

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成25年5月27日現在

機関番号：15501

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2010～2012

課題番号：22591455

研究課題名（和文） 化学療法における消化管毒性と Diamine Oxidase(DAO) 活性

研究課題名（英文） The clinical significance of serum diamine oxidase(DAO) activity during chemotherapy in patients with carcinoma

研究代表者

武田 茂 (TAKEDA SHIGERU)

山口大学・大学院医学系研究科・助教

研究者番号：50403671

研究成果の概要（和文）：食道癌化学療法においては、消化管毒性群では化学療法直後（7日目）に DAO 活性は有意に低下し ($p < 0.01$)，休薬期間後（28日目）には化学療法前の値に回復していた。血中 DAO 活性は消化管毒性の出現に関して、有用なバイオマーカーであり、投与前の DAO 活性値から、消化管毒性の出現を予測できる可能性が示唆された。また、化学療法7日前からの GFO の内服は、消化管毒性の出現を予防できる可能性も示された。

研究成果の概要（英文）：DAO activities in the patients having GI toxicity significantly decreased on day 7 ($p < 0.01$), and recovered to the level of pre-chemotherapy on day 28. In contrast, DAO activities in patients without GI toxicity did not change during chemotherapy. Serum DAO activity may be a sensitive biomarker of GI toxicity, and be useful to predict the risk of GI toxicity in esophageal cancer patients during chemotherapy. Enteral supplementation (GFO) is useful for preventing gastrointestinal toxicity during chemotherapy in patients with esophageal carcinoma.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	1,600,000	480,000	2,080,000
2011年度	900,000	270,000	1,170,000
2012年度	1,000,000	300,000	1,300,000
年度			
年度			
総計	3,500,000	1,050,000	4,550,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学、消化器外科学

キーワード：食道

1. 研究開始当初の背景

がんは日本国内の死亡原因の3割を超えており国を挙げての対策がなされている疾患である。がんに対する治療方法と化学療法の

進化は目覚ましく様々な薬剤や投与方法が開発されているが、一方で様々な有害事象を伴うことが多い。特に下痢、嘔吐や食欲不振などの消化管毒性は患者のQOLを低下させる

大きな問題点となる。一方、抗癌剤投与により小腸を障害する事により DAO 活性は低下し、血中 DAO 活性も低下する事がラットを用いた検討で報告されている。

そこで、がん患者において、化学療法時における消化管毒性の程度を把握するために血中 DAO 活性を測定し、その関連性を確認する。DAO 活性が臨床における消化管毒性の程度を反映している事が確認されれば患者管理において非常に大きな手がかりを得る事が可能となり QOL 向上に繋がる事が期待される。

従来、消化管の状態を把握する適切な検査項目は見当たらなかったが、近年、腸上皮とくに絨毛先端部の変化を鋭敏に反映している diamine oxidase (DAO) 活性が粘膜委縮の評価法として注目されるようになった。Glutamin-Fiber-Oligosaccharide (GFO) はグルタミン、食物繊維が配合されたプレバイオティクス製剤で、消化管粘膜への関与を有するといわれ、経静脈栄養における腸管粘膜保護作用を検討した実験的報告が行われている。この作用に着目し、化学療法患者において GFO を投与することで同様に粘膜を保護することができれば、消化管毒性症状が緩和できると期待される。その際に、DAO 活性を測定することで、客観的な評価が行える。

2. 研究の目的

がん化学療法において消化管毒性症状は患者の QOL や治療コンプライアンスに関わる大きな問題点であるが、これまで消化管毒性を客観的に評価することが困難であった。これらを解決するために今回以下の研究を行うこととした。

(1) 消化管毒性を有する抗がん剤を投与する消化管がん患者において、Diamin Oxidase (DAO) 活性を測定し、消化管毒性症状との関連を分析することで DAO 活性の測定意義を検討する。

