

# 臨床栄養情報

— 第52回日本癌治療学会学術集会より —

2014年8月28日(木)～30日(土) 横浜

## アミノ酸シスチンとテアニンによる 抗がん剤の副作用軽減効果に関する臨床研究



土屋 誉先生

公益財団法人仙台市医療センター  
仙台オープン病院 副院長  
消化器外科・一般外科 部長

がん治療において外科手術とともに抗がん剤は重要な位置を占める。しかし、抗がん剤により粘膜上皮が障害を受けて、口内炎、下痢、消化管障害などの副作用が発生すると、抗がん剤の投与量を減らしたり、投与を中止しなければならず、期待する効果が得られなくなる。今回本学会で土屋誉先生はアミノ酸シスチンとテアニンの抗がん剤の副作用軽減効果に関する臨床研究を2つの演題で発表された。

### はじめに～アミノ酸シスチンとテアニン

アミノ酸のシスチンは、システインがS-S結合により2分子結合したもので、肉類をはじめ多くの食品に含有されている。一方、テアニンはお茶のうま味成分のアミノ酸として知られ、グルタミン酸とエチルアミンによって構成されている。このシスチンとテアニンを同時投与すると、体内においてそれぞれシステインとグルタミン酸となり、これにもともと体内に豊富にあるグリシンが加わることで、トリペプチドであるグルタチオンが合成される(図1)。

グルタチオンは体内で最も強力な抗酸化物質で、免疫調節にも深く関与している重要な生体因子である。しかし、加齢や低栄養によってその合成能が低下したり、侵襲やストレスによって需要量が増した時には、体内のグルタチオンが不足する。そこで、このような時にシスチンとテアニンを同時経口投与すれば、体内のグルタチオンレベルが維持されストレス負荷に伴う過剰な炎症反応を抑制し、免疫能の低下が防げると考え

られる。実際にこのような背景のもと、シスチンとテアニンの投与による、外科手術後の早期回復効果、強度運動負荷時の免疫低下抑制、インフルエンザワクチン応答改善効果、風邪予防効果等、数多くの報告がある。

今回新たな研究対象として、仙台オープン病院の土屋誉先生らのグループにより、シスチンとテアニン投与ががん化学療法時の支持療法として有効であるかの検討が行われた。がん化学療法時には、抗がん剤により正常細胞も攻撃を受け、顆粒球減少、食欲不振、口内炎、下痢、倦怠感など多くの副作用が問題となる。このため、できるだけ副作用を軽減するための支持療法が、治療効果を上げるうえで重要なものとなってくる(図2)。この研究成果は、本学会にて「化学療法中発生した口内炎に対するアミノ酸シスチンとテアニン経口投与の効果」、「アミノ酸シスチンとテアニンの経口投与はTS-1の副作用軽減効果を有する(優秀演題)」の2演題として発表された。

図1 シスチンとテアニンの体内動態

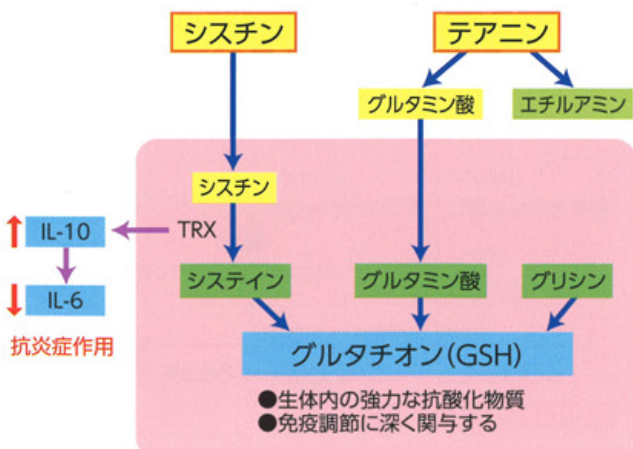
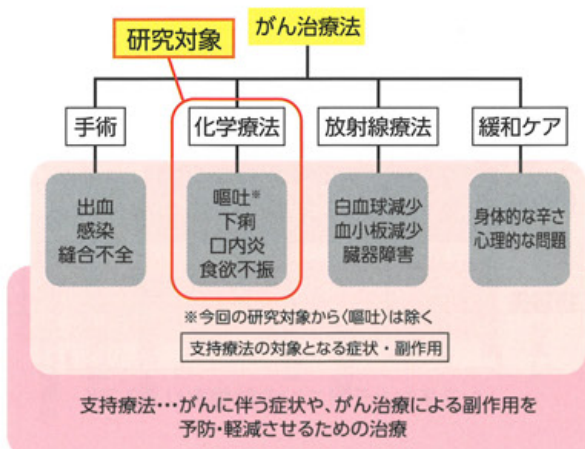


