

9

がん悪液質の概念と最近の動向

がんの進行とともに多くの患者が、食欲不振や体重減少を経験し、次第に不可逆的な栄養不良に陥る。中等度以上の食欲不振は、がん患者の半数以上にみられると報告されている。また、体重減少はがんの原発部位や進行度によって報告に差があるものの、がん患者の30~80%に認められるとされている。がん患者における低栄養は患者の活動性や生活の質（QOL）を低下させるだけでなく、根治を目指したがん治療に際しその耐用性を著しく低下させ、それが予後を悪化させる。

がん患者の栄養管理について、欧州臨床栄養代謝学会（The European Society for Clinical Nutrition and Metabolism；ESPEN）から2006年に発行された①経腸栄養ガイドライン、2009年に発行された②静脈栄養ガイドライン（以下、ESPENガイドライン）、米国静脈経腸栄養学会（The American Society for Parenteral & Enteral Nutrition；ASPEN）から2009年に発行された③抗がん治療患者に対する栄養サポートのガイドライン（以下、ASPENガイドライン）、2011年に正式発表されたEuropean Palliative Care Research Collaborative（EPCRC：上質な緩和ケアの提供を目的とし、欧州連合の研究・技術枠組み計画に関連して設立された国際協力プロジェクト）の④がん悪液質に対するガイドライン（以下、EPCRCガイドライン）、日本緩和医療学会から2006年に発行された⑤終末期がん患者に対する輸液治療のガイドライン第1版（Web）、および⑥2008年および⑦2010年に発行された悪液質の定義に関するコンセンサスペーパー、加えて⑧2011年にミラノで開催された悪液質学会などの討議内容をふまえて概説する。

1 悪液質の定義

悪液質（cachexia）は、栄養不良により衰弱した状態を指す言葉として古くから用いられてきた。以前より悪液質はがんに限らず、種々の慢性消耗性疾患における栄養不良の終末像であり、治療抵抗性で患者の予後やQOLを悪化させることが知られていた。しかし、病態が複雑で、管理によって少なからずの修飾を受けるため代謝学的解析が進まず、統一見解として誰もが納得できる定義の設定が困難であり、その機序の解明や治療法の開発のうえで大きな障壁となっていた。

そこで悪液質の研究発展や啓発上の必要性から、2007年に欧米のエキスパートによるコンセンサス会議で、悪液質の定義づけが行われた。ここで「悪液質は基礎疾患に関連して生ずる複合的代謝異常の症候群で、脂肪組織の減少の有無にかかわらず、筋肉量の減少を特徴とする。臨床症状として成人では体重減少、小児では成長障害がみられる」とされ、「悪液質は、飢餓、加齢による筋肉減少症、うつ、吸収障害や甲状腺機能亢進症とは異なる病態であり、食欲不振、炎症反応の亢進、インスリン抵抗性、蛋白異化の亢進などの代謝異常がみられる」とされた。

その後、2011年初頭にごん悪液質に対するEPCRCガイドラインが発行され、「がん悪液質とは、従来の栄養サポートで改善することは困難で、進行性の機能障害をもたらす、（脂肪組織の減少の有無にかかわらず）著しい筋組織の減少を特徴とする複合的な代謝障害症候群である。病態生理学的には、経口摂取の減少と代謝異常による負の蛋白、エネルギーバランスを特徴とする」と定義された。これは本邦でのがん悪液質のとらえ方に近似しており、今後、標準的な定義として定着する可能性が高い。

2 悪液質発生の機序

悪液質発生の機序（メカニズム）はいまだ不明な点が多い。しかし、最近の生化学的、生物学的解析法の進歩によっておぼろげながらではあるが徐々に解明されつつある。腫瘍から放出される蛋白質分解誘導因子（proteolysis-inducing factor：PIF）*などの関与や、神経内分泌系の異常が次第に明らかにされ、なかでも、がんと宿主間の相互反応による炎症性サイトカインの活性化は、種々の代謝異常や食欲不振に深く関与し、重視されている。最近では、悪液質は種々のサイトカインを介する炎症反応としてとらえられるようになってきている。

