

と収縮期容積減少, 左室駆出率の改善 (平均 27% から 31%), 血漿ノルアドレナリン濃度低下, 交感神経抑制効果, 運動耐容能改善など効果が報告されている⁷⁾。

心筋梗塞のモデルラットへの1日2回, 2週間 にわたるグレリン 100 μ g/kg 腹腔内投与は体重減少, 心重量ならびに体重に占める心重量の割合を有意に抑制した⁸⁾。非梗塞部位のコラーゲン量は, グレリン群で生食群よりも有意に低値で, 心筋梗塞後の早期に起こる左室のリモデリングが抑制されていた。心拍数のパワースペクトル解析では, グレリン投与で low-frequency power (LF) が減少し, high-frequency power (HF) が増加する傾向を示した。さらに心臓の交感神経活動の指標である HF/LF 比はグレリン投与で明らかに低下しており, グレリンは心臓交感神経を抑制していた⁹⁾。

C. 神経性食思不振症

神経性食思不振症は, 標準体重の -20% 以上の顕著なやせをきたす。血漿グレリン濃度は健常者より著しい高値を示すが, 精神科的な治療が奏功して体重が増加すると低下する¹⁰⁾。神経性食思不振症患者に1日2回, 朝夕食前のグレリン 3 μ g/kg 静注は, 食欲増加とエネルギー摂取量の 20% 増加をもたらした¹¹⁾。体重も 1.5~2.4 kg 増加し, 血中の総タンパクや中性脂肪も治療前と比較して有意に上昇した。現在, グレリンの神経性食思不振症制限型の治療に対する第Ⅲ相の多施設二重盲検比較試験による企業治験が進行中である。

D. 慢性閉塞性肺疾患

COPD は労作時息切れと肺の過膨張を特徴とする疾患で, 慢性の気流制限を呈するために, 努力

様呼吸となりエネルギー消費が増加し, 呼吸機能不全による食欲低下と栄養不足をきたし, 体力低下や体重減少を引き起こす。体重減少をきたした COPD 患者 7 名 (76 から 80 歳, 平均 BMI 18.6) へのグレリン 2 μ g/kg, 朝夕食前の3週間静注は, 有意な摂食量と体重の増加 (49.3 から 50.3 kg), 特に除脂肪量の増加 (38.2 から 38.9 kg), 握力と吸気と呼気の両者の呼吸筋力の増強, 自覚症状と6分間歩行距離で評価した運動耐容能の改善を認めた¹²⁾。COPD では慢性の炎症による交感神経活性化が存在し, このこともカヘキシアの病態を形成している。血漿ノルアドレナリン値はグレリン投与前には 889pg/ml と正常上限の 500 pg/ml を越えていたが, 投与後には 593pg/ml に減少した。COPD における運動耐容能の改善をプライマリーエンドポイントとする多施設二重盲検比較試験がすでに終了し, 現在その成績が詳細に解析されている途中であるが, 複数の生理学的項目の有意な改善を認めている。

E. 慢性下気道感染症の気道炎症抑制

小玉らはグレリンのエネルギー蓄積と抗炎症作用を期待して, 体重減少をきたした慢性下気道感染症患者 7 名 (62 から 80 歳, 平均 BMI 15.8) にグレリン 2 μ g/kg を朝夕食前に3週間静注し, 喀咳量の減少をプライマリーエンドポイントとするオープンラベル試験を行った¹³⁾。体重が増加し (39.4 から 41.8 kg), 栄養状態の改善, 痰量および痰中好中球の減少を認めた。さらに痰中の炎症性サイトカイン (IL-8 と TNF- α) および血漿ノルアドレナリン値も低下した。6分間歩行距離が増加し, 肺胞気-動脈血酸素分圧較差は減少した。T細胞やマクロファージに存在するグレリン受容体に対する直接作用と中枢性に副交感神経活性化と交感神経抑制をもたらす作用により, グレリンは炎症を抑制すると考えられる。

F. 糖尿病性末梢神経障害

ストレプトゾトシン (STZ) を腹腔内投与して作成した糖尿病モデルマウスは、神経伝導速度が低下し、感覚障害も呈する末梢神経障害が生じる。STZ投与8週間経過した糖尿病性末梢神経障害モデルマウスへのグレリン300nmol/kg、1日2回、4週間連続腹腔内投与は、低下していた座骨神経の運動と感覚神経伝導速度をSTZ非投与群と同程度にまで改善した¹⁴⁾。ホットプレート (55°C) 上にモデルマウスを置いた時の逃げ出すまでの最小潜時は、グレリン投与群で有意に短く、STZ非投与群と同程度であり、グレリンは温度感覚を改善した。グレリン投与群と非投与群で体重、摂餌量、血糖値に差はなかったが、酸化ストレスマーカーである尿中カルボニル化タンパクや血中8イソプロスタグランディンF2 α は、グレリン投与群で有意に低値で、また尾部血流は有意に増加していた。

日本人2型糖尿病患者11例 (平均のBMI 27.1, HbA1c 7.3%, 罹患期間8年間、経口血糖降下薬のみの治療) に、400 kcalの試験食摂取直前にグレリン (0.5 μ g/kg) または生食を1週間間隔で静注するcross-over試験で、血糖と血清インスリン値の変化に差はなく、また食直前のグレリン投与は空腹感を増強しなかった。GH分泌はグレリン投与後15分が頂値で16ng/mlにしか達せず、120分後には基礎値に復した。GH分泌は投与開始2週間目には、頂値が半分に低下していた。これはグレリン受容体のdown-regulationによると考えられる。グレリンの単回投与が糖代謝に影響を与えないことを確認した上で、2型糖尿病入院患者5例への投与試験 (グレリン1 μ g/kg、毎日朝食直後に静注、2週間) が終了している。5例ともプライマリーエンドポイントである神経伝導速度とTSSで評価した自覚症状の改善を認め、また入院という条件下であるが、糖・脂質代謝は

改善していた。

G. 消化管疾患

グレリンは胃酸分泌と胃蠕動運動を亢進する。BMI 22未満の機能性胃腸症患者6名にグレリン3 μ g/kgを1日2回、2週間点滴投与した結果では、対象者が少なく統計学的有意差は得られなかったが、摂食量は徐々に増加していき ($p=0.084$)、グレリン投与後の空腹感は有意に増加した¹⁵⁾。10人の糖尿病性胃無力症患者での二重盲検クロスオーバー試験では、グレリン投与 (5 pmol/kg/分) により10人中7人で胃内容物排出が増加した¹⁶⁾。特発性胃無力症でも、グレリン投与は胃内容物排出を増加し、食事関連性症状を改善した¹⁷⁾。

血漿グレリン濃度は、胃全摘術後に術前と比較して1/3以下に減少した。胃切除後の多くの症例で摂食量が低下するが、原因の一つとしてグレリン産生の低下が考えられる。胃全摘術後患者へのグレリン投与の臨床効果と安全性を検討した第II相試験では、グレリン3 μ g/kg または生食を各10例ずつ術後5~7日目より1日2回、10日間、二重盲検下試験で投与した¹⁸⁾。グレリン投与群では有意に食欲と摂取カロリーが高値で、術後の体重、特に除脂肪量の減少が抑制された。現在、胃切除後1年以上が経過し、BMIが19以下もしくは体重減少が15%以上の胃全摘あるいは幽門側切除の症例に対し、グレリン投与による体重と摂取カロリーの増加効果を検証する試験が進行中である。

