

<服薬調査報告>

日本ヘルスケア歯科研究会
the Japan Health Care Dental
Association

1. 唾液分泌に影響を与える薬物 服用の実態調査研究

はじめに

服薬の副作用として口渇や唾液分泌量が低下するとされており、この唾液分泌量低下がう蝕、歯周病のリスク因子と成りうることから、日本ヘルスケア歯科研究会では設立当初(1998年)から「口腔乾燥を引き起こす副作用のある薬剤を周知させる」ことを主要課題の一つと位置づけ、医療関係者や一般市民に対する啓発を行ってきた。しかし、現場の歯科医師の臨床的な実感はあるものの、口腔乾燥を引き起こしている薬剤の服薬実態はまったく把握できていない。

実際には非常に多くの薬剤の添付文書に口渇の副作用が記載されている。これは薬剤市販後に口渇の報告があった場合にその記載が義務付けられていることによるもので、その頻度や程度が必ずしも評価されているわけではない。明らかに服薬の副作用と特定できない場合でも服薬中に何らかの症状が発生した場合にはその報告が義務付けられている。また、明らかに副作用として口渇や唾液分泌量低下を起こすものは、精神科領域の薬剤に多く、歯科医院来院患者でこのような薬剤を服薬している者の割合が多いとは考えにくい。

このような観点から以下の研究者の協力を得て、「唾液分泌に影響を与える薬物服用の実態調査研究」を企画し、2002年に調査研究を開始した。

研究プロジェクト・コーディネーター

野村義明 鶴見大学歯学部講師 予防歯科学
望月真弓 北里大学薬学部教授 医薬品情報学
斎藤一郎 鶴見大学歯学部教授 口腔病理学

服薬の実態調査では、会員の36歯科診療所の協力が得られ2,269名の患者の具体的な薬剤名を含む服薬の実態、741名の患者の唾液サンプルの提供が得られた。

今回の調査から、明らかになったこととして、

- ①一般的に口渇を起こしやすい薬剤である精神科領域の薬剤を服用している者は歯科医院来院患者で多くはない
- ②服薬すること自体は口渇と関連がある
- ③疾患によっては、疾患自体が唾液分泌量低下、口渇に結びつくものと疾患の治療のために唾液分泌量低下、口渇に結びつくものがある
- ④口渇副作用薬剤の服薬と刺激唾液量の低下はかならずしも相関が認められない
- ⑤口渇副作用薬剤の服薬と患者の口渇感は相関する
- ⑥唾液中のクロモグラニンAはストレスのマーカーとして臨床診断上有用でその正常範囲が設定できたことなどがあげられる。

以上の結論を導くにあたって、今回のプロジェクトをコーディネートした3名に各担当分野について今回の調査結果の詳細を報告してもらった。

なお、以下に研究プロジェクトの概要、研究に用いた予診表、調査研究協力の依頼書および同意書を示す。

研究目的

う蝕は多因子性の疾患であるが、臨床的にリスク因子と考えられる唾液分泌量の減少は、疫学調査では有意差のない項目と評価されることが多い。しかし、臨床的には唾液分泌量が著しく低下した患者にう蝕が多発する印象がある。さらに唾液分泌量の低下は口腔粘膜の炎症を招き、快適な咀嚼・嚥下・発語・味覚を障害し、QOLの低下をもたらす。

この唾液分泌量の低下を起こす原因はシェーグレン症候群、腫瘍患者の放射線治療等が知られているが、このような症例は稀であるために一般歯科診療では見逃されがちである。また唾液分泌を低下させる大きな原因として薬剤の副作用があることが推測される。

そこで唾液分泌に影響を与える服用薬物の実態(頻度、重複服用、コンプライアンスなど)を把握するとともに刺激唾液分泌速度を計測し、薬物副作用の実態、口腔乾燥の自覚症状について実状を調査することとした(研究A)。

なお、研究協力者に文書による承諾を得て、この調査で副次的に得られる唾液サンプルについて、唾液上清中のタンパク成分の分析を行った(研究B)。分析のターゲットと考えたのは、精神的ストレス指標物質として注目されているクロモグラニンAおよび何種かの抗菌や創傷治癒にかかわる唾液中タンパク(ラクトフェリン、EGF、NGFなど)である。

調査方法

別紙の予診表、問診表を用いて一定期間(3診療日)のメンテナンスに来院した患者のうち40歳以上の全員に対して、研究への協力を求め、協力の同意の得られた全員について、予診票への記入とともに5分間の唾液分泌量を

計測し、その後、服薬・口腔乾燥症状を問診、視診により検査し記録した(研究A)。問診から得られた情報によるバイアスをできるだけ避けるため、問診は唾液量の測定後にした。