図2 支持療法の対象となる症状・副作用



## 化学療法中発生した口内炎に対するアミノ酸シスチンとテアニン経口投与の効果

消化器がんあるいは乳がんのため、化学療法中に口内炎を生じた17例を対象とし、シスチン(700mg/日)とテアニン(280mg/日)を1ヶ月間経口摂取したことによる口内炎への影響を検討した(図3)。口内炎の程度については、CTCAE\* v4.0での客観的評価と、患者の主観的評価にて評価した。

その結果を図4に示す。シスチンとテアニン摂取前後での口内炎のGradeの変化をみると、軽快が11例(64.7%)、不変が5例(29.4%)、悪化が1例(5.9%)であった。また患者の主観的評価では、痛みがあった13例中12例で症状が消失(61.5%)または軽快(30.8%)し、さらに17例中15例(88.3%)がシスチンとテアニンの摂取は口内炎に有効であったと感じていた(図5,6)。

これらの結果は、シスチンとテアニンの摂取によって体内でのグルタチオン産生が増加し、免疫能が増強されたことによって口腔内での炎症が軽減されたものと考えられる。

\*Common Terminology Criteria for Adverse Events:有害事象共通用語規準

抗がん剤による口内炎の発生は、食事摂取量の減少や投薬の中断などによって治療効果を減弱させる。アミノ酸であるシスチンとテアニンは、抗がん剤による口内炎の発生を抑制し、がん治療の継続に有用であると考えられる。

図3 口内炎症例の概要

分類		化学療法	症例数(例)
男:女	10:7	FOLFIRI±分子標的	6
年齢	64.4歳 (45-77)	FOLFOX±分子標的	4
		FEC	2
疾患	症例数(例)	GEM	1
大腸がん	12	TS-1+CDDP	1
乳がん	3	CPT11+α	1
胃がん	1	HPT	1
胆管がん	1	UFT/UZEL	1
合計	17	合計	17

