

平成 21 年 4 月 22 日現在

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2007 年度～2008 年度

課題番号：19791380

研究課題名（和文） 塩酸セビメリン含嗽を用いた口腔乾燥症治療法の確立

研究課題名（英文） Establishment of treatment for xerostomia patients with cevimeline gargle

研究代表者

高木 幸則 (TAKAGI YUKINORI)

長崎大学大学院・医歯薬学総合研究科・助教

30295084

研究成果の概要：

シェーグレン症候群ならびに非シェーグレン症候群患者に唾液腺洗浄治療と併用して、セビメリンの含嗽や内服を行ったところ、どちらの患者にも唾液分泌量の有意な改善を認めた。セビメリン内服では消化器症状や多汗、頻尿などの副作用を比較的高頻度に認めたが、含嗽ではそれらはほとんど認められなかった。これらの結果からセビメリンによる含嗽療法は口腔乾燥症患者の治療において、副作用の発現を抑えた、有益な方法であると考えられた。

交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007 年度	1300000	0	1300000
2008 年度	1500000	450000	1950000
年度			
年度			
年度			
総計	2800000	450000	3250000

研究分野：歯科放射線学

科研費の分科・細目：若手研究(B)

キーワード：口腔乾燥症、ドライマウス、塩酸セビメリン、含嗽、シェーグレン症候群

## 1. 研究開始当初の背景

我々は2004年6月、それまで10年以上にわたって行ってきたシェーグレン症候群に対する診断・治療に加え、それ以外のドライマウス患者に対する診断・治療を開始するため新しく口腔乾

燥症外来を開設した。反響は大きく、地元新聞、NHK、民放などのメディアにこぞってとりあげられ、長崎県本土はもとより、壱岐・対馬などの離島、さらには近県からの患者来院もあり、開設後2年が経過した現在新患は230名を越えている。

月平均の再来患者は150名前後で、現在もなお、その患者数は増加している。

外来では、唾液腺洗浄治療を基本とした積極的治療を行っている。特にシェーグレン症候群患者に対してはステロイドによる洗浄療法により、極めて高く、そして持続的(3-12ヶ月程度)な唾液分泌能改善効果を得て、患者さんにも非常に満足して頂いている。しかしながらシェーグレン症候群以外のドライマウス患者に対しては上述のステロイド洗浄療法を適用しづらいため、生理食塩水を使った唾液腺洗浄療法をその治療の主体とせざるを得なかった。生理食塩水を使った唾液腺洗浄療法ではある程度の改善は得られるものの、ステロイド洗浄療法に比べ、その改善率、持続期間共にあまり芳しくない結果に終わっている。

そこで、今回我々はシェーグレン症候群患者口腔乾燥改善薬として適応されている塩酸セビメリン製剤の効果に注目し、この薬剤をシェーグレン症候群以外の口腔乾燥症患者に役立てることを考えた。これまでシェーグレン症候群患者に対しては内服で塩酸セビメリンを利用してきたが、消化器症状などの副作用が頻発し、思うような治療効果を上げることが出来なかった経緯がある。

そこで、本研究ではこうした激しい副作用を抑え、治療効果を上げるべく色々と模索し、塩酸セビメリン含嗽による治療法を試みる。そのパイロットスタディとして、シェーグレン症候群患者のうちステロイド洗浄療法でも改善の乏しい難治症例に対するセビメリン含嗽療法の効果を既に報告している(Ann Rheum Dis, 63:749,2004)。含嗽療法は経粘膜的に薬剤が小唾液腺へと移行するものと考えられ、体内にはほとんど薬剤が移行しないため、内服時に認められるような副作用がほとんど見られなかった。したがって内服時副作用により継続困難であった患者や心疾患などによりセビメリンの内服が困難な患者にも使用可能であると考えられる。

十分な唾液分泌機能の改善が得られれば、唾液腺洗浄治療に加えて、新しく塩酸セビメリンの含嗽療法が選択肢の一つに加わることになる。

## 2. 研究の目的

本研究では、このような塩酸セビメリンによる含嗽を治療の選択肢が少ないシェーグレン

症候群以外のドライマウス患者に適応し、その有効性を検討することとした。

シェーグレン症候群以外のドライマウス患者の原因については放射線治療による唾液腺障害、薬剤性、高脂血症、全身疾患、加齢によるものなど多様であり、それらによる治療効果の相違も十分考えられる。また、内服と比較した場合の、含嗽療法の治療効果や副作用の程度についても十分な検討を行い、広くドライマウス患者に対する塩酸セビメリン含嗽療法の確立を目指す。

本研究の特色は現時点でシェーグレン症候群にその適応が限られている塩酸セビメリンをシェーグレン症候群以外の口腔乾燥症患者に使用するという点に、そしてもう一つは内服ではなく、含嗽にて使用するという点にあり、これまで我々のパイロットスタディでの報告以外に海外文献での報告はない。今回はこれを更にシェーグレン症候群以外の口腔乾燥症患者にも適応させ、広くドライマウス患者への治療法として提案する予定である。

今後も更に数が増えることが予想されるドライマウス患者に対し、副作用を抑えた新しい治療法の確立は今後のドライマウス治療の有効な選択肢のひとつになり得ると考えられる。

