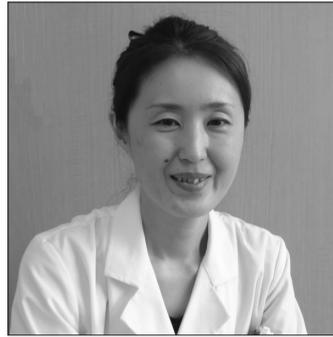


特集＝がんサポーターケアの話題

がん悪液質
～「炎症」に着目したケア～

●悪液質について ●がん悪液質の病態生理(体重減少の機序) ●がんの代謝異常に関与する因子(がんにおける炎症) ●栄養療法



伊賀市立上野総合市民病院

白井 由美子

(栄養管理課 管理栄養士) 写真一

三木

誓雄

(院長)

INTRODUCTION

がん悪液質は「単なる栄養補給では改善できない、骨格筋喪失を伴う栄養障害」と定義される。その病態生理は、食物摂取量の減少と代謝異常が引き起こす負の蛋白および、負のエネルギーバランスによって特徴づけられる。がんが生体内に存在することにより惹起される炎症反応が、悪液質における代謝異常の大きな要因である。その悪液質の原因物質とされている炎症性サイトカインを制御し、悪液質の進行を防ぐことは、がん患者の対治療効果を最大限に向上させ、ADL、QOLを高いレベルで維持させることにつながると考えられている。

代謝異常と炎症には密接な関係があることが指摘されており、最近炎症をコントロールするための免疫栄養療法が注目されている。本稿では、炎症を抑制し悪液質の進行を防ぐとされているエイコサペンタエン酸(eicosapentaenoic acid; EPA)を用いた免疫栄養療法との関与について記述する。

1 悪液質について

悪液質はがんに限らずCOPD、AIDS、うつ血性心不全などの慢性消耗性疾患に伴う病態で、がん患者ではほぼ半数にみられる。悪液質の臨床所見は、体重減少、除脂肪体重の減少、

食欲不振、早期満腹感、倦怠感、免疫能の低下、活動量の低下などである。がん悪液質はがん患者においてQOL低下のほか、がん治療効果の減弱、化学療法における副作用の危険性増大、生存期間の短縮などがもたらされる。がん患者の死亡原因の3分の1は、実は腫瘍そのものによるものでなく悪液質によるものと考えられている。

悪液質は、その段階により前悪液質、悪液質、難治性悪液質と3期に分けて考えられているが(図1)、その重症度は5%以上の体重減少、特に体蛋白を中心とするエネルギー貯蔵の減少の程度で分類される。体重減少の主な原因が脂肪組織である通常の飢餓による体重減少とはこの点で異なる。

2 がん悪液質の病態生理(体重減少の機序)

がん悪液質における体重減少の病態生理は、食物摂取量の減少と、代謝異常により引き起こされる低蛋白・低カロリー栄養障害である。

食物摂取量の減少による体重減少は、がんの存在による摂取・消化・吸収障害、治療に伴う有害事象、心理的な問題、痛み・倦怠感などによりもたらされる。これらは栄養カウンセリングや強制栄養等による従来の栄養管理法により栄養摂取量を増加させれば可逆的に改善可能であり、これをがん関

連体重減少(cancer-associated weight loss; CAWL)と呼ぶ。

もう一方の体重減少の原因である代謝異常は、がん組織の存在に対する生体反応(宿主-腫瘍相互作用という)として全身で生産される炎症性サイトカインや、がん組織から放出される蛋白質分解誘導因子(proteolysis-inducing factor; PIF)などに起因している。この代謝異常による体重減少は近年までは不可逆的と考えられており、がん悪液質ではこの代謝異常が関与するため従来の栄養管理では体重増加が期待できないとされてきた。この病態はCAWLに対して、がん誘導体重減少(cancer-induced weight loss; CIWL)と定義されている(図2)。そして、特に後者の代謝異常による体重減少については、様々な分子生物学レベルでの病因論が議論されている。

3 がんの代謝異常に関与する因子(がんにおける炎症)

がん悪液質の病態に炎症性サイトカインが関与することが報告されており、特に重要な炎症性サイトカインは、interleukin-1(IL-1)、interleukin-6(IL-6)、tumor necrosis factor-α(TNF-α)、interferon-γ(IFN-γ)である。腫瘍細胞から放出されたサイトカインは、腫瘍局所の炎症反応の促進を通して宿主の免疫・炎症細胞を活性化し、一連のサイトカインシグナルカスケードをさらに活性化し、急性相蛋白質反応(acute phase protein response; APR)を引き起こす。がん悪液質では骨格筋の減少が特徴的であるが、内臓蛋白は保たれ肝臓は増大するとされる。

