

[短 報]

頭頸部外科領域における癌性悪臭に対する メトロニダゾール軟膏の評価

松岡 綾^{*1} 五十崎俊介^{*1} 末丸 克矢^{*1}
脇坂 浩之^{*2} 荒木 博陽^{*1}

^{*1} 愛媛大学医学部附属病院薬剤部

^{*2} 愛媛大学医学部耳鼻咽喉科頭頸部外科

(2008年8月20日受理)

【要旨】 終末期の悪性腫瘍では癌性潰瘍が形成され悪臭を発生することが多く、患者やその家族にも精神的な苦痛となる。トリコモナス属の抗生物質であるメトロニダゾールは、進行性乳癌の悪臭に対し消臭効果を示す。しかし、頭頸部癌の癌性悪臭に対する報告は少ない。今回、頭頸部癌患者4名の癌性悪臭に対するメトロニダゾール軟膏(MTZ軟膏)の消臭効果を検討した。0.75% MTZ軟膏は1日1回潰瘍化した腫瘍患部に塗布した。悪臭度は医師、看護師、薬剤師で評価した。MTZ軟膏の塗布7日目までに、全患者において消臭効果が得られた。以上の結果より、頭頸部癌の悪臭に対するMTZ軟膏の有効性が示唆された。

キーワード：癌性悪臭、メトロニダゾール、局所投与

緒 言

メトロニダゾールはニトロイミダゾール化合物であり、嫌気性細菌に強い抗菌活性を有するとともにトリコモナス症に有効な薬物である。その作用機序は、細菌内でニトロ基が還元される過程で生成する反応性の高い中間体により、細菌のDNA合成が阻害されることによる。以前より、婦人科系癌に対し、経験的にメトロニダゾールの内服、腔錠による臭気改善が報告されている¹⁻³⁾。また、進行性乳癌における潰瘍部からの悪臭に対し、メトロニダゾールの院内外用製剤が有用であった症例が報告されている¹⁻³⁾。しかしながら、院内製剤のため、その臨床効果のエビデンスが十分に蓄積されているとはいいがたいのが現状である。

頭頸部癌患者では、腫瘍増大により癌性潰瘍が形成され、自壊した腫瘍の壊死過程での代謝産物により悪臭が発生することが多く、その管理が問題となる。また、進行性乳癌や婦人科系癌の場合は、患部を保護した上に衣服で隠すことができ、悪臭を少し抑えることが可能であるが、一般的に頭頸部癌患者では、患部をガーゼ等で保護するだけであり衣服で隠すことは難しい。したがって、頭頸部癌患者に癌性悪臭が発生した場合、患者およびその家族の精神的苦痛は大きく、臭気対策が重要となる。

愛媛大学医学部附属病院（以下、当院）では、頭頸部癌末期患者の癌性悪臭の消臭を図る目的でメトロニダゾールを主成分とする軟膏（以下、MTZ軟膏）を作製し、患者

問合先：末丸克矢 〒791-0295 東温市志津川愛媛大学医学部附属病院薬剤部

E-mail: suemaru@m.ehime-u.ac.jp

の全身状態および創部を観察しながら、消臭効果の評価を行ったので報告する。なお、本研究は2003年12月当院倫理委員会において、「頭頸部外科領域における癌性悪臭に対するMTZ軟膏外用効果」として承認された臨床研究である。

方 法

1. 0.75% MTZ軟膏の作製

MTZ軟膏の処方内容は、文献調査をもとに医師と病棟担当薬剤師が相談して決定した¹⁻³⁾。なお、文献によると0.8% MTZ軟膏を作製していることが多いが、より簡便に作製することを考え、250mg錠3錠を用いて0.75% MTZ軟膏を作製した。当院における0.75% MTZ軟膏の処方内容を表1に示す。調製方法は、まずフラジール®内服錠250mg3錠をガラス乳鉢で粉碎する。軟膏容器にフラジール®内服錠の粉碎品、キシロカイン®ゼリー2%10g、適量のマクロゴール軟膏を加え、全量を100gとする。軟膏調剤機である「なんこう練太郎®(THINKY製NR-250)」で50秒間練合する。練合後は、軟膏容器のまま交付する。なお、MTZ軟膏の基剤は、創部の浸出液を吸収する目的で親水性の水溶性基剤としてマクロゴール軟膏を使用している。また、キシロカインゼリーは、ガーゼ交換時の痛みの予防を目的に添加している。このMTZ軟膏は、患部を