(2) 消化管毒性対策として Glutamin-Fiber-Oligosaccharide (GFO) の投与により、抗がん剤による消化管粘膜障害が予防できるかどうかを、DAO 活性を指標として評価を行い検討する。

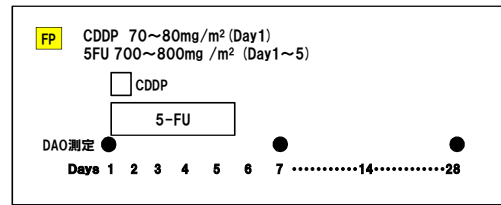
3. 研究の方法

(1) 化学療法の適応となった食道癌患者を対象にした。化学療法は F P 療法

(cisplatin; 70~80mg/mm²: day 1, 5Fu; 700~800mg/mm²: day1~5) を行った。DAO は投与前、投与終了後、休薬期間後に DAO 活性を測定、観察期間中の消化管毒性との関連について検討した (図 1)。

方法1

(図 1)



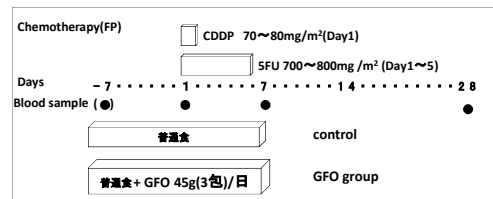
- 5-FU系抗癌剤を含めた化学療法を行う症例
- 化学療法前、各クール終了時day0,day7,day28において検査項目、観察項目に従って検査、観察を行う。

(2) 化学療法の適応となった食道癌患者を対象に検討した。化学療法は F P 療法

(cisplatin; 70~80mg/mm²: day 1, 5Fu; 700~800mg/mm²: day1~5) を行った。GFO は 3 包/日を、化学療法開始 1 週間前から化学療法終了までの 14 日間に内服した (GFO 群 n=15)。DAO 活性は化学療法前 (Day0)、化学療法終了後 (Day7)、休薬期間後 (Day28) に測定した。観察期間中の消化管毒性との関連について GFO を内服していないコントロール群 (n=47) と比較し検討した (図 2)。

方法2

(図 2)



【GFO*】
グルタミン、食物繊維(ファイバー)、オリゴ糖の3つの栄養素からなる食品

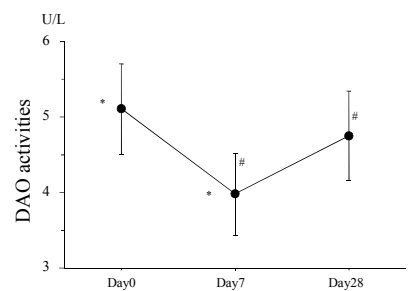
栄養成分1袋(15g)あたり	
エネルギー	36kcal
タンパク質	3.6g
脂質	0g
糖質	6.01g
食物繊維	5.0g
ナトリウム	0.2~1.2mg
ラクタスクロース	1.45g
グルタミン	3.0g

4. 研究成果

(1) 食道癌 F P 療法においては、化学療法終了直後 (day7) では、投与前に比較して有意に DAO 活性が低下していた (図 3)。

(図 3)

食道癌化学療法における血中DAO活性の推移 FP療法44例の検討



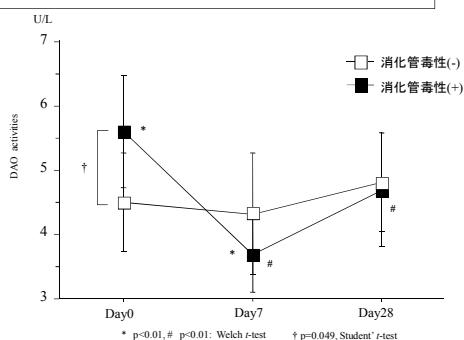
* p<0.01# p<0.01: Welch t-test

食欲不振、悪心嘔吐、口内炎下痢、のGrade 2以上(CTC-AE ver. 3.0)を有した症例を消化管毒性群と定義すると、消化管毒性なしではDAO活性が変化しないのに対して、消化管毒性ありでは、Day7においてDAO活性の有意な低下を認め(p<0.01)、休薬期間後には投与前の値に回復していた(p<0.01)。

