Beclomethasone Dipropionate Inhaler (Aldecin[®]) 吸入 療法による喉頭肉芽腫の治療成績

川崎 順久^{*1}, 福田 宏之^{*2}, 酒向 司^{*2}
佐々木 俊一^{*2}, 坂口 良平^{*2}, 塩谷 彰浩^{*2}
楠山 敏行^{*2}, 馬 燕^{*2}, 川井田 政弘^{*3}
牧野 克巳^{*4}

Clinical Studies of Beclomethasone Dipropionate Inhaler (Aldecin[®]) on Granulomas of the Larynx

Yoshihisa Kawasaki, M.D.,* Hiroyuki Fukuda, M.D.,** Tsukasa Sako, M.D.,**
Syunichi Sasaki, M.D.,** Ryouhei Sakaguchi, M.D.,** Akihiro Shiotani, M.D.,**
Toshiyuki Kusuyama, M.D.,** Yan Ma, M.D.,** Masahiro Kawaida, M.D.,***
and Katsumi Makino, M.D.****

*Kawasaki Ear, Nose and Throat Clinic, Yokohama, **Department of Otorhinolaryngology,
School of Medicine, Keio University, Tokyo, ***Department of Otorhinolaryngology,
Tokyo Metropolitan Otsuka Hospital, Tokyo, and ****Makino Ear, Nose and
Throat Clinic, Shizuoka

Non-specific granulomas of the larynx are relatively rare inflammatory tumors. Voice therapy is the most efficacious means of dealing with these tumors. However, surgical removal has been performed frequently for this disorder. At the Keio University Hospital, 79 cases of granuloma have been surgically treated from 1965 to 1986. Such tumors have a great tendency to recur. The recurrence rate in our study was 47.1%.

Beclomethasone dipropionate inhaler (Aldecin[®]) were used to treat 49 cases of non-specific granuloma of the larynx from 1987 to 1991. Aldecin[®] was administered by oral spray in two, 50 microgram-per-puff doses, four times daily yielding a total daily dose of 400 micrograms taken over one to fourteen months. In this trial, symptoms and findings improved markedly over the course of six months in 31 cases (63.3%). Two cases of candidiasis of the pharynx as a side effect were noted. We believe that proper voice therapy, or long-term resting of the voice, can be a very important factor in the cure of this disease, but that it may be impractical. In these cases, and as a initial treatment, Aldecin[®] is a very useful therapeutic adjunct for the treatment of non-specific granulomas of the larynx.

Key words : 喉頭肉芽腫, beclomethasone dipropionate inhaler, 保存的治療

*¹川崎耳鼻咽喉科クリニック(横浜市), *²慶応義塾大学医学部耳鼻咽喉科学教室, *³都立大塚病院耳鼻咽喉科, *⁴牧野耳鼻咽喉科医院(島田市)

別刷請求: 〒221 神奈川県横浜市神奈川区大口通135-15 鶴田ビル2階 川崎耳鼻咽喉科クリニック
川崎順久

投稿受付: 1993年10月12日

I. はじめに

喉頭の特異性肉芽腫は、多くが気管内挿管後に生じる挿管性肉芽腫と、特に原因のはっきりしない特発性肉芽腫からなり、破裂軟骨声帯突起周辺に生じる赤色、あるいは灰白色表面平滑な炎症性腫瘍である。

その治療としては、病理組織学的検索をかねた喉頭顕微鏡下手術による外科的切除が主に行われてきた。挿管性肉芽腫では比較的術後再発率も低いものの、特発性肉芽腫では術後再発率が高いため、手術療法に代わる保存的治療として、われわれは1987年4月より9例の喉頭の特異性肉芽腫に対して、beclomethasone dipropionate inhaler (以下BDI) の吸入療法を試み、良好な結果を得た¹⁾。その後も、喉頭の特異性肉芽腫に対するBDI吸入療法の症例を増やし、その有用性、安全性について検討した。

II. 対象および方法

1. 対 象

1987年4月から1991年12月までの4年9カ月の間に、慶應義塾大学病院耳鼻咽喉科外来を受診し、喉頭の特異性肉芽腫と診断された患者、およびこれ以前にこの診断のもとに手術を施行されたが再発した男性45例、女性4例を対象とした。

