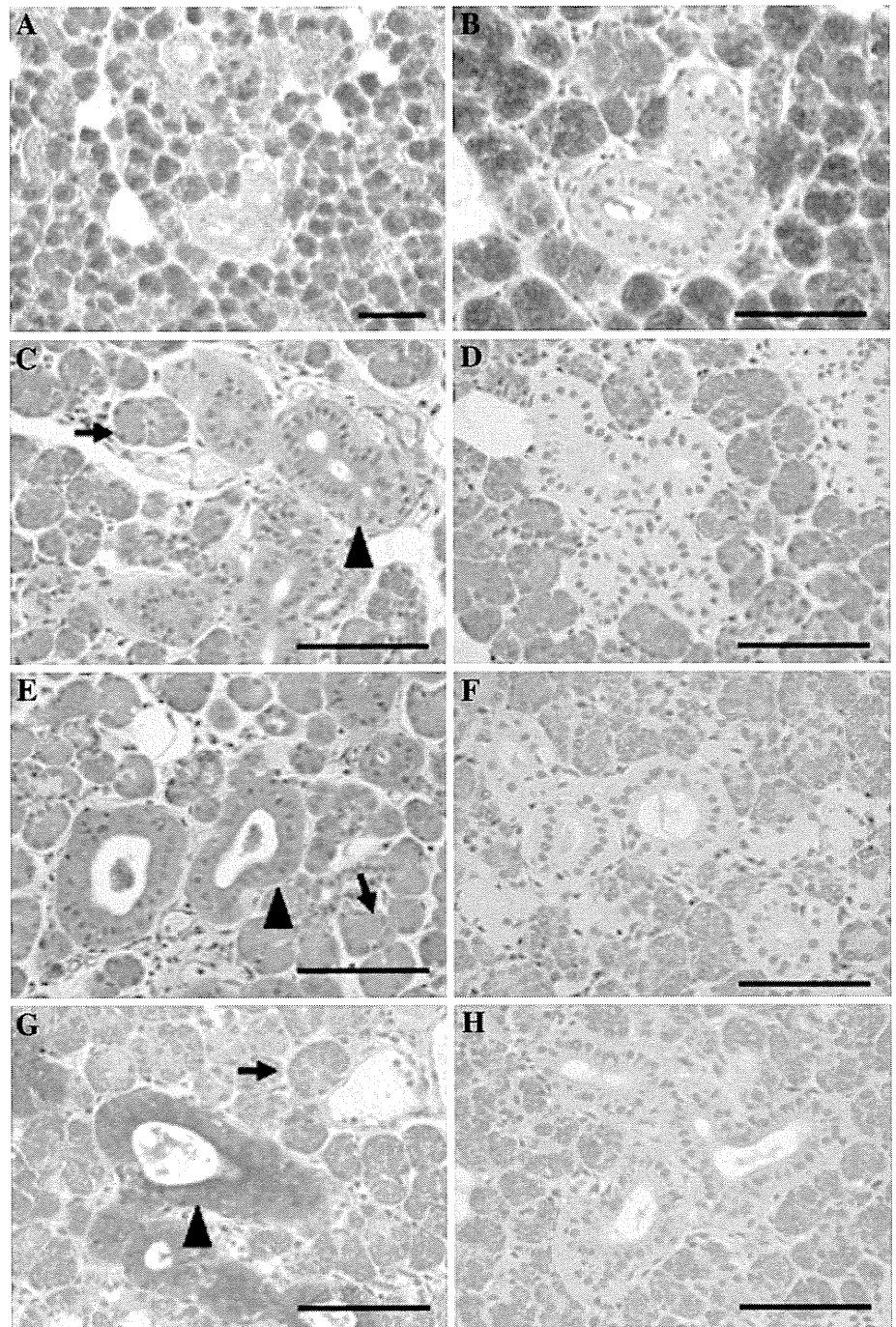


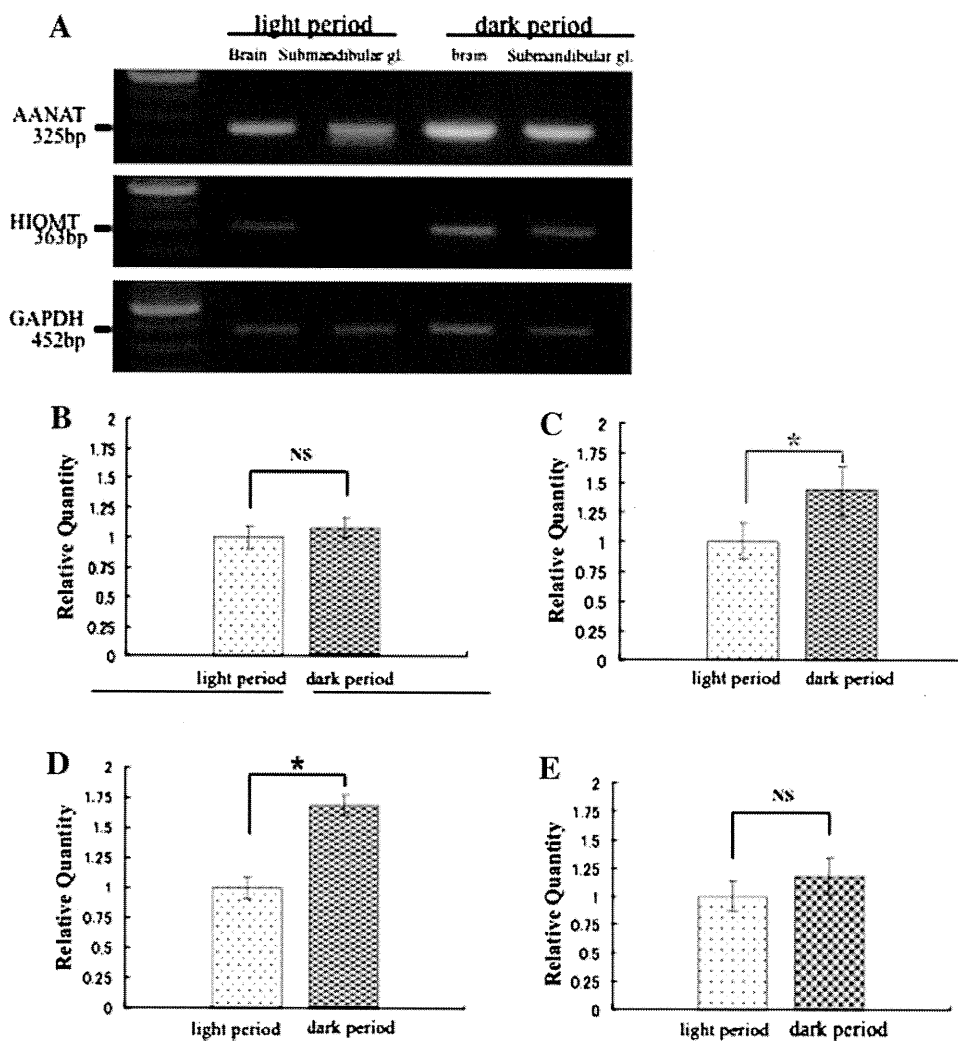
Fig. 2 Immunohistochemical localization of AANAT, HIOMT and melatonin in human submandibular gland (**a, b**) General histology. Hematoxylin and eosin staining. **c** Immunohistochemical staining for AANAT. **e** Immunohistochemical staining for HIOMT. **g** Immunohistochemical staining for melatonin. Expression of AANAT, HIOMT and melatonin was detected in epithelial cells of striated ducts (*arrow head*), whereas acini did not express AANAT, HIOMT or melatonin (*arrow*). (DAB and hematoxylin). **d, f, h** Negative control. Bars 100 μ m



submandibular and sublingual glands, which are located outside the oral cavity, encapsulated, and with extended duct systems to discharge their secretions. The most important role of saliva is to maintain the well-being of the mouth. So saliva has many functions, such as protection, buffering, digestion, taste, antimicrobial action, maintenance of tooth integrity and tissue repair, involved in maintaining the normal local environment in the oral cavity. Saliva contains various enzymes, proteins and glycoproteins. The physiological function of saliva is due

to these ingredients (Ten Cate 1994). Recently, melatonin was reported to be present in saliva, and it was suggested that it originates from the free melatonin in plasma (Kennaway and Voultzios 1998). However, it is yet to be elucidated where salivary melatonin is synthesized and secreted or what function melatonin has in saliva. Judging from the broad-range of biological functions of melatonin and the wide distribution of production sites, it is easily conceivable that melatonin may have a physiological function in the oral cavity as well as in other tissues and

Fig. 3 Semi-quantitative and quantitative RT-PCR analysis of AANAT and HIOMT expressions in rat submandibular glands and brains. **a** Semi-quantitative RT-PCR. The expected 325 bp product corresponding to AANAT and 363 bp product corresponding to HIOMT were amplified from submandibular glands and brains. The brains were used as positive control for expression of AANAT and HIOMT. **b, c** Real-time quantitative RT-PCR analysis of AANAT and HIOMT expression in rat submandibular glands. The expression of HIOMT was significantly elevated in dark period. **d, e** Real-time quantitative RT-PCR analysis of AANAT and HIOMT expression in rat brains. The expression of AANAT was significantly elevated in dark period ($p < 0.001$). The brains were used as positive control for expression of AANAT and HIOMT. Each bar and vertical line show the mean \pm SEM ($n = 8$). * $p < 0.001$



organs. In this study, as the first step to elucidate the possible physiological role of melatonin in the oral cavity, the possibility that melatonin is produced and secreted by salivary glands and that oral mucosa is a target tissue for melatonin was investigated.

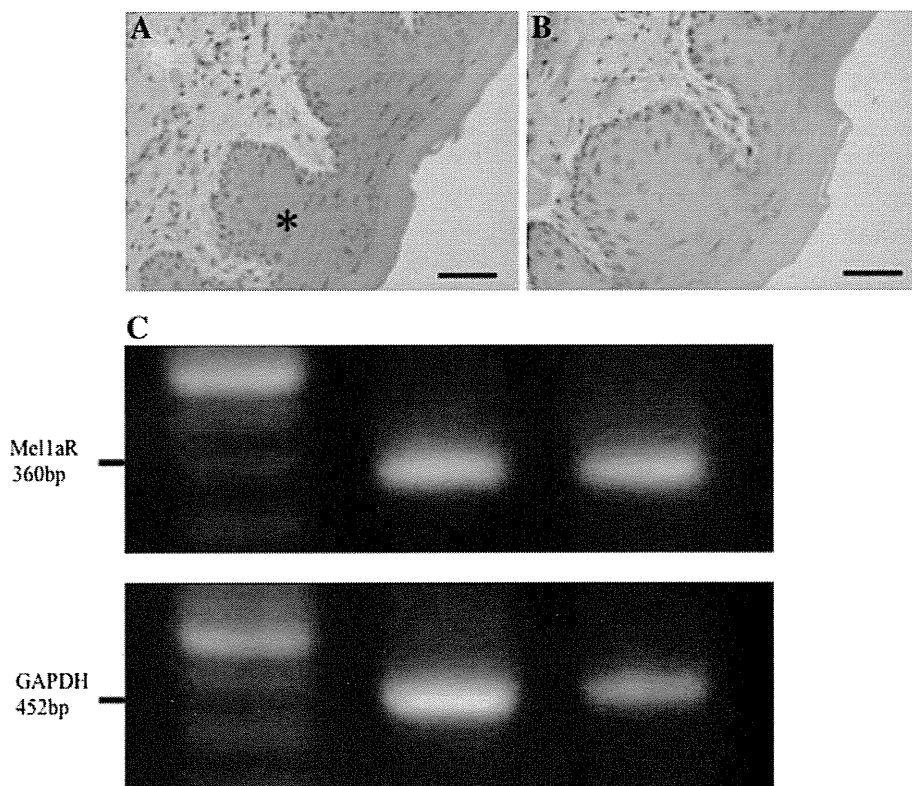
Immunohistochemistry showed a similar expression pattern of AANAT in three major salivary glands of rats. This enzyme was located in epithelial cells of striated ducts of parotid, submandibular and sublingual glands. In addition, the expression of AANAT was detected in striated ducts of human submandibular glands. Importantly, expression of HIOMT and melatonin was also identified in epithelial cells of striated ducts of human submandibular glands. Melatonin itself was also detected in striated ducts in human submandibular glands. Interestingly, neither AANAT nor HIOMT was detected in either serous or mucous acinar cells in any salivary glands. These findings strongly suggest that melatonin is produced and secreted not by acinar cells but also by ductal cells of salivary glands and that melatonin in saliva may not originate from

plasma but be produced/secreted by salivary glands directly. As there are very few molecules (e.g. kallikrein and bicarbonate) known to be produced or secreted by ductal cells of salivary glands, the synthesis of melatonin is considered to be a unique property of salivary glands.

