シェーグレン症候群に伴う口腔乾燥症に対する 塩酸セビメリン長期投与例の検討

岩 渕 博 史 岩 渕 絵 美
内 山 公 男 藤 林 孝 司

抄録：塩酸セビメリン長期投与例について至適投与期間、薬剤耐性、副作用について検討した。対象はシェーグレン症候群症例で塩酸セビメリンを104週以上投与した男性2例、女性102例で、平均年齢は63.4歳（33～81歳）であった。唾液分泌量（ガムテスト値）、自覚症状スコアともに投与4週後には有意な改善がみられた。唾液分泌量は投与36週後には最大増加量の約85%に達し、自覚症状スコアは投与24週後には最低下値の約85%までに低下した。また、唾液分泌量は10ml/10minを超えると増加しなくなった。長期投与による副作用発生率の上昇はみられなかった。血液生化学検査結果では異常値が8例にみられ、肝臓・胆管系異常が多かったがいずれも軽度であった。以上より塩酸セビメリンは長期投与しても薬剤耐性や副作用の増加がみられない比較的安全な薬剤で、投与効果判定には約24～36週間必要で、唾液分泌量の目標は10ml/10minが良いと思われた。

キーワード：塩酸セビメリン、シェーグレン症候群、長期投与

緒 言

シェーグレン症候群（Sjögren's syndrome：以下SSと省略）は唾液腺や涙腺の導管周囲にリンパ球が浸潤し、腺房の破壊や消失が生じ、腺機能の低下を来すことにより乾燥症状を生じる。SSの口腔症状としては唾液分泌量の低下による口腔乾燥感の他、う蝕や辺縁性歯周炎の増加・進行、口腔カンジダ症などがみられ、また、摂食嚥下障害、味覚異常、舌痛、義歯の装着不良も生じることがあり、患者のQOLが低下することが多い。

SSに伴う口腔乾燥症の治療には局所的には各種含嗽剤や人工唾液の使用、内服では漢方製剤や唾液腺ホルモン、アネトールトリチオンなどの投与が行われていたが、効果は十分とはいい難かった¹⁾。2001年9月にSSに伴う口腔乾燥症の治療として発売された塩酸セビメリンは、従来の治療薬に比べ、優れた有効性を示した^{2,3)}。しかし、本剤は症例により効果が十分でなかったり、効果発現までの期間が異なる^{2,3)}こともあり、至適投与期間や投与効果がみられない症例に対してどの程度投与を継続すべきかなど不明な点が残されている。これらを解決するためには長期投与例での検討が必要であるが、これらに関する報告^{4,5)}は少ない。また、SSに伴う口腔乾燥症は原疾患の治療が困難なことより対症療法と成らざるを得ない。そのため、本剤の投与は長期に及ぶ傾向があり、本剤の長期使用に伴う

副作用発現率の上昇や新たな副作用の出現、薬剤耐性による効果の低下が危惧される。そこで今回われわれは塩酸セビメリン投与に関するこれらの問題点を明らかにする目的で本剤の長期投与例について検討したので報告する。

対象および方法

1) 対象

1999年改訂シェーグレン症候群診断基準⁶⁾にてSSと診断し2001年9月～2006年6月までに塩酸セビメリンを104週以上連続投与した104例である。塩酸セビメリンの投与量は1回30mgを1日3回（1日用量90mg）または1日2回（1日用量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か月以内であればその症例については解析対象とした。

2) 併用療法

漢方製剤や唾液腺ホルモン、アネ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、口腔保湿剤を併せて使用していた症例は対象としたが、104週の投与期間中に用量や用法が変化した症例は対象から除外した。

3) 検討項目および方法

投与期間と唾液分泌量および自覚症状改善度との関係、塩酸セビメリン投与前の唾液分泌量別の投与期間と唾液分泌量との関係、各自覚症状別の自覚症状改善度、副作用について検討した。

