原 著

シェーグレン症候群患者に対するピロカルピン塩酸塩（サラジェン錠®） 漸増投与法のコンプライアンスと臨床効果の検討

田 嶋 理 江 高 橋 喜 浩 河 野 憲 司

抄録：ピロカルピン塩酸塩（サラジェン錠®）はシェーグレン症候群患者の口腔乾燥症に対してしばしば用いられるが、副作用のために服用が中断されることが少なくない。われわれはシェーグレン症候群患者26例（男性2例、女性24例、年齢40～85歳、平均年齢63.9歳）を対象として、本剤の漸増投与法によるコンプライアンスと臨床効果を検討した。まずピロカルピン塩酸塩を7.5mg/日（3分服）で開始し、4週間後から通常量15mg/日へ増量して12週までの完遂率を調べた。この結果、4週までに3例、4週以降に4例の計7例が副作用のために内服を中止した。本法による完遂率は全体で73.1%（19/26例）、常用量に上がった23例に限ると82.6%（19/23例）であった。12週間の内服を完遂した患者では、88.9%の患者に唾液分泌量の増加を認め、さらに半数以上で口腔乾燥感、自覚症状、他覚所見が改善と判定された。漸増投与法では半量投与の段階で内服中止例がみられたものの、常用量まで上げることができれば十分なコンプライアンスが得られる。半量投与時の副作用対策により中止例を減らすことが今後の課題である。

キーワード：シェーグレン症候群、ピロカルピン塩酸塩、漸増投与法、コンプライアンス、臨床効果、副作用

緒 言

ピロカルピン塩酸塩（サラジェン錠®）は2005年9月に頭頸部癌の放射線治療に伴う口腔乾燥症の治療薬として承認された薬剤で、その後2007年10月にシェーグレン症候群（SS）の口腔乾燥症に適応が拡大された。本剤の口腔乾燥改善効果については多くの報告がみられるが¹⁻⁵⁾、20～30%の頻度で多汗などの副作用のために服用が中断されることが問題になっている^{1,3,4)}。そこで本剤のコンプライアンスをあげるために、少量多分割投与法や半量投与法などの投与法の工夫がなされている^{2,6)}。

今回われわれは、漸増投与法により本剤のコンプライアンスを検討し、さらに本投与法の臨床効果と副作用について調べたので報告する。

対象・方法

対象患者は2010年3月～2012年4月の間に大分大学医学部附属病院歯科口腔外科を受診したSS患者26例（男性2例、女性24例）である。すべての患者は『シェーグレン症候群の改訂診断基準（1999年）』⁷⁾に基づいてSSと診断された。患者年齢は40～85歳、平均63.9歳（男性は73～85歳、平均79.0歳、女性は40～81歳、平均62.6歳）である。また24例が1次性SS患者、2例が2次性SS患者であった。

ピロカルピン塩酸塩の投与は、本剤の投与禁忌疾患（重

篤な虚血性心疾患、気管支喘息および慢性閉塞性肺疾患、消化管および膀胱頸部に閉塞、てんかん、パーキンソニズムまたはパーキンソン病、虹彩炎、ピロカルピン塩酸塩に対し過敏症の既往）を有していないことを確認した上で、まず通常投与量の半量（7.5mg/日、3分服）で開始し、4週間後に通常量（15mg/日、3分服）に増量してさらに8週間の内服を行い（図1）、完遂率、臨床効果、副作用を調査した。

臨床効果の評価は、1）唾液分泌量検査（サクソントテスト）、2）Visual analogue scale（VAS）による口腔乾燥感、3）アンケートによる自覚症状、4）主治医による他覚所見の4つにより行った。まず内服開始時（0週時）に研究内容を患者に説明して同意を得た後、以上の1）～4）を行った。さらに4週時と12週時に1）～4）を行った。なお4週時と12週時は当科受診の1時間前にピロカルピン塩酸塩を内服するように指示した。

