

学位論文審査の結果の要旨

審査区分 ① 課 ・ 論	第 744 号	氏 名	龍 田 涼 佑
審 査 委 員 会 委 員	主査氏名	上 村 尚 人	②
	副査氏名	田 仲 和 孝	③
	副査氏名	水 上 - 弘	④
論文題目			
Association of chemotherapy-induced nausea and vomiting or anorexia with plasma levels of five gastrointestinal peptides in patients receiving chemotherapy (がん化学療法によって引き起こされる悪心・嘔吐あるいは食欲不振と5種類の消化管ペプチドの血漿中濃度との関連性の検討)			
論文掲載雑誌名			
Journal of Pharmaceutical Health Care and Sciences			
論文要旨			
化学療法に伴う悪心・嘔吐（CINV）や食欲不振の発症には、消化管ペプチドのバランス異常が関与しているとされる。本研究では、これら症状と関連が深いとされる5種類の消化管ペプチド（サブスタンス P、ニューロペプチド Y、モチリン、グレリン、レプチン）の血漿濃度変化と CINV や食欲不振との関連を検討した。本研究は単施設で実施された前向き観察研究であり、シスプラチンを含む化学療法を受ける食道癌、尿路上皮癌、精巣腫瘍の患者 20 名を対象とした。化学療法開始前（1 日目）および 3、5、8 日目に空腹時血漿を採取し、ELISA 法により各ペプチド濃度を定量した。CINV および食欲不振の評価には視覚的アナログスケール（VAS）を用い、25 mm 以上のスコアが観察期間中に 1 回以上あれば陽性と判定した。ペプチド濃度の変化は Dunnett 検定で解析し、CINV や食欲不振の有無による群間比較は Bonferroni 補正付き Kruskal-Wallis 検定にて実施した。NPY およびレプチンは化学療法早期（3 日目）に有意に上昇した一方、モチリンとサブスタンス P は後期（5 日目および 8 日目）に有意に上昇した。CINV 陽性群ではモチリン濃度が 5 日目および 8 日目に有意に上昇し、非 CINV 群との間に有意差が認められた。レプチンは食欲不振群で 3 日目にピークを示し、5 日目でも基準値より有意に高値を示したが、非食欲不振群ではこのような持続的上昇は認められなかった。CINV はモチリンの過剰分泌と、食欲不振はレプチンの持続的上昇と関連していることが示唆された。これらのペプチドは、CINV や食欲不振の定量的バイオマーカーとして有用である可能性がある。 本研究の結果は、CINV や食欲不振に対する客観的なバイオマーカーの導入可能性を示すものであり、症状の早期予測や治療介入のタイミング最適化に貢献する可能性がある。将来的には、モチリンやレプチンの変動を指標とした個別化支持療法の開発が期待される。このため、審査員の合議により本論文は学位論文に値するものと判定した。			

最終試験 の結果の要旨 学力の確認

審査区分 (課)・論	第744号	氏名	龍田涼佑
審査委員会委員	主査氏名	上村尚人	(印)
	副査氏名	田仲和寿	(印)
	副査氏名	水戸一弘	(印)
学位申請者は本論文の公開發表を行い、各審査委員から研究の目的、方法、結果、考察について以下の質問を受けた。 1. 抗がん剤を使用した化学療法にともなう悪心、嘔吐、食欲不振の評価の際に、実臨床ではVASは、使われないのか？使われないのであればその理由は？ 2. VASを用いた薬効評価方法として限界について。 3. この研究では、複数のペプチドを測定しているが、もともと何らかの仮説をもっていたのか？ 4. 癌そのものでレプチンが変化している可能性はないのか？ 5. 各種の消化管ペプチドに抗がん剤が及ぼす影響はあるのか？基礎研究での考察は？ 6. インフォームドコンセントはどのようにして得られたのか？ 7. 消化管と腎泌尿器系のがんに注目した理由は？ 8. Bonferoni法を用いた統計学的多重性の補正が行われているが、どの項目での多重性を言っているのか？ 9. 研究参加での除外例があるが、その方々の症状やペプチド値はどうなのか？ 10. 吐き気や食欲不振は薬剤によっても引き起こされるが、その考察は？ 11. この研究から考えられる新たな治療戦略は？ 12. 患者背景の血液データで腎機能CrやeGFR、肝機能についても群間差が無かったか？ 13. 消化管ペプチドの値は倍数変化で見ているが、絶対値で見た場合に最大値でも基準値以下ということはないか？ 14. レプチンやモチリンはこれを超えると悪心嘔吐や食欲不振になるという閾値があるのか？ 15. モチリン過剰投与で悪心・嘔吐が誘発されるというエビデンスはあるか？ 16. レプチンの持続的上昇がモチリンの上昇を引き起こすという両者の関連性についてはエビデンスがあるか？ 17. 食欲不振の有無についてレプチンの血中濃度に群間差が無い場合、食欲不振とレプチンの上昇には相関がなかったとするのが正しい結論ではないか？ 18. 現在の悪心・嘔吐の評価法がVASスケールの患者主観に基づいているため、より客観的な指標を確立することを研究目的としているが、消化管ペプチドの値とVASスケールとの相関をみるのであれば、VASスケール以上の正確性は得られないのではないか？ 19. ガイドラインで推奨されているオランザピンの導入で今回の結果はどう変わるか？ 20. 症状について、悪心、食欲不振というのは表裏一体の症状のようだが、実際スコアリングしてもらう対象の方にはどのように説明したか。 21. 今回すでにCINV予防薬が投与された状態でのCINVの症状出現を評しているが、これは現行レジメンの投与量が不足していると判断するのか、別の機序でのCINVが存在し、そのためにCINVが出現していると考えているのか。 22. 今回化学療法前に症状があったものは除外されたが、除外症例の消化管ペプチドを測定することで、CINVでない嘔吐の原因も究明できるのでは？ 23. 今回の群別に関しては、経過中に1回でもCINVが出現したものがCINV群に入っているが、症例ごとではなく、CINVが出た際の消化管ペプチドの比較でも新たな見解が得られるのではないかと思う。 24. 今回モチリンが一つの要因として抽出されたが、文中では六君子湯やメトクロプラミドなどが提案されているが、モチリンは空腹時に分泌されるので、分割食なども検討できるのでは？ これらの質疑に対して、申請者は概ね適切に回答した。よって審査委員の合議の結果、申請者は学位取得有資格者と認定した。			

