

機関番号：14401

研究種目：基盤研究（B）

研究期間：2008～2010

課題番号：20390343

研究課題名（和文）消化管ホルモン・グレリンを用いた上部消化管術後 QOL 改善の総合的治療戦略

研究課題名（英文）Application of novel gastrointestinal hormone ghrelin for improvement of QOL after upper digestive tract surgery

研究代表者

土岐 祐一郎 (DOKI YUICHIRO)

大阪大学・医学系研究科・教授

研究者番号：20291445

研究成果の概要（和文）：上部消化管術後（胃癌、食道癌）においては、体重減少、食欲不振などにより QOL が著しく阻害されている。近年我々はその本態が胃より分泌されるホルモン・グレリンの減少であることを明らかにした。本研究ではランダム化比較試験により、胃癌術後、食道癌術後に合成グレリンを投与することによりこれらの症状が改善されるか否かを検討した。体重減少、食欲は有意に改善されグレリンの臨床応用が強く示唆されることになった。

研究成果の概要（英文）：Body weight loss and appetite loss are specifically observed after upper digestive tract surgery including carcinomas of the stomach and esophagus, and strongly impaired post operative QOL. We have performed randomized clinical trial and proved that administration of synthetic ghrelin, a novel gastrointestinal hormone, successfully improved these symptoms. The clinical application of ghrelin is promising for these patients.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2008 年度	5,100,000	1,530,000	6,630,000
2009 年度	4,700,000	1,410,000	6,110,000
2010 年度	4,700,000	1,410,000	6,110,000
年度			
年度			
総計	14,500,000	4,350,000	18,850,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・消化器外科学

キーワード：グレリン、体重減少、胃癌、食道癌

1. 研究開始当初の背景

近年、癌治療は QOL を損なわずに根治性を追求する治療法が要求されている。経口摂取障害、体重減少は上部消化管癌（胃癌、食道癌）手術に特異的なかつ重篤な後遺症である。

胃切除後の体重減少の原因としては、消化機能低下、逆流性食道炎、下痢、腸内細菌叢の変化なども影響するが、食事摂取量の低下が最も重要である。そこで外科的に貯留嚢（パウチ）を作成することによる経口摂取量

の増加が試みられたが、実際には長期的な体重維持には効果的ではないという報告が多く、現在パウチ造設術はわが国の殆どの施設で採用されていない。

グレリンは1999年発見された胃より分泌される消化管ホルモンで、成長ホルモン分泌促進、食欲中枢刺激、消化管運動分泌促進などの多岐にわたる生理活性を持ち、総合的な作用で筋肉や体重を増加させる。既知の消化管ホルモンの中で唯一食欲増進作用を持つことは重要な特徴で、ヒトおよび動物実験に

においてグレリン投与による空腹感の増強、食事摂取量の増加が確認されている。グレリンのトランスレーショナルリサーチは急神経性食思不振症、慢性呼吸不全、心不全、機能的無酸症において摂取カロリー増加、筋肉量増加、循環呼吸動態の改善などの効果が第二相試験で確認されている。

我々は上部消化管癌手術について血中グレリンが胃全摘術では約 1/5~1/10、幽門側切除術、食道切除胃管再建術では約 1/2 に減少すること、術後の血中グレリン値は術後体重減少と関連することなどを見いだした。

そこで手術による急激なグレリン減少が上部消化管術後の体重減少の原因であると仮説し、グレリン投与による経口摂取増加でより生理的に術後体重減少を予防することが期待される。

2. 研究の目的

上部消化管癌（胃癌、食道癌）手術における経口摂取障害、体重減少はがグレリン投与により改善されるか否かを臨床試験にて検証することを本研究の目的とする。

3. 研究の方法

本研究では幾つかの探索的な臨床試験を行う。

「胃切除術後患者に対するグレリンの臨床効果に関するランダム化第 II 相臨床試験」胃全摘術後経口摂取再開後 10 日間、グレリン(3ug/kg 1 日 2 回食前点滴)もしくはプラセボ(生理食塩水)を投与する。主評価項目、経口摂取カロリー、食欲 (VASscore)、体重、副次評価項目、血液学的栄養評価、基礎代謝、体組成、有害事象。予定症例数、グレリン群、プラセボ群各 10 例。