また患者の診察は2週間隔で行い、本剤服用による副作用の有無、その内容についての問診を行った。

各評価法の詳細は以下のとおりである。

1) 唾液分泌量検査（サクソントテスト）

Kerlix ガーゼ1枚を60回/分のスピードで2分間咀嚼し、ガーゼ重量の増加量を測定した⁸⁾。2g/2分以下を唾液分泌量低下と判定した。

2) VASによる口腔乾燥感の評価

“非常に乾いている”を100、“乾きは気にならない”を

0とし、100mmのスケール上で患者自身に口腔乾燥感の程度を記入させた。

なおVASが0週時よりも10以上減少した場合を“改善”，10以上増加した場合を“悪化”，-9～+9の変化を“不変”と定義し，改善度の半定量的評価を行った。

3) 自覚症状の評価

角田らの方法⁴⁾に従って，アンケートにより口腔乾燥感，口腔内疼痛，嚥下困難に関連する5項目について“なし(0点)”，“軽度(1点)”，“中等度(2点)”，“高度(3点)”の4段階で回答させた(図2)。5項目の点数を合計して自覚症状スコア(0～15点)とした。

3点以上減少した場合を“改善”，3点以上増加した場合を“悪化”，-2～+2の変化は“不変”と定義し，改善度の半定量的評価を行った。

4) 他覚所見の評価

角田らの方法⁴⁾に従って，主治医が口腔粘膜の発赤，口角びらん，舌苔の付着，舌乳頭の萎縮，歯の汚染の5項目について，“なし(0点)”，“軽度(1点)”，“中等度(2

図1 ビロカルピン塩酸塩増投法のスケジュールと効果判定

患者さまへ
アンケートにご協力ください。 【アンケート②:4週、12週】

口の渇き具合や、口の中の症状、はいかがですか？
当てはまるものに、○を付けてください。

(1) 「口の中がカラカラしますか？」 (口腔乾燥感1)

カラカラしない	○
時々カラカラする	○
カラカラが気になる・気持ち悪い	○
カラカラが常に気になる・気持ち悪い	○

(2) 「口の中がネバネバしますか？」 (口腔乾燥感2)

ネバネバしない	○
時々ネバネバする	○
ネバネバが気になる・気持ち悪い	○
ネバネバが常に気になる・気持ち悪い	○

(3) 「口の中が痛いですか？」 (口腔内疼痛1)

痛くない	○
時々痛くなる	○
よく痛くなる	○
常に痛い	○

(4) 「乾いたものが食べにくい、と感じることがありますか？」 (口腔内疼痛2)

無い	○
時々食べにくい、と感じる	○
食べにくい、と感じることが多い	○
非常に食べにくい	○

(5) 「食べ物が飲みにくい、と感じることがありますか？」 (嚥下困難)

無い	○
時々食べにくい、と感じる	○
食べにくい、と感じることが多い	○
非常に食べにくい	○

図2 自覚症状アンケート

点)”，“高度(3点)”の4段階で判定し，その合計を他覚所見スコア(0～15点)とした。

3点以上減少した場合を“改善”，3点以上増加した場合を“悪化”，-2～+2の変化は“不変”と定義し，改善度を半定量的評価した。

5) 統計学的検定

唾液分泌量(サクソンテスト)，VASによる口腔乾燥感，自覚症状スコア，他覚所見スコア，唾液分泌量の変化量はpaired t-testで検定を行った。また，唾液分泌量の増加の有無の検定は χ^2 検定を，口腔乾燥感，自覚症状，他覚所見の改善度(半定量的評価)はMann-Whitney検定を用いた。いずれも有意水準を5%とした。

結 果

1. 完遂率

対象患者26例のうち7例が副作用のために内服を中止した。内服の中止時期は半量投与時(0～4週時)が3例，常用量投与時(4～12週時)が4例であった(図3)。従って12週間の内服を完遂した患者は19例であり，完遂率は73.1%(19/26例)であった。また常用量に上がった患者に限ると完遂率は82.6%(19/23例)であった。

2. 臨床効果

12週間の内服を完遂した19例について本投与法の臨床効果の評価した。なお唾液分泌量と他覚所見については1例では評価ができなかったため18例で評価を行った。

1) 唾液分泌量

唾液分泌量は18例中16例(88.9%)で，4週時にすでに0週時よりも増加していた。唾液分泌量の平均±標準偏差は0週時が 0.49 ± 0.43 g/2分，4週時が 1.11 ± 0.79 g/2分，12週時が 1.63 ± 1.48 g/2分と経時的に増加し，それぞれの間に統計学的に有意差を認めた(図4)。

図3 ビロカルピン塩酸塩増投法によるコンプライアンス

各患者の0週時に対する唾液分泌変化量の平均 ± 標準偏差は4週時で $0.61 \pm 0.52 \text{g}/2 \text{分}$ 、12週時で $1.14 \pm 1.19 \text{g}/2 \text{分}$ であり、変化量に有意差は認めなかった (表1)。

