

頭頸部癌化学放射線療法における、 アルギン酸ナトリウムの粘膜炎重症化予防効果の検討

Impact on sodium alginate on prevention of severe mucositis in chemoradiotherapy for head and neck cancer

芦名 彩斗*、戸島 有香、上山 凌央、眞船 翔、土屋 高旭、
長谷川 智一、後町 俊夫、北川 未央、染谷 正則

Ayato Ashina MD*, Yuka Toshima MD, Ryo Kamiyama MD, Shoh Mafune MD, PhD, Takaaki Tsuchiya MD,
PhD, Tomokazu Hasegawa MD, PhD, Toshio Gocho MD, PhD, Mio Kitagawa MD, PhD, and
Masanori Someya MD, PhD.

札幌医科大学医学部 放射線医学講座

Department of Radiology, Sapporo Medical University school of Medicine.

2025年3月18日論文受領、修正依頼2025年3月31日、最終受理2025年4月8日

【要旨】放射線誘発性の口腔粘膜炎は、局所進行性中・下咽頭癌に対する化学放射線療法の副作用であり、アルギン酸ナトリウム(SA)の予防効果について遡及的に検討した。2020～2024年に治療を受けた42例を対象に、SA内用群(12例)と非内用群(30例)を比較した。結果として、Grade 2以上の口腔粘膜炎の発症率に有意差は見られなかったが、Grade 3粘膜炎の発症時期を遅延させる傾向が見られた。ただし、統計学的な有意差は示す事ができず、SAの投与方法が影響した可能性がある。本研究は単一施設での遡及的研究であり、今後はより多くの症例を用いたランダム化前向き試験が必要と考えられる。

【責任著者の連絡先】芦名 彩斗

TEL : 011-611-2111 内線 35350 FAX : 011-613-9920 EMAIL : a.ashina@sapmed.ac.jp

【キーワード】 Radiotherapy, Mucositis, Sodium alginate, Head and neck cancer

【利益相反】なし

【グラント】なし

【Abstract】 Radiation induced oral mucositis is a side effect of chemoradiotherapy for locally advanced pharyngeal cancer, and we investigated the preventive effect of sodium alginate (SA) : 42 patients treated from 2020 to 2024 were compared in the SA oral group (12 patients) and the control group (30 patients). Results showed no significant difference in the incidence of Grade 2 or higher oral mucositis, and a trend toward delaying the onset of Grade 3 mucositis, however not statistically significant, which may have been affected by the oral use of SA alone or the method of administration. This was a retrospective study at a single center, and a randomized prospective study using a larger number of patients is considered necessary in the future.

【緒言】

局所進行中・下咽頭癌に対する治療として、強度変調放射線治療を用いた化学放射線療法が標準治療の一つとして行われている。急性期の有害事象として問題となるものに放射線咽頭粘膜炎が挙げられ、摂食困難や感染による照射休止、それに伴う入院期間の長期化の原因となりうる¹。

治療による粘膜炎の増悪因子の一つとして、食事摂取による物理的刺激が考えられる。当科では食物通過時の粘膜保護作用を期待して、担当医の判断でアルギン酸ナトリウム(SA; Sodium Alginate)の投与が行われてきた。頭頸部癌に対する放射線治療において、ポラプレジックおよびポラプレジック・アルギン酸ナトリウム懸濁液の経口投与が口腔粘膜炎予防に効果的であったことが報告されている^{2,3}。しかし、SAが単剤で放射線粘膜炎の予防や重症化の予防につながるか不明である。そこで本研究では、放射線粘膜炎の重症度や発現・増悪までの期間を調査し、SAの効果を明らかにすることを目的とした。

【対象と方法】

本研究は、2020年から2024年に根治的放射線治療ないし化学放射線治療を行った中・下咽頭癌患者45例のうち、治療開始前より胃瘻造設が行われていた3例を除外した42例を対象とした。組織型は全例が扁平上皮癌であった。患者背景の詳細は表1に示した。本研究は院内のIRBの承認を得て、全例よりオプトアウトを用いた同意取得を行った。(院内承認番号362-108)

