塩酸セピメンの投与効果に及ぼす背景因子

岩渊 博史 岩渊 絵美 内山 公男
後藤 聡* 藤林 孝司**

抄録：シューグレン症候群（以下 SS）は唾液腺や涙腺などの外分泌腺に慢性炎症が生じる自己免疫疾患である。SS に伴う口腔乾燥症の治療薬である塩酸セピメンは従来の治療薬に比べ、優れた有効性を示した。しかし、全く効果を示さない症例や効果が不十分と思われる症例もみられた。そこで本薬剤の投与効果に及ぼす背景因子について検討した。対象は当科にて SS と診断し、2001年9月～2003年12月までに塩酸セピメンを12か月以上投与した100例である。これらの症例の投与12か月後の唾液分泌量増加率、唾液増加量、自覚症状改善度の有効性に及ぼす背景因子を調査した。唾液分泌量増加率では投与前のガムテスト値と唾液腺機能シチグラムスコア、唾液増加量では投与前の自覚症状スコアと唾液腺機能シチグラムスコアが投与12か月後の有効性に影響を及ぼしていた。また、自覚症状改善度では年齢、膠原病の有無、投与前のガムテスト値が有効性に影響を及ぼしていたとされた。

キーワード：塩酸セピメン、唾液分泌量増加、唾液増加量、自覚症状改善度

緒 言

シューグレン症候群（Sjögren’s syndrome 以下 SS と略）は唾液腺や涙腺などの外分泌腺に慢性炎症が生じる自己免疫疾患である。SS は唾液腺や涙腺の導管周囲にリンパ球が浸潤し、腺の破壊・消失が生じ、腺機能の低下を来すことにより乾燥症状を生じる。SS による唾液分泌量の減少は口腔乾燥感の他、摂食不良、味覚異常、舌痛、義歯の装着不良を生じることがある。また、口渇や辺縁性歯周炎の増加・進行、口腔カンジダ症や口角炎を発症させ、患者の QOL を著しく低下させる。

塩酸セピメンは SS に伴う口腔乾燥症の治療薬として発開されており、われわれの使用経験でも従来の治療薬に比べ、優れた有効性を示した。しかし、全く効果を示さない症例や効果が不十分と思われる症例もみられた。そこで今回われわれは、塩酸セピメンの投与効果に及ぼす背景因子についてレトロスペクティブに検討したので報告する。

対象および方法

1. 対象

1999年改訂シューグレン症候群診断基準について SS と診断し2001年9月～2003年12月までに塩酸セピメンを12か月以上連続投与した100例を解析対象とした。塩酸セピメンの投与量は1日30mgを1日3回（1日用10mg）または1日2回（1日用 60mg）経口投与している症例とした。しかし、投与開始後に副作用の発現により1日投与量を30mgに減量した症例については、その減量期間が1か月以内の症例については対象とした。

2. 併用療法

漢方製剤や唾液腺ホルモン、アセトールトリチオンなど唾液分泌量の増加を期待する薬剤を併用していた症例は対象から除外した。なお、人工唾液、各種含嗽剤、保湿剤は本薬剤投与開始以前より使用していた症例に限り対象とした。

3. 検討方法

1) 評価項目

投与効果を唾液分泌量増加率、唾液増加量、自覚症状改善度の3項目で評価し、これらの投与 Vend 時効に及ぼす背景因子を調べた。唾液分泌量はガムテストにて刺激時唾液量を測定した。なお、ガムテストおよび自覚症状の調査は投与開始前と開始後は1か月ごとに行った。また、投与1か月後は投与5週～54週後までの期間に効果を評価した症例とした。

① 唾液分泌量増加率

唾液分泌量増加率は投与前とガムテスト値に対する投与後の唾液増加量の割合を百分率で示したもので（唾液分泌量増加率=予備開始後の唾液量−予備開始前唾液量/予備開始前の唾液量×100）、その値が100％以上の症例を効果有りとして、症例数の上での有効率を求めた。

