治療薬剤と咽喉頭異常感の消失率

山際 幹和・坂倉 康夫・原田 輝彦
久保 将彦・福生 治城・福喜多啓三

Rates of Complete Cure of Abnormal Sensation in the Throat with Various Medicines

Mikikazu Yamagiwa, Yasuo Sakakura, Teruhiko Harada,
Masahiko Kubo, Haruki Fukuo and Keizo Fukukita
(Mie University)

During the past 10 years we have treated a total of 1,132 patients with abnormal sensation in the throat with 11 active and 2 inactive oral medicines for two weeks or psychotherapy. The complete cure rate (CCR) was determined 1, 2 and 3 weeks after the start of treatment.

Three Kampo medicines (hange-koboku-to, saiko-ka-ryukotsu-borei-to and saiboku-to), which are supposed to be mainly effective for psychosomatic disorders, and sulpiride, an antidepressant and considered to be effective for other central nervous system disorders, gave the best results: their CCR's were 13~18% at 1 week, 14~24% at 2 and 18~32% at 3 weeks.

The CCR's for two (oxazolam and diazepam) of the three minor tranquilizers were high at 1 and 2 weeks (19~30%), but not at 3 weeks (13~14%). Symptoms recurred soon after the cessation of the therapy with these two medicines. The CCR of the other minor tranquilizer, alprazolam, was not high (8%) at 1 week, but it rose (13%) at 2 weeks and stayed at 13% at 3 weeks.

On the other hand, the administration of other medicines [dosulepin hydrochloride (pure anti-depressant), hormone complex, lysozyme chloride (anti-inflammatory agent) and tiaprofenic acid (anti-inflammatory agent)] could not produce any better CCR's (3~7%) at 1 week than the two kinds of inactive medicines (3~4%) or psychotherapy without any drugs. At 2 and 3 weeks the CCR's for the former 4 medicines (7~16%) were slightly, but not significantly, higher than those (4~16%) for the inactive medicines or psychological treatment.

Key words: abnormal sensation in the throat, treatment with active and inactive medicines, complete cure rate

はじめに

咽喉頭異常感を引き起こす要因としては、局所的、全身のあるいは精神的要因がとりあげられ、今日までにそれに応じた種々の治療が試みられている^{1)~3)}。

我々は、最近10年間、漢方製剤、精神神経用薬、消炎・鎮痛・解熱剤あるいは代謝性ホルモン製剤などをほぼ無作為的に単独あるいは併用投与して咽喉頭異常感症患者を治療し、一定の効果判定基準を設けてそれらの薬効を評価してきた^{4)~19)}。

我々が用いている効果判定方法の概念は、我々の身近にあるものの中では、日本癌治療学会固形がん化学療法直接効果判定基準²⁰⁾に極めて近い。つまり、治療前に個々の患者の有していた咽喉頭異常感の強さ(程度や頻度)を評価することなく一律10点とし、それが消失した状態を0点とした場合、評価時点ではそれが何点であるかを患者自身に評価させ、その点数を解析資料とする方法である。そして、我々は、評価時点での点数が5以下(日本癌治療学会固形がん化学療法直接効果判定基準²⁰⁾では partial response [PR] に相当)を広義の有効とした。

咽喉頭異常感症の治療を問題とした場合、治療につながる状態として、一定期間咽喉頭異常感が消失している状態、つまり、癌治療における complete response (CR) の状態が得られることが必須である。

そこで、ここでは、我々が今日までに収集した延べ1132症例のデータを解析資料として、偽薬を含めて単一の薬剤を用いて本症を治療した際や、あるいは無投薬治療を行った際に、どの程度で咽喉頭異常感消失(0点)状態、つまり、CR の状態が得られるかを検討した。

治療方法の原則と評価時期

我々が行っている咽喉頭異常感を訴える患者の診断治療の手順の詳細は既に報告^{4)~19)}しているので繰り返しは避けるが、我々は当初より、症状の原因が悪性腫瘍である可能性は殆ど無いことを十分強調することを大原則としたうえで、

通常は薬剤を2週間投与し、投薬後1, 2週目および投薬終了後1週を経た3週目にその効果を評価している。投薬期間を2週間としたことは、薬剤の如何に拘らずその間に何らかの効果が得られるものと考えたことと、投薬終了後1週目にも評価したことは、薬効の持続性を検討する目的で行った。なお、後で述べる無投薬治療例とは、以上の大原則に従うも薬剤を投与せずに診療を行った例である。

