

原 著

グリコピロニウムトシル酸塩水和物2.5%ワイプの 原発性腋窩多汗症に対する多角的な評価

菅 井 順 一^{1,2}

菅 井 優 里^{1,2}

清 水 知 道²

馬 瀧 智 生²

要 旨

原発性腋窩多汗症の治療薬では保険適用が認められた薬剤として、2020年11月からソフピロニウム臭化物5%ゲルが、2022年5月にはグリコピロニウムトシル酸塩水和物2.5%ワイプが使用できるようになり、臨床現場では次第に使用されてきている。現在これらの薬剤の導入においても、また臨床症状の改善効果を見るにも多汗症疾患重症度評価度(hyperhidrosis disease severity scale ; HDSS)が使用されている。この評価法には簡便さなどの利点はあるが、十分に患者の評価や満足度を表わしているかは疑問が残る。そこで我々は、本邦における多汗症のエキスパート医師間でコンセンサスを得た「困りごとチェック項目」や当院で作成した「Braking score」を用いながら臨床的効果を多角的に評価することにしている。ある程度の実施例が得られたため、これまでの評価方法であるHDSS等と比較しうる症例を抽出し、グリコピロニウムトシル酸塩水和物2.5%ワイプの有効性を検討した。その結果、本薬剤の早期からの改善効果とHDSSや生活の質の改善が認められることが示された。加えて「困りごとチェック項目」では、症例によって負担と感じている点が異なることが示されており、患者満足度の把握にはHDSS以外の評価法の有効活用が必要と思われた。

1：菅井皮膚科パークサイドクリニック 2：東海大学医学部専門診療学系 皮膚科学

責任著者連絡先：菅井皮膚科パークサイドクリニック 菅井順一

〒321-0954 栃木県宇都宮市元今泉6-7-7

Tel 028-662-2471

キーワード：原発性腋窩多汗症, HDSS, Braking score, 困りごとチェック項目,
グリコピロニウムトシル酸塩水和物ワイプ

Multiangular Evaluation for Glycopyrronium Tosilate Hydrate to Primary Axillary Hyperhidrosis

Junichi Sugai^{1,2}, Yuri Sugai^{1,2}, Tomomichi Shimizu² and Tomotaka Mabuchi²

1 : *Sugai Dermatology Park Side Clinic*

2 : *Department of Dermatology, Tokai University School of Medicine*

Corresponding author : Junichi Sugai

Sugai Dermatology Park Side Clinic

6-7-7 Motoimaizumi, Utsunomiya, Tochigi 321-0954, Japan

Tel +81-28-662-2471

はじめに

原発性腋窩多汗症患者においては生活の質 (quality of life ; QOL) が著しく低下しているが¹⁾、過去には無治療で診療を終えているケースも多く²⁾、市販の制汗剤や関連商品で対応している人が多いのが現状である。しかしながら、原発性腋窩多汗症の治療薬では保険適用が認められた外用抗コリン薬として、2020年11月からソフピロニウム臭化物5%ゲル (以下、SPゲル製剤) が、2022年5月にはグリコピロニウムトシル酸塩水和物2.5%ワイプ (以下、GTワイプ製剤) が使用できるようになった。これらの外用薬が使用できるようになったことから、Struttonらが提唱した多汗症疾患重症度評価度 (hyperhidrosis disease severity scale ; HDSS)^{3,4)}に基づき、栃木県ではHDSS2以上で強く治療を希望する原発性腋窩多汗症の患者には保険適用で上記2剤のいずれかによる治療を開始している。しかしながら、簡便に使用できる効果判定基準がHDSSしかないことから、外用抗コリン薬の有効性についての報告は限られている。菅井皮膚科パークサイドクリニック (以下、当院) では、GTワイプ製剤の有効性について、藤本智子 (池袋西口ふくろう皮膚科クリニック) らを中心として開催されたワークショップにおいて、

原発性腋窩多汗症の治療薬の改善度の指標としてコンセンサスを得た「困りごとチェック項目」と当院にて考案した治療導入期の薬剤効果や副作用を評価する「Braking score」を活用して評価を行っている。その中から定期的にデータが得られている症例を抽出して、実臨床の現場におけるこれらの評価方法の有用性および、GTワイプ製剤の有効性をレトロスペクティブに評価した。

I 目的

GTワイプ製剤にて加療した原発性腋窩多汗症の患者において、GTワイプ製剤使用開始早期の変化を、聴取したHDSS、Braking scoreを基に評価する。また、困りごとチェック項目においては、治療前と治療開始約8週間後に聴取し得た症例を基に評価を行い、GTワイプ製剤の臨床的効果を検討するとともに、これらの評価方法の有用性を検討する。

