

200917006A

厚生労働科学研究費補助金

医療技術実用化総合研究事業

「慢性呼吸不全に対するグレリンの臨床応用研究」

平成 21 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 中里 雅光

平成 22 (2010) 年 3 月

# 目 次

## I. 総括研究報告

慢性呼吸不全に対するグレリンの臨床応用研究-----	1
研究代表者 中里 雅光	

## II. 分担研究報告

1. 慢性呼吸不全に対するグレリンの臨床応用研究-----	7
中里 雅光	
宮崎大学医学部内科学講座 神経呼吸内分泌代謝学分野	
2. 慢性呼吸不全に対するグレリンの臨床応用研究-----	10
福原 俊一	
京都大学大学院医学研究科 社会健康医学系専攻 医療疫学分野	
3. 慢性呼吸不全に対するグレリンの臨床応用研究-----	13
前倉 亮治	
独立行政法人国立病院機構 刀根山病院	
4. 慢性呼吸不全に対するグレリンの臨床応用研究-----	16
木村 弘	
奈良県立医科大学 内科学第二講座	
III. 研究成果の刊行に関する一覧表 -----	21
IV. 研究成果の刊行物・別刷 -----	別添

[ I ] 総括研究報告

## 慢性呼吸不全に対するグレリンの臨床応用研究

研究代表者 中里 雅光（宮崎大学医学部内科学講座 神経呼吸内分泌代謝学分野 教授）

本研究では、慢性呼吸不全とその基礎疾患となる慢性呼吸器疾患を対象に、ADL の改善を目的として、グレリン投与の多施設無作為化二重盲検比較試験を計画し、遂行した。

慢性呼吸不全および準呼吸不全および慢性閉塞性肺疾患、慢性下気道感染症の3つの病態に対するグレリン投与の臨床試験プロトコールを作成、医の倫理委員会での審議、試験薬剤や管理態勢の確保、UMIN への登録を完了した。平成 21 年度は、3 施設で計 50 例の登録を完了し、慢性呼吸不全で 14 例、慢性下気道感染症で 1 例、慢性閉塞性肺疾患で 35 の臨床試験を終了した。平成 22 年度は、新たに研究分担者を追加し、症例の集積を加速させるとともに、企業との連携による特許申請や製薬化への移行を目指す。

いずれも二重盲検比較試験であり、試験終了まで有効性についての評価はできないが、有害事象の報告はなく、安全性について特に問題のある報告はなかった。

### [研究組織]

- |  |  |
|--|--|
| ○ 中里雅光（宮崎大学医学部<br>内科学講座 神経呼吸内分泌代謝<br>学分野 教授） | 木村 弘（奈良県立医科大学<br>内科学第二講座 教授）                 |
| 前倉亮治（独立行政法人国立病院機構<br>刀根山病院 副院長）              | 福原俊一（京都大学大学院医学研究科<br>社会健康医学系専攻<br>医療疫学分野 教授） |

### A. 研究目的

本研究では、慢性呼吸不全へ移行する呼吸器疾患患者を対象に、グレリンを継続投与し、自覚症状、運動耐容能、栄養状態の改善を評価する。無作為化二重盲検比較試験により、グレリンの慢性呼吸不全に対する臨床の有効性を確立し、治療展開することを最終目標としている。

慢性呼吸不全は慢性呼吸器疾患が進行した病態で、換気効率の低下による過剰な呼吸運動や低栄養状態のため、運動耐容能の低下を齎す。慢性閉塞性肺疾患、肺結核後遺症、肺癌術後、難治性慢性気道感染症および特発性間質性肺炎など、慢性呼吸不全の予備群といえる治療困難な患者がわが

国には多数存在しており、慢性呼吸不全へ移行した場合、低肺機能に対して在宅酸素療法(HOT)が余儀なくされる。現在日本ではHOTを受けている慢性呼吸不全患者が約12万人存在する。このような慢性呼吸不全患者は高齢者に多く、高齢化社会のわが国では本疾患患者におけるADL改善のための治療法の確立が急務である。

グレリンは成長ホルモン(GH)分泌、食欲亢進、エネルギー蓄積、抗炎症、骨格筋増強など、多彩な生理機能を有するペプチドである。申請者らは、グレリンの摂食亢進作用(Nakazato, et al. Nature 2001) やその情報伝達経路(Date and Nakazato, et al. Cell Metab 2006) を解明した。

さらに、ヒトへのグレリン投与による探索的研究により、グレリン治療が慢性閉塞性肺疾患の運動耐容能を改善し、慢性気道感染症の気道炎症を抑制することを確認した。これまでにグレリンの創薬に関する研究基盤は十分構築されており、本研究の事業期間に、慢性呼吸不全のADL向上や呼吸不全に移行する可能性の高い呼吸器疾患に対するグレリンの治療応用に必要なエビデンスを得ることが可能である。

有効な治療が少ない慢性呼吸不全に対して内在性の生理活性物質を用いて治療するという発想はこれまでにない新しい着眼点である。グレリンの基礎研究や臨床応用について実績のある本研究者が、慢性呼吸不全への進展を抑制し、慢性呼吸不全患者のQOLを改善させるという特色ある課題に取り組むものであり、必要性かつ独創性が極めて高い。

## B. 研究方法

本事業は、慢性呼吸器疾患に対するグレリン治療の確立を目的として、容量探索試験（グレリン投与による慢性呼吸不全患者の運動耐容能改善効果の評価）と2つの検証試験（慢性下気道感染症の気道炎症抑制と慢性閉塞性肺疾患の運動耐容能改善効果の評価）から構成されている。平成21年度は以下のような方法で研究を展開した。

- 1) 慢性呼吸不全または準呼吸不全患者を対象にグレリンの二重盲検容量比較試験を実施した。グレリンを $1\mu\text{g}/\text{kg}$ と $2\mu\text{g}/\text{kg}$ の2群の投与量に割付けし、朝夕2回3週間経静脈的に投与し、QOLスコア（SGRQ）と運動耐容能を主要評価項目として評価した。また、副次的評価項目として、体重、体組成、栄養状態、カテコラミン、GH、IGF-1の変化を評価した。容量の割付けは二重盲検で実施した。
- 2) 慢性閉塞性肺疾患患者を対象にグレリンの二重盲検比較試験を実施した。グレリンを $2\mu\text{g}/\text{kg}$ の実薬群と生理食塩水のプラセボ群に割付けし、朝夕2回3週間経静脈的に投与した。主要評価項目は運動耐容能（6分間歩行距離）を評価した。また、副次的評価項目として、体重、体組成、栄養状態、呼吸筋力、カテコラミン、GH、IGF-1の変化を評価した。

3) 慢性下気道感染症患者を対象にグレリンの二重盲検クロスオーバー比較試験を実施した。グレリンを $2\mu\text{g}/\text{kg}$ と生理食塩水の2群に割付けし、いずれかを朝夕2回2週間経静脈的に投与し、1週間の休薬後、実薬群には生理食塩水を、生理食塩水群には実薬を、朝夕2回2週間経静脈的に投与した。実薬先行群と偽薬先行群は均等に割付けした。気道炎症の指標である痰量と痰中好中球を主要評価項目とした。また、副次的評価項目として、体重、栄養状態、カテコラミン、GH、IGF-1の変化を評価した。

