原 著

シェーグレン症候群に伴う口腔乾燥症患者に対する ピロカルピン塩酸塩の長期投与例の臨床的検討

— 長期投与に伴う副作用発現状況と唾液分泌量および自覚症状スコアの変化 —

石 田 孝 文^{1,2)} 岩 瀬 博 史^{1,3)} 岩 瀬 絵 美³⁾
内 山 公 男³⁾ 久 保 田 英 朗¹⁾

抄録：シェーグレン症候群（以下SS）に伴う口腔乾燥症治療薬のピロカルピン水和物の投与効果および副作用について検討した。対象は2007年10月～2009年3月までに本剤を投与した症例中、セビメリン塩酸塩水和物やアネートールトリチオンによる治療歴がなく投与4週後の評価を行うことができた64例である。唾液分泌量と自覚症状スコアは投与開始52週後まで調査できた42例を検討した。唾液分泌量は投与前に比べ投与開始24週後以降では有意に増加した。自覚症状スコアは投与前に比べ投与開始12週後以降では有意に減少した。長期投与に伴う唾液分泌促進効果の低下はみられなかった。副作用は81.3%の症例にみられた。最も多かったのは多汗で次に嘔気、頻尿の順であった。15.6%の症例では多汗、嘔気などの理由で投与を中止していた。副作用の97.9%が投与開始4週以内に発現していた。また、嘔気は投与開始12週後までに38.5%の症例で消失していた。長期投与による副作用発生率の上昇はみられなかった。

キーワード：シェーグレン症候群、副作用、ピロカルピン塩酸塩

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、腺房の破壊・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の主症状である唾液分泌量の減少は口腔乾燥感のほか、う蝕や辺縁性歯周炎の増加・進行、義歯の装着不良などが古くから知られているが、最近では口腔カンジダ症や味覚異常、舌痛、摂食嚥下障害にも影響を及ぼしていることが判ってきており、唾液分泌量の減少はQOLに大きく関わっている。

SSに伴う唾液分泌量減少の治療は局所的には各種含嗽剤や保湿剤、人工唾液が使用され、全身的には漢方製剤や唾液腺ホルモンなどの投与が試みられてきた。しかし、いずれも十分な効果が得られたとは言い難く、新薬の登場が望まれていた。2001年9月にSSに伴う口腔乾燥症（唾液分泌量減少）の治療薬として発売されたセビメリン塩酸塩水和物は、従来の治療薬に比べ、高い有効性を示した。また、ピロカルピン塩酸塩は本邦においては頭頸部の放射線

治療に伴う口腔乾燥症の改善薬として使用されてきたが、2007年10月よりSSに伴う口腔乾燥症（唾液分泌量減少）の治療にも適応が拡大された。SSに伴う口腔乾燥症に対するピロカルピン塩酸塩の効果や副作用は既に報告¹⁻⁴⁾されているが、観察期間の短いものや比較的少数例での検討が多い。そこで今回、われわれが既に行った少数例での報告¹⁾に新たな症例を加え、未だ報告の少ない長期投与症例について後ろ向きに再検討した。そして、52週間投与を行った症例について唾液分泌量と自覚症状スコアを観察し、投与効果の推移や減弱の有無、副作用発生率上昇の有無について検討を行った。

対象および方法

1) 対象

1999年シェーグレン症候群改定診断基準⁵⁾にてSSと診断し2007年10月～2009年3月までに塩酸ピロカルピンの投与を開始した症例中、セビメリン塩酸塩水和物やアネートールトリチオンによる治療歴および漢方製剤や唾液腺ホルモンなど唾液分泌量の増加を期待する薬剤の併用がなく、ピロカルピン塩酸塩の1日投与量が15mg（1日3回）または10mg（1日2回）の症例で投与4週後の評価が行えた64例とした。64例中9例は副作用などにより投与開始4週後に継続投与を中止、42例では52週以上継続投与が行われていた。また、13例は投与期間が8週以上52週未満で平均19.7週（8～36）あった。なお、投与開始後に副作