食道癌根治術は、胃切除よりさらに重篤な術後の食欲低下と体重減少をもたらす。右開胸開腹食道癌根治術に胃管再建を行った20症例に対し、摂食が開始した術後約10日目から朝夕食前連続10日間、グレリン (3 μ g/kg) を投与した研究では、グレリン群は生食群と比べ術後の摂食カロ

リーを有意に増加し、術後の体重と除脂肪量の減少を抑制した¹⁹⁾。

H. 癌

癌はそれ自体でも、また抗癌剤や放射線治療あるいは手術により、食欲低下さらにはカヘキシアを呈する。わが国では生涯の間に2人に1人が癌に罹患し、3人に1人は癌で死亡するという事実を踏まえると、患者のQOLを著しく損なう癌治療における支持療法の開発は今後さらに改善されるべき医療の一つである。癌患者に対するグレリン投与研究は、欧州から3報がある²⁰⁻²²⁾。消化管、肝胆膵、乳腺、前立腺、肺、尿路系の癌および中皮腫とメラノーマの各1～9例に対し、単回投与、4回投与、1日1回の8週間連続投与の3種の臨床研究が行われている。スウェーデンからの8週間投与研究は、体重減少があり、積極的な癌治療を行わない消化器癌症例に対し、連日昼食前に低用量(40 μ g/人, 10例)または高用量(800 μ g/人, 12例)を皮下注している²²⁾。高用量のグレリン投与は、食欲増加と除脂肪量の減少の抑制をもたらした。わが国でも近々、肺癌の化学療法副作用軽減に対する支持療法としてのグレリン投与研究が開始される予定である。

栄養障害をきたした透析患者のグレリン投与による摂食増加と血圧の低下作用²³⁾、および大腿骨骨頭置換術後の徐脂肪量の増加²⁴⁾なども報告されている。

文献

- 1) Kojima M, Hosoda H, Date Y, et al. Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach. *Nature*. 1999; 402: 656-60.
- 2) Date Y, Shimbara T, Koda S, et al. Peripheral ghrelin transmits orexigenic signals through the noradrenergic pathway from the hindbrain to the hypothalamus. *Cell Metab*. 2006; 4: 323-31.
- 3) Date Y, Murakami N, Toshinai K et al. The role of the gastric afferent vagal nerve in ghrelin-induced feeding and growth hormone secretion in rats. *Gastroenterology*. 2002; 123: 1120-8.
- 4) Zhao TJ, Liang G, Li RL, et al. Ghrelin O-acyltransferase (GOAT) is essential for growth hormone-mediated survival of calorie-restricted mice. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010; 107: 7467-72.
- 5) Gutierrez JA, Solenberg PJ, Perkins DR, et al. Ghrelin octanoylation mediated by an orphan lipid transferase. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008; 105: 6320-5.
- 6) Nakazato M, Murakami N, Date Y, et al. A role for ghrelin in the central regulation of feeding. *Nature*. 2001; 409: 194-8.
- 7) Nagaya N, Moriya J, Yasumura Y, et al. Effects of ghrelin administration on left ventricular function, exercise capacity, and muscle wasting in patients with chronic heart failure. *Circulation*. 2004; 110: 3674-9.
- 8) Soeki T, Kishimoto I, Schwenke DO, et al. Ghrelin suppresses cardiac sympathetic activity and prevents early left ventricular remodeling in rats with myocardial infarction. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2008; 294: H426-32.
- 9) Schwenke DO, Tokudome T, Kishimoto I, et al. Early ghrelin treatment after myocardial infarction prevents an increase in cardiac sympathetic tone and reduces mortality. *Endocrinology*. 2008; 149: 5172-6.
- 10) Tanaka M, Naruo T, Yasuhara D, et al. Fasting plasma ghrelin levels in subtypes of anorexia nervosa. *Psychoneuroendocrinology*. 2003; 28: 829-35.
- 11) Hotta M, Ohwada R, Akamizu T, et al. Ghrelin increases hunger and food intake in patients with restricting-type anorexia nervosa: a pilot study. *Endocr J*. 2009; 56: 1119-28.
- 12) Nagaya N, Itoh T, Murakami S, et al. Treatment of cachexia with ghrelin in patients with COPD. *Chest*. 2005; 128: 1187-93.
- 13) Kodama T, Ashitani J, Matsumoto N, et al. Ghrelin treatment suppresses neutrophil-dominant inflammation in airways of patients with chronic respiratory infection. *Pulm Pharmacol Ther*. 2008; 21: 774-9.

- 14) Kyoraku I, Shiomi K, Kangawa K, et al. Ghrelin reverses experimental diabetic neuropathy in mice. *Biochem Biophys Res Commun*. 2009; 389: 405-8.
- 15) Akamizu T, Iwakura H, Ariyasu H, et al. Repeated administration of ghrelin to patients with functional dyspepsia: its effects on food intake and appetite. *Eur J Endocrinol*. 2008; 158: 491-8.
- 16) Murray CD, Martin NM, Patterson M, et al. Ghrelin enhances gastric emptying in diabetic gastroparesis: a double blind, placebo controlled, crossover study. *Gut*. 2005; 54: 1693-8.
- 17) Tack J, Depoortere I, Bisschops R, et al. Influence of ghrelin on gastric emptying and meal-related symptoms in idiopathic gastroparesis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2005; 22: 847-53.
- 18) Adachi S, Takiguchi S, Okada K, et al. Effects of ghrelin administration after total gastrectomy: a prospective, randomized, placebo-controlled phase II study. *Gastroenterology*. 2010; 138: 1312-20.
- 19) Yamamoto K, Takiguchi S, Miyata H, et al. Randomized phase II study of clinical effects of ghrelin after esophagectomy with gastric tube reconstruction. *Surgery*. 2010; 148: 31-8.
- 20) Neary NM, Small CJ, Wren AM, et al. Ghrelin increases energy intake in cancer patients with impaired appetite: acute, randomized, placebo-controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004; 89: 2832-6.
- 21) Strasser F, Lutz TA, Maeder MT, et al. Safety, tolerability and pharmacokinetics of intravenous ghrelin for cancer-related anorexia/cachexia: a randomised, placebo-controlled, double-blind, double-crossover study. *Br J Cancer*. 2008; 98: 300-8.
- 22) Lundholm K, Gunnebo L, Körner U, et al. Effects by daily long term provision of ghrelin to unselected weight-losing cancer patients: a randomized double-blind study. *Cancer*. 2010; 116: 2044-52.
- 23) Wynne K, Giannitsopoulou K, Small CJ, et al. Subcutaneous ghrelin enhances acute food intake in malnourished patients who receive maintenance peritoneal dialysis: a randomized, placebo-controlled trial. *J Am Soc Nephrol*. 2005; 16: 2111-8.
- 24) Akamizu T, Iwakura H, Ariyasu H, et al. Effects of ghrelin treatment on patients undergoing total hip replacement for osteoarthritis: different outcomes from studies in patients with cardiac and pulmonary cachexia. *J Am Geriatr Soc*. 2008; 56: 2363-5.