悪液質は、一般にがんの進行に伴い、次第に死をもたらす不可逆性の栄養不良に進展していくが、がん種により悪液質を生じにくいものもあり、その進行速度もさまざまである。悪液質がもたらす栄養不良には、前述のように根底に全身の炎症反応による代謝異常があり、骨格筋分解の亢進をはじめ、インスリン抵抗性、脂質分解の亢進等の異化亢進がみられる。この代謝障害が高度になると、栄養投与を行っても有効に利用されず、栄養不良は次第に不可逆的となる。したがって、悪液質の進展が少ない、すなわち代謝異常の程度が軽度である段階で栄養サポートを行うことが重要である。この早期からの栄養サポートによって、栄養不良の進展を遅らせたり、他の原因による栄養不良を改善させたりすることが可能となり、これにより抗がん治療への耐用性を向上できるものと考えられるようになった。

明らかな悪液質の症状を呈さず、代謝異常が軽度な悪液質の状態は、“pre-cachexia”とよばれる。ESPENのSpecial Interest Group on Cachexia- Anorexia in Chronic Wasting Diseases (Cachexia SIG) などにより、この概念の定義がなされ、悪液質の前段階から行う栄養サポートが推奨されるようになってきた。また、高度代謝障害により、栄養状態の改善余地がない終末期の状態は、“late cachexia”、“severe cachexia”などの呼称が用いられていたが、EPCRCのガイドラインでは、“refractory cachexia”とされ、「抗がん治療に抵抗性の高度、あるいは急速に進行するがんのため不可逆的な栄養障害を生じている悪液質の状態」としている。EPCRCのガイドラインでは、「前悪液質（pre-cachexia）」、「悪液質（cachexia）」、「不可逆的悪液質（refractory cachexia）」と名付けられた3段階のステージが提唱され、各ステージの診断基準に関しても触れられているが、今後さらに検討が必要であろう。しかし、悪液質の前後にある、前悪液質と不可逆的悪液質というステージの概念を理解することは、がん患者の栄養管理を行ううえで、大きな意味がある（図12）。

*：蛋白質分解誘導因子 (PIF)

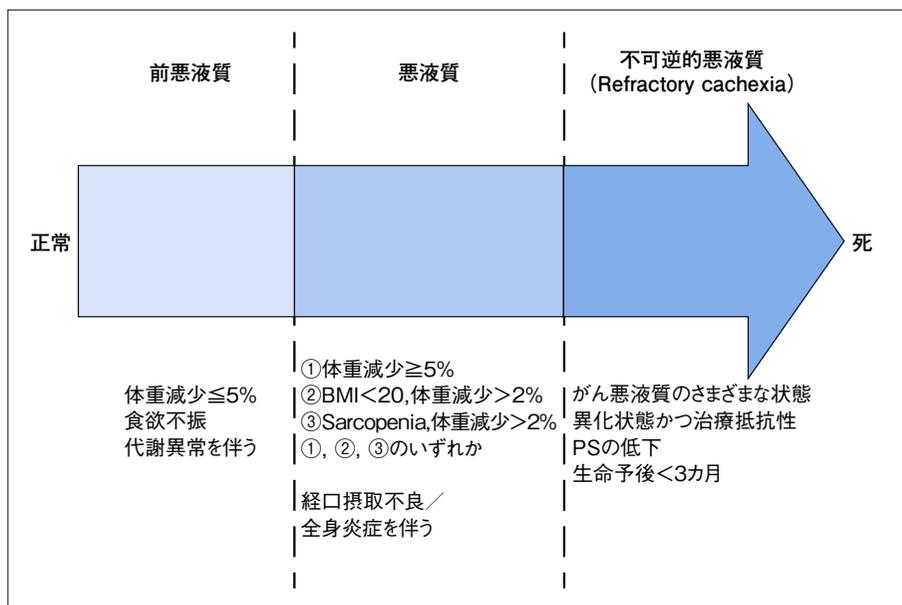
最近の研究で、異化状態でユビキチン・プロテアソーム・システムを介して、蛋白質分解が起こることが判明した。敗血症では糖コルチコイドが、がん悪液質では腫瘍が産生する硫酸糖蛋白である蛋白質分解誘導因子がプロテアソームサブユニットとユビキチン輸送蛋白 [E2 (14K)] を介し、骨格筋蛋白崩壊に関与する。