¹⁾ 神奈川歯科大学顎顔面外科学講座（主任：久保田英朗教授）

²⁾ 独立行政法人国立病院機構臨床研究部（主任：加藤 徹部長）

³⁾ 独立行政法人国立病院機構栃木医療センター歯科口腔外科
（主任：内山公男部長）

〔受付：2014年10月8日，受理：2014年12月22日〕

用の発現により1日投与量を5mg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。また、ピロカルピン塩酸塩の投与開始前より人工唾液、各種含嗽剤や保湿剤を使用していた症例は対象としたが、投与期間中に人工唾液、各種含嗽剤や保湿剤の使用方法が変化していた症例は対象から除外した。

2) 評価項目と方法

(1) 唾液分泌量

唾液分泌量は刺激時全唾液分泌量を10分間ガムテストにて測定した。なお、ピロカルピン塩酸塩内服後からガムテスト施行までの時間は症例により異なっており統一されてはいないが、薬剤内服後から唾液分泌量測定までの時間がガムテスト値に与える影響を考慮し、同一曜日の同一時間帯(±30分以内)に可能な限り来院させ、唾液分泌量を測定している。唾液分泌量の測定は投与開始1年後までは原則、4週ごと、その後は8週ごとに行っている。

(2) 自覚症状スコアと自覚症状カテゴリースコア

自覚症状は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、口が粘って話しにくい、舌が痛い、舌がザラザラする、味覚異常、入れ歯が入ってられない)についてフェイス・スケールを用いて、患者自身に0～5までの6段階の評点を付与させ、その合計(0～60)スコアを各時点の自覚症状スコアとした。自覚症状カテゴリースコアは前記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(水が飲みたい、夜間に起きて水を飲む)、摂食機能障害(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、口が粘って話しにくい)、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⁶⁾。自覚症状の評価は投与開始1年後までは原則、4週ごと、その後は8週ごとに行っている。

(3) 副作用

副作用発生時には発現日、重症度(軽度:継続投与可能、中程度:継続投与困難または継続投与には処置必要、高度:継続投与不可能)、処置、経過、転帰を記録した。また、血液生化学検査は投与開始前と投与開始後は12週、24週、36週、52週後に施行している。検査項目は赤血球数、血色素量、ヘマトクリット、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である。

3) 検討方法

唾液分泌量、自覚症状スコアおよび自覚症状カテゴリースコアの経時的推移と副作用発生状況について投与開始

図1 唾液分泌量の推移

投与開始後徐々に増加し、投与開始24週後以降には有意な増加が見られた。

Wilcoxonの符号付き順位検定

52週後まで観察した。

4) 統計解析

服用開始前後の唾液分泌量、自覚症状スコアおよび自覚症状カテゴリースコアの比較にはWilcoxonの符号付き順位検定、副作用の発生頻度は χ^2 検定にて行なった。なお検定は統計解析ソフトSPSS(ver. 17.0, SPSS Japan, Tokyo, Japan)にて両側検定で危険率5%未満を有意とした。

結 果

1) 患者背景

対象症例は64例で、性別は男性7例、女性57例、平均年齢は64.1歳±10.0、1次性SSが61例、2次性SSが3例であった。ピロカルピン塩酸塩投与前の平均10分間ガムテスト値は4.2ml±2.7、平均安静時唾液分泌量は1.4ml±1.5、平均自覚症状スコアは23.5±9.3であった。また、ピロカルピン塩酸塩の1日投与量は10mgが53例、15mgが11例であった。

2) 唾液分泌量の経時的変化

唾液分泌量の経時的変化は投与52週後の評価が行えた42例について検討した。投与前の平均唾液分泌量は4.5mlで、投与12週後までは緩やかに増加、その後は投与52週後までは急速に増加、52週後には7.1ml(1.6倍)に達した。また、24週後の平均唾液分泌量は投与前に比べ有意に高い値を示していた($p = 0.018$)(図1)。

