

令和元年5月27日現在

機関番号：34519

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K09966

研究課題名(和文) 小児腹部手術周術期におけるグレリンの病態生理学的意義の検討と臨床応用に向けた研究

研究課題名(英文) Postoperative ghrelin change in pediatric surgery

研究代表者

銭谷 昌弘 (Zenitani, Masahiro)

兵庫医科大学・医学部・病院助手

研究者番号：40643531

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、小児の腹部手術周術期の血中グレリン濃度の推移を検討した。その結果、小児生体部分肝移植手術において、術後血中グレリン濃度を大きく低下することが明らかとなった。また術後1日目の血中グレリン濃度は肝逸脱酵素や阻血時間と負の相関関係を認めた。基礎研究において、内因性のグレリンが肝臓の虚血再灌流モデルにおいて肝保護効果を認めるとの報告があることから、本検討においても移植肝の虚血再灌流傷害からの回復に内因性のグレリンが消費されて、術後に血中グレリン濃度が大きく低下した可能性が示唆された。以上より、周術期にグレリンを補充することで虚血再灌流傷害の軽減を期待できる結果が得られた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

これまでグレリンに関する臨床研究の報告は成人疾患のものが多く、小児外科疾患を対象としたものは調べた限り今回が初めてであり、エビデンスの提供に貢献できたと考えられる。虚血再灌流傷害は肝移植の合併症の中でも、移植肝不全や拒絶反応のリスク因子となるため、グレリンがこれら合併症に対する予防効果を有することが期待される。また本研究からは将来的なグレリン投与臨床研究への発展が期待でき、周術期にグレリンを投与することで術後合併症の軽減や早期退院につながれば、患児や家族のQOL向上に貢献できる。

研究成果の概要(英文)：Ghrelin was recently reported to promote recovery from hepatic injury. We measured plasma acyl ghrelin (AG) concentrations before surgery, at the end of surgery and on postoperative days (PODs) 1, 3 and 7 in 12 children who underwent LDLTs, and, as controls, pre- and post-operatively and on POD1 in 7 children who underwent benign abdominal mass resection. The correlations between the participants' ghrelin profiles and hepatic function-related data were evaluated. AG levels significantly declined to 15.6% of preoperative levels after LDLT and almost returned to baseline on POD3. Post-operative AG levels were significantly reduced to a greater extent following LDLT than benign abdominal mass resection. AG levels on POD1 inversely correlated with aspartate aminotransferase (AST) levels and cold/total ischemia time ( $P < 0.05$ ). These results suggest that reduced AG levels on POD1 may reflect the degree of damage to the transplanted liver due to ischemia and reperfusion injury.

研究分野：小児外科

キーワード：小児 小児外科 肝移植 グレリン 虚血再灌流傷害

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

グレリンは胃から分泌される消化管ペプチドホルモンであり、成長ホルモン分泌促進物質として発見された<sup>文献1)</sup>。その後グレリンは食欲増進ホルモンとして注目され、摂食促進作用<sup>文献2)</sup>、消化管運動促進、胃酸分泌促進<sup>文献3)</sup>、抗炎症作用<sup>文献4)</sup>などの多彩な生理作用が報告されている。近年成人外科領域において、胃全摘術や食道癌根治術の術後に血中グレリン濃度の低下を認め、これら手術の術後に合成グレリンを投与したところ、食事摂取量増加と体重減少が抑制されることが報告された<sup>文献5), 6)</sup>。また食道癌根治術では術後の合成グレリン投与により、術後炎症反応の軽減や術後 systemic inflammatory response syndrome (SIRS) 期間の短縮を認めたと報告された<sup>文献7)</sup>。

小児の開腹手術においても、生体肝移植や悪性腫瘍全摘術等の高侵襲な手術や噴門形成術等の胃を扱う手術では、術後に胃排出機能が低下し、経口摂取の再開遅延を認める。また小児において高侵襲手術の術後は、高サイトカイン血症となり全身的な炎症反応 (SIRS) が惹起される。以上より、小児開腹手術の周術期管理においても血中グレリン濃度低下と手術侵襲の関連性が強く示唆される。しかし、小児を対象としたグレリンに関する報告はほとんどなく、小児外科疾患の周術期における血中グレリン濃度は不明である。

