

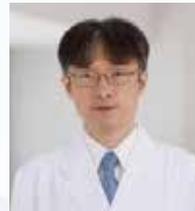
食道癌術前化学療法の有害事象対策に関する 多施設共同試験

～シンバイオティクス+経腸栄養剤 vs 予防的抗生剤～

現在、切除可能進行食道癌に対する標準治療は術前化学療法後の手術である。

JCOG1109の結果を受けてより強力な化学療法である術前DCF療法(ドセタキセル+シスプラチン+フルオロウラシル)が広く施行されるようになってきている。しかし、強力な化学療法はさまざまな有害事象を引き起こし、化学療法の減量や中止による治療効果の低下や術後合併症の増加につながる可能性がある。

本告正明先生らの研究グループは、術前化学療法の有害事象対策としてシンバイオティクスと経腸栄養剤の併用が有効である可能性について報告し、Clinical Nutrition誌に掲載された同論文¹⁾が日本臨床栄養代謝学会の「小越章平記念 Best Paper in The Year 2022」を受賞した。ここでは、その研究内容について本告先生にお話を伺った。



もとおり まさあき
本告正明先生

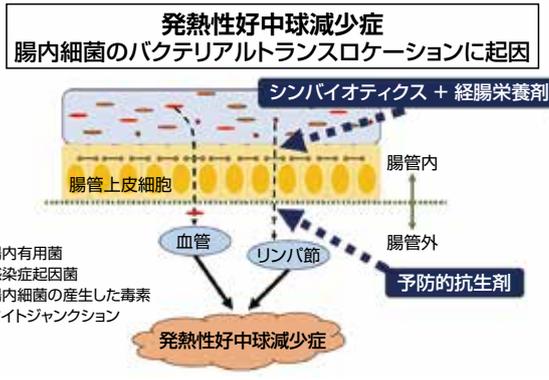
大阪急性期・総合医療センター
消化器外科 主任部長

研究の背景と目的

食道癌術前化学療法中の有害事象の中でも、発熱性好中球減少症(febrile neutropenia: FN)は患者の生命予後にも関わる重篤な有害事象であり、その発症要因として腸内細菌のバクテリアルトランスロケーションが考えられている。

予防的抗生剤投与がFN発症の軽減に有用と報告されているが^{2,4)}、術前化学療法における報告はない。また、予防的抗生剤投与による薬剤耐性菌の増加が危惧される。

本研究は、術前DCF療法を施行する患者に対し、予防的抗生剤投与とシンバイオティクス+経腸栄養剤投与とを比較することにより、バクテリアルトランスロケーションに起因するFN発症率の抑制を検証することを目的として多施設共同で実施した(図1)。



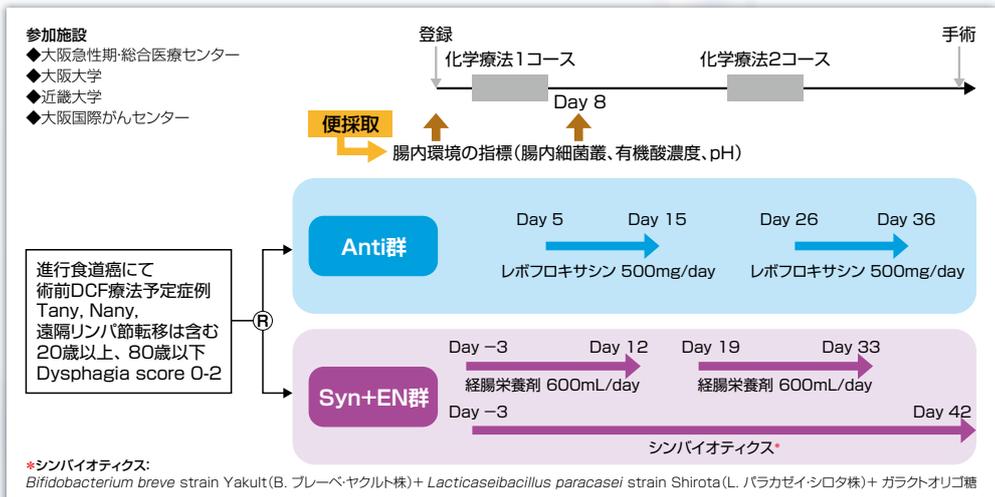
↑ 図1 本研究における仮説

試験デザイン

対象は進行食道癌にて術前DCF療法後に手術予定の症例とし、予防的抗生剤群(Anti群)もしくはシンバイオティクス+経腸栄養剤群(Syn+EN群)にランダムに割り付けた(図2)。