II 方法

1. 対象

2022年5月1日から2023年1月31日の期間に当院を受診した原発性腋窩多汗症患者のうち、GTワイプ製剤の使用を開始した患者を

母集団とした。この中からGTワイブ製剤による治療前とHDSS（治療開始1週間後、2週間後）、困りごとチェック項目（治療開始約8週間後）、Braking score（治療開始日から14日間毎日）について、診療録に評価項目の結果が記載されている症例を対象とした。本研究は単施設の後ろ向き観察試験とし、オプトアウト方式によって患者の同意を得ることとした。研究対象者より診療情報などを研究目的に使用されたくない旨の申し出があった場合は本研究の対象から除外した。本研究は医療法人社団廣仁会札幌皮膚科クリニック倫理委員会にて承認を得て実施した。

2. 治療法

GTワイブ製剤を1日1回、1包に封入されている不織布1枚を用いて薬液を両腋窩に塗布することとした。

3. 評価方法

GTワイブ製剤を用いた治療による有効性と副作用につき調査した。有効性の評価は(1)HDSS、(2)困りごとチェック項目、(3)Braking scoreを用いて行った。また、安全性はBraking score、その他として(4)治療継続率を調査した。

1) HDSS

Struttonらが提唱した重症度評価基準であり、自覚症状によって原発性局所多汗症の重症度がHDSS1：「発汗は全く気にならず、日常生活に全く支障がない」、HDSS2：「発汗は我慢できるが、日常生活に時々支障がある」、HDSS3：「発汗はほとんど我慢できず、日常生活に頻繁に支障がある」、HDSS4：「発汗は我慢できず、日常生活に常に支障がある」の4段階に分類される。

GTワイブ製剤による治療前と治療開始1週間後、2週間後に聴取したHDSSの結果を基に、治療前と1週間後、治療前と2週間後をそれぞれ比較して評価した。統計学的解析としてWilcoxon符号付順位和検定後にBonferroni補正を行った（有意水準：0.001）。

2) 困りごとチェック項目

困りごとチェック項目とは、2017年Kamudoniらによりまとめられた報告⁵⁾を基に、網羅的に把握した多汗症患者の悩みごとを6つに集約したチェック項目であり、患者の治療満足度を確認することができる11段階で評価するスケールである（図1）。本チェック項目は藤本智子らを中心として2022年4月10日に京王プラザホテルにてマルホ株式会社主催で開催された多汗症のエキスパート医師（日本全国より17名）が集まったワークショップにおける討議にて、原発性腋窩多汗症の治療薬の改善度を把握する指標としてコンセンサスを得ている（しかしながら、本チェック項目は学会等で検討の上承認された指標ではない）。このワークショップを受け当院では、HDSSでは患者さんの具体的な悩みを把握できないため、2022年4月11日より本チェック項目を用いて治療を開始している。その中で本研究では、2022年5月1日から2023年1月31日の期間において、治療前、治療開始約8週間後に本チェック項目の記載がある症例を抽出し変化を評価した。治療前と治療開始約8週間後を比較し、その統計学的解析にはWilcoxon符号付順位和検定を用いた（有意水準：0.01）。

3) Braking score

当院にて作成した、治療開始後の早期改善度を評価するスケールであり、副作用も記載できるツールである（図2）。治療前のスコアを10として14日間患者自身が毎日スコアを記録したデータを基に評価する指標である（しかしながら、Braking scoreは学会等で検討の上承認された指標ではない）。Braking scoreについて14日間毎日スコアを記入できている症例を抽出し、治療前からの経時的変化を見るために、治療前と治療開始後1日ごとのスコアを比較した。解析にはWilcoxon符号付順位和検定を実施し、Bonferroni補正を行った（有意水準：0.001）。