評価方法

咽喉頭異常感の強さを他覚的に的確に評価することは殆ど不可能であり、我々は冒頭で述べたように、治療開始前の異常感の強さを一律10点、異常感のない状態を0点とした場合、各評価時点の異常感は何点であるかを患者自身に採点してもらい、それを解析資料としている。ここでいう0点とは、完全に異常感が消失した状態であり、患者にとっては容易に採点でき、また、医師にとっても効果を把握するうえで、極めて明快な状態である。

今回は、各種薬剤による治療や無投薬治療を行った場合、投薬後1, 2, 3週目の異常感消失率はどうかを検討した。

検討薬剤ならびに方法

単独効果を検討した薬剤とそれらの対象患者を性別にみた例数は表1に示したごとくである。それぞれの治療後1, 2, 3週目における咽喉頭異常感消失率、つまり0点になった患者の比率を算出した。

対象患者の背景が必ずしも等しくないので、厳密にこれらの成績を推計学的手法を用いて比較することはできないため、ここでは消失率の表示にとどめる。

結果ならびに考察

1. 無投薬(表1)

無投薬例での1, 2および3週目の咽喉頭異常感消失率は、それぞれ4%, 4%, 6%であった。後で述べるように、この率は薬剤を用いて本症を治療した際の成績に比べると極めて低い。

咽喉頭異常感は無投薬治療であれ、説得を十分行えばかなりの率で治癒すると考えられがちであるが、必ずしもそうとは言えず、この成績は、無投薬治療で咽喉頭異常感を軽快させることはできても治癒させることは容易ではないことを示唆している。

2. 漢方製剤エキス顆粒(表1)

検討した半夏厚朴湯、柴胡加竜骨牡蠣湯および柴朴湯の3剤⁴⁾⁵⁾¹⁴⁾の場合ともに1, 2, 3週目のどの時点でも、消失率は無投薬あるいは咽喉頭異常感に効果的とは考え難く偽薬の意味で用いた安中散エキス顆粒や乳糖錠を投与した際のそれらに比べ明らかに高く、1, 2および3週目の咽喉頭異常感消失率は、それぞれ13~15%, 14~23%, 18~32%であった。

漢方製剤を用いた治療の場合、概して効果の出現までに時間を要し、遅効的であるとされているが、投薬後1週間の時点でも、顕著な効果の出現する例が少なくないことが示唆された。

半夏厚朴湯投与例では、東洋医学的にみて高

い効果が期待できる女性例のみを対象として投与したことも一因かと思われるが、消失率は全ての時点で3剤のうちで最も高く、特に、投薬終了後1週を経た3週目のそれが32%に達したことが目立った。

3. マイナートランキライザー(表1)

オキサゾラム⁶⁾とジアゼパム¹⁸⁾投与例ではともに1, 2週目の咽喉頭異常感消失率は等しく、それぞれ30%, 19%と高率であった。他方、アルプラゾラム投与例¹³⁾のそれらは8%と13%であり、いわゆる立ち上がりは急峻ではなかった。しかしながら、前2者で投薬終了後の再燃が生じたこともあり、3剤ともに投薬終了後1週目の3週目にはそれが13~14%になり、それぞれの間での差がなくなった。

確かに、投薬期間中のマイナートランキライザーの効果は著しいが、投薬終了後の再燃は問題であり、治療上工夫が必要である。その意味で、我々は消炎・鎮痛・解熱剤や漢方製剤を併用投与した^{15)~19)}。いずれの場合でも、投薬終

表1 治療薬剤別にみた咽喉頭異常感の消失率

薬剤および1日使用量	対象例		消失率(%)		
	男	女	1週目	2週目	3週目
半夏厚朴湯エキス顆粒 7.5 g	0	96	15	23	32
柴胡加竜骨牡蠣湯エキス顆粒 7.5 g	89	50	13	14	18
柴朴湯エキス顆粒 7.5 g	38	62	14	18	22
オキサゾラム 60 mg	15	22	30	30	14
ジアゼパム 4 mg	26	37	19	19	13
アルプラゾラム 2 mg	28	44	8	13	13
スルピライド 300 mg	50	53	18	24	24
塩酸ドスレピン 25~50 mg	27	32	3	7	10
代謝性ホルモン剤 3錠	0	49	4	12	16
塩化リゾチーム 270~300 mg	35	57	4	12	12
チアプロフェン酸 600 mg	48	51	7	10	15
安中散エキス顆粒 7.5 g	22	28	4	6	8
乳糖錠 3錠	35	38	3	10	16
無投薬	34	66	4	4	6

