 薬 物

喉頭癌放射線治療での麦門冬湯の咽頭痛予防

金谷浩一郎¹⁾・今手 祐二²⁾・竹本 剛³⁾蓮池 耕二⁴⁾・綿貫 浩一⁴⁾・守谷 啓司⁵⁾

Bakumondo-to Appears to Alleviate Radiation-Induced Mucositis in Early Laryngeal Carcinoma

Koichiro Kanaya (Saiseikai Yamaguchi General Hospital)

Yuji Imae (Yamaguchi University)

Tsuyoshi Takemoto (Sanyo Central Hospital)

Koji Hasuie (Nagato General Hospital)

Koichi Watanuki (Nagato General Hospital)

Keiji Moriya (Moriya ENT Clinic)

PURPOSE: Tsumura Co.'s Bakumondo-to (TJ-29) is a Chinese herb medicine prescribed widely in Japan for bronchitis and laryngitis. It is well known that TJ-29 not only has a variety of effects including anti-inflammatory and antitussive properties, but also is capable of increasing salivary secretions. The purpose of this study is to examine whether TJ-29 can reduce mucosal toxicity caused by radiotherapy in patients with early laryngeal carcinoma.

METHODS AND MATERIALS: Between 1993 and 1999, 20 patients with primary early laryngeal carcinoma were treated by radiotherapy at Nagato General Hospital. All patients were treated with 2 Gy per fraction daily, 5 days a week. Eight patients formed the control group (no TJ-29) and 12 patients received TJ-29 throughout the radiation therapy. The severity of daily subjective symptoms such as hoarseness, xerostomia or pharyngoxerosis, cough, and sore throat were graded 0 to 3 according to descriptions on the clinical charts.

RESULTS: No statistically significant between-group differences were seen in subjective hoarseness, xerostomia or pharyngoxerosis, and cough. However the mean final grade of subjective sore throat was less severe in the TJ-29 group ($p=0.0023$).

CONCLUSION: Despite the limited number of patients, this study suggests that TJ-29 was able to reduce the severity of mucositis induced by radiotherapy. Further intensive research is needed.

Key words : Bakumondo-to, radiation-induced mucositis, TJ-29, radiotherapy

はじめに

頭頸部癌の治療では、放射線治療が重要な位置を占める。特に早期喉頭癌の場合は、まず放射線による根治照射が試みられる。頭頸部癌放射線治療に際し多くみられ

る副作用として、急性粘膜反応としての粘膜炎や唾液腺障害による口腔・咽頭の乾燥感などがある¹⁾。後者は、治療後も長く存在し QOL に影響することがある。前者は、一般に治療終了後 2～3 週で消退するが、重症の場合は

1) 済生会山口総合病院耳鼻咽喉科

3) 山陽中央総合病院耳鼻咽喉科

5) もりや耳鼻咽喉科医院 (福岡市)

2) 山口大学耳鼻咽喉科学教室

4) 厚生連長門総合病院耳鼻咽喉科

放射線治療自体の継続を困難にさせることがある¹⁾。われわれは、これら放射線治療による副作用軽減のため、口腔乾燥の改善効果があるとされ、またシェーグレン症候群などにも用いられることのある麦門冬湯に注目し、平成9年以降、頭頸部癌で放射線治療を行う患者に対して、照射期間中ツムラ麦門冬湯エキス顆粒[®]（以下 TJ-29）を投与した。今回は、喉頭癌1次治療として放射線治療を行った症例に限って、TJ-29 を投与しなかった群と投与した群で、その放射線治療期間中の副作用の出現について比較検討した。

対 象

平成5年から平成11年まで、厚生連長門総合病院で放射線治療を行った喉頭癌1次治療例の患者20例を対象と

した。平成8年までの症例はTJ-29 が投与されておらず、これら8症例を非投与群とした。平成9年以降の症例は全例、放射線治療期間中 TJ-29 が投与されており、これら12例を投与群とした。TJ-29 の投与に際しては、放射線治療の副作用として口腔乾燥症が起こりうること、TJ-29 は、一般に口腔乾燥症を改善させる作用が知られており、放射線治療により起こる口腔乾燥症に対しても有効である可能性があること、さらに TJ-29 自体の副作用として、まれではあるが低カリウム血症などが起こりうることを口頭で説明した。非投与群の患者は、年齢の若い者から A1 ～ A8 の番号を付した。投与群の患者は、同様に B1 ～ B12 の番号を付した（表1, 2）。TJ-29 の投与方法は、1日9gを分3で、毎食前内服とした。性別は全例男性であった。症例のT分類（UICCのTNM分類：