3 がん患者に対する栄養管理の原則

1 栄養補給ルート

がん患者においても栄養管理の原則に基づき、「できるだけ経口・経腸栄養を推奨し、経静脈栄養は補助的手段」として行い、消化管の通過障害などで、経腸栄養を行えない場合に経静脈栄養を選択する。栄養経路について言及されているESPENガイドラインでは、がん患者に対する栄養経路として、経口・経腸栄養を第一選択

図 12 EPCRC による最近の悪液質の区分



[Fearon K, et al. Lancet Oncol 2011 ; 12 : 489-95より引用改変]

としている。頭頸部がんや食道がんで、経口摂取が困難な場合は、経鼻胃管や経皮内視鏡的胃瘻造設術 (PEG) による胃瘻からの経管栄養が推奨されており、栄養補助食品を含めた経腸栄養が行えない場合に限り、経静脈栄養が推奨されている。

2 エネルギー投与量

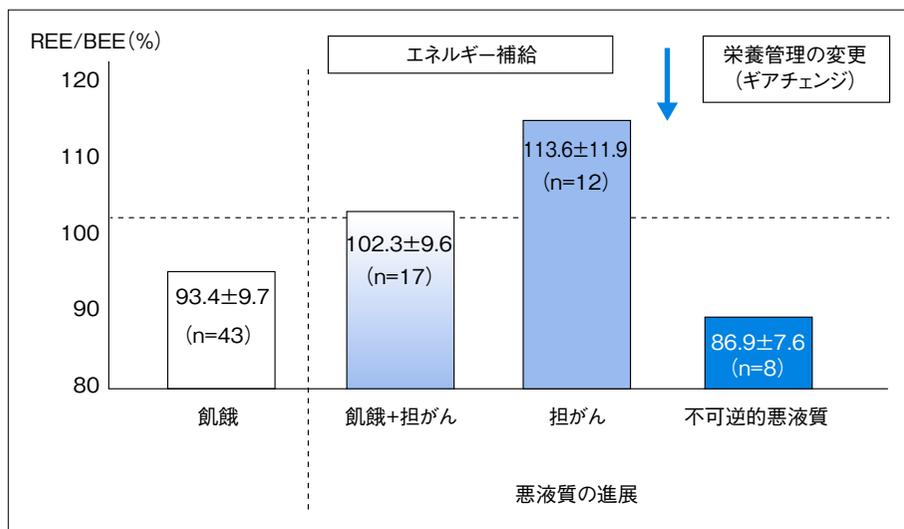
がん患者に対する至適なエネルギー投与量は、代謝異常が軽い段階では通常の栄養量を設定し、代謝異常が高度になる段階で、投与量を減量する。がん患者の安静時エネルギー消費量 (resting energy expenditure ; REE)* は、がん種や進行度によって報告にバラツキがある。ESPEN ガイドラインでは、炎症反応が高値な症例で REE の亢進がみられるが、一般に活動性の低下によりがん患者の総エネルギー消費量 (total energy expenditure ; TEE) は低下しているとし、TEE を実体重換算で、通院患者 : 30~35 kcal/kg/日、寝たきり患者 : 20~25 kcal/kg/日と設定することを推奨している。また、がん終末期では、積極的な栄養投与を控えることを推奨している。悪液質が進展した不可逆的悪液質 (refractory cachexia) は、栄養投与に反応しない段階と定義されており、代謝異常が高度になる終末期に向け、栄養投与量を減量することが妥当と考えられる (図 13)。がん終末期では、積極的な栄養投与を行っても有効に利用されないばかりか、代謝上の負荷となり生体に対し有害となることがある。

3 終末期における輸液管理

本邦では、終末期の経口摂取低下症例に対し輸液を行うことが多い。しかし、がん終末期には前述したように種々の代謝異常を生じており、輸液を行うことで浮腫、胸水・腹水、気道分泌の増加を招くことが少なくない。終末期に輸液を行う際

