

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 5 月 26 日現在

機関番号：14401

研究種目：基盤研究(B)

研究期間：2012～2014

課題番号：24390314

研究課題名(和文) 消化器癌集学的治療におけるグレリンによる包括的支持療法の検討

研究課題名(英文) Comprehensive supportive therapy by ghrelin administration in the multidisciplinary approach for gastrointestinal cancer patients

研究代表者

土岐 祐一郎(Doki, Yuichiro)

大阪大学・医学(系)研究科(研究院)・教授

研究者番号：20291445

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 14,100,000円

研究成果の概要(和文)：化学療法および手術における支持療法として、食道癌術前化学療法施行患者および食道癌術後早期患者に対するグレリン投与の検討を行った。前者ではグレリン投与群は非投与群と比較し、嘔気、食欲低下など副作用の軽減を認め、栄養学的指標の改善につながった。後者ではグレリン投与群においてSIRS(全身性炎症反応症候群)期間の短縮と炎症反応指標(CRP、IL-6)の上昇抑制がみられ、呼吸器合併症が有意に減少した。また、胃・食道切除後1年以上経過した症例に対するグレリン投与においても摂取カロリーと体重の増加が見られた。以上から、グレリン投与は消化器癌集学的治療における支持療法として有用であることが示された。

研究成果の概要(英文)：In preoperative chemotherapy in patients with esophageal cancer, ghrelin-administered group presented higher nutritional status and less side effect such as nausea and loss of appetite compared to the non-administrated group. In early postoperative phase after esophagectomy, ghrelin contributed to the reduction of systemic inflammatory response syndrome (SIRS) duration and inflammatory markers, including C-reactive protein (CRP) and interleukin-6 (IL-6). The incidence of complications, especially pulmonary complications, was also significantly reduced by ghrelin administration. In addition, even for patients of more than one year after esophagectomy or gastrectomy, ghrelin increased calorie intake and body weight. In summary, ghrelin administration was feasible and effective as a supportive therapy in the multidisciplinary approach for gastrointestinal cancer patients.

研究分野：消化器外科

キーワード：グレリン グレリン 抗炎症作用 上部消化管手術

1. 研究開始当初の背景

グレリンは胃より分泌される消化管ホルモンであり食欲増進、成長ホルモン分泌促進作用など多彩な生理活性を有する。我々はこれまでに胃・食道癌手術によるグレリンの低下に対して、合成グレリン投与を行う臨床試験を行い、グレリン補充療法の術後早期の食事・体重減少予防効果を報告してきた。ところで、近年、外科治療、化学療法、放射線療法による集学的治療は難治癌の根治を可能にしたが、高密度かつ長期の治療は患者の消耗を招き、治療の継続をしばしば困難にしている。各種治療における有害事象の軽減を目的とする支持療法はがんに対する直接の殺細胞効果はないが、治療のコンプライアンスや免疫力を向上することにより予後やQOLに貢献すると強く期待されており、その支持療法の中心としてわれわれはグレリン補充療法に注目した。

2. 研究の目的

抗癌剤による嘔気食欲不振はそれ自体がQOLを最も低下させるのみならず、骨髄抑制や口内炎の増悪因子で連鎖反動的に有害事象を誘導する。最近、シスプラチンが血中グレリンを低下させるという結果が示され、当科における臨床検討でもグレリンは2コースの化学療法中に約50%低下することが判明した(Hiura Y, et al. Int J Clin Oncol, 2012)。それに対し、グレリン投与を行うことで摂食量が回復するという動物実験の結果が示され、グレリンの化学療法における食欲低下防止効果が期待されている。また、食道癌など大きな侵襲の手術では過大な炎症反応を抑制する目的で副腎皮質ホルモン、好中球エラスターゼ阻害剤、プロテアーゼ阻害剤などの投与が行われているが、その効果は十分でなく代替的療法の開発が期待されている。グレリンはNF- κ BやIL-6産生を抑制し敗血症ラットの生存期間を延長するなど抗炎症作用の存在が知られており、我々の研究において、食道癌手術においてグレリン高度減少症例(術前の33%未満)は軽度減少症例に比べてSIRS期間が長かった(6.0 vs 2.1日、 $p=0.019$)(Yamamoto K, et al. Surg Today, 2013)。

