

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

肺癌患者のQOLに対するグレリンの臨床効果の評価

研究分担者 清水 英治

鳥取大学医学部 統合内科医学講座分子制御内科学分野 教授

研究要旨

肺癌患者のQOLに対するグレリンの臨床効果の評価に向けて、本臨床試験に11例の進行非小細胞肺癌患者をエントリーした。計7名にグレリンが投与されたが、被験者の安全性に問題はなく、今後臨床応用が期待される。

A. 研究目的

肺癌は、わが国の癌死亡の第一位であり、年間8万人以上の新規患者が存在する。癌の予防医学や治療技術は確実に進歩しているが、抗癌剤による食欲喪失や全身倦怠、末梢神経障害、術後の栄養障害や体重減少など、癌医療に伴う患者の苦痛は甚大で、治療からの脱落も稀ではない。癌患者の治療継続とQOLと改善を図る治療法の開発は、対がん10ヶ年総合戦略の重点項目のひとつでもあり、肺癌患者が増加していることから喫緊の課題である。グレリンは1999年、児島、寒川らにより発見された強力な成長ホルモン分泌促進ペプチドである。グレリンは胃組織から単離されたが、その後の研究で血漿中にも存在すること、特異的受容体が、視床下部、下垂体のみでなく、末梢組織にも存在することが分かってきた。グレリンの生理活性として(1)下垂体からの成長ホルモン分泌の促進、(2)交感神経抑制、(3)血管拡張・心拍出量増加、(4)摂食促進、(5)エネルギー代謝の調節、(6)抗炎症などが知られており、本ペプチドは幅広くエネルギー代謝系に関与することが明らかとなっている。

主任研究者らはこれまでに、カヘキシアのある慢性呼吸器疾患患者へのグレリンの静脈投与によ

り、食欲や栄養状態、運動耐容能が改善しQOLが向上することを実証してきた。また、癌モデル動物へのグレリン投与の成績から、グレリンが癌自体あるいは癌治療による食欲低下やカヘキシア、全身倦怠、薬剤性末梢神経障害を改善することが示唆されている。これまでの臨床研究の結果から、癌治療を受ける肺癌患者へのグレリン投与がQOLの改善に有効であることが予測されるが、いまだ臨床試験による評価がない。本研究においては、抗癌剤治療を受ける進行肺癌患者を対象に、グレリンの有効性を無作為化二重盲検比較試験で検証し、またグレリンの安全性の再確認も同時に行い、グレリン投与による新規治療法開発を目的とした。

B. 研究方法

本研究は宮崎大学医学部内科学講座神経呼吸内分泌代謝学分野を主任研究者とした多施設共同研究である。

肺癌患者のQOLに対するグレリンの臨床効果の評価を目的とし、以下のような方法で無作為化二重盲検比較試験を展開した。

1) 初回抗癌剤治療を受ける80歳以下の進行肺癌

患者を対象とした。対象患者をランダムに2群に分け、それぞれ各群に合成ヒトグレリン 3 µg/kg と生理食塩水（プラセボ）の投与を行った。薬剤は1日2回（朝夕食前）、生食で溶解して総量20mLとし、シリンジポンプを用いて経静脈的に30分間で投与した。これを抗癌剤投与翌日より6日間継続して行ったあとに効果を検討した。抗癌剤治療が中止になった場合は、その時点で薬剤投与も中止した。

2) 主要アウトカムを、QOLスコア（EORTC）および食事摂取量とし、副次アウトカムを 食欲スコア（VAS scale） 体重（早朝空腹時） 栄養状態（血清蛋白、アルブミン、コレステロール、糖、炎症性サイトカイン、交感神経活性マーカー） 背景因子の測定（抗癌剤の副作用発現や治療効果）とした。

（倫理面への配慮）

本研究は当院の倫理審査委員会の審査と承認を得て実施した。（承認番号：2174）

C. 研究結果、D. 考察、E. 結論

当院からは11例の患者をエントリーした。男性：7例、女性：4例、年齢中央値：64歳(50-76)、PS0:8例、PS1:3例、腺癌：8例、神経内分泌大細胞癌2例、扁平上皮癌：1例であった。併用した化学療法レジメンの内訳は、シスプラチン併用レジメン：4例（シスプラチン+ペメトレキセド：3例、シスプラチン+イリノテカン：1例）、カルボプラチン併用レジメン：7例（カルボプラチン+ペメトレキセド+ベバシズマブ：2例、カルボプラチン+ペメトレキセド：2例、カルボプラチン+パクリタキセル：2例、カルボプラチン+エトポシド：1例）であった。

グレリンは計7名に投与され、プラセボは計4

名に投与された。グレリン投与群の平均年齢は65歳、プラセボ群の平均年齢は64.5歳であり差は認めなかった。また登録時のBMIについても両群に差は認めなかった。

本研究は3施設による多施設研究であるが、主要アウトカムである食事摂取量を当院での登録患者に限定して解析を行った。投与前の摂取カロリーはグレリン群で平均1646kcal、プラセボ群で平均1698kcalであり有意差は認めなかった。また投与後14日間の平均摂取カロリーはそれぞれ1443kcal、1642kcalでありこれも有意差は認めなかった。グレリン投与期間のday2からday7の6日間に限定して摂取カロリーを比較しても、有意差は認められなかった。副次アウトカムである体重、握力、栄養状態の指標となるアルブミン等についても両群の投与前後で比較したが有意差を認めたものは無かった。しかしながら、グレリン群において短期間で体重増加を認め、食欲が亢進した症例も認められ、グレリンの治療効果が推察された。重篤な有害事象は1例も認めず、高い安全性が再確認された。

今後はグレリンの最適な投与法を検証する更なる臨床研究実施が期待される。

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
なし
2. 学会発表
なし

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

