

平成 30 年 5 月 17 日現在

機関番号：23903

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K10099

研究課題名(和文) 高難度手術およびハイリスク症例の手術成績向上を目指したグレリン支持療法の開発

研究課題名(英文) Development of a ghrelin supportive therapy for patients with high invasive surgery and highly morbidity risks

研究代表者

瀧口 修司 (Takiguchi, Shuji)

名古屋市立大学・大学院医学研究科・教授

研究者番号：00301268

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：高難度手術として膵癌手術について、術前術後のグレリン値を検討した。胃および迷走神経が温存される術式では胃切除や食道切除と異なり、グレリン変化が少ないことが判明した。CD分類 Grade III以上の術後合併症を起こした患者群は、術前グレリン値に対する術後1日目のグレリン値低下率が有意に高かった。グレリン値そのものが術後合併症の有用な予測マーカーであることが判明した。75歳以上の胃全摘症例および80歳以上の幽門側胃切除症例に対するグレリン集中投与レジメン(グレリン持続投与+間欠投与)に関する臨床試験がIRB承認され、現在2例の症例登録を行った。

研究成果の概要(英文)：Preoperative and postoperative ghrelin change after pancreatoduodenectomy (PD) and distal pancreatectomy were examined in this study. Our research revealed less change of ghrelin concentration in plasma than gastrectomy PD patients with severe morbidity, which corresponded to over Grade 3 complications according to Clavien-Dindo classification, showed a higher reduction rate of ghrelin level at postoperative day 1 compared to preoperative level than other patients. Conclusion of this study was that the individual ghrelin ration relative to preoperative value (IGR) on POD 1 after PD may be a useful marker for predicting postoperative complications.

In summary, concentration measurement of plasma ghrelin level may be useful and ghrelin administration for geriatric patients were safe as a supportive therapy in the multidisciplinary approach for gastrointestinal cancer patients.

研究分野：消化器外科学

キーワード：グレリン 外科侵襲 胃癌

1. 研究開始当初の背景

消化器外科領域での手術成績は向上してきたが、大きな侵襲を伴う高難度手術(肝移植、膵頭十二指腸切除)、高齢者、併存疾患保有患者(COPD、心疾患)などのリスクの高い手術の成績向上は依然として課題である。食道癌周術期の侵襲コントロールへの有効性(Annals of Surgery 2015 August; 262(2):230-236)の結果をもとに、手術成績の向上が望まれる手術を対象とし、高難度手術およびハイリスク症例の手術成績向上を目指したグレリンを用いた支持療法を開発する。

2. 研究の目的

合成グレリンを用いた研究を通して侵襲軽減によりもたらせる恩恵に加え、循環器や呼吸器の改善効果に着目し、消化器外科領域において、成績向上が期待されるこれらのハイリスク症例や高難度手術に対し、投与による合併症軽減効果を証明することを本研究の目的とする。

3. 研究の方法

(1) グレリン持続投与により侵襲軽減効果と循環安定化効果をもたらされ、さらに食事開始後のグレリン間欠投与により摂取カロリー増加が見込まれる。これらは、合併症軽減効果につながると期待され比較試験によりその効果を確認するため、以下の方法により胃癌および大腸癌高齢者患者(80歳以上)に対する合成グレリンの臨床効果に関するランダム化第 相臨床試験を実施し、症例集積を行う。

対象患者をグレリン投与群とプラセボ投与群とにランダムに割付け。手術日よりグレリン投与群は合成ヒトグレリン 0.5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ で3日間投与し、さらに食事開始に合わせてグレリン(3 $\mu\text{g}/\text{kg}$)を朝・夕5日間連日投与する。プラセボ投与群は生理食塩水のみを同様のスケジュールで持続もしくは点滴投与する。主要評価項目は合併症率:縫合不全、呼吸器、循環器(ClavienDindo分類による)とし、副次評価項目を心・肺・腎機能評価(心エコー、血液ガス、2MG)、食事摂取量、体重変化、筋力評価(握力)筋肉量評価(DEXA・脊柱起立筋断面積)、主観的食欲評価、血液検査、QOL評価とする。