表1 0.75% MTZ軟膏の処方

フラジール®内服錠 250mg	3錠
キシロカイン®ゼリー 2%	10g
マクロゴール軟膏	適量
全量 100g	

1日1回ポビドンヨードで消毒した後、MTZ軟膏を塗りこんだガーゼを貼付した。消毒や処置方法は、MTZ軟膏使用前後で変化はなく各症例とも同じ方法で消毒や処置を行った。なお、MTZ軟膏を塗りこんだガーゼは、使用する直前に滅菌手袋を用いて処置室の清潔な場所で作製した。

2. 消臭効果の評価方法

悪臭の判定と改善度の評価は、石黒らの報告を参考に当院での評価方法を設定した¹⁾。判定時期は、使用開始前、1日目、2日目、3日目とした。評価者は医師1～2名、看護師1～8名、薬剤師2名とし、医師および看護師はガーゼ交換時に患部より上方約30cm離れて臭気の評価を行った。薬剤師は医師および看護師と同時に臭気評価を行ったが、スペース上の問題点からベッドサイドより約1m離れた場所で評価を行った。なお、評価者は職種によって勤務体系が異なるため、一定のスタッフに固定することはできなかったが、少なくとも多職種のスタッフが

判定を行うように設定し、経日的な改善を評価した。悪臭は、その程度を臭いなし(0点)、わずかに臭う(1点)、はっきり臭う(2点)、強く臭う(3点)の4段階に分類して評価した。改善度の総合評価は、7日目の悪臭の判定結果を使用前の点数と比較することで行い、70%以上の減少を著効、50%以上から70%未満を有効、30%以上から50%未満をやや有効、30%未満を無効とした。

結 果

2003年12月から2007年10月までにMTZ軟膏を4名に使用した。各症例における医師、看護師、薬剤師の悪臭度の判定点数を図1に示す。

1. 症例1

患者：30歳代，病名：転移性頸部悪性腫瘍

使用前の悪臭度は医師、看護師、薬剤師ともに3点であったが、使用7日目の悪臭度は医師0.75点、看護師と薬剤師は1点であった。改善度評価は69.7%であり、有効

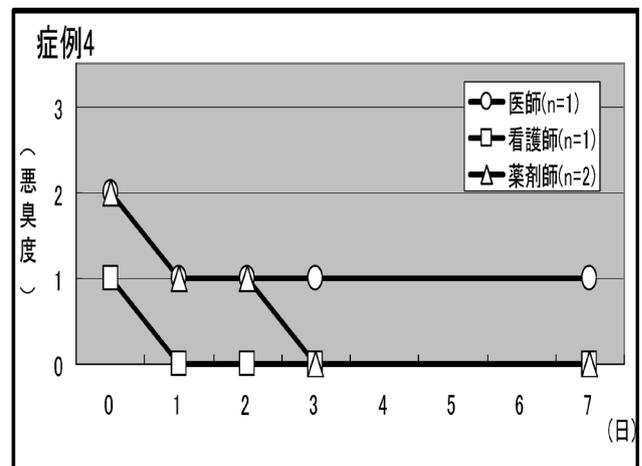
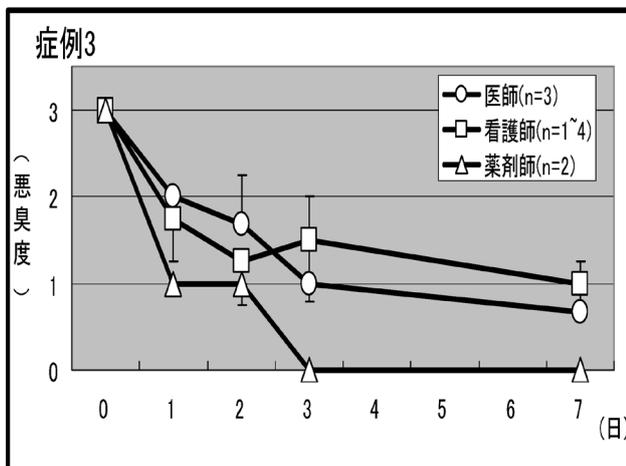
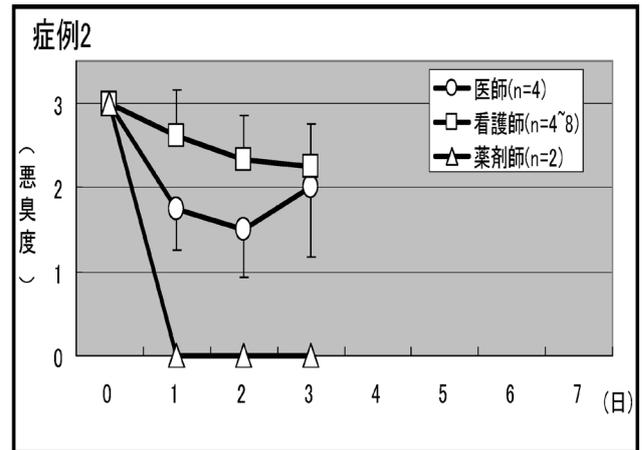
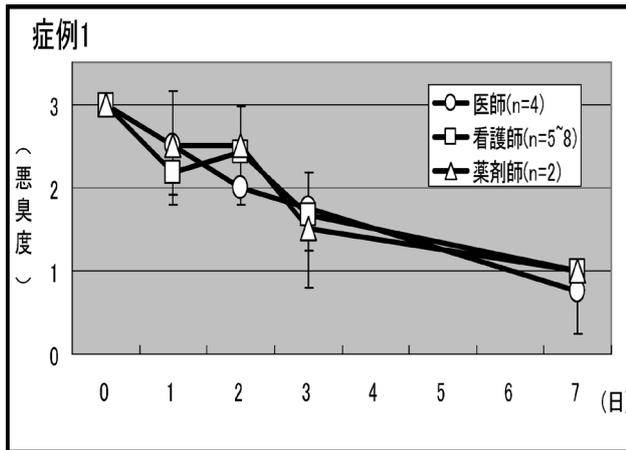