Anti群ではDCF療法開始の1コース目: Day 5~15、2コース目: Day 26~36までレボフロキサシン500mg/dayを投与した。一方、Syn+EN群では各DCF療法開始の1コース目: Day -3~12、2コース目: Day 19~33まで経腸栄養剤600mL/day、およびDCF療法施行3日前から手術までシンバイオティクス(L. パラカゼイ・シロタ株、B. プレーベ・ヤクルト株、およびガラクトオリゴ糖)を投与した。試験登録時とDCF療法1コース目のDay 8に糞便を採取し、PCR法および次世代シーケンサーで腸内細菌叢を、HPLC法により有機酸濃度、pHを測定した。

主評価項目は1コース中のFNの発症率、副評価項目はその他の有害事象、腸内細菌叢や代謝産物等の推移、DCF療法の忍容性等とし、予定登録症例数は80例とした。



↑ 図2 試験デザイン

結果

《FNおよびその他の有害事象(表1)》

1コースにおけるFNはAnti群21例(51%)、Syn+EN群13例(33%)に発症した($p=0.088$)。

また、Grade 4の好中球減少はAnti群33例(80%)、Syn+EN群22例(55%)($p=0.014$)、Grade 2以上の下痢はAnti群23例(56%)、Syn+EN群13例(33%)($p=0.033$)であった。

《DCF療法の忍容性と効果(表2)》

2コースまでに有害事象によりDCF療法の中止や減量を行った症例数はAnti群30例、Syn+EN群21例であった($p=0.068$)。Syn+EN群では、Anti群と比較して有害事象による減量や中止を要する症例が減少する傾向を認め、相対的投薬強度(Relative dose intensity: RDI)が有意に良好であった($p=0.01$)。組織学的効果は両群間で差を認めなかった。

《DCF療法中の腸内細菌叢や代謝産物等の推移・有機酸濃度(データ掲載なし)》

Day 8における腸内細菌叢の α 多様性はAnti群よりもSyn+EN群で有意に高かった($p<0.001$)。

Day 8における*Bifidobacterium*($p<0.05$)、*Lacticaseibacillus*($p<0.001$)、*Enterobacteriaceae*($p<0.001$)の菌数はSyn+EN群で有意に多かった。総有機酸($p<0.01$)、酢酸($p<0.001$)、プロピオン酸濃度($p<0.05$)はSyn+EN群で有意に高かった。

《DCF療法開始8日目の腸内環境と有害事象の相関(図3)》

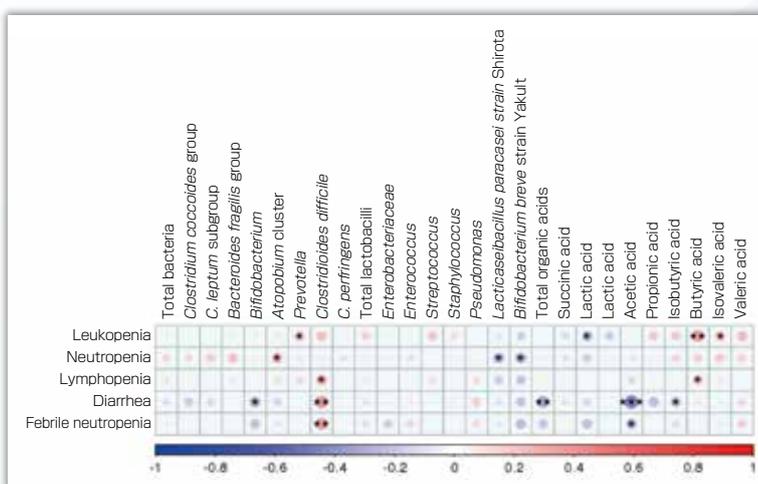
登録した全症例における有害事象とDay 8の腸内環境の指標との関係を図3に示す。下痢の重症度は、*Clostridioides difficile*の菌数と有意に相関し、総有機酸濃度、酢酸濃度と有意に逆相関した。また、FNは*Clostridioides difficile*の菌数と有意に相関した。