(2) 食道癌周術期に持続投与で行った試験デザインを用いてグレリンの抗炎症効果による術後膵炎や膵周囲の炎症軽減による膵液瘻や縫合不全の抑制効果を検討するため、以下の方法により膵頭十二指腸切除40例を対象とした合成グレリン投与による成績向上評価(無作為比較 相試験)を実施し、症例集積を行う。

対象患者をグレリン投与群とプラセボ投与群とにランダムに割付け。手術日よりグレリン投与群は合成ヒトグレリン 0.5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ で5日間持続投与する。プラセボ投与

群は生理食塩水のみを5日間持続投与する。主要評価項目は合併症率:膵液瘻・腹腔内膿瘍(ClavienDindo分類による)とし、副次評価項目を心肺腎機能評価、体重変化、主観的食欲評価、血液検査、QOL評価とする。

(3) 投与の安全性と効果について基礎疾患特有のパラメーターの変動を評価するため以下の方法により消化器外科手術全般での単アーム試験を効果安全性試験として実施し、症例集積を行う。

前回の食道癌周術期においてグレリン持続投与群において呼吸器合併症が少なかった点に着目しCOPDなど基礎疾患を有する患者での有用性を検討する。

肺動脈酸素分圧差、分時喚起量を含め術後変化を検討する。

心筋梗塞、心不全患者を対象とした臨床試験の報告(The Journal of Clinical Endocrinology Metabolism 2001)があるが、術後障害についても検討する。

(4) 我々の検討で、肝移植前患者は、活性型グレリンが高く、移植後肝機能の回復とともに活性型グレリンが低下することがわかり、食道癌ではグレリン値の低下が、術後のSIRDS 期間に影響するように、術前高値を呈する肝移植前患者は手術後に肝機能の回復により活性型が下がることを考慮するとこの現象による侵襲負担は大きくなると予想されるため、高活性型グレリン状態から低下する肝移植術後において、如何に補充すべきかを5例程度の探索的研究として臨床投与し、有用性について検討する。

(5) 薬事未承認薬である合成グレリン投与の臨床試験を5試験139例実施することにより確保した血液サンプルおよび今回実施したサンプルを用いて、臓器別のグレリン保護作用を検討する。

ラット・マウスなどでは、ショック腎、虚血腎などで生じた腎障害に対し、合成グレリン投与が有効であることが報告されている(Kidney International 2000 Journal of American Society of Nephrology 2006)。グレリンの腎庇護作用は実臨床では確認されていないが、動物を介した研究から可能性が高いと考えられる。食道癌術前化学療法で使用するCDDPの腎障害などは20%と報告されているが、前回実施した術前化学療法時の血液サンプル(40例)などを用いて、腎庇護作用を検証する。

我々は、食道癌術後のグレリン値の低下に着目し、グレリン低下率が高い群ほどSIRDS期間の延長が見られることを以前報告した(Surgery Today 2013 January;43(1):48-54)。しかしながら、そのメカニズムについての検討が必要である。症例数がさらに増えていることから、プラセボ群での術後のグレリン血行動態に着目し、術後の炎症所見とグレリンの関係を詳細に解析検討する。さらに臨床試験登録患者の末梢血単核球を用いてグレリンおよびレセプターの遺伝子多型(rs27647、

rs26802, rs34911341, rs696217, rs4684677, -473G/A, -3056 T/C など)に関する報告の検証を行う。合成グレリンの有効性確認と合わせて、我々は活性型グレリンを増加させる創薬にも着目している。六君子湯投与により活性型グレリンの上昇が報告されている。我々は、胃切除後1年経過した患者を対象に臨床試験を実施し、同様の結果が見られた。これらは、ジンジャーノールと言われる生薬が関係するとされている。また、肝不全患者でも活性型グレリンの上昇が見られる。これは Butyl-choline esterase が代謝抑制に関与しているとされる。これらから内因性グレリンを活性型状態で維持する薬剤の開発は十分可能であると考えている。

