

令和3年12月21日

## 術前化学療法を受ける食道癌患者における シンバイオティクス摂取の有効性を確認 ～シンバイオティクス摂取によるバクテリアルトランスロケーション および重度胃腸障害の抑制～

株式会社ヤクルト本社（社長 成田 裕）と国立大学法人東海国立大学機構名古屋大学は、シンバイオティクス摂取が術前化学療法を受ける食道癌患者のバクテリアルトランスロケーション<sup>※1</sup>（以下、BT）と重度の胃腸障害を抑制することを確認しました。

食道癌の治療では、抗癌剤を用いた化学療法を行った後に手術を行うのが一般的ですが、食道癌の開腹開胸を伴う手術は侵襲が大きく、術後に重篤な臓器障害や感染性合併症が生じ、患者の予後に大きな影響を与えることが問題となっています。食道癌患者では手術によって術後感染症の一因となるBTが誘発されますが、術前・術後の管理にシンバイオティクス<sup>※2</sup>を用いることにより、BTを抑制できることがこれまでの研究で確認されています。

一方で、術前化学療法も胃腸粘膜に強い影響を及ぼすため、BTを生じる可能性が考えられますが、術前化学療法によるBT発生については明らかにされていませんでした。

そこで、本研究では術前化学療法によるBTの発生を明らかにし、さらにそのBTをシンバイオティクスで防御できないか、食道癌患者を対象とした無作為化比較試験<sup>※3</sup>にて検証しました。

その結果、シンバイオティクスを摂取しなかった患者では、血液中および腸間膜リンパ節から腸内細菌が検出され、BTの発生が確認されましたが、シンバイオティクスを摂取した患者では菌はほとんど検出されず、BTが抑制されていました。さらに、シンバイオティクス摂取により、重度の胃腸障害の軽減や腸内環境の改善も確認されました。

シンバイオティクスの摂取は術前化学療法を受ける食道癌患者に対し、腸内環境の改善を介して、癌治療中の負担を軽減する可能性があり、今後、医療領域での更なる活用が期待されます。

本研究結果は、学術雑誌「Clinical Nutrition」（2021年10月12日付）に掲載されました。

\* 本研究では、シンバイオティクスとして乳酸菌ラクチカゼイバチルス パラカゼイ シロタ株を含む発酵乳飲料、ビフィズス菌ビフィドバクテリウム ブレーベ ヤクルト株を含む発酵乳飲料、ガラクトオリゴ糖液糖を用いています。

## ポイント

○食道癌患者では、抗癌剤を用いた化学療法を行った後に手術を行うのが一般的ですが、食道癌の術前化学療法や手術は患者への負担が大きく、有害事象や感染性合併症が生じ、患者の予後に大きな影響を与えることが問題となっています。

○食道癌患者では手術によって術後感染症の一因となる BT が誘発され、術前・術後の管理にシンバイオティクスを用いることにより、BT を抑制できることがこれまでの研究で確認されています。一方で、手術前に行う術前化学療法による BT 発生は確認されていないことから、本研究では術前化学療法による BT 発生およびシンバイオティクス摂取の BT および胃腸障害への影響を検証しました。

○本研究により、食道癌患者において術前化学療法による BT の発生が確認され、さらにシンバイオティクス摂取による BT および胃腸障害の軽減と腸内環境の改善が確認されました。

○シンバイオティクスの摂取は術前化学療法中の患者の負担を軽減する可能性が見出され、今後、医療領域での更なる活用が期待されます。

## 1. 背景

食道癌の治療では、抗癌剤を用いた化学療法を行ってから手術を行うのが一般的ですが、食道癌の代表的な根治手術である開胸開腹食道切除術は侵襲が大きく、術後に重篤な臓器障害や感染性合併症を生じ、患者の予後に大きな影響を与えることが問題となっています。

食道癌患者では手術によって術後感染症の一因となる BT が誘発されますが、術前・術後の管理にシンバイオティクスを用いることにより、術後に生じる BT を抑制できることがこれまでの研究で明らかになっています。

一方で、術前化学療法も胃腸粘膜に強く影響し、悪心、嘔吐、口内炎、下痢を頻繁に誘発することから BT を生じる可能性が考えられますが、術前化学療法による BT 発生については明らかにされていませんでした。