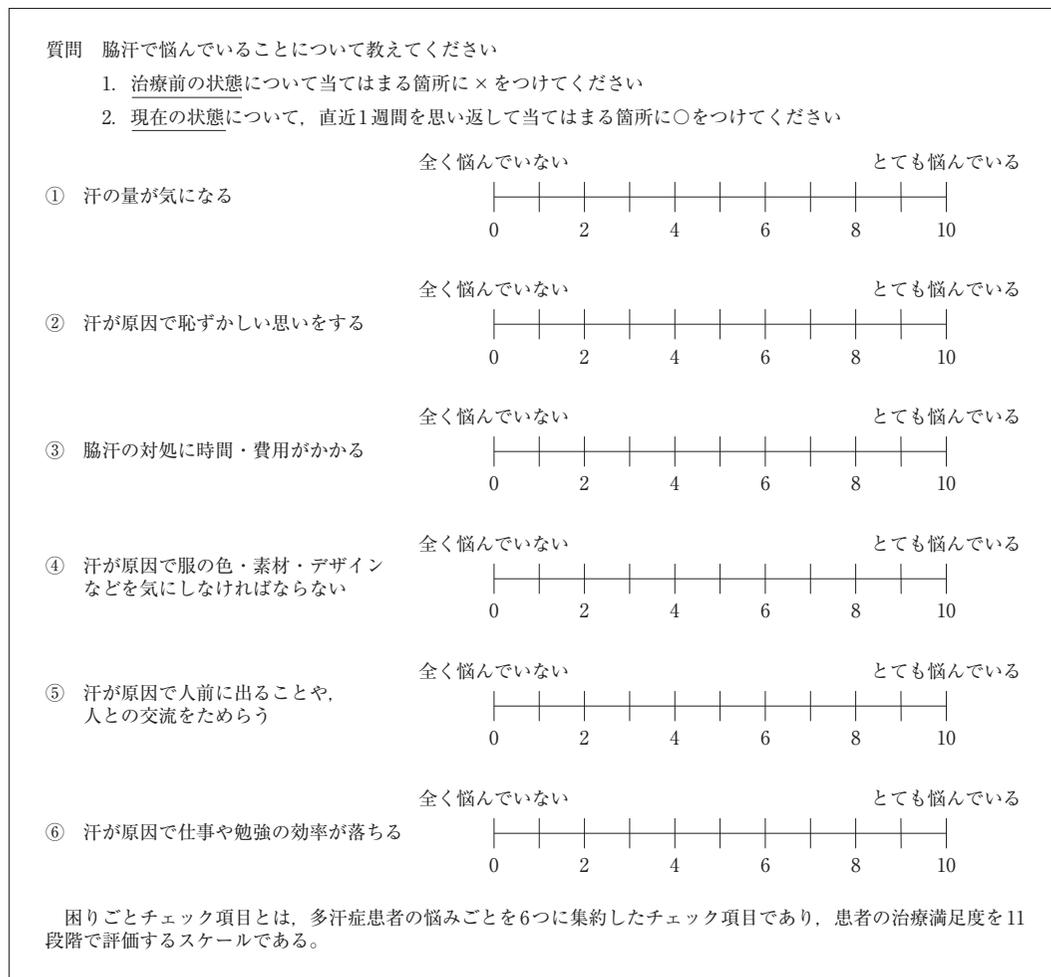


図1 困りごとチェック項目

4) 治療継続率

GTワイブ製剤を処方された回数について診療録を基に確認し、治療継続率として処方開始時とその後処方された回数ごとの割合を確認した。途中で外用薬の変更があったケースは削除して集計した。

4. 安全性

GTワイブ製剤を投与後に発現した副作用についてBraking scoreを基に確認した。

III 結果

1. 患者背景

母集団は19名であり、男性9名(47.4%)、女性10名(52.6%)と女性の方が高い割合であった。年齢は最低13歳、最高69歳、平均年齢は37.7歳。GTワイブ製剤による治療前のHDSSはHDSS4が6名、HDSS3が12名、HDSS2が1名で平均3.3(19名)であった(表1)。

ラビフォート®ワイプをご使用になられた方へ

本薬剤を使用してどれ位で効果が得られたのかをご記入ください。

本薬剤を使用開始前のスコアを「10」として下さい

	開始時の	HDSS	1・2・3・4	
薬剤開始時 (/)			1・2・3・4・5・6・7・8・9・10	
2日目 (/)	1・2・3・4・5・6・7・8・9・10・10以上	副作用	有・無	
3日目 (/)	1・2・3・4・5・6・7・8・9・10・10以上	副作用	有・無	
4日目 (/)	1・2・3・4・5・6・7・8・9・10・10以上	副作用	有・無	
5日目 (/)	1・2・3・4・5・6・7・8・9・10・10以上	副作用	有・無	
6日目 (/)	1・2・3・4・5・6・7・8・9・10・10以上	副作用	有・無	
7日目 (/)	1・2・3・4・5・6・7・8・9・10・10以上	副作用	有・無	
	1週間後の	HDSS	1・2・3・4	
8日目 (/)	1・2・3・4・5・6・7・8・9・10・10以上	副作用	有・無	
9日目 (/)	1・2・3・4・5・6・7・8・9・10・10以上	副作用	有・無	
10日目 (/)	1・2・3・4・5・6・7・8・9・10・10以上	副作用	有・無	
11日目 (/)	1・2・3・4・5・6・7・8・9・10・10以上	副作用	有・無	
12日目 (/)	1・2・3・4・5・6・7・8・9・10・10以上	副作用	有・無	
13日目 (/)	1・2・3・4・5・6・7・8・9・10・10以上	副作用	有・無	
14日目 (/)	1・2・3・4・5・6・7・8・9・10・10以上	副作用	有・無	
	2週間後の	HDSS	1・2・3・4	

