

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 5 年 6 月 12 日現在

機関番号：13301

研究種目：若手研究

研究期間：2020～2022

課題番号：20K16072

研究課題名（和文）難治性神経疾患患者の流涎に対する薬物療法のエビデンス創出

研究課題名（英文）Evidence creation for pharmacotherapy of sialorrhea in intractable neurological diseases

研究代表者

石田 奈津子 (Ishida, Natsuko)

金沢大学・薬学系・助教

研究者番号：70794220

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,100,000円

研究成果の概要（和文）：難治性神経筋疾患患者における流涎に関する調査の結果、脳性麻痺は神経筋難病と比べ有意に流涎を呈する患者が多かった。さらに脳性麻痺では「若年者」、神経筋難病では「嚥下機能低下者」において流涎が現れやすいことが明らかになった。一方、唾液分泌促進ラットを用いて院内製剤スコポラミン軟膏の塗布部位が薬効や唾液腺移行性に及ぼす影響を検討したところ、スコポラミン軟膏は唾液腺上部皮膚に塗布することで、より強く唾液分泌を抑制することが明らかとなった。さらに血中及び唾液腺中濃度を測定した結果スコポラミン軟膏の塗布部位による薬効の差は唾液腺組織への移行性の違いが原因であることが示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究により、流涎は日本においても神経筋難病や脳性麻痺患者において一般的な症状であり、その発現傾向は神経筋難病や脳性麻痺患者によって異なることが示唆された。医療者はこれらの点を考慮し、治療を行うべきであると考えられる。さらに、流涎に使用されている院内製剤のスコポラミン軟膏は、唾液腺上部皮膚に塗布することにより効率的に効果を発揮し、全身性副作用を軽減し得る薬剤であることが示唆された。本研究で得られた知見により、有効性と安全性を両立した流涎治療薬の開発が期待される。

研究成果の概要（英文）：Our study showed that a higher number of patients with cerebral palsy experienced drooling compared to those with intractable neuromuscular diseases. Additionally, we found that drooling was more common in younger patients with cerebral palsy and in patients with neuromuscular diseases who had dysphagia. In our investigation, we studied the effects of the application area of scopolamine ointment on its efficacy and migration to the salivary glands in rats. Our results showed that scopolamine ointment had a stronger suppressive effect on saliva when applied to the skin over the salivary glands. Furthermore, we measured the concentrations of scopolamine in the blood and salivary glands, which suggested that the differences in efficacy depending on the application area of scopolamine ointment were caused by differences in the migration of scopolamine to the salivary glands.

研究分野：臨床薬学

キーワード：流涎 よだれ 神経筋難病 脳性麻痺 スコポラミン軟膏

1. 研究開始当初の背景

唾液は口腔内を湿潤に保ち、嚥下や味覚、消化、齲歯の予防などの口腔衛生に非常に重要な役割を果たしている。一方で、唾液が口唇を超えて流れ落ちる流涎は、口腔内疾患や薬剤の副作用などによる唾液分泌亢進、あるいは難治性神経疾患、脳卒中後遺症などによる口腔運動機能や嚥下機能低下により生じ、その発生頻度は、難治性神経疾患である筋萎縮性側索硬化症 (Amyotrophic Lateral Sclerosis : ALS) 患者で 50% (Tysnes. *Acta Neurol Scand.* 2008)、パーキンソン病患者で 10-78% (Srivanitchapoom et al. *Parkinsonism Relat Disord.* 2014)、脳性麻痺患者では 44% (Speyer et al. *Dev Med Child Neurol.* 2019) と報告されている。流涎は、外見上の問題から QOL の低下につながるだけでなく、口周囲の皮膚炎、喉頭・気管への流れ込みによる咳き込みや呼吸困難、さらには誤嚥性肺炎から死亡につながる可能性がある注意すべき症状である。

流涎の治療としては、アイスマッサージや低圧持続吸引機器による唾液の持続吸引などの非薬物療法と薬物療法が行われる。薬物療法としては、流涎に対する保険適応を有する薬剤はなく、主として経口抗コリン薬が使用されている。例えば ALS 診療ガイドライン (日本神経学会. 2013) では、三環系抗うつ薬など抗コリン作用を有する薬剤の使用が推奨されているが、具体的な薬剤に関する記述はなく、エビデンスも乏しいため、各医師の判断により薬剤が選択されている。また、経口抗コリン薬は口渇や便秘等の全身性副作用のために使用困難なことも少なくない。一方、海外では乗り物酔いの予防薬である経皮的スコポラミン製剤が流涎に対して使用されており、その有効性が報告されている。しかし、本邦では市販されていないため、一部の施設で院内製剤としてスコポラミン軟膏が調製され、流涎治療に使用されている。スコポラミン軟膏については、複数症例に対する有効性の報告は見られるものの (下田ら. *医療薬学.* 2011)、基礎的に検討した報告はなく、使用方法が適切であるかは不明である。

