

微量栄養素による化学放射線療法の粘膜炎予防効果の検討

隈部 洋平 田中 信三 平塚 康之
山田 光一郎 山原 康平 小山 泰司
古田 一郎

要 旨

頭頸部癌に対する化学放射線療法 (CCRT) に伴う有害事象である口腔咽頭粘膜炎を完全に予防する方法は確立されていない。粘膜炎が生じるメカニズムとして、放射線照射および抗癌剤投与によって生じる活性酸素の関与が考えられており、活性酸素の発生を抑制することにより粘膜炎を軽減できる可能性がある。活性酸素の分解に必要な抗酸化物質には微量元素やビタミンなどがあり、今回われわれは、微量元素とビタミンを含有した微量栄養素補助飲料を CCRT 患者に対して投与することにより粘膜炎を軽減できないかを検討した。当科で口腔咽頭領域を照射野に含む放射線治療を 50Gy 以上施行し、化学療法を併用した頭頸部癌患者で、微量栄養素を投与した 21 例と投与していない 21 例を比較検討したところ、粘膜炎の重症度、経口摂取可能期間、疼痛の程度の各項目で微量栄養素投与群が有意差をもって良好な結果であり、微量栄養素が CCRT に伴う粘膜炎の予防策として有効であると考えられた。

キーワード : 化学放射線療法, 粘膜炎, 微量栄養素, 活性酸素, 抗酸化物質

Study of Preventive Effect of Micronutrients on Chemoradiation-induced Mucositis:

Yohei Kumabe, Shinzo Tanaka, Yasuyuki Hiratsuka, Koichiro Yamada, Kohei Yamahara, Taiji Koyama and Ichiro Furuta

Department of Otorhinolaryngology-Head and Neck Surgery, Osaka Red Cross Hospital

Summary

There is no established method to completely prevent oropharyngeal mucositis, an adverse event associated with concurrent chemoradiotherapy (CCRT) for head and neck cancer. It is considered that active oxygen resulting from exposure to radiation and anticancer drug administration is related to the mechanism that causes mucositis; therefore, mucositis may be alleviated by inhibiting the generation of active oxygen. Antioxidative substances required for the degradation of active oxygen include microelements and vitamins. We examined whether mucositis could be alleviated by administering a micronutrient supplement drink containing microelements and vitamins to patients receiving CCRT. Of the patients with head and neck cancer who received 50 Gy or more radiotherapy to the radiation field including the oropharyngeal area in combination with chemotherapy in our department, we compared 21 patients receiving micronutrients and 21 patients not receiving them. As a result, the group receiving micronutrients showed significantly favorable results in the severity of mucositis, the possible period of oral intake, and the severity of pain, suggesting that micronutrients are effective in preventing mucositis associated with CCRT.

Key words : Concurrent chemoradiotherapy, Mucositis, Micronutrient, Active oxygen, Antioxidative substance

[Received Sept. 3, 2012, Accepted Mar. 8, 2013]

はじめに

頭頸部癌に対する化学放射線療法 (CCRT) に伴う有害事象として口腔咽頭領域の粘膜炎は必発であり, その痛みにより経口摂取が困難になる患者は多いが, 粘膜炎を完全に予防する有効な方法は確立されていない。CCRT により粘膜炎が生じるメカニズムとして, 放射線照射および抗癌剤投与によって生じる活性酸素の関与が考えられており^{1,2)}, 活性酸素の発生を抑制することにより粘膜炎が軽減できる可能性がある。活性酸素の分解に必要な抗酸化物質には微量元素やビタミンといった微量栄養素が含まれるが³⁾, 今回われわれは微量栄養素を CCRT 患者に対して投与することにより粘膜炎を軽減できないかを検討した。