（倫理面への配慮）

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、各施設で定められた臨床研究の規定に従って実施した。

## C. 研究結果、およびD. 考察

平成21年度までの成果としては、臨床試験のプロトコール作成、医の倫理委員会での審議、外部研究者による有効性安全性評価委員会の立ち上げ、試験薬剤の準備や薬剤管理システムの確認、CRFの作成、モニタリングの態勢確保、UMINへの登録を終了した。平成21年度は、3施設で計50例の登録を完了し、慢性呼吸不全で14例、慢性下気道感染症で1例、慢性閉塞性肺疾患で35例の臨床試験を終了した。二重盲検比較試験であるため、キーオープンまで有効性の評価は不可能であるが、安全性に関する問題はない。臨床試験は円滑に遂行されており、計画は順調に達成している。

## E. 結論

平成21年度は、慢性呼吸不全に対するグレリンの臨床応用に向けて、3つのプロトコールを作成して試験実施態勢を確立し、患者へのグレリン投与を開始し、症例の蓄積を加速させた。申請者らがこれまでに実施してきた基礎および臨床の研究成果から、グレリン投与が慢性呼吸不全患者の換気効率や栄養状態、慢性炎症を改善し、より安楽で健やかな日常生活に近づけることが期待される。質の高いエビデンス確立には、試験デザインの医学的有意性、生物統計学に裏付けされた症例数設計、妥当性のあるアウトカムの設定、確

実な実行性、薬剤割付けの客観性と試験実施に対する外部評価、が求められる。本臨床試験のデザインは過去の探索研究やアウトカム研究の結果に基づいて、作成した。臨床試験の実施担当3施設はこれまでに呼吸器診療の実績とグレリン投与の経験が十分あり、また分担研究者としてアウトカム研究の第一人者が加わっている。平成21年度には3施設で合わせて50症例の臨床試験が終了するなど、成果は順調に上がっている。二重盲検比較試験のため、キーオープンまで結果は評価できないが、被験者の安全性に問題はない。平成22年度は新たに3名の研究分担者を追加して症例の集積をさらに加速させるとともに、企業との連携による特許申請や製薬化への移行を目指す。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. Yano Y, Toshinai K, Inokuchi T, Kangawa K, Shimada K, Kario K, and Nakazato M: Plasma des-acyl ghrelin, but not plasma HMW adiponectin, is a useful cardiometabolic marker for predicting atherosclerosis in elderly hypertensive patients. *Atherosclerosis*, 204: 590-594, 2009
2. Kyoraku I, Shiomi K, Kangawa K, Nakazato M: Ghrelin reverses experimental diabetic neuropathy in mice. *Biochem Biophys Res Commun*, 389: 405-408, 2009.
3. Ashitani J, Matsumoto N, and Nakazato M: Effect on octanoic acid-rich formula on plasma ghrelin levels in cachectic with chronic respiratory diseases. *Nutr J*, 8: 25, 2009.
4. Ashitani J, Matsumoto N, and Nakazato M: Ghrelin and its therapeutic potential for cachectic patients. *Peptides*, 30: 1951-1956, 2009.
5. Sakoguchi T, Horiuchi M, Asakawa A, Ushikai M, Yoshida G, Fujiyama M, Kato I, Nakazato M, Takeuchi T, Saheki T, and Inui A: Failure of the feeding response to fasting in carnitine-deficient juvenile visceral steatosis (JVS) mice: Involvement of defective acyl-ghrelin secretion and enhanced corticotropin-releasing factor signaling in the hypothalamus. *Biochim Biophys Acta*, 1792: 1087-1093, 2009.
6. Ueno H, Shiiya T, Nakazato M: Translational research of ghrelin. *Ann NY Acad Sci*, in press
7. Nakazato M, Kawagoe T, Shimbara T, Toshinai K, Date Y, Mondal MS, Kangawa K, Matsuo H, and Matsukura S: Ghrelin: a novel peptide hormone involved in the regulation of growth hormone secretion and energy balance. *Endocrine J*, in press
8. Guan J, Kohno D, Funahashi H, Tsurugano S, Wang Q, Yada T, Date Y, Nakazato M, Kangawa K, Shioda S: Synaptic interaction between orexin- and ghrelin-containing neurons in the rat hypothalamus: a novel circuit implicating feeding regulation. *Endocrinology*, in press
9. Nakazato M: Ghrelin: A peripheral hunger-signaling molecule. *J Brain Sci*, in press
10. Chin K, Oga T, Takahashi K, Takegami M, Nakayama-Ashida Y, Wakamura T, Sumi K, Nakamura T, Horita S, Oka Y, Minami I, Fukuhara S, Kadotani H: Associations between obstructive sleep apnea, metabolic syndrome and sleep duration, as measured with an actigraph, in an urban male working population in Japan. *Sleep*, 33: 89-95, 2010.
11. Sakai M, Nakayama T, Shimbo T, Ueshima K, Kobayashi N, Izumi T, Sato N, Yoshiyama M, Yamashina A, Fukuhara S: Post-discharge depressive symptoms can predict quality of life in AMI survivors: A prospective cohort study in Japan. *Intl J Cardiol*, in press
12. Kakudate N, Morita M, Sugai M, Nagayama M, Fukuhara S, Kawanami M, Chiba I: Comparison of Dental Practice Income and Expenses According to Treatment Types in the Japanese