表1 麦門冬湯，非投与群

No.	年齢	亜部位	T	総線量 (Gy)	照射期間 (日)	治療の中断	セファランチン [®]	アルロイド G [®]
A1	60	声門	3	30	19		全期間使用	部分的に使用
A2	61	声門	2	30	21		全期間使用	無使用
A3	62	声門下	2	30	29	あり	全期間使用	部分的に使用
A4	75	声門	2	50	36		全期間使用	無使用
A5	76	声門	1a	40	35	あり	全期間使用	部分的に使用
A6	79	声門	1a	30	25	あり	全期間使用	無使用
A7	85	声門	1a	36	38	あり	無使用	無使用
A8	87	声門	1b	60	44		全期間使用	無使用
平均	73.1			38.3	30.9			

表2 麦門冬湯，投与群

No.	年齢	亜部位	T	総線量 (Gy)	照射期間 (日)	治療の中断	セファランチン [®]	アルロイド G [®]
B1	57	声門	1a	50	36		全期間使用	無使用
B2	61	声門	1b	60	44		無使用	無使用
B3	61	声門	1a	50	36		全期間使用	無使用
B4	62	声門	1b	50	33		全期間使用	無使用
B5	63	声門	1a	60	42		全期間使用	無使用
B6	64	声門	1b	60	44		全期間使用	無使用
B7	64	声門	1b	50	52	あり	全期間使用	無使用
B8	66	声門	2	60	43		全期間使用	無使用
B9	67	声門	1b	60	45		全期間使用	無使用
B10	74	声門	2	44	31	あり	無使用	無使用
B11	74	声門	1a	50	37		全期間使用	無使用
B12	75	声門	1a	60	42		全期間使用	無使用
平均	65.7			54.5	40.4			

1987) を、表 1, 2 に示した。投与群, 非投与群ともにリンパ節転移, 遠隔転移は認めなかった。

方 法

入院の上, 喉頭癌放射線治療を行った。装置はリニアックで X 線 (4mV) を使用した。1 回線量 2Gy で週 5 回照射とした。基本的に 50 ~ 60 Gy の根治照射を目標とした。非投与群のうちの 3 例 (A1, A2, A3) は 30 Gy で照射を中止した後, 喉頭全摘術を行った。併用薬剤としては, A7, B2, B10 を除いて, 非投与群, 投与群ともに治療期間中セファランチン® の内服を行った。また, 急性粘膜病変による咽頭粘膜の発赤や疼痛がみられた場合は, 適宜アルロイド G® の内服を行った。また, 全例で治療期間中に週 2 回, アンサー® 1A の皮下注射を行った。

放射線治療期間中の自覚症状として, 「嗄声」, 「咽頭乾燥感」, 「咳嗽」, 「咽頭痛」の 4 項目について調べた。それぞれの症状の程度を, 看護婦が患者の訴えに基づいて, 0: なし, 1: 軽度, 2: 中等度, 3: 著明と点数評価し, 看護記録に記載した。看護記録をもとに, 治療開始時, 治療終了時, および治療期間中最も症状が強くなった時の症状の程度と TJ-29 投与の有無との関係について比較検討した。嚥下時の引っかかり感等の咽頭違和感は, 1 (軽度) の「咽頭乾燥感」に含めた。ほかに副作用と思われる症状として味覚障害の訴えがあったが, 今回は評価の対象としなかった。口腔・咽頭の粘膜所見としては, ほとんどの症例が日本癌治療学会薬物有害反応判定基準の grade 1 もしくは 2 であったが, 今回は前述の自覚症状についての検討のみを行った。治療期間中, 一時的に軽度の白血球減少がみられた症例があったが, これに対する特別の処置を必要としたものはなかった。

結 果

1) 非投与・投与両群の背景 (表 1, 2)