図4 シスチンとテアニン投与後の口内炎Gradeの変化

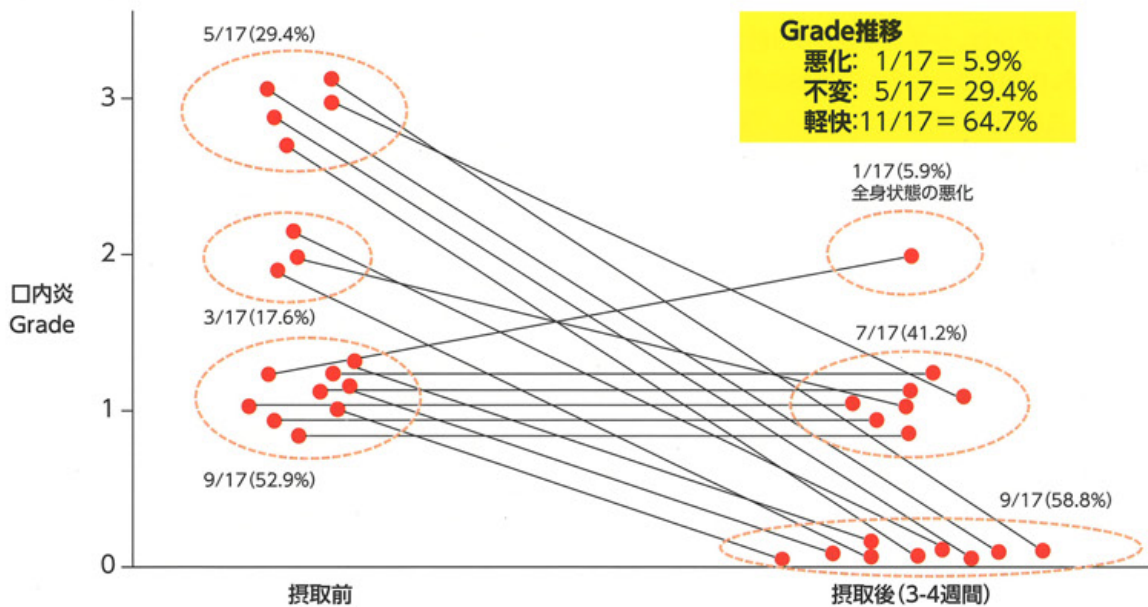


図5 患者さん自身の痛みの評価

- 1: 痛みがなくなった。
- 2: 痛みがなくならないが良くなった。(軽快)
- 3: 変わりなし。(不変)
- 4: 痛みがややひどくなった。
- 5: 痛みがかなりひどくなった。

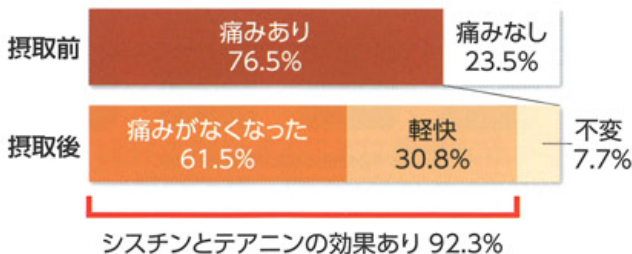


図6 患者さんの使用実感

- 1: 治った、またはできなくなった(著効)
- 2: 完治しないが良くなった(軽快)
- 3: 変わりなし(不変)
- 4: やや悪化した
- 5: かなり悪化した



## アミノ酸シスチンとテアニンの経口投与はTS-1の副作用軽減効果を有する

抗がん剤の一種であるTS-1の副作用に対するシスチンとテアニンの有効性を検討した。

胃がんあるいは大腸がんの根治手術を受け、補助化学療法としてTS-1を服用する症例を対象とし、無作為にシスチンとテアニン投与群(CT群:32例)と投与しない対照群(C群:31例)の2群に分けた(図7,8)。TS-1は4週間投与後2週間休薬し、CT群はTS-1投与の1週間前から投与終了までの5週間、シスチン700mg/日とテアニン280mg/日を経口摂取した(図9)。副作用の評価にはCTCAE<sup>®</sup> v4.0(図10)を用い、Grade2以上の副作用が出現した場合はTS-1の投与を休止とした。