Finally, we evaluated the expression of mRNA encoding AANAT and HIOMT in rat submandibular glands and brains by real-time RT-PCR analysis. This investigation revealed that mRNA for both AANAT and HIOMT was expressed in rat submandibular glands and brains. In brains, the expression level of AANAT was higher in the dark period compared with the light period. In contrast, in submandibular glands, only the expression of HIOMT was higher in the dark period. Although the mechanisms that control the expression levels of AANAT and HIOMT in salivary glands are still unclear in the present study, some unique mechanisms such as a local circadian clock exist within salivary glands themselves. Another possibility is that sympathetic/parasympathetic nerve systems may regulate the production/secretion of melatonin. The detailed

Fig. 4 Immunohistochemical localization of Mel1aR in rat buccal mucosa.

a Immunohistochemical staining for Mel1aR (DAB and hematoxylin). Expression of Mel1aR (*asterisk*) was identified in epithelial cells in the prickle cell layer of buccal mucosa. **b** Negative control. Bars 50 μ m. **c** RT-PCR analysis of Mel1aR expression in rat buccal mucosa. The expected 360 bp product corresponding to Mel1aR were amplified from buccal mucosa and brain. The brain sample was used as a positive control for expression of Mel1aR



mechanism of these phenomena should be elucidated in future studies. In addition, immunohistochemical analysis for Mel1aR revealed that Mel1aR was not expressed in any cells in submandibular glands (data not shown). This finding is inconsistent with the previous report that melatonin evoked protein secretion in rat parotid glands (Cevik-Aras and Ekström 2010; Aras and Ekström 2008). Other receptors such as melatonin receptor 1b may be expressed and regulate protein secretion in parotid glands. More detailed investigation including in vitro experiments using salivary gland-derived cells should be performed to resolve this discrepancy.

Oxidative stress has been identified as a major cause of diseases of the oral cavity (Kimura et al. 1993), and melatonin is known as a very potent antioxidant or free-radical scavenger (Eşrefoğlu et al. 2005; León et al. 2005; Reiter et al. 2003). Based on these facts, it is conceivable that melatonin plays a certain role in protecting and/or repairing the mucous membrane of the oral cavity from a variety of damages (Cutando et al. 2007; Cutando et al. 2006). In fact, immunohistochemical analysis of Mel1aR expression in oral mucosa revealed that epithelial cells of the oral mucosa expressed Mel1aR. These findings strongly suggest that the oral mucosa may be a target tissue for salivary melatonin.

Taken together, we have, here, explored for the first time the possibility that salivary melatonin is produced and secreted by salivary glands. The authentic biological/physiological functions of salivary melatonin in the oral cavity

are still unclear in the present study. To elucidate these issues, in vitro studies using oral mucosal epithelial cells would be very helpful and should be performed in the near future.

Acknowledgments This work was supported by a Grant-in-Aid for Scientific Research (19390518, 21592575 and 22791986) from the Ministry of Education, Culture, Sports, Science, and Technology of Japan.

References

- Adams JC (1981) Heavy metal intensification of DAB-based HRP reaction product. *J Histochem Cytochem* 29:775
- Aras HC, Ekström J (2008) Melatonin-evoked in vivo secretion of protein and amylase from the parotid gland of the anaesthetised rat. *J Pineal Res* 45:413–421
- Axelrod J, Weissbach H (1960) Enzymatic *O*-methylation of *N*-acetylserotonin to melatonin. *Science* 29:312
- Barjavel MJ, Mamdouh Z, Raghbate N, Bakouche O (1998) Differential expression of the melatonin receptor in human monocytes. *J Immunol* 160:1191–1197
- Batmanabane M, Ramesh KG (1996) Effect of exogenous melatonin on the onset of puberty in female albino rats. *Anet Rec* 245:519–524
- Carrillo-Vicoa P, Calvo JR, Abreu P, Lardone PJ, García-Mauriño S, Reiter RJ, Guerrero JM (2004) Evidence of melatonin synthesis by human lymphocytes and its physiological significance: possible role as intracrine, autocrine, and/or paracrine substance. *FASEB J* 18:537–539
- Cevik-Aras H, Ekström J (2010) Anti-inflammatory action of cholecystokinin and melatonin in the rat parotid gland. *Oral Dis* 16:661–667

- Cutando A, Galindo P, Gomez-Moreno G, Arana C, Bolaños J, Acuña-Castroviejo D, Wang HL (2006) Relationship between salivary melatonin and severity of periodontal diseases. *J Periodontol* 77:1533–1538
- Cutando A, Gómez-Moreno G, Arana C, Acuña-Castroviejo D, Reiter RJ (2007) Melatonin: potential functions in the oral cavity. *J Periodontol* 78:1094–1102
- Dollins AB, Zhdanova IV, Wurtman RJ, Lynch HJ, Deng MH (1994) Effect of inducing nocturnal serum melatonin concentrations in daytime on sleep, mood, body temperature, and performance. *Proc Natl Acad Sci USA* 91:1824–1828
- Esquifino AI, Villanua MA, Agarasal C (1987) Effect of neonatal melatonin administration on sexual development in the rat. *J Steroid Biochem* 27:1089–1093
- Eşrefoğlu M, Seyhan M, Gül M, Parlakpınar H, Batçioğlu K, Uyumlu B (2005) Potent therapeutic effect of melatonin on aging skin in pinealectomized rats. *J Pineal Res* 39:231–317
- García-Mauriño S, Gonzalez-Haba MG, Calvo JR, Rafii-El-Idrissi M, Sanchez-Margalet V, Goberna R, Guerrero JM (1997) Melatonin enhances IL-2, IL-6, and IFN-gamma production by human circulating CD4+ cells: a possible nuclear receptor-mediated mechanism involving T helper type 1 lymphocytes and monocytes. *J Immunol* 159:574–581
- García-Mauriño S, Pozo D, Calvo JR, Guerrero JM (2000) Correlation between nuclear melatonin receptor expression and enhanced cytokine production in human lymphocytic and monocytic cell lines. *J Pineal Res* 29:129–137
- Hamm HE, Menaker M (1980) Retinal rhythms in chicks: circadian variation in melatonin and serotonin *N*-acetyltransferase activity. *Proc Natl Acad Sci* 77:4998–5002
- Hill SM, Blask DH (1988) Effects of the pineal hormone melatonin on the proliferation and morphological characteristics of human breast cancer cells (MCF-7) in culture. *Cancer Res* 48:6121–6126
- Itoh MT, Ishizuka B, Kuribayashi Y, Amemiya A, Sumi Y (1999) Melatonin, its precursors, and synthesizing enzyme activities in the human ovary. *Mol Hum Reprod* 5:402–408
- Itoh MT, Takahashi N, Abe M, Shimizu K (2007) Expression and cellular localization of melatonin-synthesizing enzymes in the rat lens. *J Pineal Res* 42:92–96
- Kennaway DJ, Rowe SA (1995) Melatonin binding sites and their role in seasonal reproduction. *J Reprod Fertil Suppl* 49:423–435
- Kennaway DJ, Voultsios A (1998) Circadian rhythm of free melatonin in human plasma. *J Clin Endocrinol Metab* 83:1013–1015
- Kimura S, Yonemura T, Kaya H (1993) Increased oxidative product formation by peripheral blood polymorphonuclear leukocytes in human periodontal disease. *J Periodontol Res* 28:197–203
- Klain DC (2007) Arylalkylamine *N*-acetyltransferase: “the Timezyme”. *J Biol Chem* 282:4233–4237
- Klein DC, Joan L (1970) Weller indole metabolism in the pineal gland: a circadian rhythm in *N*-acetyltransferase. *Science* 111:1093–1095
- Kumasaka S, Shimozuma S, Kawamoto T, Misima K, Tokuyama R, Kamiya Y, Davaadori P, Saito I, Satomura K (2010) Possible involvement of melatonin in tooth development: expression of melatonin 1a receptor in human and mouse tooth germs. *Histochem Cell Biol* 133:577–584
- Kvetnoy IM (1999) Extrapineal melatonin: location and role within diffuse neuroendocrine system. *Histochem J* 31:1–12
- León J, Acuña-Castroviejo D, Escames G, Tan DX, Reiter RJ (2005) Melatonin mitigates mitochondrial malfunction. *J Pineal Res* 38:1–9
- Lynch HJ, Brazezinski A, Deng MH, Lieberman HR, Wurtman RJ (1987) Effect of behavioural and physiological variables on melatonin secretion in humans. In: Fraschini F, Reiter RJ (eds) *Advances in pineal research*, vol 2. Libbey, London, pp 181–190
- Martínez-Campa C, Alonso-González C, Mediavilla MD, Cos S, González A, Ramos S, Sánchez-Barceló EJ (2006) Melatonin inhibits both ER alpha activation and breast cancer cell proliferation induced by a metalloestrogen, cadmium. *J Pineal Res* 40:291–294
- Mcarthur AJ, Hunt AE, Gillette MU (1997) Melatonin action and signal transduction in the rat suprachiasmatic circadian clock: activation of protein kinase C at dusk and dawn. *Endocrinology* 138:627–634
- Rednab J, Armstrong S, Ng KT (1983) Free-running activity rhythms in the rat: entrainment by melatonin. *Science* 219:1089–1091
- Reiter RJ (1991) Pineal melatonin: cell biology of its synthesis and of its physiological interactions. *Endocr Rev* 12:151–180
- Reiter RJ, Oh CS, Fujimori O (1996) Melatonin: its intracellular and genomic actions. *Trends Endocrinol Metab* 7:22–27
- Reiter RJ, Tan DX, Manchester LC, Lopez-Burillo S, Sainz RM, Mayo JC (2003) Melatonin: detoxification of oxygen and nitrogen-based toxic reactants. *Adv Exp Med Biol* 527:539–548
- Roth JA, Kim BG, Lin WL, Cho MI (1999) Melatonin promotes osteoblast differentiation and bone formation. *J Biol Chem* 274:22041–22047
- Sack RL, Brandes RW, Kendall AR, Lewy AJ (2000) Entrainment of free-running circadian rhythms by melatonin in blind people. *N Engl J Med* 342:1070–1177
- Satomura K, Tobiume S, Tokuyama R, Yamasaki Y, Kudou K, Maeda E, Nagayama M (2007) Melatonin at pharmacological doses enhances human osteoblastic differentiation in vitro and promotes mouse cortical bone formation in vitro. *J Pineal Res* 42:231–239
- Stefulj J, Hörtnert M, Ghosh M, Schauenstein K, Rinner I, Wölfler A, Semmler J, Liebmann PM (2001) Gene expression of the key enzymes of melatonin synthesis in extrapineal tissues of the rat. *J Pineal Res* 30:243–247
- Ten Cate AR (1994) *Oral histology*, 4th edn. Mosby, St. Louis, pp 58–80

