

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 25 年 5 月 26 日現在

機関番号：17601

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2010～2012

課題番号：22590867

研究課題名（和文） グレリンの肺癌化学療法における副作用抑制効果の検証

研究課題名（英文） Evaluation of effects of ghrelin on patients with advanced lung cancer

研究代表者

松元 信弘 (MATSUMOTO NOBUHIRO)

宮崎大学・医学部・助教

研究者番号：70418838

研究成果の概要（和文）：化学療法を施行する進行肺癌患者にグレリンを投与するにあたって、血漿グレリン濃度を測定し、副作用やQOLとの関連を検討した。抗癌剤化学療法によって14日間のうちにQOLスコアが増悪した群と増悪しなかった群に分けると、QOLスコアが増悪しなかった群では、血漿アシルグレリンが有意に低く(増悪群 17.0 ± 7.9 fmol/ml vs 非増悪群 6.3 ± 2.2 fmol/ml, $p = 0.016$)、14日間の経過を通して同群で血漿アシルグレリン値が低い傾向にあった。

研究成果の概要（英文）：The relation between plasma ghrelin levels and QOL scores in patients with advanced lung cancer who was received chemotherapy was evaluated. In patients with poor QOL scores after chemotherapy, plasma levels of ghrelin were significantly lowered compared with the those of patients with good QOL scores (poor QOL 17.0 ± 7.9 fmol/ml vs good QOL 6.3 ± 2.2 fmol/ml, $p = 0.016$).

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	1,900,000	570,000	2,470,000
2011年度	800,000	240,000	1,040,000
2012年度	800,000	240,000	1,040,000
年度			
年度			
総計	3,500,000	1,050,000	4,550,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：呼吸器内科学

キーワード：グレリン、肺癌、カヘキシア

1. 研究開始当初の背景

進行癌患者の約半数は診断確定時に体重減少をきたすほどの食思不振があり、カヘキシアや食思不振は患者QOLを著しく低下させる。抗癌剤治療において抗癌効果や副作用軽減治療は確実に進歩しているが、術後の栄養障害や抗癌剤による食欲喪失など、治療に伴う患者の苦痛は甚大である。特に抗癌剤治療による食思不振と摂食低下に伴う栄養障害は、直接患者の苦痛や治療継続の大きな障壁となり、予後不良の要因としても知られて

いる。

グレリンは、児島、寒川らにより成長ホルモン分泌促進を有するペプチドとして発見された。その後、国内外の研究者らにより、摂食亢進、心機能改善、抗炎症、エネルギー脂質代謝への作用、自律神経調整作用など多岐にわたる生理作用が報告されている。

カヘキシアとは慢性消耗性疾患の進展に伴い生じる治療困難な病態で、摂食量、筋肉量低下と活動性や栄養状態悪化の悪循環に陥るものである。最近の研究により、カヘキ

シアの進展には食欲のみならず、慢性消耗性疾患の進行に伴う全身性炎症が重要な役割を果たしていることが知られるようになった。グレリンは消耗性の病態に抗する多くの生理作用を有しており、癌や呼吸不全でのカヘキシアにおいては代償性の血漿濃度上昇が報告されている。カヘキシアを伴う難治性呼吸器疾患患者にグレリンを投与することで食欲や栄養状態、運動耐容能の改善、筋力増強、抗炎症による QOL の向上が報告されている。

グレリンを癌医療に応用することは、新たな視点からの癌医療底上げを可能とすることが期待される。

2. 研究の目的

本研究では抗癌剤治療を実施する進行肺癌患者に対し、グレリンを投与する臨床試験を計画するうえで必要となる基礎的臨床データを収集することを目的としている。

3. 研究の方法

【肺癌患者における血中グレリン濃度の検討】

宮崎大学医学部附属病院に入院し、化学療法を施行した進行肺癌患者 26 症例で AIA 法により血漿アシルグレリン、デスアシルグレリンを測定した。肺癌に対するコントロールとして健常人ボランティアのうち、年齢、性別、BMI をマッチさせた 49 例の血漿総グレリン濃度データを用いた。

【化学療法を施行した肺癌患者における血中グレリン濃度動態の検討】

宮崎大学医学部附属病院に入院し、化学療法を施行する進行肺癌患者 11 症例を対象とした。化学療法の day -1、4、8、11、14 に AIA 法により血漿アシルグレリン、デスアシルグレリンを測定した。また、アンケート (VAS スケール) を用いて食欲、倦怠感、気力、嘔気等自覚症状の程度を評価した。化学療法前と 14 日後の QOL スコアを European Organization Research and Treatment of Cancer (EORTC), QOL-C30 で評価した。これらの自覚症状や QOL スコアとグレリン値との関連を検討した。

