

腫瘍最前線レポート - 第74回

～筆者から一言～

今回はプロバイオティクスの抗がん剤による腸管毒性に対する効果をに関してです。化学療法による胃腸毒性は比較的頻繁に認められ、症状の程度によっては症例のQOLに大きな影響を及ぼします。下痢止めや吐き気止めは頻繁に使用されますが、これらの薬を使わずに済むようにするのが一番です。腸内微生物と症例の免疫システムとの相互作用が、腸管毒性の発症に重要な役割を果たすと考えられております。プロバイオティクスを用いることにより、腸内環境を整え毒性を減らすというのは、理にかなっていると思います。多くの犬猫はプロバイオティクスを好んで食べてくれるので、特にリンパ腫でCHOP療法を行う症例などは、副作用が認められる前に、積極的に投与をすすめてみようかと考えています。

多剤化学療法で治療中の多中心性リンパ腫の犬における消化器症状に対するプロバイオティクスの効果を検討する予備試験：ランダム化プラセボ対照試験

Vet Rec Open. 2021 Mar 29;8(1):e2. doi: 10.1002/vro2.2. eCollection 2021 Dec.

Preliminary evaluation of probiotic effects on gastrointestinal signs in dogs with multicentric lymphoma undergoing multi-agent chemotherapy: A randomised, placebo-controlled study

Maria C Jugan, Raelene M Wouda, Mary Lynn Higginbotham

背景：消化器（GI）毒性は抗がん剤投与を受けている犬の主な投与量規制の原因である。GI 毒性の原因と考えられているのが、抗がん剤により誘導される腸内毒素症である。この研究は、多剤化学療法で治療中の犬における、プロバイオティクス投与の GI 毒性に及ぼす効果を検討することにある。

方法：10 例の多中心性リンパ腫と診断された飼い犬が、この前向きランダム化プラセボ対照単盲検試験に参加した。シクロフォスファミド、ドキシソルビシン、ビンクリスチン、プレドニゾン

（CHOP）ベースの化学療法による治療第 1 日目に、プロバイオティクスを毎日 200×10^9 cfu/10 kg 投与する群とプラセボ群に、症例をランダムに分けた。全血球検査、糞便スコア（FS）、糞便マイクロバイオーム分析（qPCR）と副作用スコアが治療開始前、化学療法治療当日とドキシソルビシン治療 3 日後に記録された（治療第 0 日、7 日、14 日、21 日、24 日と 28 日）。

結果：全体的に、40%の犬で治療開始前に異常な GI マイクロバイオームが認められ、特に糞便中の *C. hiranonis* と *Fusobacterium* の減少が認められた。プロバイオティクス投与を行なった症例では糞便中の *Streptococcus* と *E. coli* の増加が認められた（ $p = 0.02$ ）。プロバイオティクス投与を行なった症例では下痢は認められなかったが（ $FS \geq 3.5$ ）、プラセボ群では 5 例中 4 例で下痢が認められた（ $F 2.895$; $p = 0.13$ ）。

結論：GI 腸管毒素症は、今回調査を行なった多中心性リンパ腫の症例で頻繁に認められた。プロバイオティクスの耐容性は高く、副作用は認められなかった。今後、より広範囲なマイクロバイオームとメタボロームの変化およびプロバイオティクスの臨床的効果を検討する必要がある。

Background: Gastrointestinal (GI) toxicity is a major dose-limiting factor in dogs undergoing chemotherapy. A proposed mechanism of GI toxicity includes chemotherapy-driven GI dysbiosis. This study was designed to determine the effects of probiotic administration on GI side-effects in dogs receiving multi-agent chemotherapy.

Methods: Ten client-owned dogs with multicentric lymphoma were enrolled in a prospective, randomised, placebo-controlled single-blinded study. On the first day of the cyclophosphamide doxorubicin vincristine prednisone (CHOP)-based chemotherapy protocol, dogs were randomised to receive either daily oral probiotic at a dose of 200×10^9 cfu/10 kg ($n = 5$) or daily oral placebo ($n = 5$). Complete blood count, faecal score (FS), faecal microbiome analysis (qPCR) and adverse events scores were performed at baseline and

on the day of each subsequent chemotherapy dose, as well as 3 days after doxorubicin (days 0, 7, 14, 21, 24 and 28).

Results: Overall, 40% of dogs had an abnormal GI microbiome at baseline, specifically decreased faecal *C. hiranonis* and *Fusobacterium* abundances. Dogs receiving probiotics had increased faecal *Streptococcus* ($p = 0.02$) and *E. coli*. ($p = 0.01$). No dogs receiving probiotics experienced diarrhoea ($FS \geq 3.5$) compared to four of five receiving placebo. ($F 2.895$; $p = 0.13$).

Conclusion: GI microbiome dysbiosis was common in this group of dogs with multicentric lymphoma. Probiotics were well-tolerated, with no negative side effects. Further studies are needed to explore broader microbiome and metabolome changes, as well as clinical benefit.