Q&A

で理解する

義歯ケア

～長く快適に使用してもらうためのヒント集～

第3回：義歯床下粘膜の異常への対応と指導

岡根百江、佐藤裕二／昭和大学歯学部高齢者歯科学教室

はじめに

歯科医院に来院された患者さんから義歯をお預かりした際に口腔内を診ると、粘膜に異常を認めることがあります。患者さんから痛みや違和感などの訴えがあるなしにかかわらず、まずは口腔内のチェックを行うことが大切になります。今回は、粘膜に異常を見つけた場合の対応法について解説します。

Q1 義歯による傷ができているときは、どのように対応すればよいですか？

A 歯科医師による義歯の調整を行います。調整後、口腔内を清潔な状態に保つよう指導しましょう。

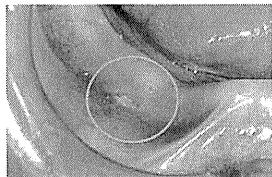


図1 下顎の義歯床内面に発生した義歯性潰瘍。

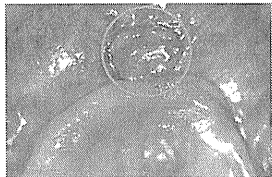


図2 義歯性線維腫。

義歯床辺縁や内面の機械的刺激によって発生する潰瘍を「義歯性潰瘍(褥瘡性潰瘍)」といいます(図1)。新義歯を装着後、その義歯が患者さんの口腔内となじむまでの間に、しばしば認められます。なじんだ後であっても、そのときの食事の内容によっては発生します。

同様に義歯による機械的刺激が原因で発現するものに、「義歯性線維腫」があります(図2)。不適合な状態や長

びる義歯床辺縁を持つ義歯によって、長期的に機械的刺激を受けると生じます。義歯性線維腫は、口腔前庭部の義歯床の外側にヒダ状・ポリープ状に増殖した歯肉組織です。

口腔内を触って痛い場合や腫れている場合には、まずは歯科医師による診断が重要です。時にはがんなどの場合もあります。

義歯性潰瘍が認められたら、義歯の咬合の診査と義歯床内面の適合診査を行い、義歯調整を行います。調整のみでは改善しない場合は、ティッシュユコンディショニング(粘膜調整)などの処置を行う場合もあります。義歯性潰瘍は義歯による機械的刺激が改善されれば自然に治癒します。治るまでの期間は食事がしみることもあるので、注意

をうながし、口腔内を清潔な状態に保つよう指導します。

義歯性線維腫の場合も、まず義歯調整を行います。義歯の調整だけでは改善不能であり、義歯の維持安定に問題がある場合は外科的切除を行うこともあります。

Q2 顎堤粘膜が赤かったり、白かったりするのを見つけました。どのように対応すればよいですか？

A 義歯の清掃不良である可能性が高いです。義歯の清掃状態を確認し、正しい清掃法を再指導しましょう。

義歯性口内炎(図3)は、義歯床下粘膜の炎症で、真菌(カビ)の一種である *Candida albicans* や局所的な刺激、粘膜の抵抗力の低下などが関係して発生します。また、*Candida albicans* の異常増殖によって、口腔カンジダ症が発症します。この菌は口腔常在菌で、抗真菌薬による菌交代現象や全身疾患による免疫力低下、高齢者における抵抗力の低下などの際に増殖します。高齢者では通常の状態でも、義歯の清掃が悪い場合、この菌の検出率が高くなるといわれています。

口腔カンジダ症は多くの場合、急性偽膜性カンジダ症として発症し、白い偽膜様の白苔が粘膜の表面に広範囲に付着するのが特徴です(図4)。他にも紅斑性のもや慢性肥厚性のもがあり、場合によっては患者さんがズリズリした痛みを訴えることもあります。

義歯性口内炎の場合も口腔カンジダ症の場合も、義歯の清掃不良が主な原

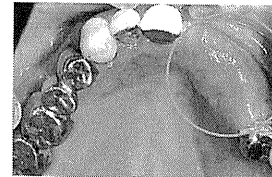


図3 義歯性口内炎。赤っぽく見える。

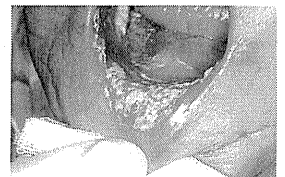


図4 急性偽膜性カンジダ症。広範囲に白苔が見られる。

因であり、増悪因子でもあります。まずは歯科医師による診断が重要です。

その後、連載第1回、第2回で紹介したような正しい義歯の清掃法を患者さんに指導しましょう。過去に指導していたとしても、実際に患者さんがご家庭でどのように清掃しているか確認してみると意外と間違っている場合もあるので、定期的に再確認することが重要です。夜間、義歯を装着して就寝

している場合は、炎症が治まるまで外すよう指導します。

口腔カンジダ症の治療法は体力の増強、基礎疾患の治療、抗真菌薬の中止など原因の除去が基本となりますが、抗真菌薬の投与も有効です。

ケナログ®などの副腎皮質ホルモン系の軟膏は、症状を悪化させますので使用しないように気をつけてください。

Q3 「口がかわく」と言う患者さんには、どのように対応すればよいですか？

A 対処法をていねいに説明し、不安を取り除きましょう。また、患者さんの話をよく聴きましょう。

高齢者は各種疾患を持ち、多くの薬剤を服用している方が多いです。抗ヒスタミン薬や制酸薬、降圧剤、向精神薬などにより、唾液分泌が著しく減少している場合があります(図5)。

唾液の役割を表1に示します。唾液は通常1日に1~1.5ℓ分泌され、安静時において10分間で1ml以下になった場合に唾液分泌低下症と診断されます。しかし、量は十分でも口呼吸や唾液の性状により粘性が亢進することで口腔乾燥を感じることもあります。

口腔乾燥症から口腔内の疼痛、咀嚼障害、味覚異常などを引き起こし、著しいQOLの低下をきたします。

義歯装着者の場合、唾液が少いことで義歯が脱落しやすくなることや、義歯の内面と粘膜がすれて義歯性潰瘍がでやすくなり、その治癒が遅くなる場合があります。

いつから口腔乾燥を自覚したのか、きっかけとなることがあったのか、1日の中でいつが一番つらいのかなど、患者さんの話をよく聞きましょう。そ

こから原因究明・対応策への糸口が見つかることがあります。

口腔乾燥症においては患者さんに病態と対処法およびその有効性についてていねいに説明し、不安を取り除くことがとても重要です。特に高齢者の場合、急に唾液分泌量が回復するというのは難しいことが多いため、患者さんが口腔乾燥症とうまくつきあっている方法を一緒に探すという姿勢が大切です。具体的な対応策は表2を参考にしてください。

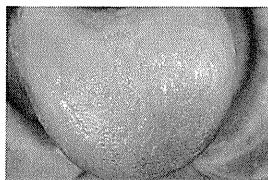


図5 全身疾患の薬を服用中で唾液分泌が減少している舌。

表1 唾液の役割

- 消化液としての作用
 - 口腔を浄化し、歯および口腔粘膜を保護する作用
 - 食塊を形成し飲み込みやすくする作用
 - 食塊を溶かして味を味蕾で感じさせる作用
 - 口腔細菌の分布および数を抑制する抗菌・殺菌作用
 - 酸、過酸に対する緩衝作用
 - 歯歯を維持する作用
- など

表2 口腔乾燥症の原因別対応策

原因	対応策				
基礎疾患(糖尿病、尿毒症など)	基礎疾患の治療				
薬物の副作用	主治医と薬商の要薬や中止を相談				
唾液腺障害(シェーグレン症候群、悪性腫瘍の放射線治療など)	唾液分泌を促進する薬剤の服用				
原因不明	<table border="1"> <thead> <tr> <th>対応療法</th> <th>生活指導</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td> <ul style="list-style-type: none"> ・含液剤(アズレンスルホン酸ナトリウム) ・人工唾液や保湿剤による保湿 ・唾液腺マッサージ ・口腔周囲筋の筋機能療法 </td> <td> <ul style="list-style-type: none"> ・残存歯、粘膜、義歯の清掃の徹底 ・酸味刺激による唾液分泌の促進 ・水分摂取の増量 ・保湿 ・アルコールの摂取制限 ・部屋の加湿 </td> </tr> </tbody> </table>	対応療法	生活指導	<ul style="list-style-type: none"> ・含液剤(アズレンスルホン酸ナトリウム) ・人工唾液や保湿剤による保湿 ・唾液腺マッサージ ・口腔周囲筋の筋機能療法 	<ul style="list-style-type: none"> ・残存歯、粘膜、義歯の清掃の徹底 ・酸味刺激による唾液分泌の促進 ・水分摂取の増量 ・保湿 ・アルコールの摂取制限 ・部屋の加湿
対応療法	生活指導				
<ul style="list-style-type: none"> ・含液剤(アズレンスルホン酸ナトリウム) ・人工唾液や保湿剤による保湿 ・唾液腺マッサージ ・口腔周囲筋の筋機能療法 	<ul style="list-style-type: none"> ・残存歯、粘膜、義歯の清掃の徹底 ・酸味刺激による唾液分泌の促進 ・水分摂取の増量 ・保湿 ・アルコールの摂取制限 ・部屋の加湿 				

Q4 口腔保湿剤は、どのように使い分けたらよいでしょうか？

A 患者さんの口腔乾燥の程度に応じて選択します。

口腔保湿剤については近年多くの製品が発売されています(表3)。成分としては水と保湿成分がほとんどであり、抗菌薬や抗菌成分、香料や甘味料などが添加されている製品も多く、それぞれの特徴を考慮して、効果や患者

さんの趣向に合わせて試すことが重要です。

保湿剤の種類はうがい薬タイプ、人工唾液・スプレータイプ、ジェルタイプがあります(表3)。これらの製品はドラッグストアや調剤薬局を通じて購

入ができるもの、歯科医院専売のものなどさまざまであり、製品を患者さんに勧める場合には購入方法まで案内するようにした方がよいでしょう。

表3 市販されているさまざまなタイプの口腔保湿剤

① うがい薬タイプ

- ・軽度口腔乾燥症の患者さん向け
 - ・乾燥を自覚した際に使用してもらうとよい
 - ・ジェルタイプとの併用も可能
- ※ 市販品の多くがうがい薬は爽快感を出すためにアルコールなどを含有しており、口腔乾燥症の患者さんには刺激が強すぎることもある。低刺激性で保湿作用のある製品を勧めることよい



