

Module 5

領域5

QOL（生命の質、生活の質、人生の質）の最善化

5-1 からだのつらさへの対応

5-1-5 がん悪液質



領域5 QOLの最善化

5-1 からだのつらさへの対応

5-1-5 がん悪液質

食欲不振の臨床経過

食欲不振による食事摂取量減少は、栄養障害を引き起こし、悪液質となり、QOLの低下、障害発生率、致死率は上昇する。



【食欲不振の臨床経過】

・食欲不振による食事摂取量減少は、栄養障害を引き起こし、悪液質となり、QOLの低下、障害発生率、致死率は上昇する。

食欲不振悪液質症候群
(anorexia cachexia syndrome)

食欲の不振または消失と悪液質が共に現れた場合



【食欲不振悪液質症候群】

・食欲の不振または消失と悪液質が共に現れた場合を食欲不振悪液質症候群と定義している。

がん悪液質（定義）

「通常の栄養サポートでは完全に回復することができず、進行性の機能障害に至る、骨格筋量の持続的な減少（脂肪量の減少の有無は問わない）を特徴とする多因子性の症候群」

がん悪液質と飢餓の違い

- 炎症蛋白質の合成の増加
- 安静時エネルギー消費量の亢進

Fearon K, et al. Lancet Oncol. 2011; 12(5): 489 - 495



【がん悪液質の定義】

・がん悪液質は、「通常の栄養サポートでは完全に回復することができず、進行性の機能障害に至る、骨格筋量の持続的な減少（脂肪量の減少の有無は問わない）を特徴とする多因子性の症候群」と定義される。
・このがん悪液質と飢餓の違いは、悪液質では①炎症蛋白質の合成の増加があること、そして②安静時エネルギー消費量が亢進していることである。

悪液質の診断基準

12ヶ月以内に5%以上の体重減少（あるいはBMI<20）
＋
①筋力低下
②疲労感
③食欲不振
④生化学データの異常値*
（5項目中3項目以上）

* 1) CRP>0.5mg /dl or IL6>4.0pg/ml,
2) Hb<12g/dl,
3) Alb<3.2g/dl

Evans WJ, et al: Clin Nutr, 2008 ; 27(6):793-9



【悪液質の診断基準】

・参考までに、悪液質の診断基準を提示する。悪液質はがんでなくてもすべての疾患で起こりうる病態であり、その診断基準である。

・悪液質の診断基準は、12ヶ月以内に5%以上の体重減少（あるいはMI<20）に加え、①筋力低下、②疲労感、③食欲不振、④生化学データの（5項目中3項目以上）異常があることとされている。