2. 研究の目的

(1) 本邦の難治性神経疾患 (神経筋難病、脳性麻痺) 患者における流涎の実態および流涎に影響を及ぼす要因や薬剤を明らかにする。

(2) スコポラミン軟膏の適切な使用法の確立のために、唾液分泌促進ラットを用いて効果持続時間および貼付部位が薬効におよぼす影響を検討する。

3. 研究の方法

(1) 難治性神経疾患患者における流涎の実態調査

3 病院に入院している神経筋難病 (Intractable neuromuscular disease : IND) と脳性麻痺 (Cerebral palsy : CP) の入院患者を対象とし、患者背景、使用薬剤および流涎の状況を横断的に調査した。なお、流涎は Drooling Severity and Frequency Scale (DSFS) に基づき評価し、5 点以上を流涎ありとし、各疾患における流涎の有症率を算出した。さらに、流涎の有無を目的変数として、患者背景および使用薬剤について多変量解析を行った。

なお、本研究は「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に則り、倫理審査委員会の承認を受けた後実施した。

(2) スコポラミン軟膏に関する基礎的検討

雄性 SD ラットを用い、唾液量測定前にピロカルピンを腹腔内投与することで唾液分泌促進ラットを作成した。5% スコポラミン軟膏は唾液腺上皮層 (SSG 群) および背部皮膚 (SB 群) に 0.02 g 塗布した。唾液量はスコポラミン軟膏塗布前と塗布後 (3, 6, 9, 24 時間) に測定し、塗布後の各時点における塗布前からの唾液減少率を算出した。さらにスコポラミン軟膏塗布後 (3, 6, 9, 24 時間) に血液と唾液腺を採取し、血漿中および唾液腺組織中スコポラミン濃度を LC-MS で測定した。

4. 研究成果

(1) 難治性神経疾患患者における流涎の実態調査

対象者 269 名 (年齢中央値: 51 歳, 男性: 48.7%) のうち、流涎を認める患者は 144 名 (53.5%) であり、CP (70.1%) は IND (42.6%) と比べ流涎を呈する患者が有意に多かった。多変量解析の結果、IND 患者では脳血管障害の合併者および経管栄養施行患者において流涎が多かったことから、IND 患者では嚥下機能が流涎に影響していることが示唆された。一方、CP 患者では若年者において流涎が多かった。年齢とともに唾液分泌量は低下することから、CP 患者では唾液分泌量が流涎に影響していることが考えられる。本研究の結果から、本邦の神経筋難病や脳性麻痺患者においても頻度の高い症状であることが明らかとなった。さらに、流涎は唾液分泌量亢進や嚥下機能低下によって生じることが知られているが、IND と CP 患者で流涎に影響を及ぼす

要因が異なることが示唆された。また、使用薬剤については、CPにおいて非定型抗精神病薬使用者で流涎の発現が有意に少なく、流涎を減少させる可能性がある薬剤として抽出された。一方、INDにおいてタルチレリン使用者で流涎の発現が多く、タルチレリンが流涎を増加させる可能性があることが示唆された。したがって、流涎が発現や増悪した場合は使用薬剤の影響を考慮する必要がある。

(2) スコポラミン軟膏に関する基礎的検討

スコポラミン軟膏の作用持続時間に関する検討

無治療のラット(NT)では全ての地点においてスコポラミン軟膏塗布前と比較して唾液量に変化は見られなかったが、SSG群は塗布前に対し6,9時間で唾液量が有意に減少した。なお、スコポラミンを静脈投与したラット(IV)では唾液量は投与前と比べて3,6時間で有意に減少したが、9時間では塗布前と比較して唾液量に差は見られなかった(Figure 1)。このことから、唾液腺上皮膚にスコポラミン軟膏を塗布することにより塗布後9時間は唾液量が減少するが24時間後にはその作用が减弱することが示唆された。

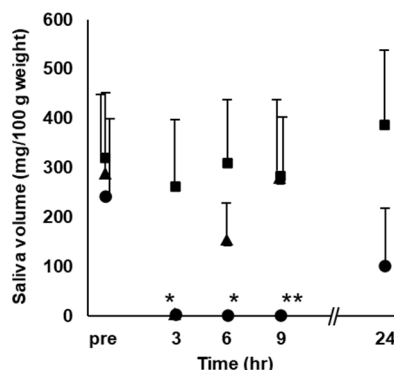


Figure 1. Time courses of the saliva volume before and after application of scopolamine ointment and intravenous administration of scopolamine in rats.

