



Title	亜鉛-カルノシン化合物による放射線誘発口腔粘膜障害予防の臨床的評価
Author(s)	富士原, 将之; 上紺屋, 憲彦; 坪井, 慶太 他
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 2002, 62(4), p. 144-150
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/16551
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

亜鉛-カルノシン化合物による 放射線誘発口腔粘膜障害予防の臨床的評価

富士原将之¹⁾ 上紺屋憲彦¹⁾ 坪井 慶太¹⁾ 入江 美和²⁾ 和泉 正幸³⁾
入江 俊彦⁴⁾ 藤澤 浩美⁴⁾ 室 親明⁴⁾ 中尾 宣夫¹⁾

1) 兵庫医科大学放射線医学教室 2) 宝塚市立病院放射線科
3) 南大阪総合健診センター 4) 兵庫医科大学病院薬剤部

Efficacy and Safety of Polaprezinc as a Preventive Drug for Radiation-induced Stomatitis

Fujiwara Masayuki¹⁾, Kamikonya Norihiko¹⁾,
Tsuboi Keita¹⁾, Irie Miwa²⁾, Izumi Masayuki³⁾,
Irie Toshihiko⁴⁾, Fujisawa Hiromi⁴⁾,
Muro Chikaaki⁴⁾, and Nakao Norio¹⁾

Background: Radiation-induced stomatitis is one of the adverse effects of total body irradiation (TBI). We examined the usefulness of oral polaprezinc as a preventive drug for stomatitis.

Patients and Methods: The present study was conducted with 19 patients who were diagnosed with hematologic malignancy and who underwent TBI as pretreatment for bone marrow transplantation, peripheral blood stem transplantation, or cord blood stem cell transplantation. Eleven patients ingested the suspension of polaprezinc and 2% carmellose sodium (carboxymethylcellulose sodium: CMC) beginning the day before TBI (P-CMC group), while the other eight patients did not ingest P-CMC (control group). The severity of stomatitis was assessed in each group during a four-weeks period. **Results:** Stomatitis (Grade: ≥ 3) developed in one of 11 patients in the polaprezinc group and in 4 of 8 patients in the control group ($P = 0.046$). The times at which stomatitis development ranged between weeks 1 and 2 after the onset of TBI in the two groups. No adverse reaction owing to the ingestion of P-CMC was observed.

Conclusions: These results suggested the efficacy and safety of polaprezinc as a preventive drug for radiation-induced stomatitis.

Research Code No.: 620

Key words: Radiation-induced stomatitis,
Total body irradiation, Polaprezinc

Received Dec. 10, 2001; revision accepted Feb. 7, 2002

- 1) Department of Radiology, Hyogo College of Medicine
2) Department of Radiology, Takarazuka Municipal Hospital
3) Minamiosaka Total Health Care Center
4) Department of Pharmacy, Hyogo College of Medicine

別刷請求先
〒663-5801 西宮市武庫川町1-1
兵庫医科大学放射線医学教室
富士原将之

緒 言

現在、白血病の治療として全身放射線照射 (TBI: total body irradiation) を前処置とした造血幹細胞移植治療が広く行われ、その有効性が報告されている^{1), 2)}。しかし、放射線照射に伴う重篤な副作用の一つである急性口腔粘膜障害が臨床問題となっている³⁾。放射線照射による口腔粘膜障害の発症機序の一部に、放射線照射部位で産生される活性酸素を介した口腔粘膜細胞障害の関与が報告されている⁴⁾。近年、この活性酸素を介した粘膜細胞障害に対して亜鉛含有胃潰瘍治療薬ポラプレジンク (亜鉛-L-カルノシン錯化合物) の抗酸化作用、粘膜保護作用、創傷治癒促進作用が注目されている。

今回著者らは、重症口内炎の予防を目的としてポラプレジンクをTBI直前より口腔内投与し、その有効性及び安全性について臨床的検討を行った。

対象および方法

1. 対象

対象は、2000年2月から2001年8月までに兵庫医科大学放射線科において、血液悪性疾患の診断で造血幹細胞移植の前処置としてTBIを施行した19例で、男性5例、女性14例である。ポラプレジンクの投与は、治療開始に先立ち、患者に十分なインフォームドコンセントを行い、承諾を得た後、封筒法にてポラプレジンク投与群 (以下、投与群) と非投与群 (以下、対照群) を決定した。

