

Title	L-グルタミンの臨床応用に向けた薬学的研究
Author(s)	辻本, 貴江
Citation	大阪大学, 2014, 博士論文
Version Type	VoR
URL	<a href="https://doi.org/10.18910/34397">https://doi.org/10.18910/34397</a>
rights	
Note	

*Osaka University Knowledge Archive : OUKA*

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

Osaka University

## 論文内容の要旨

氏名 ( 辻本 貴江 )

### 論文題名

L-グルタミンの臨床応用に向けた薬学的研究

### 論文内容の要旨

L-グルタミン (以下グルタミン) は、生体内に最も豊富に含まれる遊離アミノ酸であり、全遊離アミノ酸の約60%をしめ、腸管粘膜細胞、線維芽細胞、リンパ球、マクロファージなどの主要なエネルギー源であるとともに、DNA合成に関与する。また、グルタミンは、抗酸化作用を持つグルタチオンの前駆体でもある。通常、生体内で利用されるグルタミンは骨格筋組織で合成、貯蔵されており、生合成で十分量をまかなうことができるが、重症疾患やストレス状態が長引くと、内因性のグルタミン合成が減少し需要に見合う供給ができず欠乏する。このためグルタミンは条件付き必須アミノ酸と呼ばれている。進行癌で化学療法を受けている患者もまたグルタミンが欠乏するとの報告がある。このように、外傷、熱傷、手術後、敗血症など高度侵襲下にある患者はグルタミンが欠乏することを受けて、欧州ではICU患者にグルタミンを含むアミノ酸輸液の投与をガイドラインで推奨している。アメリカでは経口グルタミンは短腸症候群に対して適応を持つ。しかし、日本では、グルタミンは、健康食品やサプリメントとして使用されることの方が主流であり、臨床応用がほとんどなされていない。臨床応用が進んでいない要因として、水に溶解すると不安定ですぐに分解してしまうというグルタミンの物理的性質がある。また、もう1つの要因としては、グルタミンを医薬品として評価した質の高い臨床研究によるエビデンスの構築が十分ではないことである。そこで今回私は、グルタミンの物性を正しく理解して使用し、正確に評価するための研究デザインを作成し、グルタミンの医薬品としての可能性について検証するため、2つの臨床研究を行い、薬学的見地から検討した。第1章では、頭頸部癌の化学放射線療法下の口腔粘膜障害に対するグルタミンの有用性に関する臨床研究をまとめた。第2章では、救命救急症例における予後予測因子としての血漿グルタミン値の意義について検証した。

まず、頭頸部癌の化学放射線療法下の口腔粘膜障害に対するグルタミンの有用性に関する臨床研究を行った。頭頸部は呼吸、食事、発声などの重要な機能が集中しているため、障害が起きると直接QOLに影響する。このため、近年では機能温存のため、外科的手術の代替として化学放射線療法が施行されることが多い。しかし、その有害事象である口腔粘膜炎症 (咽頭・喉頭を含む) が多発している。口腔粘膜炎症の予防や治療は未だ確立されていない。そこで、今回私は、頭頸部癌患者を対象に、化学放射線療法の有害事象である口腔粘膜炎症に対してグルタミンを投与し、粘膜炎症の重症度を軽減できるかどうかを検証するために、プラセボコントロール二重盲検二群間並行ランダム化比較試験を行った。大阪大学医学部附属病院耳鼻咽喉科頭頸部外科において、2010年5月より2013年6月までにシスプラチンとドセタキセルを用いた化学放射線療法が施行された未治療の頭頸部癌患者40名を対象とした。20名ずつ、グルタミン群とプラセボ群にランダムに割りつけ全治療期間に渡り、グルタミンもしくはプラセボを1回10 g、1日3回、服用直前に

水に溶かし服用した。主要評価項目は治療期間における口腔粘膜炎の重症度の評価であり、そのツールとしてNCI CTCAE ver. 3.0を用いた。副次評価項目としては、患者の主観的痛みの評価（NRS）、麻薬性鎮痛薬の使用期間、経管栄養の施行期間を評価した。その結果グルタミン群はプラセボ群と比べて有意に口腔粘膜炎の重症度を低下させ、特に6週間にわたる治療期間で粘膜炎が最も重症化する5週目から6週目の重症度ならびに、同時期の患者の主観的疼痛スコアを有意に低下させた。またグルタミン群はプラセボ群と比べて麻薬性鎮痛薬の使用期間と経管栄養の施行期間が短い傾向にあり、粘膜炎による治療休止症例も皆無であった。臨床試験の結果、グルタミンの投与により、頭頸部癌患者の化学放射線療法による口腔粘膜炎の重症度が有意に軽減されることが示された。