がん悪液質の割合

50-80%

Argilés JM, et al: Nat Rev Cancer, 2014 ;14(11)754-62



【がん悪液質の割合】

・がん悪液質は進行がんの50-80%に認められ、体重減少と食欲不振などの症状と化学療法の効果の減弱、副作用や治療中断、さらに生存率まで影響を及ぼす。

悪液質が死因のがん

20%

von Haehling S, et al: J Cachexia Sarcopenia Muscle, 2016;7:299-311



【悪液質が死因のがん】

・がんによる死亡ではなく、悪液質が原因となる死亡が約20%あると報告されている。

がん悪液質死亡率

20-80%/年

von Haehling S, et al: J Cachexia Sarcopenia Muscle, 2016;7:299-311

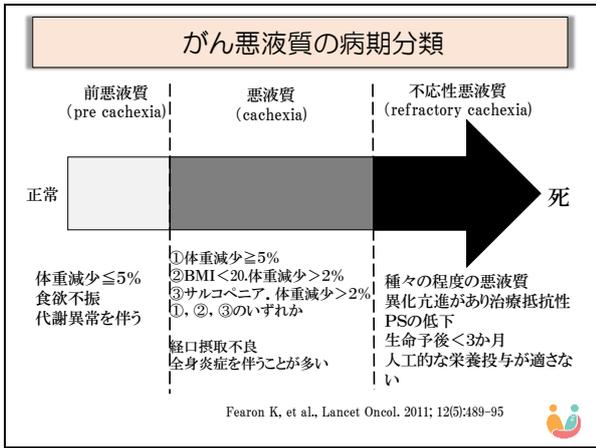


【がん悪液質死亡率】

・がん悪液質に陥れば、1年以内に20-80%が死亡するとの報告がある。

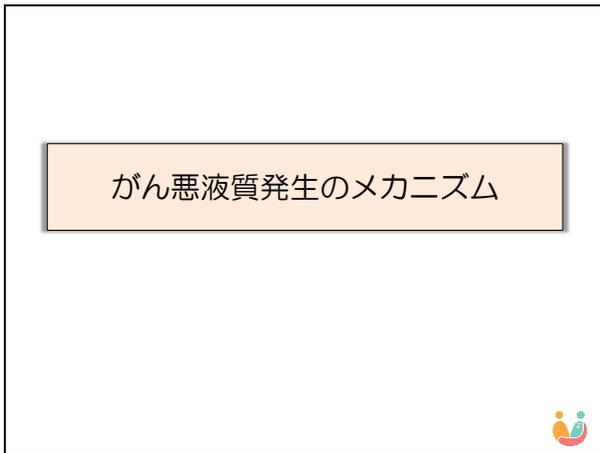
・国民の2人に1人ががんに罹患するという超高齢社会の日本の医学・医療において、がん悪液質のコントロールは重要な研究課題となる。

・ここ10年程度でがん悪液質に対する基礎的研究が進むにつれて、いくつかの研究では臨床試験が実施されるようになり、今後の展開によってはその治療の可能性が出てきた。

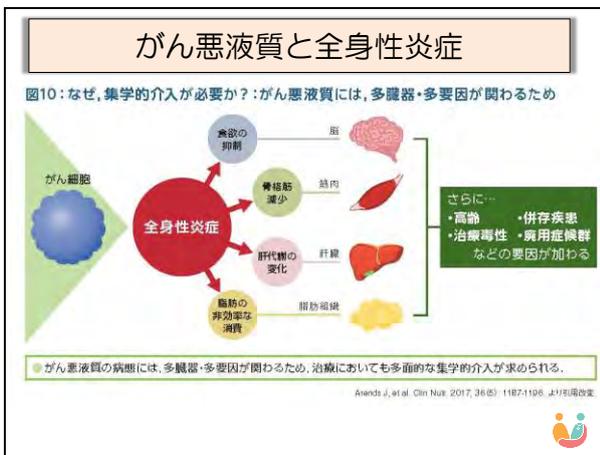


【がん悪液質の病期分類】

- ・がん悪液質は、前悪液質、悪液質、不応性悪液質に分類される。
- ・悪液質に陥った場合には、改善することは困難だが、適切な栄養補給を含めて介入を行い、病状が改善する場合には、積極的な介入の意義はある可能性があるが、不応性では介入の意義はないとされている。
- ・前悪液質の段階で評価し適切な介入を行うことが重要。

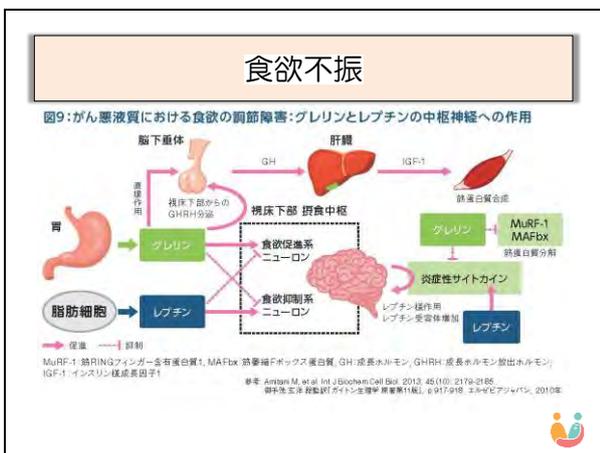


【がん悪液質発生のメカニズム】



【がん悪液質と全身性炎症】

- ・在宅医療の対象となる患者は、高齢者や複数の併存疾患を認める場合が多く、そのため、治療やケアにおいても多職種協働による集学的な介入を必要とする。
- ・がん悪液質のメカニズムには、全身性炎症による多臓器・多要因が複雑に絡み合っている。



【食欲不振】

- ・がん悪液質の治療標的として注目されているのは、胃から分泌され、食欲を促進する内因性ホルモンのグレリンである。食欲不振のメカニズムは図のように考えられている。

