

抗癌剤の副作用をアミノ酸の一種 「シスチン・テアニン」が軽減

JSPEN 小越章平記念 Best Paper in The Year 2020 受賞講演

白金製剤のオキサリプラチンは大腸癌治療のキードラッグの一つですが、有害事象として末梢神経障害が生じやすく、生活の質（QOL）と治療完遂率の低下を招きやすいことが知られています。これに対して、アミノ酸であるシスチンとテアニンが、末梢神経障害の症状抑制に有効である可能性を東北大学病院総合外科の小林 実氏、仙台オープン病院の土屋 誉氏らが報告し、小越章平記念 Best Paper in The Year 2020を受賞しました。第36回日本臨床栄養代謝学会学術集会にて発表されたその研究内容を紹介します。

演者・受賞者

こばやし みのる

小林 実氏(東北大学病院 総合外科)

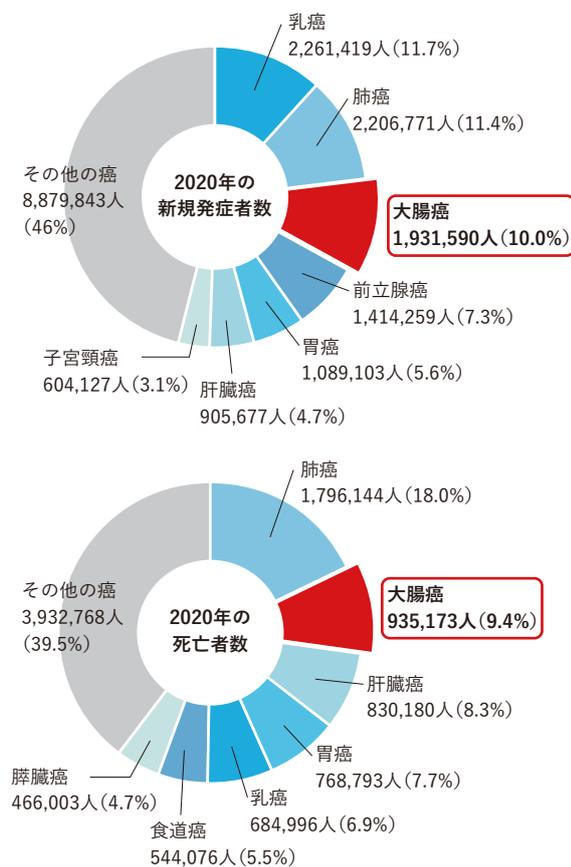
原題 Protective effect of the oral administration of cystine and theanine on oxaliplatin-induced peripheral neuropathy: A pilot randomized trial
オキサリプラチンの末梢神経障害に対するシスチン・テアニン経口投与による保護効果：パイロット無作為化試験

発表 第36回 日本臨床栄養代謝学会学術集会 (JSPEN)
小越章平記念 Best Paper in The Year 2020
2021年7月22日(木) 14:20~14:50
神戸ポートピアホテル第2会場(大輪田C) +LIVE中継

司会 山中 英治 氏(若草第一病院 外科)

■ 大腸癌の実態とFOLFOX療法

世界保健機関（WHO）のデータによると、2020年の1年間に世界で新たに193万人が大腸癌を発症しています。これは乳癌、肺癌について3番目に多く、また大腸癌による年間死亡者数は93万人であり肺癌に次いで2番目です（図1）。



（出典：WHO International Agency for Research on Cancer）

（図1）大腸癌の実態

大腸癌の根治的治療は手術による切除ですが、手術不能のケースでは、化学療法や放射線療法が重要な治療手段となります。近年、化学療法は長足の進歩を遂げ、予後改善に貢献しています。

大腸癌化学療法のキードラッグの一つとして、白金製剤のオキサリプラチンが挙げられ、同剤を含む多剤併用療法「FOLFOX療法※1」が広く行われています。一方で、オキサリプラチンの有害事象として末梢神経障害を来すことがあり、QOL低下や化学療法完遂率低下による治療効果の減弱につながってしまいます。

オキサリプラチンによる末梢神経障害は、急性と

慢性の二相性に起こり得ます。急性の末梢神経障害は同剤投与直後に生じ1週間ほどで改善するとされ、慢性の末梢神経障害は、同剤の投与量が800 mg/m²を超えると生じるとされています。治療効果と患者QOLの双方を維持するうえで、このようなオキサリプラチンによる末梢神経障害を予防・治療することが臨床上の課題となっており、これまでに多くの介入が試みられてきました。しかし、確実な有効性が証明された介入法はまだ確立されていません。

■ シスチン、テアニンへの期待

こうした中、グルタミン酸、シスチン、グリシンがペプチド結合したトリペプチドであるグルタチオンの有用性に関する研究が複数報告されています。グルタチオンは強い抗酸化作用を有し、神経細胞を保護する働きがあるとされています。ただ、これまでの報告には有効とするものと無効とするものが混在し一定の見解が得られておらず、国内外のガイドラインで推奨されるに至っていません。

