

ORIGINAL ARTICLE

肺癌化学放射線療法に伴う放射線食道炎に対する ポラプレジンの後方視的検討

山東真寿美¹・金銅葉子⁴・碓氷尚子¹・植田有希¹・岩田 香²・
良田紀子²・田宮基裕⁵・鈴木秀和³・岡本紀雄³・平島智徳³

Efficacy of Polaprezinc Against Chemoradiotherapy-induced Esophagitis in Lung Cancer Patients: a Retrospective Study

Masumi Sandou¹; Yoko Kondo⁴; Naoko Usui¹; Yuki Ueda¹; Kaori Iwata²;
Noriko Ryota²; Motohiro Tamiya⁵; Hidekazu Suzuki³; Norio Okamoto³; Tomonori Hirashima³

¹Department of Pharmacy, ²Department of Nursing, ³Department of Thoracic Malignancy, Osaka Prefectural Medical Center for Respiratory and Allergic Diseases, Japan; ⁴Department of Pharmacy, ⁵Department of Thoracic Oncology, Osaka Medical Center for Cancer and Cardiovascular Diseases, Japan.

ABSTRACT — Objective. Adverse events associated with chemoradiotherapy (CRT) include radiation-induced mucositis and esophagitis. Polaprezinc has been reported to be useful for treating these adverse events in head and neck cancer patients. We investigated the preventive effects of polaprezinc against radiation-induced esophagitis in patients with thoracic malignancies. **Methods.** Our subjects were 50 patients who received CRT. The patients were divided into two groups: one receiving polaprezinc dissolved in sodium alginate (AL + Zn group), and the other receiving only sodium alginate (AL group). We then used a visual analogue scale (VAS) to compare the degree of pharyngeal pain and pain caused by esophagitis experienced by these two groups. **Results.** Pain was classified as "none or mild" (VAS<30 mm) in 88% of subjects in the AL + Zn group, compared with 83% in the AL group ($P=0.315$); pain was classified as "moderate" (30 mm≤VAS<54 mm) in 11% of subjects in the AL + Zn group, compared with 4% in the AL group ($P=0.060$). Of note, pain was classified as "severe" (VAS≥54 mm) in only 1% of subjects in AL + Zn group, compared with 13% of subjects in the AL group, indicating a significant difference ($P=0.00088$). Esophagitis grade ≤2 occurred in 67% of subjects in the AL + Zn group, compared to an incidence of 84% in the AL group, a non-significant difference ($P=0.196$). While no grade 3 cases of esophagitis were noted in the AL + Zn group, one was noted in the AL group. **Conclusion.** Although polaprezinc proved effective in reducing the incidence of severe pain associated with esophagitis induced by CRT in patients with thoracic malignancies, we did not observe any general preventive effects.

(JJLC. 2017;57:96-101)

KEY WORDS — Chemoradiotherapy, Radiation esophagitis, Polaprezinc, Prevention

Corresponding author: Masumi Sandou.

Received September 23, 2016; accepted January 17, 2017.

要旨 — 目的. 化学放射線療法 (CRT) に伴う有害事象に、放射線粘膜炎や食道炎がある。頭頸部癌では、これらに対してポラプレジンの有用性が報告されている。そこで胸部悪性腫瘍患者を対象に、ポラプレジンの予防効果を検討した。**方法.** CRT を受けた 50 例を対象とした。ポラプレジンをアルギン酸ナトリウム (AL) 液に溶解し使用した (AL + Zn) 群と AL 液のみを使用した

(AL) 群を、visual analogue scale (VAS) を用いて比較した。**結果.** 疼痛が「なし・軽度：VAS<30 mm」は AL + Zn 群/AL 群=88%/83% ($P=0.315$)、「中等度：30 mm≤VAS<54 mm」は 11%/4% ($P=0.060$) であった。しかし、「高度：VAS≥54 mm」は 1%/13% と有意差が認められた ($P=0.00088$)。食道炎≤Grade 2 は 67%/84% ($P=0.196$) と有意差はなかった。Grade 3 は AL + Zn 群で認