---

*独立行政法人国立病院機構横浜病院歯科口腔外科
**昭和大学歯学部頭頸部疾患制御外科教室
（主任：内山公男教授）
[受付：2006年3月22日、受理：2006年6月2日]
② 唾液増加量
唾液増加量とは投与後に増加した唾液量を表したもので（唾液増加量 = 投与開始後の唾液量 - 投与開始前の唾液量）。4ml以上の症例を効果有りとして、症例数の上での有効率を求めた。
③ 自覚症状改善度
12項目の自覚症状について、各時点での症状の程度をフェイス・スケールを用いて、患者自身に0～5の6段階の評点を付けさせ、合計で0から72までにスコア化した(自覚症状スコア)。投与前後の12項目の合計スコアの増減を百分率で表したものを改善度とし(自覚症状改善度 = 投与開始前の自覚症状スコア - 投与開始後の自覚症状スコア / 投与開始前の自覚症状スコア × 100)、50%以上症例を効果有りとして、症例数の上での有効率を求めた。
2) 背景因子
投与効果に及ぼす背景因子として年齢、薬原病合併の有無、病期期間、投与開始前のガムテスト値、投与開始前の自覚症状スコア、唾液腺機能シテグラムスコア、血液検査所見、口唇腺生検所見を調査した。
① 年齢
投与開始時点での年齢を60歳未満、60歳以上70歳未満、70歳以上の3群にカテゴリーを分けて評価した。
② 薬原病合併の有無
投与開始時点での薬原病合併の有無を評価した。ただし、薬剤投与期間中に新たに薬原病が発症した場合は有りに含めた。
③ 病期期間
1年未満、1年以上3年未満、3年以上の3群にカテゴリーを分けて検討した。
④ 投与開始前のガムテスト値
投与前のガムテスト値はガムテストの値によって症例を3ml以下群、3ml以上6ml以下群、6ml以上超過群の3群に分けて評価した。
⑤ 投与開始前の自覚症状スコア
投与前の自覚症状スコアはスコアによって症例を20以下群、21以上30以下群、31以上群の3群に分けて評価した。
⑥ 唾液腺機能シテグラムスコア
唾液腺機能を唾液腺機能シテグラムを用いて調査した。唾液腺機能値を唾液腺機能シテグラムに入力したGamma View E（日立メディコ社製）にデータ入力した。また、約15分後に酸刺激を行い、このR1の経時的変化より左右別、耳下腺、顎下腺別に時間放射能曲線を作成した。
その形状に応じて唾液腺機能に評点を付けた。評点は小須田の方法を参考にして機能低下無し0点、機能低下軽度有り1点、機能低下中程度有り2点、機能低下高度有り3点、機能低下極端有り4点、機能低下低下有り5点、機能低下低下高度有り6点とした。
Malorieらの結果を参考に、唾液腺機能低下を0点とした。すなわち機能低下が全くない健常人の場合は16点。唾液腺が全く機能していない場合は0点とする。
⑦ 血液検査所見
血液検査所見は投与開始時の抗SS-A/Ro抗体、抗SS-B/La抗体の少なくともどちらか一方が陽性であった症例を有り、どちらも陰性であった症例を無しとして検討した。ただし、薬剤投与前にはどちらも陰性であるが投与期間中に少なくともどちらか一方が陽性化した症例を陽性とした。
⑧ 口唇腺生検所見
口唇腺生検所見はfocusの有無により評価した。
4. 統計学的処理、有意差検定
投与効果に及ぼす背景因子の検討には単変量解析および多変量解析を行った。
1) 単変量解析
薬剤因が唾液分泌量増加率、唾液増加量、自覚症状改善度の有効性に影響を及ぼすかどうかについて背景因子ごとに統計的に検討した。検定法は、χ²検定（統計パッケージソフトSPSSを使用）を行い、有意水準を0.05とし、有意確率が0.05未満で有意差が見られたと判定した。
2) 多変量解析
唾液分泌量増加率、唾液増加量、自覚症状改善度の有効性に影響を及ぼしている各背景因子の相互関係を分析し、解析するため多変量解析を行った。検定はロジスティック回帰分析（統計パッケージソフトSPSSを使用）を行った。解析にあたってはステップワイズ法にて変数の絞り込みを行った。有意水準は0.05とし、有意確率が0.05未満で有意差有りとした。また、有意差を認めた背景因子についてはオッズ比を求めた。

