



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

氏名（本籍）	田 中 善 宏（岐阜県）
学位の種類	博 士（医学）
学位授与番号	乙第 1484 号
学位授与日付	平成 28 年 1 月 20 日
学位授与要件	学位規則第4条第2項該当
学位論文題目	Elemental diet plus glutamine for the prevention of mucositis in esophageal cancer patients receiving chemotherapy: a feasibility study
審査委員	（主査）教授 清 水 雅 仁 （副査）教授 湊 口 信 也 教授 柴 田 敏 之

論文内容の要旨

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続けた。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・ヒスタジン値は、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。

論文審査の結果の要旨

口腔粘膜炎の合併は、DCF療法をはじめとする食道癌化学療法における大きな問題点である。申請者 田中善宏 は、成分栄養剤と Glutamine (ED+Gln) の投与が、食道癌化学療法時における口腔粘膜障害を抑制し、体重維持効果を発揮すること、またその背景に、小腸絨毛の維持作用が関与していることを明らかにした。本研究結果は、口腔粘膜炎と体重減少を予防し、薬剤の忍容性を高めるED+Glnの併用投与が、食道癌化学療法の奏効率の向上および食道癌患者の予後延長に繋がる可能性を示唆するものであり、腫瘍学および消化器病学の発展に少なからず寄与するものと認める。

[主論文公表誌]

Yoshihiro Tanaka, Takao Takahashi, Kazuya Yamaguchi, Shinji Osada, Toshio Shimokawa, Kazuhiro Yoshida : Elemental diet plus glutamine for the prevention of mucositis in esophageal cancer patients receiving chemotherapy: a feasibility study

Support Care Cancer 24, 933-41 (2016). doi: 10.1007/s00520-015-2864-9 (2015).