大阪府立呼吸器・アレルギー医療センター ¹薬局, ²看護部, ³肺癌
癌内科；大阪府立成人病センター ⁴薬局, ⁵呼吸器内科。

論文責任者：山東真寿美。

受付日：2016年9月23日，採択日：2017年1月17日。

められなかったが、AL 群で 1 例認められた。結論。ボラプレジンクは胸部悪性腫瘍における CRT に伴う食道炎に対して、高度な疼痛を伴う食道炎の予防は可能であつ

たが、全般的な予防効果は得られなかつた。

索引用語 — 化学放射線療法、放射線食道炎、ボラプレジンク、予防

はじめに

頭頸部および胸部悪性腫瘍の治療において化学放射線療法（以下 CRT）は、根治的治療として重要な治療法の 1 つである。^{1,2} また、癌の罹患率が年々増加し患者の高齢化が進んでいる現在では、手術と比較して侵襲が少なく、手術不可能な患者に対して選択できる治療法である。^{3,4} 一方で、放射線治療に伴う有害事象に、放射線粘膜炎や放射線食道炎がある。それらは、治療中の quality of life (以下 QOL) の低下や治療中断の因子の 1 つでもある。^{5,6} 頭頸部癌では、これら放射線粘膜炎・食道炎に対してボラプレジンク (L-カルノシン亜鉛錯体) による有用性が報告されている。⁷

そこで、本研究では、大阪府立呼吸器・アレルギー医療センター（以下当センター）で CRT を受けた胸部悪性腫瘍患者を対象に、放射線食道炎のボラプレジンクの予防効果を解析した。

方法

1. 対象と調査方法

2011 年 10 月～2015 年 2 月に当センターで CRT を受けた胸部悪性腫瘍患者 50 例を対象とした。

CRT 開始日より放射線食道炎予防を目的としてボラ

プレジンクをアルギン酸ナトリウム液に溶解して使用した症例を AL+Zn 群とし、アルギン酸ナトリウムのみを使用している症例を AL 群として、治療中の咽頭痛・嚥下時の灼熱感・前胸部痛・背部痛を visual analogue scale (以下 VAS) を用いて 2 群を比較することで、ボラプレジンクの有効性について検討した。治療方針・治療レジメンについては、主治医が決定した。

調査方法は、放射線食道炎評価表 (Figure 1) を作成し、CRT 開始日から終了日まで、当日の疼痛を VAS を用いて毎日患者に記入してもらった。放射線食道炎評価表とカルテより後方視的に調査した。

2. 評価方法

疼痛の評価は、Collins ら⁸の報告を参考に、VAS<30 mm を「なし・軽度」、30 mm≤VAS<54 mm を「中等度」、VAS≥54 mm を「高度」と、3 つのカテゴリーに分類して評価した。

食道炎の発現程度は有害事象共通用語規準 (Common Terminology Criteria for Adverse Events : CTCAE) ver 4.0 (Table 1) にて評価した。

3. 統計解析

患者背景における人数、性別、組織型および病期、併用レジメン、治療完遂率、併用薬には、Fisher の χ^2 検定を用い、年齢と食道 V55 には Mann-Whitney の U 検定、また照射線量には Student's の t 検定を用いた。危険率 5% 未満の場合 ($P<0.05$) を有意差ありと判断し、統計解析ソフトはエクセル統計 statcel4 を用いた。

4. 倫理的配慮

本研究は、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」を順守して実施し、当センター倫理審査委員会において承認を得て、患者の個人情報保護に十分配慮して行った（承認番号：No. 716）。

Please indicate the pain at one-day deglutition today.	
Date	Pain (visual analogue scale; VAS)
/	No pain _____ Worst pain you can imagine _____

Figure 1. Radiation esophagitis evaluation scale (VAS).

Table 1. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.0

CTCAE v4.0 SOC	CTCAE v4.0 Term	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	CTCAE v4.0 AE Term Definition
Gastrointesti- nal disorders	Esophagitis	Asymptomatic; clinical or diagnostic observations only; intervention not indicated	Symptomatic; altered eating/ swallowing; oral supplements indicated	Severely altered eating/swallow- ing; tube feeding, TPN or hospital- ization indicated	Life-threatening consequences; urgent operative intervention indicated	Death indicated	Definition: A disorder char- acterized by inflammation of the esophageal wall.