カルテ情報を適時的にレビューし、SAを照射開始1週間前から照射終了時まで投与されていた12例を内用群とし、それ未満の期間あるいは処方されていなかった30例を非内用群とした。内用群ではSA(アルロイドG内溶液5% 50mg/ml; カイゲンファーマ、大阪、日本)60mlを3回(朝昼夕食前)に分けて内用されていた。

放射線治療は6MVX線でELEKTA[®] Synergy AgilityもしくはAccuray[®] Tomotherapy HDを使用し、治療計画装置はRaySearch[®] Raystation ver10.0.1とAccuray[®] Planning station ver2.1.9を用いた。照射方法は強度変調放射線治療(IMRT)で行い、全例が2-step法が採用された。総線量は食道癌への照射を兼ねた1例(74Gy/37fr)を除き、70Gy/35frが照射された。なお、first planでは5例は40Gy/20frであり、それ以外は46Gy/23frの照射であった。

放射線治療による口腔粘膜炎の発症時期と重症度については、各患者の電子カルテを参照し、疼痛についての自覚・他覚所見、摂食量を参照した。CTC-AE ver5.0に従い、「Grade 1 = 軽度の疼痛」、「Grade 2 = 中等度の疼痛; 経口摂取の変化」、「Grade 3 = 高度の疼痛; 摂食・嚥下の高度な変化」とした。

SA内用の有無、治療前アルブミン値、併用化学療法の有無、Stage、CTV volume、口腔内線量の各変数に対し、Grade 3粘膜炎の発症時期をエンドポイントに設定し単変量COX回帰分析を行った。データ解析にはPython (ver 3.11.7)を使用した。

【結果】

原発部位はSA内用群では中咽頭5例、下咽頭7例であったのに対し、非内用群では中咽頭14例、下咽頭16例であった(表1)。化学療法レジメンは、内用群ではシスプラチン(9例)、S-1(1例)、非内用群ではシスプラチン(9例)、S-1(2例)、セツキシマブ(1例)であった。その他Stage、治療前アルブミン値、併用化学療法の有無、CTV volumeの大小、口腔内(口蓋から口腔底までの高さ、後方は舌根まで、歯と骨は含めない範囲と定義)の平均線量を2群に分けて検定を行ったが、Primary CTV volumeは非内用群で小さい傾向にあった(p = 0.051)。

患者毎の口腔粘膜炎の発症時期およびGradeの推移を図1に示した。Grade 1口腔粘膜炎は全例で発症した。Grade2口腔粘膜炎は内用群で11例、非内用群では25例で認めた。そし

表1 患者背景

	SA群 n = 12	非SA群 n = 30	p値
性別 男性/女性	17/2	23/0	1.000
年齢(中央値)	50-81 (71)	50-81 (71)	0.253
原発部位 中咽頭/下咽頭	5/7	14/16	1.000
T分類			0.820
T1	1	3	
T2	7	19	
T3	4	7	
T4	0	1	
N分類			0.194
N0	1	12	
N1	5	8	
N2	6	10	
併用化学療法			0.464
シスプラチン	9	9	
セツキシマブ	0	1	
S-1	1	2	
なし	2	18	
治療前血中アルブミン値(平均値(g/dL), 標準偏差)	4	3.8	0.273
CTV volume (平均値(cm ³), 標準偏差)			
Primary plan	364 (111.8)	453 (160.5)	0.051
Boost plan	79 (50.7)	94 (65.1)	0.433
口腔内平均線量(平均値(Gy), 標準偏差)	31 (13.2)	36 (10.8)	0.667
入院期間(中央値)	59	64	0.300
総治療期間(中央値)	51	51	0.661

性別、原発部位、T分類、N分類、併用化学療法の有無はカイ2乗検定、年齢、治療前アルブミン値、CTV volume、口腔内線量、入院期間はWelchのT検定にてp値を算出した。