投与群は11例で、男性4例、女性7例、年齢は22~44歳 (中央値39歳) である。疾患の内訳は、急性リンパ性白血病 (ALL) 1例、急性骨髄性白血病 (AML) 3例、慢性骨髄性白血病 (CML) 3例、骨髄異形成症候群 (MDS) 2例、非ホジキンリンパ腫 (NHL) 2例である。対照群は8例で、男性1例、女性7例、年齢は17~52歳 (中央値37歳) で、疾患の内訳は ALL 2例、AML 3例、MDS 2例、NHL 1例である (Table 1, 2)。合併症として膠原病はなく、投与群の1例に糖尿病を認めた。

Table 1 Patient characteristics

	P-CMC	control
Age (y/o); Median	39	30
Range	22~44	17~52
Sex (M/F)	4/7	1/7
Disease		
ALL	1	2
AML	3	3
CML	3	
MDS	2	2
NHL	2	1
	11	8

ALL: acute lymphoblastic leukemia, AML: acute myelocytic leukemia, CML: chronic myelocytic leukemia, MDS: myelodysplastic syndrome, NHL: non-Hodgikin's lymphoma

Table 2 Regimen of chemotherapy and hematopoietic stem cell transplantation

	P-CMC	control
BU (4mg/kg, day 5, 6)+CY (45mg/kg, day7, 8)	3	5
BU (4mg/kg, day 5, 6)+CY (30mg/kg, day7, 8)	3	
CY (60mg/kg, day7, 8)		1
Ara-c (8g/body, day-4, -3)+CY (2g/body, day-2, -1)	1	
L-PAM (100mg/m ² , day7, 8)	1	
Fludara (30mg/m ² , day5-8)+Ara-c (2g/m ² , day5-8)	2	2
VP-16 (15mg/kg, day5, 6)+CY (45mg/kg, day7, 8)	1	
BMT	7	3
PBSCT	2	4
CBSCT	2	1

BU: Busulfan, CY: Cyclophosphamide, MTX: Methotrexete, Ara-c: Cytarabin, L-PAM: Melphalan, PSL: Prednisolon, Fludara: Fludarabine, VP-16: Etoposide, BMT: bone marrow transplantation, PBSCT: peripheral blood stem cell transplantation, CBSCT: cord blood stem cell transplantation

2. 薬剤調製方法

薬剤は、1週間分としてポラプレジック(プロマック®顆粒 15%：ゼリア新薬)450mg(亜鉛量102mg)をメノウ乳鉢で微粉化し、矯味した2%カルメロースナトリウム(carboxymethylcellulose sodium：以下、CMC)溶液210 mlに均等混和した(以下、P-CMC液)。P-CMC液には精製水500mlあたり、甘味剤としてステビア2.0g、レモンフレーバー1 mlを添加した。調製したP-CMC液はオートクレーブにて105°Cで30分間加熱処理した。調製の過程は無菌操作にて行った。

3. P-CMC液投与方法および投与期間

P-CMC液の投与方法は、P-CMC液1回10mlを朝昼夕の一日3回、口腔内全体に行き渡るよう1分間含んだのち嚥下し、服用後30分間は飲食飲水を避けた。投与期間はTBI開始前日より開始し4週間継続投与した。患者が途中で内服を拒否した場合は投与を中止した。

4. 併用薬および併用禁止薬

P-CMC液との併用薬については、本薬剤の評価に影響を及ぼす可能性のある薬剤のみ制限した。すなわち、TBI施行中および終了後の口内炎発症時の補助薬として、ハチアズレ・イソジンガーゲルの局所投与、ペノピリン等の消炎鎮痛剤、制吐剤の使用を可とし、活性酸素消去作用が知られているアロプリノール(ザイロリック：グラクソ・スミスクライン)やメシル酸ガベキサート(エフオーワイ：小野薬品)は、本剤との作用機序が重なり評価が困難となるため禁止した。また、P-CMC液を投与しても口内炎の増悪が認められた場合は即時に他の治療法を行うこととした。