結 果
1. 患者背景
性別は男性2例、女性98例、年齢は33歳～81歳、平均63.8歳であった。薬原病の合併は6例で見られた。投与開始前のガムテスト値は0.1～159ml/10min、平均485ml/10min。投与開始前の自覚症状スコアは5～58、平均25.4。
唾液腺機能シテグラムスコアは1～16、平均7.9。血液検査所見は陽性が86例、陰性が14例、口唇腺生検所見はfocus (+) が41例、(−) が59例であった（表1、2）。
また、投与12か月後の臨床的効果は唾液分泌量増加率の有効率：53.0%，唾液増加量の有効率：50.0%，自覚症状改善度の有効率：61.0%であった（表3）。


表 1 患者背景 1

| 年齢 | 33 ～ 81 歳（平均: 63.8 歳） |
| 性別 | 男性: 2 例，女性: 98 例 |
| 1/2 次性 | 1 次性: 94 例，2 次性: 6 例 |
| 病歴期間 | 1 年未満: 52 例，1 年以上, 3 年未満: 22 例，3 年以上, 5 年未満: 11 例，5 年以上, 10 年未満: 10 例，10 年以上: 5 例 |
| 1 日投与量 | 60mg: 64 例，90mg: 36 例 |

表 2 患者背景 2

| 血液検査所見 | 陽性: 86 例，陰性: 14 例 |
| 口腔検査所見 | focus (+): 41 例，focus (-): 59 例 |
| 投与前のガムテスト値 | 0.1 ～ 15.9ml/10min，平均: 4.85ml/10min |
| 投与前の自覚症状スコア | 5 ～ 58，平均: 25.4 |
| 唾液腺機能シンチグラムスコア | 1 ～ 16，平均: 7.9 |

表 3 塩酸セピレリンの投与 12か月後の効果

<table>
<thead>
<tr>
<th>唾液分分泌增加率</th>
<th>増加率 (%)</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>〜 &lt;50</td>
<td>29</td>
</tr>
<tr>
<td>50 ≤ ~ &lt;100</td>
<td>18</td>
</tr>
<tr>
<td>100 ≤ ~ &lt;200</td>
<td>27</td>
</tr>
<tr>
<td>200 ≤ ~</td>
<td>26</td>
</tr>
<tr>
<td>1000 ≤ ~</td>
<td>53</td>
</tr>
<tr>
<td>有効率 (%)</td>
<td>53.0</td>
</tr>
</tbody>
</table>

<table>
<thead>
<tr>
<th>唾液分泌量</th>
<th>増加量 (ml)</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>0 ≤ ~ &lt;2</td>
<td>29</td>
</tr>
<tr>
<td>2 ≤ ~ &lt;4</td>
<td>21</td>
</tr>
<tr>
<td>4 ≤ ~ &lt;8</td>
<td>35</td>
</tr>
<tr>
<td>8 ≤ ~</td>
<td>15</td>
</tr>
<tr>
<td>4 ≤ ~</td>
<td>50</td>
</tr>
<tr>
<td>有効率 (%)</td>
<td>50.0</td>
</tr>
</tbody>
</table>

<table>
<thead>
<tr>
<th>自覚症状改善度</th>
<th>改善度 (%)</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>0 ≤ ~ &lt;20</td>
<td>12</td>
</tr>
<tr>
<td>20 ≤ ~ &lt;50</td>
<td>17</td>
</tr>
<tr>
<td>50 ≤ ~ &lt;80</td>
<td>34</td>
</tr>
<tr>
<td>80 ≤ ~</td>
<td>27</td>
</tr>
<tr>
<td>50 ≤ ~</td>
<td>61</td>
</tr>
<tr>
<td>有効率 (%)</td>
<td>61</td>
</tr>
</tbody>
</table>