小児において術後にグレリンの血中濃度が低下していることが判明すれば、グレリンの投与や分泌の促進により周術期の経口摂取の回復だけでなく、術後炎症反応の軽減や術後 SIRS 期間の短縮が期待できる。

### 参考文献

1. Kojima M, Hosoda H, Date Y, et al. Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach. *Nature*. 1999, 402, 656-660
2. Akamizu T, Kangawa K. Translational research on the clinical applications of ghrelin. *Endocr J*. 2006, 53, 1, 585-591
3. Nakazato M, Murakami N, Date Y, et al. A role for ghrelin in the central regulation of feeding. *Nature*. 2001, 409, 194-198 .
4. Dixit VD, Schaffer EM, Pyle RS, et al. Ghrelin inhibits leptin- and activation-induced proinflammatory cytokine expression by human monocytes and T cells. *J Clin Invest*. 2004, 114, 57-66
5. Yamamoto K, Takiguchi S, Miyata H, et al. Randomized phase II study of clinical effects of ghrelin after esophagectomy with gastric tube reconstruction. *Surgery*. 2010, 148, 31-38
6. Adachi S, Takiguchi S, Okada K, et al. Effects of ghrelin administration after total gastrectomy: a prospective, randomized, placebo-controlled phase II study. *Gastroenterology*. 2010, 138, 1312-20
7. Takata A, Takiguchi S, Murakami K, et al. Effects of ghrelin administration on the early postoperative inflammatory response after esophagectomy. *Surg Today*. 2015, 45, 1025-31

### 2. 研究の目的

本研究は小児外科疾患において、周術期の血中グレリン濃度が術後経口摂取再開までの期間や術後炎症所見と相関するとの仮説に基づき、小児腹部手術を受ける患児を対象として周術期の血中グレリン濃度を測定し、術後回復との関連を検討する。本研究の成果は将来的に、手術侵襲からの早期回復を期待したグレリン投与試験への足掛かりとなることが期待できる。

### 3. 研究の方法

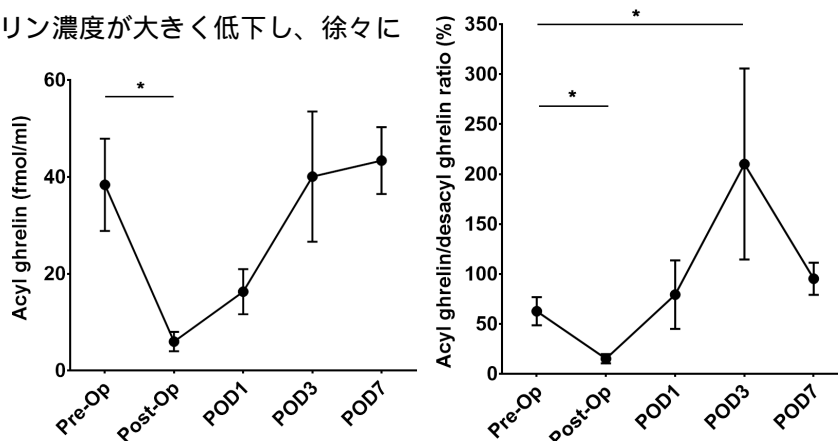
小児外科疾患患児のうち開腹手術を施行する症例について、周術期の血液検体を用いて血中グレリン濃度を測定し、疾患・術式別にその推移を検討する。さらに、疾患・術式ごとに術後の

胃排出機能、経口摂取回復、炎症マーカーの推移、術後合併症の有無等の臨床経過と周術期の血中グレリン濃度との関連性を検討する。

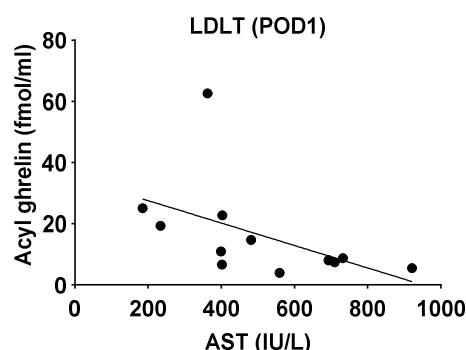
#### 4. 研究成果

小児の腹部手術には様々な種類の手術が存在するが、すべての小児腹部手術を対象とし、患者家族から同意が得られた症例に対して血中グレリン濃度の測定を行い周術期の血中グレリン濃度の推移を検討した。小児は希少疾患が多く各手術の症例蓄積に難渋したが、いくつかの腹部手術において血中グレリン濃度が術後に大きく低下することが明らかとなった。中でも最も症例を蓄積し得た小児生体部分肝移植手術において、詳細に検討を行った。その結果、生体部分肝移植術後に血中グレリン濃度が大きく低下し、徐々に