図1 MTZ軟膏の消臭効果の評価。縦軸は、医師、看護師、薬剤師それぞれの悪臭度評価の平均点数を示す。

と判定した。

2. 症例 2

患者：70 歳代，病名：甲状腺癌

使用前の悪臭度は医師，看護師，薬剤師ともに 3 点であったが，使用 3 日目の悪臭度は医師 2 点，看護師 2.25 点，薬剤師 0 点であった。主治医が患者の状態を観察し，使用 3 日目で改善度評価を行った。改善度評価は 43.33% であり，やや有効と判定した。

3. 症例 3

患者：60 歳代，病名：甲状腺癌

使用前の悪臭度は医師，看護師，薬剤師ともに 3 点であったが，使用 7 日目の悪臭度は医師 0.67 点，看護師 1 点，薬剤師 0 点であった。改善度評価は 83.33% であり，著効と判定した。

4. 症例 4

患者：60 歳代，女性，病名：外耳道癌

使用前の悪臭度は医師と薬剤師は 2 点，看護師は 1 点であったが，使用 7 日目の悪臭度は医師 1 点，看護師と薬剤師は 0 点であった。改善度評価は 50.0% であり，やや有効と判定した。本症例では，患者本人から臭いがするので対策をとってほしいとの希望があり，MTZ 軟膏を使用した。「使用してから臭いがなくなった」との評価を患者や家族から得ることができた。

MTZ 軟膏の使用症例は 4 症例と少ないが，総合的な改善度評価は，やや有効 2 名，有効 1 名，および著効 1 名の結果であった。また，すべての症例において，MTZ 軟膏に起因すると思われる副作用は認められなかった。

考 察

進行性乳癌の腫瘍潰瘍部から放たれる悪臭の原因は，腸管および尿道・女性性器などの常在菌である *Bacteroides* 属や *Peptostreptococcus* 属などの嫌気性菌の感染によるものと考えられている⁴⁾。また，口腔外科領域での腫瘍の悪臭にも同様の嫌気性菌が関与しているとの報告がある⁵⁾。したがって，頭頸部外科領域の癌性悪臭にも類似した原因菌と推察できるため，本研究に MTZ 軟膏の導入を決定した。

悪臭に対する評価は，評価者による主観的な評価が大きく，特定の評価者だけでは偏りがみられる可能性が考えられる。しかし，本研究では，医師と看護師および薬剤師の多職種で悪臭度の判定を行うことにより，経目的な変化をより客観的に評価できたと考えられる。事実，末期癌患者の皮膚潰瘍を伴った悪臭に対する MTZ 軟膏の消臭効果を調べた研究では，工学などで使用されている臭気測定機器による客観的な評価と複数の医療従事者が行った点数による評価に相関性が認められ，本評価法の妥当性が報告されている¹⁾。ただし，本研究では，症例 2 において，医師

および看護師と薬剤師の間で悪臭度評価に差が生じた。これは医師と看護師がガーゼ交換時に評価を行うのに対し，薬剤師はベッドサイドで評価を行ったためと思われる。評価法についてはさらなる検討が必要であると考えられた。