表 1 12 項目の自覚症状と 6 項目のカテゴリー

自 覚 症 状	評 点						カテゴリー
口がかわく	0	1	2	3	4	5	乾 燥 感
口がカラカラする	0	1	2	3	4	5	
水が飲みたい	0	1	2	3	4	5	飲 水 切 望
夜間に起きて水を飲む	0	1	2	3	4	5	
乾いた物が咬みにくい	0	1	2	3	4	5	摂 食 障 害
食べ物が飲み込みにくい	0	1	2	3	4	5	
口の中がネバネバする	0	1	2	3	4	5	粘 つ き 感
口が粘って話にくい	0	1	2	3	4	5	
舌が痛い	0	1	2	3	4	5	疼 痛
舌がザラザラする	0	1	2	3	4	5	
味覚異常	0	1	2	3	4	5	→ 味 覚 異 常
入れ歯が入れていられない	0	1	2	3	4	5	

(1) 唾液分泌量

唾液分泌量は刺激時唾液量を 10 分間のガムテストにて求めた。ガムテストは投与開始前と、投与開始後は 52 週までは 4 週間ごと、その後は 8 週間ごとに施行した。

(2) 自覚症状スコア

投与開始前と、投与開始後は 52 週までは 4 週間ごと、その後は 8 週間ごとに自覚症状を調査した。調査は 12 項目の口腔症状（口がかわく、口がカラカラする、水が飲みたい、夜間に起きて水を飲む、乾いた物が咬みにくい、食べ物が飲み込みにくい、口がネバネバする、口が粘って話にくい、舌が痛い、舌がザラザラする、味覚異常、入れ歯が入れていられない）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た。その合計（0～60）スコアを各時点の自覚症状スコアとした。

(3) 自覚症状カテゴリースコア

前記 12 項目の口腔症状のうち、義歯装着不良感を除く 11 項目を乾燥感（口がかわく、口がカラカラする）、飲水切望感（水が飲みたい、夜間に起きて水を飲む）、摂食障害（乾いた物が咬みにくい、食べ物が飲み込みにくい）、粘つき感（口がネバネバする、口が粘って話にくい）、疼痛（舌が痛い、舌がザラザラする）、味覚異常の 6 つの自覚症状カテゴリーに分類した。そして、各時点のフェイス・スケールの合計スコアを自覚症状カテゴリースコアとした。投与前後の自覚症状カテゴリースコアの増減を百分率で表したものを改善度とした（自覚症状カテゴリースコア改善度＝投与開始前の自覚症状カテゴリースコア－投与開始後の自覚症状カテゴリースコア／投与開始前の自覚症状カテゴリースコア×100）（表 1）。

(4) 塩酸セビメリンの投与期間と唾液分泌量との関係

唾液分泌量の推移を塩酸セビメリンの投与開始から投与開始 104 週後まで検討した。

(5) 塩酸セビメリンの投与期間と自覚症状スコアとの関係

自覚症状スコアの推移を塩酸セビメリンの投与開始から投与開始 104 週後まで検討した。

(6) 塩酸セビメリン投与前の唾液分泌量別の投与期間と唾液分泌量との関係

塩酸セビメリン投与前の 10 分間測定唾液分泌量（ガムテスト値）をその値により 3ml 以下群 41 例（39.5%）、3ml 超過 6ml 以下群 33 例（31.7%）、6ml 超過群 30 例（28.8%）の 3 群に分け、各群における投与期間と唾液分泌量の推移について、塩酸セビメリンの投与開始 104 週後まで検討した。

(7) 自覚症状カテゴリー別の投与効果

自覚症状カテゴリーごとに塩酸セビメリンの投与開始前と投与開始 104 週後の自覚症状カテゴリースコアを比較した。また、各自覚症状カテゴリー間で自覚症状改善度に違いがみられるか否かを検討する目的で、各自覚症状カテゴリーの投与開始 104 週後の自覚症状改善度の比較を行った。