非投与群の患者の平均年齢は 73.1 歳, 投与群では 65.7 歳と, 投与群の方が若干年齢が低かった。総照射線量は, 非投与群が 38.3 Gy, 投与群が 54.5 Gy と, 投与群の方が非投与群に比べ多かった。照射期間は, 非投与群の 30.9 日に対して, 投与群は 40.4 日であった。非投与群のうちの 3 例 (A1, A3, A5) は, 照射期間中アルロイド G® を併用したが, 投与群でアルロイド G® を併用した症例はなかった。非投与群のうちの 4 名 (A3, A5, A6, A7) および, 投与群のうちの 2 名 (B7, B10) は, 予定

線量に達する前に放射線治療を中断した。治療中断の詳細については後述する。

2) 各症状のスコアの変化 (図 1)

「嗄声」のスコアは, 全例が治療開始時に, 1 もしくは 2 であった。治療期間中, 多くは一時的に増悪したが, 非投与群と投与群とで明らかな差はみられなかった。「乾燥感」の治療開始前のスコアは, B12 が 1 であった以外は, 全例 0 であった。治療中, 非投与群のうち 5 名, 投与群のうち 8 名が 1 になったが, 最終的に 2 になった症例はなかった。「咳嗽」は, 治療開始時スコアは, 全症例 0 であった。治療期間中, 非投与群のうち 3 名, 投与群のうち 1 名が 1 に, また投与群のうち 1 名が 2 になった。「咽頭痛」については, 治療開始時のスコアはすべて 0 であった。非投与群では, 治療中 3 名が 1 に, 1 名が 2 に, 2 名が 3 になった。これらは全例終了時と同じスコアであった。投与群では, 8 名が治療中 1 になったが, そのうち 7 名は, その後軽減し終了時点のスコアは 0 であった。すなわち, 「咽頭痛」の程度は投与群が非投与群に比して軽く, また, 非投与群では治療終了時まで咽頭痛が軽減しないが, 投与群ではいったん咽頭痛が出現するも, 多くはその後軽減するという経過をとった。

3) 終了時のスコアの比較 (図 2)

それぞれの症状ごとに治療終了時のスコアを投与群と非投与群とで比較した。検定には Mann-Whitney の U 検定を用いた。「嗄声」, 「咽頭乾燥感」, 「咳嗽」では, いずれも投与群は非投与群に比べスコアが低い傾向にあったが, 有意差は認められなかった。これに対して, 「咽頭痛」については, 危険率 5% で有意に投与群のスコアが低かった。

4) 治療中断例 (表 3)

非投与群のうちの 2 名 (A3, A5) は, 咽頭痛のためそれぞれ 24 Gy, 38 Gy で治療を中断した。いずれも 1 週間休止後再開したが, A5 は咽頭痛のため 40 Gy で治療を中止した。A3 は 30 Gy で中止後, 喉頭全摘術を行った。A6 は, 仕事が忙しいとの理由で, 30 Gy の時点で患者が以後の治療を拒否した。A7 は 10 Gy 照射の時点で高熱をきたしたため中断した。4 日間休止後再開したが, その後も全身倦怠感と微熱が続くため 36 Gy で中止した。

投与群では, 咽頭痛のため治療を中断した症例はなかった。B7 は 26 Gy の時点で高熱と咳嗽をきたし, 1 週間治療を中断した。再開後は特に強い症状はなく, 予定線量 50 Gy まで継続した。B10 は入院期間中徐々に痴呆

図 1 麦門冬湯非投与群, 投与群における副作用出現の経過

が進行し徘徊等が出現したため, 44 Gy の時点で家族との合意の上で治療を中止した。

考 察

麦門冬湯はバクモンドウ, ハンゲ, タイソウ, カンゾウ, ニンジン, コウベイの 6 味よりなる漢方製剤である。出典は金匱要略により, 「大逆上気, 咽喉不利, 逆ヲ止

図2 麦門冬湯投与群、非投与群の最終スコアの比較

n = 8 ~ 12, 平均値 ± S.E.