## 3. 研究の方法

### (1) 口腔乾燥症診断

本院口腔乾燥症外来を受診したドライマウス患者を対象として、

#### ①USによる唾液腺精査

#### ②サクソンテストによる唾液分泌量測定

#### ③血清学的検索

これらのスクリーニングを行う。これによりシェーグレン症候群が疑われた場合には、USと同じく非侵襲的画像検査法であるMRイメージングを用いて確定診断を行う。シェーグレン症候群の確定診断については、通常のMRイメージングよりも詳細で、正確な評価が可能なMRマイクロイメージングを使用し、腺実質の脂肪化ならびに残存する腺葉域の定量化による評価法を用いた。

(AJNR.26,1207-14,2005;JMRI.22,29-37,2005)

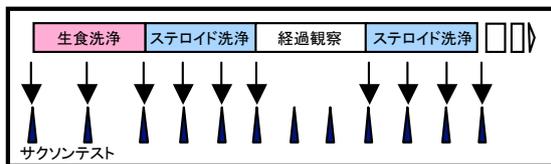
## (2) 口腔乾燥症治療

シェーグレン症候群患者にはステロイド洗浄を、非シェーグレン症候群患者には生食洗浄を基本とし、これらにセビメリンの含嗽や内服を併用する。

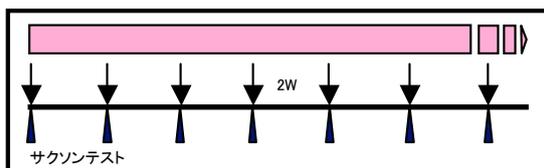
①ステロイド洗／毎週計4回のステロイド注入を1クルールの治療とし、3～12ヶ月程度の経過観察期間後に、定期的なステロイド注入を繰り返す。

②生食洗浄／隔週で生理食塩水による洗浄を繰り返す。

③セビメリン含嗽／塩酸セビメリン1カプセルを100mlの水に溶かし、1日3回、毎食後に1分間の含嗽を行う。



ステロイド洗浄プロトコール



生食洗浄プロトコール

## (3) 治療効果の判定

非シェーグレン症候群の口腔乾燥症患者のうち既存患者各 30 名ならびに新患各 15 名ずつを治療法の違いにより以下の 3 群に分類する。また、各群の患者については 1) 予測されるドライマウスの原因、2) サクソテストによる唾液分泌量を元に、各群間で大きな偏りが出ないように、ランダムに選出する。次に比較対象としてシェーグレン症候群患者についても同様の母集団を準備する。シェーグレン症候群患者については

1) シェーグレン症候群のグレード、2) サクソテストによる唾液分泌量を元に、同様にランダムな群分けを行う。

①洗浄療法単独群

②洗浄療法＋セビメリン含嗽群

## ③洗浄療法＋セビメリン内服群

## (4) 評価項目

①VAS Score (Visual Analogue Scale Score) / 自覚症状の確認

②サクソテスト / 唾液量の測定

③副作用率

最後に全ての症例の結果を解析し、非シェーグレン症候群の口腔乾燥症患者に対する塩酸セビメリン含嗽療法を確立する。

## 4. 研究成果

シェーグレン症候群患者同様、非シェーグレン症候群患者においても、セビメリン含嗽による唾液分泌量の有意な改善を認めた。

セビメリン内服群では消化器症状や多汗、頻尿などの副作用を比較的高頻度に認めたが、含嗽群ではそれらはほとんど認められなかった。サクソテストによる唾液分泌量や VAS Score による自覚症状の改善の程度は内服に比べてやや劣っていたが、副作用の程度を考慮すると、十分効果的な方法と考えられた。

また、シェーグレン症候群患者に比べ、非シェーグレン症候群患者における改善の程度は大きく、これは唾液腺の器質的障害の有無に関係していると考えられた。

また、非シェーグレン症候群患者のドライマウスの原因による治療効果の相違については、放射線治療による唾液腺障害例を除いて大きな違いは認められなかった。同例については、シェーグレン症候群重症例患者と同様、十分な治療効果を得ることができなかった。

以上、セビメリンによる含嗽療法は口腔乾燥症治療において、副作用の発現を抑えた、有益な方法であると考えられる。

## 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 1 件)

Parotid irrigation and cevimeline gargle for the

treatment of xerostomia in patients with  
Sjögren's syndrome.

Takagi Y,Tashiro S,Katayama I,Nakamura T

Journal of Rheumatology  
35(11):2289-2291.2008

査読有

〔学会発表〕（計 2 件）

1. 超音波画像診断はシェーグレン症候群診断  
で唾液腺造影法にとってかわれるか？

日本歯科放射線学会,第51回関西・第47回九州  
合同地方会/2009.1.24

高木 幸則

2. シェーグレン症候群の顎下腺評価は必要か  
ーMRイメージングを用いた検討ー

日本歯科放射線学会、第50回関西・第46回九州  
合同地方会/2007.12.1

高木 幸則

6. 研究組織

(1) 研究代表者

高木 幸則

(2) 研究分担者

(3) 連携研究者