(8) 副作用

副作用は問診、視診、血液生化学検査より判断した。また、塩酸セビメリンの投与開始初期にみられた副作用の経過についても検討した。

①血液生化学検査

投与開始前と投与開始後は 4 週、12 週、24 週、36 週、52 週、その後は 6 か月ごとに血液生化学検査を施行した。検査項目は赤血球数、血色素量、ヘマトクリット値、白血球数、血小板数、総蛋白、総ビリルビン、総コレステロール、電解質、尿素窒素、クレアチニン、アミラーゼ、ALT、AST、LDH、ALP、LAP、 γ -GTP とした。

②塩酸セビメリンの投与開始初期に発現した副作用の転帰

図 1 投与期間と唾液分泌量（全症例の平均値）との関係

Bonferroni 検定

唾液分泌量は投与104週後まで徐々に増加した。また、投与4週後以降の唾液分泌量は投与前に比べ有意な高値を示した。

塩酸セビメリンの投与開始1か月後以内にみられた副作用について、特に発生頻度の高い多汗、頻尿、嘔気についてその経過、転帰を調査した。

結 果

1) 患者背景

性別は男性2例、女性102例、年齢は33～81歳、平均63.4歳であった。一次性SSは97例、二次性SSは7例であった。投与開始前の10分間のガムテスト値は0.1～15.9ml、平均4.59ml、投与開始前の自覚症状スコアは5～53、平均25.5であった（表2）。

2) 塩酸セビメリンの投与期間と唾液分泌量との関係

投与期間と唾液分泌量との関係を投与104週後まで調査した。唾液分泌量は投与104週後まで徐々に増加した。また、投与4週後以降の唾液分泌量は投与前の唾液分泌量に比べ有意な高値を示した。しかし、投与4週後～投与104週後においてはそれらの相互の間には有意な唾液分泌量の増加はみられなかった（図1）。

3) 塩酸セビメリンの投与期間と自覚症状スコアとの関係

投与期間と自覚症状スコアとの関係を投与104週後まで調査した。自覚症状スコアは投与4週後には急速に低下し、その後は投与104週後まで小刻みな増減を繰り返しながら緩やかに低下した。また、投与4週後以降の自覚症状スコアは投与前の自覚症状スコアに比べ有意に低下した。しかし、投与4週後から投与104週後まではそれらの相互の間には有意な自覚症状スコアの低下はみられなかった（図2）。

表 2 患者背景

年 齢	33～81 歳	平均 63.4 歳
性 別	男性：2 例	女性：102 例
1/2 次 性	1 次性：97 例	2 次性：7 例
ガムテスト値	0.1～15.9ml	平均 4.59ml
自覚症状スコア	5～53	平均 25.5

4) 塩酸セビメリン投与前の唾液分泌量別の投与期間と唾液分泌量との関係

投与前の10分間測定唾液分泌量（ガムテスト値）が6ml超過群では、投与開始後の唾液分泌量は緩やかに増加し、投与36週後には投与前に比べ有意な高値を示した。しかし、その後は投与104週後まで小刻みな増減を繰り返した。3ml以下群と3ml超過6ml以下群の唾液分泌量は共に投与104週後まで徐々に増加した。また、3ml以下群では投与12週後、3ml超過6ml以下群では投与4週後には投与前に比べ唾液分泌量は有意に増加した（図3）。

5) 自覚症状カテゴリー別の投与効果

自覚症状カテゴリー別に塩酸セビメリンの投与効果を自覚症状カテゴリースコアの増減を指標にて検討した。その結果、いずれの自覚症状カテゴリーでも投与開始前に比べ、投与104週後には有意に自覚症状カテゴリースコアは減少した（図4）。また、自覚症状カテゴリー間で投与効果に差がみられるかどうかについて投与104週後の自覚症状改善度を指標にして検討した。その結果、粘つき感は味覚異