- Insurance System. Japanese Dental Science Review, 46: 4-10, 2010.
13. Shakudo M, Takegami M, Shibata A, Kuzumaki M, Higashi T, Hayashino Y, Suzukamo Y, Motira S, Katsuki M, Fukuhara S: Effect of Feedback in Promoting Adherence to an Exercise Program. J Eval Clin Pract, in press
  14. Yamamoto Y, Yamazaki S, Hayashino Y, Takahashi O, Tokuda Y, Shimbo T, Fukui T, Hinohara S, Miyachi Y, Fukuhara S: Association between frequency of pruritic symptoms and perceived psychological stress: a Japanese population-based study. Arch Dermatol, 145: 1384-1388, 2009.
  15. Hayashino Y, Fukuhara S, Akiba T, Akizawa T, Asano Y, Saito S, Kurokawa K: Low health-related quality of life is associated with high risk of all-cause mortality in patients with diabetes on hemodialysis: the Japan Dialysis Outcomes and Practice Pattern Study. Diabet Med, 26: 921-927, 2009.
  16. Akizawa T, Asano Y, Morita S, Wakita T, Onishi Y, Fukuhara S, Gejyo F, Matsuo S, Yorioka N, Kurokawa K, CAP-KD Study Group: Effect of a carbonaceous oral adsorbent on the progression of CKD: a multicenter, randomized, controlled trial. Am J Kidney Dis, 54: 459-467, 2009.
  17. Yamamoto Y, Hayashino Y, Yamazaki S, Takegami M, Fukuhara S: Violent patient behavior is associated with bodily pain and high burden on informal caregivers. J Gen Intern Med, 24: 1085-1088, 2009.
  18. Yamamoto Y, Hayashino Y, Akiba T, Akizawa T, Asano Y, Saito A, Kurokawa K, Fukuhara S, for J-DOPPS research group: Depressive symptoms predict the subsequent risk of bodily pain in dialysis patients: Japan Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study. Pain Med, 10: 883-889, 2009.
  19. Yamazaki S, Kawaguchi T, Hasegawa T, Chiba S, Moriya T, Abe E, Sasaki S, Haga M, Fukuhara S, for the Dialysis Nutrition Research Group: Dialysis Staff Encouragement and fluid control adherence in patient on hemodialysis. Nephrol Nurs J, 36: 289-297, 2009.
  20. Hayashino Y, Yamazaki S, Takegami M, Nakayama T, Sokejima S, Fukuhara S: Association between number of comorbid conditions, depression, and sleep quality using the Pittsburgh Sleep Quality Index: results from a population-based survey. Sleep Medicine, in press
  21. Kawaguchi T, Ieiri N, Yamazaki S, Hayashino Y, Gillespie B, Miyazaki M, Taguma Y, Fukuhara S, Hotta O: The clinical effectiveness of steroid pulse therapy combined with tonsillectomy in patients with Immunoglobulin A nephropathy presenting glomerular hematuria and minimal proteinuria. Nephrology, in press
  22. Takegami M, Hayashino Y, Chin K, Sokejima S, Kadotani H, Akashiba T, Kimura H, Ohi M, Fukuhara S: Simple four-variable screening tool for identification of patients with sleep-disordered breathing. Sleep, 32: 939-948, 2009.
  23. Yokoyama Y, Yamazaki S, Hasegawa T, Wakita T, Hayashino Y, Takegami M, Akiba T, Akizawa T, Asano Y, Saito A, Kurokawa K, Fukuhara S: Impact of early referral to nephrologist on mental health among hemodialysis patients: a Dialysis Outcomes and Practice Patterns study (DOPPS). Nephron Clin Pract, 113: C191-197, 2009.
  24. Shimada T, Noguchi T, Jeffrey L. Jackson, Miyashita J, Hayashino Y, Kamiya T, Yamazaki S, Matsumura T, Fukuhara S: Systematic review and meta-analysis: Urinaryantigen tests for Legionellosis. Chest, 136: 1576-1585, 2009.
  25. Brazier J, Fukuhara S, Roberts J, Yamamoto Y, Ikeda S, Doherty J, Kurokawa K: Estimating a preference-based index from the Japanese SF-36. J Clin Epidemiol, 62: 1323-1331, 2009.
  26. Nakao K, Makino H, Morita S, Takahashi Y, Akizawa T, Saito A, Asano Y, Kurokawa K,

- Fukuhara S, Akiba T: Beta-blocker Prescription and Outcomes in Hemodialysis Patients from the Japan Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study. *Nephron Clin Pract*, 113: C132-139, 2009.
27. Miyashita M, Narita Y, Sakamoto A, Kawada N, Akiyama M, Kayama M, Suzukamo Y, Fukuhara S: Care burden and depression in caregivers caring for patients with intractable neurological diseases at home in Japan. *J Neurol Sci*, 276: 148-152, 2009.
28. Yamamoto Y, Hayashino Y, Higashi T, Matsui M, Yamazaki S, Takegami M, Miyachi Y, and Fukuhara S: Keeping vulnerable elderly patients free from pressure ulcer is associated with high caregiver burden in informal caregivers. *J Eval Clin Pract*, in press
29. Yamamoto Y, Hayashino Y, Yamazaki S, Akiba T, Akizawa T, Asano Y, Saito A, Kurokawa K, J-DOPPS Research Group, Miyachi Y, Fukuhara S: Depressive symptoms predict the future risk of severe pruritus in hemodialysis patients: Japan Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study. *Br J Dermatol*, 161: 384-389, 2009.
30. Hasegawa T, Bragg-Gresham JL, Yamazaki S, Fukuhara S, Akizawa T, Kleophas W, Greenwood R, Pisoni RL: Greater First-Year Survival on Hemodialysis in Facilities in Which Patients Are Provided Earlier and More Frequent Pre Nephrology Visit. *Clin J Am Soc Nephrol*, 4: 595-602, 2009.
31. Miki K, Maekura R, Hiraga T, Hashimoto H, Kitada S, Miki M, Yoshimura K, Tateishi Y, Sugano T, Motone M: Exertional dyspnea-related acidotic and sympathetic responses in patients with sequelae of pulmonary tuberculosis. *J Physiol Sci*, 60: 187-193, 2010.
32. Tamaki S, Yamauchi M, Fukuoka A, Makinodan K, Koyama N, Tomoda K, Yoshikawa M, Kimura H: Production of inflammatory mediators by monocytes in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Intern Med*, 48: 1255-1262, 2009.
33. Tamaki S, Yamauchi M, Fukuoka A, Makinodan K, Koyama N, Tomoda K, Yoshikawa M, Kimura H: Nocturnal hypoxic stress activates invasive ability of monocytes in patients with obstructive sleep apnoea syndrome. *Respirology*, 14: 689-694, 2009.
34. Takegami M, Hayashino Y, Chin K, Sokejima S, Kadotani H, Akashiba T, Kimura H, Ohi M, Fukuhara S: Simple four-variable screening tool for identification of patients with sleep-disordered breathing. *Sleep*, 32: 939-948, 2009.
35. Kumamoto M, Nishiwaki T, Matsuo N, Kimura H, Matsushima K: Minimally- cultured bone marrow mesenchymal stem cells ameliorate fibrotic lung injury. *Eur Respir J*, 34: 740-748, 2009.
36. 木村 弘: 肺血栓塞栓症. 山口 徹, 北原光夫, 福井次矢編. 今日の治療指針, 医学書院, 東京, 236-238, 2009.
37. 木村 弘, 福岡篤彦, 吉川雅則: 呼吸器疾患. 山東勤弥, 保木昌徳, 雨宮照祥編. NSTのための臨床栄養ブックレット 4, 文光堂, 東京, 2-10, 2009.
38. 吉川雅則, 木村 弘: COPDと栄養障害. 工藤翔二, 土屋了介, 金澤 実, 大田 健編. Annual Review 呼吸器, 中外医学社, 東京, 96-104, 2009.
39. 吉川雅則, 木村 弘: 栄養治療のエビデンス. 塩谷隆信, 高橋仁美編. 現場の疑問に答えるQ&A 呼吸リハビリ徹底攻略, 中外医学社, 東京, 151-157, 2009.
40. 吉川雅則, 木村 弘: 慢性閉塞性肺疾患. 日本病態栄養学会編. 病態栄養専門医テキスト, 南江堂, 東京, 152-159, 2009.
41. 吉川雅則, 木村 弘: 呼吸器障害の栄養療法の実際. 合田文則編. よくわかる臨床栄養管理実践マニュアル, 全日本病院出版会, 東京, 242-247, 2009.
42. 吉川雅則, 福岡篤彦, 木村 弘: 在宅人工呼吸療法. 木田厚瑞, 久保恵嗣, 木村 弘編. チーム医療のための呼吸ケアハンドブック, 医学書院, 東京, 154-172, 2009.
43. 玉置伸二, 木村 弘: SASと全身性炎症. 本間 栄編. 睡眠時無呼吸症候群, 克誠堂出版,



東京, 82-87, 2009.