<HDSS の評価方法>

- ① 発汗は全く気にならず、日常生活に全く支障がない
- ② 発汗は我慢できるが、日常生活に時々支障がある
- ③ 発汗はほとんど我慢できず、日常生活に頻繁に支障がある
- ④ 発汗は我慢できず、日常生活に常に支障がある

<副作用発現の詳細>

治療開始後の早期改善度を評価するスケールであり、副作用も記載できるツールである。

図2 Braking score

2. 有効性

1) HDSS

GTワイプ製剤による治療前、治療開始1週間後および2週間後のすべての評価点でHDSSスコアを聴取できた16名（男性6名、女性10名）のデータを集計した（表1）。治療前には平均3.2（16名）であったHDSSスコアが1週間後には1.4と有意差をもって速やかに低下し（ $p<0.001$ ），2週間後には1.3と低下を維持

した（図3）。

2) 困りごとチェック項目

GTワイプ製剤による治療前、治療開始約8週間後（平均8.1週間後，最短6週間後，最長10週間後）の2点において本チェック項目の記載がある12名（男性4名，女性8名）のデータを集計した（表1）。6つの項目での治療前の平均スコアは4.9～8.2の間に収まり，特に「汗の量が気になる」が8.2，「汗が原因で

表1 患者背景

全体		19
性別	男性	9
	女性	10
年齢	10歳代	2
	20歳代	6
	30歳代	3
	40歳代	4
	50歳代	2
	60歳代	2
治療前HDSS	HDSS1	0
	HDSS2	1
	HDSS3	12
	HDSS4	6
欠損なくデータ取得できた患者数	HDSS	16
	困りごとチェック項目	12
	Braking score	16
	治療継続率	19

(名)

対象は19名、男性9名(47.4%)、女性10名(52.6%)。年齢は最低13歳、最高69歳、平均年齢は37.7歳。治療前のHDSSはHDSS4が6名、HDSS3が12名、HDSS2が1名で平均3.3であった。

服の色・素材・デザインなどを気にしなければならぬ」が8.1と高い結果であった。治療開始約8週間後は平均スコアが0.7~1.8とすべてのチェック項目において有意差をもった低下が認められ ($p < 0.01$)、低下が認められなかったチェック項目はなかった(図4, 5)。

3) Braking score

GTワイブ製剤による治療前から合計14日間毎日スコアを記入できている症例16名(男性6名、女性10名)のデータを集計した(表1)。治療前に平均10.0だったBraking scoreが治療1日後には5.9と有意差をもって速やかに低下し ($p < 0.001$)、7日後には2.4まで低下し、13日後の2.1まで低下を維持した(図6)。多

くの症例では治療1日後よりスコアの大きな変化を認めたが、一部数日間スコアが変動しない症例があった。このスコアが変動しない症例について経過を確認したところ、毎日治療を継続することでスコアの低下が認められた(表2)。このようにBraking scoreでの短期的な改善を認めなかった症例でも、治療の継続により、中期的には効果が発現する症例があることも認められた。

4) 治療継続率

GTワイブ製剤を使用した19名のデータを集計した。GTワイブ製剤を2回および3回処方した症例の治療継続率は89.5%であり、5回以上であっても68.4%と高い治療継続率が得

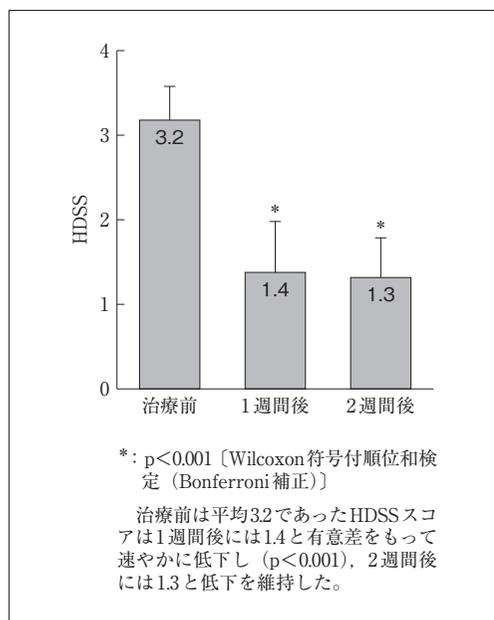


図3 HDSSの変化 (n=16)

