The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	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
Author(s)	長谷川, 武夫; 高橋, 徹; 稲田, 由紀 他
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1989, 49(8), p. 1047-1051
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/20432
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

日本医放会誌：49（8），1047—1051，1989（平1）

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

[1]関西医大・放，[2]同・RI施設，[3]堺化学工業・研
長谷川武夫[1]　高橋　徹[2]　稲田　由紀[1]
山田　千秋[3]　田中　敬正[1]

（平成元年2月13日受付）
（平成元年4月13日最終原稿受付）

Reparative Effects of Sodium Alginate (Alloid G) on Radiation Stomatitis

Takeo Hasegawa[1], Tohru Takahashi[2], Yuki Inada[1], Chiaki Yamada[3] and Yoshimasa Tanaka[1]
1) Department of Radiology, Kansai Medical University
2) RI Center, Kansai Medical University
3) Research Center, Sakai Chemical Industry Co. Ltd.

Research Code No. : 408

Key Words : Sodium alginate, Radiation stomatitis, Epidermal basal layer

Discontinuation or alteration of the schedule of radiation therapy is often necessary in patients with tumors of the parotid gland and pharynx because of the development of stomatitis. Alloid G (Sodium alginate; AL-G) is an agent with a promotive effect on healing of inflammation of the gastric and esophageal mucosa. In this study, we orally administered the agent in irradiated mice to examine its healing effect against radiation stomatitis. ICR mice (5-week-old males) were subjected to γ-irradiation at 17-32 Gy, and followed by oral administration with either AL-G, polyvinyl pyrrolidone (PVP), or water twice daily for 20 days. The effects of the treatments on radiation stomatitis were examined according to the survival of the animals and histological findings in the oral mucosa. After irradiation at 32 Gy, it was found that the epidermal basal layer was present in the AL-G group. In both PVP and water-treated groups, however, it was not found. The dose modification factor (DMF) of 1.12 was calculated from oral radiation death of $LD_{50/20}$ and radiation dose with or without AL-G. These results suggest that AL-G probably have a pharmacologically reparative effect on radiation injury of the oral mucosa, in addition to the physical epidermal protective effect due to its viscosity such as that of PVP.

はじめに

頭頸部悪性腫瘍の放射線治療において，放射線皮膚炎や粘膜炎の発生がよく出現する．特に口腔内粘膜炎は放射線治療の休止や放射線治療計画の変更を余儀なくされる場合が多い．近年，この様な炎症を抑えるための手段として，褐藻コンブ類より抽出したアルギン酸ナトリウム5％（AL-G）水溶液[1)2)]を投与して出血性消化管潰瘍[3)4)5)]，放射線食道炎[6)]，大腸炎[8)]等に対して，創傷治療効果の検討がなされて，その有効性が証明されている．本研究はAL-Gの持つ粘膜炎防止機能を利用して，放射線治療後に発生する口内炎に対する修復効果を，実験動物を用い，頸部及び口腔部の放射線照射による口腔死（oral radiation death）を指標にして検討し，またマウスの生存率よりDose modification factor（DMF）を求めて，AL-Gの

放射線粘膜炎に対する有用性を調べた．また照射後の本薬剤による修復効果を組織切片にて組織学的に検討した．

方法及び材料

使用した実験動物はICRマウス（雄，5週齢）で，20匹を1グループとし，Co-60によるγ線の照射後に，アルギン酸ナトリウム5％水溶液（AL-G），Polyvinylpyrrolidone（PVP），及び水の3投与群に分別した．これらの投与薬剤は5ccディスポ注射器を用いて口腔内に0.5mlづつ，毎朝夕2回，20日間投与した．これらAL-G投与群，PVP投与群，及び水投与群について各線量の放射線照射後の生存日数及び体重変動を測定し，また，照射後10日毎に各群より無作為に生存マウスを選別し，頬粘膜切片をHE（ヘマトキシリン・エオジン）染色した．放射線の照射はCo-60照射装置RTG-21・島津）を用い，プラスチック容器に一匹づつ固定し，頭部の動きを止めて，一群同時に耳下部より前方（口腔部）を照射した．