3) 自覚症状スコアの経時的変化

自覚症状スコアの経時的変化も投与52週後の評価が行えた42例について検討した。投与前の平均自覚症状スコアは23.4で、その後は若干の変動をしながら緩やかに低下傾向を示した。また、12週後の自覚症状スコアは投与前に比べ有意に低い値を示していた($p = 0.030$)(図2)。

4) 自覚症状カテゴリースコアの経時的変化

投与前の乾燥感の平均カテゴリースコアは5.9で、投与

図 2 自覚症状スコアの推移

投与開始後徐々に低下傾向を示し投与開始12週後以降には有意な低下が見られた。

Wilcoxonの符号付き順位検定

図 4 粘つき感と摂食機能障害の推移2

粘つき感では投与開始52週後に有意な改善がみられたが摂食機能障害では有意な改善はみられなかった。

Wilcoxonの符号付き順位検定

図 3 乾燥感と飲水切望感の推移1

乾燥感では投与開始4週後、飲水切望感では投与開始52週後に有意な改善がみられた。

Wilcoxonの符号付き順位検定

図 5 疼痛と味覚障害の推移3

疼痛、味覚障害では何れも有意な改善がみられなかった。

Wilcoxonの符号付き順位検定

4週後までは急速に低下、その後は投与52週後まで緩やかに減少、52週後には4.6に達した。また、投与4週後の乾燥感の平均カテゴリースコアは投与前に比べ有意に低い値を示していた ($p = 0.018$) (図3)。投与前の飲水切望感の平均カテゴリースコアは3.3で、投与52週後まで緩やかに減少、52週後には2.6に達した。また、投与52週後の飲水切望感の平均カテゴリースコアは投与前に比べ有意に低い値を示していた ($p = 0.024$) (図3)。投与前の粘つき感の平均カテゴリースコアは4.3で、若干の変動を繰り返しながら投与52週後まで緩やかに減少、52週後には3.1に達した。また、投与52週後の粘つき感の平均カテゴリースコアは投与前に比べ有意に低い値を示していた ($p = 0.050$) (図4)。摂食機能障害および疼痛の平均カテゴリースコアは若干の変動を繰り返しながら投与52週後まで緩やかに減少傾向を示したものの、投与前のスコアと比べ有意な低下はみられなかった (図4, 5)。また、味覚障害に

ついては投与前後でスコアの変化はほとんどみられなかった (図5)。

5) 副作用

副作用は全対象症例64例で検討した。64例中52例 (81.3%) に延べ95件の副作用がみられた。全副作用中で最も多かったのは多汗で33例 (34.7%)、次いで嘔気が26例 (27.4%)、頻尿18例 (18.9%)、軟便9例 (9.5%)、胃・腹痛3例 (3.2%)、その他6 (6.3%) であった。また、副作用による中止例は64例中10例 (15.6%) みられ、その原因は多汗5例、嘔気4例、その他1例であった。各副作用の重症度は、多汗では33例中22例 (66.7%) が中等度であった。しかし、嘔気では26例中3例 (11.5%)、頻尿でも18例中3例 (16.7%) のみが中等度で、嘔気や頻尿では軽度が大部分を占めていた (表1)。また、副作用による投与中止例を含め、血液生化学検査で異常がみられた症例はなかった。

6) 副作用発生時期と転帰

副作用の発生時期は95件中93件(97.9%)が投与4週以内に副作用が発現していた。特に投与開始直後に副作用が生じていた症例が多かった。副作用を生じた症例中、多汗では4例が特別な処置をせずとも投与4週後以内に副作用が消失しており、投与4週後以内の副作用消失率は12.1%であった。また、この4例を含め、症状が消失した症例における消失までの平均期間は12.3週であった。嘔気では投与4週後以内に10例で消失がみられ、投与4週後以内の副作用消失率は38.5%、症状が消失した症例における消失までの平均日数は9.7週であった。頻尿では投与4週後以内に2例で消失、投与4週後以内の副作用消失率は11.1%、症状が消失した症例における消失までの平均日数は2.5週であった。軟便では投与4週後以内に3例で消失がみられ、副作用消失率は33.3%、症状が消失した症例における消失までの平均日数は7.0週であった。腹痛では2例で消失がみられ、投与4週後以内の副作用消失率は33.3%、消失までの平均日数は6.5週であった(表2)。