注)各薬剤は2週間投与

了後の早期再燃を阻止すると考えられたが、マイナートランキライザーが漢方製剤の効果を打ち消す可能性も示唆されたので¹⁷⁾、両者の併用投薬に際してはその点に注意する必要がある。

4. うつ状態治療薬(表1)

スルピライド⁸⁾と塩酸ドスレピン¹¹⁾は抗うつ作用を有するとされている。スルピライド投与例の場合の消失率は1週目から高く(18%)、投薬終了後のそれも24%で再燃は認められなかった。それに対して、塩酸ドスレピンでの消失率はいずれの週でも低率(3, 7, 10%)で殆ど無投薬例や偽薬使用例のそれらと変わりがなかった。

これらの2剤は、うつ状態に対する効果についてみれば、著しい差は無いものと予測されるが、咽喉頭異常感に対する効果はかなり異なっている。すなわち、スルピライドの場合、無作為的に投与しても良好な効果が得られる。それに対して、塩酸ドスレピンの場合、抑うつ状態の顕著な例での効果が明らかに高く¹¹⁾、投薬に際して患者の心身医学的な評価を行うと一層効果的な治療が可能であると思われる。

我々は、自験例より、スルピライドは心的要因の関与した種々の耳鼻咽喉科疾患に奏功することから、抗うつ作用の他にもいくつかの未知の作用を秘めている可能性があると考えている。

5. 代謝性ホルモン剤(表1)

更年期女性に用いられることが多く、ホルモンバランスを調べるとされる代謝性ホルモン剤の場合、1週目の消失率は極めて低率(4%)であったが、2週目以後それが上昇し、投薬終了後のその率(16%)が最高になった。この成績は、同様に女性例のみを対象として投薬した半夏厚朴湯エキス顆粒による治療成績と比べるとかなり劣っている。

ただ、この薬剤は、その作用機序より長期投薬によりはじめて十分な効果を発揮する可能性もあり、効果判定の時期が早すぎることも否めない。

6. 消炎・鎮痛・解熱剤(表1)

塩化リゾチーム¹⁰⁾は消炎、チアプロフェン酸¹²⁾は消炎・鎮痛・解熱作用を持つとされている。ともに、1週目の消失率は高くはなかったが(4, 7%)、2週目でその率が上昇し(12, 10%)、効果は持続的(12, 15%)であった。

ただし、これらの成績は、我々が偽薬の意味で投与した乳糖錠による治療成績と殆ど差がなく、これらの有効性の点に関してはさらに検討の余地がある。

実地臨床では、消炎・鎮痛・解熱剤とマイナートランキライザーを併用投与すると¹⁵⁾¹⁶⁾¹⁸⁾¹⁹⁾、1週目より高い消失率が得られるのみならず、投薬終了後の消失率もさらに高い状態で維持されるので(17~24%)、両者の併用は有意義であると考えられる。

7. 偽薬(表1)

安中散エキス顆粒⁷⁾と乳糖錠¹³⁾は偽薬の意味で使用した。安中散エキス顆粒投与例では、各週の消失率(4, 6, 8%)は無投薬の場合と変わらなかった。それに対して、乳糖錠投与例の場合、2週目より予想外にその率が上昇し(10%)、投薬終了後の消失率は16%で、無投薬例のそれより明らかに高かった。

乳糖錠が咽喉頭異常感に奏功するとは考え難いので、偶然得られた成績と思われる。しかしながら、無投薬よりも、仮に偽薬であっても投薬治療の方が高い効果を発揮する可能性はある。

ま と め

概して咽喉頭異常感症患者に汎用される薬剤を大まかにグループ分けし、それらを単独使用した際に咽喉頭異常感を消失させる効果がどの程度あるかをみた。

それらの中では、漢方製剤(半夏厚朴湯、柴胡加竜骨牡蠣湯、柴朴湯)とスルピライドの効果が優れていることが示唆された。

マイナートランキライザーの場合、投薬終了後の早期再燃が問題であり、それを防ぐ意味で投薬を止める際に何らかの工夫、例えば、消炎・鎮痛・解熱剤の併用投与などが必要と思われる。