図 2 投与期間と自覚症状スコア（全症例の平均値）との関係

Bonferroni検定

自覚症状スコアは投与104週後まで低下した。また、投与4週後以降の自覚症状スコアは投与前に比べ有意に低下した。

図 3 塩酸セビメリン投与前の唾液分泌量別の投与期間と唾液分泌量（各群の平均値）との関係

Bonferroni検定

対象症例を塩酸セビメリン投与前の唾液分泌量別に6 ml超過群（30例）、3 ml超過6 ml以下群（33例）、3 ml以下群（41例）に分けて投与期間と唾液分泌量との関係を検討した。唾液分泌量は6 ml超過群では投与36週後、3 ml超過6 ml以下群では投与4週後、3 ml以下群では投与12週後には投与前に比べ有意な高値を示した。

常を除く全てのカテゴリーに比べ有意に改善度が高かった。また、味覚異常は粘つき感を除く全てのカテゴリーに比べ有意に改善度が高かった（図5）。

6) 副作用

104例中に延べ82件の副作用がみられた。最も多くみ

られたのは多汗で27件、次いで頻尿が26件、嘔気が14件、血液生化学検査値異常が8件、その他が7件であった。このうち、血液生化学検査値異常を除く74件は本剤の投与開始1か月後以内に出現した。

図 4 塩酸セビメリン投与開始前と投与開始104週後の自覚症状カテゴリースコアの比較

Bonferroni検定

全ての自覚症状カテゴリーにおいて投与104週後には有意に自覚症状カテゴリースコアが減少した。

図 5 投与104週後の自覚症状カテゴリースコア改善度の比較

Bonferroni検定

味覚異常と粘つき感は他の自覚症状カテゴリーに比べ有意に改善度が高かった。

①血液生化学検査値異常

血液生化学検査値異常は104例中、26例(25.0%)に48件みられた。そのうち、塩酸セビメリンの影響が完全には否定できなかったものが8例(7.7%)に8件みられた。最も多かったのは肝臓・胆管系障害(6/8件)で、他には

血小板数の減少、総コレステロール値の上昇であった。しかし、これら全ての症例で特に処置は必要とせず、継続投与を行っているが数値の悪化はみられてない。また、これらの異常は全て投与開始4週後以降に発生した(表3)。

表 3 血液生化学検査値異常 (副作用)

8/104 件 (7.8%)			
肝・胆系	6 (5.8%)	PLT 低下	1 (1.0%)
GPT 上昇	3 (2.8%)	TC 上昇	1 (1.0%)
GOT 上昇	1 (1.0%)		
TB 上昇	1 (1.0%)		
AL-P 上昇	1 (1.0%)		

塩酸セビメリンの影響が完全には否定できなかった検査値異常が8例(7.7%)に8件みられた。しかし、全ての症例で特に処置は必要としなかった。

表 4 塩酸セビメリンの投与4週後以内にみられた副作用(多汗, 頻尿, 嘔気)の転帰

	発症件数(件)	2年以上症状継続件数(件)	症状消失症例での平均消失期間(W)
多汗	27	18	10.6
頻尿	26	18	7.6
嘔気・嘔吐	14	1	2.8

嘔気は比較的早期に症状が消失したが、多汗、頻尿では症状が長期に及んだ。

②投与開始1か月後以内にみられた副作用(多汗, 頻尿, 嘔気)の転帰

投与開始1か月後以内には副作用が104例中53例(51.0%)に74件出現した。多汗では27件中、18件で2年以上症状が継続していた。しかし、観察中に症状の悪化はみられなかった。症状の消失した9件の症状消失までの期間は平均10.6週であった。頻尿は26件中、18件で2年以上症状が継続していた。しかし、観察中に症状の悪化はみられなかった。症状の消失した8件の症状消失までの期間は平均7.6週であった。嘔気は14件中、1件で2年以上症状が継続していた。しかし、観察中に症状の悪化はみられなかった。症状の消失した13件の症状消失までの期間は平均2.8週であった(表4)。