2. 変量解析結果

1）唾液分泌量增加率

年齢，病状期間，脳原病の有無，自覚症状スコア，唾液腺機能シンチグラムスコア，血液検査所見，口腔検査所見と唾液分泌量増加率との間に関連はみられなかった。しかし，投与前ガムテスト値が 3ml 以下群と 3ml 超過 6ml 以下群は 6ml 超過群に対し，それぞれ有意差（p < 0.0001，p = 0.0008，χ² 検定）をもって有効率が高かった（表 4, 5, 6）。

2）唾液増加量

年齢，病状期間，脳原病の有無，血液検査所見，口腔検査所見と唾液増加量との間に関連はみられなかった。しかし，投与前ガムテスト値が 3ml 超過 6ml 以下群は 3ml 以下群に比べ有意差（p = 0.0002，χ² 検定）をもって有効率が高かった。また，投与前の自覚症状スコアが 20 以下群は 31 以上群に対し有意差（p = 0.0029，χ² 検定）をもって有効率が高かった。さらに，唾液腺機能シンチグラムスコアでは軽度群と中等度群は高度群に対し有意差（p = 0.0003，p = 0.0007，χ² 検定）をもって有効率が高かった（表 7, 8, 9）。
表 5 噛下分泌量増加率に及ぼす背景因子 2

<table>
<thead>
<tr>
<th>因子</th>
<th>有効率 (%)</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>投与前のガムテスト値</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>0＜～≤3 (ml)</td>
<td>73.7</td>
</tr>
<tr>
<td>3＜～≤6 (ml)</td>
<td>61.3</td>
</tr>
<tr>
<td>6＜～（ml）</td>
<td>19.3</td>
</tr>
<tr>
<td>投与前の自覚症状スコア</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>0≤～≤20</td>
<td>55.6</td>
</tr>
<tr>
<td>21≤～≤30</td>
<td>48.3</td>
</tr>
<tr>
<td>31≤～</td>
<td>54.3</td>
</tr>
<tr>
<td>噛下腺機能</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>機能低下軽度</td>
<td>71.4</td>
</tr>
<tr>
<td>機能低下中度</td>
<td>56.0</td>
</tr>
<tr>
<td>機能低下高度</td>
<td>45.9</td>
</tr>
</tbody>
</table>

*1 p = 0.0008 : x²検定  *2 p = 0.0001 : x²検定

表 6 噛下分泌量増加率に及ぼす背景因子 3

<table>
<thead>
<tr>
<th>因子</th>
<th>有効率 (%)</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>血液検査所見</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>抗 SS-A. B (+)</td>
<td>57.1</td>
</tr>
<tr>
<td>抗 SS-A. B (-)</td>
<td>53.5</td>
</tr>
<tr>
<td>口腔生検所見</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Focus あり</td>
<td>61.0</td>
</tr>
<tr>
<td>Focus なし</td>
<td>41.5</td>
</tr>
</tbody>
</table>

表 7 噛下增加量に及ぼす背景因子 1

<table>
<thead>
<tr>
<th>因子</th>
<th>有効率 (%)</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>年齢</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>70≤～</td>
<td>52.9</td>
</tr>
<tr>
<td>60≤～&lt;70 (歳)</td>
<td>54.3</td>
</tr>
<tr>
<td>&lt;60 (歳)</td>
<td>45.2</td>
</tr>
<tr>
<td>腸原病の合併</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>あり</td>
<td>16.7</td>
</tr>
<tr>
<td>なし</td>
<td>52.1</td>
</tr>
<tr>
<td>&lt;1 (年)</td>
<td>53.8</td>
</tr>
<tr>
<td>病気期間</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>1≤～&lt;3 (年)</td>
<td>54.5</td>
</tr>
<tr>
<td>3≤～ (年)</td>
<td>50.0</td>
</tr>
</tbody>
</table>