られた (表3)。

3. 安全性

GTワイブ製剤を使用し、Braking scoreに副作用情報を記載した19名のうち、朝に外用して羞明が発現した症例を1名認めた。症状は自然に回復し、外用タイミングを夜にしたところ、副作用の再発は認められなかった。

IV 考察

原発性腋窩多汗症による社会的な生産性の損失はひと月当たり3120億円に上るとの試算もあり⁶⁾、いかに罹患している本人への負担が大きい疾患であるかが示されている。このような背景の中、本邦ではようやく保険適用が認められる外用薬として2020年11月にはSPゲル製剤が⁷⁾、2022年5月にはGTワイブ製剤が⁸⁾使用できるようになった。この2薬剤の登場によって今までは治療できなかった施設においても積極的に治療を導入できるようになった。これらの治療の導入に際しては、

HDSSによる重症度の評価が必須になっており、処方の際には診療報酬明細書に治療開始時のHDSSを記載することが義務付けられている。SPゲル製剤の臨床試験⁷⁾ではHDSS3以上の患者が対象であった。この流れからか実臨床でのSPゲル製剤の処方においては、治療開始時のHDSSが3以上の症例が保険給付対象となる流れが生じていた。2004年にStruttonらにより提唱されたHDSSではHDSS3に関しては“Barely tolerable, frequently interferes”と記載されている³⁾が日本語の記載では「発汗はほとんど我慢できず、日常生活に頻繁に支障がある」との訳が使用されている場合が多い⁴⁾。臨床現場における投与基準では「何とか我慢ができる」場合にはSPゲル製剤の投与対象としがたいこともあり、医療機関を受診されても治療を開始できない症例が出てくるようになっていた。しかしながら、GTワイブ製剤は投与対象としてHDSS2の症例を含めた長期臨床試験⁸⁾を実施していたことも受け、栃木県では正式に原発性腋窩多汗症の治療薬としてHDSS2以上で患者が治療を強く希望された場合には上記2薬剤の保険適用を認めることとした。

これらの背景から原発性腋窩多汗症の治療が積極的に開始できるようになったが、実際にHDSSのみで治療の効果を判定していると、患者側の悩みを十分に把握できていないことも考えられた。その理由としては、①治療初期の効果の発現に個人差があること、②患者側としては汗の量などに問題点があるだけでなく、実際は多汗によりどれだけ自分に不利益な事象があるかが重要なのではないかと考えた。

そこで今回我々はGTワイブ製剤を使用した患者を対象として当院で作成した「Braking score」と「困りごとチェック項目」を使用して、細かく患者側の軽快する様子を記録したデータを抽出して解析し、GTワイブ製剤の実臨床における有効性を評価することとした。

