

化学放射線療法後の頭頸部癌症例における ピロカルピン塩酸塩の服用・効果に関する患者調査

昭和大学藤が丘病院耳鼻咽喉科

嶋根俊和 中村泰介 下鑪裕子
池谷洋一 高橋郷 森智昭
小林 斉 三邊武幸

I. はじめに

頭頸部癌に対し、化学放射線療法が広く行われるようになり、機能・器官・形態の温存の面から、手術的治療よりも患者のQOLを保つことができると考えられているが、治療後の合併症で日常生活に支障をきたしている場合もある。著者らはこれまでにその治療中の問題点、その後の合併症、不満な点、改善点、満足度についてアンケート調査を行い、多くの症例で口渇が治療後患者のQOLを低下させていることを報告¹⁾している。

今回、(化学)放射線治療に伴う口腔乾燥症状の改善に適応のあるピロカルピン塩酸塩を内服した患者に対しアンケート調査を行ったので報告する。

II. 対象と方法

対象期間は、2005年4月から2010年3月までの5年間に当科で(化学)放射線療法を受け、現在も再発のない頭頸部癌症例で、ピロカルピン塩酸塩による口渇の治療を受け、本調査に同意の得られた27例とした。また頭頸部癌に対する治療内容は、S-1, Nedaplatin/放射線同時併用療法(以下SN療法)²⁾³⁾、Docetaxel併用放射線療法、S-1併用放射線療法、放射線単独療法とした。

検討項目は、患者に対するアンケート(表1)により、「1日または1回の投与量」、「ピロカルピン

塩酸塩の内服以外に行っている補助療法」、「内服時の1日服用回数」、「現在の内服の有無・回数」、「内服開始時の季節」、「満足度」、「内服中止の場合の理由」、「ピロカルピン塩酸塩に対する今後の希望」について調査した。また、症例の背景因子項目は、年齢、性別、原発部位、治療内容および放射線量、治療後の経過期間とした。

なお、本調査は患者を特定できないように秘匿化し、本調査の目的以外に使用しないこととした。したがって、被調査者の福利を侵害する恐れのあるものではないことから、倫理承認の対象外であった。

III. 結 果

1. 背景因子

(1) 年齢・性別

年齢は53～77歳までで、平均66.7歳であった。

性別は、男性24例(88.9%)、女性3例(11.1%)であった。

(2) 放射線治療後からピロカルピン塩酸塩の服用開始までの期間

ピロカルピン塩酸塩内服開始までの期間は、3～49カ月で平均16.0カ月であった。また12カ月未満が10例(37.0%)、12～24カ月未満が11例(40.8%)、24カ月以上が6例(22.2%)であった。

(3) 原発部位

上咽頭癌1例(3.7%)、中咽頭癌10例(37.0%)

表1 ピロカルピン塩酸塩内服に関するアンケート

(1) 1日または1回に内服する薬の量はいかがですか。 多い・ちょうど良い・少ない
(2) 口の渇きに対してピロカルピン塩酸塩の内服以外に行っている補助療法がありますか。(複数回答あり) 何もしていない・頻回な水分補給・ガムを噛む・飴を舐める・保湿剤の使用・人工唾液スプレーの使用・ うがい薬の使用・他の内服薬
(3) ピロカルピン塩酸塩内服時の1日の内服の回数を教えてください。 3回・2回・1回・頓服・処方されていたが現在は中止している
(4) ピロカルピン塩酸塩の内服を開始した時の季節はいつですか。 春・夏・秋・冬
(5) ピロカルピン塩酸塩を内服しているときの満足度はいかがですか。 とても満足・満足・更なる改善を希望・何とも言えない・不満・とても不満
(6) ピロカルピン塩酸塩の内服を中止した理由は何ですか。(複数回答あり) 内服しなくても唾液がでるようになった・他の補助療法でコントロールできた・唾液がすぎた・ 効果不十分・多汗・鼻汁・頻尿・頭痛・ほてり・下痢・吐き気・その他
(7) ピロカルピン塩酸塩に対する今後の希望 唾液がもっと出るようになれば・唾液が出る持続時間が長くなれば・副作用がなくなれば・その他