表 8 噛下増加量に及ぼす背景因子 2

<table>
<thead>
<tr>
<th>因子</th>
<th>有効率 (%)</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>投与前のガムテスト値</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>0≤～≤3 (ml)</td>
<td>28.9</td>
</tr>
<tr>
<td>3≤～≤6 (ml)</td>
<td>74.2</td>
</tr>
<tr>
<td>&lt;6 (ml)</td>
<td>51.6</td>
</tr>
<tr>
<td>投与前の自覚症状スコア</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>0≤～≤20</td>
<td>66.7</td>
</tr>
<tr>
<td>21≤～≤30</td>
<td>55.2</td>
</tr>
<tr>
<td>31≤～</td>
<td>28.7</td>
</tr>
<tr>
<td>噛下腺機能</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>機能低下軽度</td>
<td>76.2</td>
</tr>
<tr>
<td>機能低下中度</td>
<td>57.1</td>
</tr>
<tr>
<td>機能低下高度</td>
<td>37.5</td>
</tr>
</tbody>
</table>

*1 p = 0.0002 : x²検定  *2 p = 0.0009 : x²検定  *3 p = 0.0007 : x²検定  *4 p = 0.0003 : x²検定

表 9 噛下増加量に及ぼす背景因子 3

<table>
<thead>
<tr>
<th>因子</th>
<th>有効率 (%)</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>血液検査所見</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>抗 SS-A. B (+)</td>
<td>21.4</td>
</tr>
<tr>
<td>抗 SS-A. B (-)</td>
<td>54.7</td>
</tr>
<tr>
<td>口腔生検所見</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Focus あり</td>
<td>42.4</td>
</tr>
<tr>
<td>Focus なし</td>
<td>61.0</td>
</tr>
</tbody>
</table>

表 10 自覚症状改善度に及ぼす背景因子 1

<table>
<thead>
<tr>
<th>因子</th>
<th>有効率 (%)</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>年齢</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>70≤～ (歳)</td>
<td>76.5</td>
</tr>
<tr>
<td>60≤～&lt;70 (歳)</td>
<td>45.7</td>
</tr>
<tr>
<td>&lt;60 (歳)</td>
<td>61.3</td>
</tr>
<tr>
<td>腸原病の合併</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>あり</td>
<td>16.7</td>
</tr>
<tr>
<td>なし</td>
<td>63.8</td>
</tr>
<tr>
<td>&lt;1 (年)</td>
<td>59.6</td>
</tr>
<tr>
<td>病気期間</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>1≤～&lt;3 (年)</td>
<td>68.2</td>
</tr>
<tr>
<td>3≤～ (年)</td>
<td>47.7</td>
</tr>
</tbody>
</table>

*1 p = 0.009 : x²検定  *2 p = 0.022 : x²検定

表 11 自覚症状改善度に及ぼす背景因子 2

<table>
<thead>
<tr>
<th>因子</th>
<th>有効率 (%)</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>投与前のガムテスト値</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>0≤～≤3 (ml)</td>
<td>44.7</td>
</tr>
<tr>
<td>3≤～≤6 (ml)</td>
<td>66.7</td>
</tr>
<tr>
<td>&lt;6 (ml)</td>
<td>74.2</td>
</tr>
<tr>
<td>投与前の自覚症状スコア</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>0≤～≤20</td>
<td>66.7</td>
</tr>
<tr>
<td>21≤～≤30</td>
<td>60.7</td>
</tr>
<tr>
<td>31≤～</td>
<td>51.4</td>
</tr>
<tr>
<td>噛下腺機能</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>機能低下軽度</td>
<td>61.9</td>
</tr>
<tr>
<td>機能低下中度</td>
<td>69.0</td>
</tr>
<tr>
<td>機能低下高度</td>
<td>51.4</td>
</tr>
</tbody>
</table>