放射線の照射線量は17Gyから1Gy間隔で32Gyまでの線量を一回照射し，その後AL-G投与群，PVP投与群，及び水投与群の3群に各線量照射マウスを分別した．使用したAL-GはFig. 1に示す如く，天然のD-マンヌロン酸-L-グルロン酸で構成される多糖類であり，褐藻中に存在するポリウロン酸である．また，AL-Gとの対比として用いたPVPはビニルピロリドンの直鎖重合物であり[9]，粘膜への粘着度がAL-Gに近いものである．また，水は対照群として用いた．線量一生存曲線は

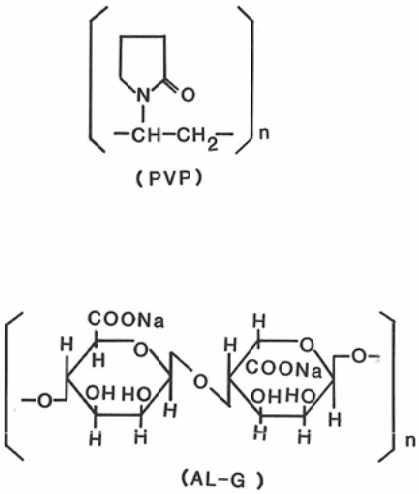

Fig. 1　Chemical structures of Polyvinylpyrrolidone (PVP) and sodium alginate (AL-G).

二次回帰曲線より求めた．またDose Modification Factor（DMF）は，AL-G投与群の50％生存率/PVP投与群の50％生存率より算出した．

結　果

放射線照射後のマウスの体重は水，PVP，及びAL-G投与群の全群に於て照射後5～6日目より減少を始め，照射後12日目に最低値を示し，照射後22日目には，回復を示した．また，AL-G群は他群に比べて体重の減少は少なかったが有意な差は見られなかった（Fig. 2）．照射後の日数と生存率の関係はFig. 3に示す如く，18～19Gy照射群においてAL-G群は，PVP及び水投与群に比べて，有意に生存日数に高値を示し，また，18Gy以上の

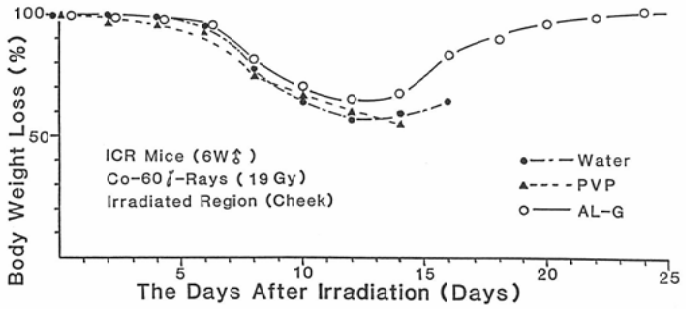

Fig. 2　Changes in body weight for 25 days after 19 Gy irradiation. ○: AL-G treated group, ▲: PVP treated group, and ●: water treated group. All mice treated with PVP and water were dead 14 days and 15 days after irradiation.

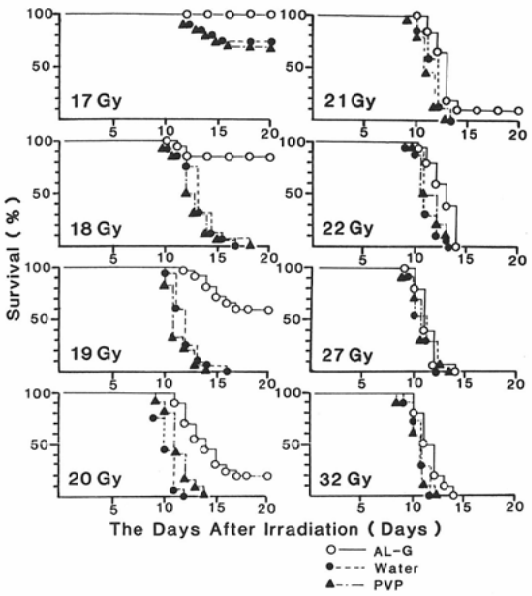

Fig. 3 Survival rates after 17-32Gy irradiation. ○: AL-G treated group, ▲: PVP treated group, and ●: Water treated group.