図4 サクソテストによる唾液分泌量の変化

2) 口腔乾燥感、自覚症状スコア、他覚所見スコア
19例中13例 (68.4%) で12週時の口腔乾燥感のVAS値が0週時より低下しており、口腔乾燥感が軽くなっていた (図5)。

図5 VASにおける口腔乾燥感の変化
数値が大きいほど口腔乾燥感が強いことを示す。

表1 12週間完遂した患者における各評価での改善度

評価内容		4 週	12 週
唾液分泌量	増加	16 (88.9%)	16 (88.9%)
	変化なし・減少	2 (11.1%)	2 (11.1%)
	変化量	$0.61 \pm 0.52^*$	$1.14 \pm 1.19^*$
		NS	
口腔乾燥感	改善 (10 以上の減少)	10 (52.6%)	10 (52.6%)
	不変 (-9 ~ +9)	6 (31.6%)	7 (36.8%)
	悪化 (10 以上の増加)	3 (15.8%)	2 (10.5%)
		NS	
自覚症状	改善 (3 以上の減少)	12 (63.2%)	13 (68.4%)
	不変 (-2 から +2)	7 (36.8%)	6 (31.6%)
	悪化 (3 以上の増加)	0	0
		NS	
他覚所見	改善 (3 以上の減少)	7 (38.9%)	12 (66.7%)
	不変 (-2 ~ +2)	11 (61.1%)	6 (33.3%)
	悪化 (3 以上の増加)	0	0
		NS	

唾液分泌量、他覚所見の変化は1人未評価のため18人で判定

*平均 ± 標準偏差 (g/2 分)

0 週時, 4 週時, 12 週時の VAS 値の平均はそれぞれ 54.4, 42.4, 41.6 であり, 0 週時から 4 週時にかけては有意に低下したが, 4 週時と 12 週時では有意差がなかった。

半定量的評価による口腔乾燥感の改善度は 4 週時, 12 週時ともに“改善”が 10 例, “不変”が 4 週時は 6 例, 12 週時は 7 例, “悪化”が 4 週時は 3 例, 12 週時は 2 例であった (表 1)。

自覚症状スコアは 12 週時に 19 例中 15 例 (78.9%) で点数が低くなり, 症状の軽減を認めた (図 6)。0 週時, 4 週時, 12 週時の自覚症状スコアの平均は 6.32, 4.05, 3.84 であり, 4 週時には有意に低下したが, 4 週時から 12 週時にかけて有意差は認めなかった。また半定量的評価では 4 週時, 12 週時とも 60%以上の患者で“改善”と評価され, “悪化”例はなかった (表 1)。

他覚所見スコアは 12 週時に 18 例中 14 例 (77.8%) で点数が低くなり, 口腔内所見の軽快を認めた (図 7)。0 週時, 4 週時, 12 週時の他覚所見スコアの平均は 4.89, 3.56, 2.67 であり, 0 週時から 4 週時, 4 週時から 12 週時にかけて有意に低下した。半定量的評価で“改善”と判定された症例は 4 週時に 7 例 (38.9%), 12 週時に 12 例 (66.7%) であり, 経時的に“改善”例が増加した。他覚所見の“悪化”例はなかった (表 1)。

なお口腔乾燥感, 自覚症状, 他覚所見の半定量的評価で

は 4 週時と 12 週時で有意差を認めなかった (表 1)。

3) VAS による口腔乾燥感が悪化した 2 例について

12 週時の口腔乾燥感の VAS 値が 10 以上増加した 2 例の 0 週時から 12 週時の唾液分泌量の変化は, それぞれ $0.3 \rightarrow 1.2\text{g}/2\text{分}$, $0.4 \rightarrow 2.6\text{g}/2\text{分}$ であり, いずれも分泌量が増加していた。一方, この 2 例の 0 週時と 12 週時の自覚症状スコアはそれぞれ $5 \rightarrow 5$ 点, $6 \rightarrow 0$ 点であり, 1 例では投与開始時と比較して自覚症状の変化がなかった。また 0 週時と 12 週時の他覚所見スコアの変化は $2 \rightarrow 0$ 点, $2 \rightarrow 2$ 点で, いずれも 0 週時の他覚症状が軽度であり, 12 週時の改善は小さかった。

