

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

消化器癌集学的治療におけるグレリンによる包括的支持療法の検討

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

本研究ではグレリンの多彩な生理活性に着目し、グレリン投与による、上部消化器癌術後の長期経過後の摂食量低下及び体重減少に対する有用性の検討、化学療法の副作用軽減作用の検討、手術における炎症反応の抑制の検討という3つのモデルを提唱し、消化器癌支持療法として、その有用性を検証することとした。については、胃切除後1年以上経過した体重減少の著明な患者に対するグレリン投与の単群第Ⅲ相臨床試験を施行し、症例集積を終了した。有害事象の報告はなく、食欲、摂取カロリーの改善を認めた。については、食道癌の抗癌剤投与患者に対するグレリン投与のランダム化比較第Ⅲ相試験を施行した。グレリン投与群で食欲と食事摂取量が改善し、嘔気や食欲不振などの副作用の軽減を認めた。結果については論文報告を行った(Cancer 2012)。については、食道癌根治術施行患者に対するグレリン投与のランダム化比較Ⅲ相試験を施行し、症例集積が終了した。全例グレリン投与可能で、投与に起因すると考えられる合併症は認めなかった。グレリン投与群で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。

A. 研究目的

グレリンは胃より分泌される消化管ホルモンとして食欲増進、成長ホルモン分泌促進作用など多彩な生理活性を有する。また近年、CDDPが血中グレリンを低下させ、グレリン投与により摂食量が回復するという報告や、グレリンがNF- κ BやIL-6産生を抑制し、抗炎症作用を有するという新たな生理活性についての報告がある。本研究ではグレリンのこれらの多彩な生理活性に着目し、グレリン投与による、上部消化器癌術後の長期経過後の摂食量低下及び体

重減少に対する有用性の検討、化学療法の副作用軽減作用の検討、手術における炎症反応の抑制の検討という、3つのモデルを提唱し、消化器癌支持療法として、その有用性を検証することを目的とした。これらの研究を総合したグレリンによる消化器癌支持療法(術後体重減少の改善、化学療法副作用軽減、手術炎症反応抑制)は、癌治療における患者の苦痛を軽減し、QOLを向上させ、治療の認容性を向上させるものである。支持療法は直接の癌細胞に対する治

療と同様に包括的な癌治療に必須の領域であると考えられる。

B. 研究方法

胃切除患者の QOL 改善に対するグレリンの臨床応用を目指し研究を展開した。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 を混入させた生理食塩水 : 50ml、1 日 2 回朝・夕食前に、約 10~30 分かけて点滴投与を行った。主評価項目として食事摂取量測定を施行した。また、副次的評価項目として、体重変化、食欲スケール(VAS)、栄養指標 (Rapid turnover protein)、ホルモン測定(GH, leptin)、QOL スコア (EORTC) を評価した。

シスプラチンを用いた化学療法を施行する食道癌患者の副作用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)シスプラチンを用いた化学療法を施行する食道癌患者を対象に主評価項目として経時的なグレリンの測定を施行した。また、副次的評価項目として、化学療法施行前後と施行中に食事摂取量、食欲スケール(VAS)、栄養指標 (Rapid turnover protein)、ホルモン測定(GH, leptin)、QOL スコア (EORTC) を評価した。

-2)シスプラチンを用いた化学療法を施行する食道癌患者を対象にグレリンのランダム化比較第 Ⅰ 相試験を計画した。実薬(合成グレリン 3 μ g/kg)と偽薬(生食)の 2 群に無作為化割付けし、化学療法施行中の朝夕 2 回 7 日間経静脈的に投与し、食事摂取量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、化学療法施行前後と施行中に食事摂取量、食欲スケール (VAS)、栄養指標 (Rapid

turnover protein)、ホルモン測定(GH, leptin)、QOL スコア (EORTC) を評価した。また、2 群間において副作用の発生頻度を詳細に検討した。

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。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(systemic inflammatory response syndrome)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 Ⅰ 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(すべて)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、および D. 考察

20 例の胃切除患者全例においてグレリンを投与することが可能であり、投与に起因すると考

えられる有害事象は認めなかった。グレリン投与により食事摂取カロリーは有意に増加し、食欲の改善と体重増加を認めた。グレリンは胃切除術後の長期経過症例においても、食欲を改善し、食事摂取量を増加させ、体重上昇をもたらすことが示唆された。

-1)20例の食道癌化学療法患者全例で食事摂取量、食欲、QOLスコアが化学療法施行前に比べ低下した。また、化学療法3日目、8日目においてグレリン値が有意に低下した。化学療法の副作用である食欲・食事摂取量はグレリン値に相関した。食道癌化学療法施行患者において、食事摂取量低下はグレリン値が重要な役割を果たしており、食事摂取量低下はQOL低下につながることを示唆された。(Int J Clin Oncol 2012)

-2)グレリン群とプラセボ群で患者背景因子に明らかな差を認めず、全例においてグレリンを投与することが可能であった。投与に起因する有害事象は認めなかった。グレリン群で食事摂取量、食欲が改善した。化学療法による有害事象のうち食欲不振と嘔気が、グレリン群で有意に改善を認めた。また、化学療法後のQOLスコアはプラセボ群に比べグレリン群で良好であった。食道癌化学療法施行患者において、グレリン投与は嘔気や食欲不振を改善させ、食事摂取量を増やしQOLの改善につながることを示唆された。食道癌化学療法施行患者において、グレリン投与は副作用軽減に有用であることが示唆された。(Cancer 2012)