CT群と対照群のそれぞれの副作用発現率を図11に示す。CT群では、11項目中10項目で対照群よりも副作用発現率が減少している。

図7 症例の概要

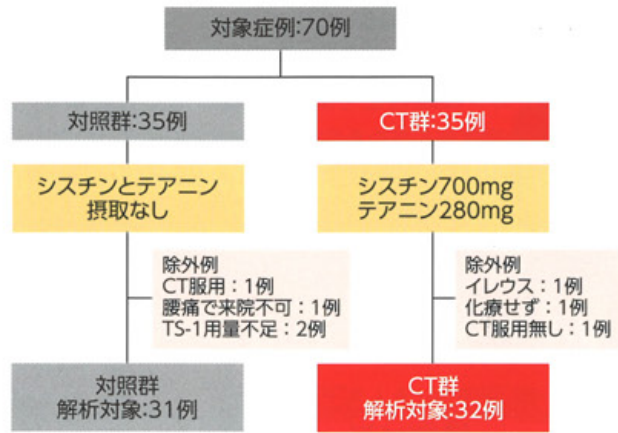


図8 解析症例の概要

	対照群	CT群
年齢(歳)	63.5±1.6	63.2±1.5
男女(例)	17:14	21:11
大腸がん(例)	24	22
胃がん(例)	7	9
胃がん大腸がん(例)	0	1
計(例)	31	32

図9 試験スケジュールと評価項目

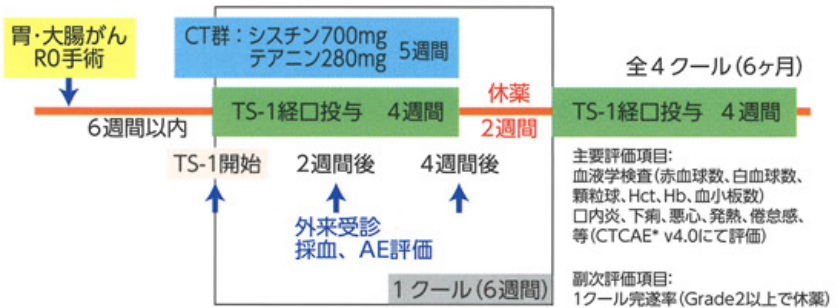


図10 副作用のGrade

▼CTCAE<sup>®</sup> v4.0 \*Common Terminology Criteria for Adverse Events:有害事象共通用語規準

副作用	G1	G2	G3
好中球減少	基準値下限-1500	1500-1000	1000-500
口内炎	軽度の症状 治療を要さない	中等度の疼痛 食事の変更を要す	高度の疼痛 経口摂取障害
食欲不振	食生活変化なし	経口栄養剤 補充を要す	体重減少 EN,PNを要す
悪心	摂取に影響なし	経口摂取量の 低下	体重減少
下痢	+4回	+4-7回	+7回以上
倦怠感	だるさ、 元気がない	日常生活動作の制限 (身の回り以外)	—
色素沈着	体表<10%	10-30% 社会心理学的影響	>30%、 日常生活動作制限
皮疹	体表<10%	10-30%	>30%、 日常生活動作制限
腹痛	軽度	中等度、日常動作 制限(身の回り以外)	高度、 日常動作制限

G4: 生命を脅かす G5: 死亡

図11 副作用発現率(Any grades)

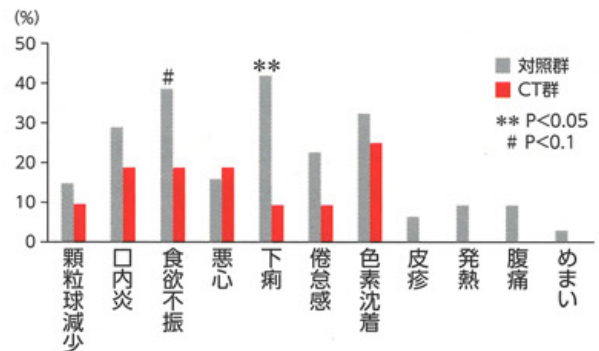
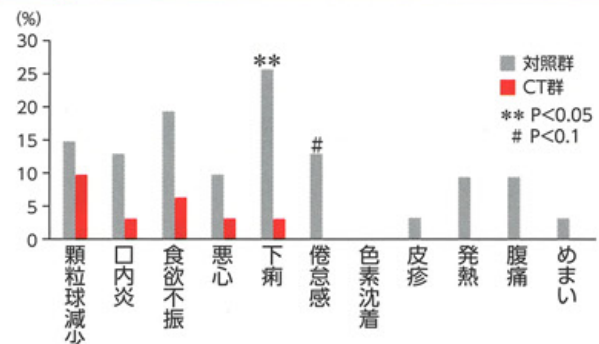