3. 副作用について

有害事象を内服中止 7 例と内服完遂 19 例中 12 例の計 19 例に認め, 発現率は 73.1% (19/26 例) であった。

有害事象の内容は, 内服中止症例では嘔気が 2 例, 頻尿, 多汗, 血圧上昇, 唾液分泌過剰, 胃痛・頭痛が各 1 例であった (表 2)。このうち 4 週以降に中止した 4 例では, 4 週時の効果判定においていずれも唾液分泌量は増し, うち 3 例で口腔乾燥感が軽減していたが, 有害事象のために内服を継続できなかった。

一方, 内服完遂症例における有害事象は, 半量投与期間 (0 ~ 4 週時) では顔面のほてり, 頭痛が各 2 例 (10.5%), 嘔気, 軟便, 掻痒感が各 1 例 (5.3%), 常用量投与期間 (4 ~

図 6 口腔乾燥感, 口腔内疼痛, 嚥下困難に関する自覚症状の変化
最高 15 点で点数が高いほど自覚症状が強いことを示す。

図 7 粘膜の発赤, 口角びらん, 舌苔の付着, 舌乳頭の萎縮, 歯の汚染に関する他覚所見の変化
最高 15 点で点数が高いほど自覚症状が強いことを示す。

表 2 内服中止症例の内訳

中止時期	中止理由	唾液分泌量 (g/2分)		口腔乾燥感 (VAS)	
		0 週	4 週	0 週	4 週
2 日後	嘔気	0.3	—	36	—
2 日後	頻尿	0.8	—	54	—
1 週後	嘔気	0.6	—	100	—
4 週後	多汗	2.3	3.9	47	29
6 週後	血圧上昇	0.5	1.2	50	24
6 週後	唾液分泌過剰	0.7	1.7	72	91
10 週後	胃痛・頭痛	0.8	2.7	72	38

12 週時)では多汗が6例(31.6%),ほてりが3例(15.8%),頻尿,寒気が各2例(10.5%)であった(表3)。これらの有害事象はいずれも軽度であった。また半量投与時に出現した有害事象に対しては特別な対処を行わなかったが,内服を継続できた。

考 察

ピロカルピン塩酸塩は唾液腺の腺房細胞のムスカリン M3 受容体を刺激することにより唾液分泌を促進する薬剤で³⁾,現在,頭頸部癌に対する放射線治療後の口腔乾燥症とシェーグレン症候群患者の口腔乾燥症の治療薬として承認されている。同様の作用をもつ薬剤として,塩酸セビメリン水和物(サリグレン[®],エボザック[®])がある。

ピロカルピン塩酸塩の口腔乾燥に対する有効性は菅井ら^{1,2)},岩渕ら³⁾,角田ら⁴⁾,長岡ら⁵⁾が報告しているが,しばしば多汗,嘔気などの副作用が内服中止の要因になる^{1,3,4)}。本剤常用量(15mg/日)の12週間内服のコンプライアンスについては,菅井ら¹⁾は77.8%(56/72例),また角田ら⁴⁾は67.6%(25/37例)と報告した。このように本剤は内服中止が少なくないため,岩渕らは1日2回法(5mg×2回/日)³⁾と少量多分割投与法(2.5mg×4回/日)⁶⁾,菅井らは半量投与法(2.5mg×3回/日)¹⁾,山田らは漸増投与法(1週目5mg,2週目10mg,3週目から15mg投与)⁹⁾などの投与法の工夫を行った。この結果,岩渕らのふたつの投与法によるコンプライアンスの改善については示されていないが,少量多分割法で口腔乾燥症状の改善率が高かったと報告した^{3,6)}。また菅井らは半量投与法で90.7%(68/75例)と高いコンプライアンスが得られることを報告したが,唾液分泌量の増加がみられなかったことから半量投与法を推奨しなかった^{1,2)}。さらに菅井らは本剤常用量での長期投与試験において,副作用が出現した場合に投与量を10mg/日に減ずることにより12週間内服のコンプライアンスが84.3%(97/115例)と改善したと報告した²⁾。また山

表 3 完遂 19 症例における副作用の内訳と発現率

症状	4 週時	12 週時
多汗	0	6 (31.6%)
顔面のほてり	2 (10.5%)	3 (15.8%)
頻尿	0	2 (10.5%)
寒気	0	2 (10.5%)
頭痛	2 (10.5%)	0
嘔気	1 (5.3%)	0
軟便	1 (5.3%)	0
掻痒感	1 (5.3%)	0