考 察

塩酸セビメリンは投与効果発現までの期間が症例により異なり、また効果発現までにある程度の時間を要するとされている。そのため、至適投与期間や投与効果がみられない症例に対してどの程度投与を継続すべきか指標がない。また、SSは根治治療が困難であるため、本剤のような治療薬の投与は長期に及ぶ傾向がある。そのため、長期投与に伴う副作用発現率の上昇や未知なる副作用の出現、薬剤耐性による効果の低下などが危惧される。本研究ではこれらの問題点の解明の一助として、塩酸セビメリン長期投与例の唾液分泌量と自覚症状の推移について検討した。

また、長期投与に伴う副作用の増加についても検討した。

1) 至適投与期間について

塩酸セビメリンの投与効果を判断し、無効として他の治療に切り替えるべきか、それとも効果が現れるまで更に投与を継続すべきなのか判断に迷う場面にしばしば遭遇する。今回の結果では唾液分泌量および自覚症状スコアは投与開始4週後にはすでに投与開始前に比べ有意に改善したことより、比較的早期に投与効果が出現することが確認された。この結果は市川ら⁴⁾の報告と同様であった。全例の平均値でみると、投与開始前の唾液分泌量は4.59mlであるが、投与104週後には7.60mlまで増加し、投与開始前に比べて3.01ml増加している。しかし、投与4週後では唾液分泌量が投与開始前に比べ有意な値を示しているにも関わらず、その増加量は投与前に比べ1.59mlで、投与104週後の増加量の約50%に過ぎない。それが投与12週後には唾液分泌量の増加量が1.73mlに及び、投与104週後の増加量の約60%、投与36週後には約85%に達する。一方、自覚症状スコアは投与52週後に最も低下し、そのスコアは17.0となり、投与開始前の自覚症状スコア25.5に比べ8.5低下している。しかし、投与4週後の自覚症状スコアは20.0、スコアの減少量は5.5で、投与52週後の減少量に比べ約64%にとどまっている。それが投与24週後には自覚症状スコアが18.3まで低下し、その減少量は投与52週後の減少量の約85%までに及んでいる。このことより全例の平均値でみると塩酸セビメリンの投与効果が十分得られるまでには約24～36週間必要ではないかと思われた。

しかし、口腔乾燥感の重傷症度別に検討すると唾液分泌量が3ml超過6ml以下群では早期に投与効果が現れるが、3ml以下群や6ml超過群では効果出現まで3～9か月要しており、これらの症例ではそれ以外の症例に比べ、長期間観察をしないと塩酸セビメリンの投与効果を判断するのは難しいと考えられた。また、唾液分泌量が6ml超過群を観察すると唾液分泌量が10mlを超えると、その後の唾液分泌量は横這いになることより、塩酸セビメリン投与後の唾液分泌量は10mlを目安にするのが良いと思われた。一方、唾液分泌量が10mlを超えていない症例で、なお投与効果がみられている症例では、目標の100mlに向かって継続投与を行った方が良いのではないかと考えられた。

西山ら⁵⁾は唾液分泌量が48週まで増加したので48週を至適投与期間とし、その後も唾液分泌量が増加する症例があるので継続するのが望ましいとしており、われわれの考えと若干異なる。われわれは塩酸セビメリンの投与効果が乏しいかまたは得られていない症例に対して、今後も本剤を継続投与すれば効果が出現するのか、それとも継続投与しても効果を示す可能性が少ないのかを判断するのに必要な投与期間を至適投与期間と考えている。この考えによるとわれわれは上述のように考察することとなった。しかし、