グルタチオンの前駆体であるN-アセチルシスチンやグルタミンにも、化学療法による末梢神経障害の抑制効果が報告されています。これらグルタチオンの前駆体は、経静脈的でなく経口投与が可能という簡便性から、仮に有効性が証明されたとしたら臨床上のメリットは少なくないと考えられます。

今回の研究では、同じくグルタチオンの前駆体であるシスチンとテアニンに着目しています。経口摂取後にそれぞれシスチンとグルタミン酸に変換され、最終的にグルタチオンが合成されます。

なお、過去には、胃癌患者に対するS-1を用いた化学療法に伴う下痢を、シスチンとテアニンが軽減することが報告されています。この効果は、化学療法によって生じる消化管でのグルタチオン減少が、シスチンとテアニンの経口摂取によって抑制されるためだと考えられています。今回の研究では、新たに大腸癌に対して化学療法施行中の患者を対象としています。

※1 FOLFOX療法：フルオロウラシル、フォリン酸、オキサリプラチンという3種の抗癌剤を併用する化学療法

副次評価項目である末梢神経障害以外の有害事象の発現頻度について有意差はありませんでした。

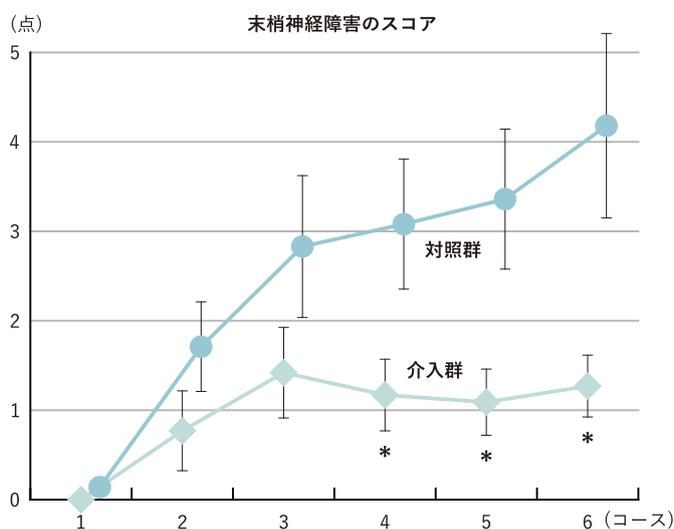
オキサリプラチン投与量についても、介入群で6名、対照群で7名が減量を要しましたが総投与量に有意差はありませんでした(671±52 mg vs 714±23 mg, p=0.85)。なお、両群各1名が6コースを完遂できず、一方で、中止や延期なく完遂した症例は、介入群11名、対照群12名でした(p=0.62)。

■ 経口による連続投与が重要な可能性

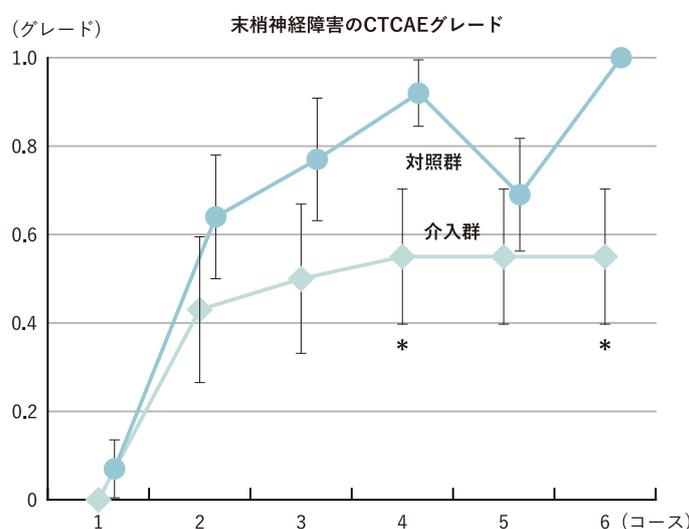
グルタチオン投与による末梢神経障害抑制を試みたこれまでの研究をみると、その大半は経静脈的に

投与され、かつ、投与回数は単回です(表2)。しかし、経静脈的に投与されたグルタチオンの半減期は約11分であり、60分後には投与前値と有意差がないレベルになると報告されています¹⁾。その一方、オキサリプラチンの半減期は3相性であり90 mg/m²を投与した場合のα半減期は23分、β半減期は12時間、γ半減期は152時間であることがFDAの添付文書に記載されています²⁾。

つまり、オキサリプラチンの投与後に同剤の血中濃度は長時間、高値が続いているのに対して、経静脈的に投与されたグルタチオンは、ごく短時間で作用を失うと考えられます。



*: p<0.05, Mann-Whitney U test



(出典: Int J Clin Oncol. 2020 Oct; 25(10): 1814-1821)

