

座談会

シェーグレン症候群の 服薬指導

衛生的な口内環境を保つために
薬剤師としてできること

2015年8月10日 / 横浜

参加者

長岡 章平 先生 (横浜南共済病院 副院長 / 膠原病リウマチ内科部長)

奈良 健 先生 (株式会社サン薬局 在宅薬物治療支援部長)

堀川 壽代 先生 (合名会社光栄堂薬局 役員 / 管理薬剤師)

シェーグレン症候群は、主に中高年の女性に好発する原因不明の慢性自己免疫疾患である。生命予後は一般に良好なものの、主訴である乾燥症状に起因する不快感は患者さんのQOLを著しく低下させることから、適切な疾患理解と継続的な治療によって乾燥症状の改善や口内環境を良好に保つことが求められる。

本座談会では、専門医の立場から長岡章平先生にシェーグレン症候群の現状と治療についてお話しいただき、奈良健先生と堀川壽代先生には薬剤師の立場から、特に患者さんの口内環境に着目し、口腔衛生を良好に保つための保険薬局における服薬指導について議論していただいた。

Sjögren's syndrome



Takeshi
Nara

Syouhei
Nagaoka

Hisayo
Horikawa



長岡 章平(ながおか しょうへい)

国家公務員共済組合連合会横浜南共済病院 副院長、膠原病リウマチ内科部長。
1978年に横浜市立大学医学部卒業後、横浜掖済会病院 内科医長、国立横須賀病院 内科医長などを経て、
1998年より横浜南共済病院 リウマチ科部長。2012年には同病院 副院長に就任。

シェーグレン症候群とは

長岡 章平先生(以下、長岡) シェーグレン症候群(Sjögren's syndrome; SS)は、外分泌腺のリンパ球浸潤に伴う慢性炎症によって引き起こされる口腔乾燥症(ドライマウス)と眼乾燥症(ドライアイ)を主な特徴とする自己免疫疾患です。一次性(原発性)SSと、膠原病(関節リウマチ(RA)・全身性エリテマトーデス(SLE)・全身性強皮症(SSc)など)を合併する二次性(続発性)SSに分類されます(図1)。一次性SSには、唾液腺、涙腺に病変が限局している腺型と、血球減少、間質性肺炎、自己免疫性肝炎、皮膚病変など全身性の臓器病変を呈する腺外型があります(図2)。厚生労働省の調査によると通院している患者数は約7万人ですが、一般市民の疾患認知度はまだ低く、診断をされていない潜在患者も含めると70万~80万人程度と推定されています。40~60歳代に好発し、男女比は1:17.4と圧倒的に女性に多いという特徴があります。診断基準はいくつかありますが、厚生労働省診断基準(厚生省1999年改訂)では、図3にある4項目中2項目以上が陽性であれば、SSと診断されます。

また、本症は2015年1月から新たに厚生労働省の指定難病に認定され、医療費助成の対象となりました。助成の対象となる患者さんは、厚生労働省診断基準でSSと診断された患者さんのうち、ESSDAI(EULAR Sjögren's Syndrome Disease Activity Index)による重症度分類で重症(5点以上)と判定された方です。

生活の質(QOL)を大きく低下させる乾燥症状

長岡 SSは活動性の高い腺外症状や他の膠原病を合併した例を除けば、生命を左右する疾患ではありませんが、主症状である乾燥症状は患者さんの生活の質(quality of life; QOL)を著しく低下させます。ドライマウスの患者さんでは、唾液分泌量の低下に

よって口腔粘膜の発赤、乾燥、口内炎、口角炎や溝状舌がみられ(図4)、進行すると舌乳頭の萎縮がみられます(図5)。さらに、口腔乾燥感だけでなく、舌の痛み、口臭などが生じ、進行すると味覚障害、会話困難、嚥下障害、う歯、感染症など口内環境の悪化を引き起こします(図6)。患者さんの訴えとしては、「唇が乾く」「口がネバネバ、カラカラする」「辛い物がしみる」「味が分からない」「長時間話しぶらい」「乾いた食べ物が食べにくい、飲み込みづらい」「水分を多く取るようになる」「口の端が切れる」「口内炎、虫歯が多い」といった不快感が大半です。痛みで食事が取れなくなったり、50歳前後で総入れ歯になるケースもみられます。