* : 安静時エネルギー消費量 (REE)
間接熱量計により求められる
実測の安静時エネルギー消費
量のこと。

図 13 エネルギー消費量とがんの進展



[東口高志, 他. 外科治療 2007 ; 96 : 934-41 より引用改変]

は、適応を可能な限り遵守し、患者や家族の意向をふまえたうえでの慎重な対応が大切である。一般に、輸液が真に患者本人や家族にとって有益と判定され、本人や家族の希望や了承があれば実施の適応となるが、必要以上の輸液による体液貯留の増加の有無や分泌物の増加による不利益を生じていないかを慎重にフォローする必要がある。

4 代謝制御・栄養管理の実際

1 非ステロイド性消炎鎮痛薬 (NSAIDs)

NSAIDs は医療用麻薬の鎮痛補助薬として有用であるが、その単独投与による抗炎症作用をベースとした代謝・栄養状態の改善に対する明らかな効果は認められていない。一方、集学的治療の一つとして使用することで、悪液質の進展を予防する可能性があると考えられているが、現時点では悪液質が高度に進展した状態では有害事象を引き起こすことが危惧されるため、不必要な投与は避けるべきであるとされている。

2 コルチコステロイド

強力な抗炎症薬であるコルチコステロイドは、欧米で多用されるプロゲステロン製剤とともに、悪液質患者の食欲不振に対し用いられ、体重や QOL の維持に良い結果が得られている。しかし、長期の使用では副作用が高率に発現するため、終末期の投与に使用時期が限定される。

3 抗サイトカイン療法

悪液質の機序が徐々に解明されるにつれ、薬剤や特殊な栄養素を用いて悪液質による低栄養状態を改善する試みがなされてきた。悪液質は、炎症性サイトカインが

*：抗サイトカイン療法

サイトカインとは、免疫細胞間の情報伝達を担う一連の物質で、よく知られているものに炎症性のTNF- α やインターロイキンがある。サイトカインを抑制する薬剤等を使った治療を抗サイトカイン療法といい、関節リウマチの治療などにも多く用いられる。

その代謝障害、食欲不振において重要な役割を担っており、抗サイトカイン療法*などの治療が試みられている。

4 エイコサペンタエン酸 (EPA)

エイコサペンタエン酸 (EPA) は、抗炎症作用をはじめ、PIFの産生低下、骨格筋の分解阻止効果があり、悪液質患者のQOLの向上等の効果が報告され、本邦においてもがん患者に対し広く用いられつつある。ASPENやクロアチアのガイドラインでは使用が推奨されているが、ESPENガイドラインでは明確な推奨はなく、EPAの単独投与での効果は意見が分かれ、現段階では集学的治療の一つとして有望であるというレベルにとどまっている。

5 分岐鎖アミノ酸 (BCAA)、L-カルニチン、CoQ10

分岐鎖アミノ酸 (BCAA) は蛋白崩壊を抑制し、同時に蛋白合成能を促進する作用と、偽神経物質の生体内代謝を制御して食欲不振を改善させるなどの効果が指摘されている。また、L-カルニチンはCoQ10との併用によって細胞レベルでの脂肪酸の代謝を促進するとともに、これも食欲不振を改善するとの報告があるが、これら各種栄養素の効果についてはさらに詳細な研究が望まれる。

6 消化管運動亢進薬

メトクロプラミドのような消化管運動亢進薬は、担がん患者の食欲不振、消化管蠕動不全に効果的とされており、その使用が推奨されている。しかし、投与による副作用や合併症の報告もあり、適応を遵守して使用すべきである。

7 運動療法

がん患者は種々の要因で、活動性が低下しており、運動不足による骨格筋萎縮を生じやすい。この筋肉量の減少は、倦怠感を惹起し、さらに活動性の低下をもたらすという悪循環を生じるため、全身状態に応じてウォーキングなどの軽い運動を勧め、筋肉量の減少を予防することが重要である。

