

上部消化管手術後におけるグレリン補充療法

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、食道癌根治術施行患者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 相試験を施行した。当科において平成 24 年 4 月～平成 25 年 9 月に胸部食道癌一期的根治術を施行した 40 例を対象とし、20 例をグレリン投与、20 例をプラセボコントロールとした。予定症例集積が終了し、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。グレリン群にて SIRS 期間が有意に短縮し、また IL-6 や CRP の上昇が抑制された。現在、詳細なデータについて解析中である。

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ぶ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。

昨年度、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。

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を施行した。当科において平成 24 年 4 月～平成 25 年 9 月に胸部食道癌一期的根治術を施行した 40 例を対象とし、20 例を実薬 (合成グレリン 0.5 μ g/kg/h) 投与、20 例を偽薬 (生食) 投与の 2 群に無作為化割付けした (グレリン群 vs プラセボコントロール群)。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。

(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

グレリン群とプラセボ群で、術前術中の患者背景因子に、明ら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。在院死症例は認めず、再手術施行症例も認めなかった。術後経過としては、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く、術後の SIRS 期間は 3.0 ± 2.9 日 vs. 6.7 ± 6.1 日 ($p = 0.0062$) であった。また、術後の CRP 推移や IL-6 の上昇はグレリン群で有意に抑制されていた。また、術後の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

意に減少していた。

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を実施し症例集積が終了した。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、異化抑制効果を認めることが示唆され、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, 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*, 17: 200-205, 2014
2. 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
3. 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
4. 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
5. 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
2. 学会発表
1. 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
 2. 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 sever body weight reduction more than one year after gastrectomy: Phase II clinical trial. 10th International gastric cancer congress, poster, Verona, Italy, June 19, 2013.
 3. 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, ポスター, 大阪, 2月27日, 2013.
 4. 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, ポスター, 福岡, 4月14日, 2013.
 5. 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：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.
 6. 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：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, 口演, 東京, 6月28日, 2013.
 7. 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, 口演, 東京, 7月4日, 2013.
- 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