② 人工唾液・スプレータイプ

- ・口腔内に噴霧して唾液の不足を補うもの
- ・外出先でも手軽に使用できる簡便性あり
- ・作用時間は短い



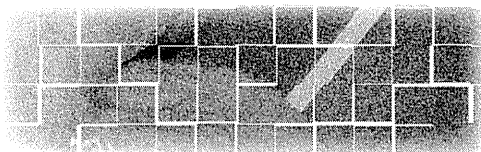
③ ジェルタイプ

- ・中等度~重度の口腔乾燥症の患者さん向け
 - ・唇部に留まる時間が長いいため、常時の泉源に向く
 - ・口腔ケアでも使用されている
- ※ 義歯を装着している場合は義歯の高押後、粘膜面と粘膜面にジェルを塗り、そのまま装着するよう指導する。会話時に粘膜が乾きつく感じや義歯粘着面と粘膜粘膜のずれる症状も緩和される



連載 備えておきたい臨床対応

第2回
「ドライマウスの患者への対応」



山口麻子*1/北川昇*2/佐藤裕二*3

*1,2,3 昭和大学歯学部高齢者歯科学教室
東京都大田区北千束2-1-1

はじめに

「備えておきたい臨床対応」と題し、スムーズな補綴治療を妨げる条件をもつ患者への対応を考えている本連載であるが、今回は前回の「嘔吐反射」に引き続き、ドライマウスの患者への対応についてご紹介したい。現在、わが国のドライマウスの患者は約800万人といわれている。日常の臨床において、「口が渇き、『食べる、話す、飲みこむことがつらい』、『舌がピリピリする』」など、年齢・全身状態を問わず、ドライマウスを訴える患者に対して、痛みを軽減するためには何をすればよいのだろうか？と、とまどうことも多いのではないだろうか。

ドライマウスは完治が難しいといわれており、口腔内の疼痛・咀嚼障害・味覚異常などにより、患者のQOLを著しく低下させる。診療ガイドラインの策定

連載予定

- 第1回：嘔吐反射が強い患者への対応
- 第2回：ドライマウスの患者への対応
- 第3回：開口度が小さい患者への対応

が待ち遠しい限りであるが、今回はさしあたり、ドライマウスの原因とその対処法について検討させていただきたい。

1. ドライマウスについての予備知識

1-1 ドライマウスとは？

ドライマウス(口腔乾燥症)は、疾患名ではなく症状名であり、一般に口腔粘膜(口唇・口蓋・舌・歯槽歯肉・頬粘膜・咽頭周囲)の持続的な乾燥や保湿度の低下をきたしている病態をさす¹。ドライマウス研究会では、「ドライマウスとは、唾液の分泌量が低下し、唾液の質が変化する病気」と定義している²。

唾液は耳下腺・顎下腺・舌下腺のいわゆる三大唾液腺と小唾液腺(口唇腺・頬腺・舌腺・口蓋腺・白後腺)で作られている。通常1日に1.0~1.5 l 分泌され、安静時において10分間で1 ml以下になった場合に唾液分泌低下症と診断される。しかし、量は十分でも口呼吸による口腔粘膜表面からの水分の蒸発・喪失、咀嚼や咬合などの機能低下により唾液の粘性が充進することで口腔乾燥を感じることもある。ドライマウスのおもな原因を図1に、ドライマウスの患者の口腔内にみられる症状を図2に示す。

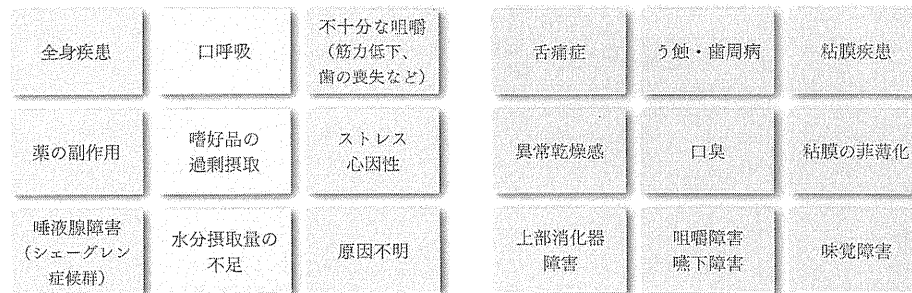


図1 ドライマウスの主な原因。



図2 口腔内にみられる症状。

臨床ステップごとに行える ドライマウスの患者への対応

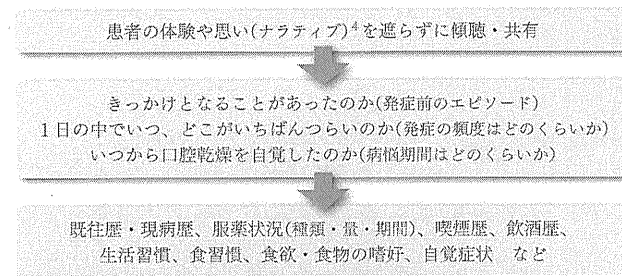


図3 Step ①: 問診により原因を予測し、発病の背景を理解する
問診の流れを本図に示す。

2. 臨床ステップごとに行える 印象採得時の嘔吐反射の軽減法

2-1 問診により原因を予測し、発病の背景を理解する(図3)

a) 問診

ドライマウスの背景を開かれた言葉で問診する。

b) 唾液腺に生じている変化を見極める

ドライマウスの原因がシェーグレン症候群や唾液腺

疾患の手術や放射線治療による「唾液腺の器質的変化」であるのか、その他の全身疾患、心因性および口腔環境が原因で「唾液腺の機能が低下している」のかを見極める。

2-2 口腔内環境とドライマウスの検査・評価

ここでは、臨床診断基準(表1)、安静時唾液検査: フツテ法(図4)、刺激時唾液検査、粘膜湿度(図5)、口腔水分量(図6)の検査法が有用である(表2)。

臨床ステップごとに行える ドライマウスの患者への対応(続き)

0度(正常)	1～3度の所見がなく、 正常範囲と思われる
1度(軽度)	唾液の粘性が亢進している
2度(中等度)	唾液中に細かい唾液の泡がみられる
3度(重度)	舌の上にほとんど唾液がみられず、 乾いている

表1 Step②-1：口腔乾燥症の臨床診断基準
舌粘膜面の乾燥状態を評価する。

検査項目	口腔乾燥および唾液分泌低下の評価
刺激時唾液量	ガム法 [※] ：10分間で10mℓ以下 サクソン法 [※] ：2分間で2.0g以下
安静時唾液量	吐唾法 [※] ：10分間で1mℓ以下 ワッテ法 [※] ：30秒で0.1g未満
唾液湿潤度 [※]	舌上10秒法で2mm未満(重度=1mm未満)
口腔水分計 [※]	27未満(重度=25未満)
臨床診断基準	2度あるいは3度(重度=3)

表2 Step②-2：唾液分泌低下の評価法とその基準
種々の方法で検査を行う(※：シェーグレン症候群の診断基準を準用、**：意思の疎通が困難な患者にも有効)。

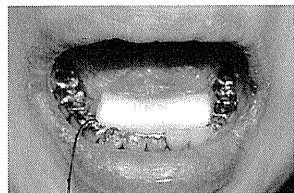


図4 ワッテ法(糸つき)。韻飲・韻嚙予防に縫合糸を付与したロールワッテを舌下小丘部に留置。

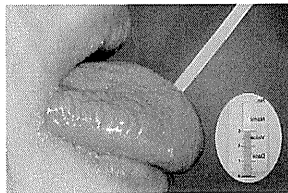


図5 湿潤度検査紙(キソウェット、キソサイエンス)。舌尖から10mmの舌背中央で測定する。

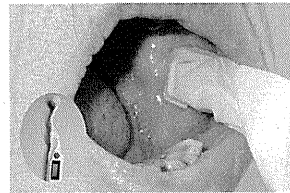


図6 専用装置による組織の水分量の測定(モイスターチェッカー・ムーカス、ライフ、ヨシダ)。

2-3 ドライマウスの原因と対処法を丁寧に説明し、治療を開始する(表3)

患者の口腔粘膜の症状に合った原因治療、対症療法としての保湿法、唾液分泌の促進法、粘膜症状の治療法を選択する。また、乾燥した口腔粘膜・顎堤は傷つ

きやすいため、歯・歯冠補綴装置・義歯の鋭縁や角があれば研磨する。義歯粘膜面と顎堤粘膜が擦れる症状がある場合には、義歯粘膜面と研磨面にジェルタイプの口腔湿潤剤を塗布することで緩和され、義歯の維持・安定が改善される。

原因	対処法
全身疾患 (内分泌異常・代謝障害 脳血管障害・貧血など)	全身疾患の治療(医科との連携)+セルフケア [※] [※] 薬に頼らない生活、食生活を活発に、表情豊かに、よく咬む、軽い運動で自律神経を活発に、ストレスをためない、十分な水分の摂取、刺激物を避ける、口腔ケア、お口の体操、口腔の保湿(口腔湿潤剤の塗布、図7)、唾液腺マッサージ
薬の副作用	主治医と治療薬の変更、減量、中止を相談+セルフケア [※]
唾液腺障害 (シェーグレン症候群や唾液腺疾患の治療による器質的な変化)	唾液分泌を促進する薬剤の服用+人工唾液+セルフケア [※]
口呼吸	口呼吸の治療+セルフケア [※] (唾液の蒸散防止)
嗜好品の過剰摂取 水分摂取量の不足	カフェイン・アルコール・ニコチンの摂取指導+セルフケア [※] 栄養指導・飲水指導・補液+セルフケア [※]
不十分な咀嚼 (筋力の低下・歯の喪失)	幼児期からよく咬む習慣をつける、補綴処置+セルフケア [※]
ストレス・心因性 原因が明らかでないもの	神経内科への紹介+セルフケア [※] 受診の都度、訴えの傾聴・共有を重ねる+セルフケア [※]

表3 Step③：ドライマウスの原因別対処法



図7 a, b 市販されているさまざまなタイプの口腔湿潤剤。成分は水分と保湿成分であり、抗菌薬や抗菌成分、粘膜創傷治療を促進する成分が添加されている製品もある。スプレータイプ



は塗布が困難な部位に噴霧可能である。ジェルタイプは局所に留まる時間が長いので、継続的な口腔内の保湿効果が得られる。

今回のまとめ

多忙な日常臨床において、ドライマウス治療に時間を割くことは必ずしも容易ではないと思われる。しかし時間をかけ、回数を重ねることにより、患者との間にラポールが構築されると、その後の歯周治療、う蝕処置、補綴治療などの歯科治療にスムーズに移行でき

る。ドライマウスの患者の治療でたいせつなことは、一人ひとりの異なる訴え(ナラティブ)にしっかりと耳を傾け、原因を診断し、対処法を丁寧に説明し、不安を取り除き、それぞれに合った治療および生活指導を行い、「先生に治してもらう」のではなく、「先生と一緒に治していこう」と患者が思える関係を築いていくことである。

参考文献

1. 安部敏弘, 榎本保明. 今日からはじめる! 口腔乾燥症の臨床 この主治にこのアプローチ. 東京: 医歯薬出版, 2008.
2. 齋藤一郎. ドライマウス診断・治療マニュアル Ver.1. 東京: ドライマウス研究会, 2002.
3. 齋藤一郎(監修), 篠原正徳, 中川洋一, 中村説司(編著). ドライマウスの臨床. 東京: 医歯薬出版, 2007.
4. 日本老年歯科医学会(監修), 下山和弘, 櫻井薫, 澤山治久, 米山武蔵. 高齢者歯科診療ガイドブック. 東京: 口腔保健協会, 2010.
5. 佐藤裕二, 北川昇. NBM(ナラティブ・ベイスト・メディスン)一医療における物語りと対話一. 歯科臨床研究 2004; 1: 119.