8 栄養指導・栄養教育

栄養に関する指導、カウンセリングや教育を患者に対し行うことも、栄養状態やQOLに良い効果を与えられている。がん患者自身が、栄養管理の重要性を認識していないため、栄養摂取をおろそかにしたり、迷信や周囲の不適切なアドバイスによって偏った食事を摂ったりして、栄養状態を悪化させていることも少なくない。食事内容や摂取法、栄養補助食品の利用などについて、適切な指導を行うことが重要である。

9 チーム医療と集学的アプローチ

がん患者に対する栄養サポートは、前述のように食事や輸液のみならず、栄養指導や運動療法など、多くのものが含まれる。現在、複合的な代謝異常症候群である悪液質を改善することは困難であるが、チーム医療により、多方面から集学的にアプローチすることが、悪液質の進行を遅らせ、がん患者のQOLや予後の向上につ

なると考えられている。

10 その他の治療

前述した各種薬剤や栄養素の他に、インスリン、サリドマイド、カンナビノイド、ハーブ療法（漢方含む）などによる悪液質改善の報告や、グレリンなどの食欲不振の阻害作用を有する薬剤などが開発されつつある。しかし、現時点ではいずれも限定的なエビデンスにとどまっており、各種ガイドラインで使用が推奨されるには至っていない。

（東口高志）

【参考文献】

- 1) 東口高志 編, わかる・できる注射・輸液・輸血・採血, 東京, 南江堂, 2006
- 2) 日本静脈経腸栄養学会・NST プロジェクト実行委員会・東口高志 編. NST プロジェクト・ガイドライン, 東京, 医歯薬出版, 2001
- 3) 東口高志. NST 活動のための栄養療法データブック, 東京, 中山書店, 2008
- 4) A. S. P. E. N. Board of Directors. Clinical Pathways and Algorithms for Delivery of Parenteral and Enteral Nutrition Support in Adults. Silver Spring, A. S. P. E. N., 1998, p5
- 5) 日本静脈経腸栄養学会 編. コメディカルのための静脈・経腸栄養手技マニュアル, 東京, 南江堂, 2003
- 6) 東口高志. NST の運営と栄養療法—栄養管理のチーム連携, 東京, 医学芸術社, 2006
- 7) Dudrick SJ, Wilmore DW, Vars HM, et al. Long-term total parenteral nutrition with growth, development, and positive nitrogen balance. *Surgery* 1968 ; 64 : 134-42
- 8) 東口高志, 五嶋博道, 根本明喜, 他. 中心静脈栄養 (TPN) の Formula. *臨床外科* 2003 ; 58 : 619-27
- 9) 野村秀明, 大柳治正. 混合糖質—GFX の効果. *医学のあゆみ* 1997 ; 183 : 595
- 10) Blackburn GL, Bistrian BR, Maini BS, et al. Nutritional and metabolic assessment of the hospitalized patient. *JPEN* 1977 ; 1 : 11-22
- 11) Cerra FB. Pocket Manual of Surgical Nutrition, St. Louis, The C. V. Mosby Company, 1984
- 12) 東口高志, 五嶋博道, 根本明喜, 他. 栄養アセスメントとは. *Medical Technology* 2002 ; 30 : 906-11
- 13) Buzby GP, Mullen JL, Matthews DC, et al. Prognostic nutritional index in gastrointestinal surgery. *Am J Surg* 1980 ; 139 : 160-7
- 14) 佐藤 真. 胃癌患者の栄養評価に関する臨床的研究—術前栄養状態の計量化による術後合併症発生子測指数の作成. *日外会誌* 1982 ; 83 : 66-77
- 15) 岩佐正人. 食道癌患者の栄養評価に関する臨床的研究—特に栄養評価指数 (nutritional assessment index ; NAI) の有用性について. *日外会誌* 1983 ; 84 : 1031-41
- 16) 小野寺時夫, 五関謹秀, 神前五郎. Stage IV, V (Vは大腸癌) 消化器癌の非治癒切除・姑息的手術に対する TPN の適応と限界. *日外会誌* 1984 ; 85 : 1001-5
- 17) Higashiguchi T, Yokoi H, Noguchi T, et al. The preoperative nutritional assessment of surgical patients with hepatic dysfunction. *Jpn J Surg* 1995 ; 25 : 113-8
- 18) Sasson M, Shvartzman P. Hypodermoclysis: an alternative infusion technique. *Am Fam Physician* 2001 ; 64 : 1575-8
- 19) 東口高志. 皮下注射による補液. *日本医事新報* 2005 ; 4231 : 95-6
- 20) 厚生省健康政策局 監, 総合健康推進財団 編. 医療者用在宅中心静脈栄養法ガイドライン, 東京, 文光堂, 1998
- 21) 高木洋治. 在宅中心静脈栄養法. *JJPN 輸液栄養* 2002 ; 24 : 409-19
- 22) 東海林徹. 静脈栄養剤の問題点. *静脈経腸栄養* 2003 ; 18 (3) : 7-14
- 23) 城谷典保, 阿部 裕. 経静脈・経腸栄養法とは. 経静脈・経腸栄養のすべて, 東京, メジカルフレンド社, 2001, pp11-5
- 24) Bozzetti F, Arends J, Lundholm K, et al. ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: non-surgical oncology. *Clinical Nutrition (Edinburgh, Scotland)* 2009 ; 28 : 445-54
- 25) Arends J, Bodoky G, Bozzetti F, et al. ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Non-surgical