骨格筋の減少は蛋白質合成の低下も一因であるが、分解増加による要因の方が大きいと考えられる。アミノ酸の補給のみでは骨格筋量を回復できないこともそれを示唆している。

また、腫瘍により産生される因子として、proteolysis-inducing factor(PIF)が骨格筋に直接作用することで骨格筋の分解を、lipid mobilizing factor(LMF)による脂肪組織の分解を促進することが示されている。さらに、IL-1、IL-6、TNF-αが中枢神経に作用し食欲を低下させることも報告されている。また、神経ペプチドのインバランスにより食欲不振が起こるとも考えられている。

4 栄養療法

1. がん悪液質に対してのEPA

n-3系脂肪酸の1つであるEPAは炎症性サイトカインの産生を減少させる。Fearonらは、腺がん非切除患者200名に対し、EPAを用いた大規模な臨床試験を行い、EPAの2.2g/日の摂取が、体重および除脂肪体重を増加させたことを報告した。作用機序としては、EPAが炎症性サイトカインの産生を抑制し、またPIFの放出を制御することで除脂肪体重が維持されると考えられている(図3)。

2. がん患者に対する栄養管理の実践

当院では2011年4月にがんサポート・免疫栄養療法センターを開設して以来、「支える栄養療法」をコンセプトに、チーム医療の一環として栄養サポートを行っている。がん悪液質の評価としては、①骨格筋の喪失を反映する骨格筋量の評価、②食欲不振に関連する症状の評価、③全身性炎症反応の評価を用いている。

骨格筋量の評価は、体組成分析装置(InBody)を用いて体組成を測定し、骨格筋量の絶対値を経時的に測定している。

食欲不振に関連する症状の評価は、がん患者の栄養アセスメントツールとして開発されたPG-SGA(Patient-Generated Subjective Global Assessment)ワークシート1の栄養状態に関する質問票を用いている。体重に関しては、現在、1カ月前、6カ月前と2週間前の変化を評価している。日常生活