市川ら⁴⁾、西山ら⁵⁾、の報告と同様に投与期間が長いほど唾液分泌量が増加していること、投与前の唾液分泌量により唾液分泌量が有意に増加するまでの期間が異なっていること、投与1年後以降に投与効果が出現してくる症例を経験していることより少なくとも検討した2年までの期間については可能であれば長期投与した方がよいと思われた。

さらに、今回は刺激時唾液量のみを評価に使用したが、本剤が安静時唾液量に対してどのような影響を及ぼしているかは定かではなく、安静時唾液量の方が自覚症状に与える影響が大きいとも考えられる。中川ら⁷⁾、友寄ら⁸⁾によると刺激時唾液量と安静時唾液量の低下は必ずしも同時に生じるわけではなく、どちらか一方のみ低下している症例や低下の程度が異なる場合も少なくないと報告している。したがって今後は安静時唾液量の影響について検討する必要があると思われる。

また、われわれの検討⁹⁾では本剤の唾液分泌量の増加作用や自覚症状スコアの改善に及ぼす背景因子は投与前の唾液分泌量以外にも唾液腺機能シンチグラム所見や投与前の自覚症状スコア、年齢、膠原病合併の有無が存在するため、その影響についても考慮し、至適投与期間を設定する必要があると考えられた。

2) 長期投与による薬剤耐性出現について

塩酸セビメリンの投与効果は唾液分泌量および自覚症状ともに投与104週後まで徐々に上昇していることより、長期投与による強い薬剤耐性の発現は少なくとも投与104週後まではみられないと考えられた。先行研究では投与104週後までの検討はないが、市川ら⁴⁾は投与52週後までは徐々に唾液分泌量が増加したと報告されていることより1～2年程度の投与では薬剤耐性は出ないのではないかと考えられる。

しかし、ほかにSSの口腔乾燥症状に対して特別有効な治療薬が見当たらない現状においては実際には更に長期間投与せざる得ない症例が多いことより、観察期間を延長して更に検討する必要があると思われた。

3) 自覚症状カテゴリー別の投与効果

口腔乾燥症の代表的な自覚症状である乾燥感、飲水切望感、摂食障害、粘つき感、疼痛、味覚異常の6項目の自覚症状カテゴリーについて、カテゴリーの違いにより塩酸セビメリンの投与効果に違いが生じるか否かについて検討した。いずれの症状においても有意な改善を示し、特に味覚異常と粘つき感が他のカテゴリーより有意に自覚症状カテゴリースコア改善度が高かった。本研究では自覚症状カテゴリー別に本剤の投与期間と改善度との関係を検討していないが市川ら⁴⁾、長岡ら¹⁰⁾は自覚症状により改善に要する期間が異なることを報告している。このことについては今後の課題にしたい。また、市川ら⁴⁾は飲水切望間感と食物摂取困難の最大改善率は33～34%、口腔乾燥感と口腔内

粘稠感は38～40%であったと報告している。長岡ら¹⁰⁾は疼痛と味覚障害は他の症状に比べ改善率が低かったと報告している。本研究では粘つき感と味覚異常が他の症状に比べ有意な改善度を示したが、粘つき感については市川ら⁴⁾と同様の結果であった。塩酸セビメリンはムスカリン性アセチルコリンレセプター(M3)を刺激することによりその作用を示すが、このレセプターは耳下腺に多く分布しており、耳下腺は漿液腺であるため、塩酸セビメリンの投与により分泌される唾液には漿液性のさらさらした唾液が多いと考えられる。その結果、唾液の粘度が低下し易いことから、粘つき感の改善に作用しているのではないかと考えられた。一方、味覚異常については長岡らの報告¹⁰⁾と異なっていたがその理由は定かではないが、そのほかのカテゴリースコアが2項目の合計であるのに対して味覚異常だけは1項目のスコアであることも関係しているかも知れない。