5. TBI

TBIは4MV X線を使用し、当科にて患者ごとに作成した

三次元補償フィルタを用い線量の均一化を計り、三次元治療計画装置にて線量分布の均一性を確認した。照射は左右対向2門照射、1回線量300cGy、線量率10cGy/minで、総線量1200cGyを4日間で行った。吸収線量は、半導体検出器(DPD-510 Scanditronix, Sweden)を頭部、胸部、腰部、膝部、足関節部の体表面に設置して確認した。

放射線照射時散乱線を発生し口腔粘膜に影響を及ぼすと考えられる歯科処置による口腔内金属は19例全例に確認されたが、TBI時マウスピース等による散乱線の防止は特に行っていない。

6. 口腔粘膜障害の評価

口腔粘膜の有害反応は、観察可能な粘膜に評価領域(ROI)を設定してRTOG acute radiation morbidity scoring criteria⁵⁾(Table 3)および日本癌治療学会薬物有害反応判定基準⁶⁾(Table 4)に従って同一検者が観察し評価した。評価時期はTBI開始日を0日として0日、1日、2日、3日、4日、7日、14日、21日、28日目に評価した。食事量の評価は、今回の対象患者は全例中心静脈栄養を受けていることから、日本癌治療学会薬物有害反応判定基準に基づく判定から除外した。

7. 血液検査

血中亜鉛濃度を本治療開始前と終了直後で測定した。その他、一般生化学検査を経時的に測定した。

8. 検定方法

両群間の口内炎発症率の検定には、 χ^2 検定を用いた。また、治療前後における血中濃度の変化の検定には、Wilcoxon検定を用いた。

Table 3 RTOG acute radiation morbidity scoring criteria

	0	1	2	3	4
Mucous membrane	No change over baseline	Injection/ may experience mild pain not requiring analgesic	Patchy mucositis that may produce an inflammatory serosanguinous discharge/ may experience moderate pain requiring analgesic	Confluent fibrinous mucositis/may include severe pain requiring narcotic	Ulceration, hemorrhage or necrosis

Table 4 Adverse drug reaction criteria of The Japan Society for Cancer Therapy

項目 \ Grade	0	1	2	3	4
口内炎	なし	軽度の疼痛・紅斑 鎮痛剤の投与を必要としない	有痛性紅斑・軽度の潰瘍・浮腫、食事摂取可能、鎮痛剤(非麻薬性)の投与を要する	中等度～重度の潰瘍・浮腫・食事摂取不能、麻薬の投与を必要とする	重篤な潰瘍・浮腫、経管栄養を必要とする

9. その他

組織内亜鉛濃度の検討は、今回の対象患者背景にTBIおよび化学療法による血小板減少、白血球減少が予想されることから、口腔粘膜生検による組織内亜鉛濃度測定が危険であると考え施行しなかった。

口腔内金属については、その種類、形状が多岐にわたるため、今回は検討を行わなかった。

結 果

1. 薬剤投与完遂率

P-CMC液の投与継続ができなかった症例はなく、全症例において投与期間中中断なく続行し、本治療の完遂率は100%であった。

2. 口内炎の発生率と重症度

口内炎発生率は、投与群で90.9% (10/11)、対照群で75% (6/8)であり、両群の口内炎発生率に有意差はなかった (p = 0.348)。口内炎を重症度で比較すると、grade 3以上は投与群で9.1% (1/11)、対照群で50% (4/8)で、投与群において重症口内炎発生率が有意に軽減された (p = 0.046)。