回復することが明らかとなり、また活性型グレリンと不活性型グレリンの比についても術後に大きく低下することが判明した(右図)。この大きく低下した要因に



についての検討を行った結果、術後1日目の血中グレリン濃度は肝逸脱酵素や阻血時間と負の相関関係を認めた(右図)。基礎研究において、内因性のグレリンが肝臓の虚血再灌流モデルにおいて肝保護効果を認めるとの報告があることから、本検討においても移植肝の虚血再灌流傷害からの回復に内因性のグレリンが消費されて、術後に血中グレリン濃度が大きく低下した可能性が示唆された。以上より、周術期



にグレリンを補充することで虚血再灌流傷害の軽減を期待できる結果が得られた。虚血再灌流傷害は肝移植の合併症の中でも、移植肝不全や拒絶反応のリスク因子となるため、グレリンがこれら合併症に対する予防効果を有することが期待される。また本研究からは将来的なグレリン投与臨床研究への発展が期待でき、周術期にグレリンを投与することで術後合併症の軽減や早期退院につながれば、患児や家族のQOL向上に貢献できる。

#### 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 1 件)

1. Zenitani M, Hosoda H, Kodama T, Saka R, Takama Y, Ueno T, Tazuke Y, Kangawa K, Oue T, Okuyama H. Postoperative decrease in plasma acyl ghrelin levels after pediatric living donor liver transplantation in association with hepatic damage due to ischemia and reperfusion injury. *Pediatr Surg Int*. 査読有 2019 doi: 10.1007/s00383-019-04463-8. [Epub ahead of print]

〔学会発表〕(計 2 件)

1. Zenitani M, Hosoda H, Kodama T, Saka R, Takama Y, Ueno T, Tazuke Y, Kanagawa K,

Oue T, Okuyama H. The postoperative decrease in plasma acyl ghrelin levels after pediatric living donor liver transplantation is associated with increased serum aspartate aminotransferase levels. 31st International Symposium on Pediatric Surgical Research (ISPSR2018) 2018.10 Taormina

2. 銭谷昌弘, 児玉匡, 阪龍太, 高間勇一, 上野豪久, 田附裕子, 細田洋司, 寒川賢治, 大植孝治, 奥山宏臣. 葛西手術後の小児生体部分肝移植周術期における血中グレリン濃度の推移に関する検討. 日本外科代謝栄養学会第 55 回学術集会 2018.7 大阪

## 6 . 研究組織

### (1)研究分担者

研究分担者氏名：奥山 宏臣

ローマ字氏名：(Okuyama, Hiroomi)

所属研究機関名：大阪大学

部局名：医学系研究科

職名：教授

研究者番号(8桁)：30252670

研究分担者氏名：高間 勇一

ローマ字氏名：(Takama, Yuichi)

所属研究機関名：大阪大学

部局名：医学系研究科

職名：助教

研究者番号(8桁)：50467560

研究分担者氏名：大植 孝治

ローマ字氏名：(Oue, Takaharu)

所属研究機関名：兵庫医科大学

部局名：医学部

職名：教授

研究者番号(8桁)：50314315

研究分担者氏名：山中 宏晃

ローマ字氏名：(Yamanaka, Hiroaki)

所属研究機関名：大阪大学

部局名：医学系研究科

職名：助教

研究者番号(8桁)：70467570

(2016~2017年度)

研究分担者氏名：田中 夏美

ローマ字氏名：(Tanaka, Natsumi)

所属研究機関名：兵庫医科大学

部局名：医学部

職名：助教

研究者番号(8桁): 20456958  
(2016年度~2018年10月2日)

(2)研究協力者

研究協力者氏名: 細田 洋司

ローマ字氏名: (Hosoda, Hiroshi)

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。