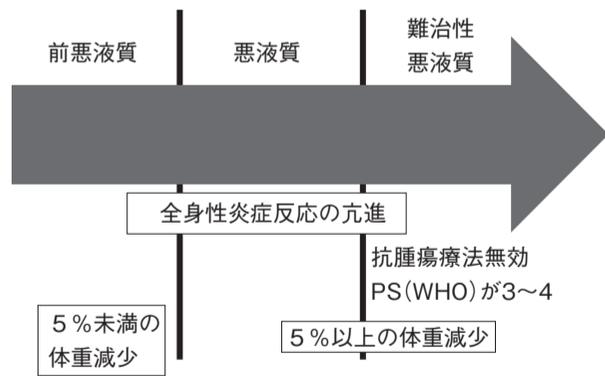


図1 悪液質の病期分類

難治性悪液質ではすべての治療に抵抗性となり、予後の改善は期待できない。

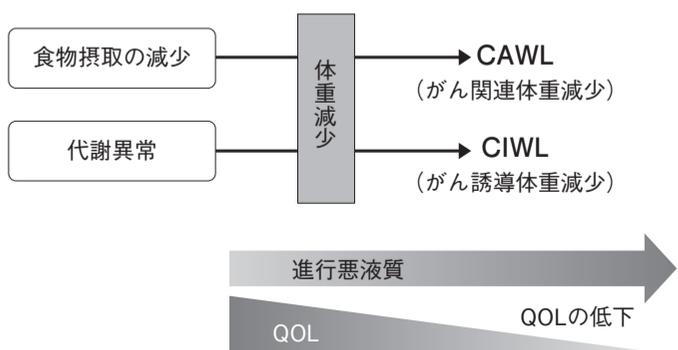


図2 がん悪液質の原因：がんによる体重減少

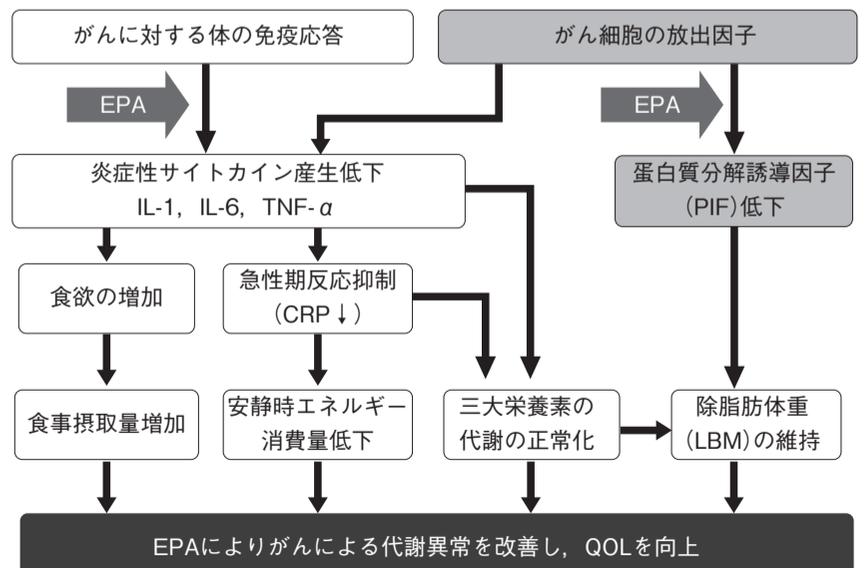


図3 がん患者の栄養管理：EPAの作用機序

EPAが炎症性サイトカインの産生を抑制しPIFの放出を制御(岡田祐二ほか：体重変化に対する戦略-EPAの効果, 臨床栄養 120(7): 885, 2012より)

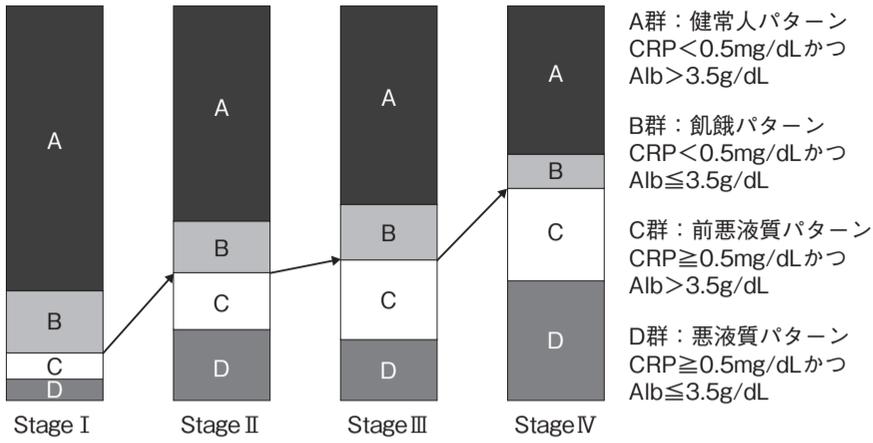


図4 各臨床病期における栄養障害の出現頻度¹⁵⁾

前悪液質/悪液質はStage I の段階ですでに10%程度出現している。
 飢餓パターンの各臨床病期における出現頻度はほぼ一定である。

活については、過去1カ月間の生活・活動におけるパフォーマンス・ステータス(PS)を評価している。食事摂取量については、普段と比べて過去1カ月間の食事摂取量を、変わらない、普段より多い、普段より少ないという項目とともに、食事形態を含めた事項を評価している。身体症状については、がん関連体重減少に関する食欲不振要因の項目評価を用いている¹¹⁾。

炎症の存在の評価については、IL-6など炎症性サイトカインを測定するのがよいが、一般臨床ではCRP(C反応性蛋白, C-reactive protein)の測定で代用する。CRP値が0.5mg/dL以上であれば炎症があると考え¹²⁾。

これら栄養評価に重要となる体重減少をはじめ、がん悪液質に付随する症状を評価することで適切な栄養管理が実現できている。

3. 栄養療法を必要とするタイミングの評価: GPSの活用

GPS(Glasgow prognostic Score)とは、McMillanらが提唱したがんの病期に依存しない独立した予後因子であり、CRPとアルブミンによってスコア化され悪液質患者をスクリーニングすることができる¹³⁾。この概念を、三木らが日本で適応しやすく変更したものがmodified GPSである¹⁴⁾。すなわち栄養指標となるアルブミンが3.5g/dL以下に低下し、かつ、炎症指標のCRPが0.5mg/dL以上に上昇している場合、

がんの進行度とは独立して予後不良であり、悪液質パターン(D群)とするものである。

図4は日本人大腸がん患者300人を対象として各病期におけるA~D群の分布を示したものであるが、比較的早期がんにおいても10%程度の患者に、前悪液質群(C群)、悪液質群(D群)が存在していた¹⁵⁾。一方、通常の下栄養を示す飢餓パターン(B群)はいずれの病期においても差がなく、D群とは異なりがんの進行とは関係のないCAWLであることが示唆された。

当院でも外来化学療法施行中の患者に対し、modified GPSで分類されたC群・D群の患者に対しEPA添加栄養機能食品を用いた栄養サポートを行い、対象患者の体重増加とともに骨格筋量およびPSの改善が認められている(図5)。