口内炎の発症はTBI開始後7日目より認められ、投与群、対照群ともにTBI開始後14日目に出現頻度が最も高く、その重症度が高い傾向を認めた (Fig. 1)。

投与群で糖尿病を合併した症例は14日目の評価でgrade 2の口内炎を発症したが、21日目には軽快した。

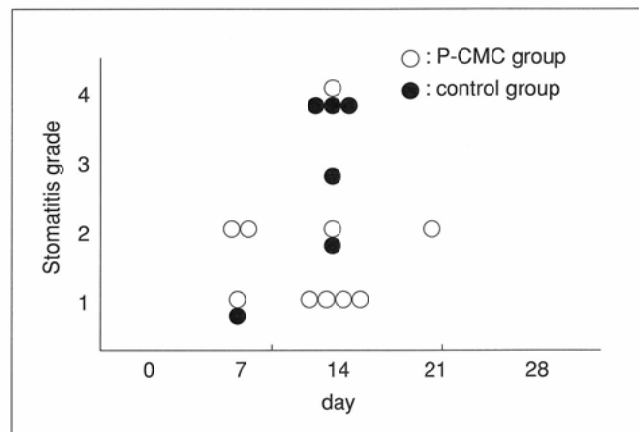


Fig. 1 Correlation between time after TBI and stomatitis

3. 血液検査結果

血中亜鉛濃度については投与群において治療前86.0 ± 15.5μg/dl (64~107μg/dl)、投与終了時99.1 ± 15.1μg/dl (75~120μg/dl)で軽度の上昇を認めたが、有意差はなかった (p = 0.249)。

4. 口腔内乾燥

本研究において投与群で口内炎を発症した10例中口腔内乾燥について評価し得た9例中5例に中等度～重度の口腔内乾燥を認めた。対照群では口内炎を発症した5例中1例に中等度以上の口腔内乾燥を認めた。