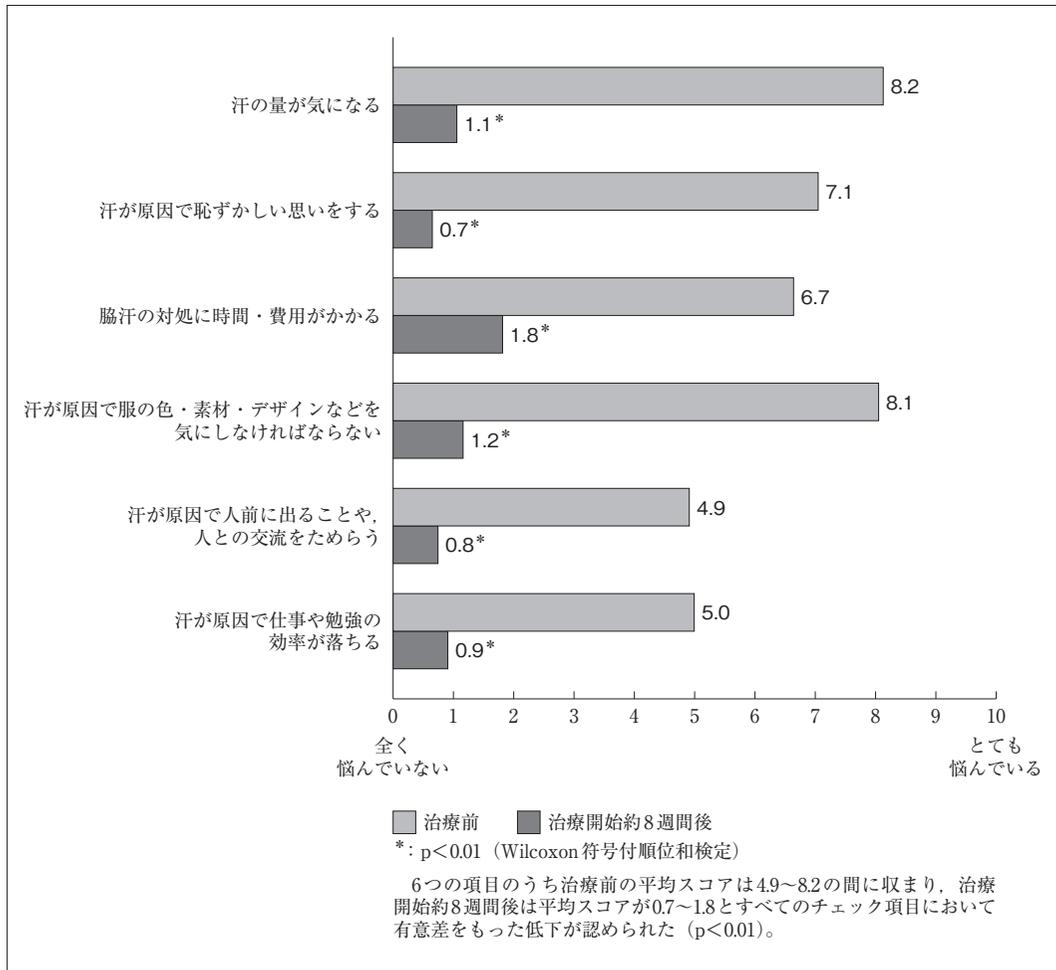


図4 困りごとチェック項目の変化 (n=12)

今回の「Braking score」の結果からは治療翌日から著明に改善する症例と、一部だが比較的改善を認めるのに時間がかかる症例が存在することが示された(図6, 表2)。しかしながら、改善を認めるのに時間がかかる症例でも次第に軽快する症例もあることが分かり、患者自身には焦らないで使用していくことを説明して、安心感を持って治療にあたっていただくことも重要かと思われた。

「困りごとチェック項目」では項目ごとに治療前と治療開始約8週間後の時点と比較すると有意差をもった改善が認められ、GTワ

イプ製剤のポテンシャルが高いことが示された(図4)。一方、各項目を個人別に見た場合は、治療前では、汗による影響をどの程度負担に感じているかは個人差が大きいことも示された(図5)。しかしながら、いずれの症例においても治療前後では改善効果が認められており、患者の治療満足度にご貢献していることが推察された。

加えて、GTワイプ製剤の治療継続率を見ると、2回および3回処方した症例の治療継続率は89.5%であり、5回以上であっても68.4%と高い治療継続率が得られた(表3)。

