

機関番号：14401

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2011～2013

課題番号：23591929

研究課題名(和文) 食道癌周術期管理におけるグレリンのサイトカイン分泌抑制作用効果の検討

研究課題名(英文) Effect of synthesis ghrelin administration for the management of inflammation after esophagectomy

研究代表者

瀧口 修司 (Takiguchi, Shuji)

大阪大学・医学(系)研究科(研究院)・講師

研究者番号：00301268

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,000,000円、(間接経費) 1,200,000円

研究成果の概要(和文)：グレリンは炎症性サイトカインの発現を抑制することにより抗炎症作用を持つと報告されている。第II相比較試験を行い食道癌手術において周術期にグレリンを投与することの安全性と臨床効果を検討した。当科において根治手術を施行した40例を対象とし20例をグレリン群、20例をプラセボ群とした。両群において患者背景には差を認めなかった。全例においてグレリンを投与することが可能で投与に起因すると考えられる合併症は認めなかった。グレリン群において術後のSIRS期間の短縮、CRP、IL-6の上昇の抑制を認めた。食道癌術後早期患者にグレリンを安全に投与でき、術後の炎症抑制効果が確認できた。

研究成果の概要(英文)：Ghrelin is reported to have anti-inflammatory effects by inhibiting the expression of inflammatory cytokines. We performed randomized, placebo-controlled phase II study to investigate the clinical efficacy and feasibility of administering ghrelin in the patients undergoing esophagectomy. A total of 40 patients with primary esophageal cancer were assigned into either a ghrelin (n=20) or placebo (n=20) group. There were no significant differences in the background characteristics in both groups. Patients treated with ghrelin showed shorter SIRS durations than controls and they showed lower C-reactive protein and interleukin-6 concentrations than controls. Ghrelin administration was not associated with any adverse events. In conclusion, the present study showed that ghrelin administration in the early postoperative phase was safe and able to improve inflammation after esophagectomy.

研究分野：消化器外科・上部

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：食道癌

1. 研究開始当初の背景

グレリンは 1999 年に、同定された比較的歴史の浅い消化管ホルモン(Kojima, M. et al. Nature 402: 656, 1999.)である。成長ホルモン分泌促進因子受容体の内因性リガンドとして発見されたが、迷走神経や血液を介して脳に情報を伝達し、食欲中枢刺激作用や消化管運動促進作用などの生理活性を持つ。このホルモンが主に胃から分泌されることから、我々は、上部消化管外科手術後に生じる体重減少と大きく関わるホルモンであると考え、様々な研究から以下のような結果を報告してきた。術後早期に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。胃全摘では血中グレリンは数年しても回復しないが、幽門側切除術、食道切除胃管再建術では 2 ~ 5 年で正常値まで回復する。術後の血中グレリン値は術後体重減少と相関することなどを見いだした。(J Surg Research 130: 1-7, 2006, Surgery 139:797-805, 2006)。これらの結果を踏まえてヒト合成グレリンを投与し、胃全摘術後患者に対する合成グレリン投与により食事量の増加と体重減少抑制効果があること (Gastroenterology 138(4):1312-20, 2010)

食道切除胃管再建術後患者に対する合成グレリン投与により食事量の増加と体重減少抑制効果があること(Surgery 148(1):31-8, 2010)を報告してきた。

一方、近年、グレリンは NF- κ B を介して誘導される炎症性サイトカインの誘導を抑えるという報告や rat の sepsis model を用いた動物実験において、グレリン投与により生命予後の改善を認めたという報告もある。これは高度侵襲時の炎症性サイトカインの過剰な分泌から生じる SIRS の発生をコントロールする作用をグレリンが持つことを意味している。食道癌手術は、迷走神経切離や胃管の挙上といった、グレリンが減少する要素が多く含まれる。また、術後の侵襲によりサイトカインが一気に放出される一方で、それを抑える働きのあるグレリンの供給が低下している食道癌では、術後の SIRS の発生、延長につながる可能性が考えられる