5. 副作用

下痢、腹部膨満、悪心嘔吐などの消化器症状は認められ

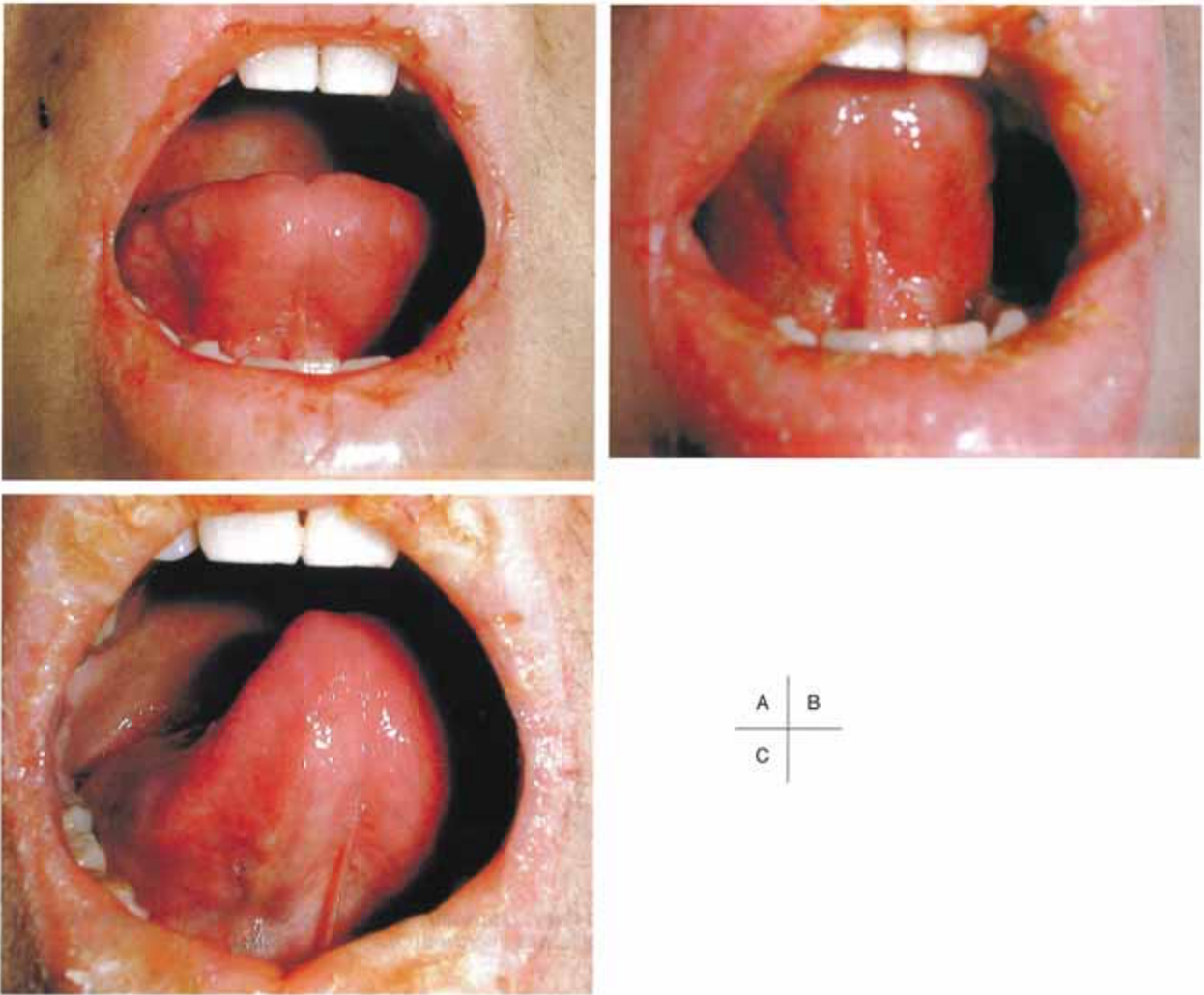


Fig. 2 Case 1: P-CMC group, 35-year-old man with CML. At 14 days, stomatitis appeared in the tongue (A: grade1). At 21 days (B) and 28days (C), stomatitis was improved (B).

なかった。また、血液生化学検査においては投与群で治療前後のAST・ALTの変化に有意差を認めた (AST: $p = 0.043$, ALT: $p = 0.018$)。

6. 症例

本研究における口内炎の典型例を症例で示す。

①: 症例 1 (Fig. 2) は投与群の 35 歳男性で、診断は CML であった。化学療法はブスルファン (BU) 4mg/kg, サイクロフォスファミド (CY) 45mg/kg であった。

TBI 開始 14 日目に舌側面に紅斑と軽度の疼痛があり (Fig. 2-A), grade 1 と評価した。その後、21 日目, 28 日目の評価では口内炎の軽快を認めた (Fig. 2-B, C)。

②: 症例 2 (Fig. 3) は対照群の 23 歳女性で、診断は MDS であった。化学療法はブスルファン (BU) 4mg/kg, サイクロフォスファミド (CY) 45mg/kg であった。

TBI 開始 14 日目に舌小帯に軽度の潰瘍を認め, grade 2 と評価した (Fig. 3-A)。18 日目 (Fig. 3-B) から P-CMC 液の投与を開始し, 21 日目にはほぼ軽快し, 瘢痕を残すのみと

なった (Fig. 3-C)。

③: 症例 3 (Fig. 4) は投与群の 35 歳女性で、診断は NHL であった。化学療法はエトポシド (VP-16) 15mg/kg とサイクロフォスファミド (CY) 45mg/kg であった。

TBI 開始 14 日目に口腔底および舌に中等度の潰瘍形成を認め (grade 3: Fig. 4-A), さらに咽頭からの出血あり, grade 4 と評価したが, 21 日目には口内炎は軽快した (Fig. 4-B)。

7. その他

対照群で grade 2 以上の口内炎を発症した 4 症例のうち, P-CMC 液内服に同意が得られた 2 症例に対し P-CMC 液を投与した。いずれの症例も投与開始後 1 週以内に口内炎は軽快した。