4. 研究成果

【肺癌患者における血中グレリン濃度の検討】

1) 血漿中アシルグレリン濃度

肺癌患者における血漿アシルグレリンの平均値は 15.3 ± 6.2 fmol/ml, 中央値 7.7 fmol/ml (95%信頼区間 2.5-28.1 fmol/ml)、範囲 0.64-159.4 fmol/ml であった。健常人における血漿アシルグレリンの平均値は 8.7 ± 1.4 fmol/ml, 中央値 4.9 fmol/ml (95%信

頼区間 5.8-11.5 fmol/ml)、範囲 0.6-48.5 fmol/ml であった。肺癌患者と健常人では群間に有意差を認めなかった。

2) 血漿中デスアシルグレリン濃度

肺癌患者における血漿デスアシルグレリンの平均値は 75.4 ± 23.1 fmol/ml, 中央値 39.3 fmol/ml (95%信頼区間 27.8-123.0 fmol/ml)、範囲 11.4-607.2 fmol/ml であった。健常人における血漿デスアシルグレリンの平均値は 32.1 ± 3.4 fmol/ml, 中央値 25.0 fmol/ml (95%信頼区間 25.3-38.9 fmol/ml)、範囲 8.0-125.5 fmol/ml であった。肺癌患者の血漿デスアシルグレリンは健常人に比べて有意に高値であった ($p = 0.01$)。

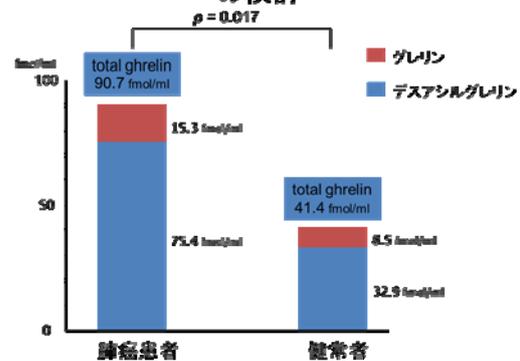
3) 血漿中総グレリン濃度

肺癌患者における血漿総グレリンの平均値は 90.7 ± 28.8 fmol/ml, 中央値 45.9 fmol/ml (95%信頼区間 31.5-150.0 fmol/ml)、範囲 13.8-766.6 fmol/ml であった。健常人における血漿アシルグレリンの平均値は 40.8 ± 4.6 fmol/ml, 中央値 31.4 fmol/ml (95%信頼区間 31.5-50.1 fmol/ml)、範囲 9.5-161.2 fmol/ml であった。

肺癌患者の血漿中総グレリン濃度は健常人に比べて有意に高値であった ($p = 0.02$)。

また、肺癌の有無、性別、年齢、BMI を調整すると、肺癌を有することは血漿総グレリン、アシルグレリン値が高値であることの独立した因子であった。

健常者と肺癌患者における血中グレリン濃度の検討



これら化学療法を施行した患者では 1 コースの治療終了時に化学療法前と比較して、平均で 1.7kg の体重減少を来しており、82% の患者では化学療法の day2 からの 7 日間に 60% 以上の摂食量低下を認めた。体重が減少した患者のみを検討すると血漿アシルグレリン濃度の平均値が 3.6 fmol/ml から 8.5 fmol/ml へ上昇していた ($p = 0.06$)。