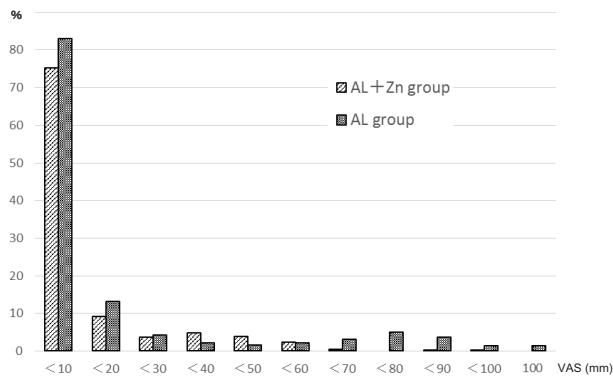
Table 2. The Patient Characteristics

	AL + Zn Group	AL Group	P value
Number of patients	24	26	-
Gender (male/female)	21/3	22/4	0.769
Age (range)	69 (47-80)	65 (42-86)	0.236
Histology	Squamous Adenocarcinoma LD-SCLC Ad/Large	8 11 4 1	0.846 0.402 0.602 0.293
Stage	IIA IIB IIIA IIIB	2 1 12 9	0.133 0.954 0.586 0.247
Location	Right upper/middle Right lower Left upper Left lower	8 5 8 3	0.359 0.078 0.468 0.547
Regimen	CBDCA + PAC CDDP + VNR CDDP + ETP CBDCA + ETP Daily low dose CBDCA RT alone	18 0 3 1 2 1	0.00002* 0.00000* 0.917 0.293 0.133 0.954
Radiotherapy dose (Gy) ± SD	56.1 ± 8.6	55.2 ± 8.4	0.574
Accelerated hyperfractionated RT (1.5 Gy twice daily)	2	3	
Total dose of radiation (2.0 Gy daily) 40-49 (Gy)	4	7	
Total dose of radiation (2.0 Gy daily) 50-59 (Gy)	4	1	
Total dose of radiation (2.0 Gy daily) 60-66 (Gy)	16	18	
Coadministered drug PPI or H ₂ blockers	4	6	0.571
Radiotherapy successful execution rate (100%)	71.0	65.4	0.679
V55 (Mean, %) ± SD	10.2 ± 13.2	17.1 ± 16.2	0.188

LD-SCLC, limited disease-small cell lung cancer; Ad, adenocarcinoma; Large, large cell carcinoma; CBDCA, carboplatin; PAC, paclitaxel; CDDP, cisplatin; VNR, vinorelbine; ETP, etoposide; RT, radiotherapy; PPI, proton pump inhibitor.

**P*<0.001.

†: Fisher's exact test. ‡: Mann-Whitney *U*-test. §: Student's *t*-test.