対象および方法

対象は, 2010 年 10 月から 2011 年 12 月の間に, 大阪赤十字病院耳鼻咽喉科・頭頸部外科で口腔咽頭領域を照射野に含む放射線治療を 50Gy 以上施行し, 化学療法を併用, さらに微量栄養素を投与した頭頸部扁平上皮癌患者 21 例である (微量栄養素摂取群)。また, 2009 年 6 月から 2010 年 9 月の間に同様の CCRT を施行し微量栄養素を投与されていない頭頸部癌扁平上皮癌患者 21 例をコントロールとした (微量栄養素非摂取群)。2 群について, 粘膜炎の重症度, 経口摂取可能期間, 疼痛の程度, 栄養障害の程度の各項目につき比較検討した。両群の症例背景は表 1 の通りで, 病期は両群とも stage IV が大半を占めており, 照射総線量に関しては両群とも 64Gy 前後であった。根治的 CCRT が微量栄養素摂取群では 14 例, 微量栄養素非摂取群では 11 例, 原発巣切除後の追加 CCRT がそれぞれ 7 例と 10 例であった。併用化学療法は両群とも weekly CDDP (35mg/m²) が最も多かった。なお, 両群の症例とも CCRT の有害事象である口腔咽頭粘膜炎を予防・軽減

するために, 歯科衛生士や看護師による口腔ケアや各種含嗽液によるセルフケアが行われていた。微量栄養素の投与方法としては, 微量栄養素補助飲料 (ブイ・クレス[®], ニュートリー社) を CCRT 治療開始日から治療終了日まで毎日 1 本摂取してもらった。ブイ・クレス[®]は, 鉄, 亜鉛, 銅, セレンなどの微量元素や各種ビタミンを含有する 1 本 125ml の飲料であり (表 2), これまでにその摂取により褥瘡の治癒促進や創傷治癒促進が報告されている⁴⁾。ブイ・クレス[®]の費用については, 病院食のメニューに組み込んでいるため別途の患者負担は生じない。

結 果

粘膜炎の重症度: CCRT 終了時点における粘膜炎の重症度を CTCAE v3.0 による判定基準 (表 3) により判定した。微量栄養素摂取群は, Grade0 が 1 例, Grade1 が 11 例, Grade2 が 7 例, Grade3 が 2 例と全体的に粘膜炎が軽度であったのに対して, 微量栄養素非摂取群は, Grade0 が 1 例, Grade1 が 5 例, Grade2 が 4 例, Grade3 が 7 例, Grade4 が 4 例と Grade3・4 で全体の半数以上と粘膜炎が重度であり (表 4), 有意差をもって微量栄養素摂取群が粘膜炎の重症度が軽度であった ($p=0.009$, Mann-Whitney U 検定)。

経口摂取可能期間: CCRT 治療期間中のいつまで経口摂取が可能であったかを比較検討した。摂取栄養の一部を経静脈的もしくは経管経腸的に補う段階は経口摂取可能と判定し, 摂取栄養全量を経静脈的もしくは経管経腸的に補給した時点で経口摂取不能と判定した。微量栄養素摂取群は全 21 例中, CCRT 終了まで経口摂取可能であったのが 20 例, 30Gy 以降に経口摂取不能となったのが 1 例であったのに対して, 微量栄養素非摂取群は全 21 例中, CCRT 終了まで経口摂取可能であったのが 11 例, 30Gy 以降に経口摂取不能となったのが 5 例, 治療前半の段階である 30Gy

表 1 症例背景

	微量栄養素摂取群	微量栄養素非摂取群
症例数	21 (男性 18, 女性 3)	21 (男性 18, 女性 3)
年齢	64.0 歳 ± 14.5	59.2 歳 ± 10.9
原発部位	副鼻腔 1 例 上咽頭 4 例 口腔 3 例 中咽頭 3 例 下咽頭 6 例 喉頭 2 例 原発不明 2 例	上咽頭 3 例 口腔 4 例 中咽頭 6 例 下咽頭 8 例
病期	Stage I 2 例 Stage II 2 例 Stage III 3 例 Stage IV 14 例	Stage I 1 例 Stage II 3 例 Stage III 2 例 Stage IV 15 例
治療目的	根治的 CCRT 14 例 術後 CCRT 7 例	根治的 CCRT 11 例 術後 CCRT 10 例
照射総線量	64.3Gy ± 7.3	64.6Gy ± 8.0
併用化学療法	Weekly CDDP 15 例 Weekly TXT 5 例 TPF 1 例	Weekly CDDP 19 例 TPF 2 例