進行肺癌患者では血漿中グレリン濃度が上昇しており、化学療法で体重が減少した患者では化学療法前に比べて治療後に血漿ア

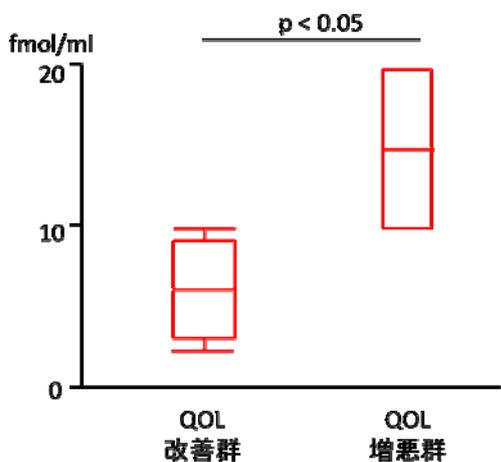
シルグレリン濃度が上昇していた。

【肺癌患者における血中グレリン濃度の検討】

症例の背景は、男性6例、女性5例、平均年齢は66歳、肺癌の内訳は非小細胞肺癌Ⅲ期1例、Ⅳ期5例、小細胞肺癌限局型4例、進展型1例であった。

抗癌剤投与から14日間に全症例で体重が減少し、平均で-2.2kgの減少を来した。VASスケールで評価したQOLスコアは、気力、倦怠感、食欲、嘔気ともに抗癌剤治療のday4~8で最低となり、その後改善傾向となった。血漿中アシルグレリン濃度の動態は化学療法前値の平均が 8.4 ± 2.4 fmol/ml (中央値5.1 fmol/ml)に対してday4で最低値の平均 7.0 ± 2.6 fmol/ml (中央値3.98 fmol/ml)となり、その後はほぼ前値に戻った。EORTC QOL C-30で評価したQOLスコアでは、その下部尺度であるGlobal、Function、Symptomともに一定の傾向は認められなかった。しかし、Functionスコアに関しては、抗癌剤化学療法によって14日間のうちにスコアが増悪した群と増悪しなかった群に分けると、血漿アシルグレリンが増悪しなかった群で有意に低く(増悪群 17.0 ± 7.9 fmol/ml vs 非増悪群 6.3 ± 2.2 fmol/ml, $p = 0.016$)、14日間の経過を通して血漿アシルグレリン値が低い傾向にあった。

血中グレリン濃度



進行肺癌患者における抗癌剤治療では、多くの患者で体重減少を来し、QOL低下を認めた。化学療法の経過中にQOL増悪を認めなかった群ではQOLが増悪した群に比較して、血漿アシルグレリンの前値が有意に低く、14日間の経過を通して低い傾向にあった。これは抗癌剤副作用に対するグレリンの抗カヘキシア作用のためと考えられた。QOL増悪群ではグレリンを補充することにより、その改善を得られる可能性がある。

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 6件)

1. Matsumoto N, Nakazato M: Clinical application of ghrelin for chronic respiratory diseases. In Kojima M, Kangawa K, Simon M, Abelson J, editors: Ghrelin, Methods in Enzymology, 514: 399-408, 2012.
2. 松元信弘、中里雅光: What's New in Surgery Frontier 第72回 代謝制御因子のアップデート② グレリン. Surgery Frontier, 19: 60-62, 2012.
3. 坂元昭裕、松元信弘、中里雅光: 特集 ホルモンによる摂食調節 グレリンによる摂食調節機構. 内分泌・糖尿病・代謝内科, 34: 34-38, 2012.
4. 坂元昭裕、松元信弘、中里雅光: 特集 肥満症の病態と治療に関する最近の知見-肥満症医療の新しい地平 グレリンのトランスレーショナルリサーチ. カレントレラピー 別刷 2012. 30: 21-25, 2012.
5. 松元信弘、中里雅光: 第Ⅱ部 第5章 生理活性ペプチドの臨床応用, 2. グレリンのトランスレーショナルリサーチ. 実験医学, 29: 161-165, 2011.
6. 松元信弘、寒川賢治、中里雅光: 8. グレリンと呼吸器疾患. Annual Review 呼吸器 2011, 50-56, 2011.

[学会発表] (計 3件)

1. 坂元昭裕、有村保次、柳 重久、佐野ありさ、床島真紀、松元信弘、中里雅光: 高齢者肺癌化学療法での血漿グレリンの動態とQOLとの関連. 第22回日本老年病学会九州地方会、2012.3、佐賀.
2. 坂元昭裕、松元信弘、郡山晴喜、坪内拓伸、三好かほり、有村保次、柳 重久、佐野ありさ、床島真紀、中里雅光: 肺癌化学療法中の血清グレリン値の臨床的意義. 第109回日本内科学会総会、2012.4、京都.
3. Sakamoto A, Matsumoto N, Arimura Y, Yangi S, Sano A, Tokojima M, Nakazato M.: Clinical Significance of Ghrelin in Patients Who Are Undergoing Chemotherapy for Lung Cancer. Chest 2011, 2011. 10, Honolulu, USA.

[図書] (計 1件)

1. 有村保次、松元信弘、中里雅光: グレリン. 栄養・運動で予防するサルコペニア, 葛谷雅文・雨海照祥編. p152-157, 医歯薬出版, 2013.

[産業財産権]

○出願状況 (計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
国内外の別：

○取得状況 (計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年月日：
国内外の別：

[その他]

ホームページ等特になし。

6. 研究組織

(1) 研究代表者

松元 信弘 (MATSUMOTO NOBUHIRO)
宮崎大学・医学部・助教
研究者番号：70418838

(2) 研究分担者

柳 重久 (YANAGI SHIGEHISA)
宮崎大学・医学部・助教
研究者番号：60404422

3) 連携研究者

中里 雅光 (NAKAZATO MASAMITSU)
宮崎大学・医学部・教授
研究者番号：10180267