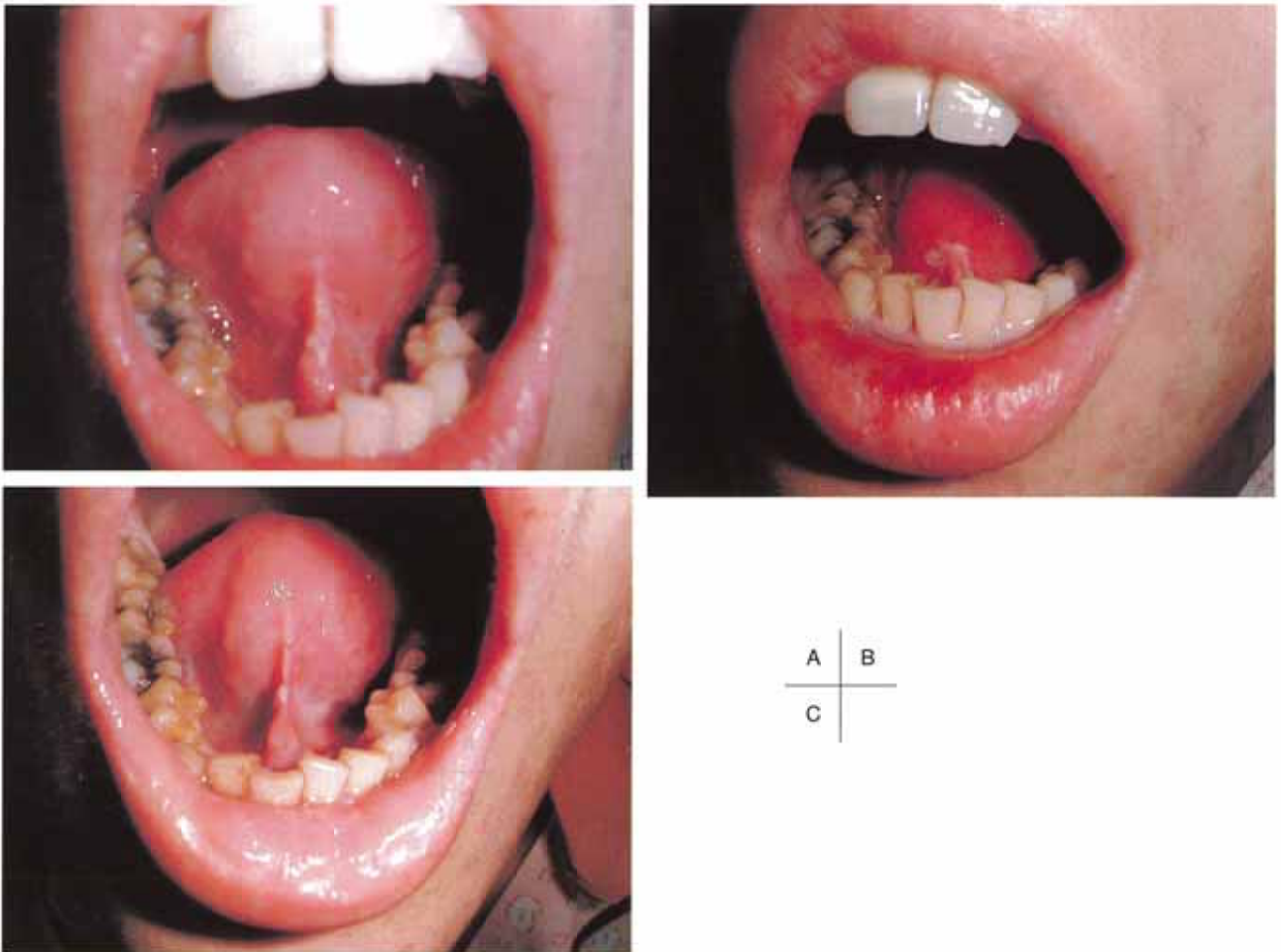


Fig. 3 Case 2: control group, 23-year-old woman with MDS. At 14 days, stomatitis appeared in the frenulum linguae (A: grade 2). At 18 days, P-CMC was administered (B). At 21 days, stomatitis was improved (C).



Fig. 4 Case 3: P-CMC group, 35-year-old woman with NHL. At 14 days, stomatitis appeared in the tongue (A: grade 3), and bleeding from the pharynx was observed (grade 4). At 21 days, stomatitis was improved (B).

A | B

考 察

1. 口腔粘膜障害

放射線治療による口腔粘膜障害は、10Gyで味覚減退し、20Gyで口腔乾燥、40Gyで口内炎が発症するといわれている⁷⁾。また、放射線誘発口腔粘膜障害の発症機序は、活性酸素などの作用により口腔粘膜細胞が脱落・消失し粘膜炎が生じ、さらに唾液腺障害による唾液分泌低下などにより口腔内の防御機構が障害され、二次感染が加わるためとされる^{4), 9)}。

