

## 進行膵癌におけるグレリンの臨床的位置づけに関する研究

研究分担者 光永 修一

（国立がん研究センター東病院 肝胆膵内科）

### 研究要旨

生体内でのグレリン作用の指標の一つであり、癌性悪液質や消化器症状と関連するとされる活性グレリン比 [AG比]（アシルグレリン血中濃度[AG] / AG + デスアシルグレリン血中濃度 [DG]）は、進行膵癌患者に対するグレリン補充療法に適した患者集団を特定するバイオマーカーとなる可能性がある。膵癌肝転移に対して初回治療として全身化学療法を予定している患者を対象として、治療前 AG 比の臨床的意義を検討したところ、体内でのグレリン作用低下を示す AG 比低値群は、AG 比高値群と比べて治療前の食欲不振が高度であった。全身化学療法前と開始から1ヶ月後の AG 比の変化量を検討すると、消化器毒性が強い患者集団は、消化器毒性が軽度な患者集団と比べて、AG 比が経過中に低下していた。よって、AG 比は、化療前および化療中の食欲不振や消化器毒性のよい指標であり、AG 比が低下している患者集団はグレリン補充療法のよい適応であると考えられた。

### A. 研究目的

食欲不振などの消化器症状は進行膵癌で高頻度に認められ、患者のQOLや抗癌剤投与の判断に関わる重要な症状の一つである。グレリンは胃から分泌される摂食ホルモンであり、グレリン産生能が低下した胃切除後患者ではグレリン補充療法により食欲不振が改善する。進行膵癌患者において、グレリン作用が乏しく消化器症状が強い患者集団が存在するのであれば、グレリン補充療法により消化器症状を軽減することが可能となり、抗癌剤の用量強度の維持に寄与する可能性がある。そのような患者集団の同定には、生体内でのグレリン作用の程度を類推する指標が有用である。グレリン関連バイオマーカーとしては、活性型グレリン

であるアシルグレリン血中濃度[AG]、不活性型グレリンであるデスアシルグレリン血中濃度[DG]、癌性悪液質や消化器症状と関連するとされる活性グレリン比 [AG比]（ $AG / (AG + DG)$ ）がよく用いられている。中でもAG比は、悪液質様症状や消化器症状との関連が報告されており有望である。我々は、グレリン作用が乏しく消化器症状が強い進行膵癌患者を同定するため、平成23年度よりグレリン血中濃度の臨床的意義について前向きな観察研究を行っている、本報告書では、AG比の臨床的意義について報告する。

### B. 研究方法

**対 象：**国立がん研究センター東病院において、

膵癌肝転移と診断され全身化学療法が予定された患者のうち、文書にて研究に同意した被験者を対象とした。

**測定:**全身化学療法前と1ヶ月後に、AG、DG、AG比、体組成、自記式質問票による症状スコアを測定した。治療有効性に関わる臨床データは3ヶ月毎に前向きに調査して記録した。全身化学療法中の有害事象は、有害事象共通用語規準 (Common Toxicity Criteria : CTCAE) で評価した。

**解析:**食欲不振は、症状無し:0~最も強い:10までの11段階でスコア化され、食欲不振スコアが全体中央値よりも小さい患者は「食欲不振なし」とし、「食欲不振なし」群と「食欲不振」群との群間でAG、DG、AG比を比較検討して食欲不振と関連するグレリン指標を特定した。次に、食欲不振関連グレリン指標と全身化学療法の有効性と安全性との関連について解析した。

(倫理面への配慮)

国立がん研究センターの臨床研究倫理規定に従った研究である。

### C. 研究結果

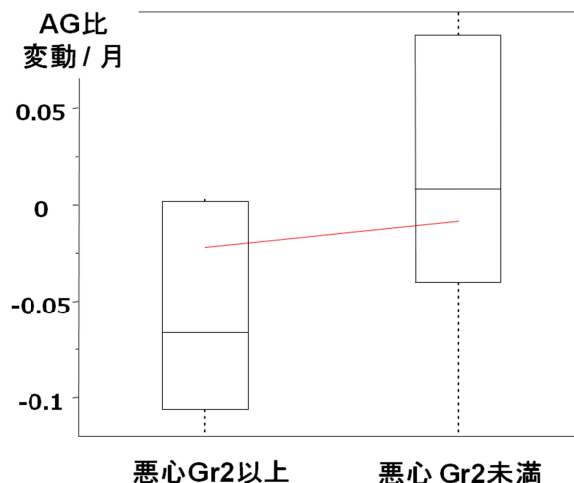
平成25年12月までに登録した84名の被験者の中から、膵癌肝転移と病理学的に確定診断されグレリン血中濃度が測定できた72名を評価した。治療法別の割合は、ゲムシタピン単剤療法 (GEM) 26.8%、GEM+タルセバ併用療法39.4%、他の抗癌剤レジメン 18.3%、best supportive care 15.5%であった。治療前グレリン血中濃度は AG中央値: 31.5 pg/ml DG中央値: 148.8 pg/ml AG比: 0.17であった。食欲不振スコアの治療前中央値は3であり、「食欲不振」群に特徴的に治療前グレリン指標はAG比低値 ( $p < 0.01$ ) およびAG低値 ( $p = 0.04$ ) であった (表1)。

表1. 食欲不振スコア別にみたグレリン指標

Factor	食欲不振スコア		P (wilcoxon)
	3未満	3以上	
AG (pg/mL)	Median (25%/75%tile) 42.7 (17.6/83.5)	23.9 (0.0/44.0)	0.04
DAG (pg/mL)	Median (25%/75%tile) 152.9 (60.4/262.6)	135.5 (62.1/389.7)	0.95
AG比	Median (25%/75%tile) 0.24 (0.15/0.32)	0.11 (0.00/0.20)	< 0.01

