



Title	Effects of ghrelin administration after total gastrectomy : A prospective randomized placebo-controlled phase II study
Author(s)	足立, 真一
Citation	大阪大学, 2010, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/54114">https://hdl.handle.net/11094/54114</a>
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。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</a>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

【99】				
氏 名	あ	だ	しん	いち
	足	立	真	一
博士の専攻分野の名称	博 士（医 学）			
学 位 記 番 号	第 2 3 6 6 8 号			
学 位 授 与 年 月 日	平 成 22 年 3 月 23 日			
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第4条第1項該当 医学系研究科外科系臨床医学専攻			
学 位 論 文 名	Effects of ghrelin administration after total gastrectomy : A prospective randomized placebo-controlled phase II study  （胃全摘術後患者に対する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）			
論 文 審 査 委 員	（主査） 教 授 土岐祐一郎  （副査） 教 授 下村伊一郎 教 授 福澤 正洋			

論 文 内 容 の 要 旨

〔 目 的 〕

本邦において、胃がんに対する胃切除術は多くの施設で行われており、早期胃がんの術後5年生存率は90%以上で予後良好と考えられる。したがって、術後長期的な観点からQOLの向上を目指した治療法を確立する必要がある。胃がんに対する胃切除術後の体重減少は、一般的によくみられ、術後QOLを損なう後遺症のひとつである。これまで、術後体重減少の原因は、胃切除によって食物貯留能が低下し、食事摂取量が減少することと考えられてきた。そこで、消化器外科医はこの食事摂取障害を改善すべく、食物貯留能を小腸パウチ再建術で維持する工夫を行ってきた。しかしながら、小腸パウチ再建術を行っても食事摂取量や術後体重は十分に改善する結果を得られなかった。したがって、胃切除術後の摂取障害や体重減少は、胃切除による食物貯留能低下などの器質的な原因だけでなく、消化管ホルモンなどの機能的な原因の関与が推測された。

一方、グレリン(ghrelin)は、28のアミノ酸からなるペプチドで、下垂体より成長ホルモンを分泌させるgrowth hormone secretagogue receptor 1a (GHS-R1a)の内因性リガンドとして、1999年に国立循環器病センターの寒川らによって発見された。グレリンは、そのほとんどが胃から分泌されることが特徴で、その機能は、成長ホルモンの分泌だけでなく、食欲促進作用や体重増加作用、胃蠕動運動・胃酸分泌の亢進作用などが報告されている。また、末梢投与によって食欲促進効果を示す唯一のホルモンである。我々の胃切除術後の血中グレリン値測定の研究では、胃切除術後に一過性もしくは長期に渡って血中グレリン値の低下が認められ、術後の摂食障害や体重減少にグレリンが関与している可能性が示唆された。そこで、胃全摘術を行った胃がん患者に対してグレリンを投与し、その臨床効果と安全性を検討することを目的と

した前向きランダム化第Ⅱ相臨床試験を行った。

〔 方法ならびに成績 〕

【方法】2006年6月から2008年6月までの胃がんにに対して胃全摘術を施行した症例を対象とし、グレリン群とプラセボ群にランダム化割付を行った。術後5日目から7日目までの経口摂取開始時より10日間、合成ヒトグレリン3 $\mu$ g/kgを1日2回（朝夕食前）点滴投与した。一方、プラセボ群は生食のみを点滴投与した。主評価項目は食事摂取カロリー量とし、副次評価項目は術後体重減少の推移や食欲のVisual Analogue Scale (VAS)、体組成量測定（除脂肪体重や脂肪量）、基礎代謝率測定、血液検査所見とした。

【成績】胃全摘術症例21例が臨床試験に登録され、グレリン群11例、プラセボ群10例にランダム化割付された。グレリン群11例中1例(9.1%)にグレリン投与による発汗の副作用が認められ、臨床試験を中止した。その他の10例はグレリンを安全に投与することができた。解析可能であった合計20例の年齢、性別、術前体重、BMI、術式、胃癌進行度などの背景因子に関して、両群間に有意差を認めなかった。体重あたりの食事摂取カロリー量は、グレリン群がプラセボ群に比べて有意に高かった(13.8 vs 10.4 kcal/kg/day, p=0.030)。また、食欲VASはグレリン群がプラセボ群に比べて有意に高かった(5.7 vs 3.9 cm, p=0.032)。術後体重減少率はプラセボ群に比べてグレリン群が有意に低かった(-1.4% vs -3.7%, p=0.044)。術前と術後14日目の体組成量を比較すると、プラセボ群では、除脂肪体重、脂肪量、基礎代謝率が有意に減少したが、グレリン群では、脂肪量は有意に減少したものの、除脂肪体重や基礎代謝率は有意に減少しなかった。血液検査所見では、術前と比較して、レプチンは術後の脂肪量減少に一致して両群ともに術後有意に低下した。一方、成長ホルモンやコルチゾール、ノルエピネフリン、インスリン、IGF-Iは術前後で有意な変化が認められなかった。

〔 総 括 〕

胃全摘術後患者に対する合成ヒトグレリン投与は安全に行うことができ、食欲や食事摂取量を増加させて、術後体重減少を抑制することが示唆された。今後消化器外科術後栄養障害に対する新しい治療となりうると考えられた。

## 論文審査の結果の要旨

背景：胃全摘術後体重減少はQOLを損なう術後後遺症である。これに対して食欲促進作用を有するグレリンを投与し臨床効果を示すかを検討した。方法：胃全摘術後症例を対象としグレリン群とプラセボ群に無作為割付した。術後経口摂取開始時よりグレリンを1日2回10日間点滴投与した。評価項目は食事摂取カロリー、術後体重減少率、食欲VAS、体組成量、基礎代謝率、血液検査とした。結果：完遂した20例において食事摂取カロリーおよび食欲VASはグレリン群がプラセボ群に比べて有意に高く、術後体重減少はグレリン群で有意に抑制された。投与前後において除脂肪体重、脂肪量、基礎代謝率はプラセボ群で有意に減少したが、グレリン群では脂肪量は有意に減少した一方、除脂肪体重や基礎代謝率は有意に減少しなかった。結論：胃全摘術後患者へのグレリン投与は除脂肪体重低下も含めた術後体重減少を抑制することが示された。上記論文は学位論文に値する。