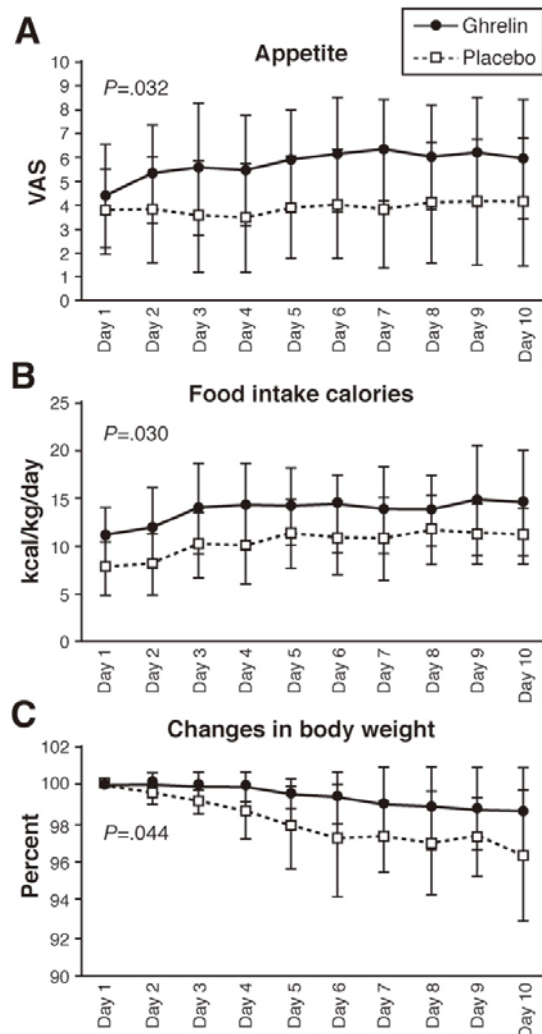
「食道切除胃管再建術後患者に対するグレリンの臨床効果に関するランダム化第 II 相臨床試験」食道癌手術（食道亜全摘、胃管再建、3 領域リンパ節郭清）に対し、胃全摘と同様に経口摂取開始後にグレリンもしくはプラセボの投与を行う。評価項目、症例設定は上記と同じ

「胃切除術後体重減少患者に対するグレリン投与の臨床効果に関する第 II 相臨床試験」胃癌術後 1 年以上経過し低体重で固定している患者に対してグレリン投与の有効性を確認する。入院しグレリン投与(3ug/kg 1 日 2 回食前点滴)を 10 日間行う（校費診療）。

4. 研究成果

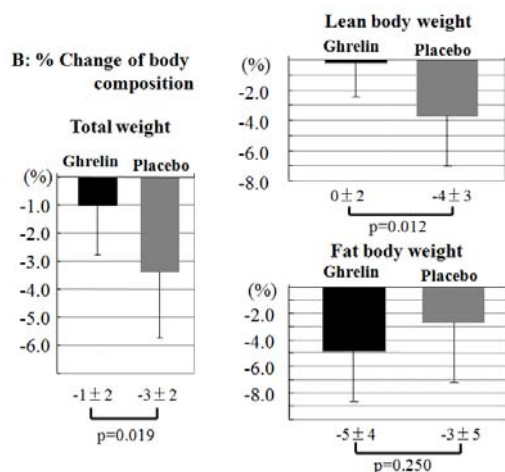
「胃切除術後患者に対するグレリンの臨床効果に関するランダム化第 II 相臨床試験」

図に示すごとくグレリン投与により食欲、摂取カロリー、体重全ての点において改善を認めた。



また、体組成については脂肪体重はグレリン群、プラセボ群とも術後有意な低下を示したのに対し、除脂肪体重はプラセボ群では有意な低下を示したがグレリン群では低下は有意ではなかった。

「食道切除胃管再建術後患者に対するグレリンの臨床効果に関するランダム化第 II 相臨床試験」



食道切除胃管再建術後に対するグレリン投与もほぼ同様の結果であった。また図に示すごとく、体組成の差も顕著でグレリン群では脂肪体重が大きく減少するが、除脂肪が体重は殆ど減少しないと言う結果であった。胃全摘よりも手術侵襲の大きな食道癌においてこのように体組成に大きな差をみることは臨床的価値が高いと思われる。

「胃切除術後体重減少患者に対するグレリン投与の臨床効果に関する第II相臨床試験」診療費等の問題で登録は緩徐であるが現在9例登録終了である。

全ての試験において術後におけるグレリン投与の安全性に大きな問題はないがグレード2の発汗を1例に認めている。

本研究は本邦発のグレリン創薬のトランスレーショナルリサーチとして極めて高い評価を得ている。

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 23 件)

