

高齢者外科手術の成績向上を目指した 合成グレリン製剤の有用性についての検討

大阪大学医学系研究科 消化器外科

准教授 瀧口 修司

(共同研究者)

大阪大学消化器外科 大学院生 山下 公太郎

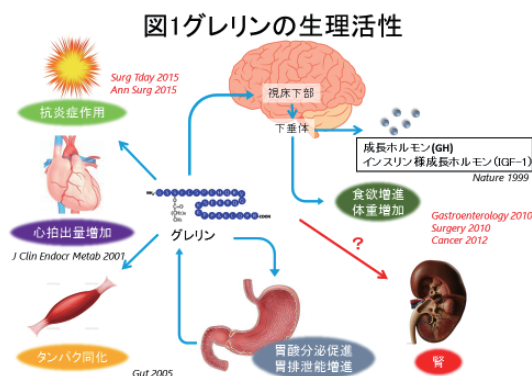
大阪大学消化器外科 大学院生 柳本 喜智

大阪大学消化器外科 助教 宮崎 安弘

大阪大学消化器外科 教授 土岐 祐一郎

はじめに

超高齢化社会を迎え、高齢者への手術適応も拡大しているが、手術後の回復については課題が多い。一方、グレリンは多彩な生理活性(図1)を持つ。当科では食欲増進作用に注目し、臨床試験からその有用性を報告(Gastroenterology2010, Surgery2010, Cancer2012)してきた。最近、抗炎症作用に注目し、食道癌手術でSIRS期間短縮と呼吸器合併症の減少(Annals of Surgery 2015)を確認した。このことから合成グレリンによる、高齢者手術の侵襲低減による成績向上、早期回復、離床の可能性につき検討する。さらに、シスプラチンを用いた食道癌術前化学療法において、腎機能低下により高齢者においても十分な治療が施せないケースがある。これに対し、グレリンがどの程度、腎底護にかかわることができるかについて検討した。



1. 胃癌・大腸癌高齢者患者(80歳以上)に対する合成グレリンの臨床効果に関する

ランダム化第Ⅱ相臨床試験

目的：グレリンの持続投与により侵襲軽減効果と循環安定化効果がもたらされ、さらに食事開始後のグレリン点滴により摂取カロリー増加が見込まれる。これらは、合併症軽減効果につながると期待され比較試験によりその効果を確認する。方法：対象患者をグレリン投与群とプラセボ投与群とにランダムに割付ける。手術当日よりグレリン投与群は合成ヒトグレリン $0.5 \mu\text{g/kg/h}$ で3日間投与し、さらに食事開始に合わせてグレリン($3 \mu\text{g/kg}$)を朝・夕5日間連日投与する。プラセボ投与群は、生理食塩水のみを同様のスケジュールで持続もしくは点滴投与。主要評価項目) 合併症率：縫合不全、呼吸器、循環器(ClavienDindo分類による)

副次評価項目) 心・肺・腎機能評価(心エコー、血液ガス、 $\beta 2$ MG)、食事摂取量、体重変化、筋力評価(握力) 筋肉量評価(DEXA・脊柱起立筋断面積)、主観的食欲評価、血液検査、QOL評価。

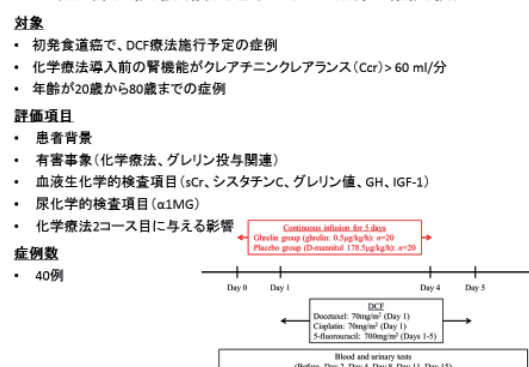
2. COPD・心機能患者における術後グレリン投与による手術成績向上(単アーム試験)

食道癌周術期においてグレリン持続投与群において呼吸器合併症が少なかった点に着目し、呼吸状態の悪い高齢者を想定し、COPDなど基礎疾患を有する患者での有用性を検討する。肺動脈酸素分圧差、分時喚起量含め術後変化を検討する。症例数が少なく、消化器外科手術全般での単アーム試験を効果安全性試験として実施する。本研究は、投与の安全性と効果について基礎疾患特有のパラメーターの変動を評価する目的で、将来的には、この研究の結果をふまえて多施設共同研究の様な大きな枠組みでの実施を計画する。