考 察

ピロカルピンは南米植物の *Pilocarpus jaborandi* などの葉に存在するアルカロイドでムスカリン受容体に作用する副交感神経刺激薬である。この副交感神経刺激作用によりピロカルピンは強力な唾液分泌促進作用を有しており、以前より口腔乾燥症に対する有効性が報告^{7,8)}されている。ピロカルピン製剤は米国において1994年に頭頸部癌の放射線治療に伴う口腔乾燥症の改善薬として承認⁹⁾され、1998年にはシェーグレン症候群に伴う口腔乾燥症に対しても効能が追加¹⁰⁾されており、現在では世界中で広く使用されている。ピロカルピン塩酸塩は唾液腺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とされている。SSに伴う口腔乾燥症に対するピロカルピン塩酸塩の効果や副作用は既に報告¹⁻⁴⁾されているが、症例数が少ないものや観察期間の短いものが多い。今回われわれは症例数を増やし、観察期間を延長することにより、本剤を長期投与した際の唾液分泌量や自覚症状の推移や薬剤耐性による効果減弱の有無、副作用発生率上昇の有無などについて検討した。

1) 投与効果

本研究では、平均唾液分泌量は投与52週後には投与前に比べ、約1.6倍に増加した。また、投与24週後の平均唾液分泌量は投与前に比べ有意な値を示していた。開発段階では唾液分泌量の変化についてサクソテストにて投与開始12週後以降に検討しており有意な増加がみられたと報告^{4,11)}されているが、投与開始12週後以内の変化については検討されていない。角田ら³⁾はガムテストにて投与開始4週、8週、12週の各時点で唾液分泌量は統計学的に

表 1 副作用の発生状況

(件)

あり：52/64例(81.3%)			
中止：10/64例(15.6%) 多汗5例、嘔気4例、その他1例			
	発生件数(%)	重症度	
多汗	33(34.7%)	軽度11	中等度22
嘔気	26(27.4%)	軽度23	中等度3
頻尿	18(18.9%)	軽度15	中等度3
軟便	9(9.5%)	軽度8	中等度1
胃・腹痛	3(3.2%)	軽度3	
その他	6(6.3%)		
計	95(100%)		

副作用は52例(81.3%)にみられた。そのうち、10例(15.6%)は多汗、嘔気などの理由で投与を中止していた。また、症状別では多汗、嘔気、頻尿の順に多く、特に多汗では中等度以上の症状がみられた症例が多かった。

表 2 副作用の発生時期と転帰

発現時期(%)	4週以内 93/95件(97.9%)		
副作用	無処置消失(件)	消失率(%)	平均消失期間(W)
多汗	4	12.1	12.3
嘔気	10	38.5	9.7
頻尿	2	11.1	2.5
軟便	3	33.3	7.0
腹痛	2	33.3	6.5
その他	0	/	/

処置を施した症例を除く

副作用は97.9%の症例で投与開始4週後以内に発生していた。

有意に増加したと報告している。長岡²⁾はサクソテストによる評価にて唾液分泌量は投与開始12週後には有意に増加し、その増加率は約1.7倍であったと報告している。いずれの報告も自験例より早期に唾液分泌量が有意に改善されていた。自験例は開発段階^{4,8)}や長岡ら²⁾の検討より症例数が少ないことや、唾液分泌量に関しては重症例が多かったと思われることが影響していると考えられた。唾液の増加率については、開発段階¹¹⁾では投与52週後で約1.6倍、長岡ら¹²⁾は投与52週後で約1.3倍であったと報告しており自験例と類似していた。

自覚症状スコアは投与開始後から徐々に低下傾向を示し、投与開始12週目には投与前に比べ有意な低下を示した。開発段階においては、様々な自覚症状が投与開始後2週から4週後には有意に改善したと報告^{4,8)}されている。また、4週時、12週時とも60%以上の患者で自覚症状ス