8. グレリンと呼吸器疾患

宮崎大学医学部内科学神経呼吸内分泌代謝学分野 松元信弘

国立循環器病研究センター研究所所長 寒川賢治

宮崎大学医学部内科学神経呼吸内分泌代謝学分野教授 中里雅光

key words ghrelin, chronic respiratory failure, lung cancer, cachexia, chronic respiratory infection

動 向

グレリンは児島、寒川らによって1999年ヒトの胃から発見されたペプチドで、当初は成長ホルモン (GH) 分泌を強力に刺激する growth hormone secretagogue receptor (GHS-R) の内因性リガンドとして知られていた¹⁾。中里らによりグレリンが強力な摂食亢進作用をもつことが報告され²⁾、その後エネルギー同化^{3,4)}、抗炎症⁵⁻⁷⁾、心機能改善⁸⁻¹⁰⁾、自律神経調整¹¹⁾、消化管運動刺激¹²⁾ など様々な生理作用を有することが明らかとなってきた。現在、これらの多彩な生理作用を利用して、人工関節置換術後¹³⁾、消化器癌術後^{14,15)}、摂食障害¹⁶⁾、機能性ディスペプシア¹⁷⁾、癌カヘキシア¹⁸⁻²⁰⁾、慢性心不全カヘキシア^{21,30)}、慢性腎不全カヘキシア²²⁾ にグレリンを投与する臨床試験が行われており、一部では第3相企業試験が始まっている。

呼吸器疾患の分野においては、グレリンのカヘキシアへの臨床応用の観点から、慢性閉塞性肺疾患 (COPD) により体重減少をきたした患者²³⁾ や慢性下気道感染症により体重減少をきたした患者²⁴⁾ を対象としてグレリンを投与する臨床試験が行われている。また、癌カヘキシアに対するグレリンの効果が証明されつつあり、今後は肺癌患

者の緩和治療やシスプラチンなど消化器症状の強い抗癌剤化学療法における補助療法としても期待されている。

A. グレリンの生理作用

グレリンは28個のアミノ酸からなり (図1)、3番目のセリン残基がオクタン酸によりアシル化されている。このアシル化修飾がグレリンの生物活性にとって必須のものと考えられている¹⁾。グレリンの主な生理作用を表1に示す。これらは互いにオーバーラップする作用もある。

1. GH分泌刺激作用

以前よりGH分泌を強力に刺激するGHS-Rの存在は知られていたが、その内因性リガンドは不明であった。グレリンは下垂体前葉からのGH分泌を刺激する。2 μ g/kgのグレリンを静注すると、投与開始から30～60分後に基礎値の20倍までGH濃度が上昇し2時間以内に基礎値に戻る²⁵⁾。

2. 摂食亢進作用

グレリンは視床下部の神経ペプチドを介して中枢性に摂食を刺激する^{3,26,27)}。中枢性または末梢

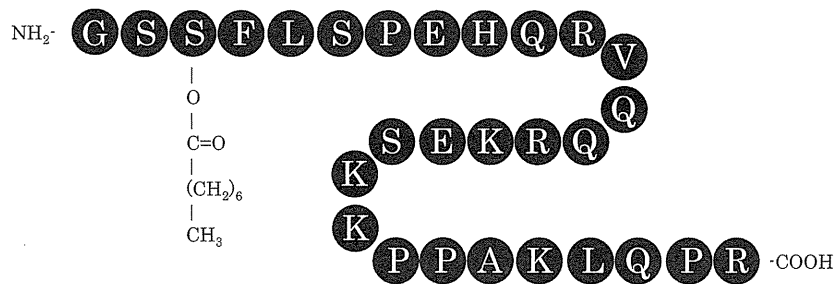


図1 ヒトグレリンの構造式

グレリンのペプチド鎖は28個のアミノ酸残基から構成され、3番目のセリン残基が炭素数8個からなるオクタン酸により修飾されている。

表1 グレリンの主な生理作用

成長ホルモン (GH) 分泌刺激作用
摂食亢進作用
エネルギー蓄積作用
心機能改善作用
交感神経抑制作用
抗炎症作用
消化管運動促進

から投与されたグレリンは、実験動物において摂食を刺激することが知られており、ヒトにおいても末梢から投与されたグレリンは、摂食を刺激する^{2,4,28,29)}。

3. エネルギー蓄積作用

動物実験では末梢から投与されたグレリンにより、エネルギー消費が減少するとともに、呼吸商が上昇し、結果として脂肪を中心に体重が増えることが報告されている³⁾。また、グレリンの中枢投与によっても白色脂肪組織における lipoproteinlipase, acetyl-CoA carboxylase alpha, fatty acid synthase, stearoyl-CoA desaturase-1 などの脂質蓄積酵素の発現が上昇、褐色脂肪組織における熱産生に関連した uncoupling protein (UCP) 1, UCP3 などの酵素発現が減少し、エネルギー消費の減少と脂質蓄積を生じていると報告されている⁴⁾。よって、グレリン投与により呼吸商が上昇

し、脂質利用が減少して脂肪蓄積に作用し、前述の摂食亢進作用と相まって体重増加に働くと考えられる。

4. 心機能改善作用

心不全モデル動物における検討で、グレリンにより1回拍出量と心拍出量が増大すること、左室内径短縮率に反映される左室収縮能が上昇することが報告されている^{8,9)}。健常人に対するグレリン投与でも、平均動脈圧減少、心係数の増大が認められており、心拍数の変動を伴わずに1回拍出量が増大している。この研究では、norepinephrine 血中濃度上昇を伴っておらず、交感神経活性が抑制されていることが示唆される¹⁰⁾。さらに Nagaya らは心不全によりカヘキシアをきたした患者を対象にオープンラベルの3週間にわたるグレリン投与を行い、摂食量や体重の増加、心収縮能改善、運動耐容能増大を報告している³⁰⁾。

5. 交感神経抑制作用

前述のように健常人においてグレリンが心拍数を上昇させることなく平均動脈圧を低下させる効果は動物実験においても確認されており、交感神経抑制効果は、中枢性の制御が示唆されている¹¹⁾。また、敗血症などの病的状態においてもグレリンは交感神経活性を抑制することが報告されている³¹⁾。

6. 抗炎症作用

グレリンの抗炎症作用は主に炎症誘発サイトカイン (proinflammatory cytokines) の産生抑制にあると考えられる。Dixitらはヒト単球やT細胞上にGHS-Rが発現しており、グレリンによってレプチンやLPS刺激によるIL-1 β , IL-6, TNF- α などの炎症誘発性サイトカイン産生が抑制されることを報告した⁵⁾。ラット関節炎モデルにおいてもグレリンの刺激によりマクロファージからのサイトカイン産生や血清濃度が低下することが報告されている⁶⁾。また、これらのサイトカイン産生抑制効果はnuclear factor- κ B (NF- κ B) 活性化の抑制によることがヒト血管内皮細胞を用いた研究から示唆されている⁷⁾。

B. 慢性呼吸不全への臨床応用

呼吸不全とは、呼吸機能障害のため室内気吸入時の動脈血酸素分圧 (PaO₂) が60Torr以下となりそのために生体が正常な機能を営むことができない状態であり、1カ月以上持続すると慢性呼吸不全と定義される。慢性呼吸不全の原因疾患は多くの場合、有効な治療が限られており進行性である。高度慢性呼吸不全へ進展すると、換気効率の低下による頻回の呼吸運動に伴ってエネルギー消費は増大する。このような場合、患者の交感神経は過剰に緊張した状態となっており、そのことが患者の慢性消耗性状態を助長する。さらに運動耐容能の低下により、日常活動が制限されるようになると活動量が減り、慢性消耗性状態と相まって体重、特に筋肉量の減少が顕著となる。これらは負の循環として患者の全身状態を急速に悪化させる。実際、カヘキシアがCOPD患者における独立した予後因子であることは周知の事実である³²⁾。