以上より、本研究では、これらのグレリンの生理機能に着目し、(1)化学療法の副作用軽減 (2)手術における炎症反応の抑制 (3)食道・胃癌術後の食欲低下に対する食欲増進を目的とした新しい消化器癌支持療法を考案した。

3. 研究の方法

(1)

シスプラチンを含む術前化学療法を施行する食道癌患者を対象に、食欲不振や嘔気などの副作用に対するグレリンの臨床効果と安

全性について検討することを目的とし、シスプラチンを用いた化学療法を施行するグレリンの臨床効果に関するランダム化第II相臨床試験を計画した。

(2)

消化器領域で最も侵襲の大きい術式のひとつである食道癌手術において、術後早期にグレリンを投与することによる炎症反応を抑制することを目的とした、食道癌術後におけるSIRS期間短縮を目指した合成グレリン投与第I相試験を施行、食道切除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II相試験をそれぞれ計画した。

(3)

手術直後ではなく、食道・胃切除術後1年以上経過した患者における摂食量低下や体重減少に対するグレリン投与の臨床効果について検討することを目的とし、それぞれ、食道癌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相臨床試験を計画した。

4. 研究成果

(1)

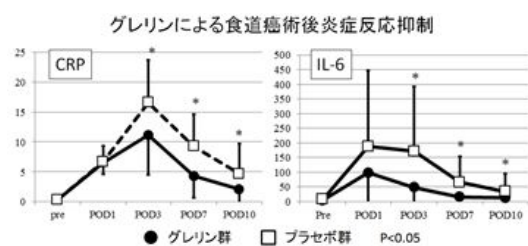
シスプラチンを用いた化学療法を施行するグレリンの臨床効果に関するランダム化第II相臨床試験を施行し、グレリン投与群は非投与群と比較し、化学療法中における食欲低下および食事摂取量低下が有意に抑制された。結果、化学療法終了時における栄養学的指標(プレアルブミン、トランスフェリン)は、グレリン投与群は非投与群より有意に高かった。また、化学療法による嘔気も抑制されることが確認された。化学療法時における新規支持療法としてのグレリン投与の有効性を証明した上で臨床的意義は非常に大きく、以上の臨床試験結果をまとめ、論文報告を行った。(Hiura Y, et al. Cancer, 2012)

(2)

グレリンの抗炎症作用評価を目的とした研究では、食道癌術後におけるSIRS期間短縮を目指した合成グレリン投与第I相試験を施行し、グレリン投与群でSIRS期間が有意に短縮し、術後のCRPの上昇が抑制された。また投与方法の検討では、炎症遷延の防止を目的としたグレリン投与は高容量単回投与より低用量持続投与において効果が高いことが示唆された。以上の結果を論文報告した。(Takata A. Surg Today 2014)

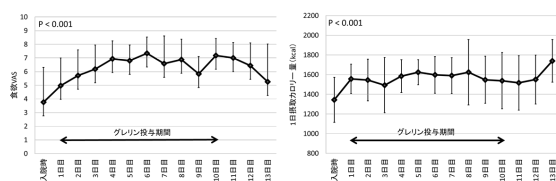
これらの結果に基づき、食道切除再建術後早期におけるグレリン持続投与の臨床効果に関するランダム化第II相試験を2012年4月より開始した(UMIN 7077)。2013年10月

に症例集積を終了し、2014年2月に解析を終了した。解析結果：全例においてグレリンを投与することが可能で、投与に起因する合併症は認めなかった。グレリン群で術後SIRS期間は有意に短縮し、術後全合併症（特に術後治療介入が必要な呼吸器合併症）が有意に少なく、CRP・IL-6の上昇が抑制されていた。また、術後在院日数や経口摂取開始までの日数が短縮した。加えて、術後窒素バランスが改善され、トランスサイレチン、トランスフェリン、レチノール結合蛋白の低下がグレリン群で有意に少なく、術後の異化抑制作用が確認された。本研究の結果から、食道癌術後早期患者に対するグレリン持続投与は安全に施行可能で、術後の炎症抑制効果、異化抑制効果を有することが示唆された(Takata A. et al. Ann Surg 2014)。



(3)