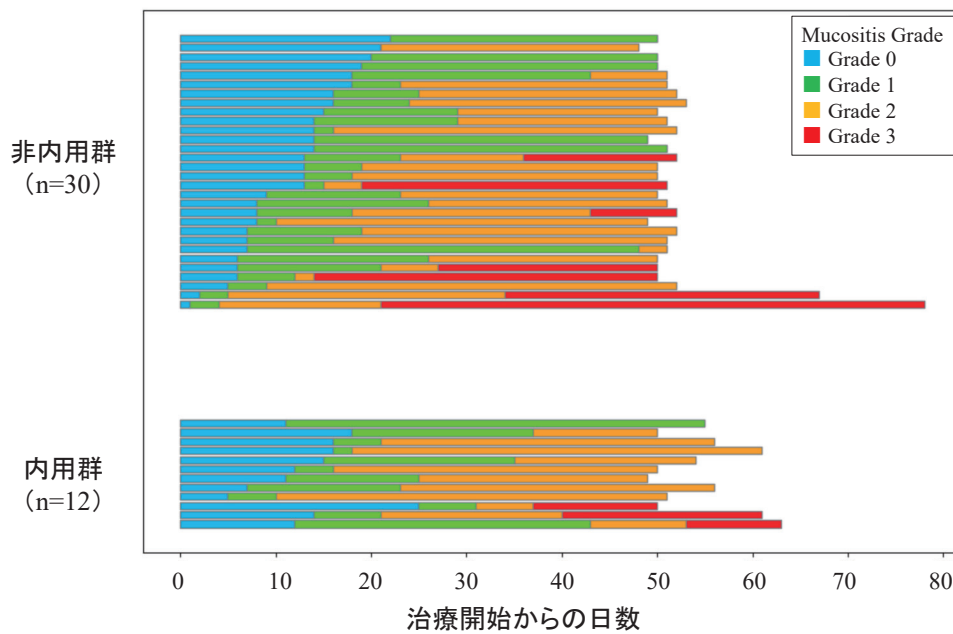


図1 患者毎の口腔粘膜炎の発症時期およびGradeの推移

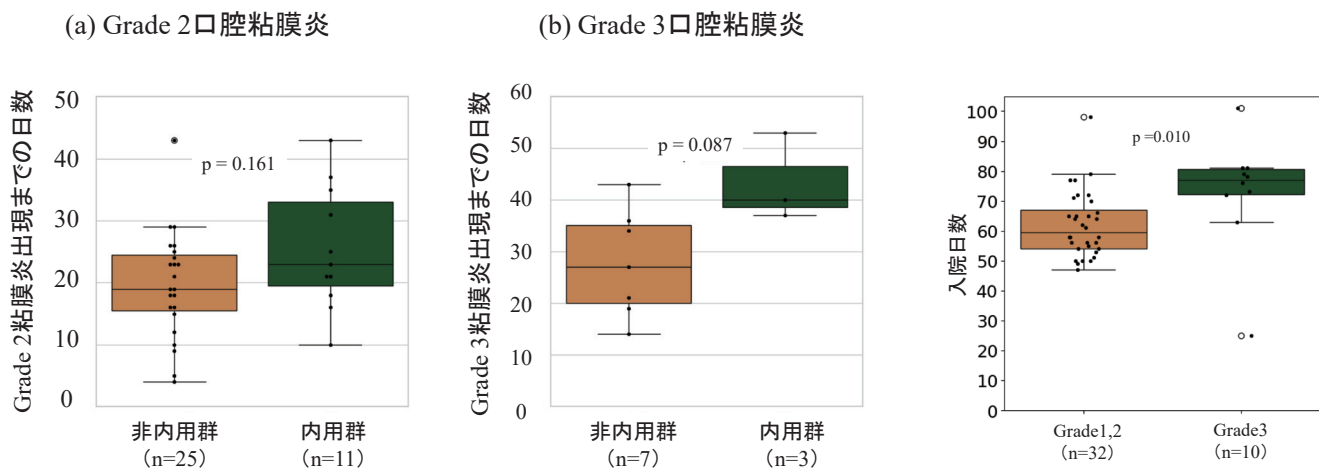


図2 SA内用の有無と口腔粘膜炎の出現時期

(a) Grade 2の口腔粘膜炎 (中央値23日vs19日, $p = 0.161$)
 (b) Grade 3の口腔粘膜炎 (中央値40日vs27日, $p = 0.087$)