Itohらは健常人、体重減少のないCOPD患者、カヘキシアをきたしたCOPD患者の血漿グレリ

ン濃度を検討している。カヘキシアをきたしたCOPD患者ではtumor necrosis factor (TNF)- α , interleukin (IL)-6, norepinephrineなどのカヘキシア関連液性因子や血漿グレリン濃度が有意に高値で、血漿グレリン濃度は気流閉塞や過膨張の程度、カヘキシア関連液性因子と有意な相関することが示されている³³⁾。呼吸器疾患以外でもカヘキシア状態において血漿中グレリン濃度が上昇していることは知られており^{34,35)}、これらは異化亢進状態に対する代償性反応と解釈される。

カヘキシアをきたしたCOPD患者において、グレリンの摂食亢進作用、同化作用、交感神経抑制作用は病態改善に有益に作用すると考えられ、Nagayaらはオープンラベルのグレリン投与による臨床試験を報告した。中等症のCOPD患者を集めたこの臨床試験では、3週間にわたるグレリン静脈内投与 (2 μ g/kgを1日2回) により摂食量、筋肉量の増加、骨格筋力、呼吸筋力の増大を認め、最終的にパフォーマンスステータスの改善と6分間歩行距離の延長が示されている。また、血漿中norepinephrine濃度が有意に減少しており、交感神経活性の過緊張状態も緩和されている可能性が示唆された²³⁾。興味深いことに、患者の肺機能検査結果に統計学的な改善は認められなかったにもかかわらず、運動耐容能が有意に改善したのは、筋力の増大と心機能の改善による効果と解釈される。これらの結果を受けて、重症COPD患者の運動耐容能改善をプライマリーエンドポイントにおき、3週間の下肢筋力トレーニングにグレリン投与を上乗せした、多施設による二重盲検プラセボ対照試験が行われた。現在臨床試験はすでに終了し結果の解析作業中で、その報告が待たれる。

また、Kodamaらはグレリンの摂食亢進作用、同化作用、交感神経抑制作用に加え抗炎症作用に着目し、気管支拡張症など慢性下気道感染症による慢性呼吸不全からカヘキシアをきたした患者を

対象にグレリンを投与するオープンラベルの臨床試験を施行した²⁴⁾。慢性下気道感染症では病原体を除去するため気道に好中球を中心とした慢性炎症が生じている。しかしながら、好中球の産生する過剰なプロテアーゼは気管支や肺胞上皮などの正常組織も傷害し、肺機能を荒廃させ、かえって過剰な炎症によるエネルギー消費を増大させている³⁶⁾。喀痰中より多剤耐性菌を検出し、喀痰量のコントロールが困難となっている慢性呼吸不全患者を対象としたこの臨床試験では、3週間にわたってグレリンを静脈内投与している(2μg/kgを1日2回)。投与前と比較すると、喀痰量、喀痰中好中球数、喀痰中サイトカインやプロテアーゼなど気道炎症を反映する指標が有意に改善し、摂食量やrapid turnover protein (transferrin, retinol-binding protein) など栄養指標の改善、6分間歩行試験による運動耐容能改善を認めた。また、血漿norepinephrine濃度が減少し、過剰な交感神経活性が抑制されている可能性も示唆された²⁴⁾。これらの結果を受け、多施設二重盲検プラセボ対照試験が進行中である。

グレリンが28個のアミノ酸からなり、3番目のセリン残基がオクタン酸でアシル化を受けていることがグレリンの生物活性に重要であることは上述した。興味深いことに、オクタン酸を投与すると活性型であるアシル化グレリンの血漿中濃度が上昇するとする報告がある³⁷⁾。Ashitaniらは気管支拡張症、COPD、肺結核後遺症によりカヘキシアをきたし、食欲が減退した患者を対象に、オクタン酸を豊富に含む経口栄養剤(ラコール®)を摂取させる臨床試験を報告した。栄養剤の内服によって約4時間後から血漿中アシル化グレリン濃度が有意に上昇した。一方、不活性型グレリンであるデスアシルグレリン血漿濃度は不変であった。さらに2週間にわたって栄養剤を摂取させることで有意に食欲スコア改善、body mass index (BMI) 増加、rapid turnover protein増加を認め

栄養状態改善の可能性が示唆された³⁸⁾。プラセボ対照二重盲検試験による検証は困難なため、確立したエビデンスとはいえないが、慢性呼吸器疾患により食欲が減退し、平均BMIが16とるい瘦をきたした。このような患者では、栄養状態を改善させることがなかなか困難であることを考慮すると、この結果は非常に興味深い。

C. 癌カヘキシアとグレリン

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ると報告されており、カヘキシアのある担癌患者では予後、化学療法の奏効率ともにカヘキシアのない患者に比較してよくないことが知られている^{39,40)}。また、進行癌患者におけるカヘキシアや食思不振は患者QOLを著しく低下させる。Garciaらはカヘキシアをきたした担癌患者では、年齢、性別、BMIをマッチさせた健常人やカヘキシアを認めない担癌患者に比較して、血漿アシル化グレリン(活性型グレリン)濃度が有意に高値で、癌に伴うカヘキシアにおいてもグレリンが関わっている可能性を示唆した⁴¹⁾。また、Shimizuらの肺癌患者を対象とした研究でも、カヘキシアをきたした肺癌患者では健常人やカヘキシアのない肺癌患者に比較して血漿グレリン濃度が有意に高値で、パフォーマンスステータスと有意な相関を認めたとされている³⁵⁾。グレリンの生理作用を考慮すると、カヘキシアをきたした担癌患者における血漿グレリン濃度上昇は代償反応と考えられる。

癌カヘキシア動物モデルを用いた研究では、グレリン投与による摂食量増加と体重増加が示されている⁶⁾。さらにカヘキシアをきたした担癌患者に対するグレリンやGHS-Rアゴニスト投与の臨床試験は既に海外にて報告されている。これらの小規模な無作為化二重盲検プラセボ対照試験では、安全性、摂取エネルギーの増加、体重増加が報告

されている¹⁸⁻²⁰⁾。もちろん、これらの臨床試験は短期間で限られた少数の患者へのみの投与であり、担癌患者への長期にわたるグレリン投与のカヘキシアに対する効果や予後への影響は、まだ明らかにされていない。

厳密にはカヘキシアではないが、抗癌剤治療に伴う食思不振や体重減少についてもグレリンの関与やグレリンによる治療の可能性が示唆されている。Garciaらはラットを用いた実験で、シスプラチン投与による摂食障害や痛覚過敏症がグレリンの全身投与によって改善することを報告している⁴²⁾。また、Yakabiらはラットを用いた実験にてシスプラチン投与によって視床下部におけるGHS-R発現やグレリン分泌が減少することを報告している⁴³⁾。Shimizuらはプラチナ製剤を投与した肺癌患者で血漿中グレリン濃度を検討し、摂食が低下した群では低下しなかった群に比べて有意にグレリン濃度が高値であることを報告している³⁵⁾。肺癌進行期のカヘキシアだけでなく、プラチナ製剤を投与する患者に対してもグレリン治療が有効である可能性があり、現在これらへ向けた臨床試験が計画されている。

D. そのほか

1. 急性肺障害

Wuらは敗血症による急性肺障害 acute lung injury (ALI) モデル動物を用いて組織学的に見た肺の炎症、肺循環、肺内のサイトカイン濃度などがグレリンによって抑制され、ALIからの生存率改善につながっていること、サイトカイン産生抑制がNF- κ B活性化抑制によっていることを報告している²⁹⁾。また、興味深いことにグレリンにて抗炎症効果を認めた群のほうが肺内、血中、腹膜腔内の細菌濃度が有意に低いとされている。