た。

塩酸ドスレピンの様なほぼ純粋な抗うつ剤は咽喉頭異常感症に対して無作意的に投与しても大きい効果は期待できないようであった。

代謝性ホルモン剤は遅効性のようであり、2週間の投薬では十分な効果が発現しない可能性があった。

消炎・鎮痛・解熱剤も効果の発現は遅く、早期により満足すべき効果を得ようとすれば、何らかの薬剤、例えば、マイナートランキライザーなどを併用する必要があると思われた。

参考文献

- 1) 小野真孝：咽・喉頭，食道異常感に関する研究。耳鼻 63 : 778~793, 1960.
- 2) 河合純一郎：下咽頭特殊異常感の発現機構に関する研究。耳鼻 64 : 1058~1081, 1961.
- 3) 大森一弘：咽喉頭食道異常感症の臨床的研究。耳鼻 9 補 1 : 1~20, 1966.
- 4) 山際幹和，福生治城，坂倉康夫，他：半夏厚朴湯による咽喉頭異常感症女性例の治療成績。耳鼻臨床 76 : 1307~1319, 1983.
- 5) 山際幹和，福生治城，坂倉康夫，他：柴胡加竜骨牡蠣湯による咽喉頭異常感症男性例の治療成績。耳鼻臨床 76 : 1517~1529, 1983.
- 6) 山際幹和，福生治城，坂倉康夫，他：SERENAL (OXAZOLAM) による咽喉頭異常感症の治療成績。耳鼻臨床 76 : 2605~2613, 1983.
- 7) 山際幹和，福生治城，坂倉康夫，他：偽薬として用いた安中散による咽喉頭異常感症例の治療成績。耳鼻臨床 76 : 3041~3049, 1983.
- 8) 山際幹和，福生治城，西岡博之，他：Sulpiride による咽喉頭異常感症の治療成績。耳鼻臨床 78 : 1663~1673, 1985.
- 9) 山際幹和，福生治城，久保将彦，他：咽喉頭異常感症中高年婦人例に対するメサルモン®-F の効果。耳鼻臨床 78 : 2017~2029, 1985.
- 10) 山際幹和，原田輝彦，久保将彦，他：咽喉頭異常感症に対する塩化リゾチームの効果。耳鼻臨床 80 : 999~1008, 1987.
- 11) 山際幹和，坂倉康夫，久保将彦，他：咽喉頭異常感症に対する抗うつ剤 dosulepin hydrochloride の効果。耳鼻臨床 81 : 297~307, 1988.
- 12) 山際幹和，久保将彦，原田輝彦，他：咽喉頭異常感に対する消炎鎮痛剤の効果。耳鼻臨床 82 : 1497~1506, 1989.
- 13) 山際幹和，坂倉康夫，久保将彦，他：咽喉頭異常感に対する Alprazolam の効果 — 二重盲検法による臨床的検討 —。耳鼻臨床 83 : 1285~1297, 1990.
- 14) 山際幹和，原田輝彦，坂倉康夫：柴朴湯を用いた咽喉頭異常感症の治療。耳鼻臨床 84 : 837~851, 1991.
- 15) 山際幹和，福生治城，坂倉康夫，他：消炎剤と鎮静剤による咽喉頭異常感症の治療成績。耳鼻臨床 76 : 1685~1692, 1983.
- 16) 山際幹和，福生治城，福喜多啓三，他：Mefenamic Acid と Oxazolam の併用による咽喉頭異常感症の治療成績。耳鼻臨床 77 : 495~501, 1984.
- 17) 山際幹和，福生治城，坂倉康夫，他：漢方薬と Minor Tranquilizer の併用による咽喉頭異常感症の治療成績。耳鼻臨床 77 : 2461~2472, 1984.
- 18) 山際幹和，福生治城，久保将彦，他：咽喉頭異常感に対する Piroxicam の併用効果 — 二重盲検法による臨床的検討 —。耳鼻臨床 78 : 1167~1180, 1985.
- 19) 山際幹和，久保将彦，坂倉康夫，他：咽喉頭異常感症の薬物治療成績。耳鼻臨床 81 : 1675~1684, 1988.
- 20) 古江 尚，原 義雄，今村幸雄，他：日本癌治療学会固形がん化学療法直接効果判定基準。日癌治 21 : 929~942, 1986.

(原稿受付：平成3年8月26日
原稿採扱：平成3年10月16日
別刷請求先：山際幹和
〒514 津市江戸橋2丁目174
三重大学医学部耳鼻咽喉科学教室)