放射線療法による副作用に対する 冷却アルギン酸ナトリウムの疼痛改善効果

坂野昌志^{*1}, 間瀬広樹², 島田 泉², 伊藤由紀³, 中村卓巨⁴,
青田真理子¹, 中村 桂¹, 近藤祥子⁵, 堀端志保⁵, 中野良美⁵,
五家邦子⁵, 鈴木末廣², 井端英憲⁶

名古屋セントラル病院薬剤科¹, 三重中央医療センター薬剤科²

名古屋第二赤十字病院薬剤部³, 金沢医療センター薬剤科⁴

三重中央医療センター看護部⁵, 三重中央医療センター呼吸器科⁶

Cooling Sodium Alginate Has Stronger Analgesic Effect with Respect to Adverse Reaction-induced Pain in Radiotherapy

Masashi Banno^{*1}, Hiroki Mase², Izumi Shimada², Yuki Ito³, Takumi Nakamura⁴, Mariko Aota¹,
Katsura Nakamura¹, Shouko Kondo⁵, Shiho Horibata⁵, Yoshimi Nakano⁵,
Kuniko Goka⁵, Suehiro Suzuki² and Hidenori Ibata⁶

Department of Pharmacy, Nagoya Central Hospital¹, Department of Pharmacy², Nursing⁵,

Respiratory Medicine⁶, Mie Chuo Medical Center,

Department of Pharmacy Nagoya Daini Red Cross Hospital³

Department of Pharmacy Kanazawa Medical Center⁴

[Received May 23, 2007
Accepted August 6, 2007]

In the treatment of cancer, radiotherapy is equally important to chemotherapy, and the pain arising from the adverse reactions of esophagitis and stomatitis is treated with sodium alginate (AL-Na).

We decided to try cooling AL-Na because it was felt that doing this would enhance the analgesic effect. When cooled, the time of adhesion to the affected part was longer than that for AL-Na at room temperature and the pain relieving effect was greatly enhanced.

Key words sodium alginate, radiotherapy, radiation esophagitis, radiation stomatitis

緒 言

がん治療において放射線療法は化学療法とともに重要な治療方法の一つである。近年、放射線治療機器の進化によって照射野を限局することができるようになっているが、化学療法と同様、副作用を避けることは困難である¹⁾。放射線療法による副作用は細胞分裂が旺盛かつ未分化である粘膜組織細胞で生じやすく、さらに微小血管障害によって炎症や浮腫をきたすことが知られている²⁾。そのため、口腔内や咽頭および食道、直腸などで

炎症を起こしやすい。これらの炎症に対してアルギン酸ナトリウム(以下、AL-Naと略す)の有用性が報告されている³⁻⁶⁾。口内炎や咽頭痛においては口腔内投与³⁾や冷凍してアイスボールとして用いる方法⁴⁾などの有用性が報告されている。また、放射線食道炎や大腸炎等に対する創傷治療効果の有用性も報告されている^{5, 6)}。

肺がんへの放射線療法において早期から発現しやすい咽頭痛・食道炎は痛みだけでなく食事摂取を妨げる原因となり、栄養障害を生じる原因となる可能性があるため三重中央医療センター(以下、当院と略す)では放射線療法患者には早期からAL-Naを投与している。

* 愛知県名古屋市中村区太閤 3 7 7; 3 7 7, Taiko, Nakamura-ku, Nagoya-shi, Aichi, 453 0851 Japan

投与される AL-Na の添付文書⁷⁾には「開封後は冷所に保管」と記載されており、一般に医療機関では開封して調剤されたものは冷蔵庫で保管されることが多い。

AL-Na 調剤時に冷蔵庫に保管していたものは粘度が高く、容器から AL-Na が出にくいことを経験する。これは AL-Na の粘度が冷蔵庫内(5℃)では 900 mPa・s で室温(20℃)では 550 mPa・s と粘度が約 1.5 倍になるためである。そのため、冷蔵庫で保管した AL-Na は食道への付着・滞留時間の延長とともに AL-Na アイスボールのような冷却効果で高い鎮痛効果を得られる可能性が考えられる。しかし、これまでに AL-Na の温度による疼痛緩和効果についての報告はない。