44. 木村 弘, 桂 秀樹, 中野恭幸, 吉川雅則: 呼吸器疾患と栄養管理. 呼吸 28: 20-32, 2009.
45. 木村 弘: 第 77 回 閉塞性肺疾患研究会ミニシンポジウム るいそう (栄養障害、内分泌障害) 骨粗しょう症. 呼吸 28: 423-445, 2009.
46. 木村 弘, 梅 博久, 山谷睦雄, 三嶋理晃, 貫和敏博, 工藤翔二: わが国における呼吸器診療の現状と問題点 日医雑誌 138: 984-988, 2009.
47. 木村 弘, 濱田 薫: 肺高圧症治療ガイドライン: 私の活用術. 呼吸器科 15: 215-222, 2009.
48. 木村 弘, 吉川雅則: 非薬物療法の重要性 (呼吸リハビリテーション・患者教育・栄養管理) COPD Frontier 8: 68-74, 2009.
49. 三嶋理晃, 長瀬隆英, 木村 弘, 藤本圭作: COPD 診療の現状と展望. 治療学 43: 1001-1008, 2009.
50. 吉川雅則, 友田恒一, 福岡篤彦, 玉置伸二, 木村 弘: 栄養障害の病態と対策. 日本呼吸ケア・リハビリテーション学会誌 18: 108-113, 2009.
51. 吉川雅則, 木村 弘: 第 78 回閉塞性肺疾患研究会ミニシンポジウム. 肺リハビリテーションガイドライン. 呼吸 28: 1024-1026, 2009.
52. 吉川雅則, 友田恒一, 山本佳史, 山内基雄, 福岡篤彦, 木村 弘: COPD 患者に特徴的な栄養障害. 呼吸器ケア 7: 812-818, 2009.
53. 吉川雅則, 木村 弘: 病因・併存症. 治療学 43: 933-939, 2009.
54. 吉川雅則, 木村 弘: COPD の治療—栄養療法 臨床と研究 86: 171-176, 2009.
55. 吉川雅則, 友田恒一, 福岡篤彦, 山本佳史, 木村 弘: 新しい栄養療法—グレリンの臨床応用 臨床栄養 114: 268-272, 2009.
56. 山内基雄, 木村 弘: 内分泌疾患と睡眠呼吸障害. Modern Physician 29: 1149-1151, 2009.
57. 山内基雄, 木村 弘: 睡眠時無呼吸の薬物療法と新薬の展開. 最新医学 64: 89-93, 2009.
58. 小林真也, 本津茂人, 木村 弘: 呼吸器症候群 (第 2 版) III—その他の呼吸器疾患を含め

て— ポリプ状炎症性偽腫瘍. 別冊日本臨牀新領域別症候群シリーズ 10: 301-303, 2009.

59. 濱田 薫, 木村 弘: 呼吸器症候群 (第 2 版) III—その他の呼吸器疾患を含めて— Recklinghausen 病. 別冊日本臨牀 新領域別症候群シリーズ 10: 598-601, 2009.
60. 玉置伸二, 児山紀子, 甲斐吉郎, 小林真也, 田崎正人, 本津茂人, 友田恒一, 前田光一, 木村通孝, 東条 尚, 吉川雅則, 濱田 薫, 木村 弘: 経過中に肺癌を合併した肺非結核性抗酸菌症の 2 例. 気管支学 31: 237-242, 2009.
61. 中村篤宏, 木村 弘: 肺血栓塞栓症および静脈血栓塞栓症. サークュレーションアップ・トウ・デート 4: 540-545, 2009.
62. 山本佳史, 吉川雅則, 木村 弘: COPD の併存症とその対策. 呼吸器科 16: 112-119, 2009.
63. 福岡篤彦, 甲斐吉郎, 新井正伸, 岩井一哲, 国松幹和, 吉川雅則, 山本佳史, 友田恒一, 木村 弘: 慢性閉塞性肺疾患 (COPD) ガイドラインにおける栄養治療の位置づけと実際. 栄養—評価と治療 26: 124-127, 2009.

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

##### 1. 特許取得

1. 発明名称: グレリン及びその誘導体又は成長ホルモン分泌促進因子レセプター1a アゴニストを有効成分とする慢性呼吸器感染症治療剤

出願年月日: 2008年3月28日

出願国: 日本

出願番号: 特願 2008-88324 号

発明者 (所属): 中里雅光 (宮崎大学)、寒川賢治 (国立循環器病センター研究所)、林友二郎 (アスピオファーマ株式会社)

##### 2. 実用新案登録

なし

##### 3. その他

なし

## 慢性呼吸不全に対するグレリンの臨床応用研究

研究代表者 中里 雅光（宮崎大学医学部内科学講座 神経呼吸内分泌代謝学分野 教授）

慢性呼吸不全のADL改善に対するグレリンの臨床応用を目的として、当初予定されていた計画を遂行し、次のような成果を得た。重症慢性閉塞性肺疾患に対する検証試験に加え、慢性呼吸不全の運動耐容能に対する容量探索、慢性下気道感染症の気道炎症抑制に対する有効性の検証の2つの臨床試験に着手した。症例の登録としては、当初の計画を超える進捗があった。いずれも二重盲検比較試験であり、有効性についての評価はできないが、有害事象の報告はなく、安全性については特に問題のある報告はない。本事業最終年度は、新たに研究分担者を追加し、症例の集積をさらに加速させるとともに、企業との連携による特許申請や製薬化への移行を目指す。

### A. 研究目的

本研究では、慢性呼吸不全および呼吸不全へ移行する可能性の高い慢性呼吸器疾患患者を対象に、グレリンを反復投与し、自覚症状、運動耐容能、栄養状態の改善を評価する。グレリンの慢性呼吸不全に対する臨床的有効性に関する質の高いエビデンスを無作為化二重盲検比較試験により確立し、実質的に治療展開することを最終目標としている。

慢性呼吸不全は、慢性閉塞性肺疾患、特発性間質性肺炎、慢性気道感染症などの慢性呼吸器疾患が進行した病態で、換気効率の低下による過剰な呼吸運動や低栄養状態のため、運動耐容能の低下を齎す。慢性呼吸不全へ移行すると、低肺機能や低酸素血症のため在宅酸素療法が余儀なく導入され、現在在宅酸素療法を受けている慢性呼吸不全患者が約12万人存在する。わが国には慢性閉塞性肺疾患患者が約530万人存在しており、それ以外にも慢性呼吸不全の予備群といえる治療困難な患者は極めて多数存在している。いずれも高齢者に多い疾患で、高齢化社会のわが国では、慢性呼吸不全患者のADLを改善する治療法の確立が急務である。