1. Adachi S., Takiguchi S., Okada K., Yamamoto K., Yamasaki M., Miyata H., Nakajima K., Fujiwara Y., Hosoda H., Kangawa K., Mori M., Doki Y. Effects of ghrelin administration after total gastrectomy: a prospective, randomized, placebo-controlled phase II study. *Gastroenterology*. 138(4) : 1331-1337 .2010
2. Yamamoto K., Takiguchi S., Miyata H., Adachi S., Hiura Y., Yamasaki M., Nakajima K., Fujiwara Y., Mori M., Kangawa K., Doki Y. Randomized phase II study of clinical

effects of ghrelin after esophagectomy with gastric tube reconstruction. *Surgery*. 148(1) : 31-38 .2010

3. Takeno A., Takemasa I., Seno S., Yamasaki M., Motoori M., Miyata H., Nakajima K., Takiguchi S., Fujiwara Y., Nishida T., Okayama T., Matsubara K., Takenaka Y., Matsuda H., Monden M., Mori M., Doki Y. Gene expression profile prospectively predicts peritoneal relapse after curative surgery of gastric cancer. *Ann Surg Oncol*. 17(4) : 1033-1042 .2010
4. Miyata H., Yamasaki M., Takiguchi S., Nakajima K., Fujiwara Y., Mori M., Doki Y. Pre- and post-therapy nodal status equally affects survival of patients with oesophageal squamous cell carcinoma receiving preoperative chemoradiation. *Oncol Rep* 23(5) : 1331-1337 .2010
5. Makino T., Yamasaki M., Miyata H., Fujiwara Y., Takiguchi S., Nakajima K., Nishida T., Yasuda T., Matsumiya J., Mori M., Doki Y. p53 Genotype Predicts Response to Chemotherapy in Patients with Squamous Cell Carcinoma of the Esophagus. *Ann Surg Oncol*. 17:634-642 .2010
6. Fujiwara Y., Nishida T., Takiguchi S., Nakajima K., Miyata H., Yamasaki M., Yamamoto K., Moon JH., Mori M., Doki Y. Feasibility study of S-1 and intraperitoneal docetaxel combination chemotherapy for gastric cancer with peritoneal dissemination. *Anticancer Research* 30(4) :1335-1339 .2010
7. Makino T., Fujiwara Y., Takiguchi S., Miyata H., Yamasaki M., Nakajima K., Nishida T., Mori M., Doki Y. The utility of pre-operative peritoneal lavage examination in serosa-invading gastric cancer patients. *Surgery*. 148(1) : 96-102 .2010
8. Miyoshi N., (Yano M)., (Takachi K)., (Kishi K)., (Noura S)., Eguchi H., (Yamada T)., (Miyashiro I)., (Ohue M)., (Ohigashi H)., (Sasaki Y)., (Ishikawa