*1 p = 0.01 : x²検定

表 12 自覚症状改善度に及ぼす背景因子 3

<table>
<thead>
<tr>
<th>因子</th>
<th>有効率 (%)</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>血液検査所見</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>抗 SS-A. B (+)</td>
<td>57.1</td>
</tr>
<tr>
<td>抗 SS-A. B (-)</td>
<td>59.3</td>
</tr>
<tr>
<td>口腔生検所見</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Focus あり</td>
<td>59.3</td>
</tr>
<tr>
<td>Focus なし</td>
<td>63.4</td>
</tr>
</tbody>
</table>
3）自覚症状改善度

病態期間、血液検査所見、口唇検査所見、投与前の自覚症状スコア、唾液腺機能シチグラムスコアと自覚症状改善度との間に関連はみられなかった。しかし、70歳以上

群は60歳以上70歳未満群に比べ有意差（p = 0.009）をもって有効率が高かった。また、唾液腺非合併群と合併群に比べ有意差（p = 0.022）をもって有効率が高かった。さらに、投与前ガムテスト値が6ml以上群は3ml以下群に比べ有意差（p < 0.01）をもって有効率が高かった（表10,11,12）。

3. 多変量解析結果

1）唾液分泌量増加率

投与開始前ガムテスト値が3 ml以下群（p = 0.000, オッズ比:18.182）と3 ml超6 ml以下群（p = 0.013, オッズ比: 5.780）および唾液腺機能シチグラムスコアが軽度低下群（p = 0.014, オッズ比: 9.009）是有意に有効率の上昇に影響を及ぼしていた。

2）唾液増加量

唾液腺機能シチグラムスコア軽度低下群（p = 0.001, オッズ比: 9.804）、中等度低下群（p = 0.015, オッズ比: 3.663）および自覚症状スコア20以下群（p = 0.019, オッズ比: 3.623）是有意に有効率の上昇に影響を及ぼしていた。

3）自覚症状改善度

投与開始前のガムテスト値が6 ml以上群（p = 0.046, オッズ比: 3.650）、年齢70歳以上群（p = 0.011, オッズ比: 5.050）および唾液腺非合併群（p = 0.046, オッズ比: 9.259）是有意に有効率の上昇に影響を及ぼしていた。

考察

SSに伴う口腔乾燥症の治療法はいまだ確立されておらず対症療法が中心となっており、決して満足のいくものではない。本疾患に対する薬物療法は各種含嗽剤や人工唾液の使用、漢方製剤や唾液腺ホルモン、アネートールトリオニン等の投与が行われていたが、どれも有効とは言い難かった。

2001年9月に発売された塩酸セピメリンはキヌクリジン骨格をもつ新型化合物で、ムスカリニ性アセチルコリン受容体作動薬である。本製剤は唾液腺や唾腺のムスカリニ性アセチルコリン受容体を刺激し、唾液や涙液の分泌を促進するとされ、われわれの調査では従来の治療薬に比べ優れた有効性を示した1,2,9。しかし、全く効果を示さない症例や効果が不十分と思われる症例もみられた1,2,9。そこでわれわれは、塩酸セピメリンの投与効果に与える背景因子について検討を行った。

今回、投与効果の判定は唾液分泌量増加率と唾液増加量、自覚症状改善度にとった。唾液分泌量増加率は、投与開始前のガムテスト値が低いほど唾液量の増加が期待できる。従って唾液増加量は唾液分泌量増加率が高くとも投与開始前のガムテスト値が低い症例では有効を示す。そのため、本研究では唾液分泌量増加率と唾液増加量の2種類の評価にて本剤の唾液分泌量に及ぼす影響を評価した。また、口腔乾燥症の有するSS患者の治療目的は唾液量の単なる増加ではなく、口腔乾燥症状の改善であると考えより自覚症状改善度も投与効果の評価に加え、その値に及ぼす背景因子を探った。

