The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	Randomized phase Ⅱ study of clinical effects of ghrelin after esophagectomy with gastric tube reconstruction
Author(s)	山本, 和義
Citation	大阪大学, 2011, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/58181
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、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

【92】

氏　　名	山　本　和　義（やま もと かず よし）
博士の専攻分野の名称	博　士（医　学）
学　位　記　番　号	第　２４４１４　号
学位授与年月日	平成23年3月25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	Randomized phase Ⅱ study of clinical effects of ghrelin after esophagectomy with gastric tube reconstruction （食道切除胃管再建術後におけ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　福澤　正洋　　教　授　下村伊一郎

論　文　内　容　の　要　旨

〔　目　　的　〕

食道癌は根治切除術後でも再発率が高く、予後不良な疾患として位置付けられてきた。しかし近年、手術手技・周術期管理の向上及び術前術後の補助療法の導入により、長期予後が望めるようになってきている。一方で、食道癌術後の90%以上の症例は術後3カ月後に5%以上、16%の症例では15%以上の体重減少を認めると報告されている。術後の著明な体重減少や低栄養は、患者の活動性や免疫力を低下させ、QOLを損なう一因となると同時に、生命予後についても悪影響を及ぼすとされている。消化器外科医はこれまで、経腸栄養や経静脈栄養を併用するなどの栄養介入を行なってきたが、十分な効果の立証がなされていないのが現状である。

グレリンは、下垂体より成長ホルモンを分泌させる成長ホルモン放出促進因子受容体の内因性リガンドとして1999年に同定された新規消化管ホルモンである。グレリンは主に胃底腺から分泌され、成長ホルモン分泌刺激作用だけでなく、食欲増進作用や体重増加作用、胃の蠕動運動刺激作用を有する。健常者を対象としたランダム化クロスオーバー二重盲検試験にてグレリン投与の安全性と食欲増進効果が証明された。また、慢性心不全や閉塞性肺障害によるcachexia患者に対するグレリン投与の臨床試験では、食欲増進及び体重増加作用だけでなく、原疾患の病態を改善させる効果も示された。我々は先行研究として、食道癌の術後に血中グレリン濃度が約半分に減少し、グレリン濃度の減少と術後の体重減少とが有意に相関することを報告している。以上より、食道癌術後の体重減少に血中グレリン濃度の減少が関与しており、グレリンの補充が食道癌術後の栄養状態改善に有効な手段となりうると思われた。

我々は食道癌に対し食道切除胃管再建術を受ける患者を対象に、合成ヒトグレリンを投与することの安全性と臨床効果を検討するランダム化比較試験を行なった。

〔　方法ならびに成績　〕

【方法】本研究はプラセボ対照単盲検ランダム化第Ⅱ相臨床試験として行なった。2007年10月から2008年12月までの期間で、年齢20-80歳、主要臓器機能が保たれ、重複癌を有さず、胸部食道癌に対し食道切除胃管再建術を予定する患者を対象に、グレリン群とプラセボ群とにランダム割付けを行なった。食道切除胃管再建術の術後9～11日目に食事を再開し、その翌日から10日間、グレリン群は合成ヒトグレリン(3μg/kg)を1日2回朝夕食前に点滴投与し、プラセボ群はグレリンの代わりに生理食塩水を同様に点滴投与した。主要評価項目は食事摂取開始翌日から10日間の食事摂取エネルギー量、副次評価項目は術後体重減少率、VAS(Visual Analogue Scale)を用いた主観的な食欲評価、DEXA(Dual Energy X-ray Absorptiometry)法による体組成の変化、血液検査所見とした。

【成績】登録は全20例でグレリン群10例、プラセボ群10例であった。臨床病理学的因子・術前血液検査・手術成績について両群間に有意な偏りは認めなかった。両群において食事開始前に大きな有害事象は認めなかった。食事開始後の有害事象は、グレリン群のうち1例でCTC-AE version 3.0評価でGrade1のほてりを認め、プラセボ群では1例にGrade1の発熱を認めたが、いずれも食事の中断なく軽快し、グレリンの投与は安全に施行可能であった。主要評価項目である食事摂取エネルギー量は、グレリン群で有意に高かった(グレリン群 vs プラセボ群;874 vs 605 kcal/day, p=0.015)。主観的な食欲評価については、食事開始後3日目以降にグレリン群で高い傾向を示したが有意差は認めなかった。食事開始後10日間の体重減少率は、グレリン群で有意に少なかった(-1 vs -3%, p=0.019)。DEXA法を用いた体組成の検討では、グレリン群で除脂肪体重の減少が有意に抑えられていた(0 vs -4%, p=0.012)。一方、脂肪体重の減少については、有意差は認めないが、逆にグレリン群で減少が大きい傾向にあった(-5% vs -3%, p=0.25)。食事開始10日後の血液検査所見では、血中レプチンがグレリン群で有意に低値であったが(1.2 vs 2.9 ng/ml, p=0.035)、これはグレリン群で脂肪体重の減少が大きかったことと関係があるのではないかと推測された。その他の血液検査項目（アルブミン、プレアルブミン、トランスフェリン、レチノール結合タンパク、グレリン、成長ホルモン）は両群間に有意な差は認めなかった。

〔　総　　括　〕

食道切除胃管再建術後においてグレリンの投与は安全に施行可能であり、有意に食事摂取量を増加させ、術後の体重とくに除脂肪体重の減少を抑えた。胃から分泌されるグレリンが食道癌術後の栄養療法の向上に寄与できる可能性が示唆された。

論文審査の結果の要旨

背景：食道癌術後には著明な体重減少が起こり、QOLを損なう要因となる。食道癌の術後に食欲増進ホルモン、グレリンを補充することの安全性と臨床効果を検討するランダム化比較試験を行なった。対象と方法：食道

切除胃管再建術を予定する胸部食道癌患者を対象に、グレリン群とプラセボ群(各10例)とにランダム割付する。術後食事開始翌日から、グレリン群はグレリンを1日2回（朝夕食前）10日間点滴投与し、プラセボ群は同様に生理食塩水を投与する。結果：重篤な有害事象は発生しなかった。食事摂取量はグレリン群で有意に増加した(p=0.015）。グレリン群で体重減少が有意に少なく(-1/-3%, p=0.019)、除脂肪体重の減少が抑えられた(0/-4%, p=0.012)。結語：食道癌術後の体重減少に対する新しい支持療法としてグレリンの補充療法が有効である可能性が示唆された。上記論文は学位論文に値する。