2. 研究の目的

食道癌は、侵襲が大きく、術後 SIRS (全身性炎症症候群) の発生が高い手術である。SIRS の発生をいかに抑えるかは、術後管理の重要な課題である。ステロイド投与は、その一例であるが、副作用を考慮すると投与に限界がある。一方、グレリンは食欲亢進作用のほかに、最近ではサイトカインによる過剰反応を抑える作用も注目されている。我々は食道癌手術中からグレリン値の変化を追跡し、術後一日目グレリン値が前値の 1/3 以下まで減少した症例では、合併症率が高く、SIRS 期間が有意に遷延することを見いだした。そこで、食道癌周術期において、本指

標が有効なものとなるかどうか、術後の合成グレリン補充投与が、過剰な炎症性サイトカイン誘導の抑制と SIRS 期間短縮効果をもたらすかどうか。を検討することとした。

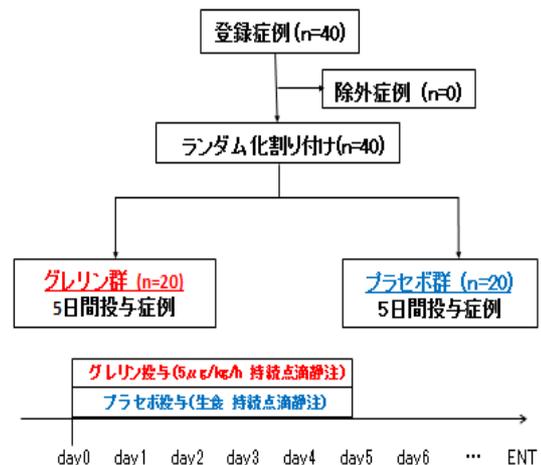
3. 研究の方法

食道切除胃管再建術後早期におけるグレリン投与の臨床効果に関するランダム化第相試験を計画した。食道癌に対して食道亜全摘胃管再建患者を対象に、実薬(合成グレリン)と偽薬(生食)の 2 群に無作為化割付けし、手術開始時から持続的に 5 日間投与した。症例設定数は、40 例(投与群 20 例、非投与群 20 例)とした。評価項目は、主評価項目として、術後 SIRS 期間と合併症発生率とし、副次評価項目として手術施行前後の炎症所見(WBC, IL-6, CRP)、栄養指標、窒素バランス体重、体組成 (DEXA 法)血液検査などを比較した。

倫理面の配慮として、本研究においてヒトを対象とした研究を行うに際しては、施設で定められた臨床研究の規定に従って実施した。

4. 研究成果

(1)グレリン群とプラセボ群で、術前術中の患者背景因子に明かな差を認めなかった。全例においてグレリンを投与することが可能で、投与に起因すると考えられる合併症は認めなかった。また、在院死症例は認めず、再手術施行症例も認めなかった。全例追跡可能で脱落・中止例はなく、全例解析対象とした。

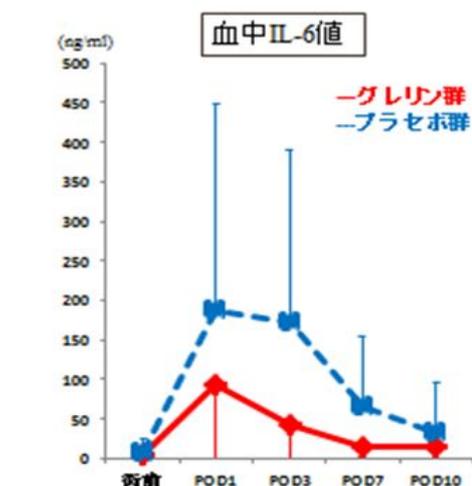
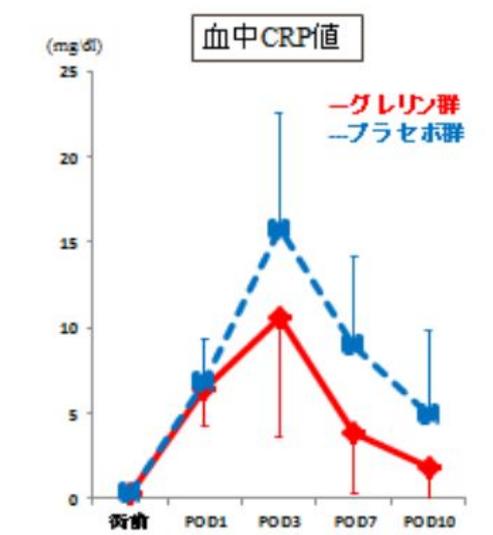