**Figure 2.** Accumulation of VAS over time.

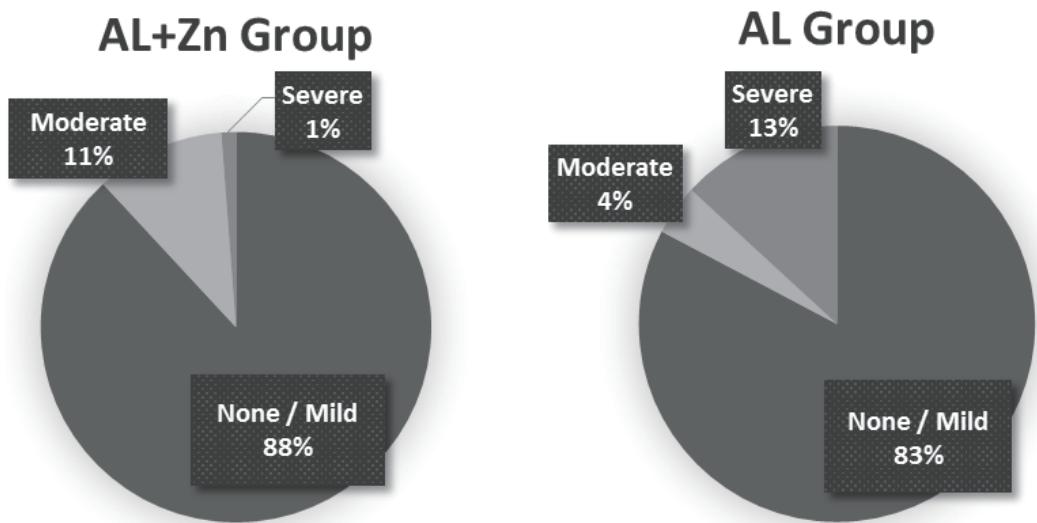
結果

1. 患者背景

評価対象患者は、対象期間に当センターでCRTを受けた胸部悪性腫瘍患者52例のうち、予定照射線量が40 Gy未満であった1例（狭窄部に対する対症療法）と肺臓炎のためにCRTが中止となった1例を除外した50例で、AL+Zn群が24例、AL群が26例であった。患者背景をTable 2に示す。

2. 疼痛の発現状況

VASとその日数を累積し、Figure 2に示した。また、VASによる分類結果をFigure 3に示した。

**Figure 3.** Pain scaling in VAS.**Table 3.** Evaluation of the Esophagitis by CTCAE Version 4.0

	Al + Zn Group (N = 24)	AL Group (N = 26)	P*
Grade 0	8 (33.3%)	4 (15.4%)	0.138
Grade 1	7 (29.2%)	7 (26.9%)	0.196
Grade 2	9 (37.5%)	14 (53.8%)	
Grade 3	0	1 (3.8%)	0.332

*: Fisher's exact test.

疼痛が「なし・軽度」は AL + Zn 群が 88%, AL 群は 83% であり、有意差はなかった ($P=0.315$) が、「高度」は AL + Zn 群 1%, AL 群 13% と有意な差が認められた ($P=0.00088 < 0.01$)。疼痛が「中等度」は AL + Zn 群 11%, AL 群 4% で有意な差は認められなかった ($P=0.060$)。

3. 食道炎の発現状況

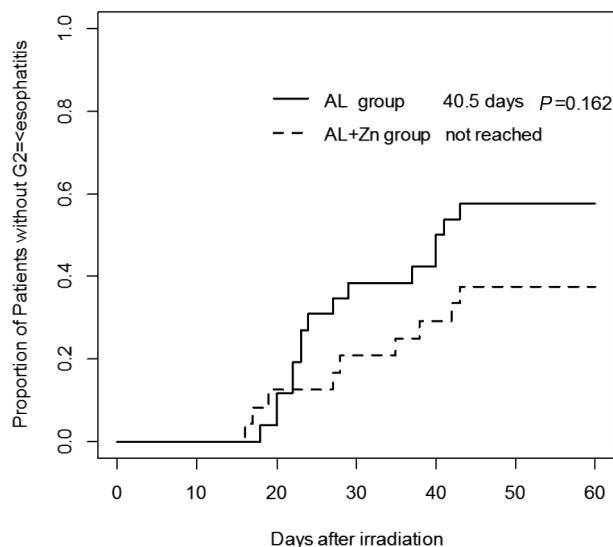
食道炎の発現状況を Table 3 に示した。AL + Zn 群 67% と AL 群 84% に有意な差は認められなかった ($P=0.196$)。しかし、Grade 3 の食道炎は AL + Zn 群では認められなかつたが、AL 群で 1 例認められた。

Grade 2 以上の食道炎の発現までの期間は、中央値 AL + Zn 群：未到達、AL 群：40.5 日で、両群ともに有意な差は示さなかつた ($P=0.162$) (Figure 4)。

食道炎が理由による治療延期は、AL + Zn 群では 1 例のみであったが AL 群では 2 例いた。治療完遂率には両群、有意な差は認められなかつた ($P=0.679$) (Table 2)。

考 察

ポラプレジンクは、生体の必須微量元素である亜鉛と L-カルノシンを錯体とした薬剤であり、胃潰瘍治療剤で

**Figure 4.** Development of grade >2 radiation esophagitis in patients with lung cancer who received chemoradiotherapy.

ある。ポラプレジンクは潰瘍部選択的に付着して浸透し、活性酸素種の消去による抗酸化作用、膜安定化作用、細胞保護作用、創傷治癒促進作用により抗潰瘍作用を示す。⁹⁻¹²