年齢は男性で15～76歳(平均49.4±10.9歳)、女性で28～70歳(平均47.8±17.6歳)であった。年齢分布(図1)に示す通り40代、50代の男性が大半を占めている。

肉芽腫の発生は男性では右側16例、左側28例、両側1例にみられ、女性では左側3例、両側1例であった(表1)。

1. 使用薬剤および投与方法

使用した薬剤は、beclomethasone dipropionate inhaler (アルデシン®) である。BDIは、非常に強力な局所抗炎症作用をもつ beclomethasone dipropionate を懸濁状として定量噴霧器に封入したもので、1噴霧ごとに0.05 mg の beclomethasone dipropionate が噴出される。

投与方法は1回2吸入 (beclomethasone dipropionate として100 μg) を1日4回(朝、昼、夕、夜)噴霧吸入させた。投与期間は1カ月か

図1 年齢分布

表1 患側

	右側	左側	両側	計
男性	16	28	1	45
女性	0	3	1	4
計	16	31	2	49

表2 対象

	男性	女性	計
BDI単独投与群	29	2	31
術後再発群	10	2	12
術後併用群	6	0	6
計	45	4	49

表3 喉頭肉芽腫に対するBDI療法の効果判定(慶大耳鼻咽喉科 1988年)

著	効: 投与2週間以内に自覚症状の消失したもの。 投与3カ月以内に肉芽腫の消失したもの。
有	効: 投与3カ月以内に自覚症状の消失したもの。 投与3カ月以内に肉芽腫が明らかに縮小したもの。 投与6カ月以内に肉芽腫が消失したもの。
やゝ有効	効: 投与3カ月以内に自覚症状の軽快したもの。 投与6カ月以内に肉芽腫が明らかに縮小したもの。
無	効: 投与9カ月以内に肉芽腫が消失したもの。 効: 症状, 他覚所見に改善のみられないもの。

ら14カ月, 平均5.17±3.28カ月であった。初回治療として投与されたのは(BDI単独投与群)男性29例、女性2例の計31例、喉頭顕微鏡下手

術後再発症例に対して投与されたのは(術後再発群) 男性10例, 女性 2 例の計12例, 喉頭顕微鏡下手術を施行したものの肉芽腫が一部残存したために翌日より投与を開始した(術後併用群) 男性 6 例である (表 2)。

3. 効果判定

BDI 吸入療法の効果判定基準については、われわれが1988年に独自に考案したものを基準とした(表 3)。BDI 単独投与群および術後再発群については、BDI 投与開始から 2 週以内に咽喉頭異常感や喉頭部痛などの自覚症状の消失したもの、投与開始から 3 カ月以内に肉芽腫の消失したものを著効とした。また、投与開始から 3 カ月以内に自覚症状の消失したもの、投与開始から 3 カ月以内に肉芽腫が明らかに縮小あるいは 6 カ月以内に消失したものを有効、投与開始から 3 カ月以内に自覚症状の軽快したもの、投与開始 6 カ月以内に肉芽腫が明らかに縮小あるいは 9 カ月以内に消失したものをやや有効、自覚症状や他覚的所見に改善のみられないものを無効とした。

術後併用群についても、自覚症状の変化および残存した肉芽腫の変化について同様の基準で効果判定を行い、著効ならびに有効と判定されたものによって有効率を算出した。

4. 副作用

BDI 投与期間中にあらわれた自他覚的な異常のうち、診察した医師により明らかに投与薬

剤によると思われたものを副作用とした。

III. 成績

1. 全般改善度 (表 4)

全般改善度は著効 9 例 (18.4%), 有効22例 (44.9%), やや有効 8 例 (16.3%), 無効 9 例 (18.4%), 不明 1 例 (2.0%) であった。著効と有効をあわせた有効率は63.3%という結果であった。

2. 投与法別改善度 (表 5)

各群についての自覚症状、他覚的所見の改善度は表 5 に示した。

BDI 単独投与群では自覚症状の改善度は著効 5 例, 有効15例, やや有効 1 例, 無効 8 例, 不明 8 例であり、他覚的所見の改善度では、著効 5 例, 有効14例, やや有効 6 例, 無効 6 例であった。