がん悪液質における骨格筋代謝異常

図7: がん悪液質における骨格筋代謝異常:
炎症性サイトカイン、蛋白質分解誘導因子による筋萎縮



【がん悪液質における骨格筋代謝異常】

・がん悪液質においては、骨格筋の分解促進のメカニズムが関与している。

がん悪液質における脂肪組織の代謝異常

図8: がん悪液質における脂肪組織の代謝異常:
脂肪分解の促進と白色脂肪細胞の褐色化



【がん悪液質における脂肪組織の代謝異常】

・がん悪液質における体重減少には、脂肪組織の分解促進が関与している。

がん悪液質に対するアプローチ

【がん悪液質に対するアプローチ】

がん悪液質に対する栄養療法

表4: 進行がんに対する、主な栄養療法の無作為比較試験の成績

Study	N	介入	対象患者	結果
根治不可能な進行がん患者(がん悪液質患者を含む可能性が高い)に対する無作為比較試験				
Balwyn C, et al. J Hum Nutr Diet. 2011	358	カウンセリング キザプリ	体重減少を伴う 進行がん	体重, 生存率について 改善は認められなかった
Bourel-Marchasson L, et al. PLoS One. 2014	341	カウンセリング キザプリ	70歳以上, 化学療法中の進行がん	食事摂取量は増加したものの がん化学療法の毒性発現や乗数率, 生存率には認められなかった

● 栄養療法による単独介入では、十分な効果を得られない。

Balwyn C, et al. J Hum Nutr Diet. 2011; 24(5): 431-440. Bourel-Marchasson L, et al. PLoS One. 2014. 9(9): e108687

【栄養療法】

・栄養療法の積極的な介入は、前悪液質や悪液質のステージでの効果は期待できるが、不応性悪液質では効果が見られないことを示している。

がん悪液質に対する運動療法

表5: 進行がんに対する、主な運動療法の無作用化比較試験の成績

Study	N	介入	対象患者	介入群の脱落率(%)	結果
Olderivoll LM, et al. Oncologist 2011	231	グループ介入(総合運動) 60分×16回/8週	進行がん、土化学療法	35.5	歩行距離、筋力、起立時の改善は認められず
Adamsen L, et al. BMJ 2009	269	個別介入(高強度運動) 90分×18/6週	進行がん、土化学療法	12.6*	心臓持久力、筋力、QOL、疲労の改善
Rummenis TA, et al. J Clin Oncol 2006	103	グループ介入(総合運動) 90分×8回/3週	進行がん、土放射線治療	14.0*	QOLの改善は認められず

*介入終了後の評価ができなかった患者の割合

- 進行がんに対する単独の運動療法は高い脱落率(12~35%)が問題となる。
- 実施できた患者では身体機能の改善が得られる可能性がある。
- QOLや疲労への効果は試験によって異なる。
- 頻回の来院が必要となる。

Olderivoll LM, et al. Oncologist 2011; 16(11): 1549-1557. Adamsen L, et al. BMJ 2009; 339: 1341-1347. Rummenis TA, et al. J Clin Oncol 2006; 24(4): 625-642.

References:

【運動療法】

・運動療法の役割についても、今後の研究成果を待つ必要がある。現時点での効果は限定的のようである。

がん悪液質における薬物療法

(注意) 以下の薬剤はいずれも、わが国においては、がん悪液質に対する適応を有しない。

薬剤	がん悪液質の合併症への効果						特徴
	食欲	体重	筋力	QOL	疲労	嘔吐	
コルチコステロイド	○			○	○		短期効果のみ(数週間程度) 有害事象(感染、高血糖)
NSAIDs		○					有害事象(消化管出血)
エココサベンタン阻害薬		○	○				研究により有効性評価が異なる 有害事象(嘔吐、腹痛、便秘)
プロゲステロン受容体拮抗薬	○	○					副作用発生は少ない 有害事象(血栓症、浮腫)

○ 臨床試験にて効果が示唆されたもの

● 薬物療法による単独介入では、十分な効果を得られない。

Arnsz J, et al. Clin Nutr 2017; 36(1): 11-48. Solís-Martínez C, et al. Nut Cancer 2015; 47(1): 81-97.
Nerhus-Larsen S, et al. J Clin Oncol 2011; 29(25): 3375-3382. Ruiz-Sandoval V, et al. J Cachexia Sarcopenia Muscle 2018; 9(3): 444-452.