- oncology. *Clinical Nutrition* (Edinburgh, Scotland) 2006 ; 25 : 245-59
- 26) August DA, Huhmann MB. A. S. P. E. N. clinical guidelines: nutrition support therapy during adult anticancer treatment and in hematopoietic cell transplantation. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2009 ; 33 : 472-500
 - 27) Radbruch L, Elsner F, Trottenberg P, et al. Clinical practice guidelines on cancer cachexia in advanced cancer patients with a focus on refractory cachexia. *European Palliative Care Research Collaborative*, 2011 [Available from: www.epccr.org]
 - 28) 厚生労働科学研究「第3次癌総合戦略研究事業 QOL 向上のための各種患者支援プログラムの開発研究」班. 終末期癌患者に対する輸液治療のガイドライン, 第1版, 日本緩和医療学会, 2007 (Web)
 - 29) Evans WJ, Morley JE, Argilés J, et al. Cachexia: a new definition. *Clin Nutr*(Edinburgh, Scotland) 2008 ; 27 : 793-9
 - 30) Muscaritoli M, Anker SD, Argilés J, et al. Consensus definition of sarcopenia, cachexia and pre-cachexia: joint document elaborated by Special Interest Groups (SIG) "cachexia-anorexia in chronic wasting diseases" and "nutrition in geriatrics". *Clin Nutr* (Edinburgh, Scotland) 2010 ; 29 : 154-9
 - 31) 東口高志. がん悪液質の代謝動態からみた栄養管理. *臨床栄養* 2008 ; 113 : 602-7
 - 32) Fearon K, Strasser F, Anker SD, et al. Definition and classification of cancer cachexia: an international consensus. *Lancet Oncol* 2011 ; 12 : 489-95
 - 33) 東口高志, 伊藤彰博, 飯田俊雄, 他. 末期癌患者の輸液療法. *日医雑誌* 2004 ; 132 : 61-4
 - 34) Strassmann G, Fong M, Kenny JS, et al. Evidence for the involvement of interleukin 6 in experimental cancer cachexia. *J Clin Invest* 1992 ; 89 : 1681-4
 - 35) 森田達也. 終末期がん患者に対する輸液療法—身体症状への影響. *緩和医療学* 2004 ; 6 (2) : 34-43
 - 36) 田村洋一郎, 壁島康郎, 亀山哲章, 他. 緩和医療における輸液療法の意義と妥当性. *緩和医療学* 2004 ; 6 (2) : 11-8
 - 37) 東口高志, 森居 純, 伊藤彰博, 他. 全身症状に対する緩和ケア. *外科治療* 2007 ; 96 : 934-41
 - 38) 日本静脈経腸栄養学会 監. 成人および小児患者に対する静脈・経腸栄養の施行に関するガイドライン, 2002