

Title	Improvement of cisplatin-related renal dysfunction by synthetic ghrelin : a prospective randomised phase II trial
Author(s)	柳本, 喜智
Citation	大阪大学, 2017, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/61588
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 〈/a〉 をご参照ください。

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

Osaka University

論文内容の要旨

Synopsis of Thesis

氏名 Name	柳本 喜智
論文題名 Title	Improvement of cisplatin-related renal dysfunction by synthetic ghrelin: a prospective randomised phase II trial (合成グレリンによるシスプラチン誘発性腎障害の軽減効果：前向きランダム化第2相試験)
論文内容の要旨	
〔目的(Purpose)〕	
<p>シスプラチン (CDDP) は消化器癌に対して高い奏効率を示す一方で、20-30%の割合で腎障害を生じる。腎障害の大部分は可逆的に回復するが、40%近くの症例で腎機能低下が残存または進行し、患者QOL低下のみならず、化学療法の遅延や減量など予後にも悪影響を与える。腎障害を予防する目的で水分負荷や利尿剤投与が一般的に行われるが、完全には腎障害を予防できず、また、他の有効な支持療法も開発されていないのが現状である。</p> <p>グレリンは主に胃から分泌される食欲増進ホルモンとして知られているが、他に成長ホルモン (GH)、インスリン様成長ホルモン-1 (IGF-1) などの分泌刺激作用がある。特にIGF-1は、Akt/PI3K経路を介してNOを誘導することで、抗アポトーシス効果や、血管平滑筋弛緩による組織血流量増加作用による腎保護効果があると考えられている。一方、グレリンはラットにてCDDP投与により分泌抑制を受けると報告されているが、我々は実際にCDDPを含む食道癌術前化学療法において血中グレリン濃度は化学療法後減少し、2日目に最低値となりその後徐々に回復すること、更に2日目の血中グレリン値が低い症例では化学療法による腎障害が高度であることを観察した。以上の結果より、化学療法中の血中グレリン濃度低下がCDDPによる腎障害に関与していると想定し、CDDPを含む化学療法にグレリン投与を行うことで、化学療法中の腎障害軽減を目的としたランダム化第2相介入試験を計画した。</p>	
〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕	
<p>食道癌に対して、DCF療法を予定している症例 (n=40) を対象に、グレリン群 (0.5 μg/kg/H, 5日間持続点滴) またはプラセボ群にランダム化割り付けを行い、患者背景、血中グレリン関連ホルモン (グレリン、GH、IGF-1) 値、血中クレアチニン値、血中シスタチンC値、IGF-1と腎障害マーカーとの相関、2コース目の化学療法への影響、CTCAE分類による化学療法治療効果について検討した。</p> <p>結果は、患者背景に両群に差を認めず、化学療法開始4日目のグレリン、GH、IGF-1値は、プラセボ群と比較して、グレリン群で有意に高値であった (グレリン群 vs プラセボ群 = グレリン: 348.9\pm136.3 vs 13.8\pm12.6 fmol/ml, p<0.001; GH: 4.1\pm3.1 vs 1.5\pm1.3 ng/ml, p<0.001; IGF-1: 183.0\pm58.2 vs 112.8\pm37.1 ng/ml, p<0.001)。グレリン群において、血中クレアチニン値 (8日目: 0.83\pm0.17 vs 1.04\pm0.24 mg/dl, p=0.004; 11日目: 0.88\pm0.19 vs 1.22\pm0.40, p<0.001; 15日目: 0.84\pm0.13 vs 1.12\pm0.38, p=0.005)、血中シスタチンC値 (15日目: 0.82\pm0.12 vs 1.01\pm0.22mg/dl, p=0.004) の上昇が抑制されており、腎障害が少なかった。また、化学療法開始4日目のIGF-1と化学療法中の最大クレアチニン値に相関を認めた (R=0.366, P=0.022)。2コース目もDCF療法が施行されたグレリン群 (n=16)、プラセボ群 (n=16) について検討したところ、グレリン群において、2コース目のDOC、CDDP、5-FUの減量が少なく (DOC: 93.9\pm9.6 vs 86.5\pm10.1%, p=0.016; CDDP: 92.7\pm10.1 vs 83.0\pm13.6, p=0.012; 5-FU: 93.9\pm9.6 vs 85.5\pm9.3, p=0.022)、腎機能障害が原因の開始遅延症例はそれぞれ、グレリン群 1例、プラセボ群 5例で、開始遅延日数もグレリン群で有意に短かった (0.3\pm1.0 vs 3.4\pm3.8日, p=0.040)。化学療法の治療効果は、CR/PR/SD/PD: 0/15/3/2 vs 0/15/3/2, p=1.000 であり、両群に差を認めなかった。</p>	
〔総括(Conclusion)〕	
<p>CDDPを含む化学療法に対するグレリン投与は、治療効果に悪影響を与えず、安全に施行可能であった。また、グレリン投与によって化学療法中の腎障害が軽減され、2コース目以降の化学療法開始遅延や投与量減量が減少した。化学療法中のIGF-1値とクレアチニン値に相関を認めることから、グレリンはIGF-1を介した腎保護作用を発揮する可能性が考えられた。CDDPを含む化学療法に対するグレリン投与は、有害事象軽減を目的とした新規支持療法となる可能性が示唆された。</p>	

論文審査の結果の要旨及び担当者

(申請者氏名) 柳本 喜智	
論文審査担当者	(職) 氏 名
	主 査 大阪大学教授 土岐 祐一郎
	副 査 大阪大学教授 藤野 裕士
	副 査 大阪大学教授 猪阪 善隆
論文審査の結果の要旨	
<p>本論文は、胃内分泌ホルモンであるグレリンが、腎保護作用を有するインスリン様成長ホルモン-1 (IGF-1) 分泌を増加させること着目し、グレリン投与によるCDDPの腎毒性軽減を目的とした前向きランダム化第2相介入試験である。食道癌DCF症例 (n=40) を対象に、グレリン群 (0.5 μg/kg/H, 5日間持続点滴) またはプラセボ群にランダム化割り付けが行われ、結果はグレリン投与群において、血中IGF-1値が上昇し、腎障害 (血中クレアチニン、血中シスタチンC) が抑制され、2コース目の化学療法開始遅延や減量を抑制することができた。血中IGF-1値と化学療法中の最大クレアチニン値に相関を認めることから、グレリンの腎保護作用はIGF-1を介していると考えられた。本研究によって、CDDPを含む化学療法に対するグレリン投与は、有害事象軽減を目的とした新規支持療法となる可能性が示唆された。</p> <p>以上の結果より、本論文が学位に値するものと認める</p>	