今回，頭頸部癌末期患者 4 名の癌性悪臭に対する 0.75% MTZ 軟膏の消臭効果を検討した結果，MTZ 軟膏塗布の翌日より消臭効果が認められた。その効果は，連日使用により強化されたことから，頭頸部癌の悪臭に対する MTZ 軟膏の有効性が少数例ながら確認された。

緩和ケアにおいて，臭気管理は，患者やその家族の QOL にとって重要な問題である。頭頸部癌の場合，患者本人は嗅覚が傷害されている場合が多いが，MTZ 軟膏を使用し防臭に努めたことで患者やその家族の精神面での安楽が図られ，QOL の維持および向上に役立ったと考えられる。今回の臨床研究では，医療従事者のみで消臭効果の評価を行ったが，今後は患者やその家族を含めて評価を行うことも重要であると考ええる。さらに，腫瘍潰瘍から放たれる悪臭の原因には，嫌気性細菌の感染も関与することから，経目的な細菌学的検討も必要である。

最近，日本乳がん学会認定施設を対象とした，癌性悪臭に対する院内外用製剤調製の実態調査の結果が報告された⁶⁾。これによると，多くの施設において MTZ 軟膏などの院内外用製剤を調製し症例報告もされているが，その処方内容の詳細や使用状況は各施設でばらつきがあり，軟膏そのものの基礎データおよび臨床データを蓄積する必要があると考えられる。

婦人科系癌や乳癌領域では，すでに MTZ 軟膏が有用との症例報告があり，使用している施設も多い。今後，頭頸部外科領域でも MTZ 軟膏の有用性が評価されることが望まれる。また，現在さまざまな施設で院内製剤として MTZ 軟膏が作製されているが，安定性試験などの検討を行い，癌性悪臭に対しより効果的な製剤が市販化されることが望まれる。

文 献

- 1) 石黒 徹，加藤ひとみ，吉澤明孝，他. 末期癌患者に対する緩和ケア—癌性悪臭に対する外用剤の試み—. 医薬ジャーナル 2001; 37, 2194-2199.
- 2) 鈴木崇代. 院内特殊製剤による患者 QOL の向上—メトロニダゾールによる臭気管理. 月刊薬事 2005; 47; 233-237.
- 3) 日本病院薬剤師会編. 病院薬局製剤 5 版. 薬事日報社，東京，2003; p. 202-203.
- 4) 熊谷 仁，林 宏行. 進行性乳癌の悪臭に対するメトロニダゾール軟膏の効果. 医薬ジャーナル 1999; 35; 3148-3151.
- 5) 小倉孝文，美馬孝至，白砂兼光，他. 口腔外科領域における CLDM-AZ 軟膏（クリンダマイシン含有アズレン軟膏）の悪臭防止効果. 新薬と臨 1994; 43; 2163-2167.
- 6) 渡部一宏，土屋雅勇，井上忠夫，他. がん性悪臭に対する院内外用製剤調製の実態調査. 日病薬師会誌 2007; 43; 371-373.

Effects of Metronidazole Ointment on Malodorous Head and Neck Cancer

Aya MATSUOKA^{*1}, Shunsuke IKAZAKI^{*1}, Katsuya SUEMARU^{*1},
Hiroyuki WAKISAKA^{*2}, and Hiroaki ARAKI^{*1}

^{*1} Division of Pharmacy, Ehime University Hospital,
Shitsukawa, Toon 791-0295, Japan

^{*2} Department of Otolaryngology—Head and Neck Surgery, Ehime University School of
Medicine,
Shitsukawa, Toon 791-0295, Japan

Abstract: At the terminal stage of advanced malignant tumors, infected ulcerated cancers are often foul smelling and it is a distressing clinical problem not only for patients but also their families or friends. Metronidazole, an antibacterial agent for trichomonas, has been reported to have a reducing effect on a foul smell related with advanced breast cancers. However, there are only a few papers reporting on how to significantly control the foul smell related with head and neck cancer. In this study, the effects of metronidazole ointment on the foul smell were examined on four patients with head and neck cancer. Once daily 0.75% metronidazole ointment was applied to the surface of ulcerated tumors. The degree of the foul smell was evaluated independently by the doctors, nurses and pharmacists. The topical application of metronidazole ointment succeeded in reducing the smell in all patients to a sufficient level for the medical staff by day 7. These results suggested the effectiveness of topical application of metronidazole ointment on malodorous head and neck cancer.

Key words: foul smelling, metronidazole, topical application