* P < 0.05 Mann-Whitney の U 検定

表3 治療中断例

No.	中断の理由	中断時の線量 (Gy)	処置	経過
A3	咽頭痛	24	1週間休止後再開	残存のため 30 Gy で中止後喉摘
A5	咽頭痛	38	1週間休止後再開	咽頭痛のため 40 Gy で中止
A6	本人の都合	30	治療中止	半年後に再発し再照射
A7	高熱	10	4日間休止後再開	全身倦怠のため 36 Gy で中止
B7	高熱・咳嗽	26	1週間休止後再開	予定線量 50 Gy で終了
B10	痴呆	44	治療中止	追加治療なし

メ、気ヲ下ス者ハ、麦門冬湯之ヲ主ル。」と記されている。構成生薬のうち、バクモンドウ、ニンジン、コウベには強壮および滋潤効果が、ハンゲには去痰、利水効果、タイソウとカンゾウには、「急迫を治する効果」があるとされ、漢方医学的には「大逆上気」、すなわち気の逆上による咳込みと気道の滋潤剤としての2つの側面を併せ持つとされる²⁾。実際、臨床の場においても、乾性咳嗽や粘稠な痰を伴う咳の治療にしばしば用いられている^{2)~5)}。一方で、滋潤剤としてシェーグレン症候群を含む口腔・咽頭の乾燥症に有効との報告^{6)~9)}も多い。

前者の鎮咳に関しては、本剤が咳を起こす求心性神経の刺激受容部位においてタキキニン類に抑制的に作用することや、タキキニン分解酵素であるneural endopeptidaseの気道炎症時の活性低下を抑制すること、また肺サーファクタントの肺胞Ⅱ型上皮細胞からの分泌促進や活性酸素抑制作用による気道粘液正常化作用など、気道クリアランス改善に関する多彩な薬理作用が、*in vitro* で明らかにされている^{10)~15)}。後者の口腔・咽頭の乾燥症に対する作用としては、ガムテストなどでの評価で TJ-29 が有意に唾液分泌を増加させることが報告されている⁶⁾⁷⁾。

その機序としては、ラット単離顎下腺腺房細胞を用いた実験でTJ-29がアセチルコリン類似の作用を有すること¹⁶⁾などが確認されている。

頭頸部癌における放射線治療では、その照射容積が比較的小さいことから、副作用として宿酔や血液障害が問題となることは少ない。しかし、口腔・咽頭領域が照射野となるため、それらの部位の粘膜炎に加えて唾液腺障害、味覚障害、さらには歯牙ならびに下顎骨の障害などが問題となる¹⁾。特に、粘膜炎と口腔・咽頭の乾燥症は、頭頸部癌放射線治療では程度の差はあれ比較的高頻度にかかる。このうち乾燥症は、治療終了後も完全には回復しがたく長期にわたって患者の QOL を阻害することがある。一方、粘膜炎は一般に治療終了後 2～3 週間のうちに消退するが、重症の場合には治療の中断を余儀なくさせ、治療期間の延長につながることもある¹⁾。放射線治療において、治療期間は重要な因子である。治療の中断による治療期間の延長は有意に予後に影響することがわかっている¹⁷⁾¹⁸⁾。このため粘膜炎の副作用を最小限に保ち、治療期間を延長させることなく放射線治療を完遂させることは、癌治療における重要な課題といえる。

われわれは、当初 TJ-29 の口腔・咽頭乾燥に対する効果に注目し、平成 9 年以降、治療後の口腔・咽頭乾燥症を予防する目的で、TJ-29 の投与を行ってきた。しかし今回の検討では、喉頭癌の放射線治療期間中に TJ-29 を投与した場合、口腔乾燥症よりもむしろ咽頭痛が有意に軽減する結果が得られた。

前述のごとく、TJ-29 は活性酸素抑制を含む多彩な気道クリアランス改善作用を有し、気道の消炎、鎮咳、去痰に関する薬効を有する。本剤の咽頭痛軽減効果は、これらの総合的な作用により粘膜炎が軽症化されたためであると考えられる。また、放射線治療による粘膜炎は唾液分泌障害が加わった場合、治癒しがたくなることが知られている¹⁹⁾が、本剤は唾液分泌を増加させ、口腔・咽頭の乾燥を防ぐため、粘膜炎の難治化を防いでいるとも考えられる。今回の咽頭痛に関する検討結果で興味深い点は、投与群ではいったん出現した咽頭痛が、放射線治療継続中にもかかわらず増悪せず、逆に軽減していく例が多くみられた点である。宮田¹⁵⁾は、本剤のサーファクタント分泌作用が濃度依存性でなく頭打ち現象があることなどを例として挙げ、漢方薬の作用は複数生薬すなわち多成分形の全体作用として発現するため、病的状態においてのみ特に薬効を発揮するような独特の作用の仕方