また、投与前DAOを比較すると、消化管毒性群のDAO活性が有意に高く(p=0.049)、F P療法において消化管毒性の指標としてDAO活性が有用であると思われた(図4)。

(図4)

食道癌化学療法における血中DAO活性と消化管毒性の関連



放射線治療の有無と消化管毒性、DAO活性の関連については、放射線併用群で消化管毒性の出現頻度が有意に低く、また、DAO活性は放射性併用群では減少しないのに対して、放射線併用なし群で化学療法前のDAOが有意に高く、7日後に著明に減少していた(p<0.01)(図5、図6))。

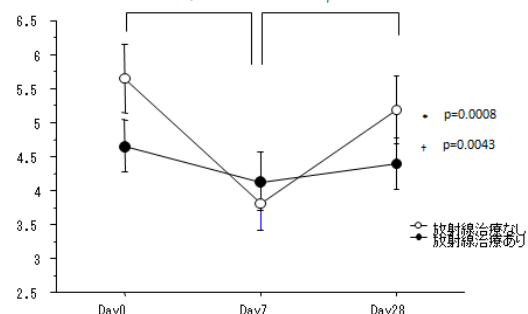
(図5)

消化管毒性と放射線治療・化学療法の時期の関連

	放射線治療	化学療法	消化管毒性 (-)	消化管毒性 (+)	p-value
放射線治療	併用なし		5	14	0.017
	併用あり		16	9	
化学療法の時期	術前投与		17	12	0.06
	術後投与		4	11	

(図6)

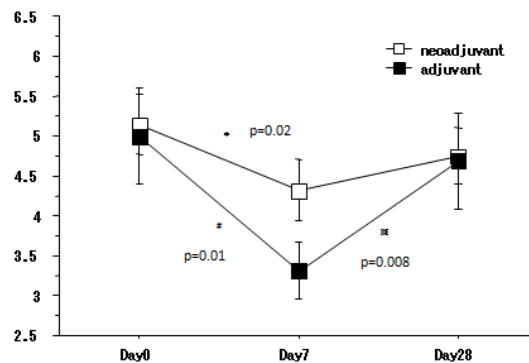
DAO活性と放射線治療



術前化学療法と術後化学療法におけるDAO活性と消化管毒性の検討では、術後療法で消化管毒性の頻度が有意に高く。またDAO活性も術後療法群でより低下傾向を認めた(図7)。

(図7)

DAO活性と術前/術後化学療法



このように、DAO活性は、化学療法時における消化管毒性の出現と関連していることが示唆された。

(2) 消化管毒性の頻度を比較すると、コントロール群 vs GFO群で食欲不振と悪心嘔吐がそれぞれ26/47 vs 3/15と、20/47 vs 2/15でGFO群における発現頻度が有意に少なかった(p=0.017、p=0.04)(図8)。

(図8)

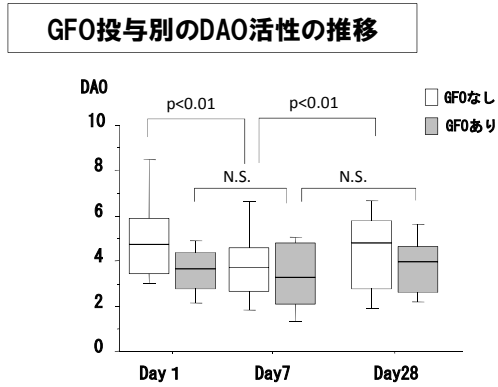
消化管毒性

		GFOなし n=47	GFOあり n=15	p値
消化管毒性	なし	21	12	0.017
	あり	26	3	
食欲不振	なし	21	12	0.017
	あり	26	3	
悪心嘔吐	なし	27	13	0.04
	あり	20	2	
口内炎	なし	41	14	N.S.
	あり	6	1	
下痢	なし	44	15	N.S.
	あり	3	0	