グレリンは成長ホルモン分泌、食欲亢進、エネルギー蓄積、抗炎症、骨格筋増強など、多彩な生理機能を有するペプチドである。本研究者らは、

グレリンの摂食亢進作用（Nakazato, et al. Nature 2001）やその情報伝達経路（Date and Nakazato, et al. Cell Metab 2006）を解明した。さらに、探索的研究により、グレリン治療が慢性閉塞性肺疾患の運動耐容能を改善し、慢性気道感染症の気道炎症を抑制することを確認した（特許出願済, Chest 2005, Pulm Pharmacol Ther 2008）。これまでにグレリンの創薬に関する基礎的研究基盤と予備的臨床研究基盤は十分構築されており、慢性呼吸不全の有力な治療法としてグレリン治療の確立が期待できる。本研究者の担当者らが発見から機能解析まで携わってきたペプチドを用いて「橋渡し研究」を実践し、わが国から創薬エビデンスを世界へ発信することは、日本における探索・展開医療のモデルとなると期待される。慢性呼吸不全を内在性の生理活性物質を用いて治療するという発想はこれまでにない新しい着眼点である。

### B. 研究方法

本年度は、慢性呼吸不全患者のQOL改善に対するグレリンの臨床応用を目指し、以下のような方法で研究を展開した。

- 1) 慢性呼吸不全または準呼吸不全患者を対象にグレリンの二重盲検容量比較試験を計画した。

グレリンを1 $\mu$ g/kgと2 $\mu$ g/kgの2群の投与量に割付けし、朝夕2回3週間経静脈的に投与し、QOLスコア(SGRQ)と運動耐容能を主要評価項目として評価した。また、副次的評価項目として、体重、体組成、栄養状態、カテコラミン、GH、IGF-1の変化を評価した。割付けは二重盲検で実施した。

- 2) 慢性閉塞性肺疾患患者を対象にグレリンの二重盲検容量比較試験を計画した。グレリンを2 $\mu$ g/kgの2群の投与量に割付けし、朝夕2回3週間経静脈的に投与し、運動耐容能(6分間歩行距離)を主要評価項目として評価した。また、副次的評価項目として、体重、体組成、栄養状態、呼吸筋力、カテコラミン、GH、IGF-1の変化を評価した。生食を偽薬としたプラセボを対象に二重盲検で割付けした。
- 3) 慢性下気道感染症患者を対象にグレリンの二重盲検クロスオーバー比較試験を計画した。グレリンを2 $\mu$ g/kgと生食の2群に割付けし、いずれかを朝夕2回2週間経静脈的に投与し、1週間の休薬後、さらに一方を朝夕2回2週間経静脈的に投与した。実薬先行群と偽薬先行群は均等に割付けした。気道炎症の指標である痰量と痰中好中球を主要評価項目とした。また、副次的評価項目として、体重、栄養状態、カテコラミン、GH、IGF-1の変化を評価した。

(倫理面への配慮)

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、各施設で定められた臨床研究の規定に従って実施した。

### C. 研究結果、およびD. 考察

前年度までに、3つの臨床試験のプロトコルを作成し、倫理委員会の審査、モニタリングやデータマネジメントの態勢の確認、薬剤準備を行い、臨床試験に着手した。臨床試験の内容はUMINへ登録し、症例集積を開始した。

平成21年度は、3つの臨床試験に本格的に着手し、症例のエントリーを集積した。慢性呼吸不全患者の運動耐容能改善に対するグレリンの臨床効果の探索的研究として二重盲検無作為化容量比較試験に着手し、研究班全体で14症例が終了した。慢性

下気道感染症患者に対するグレリンの気道炎症抑制効果の検証では、研究班全体で1症例が終了した。重症慢性閉塞性肺疾患の臨床試験では、研究班全体で35症例が終了した。

いずれも二重盲検比較試験であり、キーオープンできない現時点で有効性についての評価はできないが、有害事象や安全性について問題のある報告はない。臨床試験を順調に進捗させることができた。

### E. 結論

本年度は、慢性呼吸不全に対するグレリンの臨床応用に向けて、3つのプロトコル作成と試験実施体制の確立を終了し、臨床試験を開始した。質の高いエビデンス確立には、試験デザインの計画、生物統計学に裏付けされた症例数設計、妥当性のあるアウトカムの設定、確実な実行性、割付けの適性と外部評価、が求められる。本臨床試験のデザインは過去の探索研究やアウトカム研究の結果に基づいて作成した。二重盲検比較試験のため、キーオープンまで結果の評価はできないが、被験者の安全性に問題はなく、臨床試験の継続が可能である。3つの臨床試験で50症例の登録を得ることができ、これは予想を上回る進捗である。計画最終年度である平成22年度には、新たに3名の研究分担者を追加して症例の登録・集積を加速させ、本事業を完遂する。

### G. 研究発表

#### 1. 論文発表

1. Yano Y, Toshinai K, Inokuchi T, Kangawa K, Shimada K, Kario K, and Nakazato M: Plasma des-acyl ghrelin, but not plasma HMW adiponectin, is a useful cardiometabolic marker for predicting atherosclerosis in elderly hypertensive patients. *Atherosclerosis*, 204: 590-594, 2009
2. Kyoraku I, Shiomi K, Kangawa K, Nakazato M: Ghrelin reverses experimental diabetic neuropathy in mice. *Biochem Biophys Res Commun*, 389: 405-408, 2009.
3. Ashitani J, Matsumoto N, and Nakazato M: Effect on octanoic acid-rich formula on

- plasma ghrelin levels in cachectic with chronic respiratory diseases. *Nutr J*, 8: 25, 2009.
4. Ashitani J, Matsumoto N, and Nakazato M: Ghrelin and its therapeutic potential for cachectic patients. *Peptides*, 30: 1951-1956, 2009.
  5. Sakoguchi T, Horiuchi M, Asakawa A, Ushikai M, Yoshida G, Fujiyama M, Kato I, Nakazato M, Takeuchi T, Saheki T, and Inui A: Failure of the feeding response to fasting in carnitine-deficient juvenile visceral steatosis (JVS) mice: Involvement of defective acyl-ghrelin secretion and enhanced corticotropin-releasing factor signaling in the hypothalamus. *Biochim Biophys Acta*, 1792: 1087-1093, 2009.
  6. Ueno H, Shiiya T, Nakazato M: Translational research of ghrelin. *Ann NY Acad Sci*, in press
  7. Nakazato M, Kawagoe T, Shimbara T, Toshinai K, Date Y, Mondal MS, Kangawa K, Matsuo H, and Matsukura S: Ghrelin: a novel peptide hormone involved in the regulation of growth hormone secretion and energy balance. *Endocrine J*, in press
  8. Guan J, Kohno D, Funahashi H, Tsurugano S, Wang Q, Yada T, Date Y, Nakazato M, Kangawa K, Shioda S: Synaptic interaction between orexin- and ghrelin-containing neurons in the rat hypothalamus: a novel circuit implicating feeding regulation. *Endocrinology*, in press
  9. Nakazato M: Ghrelin: A peripheral hunger-signaling molecule. *J Brain Sci*, in press

発明者 (所属) : 中里雅光 (宮崎大学)、寒川賢治 (国立循環器病センター研究所)、林友二郎 (アスビオファーマ株式会社)