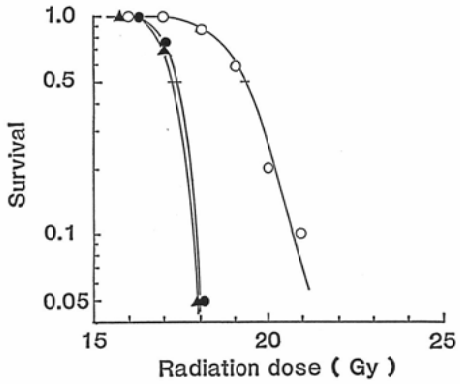

Fig. 4 Relationship between survival ratio for 20 days after irradiation and radiation doses. Dose modification factor of 1.12 was calculated. The $LD_{50/20}$ of AL-G, PVP and water groups were 19.40Gy, 17.25Gy and 17.45Gy, respectively. The survival ratios in AL-G (○), PVP (▲) and water (●) treated groups were determined.

線量域ではAL-G投与群においてのみ長期間マウスが生存した．即ち，口腔内粘膜の放射線損傷の修復が示唆されるものと思われる．22Gy以上の照射マウスにおいては，各群とも照射後10日目より放射線口腔死(Oral radiation death)[7]と思われる死亡が出現した(Fig. 3)．生存率曲線より照射後20日目における照射線量と生存率の関係を調べると，Fig. 4の如く，17Gyから22Gyの線量域での生存率はAL-G投与群が有意に高く，また50%生存率($LD_{50/20}$)でみるとPVP及び水投与群の$LD_{50/20}$はそれぞれ17.25Gy及び17.45Gyであるが，この両者には有意な差はなかった．AL-G投与群では19.40Gyと，2Gy高線量域であり，この差は臨床上，有用な因子となるものと思われる．$LD_{50/20}$に於けるDMFは1.12であった(Fig. 4)．このDMF 1.12の値は，大きな値ではないが，各照射線量と照射後20日目の生存率を見ると，17Gyの照射ではAL-G投与群で100%，PVP投与群では70%，水投与群では80%であった．また18Gyの照射では，AL-G投与群では85%，PVP及び水投与群では5%と低値が示された．更に，19Gyの照射ではAL-G投与群では，60%であるが，PVP及び水投与群では生存率は0%であり，AL-Gによる口腔死の抑制が示された．一方，照射後10日目での口腔内粘膜の組織像は19Gy以上の照射群において，AL-G投与群では，口腔内粘膜の基底層は生存していたが，PVP，及び水投与群では基底層の存在は明確ではなかった．更に，高線量になる程，この傾向は強く示され，32Gy照射群においては，AL-G投与群においてのみ，粘膜期底層は存在していた(Fig. 5)．以上の結果から，AL-G投与群においてのみ粘膜基底層が存在しており，放射線損傷の修復の可能性があるものと思われる．

考　察

マウス頭頸部，口腔部に多量の放射線を照射すると，動物は摂食不能になり，照射後10日目に死亡する現象をQuastlerら[7]は，放射線口腔死(Oral radiation death)として報告している．我々の実験においてもその傾向は高線量域で見られたが，AL-Gを放射線照射後より，毎日経口投与したマウスでは，その対照群として用いたPVP及び水投与群より有意にその死亡率は低値を示した．また，組織学的な検索においても，照射後発生する口腔内粘膜損傷はPVP及び水投与群に比べてAL-G投与群では軽度であった．特にAL-G投与群においては，高線量域においても，粘膜基底層