上部消化管術後の体重減少、食欲低下に対するグレリン投与研究では、胃切除術後・食道切除術後1年以上経過した症例に対してもグレリン投与の有効性を証明することを目的に、臨床試験を開始した。胃切除術後・食道切除術後共に、グレリン投与による食欲・食事摂取カロリー増加作用を証明し、その結果をまとめた。胃切除術後については、現在論文投稿中であり、食道切除術後では論文報告を行った。(柳本喜智ら・外科と代謝栄養, 2014)



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 7 件)

Takata A, Takiguchi S, Doki Y, et al. (12人中12番目) Effects of ghrelin administration on the early postoperative inflammatory response after esophagectomy. Surg Today. 2014. Epub ahead of print. 査読有.
<http://link.springer.com/article/10.1007/s00595-014-1076-0>

[7%2Fs00595-014-1076-0](http://link.springer.com/article/10.1007/s00595-014-1076-0)

Takiguchi S, Murakami K, Doki Y, et al. (7人中7番目) Clinical application of ghrelin in the field of surgery. Surg Today. 2014. Epub ahead of print. 査読有.
<http://link.springer.com/article/10.1007/s00595-014-1040-z>

Takata A, Takiguchi S, Doki Y, et al. (12人中12番目) Randomized Phase II Study of the Anti-inflammatory Effect of Ghrelin During the Postoperative Period of Esophagectomy. Ann Surg, 2014. Epub ahead of print. 査読有.
<http://journals.lww.com/annalsofsurgery/Pages/default.aspx>

Takiguchi S, Takata A, Doki Y, et al. (7人中7番目) Clinical application of ghrelin administration for gastric cancer patients undergoing gastrectomy. Gastric Cancer. 2013, Epub 2013 Sep 20. 査読有.
Doi: 10.1007/s10120-013-0300-8

瀧口 修司, 宮崎 安弘, 土岐 祐一郎, その他. (10人中10番目) 胃切除とグレリン. 胃がん perspective 7巻3号, 162-169, 2014年. 査読有
Doi: なし

宮崎 安弘, 瀧口 修司, 土岐 祐一郎, その他. (9人中9番目) 肥満・糖尿病に対する外科的治療 腹腔鏡下スリーブ状胃切除術とグレリン. 月刊糖尿病 6巻4号, 54-59, 2014年. 査読有

柳本 喜智, 宮崎 安弘, 土岐 祐一郎, その他. (10人中10番目) 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 外科と代謝・栄養 48巻5号, 159-164. 2014年. 査読有
Doi: なし

[学会発表](計 7 件)

村上剛平、肝移植患者を含む肝機能障害患者におけるグレリンの検討、第114回日本外科学会定期学術集会、2014年4月3日、京都

村上剛平、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ランダム化第II相臨床試験、第68回日本食道学会学術集会、2014年7月3日、東京

宮崎安弘、胃切除患者に対するグレリン補充療法臨床試験、第 22 回日本消化器関連学会週刊、2014 年 10 月 23 日、神戸

宮崎安弘、肥満患者における胃内局所グレリン発現状況の臨床的意義、第 114 回日本外科学会定期学術集会、2014 年 4 月 3 日、大阪

高田晃宏、食道癌手術におけるグレリンの侵襲抑制効果、第 53 回日本外科代謝栄養学会集会、2014 年 7 月 4 日、大阪

宮崎安弘、Clinicl significance of ghrelin expression in the gastric mucosa of morbidly obese patients-effect on outcome of laparoscopic sleeve gatrectomy、34th Annual Meeting of KSEKS and Internatinal Symposium、2014 年 4 月 2 日、韓国・ソウル

宮崎安弘、Which reflects more significant ghrelin profiles for morbid obese patient, ghrelin cell counts or serum ghrelin level?、14th World Congress of Encoscopic Surgery and 22nd International EAES meeting、2014 年 6 月 25 日、フランス・パリ

〔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

土岐祐一郎 (Doki Yuichiro)
大阪大学・医学系研究科・教授
研究者番号：291445

(2)研究分担者
瀧口修司(Takiguchi Shuji)
大阪大学・医学系研究科・准教授
研究者番号：00301268

宮田博志(Miyata Hiroshi)
大阪府立成人病センター・消化器外科・副部長
研究者番号：80362713

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

宮崎安弘(Miyazaki Yasuhiro)
大阪大学・医学系研究科・助教
研究者番号：00571390

高田晃宏(Takada Akihiro)
大阪市立豊中病院・消化器外科・医員
研究者番号：60597483

(3)連携研究者
()

研究者番号：