JCOG版CTC-AE(ver3.0)に基づき判定を行う。
(消化管毒性あり:食欲不振、悪心嘔吐、口内炎、下痢のGrade2以上を有した症例)

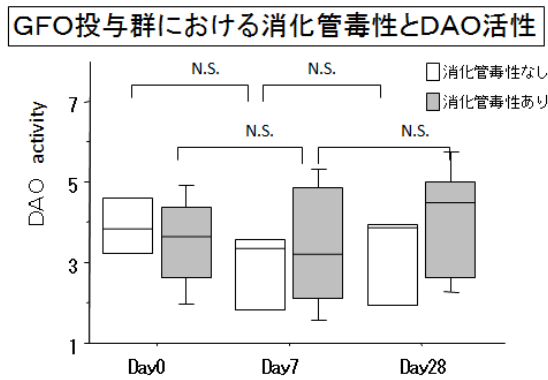
血中DAO活性はコントロール群ではDay0、Day7、Day28が、5.0±0.3、3.8±0.2、4.6±0.3(unit/L mean±SE)と、化学療法直後に有意に低下し(p<0.01)、休薬期間後には回復する経過を認めたのに対し、GFO群の血中DAO活性は、3.5±0.2、3.8±0.3、3.8±0.3と期間中に変化を認めなかった(図9)。

(図9)



GFO 投与群における消化管毒性の有無と DAO 活性の推移については、いずれも化学療法直後には DAO 活性は有意に低下しなかった (図 10)。

(図 10)



(結論)

- (1) DAO 活性は食道癌化学療法患者において消化管毒性と関連して推移していた。消化管毒性群では投与前の DAO 活性が有意に高かった。以上の所見から、DAO 活性は食道癌患者において消化管毒性のバイオマーカーとして有用であることが示唆された。
- (2) 食道癌化学療法における GFO の投与は消化管粘膜に作用して消化管毒性を軽減することが示唆された。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[学会発表] (計 5 件)

- ① 武田 茂、吉野茂文、岡正朗、食道癌化学療法における血中 Diamine Oxidase (DAO) 活性と消化管毒性の関連についての検討、第 20 回日本消化器関連学会週間、2012 年 10 月 13 日、神戸国際展示場 (神戸市)

- ② 武田 茂、吉野茂文、岡正朗、化学療法時の消化管毒性と Diamine Oxidase (DAO) 活性と推移の検討、第 5 回がん栄養療法研究会、2012 年 5 月 26 日、岡山プラザホテル (岡山市)
- ③ 武田 茂、吉野茂文、岡正朗、食道癌化学療法患者における血中 DAO 活性の測定、第 8 回日本消化器外科大会 (JDDW2010)、2010 年 10 月 15 日、パシフィコ横浜 (横浜市)
- ④ 武田 茂、吉野茂文、岡正朗、The clinical significance of serum diamine oxidase activity during chemotherapy in patients with esophageal carcinoma、12th World Congress of the International Society for Disease of Esophagus、2010 年 9 月 3 日、城山観光ホテル (鹿児島市)
- ⑤ 武田 茂、吉野茂文、岡正朗、食道癌 FPF 療法における血中 Diamine Oxidase 活性、第 64 回日本食道学会学術集会 2010 年 9 月 1 日、石橋文化ホール (久留米市)

6. 研究組織

(1) 研究代表者

武田 茂 (TAKEDA SHIGERU)
山口大学・大学院医学系研究科・助教
研究者番号：50403671

(2) 研究分担者

吉野 茂文 (YOSHINO SHIGEFUMI)
山口大学・医学部附属病院・准教授
研究者番号：60294633