堀川 壽代先生(以下、堀川) 特に高齢者の場合、口の渴きを自覚していても、唾液が少なくなったのは年のせいと見過ごしている人も多いかもしれませんね。

奈良 健先生(以下、奈良) 口腔内に不調がある患者さんでは、言いたいことがうまく伝えられない、会話を拒む、寡黙になるなど日常生活にも影響が及びます。味覚障害や嚥下障害で食事がうまく取れなくなると、栄養状態が悪化し、褥瘡などの悪影響が全身に及ぶ可能性もあります。

長岡 SSによるQOLの低下は身体的なものではありません。健康関連QOL測定尺度であるSF-36を用いた海外の報告によると、SS患者では①身体的機能、②身体的役割、③痛み、④全身的健康感、⑤活力、⑥社会生活、⑦精神的役割、⑧心の健康、の8項目全てに低下がみられ、特に痛みを伴う患者さんで大幅な低下が認められました¹⁾。われわれの研究では、QOLを構成する4つの要素(社会的、身体的、経済的、精神的)のうち一番マイナスに感じている要素についてRA患者と比較したところ、SS患者の特徴として社会的および精神的QOLの低下が認められました²⁾(図7)。

堀川 ご本人が疾患についてよく理解できていないために、病気の進行・悪化について漠然とした不安を抱える患者さんは少なくありません。また、外見からは病気だと分からないために周

図1 SSの病型分類

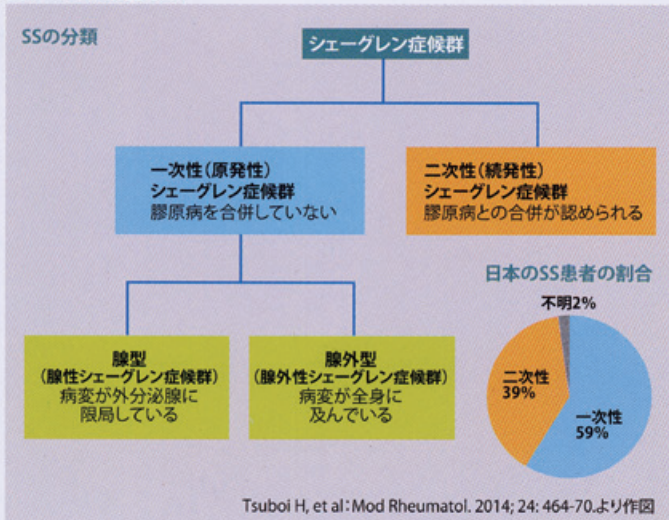
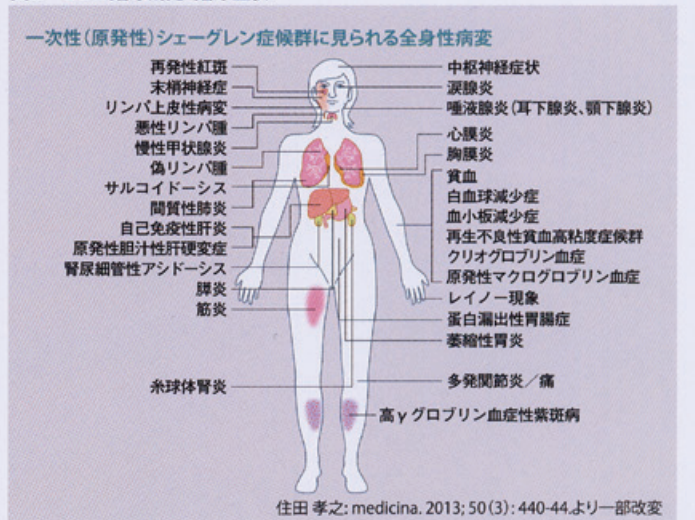