そこで今回、肺がん患者の胸部放射線療法により惹起される可能性のある放射線食道炎・疼痛に対して AL-Na の服用温度によって効果に差があるかを検討した。

方 法

1. 対象

三重中央医療センター呼吸器科入院患者のうち、新たに放射線療法が開始になり照射野に縦隔(食道走行部位)を含み、治療経過中に食道炎合併の可能性が考えられる肺がん患者を対象とした。対象患者には本試験の趣旨を説明し、試験参加に同意を得られた患者のみを対象とした。なお、すべての試験は三重中央医療センターの倫理審査委員会の許可のもと実施した。

除外基準としては、先行する化学療法の副作用で評価困難な症例、正確な症状記録の判断や記載が困難な症例、その他、医師が不適切と判断した患者は除外した。

冷却 AL-Na 服用群(以下、冷却群と略す)と室温 AL-Na 服用群(以下、常温群と略す)の振り分けは放射線療法開始順に行った。冷却群は当院の患者個人用冷蔵庫の設定温度である 5℃の状態に 12 時間以上保存し、服用直前に冷蔵庫から取り出し計量・服用することとした。

2. 冷却した AL-Na の食道への付着・滞留時間の検討

三重中央医療センターでの放射線療法患者への AL-Na の投与方法は 1 日 5 回、1 回 20 mL である。そこで、AL-Na 20 mL に硫酸バリウム(パルトゲン DX[®]((株)伏見製薬))4 g を混合し、冷蔵庫で保管した 5℃の製剤と室温に保存した 24℃に分け、健常成人男性 3 名がそれぞれ服用し食道での AL-Na 動態を撮影した。撮影はビデオ撮影で記録し、硫酸バリウムが食道に現れてから完全に消失するまでの時間を測定した。硫酸バリウムの量は混和することによる AL-Na の粘度への影響を最小限にするために、AL-Na 20 mL に混和して撮影できる最少量とする必要があった。そのため、予備実験として AL-Na 20 mL に硫酸バリウムを 0.5 g 単位で混和したサンプル

を作成したところ、撮影可能な最少量が 4 g であったため試験での使用量に設定した。

3. 温度による AL-Na の疼痛緩和・食事量への影響に対する検討

放射線照射開始前日までに放射線療法に伴う AL-Na 服用について病棟薬剤師が服薬指導を行った。服薬指導では照射開始前日から 1 日 5 回(朝・昼・夕食後、照射前、眠前)1 回 20 mL ずつ AL-Na を服用することと、服用温度(冷却もしくは室温)を遵守することを説明した。咽頭痛・食道炎の評価は、疼痛スコアとして Visual Analog Scale(VAS)を用いた。VAS は放射線照射前日から放射線照射の全日程が終了するまでの毎朝 1 回朝食前に、患者に記録をしてもらった。VAS の評価は両端を 3 等分に分割し、最大を 3 点・最小(痛みなし)を 0 点として、4 段階で評価し、全記録終了後の平均値を算出した。また、毎日の食事量は看護師が毎食後に目視で確認し、1 日の総食事摂取量を 0~3 割・4~7 割・8~10 割の 3 段階で記録した。日々の記録から治療期間中の平均摂取量を算出した。

なお、AL-Na の添付文書上の服用方法は空腹時であるが、本服用方法は放射線療法時の副作用軽減を目的としており、食事による咽頭・食道表面の AL-Na 払拭を避けるために食後服用としている。

4. 統計処理

冷却群・常温群での VAS スコア、食事摂取量について Mann-Whitney の U 検定を行った。

結 果

1. 対象

対象は冷却群、常温群各 10 名ずつの計 20 名(男性 15 名、女性 5 名)で、試験開始後の VAS 未記載や AL-Na 服用方法変更などによる脱落症例はなかった(表 1)。

2. 冷却した AL-Na の食道への付着・滞留時間の検討

健常男性 3 名の撮影結果では、食道からの AL-Na・硫酸バリウム混和物の消失までにかかる時間は、常温では平均 2.2 分、冷却した場合はいずれも常温の場合より

表 1. 対象患者背景

	常温群	冷却群
年齢(歳)	61(43~78)	67(54~79)
性別(男/女)	8/2	7/3
総照射量(Gy)	49(30~64)	45(30~60)
照射回数(日)	26(20~34)	22(10~30)
がん種・病期	非小細胞肺がん:10名 ステージ:10名	非小細胞肺がん:10名 ステージ:10名