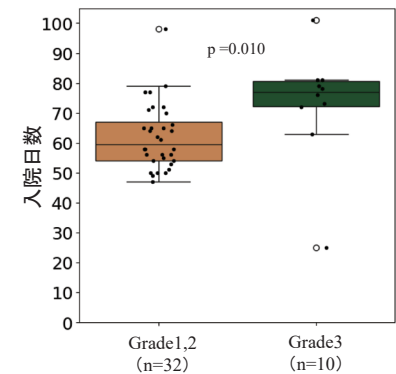


図3 口腔粘膜炎のGradeと入院期間の関係
 Grade 1-2 vs Grade 3で有意に入院期間の延長を認めた(中央値58日vs77日; ハザード比0.34; 95%信頼区間 0.16-0.74; Mantel-Coxのlog-rank検定による $p = 0.010$)。

Grade3粘膜炎は内用群で3例、非内用群で7例にて発症が見られた。Grade 2口腔粘膜炎の発症率はSA内用群および非内用群で明らかな差は見られず(91.6% vs 76.6%, $p = 0.402$)、Grade 3粘膜炎発症率についても同様に明らかな差は見られなかった(25.0% vs 23.3%, $p = 1.000$)。

Grade 2およびGrade 3の口腔粘膜炎を生じた症例において、発症時期とSA内用の有無の関連を図2(a), 2(b)に示した。Grade 2の口腔粘膜炎はSA内用群で11例、非内用群で25例発症していた(中央値23日vs19日, $p = 0.161$)。Grade 3口腔粘膜炎については、SA内用群で3例、非内用群で7例発症

と症例数は限られているが、SA内用で出現を遅延させる傾向が見られた(中央値40日vs27日, $p = 0.087$)。

Grade3口腔粘膜炎発症をエンドポイントとした単変量解析を表2に示した。SA内用の有無、治療前アルブミン値、併用化学療法、Stage、照射体積(CTVprimaryおよびCTVboost)、口腔内線量のいずれも有意なリスク因子とはならなかった。

SA内用の有無で群分けせず、口腔粘膜炎のGradeと入院期間の関係を図3に示した。Grade 3口腔粘膜炎を来した群においては、Grade 1-2の群に比べて、有意に入院期間の延長を認めた(中央値58日vs77日; ハザード比0.34; 95%信頼区間

表2 Grade 3の口腔粘膜炎症症に関わるリスク因子の単変量解析

因子	N	Grade 3 粘膜炎	ハザード比	95%信頼区間		p値	
				下限	上限		
アルギン酸Na	あり	12	3 (25.0%)	1.35	0.32	5.64	0.7
	なし	30	7 (23.3%)				
治療前アルブミン値	≥ 3.8 g/dL	25	6 (24.0%)	1.09	0.26	4.58	0.9
	< 3.8 g/dL	17	4 (23.5%)				
併用化学療法	あり	31	9 (29.0%)	2.21	0.27	18.2	0.5
	なし	11	1 (9.1%)				
Stage	Ⅲ+Ⅳ	29	9 (31.0%)	3.65	0.45	29.9	0.2
	Ⅰ+Ⅱ	13	1 (7.7%)				
CTV primary	≥ 387.5 cm ³	26	6 (23.1%)	1.47	0.37	5.88	0.6
	< 387.5 cm ³	16	4 (25.0%)				
CTV boost	≥ 85.1 cm ³	19	3 (15.8%)	1.02	0.27	3.81	1.0
	< 85.1 cm ³	23	7 (30.4%)				
口腔内平均線量	≥ 27.6Gy	26	4 (15.4%)	1.97	0.39	9.84	0.4
	< 27.6Gy	16	6 (37.5%)				

治療前アルブミン値とCTVprimary、CTV boostについては、ROC曲線にてそれぞれ閾値を定めた。

0.16-0.74；Mantel-Coxのlog-rank検定によるp = 0.010)。

一方、SA内用の有無で退院までの期間を比較した場合には、SA内用群と非内用群では明らかな有意差は無かった。(中央値59日 vs 64日；ハザード比 1.43；95%信頼区間 0.72-1.85；Mantel-Coxのlog-rank検定によるp = 0.300)