むすび

多彩な生理作用で注目されるグレリンについて、呼吸器疾患領域での基礎研究と臨床研究の進捗について概説した。もともとグレリンは生体内に存在する内因性物質であるため、アレルギーやアナフィラキシーなどの有害事象を生じにくい。本邦で施行され報告された15の臨床試験においても最も多い有害事象は紅潮感であり、重篤な有害事象は生じていない。これらの安全性を背景にグレリン治療の展開を期待したい。

文献

- 1) Kojima M, Hosoda H, Date Y, et al. Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach. *Nature*. 1999; 402: 656-60.
- 2) Nakazato M, Murakami N, Date Y, et al. A role for ghrelin in the central regulation of feeding. *Nature*. 2001; 409: 194-8.
- 3) Tschöp M, Smiley DL, Heiman ML. Ghrelin induces adiposity in rodents. *Nature*. 2000; 407: 908-13.
- 4) Theander-Carrillo C, Wiedmer P, Cettour-Rose P, et al. Ghrelin action in the brain controls adipocyte metabolism. *J Clin Invest*. 2006; 116: 1983-93.
- 5) Dixit VD, Schaffer EM, Pyle RS, et al. Ghrelin inhibits leptin- and activation-induced proinflammatory cytokine expression by human monocytes and T cells. *J Clin Invest*. 2004; 114: 57-66.
- 6) Granado M, Priego T, Martín AI, et al. Anti-inflammatory effect of the ghrelin agonist growth hormone-releasing peptide-2 (GHRP-2) in arthritic rats. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2005; 288: E486-92.
- 7) Li WG, Gavrila D, Liu X, et al. Ghrelin inhibits proinflammatory responses and nuclear factor- κ B activation in human endothelial cells. *Circulation*. 2004; 109: 2221-6.
- 8) Nagaya N, Uematsu M, Kojima M, et al. Chronic administration of ghrelin improves left ventricular dysfunction and attenuates development of cardiac cachexia in rats with heart failure. *Circulation*. 2001; 104: 1430-5.
- 9) Nagaya N, Kangawa K. Ghrelin improves left

- ventricular dysfunction and cardiac cachexia in heart failure. *Curr Opin Pharmacol*. 2003; 3: 146-51.
- 10) Nagaya N, Kojima M, Uematsu M, et al. Hemodynamic and hormonal effects of human ghrelin in healthy volunteers. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2001; 280: R1483-7.
 - 11) Matsumura K, Tsuchihashi T, Fujii K, et al. Central ghrelin modulates sympathetic activity in conscious rabbits. *Hypertension*. 2002; 40: 694-9.
 - 12) Dornonville d l C, Lindstrom E, Norlen P, et al. Ghrelin stimulates gastric emptying but is without effect on acid secretion and gastric endocrine cells. *Regul Pept*. 2004; 120: 23-32.
 - 13) Akamizu T, Iwakura H, Ariyasu H, et al. Effects of ghrelin treatment on patients undergoing total hip replacement for osteoarthritis: different outcomes from studies in patients with cardiac and pulmonary cachexia. *J Am Geriatr Soc*. 2008; 56: 2363-5.
 - 14) Yamamoto K, Takiguchi S, Miyata H, et al. Randomized phase II study of clinical effects of ghrelin after esophagectomy with gastric tube reconstruction. *Surgery*. 2010; 148: 31-8.
 - 15) Adachi S, Takiguchi S, Okada K, et al. Effects of ghrelin administration after total gastrectomy: a prospective, randomized, placebo-controlled phase II study. *Gastroenterology*. 2010; 138: 1312-20.
 - 16) Hotta M, Ohwada R, Akamizu T, et al. Ghrelin increases hunger and food intake in patients with restricting-type anorexia nervosa: a pilot study. *Endocr J*. 2009; 56: 1119-28.
 - 17) Akamizu T, Iwakura H, Ariyasu H, et al. Repeated administration of ghrelin to patients with functional dyspepsia: its effects on food intake and appetite. *Eur J Endocrinol*. 2008; 158: 491-8.
 - 18) Neary NM, Small CJ, Wren AM, et al. Ghrelin increases energy intake in cancer patients with impaired appetite: acute, randomized, placebo-controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004; 89: 2832-6.
 - 19) Garcia JM, Boccia RV, Graham C, et al. A phase II, randomized, placebo-controlled, double blind study of the efficacy and safety of RC-1291 for the treatment of cancer-cachexia [abstract]. *J Clin Oncol*. 2007; 25: S25.
 - 20) Strasser F, Lutz TA, Maeder MT, et al. Safety, tolerability and pharmacokinetics of intravenous ghrelin for cancer-related anorexia/cachexia: a randomised, placebo-controlled, double-blind, double-crossover study. *Br J Cancer*. 2008; 98: 300-8.
 - 21) Nagaya N, Miyatake K, Uematsu M, et al. Hemodynamic, renal, and hormonal effects of ghrelin infusion in patients with chronic heart failure. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001; 86: 5854-9.
 - 22) Wynne K, Giannitsopoulou K, Small CJ, et al. Subcutaneous ghrelin enhances acute food intake in malnourished patients who receive maintenance peritoneal dialysis: a randomized, placebo-controlled trial. *J Am Soc Nephrol*. 2005; 16: 2111-8.
 - 23) Nagaya N, Itoh T, Murakami S, et al. Treatment of cachexia with ghrelin in patients with COPD. *Chest*. 2005; 128: 1187-93.
 - 24) Kodama T, Ashitani J, Matsumoto N, et al. Ghrelin treatment suppresses neutrophil-dominant inflammation in airways of patients with chronic respiratory infection. *Pulm Pharmacol Ther*. 2008; 21: 774-9.
 - 25) Takaya K, Ariyasu H, Kanamoto N, et al. Ghrelin strongly stimulates growth hormone release in humans. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000; 85: 4908-11.
 - 26) Asakawa A, Inui A, Fujimiya M, et al. Stomach regulates energy balance via acylated ghrelin and desacyl ghrelin. *Gut*. 2005; 54: 18-24.
 - 27) Wren AM, Small CJ, Ward HL, et al. The novel hypothalamic peptide ghrelin stimulates food intake and growth hormone secretion. *Endocrinology*. 2000; 141: 4325-8.
 - 28) Waseem T, Javaid-Ur-Rehman, Ahmad F, et al. Role of ghrelin axis in colorectal cancer: a novel association. *Peptides*. 2008; 29: 1369-76.
 - 29) Wu R, Dong W, Zhou M, et al. Ghrelin attenuates sepsis-induced acute lung injury and mortality in rats. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007; 176: 805-13.
 - 30) Nagaya N, Moriya J, Yasumura Y, et al. Effects of ghrelin administration on left ventricular function, exercise capacity, and muscle wasting in