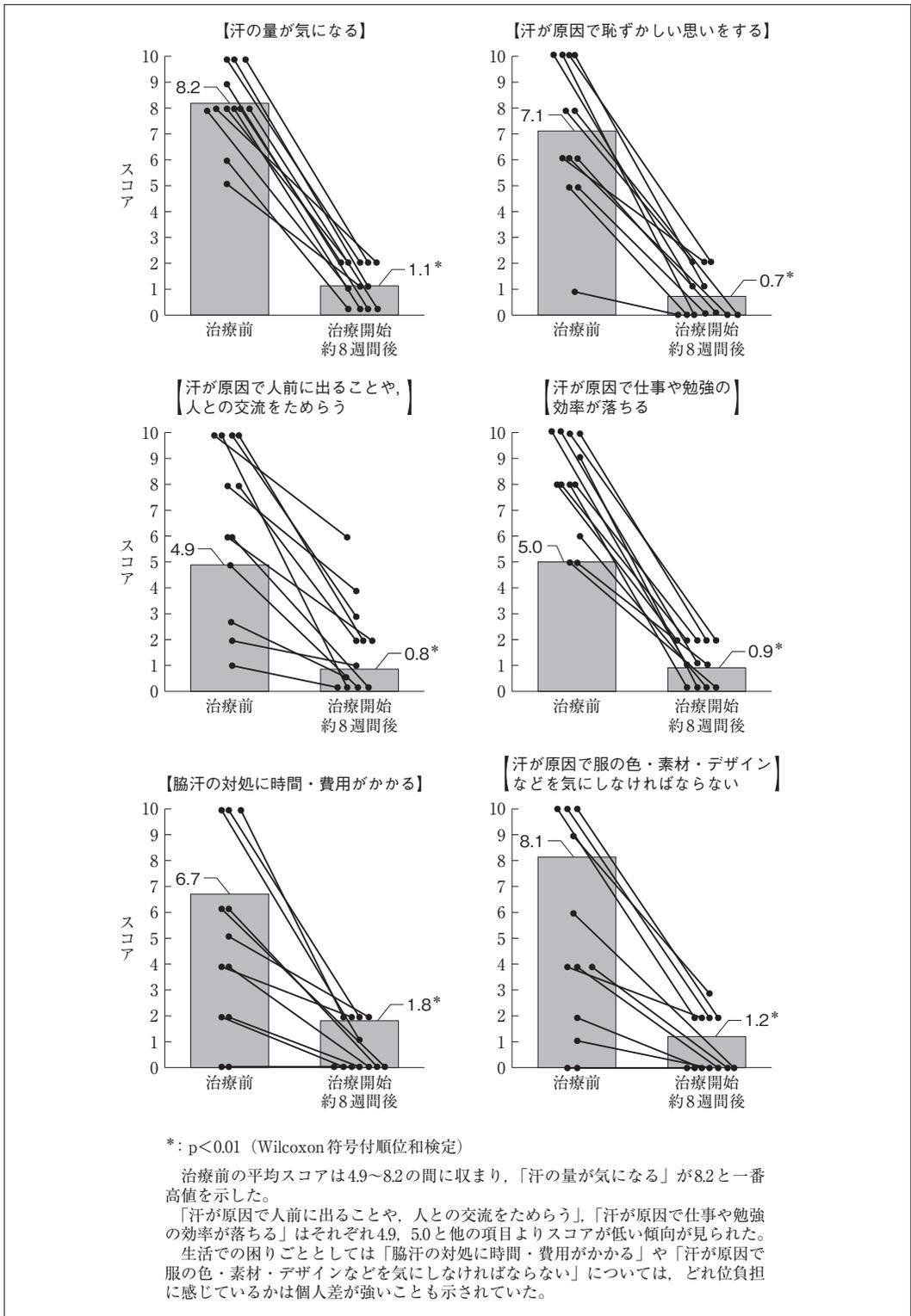


図5 困りごとチェック項目ごとにおける個別例との比較 (n=12)

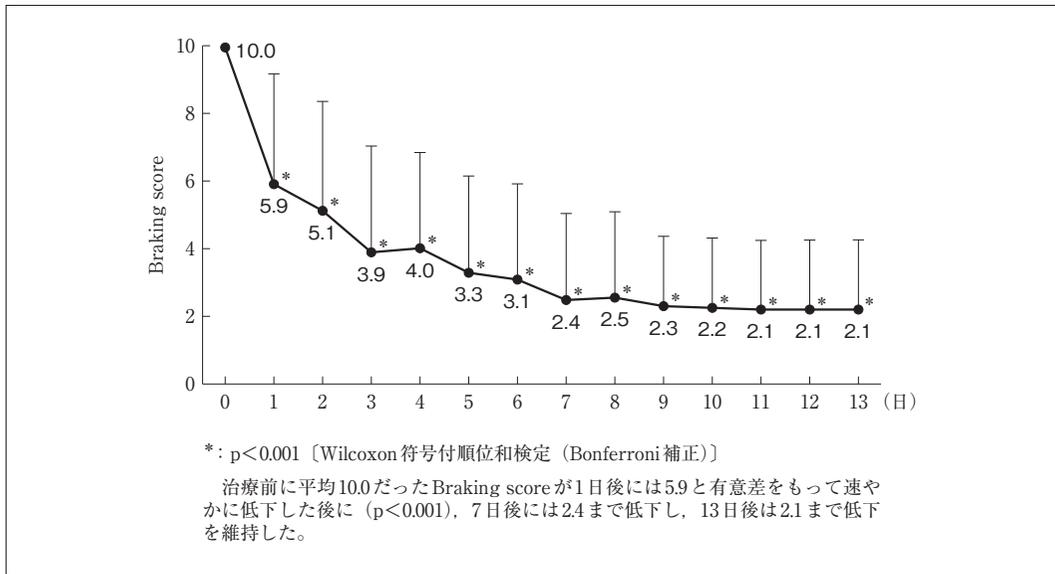


図6 Braking scoreの変化 (n=16)

表2 毎日の治療継続によってBraking scoreが変化した症例

Day	治療前	1日	2日	3日	4日	5日	6日	7日	8日	9日	10日	11日	12日	13日
Case1, 女	10	10	10	9	2	2	2	1	1	1	1	1	1	1
Case2, 女	10	10	10	10	10	10	10	10	10	7	7	7	7	7
Case3, 女	10	9	9	8	8	8	7	7	7	7	7	7	7	7
Case4, 男	10	8	8	8	8	8	8	5	5	5	5	5	5	5

一部数日間スコアが変動しない症例でも, 経過を確認したところ, 毎日治療を継続することでスコアの低下が認められた。

表3 GTワイブ製剤の治療継続率 (n=19)