術後再発群では自覚症状の改善度は、著効 2 例, 有効 3 例, やや有効 0, 無効 5 例, 不明 2

表 4 全般改善度

著 効	9	18.4%
有 効	22	44.9%
やや有効	8	16.3%
無 効	9	18.4%
不 明	1	2.0%
計	49	100%

表 5 投与法別改善度

	著効	有効	やや有効	無効	不明	合計
BDI単独投与群						
自覚症状	5	15	1	8	2	31
他覚所見	5	14	6	6	0	31
全般改善度	5	14	6	6	0	31
術後再発群						
自覚症状	2	3	0	5	2	12
他覚所見	4	4	2	2	0	12
全般改善度	4	4	1	3	0	12
術後併用群						
自覚症状	1	2	0	2	1	6
他覚所見	0	3	1	1	1	6
全般改善度	0	4	1	0	1	6

例であり、他覚的所見の改善度は、著効 4 例、有効 4 例、やや有効 2 例、無効 2 例であった。

術後併用群では自覚症状の改善度は著効 1 例、有効 2 例、やや有効 0、無効 2 例、不明 1 例であり、他覚的所見の改善度は著効 0、有効 3 例、やや有効 1 例、無効 1 例、不明 1 例という結果である。

自覚症状の改善度と他覚的所見の改善度を総合した全般改善度は、BDI 単独投与群男性 29 例、女性 2 例については、著効 5 例、有効 14 例で、有効率 61.3% であった。術後再発群男性 10 例、女性 2 例については、著効 4 例、有効 4 例と有効率 66.7%、術後併用群男性 6 例については著効 0、有効 4 例で有効率 66.7% であった。

3. 副作用

BDI によると思われた副作用は 2 例にみられた。1 例は 37 歳男性で、BDI 吸入開始 2 週間後に咽頭カンジダ症を認めたが、休薬にて症状は改善した。2 例目は 56 歳男性で、BDI 吸入開始 9 日目に咽頭カンジダ症を認めたが、これも休薬にて症状は改善した。

IV. 考 察

喉頭の特異性肉芽腫は、主に気管内挿管後に生じる挿管性肉芽腫と、原因の明らかでない特発性肉芽腫に大別される。挿管性肉芽腫では長時間にわたる挿管チューブによる声帯突起部の圧迫、損傷に発する非特異性炎症が原因と考えられている^{2,3)}が、特発性肉芽腫においては、その原因が特定できないことが多い。

推定される原因の多くは、声の酷使、咳の反復、咳ばらいであり、これらによる声門の強い閉鎖を重視する報告がみられる^{4,5)}。そのため、治療の基本は沈黙、発声法の指導などの保存的治療であるとの報告^{6,7)}が多く、Bloch ら⁸⁾は、接触性肉芽腫 17 例のうち 8 例に対して voice therapy のみで、9 例には手術に引き続いて voice therapy を行い 71% に有効であったと述べている。

喉頭顕微鏡下手術の普及にともなってか、近年では病理診断をかねた外科的治療が第一選択として行われるようになった⁹⁾。さらに CO₂ レーザーの喉頭顕微鏡下手術への導入により、肉芽腫の基部をも完全に処理しうる検討に値す

る治療法として期待された¹⁰⁾。

われわれの施設においても、1986 年までは喉頭顕微鏡下手術を中心に外科的切除による治療を行ってきたが、挿管性肉芽腫については手術による再発率は 21.4% と低いものの、特発性肉芽腫では 51.7% と高い再発率がみられた⁹⁾。そこで、岩村ら¹⁰⁾ が肉芽腫切除後にステロイド局注を繰り返して良好な成績をおさめた点に着目して、副作用も少なく、強い局所的抗炎症作用をもつ外用ステロイド剤として、1964 年以降各国において用いられている BDI を投与したところ、高い有用性が示された¹¹⁾ため、以後喉頭肉芽腫に対してはこの薬剤の吸入を初回治療として行ってきた。

川井田ら¹¹⁾ は、非特異性喉頭肉芽腫に対する本療法の有用性を報告しているが、その作用機序については副腎皮質ステロイドのもつ強力な抗炎症作用により、病変そのものに直接作用して肉芽形成を抑制して病変を縮小させたことのみならず、気道全般に作用して非特異的な炎症を抑制したり、気道過敏性を低下させ、咳嗽や咳払いを減少させることによる機械的刺激の除去という間接的作用をも重視している。