過活動膀胱患者において副作用の少ない イミダフェナシンはソリフェナシンと同等の有効性を示す —GAP (Global Assessment Study of Anti-cholinergics on Efficacy and Tolerability for Patients with OAB) Study—

西井 久枝*^{1,2} 井上 誠*³ 伊藤加代子*³ 深井喜代子*¹
酒本 貞昭*⁵ 伊東 健治*⁶ 松下 全巳*⁷ 芳賀 一徳*⁸ 松本 哲朗*¹

*1 産業医科大学泌尿器科 *2 福岡労働衛生研究所産業保健事業本部

*3 新潟大学医歯学総合病院加齢歯科診療室 *4 岡山大学大学院保健学研究科

*5 医療法人恵愛会中村病院 *6 泌尿器科いとうクリニック

*7 医療法人社団松下泌尿器科医院 *8 医療法人社団三樹会病院

要旨: 過活動膀胱に対するイミダフェナシンおよびソリフェナシンの有効性を比較した。さらに、口腔乾燥および便秘の発現について評価した。蓄尿症状の評価は過活動膀胱症状質問票を用いた。口腔乾燥については口腔乾燥質問票を用い、便秘については便秘評価尺度により評価した。過活動膀胱症状スコアの変化量において両群間に差は認められなかった。その結果、イミダフェナシンとソリフェナシンは同等の有効性を有することが示された。

key words イミダフェナシン, ソリフェナシン, 比較試験

はじめに

過活動膀胱 (Overactive Bladder: OAB) は「尿意切迫感を有し、通常は頻尿および夜間頻尿を伴い、切迫性尿失禁が伴うこともある」と定義された症状症候群である¹⁾。OABの薬物治療には、抗コリン薬が有用であることは広く認知されており、最も汎用されている²⁾。

本邦において、1992年から2005年までは尿失禁、尿意切迫感、頻尿等の治療に抗コリン薬であるオキシブチニンおよびプロピペリンが用いられた。2006年にはOAB治療薬であるソリフェナシンおよびトルテロジンが発売となり、2007年に

はOAB治療薬であるイミダフェナシンが発売された。また、2009年にはプロピペリンがOABにおける尿意切迫感、頻尿および切迫性尿失禁に対する適応を取得しており、OAB治療薬の選択の幅が広がった。しかしながら、これらのOAB治療薬を服用した患者においては、抗コリン作用による口腔乾燥および便秘の副作用が高頻度に発現することが報告されている^{3)~5)}。口腔乾燥や便秘は生命にかかわる副作用ではないため見落とされがちであるが、これらの副作用により、服薬コンプライアンスが低下し、治療薬を継続的に服用出来ない患者も存在する⁶⁾。OABは慢性疾患であり、服薬コンプライアンスが低下することは治療上重要な問題である。したがって、OAB治療薬を評価する際には、OAB症状の改善のみならず安全性、特に発現頻度の高い口腔乾燥や便秘につ

*1 北九州市八幡西区医生ヶ丘1-1 (093-603-1611)
〒807-8555

表1 実施医療機関一覧

医療機関名	実施医師	医療機関名	実施医師
いまし泌尿器科	今西治	医療法人 山口皮フ泌尿器科医院	山口隆正
医療法人 土の原クリニック	生山俊弘	大日向医院	大日向充
医療法人 かわい泌尿器科クリニック	川井修一	かしかわクリニック	久米隆
医療法人 忠愛会 中村病院	酒本貞昭	春日町くりクリニック	栗原浩司
医療法人 財団 池友会 新行橋病院	原田修治	北野泌尿器科医院	北野太路
医療法人 社団 加美川クリニック	加美川誠	埼玉医科大学病院	朝倉博孝 中平洋子
医療法人 社団 基督会 小野寺クリニック	小野寺恭忠	産業医科大学病院	松本哲朗 西井久枝
医療法人 社団 三樹会病院	芳賀一徳 戸邊武蔵 内田耕介	社会医療法人 若弘会 若草第一病院	上野陽一郎
医療法人 社団 秀道会 秀クリニック	高島秀夫	しらね泌尿器科クリニック	白根猛
医療法人 社団 新日鐵八幡記念病院	奥村幸司	棚橋よしかつ、泌尿器科	棚橋善克
医療法人 社団 普裕会 馬山肛門大腸泌尿器科クリニック 水本医院	水本裕之	中井クリニック	中井誠
医療法人 社団 遠坂 とおさかクリニック	遠坂顕	にしきか野・泌尿器科クリニック	西阪誠泰
医療法人 社団 福起会 福田泌尿器皮膚科医院	福田泰久	にしひ泌尿器科皮膚科クリニック	西岸平
医療法人 社団 平水会 日下診療所	日下史章	原田泌尿器科	原田健次
医療法人 社団 松下泌尿器科医院	松下全巳	泌尿器科いとうクリニック	伊東健治
医療法人 社団 和誠会 大腸病院	田島政晴	泌尿器科くろだクリニック	黒田秀也
医療法人 仙石病院	神部廣一 藤宅一郎	泌尿器科さいとうクリニック	齋藤文志郎
医療法人 旭医会 泌尿器科 C.I. クリニック	江本純	またた泌尿器科クリニック	前田純宏
医療法人 柚会 うめやま医院	梅田知	まつむら泌尿器科	松村勝
医療法人 辰川会 山陽病院	辰本規	らみしクリニック	山本理哉
医療法人 ながた泌尿器科	衣田一夫	三元泌尿器科医院	山元明治
医療法人 南木会 中島クリニック	中島登	山本志雄泌尿器科	山本志雄

いても評価することが重要であると考えられる。

近年、血中半減期の短い薬剤と半減期の長い薬剤に対する OAB 患者の満足度を調査した研究において、両薬剤の有効性に差は認められず、安全性は半減期の短い抗コリン薬でより高いと報告⁷⁾されている。そこで、われわれは半減期の異なる抗コリン薬の有効性および副作用である口腔乾燥および便秘の症状について検討をした。当該試験においては、血中半減期の短いイミダフェナシンと半減期の長いソリフェナシンを用いた

I 対象・方法

2009年11月から2010年4月までに泌尿器科を受診した OAB 患者を対象に、イミダフェナシン群とソリフェナシン群に無作為割付を行った。無作為割付は中央登録方式により、一般社団法人

九州臨床研究支援センターが行った イミダフェナシン 0.2mg 日またはソリフェナシン 5mg/日 を投与した時の有効性および安全性について、無作為割付並行群間比較試験として実施した。本試験の実施医療機関は表1に示す。なお、本試験は倫理審査委員会において審議・承認された後に、臨床研究に関する倫理指針ならびに本試験の実施計画書を遵守して実施した。

1. 対象

本試験の選択基準は過活動膀胱診療ガイドラインの診断基準に基づき、過活動膀胱症状質問票 (Overactive Bladder Symptom Score : OABSS) の尿意切迫感スコア (問3) が2点以上 (尿意切迫感1回/週以上)、かつ OABSS の合計スコアが3点以上の症例を対象とした。対象患者については20歳以上の外来患者とし、「高齢者に使用される医薬品の臨床評価法に関するガイ

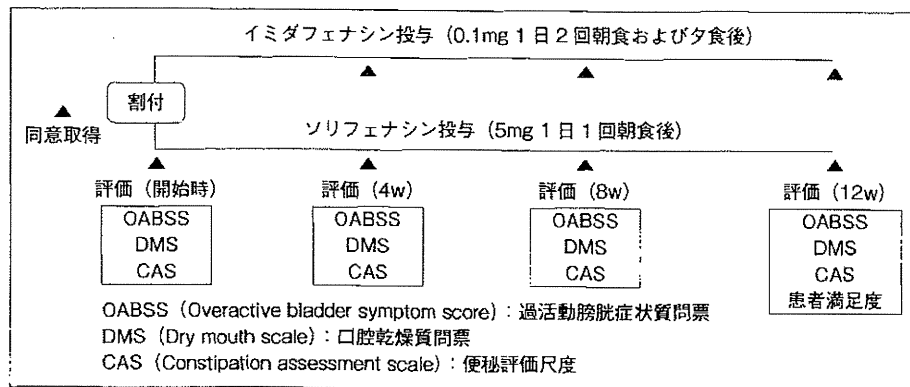


図1 研究の概略

ドライン」に基づき上限は設定しなかった。また、本試験の参加について文書による同意が得られている患者を対象とした。

安全性ならびに有効性の評価に影響を及ぼすものと考え、以下に該当する患者は除外することとした。

①真性腹圧性尿失禁の患者、②前立腺癌、膀胱腫瘍、膀胱結石、尿路感染症、再発性尿路感染症および間質性膀胱炎を合併している患者、③カテーテル留置および間歇導尿をしている患者、④多尿の患者、⑤下部尿路症状が不安定であり対象として不適当な患者、⑥臨床上問題となる心・肝・腎疾患を有する患者、⑦抗コリン薬の投与が禁忌である疾患を合併している患者、⑧シェーグレン症候群または放射線療法等により唾液分泌が低下していると考えられる患者、⑨開始前2週間以内に併用禁止薬（抗コリン薬等）の投与を受けた患者、⑩開始前3ヵ月以内に電気刺激療法、膀胱訓練を受けた患者、⑪開始前6ヵ月以内に泌尿器生殖器手術を受けた患者、⑫その他、医師が不適当と判断した患者。

2. 試験方法

試験の概略を図1に示す。選択基準を満たし、いずれの除外基準にも抵触しない症例について中央登録方式で無作為に薬剤割付を行った。イミダフェナシンを0.2mg/日の用量で1日2回朝食および夕食後に12週間経口投与またはソリフェナシンを5mg/日の用量で1日1回朝食後に12週間経口投与し、開始時、4週、8週、12週において有効性および安全性を評価した。OABに対する薬剤の有効性の評価にはOABSSを用いた。OABSSは合計スコアおよび各問別（問1：昼間排尿、問2：夜間排尿、問3：尿意切迫感、問4：

切迫性尿失禁）のスコアで評価を行った。口腔乾燥の評価には、口腔乾燥質問票（Dry Mouth Scale：DMS）を用いた（図2）。DMSは9問からなる口腔乾燥症状に関する質問票であり、回答はVisual Analog Scaleと同等の感度と精度のあるKamashitaら⁸⁾のフェイススケールを用いている。DMSの評価では、口腔乾燥感（問1, 2, 3）、随伴症状（問4, 5, 9）、その他の症状（問6, 7, 8）の3つのカテゴリーに分類して評価した。また、あわせて口腔乾燥感の発現自覚している患者については発現時間を調査した。便秘症状の評価には、深井らにより原版⁹⁾をもとに標準化された日本語版便秘評価尺度（Constipation Assessment Scale：CAS）¹⁰⁾を用いた（表2）。また、12週でKamashitaらのフェイススケールを用いて、薬剤の効果および副作用、継続使用について患者満足度を調査した（図3）。

3. 解析

本試験ではデータの分布特性から、統計解析にはノンパラメトリック検定を用いた。まず、割付薬剤間の患者背景については、Fisherの正確確率検定またはMann-WhitneyのU検定によって比較し、有意水準を $p < 0.15$ とした。また、両薬剤の有効性および安全性の指標であるOABSS、DMSおよびCASの経時変化についてはSteel検定を用い、開始時と各時点との差について解析した。OABSSの変化量の群間比較はMann-WhitneyのU検定で行った。口腔乾燥の持続時間では、口腔乾燥自覚者を一日中口腔乾燥を感じる患者とそれ以外の患者に分類した。そして、一日中口腔乾燥を感じる患者数をイミダフェナシン群およびソリフェナシン群で比較した。検定には χ^2 （カイ二乗）検定を用いた。これらの指標の解析では