そこで、本研究では術前化学療法による BT の発生を明らかにし、さらにその BT をシンバイオティクスで防御できないか、食道癌患者を対象とした無作為化比較試験にて検証しました。

## 2. 研究方法・成果

### (1) 研究方法

術前化学療法を必要とする食道癌患者 42 名をシンバイオティクス摂取群と非摂取群にランダムに分けました。摂取群には、術前化学療法の 7 日前から手術の 1 日前まで毎日、シンバイオティクスとして乳酸菌ラクチカゼイバチルス パラカゼイ シロタ株（以下、L. パラカゼイ・シロタ株）を 400 億個含む発酵乳飲料 1 本(80ml)、ビフィズス菌ビフィドバクテリウム ブレーベ ヤクルト株（以下、B. ブレーベ・ヤクルト株）を 100 億個含む発酵乳飲料 1 本(100ml)およびガラクトオリゴ糖液糖 15 g を摂取してもらいました。

術前化学療法は、開始 1 日目と 22 日目にシスプラチン、1~5 日目および 22~26 日目に 5-フルオロウラシルの投与を 1 サイクルとして 2 サイクル行われ、化学療法完了後の 4~5 週以内に手術が行われました。また、化学療法開始前、第 1 サイクル開始後、第 2 サイクル開始前、第 2 サイク

ル開始後、手術直前に血液および糞便を採取し、開腹時および腫瘍切除時に腸間膜リンパ節(以下、MLN)を採取しました。血液、糞便および MLN の細菌は YIF-SCAN<sup>®</sup>\*4 を用いて解析しました。また、糞便中の有機酸濃度は高速液体クロマトグラフィー、糞便の pH は pH メーターを用いて測定しました。

## (2) 研究結果

### 【シンバイオティクス摂取が術前化学療法による BT 発生に及ぼす影響】

シンバイオティクス非摂取群では、化学療法期間中の血液中および術中の MLN から大腸菌群やブドウ球菌、腸内で最優勢な偏性嫌気性菌が検出され、BT の発生が確認されました。非摂取群の BT 発生率は、血液中では 15.8% (図 1 A)、MLN では 35.3% (図 1 B) でした。

一方、シンバイオティクス摂取群の BT 発生率は、血液中が 2.0% (図 1A)、MLN においては 0% (図 1 B) であり、非摂取群と比較して有意に低いことが確認されました。

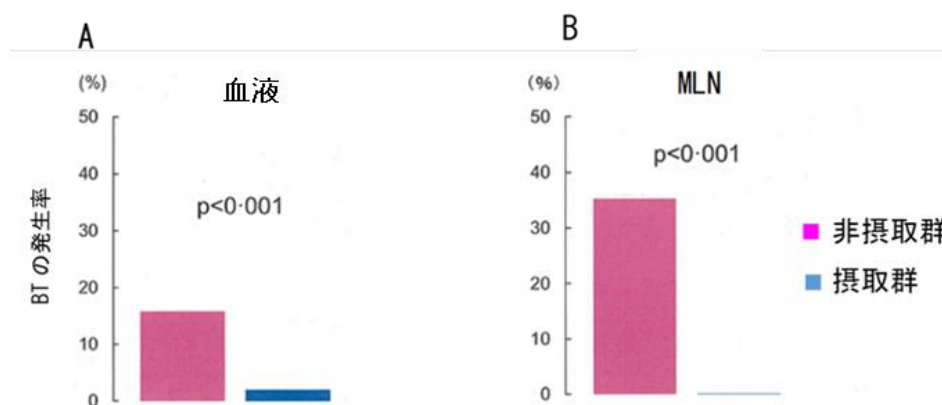


図 1 BT に対するシンバイオティクスの抑制作用

### 【シンバイオティクス摂取が術前化学療法による胃腸障害に及ぼす影響】

化学療法によって起こる重度(Grade3 以上)の胃腸障害\*の発生が、非摂取群(約 36%)と比較して摂取群(約 5%)の方が有意に抑えられることが確認されました(図 2)。

\*有害事象共通用語規準では Grade1-5 を原則に従って定義しており、Grade 3 は①重症または医学的に重大であるが、ただちに生命を脅かすものではない。②入院または入院期間の延長を要する。③身の回りの日常生活動作の制限がある、①~③のいずれかの状態のこと。

