



岐阜大学機関リポジトリ

Gifu University Institutional Repository

Elemental diet plus glutamine for the prevention of mucositis in esophageal cancer patients receiving chemotherapy:a feasibility study

メタデータ	言語: eng 出版者: 公開日: 2016-10-28 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 田中, 善宏 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/20.500.12099/54356

学位論文要約
Extended Summary in Lieu of the Full Text of a Doctoral Thesis

乙第 1484 号

氏 名: 田 中 善 宏
Full Name Yoshihiro Tanaka

学位論文題目: 食道癌化学療法時の成分栄養剤+グルタミンの内服は口腔粘膜炎の発症を抑える
Thesis Title Elemental diet plus glutamine for the prevention of mucositis in esophageal cancer patients receiving chemotherapy: a feasibility study

学位論文要約:
Summary of Thesis

食道癌 stage II および III の治療戦略は JCOG9907 試験の結果から、5-Fluorouracil+Cisplatin(以下 FP) による術前補助化学療法が標準治療とされている。しかしながら FP 療法の奏効率は 30%台と低値であり、我々はさらに治療成績を改善する目的で、FP に Docetaxel を追加する新たな治療を考案し (Biweekly-DCF 療法)、その奏効率は 80%を超えることを Phase II 試験として報告した。

しかし高率な口腔粘膜障害発症が解消すべき問題であった。口腔粘膜障害は、口腔内環境に、低栄養状態・喫煙歴・抗癌剤の粘膜侵襲が加わり発症し、疼痛で食事摂取が困難になり、口腔内細菌から感染症を起こせば、抗癌剤の忍容性は著しく低落し、抗癌剤治療の継続が困難となる。

一方、Glutamine (以下 Gln) は放射線療法時の粘膜障害への改善効果が報告されてはいるものの、十分な口腔粘膜障害の予防効果は確認されていないのが現状である。近年、成分栄養剤 (Elemental Diet:以下 ED) エレンタール[®]が、クローン病などの炎症性腸疾患の粘膜修復に有用であることが報告されている。そこで今回、我々は ED や Gln が食道癌化学療法中の口腔粘膜障害を抑制できるかどうか、検討を行った。

【対象と方法】

- ① 当科での、2010年6月から2013年3月までの進行食道癌患者30例を対象とした。ED+Gln群10例、Gln群10例、Control (通常食事のみ) 群10例に前向きにランダムに割り付けたRandomized Phase II試験として行った。前2群の投与Glnの総量を同程度に設定した (8862mgと8910mg: マーズレンS[®]を使用)。3群間の総摂取カロリーが同等になるように投与カロリーを調整し (30Kcal/Kg)、喫食率を調査した。
- ② 化学療法は全例2コースとし、ED・Glnの内服は抗癌剤投与1週間前から化学療法終了まで継続した。口腔粘膜炎の評価は2名の医師が行った。30例とも化学療法開始前に口腔外科医・歯科衛生士による口腔ケアを行った。
- ③ 主評価項目は、2コースの化学療法中に発症する口腔粘膜炎Grade (CTCAE v3. 0)、副次評価項目は、plasma Diamine Oxidase活性(以下DAO活性; 小腸絨毛の状態)、免疫能 (HLA-DR・Th1/Th2・CD4/CD8・IgA)、CRP、Rapid turn-over protein (プレアルブミン・トランスフェリン・Retinol binding protein)、血清中の各種アミノ酸値 (Gln値・ヒスチジン値)、他の有害事象、抗腫瘍効果、手術合併症とした。
- ④ 統計解析は、主評価項目はMann-Whitney *U* test with Bonferroni correction法を、多変量解析はproportional odds model・akaike法を、副次評価項目をDunnett's multiple comparison 法を用いた。P値<0.05を有意水準とした。

【結果】

- ① 3群の患者背景に有意差を認めなかった。Grade 2以上の口腔粘膜炎がControl群では60%の症例に認められた。Gln群はControl群に比較し抑制効果は認められなかった。一方、ED+Gln群では口腔粘膜炎は10%の症例にのみ認められ、Control群と比較し有意に抑制された。
- ② 多変量解析の結果、ED+Glnの負荷は有意に口腔粘膜炎抑制因子となり (Odds比=0.1 p値=0.02)、癌

の進行度が進むほど有意な発症因子になることが確認された (Odds 比=13.3 p 値=0.01)。

- ③ DAO 活性では、1 コース後に Control 群と比較し ED+Gln 群のみ有意に上昇し (p 値=0.04)、小腸の絨毛が保たれていることが示唆された。
- ④ 2 コース終了時、体重は ED+Gln 群のみ維持されており、有意差が認められた (p 値=0.01)。
- ⑤ HLA-DR, IgA に有意差は認められなかった。Th1/Th2 は、有意差は認められなかったものの、ED+Gln 群で上昇傾向であった。血中 Gln 値・ヒスチジン値は、ED+Gln 群と Gln 群で同様な推移を見せた。その他の有害事象、抗腫瘍効果、手術合併症に有意差は認められなかった。

【考察】

ED+Gln 投与は、食道癌化学療法中の口腔粘膜炎の発症を有意に抑制した。同量の Gln を投与した群は、血中の Gln 値が ED+Gln 群と同程度に上昇したにもかかわらず、口腔粘膜炎発症抑制効果は認められなかった。血中 DAO 活性の有意上昇にリンクするように口腔粘膜炎は抑制された。摂取カロリーが同じであったにもかかわらず、体重は ED+Gln 群のみで有意に維持された。

以上から①通常食では、抗癌剤で腸管粘膜は委縮する (Control 群のデータより)、②成分栄養剤はその状況下でも消化が不要のため吸収されやすく、口腔粘膜炎へのアミノ酸の生理活性が生まれ、絨毛を維持することで栄養素の吸収能を落とさず体重を維持した、③Gln だけではなく種々のアミノ酸に炎症抑制効果がある (Gln が同量でも抑制効果に乏しいことから) などの可能性が推察された。

【結論】

食道癌化学療法において、ED+Gln 製剤を併用することで口腔粘膜炎の発症は抑制され、体重維持効果が認められた。この背景に、小腸絨毛の維持作用が関与していると考えられた。