コアが投与前と比較して改善されたと報告されている。長岡ら^{2,12)}も VAS や Face scale score による評価で投与 2～4 週後には口腔乾燥の自覚症状が有意に改善したと報告している。角田ら³⁾も投与開始 4 週後より自覚症状スコアが有意に改善されたと報告している。自験例においても自覚症状スコアは有意な改善は示したものの、その時期が先行研究に比べ遅いことやスコアが上下した理由としては、症例数が限られていたことや他の報告と比べ、評価方法や質問項目が異なっていたこと、本研究では 1 日投与量 10mg の症例が多かったことなどに起因しているのではないかと考えている。

自覚症状カテゴリースコアをみるかぎりでは乾燥感 は 早期に有意に改善したが、飲水切望感および粘つき感では有意な改善を示すまでに 1 年間を要した。また、摂食機能障害、疼痛、味覚異常では有意な変化が認められなかった。長岡ら¹²⁾もネバリ感、会話障害、味覚障害では有意な改善を認めなかったとしている。乾燥感は唾液分泌量が増加することにより改善することが予想されるが、他の症状は唾液分泌量が十分改善されたのち、時間経過を追って 2 次的に改善されてくるものと思われ、口腔乾燥感以外では改善効果の発現に時間を要するのではないかと考えられた。しかし、開発段階^{4,8)}では口腔乾燥感以外の会話障害、摂食障害、睡眠障害についても投与開始後 4 週程度で改善がみられたとしている。開発段階では 1 日投与量が 15mg であったのに対し、本検討では 6 割の症例で 1 日投与量が 10mg であったことが結果に影響した可能性が考えられた。

本研究結果より本剤の投与効果はすぐには現れず、投与開始後徐々に唾液分泌量が増加し、少なくとも 52 週間は減弱しないことがわかった。また、自覚症状の改善についても同様に効果はすぐには現れず、投与開始後徐々に現われ、少なくとも 52 週間は効果が持続することがわかった。しかし、シェーグレン症候群に伴う口腔乾燥症患者の口腔内の訴えは多様である。そのため、本研究結果が示すように、症状によっては、その改善までに要する時間や改善効果が異なることも考えられる。本剤使用に当たってはこれらのことを十分理解しておく必要があると思われた。

また、長期投与に伴い、薬剤耐性を生じ効果が低下することも懸念されるが、開発段階¹¹⁾や長岡ら¹²⁾の報告と同様に唾液分泌量や自覚症状の改善効果が明らかに低下することはない。

3) 副作用

副作用は他家の報告^{2-4,8-10)}とほぼ同様の発現率であった。また、中止例は角田ら³⁾は 32.4%、開発段階¹¹⁾では 27.0%、長岡ら¹²⁾は 13.8% で、自験例より高い報告が多かった。副作用の内容は本検討では多汗、嘔気、次に頻尿が多かった。しかし、開発段階^{4,8)}では多汗や嘔気に次いで頭痛や下痢が多く、長岡らは多汗、嘔気に続き鼻

汁が多かったと報告しており、頻尿の割合は何れの結果においても 10% 以下であった。しかし、角田ら³⁾は多汗が最も多くに次いで頻尿、山田ら¹³⁾は発汗が最も多く、次に頭痛、多尿の順であったと報告しており、報告者により若干の違いがみられたが、何れの報告においても多汗の発生頻度が最も高かった。多汗は開発段階^{4,8)}においてはその程度が軽度から中等度のものが多く、臨床上的問題となるものではなかったと報告されている。しかし、本検討においては多汗の 2/3 が中等度で、投与中止を余儀なくされた 10 症例中、5 例が多汗であった。また、開発段階においても投与を中止した症例や、投与中止や減量を余儀なくされた症例の大部分が多汗であったとされ、本検討と同様の結果であった。また、角田ら³⁾も投与中止例の 40% 以上が多汗であったと報告しており、自験例と類似していた。このことより、本剤における継続投与の最も妨げになる副作用は多汗であると思われた。しかし、嘔気は少ないため、セビメリン塩酸塩水和物の投与にて嘔気が発現し投与中止を余儀なくされた症例についてはピロカルピン塩酸塩への変更により嘔気が抑えられ、薬物投与が可能になることも考えられた。血液生化学検査値異常は本検討では 1 例も認められなかったが、開発段階⁴⁾では 12 週間の投与期間中に 18.8% に異常がみられたと報告されている。これは開発段階では 1 日投与量が 15mg であったのに対し、自験例では 10mg の症例が多かったことや、自験例では検査をしていない TG や γ -GTP 値の異常が開発段階で多くみられていることが影響していると思われた。しかし、ピロカルピン塩酸塩の投与により生じた副作用の転帰やその対策についての詳細な報告はわれわれの渉猟し得た範囲ではなく、今後更なる検討が必要であると思われた。