図12 副作用発現率(Grade≥2)

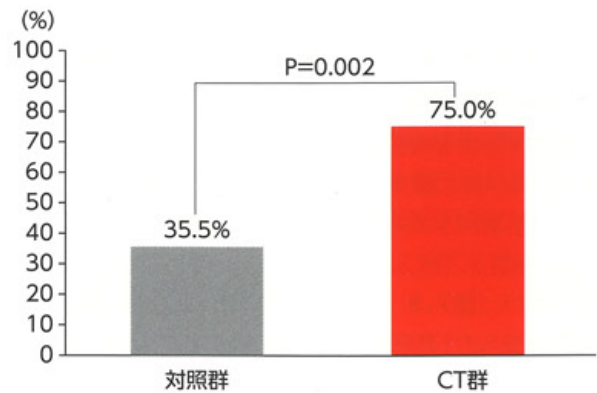


また、TS-1投与によってGrade2以上の副作用が出現した場合はTS-1の投与を休止としたが、Grade2以上の副作用発現率は、すべての項目においてCT群の方が対照群よりも少なくなっており、下痢の発生では有意差が認められた(図12)。

さらに、TS-1の服用が4週間減量することなく可能であった症例の割合は、対照群が35.5%であったのに対し、CT群では75.0%と有意に高かった(図13)。

以上の結果から、TS-1を服用しているがん患者に対するシスチンとテアニンの経口投与は、各種副作用の発現率を減少させ、治療の完遂率を高めるのに有用であると考えられる。

図13 1クール完遂率



## まとめ

- ◆シスチンとテアニン投与は、各種化学療法中に発生した口内炎を軽快させる
- ◆シスチンとテアニンはTS-1の副作用を軽減し、規定用量の完遂率を高める
- ◆シスチンとテアニンは抗がん剤治療における支持療法として有用である

## 監修コメント

公益財団法人仙台市医療センター仙台オープン病院 副院長  
消化器外科・一般外科 部長 土屋 誉 先生

近年、がん化学療法の発展は目覚ましく、あらゆるがん腫に対して行われ、ますます重要な位置を占めるようになってきた。しかし、抗がん剤により起きる食欲不振・口内炎・下痢・倦怠感などの多くの副作用は、患者のQOLを損なうだけでなく、投薬の減量・休薬・中止にもつながり治療効果へも大きく影響する。このため、がん化学療法においては支持療法などによる副作用対策が、治療効果を上げるうえで重要なものとなってくる。

今回、アミノ酸であるシスチンとテアニンが新たな支持療法の一つとして有用であるかの検討を行った結果、シスチンとテアニンの経口摂取により、口内炎や下痢などの副作用が軽減し、抗がん剤の完遂率も高めることが明らかとなった。シスチンとテアニンの摂取量は約1gであり、賦形剤を含めても1.7gとごく少量であった(2015年1月1.5gへ改訂)。また、1日1本服用することは患者にとって負

担が少なかったといえる。このように継続しやすいものであることも有用性の高い大きな要因であった。我々はこれまでに、アミノ酸シスチンとテアニンが胃切除患者における術後回復を早めることも報告してきた。今回の結果と併せると、シスチンとテアニンは周術期に引き続いて術後の化学療法まで、一貫した支持療法的手段として有用なものと考えられる。

シスチンとテアニンは医薬品ではなく食品のため、院内の食事療養費から賄うことが可能である。当院では周術期にはシスチンとテアニンを院内の食事療養費から提供し、がん化学療法時は、患者自らの希望に従って、使用することとしている。このように患者自身が体調に合わせてシスチンとテアニンを摂取することができるので、患者のQOLを低下させることなく、がん化学療法スケジュールの完遂率を高めることが期待できる。