1分以上延長した(表2)．冷却した場合の消失までにかかる時間は、被爆を考慮し、常温よりも1分以上延長することが確認できた時点で撮影を中止したため詳細な時間は測定できなかった．

3. 温度による AL-Na の疼痛緩和・食事量への影響に対する検討

VAS による自覚的疼痛ポイントは冷却群では0点(無痛)が6名であったのに対し常温群には0点は認めなかった．常温群ではスコア1点が最も多く6名であった．疼痛ポイント1～3点においては冷却群の人数が常温群の人数を上回ることにはなかった(図1)．

また、食事摂取量は8～10割摂取できた人数は冷却群が6名、常温群が7名であった．平均食事摂取量では常温群7.7ポイント、冷却群7.2ポイントと常温群のほうが高い値であった(図2)．また、食事の内容については対象患者の中に特別食を摂取している患者は含まれておらず、全員が同じ一般食であった．

考 察

AL-Na は褐藻類コンブ属より抽出された高分子物質で5%水溶液は高い粘稠性を持っている．そのため、服

表2．AL-Na・硫酸バリウム混和物の食道からの消失時間

	常温服用時(分)	冷却服用時(分)
被験者A	2. 3	3.3分以上
被験者B	2. 1	3.1分以上
被験者C	2. 2	3.2分以上

図1．VASによる疼痛評価

用後に食道粘膜へ優れた付着性を示すことが報告され⁸⁾、放射線食道炎においては他剤では得がたい特徴を持っている．

また、放射線療法による副作用は、照射線量が10～20 Gyで嚥下痛が発現するなど照射開始早期からQ.O.L.に影響を及ぼすことが知られている⁹⁾．対処法として、AL-Na単独での効果検討の他^{10,11)}、ポラプレジンク混合などAL-Naをベースとした検討も報告されている^{*1,12)}．

今回のわれわれの検討は、冷却したAL-Naによる炎症部の冷却効果と粘度増加による患部への付着時間延長の有無を検討したものである．そのため、冷却したAL-Na服用が有効であれば服用方法を少し変えるだけで特に新たな薬剤の追加がなくとも放射線療法による副作用を軽減できる可能性が考えられた．

AL-Naの服用後の動態は玉村らによって報告されているが⁸⁾、粘度が530 mPa・sと室温での検討であり、温度差での検討は行われていなかった．

そこで、硫酸バリウムを用いて冷却したもの(5)と室温(24)のAL-Naの動態を調査したところ、食道からのAL-Na・硫酸バリウム混和物が消失するまでにかかる時間は冷却AL-Naの方が長くなっており、冷却することで食道粘膜残存時間が延長する可能性が示唆された．そのため、冷却AL-Naは服用直後に常温AL-Naと同程度の温度になるわけではなく、低温である時間がある程度持続する可能性が考えられる．そのため、放射線療法による咽頭痛・食道炎が冷却効果によって緩和される可能性があれば冷却したAL-Naの服用が有効である可能性が示唆された．

われわれはこれまでに自己管理で冷却したAL-Naを服用している患者は疼痛の訴えが少ないように感じるこ

*1 高本雄紀美, 角野恵美子, 山城道枝, 高畠礼子, 新井ひとみ, 杉本定子, 放射線粘膜炎に対する粘膜保護剤の効果, 第24回成人看護学会集録, 137-139 (1993).

図2. 治療中の平均食事摂取量の評価

とがあった。しかし、三重中央医療センターではナースステーションの冷蔵庫内で管理された AL-Na は、服用時間の 30 分～1 時間前に他の薬と一緒に準備をするため患者が服用する時には常温に戻っていた。また、自己管理の患者でも保管状況は必ずしも一定ではなく、冷却による効果があるかを評価することはできなかった。

そこで今回、冷却した AL-Na の服用が疼痛緩和に有効か冷却群と常温群で比較検討したところ、冷却群の VAS スコアに有意な差を認め、放射線療法による咽頭痛・食道炎に冷却した AL-Na 服用が有効である可能性が示唆された。