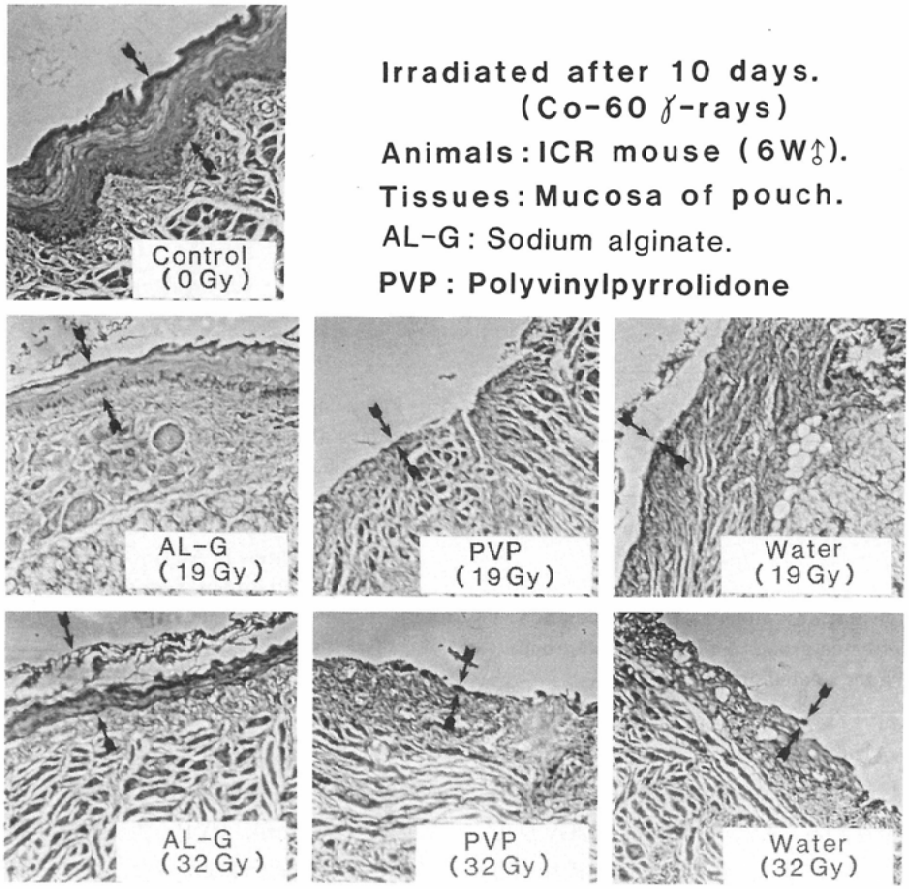

Fig. 5 Micrographs after HE staining of oral mucosa 10 days after irradiation. The arrows indicate the epidermal basal layer at doses of 0Gy, 19Gy, and 32Gy.

が存在していた．更に，AL-G 投与群マウスは，長期にわたって生存し，各線量群での生存率から，口腔内の放射線による粘膜損傷は修復されるものと思われる．また，Fig. 2, Fig. 4, Fig. 5 より高分子であり粘膜より吸収しにくい物質である AL-G が PVP と同様の粘着性による粘膜表面の防護だけでなく，口腔内粘膜損傷に対して有意な修復能を有していることは興味深いことである．他方，AL-D の臨床応用について安達ら[8]は，優れた粘膜付着性を有する AL-G が，放射線食道炎及び，直

Table 1 Effects of Sodlum Alginate (Alloid G) on Radiation Stomatitis of the Pharynx and Eosphagus.