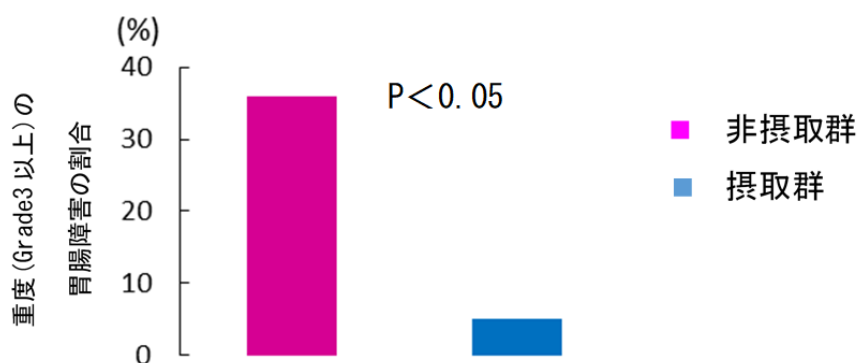


図 2 重度(Grade3 以上)の胃腸障害に対するシンバイオティクスの抑制作用

### 【シンバイオティクス摂取が腸内環境に及ぼす影響】

摂取群では全ての患者の糞便から、L. パラカゼイ・シロタ株およびB. ブレーベ・ヤクルト株が検出され、その検出菌数のレベルは非摂取群に比べて有意に高いことが確認されました(図 3)。また、摂取群では、BT の起因菌である大腸菌群、ブドウ球菌の糞便中菌数が、非摂取群と比較して有意に少ないことも確認されました。

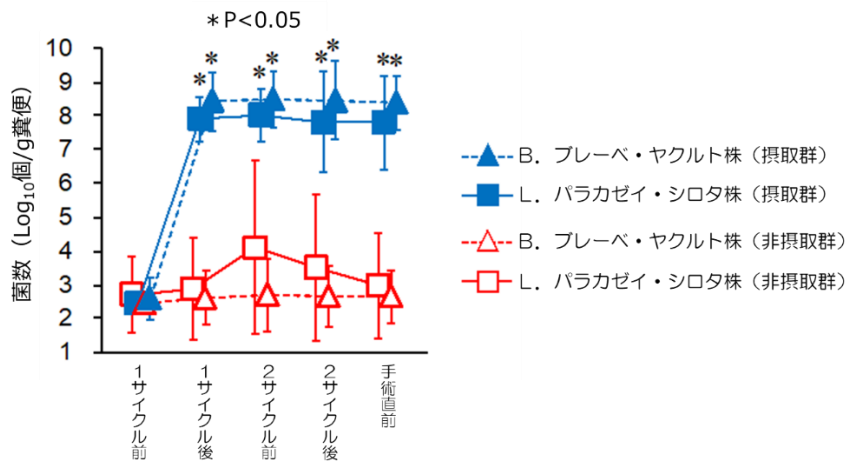


図 3 糞便中の L. パラカゼイ・シロタ株および B. ブレーベ・ヤクルト株の菌数

腸内環境については、糞便中の主要な有機酸であり、腸管上皮のバリア機能の維持や有害菌の増殖抑制などに重要である酢酸の濃度が、非摂取群と比較して摂取群の方が有意に高いことがわかりました(図 4 A)。また、pH は非摂取群と比較して摂取群の方が有意に低い値を示しました(図 4 B)。

