The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	Fall in plasma ghrelin concentrations after cisplatin-based chemotherapy in esophageal cancer patients
Author(s)	日浦, 祐一郎
Citation	大阪大学, 2012, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/59764
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

【４】

氏　　名	日　浦　祐一郎（ひうら ゆういちろう）
博士の専攻分野の名称	博　士（医学）
学　位　記　番　号	第　２５５５８　号
学位授与年月日	平成 24 年 4 月 20 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	Fall in plasma ghrelin concentrations after cisplatin-based chemotherapy in esophageal cancer patients （食道癌化学療法施行患者におけるグレリンと食事摂取、有害事象との関連性）
論　文　審　査　委　員	（主査） 教　授　土岐　祐一郎 （副査） 教　授　竹原　徹郎　　教　授　下村　伊一郎

論　文　内　容　の　要　旨

［目的］食道癌は消化器癌の中で難治癌の一つであるが、術前化学療法と手術治療の集学的治療により近年予後は改善してきた。しかしながら、術前化学療法は高い奏効率を期待して抗癌剤を選択するが、そのような抗癌剤は悪心・嘔吐や食欲不振などの副作用が生じることが多い。術前化学療法の奏効率は予後に影響するため、副作用のコントロールが治療成績向上の鍵となる。悪心・嘔吐に対しては主にセロトニン拮抗薬などにより対処しているが、食欲不振については現在適切な薬物が無いのが現状である。グレリンは、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。主に胃底腺から分泌され、食欲増進作用や体重増加作用、胃の蠕動運動刺激作用など多彩な作用をもつペプチドホルモンである。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ている。これまでに我々は、食道癌及び胃癌術後早期にグレリン低下が見られ、この補充療法としてとして食道亜全摘患者、胃全摘患者を対象にグレリン投与を行い術後食事摂取量の増加と体重減少の抑制効果を発見したことを報告している。化学療法とグレリンに関しては、シスプラチンによる食欲不振ラットモデルで血中グレリン濃度が有意に低下することが報告されているが、現在のところヒトでは検討されていない。本研究は、同ホルモンの食欲増進作用に着目し、化学療法における新規支持療法としての展望を模索するために、化学療法患者の血中グレリン濃度変化とその他の臨床因子との関係を明らかにすることにある。

方法ならびに成績

[方法]食道癌化学療法患者を対象にグレリン濃度を経時的に測定し臨床因子との関連を検討する前向きコホート試験を行った。2010年3月から2010年12月までの期間で、組織診断で食道扁平上皮癌と診断され、UICCでstageⅡ以上（遠隔臓器転移を有するstageⅣ症例は除外）、経口摂取可能で、主要臓器機能が保たれ、重複癌を有さず、食道癌に対しシスプラチンを用いた化学療法を予定する患者を対象とした。化学療法レジメンはシスプラチンを使用したFAP (5FU+Adriamycin+Cisplatin)及びDCF (Docetaxel+Cisplatin+5-FU)とした。化学療法施行前、施行中に血中グレリン濃度測定、食事摂取エネルギー量、VAS(Visual Analogue Scale)を用いた主観的な食欲評価、血液検査を行った。化学療法施

行後に、同様の評価を行いグレリン濃度とその他の臨床因子の関連を検討した。

［成績］登録は食道癌術前化学療法患者20例であった。血中グレリン濃度は、化学療法前と比較して投与開始後3日目、8日目に治療前の67%、57%まで有意に低下した（化学療法前:140 ±54; 3日目: 107±46, p =0.023; 8日目: 82±32 fmol/ml, p=0.034）。 また、血中グレリン濃度は化学療法開始後28日目に開始前と同レベルの値に回復した（28日目: 126±43 fmol/ml）。血中グレリン濃度は化学療法レジメンによって差は認めなかった。血液検査では、rapid turnover proteinの中でトランスフェリンのみ有意に化学療法開始8日目に低下した（投与前:235±23; 8日目: 160±31 mg/dl, p =0.045）。その他の血液検査項目、プレアルブミン、レチノール結合タンパタには有意差を認めなかった。関連ホルモンである成長ホルモン、レプチンは化学療法前後で差は認めなかった。シスプラチン投与後の食事摂取量は3日目46%と7日目28%と著明に低下した。化学療法開始後8日目の血中グレリン濃度は化学療法中の食事摂取量（R^2=0.347, p=0.0063）やVAS score（R^2=0.296, p=0.013）、トランスフェリン（R^2=0.446, p=0.0013）に有意に相関していた。化学療法開始後8日目の血中グレリン濃度を中央値（70 fmol/ml）で2群に分割し、高グレリン群、低グレリン群として有害事象を検討した（CTC-AE version 4.0）。高グレリン群は低グレリン群と比較して有意に好中球減少や悪心の有害事象のグレードが低かった（好中球減少: p=0.015、悪心: p=0.0011）。腎機能障害、口内炎、下痢については両群に有意な差は認めなかった。

［総括］食道癌化学療法患者において化学療法開始後早期より血中グレリン濃度は有意に低下し、グレリン濃度は化学療法施行中の食事摂取量や食欲と相関していた。化学療法により低下したグレリンを補充することで、食道癌化学療法の新規支持療法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

食道癌は消化器癌の中で難治癌の一つであるが、術前化学療法と手術治療の集学的治療により近年予後は改善してきた。抗癌剤投与による有害事象は患者の栄養状態とQOLを低下させ、化学療法継続の障害となり予後に影響する。一方、グレリンは胃から分泌され摂食促進作用を有するホルモンである。グレリンの食欲増進作用に着目し、化学療法における新規支持療法としての展望を模索する為に、前向きコホート試験及びランダム化第Ⅱ相試験を行った。前向きコホート試験では、グレリン濃度は、化学療法開始後3日目、8日目に有意に低下した。化学療法開始後8日目のグレリン濃度の低下は、食事摂取量、食欲、トランスフェリンと相関していた。化学療法開始後8日目のグレリン濃度の高い群で有意に好中球減少と食欲不振の有害事象のグレードが低かった。ランダム化第Ⅱ相試験では、グレリン投与により化学療法施行中の食事摂取量、食欲が有意に改善した。また、グレリン投与群で食欲不振、悪心の有害事象が有意に抑制された。このことより、食道癌化学療法施行患者へのグレリン投与は、化学療法施行中の食事摂取量、食欲を改善し新たな支持療法となり得ることが示唆された。抗癌剤によるグレリン変化とグレリン投与の有用性を示したのはヒトで初めてであり、学位に値すると考える。