4. 研究成果

高難度手術として膵頭十二指腸切除および同じ膵切除手術である膵体尾部切除術について、術前グレリン値ならびに、術前と比較した術後グレリン値推移を検討した。その結果、胃および迷走神経が温存される、これらの術式では胃切除や食道切除と異なり、グレリン変化がかなり少なく、減少程度が少ないことが判明した。しかしながら、CD 分類 Gradell III 以上の術後合併症を起こした患者群は、術前グレリン値に対する術後1日目のグレリン値低下率が有意に高かった。つまり、グレリン値そのものが術後合併症の有用な予測マーカーであることが判明した。また、ハイリスク症例については、75歳以上の胃全摘症例および80歳以上の幽門側胃切除症例に対するグレリン集中投与レジメン(グレリン持続投与+間欠投与)に関する臨床試験がIRB承認され、現在2例の症例登録を行った。今後も症例集積を重ねる予定である。食道癌術前化学療法患者40名に対する腎保護効果を狙ったランダム化グレリン投与試験は、症例集積およびデータの解析が終了し、グレリン投与により化学療法による腎機能増悪(クレアチニン上昇)が有意に抑制でき、化学療法の Dose intensity を保つことができた。論文は British Journal of Cancer 誌のアクセプトに至った。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計10件)

Sasaki K, Asaoka T, Eguchi H, Fukuda Y, Iwagami Y, Yamada D, Miyazaki Y, Noda T, Takahashi T, Gotoh K, Kawamoto K, Kurokawa Y, Kobayashi S, Takiguchi S, Mori M, Doki Y. Plasma ghrelin suppression as an early predictor for postoperative complications after pancreatoduodenectomy. Pancreatology 査読有 2018年 18:73-78

瀧口修司, 山下公太郎, 柳本喜智, 宮崎安弘, 土岐祐一郎 高齢者外科手術の成績向上を目指した合成グレリン製剤の有用性についての検討 大和証券ヘルス財団研究業績集 査読無 2017年 40:89-92

Takiguchi S, Miyazaki Y, Takahashi T, Kurokawa Y, Yamasaki M, Nakajima K, Miyata H, Hosoda H, Kangawa K, Mori M, Doki Y. Impact of synthetic ghrelin administration for patients with severe body weight reduction more than 1 year after gastrectomy: a phase II clinical trial. Surgery Today 査読有 2016年 46:379-385

Yanagimoto Y, Takiguchi S, Miyazaki Y, Makino T, Takahashi T, Kurokawa Y, Yamasaki M, Miyata H, Nakajima K, Mori M, Doki Y Plasma ghrelin levels as a predictor of adverse renal events due to cisplatinbased chemotherapy in patients with esophageal cancer. Japanese Journal of Clinical Oncology 査読有 2016年 46:421-426

Yanagimoto Y, Takiguchi S, Miyazaki Y, Makino T, Takahashi T, Kurokawa Y, Yamasaki M, Miyata H, Nakajima K, Hosoda H, Kangawa K, Mori M, Doki Y Improvement of cisplatin-related renal dysfunction by synthetic ghrelin: a prospective randomised phase II trial. British Journal of cancer 査読有 2016年 114:1318-1325

宮崎安弘, 瀧口修司, 高橋剛, 黒川幸典, 田中晃司, 牧野知紀, 山崎誠, 中島清一, 森正樹, 土岐祐一郎 消化器がん特に上部消化管がん治療におけるグレリンの役割 日本静脈経腸栄養学会雑誌 査読無 2016年 32:811-816