%), 下咽頭癌 8 例 (29.6%), 口腔癌 5 例 (18.5%), 原発不明頸部リンパ節癌 3 例 (11.1%) であった。

(4) 治療内容および放射線照射量

治療内容は SN 療法が 21 例 (77.8%), Docetaxel 併用放射線療法が 1 例 (3.7%), S-1 併用放射線療法が 1 例 (3.7%), 放射線単独療法が 4 例 (14.8%) であった。

両側の唾液腺への放射線照射量は 64 ~ 70 Gy であった。

2. アンケート結果 (表 2)

(1) 1日または1回に内服する薬の量に対する印象「多い」が 2 例 (7.4%), 「ちょうど良い」が 22 例 (81.5%), 「少ない」が 3 例 (11.1%) であった。

(2) ピロカルピン塩酸塩の内服以外の補助療法 (複数回答あり)

「何もしていない」が 2 例 (7.4%), 「頻回な水分補給」が 13 例 (48.1%), 「ガムを噛む」6 例 (22.2%), 「飴を舐める」8 例 (29.6%), 「保湿剤の使用」4 例 (14.8%), 「人工唾液スプレーの使用」6 例 (22.2%), 「うがい薬の使用」23 例 (85.2%), 「他の内服薬」2 例 (7.4%) であった。

(3) 現在1日の服用回数, 内服の有無

「3回」が 9 例 (33.3%), 「2回」が 7 例 (25.9%), 「処方されていたが現在は中止している」が 11 例 (40.7%) であった。

(4) 内服開始時の季節

春が 13 例 (48.1%), 夏が 8 例 (29.6%), 秋が 1 例 (3.7%), 冬が 5 例 (18.5%) であった。

(5) 満足度

満足度を「とても満足」, 「満足」, 「更なる改善を希望」, 「何とも言えない」, 「不満」, 「とても不満」の 6 段階に分けた。満足度のアンケート全体の結果は, 「満足」が 1 例 (3.7%), 「更なる改善を希望」が 4 例 (14.8%), 「何とも言えない」が 10 例 (37.0%), 「不満」が 8 例 (29.6%), 「とても不満」が 4 例 (14.8%) であった。

(6) 中止理由 (複数回答あり)

内服を中止した 11 例の中止の理由として, 「内服しなくても唾液がでるようになった」が 2 例 (18.2%), 「他の補助療法でコントロールできた」が 2 例 (18.2%), 「効果不十分」が 6 例 (54.5%), 「多汗」が 8 例 (72.7%) であった。

(7) 薬剤に対する今後の希望

「唾液がもっと出るようになれば」が 4 例 (36.4%), 「唾液が出る持続時間が長くなれば」が 1 例 (9.0%), 「副作用がなくなれば」が 6 例 (54.5%) であった。

3. ピロカルピン塩酸塩内服継続群と中止群における差異の検討

ピロカルピン塩酸塩の内服を継続している症例は 16 例 (59.3%), 内服を中止した症例は 11 例 (40.7%) であり, 内服継続例が症例全体の約 6 割を占め