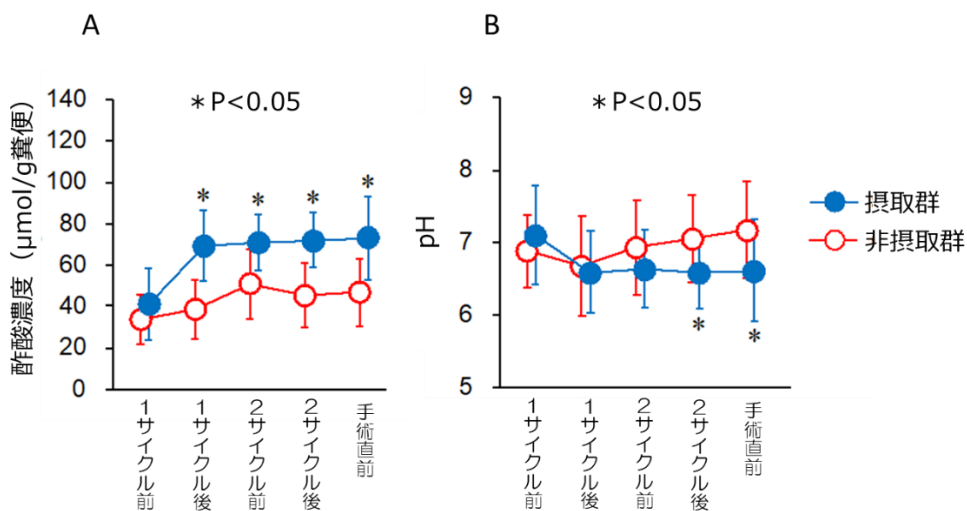


図 4 術前化学療法中および手術直前のシンバイオティクスによる便中酢酸濃度および pH への影響

### 3. 今後の展開

食道癌は女性に比べて男性の罹患率が高く、男性において年々増えつつあります。食道癌患者における術前化学療法や開腹開胸を伴う手術は、患者の負担が大きく、有害事象や感染性合併症が生じた場合には患者の生活の質 (Quality of Life) の低下につながります。安全性が十分確認されて

いるシンバイオティクスの摂取は、術前化学療法を受ける患者の腸内環境の改善を介して BT および胃腸障害の発生を抑制し、癌治療中の負担を軽減する可能性が今回の研究から示されました。

今後、シンバイオティクスによる医療領域での更なる活用が期待されることから、有用性の拡大に繋がる研究を進めていきます。

#### 4. 用語説明

##### ※1 バクテリアトランスロケーション

腸管粘膜を介して生きた腸内細菌が腸管内から粘膜固有層、さらには腸管リンパ節や他の臓器に移行し感染を引き起こすことです。本研究では、血液または腸間膜リンパ節にて細菌が検出されることと定義します。

##### ※2 シンバイオティクス

十分量を摂取したときに宿主に有益な効果を与える生きた微生物である「プロバイオティクス」と、腸内有用菌の増殖を促して腸内フローラを改善・維持し、人の健康維持増進に役立つ難消化性の食品成分（食物繊維やオリゴ糖など）である「プレバイオティクス」を組み合わせたものです。

##### ※3 無作為化比較試験

研究の対象者を2つ以上のグループに無作為に分け、治療法などの効果を客観的に検証する試験方法です。無作為化により検証したい方法以外の要因がバランスよく分かれるため、公平に比較することができます。

##### ※4 YIF-SCAN<sup>®</sup>（イフスキャン）

個々の腸内細菌が持つ特徴的な遺伝子配列を目印として細菌を選択的に定量する株式会社ヤクルト本社独自のヒトの腸内フローラ自動解析システムです。YIF-SCAN<sup>®</sup>を使用することにより、従来のシャーレを用いた解析方法（培養法）に比べ格段に迅速・簡便・高精度な腸内フローラ解析が可能です。

#### 5. 発表雑誌

雑誌名：Clinical Nutrition

論文表題：Impact of synbiotics treatment on bacteremia induced during neoadjuvant chemotherapy for esophageal cancer

著者：Masahide Fukaya<sup>a</sup>, Yukihiro Yokoyama<sup>a</sup>, Hiroaki Usui<sup>a</sup>, Hironori Fujieda<sup>a</sup>, Yayoi Sakatoku<sup>a</sup>, Takamasa Takahashi<sup>a</sup>, Kazushi Miyata<sup>a</sup>, Mai Niikura<sup>c</sup>, Takuya Sugimoto<sup>c</sup>, Takashi Asahara<sup>c</sup>, Masato Nagino<sup>d</sup>, Tomoki Ebata<sup>a</sup>

所属：a Division of Surgical Oncology, Department of Surgery, Nagoya University Graduate School of Medicine, Nagoya, Japan

b Division of Perioperative Medicine, Department of Surgery, Nagoya University Graduate School of Medicine, Nagoya, Japan

c Yakult Central Institute, Tokyo, Japan

d Aichi Cancer Center, Department of Gastrointestinal Surgery, Nagoya, Japan

DOI : <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2021.10.004>