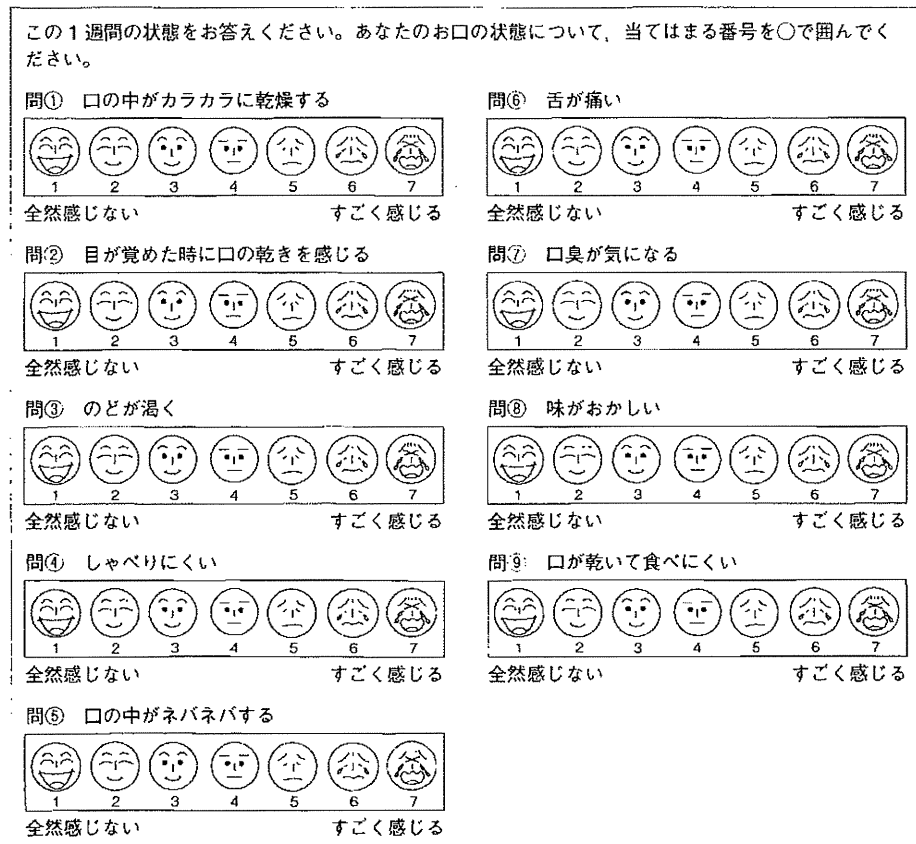


図2 口腔乾燥質問票 (Dry mouth scale : DMS)

有意水準を $p < 0.05$ とした。解析は統計ソフト JMP® 9.0 (SAS Institute Japan 株式会社) を用いた。

II 結果

2009年11月から2010年4月までの間に本試験に組み入れられた症例は341例であった。全例に治療薬剤が割り付けられた。安全性解析対象症例は治療薬を服用した全例とし(割り付け後に服用することなく中止に至った1例を除く)、イミダフェナシン群169例、ソリフェナシン群171例であった。有効性解析対象集団はイミダフェナシン群150例(男性66例、女性84例)、ソリフェナシン群147例(男性49例、女性98例)であった。有効性解析対象症例において、平均年齢はイミダフェナシン群 66.7 ± 13.4 歳、ソリフェナシン群 66.4 ± 12.5 歳であった。エントリーした症例の主な合併症は多い順から前立腺肥大症、高血圧症、高脂血症でありイミダフェナシン群では32例、24例、9例、ソリフェナシン群では21例、20例、

10例であった。有効性解析対象症例の背景を表3に示した。

1. OABSS

OABSSの合計スコアはイミダフェナシン群およびソリフェナシン群ともに4週より有意な改善を示し、その改善効果は12週まで持続した。OABSSの合計スコアは、イミダフェナシン群で開始時 8.58 ± 2.55 、12週時 3.95 ± 3.02 と有意な改善を示した。ソリフェナシン群では開始時 8.66 ± 2.67 、12週時 3.79 ± 2.79 と有意な改善を示した。OABSSの各問別のスコアも、合計スコアと同様、両薬剤群ともに4週より有意な改善を示し、その改善効果は12週まで持続した(図4)。

各薬剤の投与後12週時におけるOABSSの変化量は、イミダフェナシン群で合計スコア -4.60 ± 3.16 、昼間排尿 -0.42 ± 0.64 、夜間排尿 -0.66 ± 0.76 、尿意切迫感 -2.16 ± 1.53 、切迫性尿失禁 -1.36 ± 1.76 であった。ソリフェナシン群で合計スコア -5.00 ± 3.24 、昼間排尿 -0.40 ± 0.62 、夜間排尿 -0.63 ± 0.83 、尿意切迫感 -2.50 ± 1.49 、切迫性尿失禁 -1.47 ± 1.69 であった(図5)。OABSS

表2 便秘評価尺度日本語版 (CAS Ver.2 MT 版)
最近1週間の状態で、項目ごとに該当する番号を○で囲んでください。

症状		点数	
問①	お腹がはった感じ、ふくれた感じ	ない	0
		ときどきある	1
		いつもある	2
問②	排ガス量	ふつうまたは多い	0
		ときどき少ない	1
		いつも少ない	2
問③	便の回数	ふつうまたは多い	0
		少ない	1
		とても少ない	2
問④	直腸に内容が充満している感じ	全然ない	0
		ときどきある	1
		いつもある	2
問⑤	排便時の肛門の痛み	全然ない	0
		ときどきある	1
		いつもある	2
問⑥	便の量	ふつうまたは多い	0
		少ない	1
		とても少ない	2
問⑦	便の排泄状態	らくに出る	0
		ときどき出にくい	1
		いつも出にくい	2
問⑧	下痢または水様便	ない	0
		ときどきある	1
		いつもある	2
合計点数		点	

の変化量について、合計スコアおよび各問別のスコアともにイミダフェナシン群とソリフェナシン群の間に有意差は認められなかった。

2. DMS

DMSは口腔乾燥感(問1, 2, 3)、随伴症状(問4, 5, 9)、その他の症状(問6, 7, 8)の3つのカテゴリーで評価を行った。開始時の口腔乾燥感スコア、随伴症状スコア、その他の症状スコアはイミダフェナシン群でそれぞれ 8.61 ± 4.47 、 5.83 ± 3.32 、 5.45 ± 3.26 であった。またソリフェナシン群ではそれぞれ 7.28 ± 4.31 、 4.99 ± 2.65 、 4.48 ± 2.43 であった。口腔乾燥感では、イミダフェナシン群において4週で有意な悪化を認めたものの8、12週でスコアは回復した。一方、ソリフェナシン群は、口腔乾燥感で4週より有意なスコアの悪化が認められ12週まで持続した。随伴症状では、

イミダフェナシン群において、有意な変化は認められなかった。ソリフェナシン群では4週で有意な悪化を認めたものの8、12週でスコアは改善した。その他の症状では、イミダフェナシン群において、開始時と比較して8、12週で有意なスコアの改善が認められた。ソリフェナシン群では開始時より有意なスコアの変動は認められなかった(図6)。あわせて調査した口腔乾燥感の持続時間については、4週時において1日中持続した患者の割合はイミダフェナシン群がソリフェナシン群より有意に少なかった(図7)。

3. CAS

CASスコアはイミダフェナシン群およびソリフェナシン群ともに開始時より有意に変化しなかった。CASスコアは、イミダフェナシン群で開始時 2.79 ± 2.48 、12週 2.76 ± 2.38 であった。一方、

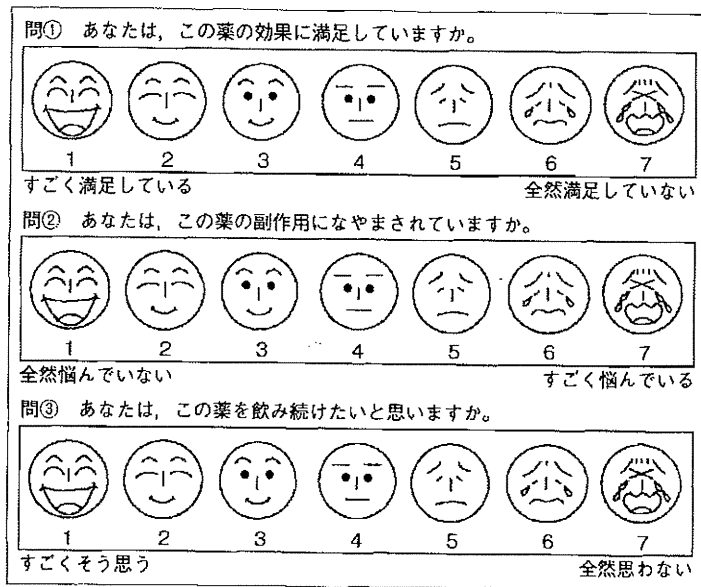


図3 薬剤満足度

表3 患者背景

	イミダフェナシン群	ソリフェナシン群	有意確率
有効性解析対象 (例)	150	147	
性別 (例)	男性=66 女性=84	男性=49 女性=98	p=0.0738* (Fisher's exact test)
平均年齢 (歳)	66.7±13.4	66.4±12.5	p=0.6930 (Mann-Whitney U-test)
合併症			
前立腺肥大症 (男性における%)	32 (48.5)	21 (42.9)	p=0.5755 (Fisher's exact test)
高血圧 (%)	24 (16.0)	20 (13.6)	p=0.6524 (Fisher's exact test)
高脂血症 (%)	9 (6.0)	10 (6.8)	p=0.8164 (Fisher's exact test)

ソリフェナシン群で開始時 2.73±2.51, 12週 2.18±2.24であった (図8)。

4. 副作用

本試験において症例報告書で報告された副作用の要約を表4に示した。安全性解析対象症例はイミダフェナシン群で169例, ソリフェナシン群で171例であった。主な副作用は, イミダフェナシン群で口腔乾燥20件(11.8%), 便秘10件(5.9%)であった。ソリフェナシン群では口腔乾燥27件(15.8%), 便秘14件(8.2%)であった。重篤な副作用はイミダフェナシン群で0件, ソリフェナ

シン群で3件(尿閉1件, 高カリウム血症1件, 腸閉塞1件)であった。なお, 尿閉および高カリウム血症は同一症例において発現した。副作用の重症度別の発現件数は, イミダフェナシン群で軽度29件, 中等度8件であった。ソリフェナシン群では軽度35件, 中等度13件, 高度4件であった。

また, 副作用のため中止に至った症例は, イミダフェナシン群で口腔乾燥6件(3.6%), 便秘2件(1.2%)であった。ソリフェナシン群では口腔乾燥6件(3.6%), 便秘および霧視, 羞明, 眼