以前にすでに経口摂取不能となった症例が5例あり(表5), 有意差をもって微量栄養素摂取群で経口摂取可能期間が延長していた (p=0.010, Mann-Whitney U 検定)。

疼痛の程度: CCRT 治療期間中に粘膜炎で生じる疼痛に対しての鎮痛目的で麻薬を使用した症例数で比較した。なお今回の症例のうち癌性疼痛除痛目的での麻薬使用例はなかった。微量栄養素摂取群は全21例中, 麻薬を使用したのが5例(23.8%)であったのに対して, 微量栄養素非

摂取群は全21例中, 麻薬を使用したのが13例(61.9%)であり, 有意差をもって微量栄養素摂取群で疼痛を軽減できていた (p=0.027, Fisher's exact test)。

栄養障害の程度: CCRT 治療開始時の体重と比較して治療期間中にどの程度体重減少があったかを CTCAE v3.0 による判定基準(表3)により判定した。微量栄養素摂取群は, Grade0が11例, Grade1が7例, Grade2が3例であったのに対して, 微量栄養素非摂取群は, Grade0が7

表2 プイ・クレス®の成分表

	プイ・クレス (1本125mL中)	1日の 摂取基準*1	上限量
エネルギー	80kcal		
一般成分			
タンパク質	1.0g		
脂質	0g		
炭水化物	21.2g		
ナトリウム	25mg		
レチノール当量	300μg	850μg	2700μg
レチノール	300μg	—	2700μg
ビタミンB1	3.0mg	1.3mg	—
ビタミンB2	3.0mg	1.5mg	—
ビタミンB6	5.0mg	1.4mg	55mg
ビタミン類			
ビタミンB12	10μg	2.4μg	—
ビタミンC	500mg	100mg	—
ナイアシン	15mg	14mg	350mg
葉酸	800μg	240μg	1400μg
ビタミンD3	5.5μg	5.5μg	50μg
ビタミンE	20mg	7mg	850mg
ビオチン	50μg	50μg	—
パントテン酸	10mg	6mg	—
微量元素			
鉄	5.0mg	7.5mg	50mg
亜鉛	12mg	12mg	45mg
銅	0.01mg	0.9mg	10mg
セレン	50μg	30μg	280μg
コエンザイム Q10	15mg		
ガラクトオリゴ糖	2g		

*1: 成人男性 (50 ~ 69 歳) の食事摂取基準 (2010 年版) の1日の推奨量もしくは目安量

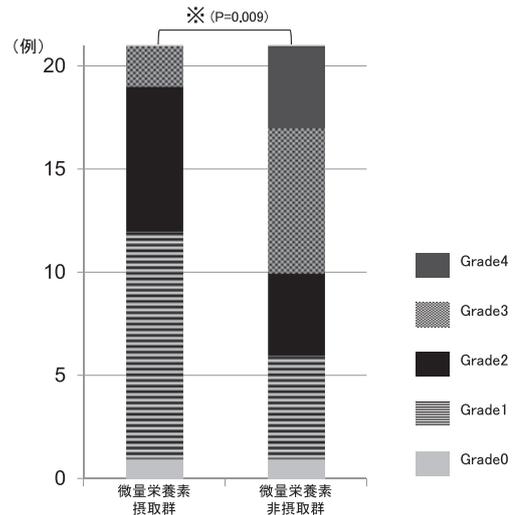


表4 粘膜炎の重症度

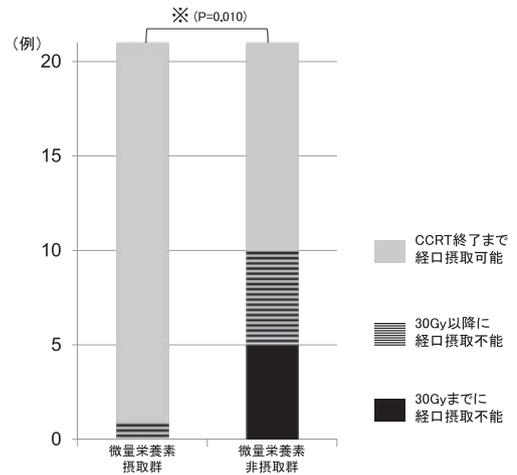


表5 経口摂取可能期間

表3 CTCAE v3.0 による副作用判定基準

Grade	1	2	3	4	5
粘膜炎	粘膜の紅斑	斑状潰瘍または偽膜	融合した潰瘍または偽膜; わずかな外傷で出血	組織の壊死; 顕著な自然出血; 生命を脅かす	死亡
体重減少	ベースラインより5 ~ < 10%減少; 治療を要さない	ベースラインより10 ~ < 20%減少; 栄養補給を要する	ベースラインより≥ 20%減少; 経管栄養あるいはTPNを要する	—	—