さらに、研究B協力診療所では、同意の得られた人の唾液の一部をスポイトで取って冷蔵し、検査機関に送付した。

本研究に先立ち会員の1診療施設においてパイロットスタディを行った(2002年5～6月)。その結果を研究チームで再評価し、プロトコルを再検討した後、調査を実施した(2002年9月)。

この研究では、服用薬物(注射薬、貼り薬、漢方薬、大衆薬、栄養剤、サプリメントを含む)をできるだけ正確に特定するため医薬品情報の専門家の協力を得た。調査にあたっては調査マニュアルを参考に、患者さんから「お薬説明書」を借りて複写を調査用紙に貼付した。「お薬説明書」がなく薬剤名が特定できない場合は、ヒートシールの殻(銀紙)を調査用紙に添付した。調査資料はいったん医薬品情報の専門家によって薬剤名を整理したうえでデータとして処理した。

なおこの研究において調査に協力したのは以下の36会員(当時)の診療所である。

阿部 恵／伊藤 中／伊藤 智恵／奥富 史郎／岡 賢二／加藤 正治／河野 正清／橋本 武典／玉田 敬／金尾 好章／熊谷 崇／景山 正登／佐々木 英夫／佐々木 正晃／砂盃 清／齋藤 直之／三辺 正人／小野寺 龍彦／上田 芳男／杉山 精一／清水 克悦／千ヶ崎 乙文／足本 敦／足立 融／村松 いづみ／太田 貴志／太田 隆温／大林 京子／津田 真／梅安 秀樹／添島 正和／藤木 省三／日吉 賢次／浪越 建男／濱口 茂雄／藪下 雅樹 (五十音順)

＜口腔乾燥症状予診表と問診表＞

口腔乾燥症状予診表

あなたご自身の口腔乾燥感などについて
右の表を参考に＜0～5＞の数字に○印を付けてください。

ぜんぜんない
たまにあるが気がならない
ひどくないが常にそうなら
いつも気になり寝静
ひどい気が何ともし難い
ひどくて我慢できない

…0
…1
…2
…3
…4
…5

① 夜に起きて水を飲むことがある	(0)	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)
② バンやフッキーは食べにくい	(0)	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)
③ 口のなかかネバネバしてしゃべりにくい	(0)	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)
④ 酸っぱいものを食べると頬が痛む	(0)	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)
⑤ ヲハ(か)泡っぱい	(0)	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)
⑥ 歯ぐきや頬に食べ物がつく	(0)	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)
⑦ 舌や唇が切れることがある	(0)	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)
⑧ 鼻が乾く、鼻血が出やすい	(0)	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)
⑨ 声がかすれる	(0)	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)
⑩ 目がゴロゴロ、シヨボシヨボする	(0)	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)
⑪ 尿が出にくい	(0)	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)

日常生活についてお尋ねします (はい、いいえを○で囲んでください)

① 悪い夢をよくみますか。……………はい ①いいえ

② 職場や家の中で嫌なことが多いですか。……………はい ①いいえ

③ このごろ心配ごとがあって気持ちが落ちつきませんか。……………はい ①いいえ

④ はつきりとした原因がないのに、いろいろなことが不安になりますか。はい ①いいえ

⑤ 人の言動が気にさわっていらishしますか。……………はい ①いいえ

⑥ 緊張したときに、ひどく汗をかいたり、ふるえたりしますか。……………はい ①いいえ

⑦ ちよつとしたことでも気になって仕方がないですか。……………はい ①いいえ

⑧ 自分の健康のことが心配で仕方がないですか。……………はい ①いいえ

⑨ ひどく几帳面で、きれいな好きさがるようですか。……………はい ①いいえ

⑩ 寝つきかわるかったり、眠ってもずく目を覚ましやすいですか。……………はい ①いいえ

⑪ 毎日くつろぐ時間的余裕はありませんか。……………はい ①いいえ

⑫ ちよつとしたことでも気になって仕方がないですか。……………はい ①いいえ

⑬ 人から神経質だと思われるか。……………はい ①いいえ

⑭ 人の言動が気にさわってよくいらishしますか。……………はい ①いいえ

⑮ いつも緊張していらishしていますか。……………はい ①いいえ

⑯ 悪い夢で目を覚ますことがよくありますか。……………はい ①いいえ

日本ヘルメスナテ歯科研究会・服薬・唾液調査2002

5分間唾液分泌量 () ml <input type="checkbox"/> 計測困難 唾液サンプル番号 () - () () () <small>※ 診療所番号 ※ 検体番号</small>	No. _____	研究回数の有無 <input type="checkbox"/> 有 <input type="checkbox"/> 無	年齢 () 歳 性別: 男 / 女 身長 (約) () cm 体重 (約) () Kg
--	-----------	--	--

<以下は問診により記入>

1. 現在、医療機関で治療を受けていますか? 病院または診療所 ()
病名 肺炎・カビその他 ()