全身化学療法を行った61名の消化器毒性とグレリン指標との関連では、悪心Grade 2以上の患者集団ではGrade 2未満と比較して、治療開始から1ヶ月間のAG比が減少する傾向であった ( $p = 0.08$ ) (図1)。

図1. 消化器毒性(悪心)とAG比の変動



### D. 考察

AG比は、化療前および化療中の食欲不振や消化器症状のよい指標であり、AG比が低下している患者集団はグレリン補充療法のよい適応であると考えられた。

今後、進行膵癌に対する全身化学療法は、平成25年12月に保険承認された、消化器毒性の強い3剤併用レジメンであるFOLFIRINOXに移行する。グレリンの臨床的意義を前向きに確認する本コホートは平成26年8月まで登録を継続する。従って、AG比はFOLFIRINOXの消化器毒性を予測するバイオマーカーとなる可能性について検討すること

が可能である。本研究は終了するが、本研究は継続する予定である。

#### E. 結論

AG比は、化療前および化療中の消化器症状や消化器毒性のよい指標である。

#### 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. Mitsunaga S, Ikeda M, Shimizu S, Ohno I, Furuse J, Inagaki M, Higashi S, Kato H, Terao K, Ochiai A. Serum levels of IL-6 and IL-1 $\beta$  can predict the efficacy of gemcitabine in patients with advanced pancreatic cancer. *Br J Cancer*. 108: 2063-2069, 2013.
2. Inagaki M, Akechi T, Okuyama T, Sugawara Y, Kinoshita H, Shima Y, Terao K, Mitsunaga S, Ochiai A, Uchitomi Y. Associations of interleukin-6 with vegetative but not affective depressive symptoms in terminally ill cancer patients. *Support Care Cancer*. 21: 2097-2106, 2013.

##### 2. 学会発表

1. 三浦智史、光永修一、清水 怜、大野 泉、高橋秀明、奥山浩之、桑原明子、池田公史. Characterization of patient with high serum level of IL-6 in advanced pancreatic cancer. 第11回日本臨床腫瘍学会学術集会, 口演, 仙台, 8月29日, 2013 .
2. 奥山浩之、光永修一、桑原明子、高橋秀明、大野泉、清水怜、池田公史. 進行膵がんにおける塩酸ゲムシタピン療法の有害事象と炎

症性サイトカイン・タンパクの関連 . 第11回日本臨床腫瘍学会学術集会, 仙台, 8月29日, 2013 .

3. 田中弘人、光永修一、小林美沙樹、船崎秀樹、高橋秀明、大野泉、清水怜、和泉啓司郎、池田公史. ゲムシタピン耐性進行膵癌に対するS-1療法の3週レジメンの有効性と安全性 6週レジメンとの比較 . 第11回日本臨床腫瘍学会学術集会, 仙台, 8月29日, 2013 .
4. 光永修一. IL-6/STAT3経路は、膵癌の腫瘍浸潤と疼痛に關与する . 第72回日本癌学会学術総会, 口演, 横浜, 10月5日, 2013 .
5. 光永修一. 膵がん神経浸潤モデルによる悪液質解明 . 第7回In vivo実験医学シンポジウム, シンポジウム, 東京, 11月7日, 2013 .
6. Mitsunaga S, Suzuki M, Suzuki H, Miura T, Narita M, Ikeda M, Ochiai A. Nervous system reaction to neural invasion leads to cachexia in pancreatic cancer. 7th cachexia conference ( 国際悪液質会議 ), 神戸, 12月10日, 2013 .
7. Miura T, Mitsunaga S, Ikeda M, Ochiai A. Low active ghrelin ratio correlated with appetite loss in patients with advanced pancreatic cancer. 7th cachexia conference ( 国際悪液質会議 ), 神戸, 12月10日, 2013 .
8. Mitsunaga S, Ikeda M, Shimizu S, Ohno I, Takahashi H, Okuyama H, Kuwahara A, Ochiai A. The time trends of gallbladder cancer and cholangiocarcinoma in 1,047 patients. ASCO-GI 2014 Gastrointestinal Cancers Symposium, Poster, San Francisco, January 16-18 2014.
9. Miura T, Mitsunaga S, Shimizu S, Ohno I, Takahashi H, Okuyama H, Kuwahara A, Ikeda M. Characterization of patients with high serum level of IL-6 in advanced pancreatic cancer. ASCO-GI 2014 Gastrointestinal Cancers

Symposium, Poster, San Francisco, January  
16-18 2014.

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許取得

【国内】

1. 名称：神経浸潤抑制剤  
出願番号：特願2010-515932
2. 名称：膵がん治療剤  
出願番号：特願2012-517325

【国外】

1. 名称：神経浸潤抑制剤  
出願番号：US12/996162
2. 名称：神経浸潤抑制剤  
出願番号：TW098118678
3. 名称：神経浸潤抑制剤  
出願番号：IN8616/DELNP/2010
4. 名称：神経浸潤抑制剤  
出願番号：CA2728243
5. 名称：神経浸潤抑制剤  
出願番号：SI201008952-2
6. 名称：神経浸潤抑制剤  
出願番号：CN200980131148.6
7. 名称：神経浸潤抑制剤  
出願番号：EP09758415.5
8. 名称：膵がん治療剤  
出願番号：US13/700594
9. 名称：膵がん治療剤  
出願番号：EP11786743

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