おわりに

がん患者のQOLは栄養状態と密接な関係があり、栄養状態の低下はがん患者のQOLのみならず予後にも大きな影響を及ぼす。これまで終末期の病態とされてきた悪液質の本態は、宿主-腫瘍相互作用で、がんおよび全身の免疫担当細胞が産生するサイトカイン、特にIL-6による全身性炎症反応がその本態であり、10%程度は臨床病期早期の段階から出現する。したがってがん患者に対しては、治療前、治療後、

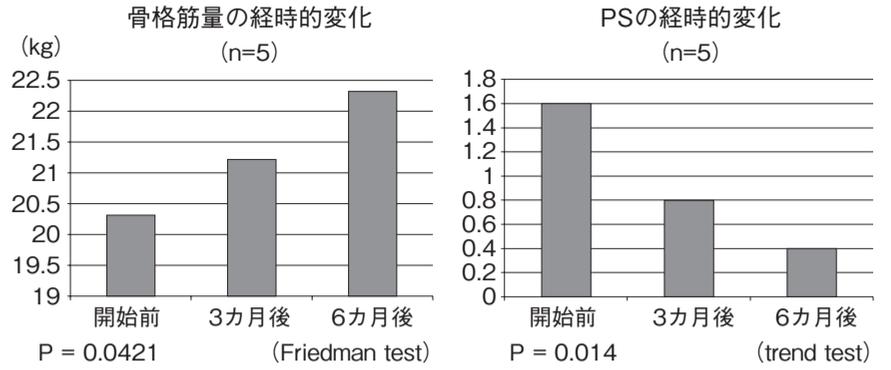


図5 EPA添加栄養機能食品による骨格筋量とPSの変化¹¹⁾

StageIV胃がん患者5例に対しEPA添加栄養機能食品(プロシユア[®])を1日1パック用いた栄養療法の結果、骨格筋量およびPSが改善した。

緩和期といずれにもがん悪液質を念頭においた栄養サポートが必要で、早期から炎症を抑制するEPA添加栄養機能食品を用いた免疫栄養療法を行うことにより、QOLの改善および、治療効果の長期維持が期待できる。

文献

- 1) Fearon KC: The 2011 ESPEN Arvid Wretling lecture: cancer cachexia: the potential impact of translational research on patient-focused outcomes. Clin Nutr 31: 577-582, 2012
- 2) Esper DH, et al: The cancer cachexia syndrome: a review of metabolic and clinical manifestations. Nutr Clin Pract 20: 369-376, 2005
- 3) Karlberg H, et al: Hypoalbuminemia in cancer. West J Med 136: 390-397, 1982
- 4) 寺邊政宏ほか: 消化器癌をめぐる栄養療法: 癌悪液質患者に対するIL-6標的栄養療法について. 消化器内科 52(6): 597-604, 2011
- 5) 赤水尚史: がん悪液質の病態. 静脈経腸栄養 23(4): 607-611, 2008
- 6) Emery PW, et al: Protein synthesis in muscle measured *in vivo* in cachectic patients with cancer. Br Med J (Clin Res Ed) 289: 584-586, 1984
- 7) Tisdale MJ: Cachexia in cancer patients. Nat Rev Cancer 2: 862-871, 2002
- 8) Skipworth RJ, et al: Pathophysiology of cancer cachexia: much more

than host-tumor interaction? Clin Nutr 26(6): 667-676, 2007

- 9) Fearon KC, et al: Effect of protein and energy dense N-3 fatty acid enriched oral supplement on loss of weight and lean tissue in cancer cachexia: a randomized double blind trial. Gut 52(10): 1479-1486, 2003
- 10) Tisdale MJ, et al: Inhibition of tumour-induced lipolysis *in vitro* and cachexia and tumour growth *in vivo* by eicosapentaenoic acid. Biochem Pharmacol 41(1): 103-107, 1991
- 11) 岡本京子ほか: 治療抵抗性がみられる時期の栄養評価の重要性. 臨床看護 38(14): 1946-1952, 2012
- 12) 三木誓雄ほか: 癌治療における外科代謝栄養学のdirect evidenceの確立を目指して. 外科と代謝・栄養 45(2): 81-84, 2001
- 13) Forrest LM, et al: Evaluation of cumulative prognostic scores based on the systemic inflammatory response in patients with inoperable non-small-cell lung cancer. Br J Cancer 89(6): 1028-1030, 2003
- 14) Koike Y, et al: Preoperative C-reactive protein as a prognostic and therapeutic marker for colorectal cancer. J Surg Oncol 98(7): 504, 2008
- 15) 三木誓雄ほか: 癌悪液質に対するIL-6をターゲットとした免疫栄養療法の腫瘍学的意義. 肝と膵 32(2): 165-170, 2011