

肝胆膵手術におけるグレリン研究

研究分担者 七島 篤志

長崎大学大学院 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) 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

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た。肝胆膵外科手術は高度な外科的侵襲により栄養状態が高度に低下し患者 QOL は著しく悪化する場合がある。肝胆膵術前後の血中グレリン濃度とその他の臨床データとの相関を解析することと、グレリン投与による周術期の病態および QOL 改善を本研究の目的とした。また基礎動物実験ではグレリンの有害効果としての膵切除後の膵液漏ならびに担癌状態に与える影響を検討対象とした。

B. 研究方法

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。

（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、肝膵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

研究期間全体を通じた成果としては、侵襲の大きな担癌患者における肝膵切除ではグレリン投与による切除臓器機能や合併症に影響はなかった。胆膵癌への増殖効果も認められず、周術期QOLや栄養状態改善に有用な可能性が示唆された。

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

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