2. 実用新案登録  
なし
3. その他  
なし

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
1. 発明名称 : グレリン及びその誘導体又は成長ホルモン分泌促進因子レセプター1a アゴニストを有効成分とする慢性呼吸器感染症治療剤  
出願年月日 : 2008年3月28日  
出願国 : 日本  
出願番号 : 特願 2008-88324号

## [Ⅱ] 分担研究報告

## 慢性呼吸不全に対するグレリンの臨床応用研究

研究分担者 福原 俊一（京都大学大学院 医学研究科 社会健康医学専攻 医療疫学分野 教授）

グレリンはヒトの胃から発見されたペプチドであり、食欲増進作用を有する。グレリンは、慢性呼吸不全における ADL の改善や呼吸不全への移行を阻止する効果が期待されるが、臨床応用を目指したエビデンスを確立するためには、慢性呼吸不全患者を対象としたグレリンの有用性や用量に関する探索研究が必要である。慢性呼吸不全及び呼吸不全へ移行する可能性の高い呼吸器疾患を対象とした無作為化二重盲検比較試験をデザインし、グレリンの治療応用に関する質の高いエビデンスを構築する。

### A. 研究目的

本研究では、慢性呼吸不全および呼吸不全へ移行が予想される呼吸器疾患患者を対象に、グレリンを反復投与し、自覚症状、運動耐容能、栄養状態の改善を評価するとともに安全性を検討する。有効性の評価や用量探索を実施し、慢性呼吸不全や予備群に対するグレリン治療の質の高いエビデンスを確立し、実質的に治療展開することを最終目標としている。

### B. 研究方法

本研究では、グレリンの慢性呼吸不全および呼吸不全への移行が予想される慢性呼吸器疾患に対して以下の3つのトランスレーショナルリサーチを実施している。

＜実施する臨床試験＞

- ①体重減少をきたした慢性呼吸不全患者におけるグレリンの ADL 改善効果
- ②重症慢性閉塞性肺疾患患者におけるグレリンの運動耐容能改善効果
- ③慢性気道感染症患者におけるグレリンの抗気道炎症効果

「慢性呼吸不全患者に対するグレリンの臨床的有効性の評価」は探索的な研究であり、得られた成果から有効性の実証に必要な症例数を算出し、二重盲検比較試験を計画する。デザイン、目標症例数の設計、アウトカムの解析を分担研究者の福

原が担当する。研究デザインおよび目標症例数の設計を行い、研究計画書に反映させる。アウトカムの解析に際しては、解析に先立って以下の項目を解析計画書に定める。1)解析対象集団と被験者の取扱、2)有意水準、3)主要評価項目の解析、4)副次評価項目の解析、5)安全性の解析。解析作業は当該解析計画書に従って実施する。

### C. 研究結果

平成 21 年度は、計画された 3 つの臨床試験(①、②、③)それぞれについて、統計解析の実施に必要な用語を定義し、用いる解析手法の根拠及び内容などを解析計画書に示した。加えて、症例データベース入力フォームの設計製作を行った。また、臨床試験②についてサンプルサイズのレビューを行った。

### D. 考察

これらの試験は、パイロット的な位置づけの研究である、これらの試験結果から、グレリンの用量と効果の大きさを評価し、次の試験計画の根拠となる予定である。

### E. 結論

計画された 3 つの臨床試験について解析計画を作成した。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

1. Chin K, Oga T, Takahashi K, Takegami M, Nakayama-Ashida Y, Wakamura T, Sumi K, Nakamura T, Horita S, Oka Y, Minami I, Fukuhara S, Kadotani H: Associations between obstructive sleep apnea, metabolic syndrome and sleep duration, as measured with an actigraph, in an urban male working population in Japan. *Sleep*, 33: 89-95, 2010.
2. Sakai M, Nakayama T, Shimbo T, Ueshima K, Kobayashi N, Izumi T, Sato N, Yoshiyama M, Yamashina A, Fukuhara S: Post-discharge depressive symptoms can predict quality of life in AMI survivors: A prospective cohort study in Japan. *Intl J Cardiol*, in press
3. Kakudate N, Morita M, Sugai M, Nagayama M, Fukuhara S, Kawanami M, Chiba I: Comparison of Dental Practice Income and Expenses According to Treatment Types in the Japanese Insurance System. *Japanese Dental Science Review*, 46: 4-10, 2010.
4. Shakudo M, Takegami M, Shibata A, Kuzumaki M, Higashi T, Hayashino Y, Suzukamo Y, Motira S, Katsuki M, Fukuhara S: Effect of Feedback in Promoting Adherence to an Exercise Program. *J Eval Clin Pract*, in press
5. Yamamoto Y, Yamazaki S, Hayashino Y, Takahashi O, Tokuda Y, Shimbo T, Fukui T, Hinohara S, Miyachi Y, Fukuhara S: Association between frequency of pruritic symptoms and perceived psychological stress: a Japanese population-based study. *Arch Dermatol*, 145: 1384-1388, 2009.
6. Hayashino Y, Fukuhara S, Akiba T, Akizawa T, Asano Y, Saito S, Kurokawa K: Low health-related quality of life is associated with high risk of all-cause mortality in patients with diabetes on hemodialysis: the Japan Dialysis Outcomes and Practice Pattern Study. *Diabet Med*, 26: 921-927, 2009.
7. Akizawa T, Asano Y, Morita S, Wakita T, Onishi Y, Fukuhara S, Gejyo F, Matsuo S, Yorioka N, Kurokawa K, CAP-KD Study Group: Effect of a carbonaceous oral adsorbent on the progression of CKD: a multicenter, randomized, controlled trial. *Am J Kidney Dis*, 54: 459-467, 2009.
8. Yamamoto Y, Hayashino Y, Yamazaki S, Takegami M, Fukuhara S: Violent patient behavior is associated with bodily pain and high burden on informal caregivers. *J Gen Intern Med*, 24: 1085-1088, 2009.
9. Yamamoto Y, Hayashino Y, Akiba T, Akizawa T, Asano Y, Saito A, Kurokawa K, Fukuhara S, for J-DOPPS research group: Depressive symptoms predict the subsequent risk of bodily pain in dialysis patients: Japan Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study. *Pain Med*, 10: 883-889, 2009.
10. Yamazaki S, Kawaguchi T, Hasegawa T, Chiba S, Moriya T, Abe E, Sasaki S, Haga M, Fukuhara S, for the Dialysis Nutrition Research Group: Dialysis Staff Encouragement and fluid control adherence in patient on hemodialysis. *Nephrol Nurs J*, 36: 289-297, 2009.
11. Hayashino Y, Yamazaki S, Takegami M, Nakayama T, Sokejima S, Fukuhara S: Association between number of comorbid conditions, depression, and sleep quality using the Pittsburgh Sleep Quality Index: results from a population-based survey. *Sleep Medicine*, in press
12. Kawaguchi T, Ieiri N, Yamazaki S, Hayashino Y, Gillespie B, Miyazaki M, Taguma Y, Fukuhara S, Hotta O: The clinical effectiveness of steroid pulse therapy combined with tonsillectomy in patients with Immunoglobulin A nephropathy presenting glomerular hematuria and minimal proteinuria. *Nephrology*, in press
13. Takegami M, Hayashino Y, Chin K, Sokejima S, Kadotani H, Akashiba T, Kimura H, Ohi M, Fukuhara S: Simple four-variable screening tool for identification of patients with sleep-disordered breathing. *Sleep*, 32: 939-948,