表2 アンケート結果

検討項目	結 果	
(1) 1日または1回に内服する薬の量はいかがですか。 (n=27)	多 い ちょうど良い 少 ない	2 (7.4%) 22 (81.5%) 3 (11.1%)
(2) 口の渇きに対してピロカルピン塩酸塩内服以外に行っている補助療法がありますか。 (複数回答あり) (n=27)	何もしていない 頻回な水分補給 ガムを噛む 飴を舐める 保湿剤の使用 人工唾液スプレーの使用 うがい薬の使用 他の内服薬	2 (7.4%) 13 (48.1%) 6 (22.2%) 8 (29.6%) 4 (14.8%) 6 (22.2%) 23 (85.2%) 2 (7.4%)
(3) 内服時の1日の内服の回数を教えてください。 (n=27)	3 回 2 回 服用中止	9 (33.3%) 7 (25.9%) 11 (40.7%)
(4) 内服を開始した時の季節はいつですか。 (n=27)	春 (3月~5月) 夏 (6月~8月) 秋 (9月~11月) 冬 (12月~2月)	13 (48.1%) 8 (29.6%) 1 (3.7%) 5 (18.5%)
(5) 内服しているときの満足度はいかがですか。 (n=27)	満 足 更なる改善を希望 何とも言えない 不 満 とても不満	1 (3.7%) 4 (14.8%) 10 (37.0%) 8 (29.6%) 4 (14.8%)
(6) 中止理由は何ですか。 (複数回答あり) (n=11)	多 汗 効果不十分 内服しなくても唾液がでるようになった 他の補助療法でコントロールできた	8 (72.7%) 6 (54.5%) 2 (18.2%) 2 (18.2%)
(7) ピロカルピン塩酸塩に対する今後の希望 (n=11)	唾液がもっと出るようになれば 唾液が出る持続時間が長くなれば 副作用がなくなれば	4 (36.4%) 1 (9.1%) 6 (54.5%)

ていたことから、ピロカルピン塩酸塩の内服により唾液分泌が促され、口腔乾燥の改善に好ましい影響を与えたと推察される。また、ピロカルピン塩酸塩の内服継続群と中止群について背景因子別に比較を行った。

(1) 1日の内服の回数

内服継続群では3回が9例 (56.3%)、2回が7例 (43.8%)であった。一方、内服中止群の中止時ピロカルピン塩酸塩1日内服回数は3回が5例 (45.5%)、2回が5例 (45.5%)、1回が1例 (9.1%)であり、差は認められなかった。

(2) 内服開始時の季節

内服継続群では春が8例 (50.0%)、夏が5例 (31.3%)、冬が3例 (18.8%)であった。一方、内

服中止群では春が5例 (45.5%)、夏が3例 (27.3%)、秋が1例 (9.1%)、冬が2例 (18.2%)であり、継続群と大きな差は認められなかった。

(3) 補助療法 (複数回答あり)

内服継続群では、「何もしていない」が1例 (6.3%)、「頻回な水分補給」が11例 (68.8%)、「ガムを噛む」が3例 (18.8%)、「飴を舐める」が5例 (31.3%)、「保湿剤の使用」が3例 (18.8%)、「人工唾液スプレーの使用」が5例 (31.3%)、「うがい薬の使用」が14例 (87.5%)、「他の内服薬」が2例 (12.5%)であった。一方、内服中止群では、「何もしていない」が1例 (9.1%)、「頻回な水分補給」が2例 (18.2%)、「ガムを噛む」3例 (27.3%)、「飴を舐める」3例 (27.3%)、「保湿剤の使

用」1例(9.1%)、「人工唾液スプレーの使用」1例(9.1%)、「うがい薬の使用」9例(81.8%)であった。

以上のように、内服継続群(16例)で延べ43の併用療法を行っており(2.7/例)、内服中止群(11例)での併用療法(1.7/例)に比べ多く取り入れていることが伺えた。

(4) 満足度

内服継続群では「更なる改善を希望」が4例(25.0%)、「何とも言えない」が5例(31.3%)、「不満」が3例(18.8%)、「とても不満」が4例(25.0%)であった。一方、内服中止群では「満足」が1例(9.1%)、「何とも言えない」が5例(45.5%)、「不満」が5例(45.5%)であった。