図2 SSの臨床所見・臨床症状



奈良 健(なら たけし)

株式会社サン薬局 在宅薬物治療支援部長。

2003年に帝京大学薬学部卒業後、済生会神奈川県病院薬剤部を経て、株式会社サン薬局に入社。

2013年より現職。現在は一般社団法人日本在宅薬学会 バイタルサイン講習会エヴァンジェリスト、神奈川県薬剤師がん疼痛緩和研究会世話人として活躍。



困りの理解が得られにくく、「家族から味付けに文句を言われる」「だるくて家事ができないと怠けているように見られる」といった悩みも耳にします。こういったことも、精神的健康に悪影響を及ぼす要因の一つかもしれませんね。

奈良 私自身、SSが患者さんのQOLに大きな影響を及ぼす疾患であるという認識はあまりありませんでした。薬剤師を含めた医療従事者も、疾患理解を深めた上で患者さんと接しなければなりません。

長岡 QOLは患者さん自らが実感するものであり、医療関係者はQOLを向上させるべくいかなる時でも最善を尽くさなければならぬと考えています。

長岡 例えば、ドライアイで眼科を受診した患者さんは、恐らく医師とは眼の話しかしていません。保険薬局ではドライマウスが疑われる症状を確認し(図8)、必要に応じて専門医につなげていただければと思います。ドライアイとドライマウス、両方の症状がある場合にはSSが疑われます。

堀川 図8のチェック項目のようなものをお薬手帳と一緒に渡して、「次回、かかりつけの先生と相談してください」と伝えれば、薬剤師が潜在患者を専門医につなげることが可能ですね。

SSの薬物療法へ薬学的観点からの介入

奈良 SSと診断された患者さんには、どんな治療が行われるのでしょうか。

長岡 SSに対する根治的な治療は確立しておらず、主に乾燥症状に対する対症療法が行われます。ドライアイに対しては、人工涙液などの点眼薬、重症例には涙点プラグなどが選択されます。ドライマウスに対しては、口腔内の潤いを保ち、衛生管理を目的に人工唾液、含嗽、洗口剤、口腔軟膏などの局所療法が行われていましたが、近年では、ピロカルピン塩酸塩(サラジェン®)、セビメリン塩酸塩といったムスカリン(M₃)受容体刺激薬による内服療法が主流です。他の膠原病を合併している場合には、その治療が並行して行われます。

サラジェン®は、唾液腺腺房細胞のムスカリン(M₃)受容体を刺激して唾液分泌を促進することで、高い乾燥症状改善効果が期待される一方、コリン作動薬特有の副作用があります。サラジェン®の「SS患者の口腔乾燥症状の改善」の効能・効果に対する主な副作用としては、多汗20.9%、嘔気6.6%、肝機能異常2.1%、下痢2.0%、頻尿1.6%などが報告されています。

堀川 服薬指導の際に、副作用について伝えておく必要がありますね。SSの患者さんの中には更年期障害で悩んでいる方も多

保険薬局で潜在患者を拾い上げ、早期診断へつなげる

長岡 SSの症状は多彩かつ全身に及ぶため、初期診断が難しく、治療開始までに時間がかかることが問題となっています。海外の報告では、初診時にSSと診断された患者さんはわずか15%程度(6/40例)で、初診から診断までの平均期間は9年でした³⁾。当院でも同様に、ドライアイやドライマウスなどを発症してからSSの診断までに平均6~7年程度経過している例が大半です。

疾患認知度が低いために、眼や口の乾きを自覚していても専門医を受診する患者さんが少ないことも問題です。ドライマウスで口腔外科を受診した患者さんにはドライアイの症状を、ドライアイで眼科を受診した患者さんにはドライマウスの症状を確認し、潜在患者を拾い上げることがSSの早期診断につながると考えていますが、患者さんは主治医に対して他の科の話をするためにためらいを感じるようです。