以前われわれが報告した唾液分泌量増加率および自覚症状改善度を元に今回同条件でそれぞれの有効率を算定すると唾液分泌量増加率は40.5%，自覚症状改善度は64.9%であった。この結果と本研究における唾液分泌量増加率の有効率を比較すると本研究の方が高値を示し、自覚症状改善度では本研究の方がやや低値を示した9。本研究の唾液分泌量増加率が高値を示した理由は、前回の検討では12週以上投与を行った37例の最終測定値が個々の症例の平均として評価しているが、今回は100例の投与12か月後の結果を個々の症例の値として検討している。開発段階で塩酸セピメリンの効果は投与開始52週後まで上昇していたことより投与期間が長くなったことが唾液分泌量増加率を上昇させたと考えた9。また、自覚症状改善度が前回の結果より低値を示しているが、これは投与期間が長期に及んでいるため季節変動や患者自身の体調変化などが影響しているのではないかと思われたが明らかではなかった。

本研究では投与効果に及ぼす背景因子として一般的な患者因子である年齢、SSの病態に影響すると思われる唾液腺合併の有無、病態期間を検討した。なお、性別は対象に女性が圧倒的に多いことより評価することは不適応と判断した。さらにSSの進行段階や病態を血液検査所見、口唇生検所見にて評価、SSの口腔乾燥症をガムテスト値、自覚症状スコア、唾液腺機能シチグラムスコアにて評価した。年齢は自験例の平均63.8歳を中心に3カテゴリー分けた。病態期間、ガムテスト値、自覚症状スコア、唾液腺機能シチグラムスコアは症例の分布を考慮しそれぞれ3カテゴリーに分けた。

開発段階の評価では本剤の効果に及ぼす背景因子が検討されている9。その中で年齢、病態期間および唾液腺合併の有無は投与効果に大きな影響を及ぼす要因ではなかったとしており、病態期間については自験例と同様な結果であった。しかし、自覚症状改善度の有効率については70歳以上の年齢と唾液腺の合併が投与効果に影響を及ぼしていた。しかし、その理由は明らかでなかった。

前記したことと唾液分泌量増加率では投与前ガムテスト値が小さいほど唾液量の増加が期待できるが、中等度以上に投与効果を示すかあるいは全体の発症およびDiabetes mellitusの有効率が期待できる。検討結果は示していない。
塩酸セピメリンの効果に及ぼす背景因子

泌液以外で評価するために自覚症状スコアについても検討した。その結果、唾液増加量の有効率のみではあるが、投与前の自覚症状スコアが低い症例、すなわち口腔乾燥症状が軽度の症例ほど症状の改善が期待出来ると考えられた。ガムテストは唾液量が自覚症状の改善をもたらすものと期待され、特に自覚症状の改善度に影響を及ぼす薬物や効果、体調、精神状態など多様な要素が影響を及ぼすと考えられるため、投与開始前に1度測定されただけでは正確な症状把握は難しいと考えられる。そこで、本検討においては唾液分泌量増加率と自覚症状改善度には投与開始前の自覚症状スコアが影響を及ぼすことはなかったと思われた。

今回検討した因子以外にも薬物動態や薬効効果に影響を及ぼす可能性のあるものとしては患者主体や唾液分泌の低下を来たすとされる薬物の併用が考えられる。しかし、検討項目が多岐に渡っており症例数も限られていたことより今回検討していない。今後、更なる症例数の積み重ねを行い再度検討する予定である。