をしている。今回の結果にはこのような漢方独特の作用が関係しているのかも知れない。近年、漢方薬の biological response modifiers (以下 BRM) としての薬理作用に注目し、癌治療に応用する試みが増えている²⁰⁾²¹⁾。漢方薬以外の BRM として、セファランチン[®] やアンサー[®] などがあり、これらの薬剤と漢方薬を併用することで、白血球減少などの副作用がさらに軽減されることを示すデータもある²²⁾。今回の粘膜炎軽減にも、同時に投与されているセファランチン[®] やアンサー[®] が相乗的に作用している可能性は否定できない。癌の放射線治療での粘膜炎の予防については、これまでエレース[®] 含嗽剤、バリターゼ[®] 含嗽剤、漢方製剤である小柴胡湯の含嗽剤、またアゼプチン[®] の内服などの試みが報告されている^{23)～25)}が、いまだ決定的な方法はない。本剤は今後、頭頸部癌放射線治療における粘膜炎の防護剤として試みられるべき有用な薬剤の一つであると考えられる。

放射線防護剤として古くから知られているシステインなどの SH 化合物では、照射に伴う病巣周囲健常組織の障害を軽減させる一方で、腫瘍組織にも取り込まれて防御作用を示すため治療効果比の改善が得られないとされている²⁶⁾。仮に TJ-29 が放射線防御剤としての効果を持つとすると、本剤の投与が腫瘍の治療効果に及ぼす影響についても、今後検討されなければならない。

われわれの当初の目的であった咽頭乾燥感については、今回、非投与群、投与群間で有意差がなかった。これは今回の対象症例が喉頭癌であり、大唾液腺を含まない照射野となっているため、全体として乾燥感の症状が軽かったことによると思われる。すでに本剤を放射線治療後の口内乾燥症軽減の目的で用いた報告も散見される²⁷⁾²⁸⁾。本剤の咽頭乾燥感軽減効果については、今後咽頭癌などを対象として、かつ、より長期間の観察期間での比較検討を行っていく必要がある。

ま と め

- 1) 喉頭癌 1 次治療例の放射線治療中の副作用の程度について、ツムラ麦門冬湯エキス剤を投与した群と投与しなかった群とで比較検討した。
- 2) 「嗄声」、「咽頭乾燥感」、「咳嗽」については、投与群、非投与群間で有意差は認めなかった。
- 3) 「咽頭痛」は、投与群では非投与群に比し有意に軽かった。
- 4) ツムラ麦門冬湯エキス剤は、頭頸部癌放射線治療に