奈良 そういう場合は、保険薬局の薬剤師がトリアージを行い、必要であれば専門医へ受診勧奨することができるのではないかと思います。確認する際のポイントを教えていただけますか。

図3 厚生労働省改訂診断基準

シェーグレン症候群の診断基準(厚生省 1999年改訂)

- I 生検病理組織検査で次のいずれかの陽性所見を認めること
 - A) 口唇腺組織で4mm²あたり1focus(導管周囲に50個以上のリンパ球浸潤)以上
 - B) 涙腺組織で4mm²あたり1focus(導管周囲に50個以上のリンパ球浸潤)以上
- II 口腔検査で次のいずれかの陽性所見を認めること
 - A) 唾液腺造影でStage I(直径1mm未満の小点状陰影)以上の異常所見
 - B) 唾液分泌量低下(ガム試験にて10分間で10mL以下、またはサクソテストにて2分間で2g以下)があり、かつ唾液腺シンチグラフィにて機能低下の所見
- III 眼科検査で次のいずれかの陽性所見を認めること
 - A) シルマー試験で5分に5mm以下で、かつローズベンガル試験(van Bijsterveldスコア)で3以上
 - B) シルマー試験で5分に5mm以下で、かつ蛍光色素試験で陽性
- IV 血清検査で次のいずれかの陽性所見を認めること
 - A) 抗Ro/SS-A抗体陽性
 - B) 抗La/SS-B抗体陽性

【診断基準】上の4項目のうち、いずれかの2項目以上が陽性であればシェーグレン症候群と診断する。

図4 ドライマウスの臨床所見(溝状舌)



写真:長岡 章平先生ご提供

Sjögren's syndrome

堀川 壽代(ほりかわ ひさよ)

合名会社光栄堂薬局 役員、管理薬剤師。

1999年に城西大学薬学部卒業後、合名会社光栄堂薬局に入社し、2008年より現職。

現在は横浜市金沢区三師会 監事として活躍。



いため、ホットフラッシュで出ている汗を薬の副作用と思い込んでいる方もいるかもしれません。患者さんの訴える多汗が薬の副作用に起因するものなのか、見極めが大切だと思います。

長岡 薬剤師の副作用による多汗の場合は服用をいったん中止すれば出現しなくなるため、そういった部分で判断することになると思います。汗が出ている症例では乾燥症状は改善している例が多いですが、副作用に驚いて自己判断で服薬を中止してしまうケースも少なくないですね。

奈良 再来時には、薬剤師が積極的に副作用をキャッチし、薬物動態学的な観点から症状出現のタイミングや、汗の程度などの症状の詳細を確認することが必要ですね。薬を出して終わりではなく、その後の副作用までフォローしていく必要があります。

堀川 SSの患者さんは、疾患の特性から口腔外科、リウマチ科、眼科など複数の診療科を受診しているケースが多いですが、重複投薬や相互作用の有無の他に薬学的観点からチェックすべきことはありますか。

長岡 抗ヒスタミン薬、催眠薬、利尿薬など、薬剤の副作用として口腔乾燥を引き起こすものが処方されている場合があります。それらの薬剤は中止または変更を検討します。

奈良 患者さんのQOL向上のためには、お薬手帳を活用しながら、時には処方医に連絡・確認することが必要ですね。

医師と薬剤師との連携で安全かつ有効的な薬物治療を

奈良 SSの治療において、薬剤師にどのような点を期待されますか。

長岡 飲み忘れや副作用について医師に申しづらいつと感じている患者さんは多いのではないのでしょうか。保険薬局では服薬状況や副作用の発現状況等を把握し、医師にフィードバック

していただけると助かります。

奈良 医師はきちんと服用しているはずだと考えて診察をしているのに、患者さんは実際には飲んでいない——ここは薬剤師が間に入り、責任を持って調整すべき部分ですね。

堀川 SSは高齢の患者さんも多いため、場合によっては、服薬状況の確認の際にご家族やケアマネジャーなどの介護関係者と連携を図って、患者さんの食事や介護状況など日常生活動作(ADL)を詳細に確認する必要があるかもしれません。また、錠剤は飲み込みやすい反面、特に高齢者ではシートから取り出しづらいつかみづらいつと感じる部分も多いようです。サラジェン®には、錠剤と顆粒の2剤型がありますので、錠剤の取り扱いが難しい場合には、顆粒を処方提案できます。大切なのは患者さんが薬を飲んでいないことに気づき、その理由を探ることだと思います。