【考察】

放射線口腔粘膜炎は経口摂取不良に直結し、QOL低下や退院時期遅延の原因となることに加え、放射線治療の中断や期間延長にも繋がる。計画外の放射線治療の中断や治療期間の延長は、生存率や局所制御率の低下と関連していることも報告されているため³、放射線粘膜炎の防止・低減は治療効果の面から見ても重要である。

そして治療期間が約2ヶ月間と長期に及ぶこと、治療中盤以降では固形物・錠剤の経口内服が難しくなりうることから身体面・医療費の面で負担の少ない方法としてアルギン酸ナトリウムの効果について研究を施行した。

既に頭頸部癌に対する放射線治療において、粘膜保護薬内用により口腔粘膜炎悪化の抑制につながる事が報告されている。Suzukiらは、頭頸部癌放射線治療を受けた132名の患者を対象としたレトロスペクティブ研究により、ポラプレジンク・アルギン酸ナトリウム懸濁液(P-AG)を予防的に内用していた群においてGrade 3粘膜炎発症率の減少、入院期間の短縮が認められることを示した⁴。

今回の結果ではSA内用の有無で放射線粘膜炎の発症率に差はなく、発症時期を遅延させる傾向が見られたが有意差には至らなかった。また、Grade 3粘膜炎を来した症例では入院期間の延長が見られたが、SA内用の有無は関与が見られなかった。Grade 3粘膜炎に対する発症遅延効果が示唆されたこと

は先行する研究と矛盾しないが、発症率に有意差が見られなかった原因として、当科ではSA単独内用であったことは考えられる。また、使用方法も上記の研究では1日4回口腔内塗布し保持の後嚥下していることに対し、当科では1日3回、食前の内服であり、用法も効果減弱に繋がった可能性もある。

本研究にはいくつかの限界がある。第一に本研究は単一施設での遡及的研究である。また、ファイバー所見については観察時期が症例により異なり、感染等の理由でファイバースコープが施行されていない症例もあり、他覚所見の評価が不十分な可能性がある。また、患者背景でCTV volumeに偏りがあり、多変量解析も施行していない事と、対照群でGrade 3口腔粘膜炎を生じた症例数が少ないため(SA内用群3例、非内用群7例)、統計学的な検討が困難である事も挙げられる。したがって、SAの効果の有無を評価するためには、まず少数例でのランダム化前向き試験による検討が必要と思われる。また、今回は局所制御や全生存に関しては解析しておらず、これらへの影響も今後検討を行いたい。

【結語】

中・下咽頭癌に対する化学放射線治療を施行した患者において、SA投与によりGrade 2以上の口腔粘膜炎の発生を抑制する事はできなかったが、Grade3発生時期を遅らせる傾向が示唆された。

【引用文献】

1. Suzuki A, Kobayashi R, Okayasu S, Kuze B, Aoki M, Mizuta K, Itoh Y. Pharmacotherapy for adverse events reduces the length of hospital stay in patients admitted to otolaryngology ward : a single arm intervention

- study. PLoS One. 2014 9 : e115879. doi : 10.1371/journal.pone.0115879.
2. Watanabe T, Ishihara M, Matsuura K, Mizuta K, Itoh Y. Polaprezinc prevents oral mucositis associated with radiochemotherapy in patients with head and neck cancer. *Int J Cancer*. 2010 127 : 1984-90. doi : 10.1002/ijc.25200.
3. Suzuki A, Kobayashi R, Shakui T, Kubota Y, Fukita M, Kuze B, Aoki M, Sugiyama T, Mizuta K, Itoh Y. Effect of polaprezinc on oral mucositis, irradiation period, and time to discharge in patients with head and neck cancer. *Head Neck*. 2016 38 : 1387-92. doi : 10.1002/hed.24446.
4. Russo G, Haddad R, Posner M, Machtay M. Radiation treatment breaks and ulcerative mucositis in head and neck cancer. *Oncologist*. 2008 13 : 886-98. doi : 10.1634/theoncologist.2008-0024.