(注) 不要の文字は2本線で抹消すること。

学 位 論 文 要 旨

氏名 龍田 涼佑

論 文 題 目

Association of chemotherapy-induced nausea and vomiting or anorexia

with plasma levels of five gastrointestinal peptides in patients receiving chemotherapy

(がん化学療法によって引き起こされる悪心・嘔吐あるいは食欲不振と

5種類の消化管ペプチドの血漿中濃度との関連性の検討)

要 旨

【背景】抗がん剤は嘔吐中枢の CTZ (chemoreceptor trigger zone) に作用し、神経伝達物質であるサブスタンス P を介して、迷走神経遠心路の迷走神経終末よりアセチルコリンを分泌させ CINV (chemotherapy-induced nausea and vomiting) を惹起させる。さらに抗がん剤は腸クロム親和性細胞を刺激し、セロトニンによる迷走神経求心路を介して、CINV を発現させることが知られている。また、食欲に関連する消化管ペプチドとして、胃より産生される活性型のグレリン (アシルグレリン) は視床下部に存在する食欲促進物質であるニューロペプチド Y (NPY) の分泌亢進、および食欲抑制物質の分泌を抑制し、摂食を亢進させる作用がある。一方、視床下部で分泌されるレプチンはグレリンとは対照的に摂食抑制作用を有している消化管ペプチドである。このように CINV や食欲低下の発症には、さまざまな消化管ペプチドが重要な役割を担っていると考えられており、消化管ペプチド間の不均衡は、がん患者における CINV および食欲不振の発症に関与している。本研究では、サブスタンス P、NPY、モチリン、グレリン、レプチンの 5 つの消化管ペプチドの化学療法後の血中濃度の変動、およびこれら

のペプチドと CINV や食欲不振との関係性を評価した。

【方法】本研究は、単施設による前向き観察研究であり、シスプラチンベースの化学療法を受けている食道がん患者 10 人、尿路上皮がんまたは精巣腫瘍の患者 10 人をリクルートした。化学療法施行 1 日目（ベースライン；化学療法施行前）、3 日目、5 日目、8 日目に採血し、ELISA を用いて 5 種類の消化管ペプチドの血漿中濃度を測定した。食欲不振と CINV は、患者に症状日記を記載してもらい、既報を参照し、観察期間中に少なくとも 1 回、visual analog scale のスコアが 25mm 以上の場合を食欲不振または CINV 有りと定義した。

【結果・考察】NPY とレプチンは化学療法の初期（3 日目）に有意に上昇し、モチリンとサブスタンス P は後期（5 日目と 8 日目）に有意に上昇した。モチリンは、CINV 群ではベースラインと比較して 5 日目と 8 日目に有意な上昇を示したが、非 CINV 群では有意な上昇はみられなかった。レプチンは、食欲不振群、非食欲不振群ともに 3 日目に有意な上昇を示したが、食欲不振群のみ 5 日目もベースラインと比較して有意に高値を示した。モチリンは、空腹時に上部消化管から分泌されるホルモンであり、消化管間 migrating motor complex (MMC) を制御する役割を担っている。このホルモンは胃腸の蠕動運動を刺激し消化を促進するが、過剰分泌は消化管間 MMC を増強し吐き気を引き起こす。したがって、CINV の原因は、化学療法による食欲不振に伴うモチリンの過剰分泌であると推測された。レプチン濃度は、食欲不振の有無にかかわらず 3 日目に有意に上昇した。しかし、食欲不振群では 5 日目もベースラインより有意に高値を示したのに対し、非食欲不振群ではベースライン程度まで低下した。この結果は、化学療法後におけるレプチンの持続的な分泌が食欲不振に関連している可能性を示唆している。本研究において、リクルートされた患者数が 20 名であったことや、癌種やレジメン、コース数の違いなど、いくつかのリミテーションが存在する。しかし、5 種類のペプチドの血漿中濃度変化に対するレジメンの違いによる影響をサブ解析したところ、シスプラチンのスケジュールがペプチド濃度の変化に及ぼす影響は軽微であった。また、最初の化学療法サイクルとそれ以降のサイクルとの間で、ペプチド濃度変化に視覚的な差は観察されず、消化管ペプチドの動態に対する化学療法サイクルの影響は最小限であることが示唆された。

【結論】CINV はモチリンの過剰分泌と関連し、食欲不振はレプチンの持続的分泌と関連していることから、これらのペプチドが CINV や食欲不振の定量的指標となる可能性が示唆された。