次に、救命救急症例における予後予測因子としての血漿グルタミン値の意義について検証した。高度侵襲症例では、高サイトカイン血漿に伴い体タンパクの異化が亢進し、特徴的なタンパク、アミノ酸代謝を呈し、血漿アミノ酸値は、患者の病態把握や栄養管理法を決定する上で重要な意義を持つ。グルタミンは最も豊富に存在するアミノ酸であるにも関わらず、高度侵襲下では、その需要が増大し、グルタミンは欠乏し、結果として、グルタミンの血中濃度は低下する。そこで、今回私は、高度救命救急センターに入室した患者を対象として、血漿グルタミン値の測定結果から、予後や病態の把握のためのバイオマーカーとしての可能性を検討した。2004年7月より2012年3月までに大阪大学医学部附属病院高度救命救急センター（TACCC）に入室し、グルタミンが測定された症例214名を対象として、レトロスペクティブに診療録の調査を行った。原因疾患は、敗血症45%、外傷14%、循環器系疾患9%、劇症肝炎10%、熱傷4%、その他18%で、生存例は69%、死亡例31%であった。血漿グルタミン値を解析した結果として、高度救命救急センターでは、血漿グルタミン濃度が400 nmol/mL未満の患者群（L群）と、700 nmol/mL以上の患者群（H群）は、400以上700 nmol/mL未満の患者（M群）に比べて有意に死亡率が高かった。また多重ロジスティック回帰分析によるモデルの構築の結果、血漿グルタミン濃度が患者アウトカムの有意な予測因子であることが検証された。また、血漿グルタミン値の経時変化の解析結果より、治療の経過の中で、血漿グルタミン値が基準値に回復した場合、その生存率が上昇する傾向が見られた。本研究では、単変量解析、多変量解析の両方の結果からグルタミンは患者アウトカムの有意な予測因子であることが示されるとともに、高度侵襲症例において、血漿グルタミン値が低値であることと高値であることの両方が患者アウトカムのリスクファクターとなることが確認され、さらに、グルタミン濃度を再評価することが患者のアウトカムをより正確に予測することにつながる可能性を示唆した。

グルタミンは、頭頸部癌患者の化学放射線療法による口腔粘膜炎の重症度を有意に軽減し、その有用性が確認された。また、救急症例において、グルタミンの血中濃度を測定することにより、患者の予後を予測しうる可能性が示唆され、その有用性が確認された。今後、さらに、グルタミンの臨床研究を行い、その有用性のエビデンスを構築し、グルタミンが医療現場で使用されることにより、侵襲度の高い治療を余儀なくされている患者のQOLの改善や、治療効果、救命率の向上のための一助となることを期待する。

## 論文審査の結果の要旨及び担当者

氏 名 ( 辻 本 貴 江 )	
	(職) 氏 名
論文審査担当者	主 査 教 授 上島 悦子
	副 査 教 授 八木 清仁
	副 査 教 授 松田 敏夫
	副 査 教 授 高木 達也

## 論文審査の結果の要旨

過去20年にわたって、グルタミンを医薬品として投与した臨床研究は多数あるが、その評価に関しては未だに議論がなされている状態である。当論文では、新たに研究デザインを作成し、グルタミンの臨床上的有用性について検証し、第1章に、頭頸部癌の化学放射線療法下の口腔粘膜障害に対するグルタミンの有用性に関する臨床研究—A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial—としてまとめた。これにより、口腔粘膜障害に対するグルタミンの有用性が明らかにされた。今後基礎的な検討を含めてエビデンスを追加することにより、グルタミンが薬剤として臨床現場で使用され、侵襲度の高い癌治療を余儀なくされている患者のQOLの向上や治療効果の向上のための一助となる可能性を示した。次に、第2章に、救命救急症例における予後予測因子としての血漿グルタミン値の意義としてまとめ、高度救命救急センター(TACCC)に入室した患者を対象として、血漿アミノ酸値の測定結果から、体内アミノ酸の中で最も多く、最も濃度の高いグルタミンに注目しその予後予測因子としての意義を検討した。本研究では、単変量解析のみならず、多変量解析においてもグルタミンは患者アウトカムの有意な予測因子であることが示された。多重ロジスティック回帰モデルでは、生体内で必要とされるアミノ酸23種類の内、TACCC入室時の血漿グルタミン値が400 nmol/mL未満もしくは700 nmol/mL以上であるときにTACCCでの死亡率が高くなることを示しており、その的中率は70%であった。さらに、回帰モデルより、入室時の血漿グルタミン値が400 nmol/mL未満もしくは700 nmol/mL以上である患者の死亡率は、血漿グルタミン値が400 nmol/mL以上700 nmol/mL未満の患者の2.3倍であることが示唆された。

以上、本研究はグルタミンが、栄養素を越えた薬剤“Pharmaco-nutrient”となりうる可能性を示すとともに、グルタミンのバイオマーカーとしての意義を明らかにしたことより、博士(臨床薬学)の学位論文として相応しいものであると考えられる。