- O)., Doki Y., (Imaoka S). Myelotoxicity of preoperative chemoradiotherapy is a significant determinant of poor prognosis in patients with T4 esophageal cancer. *J Surg Oncol.* 99:302-306. 2009
9. Akita H., Doki Y., Yano M., Miyata H., Miyashiro I., Ohigashi H., Ishikawa O., Nishiyama A., Imaoka S. Effects of neoadjuvant chemotherapy on primary tumor and lymph node metastasis in esophageal squamous cell carcinoma: additive association with prognosis. *Dis Esophagus.* 22(4) : 291-297. 2009
 10. Makino T., Yamasaki M., Takemasa I., Takeno A., Nakamura Y., Miyata H., Takiguchi S., Fujiwara Y., Matsuura N., Mori M., Doki Y. Dickkopf-1 expression as a marker for predicting clinical outcome in esophageal squamous cell carcinoma. *Ann Surg Oncol.* 16(7) : 2058-2064. 2009
 11. Miyata H., (Yoshioka A)., Yamasaki M., Nushijima Y., Takiguchi S., Fujiwara Y., Nishida T., (Mano M)., Mori M., Doki Y. Tumor budding in tumor invasive front predicts prognosis and survival of patients with esophageal squamous cell carcinomas receiving neoadjuvant chemotherapy. *Cancer.* 115(14) : 3324-3334. 2009
 12. (Motoori M)., Takemasa I., Yamasaki M., (Komori T)., Takeno A., Miyata H., Takiguchi S., Fujiwara Y., (Yasuda T)., (Yano M)., Matsuura N., (Matsubara K)., Monden M., Mori M., Doki Y. The feasibility of using biopsy samples from esophageal cancer for comprehensive gene expression profiling. *Int J Oncol.* 35(2) : 265-271. 2009
 13. Souma Y., Nakajima K., Takahashi T., (Nishimura J)., Fujiwara Y., Takiguchi S., Miyata H., Yamasaki M., Doki Y., Nishida T. The role of intraoperative carbon dioxide insufflating upper gastrointestinal endoscopy during laparoscopic surgery. *Surg Endosc.* 23(10) : 2279-2285. 2009
 14. Tomimaru Y., Nagano H., Marubashi S., Kobayashi S., Eguchi H., Takeda Y., Tanemura M., Kitagawa T., Umeshita K., (Hashimoto N)., (Yoshikawa H)., (Wakasa K)., Doki Y., Mori M. Sclerosing epithelioid fibrosarcoma of the liver infiltrating the inferior vena cava. *World J Gastroenterol.* 15(33) : 4204-4208. 2009
 15. Miyata H., Yamasaki M., Takiguchi S., Nakajima K., Fujiwara Y., Nishida T., Mori M., Doki Y. Salvage esophagectomy after definitive chemoradiotherapy for thoracic esophageal cancer. *J Surg Oncol.* 100(6) : 442-446. 2009
 16. Yamamoto K., Fujiwara Y., Nishida T., Takiguchi S., Nakajima K., Miyata H., Yamasaki M., Mori M., Doki Y. Induction chemotherapy with docetaxel, 5-FU and CDDP (DFP) for advanced gastric cancer. *Anticancer Res.* 29(10) : 4211-4215. 2009
 17. Takeno A., Takiguchi S., Yamasaki M., Miyata H., Kawabata R., (Nushijima Y)., Makino T., Fujiwara Y., Nakajima K., Nishida T., Mori M., Doki Y. A suspected [18F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography-negative metastatic lymph node successfully diagnosed by laparoscopic staging in esophageal cancer: report of two cases. *Surg Today.* 39(10) : 888-891. 2009
 18. Makino T., Yamasaki M., Takeno A., Shirakawa M., Miyata H., Takiguchi S., Nakajima K., Fujiwara Y., Nishida T., Matsuura N., Mori M., Doki Y. Cytokeratins 18 and 8 are poor prognostic markers in patients with squamous cell carcinoma of the oesophagus. *Br J Cancer.* 101(8) : 1298-1306. 2009
 19. Akita H., Zheng Z, Takeda Y, Kim C, Kittaka N, Kobayashi S, Marubashi S, Takemasa I, Nagano H, Dono K, Nakamori S, Monden M, Mori M, Doki Y., Bepler G. Significance of RRM1 and ERCC1 expression in resectable pancreatic adenocarcinoma. *Oncogene.* 28(32) : 1903-1909. 2009
 20. Nakajima K., Nishida T., Takahashi T., Souma Y., Hara J., (Yamada T)., (Yoshio T)., (Tsutsui T)., (Yokoi T).,

Mori M., Doki Y.
Partial gastrectomy using natural
orifice transluminal endoscopic
surgery (NOTES) for gastric
submucosal tumors: early experience
in humans. Surg
Endosc. 23:2650-2655, 2009

21. Okada K., Yano M., Doki Y., Azama T.,
Iwanaga H., Miki H., Nakayama M.,
Miyata H., Takiguchi S., Fujiwara Y.,
Yasuda T., Ishida N., Monden M.
Injection of LPS causes transient
suppression of biological clock genes
in rats. J Surg Res. 145(1)5-12, 2008
22. Wada H., Sato E., Uenaka A., Isobe M.,
Kawabata R., Nakamura Y., Iwae S.,
Yonezawa K., Yamasaki M., Miyata H.,
Doki Y., Shiku H., Achim A. Jungbluth,
Gerd Ritter, Roger Murphy, Eric W.
Hoffman, Lloyd J. Old, Monden M.,
Nakayama E. Analysis of peripheral and
local anti-tumor immune response in
esophageal cancer patients after
NY-ESO-1 protein vaccination. Int. J.
Cancer, 123:2362-2369, 2008
23. Makino T., Doki Y., Miyata H., Yasuda
T., Yamasaki M., Fujiwara Y.,
Takiguchi S., Higuchi I., Hatazawa J.,
Monden M. Use of
18F-fluorodeoxyglucose-positron
emission tomography to evaluate
responses to neo-adjuvant
chemotherapy for primary tumor and
lymph node metastasis in esophageal
squamous cell
carcinoma. Surgery. 144(5)
793-802, 2008

6. 研究組織

(1) 研究代表者

土岐祐一郎 (DOKI YUICHIRO)
大阪大学・医学系研究科・教授
研究者番号：20291445

(2) 研究分担者

瀧口 修司 (TAKIGUCHI SHUJI)
大阪大学・医学系研究科・助教
研究者番号：00301268

藤原 義之 (FUJIWARA YOSHIYUKI)
大阪大学・医学系研究科・講師
研究者番号：40314330

宮田 博志 (MIYATA HIROSHI)
大阪大学・医学系研究科・助教
研究者番号：80362713

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

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