また、疼痛と食事摂取量との関係の評価では、常温群の 1 例、冷却群の 2 例以外では、正の相関関係を認め(図 3)、疼痛への対応の重要性が再認識された。正の相関関係を認めなかった常温群の 1 例、冷却群の 1 例は食事摂取量の平均が 7 割であったが、治療開始前の入院時から食事摂取量が 7 割程度であり、治療による食事摂取量への影響が少なかった可能性が考えられた。また、冷却群の VAS スコアが 0 で食事摂取量が 0～3 割であった例は治療途中で精神的に不安定になったことも食事摂取量低下の一因として考えられるが詳しい原因を明らかにすることはできなかった。

今回、食事摂取量との有意な関連性は証明できなかった。

図3. 疼痛スコアと食事摂取量の関係

たが、先行または並行して施行したがん化学療法等の影響による可能性も一因として考えられた。しかし、冷却した AL-Na は肺がん患者の胸部放射線療法時の嚥下時痛の改善効果を認め、Q.O.L.の向上に繋がったと考える。冷却した AL-Na 服用は今後の更なる検討で有効な服用方法になる可能性があることが示唆されたが、一部の患者では冷却により粘稠性の増加した AL-Na に飲みにくさを感じることがあり、今後は個人に応じた服用方法の評価が必要である。また、冷却により患者個人での管理の複雑さが増すため、簡便な管理方法の確立とともに冷却の程度についても、さらに検討していく必要がある。今後は、AL-Na の服用量・タイミング・回数などについても検討を予定している。

今後、がん化学療法やがん患者への放射線療法が増加することが考えられる。そのなかで薬剤師が主導して副作用の評価を行い、その対処法を検討することも重要になると考える。今回の検討では、薬剤師と看護師が密な連携をとり患者ケアに繋がる副作用の評価を行ったことで質の高い医療を提供する一助となったと考える。

引用文献

- 1) 中宣敬, 河原正明, 放射線療法の副作用と対策, 日本臨床, 60, 411-413 (2002).
- 2) 日野原重明, “がん看護マニュアル - ナーシングマニュアル 1”, 学研, 東京, 1988. pp.251-253.
- 3) 長谷川武夫, 高橋徹, 稲田由紀, 山田千秋, 田中敬正, アルロイド G を用いた放射線照射後の口内炎防護について, 日本放射線学会雑誌, 49, 1047-1051 (1989).
- 4) 菅原元子, 松崎理佳, 大木貴絵, 山下枝里子, 安藤千佳子, 佐藤順子, 頭頸部放射線治療の看護 - 放射線口内炎に対するアルロイド G アイスボールの効果 -, 北海道看護研究学会誌, 14, 36-38 (2002).
- 5) 岡田昌之, 岩崎政明, 高橋淳, 食道炎及び出血性潰瘍

- 瘍に対するアルロイド G の臨床効果, 診療と新薬, **17**, 817-830 (1980).
- 6) 安達秀樹, 小野公二, 阿部光幸, 放射線食道炎及び直腸炎に対するアルギン酸ナトリウムの臨床効果, 日本癌治療学会誌, **20**, 618-624 (1985).
- 7) アルロイド G 添付文書, 株式会社カイゲン, 平成 17 年 4 月.
- 8) 玉村裕保, 松田昌夫, 興村哲郎, 山本達, 森永健市, アルギン酸ナトリウムの消化管における薬物動態に関する臨床的研究, 新薬と臨床, **41**, 2505-2511 (1992).
- 9) 木村修治, “放射線腫瘍学”, 金芳堂, 1990, p.33.
- 10) 押谷高志, 岡田佳世子, 久島健之, 末松徹, 大林加代子, 平田勇三, 高田佳木, 石田輝子, 吉田岑雄, 檜林勇, 木村修治, 放射線療法に随伴する口腔粘膜上皮炎に対するアルギン酸ナトリウムの臨床評価, *J. Jpn. Soc. Cancer Ther.*, **25**, 1129-1137 (1990).
- 11) 杉本尚江, 口内痛・嚥下痛, 看護技術, **48**, 1459-1462 (2002).
- 12) 重松誠, 菅純子, 西田嘉英, 澤井英子, 小川雅史, 中川文夫, アルギン酸ナトリウム液中のポラプレジンの安定性についての検討, 医療薬学, **29**, 56-61 (2003).