(図3) 末梢神経障害スコアとの推移

著者	年	患者数(人)	薬剤	投与量	投与方法	タイミング	結果	評価方法
Cascinu	1995	50	シスプラチン	1.5 g/m ²	A) 経静脈、 B) 筋注	A) day1、 B) day2-5	有意差あり	WHOのグレード
Bogliun	1996	54	シスプラチン	2.5 g	経静脈	day1	有意差あり	Neurological Disability Scale
Smyth	1997	151	シスプラチン	3 g/m ²	経静脈	3週ごと	有意差なし	WHOのグレード
Cascinu	2002	52	オキサリプラチン	1.5 g/m ²	経静脈	day1	有意差あり	CTCAE
Milla	2009	27	オキサリプラチン	1.5 g/m ²	経静脈	day1	有意差あり	CTCAE
Leal	2014	185	パクリタキセル /カルボプラチン	1.5 g/m ²	経静脈	day1	有意差なし	EORTC-CIPN20と CTCAE

(表2) 末梢神経障害に対するグルタチオンの介入研究

1) Hong S-Y, Gil H-W, Yang J-O, et al. Pharmacokinetics of glutathione and its metabolites in normal subjects. J Korean Med Sci. 2005; 20(5): 721-726.

2) Clinical Pharmacology and Biopharmaceutics Review. (<https://www.fda.gov/files/drugs/published/N21492s008-Oxaliplatin-Clinpharm-BPCA.pdf>)

これに対して、グルタチオンの前駆体であるシスチン・テアニンを連日経口摂取した場合、恒常的なグルタチオン合成が惹起され、グルタチオンの経静脈的単回投与に比較し血中濃度の高い状態が維持される可能性が想定されます。このような投与方法の違いが末梢神経障害に対する臨床効果の違いとなって現れるのではないかと考えられます。

昨年、九州大学の川尻雄大先生らが、オキサリプラチンによる末梢神経障害モデルラットに対し、シスチン・テアニンを経口摂取させるという研究結果を報告されました³⁾。それによると、4週間にわたってオキサリプラチンを継続的に投与したところ下肢の痛覚閾値が徐々に低下したのに対し、シスチン・テアニン同時摂取によりその低下が有意に減弱したとのことです。さらに坐骨神経の軸索のダメージが、シスチン・テアニン摂取によって抑制されたと報告されています。この研究結果は、オキサリプラチンによるグルタチオン減少をシスチン・テアニンが抑制したことを示しており、今回の研究結果を支持するデータと考えられます。

なお、この実験では、シスチン・テアニン摂取によるオキサリプラチンの腫瘍縮小効果に影響がなかったとのことです。

■ 今後の展開

本研究は探索的研究であり、多くの制約があります。まず、サンプルサイズが小さく、背景因子の一部に有意差が存在していました。また盲検化されていないためバイアスの影響を否定できません。さらに治療介入期間が限られており、オキサリプラチン総投与量は700mg前後であるため、慢性の末梢神経障害が起こり得る投与量には達していませんでした。

このような結果解釈上の留意点はあるものの、mFOLFOX6療法が施行される大腸癌患者へのシスチン・テアニンの経口摂取が、オキサリプラチンによる末梢神経障害を軽減する可能性が示され、次につながる結果であったと考えられます。今後もシスチン・テアニンの有効性に関するエビデンスの更なる構築を期待したいです。

3) Kawashiri T, Kobayashi D, Egashira N, et al. Oral administration of Cystine and Theanine ameliorates oxaliplatin-induced chronic peripheral neuropathy in rodents. Scientific Reports. 2020; 10(1): 12665.



プロフィール

こばやし みのる

小林 実氏 東北大学病院総合外科

略歴

1980年生まれ、奈良県奈良市出身。信州大学医学部卒業、医学博士。2009年 みやぎ県南中核病院、2012年 東北大学肝胆膵外科・胃腸外科入局、2015年 仙台市医療センター仙台オープン病院、2018年より五戸総合病院、2020年より東北大学病院総合外科・卒後研修センター助教。

資格

日本外科学会専門医、日本消化器外科学会専門医、日本消化器病学会専門医、日本がん治療認定医機構がん治療認定医、日本臨床栄養代謝学会認定医など。

受賞歴

2020年10月 第58回日本癌治療学会学術集会優秀演題

2021年2月 日本臨床栄養代謝学会小越章平記念 Best Paper in The Year 2020

2021年10月 日本癌治療学会第21回研究奨励賞

管理栄養士さん・栄養士さんをはじめとした医療従事者とつながる広場「あじこらぼ」

Ajicollab.
あじこらぼ

栄養を通じて健康を考える人たちへ

お役立ち情報満載！味の素KKサイト「あじこらぼ」へアクセス▶▶

<https://ajicollab.ajinomoto.co.jp/>

あじこらぼ

検索



お問い合わせ：味の素株式会社 グローバルコミュニケーション部 TEL03-5250-8111 (代)