TBI症例における総線量は12Gyであるが、照射条件、大量化学療法併用、口腔内乾燥、白血球減少により低線量でも重篤な口内炎を発症したと考える。

今回、放射線誘発口腔粘膜障害評価の対象としてTBI症例を選んだ理由は、大照射野のため線量分布が比較的均一で、患者間で放射線の口腔粘膜に対する影響の差がないと考えたためである。本研究において、対照群ではgrade 3以上の口内炎を高率(50%)に認めたのに対し、投与群ではほとんどがgrade 2以下で、有意差($p=0.046$)をもって重症口内炎の発症を予防することができた。また、対照群のgrade 2以上の口内炎を発症した症例のうちP-CMC液を投与した2症例で投与開始後1週以内に口内炎の軽快を認めた。投与しなかった症例では観察期間中に口内炎は改善しなかった。以上のことからP-CMC液がTBI後の重症口内炎発症予防および治療に有効であると考えられる。

一方、投与群の1例にP-CMC液の内服にもかかわらずgrade 4の粘膜障害を認めた。この症例の口腔内に限った粘膜障害はgrade 3であったが、咽頭出血を認めたためgrade 4と評価した。その原因として、この症例にのみ化学療法にエトポシド(VP-16)が含まれており、その副作用として口内炎および咽頭炎が発症した可能性がある。また、現投与方法では本薬剤の咽頭での滞留時間が短く、咽頭粘膜障害に対して十分な効果が得られなかったと考えられ、咽頭粘膜への薬剤の付着性を改善する検討が必要と考える。

2. P-CMC液の薬理作用と安定性

亜鉛はプロテインキナーゼC(PKC)を活性化させることが確認されている。活性化PKCがアクチン結合蛋白であるビンクリンのリン酸化を促進し、細胞膜内側にアクチンが接着してアドヘレンス・ジャンクションを形成し、亜鉛が細胞接着装置におけるシグナル・トランスダクションを作動させると考えられ¹⁰⁾、口腔粘膜修復において細胞接着因子として作用したと考えられる。

ポラプレジンクは活性酸素消去作用、活性酸素産生抑制作用を有することが確認され¹¹⁾、照射時に粘膜細胞周囲にポラプレジンクが存在することにより放射線照射により発生する活性酸素を介した粘膜障害を抑制できると考える。また、亜鉛およびL-カルノシンはそれぞれに抗酸化作用および創傷治癒促進作用を有することが確認され、これらの

錯体であるポラプレジンクの急性潰瘍モデルにおける構造的優位性と、潰瘍部での両者の薬理作用を発揮することによる有効性が報告されている¹²⁾。本研究においても放射線照射後、口腔粘膜の障害部位にポラプレジンクが付着し薬理作用を発揮したと考える。しかし、投与群における口内炎の発症率は対照群と有意差を認めず、口内炎そのものの発症を予防することができなかった。今後、P-CMC液中のポラプレジンク含量、P-CMC液投与開始時期などさらに検討が必要と考えられる。

口内炎に対する治療としてアルギン酸ナトリウムとポラプレジンクの混合薬(P-AG液)を使用する報告⁸⁾がある。当初、著者らもP-AG液の使用を試みたが、P-AG液調製後放置しておくとも早期に緑色沈殿物の凝集固化を来したため使用しなかった。2%CMC溶液は5%アルギン酸ナトリウム液とはほぼ同等の粘稠度で、ポラプレジンクを口腔粘膜に付着させる基剤として使用した。無菌調剤したP-CMC液は細菌増殖予防目的で冷中に保存し、2週間の保存期間中に外観の変化として少量の沈殿を認めたが懸濁状態は保たれていた。さらに、P-CMC液およびP-AG液において上清液の亜鉛含有量を原子吸光法で測定した結果、いずれもほぼ同等に亜鉛を認め、2週間の保存期間中ほぼ一定であった。

3. 副作用

P-CMC液投与による副作用はポラプレジンクとCMC双方の副作用の出現を想定した。すなわちポラプレジンク内服による副作用として好酸球増多、AST・ALT上昇などの血液生化学的変化および悪心などの消化器症状であり、CMC内服による副作用として腹部膨満感などである。これらはTBI、化学療法、造血幹細胞移植の反応としても認められるため評価困難であり、投与群でのAST・ALTの有意な変化は、TBI、化学療法、造血幹細胞移植に伴う反応の可能性がある。また、CMCは本来緩下剤として臨床使用されているが、今回の1日投与量は緩下剤としての最小投与量の40%であり、本剤内服によると思われる下痢症状は出現しなかったと考える。