(2)術後の SIRS 期間は 3.0 ± 2.9 日 vs. 6.7 ± 6.1 日 ($p=0.0062$) で、グレリン群で有意に SIRS 期間の減少を認めた。(SIRS の定義: 体温が 36 度以下または 38 度以上、心拍数が 90 回以上、呼吸数が 20 回/分以上、白血球数が 4000 以下または 12000 以上 のうち 2 つ以上を満たすもの)

(3)術後合併症は、介入が必要な合併症ではグレリン群で術後肺炎が有意に少ないという結果であった ($p=0.039$)。縫合不全や反回

神経麻痺などの直接手術による合併症は2群間で差は認めなかった。

(4) 手術施行前後の炎症所見は、グレリン群において、術後 CRP の上昇が有意に抑制され ($p=0.0064$)、また同様にグレリン群において術後 IL-6 の上昇が有意に抑制されていた ($p=0.028$)。



(5) 栄養指標に関しては、グレリン群において、術後の Rapid turnover protein のトランスサイレチン ($p=0.0083$)、トランスフェリン ($p=0.031$)、レチノール結合蛋白 ($p=0.022$) の低下がそれぞれ抑制された。また、術後の窒素バランスが陽転するのに要する日数がグレリン群で有意に減少し ($p=0.0035$)、異化抑制効果を認めた。

以上の結果から、食道癌術後早期患者に対しグレリンは安全に投与することができ、術後の炎症抑制効果、異化抑制効果を認め、またそれに伴い術後合併症 (特に呼吸器合併症)

を抑制することが示唆された。グレリンは食道癌治療における治療ターゲットとして有効なホルモンとなると考えられ、新たな支持療法となり得ることが示唆された。

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 9 件)

1. Hiura Y, Takiguchi S, Yamamoto K, Kurokawa Y, Yamasaki M, Nakajima K, Miyata H, Fujiwara Y, Mori M, Doki Y. Fall in plasma ghrelin concentrations after cisplatin-based chemotherapy in esophageal cancer patients. *Int J Clin Oncol* 17: 316-323, 2012
2. Hiura Y, Takiguchi S, Yamamoto K, Takahashi T, Kurokawa Y, Yamasaki M, Nakajima K, Miyata H, Fujiwara Y, Mori M, Kangawa K, Doki Y. Effects of ghrelin administration during chemotherapy with advanced esophageal cancer patients: A prospective, randomized, placebo-controlled phase 2 study. *Cancer* 118: 4785-4794 2012
3. Takiguchi S, Adachi S, Yamamoto K, Morii E, Miyata H, Nakajima K, Yamasaki M, Mori M, Doki Y: Mapping Analysis of Ghrelin Producing Cells in the Human Stomach Associated with Chronic Gastritis and Early Cancers. *Dig Dis Sci* 57: 1238-1246, 2012
4. Takiguchi S, Hiura Y, Miyazaki Y, Takata A, Murakami K, Doki Y: Clinical Trial of Ghrelin Synthesis Administration for Upper GI Surgery. *Methods in Enzymology* 514: 409-431, 2012
5. Takiguchi S, Hiura Y, Takahashi T, Kurokawa Y, Yamasaki M, Nakajima K, Miyata H, Mori M, Doki Y: Preservation of the Celiac Branch of the Vagus Nerve during Laparoscopy-assisted Distal Gastrectomy: Impact on Postprandial Changes in Ghrelin Secretion. *World J Surg*, 37: 2172-2179, 2013
6. Takiguchi S, Hiura Y, Takahashi T, Kurokawa Y, Yamasaki M, Nakajima K, Miyata H, Mori M, Doki Y: Effect of rikkunshito, a Japanese herbal medicine on gastrointestinal symptoms and ghrelin levels in gastric cancer patients after gastrectomy, *Gastric Cancer* 16: 167-174, 2013
7. Takiguchi S, Takata A, Murakami K, Miyazaki Y, Yanagimoto Y, Kurokawa Y, Takahashi T, Mori M, Doki Y: Clinical

application of ghrelin administration for gastric cancer patients undergoing gastrectomy, Gastric Cancer 2013 Sep 20. [Epub ahead of print]

