

論 文 内 容 要 旨

題目 Serum diamine oxidase activity as a predictor of gastrointestinal toxicity and malnutrition due to anticancer drugs

(抗癌剤による消化管毒性と栄養障害を予測するバイオマーカーとしての血清 diamine oxidase 活性)

著者 Jinsei Miyoshi, Hiroshi Miyamoto, Takahiro Goji, Tatsuya Taniguchi, Tetsu Tomonari, Masahiro Sogabe, Tetsuo Kimura, Shinji Kitamura, Koichi Okamoto, Yasuteru Fujino, Naoki Muguruma, Toshiya Okahisa, Tetsuji Takayama

平成 27 年発行 Journal of Gastroenterology and Hepatology
に掲載予定

内容要旨

近年、新しい抗癌剤の開発により切除不能進行癌に対する化学療法の治療成績が著しく改善した。一方、抗癌剤の副作用の一つとして消化管粘膜障害が知られており、これにより患者の QOL 低下や栄養障害をきたすことが問題となっている。しかし、抗癌剤による消化管障害や栄養障害を鋭敏に反映する有効なバイオマーカーは確立されていない。

Diamine Oxidase (DAO) は小腸粘膜の絨毛上皮細胞に分布する酵素であり、血清 DAO 活性は粘膜障害により低下することが報告されている。最近、抗癌剤を投与された患者では血清 DAO 活性が低下することが報告されたが、これらの研究では症例数が少なく、DAO 活性値の経時的な推移、消化器症状や栄養状態、小腸組織の病理所見との関係は検討されていない。そこで本研究では、化学療法を行う胃癌患者を対象に、血清 DAO 活性の経時的変化を調べ、下痢などの消化管症状の発生やその時期との関係を検討した。また、血清 DAO 活性と小腸の病理組織所見との関係を調べるとともに、栄養障害との関係を検討した。

当科の切除不能進行胃癌症例のうち、Docetaxel+Cisplatin+S-1 の 3 剤併用化学療法 (S-1 : 80mg/m² day1-14, Docetaxel : 50mg/m² day8, Cisplatin : 60 mg/m² day8, 3 週 1 サイクル) を施行した 20 例を対象とした。抗癌剤投与前、投与中 (day8)、投与終了直後 (day14)、休薬期間後 (day21) に、それぞ

様式(8)

れ血清 DAO 活性を Colorimetric assay (Clin Chim Acta 1994;226:67-75) により測定した。その結果、血清 DAO 活性は抗癌剤投与により徐々に低下し、休薬後に回復した。とくに、抗癌剤投与中に下痢を発症した患者群で DAO 活性の著明な低下を認めたのに対し、下痢を発症しなかった群では有意な低下を認めなかった。また、下痢を発症した群では全例が下痢の発症前に DAO 活性が低下した。さらに、抗癌剤投与中(day8)の DAO 活性の減少率は下痢の重症度と有意に相関した。

治療前及び治療後(day 14)に上部消化管内視鏡検査を行い生検採取した小腸(十二指腸)粘膜組織の検討では、治療後の小腸粘膜は治療前に比べて、絨毛の高さや面積はいずれも有意に減少した。治療前後の DAO 活性の減少率は治療前後の絨毛の高さや面積の減少率と有意に相関した。また、絨毛高や絨毛面積の減少率は下痢の重症度と相関した。

栄養状態の指標の一つである血清総蛋白値やアルブミン値と血清 DAO 活性との関係を調べたところ、前二者は抗癌剤投与により休薬期間後(day21)まで徐々に低下した後に回復したのに対し、DAO 活性は抗癌剤投与終了直後(day14)まで低下し、その後回復した。血清総蛋白値と血清アルブミン値が最も減少する day21 の減少率と DAO 活性が最も減少する day14 の減少率はいずれも有意に相関した。つまり、血清 DAO 活性は血清総蛋白値やアルブミン値の低下に先行して低下し、回復することが明らかとなった。

以上より、血清 DAO 活性は癌化学療法による消化管毒性や栄養障害の有効なバイオマーカーであることが示唆された。また、DAO 活性は消化管粘膜障害を鋭敏に反映し、消化管症状が発症する前に予測しうることが示された。

論文審査の結果の要旨

報告番号	甲医第1262号	氏名	三好 人正
審査委員	主査 丹黒 章 副査 阪上 浩 副査 石澤 啓介		

題目 Serum diamine oxidase activity as a predictor of gastrointestinal toxicity and malnutrition due to anticancer drugs

(抗癌剤による消化管毒性と栄養障害を予測するバイオマーカーとしての血清 diamine oxidase 活性)

著者 Jinsei Miyoshi, Hiroshi Miyamoto, Takahiro Goji, Tatsuya Taniguchi, Tetsu Tomonari, Masahiro Sogabe, Tetsuo Kimura, Shinji Kitamura, Koichi Okamoto, Yasuteru Fujino, Naoki Muguruma, Toshiya Okahisa, Tetsuji Takayama.

平成27年発行Journal of Gastroenterology and Hepatologyに掲載予定

(指導教授 高山 哲治)

要旨 近年、新しい抗癌剤の開発により切除不能進行癌に対する化学療法の治療成績が著しく改善した。しかし、抗癌剤の副作用の一つとして消化管粘膜障害が知られており、これにより患者の QOL 低下や栄養障害をきたすことが問題となっている。一方、diamine oxidase (DAO) は小腸粘膜の絨毛上皮細胞に分布する酵素であり、血清 DAO 活性は粘膜障害により低下することが報告されている。そこで本研究では、化学療法を行う胃癌患者を対象に、血清 DAO 活性の経時的変化を調べ、下痢などの消化管症状の発生やその時期との関係を検討した。また、血清 DAO 活性と小腸の病理組織所見との関係を調べるとともに、栄養障害との関係を検討した。

当科の切除不能進行胃癌症例のうち、Docetaxel+Cisplatin+S-1 の 3 剤併用化学療法(それぞれ 50 mg/m² day8, 60 mg/m² day8,

80 mg/m² day1-14)を施行した20例を対象とした。抗癌剤投与前、投与中(day8)、投与終了直後(day14)、休薬期間後(day21)に、それぞれ血清 DAO 活性を Colorimetric assay により測定した。得られた結果は以下の如くである。

- 1) 血清 DAO 活性は抗癌剤投与により有意に低下し、休薬後に回復した。特に、下痢を発症した群では全例が下痢の発症前に DAO 活性が低下した。また、抗癌剤投与中の血清 DAO 活性の減少率は下痢の重症度と有意に相関した。
- 2) 血清 DAO 活性の低下と小腸粘膜絨毛の萎縮(絨毛高、絨毛表面積の低下)は有意に相関した。
- 3) 血清総蛋白及びアルブミン値は抗癌剤投与により休薬期間後まで徐々に低下した後に回復したのに対し、DAO 活性は抗癌剤投与終了直後まで低下し、その後回復した。つまり、血清 DAO 活性は血清総蛋白値やアルブミン値の低下に先行して低下し、回復していた。

以上の結果より、血清 DAO 活性は癌化学療法による消化管毒性や栄養障害の有効なバイオマーカーであることが示唆された。また、DAO 活性は消化管粘膜障害を鋭敏に反映し、消化管症状が発症する前に低下することが示された。本研究は、抗癌剤治療における消化管毒性や栄養障害の診断や治療の発展に大きく寄与するものであり、学位授与に値すると判定した。