Murakami K, Takiguchi S, Miyazaki Y, Kurokawa Y, Yamasaki M, Nagano H, Mori M, Doki Y Clinical application of ghrelin in the field of surgery. Journal of Surgical Research 査読有 2015年 199:450-457

Takiguchi S, Murakami K, Yanagimoto Y, Takata A, Miyazaki Y, Mori M, Doki Y. Clinical application of ghrelin in the field of surgery. 査読有 2015年 45:801-807

Takata A, Takiguchi S, Murakami K, Miyazaki Y, Miyata H, Takahashi T,

Kurokawa Y, Yamasaki M, Nakajima K, Mori M, Kangawa K, Doki Y. Effects of ghrelin administration on the early postoperative inflammatory response after esophagectomy. Surgery Today 査読有 2015年 45:1025-1031

Takata A, Takiguchi S, Miyazaki Y, Miyata H, Takahashi T, Kurokawa Y, Yamasaki M, Nakajima K, Mori M, Kangawa K, Doki Y. Randomized Phase II Study of the Anti-inflammatory Effect of Ghrelin During the Postoperative Period of Esophagectomy. Annals of Surgery 査読有 2015年 262:230-236

〔学会発表〕(計5件)

佐々木一樹, 瀧口修司 ほか 膵頭十二指腸切除術の合併症予測における血漿中グレリン値の有用性 第72回日本消化器外科学会総会 石川県立音楽堂ほか (石川県金沢市) 2017年7月20日 - 2017年7月22日

宮崎安弘, 瀧口修司 ほか 穹窿部およびスリープ状胃切除後残胃におけるグレリン発現状況と体重減少および術後リバウンドの関連 第54回日本外科代謝栄養学会学術集会 朱鷺メッセ新潟コンベンションセンター (新潟県新潟市) 2017年7月6日 - 2017年7月7日

新野直樹, 瀧口修司 ほか 病的肥満症に対するLSG 術後リバウンド克服に向けてモデルマウスを用いたグレリン産生能変化の検討 第117回日本外科学会定期学術集会 パシフィコ横浜 (神奈川県横浜市) 2017年4月27日 - 2017年4月29日

佐々木一樹, 瀧口修司 ほか 膵切除例における周術期グレリン値の推移と臨床的意義 第71回日本消化器外科学会総会 あわぎんホールおよびアスティ徳島 (徳島県徳島市) 2016年7月13日 - 2016年7月15日

柳本喜智, 瀧口修司 ほか 上部消化管食道癌 DCF療法におけるグレリン値と腎障害の検討 第116回日本外科学会定期学術集会 大阪国際会議場およびリーガロイヤルホテル大阪 (大阪府大阪市) 2016年4月14日 - 2016年4月16日

6. 研究組織

(1)研究代表者

瀧口修司 (TAKIGUCHI Shuji)
名古屋市立大学・医学研究科・教授
研究者番号: 00301268

(2)研究分担者

宮崎安弘 (MIYAZAKI Yasuhiro)

大阪大学・医学系研究科・助教
研究者番号: 00571390

黒川幸典 (KUROKAWA Yukinori)
大阪大学・医学系研究科・助教
研究者番号: 10470197

土岐祐一郎 (DOKI Yuichiro)
大阪大学・医学系研究科・教授
研究者番号: 20291455

山崎誠 (YAMASAKI Makoto)
大阪大学・医学系研究科・助教
研究者番号: 50444518

高橋剛 (TAKAHASHI Takeshi)
大阪大学・医学系研究科・助教
研究者番号: 50452389

柳本喜智 (YANAGIMOTO Yoshitomo)
大阪大学・医学部附属病院・医員
研究者番号: 70645085

宮田博志 (MIYATA Hiroshi)
地方独立行政法人大阪府立成人病センター
(研究所)・その他部局等・副部長
研究者番号: 80362713

牧野知紀 (MAKINO Tomonori)
大阪大学・医学系研究科・助教
研究者番号: 80528620