8. Yamamoto K, Takiguchi S, Miyata H, Miyazaki Y, Hiura Y, Yamasaki M, Nakajima K, Fujiwara Y, Kangawa K, Doki Y: Reduced plasma ghrelin levels on day 1 after esophagectomy: a new predictor of prolonged systemic inflammatory response syndrome, Surg Today 43: 48-54, 2013
9. Miyazaki Y, Takiguchi S, Seki Y, Kasama K, Takahashi T, Kurokawa Y, Yamasaki M, Miyata H, Nakajima K, Mori M, Doki Y: Clinical significance of Ghrelin Expression in the Gastric Mucosa of Morbidly Obese Patients, World J Surg, 37: 2883-2890, 2013

〔学会発表〕(計 35 件)

土岐祐一郎、瀧口修司、山本和義、日浦祐一郎、宮崎安弘、宮田博志、山崎誠、藤原義之、黒川幸典、中島清一、森正樹：胃切除後体重減少患者に対するグレリン投与臨床試験 第 73 回 日本臨床外科学会 一般ポスター、東京、11 月 17 日 2011 年

土岐祐一郎：消化器癌治療におけるグレリンの臨床応用 第 42 回 広島消化管疾患研究会 特別口演、広島、5 月 24 日 2011 年

瀧口修司、山本和義、黒川幸典、山崎誠、宮田博志、中島清一、藤原義之、森正樹、土岐祐一郎：食道亜全摘胃管再建術後早期における血漿中グレリン値の推移と術後 SIRS 期間との関係 第 48 回 日本外科代謝栄養学会 リクエストセッション、名古屋、7 月 7 日 2011 年

瀧口修司、黒川幸典、高橋剛、宮崎安弘、日浦祐一郎、宮田博志、山崎誠、中島清一、森正樹、土岐祐一郎：胃全摘術後グレリン補充療法の結果からみた噴門側胃切除の有用性 第 41 回 胃外科・術後障害研究会 パネルディスカッション、大阪、10 月 7 日 2011 年

日浦祐一郎、瀧口修司、黒川幸典、山崎誠、中島清一、宮田博志、藤原義之、森正樹、土岐祐一郎：食道癌化学療法施行患者におけるグレリンの新たな栄養支持療法 第 48 回 日本外科代謝栄養学会 ワークショップ、名古屋、7 月 7 日 2011 年

日浦祐一郎、瀧口修司、黒川幸典、山崎誠、中島清一、宮田博志、藤原義之、森正樹、土岐祐一郎：食道癌化学療法施行患者におけるグレリン変化と食事摂取および QOL と関連性 第 66 回 日本消化器外科学会 一般口演、名

古屋、7 月 13 日 2011 年

日浦祐一郎、瀧口修司、黒川幸典、山崎誠、中島清一、宮田博志、藤原義之、森正樹、土岐祐一郎：食道癌化学療法施行患者におけるグレリンの新規薬剤の可能性 第 49 回 日本癌治療学会 フォーラム、名古屋、10 月 27 日 2011 年

日浦祐一郎、瀧口修司、黒川幸典、山崎誠、中島清一、宮田博志、藤原義之、森正樹、土岐祐一郎：胃切除後患者への六君子湯投与の臨床効果とグレリン変化 第 73 回 日本臨床外科学会 一般ポスター、東京、11 月 17 日 2011 年

宮崎安弘、瀧口修司、高橋剛、黒川幸典、山崎誠、宮田博志、中島清一、森正樹、土岐祐一郎：グレリンによる新しい上部消化管術後管理の展開 第 111 回 日本外科学会 国際シンポジウム、紙上開催、5 月 25 日 2011 年

高田晃宏、瀧口修司、宮田博志、山本和義、黒川幸典、山崎誠、中島清一、藤原義之、森正樹、土岐祐一郎：食道癌術後早期におけるグレリン投与 第 65 回 日本食道学会 一般ポスター、紙上開催、9 月 26 日 2011 年