結語

1. 唾液分泌量増加率では投与前のガムテスト値が小、中の群、唾液腺機能シンチグラムスコアが軽度低下群で有効率が高い傾向が見られた。

2. 唾液増加量では唾液腺機能シンチグラムスコアが軽、中度低下群、投与前の自覚症状スコアが小の群では有効率が有意に高く、投与効果に影響を及ぼしていた。

3. 自覚症状改善度では年齢が70歳以上の高齢群、膠原病非合併群、投与前のガムテスト値が大の群で有効率が高い、投与効果に影響を及ぼしていた。

なお、本論文の主査は第14回日本口腔粘膜学会総会（平成16年7月9日、東京）および第49回日本口腔外科学会総会（平成16年10月22日、千葉）において発表した。

参考文献

1) 岩渕博史, 下村絵美, 竹内大樹, 他: シェーグレン症候群に伴う口腔乾燥症状に対するセリグレン®（塩酸セピメリン水和物）の有用性の検討. 新薬と臨床 51：193-198, 2002。

2) 岩渕博史, 下村絵美, 内山公男: シェーグレン症候群に伴う口腔乾燥症状に対する塩酸セピメリンの効果. 日口粘膜誌 8：52-56, 2002。

3) 藤林孝司, 青木進, 宮坂信之, 他: シェーグレン症候群改訂診断基準, 厚生省特定疾患免疫疾患調査研究班平成10年度研究報告書, 135-138, 1999。

4) 小須田茂: 唾液腺リオジン検査と臨床画像 11：60-67, 1995。

5) 岩渕博史, 高橋康次, 永井哲夫: 唾液分泌と口腔異常の関連について検討. 歯科心身 19：17-22, 2004。

6) 石川長雄, 吉田和正, 驚鳥 忠, 他: Sjögren症候群と循環系. 循環器科 19：203-211, 1986。

7) 市川陽一, 柏崎哲夫, 原葉子, 他: シェーグレン症候群の口腔乾燥症状に対するSNI-2011の長期投与試験. 診療と新薬 38：369-391, 2001。

8) 有効性のまとめ. ト. 臨床試験. 新薬承認情報集：塩酸セピメリン水和物. 財団法人日本薬剤師研究センター. 平成13年, No.23, 402。

別冊請求：岩渕博史 〒320-8880 橋本県宇都宮市中戸寄1-10-37

独立行政法人国立病院機構橋本病院内科口腔外科
Backgrounds that Influence the Efficacy of Cevimeline Hydrochloride

Hiroshi IWABUCHI, Emi IWABUCHI, Kimio UCHIYAMA, Satoshi GOTOH*, and Takashi FUJIBAYASHI**

Department of Dentistry and Oral Surgery,
Tochigi National Hospital
*Haneishi Dental Clinic
**Department of Oral and Maxillofacial Surgery
School of Dentistry, Showa University


Abstract: Cevimeline hydrochloride, a remedy for treating xerostomia due to Sjögren’s syndrome (referred to SS below), showed a superior effectiveness on this syndrome as compared with conventional remedies. However, some of the patients thus treated showed no or inadequate response. In the present study, therefore, possible background factors which may influence on the effect of this agent were examined.

One hundred patients so far diagnosed as SS in our department and treated with cevimeline hydrochloride for at least 12 months during the period from September 2001 to December 2003 were enrolled in this study. In these cases, possible background factors which may have influenced on the increase rates of salivary secretion, the amount of increase in saliva and the improvement rates of subjective symptoms were examined efficacy rate of after 12-month administration.

Both pre-administration gum test values and sequential salivary scintigraphy scores were found to have exerted influence on efficacy rate of the increase rates of the salivary secretion. And both pre-administration subjective symptom scores and sequential salivary scintigraphy scores were found to have exerted influence on efficacy rate of the amount of increase in saliva after 12-month administration. In addition, efficacy rate of the improvement rates of subjective symptoms seemed to have been influenced by the patient’s age, presence or absence of collagen disease and pre-administration gum test values.

Key words: cevimeline hydrochloride, increase rates of salivary secretion, amount of increase in saliva, improvement rates of subjective symptoms

Reprint requests to Hiroshi IWABUCHI, of Dentistry and Oral Surgery, Tochigi National Hospital, 1-10-37, Nakatomatsuri, Utsunomiya, Tochigi. 320–8580, Japan.

(Received March 22, 2006 : Accepted June 2, 2006)