2. その病気の種類は何ですか? (○印、複数可)
 高血圧症/糖尿病/消化器疾患/呼吸器疾患/心疾患/心不全/腎疾患/腎疾患
 脳血管障害/不眠/精神疾患/更年期障害/自律神経失調/アレルギー
 プトビー/喘息/鼻炎 その他 ()

3. 医者の処方にもどつてお薬または薬局で買ったお薬 (処方箋なしのお薬) を飲んでますか?
 飲んでる 飲んでない

4. お薬を飲んでる場合は、お薬 (漢方、サプリメントを含む) の名称、服用期間、服用状態を記録してください。

服薬薬名	服薬期間	服薬頻度
① ()	2週間未満 1日未満 1日未満 1日以上 2日以上	毎日 その他(1日/)日 毎日のあるときだけ 飲んでない
② ()	2週間未満 1日未満 1日未満 1日以上 2日以上	毎日 その他(1日/)日 毎日のあるときだけ 飲んでない
③ ()	2週間未満 1日未満 1日未満 1日以上 2日以上	毎日 その他(1日/)日 毎日のあるときだけ 飲んでない
④ ()	2週間未満 1日未満 1日未満 1日以上 2日以上	毎日 その他(1日/)日 毎日のあるときだけ 飲んでない
⑤ ()	2週間未満 1日未満 1日未満 1日以上 2日以上	毎日 その他(1日/)日 毎日のあるときだけ 飲んでない
⑥ ()	2週間未満 1日未満 1日未満 1日以上 2日以上	毎日 その他(1日/)日 毎日のあるときだけ 飲んでない
⑦ ()	2週間未満 1日未満 1日未満 1日以上 2日以上	毎日 その他(1日/)日 毎日のあるときだけ 飲んでない
⑧ ()	2週間未満 1日未満 1日未満 1日以上 2日以上	毎日 その他(1日/)日 毎日のあるときだけ 飲んでない

5. 喫煙習慣 ① ない ② ある () 歳から () 歳まで 1日平均 () 本

6. 飲酒の習慣 ① 滅多に飲まない ② たまに飲む ③ ほほ毎日飲む
毎日の場合【ビール () 杯/コップ、日本酒 () 杯、ウイスキーなど () 杯/カ/割】

<以下は口腔内診査などに基づき記入>

5. 口腔底の唾液 ① 唾液が有る ② 湿っている ③ 乾いている

6. 咬合状態 (右側の大臼歯および小臼歯の咬合、支持線のうち咬合反対のあるところに○印をつけてください)

7. 義歯の有無 ① 上下顎総義歯 ② 総義歯と局部床義歯 ③ 片顎総義歯のみ ④ 上下顎の局部床義歯
 ⑤ 片顎に局部床義歯のみ ⑥ 欠損部未補綴 (歯根白濁、前歯部は除く) ⑦ 可撤性義歯なし欠損部無し

8. 咀嚼障害の程度、有無 ① 咀嚼困難 ② 重大な障害 ③ 軽度の障害 ④ はほぼ改善されている ⑤ 障害無し

9. 摂食・嚥下機能障害の有無 ① 有 ② 無

10. 歯周病の進行度 D () M () F () (○印、ウイスキーのフロトコルに基づく)

11. DMF歯数 D () M () F () (Mは智歯、矯正のための歯冠被覆を含まない)

12. 未処置の歯根面う蝕 () カ所 (実質欠損を伴うもの)

13. 歯肉の状況 Δ \square \square \square
歯肉の状況 0: 所見なし 1: 歯肉炎 2: 軽度歯肉腫 3: 重度歯肉腫 4: 欠損

日本ヘルメスナテ歯科研究会・服薬・唾液調査2002

＜研究Aと研究Bへの協力のお願いと同意書＞

唾液分泌に影響を与える薬物服用の実態調査研究<A>

臨床研究へのご協力をお願いします。
 唾液を調べることでむし歯や歯周病などの口の病気にかかりやすいか、かかりにくいかわ、大きなヒン
 トが得られます。口の中の病気は、いったん悪くしてしまえば元には治りませんので、私たちの診
 療所では、患者さんの唾液を調べ病気を防ぐことに力を注いでいます。健康にとっても大切な唾液です
 が、何らかの理由で唾液の量が少ない方がおられます。主な理由は、唾液腺の障害、ストレスそして薬の副
 作用です。しかし、その実態はまだ十分に把握されていません。そこで定期管理に通っていただいでいてい
 る40歳以上の患者さんに唾液の研究に協力していただくことをお願いしています。
 ただ、この調査は歯の病気にかわらない患者さんの病気のことや服用中のお薬のことをお尋ねしま
 す。ご協力いただけない場合も、そのことにより診察上不利を受けられることはありません。また協力いただ
 いた場合でも途中でいつでも辞退することが可能です。
 この研究によってお薬の副作用を明らかにし、唾液と歯の病気や全身の健康とのかわりを少しでも明
 かにしたいと考えています。是非ともご協力ください。