IV. 考 察

化学放射線療法が広く行われるようになり、頭頸部癌治療における機能・器官・形態の温存の面で改善の向上が図られているが、放射線治療後の唾液腺機能障害のため口渇が生じ、患者のQOLが低下することが多々みられる。放射線治療後の口渇に対してはこれまでもさまざまな治療、対処がなされていたが、確実に改善される治療は存在しないのが現状である。これまでに、外用薬の人工唾液スプレー、うがい薬、その他医薬品以外ではガムを噛む、飴をなめる、こまめに水分を取る、オーラルバランス[®]などの保湿剤の使用などが行われてきたが、効果が持続しない、味が苦いなどで、十分な治療がなされてこなかった。慣習的に内服薬として唾液腺ホルモン、セビメリン塩酸塩、ニザチジンなどが処方されていたが、これらの治療法は放射線治療後の唾液腺障害に対しては保険適応を有していないことから、2005年にピロカルピン塩酸塩が発売されたことは歓迎すべきことであると考えている。

ピロカルピン塩酸塩は現在、頭頸部の放射線治療に伴う口腔乾燥症状の改善、シェーグレン症候群患者の口腔乾燥症状の改善に関して効能・効果が認められ、保険適応を取得している。作用機序は、唾液腺腺房細胞におけるムスカリンM3受容体を刺激し、副交感神経刺激作用により唾液分泌を促す。承認時の副作用として、多汗や鼻炎、下痢などが報告されているが、今回の検討では多汗以外の症状が問題となった症例は認められなかった。

今回の検討では、約6割の患者がピロカルピン塩酸塩の投与継続が可能であったが、効果を実感できなかった症例や、多汗などの副作用により内服を継続できなかった症例が約4割に認められた。文献では、24週間継続投与できた患者が15.8～45.6%とする報告⁴⁾や、1日3回経口投与した場合の有害事象発生率は64%で、12週間継続投与できたのは47%とする報告があり⁵⁾、今回のアンケートでも同程度の継続率であった。ピロカルピン塩酸塩の用法・用量は成人に1回5mgを1日3回食後経口投与であるが、今回の検討でピロカルピン塩酸塩服用の回数に関しては1日2回から投与することを基本とし、再診時の状態によりその後の投与回数を決定していった。その結果、多汗が若干認められても、「ちょうど良い」とする回答が81.5%を占めており、治療効果と副作用のバランスを考慮した投与方法が求められると考える。

また今回の検討において、補助療法に関して内服継続群では、「頻回な水分補給」、「人工唾液スプレーの使用」、「うがい薬の使用」が多く認められ、口腔乾燥症状を軽減するために内服薬とともに補助療法を行い口腔乾燥感の軽減を図っていた。今回の対象となった症例は、両側の唾液腺への放射線照射量が64～70Gyであり、唾液腺の障害が大きく、口腔乾燥感の重症度が大きいことが推察された。ピロカルピン塩酸塩の口腔乾燥感改善効果は4週から徐々に上昇していくとする報告もあることから、12週間は投与を継続し、治療効果を判定する必要があると考える⁶⁾。また、放射線治療開始時に本剤を内服開始した方が、放射線終了後に本剤を開始するよりも効果が良いとする報告⁷⁾もあるため、ピロカルピン塩酸塩の治療継続率向上のために、本剤の投与開始時期についても、今後詳細な検討が必要である。

「内服継続群」と「内服中止群」の間で満足感や投与開始時の季節について大きな差が認められなかった。ピロカルピン塩酸塩の内服による効果かどうかを判定するためには唾液分泌量との相関を検討する必要があるが、「保湿剤は高価で継続的に使用することが難しい」との意見があったことや、季節によらず一定の効果が得られたことから、保険診療の下で内服薬を用いる意義は高いと考える。

有害事象に関しては「多汗」以外に認められず、

かつ重篤なものではなかったため、安全性は保たれていると考えられた。しかし、ピロカルピン塩酸塩中止例11例のうち8例に多汗が認められていることから、その対処が求められる。アンケートでの、今後に期待される薬剤への要望でも、「唾液がもっと出るようになれば」、「副作用がなくなれば」をほぼ全員が挙げていたことから、唾液が分泌されても多汗が強く感じられ、十分な満足度が得られずに効果不十分と判断されたことも示唆された。ピロカルピン塩酸塩による多汗は薬理上の作用であるが、患者にはあらかじめ多汗に対する服薬指導を適切に行うこと、また前述したように患者個々に応じた投与方法を工夫することが求められる。

