

Title	Randomized Phase II Study of the Anti-inflammatory Effect of Ghrelin During the Postoperative Period of Esophagectomy
Author(s)	高田, 晃宏
Citation	大阪大学, 2014, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/52001
rights	
Note	やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 ＜a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">大阪大学の博士論文について をご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

論文内容の要旨

Synopsis of Thesis

氏 名 Name	高田 晃宏
論文題名 Title	Randomized Phase II Study of the Anti-inflammatory Effect of Ghrelin During the Postoperative Period of Esophagectomy (食道切除周術期におけるグレリンの抗炎症効果に関するランダム化第II相試験)
論文内容の要旨 〔目 的(Purpose)〕 手術手技や周術期管理の進歩にも関わらず食道癌根治術は手術侵襲が大きく炎症性サイトカインの産生を助長しその結果、術後合併症の頻度を増加させると報告されている。また術後急性期に合併症を生じた症例は術後長期のQOLおよび全生存率が低下することが報告されており支持療法の開発が待たれる。またグレリンは1999年に発見されて比較的新しい成長ホルモン放出促進因子の内因性リガンドとして発見されたが、近年、成長ホルモン産生増進因子だけでなく抗炎症作用を有することが報告されている。また我々は前研究において食道癌術後には血中グレリン濃度が約33%まで低下すること、また血中グレリン濃度の低下が術後のSIRS期間の延長に関連することを報告した。以上のことから周術期に減少するグレリンを補充することで術後の炎症を抑制できると仮定し、術後早期のグレリン投与が、周術期の管理を向上させ、SIRS期間短縮や合併症減少に寄与するかを明らかにするために食道癌に対し食道切除術を受ける患者を対象に、術後の合成ヒトグレリンを投与することの安全性と臨床効果に関する第II相臨床試験を行った。 〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕 食道切除術を予定した患者を対象にグレリン群とプラセボ群とにランダム化割付を行った。手術開始時から合成ヒトグレリン(0.5 μg/kg/hour)または同量の生理食塩水を投与した。登録例は40例でグレリン群20例、プラセボ群20例であった。グレリンを投与した症例でグレリン投与による有害事象は認めず、また脱落例もなかった。主要評価項目は術後のSIRS期間、副次評価項目は術後合併症の発生、CRP、IL-6の血中濃度、術後窒素バランスの陽転化に要する日数、術後の体重変化と体組成の変化とした。それぞれの成績を比較すると術後のSIRS期間はグレリン群で3.0 ± 2.9日、プラセボ群で6.7 ± 6.1日とグレリン群で有意に短縮していた($p = 0.0062$)。術後合併症についてはグレリン群で10例(50%)、プラセボ群で17例(85%)に認め、グレリン群において有意に発生頻度が低かった($p=0.018$)。特に術後肺炎や無気肺といった呼吸器合併症でグレリン群の合併症発生が少なく($p=0.016$)、逆に反回神経麻痺や縫合不全などは有意な差を認めなかった。またCRPやIL-6の血中濃度はともにグレリン群で有意に上昇が抑えられていた。($p = 0.0064$, $p = 0.028$) 特に術後翌日はCRP、IL-6ともに同様の変化をしたが、術後3日目以降に有意差を生じており、以降10日目までその差が維持されており、グレリン投与群の方が有意に早期に回復していた。窒素バランスの陽転化までに要する日数であるが、同じ内容の栄養で管理しているにも関わらず、グレリン群の方が有意に短かった($p=0.0035$)。また体重変化、体組成(DEXA法;Dual-energy X-ray absorptiometry)について術前、術後10日目に両群間で比較したが体重、除脂肪体重ともにグレリン群とプラセボ群で有意な差は認めなかった。 その他の血液データ結果では栄養指標であるRapid turnover proteinがグレリン群において有意に術後高値であり、これは過去のグレリンの臨床試験と同様であった。 〔総 括(Conclusion)〕 グレリンは食道癌手術の周術期に安全に投与でき、SIRS期間の短縮、サイトカインなどの炎症マーカーの産生を抑制が認められた。術後合併症についてはグレリン投与群で全合併症および介入を要する呼吸器合併症が有意に少なかった。以上から食道癌周術期患者へのグレリン投与は、術後のSIRS期間、炎症の遷延を改善し新たな支持療法となり得ることが示唆された。	

論文審査の結果の要旨及び担当者

(申請者氏名) 高田 晃宏

	(職)	氏 名
論文審査担当者	主 査 大阪大学教授	土岐 祐一郎
	副 査 大阪大学教授	伊藤 壽記
	副 査 大阪大学教授	奥村 明之進

論文審査の結果の要旨

食道癌周術期のグレリン投与について、有効性の検討を目的とした研究である。近年、グレリンは1999年に発見されて以降、多くの臨床試験が行われ、臨床的に有用性が報告されているが、過去の臨床試験は食欲増進作用、異化抑制作用に着目された研究のみとなっている。グレリンが抗炎症作用を有するとヒトにおいて報告した論文は少なく、また周術期について報告した論文は過去にない。本研究はグレリン投与の抗炎症作用に着目して行われた初めての臨床的な結果を述べた研究である。本研究において侵襲が高い食道癌手術後において炎症性サイトカイン産生の抑制、合併症の軽減が起こることを初めて確認した。食道癌根治術など高侵襲手術においてグレリンが合併症軽減のための支持療法となり得る可能性を示した本論文は学位授与に値するものと考ええる。