- 2009.
14. Yokoyama Y, Yamazaki S, Hasegawa T, Wakita T, Hayashino Y, Takegami M, Akiba T, Akizawa T, Asano Y, Saito A, Kurokawa K, Fukuhara S: Impact of early referral to nephrologist on mental health among hemodialysis patients: a Dialysis Outcomes and Practice Patterns study (DOPPS). *Nephron Clin Pract*, 113: C191-197, 2009.
  15. Shimada T, Noguchi T, Jeffrey L. Jackson, Miyashita J, Hayashino Y, Kamiya T, Yamazaki S, Matsumura T, Fukuhara S: Systematic review and meta-analysis: Urinary antigen tests for Legionellosis. *Chest*, 136: 1576-1585, 2009.
  16. Brazier J, Fukuhara S, Roberts J, Yamamoto Y, Ikeda S, Doherty J, Kurokawa K: Estimating a preference-based index from the Japanese SF-36. *J Clin Epidemiol*, 62: 1323-1331, 2009.
  17. Nakao K, Makino H, Morita S, Takahashi Y, Akizawa T, Saito A, Asano Y, Kurokawa K, Fukuhara S, Akiba T: Beta-blocker Prescription and Outcomes in Hemodialysis Patients from the Japan Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study. *Nephron Clin Pract*, 113: C132-139, 2009.
  18. Miyashita M, Narita Y, Sakamoto A, Kawada N, Akiyama M, Kayama M, Suzukamo Y, Fukuhara S: Care burden and depression in caregivers caring for patients with intractable neurological diseases at home in Japan. *J Neurol Sci*, 276: 148-152, 2009.
  19. Yamamoto Y, Hayashino Y, Higashi T, Matsui M, Yamazaki S, Takegami M, Miyachi Y, and Fukuhara S: Keeping vulnerable elderly patients free from pressure ulcer is associated with high caregiver burden in informal caregivers. *J Eval Clin Pract*, in press
  20. Yamamoto Y, Hayashino Y, Yamazaki S, Akiba T, Akizawa T, Asano Y, Saito A, Kurokawa K, J-DOPPS Research Group, Miyachi Y, Fukuhara S: Depressive symptoms predict the future risk of severe pruritus in hemodialysis patients: Japan Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study. *Br J Dermatol*, 161: 384-389, 2009.
  21. Hasegawa T, Bragg-Gresham JL, Yamazaki S, Fukuhara S, Akizawa T, Kleophas W, Greenwood R, Pisoni RL: Greater First-Year Survival on Hemodialysis in Facilities in Which Patients Are Provided Earlier and More Frequent Pre Nephrology Visit. *Clin J Am Soc Nephrol*, 4: 595-602, 2009.
- H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）
- 1.特許取得  
なし
  - 2.実用新案登録  
なし
  - 3.その他  
なし



## 慢性呼吸不全に対するグレリンの臨床応用研究

分担研究者 前倉 亮治（独立行政法人国立病院機構 刀根山病院 副院長）

慢性呼吸不全の ADL 改善に対するグレリンの臨床応用を目的として、予定どおりに計画を遂行した。重症慢性閉塞性肺疾患に対する検証試験に加え、慢性呼吸不全の運動耐容能に対する容量探索、慢性下気道感染症の気道炎症抑制に対する有効性の検証の臨床試験を継続して推進した。いずれも二重盲検比較試験であり、現時点で有効性についての評価はできないが、有害事象や安全性について問題のある報告はない。計画最終年度である平成 22 年度は、症例の集積をさらに加速させ、全ての計画を完遂する。

### A. 研究目的

本研究では、慢性呼吸不全および呼吸不全へ移行する可能性の高い慢性呼吸器疾患患者を対象に、グレリンを反復投与し、自覚症状、運動耐容能、栄養状態の改善を評価する。グレリンの慢性呼吸不全に対する臨床的有効性に関する質の高いエビデンスを無作為化二重盲検比較試験により確立し、実質的に治療展開することを最終目標としている。

わが国には在宅酸素療法を受けている慢性呼吸不全患者が約 12 万人存在し、その原因はほとんどが慢性呼吸器疾患である。これらの病態は加齢に伴い増加するため、高齢化社会のわが国において、慢性呼吸不全患者が今後さらに増加すると予測される。慢性呼吸不全は、基礎疾患の増悪に加えて、換気効率の悪さに起因する過剰な呼吸運動や低栄養状態の持続により、呼吸筋の疲弊、易感染、慢性心不全や運動耐容能の低下を齎す。

グレリンは成長ホルモン分泌、食欲亢進、エネルギー蓄積、抗炎症、骨格筋増強など、多彩な生理機能を有するペプチドである。本研究代表者らは、グレリンの摂食亢進作用（Nakazato, et al. Nature 2001）やその情報伝達経路（Date and Nakazato, et al. Cell Metab 2006）を解明した。さらに、探索的研究により、グレリン治療が慢性閉塞性肺疾患の運動耐容能を改善し、慢性気道感染症の気道炎症を抑制することを確認した（Chest 2005, Pulm Pharmacol Ther 2008）。本研究では慢

性呼吸不全およびその基礎疾患となる呼吸器疾患を対象にグレリン投与の無作為化二重盲検比較試験を行い、QOL 向上や運動耐容能、呼吸機能、呼吸筋力、気道炎症などへの有効性を証明する。これまでにグレリンの臨床応用に関する基礎的研究基盤と予備的臨床研究基盤は十分構築されており、本研究により慢性呼吸不全の治療法としてグレリン治療の確立が期待できる。有効な治療が少ない慢性呼吸不全に対して、ヒトの体内で産生される生理活性物質を用いて治療するという発想はこれまでにない新しい着眼点である。グレリンについて実績のある研究者が、グレリンの実質的な臨床応用を目標として、慢性呼吸器疾患の病態改善や ADL 向上により呼吸不全へ移行する時期を遅延させ、慢性呼吸不全患者の QOL を改善させるという特色ある課題に取り組むものである。

### B. 研究方法

本年度は、慢性呼吸不全患者の QOL 改善に対するグレリンの臨床応用を目指し、以下のような方法で研究を展開した。

- 1) 慢性呼吸不全または準呼吸不全患者を対象にグレリンの二重盲検容量比較試験を実施している。グレリンを  $1\mu\text{g}/\text{kg}$  と  $2\mu\text{g}/\text{kg}$  の 2 群の投与量に割付けし、朝夕 2 回 3 週間経静脈的に投与し、QOL スコア (SGRQ) と運動耐容能を主要評価項目として評価した。また、副