放射線治療において近年、強度変調放射線治療(intensity modulated radiotherapy, 以下IMRT)が臨床的に使用されはじめている。IMRTを用いて唾液腺への照射量を減少させることで唾液腺機能が1年程度で回復するとの報告もあり⁸⁾、口腔乾燥症の程度を減少させることに有用であろう。しかし、放射線治療計画の設定や、時間などの負担が大幅に増加することが予想され、同時に医療スタッフも不足しているため、IMRTの一般的な普及には多くの問題が残るとの指摘もある⁸⁾。

現時点では、これまでの加療により口渇のある症例や、今後の加療で口渇が生じる可能性のある症例も多数存在するため、IMRTの普及もさることながら、口腔内の保湿剤、唾液腺に選択的に作用する安価な薬剤の開発が、頭頸部癌に対する(化学)放射線治療後患者のQOLの向上に役立つと考えられる。

V. ま と め

(化学)放射線治療の口腔乾燥症の改善に適応のあるピロカルピン塩酸塩錠を内服した患者について、有効性、安全性を検討し、その効果や副作用などについてアンケート調査を行った。

ピロカルピン塩酸塩の投与を継続できた症例は59.3%であり、治療に際し「多汗」以外に有害事象は認められなかった。患者アンケートの結果では、約4割の患者は治療に満足しておらず、服薬を止め

てしまう症例の中には、多汗を理由にする症例が認められ、中には唾液が分泌されても多汗が強く感じられたために、十分な満足感が得られずに効果不十分と判断された症例が多かった。

今後はIMRTの普及により口腔乾燥症状を訴える患者数は少なくなることが予想されるが、これまでに放射線治療を受け、口腔乾燥症を呈している症例や、照射部位が唾液腺を含むことにより口腔乾燥症を呈する症例も考えられるため、ピロカルピン塩酸塩の投与量を調節し、効果と多汗のバランスを考慮するとともに、必要に応じて口腔内保湿剤やスプレーなどを用い対処する必要がある。また、放射線治療に伴う口腔乾燥症患者のQOLの向上のため、口腔内の保湿剤、唾液腺に選択的に作用する安価な薬剤の開発が望まれる。

文 献

- 1) 嶋根俊和, 江川峻哉, 森 智昭, 他: 化学放射線同時併用療法後の患者調査. 頭頸部癌 **36**: 105-110, 2010.
- 2) 竹村榮毅, 飯田正樹, 小林 斉, 他: Stage III & IV喉頭癌に対する concurrent chemoradiotherapy の移り変わりとその治療効果. 頭頸部癌 **31**: 63-70, 2005.
- 3) 嶋根俊和, 森 智昭, 小野智裕, 他: 当科における舌癌の治療. 頭頸部癌 **35**: 5-8, 2009.
- 4) 山田朋弘, 笹部衣里, 吉村友秀, 他: ピロカルピン塩酸塩の口腔乾燥症に対する臨床的効果の検討. 診療と新薬 **49**: 236-242, 2012.
- 5) Nakamura N, Sasano N, Yamashita H, et al: Oral pilocarpine (5 mg t.i.d) used for xerostomia causes adverse effects in Japanese. *Auris Nasus Larynx* **36**: 310-313, 2009.
- 6) Akiyoshi K, Nishino M, Origasa H: Oral Pilocarpine for Radiation-induced Xerostomia—A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Trial—. *薬理と治療* **35** (s2): S131-S140, 2007.
- 7) Nyárády Z, Nemeth A, Ban A, et al: A randomized study to assess the effectiveness of orally administered pilocarpine during and after radiotherapy of head and neck cancer. *Anticancer Res* **26** (2B): 1557-1562, 2006.
- 8) 古平 毅, 古谷和久, 立花弘之, 他: TomoTherapyを用いた強度変調放射線治療の治療成績と展望. 頭頸部癌 **35**: 240-244, 2009.