【薬物療法】

・ステロイドなどの薬物療法を用いることがあり、一定の効果を得られたとの報告はあるが、副作用などの課題も多くある。

1. Balstad TR, et al. Crit Rev Oncol Hematol. 2014; 91(2): 210-221.
2. Grande AJ, et al. J Cachexia Sarcopenia Muscle. 2015; 6(3): 208-211.
3. Solheim TS, et al. J Cachexia Sarcopenia Muscle. 2017; 8(5): 778-788.
4. Solheim TS, et al. BMJ Support Palliat Care. 2018; 8(3): 258-265.
5. Mouri T, et al. Asia Pac J Oncol Nurs. 2018; 5(4): 383-390.

新薬のこれから

【新薬のこれから】

がん悪液質における新薬への期待

表6:がん悪液質治療薬として第Ⅲ相臨床試験が実施された薬剤

薬剤	作用機序	臨床試験	問題点
アナモレリン (anamorelin) ¹⁾	グレリン様作用薬 成長ホルモン、IGF-1分泌促進作用による筋蛋白質合成促進作用、食欲亢進作用	第Ⅲ相臨床試験では、手術不能、ステージⅢ/Ⅳまたは治療済みの非小細胞肺癌患者において、栄養状態の有意な増進と、悪阻下痢、悪液質症状の改善が認められ、標準治療と比較されなかった。	身体機能(握力)の有意な改善は認められていない。
エノボサーム (enobosarm) ²⁾	選択的アンドロゲン受容体モジュレーター(SARM) 筋肉・骨のアンドロゲン受容体の選択的活性化	第Ⅲ相臨床試験では、最近の6か月間に2%以上の体重減少を認めたとがん患者を対象に、エノボサーム 1mg/500g またはプラセボの1日1回経口投与を行い、エノボサーム両群において、ベースラインと比べて筋量増加効果が有意に増加した。一方、プラセボ群では有意な変化は認めなかった(2019年2月時点で、第Ⅲ相臨床試験結果は未発表)。	身体機能(握力を上げる力)に対する作用については、試験間で一貫性がない。

・厚生労働省の薬食審・医薬品第一部会は2020年12月11日、非小細胞肺癌(NSCLC)などのがん悪液質治療薬エドルミズ錠(一般名:アナモレリン塩酸塩、申請企業:小野薬品)を審議し、承認することを了承した。

・適応は非小細胞肺癌、胃がん、膵がん、大腸がんの4がん種である。正式に承認されれば、がん悪液質を効能・効果とする初の治療薬となる。

References:

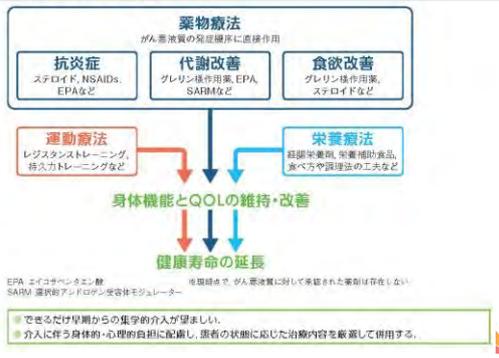
1. Temel JS, et al. Lancet Oncol. 2016; 17(4): 519-531.
2. Currow D, et al. Ann Oncol. 2017; 28(8): 1949-1956.
3. Crawford J. Curr Opin Clin Nutr Metab Care. 2016; 19(3): 199-204.
4. Takayama K, et al. Support Care Cancer. 2016; 24(8): 3495-3505.
5. Katakami N, et al. Cancer. 2018; 124(3): 606-616.

・したがって、がん悪液質に対する薬物療法、運動療法、栄養療法などの集学的治療の臨床研究の発展が期待される。

References:

1. Naito T, et al. Asia Pac J Oncol Nurs. 2019. doi: 10.4103/apjon.apjon_68_18 [Epub ahead of print].
2. Borg JJ, et al. Curr Opin Support Palliat Care. 2015; 9(4): 333-345.
3. Molino A, et al. Expert Opin Biol Ther. 2014; 14(10): 1379-1381.
4. Solheim TS, et al. J Cachexia Sarcopenia Muscle. 2017; 8(5): 778-788.
- 5.

がん悪液質に対する集学的治療への期待



付記

がん悪液質ハンドブック

「がん悪液質：機序と治療の進歩」を臨床に役立てるために、より多くを引用した。

日本がんサポーターズ学会・Cachexia部会による日本語版監訳によりまとめたハンドブックである。

今日の「がん悪液質」の進歩について、臨床に役立つ内容によく整理されていると判断した。

監修された一般社団法人 日本がんサポーターズ学会の許可を頂いて転載した。