奈良 口腔乾燥が強い場合や嚥下障害がある方など、顆粒が口にくっついて飲み込みづらいつという患者さんには、顆粒を少量の水に混ぜるなど工夫をして服薬指導を行っています。患者さんの服薬管理に責任を持つために、一歩踏み込んだ確認を心掛けたいですね。

堀川 患者情報を医師にフィードバックすることについては、面識の無い医師に情報提供することに抵抗を感じている薬剤師は多くいます。そこで、私の場合は何か気になることがあれば医師に手紙を送るようにしています。電話と違い、多忙な医師に時間を割いていただく必要も無いため、こちらも抵抗を感じずにフィードバックができます。

奈良 情報の重要度によりますが、メモ、手紙、FAXなどどのような手段でも医師への情報伝達は可能です。地域包括ケアに伴って、今後は地域に密着した健康情報の窓口として保険薬局の担う役割は大きいものになっていきますね。

長岡 当院の処方箋は90%以上が院外処方で、保険薬局からの服薬に関する情報が医師まで伝わってこないのが現状で

図5 ドライマウスの臨床所見(舌乳頭の萎縮)

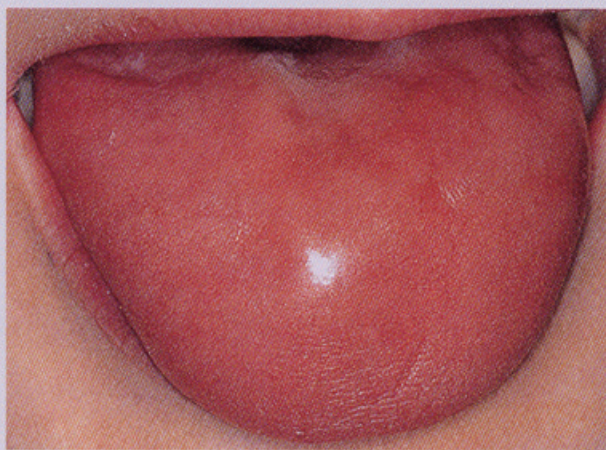


写真:長岡 章平先生ご提供

図6 ドライマウスの臨床所見(う歯)



写真:長岡 章平先生ご提供

す。今は治療の選択肢も多いため、きちんと服用しているにもかかわらず効果が認められない場合には別の治療法を試すこともできます。薬物治療を安全かつ有効的に行うためにも、医師と薬剤師が連携して患者さんと向き合うことが大切です。

堀川 提供した情報の要否の判断は、医師にお任せすればよいと思っています。特にSSのように疾患の裏に多彩な病変が潜んでいる場合、薬剤師だからこそ得られる有用な情報も多くあるはず。気付いたことがあれば、積極的に医師に伝えていきたいと考えます。

SSの患者さんのセルフケア支援

奈良 SSは、現時点では患者さんが一生付き合わなければならない疾患です。症状を上手にコントロールするためのコツを教えてください。

長岡 やはり、第一は乾燥を防ぐことです。加湿器などで部屋の保湿を心掛ける、水分を多く取る、うがいをする、などが効果的だと思います。ドライマウスの場合には、口腔内を清潔に保って虫歯に気を付ける、食事の際にはゆっくりよく噛む、飲み込みやすい食品を取り入れる、食品にとろみをつける、柔らかく煮る、などの工夫で不快な日常生活を改善することができます。他には、規則正しい生活を送る、安静と十分な睡眠をとる、ストレスを溜めこまないようにする、などの心掛けが大切です。