3. 合成グレリンによるシスプラチン誘発性腎障害の軽減効果：前向きランダム化第2相試験

シスプラチン(CDDP)は消化器癌に対して高い奏効率を示す一方で、20-30%の割合で腎障害を生じる。腎障害の大部分は可逆的に回復するが、40%近くの症例で腎機能低下が残存または進行し、患者QOL低下のみならず、化学療法の遅延や減量など予後にも悪影響を与える。腎障害を予防する目的で水分負荷や利尿剤投与が一般的に行われるが、完全には腎障害を予防できず、また、他の有効な支持療法も開発されていないのが現状である。グレリンは主に胃から分泌される食欲増進ホルモンとして知られているが、他に成長ホルモン(GH)、インスリン様成長ホルモン-1(IGF-1)などの分泌刺激作用がある。特にIGF-1は、Akt/PI3K経路を介してNOを誘導することで、抗アポトーシス効果や、血管平滑筋弛緩による組織血流量増加作用による腎保護効果があると考えられている。一方、グレリンはラットにてCDDP投与により分泌抑制を受けると報告されている。実際にCDDPを含む食道癌術前化学療法において血中グレリン濃度は化学療法後減少し、2日目に最低値となりその後徐々に回復すること、更に2日目の血中グレリン値が低い症例では化学療法による腎障害が高度であることを観察した。化学療法中の血中グレリン濃度低下がCDDPによる腎障害に関与していると想定し、CDDPを含む化学療法にグレリン投与を行うことで、化学療法中の腎障害軽減を目的としたランダム化第2相介入試験(図2)を計画する。

図2介入試験(前向きランダム化第2相試験)



結 果

研究計画1.2については、現在IRB承認待ちの状況である。研究計画3については、結果を得ることができたので以下に記す。

食道癌に対して、DCF療法を予定している症例（n=40）を対象に、グレリン群（0.5 μ g/kg/H, 5日間持続点滴）またはプラセボ群にランダム化割り付けを行い、患者背景、血中グレリン関連ホルモン（グレリン、GH、IGF-1）値、血中クレアチニン値、血中シスタチンC値、IGF-1と腎障害マーカーとの相関、2コース目の化学療法への影響、CTCAE分類による化学療法治療効果について検討した。

結果は、患者背景に両群に差を認めず、化学療法開始4日目のグレリン、GH、IGF-1値は、プラセボ群と比較して、グレリン群で有意に高値であった（グレリン群 vs プラセボ群 = グレリン：348.9 $\pm$ 136.3 vs 13.8 $\pm$ 12.6 fmol/ml, $p < 0.001$ ；GH：4.1 $\pm$ 3.1 vs 1.5 $\pm$ 1.3 ng/ml, $p < 0.001$ ；IGF-1：183.0 $\pm$ 58.2 vs 112.8 $\pm$ 37.1 ng/ml, $p < 0.001$ ）。グレリン群において、血中クレアチニン値（8日目：0.83 $\pm$ 0.17 vs 1.04 $\pm$ 0.24mg/dl, $p = 0.004$ ；11日目：0.88 $\pm$ 0.19 vs 1.22 $\pm$ 0.40, $p < 0.001$ ；15日目：0.84 $\pm$ 0.13 vs 1.12 $\pm$ 0.38, $p = 0.005$ ）、血中シスタチンC値（15日目：0.82 $\pm$ 0.12 vs 1.01 $\pm$ 0.22mg/dl, $p = 0.004$ ）の上昇が抑制されており、腎障害が少なかった（図3・表1）。また、化学療法開始4日目のIGF-1と化学療法中の最大クレアチニン値に相関を認めた（ $R = 0.366$, $P = 0.022$ ）。2コース目もDCF療法が施行されたグレリン群（n=16）、プラセボ群（n=16）について検討したところ、グレリン群において、2コース目のDOC、CDDP、5-FUの減量が少なく（DOC：93.9 $\pm$ 9.6 vs 86.5 $\pm$ 10.1%, $p = 0.016$ ；CDDP：92.7 $\pm$ 10.1 vs 83.0 $\pm$ 13.6, $p = 0.012$ ；5-FU：93.9 $\pm$ 9.6 vs 85.5 $\pm$ 9.3, $p = 0.022$ ）、腎機能障害が原因の開始遅延症例はそれぞれ、グレリン群 1例、プラセボ群 5例で、開始遅延日数もグレリン群で有意に短かった（0.3 $\pm$ 1.0 vs 3.4 $\pm$ 3.8日, $p = 0.040$ ）。化学療法の治療効果は、CR/PR/SD/PD：0/15/3/2 vs 0/15/3/2, $p = 1.000$ であり、両群に差を認めなかった。