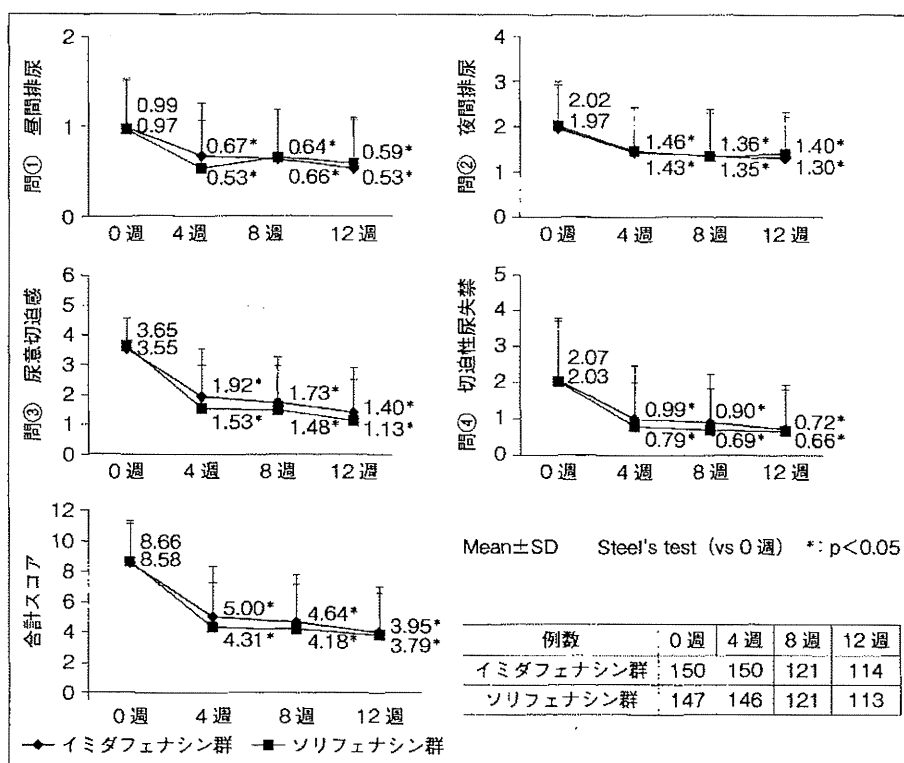


図4 OABSSスコアの経時的変化

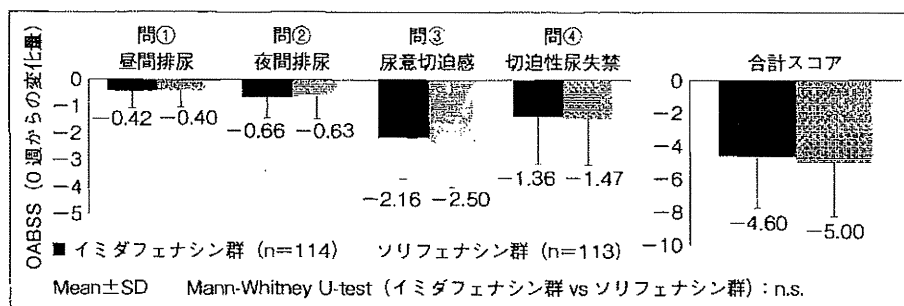


図5 12週時におけるOABSSスコアの変化量

險痙攣、黄疸、腸閉塞、尿閉、頻尿が各1件(0.6%)であった。

5. 患者満足度

薬剤使用後の患者満足度はイミダフェナシン群で 2.67 ± 1.50 、ソリフェナシン群で 2.38 ± 1.39 であった。これに対して副作用の満足度はイミダフェナシン群で 2.11 ± 1.52 、ソリフェナシン群で 2.31 ± 1.63 であった。また、薬剤の継続使用の満足度はイミダフェナシン群で 2.63 ± 1.52 、ソリフェナシン群で 2.64 ± 1.75 であった。いずれの項目についても、両群間で有意な差は認められなかった(図9)。

III 考察

本試験では、半減期の異なる2種類のOAB治療薬であるイミダフェナシンとソリフェナシンの有効性および安全性について比較した。イミダフェナシンの国内第I相試験において、消失半減期は2.9時間であった。また血漿中濃度は投与後1.3時間で最高に達し、投与後およそ2日目以降に定常状態に達すると考えられる¹¹⁾。一方、ソリフェナシンは国内第I相試験において、消失半減期は約40時間であった。また血漿中濃度は投与後5時間で最大であり、およそ1週間で定常状態に達する¹²⁾。このように、イミダフェナシン

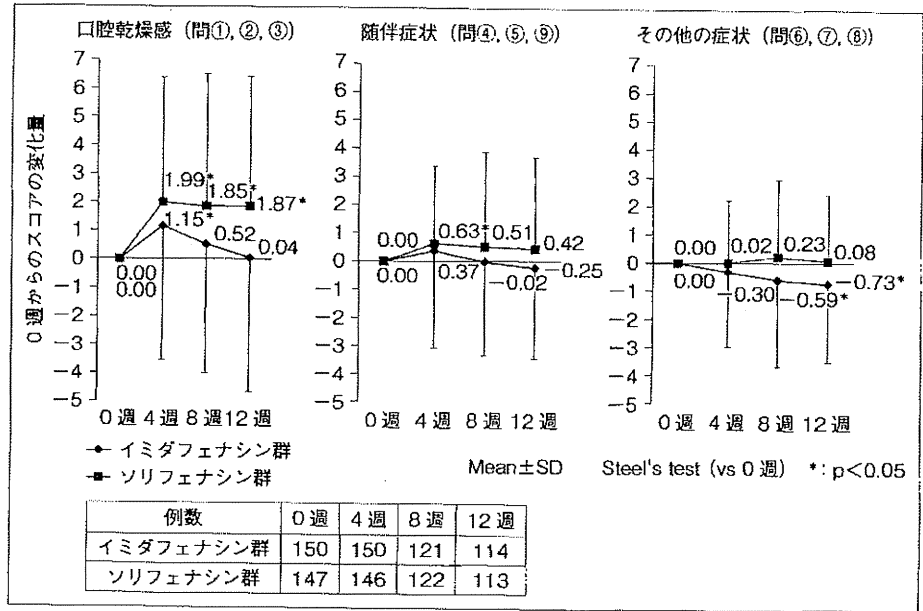


図6 口腔乾燥質問票のカテゴリ別の経時的変化

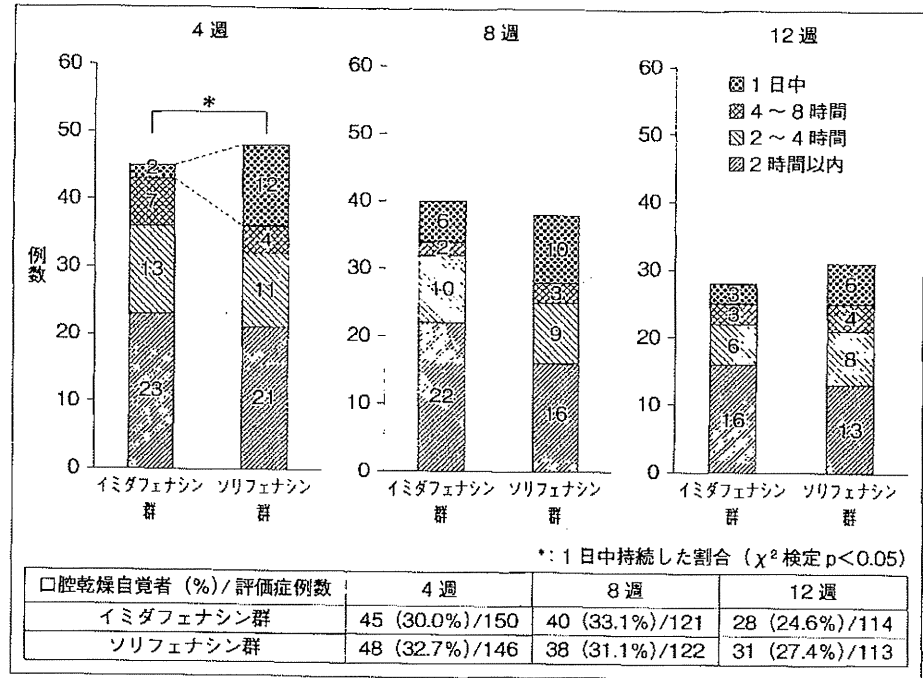


図7 口腔乾燥の持続時間

およびソリフェナシンの薬物動態は大きく異なる。しかしながら、膀胱収縮および唾液腺分泌抑制作用を検討した動物実験において、両薬剤とも膀胱選択性の高い薬剤であることが報告されている^{13, 14)}。

本研究において、両薬剤は4週よりOABSS合計スコアおよび各スコアを有意に改善し、その効

果は12週まで持続した。12週におけるOABSSの変化量を両群間で比較した結果、有意な差は認められなかったことから、イミダフェナシンおよびソリフェナシンは同等の効果を示すことが明らかとなった。過去に、イミダフェナシンおよびソリフェナシンの有効性に関する比較試験の結果が報告¹⁵⁾されており、その結果と本試験の結果は

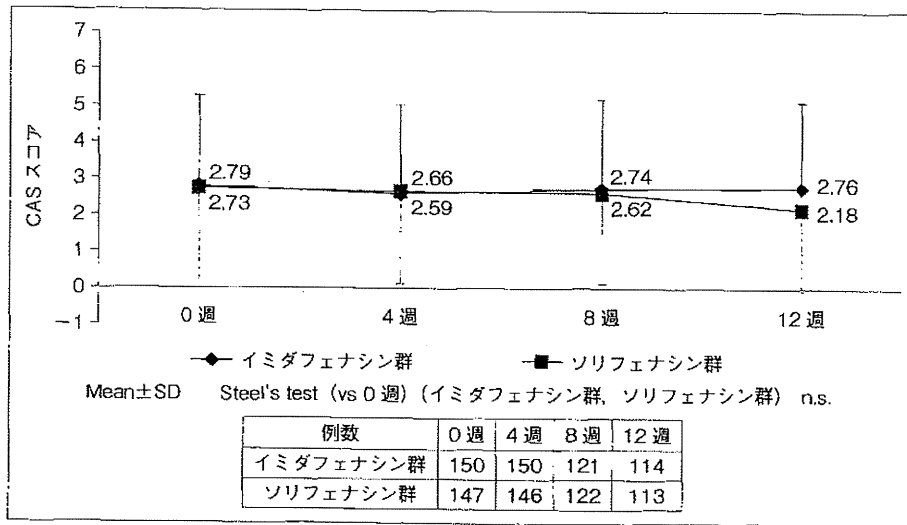


図8 便秘評価尺度の経時的変化

表4 副作用の発現件数

副作用	イミダフェナシン群 n=169	ソリフェナシン群 n=171
口腔乾燥	20 (11.8%)	27 (15.8%)
便秘	10 (5.9%)	14 (8.2%)
眼の霞	2 (1.2%)	2 (1.2%)
下痢	2 (1.2%)	0
その他	3 (1.8%)	9 (5.3%)
合計	37 (21.9%)	52 (30.4%)

件数 (%)

相違する点がある。過去の報告は合計141例の研究で封筒法による割付けであるが、本試験は有効解析症例が297例と大規模な試験であること、さらに中央登録方式による無作為割付け試験であることなどが異なる。これら試験デザインの相違が、結果に影響したものと考えられるが詳細は不明である。

今回、口腔乾燥症状を評価するため、新たにフェイススケールを用いた質問票（DMS）を新潟大学医歯学総合病院加齢歯科診療室が作成した。DMSは口腔乾燥に関連する9項目の質問からなり、口腔乾燥との関連性から質問を3つのカテゴリーに分類されている。口腔乾燥に直接関係した症状を質問している項目は質問①②③の3項目であり、この合計スコアは「口腔乾燥感スコア」とした。質問④⑤⑨の質問内容は口腔乾燥に伴う随伴症状と考え、それらの合計スコアは「随伴症状スコア」とした。質問⑥⑦⑧の合計スコアを「その他の症状スコア」とした。さらに、高齢者でも症状を的