土岐祐一郎：上部消化管癌治療におけるグレリンの臨床応用 第 12 回 消化管 MOTILITY 研究会 特別口演、兵庫、7 月 13 日 2012 年

土岐祐一郎：グレリン 胃切除後の摂食障害に対する新しい取り組み 第 84 回 日本胃癌学会総会 教育口演、大阪、2 月 8 日 2012 年

土岐祐一郎：グレリン(Ghrelin)：発見から臨床応用へ 第 84 回 日本胃癌学会総会 教育口演、大阪、2 月 8 日 2012 年

土岐祐一郎：消化器がん治療におけるグレリンの役割～Kampo とのコンビネーション～ 第 67 回 日本消化器外科学会総会 ランチョンセミナー、富山、7 月 18 日 2012 年

瀧口修司、高田晃宏、山本和義、高橋剛、黒川幸典、山崎誠、宮田博志、中島清一、森正樹、土岐祐一郎：グレリン補充療法による食道癌術後管理における新たな戦略 過剰炎症反応制御と異化亢進抑制 第 49 回 日本外科代謝栄養学会 シンポジウム、千葉、7 月 5 日 2012 年

瀧口修司、日浦祐一郎、黒川幸典、高橋剛、山崎誠、宮田博志、中島清一、森正樹、土岐祐一郎：胃切除術後患者におけるグレリン日内変動の変化と迷走神経腹腔枝温存効果の

検討 第 84 回 日本胃癌学会総会 口演、大阪、2月8日 2012年

瀧口修司、黒川幸典、高橋剛、宮崎安弘、高田晃宏、山崎誠、宮田博志、中島清一、森正樹、土岐祐一郎：グレリン補充療法による新たな上部消化管術後栄養管理法の開発 第 67 回 日本消化器外科学会総会 シンポジウム、富山、7月18日 2012年

瀧口修司、高橋剛、黒川幸典、山崎誠、宮田博志、中島清一、森正樹、土岐祐一郎：合成グレリン投与による胃癌・胃切除術後体重減少に対する新たな治療戦略 第 71 回 日本癌学会学術総会 ポスターセッション、札幌、9月19日 2012年

瀧口修司、森正樹、土岐祐一郎：食道癌周術期管理におけるグレリン投与臨床効果について 抗炎症効果と栄養状態改善の両面から 第 20 回 日本消化器関連学会週間ワークショップ、神戸、10月10日 2012年

日浦祐一郎、瀧口修司、高橋剛、黒川幸典、山崎誠、中島清一、宮田博志、森正樹、土岐祐一郎：腹腔鏡下胃切除後患者への六君子湯投与の臨床効果とグレリン変化 第 84 回 日本胃癌学会総会 一般ポスター、大阪、2月8日 2012年

宮崎安弘、瀧口修司、高橋剛、黒川幸典、山崎誠、中島清一、宮田博志、森正樹、土岐祐一郎：腹腔鏡下袖状切除術における 2 型糖尿病改善効果とグレリンホルモン 第 67 回 日本消化器外科学会総会 一般口演、富山、7月18日 2012年

宮崎安弘、瀧口修司、高橋剛、黒川幸典、山崎誠、中島清一、宮田博志、森正樹、土岐祐一郎：腹腔鏡下袖状胃切除術とグレリン 第 30 回 日本肥満症治療学会学術集会 一般口演、東京、6月29日 2012年

高田晃宏、瀧口修司、宮田博志、高橋剛、黒川幸典、山崎誠、中島清一、森正樹、土岐祐一郎：グレリン持続投与による食道癌周術期の炎症制御の可能性について 臨床第 1 相試験 第 49 回 日本外科代謝栄養学会 一般ポスター、千葉、7月5日 2012年

高田晃宏、瀧口修司、宮田博志、高橋剛、黒川幸典、山崎誠、中島清一、森正樹、土岐祐一郎：食道癌術後早期におけるグレリン投与の安全性と臨床効果の検討 第 112 回 日本外科学会定期学術集会 一般ポスター、千葉、4月12日 2012年