有害事象	Grade	Anti群 (n=41)	Syn+EN群 (n=40)	p value
発熱性好中球減少症	Grade 0	20	27	0.088
	Grade 3-4	21	13	
白血球減少	Grade 0-3	26	27	0.26
	Grade 4	15	13	
好中球減少	Grade 0-3	8	18	0.014
	Grade 4	33	22	
リンパ球減少	Grade 0-3	37	38	0.68
	Grade 4	4	2	
ヘモグロビン減少	Grade 0-3	40	40	1
	Grade 4	1	0	
血小板減少	Grade 0-3	41	40	1
	Grade 4	0	0	
AST上昇	Grade 0-1	41	38	0.24
	Grade 2-4	0	2	
ALT上昇	Grade 0-1	40	38	0.62
	Grade 2-4	1	2	
Cr上昇	Grade 0-1	39	40	0.49
	Grade 2-4	2	0	
口腔粘膜炎	Grade 0-1	36	39	0.2
	Grade 2-4	5	1	
下痢	Grade 0-1	18	27	0.033
	Grade 2-4	23	13	

↑表1 DCF療法1コースにおける有害事象

		Anti群	Syn+EN群	p value
RDI		83.2 ± 18.2%	92.0 ± 10.9%	0.01
有害事象による減量・中止の有無	なし	11	19	0.068
	あり	30	21	
組織学的効果	Gr 0-1a	17	11	0.14
	Gr 1b-3	18	24	

↑表2 DCF療法の忍容性と効果



↑図3 Day 8における腸内環境と有害事象の相関関係(Spearmanの順位相関)

まとめ

- 食道癌術前化学療法中のシンバイオティクス+経腸栄養剤投与は予防的抗生剤投与と比べて、
 - 主評価項目であるFNの発症率に差を認めなかった。
 - 好中球減少と下痢が有意に軽減した。
 - 化学療法のコンプライアンス維持に有用であった。
- 化学療法後はSyn+EN群ではAnti群と比べて、
 - 有機酸濃度と α 多様性が有意に高かった。

術前化学療法中のシンバイオティクス+経腸栄養剤投与は予防的抗生剤と比較して腸内環境維持に有用であったと考えられる。

予防的抗生剤投与と比べ、担癌患者の化学療法の有害事象に対してシンバイオティクスは有効と考えられた。抗生剤の使用による薬剤耐性菌の発生が問題となることから、抗生剤の代わりにシンバイオティクスを使用することは医学的にも意義があると考えられる。

FN発症率は両群間で差を認めなかったものの、シンバイオティクス+経腸栄養剤投与群では発現頻度が低かった。また、シンバイオティクス+経腸栄養剤投与群では好中球減少と下痢が有意に軽減されていた。シンバイオティクス+経腸栄養剤投与は安全に行えており、シンバイオティクスのコンプライアンスは高かった。食道癌術前化学療法中のシンバイオティクス(+経腸栄養剤投与)は有望な支持療法であると考えられる。

今後も癌治療の合併症や有害事象軽減のみならず治療効果向上にシンバイオティクスによる腸内環境改善効果に関する臨床研究を続けていきたい。

参考文献

- 1) M. Motoori et al. Comparison of synbiotics combined with enteral nutrition and prophylactic antibiotics as supportive care in patients with esophageal cancer undergoing neoadjuvant chemotherapy: A multicenter randomized study. *Clinical Nutrition*. 2022. 41, 1112-1121.
- 2) M. Cullen et al. Simple Investigation in Neutropenic Individuals of the Frequency of Infection after Chemotherapy +/- Antibiotic in a Number of Tumours (SIGNIFICANT) Trial Group. *Antibacterial Prophylaxis after Chemotherapy for Solid Tumors and Lymphomas*. The New England Journal of Medicine. 2005. 353, 988-998.
- 3) G. Bucaneve et al. Levofloxacin to prevent bacterial infection in patients with cancer and neutropenia. *The New England Journal of Medicine*. 2005. 353, 977-987.
- 4) A. Gafter-Gvili et al. Meta-analysis: antibiotic prophylaxis reduces mortality in neutropenic patients. *Annals of Internal Medicine*. 2005. 142, 979-995.