堀川 正しい疾患理解を深めて怖い病気ではないことを患者さんに認識してもらい、日常生活の工夫をしながら上手にSSと付き合うサポートをしていきたいですね。

継続的な服薬が、患者さんのQOLを向上させる

長岡 SSに伴う乾燥症状の改善には、継続的な服薬が何より

も大切です。サラジェン®を服用している患者さんからは、「どの渴きがだいぶ楽になった」「歯磨き、うがいの後の乾燥が楽になった」「日中はサラジェン®錠を服用していないと会話しづらいつ感じる」「食べ物を『食べようかな』という気持ちになった」といった声が上がっています。さらに、薬剤を飲み続けることで乾燥症状が改善し、QOLとの関連が知られている、会話障害、摂食障害、睡眠障害もそれに伴って改善することが認められています^{4,5)}。ただし、発症から30~40年経過して唾液腺細胞が障害を受けていたり、細胞死に近い状態の場合にはサラジェン®による治療の効果は期待できないため、乾燥症状がひどくなる前の早期診断、早期治療が重要です。

堀川 SSという疾患が理解できたことで、潜在患者を早期に拾い上げ、専門医へつなぐことの重要性、そして、薬物治療を安全かつ有効的に継続するための服薬管理のポイントなど、薬剤師として介入できる部分が明確になりました。

奈良 薬剤師である私たちが、SSは日常生活に影響を与える疾患だという認識を持ち、薬を継続して服用することの意味をしっかりと伝えながら、医師と連携を取り合って適切な服薬管理を実施していきたいと思えます。

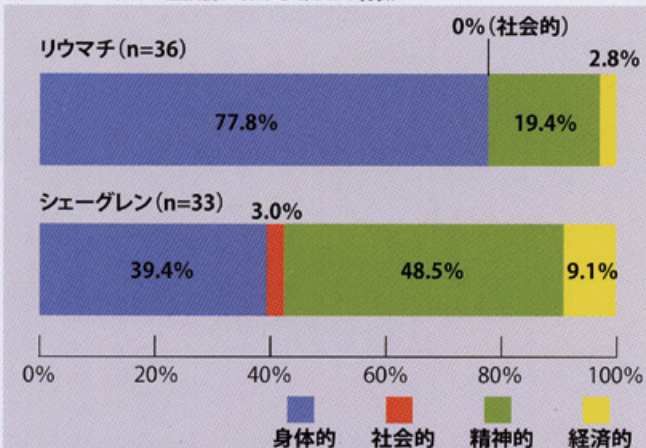
長岡 SSの治療は根治的な治療ではありませんが、サラジェン®の継続的な服用は口内環境を良好に保ち、患者さんのQOL向上につながります。SSの薬物治療において薬剤師の先生方との連携が重要であることを改めて認識しました。

本日は、どうもありがとうございました。

参考文献

- 1) Strömbeck B et al : Scand J Rheumatol. 2000; 29: 20-28.
- 2) 長岡章平 ほか: 横浜医学. 1998; 49: 151-56.
- 3) Bjerrum K et al : Clin Exp Rheumatol. 1990; 8: 283-88.
- 4) Konno A, et al: 薬理と治療. 2007; 35 (suppl.2); S-131-140.
- 5) 長期投与試験(サラジェン錠効能追加承認時評価資料)

図7 シェーグレン症候群におけるQOLの特徴



※「QOL4要素のうち最も低下した要素はどれか?」という質問に対する回答を集計
長岡章平 ほか: 横浜医学. 1998; 49: 151-56.より作図

図8 ドライマウスに気付くための問診のポイント

問診チェックPoint

口の乾きは、自ら訴えなくても自覚している場合があるので、医師や薬剤師から話を切り出しましょう。

質問例

- 口が乾きますか?
- 口の中がネバネバしますか?
- パンやせんべいなどの乾いたものが食べにくいですか?
- 食べ物の味が変わったり、分からないことがありますか?
- 口臭を指摘されたことがありますか?
- 最近、虫歯が急に増えましたか?
- しゃべっている最中に水分が必要になりますか?