副作用について、比較的多数例による長期投与症例の検討は菅井ら¹¹⁾による報告しかなく、本研究における検討結果も参考になると考える。われわれが以前報告¹⁾した本剤投与 12 週後以内における副作用発生率は 80% で、今回の検討結果とほぼ同様であり、長期投与に伴う発生率の増加はみられなかった。また、副作用の内容やその重症度もほぼ同様であり、長期投与に伴う副作用の重症化や短期間投与ではみられない未知な副作用の発生はなかった。また、副作用の多くが投与開始 4 週以内に生じており、セビメリン塩酸塩水和物と同様の結果⁶⁾であった。しかし、副作用の自然消失率が比較的高い嘔気の消失率は 40% 未満で、決して高くはなく、症状の消失までの期間も約 2 か月要していた。既に報告されているセビメリン塩酸塩水和物投与患者では、多くの症例で嘔気が自然消失⁶⁾し、消失までの期間も数週間であったと報告^{6,14)}されており、本剤の投与に伴い発生した嘔気はセビメリン塩酸塩水和物投与に起因したものに比べ、症状が長期間持続する可能性も示唆された。他の副作用で発生率の高かった多汗や頻尿では、いわ

ゆる「慣れ」はみられず、症状は比較的長期に及んでいた。以上より本剤を長期に投与するには、多汗対策を行う必要があると思われた。

結 語

1) 唾液分泌量は投与開始後徐々に増加し、投与開始 24 週後以降には有意な増加が見られた。

2) 自覚症状スコアは投与開始後徐々に低下傾向を示し投与開始 12 週後以降には有意な低下が見られた。

3) 副作用は 52 例 (81.3%) にみられた。そのうち、10 例 (15.6%) は多汗、嘔気などの理由で投与を中止していた。また、症状別では多汗、嘔気、頻尿の順に多く、特に多汗では中等度以上の症状がみられた症例が多かった。

4) 長期投与に伴う副作用発生率の増加はみられず、その内容や重症度もほぼ同様であり、長期投与に伴う副作用の重症化や短期間投与ではみられない未知な副作用が発生することはなかった。

5) 副作用は 97.9% の症例で投与開始 4 週後以内に発生していた。また、嘔気では無処置消失率約 40% であったのに対し、多汗・頻尿は無処置消失率が約 10% であった。

6) 本剤の投与に伴い発生した嘔気はセビメリン塩酸塩水和物投与に起因したものに比べ、症状が長期間持続する可能性も示唆された。

引用文献

- 1) 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塩酸ピロカルピンの有効性. 日口粘膜誌 14: 31-38, 2008.
- 2) 長岡章平, 角田慎一郎, 宮城瑠美子: 原発性シェーグレン症候群の口腔内乾燥症状に対するピロカルピン塩酸塩 (サラジェン®) の臨床効果. 新薬と臨床 59: 812-821, 2010.
- 3) 角田和幸, 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塩酸ピロカルピンの臨床効果.

日口粘膜誌 15: 1-8, 2009.

