臓器製薬(株)資料, 1976.