継続処方回数	1回	2回	3回	4回	5回以上
継続率 (%)	100.0	89.5	89.5	73.7	68.4

GTワイブ製剤の治療継続率を見ると, 2回および3回処方した症例の治療継続率は89.5%であり, 5回以上であっても68.4%と高い治療継続率が得られた。

この高い治療継続率には, 今回検証したGTワイブ製剤の有効性の高さによる部分も多いと推察されるが, その他にもワイブ製剤という使用の簡便性などが関与している可能性も考えられた。

原発性腋窩多汗症はその要因に温熱性発汗と精神緊張性発汗が含まれている。外来で診察をしていると治療前と比べて治療効果の実感によって患者自身の表情が変化してくることが多く認められる。「困りごとチェック項

目」における個別の問題点を患者側と話し合いながら診療することがポイントになるかと思われる。改善した場合には、自信を少しでも回復していただけるように、その喜びに共感することも重要な診療行為であると思われる。一方では、このような有用な薬剤が使用できるにもかかわらず、いまだに受診率は低く⁹⁾その要因として原発性腋窩多汗症の中高中生と母親との認識のギャップなど¹⁰⁾も挙げられている。1人で受診できない世代には両親の理解とサポートも重要になるかと思われる。原発性腋窩多汗症ではこのような諸問題も解決しながら、より良い治療が提供できるようになることが望ましいと考えられた。

「困りごとチェック項目」や「Braking score」は学会等で検討の上承認された指標ではなく、本研究は単施設・単群での研究となるため、データの正当性や他剤との比較および地域的な環境による影響を考察するには限界がある。今後、各地域や多施設、さらには比較対象群を設定したデータが取得され、その有用性のさらなる検証がなされることが望まれる。これらのデータの集積から患者の悩みを把握することが、薬剤の有効性評価にもつながり、より有益な情報を得られることになるかと思われる。本論文から得られた知見が、様々な検討につながることを期待したい。

利益相反

本執筆に際し開示すべき利益相反：講演料（マルホ株式会社）

引用文献

- 1) Hamm H, Naumann MK, Kowalski JW, et al. Primary Focal Hyperhidrosis : Disease Characteristics and Functional Impairment. *Dermatology*. 2006 ; **212**(2) : 343-353.
- 2) Fujimoto T, Kawahara K, Yokozeki H. Epidemiological study and considerations of

primary focal hyperhidrosis in Japan : From questionnaire analysis. *J Dermatol*. 2013 ; **40**(11) : 886-890.

- 3) Strutton DR, Kowalski JW, Glaser DA, Stang PE. US prevalence of hyperhidrosis and impact on Individuals with axillary hyperhidrosis : results from a national survey. *Am J Acad Dermatol*. 2004 ; **51** : 241-248.
- 4) 藤本智子, 横関博雄, 中里良彦ほか. 原発性局所多汗症診療ガイドライン2023年改訂版. 日皮会誌 2023 ; **133**(2) : 157-188.
- 5) Kamudoni P, Mueller B, Halford J, et al. The impact of hyperhidrosis on patients' daily life and quality of life : a qualitative investigation. *Health Qual Life Outcomes*. 2017 ; **15**(1) : 121.
- 6) Murota H, Fujimoto T, Oshima Y, et al. Cost-of-illness study for axillary hyperhidrosis in Japan. *J Dermatol*. 2021 ; **48**(10) : 1482-1490.
- 7) Yokozeki H, Fujimoto T, Abe Y, et al. A phase 3, multicenter, randomized, double-blind, vehicle-controlled, parallel-group study of 5% sofpironium bromide (BBI-4000) gel in Japanese patients with primary axillary hyperhidrosis. *J Dermatol*. 2021 ; **48** : 279-288.
- 8) 横関博雄, 藤本智子, 渡辺俊輔ほか. グリコピロニウムトシル酸塩水和物ワイブ製剤の原発性腋窩多汗症患者に対する長期投与試験—ランダム化並行群間比較多施設共同試験—. 日臨皮会誌 2022 ; **39** : 55-63.
- 9) Fujimoto T, Inose Y, Nakamura H, Kikukawa Y. Questionnaire-based epidemiological survey of primary focal hyperhidrosis and survey on current medical management of primary axillary hyperhidrosis in Japan. *Arch Dermatol Res*. 2023 ; **315**(3) : 409-417.
- 10) 藤本智子, 原田 栄, 馬場直子ほか. 中高生の腋窩多汗症に対する認識調査：中高生患者と母親を対象としたインターネットアンケート調査. 日臨皮会誌 2023 ; **40**(2) : 170-180.

(受理日：2024年5月2日)