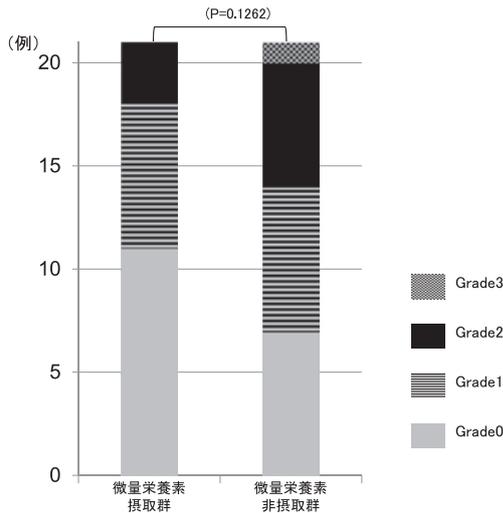


表 6 栄養障害の程度

例, Grade1 が 7 例, Grade2 が 6 例, 最重症の Grade3 が 1 例であった (表 6)。全体的に微量栄養素摂取群が栄養障害の程度は軽度である傾向は見られたものの有意差は認めなかった ($p=0.1262$, Mann-Whitney U 検定)。

考 察

頭頸部癌に対する CCRT は機能温存に加えて高い局所制御率, 生存率が報告されており標準治療として広く行われている。CCRT に伴う副作用として皮膚炎, 粘膜炎, 口腔内乾燥, 味覚障害, 骨髄毒性などが高頻度に見られ, これらの副作用が重篤化すると治療完遂が困難になる場合があり, 重篤化させないための支持療法が不可欠である。しかし, 口腔咽頭領域に生じる粘膜炎を完全に予防する方法は確立されておらず, その痛みにより経口摂取が困難になる患者も多いため, 近年では CCRT 開始前に胃瘻を造設して栄養低下を予防している施設も増えてきているが⁵⁾, やはりなるべく治療終了時まで経口摂取を続けられることが理想であり, 粘膜炎そのものを予防・軽減する有効な方法の開発が望まれている。

CCRT により粘膜炎が生じるメカニズムとして, 放射線照射によって産生される活性酸素を介した粘膜細胞障害¹⁾および抗腫剤により発生した活性酸素が粘膜に酸化ストレスを与え炎症を惹起する²⁾と考えられている。活性酸素抑制作用を有するアロプリノールやメシル酸カモスタット, より強力な抗酸化作用, 粘膜防御作用をもつレバミピドやボラブレジンク・アルギン酸 Na により粘膜炎を軽減できたとの報告があり^{1,6,7)}, 当科では過去にこれらの薬剤を CCRT の支持療法に用いてきたが, それでも Grade3 や Grade4 の重症粘膜炎の症例をしばしば経験しており, より効果の高い粘膜炎予防法を求めている。

