

厚生労働科学研究費補助金（第3次対がん総合戦略研究事業）
分担研究報告書

食道癌根治手術におけるグレリンによる抗炎症効果の治療応用

研究分担者 土岐 祐一郎

（大阪大学大学院医学系研究科 外科学講座消化器外科学 教授）

研究要旨

食道癌根治術は消化器外科領域において侵襲が大きく、術後の過剰なサイトカインの産生から術後合併症の頻度も他の術式に比して大きい。今回、食道癌根治術の過大侵襲に対してグレリンの臨床応用を目的として、ランダム化比較 相試験を計画した。食道癌根治術施行患者に対するグレリン投与の臨床試験プロトコールを作成し、デザインや必要症例数、評価項目を決定し、倫理委員会による審査を終了した。ランダム化比較第 相試験であり、試験終了まで有効性の検討はできないが、現在の所重篤な有害事象は認めていない。

A. 研究目的

手術手技、術後管理手技の向上により、食道癌術後の手術関連死亡率や術後合併症発生率は減少し、食道癌の治療成績も向上している。しかし現在においても、開胸と開腹を同時に行ない、かつ手術時間が長時間に及び食道癌一期的根治術は消化器外科領域において、最も侵襲の大きい手術術式の一つであり、手術合併症発生率が高い。過大な侵襲は炎症性サイトカインの過剰な産生に繋がり、全身性炎症症候群（SIRS）や急性肺障害、循環不全を引き起こす。

グレリンは、胃から分泌される内因性ホルモンで、炎症性サイトカインの産生抑制作用を有することが報告されている。

今回、食道癌根治術を施行する食道癌患者に対して合成グレリン投与を行い、生体反応の軽減および術後の SIRS 期間短縮を目的としたグレリン投与の有効性につき検討する。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、過大侵襲手術術後や集中治療管理を要する全身性炎症症候群、多臓器不全、高サイトカイン血症に陥った症例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。

B. 研究方法

本年度は、食道癌根治術施行患者の侵襲軽減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) 食道癌根治術施行患者を対象に臨床第 I 相試験を施行した。また、主要評価項目として、術後合併症発生率、副次的評価項目として SIRS 期間、血液検査所見（CRP, IL-6）栄養指標（Rapid turnover protein）ホルモン測定を施行した。
- 2) 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。実薬（合成グレリン 0.5 μ g/kg/h）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日間経静脈的に投与し、合併症発生率、SIRS 期間を主要評価項目として安全性と有効性を評価した。副次的評価項目として、手術施行前後の炎症所見（WBC, IL-6, CRP）栄養指標（Rapid turnover protein）ホルモン測定（GH）体組成変化（DEXA）を評価した。

また、平成 23 年に以下のプロトコールを作成し、倫理委員会の審査、CRF の作製、薬剤の準備を行い、臨床試験を継続している。

3) 胃切除後 1 年以上経過し、術前体重の 15%以上の体重減少を認める、あるいは BMI が 19 以下の患者を対象に、グレリン 3 μ g/kg を 1 日 2 回朝・夕食前に 7 日間点滴静注した。主評価項目として、食事摂取量を測定した。

4) 食道切除後 1 年以上経過し、術前体重の 15%以上の体重減少を認める、あるいは BMI が 19 以下の患者を対象に、グレリン 3 μ g/kg を 1 日 2 回朝・夕食前に 10 日間点滴静注した。主評価項目として、食事摂取量測定を施行した。

（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、施設で定められた臨床研究の規定に従って実施した。

C. 研究結果及び D. 考察

平成 24 年度は、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 相試験のプロトコールを作成し、倫理委員会の審査、CRF の作製、薬剤の準備を行い、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。（UMIN7077）

また、平成 23 年から継続している臨床研究については以下のとおりである。

3) 幽門側胃切除群：6例、胃全摘術群：4例に対

してグレリン投与を行い、本研究を完了した。結果、グレリン投与中は、投与前と比較し、経口摂取量 kcal/kg/day（35.2 \pm 2.4 vs. 31.5 \pm 8.9, $p = 0.042$ ）食欲VASスケールの有意な改善（MANOVA test, $p < 0.05$ ）を認めた。また、平均1kg未満程度ではあるが、グレリン投与に伴い、体重増加を確認できた。有害事象として、ほてり感、眠気を認めたが、いずれもGrade1であった。

4) 投与試験を継続中であり、現在までに6例に対して施行している。今後、さらなる症例集積を進め、10例の投与を終了した段階でデータ解析を行う予定である。

胃癌および食道癌手術によって、術後患者の QOL が低下するだけでなく、再建に伴う解剖学的変化により十分な経口摂取ができず、様々な消化器症状を呈することが多い。術後 1 年以上経過したあとも摂食障害が持続し著明な痩状態を呈する患者は少ないが、そのような患者に対するグレリン補充療法が有効な治療のひとつである可能性が示唆された。

E. 結論

本年度は、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 相試験に向けて、プロトコー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、妥当性のある主要評価項目や必要症例数の設定、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グレリン臨床試験の結果に基づいて作成した。

ランダム化比較第 相試験のため、試験終了まで結果の評価はできないが、これまでに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。今後症例を集積して、実用化へ向けたエビデンスの確立を目指したい。

さらに、術後1年以上経過した胃癌術後体重減少患者に対して、グレリン投与による体重や食欲、栄養学的指標の改善が確認できた。

F. 健康危険情報

総括研究報告書にまとめて記入。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Takiguchi S, Hiura Y, Takahashi T, Kurokawa Y, Yamasaki M, Nakajima K, Miyata H, Mori M, Hosoda H, Kangawa K, Doki Y. Effect of rikkunshito, a Japanese herbal medicine, on gastrointestinal symptoms and ghrelin levels in gastric cancer patients after gastrectomy. *Gastric Cancer*, in press.
2. Takiguchi S, Adachi S, Yamamoto K, Morii E, Miyata H, Nakajima K, Yamasaki M, Kangawa K, 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.
3. 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.
4. Takiguchi S, Hiura Y, Miyazaki Y, Takata A, Murakami K, Doki Y. Clinical trial of ghrelin synthesis administration for upper GI surgery. *Methods Enzymol*, 2012; 514: 409-31.
5. 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.

6. 瀧口修司, 宮崎安弘, 高田晃宏, 村上剛平, 日浦祐一郎, 森 正樹, 土岐祐一郎: 体重変化に対する戦略 グレリンの効果. *臨床栄養*, 120: 890-894, 2012.

2. 学会発表

1. 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回日本食道学会総会, ポスター, 軽井沢, 6月21-22日, 2012.
2. 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とグレリン. 第30回日本肥満症治療学会学術集会総会, 口演, 東京, 6月29-30日, 2012.
3. 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, ポスター, 千葉, 7月5-6日, 2012.
4. 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: 侵襲下での生体反応と代謝動態 グレリン補充療法による食道癌周術期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5-6日, 2012.
5. 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，大阪，2月8-10日，2012．

6. 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112回日本外科学会，千葉，4月12-14日，2012．
7. 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，ポスター，千葉，4月12-14日，2012．
8. 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，神戸，10月10-13日．2012．

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