- patients with chronic heart failure. *Circulation*. 2004; 110: 3674-9.
- 31) Wu R, Zhou M, Das P, et al. Ghrelin inhibits sympathetic nervous activity in sepsis. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2007; 293: E1697-702.
 - 32) Landbo C, Prescott E, Lange P, et al. Prognostic value of nutritional status in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999; 160: 1856-61.
 - 33) Itoh T, Nagaya N, Yoshikawa M, et al. Elevated plasma ghrelin level in underweight patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003; 170: 879-82.
 - 34) Nagaya N, Uematsu M, Kojima M, et al. Elevated circulating level of ghrelin in cachexia associated with chronic heart failure: relationships between ghrelin and anabolic/catabolic factors. *Circulation*. 2001; 23: 2034-8.
 - 35) Shimizu Y, Nagaya N, Isobe T, et al. Increased plasma ghrelin level in lung cancer cachexia. *Clin Cancer Res*. 2003; 9: 774-8.
 - 36) Gadek JE. Adverse effects of neutrophils on the lung. *Am J Med*. 1992; 92: 27S-31S.
 - 37) Yamato M, Sakata I, Wada R, et al. Exogenous administration of octanoic acid accelerates octanoylated ghrelin production in the proventriculus of neonatal chicks. *Biochem Biophys Res Commun*. 2005; 333: 583-9.
 - 38) Ashitani J, Matsumoto N, Nakazato M. Effect of octanoic acid-rich formula on plasma ghrelin levels in cachectic patients with chronic respiratory disease. *Nutr J*. 2009; 8: 25.
 - 39) Andreyev HJ, Norman AR, Oates J, et al. Why do patients with weight loss have a worse outcome when undergoing chemotherapy for gastrointestinal malignancies? *Eur J Cancer*. 1998; 34: 503-9.
 - 40) Dewys WD, Begg C, Lavin PT, et al. Prognostic effect of weight loss prior to chemotherapy in cancer patients. Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Med*. 1980; 69: 491-7.
 - 41) Garcia JM, Garcia-Touza M, Hijazi RA, et al. Active ghrelin levels and active to total ghrelin ratio in cancer-induced cachexia. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005; 90: 2920-6.
 - 42) Garcia JM, Cata JP, Dougherty PM, et al. Ghrelin prevents cisplatin-induced mechanical hyperalgesia and cachexia. *Endocrinology*. 2008; 149: 455-60.
 - 43) Yakabi K, Sadakane C, Noguchi M, et al. Reduced ghrelin secretion in the hypothalamus of rats due to cisplatin-induced anorexia. *Endocrinology*. 2010; 151: 3773-82.

CKDと心血管病を 理解する

ステップアップをめざして

【責任編集】 筒井裕之

Mini Lecture

アドレノメデュリン

アドレノメデュリンの構造と作用

アドレノメデュリン (adrenomedullin: AM) は、ヒト褐色細胞腫組織から発見された、C末端がアミド構造を有する強力な降圧効果を有する生理活性ペプチドである¹⁾。AMは副腎髄質や心血管組織を含む幅広い臓器や組織において生合成・分泌されており、降圧作用以外にも、利尿作用、アルドステロン分泌抑制作用、臓器保護作用などの多彩な生物活性を発揮することが示されている。

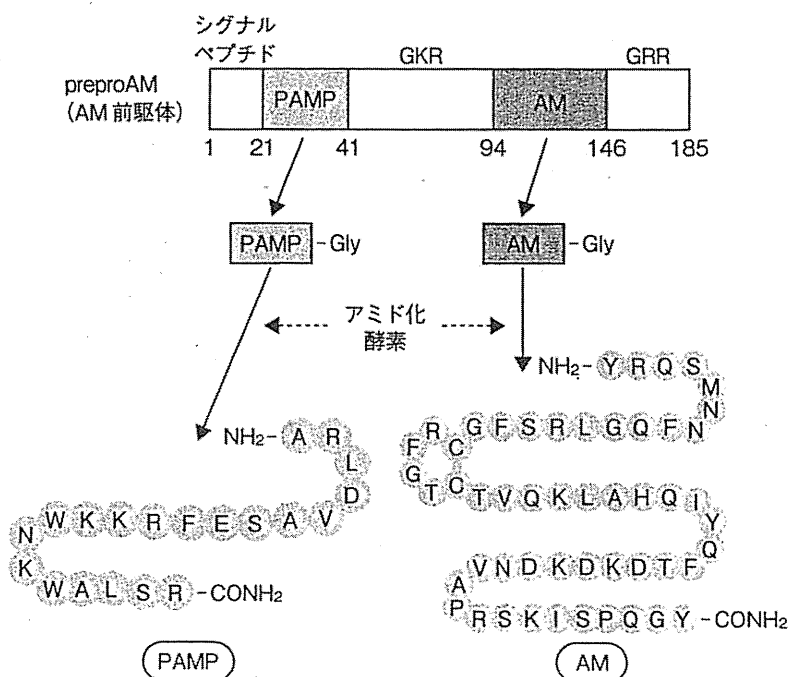
AMの前駆体からは、AMとともに、C末端がArgアミド構造を有したAMとは別の生理活性ペプチドが生合成されることが明らかとなっており、このペプチドはproadrenomedullin N-terminal 20 peptide (PAMP) と命名されている(①)²⁾。両ペプチドとも、C末端にGlyが付加した中間型のペプチド (AM-Gly, PAMP-Gly) が生合成され、アミド化酵素により強力な降圧活性

を有する成熟型ペプチドになる。

AMは血中でも循環しているが、興味深いことに、血中を循環しているAM免疫活性は、大部分が中間型のAM-Glyであり、成熟型ペプチドのmature AM (mAM) 濃度は低く、AM-GlyとmAMの両者を併せたものをtotal AM (tAM) としている³⁾。

アドレノメデュリンの血中濃度

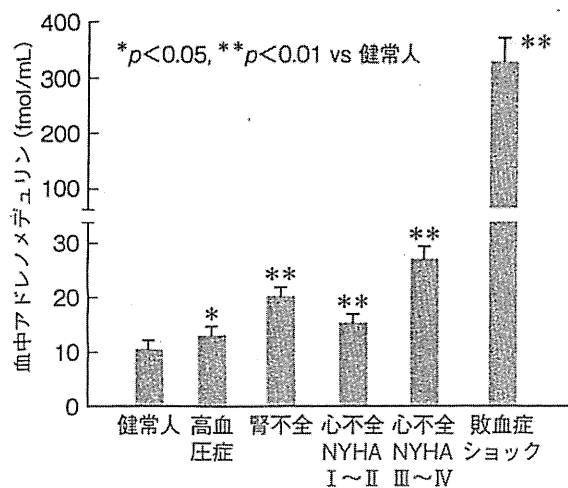
血中AMは循環器疾患をはじめ、多くの疾患で血中濃度の増加することが示されている(②)。AMは全身の組織で広く生合成・分泌されており、さらにその産生部位と結合部位が近似していることから、AMは局所ホルモンとして作用している可能性が高い。そのため、AMの血中濃度は、組織での産生、分泌、受容体への結合、代謝などの相互関係に依存していると考えられる。末梢静脈血でのAM濃度は、末梢循環におけるAM分泌の増加、さらには局所での濃度上昇を



① ヒトAM前駆体の構造と生合成機構およびAMとPAMPの構造

アドレノメデュリン (AM) 前駆体からはAM以外に、proadrenomedullin N-terminal 20 peptide (PAMP) が別の生理活性ペプチドとして生合成される。両ペプチドともC末端にGlyが付加した中間体が生合成され、アミド化酵素により成熟型ペプチドとなる。両ペプチドとも降圧作用を示すペプチドであるが、それらの作用機序は異なっている。

(北村和雄、日本臨床増刊号2006²⁾より改変)



② 各種疾患患者の血中アドレノメデュリン

(北村和雄ほか、日本臨牀増刊号 2005³⁾より)