- 4) 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 (suppl): 141-153, 2007.
- 5) 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.
- 6) 岩渕博史, 岩渕絵美, 内山公男, 他: 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. 口粘膜誌 13: 34-42, 2007.
- 7) Fox PC, Ven FP, Baum BJ, et al: Pilocarpine for the treatment of xerostomia associated with salivary gland dysfunction. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 61: 243-248, 1986.
- 8) Greenspan D and Daniels TE: Effectiveness of pilocarpine in postradiation xerostomia. Cancer 59: 1123-1125, 1987.
- 9) Johnson JT, Ferretti GA, Nethery WJ, et al: Orapilocarpine for post-irradiation xerostomia in patients with head and neck cancer. N Engl J Med 329: 390-395, 1993.
- 10) Vivino FB, Al-Hasimi I, Khan Z, et al: Pilocarpine tablets for the treatment of dry mouth and dry eye symptoms in patients with Sjögren's syndrome. Arch Intern Med 159: 174-181, 1999.
- 11) 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.
- 12) 長岡章平, 須田昭子, 宮城瑠美子, 他: 原発性シェーグレン症候群の口腔内乾燥症状に対するピロカルピン塩酸塩 (サラジェン®) 長期投与による臨床効果. 新薬と臨床 60: 2309-2318, 2011.
- 13) 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の効果の検討. 診療と新薬 49: 236-242, 2012.
- 14) 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に対する塩酸セビメリンの効果. 口粘膜誌 8: 52-57, 2002.

別冊請求先: 石田孝文 〒238-8580 神奈川県横須賀市稲岡町 82
神奈川県歯科大学顎顔面外科学講座

A Clinical Study on the Prolonged Administration of Pilocarpine Hydrochloride for Patient Suffered from Xerostomia Due to Sjögren's Syndrome

— Incidence of Adverse Reaction, Change of Salivary Secretion, and Subjective Symptom Due to the Prolonged Administration —

Takafumi ISHIDA^{1,2)}, Hiroshi IWABUCHI^{1,3)}, Emi IWABUCHI³⁾,
Kimio UCHIYAMA³⁾, and Eiro KUBOTA¹⁾

¹⁾ *Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Kanagawa Dental University*
(Chief: Prof. Eiro KUBOTA)

²⁾ *Department of Clinical Research, National Hospital Organization Tochigi Medical Center*
(Chief: Director Toru KATO)

³⁾ *Department of Dentistry and Oral Surgery, National Hospital Organization Tochigi Medical Center*
(Chief: Dr. Kimio UCHIYAMA)

J. Jpn. Oral Medicine, 20 : 31 ~ 37, 2014

Abstract : We evaluated the efficacy of pilocarpine hydrochloride and adverse drug reactions (ADRs) associated with administration of pilocarpine hydrochloride. A marketing approval has recently been granted to pilocarpine hydrochloride as a treatment for xerostomia associated with Sjögren's syndrome ("SS"). Among the patients treated with pilocarpine hydrochloride from October 2007 to March 2009, our study included 64 patients who had not previously been treated with cevimeline hydrochloride or anetholetrithione and were able to be followed for 4 weeks post-treatment. Salivary secretion and symptom scores were evaluated in 42 patients followed up for 52 weeks after starting the treatment. The results of salivary secretion (10-minute gum test) were significantly improved from baseline to 24 weeks after the initiation of treatment and thereafter. Subjective symptom scores were significantly improved from baseline to 12 weeks after the initiation of treatment and thereafter. No decrease in efficacy of pilocarpine hydrochloride due to the prolonged administration was observed in any subjects examined. ADRs occurred in 81.3% of patients. The most common ADR was heavy sweating followed by nausea and urinary frequency. Fifteen point six percent of the patient, discontinued the treatment because of adverse drug reactions such as nausea, urinary frequency or others. ADRs occurred within 4 weeks after the initiation of treatment 97.9% of patients. Nausea disappeared in 38.5% of patients by 12 weeks after the initiation of treatment. No increased incidence of ADRs due to the prolonged administration was observed in any subjects examined.

Key words : Sjögren's syndrome, adverse drug reaction, pilocarpine hydrochloride

Reprint requests to Takafumi ISHIDA, Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Kanagawa Dental University, 82, Inaokamachi, Yokosuka-shi, Kanagawa, 238-8580, Japan.

[Received October 8, 2014 : Accepted December 22, 2014]