患者の多くは無意識のうちに咳嗽や、咳払いを行ったり、声を酷使していると考えられ、それらの行為を意識的に止めさせることは困難な場合が多い。したがって、この薬剤による気道過敏性の低下が、咳払いという機械的刺激を抑制して局所の安静に寄与していることは、自覚症状の改善率の高さからも大いに考えられるところである。

BDI は常用量では全身性の glucocorticoid 作用による副作用がほとんどみられない薬剤とされている。

今回の研究においては薬剤の投与期間は平均 5.17 ± 3.28 カ月と長期にわたっているが、そのうち副作用は 2 症例にみられたものの、いずれも 9 日後、2 週間後と短期にみられたもので、長期連用による副作用とは考えにくく、安全性については問題はないと考えている。

しかしながら BDI の投与期間は 6 カ月以内にとどめることが、効果の点でも、安全性の面からも望ましいと考えられる。

喉頭の特異性肉芽腫、とくに特発性肉芽腫

の治療にあたって、最も大切なことはまず詳細な問診と内視鏡を中心とした注意深い諸検査による正しい診断である。そのうえで咳ばらいの有無、硬起声であるかなど、原因あるいは誘因を考慮した上での適切な発声指導を行うことであり、再発率の高い外科的治療を第一選択とすべきではない。

BDI 吸入療法は、有効率63.8%という成績を得たことより、われわれの施設ではまず適切な発声指導とともに6カ月間はBDI 吸入療法を行い、経過観察を行う方針としている。18.4%にみられた無効例をどのように扱うかが今後の課題であり、本疾患の治療法に関しては更なる検討が望まれる。

V. 結 語

1) 喉頭の特異性肉芽腫49例に対する保存的治療として beclomethasone dipropionate inhaler (アルデシン®) 吸入療法を行い、その有用性、安全性について検討した。

2) 全般改善度は著効9例、有効22例、やや有効8例、無効9例、不明1例で、有効率63.3%という結果を得た。

3) 副作用として2例の咽頭カンジダ症を認めたが、休薬により改善した。

4) 術後再発率の高い本疾患に対し、BDI 吸入療法は有効な保存的治療のひとつと考えられた。

本論文の要旨は第44回日本気管食道科学会総会・学術講演会(1992年, 東京)において発表した。

文 献

- 1) 川崎順久, 福田宏之, 川井田政弘・他: 喉頭肉芽腫の Beclomethasone dipropionate inhaler (アルデシン®) による治療経験. 耳鼻, 35: 604-608, 1989.
- 2) Barestrieri, F., and Watson, C.B.: Intubation granuloma. Otolaryngol. Clin. N. Am., 15: 567-579, 1982.
- 3) 織田正道: 挿管性肉芽腫の成因に関する研究—主として披裂軟骨声帯突起部の損傷とその治療過程—. 耳鼻, 31: 295-314, 1985.
- 4) von Leden, H., and Moore, P.: Contact ulcer of the larynx. Arch. Otolaryngol., 72: 746-752, 1960.
- 5) Ward, P.H., Zwitman, D., Hanson, D., et al.: Contact ulcers and granulomas of the larynx: New insights into their etiology as a basis for more rational treatment. Otolaryngol. Head Neck Surg., 88: 262-269, 1980.
- 6) Jackson, C., and Jackson, C.L.: Contact ulcer of the larynx. Arch. Otolaryngol., 22: 1-15, 1935.
- 7) Peachner, G.M.: Vocal therapy for contact ulcer of the larynx. A follow-up of 70 patients. Laryngoscope, 71: 37-47, 1961.
- 8) Bloch, C.S., Gould, W.J., and Hirano, M.: Effect of voice therapy on contact granuloma of the vocal fold. Ann. Otol. Rhinol. Laryngol., 90: 48-52, 1981.
- 9) 川崎順久, 福田宏之, 川井田政弘・他: 喉頭の特異性肉芽腫—当教室における105例の臨床統計—. 日気食会報, 40: 16-23, 1989.
- 10) 岩村節子, 大石公直, 沢木修二・他: 声帯後部の肉芽腫—とくに特異性肉芽腫の成因と治療—. 耳鼻, 29: 776-782, 1983.
- 11) 川井田政弘, 福田宏之, 川崎順久・他: 非特異性喉頭肉芽腫の保存的治療—副腎皮質ステロイド薬の吸入療法を中心に—. 音声言語医学, 32: 11-17, 1991.