重複あり

田らはわれわれの方法と似た投与法を試み,刺激時唾液量5ml/10分未満の口腔乾燥症患者22例における24週間内服のコンプライアンスは57.9%であった⁹⁾。

今回の研究では,漸増投与法による本剤のコンプライアンスは73.1%であり,菅井らの常用量投与のコンプライアンス(77.8%)¹⁾よりもわずかに劣るものの大きな差はなかった。しかし半量から常用量に上げることができた患者に限ると82.6%のコンプライアンスを得ることができ,前述した菅井らの10mg/日投与例を含む長期投与試験の報告²⁾と同等の結果であった。一方,山田らの漸増投与法のコンプライアンスは57.9%とわれわれの結果よりも低かったが,内服期間が24週間と長いこと,対象患者にシェーグレン症候群以外の患者が含まれているなどの違いがあり,単純に比較できない。本研究では半量投与時に嘔気などの様々な副作用がみられたが,ほとんどの症例で特別な対処なく内服を継続できたことは,投与初期の副作用克服に半量投与が有効であったことを示している。本剤の内服中断は投与初期に多いことが他の研究でも指摘されており⁴⁾,これらのことから漸増投与法は投与初期の中止を減らし,本剤のコンプライアンスを上げるための有効な方法のひとつであることが示唆される。

本研究では内服中止した7例のうち2例で半量投与時に嘔気を認めた。本剤と同様の作用機序をもつ口腔乾燥改善薬である塩酸セビメリン水和物は嘔気が発現率が高く,内服中止の主な原因であるが,消化管運動調律剤の併用により中止症例を減少できると報告されている¹⁰⁾。このことから本剤投与時に嘔気が発現した場合にも,消化管運動調律剤を併用することで内服中止を減らすことが可能と考える。また頻尿,多汗,唾液分泌過剰による中止例を各1例ずつ認めたが,これらの症例に対しては投与量を減らすことで内服を継続できた可能性がある。投与初期の嘔気対策と,頻尿や多汗の発現時の減量でさらにコンプライアンスを高めることができるものと考ええる。

ピロカルピン塩酸塩の唾液分泌量の増加ならびに自覚症

状の改善度については、本研究でも過去の報告と同様の結果を得た。投与開始時に対する12週時の唾液分泌の増加量はサクソテストで、菅井らの報告¹⁾では平均0.77g/2分、長岡らの報告⁵⁾では平均0.37g/2分であった。今回の検討では唾液分泌量は4週後で0.61g/2分、12週後で1.14g/2分と、菅井ら、長岡らの結果よりも高い値であった。また菅井らは約65%の症例で口腔乾燥症状が改善したと報告したが¹⁾、今回の検討でも12週時にVASによる口腔乾燥感⁶⁾は52.6%、自覚症状スコアで68.4%の症例で改善を認め、同様の効果がみられた。

また本研究では12週時にVASによる口腔乾燥感の悪化を2例に認めたが、いずれの症例も唾液分泌量は増加し、他覚所見の悪化もなかった。このようなVASによる口腔乾燥感と他の検査・評価との乖離は角田ら⁴⁾によっても報告されており、唾液分泌の増加に対して「慣れ」が起こるために長期的な満足感が得られないことが指摘されている。このことは、本研究で4週以降に唾液量が増加したにもかかわらず、口腔乾燥感と自覚症状の改善例が増えなかったことにも関係するかもしれない。さらにSS患者では慢性的な口腔症状のために抑うつを呈することが少なくない¹¹⁾。唾液分泌増加が得られているにも関わらず、自覚症状の改善がない症例では心療内科的サポートが必要かもしれない。

