

肝胆膵手術におけるグレリン研究

研究分担者 七島 篤志

（長崎大学医歯薬学総合研究科 腫瘍外科 准教授）

研究要旨

平成24年度から本研究班に参加し肝胆膵領域でのグレリン研究を開始し、本研究における4つのテーマ1)肝胆膵手術(肝・膵切除)における術後グレリン濃度変化の解析。2)肝胆膵手術後のグレリン投与による摂食、栄養状態の変化、および同手術後に長期間栄養状態の低下した症例でのグレリン投与による病態改善の解析。3)動物実験における膵切除後の膵液漏モデルにおけるグレリン投与の影響の解析。4)動物実験における胆膵癌担癌状態でのグレリンの腫瘍増殖に関する解析を継続した。

A. 研究目的

肝胆膵外科手術は腹部消化器外科の中でも高度な摂食障害、栄養状態およびQOLの低下が認められる。それらの改善目的にグレリン投与の効果と安全性、手術合併症への影響を検討した。

B. 研究方法

グレリン投与によるマウス膵切除モデルでの膵液漏への影響と担癌状態癌増殖や栄養状態の検討を行った。侵襲の大きな肝・膵切除におけるグレリンの血行動態と投与による安全性と短期効果を検討した。

グレリン投与によるマウス膵切除モデルでの膵液漏への影響と担癌状態癌増殖や栄養状態の検討を行った。侵襲の大きな肝・膵切除におけるグレリンの血行動態と投与による安全性と短期効果を検討した。

1. 肝胆膵手術前後のグレリン濃度測定を27症例

(肝切除10例、膵切除17例)追加した。平成24年度までの結果と合わせて、手術前後の活性型アシルグレリン(以下AG)と不活性型デスアシルグレリン(以下DG)およびその比(AG/DG)を解析した。

- 平成24年3月に肝切除2例、膵切除1例に術後短期のグレリン投与を施行した。次いで平成25年肝胆膵切除後6例にグレリン投与を行った(対照は非投与6例)。肝切除2例(投与0例、非投与2例)、膵切除9例(投与7例、非投与4例)。肝胆膵切除をまとめて、術前後の基礎代謝、体組成、食事摂取量、カロリー量の変化、投与前から終わりまでのグレリン・レプチン濃度、血液生化学データ、IL-6、代謝指標の変動を測定した。またグレリン投与による有害事象の有無を検討した。膵切除後長期栄養状態不良でのグレリン投与1例では1年経過を観察した。

3. ラット膵尾側切除による膵液漏モデルでは 3ug/kg および 30ug/kg の投与濃度いずれも術後 1、3 日目で体重、腹水量、腹水中アミラーゼ濃度、腹水中リパーゼ濃度を測定し、膵液漏へのグレリン投与の影響を解析した。担癌モデルとして胆道または膵癌細胞皮下移植マウスで、摂食量、体重、腫瘍径、グレリン・レプチン濃度、炎症・腫瘍マーカーを測定し、グレリン投与による担癌状態に与える影響を検討した。

(倫理面への配慮)

長崎大学病院倫理委員会承認の下患者説明同意を取得し、動物実験は長崎大学医学部動物センターの倫理委員会の承認の下研究を行った。

C. 研究結果

1. 肝胆膵手術後のグレリン濃度測定を 32 症例 (肝切除 11 例、膵切除 21 例) に施行。活性型アシルグレリン (以下 AG) は $8.8 \pm 9.7 \text{ fmol/ml}$ 、不活性型デスアシルグレリン (以下 DG) は $32 \pm 19.1 \text{ fmol/ml}$ 、AG と DG 比は 0.01 ± 0.024 であった。男女差や年齢との相関はなかった。肝切除症例では術前に AG が有意に高値であった ($p < 0.01$)。疾患別には肝癌で AG が高い傾向にあった。基礎代謝では呼吸商 (栄養素燃焼率) と関する傾向があった ($p = 0.08$)。年齢、BMI、熱量解析や体組成指数、食欲・QOL スコアとは相関がなかった。血液検査ではヘモグロビンやアルブミン値と AG や DG は有意な負の相関があった ($p < 0.05$)。術後 1 日目に AG、DG、AG/DG は有意に低下し ($p < 0.05$)、3 日目には回復していた。術後の変化に性別、切除の違いは関連しなかった。
2. 投与グレリン粉末は院内で点滴静注用に液状

バイアル化し、術後 9 例にグレリン投与を行った (肝切除 2、膵切除 7)。対照は非投与 6 例 (肝切除 2、膵切除 4)。グレリン投与群では術後 10 日目以降の安静時エネルギー消費量が減少した ($p < 0.05$)。グレリン投与で血中グレリン濃度、レプチン濃度変化に差はなかった。有意差はないがグレリン投与はやや摂取カロリー量が高い傾向があった。術後の炎症所見、肝・膵・腎・代謝機能に差はなかった。腸管蠕動亢進を 3 例に認めたが重篤な副作用はなかった。術式別に上記結果に差はなかった。膵切除後長期栄養状態不良例 1 例では一時的に症状や筋力改善を認めたが、1 年経過した現在変化はなかった。

3. ラット膵尾側切除による膵液漏モデルでは 3ug/kg および 30ug/kg の投与濃度いずれも術後 1、3 日目で体重、腹水量、腹水中アミラーゼ濃度に差はなく有害効果はなかったが、1 日目の腹水中リパーゼ分泌がグレリン投与群で抑制される傾向にあった。
4. 膵癌細胞 MIA-PaCa2 皮下移植マウスで、グレリン投与による体重、腫瘍重量を投与後 8 日目に測定し、担癌状態に与える影響を検討した。グレリン投与の有無に関わらず体重変化に差はなかった。グレリン非投与に比べ、投与群で腫瘍重量の増加が抑制される傾向にあった。

D. 考察

グレリンは胃のみならず消化管分泌に影響を及ぼす可能性があることから膵切除後の膵液漏を助長させる懸念があったが、動物実験ではそのような効果はなく逆に膵酵素リパーゼを減少させる傾向があった。担癌状態で癌増殖に影響する懸念されるが、動物実験では予想と異なり癌増殖を抑制する効果が得られた。すでに他の消化管領

域でのグレリン投与による栄養状態改善が報告されており、肝臓切除での接触改善を期待したが、摂取カロリー量の増加する傾向は示されたが顕著な結果は得られなかった。

E. 結論

平成 25 年度の研究では、肝臓切除でのグレリン測定ならびにグレリン投与症例の登録を促進した。動物実験による膵切除後膵液漏への影響に関する研究では、グレリンは膵液漏を悪化させなかった。担癌動物においても、グレリンの癌増殖に与える影響は否定的であった。

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

なし

2. 学会発表

1. 七島篤志：肝胆膵術後における血中グレリン動態と合成グレリン投与による QOL 改善 . 第 38 回日本外科系連合学会学術集会, シンポジウム, 東京, 6 月 6 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