反映していると考えられる。

血中 AM 濃度は、高血圧・動脈硬化症性疾患、心不全、腎不全、炎症性疾患の重症度に従い増加していることが明らかにされている³⁾。血中 AM 濃度は、これらの疾患の重症度や予後に関連するものと考えられる。さらに、一般住民では血中 AM 濃度が高い患者から、有意に高血圧発症が高いことが示され、AM 濃度が高血圧をはじめとする循環器疾患発症の予後予測因子となる可能性も示されている。また、敗血症性ショックでは血中 AM 濃度が著増しており、診断学的意義があるものと思われる。

慢性腎不全患者においては、原疾患のいかんにかかわらず、血中 AM 濃度が高値であり、腎機能の低下に伴って血中 AM 濃度が上昇することが明らかになっている³⁾。多くのペプチドホルモンは腎臓で代謝を受けることから、腎不全患者の血中 AM 濃度の上昇は、クリアランスの低下によるものである可能性は否定できない。しかし、

腎動脈と腎静脈間の血中 AM 濃度には差がなく、かつ血圧の上昇や体液量の増加に反応して血中 AM 濃度が上昇する可能性も示されており、慢性腎不全患者においても、さまざまな因子が血中 AM 濃度の上昇に関与していると考えられる。

アドレノメデュリンの尿中排泄量

一方、AM は尿中にも存在しており、腎不全・腎疾患では tAM、mAM とともに減少していることが報告されている。尿中 AM 排泄量は、腎臓における AM 産生量を反映している可能性もあり、腎不全・腎疾患では、腎での AM 産生が低下している可能性が示唆される。さらに、腎機能低下を伴わない慢性糸球体腎炎患者でも、尿中の AM 排泄量が低下している。尿中 AM 排泄量減少が腎組織障害の重症度と正相関を示すので、糸球体腎炎に伴う腎臓での AM 産生の低下により、尿中 AM 濃度が低下しているのかもしれない。

以上のように、AM は血中・尿中で測定可能であり、腎疾患や循環器疾患の重症度や病態において変化していることから、心腎関連疾患の新たなバイオマーカーとしての可能性が示唆される。

(北村和雄)

◎ 文献

- 1) 加藤丈司ほか。アドレノメデュリンの基礎と新たな可能性。循環器科 2008; 64: 448-455.
- 2) 北村和雄。アドレノメデュリン。日本臨牀増刊号 (分子腎臓病学: 分子生物学的アプローチと分子病態生理学) 2006; 64: 217-221.
- 3) 北村和雄、江藤胤尚。アドレノメデュリン。日本臨牀増刊号 (広範囲血液・尿化学検査、免疫学的検査: その数値をどう読むか) 2005; 63: 592-594.

Clinical Pharmacology
& Therapeutics

臨床薬理学

第3版

【編集】
日本臨床薬理学会

【責任編集】
中野重行
安原 一
中野眞汎
小林真一
藤村昭夫

医学書院

● 執筆者一覧 (執筆順)

中野 重行	大分大学名誉教授、大分大学創薬育薬医療 コミュニケーション講座・客員教授	中島 研	独立行政法人国立成育医療研究センター 薬剤部／妊娠と薬情報センター
安原 一	昭和大学名誉教授	伊藤 真也	トロント大学小児科・教授
小林 真一	昭和大学薬理学臨床薬理部門・教授	中村 秀文	独立行政法人国立成育医療研究センター 臨床研究センター治験推進室・室長
内田 英二	昭和大学研究推進室・教授・室長 昭和大学病院臨床試験支援センター長	長谷川純一	鳥取大学病態解析医学講座薬物治療学・教授
吉田 武美	昭和大学名誉教授、 公益社団法人薬剤師認定制度認証機構	渡辺 誠	牧田総合病院腎臓内科・医長
熊谷 雄治	北里大学臨床試験事業・本部長	大森 真帆	行徳総合病院腎臓内科
大橋 京一	大分大学臨床薬理学講座・教授	秋澤 忠男	昭和大学内科学講座腎臓内科学部門・教授
植田真一郎	琉球大学大学院医学研究科 臨床薬理学・教授	越前 宏俊	明治薬科大学薬物治療学教室・教授
渡邊 裕司	浜松医科大学臨床薬理学講座・教授	辻本 豪三	京都大学大学院薬学研究科 薬理ゲノミクス・ゲノム創薬科学分野・教授
野元 正弘	愛媛大学大学院医学系研究科 病態治療内科学・教授	名郷 直樹	武蔵国分寺公園クリニック・院長
林 修嗣	独立行政法人医薬品医療機器総合機構 信頼性保証部 GCP エキスパート	猿田 享男	慶應義塾大学名誉教授
天本 敏昭	ノイエス株式会社・代表取締役	新 博次	日本医科大学多摩永山病院・院長
佐藤 俊哉	京都大学大学院医学研究科 社会健康医学系専攻医療統計学分野・教授	岸田 浩	日本医科大学名誉教授
久保田 潔	東京大学大学院医学系研究科 薬剤疫学講座・特任教授	佐々木 淳	国際医療福祉大学大学院 創薬育薬医療分野・教授
津谷喜一郎	東京大学大学院薬学系研究科 医薬政策学・特任教授	景山 茂	東京慈恵会医科大学総合医科学研究センター 薬物治療学研究室・教授
安原 真人	東京医科歯科大学教授・薬剤部長	古田 隆久	浜松医科大学医学部附属病院 臨床研究管理センター・准教授
伊藤 清美	武蔵野大学薬学部薬物動態学研究室・教授	工藤 正俊	近畿大学消化器内科学・教授
杉山 雄一	東京大学大学院薬学系研究科 分子薬物動態学・教授	廣瀬 敬	昭和大学呼吸器・アレルギー内科・准教授
緒方 宏泰	明治薬科大学名誉教授	美濃口健治	独立行政法人国立病院機構相模原病院 アレルギー科・医長
谷内 一彦	東北大学大学院医学系研究科 機能薬理学分野・教授	足立 満	昭和大学呼吸器・アレルギー内科・教授
千葉 寛	千葉大学大学院薬学研究院 遺伝子薬物学講座薬物学研究室・教授	小手川 勤	大分大学臨床薬理学講座・准教授
乾 賢一	京都薬科大学・学長	尾関 祐二	獨協医科大学精神神経医学講座・准教授
岩本喜久生	愛知学院大学薬学部 臨床薬物動態学講座・教授	下田 和孝	獨協医科大学精神神経医学講座・主任教授
中野 真汎	静岡県立大学・客員教授、熊本大学名誉教授	山田 浩	静岡県立大学薬学部 医薬品情報解析学分野・教授
梅村 和夫	浜松医科大学薬理学講座・教授	川合 真一	東邦大学内科学講座(大森)膠原病科・教授
笹栗 俊之	九州大学大学院医学研究院 臨床薬理学分野・教授	岡本 純明	三洋骨研おかもと内科・院長
安藤 仁	自治医科大学臨床薬理学講座・准教授	戸塚 恭一	東京女子医科大学感染対策部感染症科・教授
藤村 昭夫	自治医科大学臨床薬理学講座・教授	佐々木康綱	埼玉医科大学国際医療センター 包括的がんセンター腫瘍内科・教授
中村 紘一	臨床試験東京病院・院長	増田 智先	京都大学医学部附属病院薬剤部・講師
立石 智則	独立行政法人医薬品医療機器総合機構 新薬審査第三部	堀内 龍也	群馬大学名誉教授(臨床薬理学)、 日本病院薬剤師会・会長
樋口 駿	九州大学名誉教授(薬学研究院)、 福岡大学産学官連携センター・客員教授	三輪 亮寿	三輪亮寿法律事務所所長・弁護士
		小野 俊介	東京大学大学院薬学系研究科 医薬品評価科学講座・准教授