-1)20例の食道亜全摘胃管再建術患者にグレリン投与を行った。投与に起因すると考えられる合併症は認めなかった。当科におけるこれまでの食道癌術後患者と比べると、グレリンを投与することで、術後のCRP上昇が抑制され、術後のSIRS期間が短縮した。食道亜全摘胃管再建術患者において、グレリンは術後安全に投与可能であり、また、術後の炎症抑制に關与する可能性が示唆され

た。

-2)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、グレリン群において、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有意に抑制されていた。食道癌術後早期患者にグレリンは安全に投与でき、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た。

E. 結論

グレリンは術後長期経過後患者、食道癌化学療法患者、食道切除術患者のいずれにおいても安全に投与可能であった。また、グレリンは食欲増進作用のみならず、化学療法の副作用軽減作用や術後の抗炎症作用、異化抑制作用を有することを認めた。グレリンは消化器癌治療における治療ターゲットとして有効なホルモンであり、グレリンによる消化器癌支持療法は、癌治療における患者の苦痛を軽減し、QOLを向上させ、治療の認容性を向上させるものである。

F. 健康危険情報

総合研究報告書にまとめて報告。

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.
 6. 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.
 7. 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.
 8. 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.
 9. 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.
 10. 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.
 11. 宮田博志, 日浦祐一郎, 瀧口修司, 高橋 剛, 黒川幸典, 山崎 誠, 中島清一, 森 正樹, 土岐祐一郎: 消化器がん治療におけるグレリンの機能解明とその臨床応用(解説/特集). *静脈経腸栄養*, 26, 1227-1232, 2011.
 12. 足立真一, 瀧口修司, 宮崎安弘, 日浦祐一郎, 山本和義, 土岐祐一郎: [今後の新たな展開] 栄養療法におけるグレリンの役割(解説/特集). *臨床外科*, 66, 798-804, 2011.
 13. Adachi S, Takiguchi S, Okada K, Yamamoto K, Yamasaki M, Miyata H, Nakajima K, Fujiwara Y, Hosoda H, Kangawa K, Mori M, Doki Y. Effects of ghrelin administration after total gastrectomy: a prospective, randomized, placebo-controlled

- phase II study. *Gastroenterology*, 138: 1312-1320, 2010.
14. Yamamoto K, Takiguchi S, Miyata H, Adachi S, Hiura Y, Yamasaki M, Nakajima K, Fujiwara Y, Mori M, Kangawa K, Doki Y. Randomized phase II study of clinical effects of ghrelin after esophagectomy with gastric tube reconstruction. *Surgery*, 148: 31-38, 2010.
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.
 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.
 9. 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.
 10. 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.
 11. 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.

12. 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.
13. 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.
14. 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.
15. 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.
16. 土岐祐一郎, 瀧口修司, 山本和義, 日浦祐一郎, 宮崎安弘, 宮田博志, 山崎 誠, 藤原義之, 黒川幸典, 中島清一, 森 正樹: グレリンによる新しい上部消化管術後管理の展開 / New peri-operative nutritional management using Ghrelin in upper gastrointestinal surgery . 第111回日本外科学会定期学術集会, 紙上開催, 2011年.
17. 宮崎安弘, 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: 胃切除後体重減少患者に対するグレリン投与臨床試験. 第73回臨床外科学会, ポスター, 東京, 11月17-19日, 2011.
18. 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: 食道癌化学療法施行患者におけるグレリンの新規薬剤の可能性. 第49回日本癌治療学会学術集会, ポスター, 名古屋, 10月27-29日, 2011.
19. 山本和義, 瀧口修司, 宮田博志, 日浦祐一郎, 山崎 誠, 中島清一, 藤原義之, 森 正樹, 土岐祐一郎: 食道切除胃管再建術後患者に対するグレリン投与のランダム化第Ⅱ相臨床試験. 第69回日本癌学会学術総会, 一般ポスター, 大阪, 9月22日, 2010.
20. 足立真一, 瀧口修司, 山崎誠, 宮田博志, 中島清一, 藤原義之, 森正樹, 土岐祐一郎: 胃切除術後長期経過した体重減少患者に対するグレリン投与の臨床効果に関する臨床試験. 第110回日本外科学会定期学術集会, 一般口演, 名古屋, 4月8日, 2010.
21. 瀧口修司, 山本和義, 黒川幸典, 山崎 誠, 宮田博志, 中島清一, 藤原義之, 森 正樹, 土岐祐一郎: 上部消化管術後患者におけるグレリン投与における臨床効果の検討. 第42回胃病態機能研究会, シンポジウム, 札幌, 8月6日, 2010.
22. Hiura Y, Takiguchi S, Yamamoto K, Kurokawa Y, Yamasaki M, Nakajima K, Miyata H, Fujiwara Y, Mori M, Doki Y. The serial change of plasma ghrelin concentration after esophagectomy in early perioperative period and the duration of systemic inflammatory response syndrome. 12th World

Congress of the International Society for
Diseases of the Esophagus. ポスター, 鹿児島
島、9月2日、2010.

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