高田晃宏、瀧口修司、宮田博志、高橋剛、黒川幸典、山崎誠、中島清一、森正樹、土岐祐一郎：食道癌術後におけるグレリン投与の安

全性と臨床効果の検討 第 66 回 日本食道学会学術集会 一般ポスター、長野、6月21日 2012年

高田晃宏、瀧口修司、宮田博志、高橋剛、黒川幸典、山崎誠、中島清一、森正樹、土岐祐一郎：食道癌術後早期におけるグレリン投与の意義 第 67 回 日本消化器外科学会総会 一般ポスター、富山、7月18日 2012年

高田晃宏、瀧口修司、宮田博志、高橋剛、黒川幸典、山崎誠、中島清一、森正樹、土岐祐一郎：食道癌周術期におけるグレリンの侵襲抑制効果に関する臨床試験 第 20 回 日本消化器関連学会週間 一般ポスター、神戸、10月10日 2012年

土岐祐一郎：消化管癌化学療法における新しい試み 栄養学的サポートとグレリンについて 第 51 回 日本癌治療学会学術集会セミナー、京都、10月24日 2013年

瀧口修司：腹腔鏡胃癌手術の最新テクニックと術後管理-グレリン動態から考える胃切除後の体重減少防止の新戦略- 第 68 回 日本消化器外科学会総会 ランチョンセミナー、宮崎、7月17日 2013年

Takiguchi S., Miyazaki Y., Takahashi T., Kurokawa Y., Yamasaki M., Miyata H., Nakajima K., Takiguchi S., Mori M., Doki Y : IMPACT OF SYNTHESIS GHRELIN ADMINISTRATION FOR PATIENTS WITH SEVERE BODY WEIGHT REDUCTION MORE THAN ONE YEAR AFTER GASTRECTOMY: PHASE II CLINICAL TRIAL 10th INTERNATIONAL GASTRIC CANCER CONGRESS poster, Italy, 19 June, 2013

宮崎安弘、瀧口修司、高橋剛、黒川幸典、宮田博志、山崎誠、中島清一、森正樹、土岐祐一郎：スキルス胃癌患者におけるグレリン濃度の検討 第 85 回 日本胃癌学会総会 一般ポスター、大阪、2月27日 2013年

宮崎安弘、瀧口修司、高橋剛、黒川幸典、宮田博志、山崎誠、中島清一、森正樹、土岐祐一郎：腹腔鏡下袖状切除術における臨床効果とグレリンホルモンの関係 第 113 回 日本外科学会定期学術集会 一般ポスター、福岡、4月14日 2013年

宮崎安弘、瀧口修司、関洋介、笠間和典、黒川幸典、山崎誠、宮田博志、中島清一、森正樹、土岐祐一郎：病的肥満症患者における胃内グレリン発現状況の臨床的意義 第 31 回 日本肥満治療学会学術集会 一般口演、東京、6月28日 2013年

村上剛平、瀧口修司、高橋剛、黒川幸典、山崎誠、宮田博志、中島清一、森正樹、土岐祐

一郎： グレリン投与を行った食道癌術前化学療法症例における長期予後の検討 第 68 回 日本消化器外科学会総会 ミニオーラル、宮崎、7 月 17 日 2013 年

柳本喜智、瀧口修司、高橋剛、黒川幸典、山崎誠、宮田博志、中島清一、森正樹、土岐祐一郎：食道切除術後体重減少患者に対するグレリン投与の臨床試験 第 50 回 日本外科代謝栄養学会 一般口演、東京、7 月 4 日 2013 年

〔図書〕(計 0 件)

〔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

6. 研究組織

(1) 研究代表者

瀧口修司 (Takiguchi Shuuji)
大阪大学医学部附属病院消化器外科・講師
研究者番号：00301268

(2) 研究分担者

宮田博志 (Miyata Hiroshi)
大阪大学医学部附属病院消化器外科・助教
研究者番号：80362713

山崎誠 (Yamasaki Makoto)
大阪大学医学部附属病院消化器外科・助教
研究者番号：50444513

宮崎安弘 (Miyazaki Yasuhiro)
大阪大学医学部附属病院消化器外科・助教

研究者番号：00571390