おける副作用予防のため有用な薬剤と考えられた。

稿を終えるにあたり、御助言とご協力を頂きました、山口厚生連長門総合病院放射線科部長 須田博喜先生に深謝いたします。

参考文献

- 1) 重松 康：放射線療法—理論と実際—。臨床耳鼻咽喉科頭頸部外科全書 8-A 頭頸部腫瘍〔総論〕（広戸幾一郎編）。197～242 頁，金原出版，東京，1985。
- 2) 稲木一元：基礎と実践の手引き—漢方重要処方マニュアル 39 麦門冬湯—。漢方診療 15：8～11，1996。
- 3) 鎌田慶市郎：上気道・下気道の急性炎症と漢方治療。JOHNS 6：546～548，1990。
- 4) 馬場廣太郎：鼻アレルギー・花粉症の漢方治療。JOHNS 6：549～553，1990。
- 5) 江頭洋祐：呼吸器系 3. 気管支炎。日本医師会編漢方治療の ABC（松田邦夫，稲木一元，佐藤 弘編）。42～45 頁，医学書院，東京，1992。
- 6) 山田 隆，後藤 眞：ツムラ麦門冬湯の乾燥症候群に対する長期投与成績。漢方医学 13：183～186，1989。
- 7) 神野卓三，霧島 進，則武正基：口腔乾燥症に対する漢方薬の効果—シェーグレン症候群について—。漢方医学 17：173～177，1993。
- 8) 菅野澄雄，田沢 卓，竹山 勇，他：口腔乾燥症へのツムラ麦門冬湯の効果。耳鼻臨床 88：961～966，1995。
- 9) 木村 守：口内乾燥症に対する漢方治療経験。漢方診療 14：33～35，1996。
- 10) Fuchikami J, Takahama K, Kai H, et al.: Comparative study of the antitussive activity of Mai-Meu-Dong-Tang and codeine in normal and bronchitic guinea-pigs. Pharmacodyn-Therap. (Life Sci. Adv.), 9: 37～43, 1990。
- 11) 洲上淳一，高浜和夫，甲斐広文，他：気道炎症時の tachykinin 誘発咳および neutral endopeptidase 活性に対する麦門冬湯および麦門冬抽出成分の作用。和漢医薬学会誌 8：420～421，1991。
- 12) 宮田 健，磯濱洋一郎，川野公嗣，他：初代培養肺胞Ⅱ型上皮細胞における肺表面活性物質分泌に対する麦門冬湯の作用。漢方と免疫・アレルギー 7：93～102，1993。
- 13) 磯濱洋一郎，金丸美由紀，九万田由貴江，他：麦門冬湯は肺胞Ⅱ型上皮細胞の β -adrenoceptor mRNA 発現を促進する。和漢医薬学雑誌 12：362～363，1995。
- 14) 磯濱洋一郎：In vitro 気道炎症モデルとしての気道上皮細胞・好中球混合培養系からの分泌亢進に対する麦門冬湯の抑制作用。漢方と最新治療 4：303～307，1995。
- 15) 宮田 健：漢方による鎮咳・去痰薬の新しい展開—新規薬効と治療原理の裏付けを求めて—。呼吸 12：1372～1381，1993。
- 16) 手塚光彦，佐々木英忠，泉井 亮，他：ラット顎下腺に対する漢方薬（Bakumondo-to）の効果とその作用機序。医学と薬学 27：895～904，1992。
- 17) Barton MB, Keane TJ, Gadalla T, et al.: The effect of treatment time and treatment interruption on tumor control following radical radiotherapy of laryngeal cancer. Radiother Oncol 23: 137～143, 1992。
- 18) 茶谷正史，又吉慶伸，真崎規江，他：早期喉頭癌の放射線治療—治療期間の影響について—。臨放 41：435～438，1996。
- 19) 堀内淳一：口腔粘膜および顎骨の放射線耐容線量。癌の臨床 33：1177～1183，1987。
- 20) 橋本省三，田中幸房：放射線照射による自覚症状。臨床医のための漢方治療（外科・放射線科編）。日本医師会雑誌 113：65～68，1995。
- 21) 竹川佳宏：癌の放射線治療と漢方治療。漢方と最新治療 2：117～124，1993。
- 22) 村上秀明，内山百夏，古川惣平，他：口腔癌に対する放射線治療中患者への Cepharanthin 投与の有用性。第 22 回アルカロイド研究会報告集：1～10，1996。
- 23) 佐竹順一，鈴木 守，横山純吉，他：放射線および化学療法後の口内炎に対するバリターゼ含嗽剤の使用経験。診と薬 33：1041～1045，1996。
- 24) 植田栄作，米田和典，山本哲也，他：化学療法および放射線照射によって誘発された口内炎に対するアゼプチン（アゼラスチン・ハイドロクロライド）の抑制効果。日癌治 29：919～924，1994。
- 25) 川野昌子，辺志切美知，松田朋子，他：抗癌剤・放射線治療による口内炎に対する漢方製剤の使用方法和効果について。漢方調剤研究 7：71～73，1999。
- 26) 森田皓三：化学療法と放射線治療の併用療法。放射線医学大系 30 放射線医学総論（田坂 皓編）。212～227 頁，中山書店，東京，1983。
- 27) 竹川佳宏：放射線照射による口腔乾燥症。臨床医のための漢方治療（外科・放射線科編）。日本医師会雑誌 113：69～72，1995。
- 28) 石丸 正，杉本香織，徳田紀久夫：放射線照射後の口内乾燥症への麦門冬湯の応用。漢方診療 15：22～24，1996。

原稿受付：平成13年4月11日

原稿採扱：平成13年9月5日

別刷請求先：金谷浩一郎

〒753-0078 山口市緑町2-11

済生会山口総合病院耳鼻咽喉科