2002年6月10日
 日本ヘルスケア歯科研究会

＜同意書＞

私は「唾液分泌に影響を与える薬物服用の実態調査研究」についてご説明しました。

2002年 月 日
 説明者氏名

私は、上記の研究について、この研究に協力しない場合にも不利益を受けたくないこと、協力を同意した場合
 も随時辞退できることについて説明を受け、研究協力を同意します。

2002年 月 日
 同意者氏名

住 所

唾液分泌に影響を与える薬物服用の実態調査研究

臨床研究へのご協力をお願いします。
 唾液を調べることでむし歯や歯周病などの口の病気にかかりやすいか、かかりにくいかわ、大きなヒン
 トが得られます。口の中の病気は、いったん悪くしてしまえば元には治りませんので、私たちの診
 療所では、患者さんの唾液を調べ病気を防ぐことに力を注いでいます。健康にとっても大切な唾液です
 が、何らかの理由で唾液の量が少ない方がおられます。主な理由は、唾液腺の障害、ストレスそして薬の副
 作用です。しかし、その実態はまだ十分に把握されていません。

そこで当診療所を受診された40歳以上の患者さんにお薬の服用状況についてお尋ねする調査に協力していただくこ
 とをお願いしています。この調査は歯の病気にかわらない患者さんの病気のことや服用中のお薬のことをお尋ねし
 ます。また唾液腺の検査には数分の時間がかかりますので、ご協力いただけない場合はその旨お申し出ください。そ
 のことにより診察上不利を受けられることはありません。また協力いただいた場合でも途中でいつでも辞退すること
 が可能です。<以上研究I>

【研究II】

また唾液量を測るために集めた唾液は、唾液中に含まれるタンパクを分析するために用います。今回の研究ではス
 トレスとのかかわりが深い唾液中のクロモグラニンAの量を測定します。また唾液中にはEGF、NGF、ラクトフェ
 リンと呼ばれる傷を治す成分がありますが、これらの成分を調べることが歯周病のかかりやすさの診断に役立つかと
 うか、情報を集めるためにその量を測定する予定です。

提供していただいた唾液は、検査・分析・評価に時間がかかりますが、分析結果は後日お伝えします。言うまでも
 ないことですが、患者さんの個人情報には第三者に漏らしません。患者さんの名前は、診療を受けている歯科医
 院で、匿名にされ、唾液の試料には番号がつけられます。分析する研究機関には、番号のついた唾液だけが送られ、
 個人の名前は知らされません<以上研究II>。

【研究III】

さらに別途ご承諾がいただければ、唾液中の細胞成分に関する解析をいたします。慢性の病気になりやすい、
 なりにくいという違いは、その人の体質すなわち遺伝子によって決定されているからだとの仕組みに關係している可能
 性があります。唾液中には、口腔粘膜からは口腔粘膜から落ちた細胞があります。その細胞を取り出し遺伝子を調べる研究に
 使います<以上研究III>。

唾液は、第二の血液と言われるほどに、たくさんの大切な情報を含んでいます。この研究によってお薬の副作用を
 明らかにし、唾液と歯の病気や全身の健康とのかわりを明らかにし、血液検査と同じように唾液によって病気のかわ
 かりやすさの診断に役立てるために今回の研究を企画しました。この研究は、本研究会が中心になって、お薬につ
 いては北里大学薬学部臨床薬学センター望月真弓教授が協力し、研究IIとIIIについては、鶴見大学歯学部口腔病理
 学斎藤一郎教授が担当します。
 趣旨をご理解いただき、ご協力をお願い致します。

2002年6月10日
 日本ヘルスケア歯科研究会

＜同意書＞

私は「唾液分泌に影響を与える薬物服用の実態調査研究」についてご説明しました。

2002年 月 日
 説明者氏名

<下のいずれかの□にレ印を付けて下さい>

- 私は、問診調査【研究I】について、この研究に協力しない場合にも不利益を受けたくないこと、協力を同意した場
 合でも随時辞退できることについて説明を受け、研究協力を同意します。
- 私は、上記【研究IおよびII】について、その目的・方法、唾液を用いた分析が行われること、この研究に協力
 しない場合にも不利益を受けたくないこと、協力を同意した場合でも随時辞退できることについて説明を受け、研
 究協力を同意します。
- 私は、上記【研究I、IIおよびIII】について、その目的・方法、唾液を用いた分析が行われること、この研究に
 協力しない場合にも不利益を受けたくないこと、協力を同意した場合でも随時辞退できることについて説明を受け、
 研究協力を同意します。

2002年 月 日
 同意者氏名

住 所