4) 副作用

われわれが以前行った調査^{2,3)}や他家^{4,5,11,12)}の報告では嘔気・嘔吐、多汗、頻尿が多かった。本検討では嘔気・嘔吐などの副作用で投与を中止した症例は対象症例に含んでいないため、発生頻度は従来の報告より少なくなっていると考えられる。しかし、副作用の内容では嘔気・嘔吐、多汗、頻尿が多く、従来と同様であった。

血液生化学検査値異常で、本剤投与との関係が完全には否定できないものが市川ら⁴⁾は11.5%、長岡ら¹⁰⁾は6.4%みられ、両者とも肝臓・胆管系障害が多かったと報告しており、本研究も同様の結果であった。しかし、これら他家の報告は本研究より投与期間が短いことより、本剤は投与期間が長期に及んでも血液生化学検査値異常が著しく増加する可能性は少ないと考えられた。

本研究では血液生化学検査値異常を除くと全ての副作用が投与開始1か月以内に生じていた。市川ら⁴⁾は投与開始4週後までに全ての副作用の67.0%が発生し、その70.0%が消化器症状の副作用であったとしている。長岡ら¹⁰⁾は21例に副作用がみられたそのうち、20例が投与開始4週後以内に発生し、その大部分が消化器症状であったと報告している。このことより投与開始4週間は嘔気・嘔吐の対策を十分取る必要がある。その後は長期間投与しても新たな副作用が発生することは少なく長期投与にも十分耐えうる薬剤であると考えられた。しかし、他家の報告^{4,10)}では投与開始4週後以降に新たに発生した副作用には血液生化学検査値異常が多くみられたとされていることより、特に肝機能障害に注意を要する必要があると思われた。

投与開始初期にみられた副作用の経過についての報告はわれわれが渉猟した範囲では見当たらないが、今回の検討より嘔気についてはいわゆる「なれ」がみられる。しかし、その他の副作用については長期間継続することが確認され

たことより、多汗や頻尿についてのケアも必要であると思われた。

結 語

1. 唾液分泌量は投与4週後には有意な増加を認め、その後は104週後まで徐々に増加した。

2. 自覚症状スコアは投与4週後には有意な低下を示し、その後は投与104週後まで小刻みな増減を繰り返しながら緩やかに低下した。

3. 投与前の唾液分泌量（ガムテスト値）が3ml以下例では投与12週後、3ml超過6ml以下例では投与4週後には有意な唾液分泌量の増加を認め、その後も104週後まで徐々に増加した。投与前のガムテスト値が6ml超過例では投与36週後に唾液分泌量の有意な増加を認めたが、その後は104週後まで小刻みな増減を繰り返した。

4. 全ての自覚症状カテゴリーにおいて、そのスコアは投与前に比べ、投与104週後には有意に低下した。なかでも、粘つき感と味覚異常は他の症状に比べ有意に改善度が高かった。