考 察

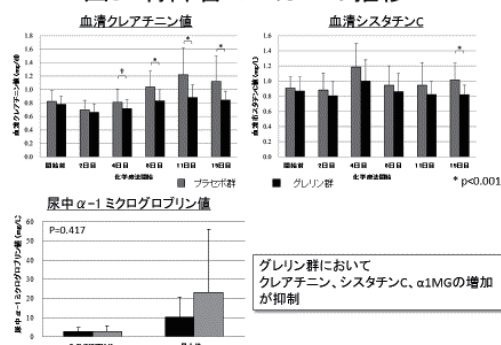
CDDPを含む化学療法に対するグレリン投与は、治療効果に悪影響を与えず、安全に施行可能であった。また、グレリン投与によって化学療法中の腎障害が軽減され、2コース目以降の化学療法開始遅延や投与量減量が減少した。化学療法中のIGF-1値とクレアチニン値に相関を認めることから、グレリンはIGF-1を介した腎保護作用を発揮する可能性が考えられた。CDDPを含む化学療法に対するグレリン投与は、有害事象軽減を目的とした新規支持療法となる可能性が示唆された。

表1有害事象(血液毒性)

		グレリン群 (n=20)	プラセボ群 (n=20)	P
血液毒性	好中球減少			
	Grade 0	0	0	0.311
	Grade 1-2	1	0	
	Grade 3-4	19	20	
発熱性好中球減少	Grade 0	16	13	0.288
	Grade 1-2	0	0	
	Grade 3-4	4	7	
リンパ球減少	Grade 0	0	0	0.342
	Grade 1-2	9	12	
	Grade 3-4	11	8	
貧血	Grade 0	0	0	0.311
	Grade 1-2	20	19	
	Grade 3-4	0	1	
血小板減少	Grade 0	8	7	0.587
	Grade 1-2	12	12	
	Grade 3-4	0	1	

両群で血液毒性に差を認めず

図3 腎障害マーカーの推移



要 約

高齢者の癌治療における手術成績向上を目指して、合成グレリンを用いた臨床試験を計画した。食道癌の術前化学療法は、近年、良好な成績をもたらしているが、高齢者には、負担が大きく中止となることもあり、副作用軽減が手術成績向上のカギでもある。本研究では、グレリンによる腎庇護効果を確認することができた。

文 献

1. 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*. 2010 Jul;148 (1) :31-8.
2. 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*. 2010 Apr;138 (4) :1312-20.
3. 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*. 2012 Oct 1;118 (19) :4785-94
4. Takata A, Takiguchi S., Miyazaki Y, Miyata H, Takahashi T, Kurokawa Y, Yamasaki M, Nakajima K, Mori M, Kangawa K, Doki Y. Randomized Phase II Study of the Anti-inflammatory Effect of Ghrelin During the Postoperative Period of Esophagectomy. *Ann Surg*. 2015 Aug;262 (2) :230-6.
5. Yanagimoto Y, Takiguchi S., Miyazaki Y, Makino T, Takahashi T, Kurokawa Y, Yamasaki M, Miyata H, Nakajima K, Mori M, Doki Y. Plasma ghrelin levels as a predictor of adverse renal events due to cisplatin-based chemotherapy in patients with esophageal cancer. *Jpn J Clin Oncol*. 2016 May;46 (5) :421-6.
6. Yanagimoto Y, Takiguchi S., Miyazaki Y, Makino T, Takahashi T, Kurokawa Y, Yamasaki M, Miyata H, Nakajima K, Hosoda H, Kangawa K, Mori M, Doki Y. Improvement of cisplatin-related renal dysfunction by synthetic ghrelin: a prospective randomised phase II trial. *Br J Cancer*. 2016 Jun 14;114 (12) :1318-25