スコポラミン軟膏の塗布部位が薬効や唾液腺移行性に及ぼす影響

ラットの唾液量は、SSG群ではスコポラミン軟膏塗布前と比較して塗布後6,9時間で、SB群では6時間で有意に減少した(Figure 2)。一方、唾液減少率は無処置群と比較してSB群では24時間後のみ有意に高かったが、SSG群では3~24時間の全時点で有意に高値を示した(Figure 2)。これらことから、スコポラミン軟膏は唾液腺上部皮膚に塗布することで、より強く唾液分泌を抑制することが示唆された。また血漿中および唾液腺中スコポラミン濃度を測定した結果、SSG群とSB群で血漿中濃度には差が見られなかったが(Figure 3-A)、SSG群の唾液腺組織中濃度はSB群と比較して高い傾向が見られ、9時間で有意に高値を示した(Figure 3-B)。これらのことから、スコポラミン軟膏の塗布部位による薬効の差は唾液腺組織への移行性の違いが原因であることが示唆された。

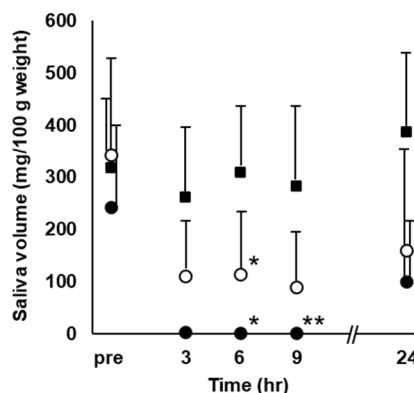


Figure 2. Time courses of the saliva volume before and after application of scopolamine ointment to the skin over salivary glands and the back skin in rats.

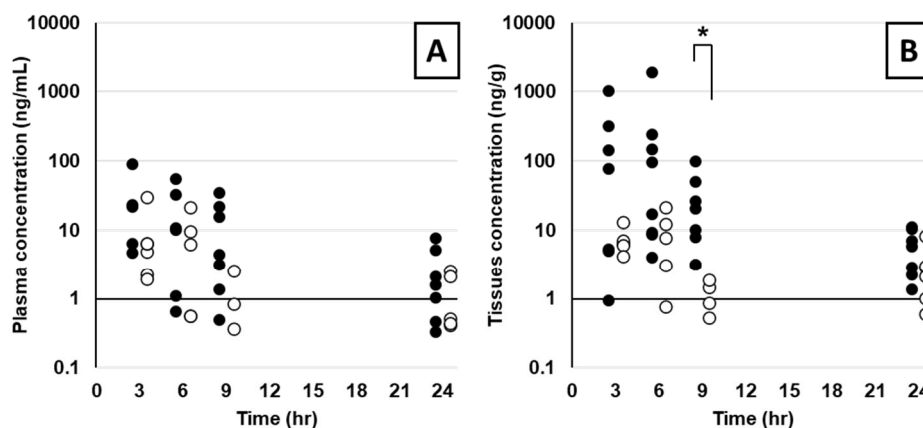


Figure 3. Time courses of scopolamine concentration after application of scopolamine ointment to the skin over salivary glands and the back skin in rats. (A) The scopolamine concentration in plasma. (B) The scopolamine concentration in the salivary glands.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計2件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 大野 隼輔, 石田 奈津子, 座光寺 伸幸, 鈴木 亮平, 野尻 桂, 大月 慎之助, 菅 幸生, 石崎 純子, 松下 良
2. 発表標題 難治性神経筋疾患患者における流涎の実態と薬剤の影響
3. 学会等名 第31回日本医療薬学会年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 石田 奈津子, 大野 隼輔, 大嶋 祥高, 鈴木 亮平, 野尻 桂, 大月 慎之助, 座光寺 伸幸
2. 発表標題 神経筋難病および脳性麻痺患者の流涎に対する影響因子の検討
3. 学会等名 第63回日本神経学会学術大会
4. 発表年 2022年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------