結 論

SS患者26例に対してピロカルピン塩酸塩の漸増投与法(7.5mg/日で開始し、4週間後に常用量15mg/日に増加)を行い、以下の結果を得た。

1. 漸増投与法による12週間の内服完遂率は73.1%であったが、常用量に上げることができた患者に限ると82.6%の完遂率であった。

2. 唾液分泌量の増加は7.5mg/日投与時から観察され、常用量投与でさらに増加した。

3. 口腔乾燥感の悪化を2例に認めたが、多くの症例で自覚症状および他覚所見は改善を示した。

4. 副作用を19例(73.1%)の患者に認めた。その内訳は、内服中止症例では嘔気(2例)、頻尿、多汗、血圧上昇、

唾液分泌過剰、胃痛・頭痛(各1例)であった。また内服完遂症例では、多汗が6例(31.6%)と最も多く、その他に顔面のほてり、頻尿、寒気、頭痛等を認めた。

5. ピロカルピン塩酸塩の漸増投与法は投与初期の内服中止例を減らす有効な方法となることが示唆された。

文 献

- 1) 菅井 進, 小池隆夫, 宮坂信之, 他: シェーグレン症候群の口腔乾燥症に対するピロカルピン塩酸塩経口剤の第Ⅱ相用量反応試験. 薬理と治療 35: S141-153, 2007.
- 2) 菅井 進, 小池隆夫, 宮坂信之, 他: シェーグレン症候群の口腔乾燥症に対するピロカルピン塩酸塩経口剤の長期投与試験. 薬理と治療 35: S155-167, 2007.
- 3) 岩渕博史, 岩渕絵美, 内山公男: シェーグレン症候群に伴う口腔乾燥症に対するピロカルピン塩酸塩の有効性. 日口粘膜誌 14: 31-38, 2008.
- 4) 角田和之, 正木絵里, 高森康次, 他: シェーグレン症候群に伴う口腔乾燥症治療におけるピロカルピン塩酸塩の臨床効果. 日口粘膜誌 15: 1-8, 2009.
- 5) 長岡章平, 須田昭子, 宮城瑞美子, 他: 原発性シェーグレン症候群に伴う口腔乾燥症に対するピロカルピン塩酸塩(サラジェン®錠)長期投与による臨床効果. 新薬と臨 60: 123-132, 2011.
- 6) 岩渕博史, 岩渕絵美, 内山公男, 他: ピロカルピン塩酸塩の副作用軽減法に関する研究—少量多分割投与療法による多汗軽減の可能性—. 日口粘膜誌 16: 17-23, 2010.
- 7) 藤林孝司, 菅井 進, 東條 毅, 他: 厚生省特定疾患免疫疾患調査研究班平成10年研究報告書. 135-138, 1999.
- 8) Kohler PF and Winter ME: A quantitative test for xerostomia. The Saxon test, an oral equivalent of the Schirmer test. Arthritis Rheum 28: 1128-1132, 1985.
- 9) 山田朋弘, 笹部衣里, 吉村友秀, 他: ピロカルピン塩酸塩の口腔乾燥症に対する臨床的効果の検討. 新薬と臨 49: 236-242, 2012.
- 10) 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. 口科誌 55: 246-252, 2006.
- 11) 平本哲哉, 芦原 陸, 大竹智子, 他: シェーグレン症候群における抑うつと不安の検討. 中部リウマチ 36: 24-25, 2005.

別冊請求先: 田嶋理江 〒879-5593 大分県由布市挾間町医大ケ丘1-1

大分大学医学部歯科口腔外科学講座

Compliance and Clinical Efficacy of Pilocarpine Hydrochloride (Salagen®) for Sjögren Syndrome Patients by the Gradually-increasing Administration

Rie TASHIMA, Yoshihiro TAKAHASHI, and Kenji KAWANO

Department of Dentistry and Oral-Maxillo-Facial Surgery, Oita University

(Chief : Prof. Kenji KAWANO)

J. Jpn. Oral Medicine, 19 : 1 ~ 7, 2013

Abstract : Pilocarpine hydrochloride (Salagen®) is currently indicated for the treatment of xerostomia caused by Sjögren syndrome (SS). However, administration of this drug is frequently discontinued because of adverse effects. In this study, we examined the compliance and clinical efficacy of the gradually-increasing administration of pilocarpine. Twenty-six SS patients (2 men, 25 women, mean age 64 years, range 40–85) received 7.5mg pilocarpine per day for the first 4 weeks, and then 15mg pilocarpine per day for further 8 weeks. Nineteen patients (73.1%) completed administration for total 12 weeks, and 7 patients failed it (3 patients stopped administration until the 4th week, and 4 patients after the 4th week). When calculated with 23 patients whose daily dose increased to 15mg, the completion rate was 82.6%. Saxon test and questionnaires revealed an increase in saliva-flow rate in 88.9% of 19 patients and improvements of subjective and objective symptoms in over 50%. The results suggested that 15mg of pilocarpine was well tolerated in patients who underwent the gradually-increasing administration.

Key words : Sjögren syndrome, pilocarpine hydrochloride, gradually-increasing administration, compliance, side effect

Reprint requests to Rie TASHIMA, Department of Dentistry and Oral-Maxillo-Facial Surgery, Oita University, 1-1, Hasamamachi-idaigaoka, Yufu-shi, Oita, 879-5593, Japan.

[Received March 13, 2013 : Accepted May 31, 2013]