5. 104週後までの期間において長期投与による副作用発生率の上昇や未知なる副作用の発生はみられなかった。

6. 血液生化学検査結果では薬剤の影響が完全に否定出来ない検査異常値が8例にみられ、特に肝臓・胆管系障害が多かった。

7. 多汗、頻尿の副作用は半数以上の症例で投与後2年以上継続した。嘔気の副作用は症状消失例では平均2.8週で消失した。

なお、本論文の主旨は第16回日本口腔粘膜学会総会（平成18年6月30日、新潟）において発表した。

参考文献

- 1) 石川兵衛, 吉田和正, 籠島 忠, 他: Sjögren 症候群と循環系, 循環器科 19: 203-211, 1986.
- 2) 岩淵博史, 下村絵美, 青山大樹, 他: シェーグレン症候群に伴う口腔乾燥症状に対するサリグレン®（塩酸セビメリン水和物）の有用性の検討. 新薬と臨床 51: 193-198, 2002.
- 3) 岩淵博史, 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ビメリンの効果. 日口粘膜誌 8: 52-57, 2002.
- 4) 市川陽一, 柏崎禎夫, 原まさ子, 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.
- 5) 西山和秀, 角田博之, 若林 類, 他: シェーグレン症候群に対する塩酸セビメリンの効果に関する検討—長期投与例について—. 日口粘膜誌 12: 5-10, 2006.
- 6) 藤林孝司, 菅井 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.
- 7) 中川洋一, 斎藤一郎: ドライマウス臨床の実態—求められる新たな診療分野（上）—. 日本歯科評論 740: 159-168, 2004.
- 8) 友寄泰樹, 黒川秀雄, 高野裕史, 他: 当科におけるドライマウス患者へのチームアプローチ. 日口粘膜誌 11: 33-41, 2005.
- 9) 岩淵博史, 岩淵絵美, 内山公男, 他: 塩酸セビメリンの投与効果に及ぼす背景因子. 日口粘膜誌 12: 16-22, 2006.
- 10) 長岡章平, 大野美香子, 関口章子: 原発性シェーグレン症候群の口腔内乾燥症状に対する塩酸セビメリン水和物（エボザック®）の効果. 新薬と臨床 52: 394-407, 2003.
- 11) 市川陽一, 柏崎禎夫, 原まさ子, 他: シェーグレン症候群の口腔乾燥症状に対する SNI-2011 とプラセボとの二重盲検法比較試験. 診療と新薬 38: 349-368, 2001.
- 12) 土井田誠, 加藤恵三, 米本和弘, 他: シェーグレン症候群患者の口腔乾燥症治療における塩酸セビメリン水和物の副作用発現とその予防に関する臨床的検討. 日口誌 55: 246-252, 2006.

別冊請求先: 岩淵博史 〒320-8580 栃木県宇都宮市中戸祭
1-10-39

独立行政法人国立病院機構栃木病院歯科口腔外科

A Study on the Prolonged Administration of Cevimeline Hydrochloride in Patients with Xerostomia Due to Sjögren's Syndrome

Hiroshi IWABUCHI, Emi IWABUCHI, Kimio UCHIYAMA,
and Takashi FUJIBAYASHI

Department of Dentistry and Oral Surgery, Tochigi National Hospital
(Chief: Dr. Kimio UCHIYAMA)

J. Jpn. Oral Muco. Membr., 13 : 34 ~ 42, 2007

Abstract : The optimal administration period, drug tolerance and adverse reactions were examined in patients treated with a prolonged administration of cevimeline hydrochloride hydrate. The subjects enrolled in this study were 2 male patients and 102 female patients with Sjögren's syndrome received cevimeline hydrochloride hydrate for 104 weeks or more. The age of patient was 63.4 years on the average (33-81 yrs). A significant improvement was observed in the salivary secretion (gum test) and subjective scores after 4 weeks of administration. The salivary secretion reached approximately 85% of the maximum increment after 36 weeks of administration, while the subjective score decreased to approximately 85% of the maximum decrement after 24 weeks of administration. Furthermore, the salivary secretion ceased its increasing trend when exceeded a level of 10 mL/10 mins. No increased incidence of adverse reaction due to the prolonged administration was observed in any subjects examined. In the blood chemistry, abnormal values mainly in the hepatic and biliary systems were evident in 8 cases, the severity of which were however mild in all cases. From the findings mentioned above, cevimeline hydrochloride hydrate was considered to be a relatively safe drug causing no increased drug tolerance or adverse reactions even when administered for a prolonged time. In addition, it seemed necessary about 24-36 weeks for evaluating the therapeutic effectiveness with the optimal dosing rate (gum test) of 10 mL/10 mins.

Key words : cevimeline hydrochloride hydrate, Sjögren's syndrome, prolonged administration

Reprint requests to Hiroshi IWABUCHI, Department of Dentistry and Oral Surgery, Tochigi National Hospital, 1-10-3, Nakatomatsuri Utsunomiya, Tochigi, 320-8580, Japan.

[Received March 20, 2007 : Accepted June 4, 2007]