確に回答できるように信頼性が保障されているフェイススケールを用いて評価を行った。DMSの口腔乾燥感では、イミダフェナシン群において4週で有意な悪化を認めたものの8、12週でスコアは回復した。一方、ソリフェナシン群では、4週で有意な悪化を認め、その悪化は12週まで持続した。DMSの随伴症状では、イミダフェナシン群において有意な変動は認められなかったが、ソリフェナシン群では4週で有意なスコアの悪化が認められた。抗コリン薬で生じる口腔乾燥は、服用期間が経過するにつれ患者からの訴えが少なくなることを臨床現場で経験する¹⁶⁾。これは、口腔乾燥に対し患者が慣れを生じると考えられる。DMSで評価する限り、ソリフェナシン群ではDMSの口腔乾燥感の悪化が12週間持続していた。さらに、ソリフェナシン群では4週において随伴症状にも悪影響を及ぼした。これらの結果から、ソリフェナシン群では口腔乾燥感がより強く感じられ、さらに長期間にわたり口腔乾燥を引き起こすことで随伴症状にも影響したと考える。一方、イミダフェナシン群は8および12週において口腔乾燥感および随伴症状に影響を与えなかった。さらに、8および12週においてその他の症状が有意に改善した。その他の症状が改善した理由は明らかではないが、口腔乾燥感および随伴症状に大きな影響を与えなかった結果、最終的にその他の症状の改善に繋がった可能性がある。今回は、口腔乾燥の副作用を持つ薬剤服用患者を除外せず解析したため、そのことが両薬剤でのDMS変化

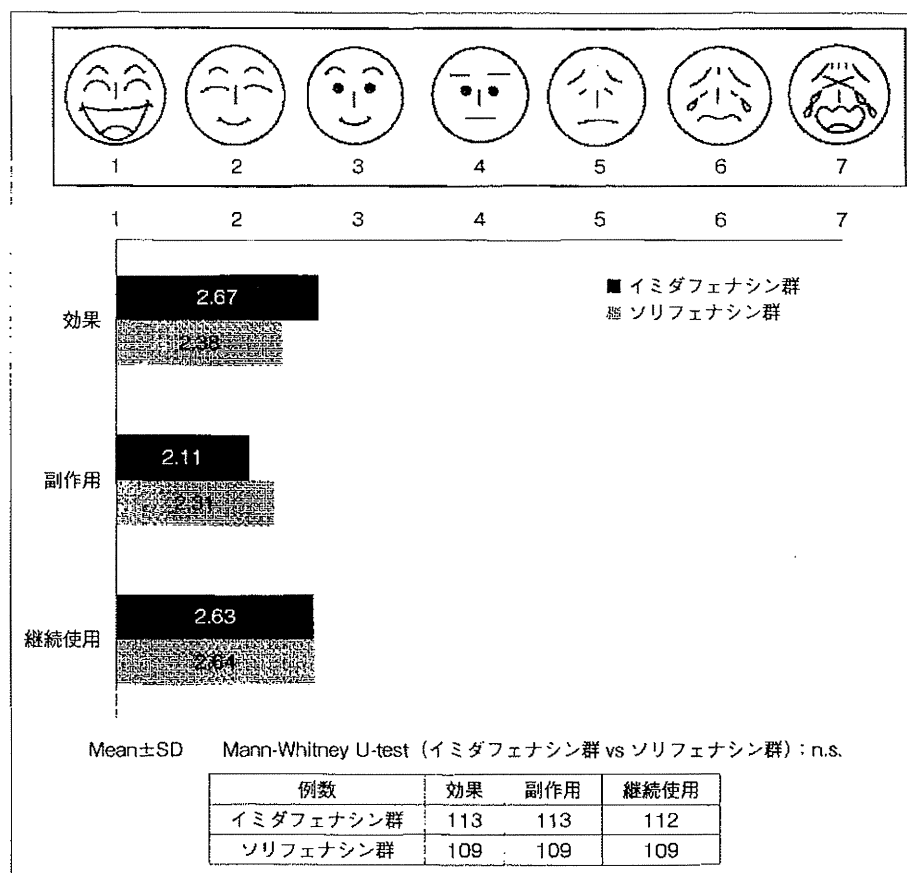


図9 12週終了時における患者満足度

に多少の影響を与えた可能性は否定できない。しかしながら、投与後4週時における口腔乾燥感の持続時間はソリフェナシン群と比較してイミダフェナシン群で有意に短いこと、ならびに副作用として報告された口腔乾燥の発現件数はソリフェナシン群と比較してイミダフェナシン群では少ない傾向であることから口腔乾燥に与えるイミダフェナシンの影響は少ないと思われた。抗コリン薬において、便秘は口腔乾燥に次いで多い副作用である³⁻⁵⁾。本試験において、イミダフェナシンおよびソリフェナシンの便秘に対する影響をCASを用いて評価した結果、両薬剤ともCASスコアに有意な影響を与えなかった。CASは患者全員の平均スコアで評価しているが、両薬剤ともに便秘の発現率が約6~8%と発現頻度が比較的低いことから全体平均のCASスコアでは変動が認められなかった可能性がある。さらに、本試験では臨床現場の実状を考慮し、緩下剤および止痢剤、整腸剤の使用は制限しなかった。緩下剤および止痢剤、整腸剤の使用も少なからずCASスコアに

影響を及ぼしているものと考えられる。

重篤な副作用についてはイミダフェナシン群では認められなかったが、ソリフェナシン群では尿閉、高カリウム血症および腸閉塞の発現が認められた。尿閉および高カリウム血症は、ソリフェナシン服用1ヵ月後に前立腺肥大症を合併した67歳の男性患者において認められた。腸閉塞は、ソリフェナシン服用後1ヵ月後に腰痛症を合併した72歳の女性患者において認められた。尿閉および腸閉塞は、多くの抗コリン薬の添付文書に記載されており予期せぬ副作用ではない。OAB治療で用いる抗コリン薬はこれらの副作用が発現するリスクが少なからずあることに注意すべきと思われる。

12週において、薬剤の効果、副作用および継続使用について患者満足度をフェイスケールにより調査した結果、薬剤間で有意差は認められなかった。継続使用について両薬剤ともに同程度の満足度が認められたことから、イミダフェナシンおよびソリフェナシンとも患者視点の有効性ならび

に服薬コンプライアンスは基本的に同等と思われる。

伊藤らの報告¹⁷⁾によると、未治療のOAB患者では口腔乾燥および便秘症状が強いことが明らかにされており、抗コリン薬の継続した内服を必要とするOAB治療においては、効果が立証されていることに加えて、安全性も考慮する必要がある。そのため現在多くの抗コリン薬が使われているが、副作用が比較的少なく、副作用に対する不満も比較的少ないイミダフェナシンは優れた薬剤であり、OAB治療のファースト・チョイスとなりうると考えられる。なお、イミダフェナシン0.2mg/日投与で十分な効果が得られない場合は、増量という選択肢と他剤への切り替えという2つの選択肢がある。増量と他剤への切り替えの選択肢のいずれが治療上有益であるかは今後の検討課題であると考えられる。

結 語

イミダフェナシンとソリフェナシンは服用後4週よりOABの症状を改善し、その効果は12週まで持続した。両薬剤ともにOABの治療に有用な薬剤であると言える。口腔乾燥感はいミダフェナシンの服用により悪化が一時的に認められたが、ソリフェナシンの服用では口腔乾燥感の悪化の有意な持続が認められた。OAB治療においては、薬剤投与によるOAB症状の改善といった有効性のみならず、患者のQOLの低下につながり服薬コンプライアンスを低下させる可能性のある副作用にも配慮し、個々の患者にあった治療薬を選択することが重要と考えられた。

文 献

- 1) 山口 脩, 他: 過活動膀胱診療ガイドライン作成委員会 (編): 過活動膀胱診療ガイドライン. Blackwell Publishing: 1-5, 2005
- 2) 吉田正貴, 榎永浩一, 村上滋孝, 他: 過活動膀胱の治療 3) 薬物療法. 臨泌 61: 611-617, 2007
- 3) Homma Y, Paick JS, Lee JG, et al: Clinical efficacy and tolerability of extended-release tolterodine and immediate-release oxybutynin in Japanese and Korean patients with an overactive bladder: a randomized, placebo-controlled trial. BJU int 92: 741-747, 2003
- 4) Yamaguchi O, Marui E, Kakizaki H, et al: Randomized, double-blind, placebo- and propiverine-controlled trial of the once-daily antimuscarinic agent solifenacin in Japanese patients with overactive bladder. BJU int 100: 579-587, 2007
- 5) Homma Y and Yamaguchi O: A randomized, double-blind, placebo- and propiverine-controlled trial of the novel antimuscarinic agent imidafenacin in Japanese patients with overactive bladder. Int J Urol 16: 499-506, 2009
- 6) 関 成人: 排尿障害治療薬の現状と問題点. 日薬理誌 129: 368-373, 2007
- 7) Akino H, Namiki M, Suzuki K, et al: Treatment satisfaction with antimuscarinics: Which type of drug is desirable to patients with OAB? The Journal of Urology 181: Supplement 1: 675, 2009
- 8) Kamashita Y, Sonoda T, Kamada Y, et al: Reliability, validity, and preference of an original faces scale for assessing the mood of patients with dentures. Prosthodont Res Pract 6: 93-98, 2007
- 9) McMillan SC and Williams FA: Validity and reliability of the constipation assessment scale. Cans Nurs 12: 183-189, 1989
- 10) 深井喜代子, 杉田明子, 田中美穂: 日本語版便秘評価尺度の検討. 看護研究 28: 25-32, 1995
- 11) 島田英世, 芝田 仁, 平原好文, 他: Imidafenacin (KRP-197/ONO-8025) の第 I 相臨床試験. —健康成人における Imidafenacin 反後投与時の安全性および薬物動態の検討—. 臨床医薬 23: 249-262, 2007
- 12) 鈴木真奈絵, 松島 浩, 山口 脩: コハク酸ソリフェナシン臨床薬物動態試験—高齢および非高齢成人男女を対象とした非盲検反復経口投与試験—. 薬理と治療 34: 29-40, 2006
- 13) 宇野隆司, 小林文義, 緒方昭仁, 他: 新規過活動膀胱治療薬イミダフェナシン (ウリトス[®]錠, ステープラ[®]錠) の薬理学的特性および臨床試験成績. 日薬理誌 131: 379-387, 2008
- 14) 大竹昭良, 佐藤修一, 池田 賢, 他: 新規過活動膀胱治療薬コハク酸ソリフェナシン (ベシケア[®]錠) の薬理学的特性および臨床試験成績. 日薬理誌 128: 425-432, 2006
- 15) 西野好則, 出口 隆: 女性の過活動膀胱に対する抗コリン薬イミダフェナシンとソリフェナシンの無作為割付による比較検討. 泌外 21: 815-822, 2008
- 16) 加瀬浩史, 荒木重人, 北村唯一, 他: 実地診療下における過活動膀胱に対する各種抗コリン薬の有効性および口内乾燥に関する比較検討. 泌外 23: 1299-1306, 2010
- 17) 伊藤加代子, 井上 誠, 深井喜代子, 他: 過活動膀胱を中心とした高齢者における健康調査. Progress in Medicine 31: 1609-1618, 2011