放射線による粘膜障害の発生機序は、照射部位で產生される活性酸素を介した粘膜細胞障害の関与が報告されている。¹³ ポラプレジンクはこの活性酸素を介した粘膜細胞障害に対しての抗酸化作用、粘膜保護作用を示し、放射線による粘膜障害の発生を予防したと考えられる。

頭頸部癌患者では、Ertekin ら¹⁴が 27 名を対象とした放射線療法において行った研究で、硫酸亜鉛による口咽

頭粘膜炎の予防効果を報告している。同じく頭頸部癌で、Watanabe ら⁷が31名を対象とした研究で、CRTにおけるポラプレジンクの口腔粘膜炎と疼痛の予防効果を報告している。Doi ら¹⁵はポラプレジンクが頭頸部癌患者における放射線粘膜炎の重症度を低減し、良好なQOLに貢献すると報告している。

MASCC/ISOOがん治療に伴う粘膜障害に対するエビデンスに基づいた臨床診療ガイドライン概要では、望ましい介入として、放射線治療または化学放射線治療を受ける口腔癌患者に対し、口腔粘膜障害の予防のため、亜鉛サプリメントの経口全身投与の有用性を提言している(エビデンスレベル3)。¹⁶

非小細胞肺癌におけるCRTの食道炎発生率はWJTOG0105試験¹⁷の報告によると、carboplatin(CBDCA)+paclitaxel(PAC)群で33.3%(≥Grade 2)であり、本研究結果の57.6%と相違があるのは、AL群で併用レジメンCBDCA+PACが少なかったことによるものと考えられる。また、Zatloukal ら¹⁸の報告によると、cisplatin(CDDP)+vinorelbine(VNR)群では18%(≥Grade 3)であり、本研究結果の3.8%と相違があるのは、本研究ではCTCAE ver4.0で評価したことによると思われる。

本研究により、ポラプレジンクが放射線食道炎を予防することはできなかったが、Grade 2以上の食道炎の発現を抑制することが示唆された。この結果はYanase ら¹⁹の結果と相違ない。また、Yanase らの研究ではポラプレジンクが対照群と比べてGrade 2以上の食道炎発現を有意に延長したが、本研究では有意な延長は示すことができなかった(Figure 4)。これは、本研究とYanase らの研究では患者背景が異なることによると思われる。

本研究では疼痛の評価に、numerical rating scale(NRS)を使用せずにVASによって評価することにより、治療中の咽頭痛・嚥下時の灼熱感・前胸部痛・背部痛の経時的かつ、小さな疼痛の変化も主観的に評価ができたと考えられる。

本研究で得られたVASの結果は、ポラプレジンクが高度な疼痛を有意に予防したと評価できる($P=0.00088 < 0.01$)。

本研究の限界は、①単施設少数例の研究である、②ランダム化されていない後ろ向き研究である、③抗癌剤の併用レジメンが偏っており、レジメン毎の食道炎の発症率が異なる、④放射線量が統一されていない、ことである。

結語

ポラプレジンクは胸部悪性腫瘍におけるCRTに伴う食道炎の発現に対して予防効果は得られなかった。しか

し、高度な疼痛を伴う食道炎の予防は可能であった。

今後、CRTに伴う食道炎に対するポラプレジンクの予防効果を比較試験で検討する価値があると考えられる。

本論文内容に関する著者の利益相反：平島智徳〔委受託研究(治験等)〕アストラゼネカ(株)、中外製薬(株)、MSD(株)、小野薬品工業(株)、メルク(株)、大鵬薬品工業(株)