クリニカルクエスチョンにこたえる！

臨床試験 ベーシックナビ

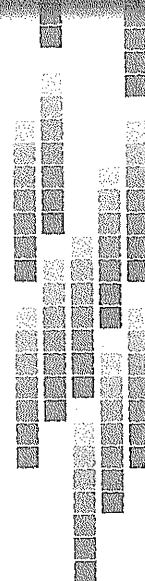
編集 臨床試験を適正に行える医師養成のための協議会

執筆者一覧(五十音順)

植田真一郎	琉球大学大学院教授・臨床薬理学
内田 英二	昭和大学教授・研究推進室
大橋 京一	大分大学教授・臨床薬理学
小野 俊介	東京大学大学院准教授・医薬品評価科学
川口 政良	エーザイ ジャパン/アジア クリニカルリサーチ 創薬ユニット
久保田 潔	東京大学大学院特任教授・薬剤疫学
熊谷 雄治	北里大学教授・臨床研究センター
小林 真一	昭和大学教授・臨床薬理学
作広 卓哉	田辺三菱製薬 開発本部臨床開発センター・担当部長
佐藤 俊哉	京都大学大学院教授・医療統計学
高橋 希人	グラクソースミスクライン・常務取締役開発本部長
辻 純一郎	J & T 治験塾・塾長
辻本 豪三	京都大学大学院教授・ゲノム創薬科学
戸塚 恭一	東京女子医科大学教授・感染対策部感染症科
中野 重行	大分大学名誉教授・客員教授・創薬育薬医療 コミュニケーション
長谷川純一	鳥取大学教授・薬物治療学
福岡 敏雄	倉敷中央病院・総合診療科主任部長
藤村 昭夫	自治医科大学教授・臨床薬理学
松本 直樹	聖マリアンナ医科大学准教授・薬理学
三輪 亮寿	三輪亮寿法律事務所・所長 弁護士
安原 一	昭和大学医学振興財団・理事長
山本 学	日本医師会 治験促進センター・研究事業部長
渡邊 裕司	浜松医科大学教授・臨床薬理学

統計応用 の 百科事典

松原 望・美添泰人・岩崎 学・金 明哲
竹村和久・林 文・山岡和枝 編



丸善出版

画像診断

画像を用いて病気を診断する技術は、がん(腫瘍)、脳、心臓など多くの疾患において不可欠の技術となっている。装置としては、超音波診断装置、CT(コンピュータ断層撮影)、MRI(磁気共鳴画像法)、SPECT(単光子放射型断層撮影)、PET(陽電子放射断層撮影)などが代表的である。それぞれが長所と短所を持ち、医療現場では適用疾患、部位などを見きわめて使用されている。近年、SPECT、PETおよびfMRI(機能的MRI)を用いた脳機能の研究が盛んである。特にSPECTやPETから得られる脳血流画像を用いて、脳血流が低下あるいは亢進している部位などを客観的に評価する手法が開発され、各種脳疾患の早期発見が可能となってきた。

従来、これらの画像評価は視覚的評価が主であったが、画像の精度、評価者間・評価者内の再現性など多くの問題があった。これらの問題を解決すべく、1990年以降、SPMs、3D-SSP、eZISなどの統計学的手法を用いたコンピュータ診断法が開発されてきた。以下、これらの統計的画像解析について解説しよう。

●**脳血流の統計学的画像解析** 解析を行う際には、年齢層ごとの参照データ(健康成人の画像データ)の集まりを準備する必要がある。また、アナログ情報である画像からデジタル情報である数値データを抽出する過程(解剖学的標準化、関心領域の設定などの処理)が各統計的画像解析手法の特徴を表す核となる部分であるが、いずれの手法も最終的には画像の最小基本単位ごとに以下のZスコアを算出し、その大小により脳血流の低下あるいは亢進を判断する。

$$Z \text{ スコア} = \frac{\text{参照データの平均値} - \text{各症例の値}}{\text{参照データの標準偏差}}$$

例えばSPMsでは、実験計画の違いに依存せず、一般線形モデルという統一的な枠組みで、t検定、相関係数、分散分析、共分散分析などの比較的単純な統計手法を用いた画像データの解析ツールを提供している。このために仮定される一般線形モデルは、

$$y = X\beta + \epsilon$$

という式で表されることが多い。これは、反応 y (例えば、局所脳血流量)が、説明変数の線形結合と、独立で同一の正規分布に従う誤差 ϵ との和で表されるモデルである。行列 X は計画行列とよばれ、実験計画に依存して決まり、パラメータ β は最小二乗法により推定される。実験計画は、単因子実験と多因子実験に大別され、その因子には分類変数あるいは連続変数が含まれる。

最近では、伝統的/頻度論的な推測の限界を補うために、ベイズ流の推測を取り

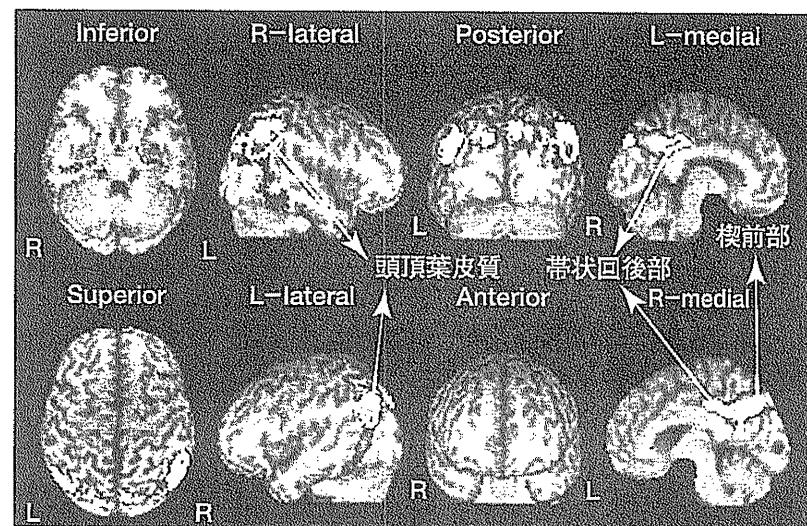


図1 アルツハイマー病の軽度認知障害の時点での脳血流 SPECT^[2]

入れたPPMsが提唱されている。この方法では、脳血流の活性化についての事前分布を必要とするが、活性化がある閾値を超える確率を事後分布により明示的に得ることができ、事後確率に基づく判断が可能となる。また、伝統的/頻度論的な推測における多重性の問題に対処可能であることも、このベイズ流推測法の利点と考えられている。

●**脳機能画像診断によるアルツハイマー病の発症予測** 脳血流SPECT、MRI、PETなどを組み合わせた統計的画像解析を用いて、アルツハイマー病の前駆期とされる軽度認知障害の時期に、80%以上の確率でアルツハイマー病の発症予測を行えることが示されている。そのほかにもさまざまな分野で画像処理に統計学的手法が利用されており、画像の精度が向上するにつれてその有用性は高まると思われる。
[手良向 聡]

参考文献

- [1] 河村誠治, 上野雄文, 2003, 脳核医学およびfMRIにおける統計的画像解析法, 日本放射線技術学会雑誌, 59, 594-603.
- [2] 松田博史, 2007, 認知症の早期発見と画像, 日本老年医学会雑誌, 44, 308-311.
- [3] Friston, K. J., 2009, Modalities, modes, and models in functional neuroimaging, Science, 326, 399-403.