Radiation dose(Gy)	Cases	The day of maximum effects <7day	7day	Obscurity	Symptom	Mean dose of onset (Gy)	Validity(%)	Side effects(%)
<40	2/14	2/2			Pain in swallowing	21.0	2/2(100)	0/2(0)
40—50	5/14	1/5	3/5	1/5	〃	21.8	3/5(60)	0/5(0)
50—60	4/14	1/4	3/4		〃	33.5	4/4(100)	0/4(0)
60<	3/14	3/3			〃	40.0	3/3(100)	0/3(0)

(Oral administration of Alloid G before 30 min of meal)

腸炎に対しても有効であることを報告している．すなわち，咽頭，頸部に対する放射線治療後に，咽頭，頸部食道炎を併発しAL-Gの投与を受けた14症例について検討を行っている．その結果は，Table 1(安達，日癌治誌，20，3，618—624，1985)に示す如く，AL-Gによる副作用は1例もみられず，照射後の症状発現日数は7日以内であり，動物実験でみられた体重減少から推定される口腔内炎の発生とよく類似していた．また組織学的検索結果から粘膜基底層が存在していたことは口腔内の出血及び嚥下痛の改善が著明になったという安達らの報告[8]と一致するものと思われる．また醍醐ら[10]は，本剤の出血性胃潰瘍に対する効果の基礎的検討を行い，胃内においてはAL-Gが胃酸によってゲル状になり，そのため粘膜を被覆することで，止血作用として働くことを報告している．しかし食道及び直腸においては，醍醐らの報告したゲル化は起こらず，安達ら[8]は，本剤の効果が殆どの例で7日以内の短期間に認められることから，その効果が主に本剤の粘着性による損傷粘膜に対する被覆によると報告している．AL-Gによる放射線損傷に対する防護効果が7日以内に出現することを考えると，放射線照射期間中にもAL-Gの投与が有効であると思われる．また，本研究でのDMFの値は1.12が示され，その線量差は2 Gyであったが，その差は臨床上，口内炎発生患者にとって放射線治療に大きく貢献するものと考えられる．以上の結果から，副作用がなく，損傷粘膜に対して刺激が少ないAL-Gの投与は，放射線による損傷粘膜に対する被覆作用の他に，薬理的な粘膜損傷修復作用があると考えられるが，今後さらに本剤の修復機構について検討がなされるべきであろう．

おわりに

本研究遂行にあたり，動物管理に御助力頂きました関西医科大学・動物センターの猪木満裕先生に感謝の意を表します．またこの論文の要旨は，第30回日本放射線影響学会総会（1987年11月30日：東京）にて報告した．

文　献

1) 醍醐晧二，和田　豊，山田千秋，他：アルギン酸ナトリウムの薬理学的研究(第1報)．消化管粘膜保護作用について，薬学会誌，105：452—457，1981
2) 醍醐晧二，山地　学，山田千秋，他：アルギン酸ナトリウム（アルト，アルマン）の局所止血及び創傷治癒効果，薬理と治療，11：391—399，1983
3) 醍醐晧二，山田千秋，山地　学，他：アルギン酸ナトリウムの薬理学的研究(第4報)．赤血球凝集作用について，薬学会誌，102：573—578，1982
4) 市橋秀仁，近藤達平，今村達雄：アルギン酸ナトリウムによる上部消化管大出血の止血，日臨外医誌，40：1169—1172，1979
5) 隅井浩治，平田　研，日高　徹，他：上部消化管出血に対するアルギン酸ナトリウムの止血効果，診療と新薬，19：1245—1249，1982
6) 岡田昌之，岩崎政明，高橋　淳：食道炎及び出血性潰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
7) Quastler H, Austin MK, Miller M： Oral radiation death. Radiatin Res 5：338—353，1956
8) 安達秀樹，小野公二，阿部光幸，他：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，日癌治誌，20：618—624，1985
9) Schwartz SL： 薬剤学，41：205，1981
10) 醍醐晧二，山田千秋，和田　豊，他：アルギン酸ナトリウムの薬理学的研究(第2報)．上部消化管出血に対する止血作用，薬学会誌，101：458—463，1981