REFERENCES

- Pritchard RS, Anthony SP. Chemotherapy plus radiotherapy compared with radiotherapy alone in the treatment of locally advanced, unresectable, non-small-cell lung cancer. A meta-analysis. *Ann Intern Med.* 1996;125:723-729.
- Wang L, Correa CR, Zhao L, Hayman J, Kalemkerian GP, Lyons S, et al. The effect of radiation dose and chemotherapy on overall survival in 237 patients with Stage III non-small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2009;73:1383-1390.
- 片野進、早川和重、齊藤吉弘、見供修、中山優子、古田雅也、他。高齢者非小細胞性肺癌の放射線治療。肺癌。1992;32:207-212。
- Dawe DE, Christiansen D, Swaminath A, Ellis PM, Rothney J, Rabbani R, et al. Chemoradiotherapy versus radiotherapy alone in elderly patients with stage III non-small cell lung cancer: A systematic review and meta-analysis. *Lung Cancer.* 2016;99:180-185.
- Elting LS, Cooksley C, Chambers M, Cantor SB, Manzullo E, Rubenstein EB. The burdens of cancer therapy. Clinical and economic outcomes of chemotherapy-induced mucositis. *Cancer.* 2003;98:1531-1539.
- Choy H, Akerley W, Safran H, Graziano S, Chung C, Williams T, et al. Multiinstitutional phase II trial of paclitaxel, carboplatin, and concurrent radiation therapy for locally advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 1998;16:3316-3322.
- 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;127:1984-1990.
- Collins SL, Moore RA, McQuay HJ. The visual analogue pain intensity scale: what is moderate pain in millimetres? *Pain.* 1997;72:95-97.
- 松倉武文. L-カルノシン亜鉛錯体(ポラプレジンク). BIO INDUSTRY. 2006;23:50-58.
- Yoshikawa T, Naito Y, Tanigawa T, Yoneta T, Kondo M. The antioxidant properties of a novel zinc-carnosine chelate compound, N-(3-aminopropionyl)-L-histidinato zinc. *Biochim Biophys Acta.* 1991;1115:15-22.
- Hiraishi H, Sasai T, Oinuma T, Shimada T, Sugaya H, Terano A. Polaprezinc protects gastric mucosal cells from noxious agents through antioxidant properties in vitro. *Aliment Pharmacol Ther.* 1999;13:261-269.
- Watanabe S, Wang XE, Hirose M, Kivilio T, Osada T, Miwa H, et al. Insulin-like growth factor I plays a role in gastric wound healing: evidence using a zinc derivative, polaprezinc, and an in vitro rabbit wound repair model.

- Aliment Pharmacol Ther.* 1998;12:1131-1138.
13. Naidu MU, Ramana GV, Rani PU, Mohan IK, Suman A, Roy P. Chemotherapy-induced and/or radiation therapy-induced oral mucositis-complicating the treatment of cancer. *Neoplasia.* 2004;6:423-431.
 14. Ertekin MV, Koç M, Karslioglu I, Sezen O. Zinc sulfate in the prevention of radiation-induced oropharyngeal mucositis: a prospective, placebo-controlled, randomized study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2004;58:167-174.
 15. Doi H, Fujiwara M, Suzuki H, Niwa Y, Nakayama M, Shikata T, et al. Polaprezinc reduces the severity of radiation-induced mucositis in head and neck cancer patients. *Mol Clin Oncol.* 2015;3:381-386.
 16. Lalla RV, Bowen J, Barasch A, Elting L, Epstein J, Keefe DM, et al. MASCC/ISOO clinical practice guidelines for the management of mucositis secondary to cancer therapy. *Cancer.* 2014;120:1453-1461.
 17. Yamamoto N, Nakagawa K, Nishimura Y, Tsujino K, Satouchi M, Kudo S, et al. Phase III study comparing second- and third-generation regimens with concurrent thoracic radiotherapy in patients with unresectable stage III non-small-cell lung cancer: West Japan Thoracic Oncology Group WJTOG0105. *J Clin Oncol.* 2010;28: 3739-3745.
 18. Zatloukal P, Petruzelka L, Zemanova M, Havel L, Janku F, Judas L, et al. Concurrent versus sequential chemoradiotherapy with cisplatin and vinorelbine in locally advanced non-small cell lung cancer: a randomized study. *Lung Cancer.* 2004;46:87-98.
 19. Yanase K, Funaguchi N, Iihara H, Yamada M, Kaito D, Endo J, et al. Prevention of radiation esophagitis by polaprezinc (zinc L-carnosine) in patients with non-small cell lung cancer who received chemoradiotherapy. *Int J Clin Exp Med.* 2015;8:16215-16222.