今回検討した微量栄養素についてはその摂取により褥瘡の治癒促進や創傷治癒促進について報告がある⁴⁾。微量栄養素とはビタミンとミネラルのことで, ミネラルには

カルシウム, カリウムなどの主要ミネラルと, 鉄や亜鉛などの微量元素が含まれる。一方, 活性酸素を分解・消去する抗酸化物質には生体内で生成される抗酸化酵素類と体外から摂取する微量元素 (亜鉛, クロム, セレン), ビタミン (ビタミン B2, ナイアシン, ビタミン C, 葉酸, レチノール, ビタミン E), 植物由来の抗酸化物質がある³⁾。さらに生体内で作られる抗酸化酵素類の代表的なものには superoxidedismutase (SOD), glutathione peroxidase (GSH-Px), catalase があるが, それらの活性や安定のために SOD では銅, 亜鉛, マンガンが, GSH-Px ではセレンが, catalase では鉄が必要であり³⁾, 各種微量栄養素が活性酸素の分解・消去に不可欠であることがわかる。そこで, CCRT に伴う粘膜炎の予防・軽減に微量栄養素が有効ではないかと考え, 今回の検討に至った。今回, 微量栄養素補助飲料として使用したブイ・クレス[®]には, 鉄・亜鉛・銅・セレンの微量元素とビタミン B2, ナイアシン, ビタミン C, 葉酸, レチノール, ビタミン E などの抗酸化作用を有するビタミンを含んでいる (表 2)。本文中にも示している通り, 微量栄養素摂取群は微量栄養素非摂取群と比較して有意に粘膜炎の重症度を軽減し, 経口摂取可能期間を延長させ, 疼痛を軽減させるという満足のいく結果が得られた。粘膜炎が軽度であれば当然疼痛も軽くなり, その結果経口摂取可能期間も延長することは明らかである。栄養障害の程度 (体重減少) に関しては両群間での有意差を認めなかったが, これは経口摂取量が低下した際には早い段階から経静脈的もしくは経管経腸的な栄養補給を行っていたためと考えられる。

今回の微量栄養素による粘膜炎予防法において考慮しなければならない点に, 活性酸素を抑制することにより CCRT の治療効果が減弱することはないのかという疑問がある。これまでに活性酸素抑制と放射線治療もしくは抗癌化学療法の治療効果との相互作用についての報告はないが, CCRT の治療効果が担保されてはじめて意味のある支持療法であり, もし CCRT の治療効果に影響を与える可能性があるならばすべきではない。今回の検討症例においては, 微量栄養素摂取群は根治的 CCRT を施行した 14 例のうち CCRT 終了時点での治療効果は, CR が 12 例, PR が 2 例と良好であり (微量栄養素非摂取群では根治的 CCRT を施行した 11 例の治療効果は CR が 10 例, PR が 1 例), 明らかな治療効果への影響は見られなかった。経過観察期間が短いため現時点での生存率についての比較はできないが, 今後, 症例の集積と長期間の観察を行い, さらなる検討を加える予定である。

ま と め

微量元素やビタミンの活性酸素分解作用に着目し, 頭頸部癌化学放射線治療に伴う口腔咽頭粘膜炎の予防目的に微量栄養素を用いた。微量栄養素摂取群は微量栄養素非摂取群と比較し, 粘膜炎の重症度, 経口摂取可能期間, 疼痛の程度の各項目で有意に改善が見られ, 微量栄養素は化学放

射線療法の粘膜炎予防において有効であると考えられた。

著者は申告すべき利益相反を有しない。

本論文の要旨は第36回日本頭頸部癌学会(2012年6月7日, 松江)にて口演した。

文 献

- 1) 上紺屋憲彦, 土井啓至, 富士原将之: 放射線治療に伴う粘膜障害は軽減できるか? 亜鉛製剤の有用性に迫る 口腔咽頭 24(1): 29-34, 2011
- 2) 漆崎 一郎: 口内炎対策 Pharma Medica 13: 109-115, 1995
- 3) 浅桐公男, 田中芳明, 吉田 索他: 微量元素(セレン, 亜鉛), ビタミンと抗酸化物質 外科と代謝・栄養 44(5): 257-262, 2010
- 4) 東口高志, 五嶋博道, 根本明喜他: 微量栄養素補助飲料による創傷治癒促進の試み 臨床栄養 23(4): 27-32, 2002
- 5) 角田梨紗子, 松浦一登, 野口哲也他: 経皮的内視鏡的胃瘻造設術(PEG)を行った頭頸部癌患者の検討 頭頸部癌 37(3): 433-438, 2011
- 6) 登坂千聖, 田嶋博樹, 井上忠夫他: 頭頸部癌の化学放射線療法に伴う口腔粘膜炎予防に関する検討 癌と化学療法 38(10): 1647-1651, 2011
- 7) 鷹野瑠美, 平野 剛, 中田千絵他: 癌化学療法に伴う口内炎の予防・改善に有効な抗酸化物質の探索 医療薬学 35: 247-253, 2009