次的評価項目として、体重、体組成、栄養状態、カテコラミン、GH、IGF-1 の変化を評価した。割付けは二重盲検で実施した。

- 2) 慢性閉塞性肺疾患患者を対象にグレリンの二重盲検容量比較試験を実施した。グレリンを  $2\mu\text{g}/\text{kg}$  の 2 群の投与量に割付けし、朝夕 2 回 3 週間経静脈的に投与し、運動耐容能 (6 分間歩行距離) を主要評価項目として評価した。また、副次的評価項目として、体重、体組成、栄養状態、呼吸筋力、カテコラミン、GH、IGF-1 の変化を評価した。生食を偽薬としたプラセボを対象に二重盲検で割付けした。
- 3) 慢性下気道感染症患者を対象にグレリンの二重盲検クロスオーバー比較試験を実施した。グレリンを  $2\mu\text{g}/\text{kg}$  と生食の 2 群に割付けし、いずれかを朝夕 2 回 2 週間経静脈的に投与し、1 週間の休薬後、さらに一方を朝夕 2 回 2 週間経静脈的に投与した。実薬先行群と偽薬先行群は均等に割付けした。気道炎症の指標である痰量と痰中好中球を主要評価項目とした。また、副次的評価項目として、体重、栄養状態、カテコラミン、GH、IGF-1 の変化を評価した。

(倫理面への配慮)

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、各施設で定められた臨床研究の規定に従って実施した。

### C. 研究結果、および D. 考察

平成21年度は、これまでに作成した3つの臨床試験に本格的に着手し、症例のエントリーを集積した。慢性呼吸不全患者の運動耐容能改善に対するグレリンの臨床効果の探索的研究として二重盲検無作為化容量比較試験に着手し、われわれの施設を含め3施設で14症例の登録を行った。また、慢性下気道感染症患者に対するグレリンの気道炎症抑制効果の検証では、われわれの施設を含め3施設で1症例の登録を終了した。重症慢性閉塞性肺疾患の臨床試験では、われわれを含め3施設で35症例の登録を得ることができた。いずれも二重盲検比較試験であり、キーオープンできない現時点で有効性についての評価はできないが、有害事象や安全性について問題のある報告はない。臨床試験を順調

に進捗させることができた。

### E. 結論

本年度は、慢性呼吸不全に対するグレリンの臨床応用に向けて、3つのプロトコル作成と試験実施体制の確立を終了し、症例の登録を行い、臨床試験を進捗させた。二重盲検試験であるため、キーオープンまで結果の評価はできないが、計画最終年度である平成 22 年度は更なる症例の集積を進め、3つの臨床試験を完遂させる。

### G. 研究発表

#### 1. 論文発表

1. Miki K, Maekura R, Hiraga T, Hashimoto H, Kitada S, Miki M, Yoshimura K, Tateishi Y, Sugano T, Motone M: Exertional dyspnea-related acidotic and sympathetic responses in patients with sequelae of pulmonary tuberculosis. *J Physiol Sci*, 60: 187-193, 2010.

#### 2. 学会発表

1. Miki K, Maekura R, Hiraga T, Hashimoto H, Kitada S, Miki M, Yoshimura K, Tateishi Y, Motone M, Nagaya N, Kangawa K: Treatments with ghrelin improve the benefits of pulmonary rehabilitation for cachectic patients with COPD. 2009 International Symposium on Ghrelin, Tokyo, Nov.18-20, 2009.
2. 三木啓資、元根正晴、菅野哲平、伏谷建二、立石善隆、好村研二、北田清悟、三木真理、平賀 通、前倉亮治：肺結核後遺症患者の労作時息切れに関連する運動誘発性アシドーシスと血漿ノルエピネフリン変化. 第49回日本呼吸器学会学術講演会、東京、6.14、2009.

### H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

#### 1. 特許取得

なし

#### 2. 実用新案登録

なし

3. その他  
なし

## 慢性呼吸不全に対するグレリンの臨床応用研究

分担研究者 木村 弘（奈良県立医科大学 内科学第二講座 教授）

本研究では、慢性呼吸不全とその基礎疾患となる慢性呼吸器疾患を対象に、グレリン投与の無作為化二重盲検比較試験（慢性呼吸不全の運動耐容能に対する容量探索、慢性下気道感染症の気道炎症抑制と慢性閉塞性肺疾患の運動耐容能に対する有効性）を実施した。症例の登録としては、当初の計画を超える進捗があった。いずれも二重盲検比較試験であり、有効性についての評価はできないが、有害事象の報告はなく、安全性については特に問題のある報告はない。本事業最終年度は、症例の集積をさらに加速させ、本事業を完遂する。

### A. 研究目的

本研究では、慢性呼吸不全および呼吸不全へ移行する可能性の高い慢性呼吸器疾患患者を対象に、グレリンを反復投与し、自覚症状、運動耐容能、栄養状態の改善を評価する。グレリンの慢性呼吸不全に対する臨床の有効性に関する質の高いエビデンスを無作為化二重盲検比較試験により確立し、実質的に治療展開することを最終目標としている。

現在わが国には、約 530 万人存在する慢性閉塞性肺疾患だけでなく、肺結核後遺症、肺癌術後の低肺機能、難治性慢性気道感染症および厚生労働省特定疾患である特発性間質性肺炎など慢性呼吸不全の予備群といえる治療困難な患者が多数存在している。慢性呼吸不全へ移行した場合、低肺機能や低酸素血症に対して呼吸リハビリテーションや在宅酸素療法が導入されている。これらの基礎疾患は病態が多彩であるが、いずれも進行により栄養障害や呼吸筋疲弊、慢性心不全をきたし、日常生活の制限を齎す。高齢者に多くみられ、高齢化社会のわが国では慢性呼吸不全患者における ADL 改善のための治療法の確立が急務である。

グレリンは成長ホルモン分泌、食欲亢進、エネルギー蓄積、抗炎症、骨格筋増強など、多彩な生理機能を有するペプチドである。本研究班の研究者らは、ヒトの胃からグレリンを発見し、成長ホルモン（GH）分泌や摂食の亢進、全身の栄養、エネルギー代謝、循環器系や免疫系の調節に作用す

ることを明らかにしてきた。グレリン投与の安全性と臨床の有効性を示した探索的研究の結果から、慢性呼吸不全における換気障害や低栄養状態を改善するためにグレリンが有効な治療薬となることが示唆される。グレリンは、慢性呼吸不全における ADL の改善や慢性呼吸器疾患が呼吸不全へ移行することを阻止する効果が期待されるが、臨床応用のエビデンスを確立するためには、慢性呼吸不全患者を対象としたグレリンの「橋渡し研究」が必要である。

本事業は、グレリンの基礎研究や臨床応用について実績のある本研究者らが、慢性呼吸不全への進展を抑制し、慢性呼吸不全患者のQOLを改善させるという特色ある課題に取り組むものである。

### B. 研究方法

本年度は、慢性呼吸不全患者の QOL 改善に対するグレリンの臨床応用を目指し、以下のような方法で研究を展開した。

- 1) 慢性呼吸不全または準呼吸不全患者を対象にグレリンの二重盲検容量比較試験を実施している。グレリンを  $1\mu\text{g}/\text{kg}$  と  $2\mu\text{g}/\text{kg}$  の 2 群の投与量に割付けし、朝夕 2 回 3 週間経静脈的に投与し、QOL スコア（SGRQ）と運動耐容能を主要評価項目として評価した。また、副次的評価項目として、体重、体組成、栄養状態、カテコラミン、GH、IGF-1 の変化を評価した。