血中亜鉛濃度については、投与群の1例にP-CMC投与終了直後に基準値(64~111 $\mu\text{g}/\text{dl}$)を上回った。しかし、対象患者は全例、中心静脈栄養を受け、その点滴内に亜鉛が含有されており、点滴による誤差の可能性を否定できない。以上からP-CMC液内服による副作用は認められず、安全性が確認できた。

4. 口腔内乾燥

本研究では投与群で口内炎を発症したうちの半数以上で中等度以上の口腔内乾燥を認めたのに対し、対照群では口腔内乾燥が軽度であるにもかかわらず口内炎が発症したことから、口内炎発症に口腔内乾燥が関与している可能性が示唆された。しかし、口内炎の発症と口腔内乾燥について検定を行ったが投与群、対照群ともに有意差は認めなかつ

た(投与群 $p = 0.29$, 対照群 $p = 0.49$). ボラブレジンクの作用とは別に粘稠なCMC液が口腔粘膜に付着することにより口腔内の湿潤状態が保持され, 口腔内乾燥を軽減し口内炎の重症度の軽減に寄与すると期待される. 今後, 口内炎発症と口腔内乾燥および唾液分泌との関係についてもさらに検討が必要と考える.

結 語

P-CMC液はTBI後の放射線誘発口腔粘膜障害である重症口内炎の発症予防および口内炎治療に対し有効で, ボラブレジンクの抗酸化作用, 粘膜保護作用, 創傷治癒促進作用の有効性が示唆された. また, 本剤内服による副作用の出現を認めずその安全性が確認できた.

なお, 本論文の内容の一部は日本放射線腫瘍学会(2001年, 大阪)において発表した.

文 献

- 1) Geller RB, Devine SM, O'Toole K, et al: Allogeneic bone marrow transplantation with matched unrelated donors for patients with hematologic malignancies using a preparative regimen for high dose cyclophosphamide and fractionated total body irradiation, *Bone Marrow Transplantation* 20: 219-225, 1997
- 2) 坪井慶太, 上紺屋憲彦, 和泉正幸, 他: 全身照射用三次元補償フィルターの作成と基礎的臨床的研究. *日本医放会誌* 59: 782-787, 1999
- 3) Scully C, Epstein JB: Oral health care for the cancer patient; *Oral Oncol Eur J Cancer* 32B: 281-292, 1996
- 4) Osaki T, Ueta E, Yoneda K, et al: Prophylaxis of oral mucositis associated with chemoradiotherapy for oral carcinoma by azelastine hydrochloride (azerastine) with other antioxidants; *Head and Neck* 16: 331-339, 1994
- 5) James DC, Joann S, and Thomas FP: Toxicity criteria of the radiation therapy oncology group (RTOG) and the European organization for research and treatment of cancer (EORTC); *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 31: 1341-1346, 1995
- 6) 渋谷昌彦: 日本癌治療学会薬物有害反応判定基準について. *癌と化学療法* 24(14): 2036-2041, 1997
- 7) 吉利 和, 高橋信次: 放射線医学大系, 35巻, 中山書店, 東京: 200-201, 1984
- 8) Katayama S, Ohshita J, Sugiya K, et al: New medicinal treatment for severe gingivostomatitis. *Int J MOLECULAR MEDICINE* 2: 675-679, 1998
- 9) 下山哲夫, 加藤崇雄, 金子貴広, 他: 放射線性口内炎における茵蔯五苓散の含嗽効果について. *Nihon Univ Dent J* 73: 731-733, 1999
- 10) 田中 靖, 猪原慎一: 亜鉛欠乏ラット表皮の細胞間接着と細胞骨格. *Biomedical Research on Trace Elements* 2(1): 37-41, 1991
- 11) 米田智幸, 堀 裕子, 森田 仁, 他: ボラブレジンク(Z-103)の2-2'-アゾビス(2-アミジノプロパン)二塩酸(AAPH)を用いた新規胃粘膜損傷モデルに対する作用; *Therapeutic Research* 15(11): 385-391, 1994
- 12) 米田智幸, 森田 仁, 堀 裕子, 他: ボラブレジンク(Z-103)の鉄-アスコルビン酸誘発ラット慢性潰瘍モデルに対する作用. *Therapeutic Research* 15(11): 393-399, 1994